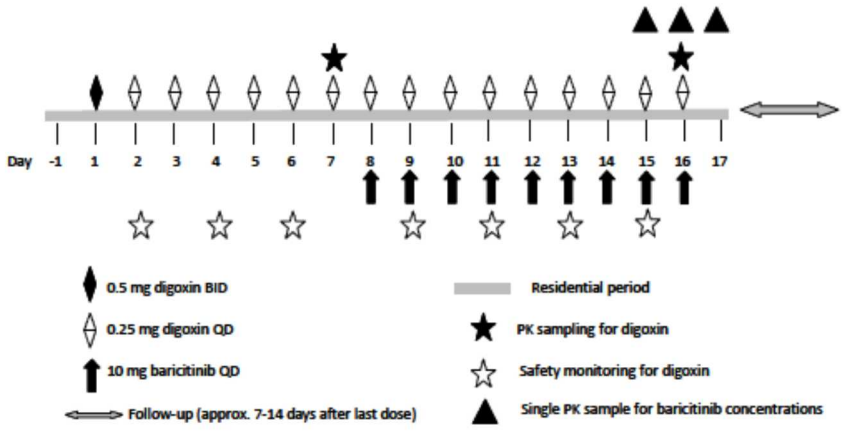
2.7.6.2.18 I4V-MC-JAGL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.9 項）

2.7.6.2.18.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者でのジゴキシンの薬物動態に及ぼす baricitinib 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 5 月 20 日～2013 年 8 月 18 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康被験者でのジゴキシンの血清中薬物動態に及ぼすbaricitinibの影響を検討する 副次目的： • 健康被験者でのジゴキシンの尿中薬物動態に及ぼすbaricitinibの影響を検討する • 健康被験者にbaricitinibをジゴキシンと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、健康被験者を対象とした非盲検、固定シークエンス試験であった。Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を 1 日 2 回負荷投与し、Day 2～7 にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回 6 日間投与した。その後、Day 8～16 にジゴキシン 0.25 mg 及び baricitinib 10 mg を 1 日 1 回 9 日間併用投与した。試験デザインを図 2.7.6.2.18-1 に示す。  Abbreviations: BID = twice daily; PK = pharmacokinetics; QD = once daily. 図 2.7.6.2.18-1. 試験デザイン（JAGL 試験） （JAGL CSR Figure JAGL.5.1.）
被験者数	計画：試験完了例として 22 例を確保するため、28 例 割付及び投与（1 回以上）：28 例 完了：28 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 の健康な男性又は女性
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 8～16 に 1 日 1 回経口投与。 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 1 日 2 回経口投与。その後、ジゴキシン 0.25 mg（0.25 mg 錠 1 錠）を

	Day 2～16 に 1 日 1 回経口投与。 Day 1 のジゴキシンの 2 回目の投与（夕方）を除き、少なくとも 8 時間の絶食後の朝に baricitinib 及び／又はジゴキシンを投与された。
投与期間	Baricitinib 10 mg：9 日間（Day 8～16） ジゴキシン 0.5 mg：1 日間（Day 1） 0.25 mg：15 日間（Day 2～16）
評価項目	＜生体試料分析＞ 血清中及び尿中のジゴキシンは、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。 ＜薬物動態＞ Day 7 及び 16 に、血清中ジゴキシン濃度測定のため、投与前及び投与 24 時間後まで静脈血検体を採取した。さらに、血漿中 baricitinib 濃度測定のため、Day 15 及び 16 の投与前、並びに Day 16 の投与 24 時間後に静脈血検体を採取した。 ジゴキシンの腎クリアランスの算出のため、Day 7 及び 16 の投与 24 時間後まで蓄尿を行った。各 24 時間蓄尿検体からジゴキシン濃度を算出した。ジゴキシン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、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、及び投与間隔における血清中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{τ}）とした。その他のパラメータは、見かけのクリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CLr）、及び投与間隔における未変化体の尿中排泄量（Ae_{τ}）とした。Ae_{τ}は、尿中ジゴキシン濃度にその投与間隔の尿量を乗じて算出した。CLr は、Ae_{τ}を AUC_{τ}で除して算出した。 ＜安全性＞ 安全性は、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査値、ジゴキシンの安全濃度、及び医師の診察によって評価した。
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。 対数変換したジゴキシンの AUC_{τ}、C_{max} 及び CLr 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（ジゴキシン単独投与時又は baricitinib 併用投与時）を固定効果、被験者を変量効果とした。Baricitinib 併用投与時（試験）とジゴキシン単独投与時（標準）の最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。ジゴキシンの t_{max} は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。Baricitinib 併用投与時とジゴキシン単独投与時の差の中央値とその 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。 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。血清中ジゴキシン濃度及び心電図のデータを一覧表にした。

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳

同意取得した全 28 例が治験実施計画書に従い、試験を完了した。

2.7.6.2.18.2.2 被験者背景

年齢が 21～60 歳の健康な男性 28 例から同意を取得した。被験者背景を表 2.7.6.2.18-1 に示す。

表 2.7.6.2.18-1 . 被験者背景（JAGL 試験）

		Overall (N = 28)
Age (years)	Mean	33.4
	SD	11.3
	Range	21-60
Sex [number (%)]	Male	28 (100.0%)
Race [number (%)]	Asian	1 (3.6%)
	White	24 (85.7%)
	Multiple	3 (10.7%)
Weight (kg)	Mean	77.10
	SD	9.43
	Range	60.3-97.2
Height (cm)	Mean	179.29
	SD	5.91
	Range	166.0-193.0
BMI (kg/m^2)	Mean	23.97
	SD	2.55
	Range	18.9-28.1

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

2.7.6.2.18.2.3 薬物動態

Day 15 及び 16 の投与前、並びに Day 16 の投与 24 時間後に認められた baricitinib の血漿中トラフ濃度の平均値は同程度であり、約 4.8～5.8 ng/mL の範囲であった。

ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回単独又は baricitinib 10 mg と 1 日 1 回併用投与したときの投与間隔における血清中ジゴキシン濃度［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 2.7.6.2.18-2 及び表 2.7.6.2.18-2 に、薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2.18-3 及び表 2.7.6.2.18-4 に示す。

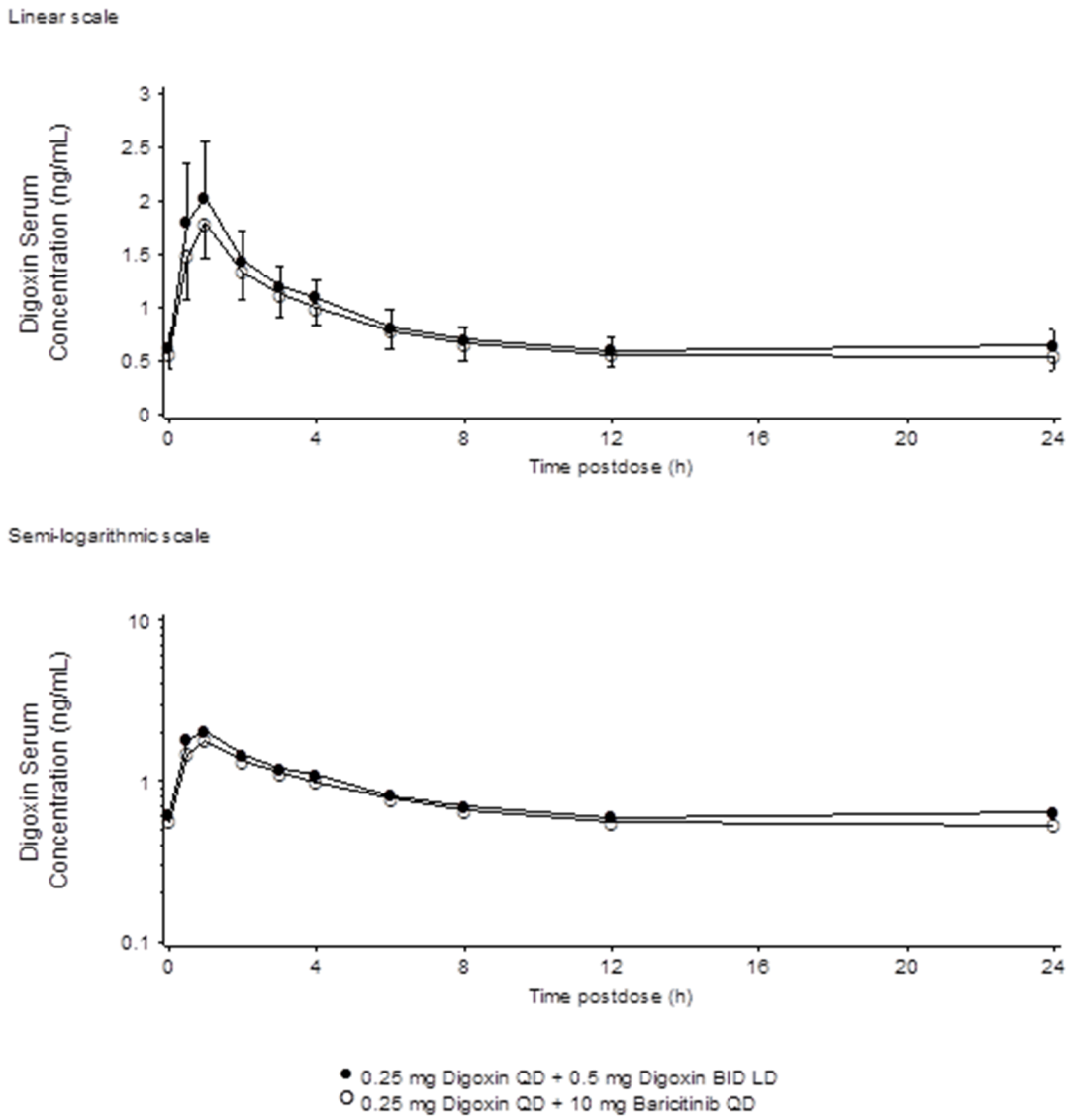
血清中ジゴキシン濃度推移（平均値）は、ジゴキシン単独投与時と baricitinib 併用投与時で同様であった。約半数（14 例）の被験者では、ジゴキシン単独投与時又は

baricitinib 併用投与時のいずれか又は両方で、投与 12 時間後と比べて、投与 24 時間後の血清中ジゴキシン濃度のわずかな上昇が認められた。

AUC_{τ}及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時と比べて baricitinib 併用投与時で約 10%低かったが、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。CL/F の幾何平均値も、ジゴキシン単独投与時と baricitinib 併用投与時で同程度であった。

尿検体を採取し、Ae_{τ}及び CL_r を算出した。Ae_{τ}及び CL_r の幾何平均値は、ジゴキシン単独投与時と baricitinib 併用投与時で同程度であった。CL_r の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含み、投与によって統計学的有意差がないことが示された。

ジゴキシン単独投与時と baricitinib 併用投与時で、ジゴキシンの t_{max} の差の中央値の 90%信頼区間は 0 を含み、投与によって統計学的有意差がないことが示された。



Abbreviations: BID = twice daily; LD = loading dose; QD = once daily.
（JAGL CSR Figure JAGL.7.1.）

図 2.7.6.2.18-2. ジゴキシンを単独又は baricitinib と併用投与したときの投与間隔における血清中ジゴキシン濃度推移

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）
（JAGL 試験）

表 2.7.6.2.18-2. ジゴキシンを単独又は baricitinib と併用投与したときの
ジゴキシンの薬物動態パラメータ（JAGL 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Digoxin Only (N = 28)	Digoxin + Baricitinib (N = 28)
C_{max} (ng/mL)	2.04 (23)	1.80 (20)
AUC_τ (ng·h/mL)[a]	18.7 (18)	16.8 (20)
t_{max} (h)[b]	1.00 (0.50-2.00)	1.00 (0.42-2.00)
CL/F (L/h)	13.4 (18)	14.9 (20)
CL_r (L/h)	9.46 (20)	9.20 (18)
Ae_τ[a] (mg)	0.177 (18)	0.155 (22)

Abbreviations: Ae_τ = amount of drug excreted unchanged during 1 dosing interval; AUC_τ = area under the concentration versus time curve (AUC) during 1 dosing interval; 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_{max} = time of C_{max}.

[a] The dosing interval τ is 24 hours for digoxin. However, AUC from zero to 23.83 hours postdose was used for the calculation of AUC_τ and the derivation of CL/F, Ae_τ, and CL_r because, due to variations in the actual sampling time, this was the latest time point at which all subjects had digoxin concentration data available in both study periods.

[b] Median (range).

（JAGL CSR Table JAGL.7.1.）

表 2.7.6.2.18-3. ジゴキシンを単独又は baricitinib と併用投与したときの
ジゴキシンの AUC_τ、CLr 及び C_{max} の比較（JAGL 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Digoxin + Baricitinib: Digoxin Only) (90% CI)
AUC_τ [a]	Digoxin Only	28	18.7	
(ng·h/mL)	Digoxin + Baricitinib	28	16.8	0.900 (0.866, 0.935)
CL_r	Digoxin Only	28	9.46	
(L/h)	Digoxin + Baricitinib	28	9.20	0.973 (0.928, 1.02)
C_{max}	Digoxin Only	28	2.04	
(ng/mL)	Digoxin + Baricitinib	28	1.80	0.882 (0.819, 0.950)

Abbreviations: AUC_τ = area under the concentration versus time curve (AUC) during 1 dosing interval; CI = confidence interval; CL_r = renal clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

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

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

（JAGL CSR Table JAGL.7.2.）

表 2.7.6.2.18-4. ジゴキシンを単独又は baricitinib と併用投与したときの
ジゴキシンの t_{max} の比較（JAGL 試験）

Parameter	Treatment	N	Medians	Median Difference (Digoxin + Baricitinib – Digoxin Only) (90% CI)	P-value
t_{max} (h)	Digoxin Only	28	1.00		
	Digoxin + Baricitinib	28	1.00	0 (0, 0)	0.726

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.
（JAGL CSR Table JAGL.7.3.）

2.7.6.2.18.2.4 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。

2.7.6.2.18.2.4.1 有害事象

本試験中に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.2.18-5 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 2.7.6.2.18-6 に示す。

試験期間中に、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有害事象が 7 例で 10 件報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数は、ジゴキシン単独投与時と baricitinib 併用投与時で同程度であった。各投与時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種類に、特筆すべき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、ジゴキシン単独投与後に中等度の有害事象（頭痛）が 1 件報告された。

表 2.7.6.2.18-5. 有害事象の要約（JAGL 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*	
Digoxin Only	28	12 [42.9%]	Mild	16	5 [17.9%]	Mild	5
			Moderate	2		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	18		Total	6
Digoxin + Baricitinib	28	11 [39.3%]	Mild	13	4 [14.3%]	Mild	4
			Moderate	1		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	14		Total	4
All	28	17 [60.7%]	Mild	29	7 [25.0%]	Mild	9
			Moderate	3		Moderate	1
			Severe	0		Severe	0
			Total	32		Total	10

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

表 2.7.6.2.18-6. 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（JAGL 試験）

	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]		
MedDRA Preferred Term	Digoxin Only (N = 28)	Digoxin + Baricitinib (N = 28)	All (N = 28)
Diarrhoea（下痢）	1 [1]	2 [2]	3 [3]
Fatigue（疲労）	1 [1]	1 [1]	2 [2]
Headache（頭痛）	2 [2]	--	2 [2]
Dizziness（浮動性めまい）	1 [1]	--	1 [1]
Feeling abnormal（異常感）	--	1 [1]	1 [1]
Sneezing（くしゃみ）	1 [1]	--	1 [1]
Overall total	6 [5]	4 [4]	10 [7]

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.
（JAGL CSR Table JAGL.8.2.）

2.7.6.2.18.2.4.2 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。

2.7.6.2.18.2.4.3 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。

2.7.6.2.18.2.4.4 臨床検査値

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、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断された変化はなかった。

ジゴキシン 0.25 mg と baricitinib 10 mg の 1 日 1 回併用投与後に、総ビリルビン値（平均値）がわずかに増加し、Day 17 にピークに達した（15.6 μmol/L）。4 例で Day 17 の総ビリルビン値が基準範囲（5～21 μmol/L）上限を上回り、うち 2 例は Day 12 の値も基準範囲を超えていた。総ビリルビン値の最高値は 35 μmol/L であり、Day 17 に 1 例で認められた。追跡調査までに、4 例中 2 例で総ビリルビン値が基準範囲内に回復した。総ビリルビン値の増加に、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断されたものはなく、その他の生化学的検査、血液学的検査及び尿検査のパラメータにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.4.5 バイタルサイン

試験期間中の各被験者の臥位脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の値に、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.18.2.4.6 心電図

試験期間中の各被験者の心電図に、治験担当医師によって臨床的に重要であると判断された変化はなかった。

2.7.6.2.18.3 結論

- ジゴキシンと baricitinib を 1 日 1 回併用投与したときのジゴキシンの全身曝露量（AUC_{τ}及び C_{max}）は、ジゴキシンを 1 日 1 回単独投与したときと同程度であった。AUC_{τ}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 の範囲内であり、baricitinib がジゴキシンの全身曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。
- ジゴキシンと baricitinib を 1 日 1 回併用投与したときのジゴキシンの尿中薬物動態パラメータ（CL_r及び Ae_{τ}）は、ジゴキシンを 1 日 1 回単独投与したときと同程度であった。CLr の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含み、baricitinib がジゴキシンの尿中排泄に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。
- ジゴキシン 0.5 mg を 1 日 2 回負荷投与後にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回 6 日間単独投与し、その後に baricitinib 10 mg をジゴキシン 0.25 mg と 1 日 1 回 9 日間併用投与したとき、総ビリルビン値（平均値）のわずかな増加が見られたが臨床的に重要であると判断されたものはなく、忍容性は良好であった。

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）

2.7.6.2.19.1 試験方法

項 目	内 容
標題	健康被験者を対象としたプラセボ対照、baticitinib 単回投与、用量漸増試験（パート A）、及び心電図 QT 間隔に対する baricitinib 単回投与の影響を検討するプラセボ及び陽性対照試験（パート B）
実施医療機関数及び実施国	1 施設（米国）
試験実施期間	2012 年 2 月 17 日～2013 年 5 月 7 日
開発の相	第 I 相
目的	＜Part A＞ 主要目的： Baricitinib 20、30及び40 mgを単回投与したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する ＜Part B＞ 主要目的： 健康被験者に臨床用量を超える投与量のbaricitinibを単回投与したとき、12誘導心電図の心拍数で補正したQT間隔（QTc間隔）のベースラインからの平均変化量がプラセボと差がないことを検証する（baricitinibのQTc間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する片側95%信頼区間の上限が10 msecを下回る）。 副次目的： • QT間隔の変化量と血漿中baricitinib濃度の関係を評価する • 臨床用量を超える投与量のbaricitinibを投与したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する
試験デザイン	Part A： Part A は、Part B で用いる臨床用量を超える安全な baricitinib の投与量を決定する、無作為化、プラセボ対照、評価者及び被験者盲検、不完全ブロッククロスオーバー、単回投与、用量漸増試験であった。投与シークエンス及び漸増投与法を表 2.7.6.2.19-1 に示す。 **表 2.7.6.2.19-1. 投与シークエンス及び漸増投与法** **（Part A：JADO 試験）** **Sequence / Period 1 / Period 2 / Period 3** 1 / Placebo / Baricitinib 30 mg / Baricitinib 40 mg 2 / Baricitinib 20 mg / Baricitinib 30 mg / Placebo 3 / Baricitinib 20 mg / Placebo / Baricitinib 40 mg （JADO CSR amendment Table JADO.5.1.） 被験者はいずれの投与期も、投与前日（Day −1）に実施医療機関に入院し、Day 3 の評価完了後に退院した。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 3 日以上とした。最終投与から 7 日間経過観察した。 Part B： Part B は約 60 例の健康被験者を対象に、QTc 間隔に対する、臨床用量を超える投与量の baricitinib 単回投与の影響を評価する、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試

<table>
<tr><td></td><td>験であった。評価者及び被験者に対して、baricitinib 及びプラセボは盲検、モキシフロキサシンは非盲検とした。心電図中央判定者は、治験薬、評価時点及び被験者を特定できないように盲検化された。投与シークエンスを表 2.7.6.2.19-2 に示す。

表 2.7.6.2.19-2. 投与シークエンス（Part B：JADO 試験）

<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th>Period 3</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>4</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>5</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td></tr>
</table>
A = Baricitinib 40 mg; B = Placebo; C = Moxifloxacin 400 mg
（JADO CSR amendment Table JADO.5.2.）

被験者は、第 1 期は Day −2 に、第 2 期及び第 3 期は Day −1 に実施医療機関に入院し、いずれの投与期でも、Day 3 の評価完了後、退院した。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 3 日以上とした。最終投与から 7 日間経過観察した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画：
Part A：9 例、Part B：約 60 例
割付：
Part A：9 例、Part B：53 例
投与（1 回以上）：
Part A：9 例、Part B：53 例
完了：
Part A：8 例、Part B：52 例</td></tr>
<tr><td>主な選択／除外基準</td><td>スクリーニング時の年齢が 18～65 歳、体格指数（Body Mass Index：BMI）が 18.5～30 kg/m^2 の健康な男性及び女性。12 誘導心電図に異常が認められる、被験者の既往又は家族歴に QT 延長症候群がある、家族歴に突然死がある、又はスクリーニング前 1 年以内の既往歴に原因不明の失神がある被験者は本試験から除外した。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>Part A：
Baricitinib 20、30 又は 40 mg を単回経口投与
大きさ及び外観を baricitinib と一致させたプラセボを単回経口投与

Part B：
Baricitinib 40 mg を単回経口投与
大きさ及び外観を baricitinib と一致させたプラセボを単回経口投与
陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

被験者は、Day −1 から一晩の絶食後に治験薬を投与された。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>Part A（3 期）
Baricitinib：2 回（3 期のうち、2 期の Day 1 に異なる用量の baricitinib を投与）
プラセボ：1 回（3 期のうち、1 期の Day 1）</td></tr>
</table>

	Part B（3 期） Baricitinib：1 回（3 期のうち、1 期の Day 1） プラセボ：1 回（3 期のうち、1 期の Day 1） モキシフロキサシン：1 回（3 期のうち、1 期の Day 1）
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。モキシフロキサシンの測定のため、血漿検体を採取したが、モキシフロキサシンの QT 解析結果に基づき、これらの検体を解析しなかった。 ＜薬物動態＞ 薬物動態パラメータとして、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［$AUC(0-t_{last})$］、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［$AUC(0-\infty)$］、外挿した $AUC(0-\infty)$の割合、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)］、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）を算出した。 ＜QT/QTc 間隔＞ Part B では、デジタル 12 誘導ホルター心電図を用いて、心電図をモニタリングした。心電図中央判定機関によって、各評価時点でホルター心電図の記録から 4 回繰り返して記録した心電図結果を抽出した。QT 評価のためのベースラインは、各投与期の Day 1 の投与前の結果とした。1 名の判定者が 1 名の被験者から抽出されたすべての心電図を読影した。心電図中央判定機関の判定結果をデータ解析及び報告書作成のために用いた。 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び併用薬
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、ノンコンパートメント法を用いて、記述統計量を算出した。要約統計量には、幾何平均値、幾何変動係数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び被験者数を含めた。 ＜QT/QTc 間隔＞ QT 解析には、安全性解析対象集団を用いた。 統計解析前に、心拍数で補正した QT 値（QTc）を被験者ごとの補正（QTcI）、被験者集団で補正（QTcP）及び Fridericia 法による補正（QTcF）により算出した。 • 被験者ごとに補正した QT 間隔（QTcI）：$QTcI=QT/RR^{\beta}$ とする。β は被験者固有の修正項で、各被験者の第 1 期 Day−1 及び各投与期の Day 1 投与前の QT 及び RR 値に、対数線形モデル $\ln QT = \alpha + \beta * \ln RR$ をあてはめて計算した。 • 被験者集団で補正した QT 間隔（QTcP）：$QTcP=QT/RR^{\beta}$ とする。β は被験者集団における修正項で、全被験者の第 1 期 Day −1 及び各投与期の Day 1 投与前の QT 及び RR 値に、対数線形モデル $\ln QT = \alpha + \beta * \ln RR$ をあてはめて計算した。

	RR 間隔に対する QTc 間隔の回帰直線の傾きが最も 0 に近くなった QTc 間隔を解析に用いた。その他の補正方法で算出した QTc 間隔は副次的に解析に用いた。主要な統計解析は、治験薬投与 1、1.5、2、3、4、6、12 及び 24 時間後における、QTc 間隔に対する baricitinib の影響をプラセボと比較することであった。解析には、線形混合効果分散分析モデルを用いた。このモデルはベースライン QTc 値を共変量とし、投与（baricitinib 又はプラセボ）、時間（投与後 1、1.5、2、3、4、6、12 及び 24 時間）、投与期、投与シークエンス、及び時間と投与の交互作用を固定効果、被験者及び被験者と投与期の交互作用を変量効果とした。各被験者の各評価時点において繰り返し測定された QTc 間隔の平均値を算出した。 このモデルを用いて、治験薬投与後の各時点について、baricitinib とプラセボの時間を一致させた QTc 間隔の最小二乗平均値の差及びその両側 90%信頼区間を算出した。いずれの評価時点でも、baricitinib とプラセボの最小二乗平均値の差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間と同等）の上限が 10 msec 未満であれば、QT/QTc 評価試験が陰性と結論付け、それ以外の結果であれば QT/QTc 評価試験が陽性と結論付けた。 本試験での分析感度は、前述したモデルと同様のモデルを用いて、モキシフロキサシンの QTc 間隔に対する影響をプラセボと比較し確認した。本解析では、治験薬投与 1、2 及び 4 時間後の心電図を用いた。少なくとも 1 つの評価時点において、モキシフロキサシンとプラセボを投与したときの QTc 間隔の最小二乗平均値の差の両側 90%信頼区間の下限が 5 msec 以上となったとき、分析感度が適切であると判断した。 ＜安全性＞ 治験薬又はプラセボを少なくとも 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。有害事象を治験薬、重症度、治験薬との因果関係別に示した。有害事象の発現頻度を、治験薬、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。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を、要約表及び頻度表で示した。臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図等のその他の安全性データは、要約及び一覧表にした。

2.7.6.2.19.2 試験成績

2.7.6.2.19.2.1 被験者の内訳

Part A では、同意取得した全 9 例が無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回は治験薬を投与された。9 例中 8 例が試験を完了し、1 例は第 1 期の Day 1 での baricitinib 20 mg 単回投与 2 時間後に被験者の判断により試験を中止した。

Part B では、同意取得した全 53 例が無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回は治験薬を投与された。53 例中 52 例が試験を完了し、1 例は第 2 期のモキシフロキサシン 400 mg 単回投与後に有害事象（陰部ヘルペス）のため、試験を中止した。

2.7.6.2.19.2.2 被験者背景

Part A 及び B の被験者背景をそれぞれ表 2.7.6.2.19-3 及び表 2.7.6.2.19-4 に示す。

Part A 及び B には、それぞれ年齢が 20～65 歳の 9 例（男性 5 例、女性 4 例）及び 20～63 歳の 53 例（男性 43 例、女性 10 例）が参加した。

表 2.7.6.2.19-3. 被験者背景（Part A：JADO 試験）

		Overall (N=9)
Age (years)	Mean	45.9
	SD	15.4
	Range	20 – 65
Sex number (%)	Male	5 (55.6%)
	Female	4 (44.4%)
Race number (%)	Black or African American	1 (11.1%)
	White	8 (88.9%)
Weight (kg)	Mean	71.24
	SD	12.92
	Range	47.5 – 89.1
Height (cm)	Mean	170.09
	SD	11.19
	Range	154.9 – 185.4
BMI (kg/m^2)	Mean	24.52
	SD	3.24
	Range	19.7 – 29.2

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

表 2.7.6.2.19-4. 被験者背景（Part B：JADO 試験）

		Overall (N=53)
Age (years)	Mean	39.9
	SD	11.3
	Range	20 – 63
Sex number (%)	Male	43 (81.1%)
	Female	10 (18.9%)
Race number (%)	Black or African American	12 (22.6%)
	White	39 (73.6%)
	Multiple	2 (3.8%)
Weight (kg)	Mean	76.60
	SD	9.64
	Range	55.0 – 102.5
Height (cm)	Mean	171.97
	SD	8.90
	Range	153.7 – 188.2
BMI (kg/m^2)	Mean	25.84
	SD	2.01
	Range	21.2 – 29.9

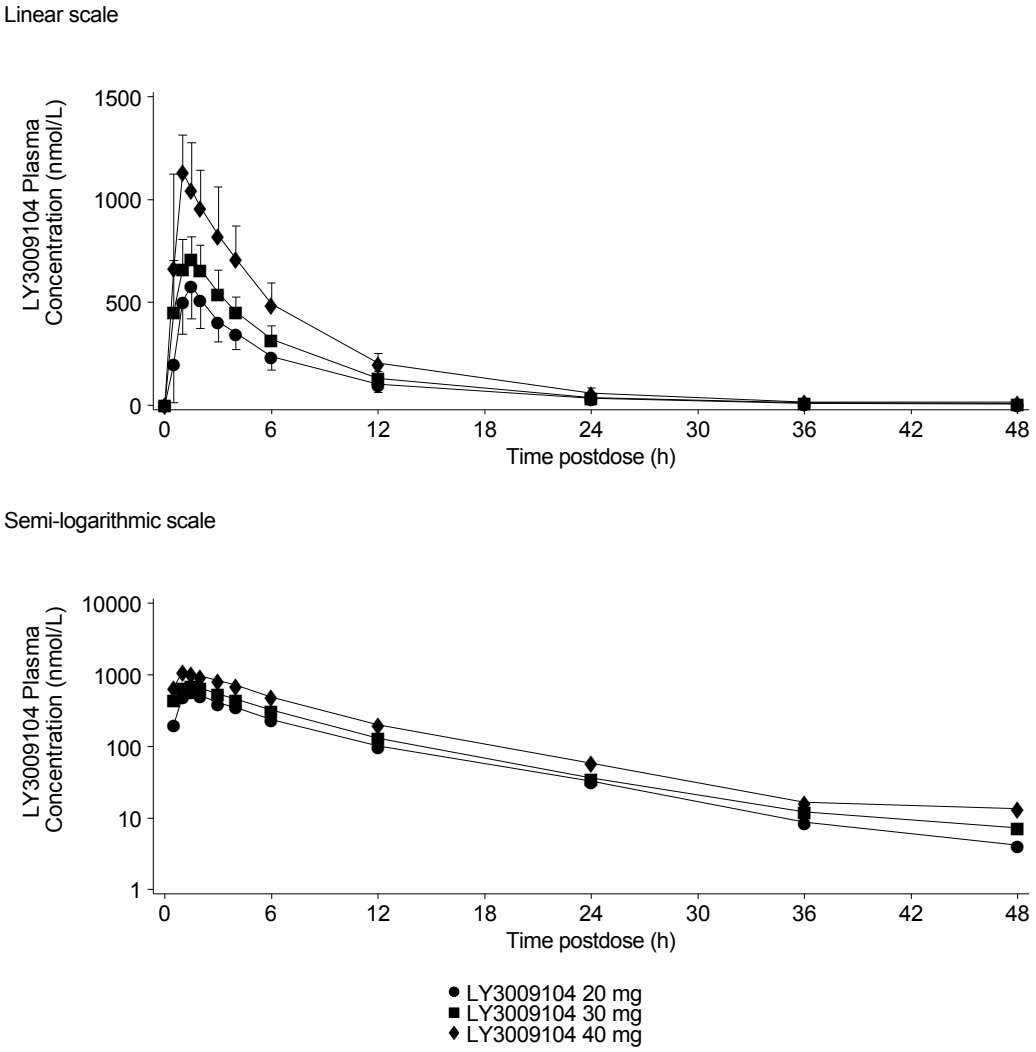
Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
（JADO CSR amendment Table JADO.6.2.）

2.7.6.2.19.2.3 薬物動態

2.7.6.2.19.2.3.1 Part A

Baricitinib 20、30 及び 40 mg を単回投与後の血漿中 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（Part B の結果を含む）を図 2.7.6.2.19-1 及び表 2.7.6.2.19-5 に示す。

いずれの投与量でも baricitinib は速やかに吸収された。空腹時での血漿中 baricitinib 濃度の t_{max}（中央値）は 1.00～1.25 時間であり、各投与量（baricitinib 20～40 mg）で同程度であった。また、終末相の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 8.51～9.82 時間であり、各被験者では 5.59～13.1 時間の範囲であり、各投与量で同程度であった。CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F においても、各投与量で同程度であった。Part A の被験者 9 例からの結果であるが、baricitinib の曝露量［AUC(0−∞)及び C_{max}］は、20～40 mg の投与量範囲でほぼ投与量に比例して増加した。



Note; LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.19-1. Baricitinib 20、30 及び 40 mg を単回投与後の血漿中 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）
（Part A：JADO 試験）

（JADO CSR amendment Figure JADO.7.1.）

表 2.7.6.2.19-5. Baricitinib 20、30 及び 40 mg を単回投与後の血漿中 baricitinib の薬物動態パラメータ（JADO 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
	Part A			Part B
Parameter	LY3009104 20 mg (N=5)[a]	LY3009104 30 mg (N=6)	LY3009104 40 mg (N=5)	LY3009104 40 mg (N=53)
C_{max} (nmol/L)	578 (28)	734 (14)	1270 (13)	741 (33)
AUC(0-∞) (h·nmol/L)	3960 (27)	5480 (19)	8490 (14)	6440 (26)
AUC(0-24) (h·nmol/L)	3640 (27)	5020 (18)	7780 (14)	5850 (26)
AUC(0-t_{last}) (h·nmol/L)	3910 (28)	5390 (18)	8340 (14)	6350 (26)
t_{max} (h)[b]	1.25 (1.00-1.50)	1.25 (0.50-1.50)	1.00 (0.50-1.50)	1.10 (0.50-4.10)
$t_{1/2}$ (h)[c]	8.51 (5.89-10.4)	9.82 (8.02-11.5)	9.15 (5.59-13.1)	8.13 (5.12-14.3)
CL/F (L/h)	13.6 (27)	14.7 (19)	12.7 (14)	16.7 (26)
V_z/F (L)	167 (47)	209 (19)	167 (44)	196 (35)
V_{ss}/F (L)	126 (24)	136 (19)	118 (22)	164 (30)

Abbreviation: 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-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-24) = area under the concentration versus time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV% = coefficient of variation; LY3009104 = Baricitinib; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; $t_{½}$ = half-life associated with the terminal rate constant; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] N = 6 for C_{max} and t_{max}

[b] Median (range)

[c] Geometric mean (range)

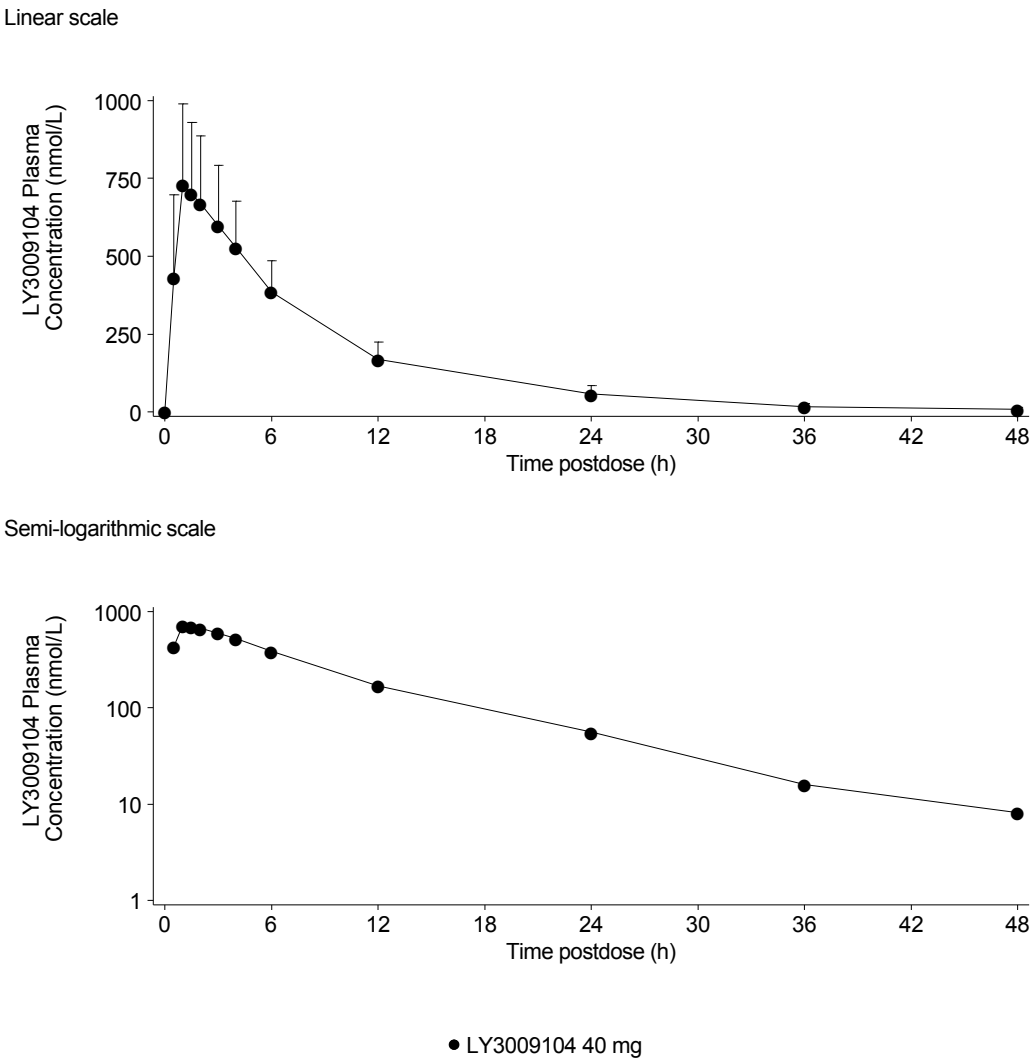
（JADO CSR amendment Table JADO.7.1.）

2.7.6.2.19.2.3.2 Part B

Part A の薬物動態プロファイル（第 2.7.6.2.19.2.3.1 項）及び安全性の結果（第 2.7.6.2.19.2.6 項）から、Part B では、臨床用量を超える投与量として baricitinib 40 mg を選択した。

Baricitinib 40 mg を単回投与後の血漿中 baricitinib 濃度（線形目盛：平均値 + 標準偏差、片対数目盛：平均値）推移及び薬物動態パラメータ（Part A の結果を含む）を図 2.7.6.2.19-2 及び表 2.7.6.2.19-5 に示す。

Baricitinib は投与後速やかに吸収された。空腹時での t_{max}（中央値）は 1.10 時間であり、Part A での各投与量の t_{max} と同程度であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 8.13 時間、各被験者の範囲は 5.12～14.3 時間であり、Part A での各投与量の $t_{1/2}$ と同程度であった。Baricitinib 40 mg 単回投与後の CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F は、Part A と比べて Part B でわずかに高かった。CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F の変動係数は V_z/F が Part A 及び B でそれぞれ 44%及び 35%であったことを除き、いずれも 30%以下と低かった。Baricitinib の AUC(0–∞)及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 6440 h•nmol/L 及び 741 nmol/L であった。



Note; LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.19-2. Baricitinib 40 mg を単回投与後の血漿中 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）
（Part B：JADO 試験）

（JADO CSR amendment Figure JADO.7.2.）

2.7.6.2.19.2.4 薬力学的特性

2.7.6.2.19.2.4.1 Baricitinib の QTc 解析

主要な QTc 補正方法を決定するため、使用可能なすべてのデータを用いて RR 間隔（心拍数）と 3 つの方法で補正した QTc 間隔の線形回帰分析を実施した。その結果、RR 間隔（心拍数）に対する QTc 間隔の傾きは、QTcP、QTcI 及び QTcF 間隔で、それぞれ −0.00200、0.01117 及び 0.02475 であり、QTcP 間隔の傾きが最も 0 に近かったため、QTcP 間隔を本試験の主要評価項目に用いた。

Baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTcP 間隔の変化量（最小二乗平均値）の比較を表 2.7.6.2.19-6 に示す。

主解析である QTcP 間隔のベースラインからの変化量に関して、baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時の差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間と同等）の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満（範囲：1.10～3.69 msec）であり、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価のガイドライン（ICH E14 ガイドライン）で臨床上重要と設定された下限値未満であった。なお、副次的に解析した QTcI 及び QTcF 間隔も同様に、baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であった。

表 2.7.6.2.19-6. Baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTcP 間隔の変化量（最小二乗平均値）の比較
（ベースラインの QTcP を共変量とした共分散分析モデル）（JADO 試験）

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

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

モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTcP 間隔の変化量（最小二乗平均値）の比較を表 2.7.6.2.19-7 に示す。

QTcP 間隔のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、いずれの評価時点でもプラセボ投与時と比べてモキシフロキサシン投与時で大きかった（最小二乗平均値の差：11.0～12.3 msec）。モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcP 間隔のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間の下限が、いずれの評価時点でも 5 msec を超えており、本試験での分析感度が確立された。副次的に解析した QTcI 及び QTcF 間隔も同様の結果であった。

表 2.7.6.2.19-7. モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTcP 間隔の変化量（最小二乗平均値）の比較（ベースラインの QTcP を共変量とした共分散分析モデル）（JADO 試験）

Time Postdose (h)	Treatment	Number of Subjects	Least-Squares Mean Change in Interval	Least-Squares Mean Difference (LY3009104 – Placebo) of Change in QTcP (90% Confidence Interval)
1 h	Placebo	52	-2.55	12.3 (10.0, 14.5)
	Moxifloxacin 400 mg	53	9.71	
2 h	Placebo	52	-1.44	11.0 (8.74, 13.3)
	Moxifloxacin 400 mg	53	9.57	
4 h	Placebo	52	-1.31	11.1 (8.87, 13.4)
	Moxifloxacin 400 mg	53	9.82	

LY3009104 = Baricitinib; QTcP = Population-corrected QT interval
Baseline is the average of data collected at -2, -1.5, -1, -0.5, and 0 hours at Day 1 of each period.
Model: Change of QTc= Baseline QTc values+Treatment+Time+Period+Sequence+Time* Treatment+Subject +Subject*Period+error term
（JADO CSR amendment Table JADO.7.3.）

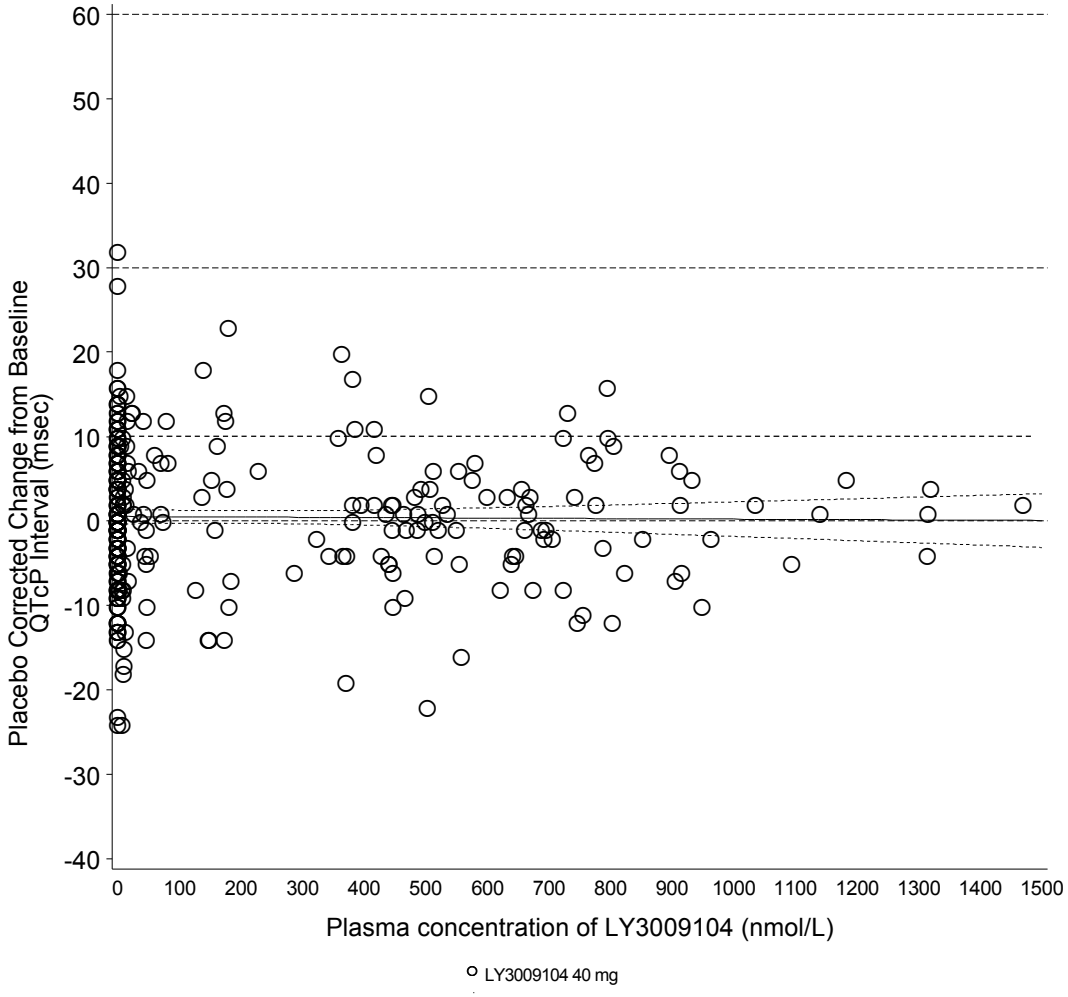
2.7.6.2.19.2.4.2 QTc 間隔のカテゴリカル解析

Part B において、baricitinib 40 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を投与後に、QTcI、QTcP 又は QTcF 間隔が 480 msec を超えた、もしくはベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。モキシフロキサシン投与後に 3 例、baricitinib 投与後に 1 例で、QTc 間隔が 450 msec を超えた。このうち、モキシフロキサシン投与後に 450 msec を超えた 1 例では、モキシフロキサシン投与 2 時間後に QTcP 間隔が 34 msec 延長した。その他に baricitinib 投与後及びプラセボ投与後に QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者はいなかった。

2.7.6.2.19.2.5 薬物動態／薬力学

時間を一致させた血漿中 baricitinib 濃度と ΔΔQTcP（時間を一致させた baricitinib 投与時とプラセボ投与時の QTc 間隔の変化量の差、ベースライン値で調整）の関連性を図 2.7.6.2.19-3 に示す。

血漿中 baricitinib 濃度と ΔΔQTcP の間に、正の傾き又は相関は認められなかった（傾き=−0.00056028）。また、血漿中 baricitinib 濃度と ΔΔQTcF 又は ΔΔQTcI の間にも正の傾き又は相関は認められなかった（それぞれ、傾き=−0.00051064 及び 0.00085945）。



Baseline is the average of data collected at -2, -1.5, -1, -0.5, and 0 hours on Day 1 of each period.
Note; LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.19-3. Baricitinib 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTcP 間隔の変化量の差と血漿中 baricitinib 濃度の関連性（JADO 試験）

（JADO CSR amendment Figure JADO.7.3.）

2.7.6.2.19.2.6 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。

2.7.6.2.19.2.6.1 有害事象

2.7.6.2.19.2.6.1.1 Part A

Part A での有害事象の要約を表 2.7.6.2.19-8 に、有害事象の発現件数、例数及び割合を表 2.7.6.2.19-9、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を表 2.7.6.2.19-10 に示す。

Baricitinib 投与後の有害事象の発現割合は baricitinib 20 mg 投与時 16.7%（1/6 例）、baricitinib 30 mg 投与時 33.3%（2/6 例）であり、すべての有害事象で重症度は軽度であった。Baricitinib 40 mg 投与時では有害事象は発現しなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、baricitinib 30 mg 投与時の 1 例のみに 5 件（気道うっ血、咳嗽、頭痛、口腔咽頭痛及び上気道分泌増加）発現した。

表 2.7.6.2.19-8. 有害事象の要約（Part A：JADO 試験）

Treatment	Number of subjects	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*	
Placebo	8	2 [25.0%]	Mild	2	0 [0.0%]	Mild	0
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	2		Total	0
LY3009104 20 mg	6	1 [16.7%]	Mild	2	0 [0.0%]	Mild	0
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	2		Total	0
LY3009104 30 mg	6	2 [33.3%]	Mild	7	1 [16.7%]	Mild	5
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	7		Total	5
LY3009104 40 mg	5	0 [0.0%]	Mild	0	0 [0.0%]	Mild	0
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	0		Total	0
All	9	3 [33.3%]	Mild	11	1 [11.1%]	Mild	5
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	11		Total	5

* Only the maximum severity of each adverse event is reported.
MedDRA Version 14.1.
Note; LY3009104 = Baricitinib.
（JADO CSR amendment Table JADO.8.1.）

表 2.7.6.2.19-9.有害事象の発現件数、例数及び割合（Part A：JADO 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 (N=8)	LY3009104 20 mg (N=6)	LY3009104 30 mg (N=6)	LY3009104 40 mg(N=5)	All (N=9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）					
RESPIRATORY TRACT CONGESTION（気道うっ血）	1 [1] (12.5%)	---	1 [1] (16.7%)	---	2 [1] (11.1%)
COUGH（咳嗽）	---	---	1 [1] (16.7%)		1 [1] (11.1%)
INCREASED UPPER AIRWAY SECRETION（上気道分泌増加）	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
OROPHARYNGEAL PAIN（口腔咽頭痛）	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
Total	1 [1] (12.5%)	---	4 [1] (16.7%)	---	5 [1] (11.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）					
MUSCLE TIGHTNESS（筋緊張）	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
MUSCLE TWITCHING（筋攣縮）	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
Total	---	---	2 [2] (33.3%)	---	2 [2] (22.2%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）					
PROCEDURAL SITE REACTION（処置後局所反応）	---	2 [1] (16.7%)	---	---	2 [1] (11.1%)
Total	---	2 [1] (16.7%)	---	---	2 [1] (11.1%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）					
HEADACHE（頭痛）	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
Total	---	---	1 [1] (16.7%)	---	1 [1] (11.1%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）					
DERMATITIS CONTACT（接触性皮膚炎）	1 [1] (12.5%)	---	---	---	1 [1] (11.1%)
Total	1 [1] (12.5%)	---	---	---	1 [1] (11.1%)
Overall Total	2 [2] (25.0%)	2 [1] (16.7%)	7 [2] (33.3%)	0 [0] (0.0%)	11 [3] (33.3%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time.
MedDRA Version 14.1.

Note; LY3009104 = Baricitinib, N = Number of subjects studied.
（JADO CSR amendment 11.2.1.2）

表 2.7.6.2.19-10. 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
（Part A：JADO 試験）

	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]				
MedDRA Preferred Term	Placebo	LY3009104 20 mg	LY3009104 30 mg	LY3009104 40 mg	All
Cough （咳嗽）	---	---	1 [1]	---	1 [1]
Headache（頭痛）	---	---	1 [1]	---	1 [1]
Increased Upper Airway Secretion（上気道分泌増加）	---	---	1 [1]	---	1 [1]
Oropharyngeal Pain （口腔咽頭痛）	---	---	1 [1]	---	1 [1]
Respiratory Tract Congestion （気道うっ血）	---	---	1 [1]	---	1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time.
MedDRA Version 14.1.
Note; LY3009104 = Baricitinib.
（JADO CSR amendment Table JADO.8.2.）

2.7.6.2.19.2.6.1.2 Part B

Part B での有害事象の要約を表 2.7.6.2.19-11 に、有害事象の発現件数、例数及び割合を表 2.7.6.2.19-12、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 2.7.6.2.19-13 に示す。

プラセボ投与時、baricitinib 40 mg 投与時及びモキシフロキサシン 400 mg 投与時での有害事象の発現割合は、それぞれ 15.4%（8/52 例）、11.3%（6/53 例）、13.2%（7/53 例）と低く、すべての有害事象の重症度は軽度であった。有害事象の発現割合に、プラセボ投与時と baricitinib 40 mg 投与時で顕著な差は認められなかった。

Baricitinib 40 mg 投与時において、治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は 9.4%（5/53 例）と低く、下痢が 2 例に発現したことを除き、その他の有害事象はいずれも 1 例に発現した。

表 2.7.6.2.19-11. 有害事象の要約（Part B：JADO 試験）

Treatment	Number of subjects	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*	
Placebo	52	8 [15.4%]	Mild	13	5 [9.6%]	Mild	6
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	13		Total	6
LY3009104 40 mg	53	6 [11.3%]	Mild	10	5 [9.4%]	Mild	6
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	10		Total	6
Moxifloxacin 400 mg	53	7 [13.2%]	Mild	16	5 [9.4%]	Mild	9
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	16		Total	9
All	53	16 [30.2%]	Mild	39	12 [22.6%]	Mild	21
			Moderate	0		Moderate	0
			Severe	0		Severe	0
			Total	39		Total	21

*Only the maximum severity of each adverse event is reported.
MedDRA Version 14.1.
Note; LY3009104 = Baricitinib.
（JADO CSR amendment Table JADO.8.3.）

表 2.7.6.2.19-12.有害事象の発現件数、例数及び割合（Part B：JADO 試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo (N=52)	LY3009104 40 mg (N=53)	Moxifloxacin 400 mg (N=53)	All (N=53)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）				
DIARRHOEA（下痢）	3 [3] (5.8%)	2 [2] (3.8%)	4 [4] (7.5%)	9 [7] (13.2%)
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
DRY MOUTH（口内乾燥）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
DYSPEPSIA（消化不良）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
NAUSEA（悪心）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
Total	5 [5] (9.6%)	4 [3] (5.7%)	4 [4] (7.5%)	13 [9] (17.0%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo (N=52)	LY3009104 40 mg (N=53)	Moxifloxacin 400 mg (N=53)	All (N=53)
INVESTIGATIONS（臨床検査）				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
BLOOD MAGNESIUM DECREASED（血中マグネシウム減少）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED（リンパ球数減少）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED（好中球数減少）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
URINE ANALYSIS ABNORMAL（尿検査異常）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED（白血球数減少）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
Total	---	1 [1] (1.9%)	7 [2] (3.8%)	8 [3] (5.7%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）				
HEADACHE（頭痛）	1 [1] (1.9%)	2 [2] (3.8%)	1 [1] (1.9%)	4 [4] (7.5%)
DIZZINESS（浮動性めまい）	2 [2] (3.8%)	---	---	2 [2] (3.8%)
Total	3 [3] (5.8%)	2 [2] (3.8%)	1 [1] (1.9%)	6 [6] (11.3%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）				
CHILLS（悪寒）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
FATIGUE（疲労）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
FEELING COLD（冷感）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
Total	2 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)	---	3 [2] (3.8%)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events] (Percentage of Subjects with Adverse Event) Placebo (N=52)	LY3009104 40 mg (N=53)	Moxifloxacin 400 mg (N=53)	All (N=53)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS （呼吸器、胸郭および縦隔障害）				
COUGH（咳嗽）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
NASAL CONGESTION （鼻閉）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
OROPHARYNGEAL PAIN （口腔咽頭痛）	1 [1] (1.9%)	---	---	1 [1] (1.9%)
Total	2 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)	---	3 [2] (3.8%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）				
PRURITUS（そう痒症）	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)	2 [2] (3.8%)
RASH（発疹）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
Total	1 [1] (1.9%)	---	2 [1] (1.9%)	3 [2] (3.8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）				
GENITAL HERPES （陰部ヘルペス）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
ORAL HERPES （口腔ヘルペス）	---	---	1 [1] (1.9%)	1 [1] (1.9%)
Total	---	---	2 [2] (3.8%)	2 [2] (3.8%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS （筋骨格系および結合組織障害）				
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS（筋骨格硬直）	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
Total	---	1 [1] (1.9%)	---	1 [1] (1.9%)
Overall Total	13 [8] (15.4%)	10 [6] (11.3%)	16 [7] (13.2%)	39 [16] (30.2%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time.
MedDRA Version 14.1.

Note; LY3009104 = Baricitinib.

N = Number of subjects studied.

（JADO CSR amendment 11.2.2.2.）

表 2.7.6.2.19-13. 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
（Part B：JADO 試験）

	Number of Adverse Events* [Number of Subjects with Adverse Events]			
MedDRA Preferred Term	Placebo	LY3009104 40 mg	Moxifloxacin 400 mg	All
Diarrhoea（下痢）	2 [2]	2 [2]	3 [3]	7 [5]
Headache（頭痛）	1 [1]	1 [1]	---	2 [2]
Abdominal Discomfort（腹部不快感）	1 [1]	---	---	1 [1]
Aspartate Aminotransferase Increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	---	---	1 [1]	1 [1]
Dizziness（浮動性めまい）	1 [1]	---	---	1 [1]
Dry Mouth（口内乾燥）	---	1 [1]	---	1 [1]
Dyspepsia（消化不良）	---	1 [1]	---	1 [1]
Lymphocyte Count Decreased（リンパ球数減少）	---	---	1 [1]	1 [1]
Nausea（悪心）	1 [1]	---	---	1 [1]
Neutrophil Count Decreased（好中球数減少）	---	---	1 [1]	1 [1]
Pruritus（そう痒症）	---	---	1 [1]	1 [1]
Rash（発疹）	---	---	1 [1]	1 [1]
Urine Analysis Abnormal（尿検査異常）	---	1 [1]	---	1 [1]
White Blood Cell Count Decreased（白血球数減少）	---	---	1 [1]	1 [1]

* Adverse events with a change in severity are only counted one time.
MedDRA Version 14.1.
Note; LY3009104 = Baricitinib.
（JADO CSR amendment Table JADO.8.4.）

2.7.6.2.19.2.6.2 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。

2.7.6.2.19.2.6.3 その他の重要な有害事象

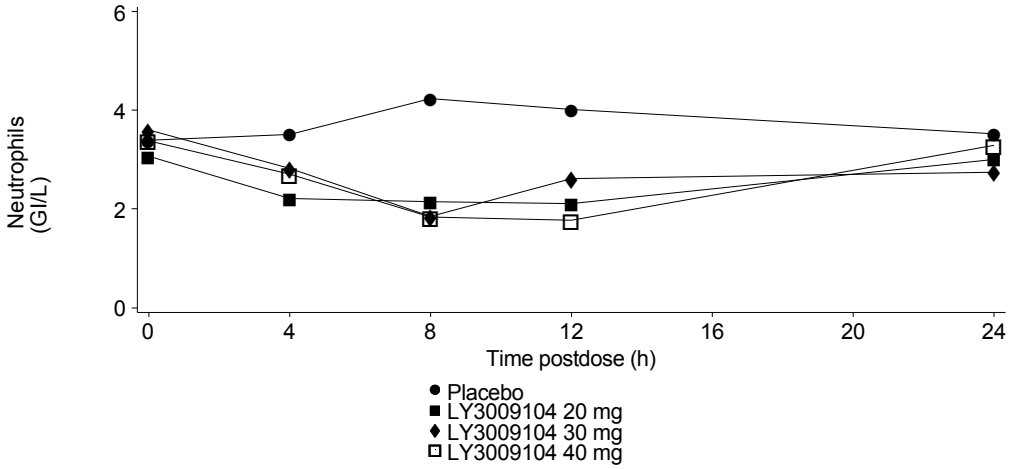
Part B で 1 例が、有害事象（陰部ヘルペス）のため、試験を中止した。被験者は第 1 期に baricitinib 40 mg を投与された。当該事象は、第 2 期のモキシフロキサシン投与約 2 日後に発現した。重症度は軽度で、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された。当該事象は、発現から 11 日後に回復した。

2.7.6.2.19.2.6.4 臨床検査値

2.7.6.2.19.2.6.4.1 Part A

Baricitinib 投与時では、いずれの投与量でも baricitinib 投与 8～12 時間後に、好中球数（平均値）が最も減少したが、投与 24 時間後にベースライン値付近まで回復した（図 2.7.6.2.19-4）。プラセボ投与時では明らかな変化はなかった。いずれの被験者でも、好中球数減少による症状は認められなかった。これらの所見は予期しないものではなく、

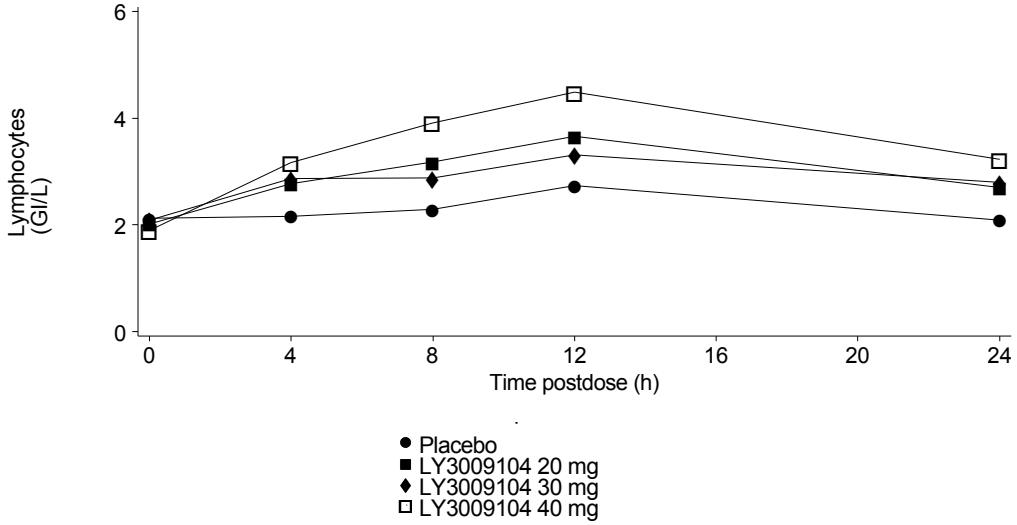
臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。試験期間中、その他の白血球分画に明らかな減少は認められなかった。Baricitinib 投与後にリンパ球数のわずかな増加が認められ、その変化は baricitinib 40 mg 投与 12 時間後が最も顕著であった（図 2.7.6.2.19-5）。Part A では、その他の臨床検査項目にも散発的な変動が認められたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。網状赤血球又はヘモグロビンに変化は認められなかった。



Note; LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.19-4. Baricitinib 20、30 又は 40 mg もしくはプラセボ投与後の平均好中球数（GI/L）の推移（Part A：JADO 試験）

（JADO CSR amendment Figure JADO.8.1.）



Note; LY3009104 = Baricitinib.

図 2.7.6.2.19-5. Baricitinib 20、30 又は 40 mg もしくはプラセボ投与後の平均リンパ球数（GI/L）の推移（Part A：JADO 試験）

（JADO CSR amendment Figure JADO.8.2.）

2.7.6.2.19.2.6.4.2 Part B

Part B では、baricitinib 40 mg 投与後に、好中球数の明らかな減少又はリンパ球数の明らかな増加は認められなかった。ただし、臨床検査値は、Part A では投与 4、8 及び 12 時間後も評価したが、Part B では投与 24 時間後及び追跡評価時のみの評価であった。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値に関連する有害事象は、baricitinib 40 mg 投与後に 1 例（尿検査異常）、モキシフロキサシン投与後に 2 例（1 例：好中球数減少、リンパ球数減少及び白血球数減少、1 例：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）で発現した。これらの有害事象はいずれも各治験薬投与 7 日後に発現が確認され、その後回復が確認された。

その他の臨床検査項目に散発的な変動が認められたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

2.7.6.2.19.2.6.5 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。

2.7.6.2.19.2.6.6 心電図

安全性に関して、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。

2.7.6.2.19.3 結論

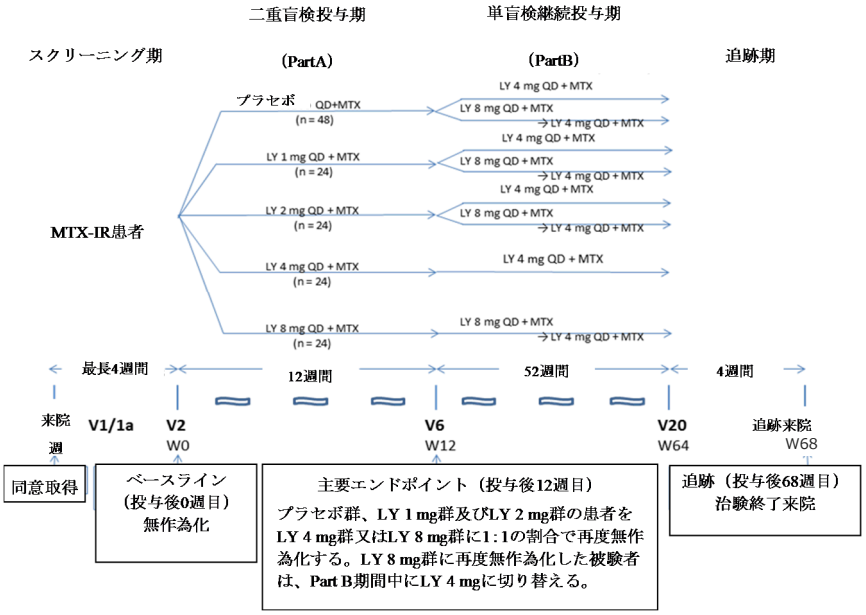
- Baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTc 間隔の変化量（最小二乗平均値）の差の両側 90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり、baricitinib 40 mg 投与により、QTc 間隔延長に対する作用は陰性であった。
- いずれの評価時点でも、QTcP、QTcI 及び QTcF 間隔のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差の両側 90%信頼区間の下限は 5 msec を超えており、分析感度が確立された。
- Baricitinib 40 mg 投与時とプラセボ投与時のベースラインからの QTc 間隔の変化量の差と血漿中 baricitinib 濃度の間に、関連性は認められなかった。
- Baricitinib 20～40 mg 投与による有害事象の発現割合は低く、重症度はすべて軽度であったことから、良好な忍容性が確認された。

2.7.6.3 臨床的有効性及び安全性試験

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）

2.7.6.3.1.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	メトトレキサートを併用している日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照用量範囲探索並行群間試験
実施医療機関数及び実施国	25 施設（日本）
試験実施期間	2011 年 11 月 24 日～2013 年 12 月 20 日
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： メトトレキサート（methotrexate：MTX）を併用している日本人活動性関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）患者を対象とし、baricitinibを4 mg又は8 mg投与した被験者のうち、投与12週目に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）をプラセボ投与群と比較し、baricitinibの有効性を評価する。 副次目的： • ACR（20/50/N）改善率を用いてbaricitinibの用量反応関係を12週間にわたって検討し、投与後12週目にモデルから予測される各投与群とプラセボ投与群の反応を評価する。 • ACR70改善率、ACRコアセットの各項目、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）、欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）による28関節の改善基準（EULAR Responder Index based on the 28 joint count：EULAR28）、DAS28及びSimplified Disease Activity Index（SDAI）に基づく低疾患活動性及び寛解割合の推定を用いて、baricitinibの各用量の有効性を12週間にわたってプラセボと比較評価する。 • Baricitinibの薬物動態を検討する。 • 有効性（ACR改善率）及び安全性（好中球数、赤血球数、リンパ球数）の主要エンドポイントを用いて、用量又は曝露量との関係を探索する。 • 健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire‐Disability Index：HAQ-DI）による患者報告アウトカムを用いて、12週間の試験期間を通じてbaricitinibの影響をプラセボと比較評価する。 • 単盲検継続投与期（Part B）に、baricitinibの長期投与が各評価項目（ACR20/50/70、ACR-N改善基準、ACRコアセットの各項目、DAS28、EULAR28、SDAI、HAQ-DI）に及ぼす影響を検討する。 探索的目的： • 骨マーカー及びインターロイキン6（interleukin-6：IL-6）や腫瘍

	壊死因子α（Tumor necrosis factor alpha：TNFα）などの全身性炎症マーカーを用いて、RA疾患活動性の薬力学マーカーを探索する。 • 核磁気共鳴法（Nuclear Magnetic Resonance：NMR）を用いてbaricitinibが脂質に及ぼす影響を探索する。
試験デザイン	本試験は、MTXを併用している日本人活動性RA患者を対象とした、外来、無作為化、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、二重盲検投与期及びその後の単盲検継続投与期からなる第IIb相試験であった。baricitinibをMTX（6～16 mg/週）と併用し、二重盲検投与期（Part A：1、2、4、8 mg/日又はプラセボ）は12週間、単盲検継続投与期（Part B：4、8 mg/日）は52週間、1日1回経口投与した。Part Aでプラセボ、baricitinib 1又は2 mg投与群に割り付けられた被験者は、Part Bでbaricitinib 4又は8 mg投与群に無作為に割り付けられた。 試験デザインを図2.7.6.3.1-1に示す。なお、JADC試験及びJADN試験と同時に進行していたJADA試験の有効性、安全性及び薬物動態の結果から、Part Bにおける投与量の見直しが行われた。[redacted]Part Bでbaricitinib 8 mg投与群に割り付けられた被験者は、試験途中［治験実施計画書[redacted]以降］からbaricitinib 4 mgの1日1回投与に切り替えられた。JADC試験及びJADA試験は外国で実施した第II相試験である。  LY=Baricitinib、MTX=メトトレキサート、 MTX-IR=MTX効果不十分、n=被験者数、QD=1日1回、V=来院、W=週. 図 2.7.6.3.1-1. 試験デザイン（JADN試験） （JADN CSR Figure JADN.9.1.）
被験者数	計画：Part Aではプラセボ投与群48例、baricitinib各投与群24例 Part A割付：145例（プラセボ投与群49例、baricitinib 1、2、4及び8 mg投与群各24例） Part A完了：142例（プラセボ投与群48例、baricitinib 1 mg投与群24

	例、2 mg 投与群 23 例、4 mg 投与群 23 例、8 mg 投与群 24 例） Part B 再割付：142 例（baricitinib 4 mg 投与群 71 例、8 mg 投与群 71 例） Part A 及び B 完了：109 例（baricitinib 4 mg 投与群 55 例、8 mg 投与群 54 例）
選択基準	本試験に参加する患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。 ［1］同意取得時に年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、歩行可能な男性又は女性患者 ［1a］男性患者：妊娠の可能性がある女性パートナーに対して、Visit 1 から治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヵ月間まで、2 種類の医学的に確実な避妊方法*を行うことに同意している男性 ［1b］女性患者：妊娠中又は授乳中でなく、試験参加中に妊娠する可能性がない女性 妊娠する可能性がある女性患者は、Visit 1 の血清妊娠検査によって妊娠していないことが確認されており、治験薬の最終投与後から少なくとも 1 月経周期は 2 種類の医学的に確実な避妊方法*を行うか、禁欲することに同意していること。 又は、以下に定義される妊娠の可能性がない女性患者 • 不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けた女性 • 60 歳以上の女性 • 40 歳以上 60 歳未満で、少なくとも 12 ヵ月間月経が無い状態が続いており、卵胞刺激ホルモン（FSH）検査によって妊娠の可能性がない（FSH≥40 mIU/mL）ことが確認されている女性 • マイヤー・ロキタンスキー・キュスター・ハウザー症候群（MRKH）［先天性子宮膣欠損症（CAUV）とも呼ばれる］の女性 *以下のそれぞれの方法を、1 種類の医学的に確実な避妊方法とみなす（2 種類選択する）。 • 経口避妊薬 • 殺精子剤を含有するコンドーム • 子宮内避妊器具 • 精管切除術を受けた男性（精液中に精子が含まれていないことを示す精管切除術後の適切な記録があること）［試験に参加する女性患者については、精管切除術を受けた男性がその患者の唯一のパートナーであること］ ［2］2010 年度の ACR/EULAR の RA 分類基準に従って、成人発症型の RA（診断日から 6 ヵ月以上、かつスクリーニング時 15 年を超えてはならない）と診断されている患者（Aletaha et al. 2010） ［3］66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上と定義される活動性 RA を有する患者（Smolen et al. 1995） ［4］MTX を 12 週間以上日常的に使用しており、Visit 2 前 8 週間以上、6～16 mg/週（週 2～3 回）の安定用量で投与されている患者。MTX の用量は試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可能である。葉酸の併用投与については、標準的治療に従う。 ［5］コルチコステロイド使用中の患者は、プレドニゾン換算で投与

	量が 10 mg/日を超えてはならず、Visit 2 前 6 週間以上、同じ用量で継続していなければならない。 ［6］ACR の機能分類がクラス I、II 又は III の患者（Hochberg et al. 1992） ［7］C 反応性タンパク（CRP）の測定値が 0.5 mg/dL を超えるか、赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/時を超える患者。CRP 及び ESR は、治験担当医師の判断でスクリーニング期間中に 1 回再検査が可能で、再検査の結果が基準を満たせば、患者を試験に登録可能である。 ［8］臨床検査値より、治験担当医師が、治験薬を投与しても患者に許容できないリスクが生じないと判断した患者 ［9］治験実施計画書に従って、静脈から十分な量の採血が可能な患者 ［10］信頼でき、試験期間を通じて試験に参加し、治験手順に従う意思がある患者 ［11］ 治験依頼者など及び実施医療機関を統括する治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を読んで理解し、同意することが可能で、来院時に提供されるすべての質問表を読んで理解することが可能な患者
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、本試験から除外する。 ［12］治験実施医療機関の担当者（治験担当医師、治験協力者など）、又は担当者の近親者である。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹である。 ［13］治験依頼者又は Incyte の社員などである。 ［14］未承認薬剤又はデバイスの適用外使用（本試験にて使用する治験薬を除く）の試験に現在参加している。又は、試験に参加していたが過去 30 日以内に終了している。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された医学的研究に参加している。 ［15］Visit 2 前 6 週間以内に非経口コルチコステロイドの関節内投与、筋肉内投与又は静脈内投与を受けた患者 ［16］Visit 2 前に NSAID の使用開始が 4 週間未満の患者。既に NSAID を使用している場合、Visit 2 前 4 週間以上薬剤を安定用量で使用し、試験期間を通じて安定用量の使用を継続しなければならない。 ［17］過去に生物学的 DMARD による治療を受け、かつ有効性が不十分であったため治療を中止した患者 ［18］Visit 2 前の投与期間がエタネルセプトは 28 日未満、インフリキシマブ、トシリズマブ又はアダリムマブは 56 日未満、アバタセプトは 90 日未満、その他の生物学的 DMARD は薬剤の 5 半減期未満である患者 ［19］過去に本試験もしくは baricitinib の他の臨床試験に割り付けられたことがある患者 ［20］時期を問わず、JAK 阻害剤の経口投与を過去に受けたことがある患者 ［21］Visit 2 前 8 週間以内に安定用量の MTX やスルファサラジン（3,000 mg/日以下）以外の DMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を使用した患者

	［22］Visit 2 前 4 週間以内にタクロリムス水和物を使用した患者 ［23］レフルノミドを Visit 2 前 12 週間以内に使用した患者（コレスチラミンの標準的な 11 日間の投与によってレフルノミドをウォッシュアウトした場合は、Visit 2 前に少なくとも 4 週間必要である） ［24］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有するか、若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎などの RA 以外の全身性免疫疾患の診断を受けている患者。RA に伴う続発性シェーグレン症候群の患者は除外しない。 ［25］活動性血管炎の所見を有する患者 ［26］フェルティ症候群と診断されている患者 ［27］Visit 2 前 2 ヵ月以内に、試験で評価する対象の関節を手術した、もしくは試験中に手術が必要になると考えられる患者 ［28］12 誘導 ECG にて異常があり、治験担当医師が本試験への参加により危険性が増すと判断した患者［例：バゼット法の補正 QT 間隔（QTc）が男性では 450 msec、女性では 470 msec を超える］ ［29］スクリーニング来院中に 2 回測定した収縮期血圧が 160 mmHg を超えるか、拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロールされていない動脈性高血圧の患者 ［30］スクリーニング前 5 年以内にリンパ腫、白血病又は悪性腫瘍を呈した患者。ただし、再発や転移の所見が認められない切除された子宮頸部上皮内癌や、スクリーニング前 3 年以上再発の兆候が認められない完全に切除された基底細胞又は扁平上皮皮膚癌は除く。 ［31］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、腎、胃腸、内分泌、血液、神経疾患の既往があるか、現在併発している患者。ただし、Visit 2 前 6 ヵ月以内に安定用量の甲状腺ホルモン補充療法を受け、臨床的又は生化学的に甲状腺機能が正常である患者は、試験に登録可能である。 ［32］重要な活動性の神経精神疾患の所見が認められると治験担当医師が判断した患者 ［33］現在又は最近（スクリーニング前 30 日未満）、ウイルス、細菌、真菌又は寄生虫に感染した患者 ［34］スクリーニング前 6 ヵ月以内に重篤な感染症（例：肺炎、蜂巣炎、骨又は関節の感染）又は非結核性抗酸菌症に感染した患者 ［35］Visit 2 前 90 日以内に症候性帯状疱疹又は単純ヘルペスに感染した患者 ［36］播種性又は複雑性帯状疱疹（例：複数の皮膚分節の感染、眼部帯状疱疹、中枢神経系の感染）の既往がある患者 ［37］ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の所見が認められるか、ヒト HIV 抗体陽性の患者 ［38］C 型肝炎ウイルス（HCV：HCV の存在が確認されている抗 C 型肝炎抗体陽性）を有する患者 ［39］B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性（HBsAg+）患者、又は B 型肝炎ウイルス表面抗原陰性（HBsAg-）であるが、HBs 抗体と HBc 抗体のいずれか、あるいは両方陽性（HBcAb+ and/or HBsAb+）でかつ HBV-DNA 陽性［ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて≥2.1 の Log copy/mL］の患者 注：HBsAg-患者で、HBs 抗体と HBc 抗体のいずれか、あるいは両方

	が陽性であるものの、HBV-DNA 陰性の患者は、試験参加可能とするが、少なくとも 1 ヵ月ごとに HBV-DNA をモニタリングし、陽性化が認められた場合は速やかに試験を中止し、肝臓専門医に紹介する（Tsubouchi et al.2009）。 ［40］クォンティフェロン®TB ゴールド検査の結果が陽性の患者。結果が判読不能の場合、再検査が可能である。再検査も判読不能の場合は患者を試験から除外する。クォンティフェロン®TB ゴールド検査を用いない場合は、精製ツベルクリン（PPD）検査を使用してもよい。 - 結核の予防接種歴がない患者は、 スクリーニング時に PPD 検査を行い、約 2～3 日後に 5 mm 以上の硬結が 認められる。 - カルメット・ゲラン桿菌（BCG）などの結核の予防接種歴がある患者は、 PPD 検査、既往歴、胸部 X 線、その他の評価に基づいて、患者が活動性又は潜伏性結核を有すると治験担当医師が判断した場合、患者を試験から除外する。 *例外には、適切に治療した記録がある活動性又は潜伏性 TB の既往を有する患者が含まれる。 *患者が投与前 3 ヵ月以内に上記の評価を受けたが当該基準を満たさず、評価以降結核感染のリスクがなかった場合、クォンティフェロン®TB ゴールド検査又は PPD 検査を再度実施する必要はない。 ［41］Visit 2 前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチン（帯状疱疹ワクチンを含む）を接種する予定又は必要性がある患者。治験担当医師は患者のワクチン接種状況を確認し、治療前の感染を予防するための生ワクチン以外のワクチンについては、各国の成人予防接種指針に従う。 ［42］以下のいずれかの重要な血液学的異常を有する患者 • ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満 • 総血小板数 100,000 /μL 未満 • 総白血球（WBC）数 2,500 /μL 未満 • 好中球数 1,200 /μL 以下 • リンパ球数 750/μL 以下 • β-D-グルカン陽性 • KL6 500 U/mL 以上 注：技術的な問題が発生した可能性があり、そのために臨床検査値の異常が認められたと治験担当医師が判断した場合は、臨床検査を 1 度だけ繰り返してもよい。 ［43］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて、血清クレアチニンから推定される糸球体濾過速度（GFR）が 50 mL/min 未満の患者 ［44］低γグロブリン血症の既往を有する患者 ［45］慢性肝疾患の既往を有するか、現在血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度が基準値上限の 3 倍を超えるか、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上である患者。AST 及び ALT は、初回測定の 1 週間以内に 1 度再検査することが可能で、再検査で低い値が得られ、基準を満たした患者は登録可能である。

<table>
<tr><td></td><td>［46］スクリーニング前 4 ヵ月以内に献血を行った患者</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>以下に示す投与量で、1 日 1 回経口投与した。
Part A では、各被験者に Visit 2（投与 0 週）から投与 12 週まで毎日、盲検化した治験薬（プラセボ又は baricitinib 1、2、4 又は 8 mg）を経口投与した。盲検性を維持するため、各被験者に 1 日 2 カプセル／錠の baricitinib 又はプラセボ、もしくは baricitinib 及びプラセボ 1 カプセル／錠ずつを投与し、2 カプセル／錠の合計用量が被験者に割り当てられた 1 日の総投与量となるようにした。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボカプセル</th><th>Baricitinib 1-mg カプセル</th><th>Baricitinib 4-mg カプセル</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 1 mg QD</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg QD</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
</table>
略語：QD=1 日 1 回
（JADN Protocol Table JADN 9.2）

Part B では、各被験者に投与 12 週から投与 64 週（52 週間）まで盲検化した治験薬（4 又は 8 mg）を経口投与した。Part B で baricitinib 8 mg 投与群に割り付けられた被験者は、試験途中から盲検下で baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与に切り替えられた。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボ錠</th><th>Baricitinib 4-mg 錠</th></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>0</td><td>2</td></tr>
</table>
略語：QD=1 日 1 回
（JADN Protocol Table JADN 9.3）</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>Part A：12 週間（二重盲検投与期）
Part B：52 週間（単盲検継続投与期）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
• ACR20/50/70/N 改善基準
• ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、被験者による関節痛の評価（Visual Analogue Scale: VAS）、被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）、医師による疾患活動性の総合評価（VAS）、被験者による身体機能の評価（HAQ-DI）、CRP、ESR］
• DAS28 及び SDAI を含む疾患活動性スコア
• DAS28 及び SDAI に基づく低疾患活動性及び寛解割合の推定
• EULAR28

＜ヘルスアウトカム＞
• HAQ-DI

＜安全性＞
• 有害事象（試験中止に至った有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、重要な有害事象）
• 医師の診察
• バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
• 胸部X線</td></tr>
</table>

	• 心電図 • 臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、尿検査） ＜生体試料測定＞ 試験期間中に採取した血漿検体は、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、baricitinib の血漿中濃度を分析した。 ＜薬物動態＞ 母集団薬物動態解析のため、規定した来院時に baricitinib 濃度を測定するための血液検体を採取した。 ＜暴露量反応関係＞ 以下の有効性及び安全性評価項目に関して、投与量（曝露量）と反応との関係を評価した。 • ACR20/50/70改善率 • DAS28 • 好中球数 • ヘモグロビン ＜薬力学＞ （1）骨マーカー • オステオカルシン • I型コラーゲンCテロペプチド（CTX-I） • I型コラーゲンカルボキシ末端テロペプチド（ICTP） • II型コラーゲンCテロペプチド（CTX-II） • プロコラーゲンI型N末端プロペプチド（PINP） • プロコラーゲンIII型N末端プロペプチド（PIIINP） • マトリックスメタロプロテイナーゼ3（MMP-3） • 骨型アルカリホスファターゼ（BAP） （2）全身性炎症マーカー • IL-6 • TNFα
解析方法	統計解析手法： <有効性> 有効性の解析は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象に実施した。割り付けられた治験薬の投与を一度でも受けたすべての無作為化された被験者の集団を FAS と定義した。治験実施計画書からの重大な違反が認められた被験者及び治験薬の投与に重大な不遵守が認められた被験者を除外した治験実施計画書に適合した被験者の集団を PPS と定義した。 ACR 改善基準を用いた主要及び副次的解析の治療効果の検定には、片側有意水準 0.05 を用いた。 本試験では、以下の 2 つのベースラインを定義した。 • ベースラインAは、Part Aの治験薬初回投与直前値とした。 • ベースラインBは、Part Bの治験薬投与直前値とした。 投与 12 週前に中止した被験者又は投与 12 週時に試験を継続しているがデータが欠測している被験者に対して、最終観測値の代入（Last

	Observation Carried Forward：LOCF）を用いた。投与 12 週時の ACR20、ACR50 及び ACR70 の解析については、投与 12 週前に中止した被験者に対して、non-responder imputation（NRI）法を用いた。 主要解析 主要解析（Part A）では、投与群（baricitinib 投与群及びプラセボ投与群）及び連続共変量としてベースラインの DAS28-hsCRP を含んだ片側有意水準 0.05 のロジスティック回帰分析を用いて、baricitinib 4 mg 投与群と baricitinib 8 mg 投与群を併合した投与群とプラセボ投与群について、投与 12 週時の ACR20 改善率を比較した。 副次的解析 ACR 改善基準についての主な副次的解析（Part A）： • ベイズの用量反応モデルを用いて各投与群のACR20、ACR50及びACR-N改善率を推定し、各baricitinib投与群とプラセボ投与群を比較した。用量反応曲線を推定するため、normal dynamic linear model（NDLM）を用いた。最終的なベイズモデルから、各baricitinib投与群の改善率がプラセボ投与群の改善率よりも優る事後確率を得た。 • Cochran-Armitageの傾向検定を用いてACR20/50の用量反応性を評価した。 他の副次的及び探索的解析 Part A では、以下の項目に関して、Fisher の直接確率計算又は共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）を用いて、投与 12 週間の各評価時点で解析した。 • ACR20（すべての評価時点） • ACR50、ACR70及びACR-N • ACRコアセットの各項目 • DAS28-高感度CRP（high-sensitivity CRP：hsCRP）及びSDAI（実測値及びベースラインからの変化量） • DAS28-hsCRP及びSDAIに基づく低疾患活動性及び寛解割合の評価 • EULAR28 • ACR/EULAR基準に基づく臨床的寛解の評価 • 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 • リウマチ因子 いくつかの有効性の 2 値変数に関しては Cochran-Armitage の傾向検定、ACR-N に関しては Spearman のノンパラメトリック相関分析を用いて用量反応も評価した。 Part B を通して 12 週間以降に収集された有効性評価項目及びそのベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。 ヘルスアウトカム ヘルスアウトカムの評価である HAQ-DI は、投与群を固定因子とし、ベースラインの HAQ-DI スコアを連続値の共変量とする ANCOVA モデルを用いて、各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間で両側検定を実施した。 ＜安全性＞ 安全性の解析は、FAS を対象に実施した。 有害事象の発現例数、並びに少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。有害事象は、治験薬との因果関係別及び重症度別でも要約した。

	治験薬を投与中断した被験者数、中断理由及び中断期間を要約した。平均休薬期間を記述的に要約し、投与群間で比較した。 臨床検査結果はすべて、投与群ごとに記述的に要約した。Part A では血液学的検査、生化学検査及び尿検査項目の平均値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を両側 t 検定を用いて、各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群を比較した。また、Part A では Spearman のノンパラメトリック相関分析を用いて用量反応を評価した。Part B では、統計学的検定は実施しなかった。 バイタルサイン［坐位収縮期血圧（mmHg）、坐位拡張期血圧（mmHg）、坐位脈拍数（bpm）及び体温（℃）］に関する測定値は、すべて投与群ごとに記述的に経時的に要約した。心電図異常は一覧表を作成し、投与群ごとに記述的に要約した。 ＜薬力学＞ オステオカルシン、CTX-I、ICTP、CTX-II、PINP、PIIINP、MMP-3、BAP、IL-6、TNFαなどの薬力学マーカーの変化を評価した。 ＜曝露量反応関係＞ 血漿中 baricitinib 濃度を用いて、NONMEM により母集団薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータ［クリアランス（CL）、分布容積（Vd）］に対する用量及び年齢、体重、性別、その他関連する被験者因子の影響を評価した。薬物動態パラメータ、共変量効果及び対応する 90%信頼区間の推定値を算出した。Baricitinib の用量及び推定血漿中濃度と ACR 改善率との関係を探索的に評価した。
被験者数の設定根拠	過去の試験（JADC 試験）で baricitinib 4、7 又は 10 mg を 1 日 1 回投与しプラセボと比較した結果、12 週時の ACR20 改善率の差の推定値は、約 20～25%（各 baricitinib 投与群 52～59%、プラセボ投与群 32%）であった。Baricitinib を 4 又は 8 mg 投与したときの真の差は、少なくとも 25%と仮定すると、片側有意水準 0.05 のカイ 2 乗検定を用いてプラセボ投与群 48 例と比較するには、各 baricitinib 投与群に被験者は 24 例必要である。この被験者数は、主要解析で 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群を併合した投与群とプラセボ投与群（改善率を 30%と仮定）との間の 25%の差を検出するうえで、80%の検出力を有するように推定された。

2.7.6.3.1.2 試験成績

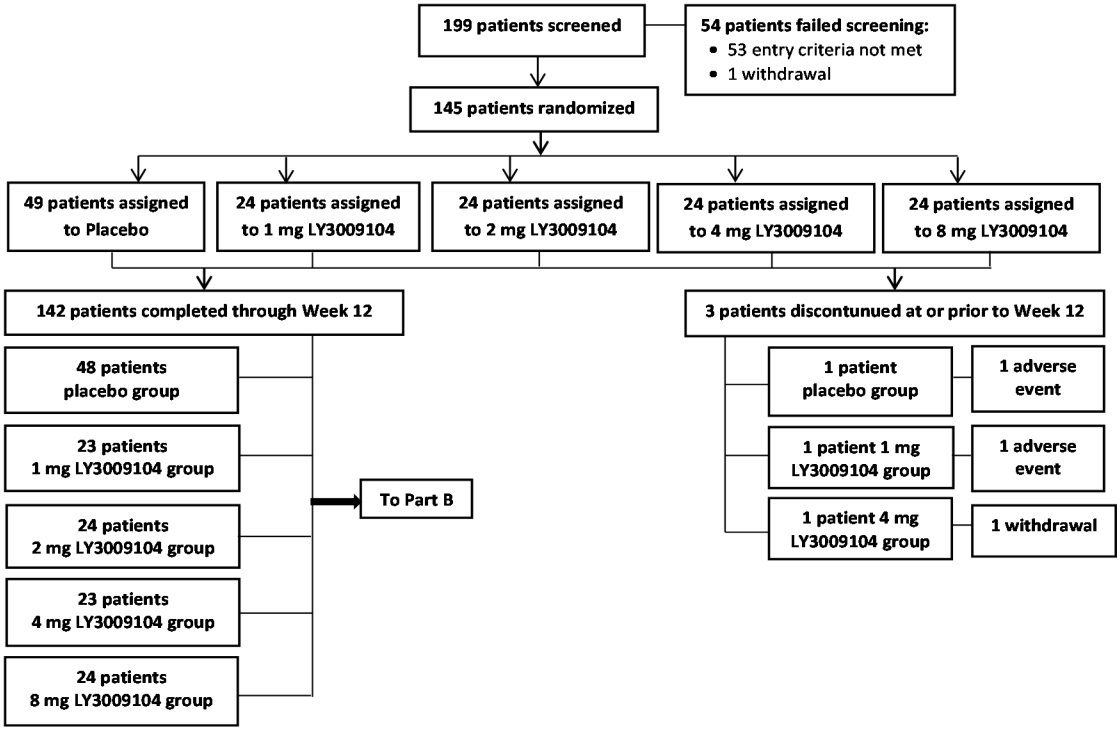
2.7.6.3.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.1.2.1.1 被験者の内訳

####### 2.7.6.3.1.2.1.1.1 Part A

Part A での被験者の内訳を図 2.7.6.3.1-2 及び表 2.7.6.3.1-1 に示す。

本試験では、199 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 145 例が Part A に割り付けられた。そのうち、142 例が Part A を完了し、3 例が Part A を中止した。中止理由は、有害事象が 2 例（プラセボ投与群 1 例、baricitinib 1 mg 投与群 1 例）、被験者の判断が 1 例（baricitinib 4 mg 投与群 1 例）であった。



LY3009104 = Baricitinib

図 2.7.6.3.1-2. 被験者の内訳（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.10.1.）

表 2.7.6.3.1-1. 被験者の内訳（Part A：JADN 試験）

	LY3009104						
	Placebo	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	Combined LY All Groups	
Screened						199	
Screen Failured						54	
Entry Criteria Not Met						53	
Withdrawal By Subject						1	
Randomized	49	24	24	24	24	96	145
Discontinued before Administration	0	0	0	0	0	0	0
Randomized and Treated (Full Analysis Set)	49 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	96 (100%)	145 (100%)
Discontinued at or prior to Week 12	1 (2%)	1 (4%)	0	1 (4%)	0	2 (2%)	3 (2%)
Adverse Event	1 (2%)	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)	2 (1%)
Withdrawal By Subject	0	0	0	1 (4%)	0	1 (1%)	1 (1%)
Completed through Week 12	48 (98%)	23 (96%)	24 (100%)	23 (96%)	24 (100%)	94 (98%)	142 (98%)

Note: Percentages are based on the number of randomized patients in each treatment group.
LY3009104=Baricitinib
Program Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\smdisp1.sas
Output Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\smdisp11.rtf
Dataset Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\data\shared\ads

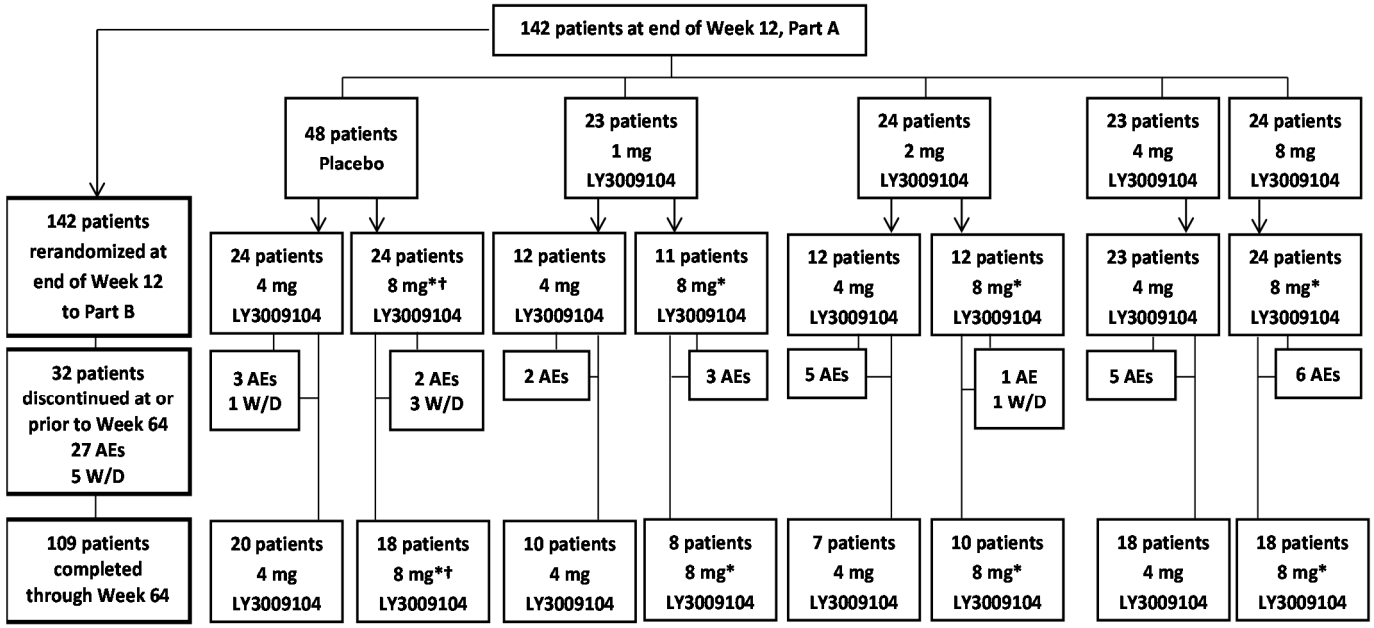
（JADN CSR Table JADN.10.1.）

2.7.6.3.1.2.1.1.2 Part B

Part B の被験者の内訳を図 2.7.6.3.1-3 及び表 2.7.6.3.1-2 に示す。また、baricitinib 8 mg から 4 mg への切り替え時期の要約を表 2.7.6.3.1-3 に示す。

Part B では、Part A 完了例 142 例のうち、baricitinib 4 mg 投与群に 71 例が、baricitinib 8 mg 投与群に 71 例が再割付された。このうち、Part A でプラセボを投与され、Part B で baricitinib 8 mg 投与群に割り付けられた 1 例が、Part B の治験薬投与前に有害事象のため試験中止となった。治験薬を投与された 141 例中、Part B の完了例は 109 例、中止例は 32 例であった。中止理由は、有害事象 27 例（baricitinib 4 mg 投与群 15 例、baricitinib 8 mg 投与群 12 例）、被験者の判断 5 例（baricitinib 4 mg 投与群 1 例、baricitinib 8 mg 投与群 4 例）であった。

Part B で baricitinib 8 mg が投与された 70 例のうち、56 例が baricitinib 4 mg 1 日 1 回投与に切り替えられた。14 例は切り替え前に試験中止となった。Baricitinib 4 mg 投与への切り替えは baricitinib 8 mg の初回投与 16 週から 24 週後に 14 例（20%）、28 週から 40 週後に 23 例（33%）であった。



* The patients who were assigned to the 8-mg dosing group in Part B switched their dose to 4 mg during Part B as per Protocol Amendment (d).
† One patient from the 8-mg baricitinib group withdrew from Part B due to an adverse event before receiving study medication; this patient received placebo during Part A.
Abbreviations: AE = adverse event; LY3009104 = Baricitinib; W/D =withdrawal.

図 2.7.6.3.1-3. 被験者の内訳（Part B：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.10.2.）

表 2.7.6.3.1-2. 被験者の内訳（Part B：JADN 試験）

	Part A LY3009104 or Placebo treatment -> Part B LY3009104 treatment a)				
	Placebo->4mg	1mg->4mg	2mg->4mg	4mg->4mg	Combined 4mg
Randomized at Week 12	24	12	12	23	71
Completed Part A but Not Randomized at Week 12	0	0	0	0	0
Discontinued before Administration	0	0	0	0	0
Adverse Event	0	0	0	0	0
Randomized and Treated in Part B	24 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	23 (100%)	71 (100%)
Discontinued at or prior to Week 64	4 (17%)	2 (17%)	5 (42%)	5 (22%)	16 (23%)
Adverse Event	3 (13%)	2 (17%)	5 (42%)	5 (22%)	15 (21%)
Withdrawal By Subject	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Completed through Week 64	20 (83%)	10 (83%)	7 (58%)	18 (78%)	55 (77%)

Note: Percentages are based on the number of randomized patients in each treatment group.
LY3009104=Baricitinib.
a) The patients who were assigned to the 8 mg dosing group in Part B switched their dose from 8 mg to 4 mg during Part B as per protocol.
Program Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\smdisf1.sas
Output Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\tfl_output\smdisf11.rtf
Dataset Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\data\shared\ads

Summary of Patient Disposition Page 2 of 2
All patients who completed Part A [redacted]20[redacted]
I4V-JE-JADN Study Part B (Weeks 12-64) PDPM

	Part A LY3009104 or Placebo treatment -> Part B LY3009104 treatment a)				
	Placebo->8mg	1mg->8mg	2mg->8mg	8mg->8mg	Combined 8mg
Randomized at Week 12	24	11	12	24	71
Completed Part A but Not Randomized at Week 12	0	0	0	0	0
Discontinued before Administration	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Adverse Event	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Randomized and Treated in Part B	23 (96%)	11 (100%)	12 (100%)	24 (100%)	70 (99%)
Discontinued at or prior to Week 64	5 (21%)	3 (27%)	2 (17%)	6 (25%)	16 (23%)
Adverse Event	2 (8%)	3 (27%)	1 (8%)	6 (25%)	12 (17%)
Withdrawal By Subject	3 (13%)	0	1 (8%)	0	4 (6%)
Completed through Week 64	18 (75%)	8 (73%)	10 (83%)	18 (75%)	54 (76%)

Note: Percentages are based on the number of randomized patients in each treatment group.
LY3009104=Baricitinib.
a) The patients who were assigned to the 8 mg dosing group in Part B switched their dose from 8 mg to 4 mg during Part B as per protocol.
Program Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\smdisf1.sas
Output Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\tfl_output\smdisf11.rtf
Dataset Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\data\shared\ads

（JADN CSR Table JADN.10.2.）

表 2.7.6.3.1-3. Baricitinib 8 mg から 4 mg への切り替え時期の要約（FAS）（Part B：JADN 試験）

	Part A LY3009104 or Placebo treatment -> Part B LY3009104 treatment a)				
Weeks after the first dose in Part B	Placebo->8mg (N=23)	1mg->8mg (N=11)	2mg->8mg (N=12)	8mg->8mg (N=24)	Combined 8mg (N=70)
Discontinued before changing to 4 mg dosing	4 (17%)	2 (18%)	2 (17%)	6 (25%)	14 (20%)
> = 0, <2 weeks	0	0	0	0	0
> = 2 weeks, <4 weeks	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
> = 4 weeks, <8 weeks	0	0	0	0	0
> = 8 weeks, <12 weeks	2 (9%)	0	0	1 (4%)	3 (4%)
> = 12 weeks, <16 weeks	0	2 (18%)	2 (17%)	0	4 (6%)
> = 16 weeks, <20 weeks	3 (13%)	0	0	4 (17%)	7 (10%)
> = 20 weeks, <24 weeks	3 (13%)	1 (9%)	2 (17%)	1 (4%)	7 (10%)
> = 24 weeks, <28 weeks	1 (4%)	0	1 (8%)	2 (8%)	4 (6%)
> = 28 weeks, <32 weeks	1 (4%)	3 (27%)	2 (17%)	1 (4%)	7 (10%)
> = 32 weeks, <36 weeks	5 (22%)	0	1 (8%)	2 (8%)	8 (11%)
> = 36 weeks, <40 weeks	2 (9%)	2 (18%)	2 (17%)	2 (8%)	8 (11%)
> = 40 weeks, <44 weeks	1 (4%)	1 (9%)	0	2 (8%)	4 (6%)
> = 44 weeks, <48 weeks	0	0	0	2 (8%)	2 (3%)
> = 48 weeks	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)

Abbreviation: FAS=Full Analysis Set, LY3009104=Baricitinib.
Note: The patients assigned to 8 mg LY3009104 at Week 12 switched to 4 mg LY3009104 once a day after the approval of protocol amendment (d) and received that switched dose until Week 64 or early discontinuation.
Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
a) The patients who were assigned to the 8 mg dosing group in Part B switched their dose from 8 mg to 4 mg during Part B as per protocol.

Program Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\smdosf1.sas
Output Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\tfl_output\smdosf11.rtf
Dataset Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\data\shared\ads

（JADN CSR Table JADN.12.3.）

2.7.6.3.1.2.1.2 解析対象集団

2.7.6.3.1.2.1.2.1 Part A

Part A で無作為化された被験者 145 例（プラセボ投与群 49 例、baricitinib 1 mg 投与群 24 例、2 mg 投与群 24 例、4 mg 投与群 24 例、8 mg 投与群 24 例）全例が FAS となった。FAS のうち、重大な治験実施計画書違反及び服薬不遵守例を除いた 142 例（プラセボ投与群 48 例、baricitinib 1 mg 投与群 24 例、2 mg 投与群 23 例、4 mg 投与群 24 例、8 mg 投与群 23 例）が治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）となった。

2.7.6.3.1.2.1.2.2 Part B

Part B では、プラセボ投与群、baricitinib 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群の被験者を baricitinib 4 mg 投与群又は 8 mg 投与群に 1：1 の割合で再度無作為化した。Part B で baricitinib 8 mg を投与された被験者は、Part B 期間中に baricitinib 4 mg に切り替えられた。Part B に移行した 142 例のうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された 141 例（baricitinib 4 mg 投与群 71 例、8 mg 投与群 70 例）が FAS となった。

2.7.6.3.1.2.2 被験者背景

2.7.6.3.1.2.2.1 Part A

Part A での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.1-4 及び表 2.7.6.3.1-5 に示す。

Part A では、人口統計学的特性に関して、年齢の平均値は 53.6 歳であり、女性が 81%を占めた。ベースラインの腎機能では、正常の被験者（GFR≥90 mL/min/bsa）が 41%であり、軽度腎機能障害者（GFR≥60 mL/min/bsa、<90 mL/min/bsa）が 54%であった。

ベースラインの疾患特性に関して、HAQ-DI を除き、各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間に差は認められなかった。HAQ-DI は、baricitinib 8 mg 投与群では 0.63 と最も低く、その他の投与群では 0.86～1.01 の範囲であった。なお、全投与群での DAS28-CRP（平均値）は 4.77、MTX の投与量は 8.7 mg/週であった。

表 2.7.6.3.1-4. 人口統計学的特性（FAS）（Part A：JADN 試験）

	Placebo (N=49)	Baricitinib 1 mg (N=24)	Baricitinib 2 mg (N=24)	Baricitinib 4 mg (N=24)	Baricitinib 8 mg (N=24)	Baricitinib Combined (N=96)
Age (yr)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	51.1 (12.00)	52.7 (12.76)	56.1 (11.49)	57.5 (10.41)	53.6 (11.30)	55.0 (11.50)
≥20 - <65	45 (92%)	19 (79%)	18 (75%)	17 (71%)	21 (88%)	75 (78%)
≥65	4 (8%)	5 (21%)	6 (25%)	7 (29%)	3 (13%)	21 (22%)
Gender						
n	49	24	24	24	24	96
Male	10 (20%)	2 (8%)	3 (13%)	5 (21%)	7 (29%)	17 (18%)
Female	39 (80%)	22 (92%)	21 (88%)	19 (79%)	17 (71%)	79 (82%
Weight (kg)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	57.99 (12.125)	58.99 (15.754)	55.71 (11.799)	56.13 (11.998)	59.36 (14.351)	57.55 (13.462)
Baseline Renal Function						
n	49	24	24	24	24	96
Normal	21 (43%)	12 (50%)	6 (25%)	7 (29%)	13 (54%)	38 (40%)
Mild	26 (53%)	11 (46%)	15 (63%)	15 (63%)	11 (46%)	52 (54%)
Moderate	2 (4%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (8%)	0	6 (6%)

Abbreviation: SD=Standard Deviation.
Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column. The number of patients with non-missing data (n) is shown for each item.
Baseline renal function category based on GFR [mL/min/bsa]: >=90 (Normal), >=60 to <90 (Mild), >=30 to <60 (Moderate), >=15 to <30 (Severe).
（JADN CSR Table JADN.11.1.）

表 2.7.6.3.1-5. ベースラインの疾患特性（FAS）（Part A：JADN 試験）

	Placebo (N=49)	Baricitinib				
		1 mg (N=24)	2 mg (N=24)	4 mg (N=24)	8 mg (N=24)	Combined (N=96)
Duration of Rheumatoid Arthritis (yr)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	5.06 (3.962)	6.22 (3.274)	6.32 (4.184)	5.86 (3.947)	5.55 (4.618)	5.99 (3.983)
Tender Joint Count of 68 evaluable joints						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	14.4 (8.92)	10.2 (3.78)	12.5 (7.61)	15.5 (8.68)	12.6 (5.52)	12.7 (6.83)
Swollen Joint Count of 66 evaluable joints						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	10.0 (4.84)	8.6 (2.78)	10.5 (4.80)	11.1 (4.83)	11.1 (4.03)	10.3 (4.25)
Patient's Assessment of Arthritis Pain						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	41.4 (25.28)	46.6 (26.21)	52.2 (24.83)	54.3 (21.18)	41.8 (20.89)	48.7 (23.53)
Patient's Global Assessment of Disease Activity						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	42.6 (24.58)	49.2 (29.41)	52.2 (24.81)	49.5 (23.23)	37.7 (23.65)	47.1 (25.61)
Physician's Global Assessment of Disease Activity						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	51.0 (17.83)	48.2 (16.33)	55.3 (16.85)	56.6 (17.31)	50.2 (14.21)	52.6 (16.34)
HAQ Disability Index						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	0.855 (0.5980)	1.005 (0.6162)	0.948 (0.6634)	0.974 (0.4202)	0.630 (0.4855)	0.889 (0.5669)
High-Sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	12.391 (14.3236)	8.779 (7.4430)	11.009 (6.3488)	11.416 (11.9784)	12.512 (12.9115)	10.929 (10.0066)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	41.0 (22.60)	44.5 (20.83)	46.8 (21.00)	38.8 (17.48)	44.0 (27.46)	43.5 (21.84)
DAS28-CRP Score						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	4.72 (0.995)	4.60 (0.770)	4.94 (0.830)	4.96 (0.796)	4.67 (0.705)	4.79 (0.781)
Weekly dose of MTX (mg/week)						
n	49	24	24	24	24	96
Mean (SD)	8.8 (2.42)	8.8 (2.56)	8.8 (2.56)	8.4 (1.67)	8.8 (1.89)	8.7 (2.17)
Weekly dose of Oral Corticosteroid in Prednisone Dose (mg/week)						
n	29	12	13	18	13	56
Mean (SD)	22.9 (9.96)	26.8 (16.51)	38.0 (19.00)	33.6 (19.47)	34.7 (21.83)	33.4 (19.22)
Anti-Cyclic Citrullinated Peptide						
Positive	37 (76%)	19 (79%)	20 (83%)	22 (92%)	19 (79%)	80 (83%)
Negative (< 7.0 U/mL)	11 (22%)	5 (21%)	4 (17%)	2 (8%)	5 (21%)	16 (17%)
Missing	1 (2%)	0	0	0	0	0
Rheumatoid Factor						
Positive	42 (86%)	18 (75%)	19 (79%)	20 (83%)	19 (79%)	76 (79%)
Negative (< 14 IU/mL)	6 (12%)	6 (25%)	5 (21%)	4 (17%)	5 (21%)	20 (21%)
Missing	1 (2%)	0	0	0	0	0

Abbreviation: HAQ=Health Assessment Questionnaire; MTX=Methotrexate; SD=Standard Deviation.
Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
（JADN CSR Table JADN.14.9.）

2.7.6.3.1.2.2.2 Part B

Part B での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.1-6 及び表 2.7.6.3.1-7 に示す。

Part B では、人口統計学的特性に関して、baricitinib 4 mg 投与群と 8 mg 投与群の間に差は認められなかった。年齢の平均値は 53.6 歳であり、女性が 82%を占めた。ベースラインの腎機能では、正常の被験者（GFR≥90 mL/min/bsa）が 40%であり、軽度腎機能障害者（GFR≥60 mL/min/bsa、<90 mL/min/bsa）が 55%であり、中等度腎機能障害者（GFR≥30 mL/min/bsa、<60 mL/min/bsa）が 5%であった。

ベースラインの疾患特性に関して、baricitinib 4 mg 投与群と 8 mg 投与群の間に差は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-6. 人口統計学的特性（FAS）（Part B：JADN 試験）

	Part A Baricitinib or Placebo treatment -> Part B Baricitinib treatment a)									
	Placebo ->4mg (N=24)	1mg ->4mg (N=12)	2mg ->4mg (N=12)	4mg ->4mg (N=23)	Combined 4mg (N=71)	Placebo ->8mg (N=23)	1mg ->8mg (N=11)	2mg ->8mg (N=12)	8mg ->8mg (N=24)	Combined 8mg (N=70)
Age (yr)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	52.5 (13.99)	55.7 (13.41)	56.0 (8.54)	57.1 (10.48)	55.1 (11.93)	49.8 (9.76)	48.8 (12.08)	56.2 (14.24)	53.6 (11.30)	52.0 (11.56)
≥20 - <65	20 (83%)	8 (67%)	9 (75%)	17 (74%)	54 (76%)	23 (100%)	10 (91%)	9 (75%)	21 (88%)	63 (90%)
≥65	4 (17%)	4 (33%)	3 (25%)	6 (26%)	17 (24%)	0	1 (9%)	3 (25%)	3 (13%)	7 (10%)
Gender										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Male	3 (13%)	2 (17%)	3 (25%)	5 (22%)	13 (18%)	6 (26%)	0	0	7 (29%)	13 (19%)
Female	21 (88%)	10 (83%)	9 (75%)	18 (78%)	58 (82%)	17 (74%)	11 (100%)	12 (100%)	17 (71%)	57 (81%)
Weight (kg)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	56.31 (13.026)	54.33 (10.253)	59.09 (10.061)	56.09 (12.266)	56.38 (11.725)	59.38 (11.604)	64.06 (20.022)	52.33 (12.843)	59.36 (14.351)	58.90 (14.418)
Baseline Renal Function										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Normal	11 (46%)	5 (42%)	4 (33%)	6 (26%)	26 (37%)	10 (43%)	6 (55%)	2 (17%)	13 (54%)	31 (44%)
Mild	12 (50%)	7 (58%)	7 (58%)	15 (65%)	41 (58%)	13 (57%)	4 (36%)	8 (67%)	11 (46%)	36 (51%)
Moderate	1 (4%)	0	1 (8%)	2 (9%)	4 (6%)	0	1 (9%)	2 (17%)	0	3 (4%)

Abbreviations: FAS=Full Analysis Set; SD=Standard Deviation.
Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column. The number of patients with non-missing data (n) is shown for each item.
Baseline renal function category in Part A based on GFR [ml/minute/bsa]: >=90 (Normal), >=60 to <90 (Mild), >=30 to <60 (Moderate), >=15 to <30 (Severe).
a) The patients who were assigned to the 8 mg dosing group in Part B switched their dose from 8 mg to 4 mg during Part B as per protocol.
（JADN CSR Table JADN.14.11.）

表 2.7.6.3.1-7. ベースラインの疾患特性（FAS）（Part B：JADN 試験）

	Part A Baricitinib or Placebo treatment -> Part B Baricitinib treatment a)									
	Placebo ->4mg (N=24)	1mg ->4mg (N=12)	2mg ->4mg (N=12)	4mg ->4mg (N=23)	Combined 4mg (N=71)	Placebo ->8mg (N=23)	1mg ->8mg (N=11)	2mg ->8mg (N=12)	8mg ->8mg (N=24)	Combined 8mg (N=70)
Duration of Rheumatoid Arthritis (yr)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	4.77 (3.909)	5.11 (3.111)	6.17 (2.926)	6.05 (3.927)	5.48 (3.622)	5.45 (4.180)	7.11 (3.229)	6.47 (5.290)	5.55 (4.618)	5.92 (4.365)
Tender Joint Count of 68 evaluable joints										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	13.3 (6.54)	9.8 (3.14)	11.1 (7.55)	15.7 (8.82)	13.1 (7.33)	16.1 (10.96)	11.0 (4.47)	13.8 (7.74)	12.6 (5.52)	13.7 (8.03)
Swollen Joint Count of 66 evaluable joints										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	9.5 (4.63)	8.3 (1.83)	9.5 (4.38)	11.2 (4.91)	9.8 (4.38)	10.7 (5.27)	9.2 (3.60)	11.6 (5.16)	11.0 (4.03)	10.7 (4.58)
Patient's Assessment of Arthritis Pain										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	42.3 (25.09)	47.6 (25.76)	51.9 (23.47)	53.9 (21.57)	48.6 (23.85)	41.5 (26.40)	45.3 (29.09)	52.4 (27.16)	41.8 (20.89)	44.1 (24.98)
Patient's Global Assessment of Disease Activity										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	46.1 (23.63)	42.5 (24.79)	51.4 (21.91)	51.4 (21.78)	48.1 (22.73)	40.2 (25.97)	53.5 (33.73)	52.9 (28.39)	37.7 (23.65)	43.6 (27.24)
Physician's Global Assessment of Disease Activity										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	55.7 (12.83)	45.9 (9.73)	46.8 (14.51)	57.3 (17.33)	53.1 (14.84)	47.7 (20.81)	51.5 (22.01)	63.8 (15.06)	50.2 (14.21)	51.9 (18.53)
HAQ Disability Index										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	0.917 (0.5882)	1.010 (0.6581)	0.802 (0.5752)	1.011 (0.3879)	0.944 (0.5357)	0.837 (0.6152)	0.955 (0.6079)	1.094 (0.7369)	0.630 (0.4855)	0.829 (0.6065)
High-Sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	11.173	9.918	7.941	11.596	10.552	13.916	8.250	14.078	12.512	12.572

	Part A Baricitinib or Placebo treatment -> Part B Baricitinib treatment a)									
	Placebo ->4mg (N=24)	1mg ->4mg (N=12)	2mg ->4mg (N=12)	4mg ->4mg (N=23)	Combined 4mg (N=71)	Placebo ->8mg (N=23)	1mg ->8mg (N=11)	2mg ->8mg (N=12)	8mg ->8mg (N=24)	Combined 8mg (N=70)
	(11.6505)	(8.4868)	(5.1867)	(12.2142)	(10.4288)	(17.1617)	(6.3373)	(6.0693)	(12.9115)	(12.8508)
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	40.9 (18.03)	51.1 (25.35)	40.8 (13.58)	39.5 (17.50)	42.2 (18.70)	41.5 (27.69)	38.1 (13.59)	52.8 (25.69)	44.0 (27.46)	43.7 (25.47)
DAS28-CRP Score										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	4.69 (0.940)	4.46 (0.605)	4.71 (0.783)	5.02 (0.770)	4.76 (0.818)	4.82 (1.064)	4.76 (0.952)	5.17 (0.845)	4.67 (0.705)	4.82 (0.895)
Weekly dose of MTX (mg/week)										
n	24	12	12	23	71	23	11	12	24	70
Mean (SD)	8.6 (2.63)	8.3 (2.23)	9.9 (2.74)	8.4 (1.70)	8.7 (2.33)	8.9 (2.32)	9.1 (3.02)	7.8 (1.99)	8.8 (1.89)	8.7 (2.24)
Weekly dose of Oral Corticosteroid in Prednisone Dose (mg/week)										
n	14	4	8	17	43	13	7	5	13	38
Mean (SD)	23.6 (8.65)	22.8 (14.43)	39.8 (18.61)	34.0 (20.02)	30.6 (17.07)	23.8 (11.19)	31.0 (18.35)	35.0 (21.43)	34.7 (21.83)	30.3 (18.00)
Anti-Cyclic Citrullinated Peptide										
Positive	18 (75%)	10 (83%)	9 (75%)	21 (91%)	58 (82%)	18 (78%)	8 (73%)	11 (92%)	19 (79%)	56 (80%)
Negative (< 7.0 U/mL)	5 (21%)	2 (17%)	3 (25%)	2 (9%)	12 (17%)	5 (22%)	3 (27%)	1 (8%)	5 (21%)	14 (20%)
Missing	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0
Rheumatoid Factor										
Positive	20 (83%)	9 (75%)	9 (75%)	19 (83%)	57 (80%)	21 (91%)	8 (73%)	10 (83%)	19 (79%)	58 (83%)
Negative (< 14 IU/mL)	3 (13%)	3 (25%)	3 (25%)	4 (17%)	13 (18%)	2 (9%)	3 (27%)	2 (17%)	5 (21%)	12 (17%)
Missing	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0

Abbreviations: FAS=Full Analysis Set; HAQ=Health Assessment Questionnaire; MTX=Methotrexate; SD=Standard Deviation.

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.

a) The patients who were assigned to the 8 mg dosing group in Part B switched their dose from 8 mg to 4 mg during Part B as per protocol.

（JADN CSR Table JADN.14.12.）

2.7.6.3.1.2.3 有効性

2.7.6.3.1.2.3.1 主要評価項目：ACR20 改善基準（Part A）

2.7.6.3.1.2.3.1.1 主要解析：ACR20 改善基準（投与 12 週時）

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、baricitinib 4 mg 投与群と 8 mg 投与群を併合した投与群（以下、baricitinib 4 mg/8 mg 投与群）77%（37/48 例）、プラセボ投与群 31%（15/49 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg/8 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。

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

ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析結果を表 2.7.6.3.1-8 に示す。

ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群で 33.6%、baricitinib 1 mg 投与群で 62.4%、2 mg 投与群で 80.7%、4 mg 投与群で 71.1%、8 mg 投与群で 83.9%であった。

また、本解析では、各投与群における真の改善率がプラセボにおける真の改善率に優る事後確率が、85%を超える場合を「有意」な差として事前に定義した。その結果、baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群の ACR20 改善率が、プラセボ投与群 33.6%と比べて 15%を超えて優っている確率は 95%以上であり、有意であることが示された。

表 2.7.6.3.1-8. ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析（FAS）（JADN 試験）

		LY3009104			
	Placebo (N=49)	1 mg (N=24)	2 mg (N=24)	4 mg (N=24)	8 mg (N=24)
Week 12 (NRI)					
Observed ACR20 Response Rate	30.6%	66.7%	83.3%	66.7%	87.5%
Model-Fitted ACR20 Response Rate	33.6%	62.4%	80.7%	71.1%	83.9%
Post.Prob.(Dose - Placebo > 0%)		0.997	>.999	>.999	>.999
Post.Prob.(Dose - Placebo > 10%)		0.960	>.999	0.993	>.999
Post.Prob.(Dose - Placebo > 15%)		0.899	0.998	0.980	>.999
Post.Prob.(Dose - Placebo > 20%)		0.789	0.994	0.948	0.998
Post.Prob.(Dose - Placebo > 25%)		0.635	0.981	0.883	0.992
Post.Prob.(Dose - Placebo > 30%)		0.457	0.948	0.771	0.975

Note: NRI=Non-responder Imputation, which means that patients who discontinue the study prior to the completion of Part A are treated as non-responders.
LY3009104=Baricitinib.
ACR20=American College of Rheumatology 20 Responder Index.
Post.Prob. is the Bayesian posterior probability of the dose group's true response rate exceeding the placebo group's true response rate by the specified margin as estimated from the Bayesian Normal Dynamic Linear Model.
Program Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\anacrp2.sas
Output Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\anacrp21.rtf
Dataset Location: \\lillyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\data\shared\ads

（JADN CSR Table JADN.11.5.）

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

投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移を表 2.7.6.3.1-9 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 31%（15/49 例）、baricitinib 1 mg 投与群 67%（16/24 例）、2 mg 投与群 83%（20/24 例）、4 mg 投与群 67%（16/24 例）、8 mg 投与群 88%（21/24 例）であった。。Cochran-Armitage 傾向検定の結果、投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）に関して、統計学的に有意な用量依存性が認められた（$p<0.001$）。また、すべての評価時点において、統計学的に有意な ACR20 改善率の用量依存性が認められた（いずれも $p\leq0.001$）。

ACR20 改善率は、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群及び 4 mg 投与群：いずれも $p=0.004$、2 mg 投与群及び 8 mg 投与群：いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6.3.1-9. 投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移（FAS）（JADN 試験）

		LY3009104					LY3009104 Combined
	Placebo (N=49)	1 mg (N=24)	2 mg (N=24)	4 mg (N=24)	8 mg (N=24)	P-value [1]	4 mg and 8 mg (N=48)
Week 2							
n	49	24	24	24	24		48
Response	9 (18%)	5 (21%)	9 (38%)	12 (50%)	12 (50%)	0.001	24 (50%)
P-value [2]		0.517	0.070	0.006	0.006		<.001
Week 2 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	9 (18%)	5 (21%)	9 (38%)	12 (50%)	12 (50%)	0.001	24 (50%)
P-value [2]		0.517	0.070	0.006	0.006		<.001
Week 4							
n	49	23	24	24	24		48
Response	15 (31%)	10 (43%)	11 (46%)	15 (63%)	16 (67%)	<.001	31 (65%)
P-value [2]		0.210	0.155	0.010	0.004		<.001
Week 4 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	15 (31%)	10 (42%)	11 (46%)	15 (63%)	16 (67%)	<.001	31 (65%)
P-value [2]		0.249	0.155	0.010	0.004		<.001

Summary and Analyses of Observed ACR20 Response Rate Page 2 of 2
Full Analysis Set [redacted]20[redacted]
I4V-JE-JADN Study Part A (Weeks 0-12) PDPM

	Placebo (N=49)	LY3009104 1 mg (N=24)	LY3009104 2 mg (N=24)	LY3009104 4 mg (N=24)	LY3009104 8 mg (N=24)	P-value [1]	LY3009104 Combined 4 mg and 8 mg (N=48)
Week 8							
n	48	23	24	24	24		48
Response	14 (29%)	13 (57%)	16 (67%)	19 (79%)	22 (92%)	<.001	41 (85%)
P-value [2]		0.026	0.003	<.001	<.001		<.001
Week 8 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	14 (29%)	13 (54%)	16 (67%)	19 (79%)	22 (92%)	<.001	41 (85%)
P-value [2]		0.031	0.002	<.001	<.001		<.001
Week 12							
n	48	23	24	23	24		47
Response	15 (31%)	16 (70%)	20 (83%)	16 (70%)	21 (88%)	<.001	37 (79%)
P-value [2]		0.003	<.001	0.003	<.001		<.001
Week 12 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	15 (31%)	16 (67%)	20 (83%)	16 (67%)	21 (88%)	<.001	37 (77%)
P-value [2]		0.004	<.001	0.004	<.001		<.001

Note: NRI=Non-responder Imputation, which means that patients who discontinue the study prior to the completion of Part A are treated as non-responders.
ACR20=American College of Rheumatology 20 Responder Index.
LY3009104=Baricitinib.
[1] 1-sided test of an increasing dose-response relationship from the Cochran-Armitage trend test. The test for a trend across the values of the dose variable uses the actual doses (0, 1, 2, 4, and 8 mg). The exact p-values for this test are shown.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the superiority of the LY3009104 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values at the relevant time point in each column.

（JADN CSR Table JADN.11.6.）

2.7.6.3.1.2.3.2 副次評価項目（Part A）

2.7.6.3.1.2.3.2.1 ACR50/70/N 改善基準：投与 12 週時

投与 12 週時の ACR50、ACR70 及び ACR-N 改善基準を表 2.7.6.3.1-12 に示す。

ACR50 改善率（NRI）は、プラセボ投与群［8%（4/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［baricitinib 1 mg 投与群 33%（8/24 例）、2 mg 投与群 46%（11/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）、8 mg 投与群 54%（13/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.01、2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群：いずれも p<0.001）。

ACR70 改善率（NRI）は、プラセボ投与群［0%（0/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［baricitinib 1 mg 投与群 13%（3/24 例）、2 mg 投与群 29%（7/24 例）、4 mg 投与群 29%（7/24 例）、8 mg 投与群 21%（5/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.033、2 mg 投与群及び 4 mg 投与群：いずれも p<0.001、8 mg 投与群：p=0.003）。

ACR-N 改善（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ投与群（−9.98）と比べて、いずれの baricitinib 投与群（baricitinib 1 mg 投与群 28.76、2 mg 投与群 42.48、4 mg 投与群 45.17、8 mg 投与群 45.59）でも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

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

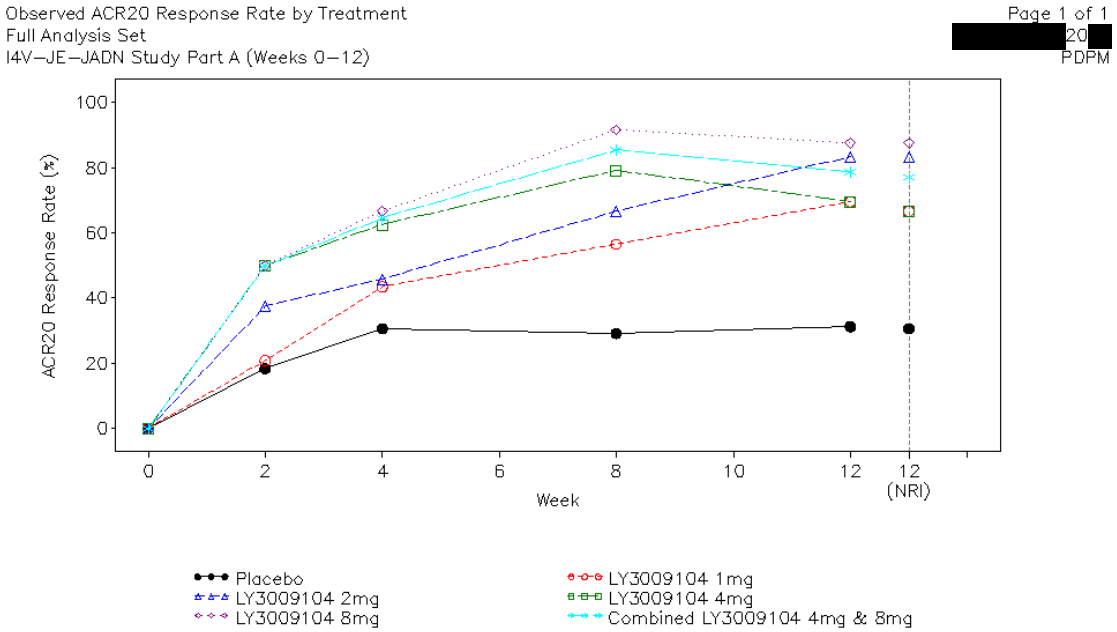
投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移を表 2.7.6.3.1-9 及び図 2.7.6.3.1-4 に示す。また、投与 2～12 週時の ACR50 及び ACR70 改善率の経時推移を表 2.7.6.3.1-10 及び表 2.7.6.3.1-11 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時まで、baricitinib 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。

ACR50 改善率（NRI）について、baricitinib 8 mg 投与群では投与 4 週時から、4 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時まで、2 mg 投与群及び 1 mg 投与群では投与 12 週時に、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。

ACR70 改善率（NRI）について、baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時まで、1 mg 投与群では投与 12 週時に、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。

ACR 改善率の経時推移を評価した結果、総じて baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では、1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて早期からの改善が認められた。



Abbreviation: ACR=American College of Rheumatology; NRI=Non Responder Imputation.
ACR calculated based on 66/68 joints.

Program Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\greffp1.sas
Output Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\programs_nonsdd\tfl_output\greffp11.gif
Dataset Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\intrm1\data\shared\ads

LY3009104=Baricitinib.

図 2.7.6.3.1-4. 投与 12 週時までの ACR20 改善率の経時推移（FAS）
（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.1.）

表 2.7.6.3.1-10. 投与 2～12 週時の ACR50 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

	Placebo (N=49)	LY3009104 1 mg (N=24)	LY3009104 2 mg (N=24)	LY3009104 4 mg (N=24)	LY3009104 8 mg (N=24)	P-value [1]	LY3009104 Combined 4 mg and 8 mg (N=48)
Week 2							
n	49	24	24	24	24		48
Response	3 (6%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (8%)	4 (17%)	0.078	6 (13%)
P-value [2]		0.601	0.305	0.535	0.155		0.233
Week 2 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	3 (6%)	1 (4%)	3 (13%)	2 (8%)	4 (17%)	0.078	6 (13%)
P-value [2]		0.601	0.305	0.535	0.155		0.233
Week 4							
n	49	23	24	24	24		48
Response	5 (10%)	5 (22%)	6 (25%)	5 (21%)	7 (29%)	0.049	12 (25%)
P-value [2]		0.169	0.097	0.188	0.046		0.049
Week 4 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	5 (10%)	5 (21%)	6 (25%)	5 (21%)	7 (29%)	0.047	12 (25%)
P-value [2]		0.188	0.097	0.188	0.046		0.049

Summary and Analyses of Observed ACR50 Response Rate Page 2 of 2
Full Analysis Set [redacted]20[redacted]
I4V-JE-JADN Study Part A (Weeks 0-12) PDPM

	Placebo (N=49)	LY3009104 1 mg (N=24)	LY3009104 2 mg (N=24)	LY3009104 4 mg (N=24)	LY3009104 8 mg (N=24)	P-value [1]	LY3009104 Combined 4 mg and 8 mg (N=48)
Week 8							
n	48	23	24	24	24		48
Response	7 (15%)	5 (22%)	8 (33%)	9 (38%)	12 (50%)	<.001	21 (44%)
P-value [2]		0.332	0.064	0.030	0.002		0.002
Week 8 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	7 (14%)	5 (21%)	8 (33%)	9 (38%)	12 (50%)	<.001	21 (44%)
P-value [2]		0.347	0.059	0.028	0.002		0.001
Week 12							
n	48	23	24	23	24		47
Response	4 (8%)	8 (35%)	11 (46%)	13 (57%)	13 (54%)	<.001	26 (55%)
P-value [2]		0.009	<.001	<.001	<.001		<.001
Week 12 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	4 (8%)	8 (33%)	11 (46%)	13 (54%)	13 (54%)	<.001	26 (54%)
P-value [2]		0.010	<.001	<.001	<.001		<.001

Note: NRI=Non-responder Imputation, which means that patients who discontinue the study prior to the completion of Part A are treated as non-responders.
ACR50=American College of Rheumatology 50 Responder Index.
LY3009104=Baricitinib.
[1] 1-sided test of an increasing dose-response relationship from the Cochran-Armitage trend test. The test for a trend across the values of the dose variable uses the actual doses (0, 1, 2, 4, and 8 mg). The exact p-values for this test are shown.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the superiority of the LY3009104 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values at the relevant time point in each column.

（JADN CSR Table JADN.14.16.）

表 2.7.6.3.1-11. 投与 2～12 週時の ACR70 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

		LY3009104					LY3009104 Combined
	Placebo (N=49)	1 mg (N=24)	2 mg (N=24)	4 mg (N=24)	8 mg (N=24)	P-value [1]	4 mg and 8 mg (N=48)
Week 2							
n	49	24	24	24	24		48
Response	0	0	0	0	0		0
P-value [2]							
Week 2 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	0	0	0	0	0		0
P-value [2]							
Week 4							
n	49	23	24	24	24		48
Response	0	2 (9%)	0	1 (4%)	2 (8%)	0.084	3 (6%)
P-value [2]		0.099		0.329	0.105		0.117
Week 4 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	0	2 (8%)	0	1 (4%)	2 (8%)	0.083	3 (6%)
P-value [2]		0.105		0.329	0.105		0.117

Summary and Analyses of Observed ACR70 Response Rate Page 2 of 2
Full Analysis Set [redacted]20[redacted]
I4V-JE-JADN Study Part A (Weeks 0-12) PDPM

	Placebo (N=49)	LY3009104 1 mg (N=24)	LY3009104 2 mg (N=24)	LY3009104 4 mg (N=24)	LY3009104 8 mg (N=24)	P-value [1]	LY3009104 Combined 4 mg and 8 mg (N=48)
Week 8							
n	48	23	24	24	24		48
Response	1 (2%)	2 (9%)	4 (17%)	5 (21%)	6 (25%)	0.003	11 (23%)
P-value [2]		0.243	0.039	0.014	0.005		0.002
Week 8 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	1 (2%)	2 (8%)	4 (17%)	5 (21%)	6 (25%)	0.003	11 (23%)
P-value [2]		0.250	0.037	0.013	0.004		0.002
Week 12							
n	48	23	24	23	24		47
Response	0	3 (13%)	7 (29%)	7 (30%)	5 (21%)	0.010	12 (26%)
P-value [2]		0.031	<.001	<.001	0.003		<.001
Week 12 (NRI)							
n	49	24	24	24	24		48
Response	0	3 (13%)	7 (29%)	7 (29%)	5 (21%)	0.009	12 (25%)
P-value [2]		0.033	<.001	<.001	0.003		<.001

Note: NRI=Non-responder Imputation, which means that patients who discontinue the study prior to the completion of Part A are treated as non-responders.
ACR70=American College of Rheumatology 70 Responder Index.
LY3009104=Baricitinib.
[1] 1-sided test of an increasing dose-response relationship from the Cochran-Armitage trend test. The test for a trend across the values of the dose variable uses the actual doses (0, 1, 2, 4, and 8 mg). The exact p-values for this test are shown.
[2] 1-sided Fisher's Exact test comparison of the superiority of the LY3009104 dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).
Percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values at the relevant time point in each column.

（JADN CSR Table JADN.14.17.）

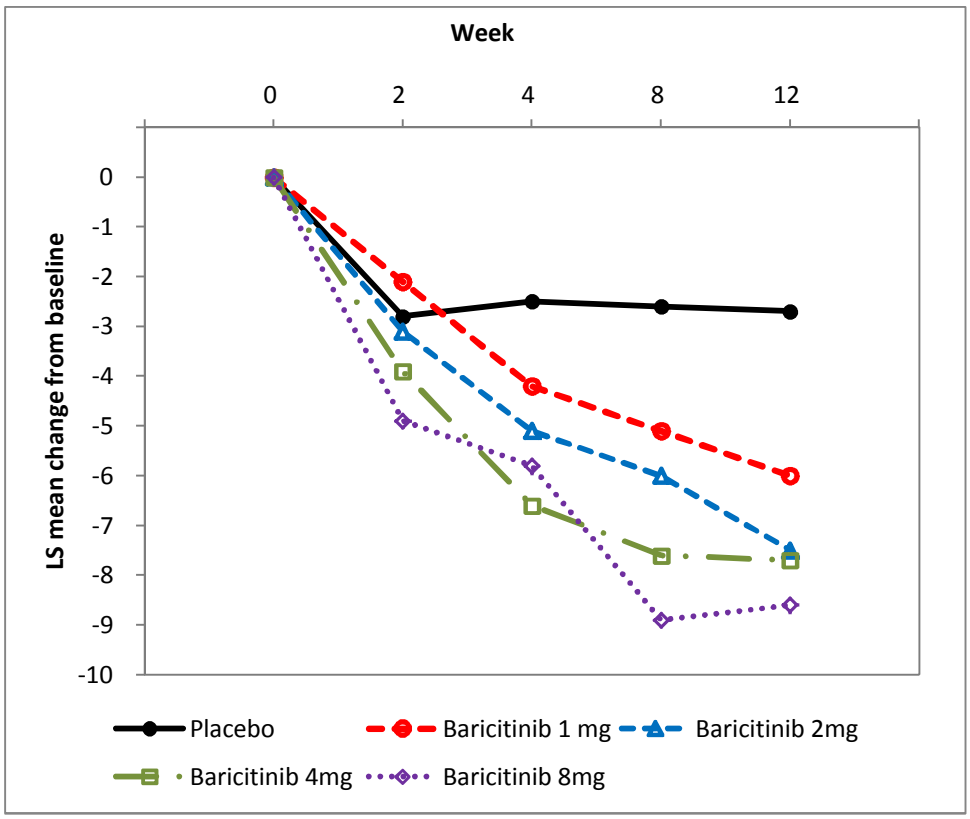
2.7.6.3.1.2.3.2.3 ACR コアセットの各項目：投与 12 週時

投与 12 週時の ACR コアセットの各項目の結果を表 2.7.6.3.1-12 に示す。

投与 12 週時の ACR コアセットのすべての項目［圧痛関節数（68 関節数）、腫脹関節数（66 関節数）、被験者による関節痛の評価（VAS）、被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）、医師による疾患活動性の総合評価（VAS）、被験者による身体機能の評価（HAQ-DI）、hsCRP 及び ESR］において、ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて、いずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.05$）。

圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移を図 2.7.6.3.1-5 に示す。

圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 4 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.05$）（JADN CSR Table JADN.14.25）。



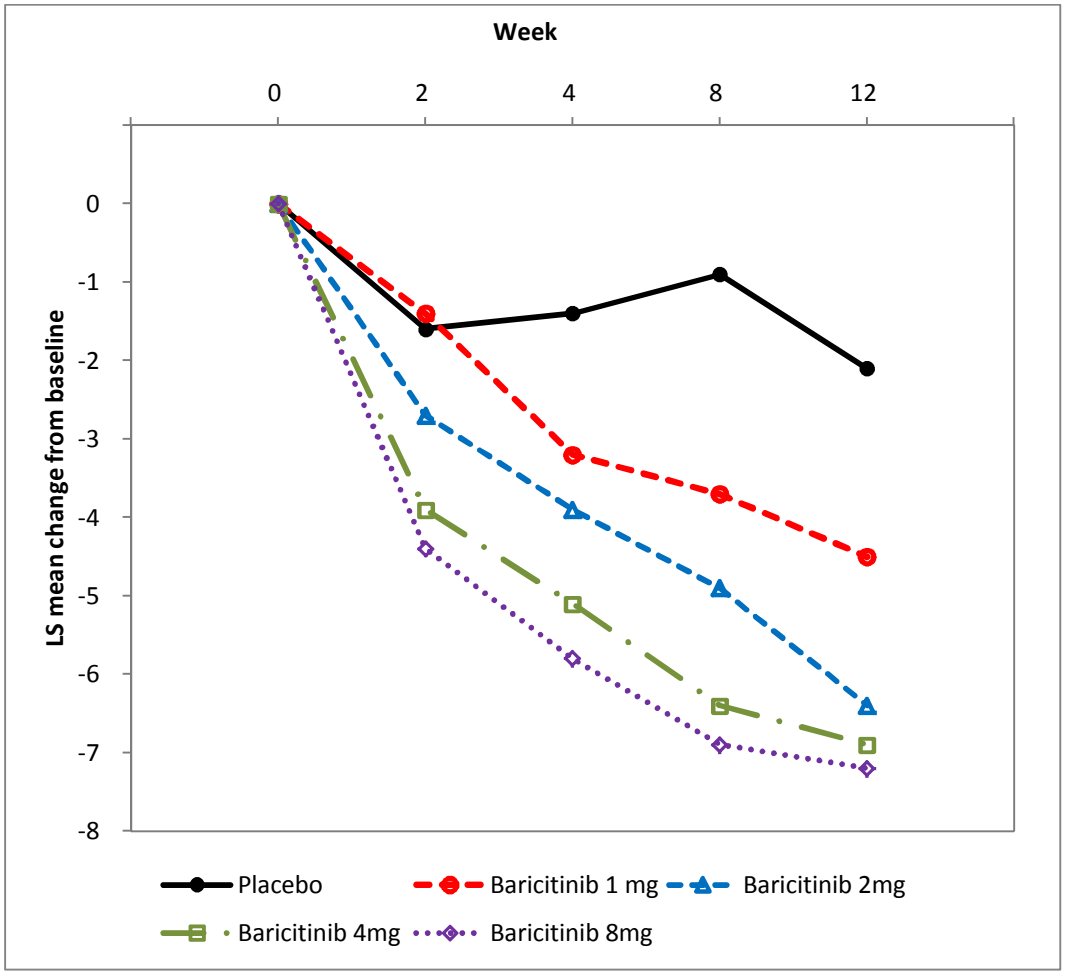
LS Mean=Least Square Mean.

図 2.7.6.3.1-5. 圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Table JADN.14.25.）

腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移を図 2.7.6.3.1-6 に示す。

腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.42）。



LS Mean=Least Square Mean.

図 2.7.6.3.1-6. 腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Table Table JADN.14.42）

被験者による関節痛の評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.34）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 1 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.36）。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、いずれの baricitinib 投与群でも投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.38）。

HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から（baricitinib 2 mg 投与群の投与 8 週時は除く）、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.40）。

また、投与 12 週時に HAQ-DI の寛解基準（HAQ-DI≤0.5）（LOCF）を達した被験者の割合及び HAQ-DI の MCID（Minimum Clinial Important Difference：HAQ-DI の変化が−0.22 以下）を示した被験者の割合は、Cochran-Armitage 傾向検定により統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも p<0.001）（JADN CSR Table JADN.14.21）。

hsCRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.44）。

ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、baricitinib 1 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群では投与 2 週時から、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADN CSR Table JADN.14.46）。

2.7.6.3.1.2.3.2.4 疾患活動性スコア（DAS28、SDAI）：投与 12 週時

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.3.1-12 に示す。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群（−0.62）と比べて、いずれの baricitinib 投与群（1 mg 投与群−1.56、2 mg 投与群−1.98、4 mg 投与群−2.05、8 mg 投与群−1.98）でも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。DAS28-CRP に基づく低疾患活動性（DAS28-CRP<3.2）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群［33%（16/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［1 mg 投与群 58%（14/24 例）、2 mg 投与群 63%（15/24 例）、4 mg 投与群 67%（16/24 例）、8 mg 投与群 79%（19/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.033、2 mg 投与群：p=0.015、4 mg 投与群：p=0.006、8 mg 投与群：p<0.001）。DAS28-CRP に基づく寛解（DAS28-CRP<2.6）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群［22%（11/49 例）］と比べて、baricitinib 8 mg 投与群［50%（12/24 例）］で統計学的に有意に高かった（p=0.018）。Cochran-Armitage 傾向検定の結果、投与 12 週時に DAS28-CRP に基づく低疾患活動性及び寛解に至った被験者の割合に関して、用量反応性が認められた（それぞれ p<0.001 及び p=0.010）。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群（−0.64）と比べて、いずれの baricitinib 投与群（1 mg 投与群−1.61、2 mg 投与群−1.91、4 mg 投与群−2.10、8 mg 投与群−2.10）でも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。DAS28-ESR に基づく低疾患活動性（DAS28-ESR<3.2）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群［10%（5/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［1 mg 投与群 29%（7/24 例）、2 mg 投与群 38%（9/24 例）、4 mg 投与群 46%（11/24 例）、

8 mg 投与群 33%（8/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.046、2 mg 投与群：p=0.008、4 mg 投与群：p=0.001、8 mg 投与群：p=0.020）。

DAS28-ESR に基づく寛解（DAS28-ESR<2.6）に至った被験者の割合は、baricitinib 1 mg 投与群で 13%（3/24 例）、2 mg 投与群で 17%（4/24 例）、4 mg 投与群で 8%（2/24 例）及び 8 mg 投与群で 17%（4/24 例）であり、プラセボ投与群［4%（2/49 例）］と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。Cochran-Armitage 傾向検定の結果、投与 12 週時に DAS28-ESR に基づく低疾患活動性に至った被験者の割合に関して、用量反応性が認められた（p=0.016）。

SDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群（−4.58）と比べて、いずれの baricitinib 投与群（1 mg 投与群−13.65、2 mg 投与群−16.64、4 mg 投与群−17.67、8 mg 投与群−18.11）でも統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。SDAI に基づく低疾患活動性（SDAI≤11.0）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群［27%（13/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［1 mg 投与群 58%（14/24 例）、2 mg 投与群 58%（14/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）、8 mg 投与群 67%（16/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.009、2 mg 投与群：p=0.009、4 mg 投与群：p=0.021、8 mg 投与群：p=0.001）。

SDAI に基づく寛解（SDAI≤3.3）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群［8%（4/49 例）］と比べて、baricitinib 2 mg 投与群［29%（7/24 例）］で、統計学的に有意に高かった（p=0.025）。Cochran-Armitage 傾向検定の結果、投与 12 週時に SDAI に基づく低疾患活動性に至った被験者の割合に関して、用量反応性が認められた（p=0.002）。

2.7.6.3.1.2.3.2.5 EULAR 改善基準：投与 12 週時

EULAR 改善基準の結果を表 2.7.6.3.1-12 に示す。

EULAR の「moderate response」及び「good response」を達成した被験者の割合（LOCF）は、プラセボ投与群［47%（23/49 例）］と比べて、いずれの baricitinib 投与群［baricitinib 1 mg 投与群 83%（20/24 例）、2 mg 投与群 88%（21/24 例）、4 mg 投与群 92%（22/24 例）、8 mg 投群与 92%（22/24 例）］でも統計学的に有意に高かった（1 mg 投与群：p=0.003、2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群：いずれも p<0.001）。

2.7.6.3.1.2.3.2.6 ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時

ACR/EULAR 寛解基準の結果を表 2.7.6.3.1-12 に示す。

Boolean 基準に基づく寛解に至った被験者の割合（LOCF）は、プラセボ投与群［8%（4/49 例）］と各 baricitinib 投与群［baricitinib 1 mg 投与群 4%（1/24 例）、2 mg 投与群 25%（6/24 例）、4 mg 投与群 13%（3/24 例）、8 mg 投与群 8%（2/24 例）］との間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-12. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目並びに疾患活動性スコアの結果（Part A：JADN 試験）

		Baricitinib					
Assessment	**Placebo**	**1 mg**	**2 mg**	**4 mg**	**8 mg**	**4 mg + 8 mg**	**p-value**
ACR50 (NRI)[a]							
n/N	4/49	8/24	11/24	13/24	13/24	26/48	<.001[b]
Percentage of patients	8%	33%	46%	54%	54%	54%	
Treatment-effect p-value[c]	—	.010	<.001	<.001	<.001	<.001	
ACR70 (NRI)							
n/N	0/49	3/24	7/24	7/24	5/24	12/48	.009[b]
Percentage of patients	0%	13%	29%	29%	21%	25%	
Treatment-effect p-value[c]	—	.033	<.001	<.001	.003	<.001	
ACR-N (LOCF)							
n	48	23	24	23	24	47	<.001[e]
Mean change from baseline to Week 12	-9.98	28.76	42.48	45.17	45.59	45.38	
Treatment-effect p-value[d]	—	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	
DAS28-CRP Low Activity and Remission							
Low disease activity (DAS28-CRP<3.2)[f]							
n/N	16/49	14/24	15/24	16/24	19/24	—	<.001[b]
Percentage of patients	33%	58%	63%	67%	79%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.033	.015	.006	<.001		
Remission (DAS28-CRP<2.6)[f]							
n/N	11/49	8/24	8/24	10/24	12/24	—	.010[b]
Percentage of patients	22%	33%	33%	42%	50%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.236	.236	.078	.018.		
SDAI Low Activity and Remission							
Low disease activity (SDAI≤11.0)[f]							
n/N	13/49	14/24	14/24	13/24	16/24	—	.002[b]
Percentage of patients	27%	58%	58%	54%	67%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.009	.009	.021	.001		

Assessment	Placebo	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg	Baricitinib 8 mg	Baricitinib 4 mg + 8 mg	p-value
Remission (SDAI≤3.3)[f]							
n/N	4/49	1/24	7/24	4/24	4/24	—	.139[b]
Percentage of patients	8%	4%	29%	17%	17%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.465	.025	.239	.239		
HAQ-DI Remission and MCID							
Remission (HAQ-DI≤0.5)[f]							
n/N	22/49	12/24	13/24	15/24	20/24	—	<.001[b]
Percentage of patients	45%	50%	54%	63%	83%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.435	.310	.122	.002		
MCID (Change in HAQ-DI≤-0.22)[f]							
n/N	14/49	13/24	14/24	18/24	17/24	—	<.001[b]
Percentage of patients	29%	54%	58%	75%	71%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.031	.014	<.001	<.001		
SDAI							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-4.58	-13.65	-16.64	-17.67	-18.11		
Treatment-effect p-value[h]	—	<.001	<.001	<.001	<.001		
SJC28							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-1.2	-3.6	-4.7	-5.0	-5.1		
Treatment-effect p-value[h]	—	.007	<.001	<.001	<.001		
TJC28							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	-1.9	-4.6	-5.3	-6.0	-6.3		
Treatment-effect p-value[h]	—	.019	.004	<.001	<.001		
Rheumatoid Factor (IU.mL)							
n	48	24	24	24	23	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	-1.5	-18.3	-5.6	-46.1	-54.9		
Treatment-effect p-value[h]	—	.282	.792	.005	<.001		

Assessment	Placebo	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg	Baricitinib 8 mg	Baricitinib 4 mg + 8 mg	p-value
Anti-CCP (U/mL)							
n	48	24	24	24	23	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	-9.79	-66.9	-116.24	-122.82	-120.45		
Treatment-effect p-value[h]	—	.151	.008	.005	.007		
ACR/EULAR RA Remission[f]							
Boolean-based definition[i]							
n/N	4/49	1/24	6/24	3/24	2/24	—	.457[b]
Percentage of patients	8%	4%	25%	13%	8%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.465	.058	.418	.649		
Index-based definition[j]							
n/N	4/49	1/24	7/24	4/24	4/24	—	.139[b]
Percent of patients	8%	4%	29%	17%	17%		
Treatment effect p-value[c]	—	.465	.025	.239	.239		
EULAR28[d]							
EULAR28-2-level							
Response (good + moderate)							
n/N	23/49	20/24	21/24	22/24	22/24	—	<.001[b]
Percentage of patients	47%	83%	88%	92%	92%		
Treatment effect p-value[c]	—	.003	<.001	<.001	<.001		
EULAR28-3-level							
Good response							
n/N	9/49	11/24	14/24	15/24	18/24		
Percentage of patients	18%	46%	58%	63%	75%		
Moderate response							
n/N	14/49	9/24	7/24	7/24	4/24	—	—
Percentage of patients	29%	38%	29%	29%	17%		
No response							
n/N	26/49	4/24	3/24	2/24	2/24		
Percentage of patients	53%	17%	13%	8%	8%		
Treatment effect p-value[k]	—	.002	<.001	<.001	<.001		

Assessment	Placebo	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg	Baricitinib 8 mg	Baricitinib 4 mg + 8 mg	p-value
Disease Activity Score (DAS28-CRP)							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-0.62	-1.56	-1.98	-2.05	-1.98		
Treatment effect p-value[h]	—	<.001	<.001	<.001	<.001		
Disease Activity Score (DAS28-ESR)							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-0.64	-1.61	-1.91	-2.10	-2.10		
Treatment effect p-value[h]	—	<.001	<.001	<.001	<.001		
DAS28-ESR Low Activity and Remission							
Low disease activity (DAS28-ESR<3.2)[f]							
n/N	5/49	7/24	9/24	11/24	8/24	—	.016[b]
Percentage of patients	10%	29%	38%	46%	33%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.046	.008	.001	.020		
Remission (DAS28-ESR<2.6)[f]							
n/N	2/49	3/24	4/24	2/24	4/24	—	.105[b]
Percentage of patients	4%	13%	17%	8%	17%		
Treatment-effect p-value[c]	—	.196	.086	.399	.086.		
Individual Components of the ACR Core Set							
Patient's Assessment of Arthritis Pain							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-5.3	-21.8	-25.0	-25.6	-22.9		
Treatment-effect p-value[h]	—	<.001	<.001	<.001	<.001		
Patient's Global Assessment of Disease Activity							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSmean change from baseline to last observation[g]	-6.8	-23.7	-25.4	-23.4	-22.4		
Treatment-effect p-value[h]	—	.001	<.001	.002	.003		
Physician's Global Assessment of Disease Activity							
n	49	24	24	24	24	—	—
LS mean change from baseline to last observation[g]	-10.9	-26.9	-30.5	-29.7	-31.2		
Treatment-effect p-value[h]	—	.001	<.001	<.001	<.001		

Assessment	Placebo	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg	Baricitinib 8 mg	Baricitinib 4 mg + 8 mg	p-value
HAQ-DI							
n	49	24	24	24	24	—	—
LS mean change from baseline to last observation[g]	-0.083	-0.269	-0.377	-0.443	-0.487		
Treatment effect p-value[h]	—	.033	<.001	<.001	<.001		
SJC66							
n	49	24	24	24	24	—	—
LS mean change from baseline to last observation[g]	-2.2	-4.5	-6.4	-6.7	-7.2		
Treatment-effect p-value[h]	—	.039	<.001	<.001	<.001		
TJC68							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	-2.8	-6.0	-7.4	-7.4	-8.6		
Treatment- effect p-value[h]	—	.050	.004	.004	<.001		
hsCRP (mg/L)							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	1.892	-6.437	-8.267	-9.613	-7.814		
Treatment -effect p-value (LSMean difference)[h]	—	.006	<.001	<.001	.001		
ESR (mm/h)							
n	49	24	24	24	24	—	—
LSMean change from baseline to last observation[g]	0.3	-15.5	-16.0	-187	-16.9		
Treatment-effect p-value (LSMean difference)[h]	—	.001	<.001	<.001	<.001		

Note: Percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values at the relevant time point in each column.

[a] Assessment at Week 12 in Part A.

[b] 1-sided test of an increasing dose-response relationship from the Cochran-Armitage trend test. The test for a trend across the values of the dose variable uses the actual doses (0, 1, 2, 4, and 8 mg). The exact p-values for this test are shown.

[c] 1-sided Fisher's exact test comparison of the superiority of the baricitinib dose level vs. placebo for the 2 levels of response (yes vs. no).

[d] 1-sided analysis of variance with treatment as the fixed factor for comparison of the superiority of the baricitinib dose level vs. placebo

[e] 1-sided dose-response relationship from Spearman nonparametric correlation analysis for the test of increasing dose response

[f] Assessment at last observation in Part A.

[g] Last observation in Part A is defined as the last nonmissing postbaseline value in Part A.

[h] 2-sided analysis of covariance by using contrast statements with treatment as the fixed factor and Baseline A value as a covariate for pairwise comparisons of each baricitinib dose level vs. placebo

[i] All 4 of these criteria must be met (at the same visit): TJC28 ≤ 1 / SJC28 ≤ 1 / CRP ≤ 1 mg/dL (10 mg/L) / Patient Global Assessment of Disease Activity (mm) / 10 ≤ 1 cm.
[j] Index-based Definition of Remission: SDAI ≤3.3 (SDAI = TJC28 + SJC28 + PtGA (cm) + PhGA (cm) + CRP (mg/dL).
[k] Cochran-Mantel-Haenszel test comparison of the superiority of the baricitinib dose level vs. placebo for the ordinal levels of response (p-value for the alternative hypothesis "Row Mean Scores Differ").

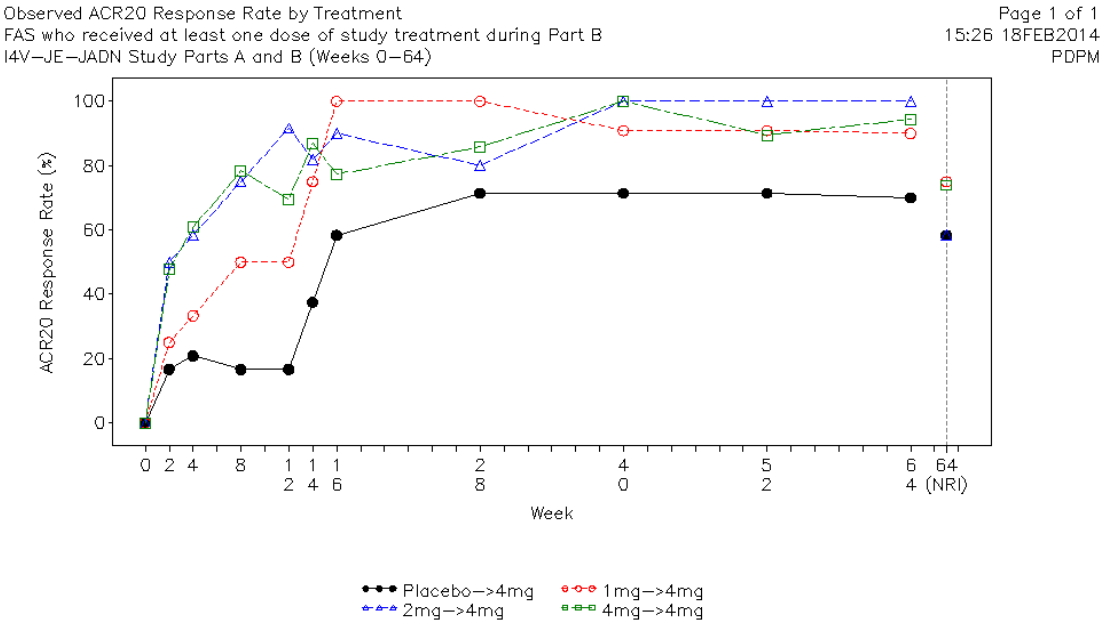
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70 responder index; ACR-N = Continuous measure of clinical, laboratory and functional measures in RA that characterizes the percentage of improvement from baseline in RA disease activity; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 using C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; MCID = minimum clinical important difference; LOCF = Last observation carried forward (at Week 12); NRI = nonresponder imputation, meaning patients who discontinue the study before the designated time point are treated as nonresponders; SDAI=Simplified Disease Activity Index; SJC28 = Swollen oint count (28 joints); TJC28 = Tender joint count (28 joints); SJC66 = Swollen joint count (66 joints); TJC68 = Tender joint count (68 joints); CCP = Cyclic Citrullinated peptide antibody; ACR/EULAR = American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Responder Index; EULAR28 = European League Against Rheumatism Responder Index based on the 28 joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; RA = rheumatoid arthritis; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

（JADN CSR Table JADN.11.7.）

2.7.6.3.1.2.3.3 副次評価項目（Part B）

Part B（投与 64 週時）の有効性評価項目の結果を表 2.7.6.3.1-13 に示す。投与 64 週時までの ACR20 改善率の経時推移を図 2.7.6.3.1-7 に示す。

ACR20、ACR50、ACR70 及び ACR-N 改善基準、ACR コアセット、疾患活動性スコア（DAS28、SDAI）並びに EULAR 改善基準を含むすべての有効性評価項目において、それらの有効性は、64 週間持続することが示された。



Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; FAS = Full Analysis Set; NRI = Non Responder Imputation.
Note: ACR calculated based on 66/68 joints.

Program Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\grefff1.sas
Output Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\programs_nonsdd\tfl_output\grefff11.gif
Dataset Location: \\illyce\prd\ly3009104\i4v_je_jadn\final\data\shared\ads

LY3009104=Baricitinib.

図 2.7.6.3.1-7. 投与 64 週時までの ACR20 改善率の経時推移（FAS）
（Part B：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.14.16.）

表 2.7.6.3.1-13. 投与 64 週時の ACR コアセットの各項目並びに疾患活動性スコアの結果
（Part B：JADN 試験）

Assessment	Baricitinib	
	Combined 4 mg	Combined 8 mg[a]
ACR20 (NRI)[b]		
n/N	47/71	51/70
Percentage of patients	66%	73%
ACR50 (NRI)[b]		
n/N	38/71	43/70
Percentage of patients	54%	61%
ACR70 (NRI)[b]		
n/N	26/71	24/70
Percentage of patients	37%	34%
ACR-N (LOCF)		
n	55	54
Mean change from baseline to Week 64	61.14	61.07
DAS28-CRP Low Activity and Remission[c]		
Low disease activity (DAS-CRP<3.2)		
n/N	56/71	60/70
Percentage of patients	79%	86%
Remission (CRP<2.6)		
n/N	47/71	46/70
Percentage of patients	66%	66%
DAS28-ESR Low Activity and Remission[c]		
Low Disease Activity (DAS-ESR<3.2)		
n/N	40/71	44/70
Percentage of patients	56%	63%
Remission (ESR<2.6)		
n/N	26/71	25/70
Percentage of patients	37%	36%
SDAI Low Activity and Remission[c]		
Low Disease Activity (SDAI≤11.0)		
n/N	55/71	55/70
Percentage of patients	77%	79%
Remission (SDAI≤3.3)		
n/N	28/71	27/70
Percentage of patients	39%	39%
HAQ-DI Remission[c]		
Remission (HAQ-DI≤0.5)		
n/N	49/71	59/70
Percentage of patients	69%	84%
MCID (Change in HAQ-DI≤-0.22)		
n/N	51/71	50/70
Percentage of patients	72%	71%
SDAI		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-20.42	-21.33
SJC28		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-5.6	-6.4
TJC28		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-7.3	-7.5
Rheumatoid Factor (IU/mL)		
n	70	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-36.3	-33.0

Assessment	Baricitinib	
	Combined 4 mg	Combined 8 mg[a]
Anti-CCP (U/mL)		
n	70	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-59.54	-53.03
ACR/EULAR RA Remission[c]		
Boolean-based definition[d]		
n/N	24/71	19/70
Percent of patients	34%	27%
Index-based definition[e]		
n/N	28/71	27/70
Percentage of patients	39%	39%
EULAR28[d]		
EULAR28-2-level		
Response (good + moderate)		
n/N	67/71	66/70
Percent of patients	94%	94%
EULAR28-3-level		
Good response		
n/N	54/71	59/70
Percentage of patients	76%	84%
Moderate response		
n/N	13/71	7/70
Percentage of patients	18%	10%
No response		
n/N	4/71	4/70
Percentage of patients	6%	6%
Disease Activity Score (DAS28-ESR)		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-2.49	-2.56
Disease Activity Score (DAS28-CRP)		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-2.44	-2.48
Patient's Assessment of Arthritis Pain		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-31.3	-30.5
Patient's Global Assessment of Disease Activity		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-31.7	-30.4
Physician's Global Assessment of Disease Activity		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-38.2	-37.4
HAQ-DI		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-0.498	-0.568
Individual Components of the ACR Core Set (continued)		
SJC66		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-7.6	-8.5
TJC68		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-10.4	-10.3
hsCRP (mg/L)		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-5.842	-6.474

Assessment	Baricitinib	
	Combined 4 mg	Combined 8 mg[a]
ESR (mm/h)		
n	71	70
Mean change from baseline to last observation[c]	-14.0	-17.4

Note: Percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values at the relevant time point in each column.

[a] Patients who were assigned to the 8-mg dose group in Part B switched their doses to 4 mg during Part B per protocol Amendment (d).

[b] Assessment at Week 64 in Part B.

[c] The last observation in Part B was defined as the last nonmissing postbaseline value in Part B.

[d] Boolean-based Definition of Remission, All 4 criteria below must be met (at the same visit): TJC28 ≤1 / SJC28 ≤ 1 / C-reactive protein ≤ 1 mg/dL (10 mg/L) / Patient Global Assessment of Disease Activity (mm) / 10 ≤1 cm.

[e] Index-based Definition of Remission: Simplified Disease Activity Index (SDAI) ≤ 3.3 (SDAI = TJC28 + SJC28 + PtGA (cm) + PhGA (cm) + CRP (mg/dL).

Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70 responder index; ACR-N = continuous measure of clinical, laboratory, and functional measures in RA that characterizes the percentage of improvement from baseline in RA disease activity; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 using C-reactive protein; DAS28-ESR = Disease Activity Score 28 using erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; MCID = minimum clinical important difference; LOCF = last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation, meaning patients who discontinue the study before the designated time point are treated as nonresponders; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC28 = Swollen joint count (28 joints); TJC28 = Tender joint count (28 joints); SJC66 = Swollen joint count (66 joints); TJC68 = Tender joint count (68 joints); CCP = cyclic citrullinated peptide antibody; ACR/EULAR = American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Responder Index; EULAR28 = European League Against Rheumatism Responder Index based on the 28 joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; RA = rheumatoid arthritis; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

（JADN CSR Table JADN.11.9.）

2.7.6.3.1.2.4 薬力学

2.7.6.3.1.2.4.1 Part A

Part A の投与 12 週時で、全身性炎症マーカーである IL-6 及び TNFα、骨バイオマーカーであるオステオカルシン、PINP、ICTP、MMP-3、PIIINP 及び BAP のベースラインからの変化量を検討した（CSR Table JADN.14.112）。

IL-6 の平均値は、いずれの投与群においてもベースラインから用量依存的に減少し、その変化量は、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.047）。ベースラインの IL-6（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ投与群で 49.30 ± 71.107 pg/mL、baricitinib 投与群で 43.74 ± 64.620 pg/mL であり、いずれの投与群も基準値上限（14.8 pg/mL）を超えていた。投与 12 週時の IL-6（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ投与群では 36.40 ± 49.717 pg/mL であったが、baricitinib 投与群では 11.80 ± 18.524 pg/mL と基準値範囲内であった。

オステオカルシンの平均値は、baricitinib 4 mg 及び 8 mg 投与群ではベースラインから減少し、その他の投与群ではベースランから増加した。その変化量は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.006 及び p=0.046）。

PINP の平均値はいずれの投与群においてもベースラインから用量依存的に減少し、その変化量は、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.003）。

ICTP 及び MMP-3 の平均値は、いずれの投与群でも、ベースラインから用量依存的に減少した。

PIIINP、BAP 及び TNFαに関して、ベースラインからの変化量は顕著ではなかった。

2.7.6.3.1.2.4.2 Part B

Part B では、投与 64 週時で MMP-3、IL-6 及び TNFαを除く薬力学マーカーのベースラインからの変化率に関して、baricitinib 4 mg 投与群と 8 mg 投与群の間に顕著な差はなかった。

2.7.6.3.1.2.5 薬物動態

本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量を再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 143 例から計 1453 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重（見かけの中央コンパートメントの分布容積［V1/F］に対する影響）、ベースラインの推算糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）及び eGFR のベースラインからの変化量（見かけの腎クリアランス［CLr/F］に対する影響）が含まれていた。なお、eGFR は modification of diet in renal disease （MDRD）計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態の最終モデルは、0 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定し、CL/F を腎クリアランス及び腎外クリアランスによる排泄の 2 つに分けた。baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルで適切に表せた。この母集団薬物動態モデルから、見かけの腎クリアランス（CLr/F）及び見かけの腎外クリアランス（CLnr/F）は、それぞれ、7.53 L/h、3.52 L/h と推定された。見かけの中央コンパートメントの分布容積（V1/F）及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V2/F）は、それぞれ、95 L、33 L と推定された。

本試験の母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定された。しかし、これらの共変量が、V1/F に与える影響は軽微であり、AUC への影響は認められなかったため、臨床的に影響を与える因子でないと考えられた。eGFR に依存した CLr/F は、主にベースラインの eGFR によって決定され、経時的な eGFR の変化量により大きな影響を受けないと推定された。baricitinib の薬物動態に対する体重及び製剤の影響をさらに検討した結果、製剤のみが吸収期間に対して統計学的に有意な共変量として特定され、カプセル剤と比較して錠剤では 0 次吸収による吸収期間が 41%低下することが推定された。baricitinib 4 mg を反復経口投与したときの定常状態での baricitinib 濃度推移をシミュレーションした結果、C_{max} はカプセル剤と比べて錠剤でわずかに高かったが、2 製剤間の薬物動態プロファイルの違いは極めて小さく（図 2.7.6.3.1-8）、臨床的に重要な差ではないと考えられた。

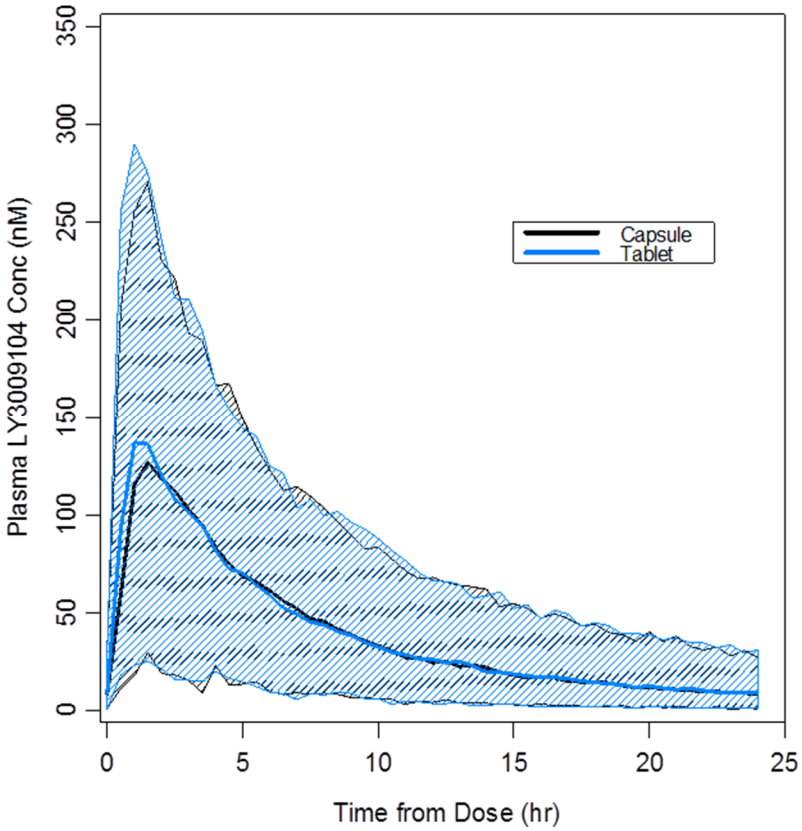


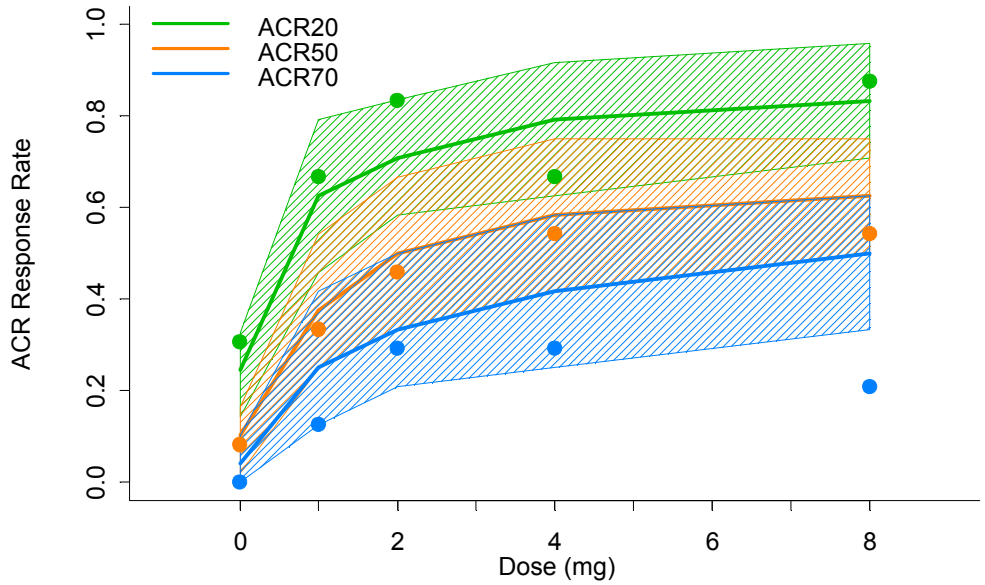
図 2.7.6.3.1-8. Baricitinib 4 mg をカプセル剤又は錠剤で反復投与したときの定常状態における血漿中 baricitinib 濃度推移の推定（中央値±90%予測区間）（JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.4.）

2.7.6.3.1.2.6 曝露量反応関係

ACR モデルの ACR20/50/70 改善率（平均値）の時間的経過から、ACR20/50/70 改善率は、baricitinib 投与 12 週後にプラトーに到達すると推定された（JADN CSR Figure JADN.11.6.）。Baricitinib の投与量 0～8 mg の範囲で推定した用量反応曲線から、baricitinib 4 mg の投与量で、ACR20/50/70 に関する用量反応曲線がプラトーな状態に到達した（図 2.7.6.3.1-9）。

DAS28-hsCRP が 3.2 未満又は 2.6 未満に至った被験者の割合の時間的経過から、ACR20/50/70 改善率と類似して、有効性は baricitinib 投与 12 週後にプラトーに到達すると考えられた。Baricitinib の投与量 0～8 mg の範囲で推定した DAS28-hsCRP モデルの結果から、baricitinib 4 mg の投与量で、DAS28-hsCRP が 3.2 未満又は 2.6 未満に至る被験者の割合に関する用量反応曲線がプラトーな状態に到達した（JADN CSR Figure JADN.11.8. 及び Figure JADN.11.9.）。



Note: Lines are modeled curves with corresponding 90% prediction intervals; blue, orange, and green symbols are for observed ACR20, ACR50, and ACR70, respectively.
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in ACR criteria, respectively.

図 2.7.6.3.1-9. Baricitinib 投与 12 週後の ACR20/50/70 改善率の実測値及び用量反応性の推定（JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.7.）

2.7.6.3.1.2.7 安全性

2.7.6.3.1.2.7.1 治験薬の曝露状況

Part A の安全性評価対象例は、プラセボ投与群 49 例、baricitinib 1 mg 投与群 24 例、2 mg 投与群 24 例、4 mg 投与群 24 例及び 8 mg 投与群 24 例の計 145 例であった。

Part A の baricitinib の総曝露量は 21.8 人・年であった。いずれの baricitinib 投与群も約 5 人・年であり、各投与群で同程度であった。大多数（96%以上）の被験者の累積曝露期間は、61～90 日であった。

Part B の安全性評価対象例は、baricitinib 4 mg 投与群 71 例及び 8 mg 投与群 70 例の計 141 例であった。

Part B の baricitinib の総曝露量は 120.3 人・年であった。baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群の総曝露量は、それぞれ 61.9 及び 58.4 人・年であり、投与群間に明らかな差はなかった。

Part A 及び B で割り付けられた投与量に基づく投与に関して、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群で曝露量が最も高く（21.3 人・年）、次いで baricitinib 4 mg→baricitinib 4 mg 投与群（20.2 人・年）、プラセボ→baricitinib 8 mg 投与群（19.7 人・年）、baricitinib 8 mg→baricitinib 8 mg 投与群（19.6 人・年）の順であった。

2.7.6.3.1.2.7.2 有害事象

2.7.6.3.1.2.7.2.1 Part A

Part A の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-22 及び表 2.7.6.3.1-23 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 53%（26/49 例）、baricitinib 1 mg 投与群 46%（11/24 例）、2 mg 投与群 50%（12/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）及び 8 mg 投与群 75%（18/24 例）であり、8 mg 投与群を除き、用量依存的な明らかな増加は認められなかった。

各 baricitinib 投与群を併合した baricitinib 全投与群において、発現割合が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎［8%（8/96 例）］、肝機能異常［6%（6/96 例）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常［各 5%（5 例/96 例）］であった。鼻咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加については、プラセボ投与群でも発現が認められ、発現割合はそれぞれ 12%（6/49 例）及び 4%（2/49 例）であった。各 baricitinib 投与群の間で、これらの有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

Baricitinib 投与群及びプラセボ投与群に発現した有害事象の大多数は、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、baricitinib 2 mg 投与群の 1 例で発現した急性膵炎 1 件であった。当該事象は重篤と判断され、治験薬投与を中断した。

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は、プラセボ投与群 27%（13/49 例）、baricitinib 1 mg 投与群 29%（7/24 例）、2 mg 投与群 21%（5/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）及び 8 mg 投与群 63%（15/24 例）であり、用量依存的な増加が認められた。

baricitinib 全投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、鼻咽頭炎［7%（7/96 例）］及び肝機能検査異常［5%（5/96 例）］であった。

2.7.6.3.1.2.7.2.2 Part B

Part B の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-24 及び表 2.7.6.3.1-25 に示す。

有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 92%（65/71 例）及び 8 mg 投与群 99%（69/70 例）の計 95%（134/141 例）であった。

Baricitinib 全投与群での発現割合が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎［27%（38/141 例）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［13%（19/141 例）］、高脂血症［9%（12/141 例）］、帯状疱疹及び高コレステロール血症［各 8%（11/141 例）］、便秘及びリンパ球減少症［各 7%（10/141 例）］、肝機能異常［6%（9/141 例）］並びに頭痛［6%（8/141 例）］であった。各 baricitinib 投与群の間で、これらの有害事象の発現割合に、Part A の Baricitinib 用量の違いによる、明らかな違いは認められなかった。

Part B で認められた有害事象の大多数は、重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は 10%（14/141 例）に 17 件認められた（JADN CSR Table JADN.12.8）。

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 4 mg 投与群で 70%（50/71 例）及び 8 mg 投与群で 83%（58/70 例）の計 77%（108/141 例）であった。各 baricitinib 投与群の間で、Part A の baricitinib 用量の違いによる、明らかな違いは認められなかった。

Baricitinib 全投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、鼻咽頭炎［21%（30/141 例）］、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［11%（16/141 例）］、帯状疱疹及び高脂血症［各 8%（11/141 例）］並びにリンパ球減少症及び高コレステロール血症［各 7%（10/141 例）］であった。

2.7.6.3.1.2.7.3 死亡及びその他重篤な有害事象

Part A 及び Part B において試験期間中の死亡例は認められなかった。

Part A 及び Part B で発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-14 及び表 2.7.6.3.1-15 に示す。

Part A の投与 12 週時までに発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群で胆嚢炎 1 例（2%）、baricitinib 2 mg 投与群で急性膵炎 1 例（4%）及び 8 mg 投与群で白内障 1 例（4%）であった。Baricitinib 投与群に発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

Part B の 64 週時までに、重篤な有害事象が 20 例に発現し、その内訳は、baricitinib 4 mg 投与群 8 例（11%）、8 mg 投与群 12 例（17%）であった。

Part B で報告された重篤な有害事象のうち、baricitinib 4 mg 投与群で発現した、帯状疱疹、肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び深部静脈血栓（各 1 例）、baricitinib 8 mg 投与群で発現した、帯状疱疹（2 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、間質性肺疾患、狭心症、心筋梗塞及び第 7 脳神経麻痺（各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

最も発現例数が多かった器官別大分類別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」であり、7 例（5%）に発現し、その内訳は、baricitinib 4 mg 投与群 4 例（6%）、8 mg 投与群 3 例（4%）であった。また、「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象のうち、最も発現例数が多かった有害事象は、帯状疱疹［2%（3/141 例）］であった。帯状疱疹は、baricitinib 4 mg 投与群で 1 例（1%）、8 mg 投与群で 2 例（3%）発現した。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.1-26 に示す。

表 2.7.6.3.1-14. 重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo (n=49)	Baricitinib Treatment Group			
		1 mg (n=24)	2 mg (n=24)	4 mg (n=24)	8 mg (n=24)
Any Serious Adverse Event	1 (2%)	0	1 (4%)	0	1 (4%)
Eye disorders（眼障害）	0	0	0	0	1 (4%)
Cataract（白内障）	0	0	0	0	1 (4%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	1 (4%)	0	0
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	0	1 (4%)	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1 (2%)	0	0	0	0
Cholecystitis（胆嚢炎）	1 (2%)	0	0	0	0

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.14.83.）

表 2.7.6.3.1-15. 重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 4 mg (n=24)	1 mg→ 4 mg (n=12)	2 mg→ 4 mg (n=12)	4 mg→ 4 mg (n=23)	Combined 4 mg (n=71)
Any Serious Adverse Event	1 (4%)	1 (8%)	3 (25%)	3 (13%)	8 (11%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	2 (17%)	0	2 (3%)
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (4%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (4%)	4 (6%)
Gastroenteritis（胃腸炎）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Pneumonia（肺炎）	0	1 (8%)	0	0	1 (1%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Clavicle fracture（鎖骨骨折）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Fall（転倒）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Rectal cancer（直腸癌）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Vascular disorders（血管障害）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	**Placebo→ 8 mg (n=23)**	**1 mg→ 8 mg (n=11)**	**2 mg→ 8 mg (n=12)**	**8 mg→ 8 mg (n=24)**	**Combined 8 mg (n=70)**
Any Serious Adverse Event	2 (9%)	2 (18%)	2 (17%)	6 (25%)	12 (17%)
Cardiac disorders（心臓障害）	0	0	0	2 (8%)	2 (3%)
Angina pectoris（狭心症）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害）	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Meniere's disease（メニエール病）	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Eye disorders（眼障害）	0	0	1 (8%)	1 (4%)	2 (3%)
Cataract（白内障）	0	0	1 (8%)	1 (4%)	2 (3%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Large intestine polyp（大腸ポリープ）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	1 (9%)	1 (8%)	1 (4%)	3 (4%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	1 (9%)	0	1 (4%)	2 (3%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）	0	0	1 (8%)	0	1 (1%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (4%)	1 (9%)	0	0	2 (3%)
Fall（転倒）	1 (4%)	1 (9%)	0	0	2 (3%)
Forearm fracture（前腕骨折）	1 (4%)	0	0	0	1 (1%)
Ulna fracture（尺骨骨折）	0	1 (9%)	0	0	1 (1%)
Investigations（臨床検査）	0	1 (9%)	0	0	1 (1%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0	1 (9%)	0	0	1 (1%)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	1 (9%)	0	1 (4%)	2 (3%)
Cerebral haemorrhage（脳出血）	0	1 (9%)	0	0	1 (1%)
VIIth nerve paralysis（第 7 脳神経麻痺）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	0	0	0	1 (4%)	1 (1%)

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.14.93）

2.7.6.3.1.2.7.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.1.2.7.4.1 試験中止に至った有害事象

Part A 及び Part B で試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-16 及び表 2.7.6.3.1-17 に示す。

Part A では、試験中止に至った有害事象は、プラセボ投与群で頻尿 1 例（2%）、baricitinib 1 mg 投与群で単純ヘルペス 1 例（4%）であった。

Part B では、試験中止に至った有害事象は 27 例（19%）に発現し、その内訳は baricitinib 4 mg 投与群で 15 例（21%）、8 mg 投与群で 12 例（17%）であった。

最も発現例数が多かった器官別大分類別の試験中止に至った有害事象は、「感染症および寄生虫症」であり、baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で各 9 例（13%）の計 18 例（13%）に発現した。「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象のうち、最も発現例数が多かった試験中止に至った有害事象は帯状疱疹であり、baricitinib 4 mg 投与群で 5 例（7%）、8 mg 投与群で 6 例（9%）に発現した。帯状疱疹の重症度は、複数の皮節に病変がみられた重症度が高度の 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。中等度の帯状疱疹が発現した 1 例は、帯状疱疹は回復したが、顔面麻痺は持続した。これら 2 例は、いずれも baricitinib 8 mg 投与群であった。

試験中止に至った有害事象に関して、投与群間で明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.1-16. . 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo (n=49)	Baricitinib Treatment Group			
		1 mg (n=24)	2 mg (n=24)	4 mg (n=24)	8 mg (n=24)
Any Adverse Event Leading to Discontinuation from Study	1(2%)	1(4%)	0	0	0
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）	0	1(4%)	0	0	0
Herpes simplex （単純ヘルペス）	0	1(4%)	0	0	0
Renal and urinary disorders （腎および尿路障害）	1(2%)	0	0	0	0
Pollakiuria（頻尿）	1(2%)	0	0	0	0

MedDRA version 15.1.
（JADN CSR Table JADN.14.84.）

表 2.7.6.3.1-17. 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 4 mg (n=24)	1 mg→ 4 mg (n=12)	2 mg→ 4 mg (n=12)	4 mg→ 4 mg (n=23)	Combined 4 mg (n=71)
Any Adverse Event Leading to Discontinuation from Study	3(13%)	2(17%)	5(42%)	5(22%)	15(21%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	0	1(8%)	1(4%)	2(3%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	0	0	1(8%)	1(4%)	2(3%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Abdominal pain（腹痛）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1(4%)	2(17%)	4(33%)	2(9%)	9(13%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	1(8%)	3(25%)	1(4%)	5(7%)
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0	1(8%)	0	1(4%)	2(3%)
Herpes virus infection（ヘルペスウイルス感染）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Investigations（臨床検査）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Rectal cancer（直腸癌）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Vascular disorders（血管障害）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓）	0	0	0	1(4%)	1(1%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 8 mg (n=23)	1 mg→ 8 mg (n=11)	2 mg→ 8 mg (n=12)	8 mg→ 8 mg (n=24)	Combined 8 mg (n=70)
Any Adverse Event Leading to Discontinuation from Study	2(9%)	3(27%)	1(8%)	6(25%)	12(17%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1(4%)	3(27%)	1(8%)	4(17%)	9(13%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	1(4%)	2(18%)	0	3(13%)	6(9%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 8 mg (n=23)	1 mg→ 8 mg (n=11)	2 mg→ 8 mg (n=12)	8 mg→ 8 mg (n=24)	Combined 8 mg (n=70)
Genital herpes（陰部ヘルペス）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Oral herpes（口腔ヘルペス）	0	1(9%)	0	0	1(1%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	0	0	0	1(4%)	1(1%)

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.14.94.）

2.7.6.3.1.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

臨床検査値異常に関連する治験薬投与中断基準を表 2.7.6.3.1-27 に示す。

Part A 及び B で治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-18 及び表 2.7.6.3.1-19 に示す。

Part A では、治験薬投与中断に至った有害事象が baricitinib 投与群で 16 例に発現した。治験薬投与中断に至った有害事象は、baricitinib 1 mg 投与群で 2 例（8%）、2 mg 投与群で 3 例（13%）、4 mg 投与群で 6 例（25%）、8 mg 投与群で 5 例（21%）に発現した。最も多く発現した治験薬投与中断に至った有害事象は鼻咽頭炎であり、baricitinib 投与群の 3 例（1 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群の各 1 例）に発現した。

Part B では、治験薬投与中断に至った有害事象が、baricitinib 4 mg 投与群 18 例（25%）、8 mg 投与群 30 例（43%）の計 48 例（34%）に発現した。最も多く発現した治験薬投与中断に至った有害事象は、鼻咽頭炎 12 例（9%）及びリンパ球減少症 7 例（5%）であった。これらの被験者のうち、リンパ球減少症により試験を中止した被験者はなく、また重篤な有害事象が発現した被験者もいなかった。

その他に、治験薬投与中断に至った有害事象で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。

表 2.7.6.3.1-18. 治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合

（Part A：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo (n=49)	Baricitinib Treatment Group			
		1 mg (n=24)	2 mg (n=24)	4 mg (n=24)	8 mg (n=24)
Any Adverse Event Leading to Interruption of Study Drug	3(6%)	2(8%)	3(13%)	6(25%)	5(21%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1(2%)	0	1(4%)	0	1(4%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1(2%)	0	1(4%)	0	1(4%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	1(4%)	0	0
Pancreatitis acute（急性膵炎）	0	0	1(4%)	0	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	0	0	1(4%)	0
Fatigue（疲労）	0	0	0	1(4%)	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1(2%)	0	1(4%)	0	2(8%)
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	0	1(4%)	0	1(4%)
Liver injury（肝損傷）	0	0	0	0	1(4%)
Cholecystitis（胆嚢炎）	1(2%)	0	0	0	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	2(8%)	0	4(17%)	2(8%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	1(4%)	0	1(4%)	1(4%)
Influenza（インフルエンザ）	0	1(4%)	0	1(4%)	0
Pertussis（百日咳）	0	0	0	2(8%)	0
Oral candidiasis（口腔カンジダ症）	0	0	0	0	1(4%)
Investigations（臨床検査）	0	0	0	1(4%)	0
Liver function test abnormal（肝機能検査異常）	0	0	0	1(4%)	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1(2%)	0	0	0	0
Pollakiuria（頻尿）	1(2%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	0	0	1(4%)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	0	0	0	0	1(4%)

MedDRA version 15.1.

（JADN CSR Table JADN.14.85.）

表 2.7.6.3.1-19. 治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合

（Part B：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 4 mg (n=24)	1 mg→ 4 mg (n=12)	2 mg→ 4 mg (n=12)	4 mg→ 4 mg (n=23)	Combined 4 mg (n=71)
Any Adverse Event Leading to Interruption of Study Drug	8(33%)	3(25%)	1(8%)	6(26%)	18(25%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	2(8%)	0	0	2(9%)	4(6%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	2(8%)	0	0	1(4%)	3(4%)
Anaemia（貧血）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1(4%)	0	0	1(4%)	2(3%)
Abdominal pain（腹痛）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Food poisoning（食中毒）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Pyrexia（発熱）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	3(13%)	3(25%)	1(8%)	2(9%)	9(13%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	1(4%)	2(17%)	1(8%)	2(9%)	6(8%)
Gastroenteritis norovirus（ノロウイルス性胃腸炎）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0	1(8%)	0	0	1(1%)
Pneumonia（肺炎）	0	1(8%)	0	0	1(1%)
Viral infection（ウイルス感染）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Investigations（臨床検査）	1(4%)	1(8%)	0	0	2(3%)
Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少）	1(4%)	1(8%)	0	0	2(3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Pain in extremity（四肢痛）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Vascular disorders（血管障害）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Deep vein thrombosis（深部静脈血栓）	0	0	0	1(4%)	1(1%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 8 mg (n=23)	1 mg→ 8 mg (n=11)	2 mg→ 8 mg (n=12)	8 mg→ 8 mg (n=24)	Combined 8 mg (n=70)
Any Adverse Event Leading to Interruption of Study Drug	11(48%)	5(45%)	5(42%)	9(38%)	30(43%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	2(9%)	1(9%)	1(8%)	0	4(6%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	2(9%)	1(9%)	1(8%)	0	4(6%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	**Placebo→ 8 mg (n=23)**	**1 mg→ 8 mg (n=11)**	**2 mg→ 8 mg (n=12)**	**8 mg→ 8 mg (n=24)**	**Combined 8 mg (n=70)**
Cardiac disorders（心臓障害）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Eye disorders（眼障害）	0	0	1(8%)	1(4%)	2(3%)
Cataract（白内障）	0	0	1(8%)	1(4%)	2(3%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	1(9%)	0	0	1(1%)
Dental caries（齲歯）	0	1(9%)	0	0	1(1%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	1(9%)	0	1(4%)	2(3%)
Chest pain（胸痛）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Malaise（倦怠感）	0	1(9%)	0	0	1(1%)
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	0	0	2(8%)	2(3%)
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	0	0	0	2(8%)	2(3%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	9(39%)	0	3(25%)	5(21%)	17(24%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	5(22%)	0	0	1(4%)	6(9%)
Bronchitis（気管支炎）	0	0	1(8%)	1(4%)	2(3%)
Influenza（インフルエンザ）	1(4%)	0	1(8%)	0	2(3%)
Appendicitis（虫垂炎）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Cystitis（膀胱炎）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Gastroenteritis（胃腸炎）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Gingivitis（歯肉炎）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Oesophageal candidiasis（食道カンジダ症）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Pneumonia（肺炎）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Tinea pedis（足部白癬）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1(4%)	1(9%)	1(8%)	0	3(4%)
Forearm fracture（前腕骨折）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Lip injury（口唇損傷）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Ulna fracture（尺骨骨折）	0	1(9%)	0	0	1(1%)
Investigations（臨床検査）	0	0	2(17%)	1(4%)	3(4%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Cell marker increased（細胞マーカー増加）	0	0	1(8%)	0	1(1%)
Electrocardiogram ST-T segment abnormal（心電図ＳＴ－Ｔ部分異常）	0	0	0	1(4%)	1(1%)

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 8 mg (n=23)	1 mg→ 8 mg (n=11)	2 mg→ 8 mg (n=12)	8 mg→ 8 mg (n=24)	Combined 8 mg (n=70)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	2(9%)	1(9%)	0	1(4%)	4(6%)
Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症）	1(4%)	1(9%)	0	0	2(3%)
Cough（咳嗽）	1(4%)	0	0	0	1(1%)
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	0	0	0	1(4%)	1(1%)

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.14.95.）

2.7.6.3.1.2.7.4.3 注目すべき有害事象

本試験では、注目すべき有害事象として、感染症、骨髄抑制関連事象（貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、及び血小板減少症），血小板増加症、高脂血症、高コレステロール血症及び総ビリルビン増加を伴う ALT/AST 増加を評価した。

Part A での注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-20 に示す。

Part A では、好中球減少症、血小板減少症及び血小板増加症は報告されなかった。Baricitinib 8 mg 投与群にのみ白血球減少症が報告された。高コレステロール血症の発現割合は、他の投与群と比べて、baricitinib 8 mg 投与群で高かった。貧血、リンパ球減少症及び高脂血症の発現割合は全般的に低かった。白血球減少症及び高コレステロール血症が高用量投与群で発現したが、Part A の投与期間中、baricitinib 投与による他の注目すべき有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。

Part B の注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.1-21 に示す。

Part B では、白血球減少症、高脂血症及び高コレステロール血症を含む注目すべき有害事象の発現割合が、baricitinib 4 mg 投与群より 8 mg 投与群で若干高かったが、投与群間に明らかな差はなかった。

試験中に発現したリンパ球減少症の多くは、ベースライン時点のリンパ球数が低く、除外基準である 750/μL をわずかに上回っていた。

表 2.7.6.3.1-20. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

Preferred Term（日本語）	Placebo (n=49)	Baricitinib Treatment Group			
		1 mg (n=24)	2 mg (n=24)	4 mg (n=24)	8 mg (n=24)
Anaemia（貧血）	0	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (4%)
Leukopenia（白血球減少症）	0	0	0	0	2 (8%)
Neutropenia（好中球減少症）	0	0	0	0	0
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1 (2%)	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Thrombocytopenia（血小板減少症）	0	0	0	0	0
Thrombocytosis（血小板増加症）	0	0	0	0	0
Hyperlipidemia（高脂血症）	1 (2%)	1 (4%)	1 (4%)	0	1 (4%)
Hypercholesterolemia（高コレステロール症）	0	0	0	1 (4%)	3 (13%)

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.12.11.）

表 2.7.6.3.1-21. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

Preferred Term（日本語）	Placebo→ 4 mg (n=24)	1 mg→ 4 mg (n=12)	2 mg→ 4 mg (n=12)	4 mg→ 4 mg (n=23)	Combined 4 mg (n=71)
Anaemia（貧血）	0	0	1 (8%)	1 (4%)	2 (3%)
Leukopenia（白血球減少症）	0	0	0	0	0
Neutropenia（好中球減少症）	0	0	0	0	0
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1 (4%)	1 (8%)	0	3 (13%)	5 (7%)
Thrombocytopenia（血小板減少症）	0	0	0	0	0
Thrombocytosis（血小板増加症）	0	0	0	0	0
Hyperlipidemia（高脂血症）	1 (4%)	1 (8%)	0	1 (4%)	3 (4%)
Hypercholesterolemia（高コレステロール症）	1 (4%)	0	1 (8%)	3 (13%)	5 (7%)
	Placebo→ 8 mg (n=23)	**1 mg→ 8 mg (n=11)**	**2 mg→ 8 mg (n=12)**	**8 mg→ 8 mg (n=24)**	**Combined 8 mg (n=70)**
Anaemia（貧血）	1 (4%)	0	0	1 (4%)	2 (3%)
Leukopenia（白血球減少症）	3 (13%)	0	0	1 (4%)	4 (6%)
Neutropenia（好中球減少症）	0	0	0	0	0
Lymphopenia（リンパ球減少症）	3 (13%)	1 (9%)	1 (8%)	0	5 (7%)
Thrombocytopenia（血小板減少症）	0	0	0	0	0
Thrombocytosis（血小板増加症）	0	0	0	0	0
Hyperlipidemia（高脂血症）	3 (13%)	2 (18%)	1 (8%)	3 (13%)	9 (13%)
Hypercholesterolemia（高コレステロール症）	2 (9%)	1 (9%)	0	3 (13%)	6(9%)

MedDRA version 16.1.
（JADN CSR Table JADN.12.12.）

2.7.6.3.1.2.7.5 臨床検査値

2.7.6.3.1.2.7.5.1 Part A

投与 12 週時の白血球数のベースラインからの平均変化率に関して、baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差はなく、各投与群間で統計学的に有意な傾向も認められなかった。網状赤血球のベースラインからの変化量に関しては、投与 2 週時のみ、baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた。

血液生化学検査項目では、アルカリホスファターゼの減少、ALT 増加、AST 増加及び CRP 減少に関して、顕著な用量反応性が認められた。Baricitinib 投与群におけるエリスロポエチン値のベースラインからの増加の平均変化率は、絶対値でもプラセボ投与群との比較でも最も顕著であった。

Medium 超低比重リポタンパク質（very low-density lipoprotein : VLDL）（nanomole/Liter）及び VLDL 粒子（nanomole/Liter）のベースラインからの増加の平均変化率は、絶対値でもプラセボ投与群との比較でも、baricitinib 投与群（特に baricitinib 8 mg 投与群）で最も顕著であった。

尿検査項目に関しては、いくつかの項目において baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められたが、その変化は小さく顕著な傾向はなかった。

ベースラインで基準値範囲内であり、治験薬投与後に基準値範囲外となった被験者の割合について、ALT、AST、CPK、赤血球数、エリスロポエチン値、ヘモグロビン、HDL コレステロール、LDL コレステロール及びリンパ球数は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で高かった。Part A の期間中、CRP 及び IL-6 は、baricitinib 投与群で、ベースラインでの基準値範囲外（高値）から治験薬投与後に基準値範囲内に推移する傾向があった。なお、TNFα は、プラセボ投与群及び baricitinib 投与群共に、概してベースラインで基準値範囲外（低値）であり、Part A の期間中、基準値範囲外（低値）で持続していた。

2.7.6.3.1.2.7.5.2 Part B

Part A で観察された臨床検査値の傾向が、Part B でも同様に観察された。Baricitinib 4 mg 投与群と 8 mg 投与群との間に明らかな差はなかった。

2.7.6.3.1.2.7.6 バイタルサイン

Part A において、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数又は体温のベースラインからの平均変化量及び平均変化率に関して、各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差又は顕著な差は認められなかった。

Part B において、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数又は体温のベースラインからの平均変化量及び平均変化率に関して、いずれの投与群でも顕著な差は認められなかった。

2.7.6.3.1.2.7.7 心電図

Part A において、心電図異常の発現割合に関して、baricitinib 投与による影響はなく、いずれの評価時点でもプラセボ投与群と baricitinib 投与群の間に顕著な差は認められなかった。

Part B において、各投与群間で顕著な差は認められなかった。

2.7.6.3.1.3 結論

Baricitinib 2 mg 投与群、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群は、複数の異なる有効性評価項目に関して、投与 12 週時にベースラインから数値上同程度の改善を示した。一方で、ACR 改善率、ACR コアセットの圧痛関節数（68 関節数）及び腫脹関節数（66 関節数）に関しては、baricitinib 1 mg 投与群及び 2 mg 投与群と比べて、4 mg 投与群及び 8 mg 投与群が、早期からの改善を示した。HAQ-DI のような身体機能評価においても、寛解又は MCID の基準を満たした被験者の割合は baricitinib 4 mg 投与群及び 8 mg 投与群で高かった。投与 64 週時の結果から、すべての有効性評価項目に関して、baricitinib の有効性は、64 週間の投与期間中持続することが示された。

日本人 RA 患者に対し、baricitinib を 64 週間 MTX と併用投与した結果、baricitinib は良好な忍容性を示した。Part A における有害事象の発現割合は、プラセボ投与群、baricitinib 1 mg、2 mg 及び 4 mg 投与群と比べて、8 mg 投与群で高かった。Part B における有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群で 92%、8 mg 投与群で 99%であった。なお、8 mg 投与群は試験途中から baricitinib 4 mg に切り替えられた。

本試験の有効性及び安全性の結果から、第 III 相試験の用量として、baricitinib 4 mg が至適用量であることが示唆された。

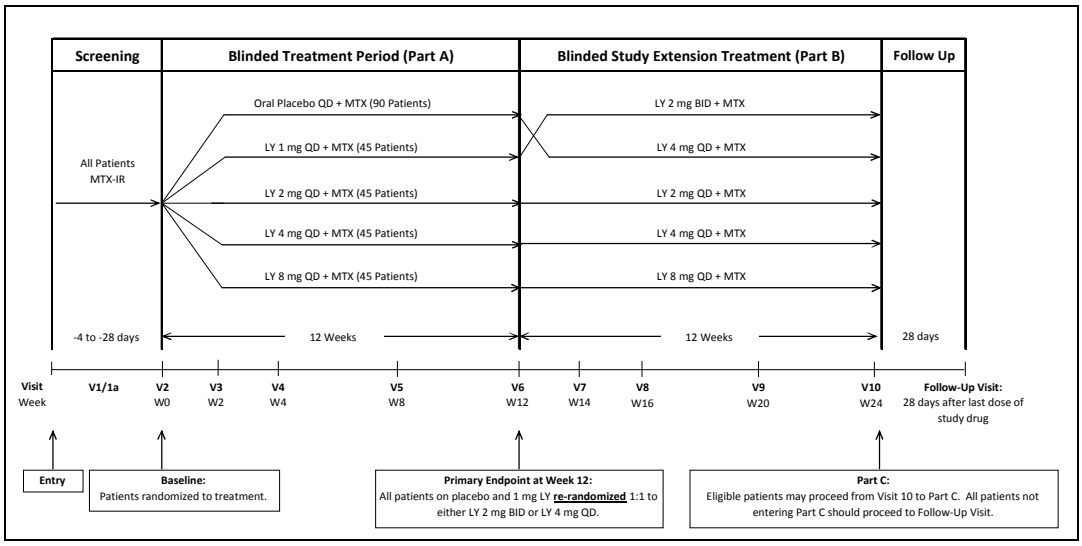
2.7.6.3.2 I4V-MC-JADA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

2.7.6.3.2.1 試験方法

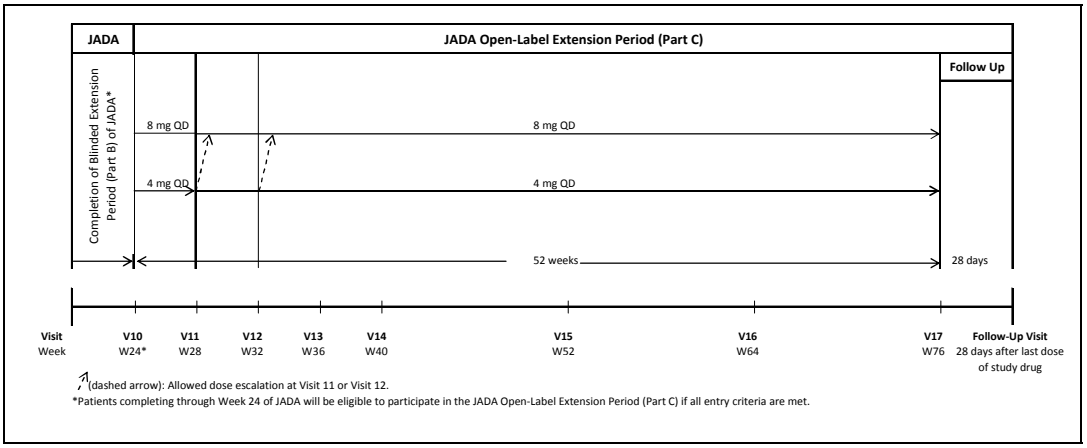
項　目	内　　容
標題	メトトレキサートを併用している活動性関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIb 相試験
実施医療機関数及び実施国	69 施設（クロアチア、チェコ共和国、ハンガリー、インド、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国）
試験実施期間	2010 年 11 月 8 日～2014 年 3 月 31 日
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： メトトレキサート（Methotrexate：MTX）を併用している活動性関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）患者を対象とし、baricitinibを4 mg又は8 mg投与した被験者のうち、投与12週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）をプラセボ投与群と比較し、baricitinibの有効性を評価する。 副次目的： • ACR（20/50/70/N）改善率を用いて、baricitinibの用量反応関係を12週間にわたって検討し、投与後12週目にモデルから予測される各投与群とプラセボ投与群の反応を評価する。 • ACR70改善率、ACRコアセットの各項目、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）、欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）による28関節の改善指標（EULAR Responder Index based on the 28 joint count：EULAR28）、DAS28に基づく低疾患活動性及び寛解割合の推定を用いて、baricitinibの各用量の有効性を12週間にわたってプラセボと比較評価する。 • ACR改善率、DAS28及びEULAR28を用いて、baricitinib 2、4又は8 mgを1日1回24週間投与したときの相対的効果を評価する。 • Baricitinibの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。 • Baricitinib 2 mgの1日2回投与とbaricitinib 4 mgの1日1回投与の有効性を、DAS28及びその他の有効性評価項目であるACR改善率、ACRコアセットの各項目及びEULAR28などを用いて比較評価する。 • Baricitinib 2 mgの1日2回投与とbaricitinib 4 mgの1日1回投与の安全性を、標準的な安全性評価項目を用いて比較評価する。 • Baricitinibの薬物動態を明らかにし、血液学的パラメータなどの主な項目と投与量／薬物動態との関係を探索的に検討する。 • 健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index ：HAQ-DI）、朝のこわばりの持続時間、改訂簡易疼痛評価（縮小版）（Brief Pain Inventory Modified Short Form：改訂BPI-sf）、Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票2版アキュート版（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：SF-36v2 Acute）、慢性疾患治療の機能評価疲労スケール（Functional Assessment of

	Chronic Illness Therapy Fatigue：FACIT-fatigue）、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（関節リウマチ）（Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis：WPAI-RA）及び自己記入式簡易抑うつ症状尺度16項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Rated 16：QIDS-SR_{16}） 探索的目的： • 有効性及び安全性に対する投与量の増量の影響を評価する。 • 選択されたバイオマーカーと投与効果との間の潜在的な関係を探索的に検討する。 • Part BでのWPAI-RA、QIDS-SR_{16}、朝のこわばりの持続時間及び医療財源利用の測定値に対するbaricitinibの影響を検討する。 • マトリックスメタロプロテイナーゼ3（Matrix Metalloproteinase-3：MMP-3）及びII型コラーゲンCテロペプチド（C-telopeptide of Type II Collagen：CTX-II）、全身性炎症マーカーであるインターロイキン6（interleukin-6：IL-6）や腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor alpha：TNFα）（ただしこれらに限らない）を用いて、関節損傷の薬力学マーカーを探索する • 核磁気共鳴（Nuclear Magnetic Resonance：NMR）を用いてbaricitinibが脂質に及ぼす影響を探索的に検討する。 • 磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging：MRI）によって測定した手及び手首の滑膜炎、骨炎、骨びらん及び関節裂隙狭小化の変化について、投与12週時及び24週時の各baricitinib投与群の有効性をプラセボ投与群と比較評価する。 • Part C及びDでは、ACR20/50/70/N改善基準、ACRコアセットの各項目、DAS28、EULAR28及びヘルスアウトカム（SF-36v2 Acute、QIDS-SR_{16}、WPAI-RA及び医療財源利用）について、barcitinibの長期投与の影響を検討する。 • Baricitinib投与1.5年後のX線検査による手及び手首の関節に対する構造的損傷の変化を評価する。 • Baricitinibの主要及び副次評価項目の結果に非遺伝的要因が及ぼす予測的又は作用修飾的な影響を評価する。
試験デザイン	本試験は、MTX を併用している活動性 RA 患者を対象とした、第 IIb 相、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与期及びその後の非盲検継続投与期からなる試験であった。また、本試験は、28 日間のスクリーニング期、12 週間の二重盲検プラセボ対照期（Part A）、12 週間の二重盲検継続投与期（Part B）、52 週間の任意の非盲検継続投与期（Part C）、52 週間の任意の非盲検追加継続投与期（Part D）、28 日間の追跡調査期からなる。 Part A： 被験者を、プラセボ投与群、baricitinib 1、2、4 又は 8 mg 1 日 1 回投与（QD）投与群に 2:1:1:1:1 の比率で割り付け、1 日 1 回 2 カプセルを 12 週間投与した。 Part B： Part A で治験薬投与を中止した被験者は、Part B に参加できなかった。 • Part A でプラセボ投与群又は baricitinib 1 mg QD 投与群に割り付けられた被験者は、投与 12 週時に baricitinib 2 mg 1 日 2 回投与

	（BID）群又は baricitinib 4 mg QD 投与群に 1:1 の比率で再割付された。 • Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者は、同じ投与量及び投与方法で継続して投与された。 Part C： Part C 参加前に試験継続意思を確認した。Part B で治験薬投与を中止した被験者は、Part C に参加できなかった。 • Part B で baricitinib 2 mg QD 投与群又は 2 mg BID 投与群に割り付けられた被験者は、投与 24 週時に baricitinib 4 mg QD 投与群に再割付された。 • Part B で baricitinib 4 mg QD 投与群に割り付けられた被験者は、同じ投与量及び投与方法で継続して投与された。 • 投与 28 週時（Visit 11）に、baricitinib 4 mg QD 投与群のすべての被験者に対して、baricitinib 8 mg QD への増量が検討された（レスキュー治療）。 • 投与 32 週時（Visit 12）に、baricitinib 4 mg QD 投与群の被験者は、投与 28 週時（Visit 11）での増量基準に合致していなかったか再度評価された。 増量基準は以下のとおりであった。 - 28 関節数に基づき、圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも 6 以上であり、かつ臨床評価及び治験担当医師の判断に基づく。増量基準に合致した場合、その後最適な投与量に増量する。 • Part B で baricitinib 8 mg QD 投与群の被験者は、同じ投与量及び投与方法で継続して投与された。 Part D： Part D 参加前に試験継続意思を確認した。Part C を完了した被験者を対象とした。 • 被験者は、Part B 及び C での投与量に関係なく、Part D では baricitinib 4 mg QD にて投与された。 追跡調査期： 被験者は、治験薬最終投与約 28 日後に追跡調査を行った。 • 試験を中止した被験者は、治験薬最終投与約 28 日後に追跡調査を完了した。 試験デザインを図 2.7.6.3.2-1 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; IR = immediate release; LY = LY3009104 (baricitinib); MTX = methotrexate; QD = once daily; V = visit; W = week.



Abbreviations: QD = once daily; V = visit; W = week.

JADA	JADA Additional Open-Label Extension Period (Part D)						
Completion of 52-week Open-Label Extension (Part C) of JADA	4 mg QD (all patients) → 52 weeks						Follow-Up
Visit Week	V17 76	V18 80	V19 88	V20 104	V21 116	V22 128	28 days

図 2.7.6.3.2-1. 試験デザイン（JADA 試験）

（JADA CSR Figure JADA.9.1.、Figure JADA.9.2.、Figure JADA.9.3.）

被験者数	計画：270 例（プラセボ投与群 90 例、baricitinib 1、2、4 及び 8 mg QD 投与群各 45 例） Part A 割付：301 例（プラセボ投与群 98 例、baricitinib 1 mg QD 投与群 49 例、2 mg QD 投与群 52 例、4 mg QD 投与群 52 例及び 8 mg QD 投与群 50 例） Part B 再割付：126 例（baricitinib 2 mg BID 投与群 63 例、baricitinib 4 mg QD 投与群 63 例） Part B 投与：276 例（Part B から投与：baricitinib 2 mg BID 投与群 63 例、baricitinib 4 mg QD 投与群 63 例）（Part A から継

	続：2 mg QD 投与群 52 例、4 mg QD 投与群 50 例及び 8 mg QD 投与群 50 例） Part C 投与：201 例［baricitinib 4/4 mg QD 投与群（Part C を通して baricitinib 4 mg を投与された投与群）108 例、4:8/4 mg QD 投与群（baricitinib 4 mg から 8 mg に増量された投与群）61 例、8/4 mg QD 投与群（Part C を通して baricitinib 8 mg を投与された投与群）32 例］ Part D 投与：144 例（baricitinib 4/4 mg QD 投与群 79 例、4:8/4 mg QD 投与群 47 例、8/4 mg QD 投与群 18 例） Part D 完了：133 例（baricitinib 4/4 mg QD 投与群 76 例、4:8/4 mg QD 投与群 40 例、8/4 mg QD 投与群 17 例）
選択基準	本試験（Part A 及び B）に参加する患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。 ［1］同意取得時に年齢が 18 歳以上 75 歳以下で、歩行可能な男性又は女性患者 ［1a］男性患者：妊娠の可能性がある女性パートナーに対して、試験期間中、2 種類の医学的に確実な避妊方法を行うことに同意している男性 ［1b］女性患者：妊娠中又は授乳中でなく、試験参加中に妊娠する可能性がない女性。妊娠する可能性がある女性患者は、組み入れ時の血清妊娠検査によって妊娠していないことが確認されており、治験薬の最終投与後から少なくとも 28 日間は 2 種類の医学的に確実な避妊方法を行うか、禁欲することに同意していること。 ［2］1987 年改訂の米国リウマチ学会の RA 分類基準に従って、成人発症型の RA（診断日から 6 ヵ月以上、かつスクリーニング時 15 年を超えてはならない）と診断されている患者（Arnett et al. 1988） ［3］66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 8 以上と定義される活動性 RA を有する患者（Smolen et al. 1995） ［4］MTX を 12 週間以上日常的に使用しており、ベースライン前 8 週間以上、10～25 mg/週の安定用量で投与されている患者。MTX の用量は試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可能である。葉酸の併用投与については、標準的治療に従う。 ［5］コルチコステロイド使用中の患者は、プレドニゾン換算で投与量が 10 mg/日を超えてはならず、割付前 6 週間以上、同じ用量で継続していなければならない。 ［6］ACR の機能分類がクラス I、II 又は III の患者（Hochberg et al. 1992） ［7］C 反応性タンパク（CRP）の測定値が基準値上限（0.3 mg/dL）の 1.2 倍を超えるか、赤血球沈降速度（ESR）が基準値上限（28 mm/時）を超える患者。CRP 及び ESR は、治験担当医師の判断でスクリーニング期間中に 1 回再検査が可能で、再検査の結果が基準を満たせば、患者を試験に登録可能である。 ［8］臨床検査値より、治験担当医師が、治験薬を投与しても患者に許容できないリスクが生じないと判断した患者 ［9］治験実施計画書に従って、静脈から十分な量の採血が可能な患者 ［10］信頼でき、試験期間を通じて試験に参加し、治験手順に従う意思がある患者

	［11］治験依頼者など及び実施医療機関を統括する治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を読んで理解し、同意することが可能で、来院時に提供されるすべての質問表を読んで理解することが可能な患者 Part C に参加する患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。 ［12］引き続き［1a］又は［1b］と［8］～［10］に合致した患者 ［13］治験薬を投与中止することなく、Part A 及び B の 24 週間（Visit 1 から Visit 10）を完了した患者。治験実施計画書の改訂（a）が承認される前に Part A 及び B を完了した患者は、追跡調査（治験薬最終投与後約 28 日目）までに、承認された場合のみ、参加可能である。 ［14］Part C について、治験依頼者など及び実施医療機関を統括する治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書に署名する患者 Part D に参加する患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。 ［51］引き続き［1a］又は［1b］と［8］～［10］に合致した患者 ［52］治験薬を投与中止することなく、Part C の 52 週間（Visit 10 から Visit 17）を完了し、追跡調査（治験薬最終投与後約 28 日目）を完了した患者。 ［53］Part D について、治験依頼者など及び実施医療機関を統括する治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書に署名する患者
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、Part A 及び B から除外する。 ［15］ベースライン前 6 週間以内に非経口コルチコステロイドの関節内投与、筋肉内投与又は静脈内投与を受けた患者 ［16］ベースライン前に NSAID の使用開始が 4 週間未満の患者。既に NSAID を使用している場合、ベースライン前 4 週間以上薬剤を安定用量で使用し、Part A 及び B を通じて安定用量の使用を継続しなければならない。 ［17］生物学的 DMARD（TNFα、IL-1、IL-6、T 細胞又は B 細胞標的治療）による治療を受けたことがある患者 ［18］過去に本試験又は baricitinib の他の臨床試験に割り付けられたことがある患者 ［19］時期を問わず、JAK 阻害剤の経口投与を過去に受けたことがある患者 ［20］ベースライン前 8 週間以内に安定用量の MTX、ハイドロキシクロロキン（400 mg/日以下）やスルファサラジン（3,000 mg/日以下）以外の DMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を使用した患者 ［21］レフルノミドをベースライン前 12 週間以内に使用した患者（コレスチラミンの標準的な 11 日間の投与によってレフルノミドをウォッシュアウトした場合は、ベースライン前に少なくとも 4 週間必要である） ［22］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有するか、若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎などの RA 以外の全

	身性免疫疾患の診断を受けている患者。RA に伴う続発性シェーグレン症候群の患者は除外しない。 ［23］活動性血管炎の所見を有する患者 ［24］フェルティ症候群と診断されている患者 ［25］ベースライン前 2 ヵ月以内に、試験で評価する対象の関節を手術した、又は試験中に手術が必要になると考えられる患者 ［26］12 誘導心電図にて異常があり、治験担当医師が本試験への参加により危険性が増すと判断した患者［例：バゼット法の補正 QT 間隔（QTc）が男性では 450 msec、女性では 470 msec を超える］ ［27］スクリーニング来院中に 2 回測定した収縮期血圧が 160 mmHg を超えるか、拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロールされていない動脈性高血圧の患者 ［28］過去 5 年以内にリンパ腫、白血病又は悪性腫瘍を呈した患者。ただし、再発や転移の所見が認められない切除された子宮頸部上皮内癌や、3 年以上再発の兆候が認められない完全に切除された基底細胞又は扁平上皮皮膚癌は除く。 ［29］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、腎、胃腸、内分泌、血液、神経疾患の既往があるか、現在併発している患者。ただし、ベースライン前 6 ヵ月以内に安定用量の甲状腺ホルモン補充療法を受け、臨床的又は生化学的に甲状腺機能が正常である患者は、治験に登録可能である。 ［30］重要な活動性の神経精神疾患の所見が認められると治験担当医師が判断した患者 ［31］現在又は最近（スクリーニング前 30 日未満）、ウイルス、細菌、真菌又は寄生虫に感染した患者 ［32］スクリーニング前 6 ヵ月以内に重篤な感染症（例：肺炎、蜂巣炎、骨又は関節の感染）又は非定型抗酸菌症に感染した患者 ［33］ベースライン前 90 日以内に症候性帯状疱疹又は単純ヘルペスに感染した患者 ［34］播種性又は複雑性帯状疱疹（例：複数の皮膚分節の感染、眼部帯状疱疹、中枢神経系の感染）の既往がある患者 ［35］ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の所見が認められるか、ヒト HIV 抗体陽性の患者 ［36］C 型肝炎ウイルス（HCV；HCV の存在が確認されている抗 C 型肝炎抗体陽性）を有する患者 ［37］B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）陽性患者、又は B 型肝炎ウイルスコア抗体（HbcAb）陽性かつ B 型肝炎ウイルス表面抗体（HbsAb）陰性の患者。 注：HbsAg 陰性及び HbcAb 陽性の患者は、HbsAb 陽性かつ肝トランスアミナーゼが正常の場合、試験参加を許容する。 ［38］スクリーニング時において、精製ツベルクリン（PPD）検査陽性（ワクチン接種歴の有無にかかわらず、投与約 2 及び 3 日後の間に硬結が 5 mm 以上）、病歴及び胸部 X 線検査により、活動性結核又は潜在性結核が認められた患者。 ［39］ベースライン前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチン（帯状疱疹ワクチンを含む）を接種する予定又は必要性がある患者。治験担当医師は患者のワクチン接種状況を確認し、治療前の感染を予防するための生ワクチン以外のワクチンに

	ついては、各国の成人予防接種指針に従う。 ［40］以下のいずれかの重要な血液学的異常を有する患者 • ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満 • 総血小板数 100,000/μL 未満 • 総白血球数 2,500/μL 未満 • 好中球数 1,200/μL 以下 • リンパ球数 750/μL 以下 ［41］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて、血清クレアチニンから推定される糸球体濾過速度（GFR）が 50 mL/min 未満の患者 ［42］低γグロブリン血症の既往を有する患者 ［43］慢性肝疾患の既往を有するか、現在血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度が基準値上限の 3 倍を超えるか、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上である患者。AST 及び ALT は、初回測定の 1 週間以内に 1 度再検査することが可能で、再検査で低い値が得られ、基準を満たした患者は登録可能である。 ［44］スクリーニング前 30 日以内に 500 mL を超える献血を行った患者 ［45］治験実施医療機関の担当者（治験担当医師、治験協力者など）、又は担当者の近親者である。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹である。 ［46］治験依頼者又は Incyte の社員などである。 ［47］未承認薬剤又は医療機器の適用外使用（本試験にて使用する治験薬を除く）の試験に現在参加している。又は、試験に参加していたが過去 30 日以内に終了している。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された医学的研究に参加している。 以下の基準のいずれかに該当する患者は、Part C から除外する。 ［48］Part A 又は B で、治験担当医師により、治験薬投与により患者にとって許容できないリスクと判断される、コントロール不能の循環器（例：心筋梗塞、不安定狭心症、不安定動脈性高血圧、重度心不全又は脳血管発作）、呼吸器、肝、腎、消化器、内分泌、血液又は精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められた患者。 ［49］Part A 又は B で治験薬投与を中止した患者、又は臨床検査結果により投与 24 週時に治験薬投与中断となった患者。 臨床検査結果以外の理由により投与 24 週時に治験薬投与を中断した被験者の適格性は、治験担当医師の臨床的な判断及び治験依頼者の合意に基づく。 ［50］治験担当医師により、患者が試験の本質、概念及び起こり得る結果を理解できない、又は治験実施計画書の遵守及び完了できないと判断された患者 以下の基準のいずれかに該当する患者は、Part D から除外する。 ［54］Part C で、治験担当医師により、治験薬投与により患者にとって許容できないリスクと判断される、コントロール不能の循環器（例：心筋梗塞、不安定狭心症、不安定動脈性高血圧、重度心不全

<table>
<tr><td></td><td>又は脳血管発作）、呼吸器、肝、腎、消化器、内分泌、血液又は精神神経疾患もしくは臨床検査値異常が認められた患者。
［55］Part C で治験薬投与を中止した患者、又は臨床検査結果により投与 76 週時に治験薬投与中断となった患者。
臨床検査結果以外の理由により投与 76 週時に治験薬投与を中断した被験者の適格性は、治験担当医師の臨床的な判断及び治験依頼者の合意に基づく。
［56］治験担当医師により、患者が試験の本質、概念及び起こり得る結果を理解できない、又は治験実施計画書の遵守及び完了できないと判断された患者</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>Part A：baricitinib 1、2、4 及び 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。盲検性を維持するため、各被験者に 1 日 2 カプセルの baricitinib もしくはプラセボ、又は baricitinib 及びプラセボ 1 カプセルずつを投与し、2 カプセルの合計用量が被験者に割り当てられた 1 日の総投与量となるようにした。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボカプセル</th><th>1 mg カプセル</th><th>4 mg カプセル</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 1 mg QD</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg QD</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
</table>
略語：QD=1 日 1 回
（JADA CSR Table JADA 9.1.）

Part B：baricitinib 2 mg を 1 日 2 回経口投与（1 日投与量 4 mg）、又は baricitinib 2、4 もしくは 8 mg を 1 日 1 回経口投与した。盲検性を維持するため、各被験者に 2 カプセルを 1 日 2 回投与し、2 カプセルの合計用量が被験者に割り当てられた 1 日の総投与量となるようにした。
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">朝</th></tr>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボ
カプセル</th><th>1 mg カプセル</th><th>4 mg カプセル</th></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg QD</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg BID</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">夕方</td></tr>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボ
カプセル</th><th>1 mg カプセル</th><th>4 mg カプセル</th></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg QD</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg BID</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table>
略語：BID=1 日 2 回、QD=1 日 1 回
（JADA CSR Table JADA 9.2.）

Part C：baricitinib 4 又は 8 mg を、1 又は 2 カプセル／錠で 1 日 1 回経口投与した。</td></tr>
</table>

	<table><tr><th>投与群</th><th>4 mg カプセル/錠</th></tr><tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td></tr><tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>2</td></tr></table> 略語： QD=1 日 1 回 （JADA CSR Table JADA 9.3.） Part D：baricitinib 4 mg を、1 カプセル／錠で 1 日 1 回経口投与した。 <table><tr><th>投与群</th><th>4 mg カプセル/錠</th></tr><tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td></tr></table> 略語： QD=1 日 1 回 （JADA CSR Table JADA 9.4.）
投与期間	Part A：12 週間（二重盲検プラセボ対照期） Part B：12 週間（二重盲検継続投与期） Part C：52 週間（非盲検継続投与期） Part D：52 週間（非盲検追加継続投与期）
評価項目	＜有効性＞ • ACR20/50/70/N 改善基準 • ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（28/68 関節）、腫脹関節数（28/66 関節）、被験者による関節痛の評価（Visual Analogue Scale：VAS）、被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）、医師による疾患活動性の総合評価（VAS）、被験者による身体機能の評価（HAQ-DI）、CRP、ESR］ • DAS28 • DAS28 に基づく低疾患活動性及び寛解割合の推定 • EULAR28 ＜ヘルスアウトカム＞ • HAQ-DI • 朝のこわばりの持続時間 • 改訂 BPI-sf • SF-36v2 Acute • FACIT-fatigue • WPAI-RA • 医療財源利用 • ENSEMBLE MDS ＜安全性＞ 有害事象（中止に至った有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、注目すべき有害事象）、QIDS-SR_{16}、バイタルサイン、心電図、心血管事象スコアのフラミンガム10年リスクスコア、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、鉄検査、妊娠検査及び尿検査） ＜薬物動態＞ 血漿中baricitinib濃度 ＜薬力学＞ 関節破壊のマーカー（MMP-3 及び CTX-II など）及び全身性炎症マ

	ーカー（IL-6 及び TNFαなど）
解析方法	統計解析手法： ＜有効性＞ 有効性及びヘルスアウトカムの解析は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象に実施した。FASは、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての無作為化された被験者と定義した。 本試験では、以下の7つのベースラインを定義した。 • ベースラインAは、Part Aの治験薬初回投与直前値とした。 • ベースラインBは、Part Bの治験薬投与直前値とした。 • ベースラインCは、Part Cの治験薬投与直前値とした。 • ベースラインDは、Part Dの治験薬投与直前値とした。 • ベースラインEは、Part Cの投与28又は32週時のいずれかでのbaricitinib 4 mgから8 mgへの増量直前値とした。 • ベースラインFは、追跡調査参加の直前値とした。 • ベースラインLYは、baricitinib投与直前値とした。 <u>主要解析</u> Part Aでの投与12週時のACR20改善率について、投与群（baricitinib投与群及びプラセボ投与群）及びベースラインのDAS28-hsCRP（連続共変量として）を含めたロジスティック回帰モデルを用いた片側有意水準0.10のWald検定により、baricitinib 4 mg QD投与群とbaricitinib 8 mg QD投与群を併合した投与群（以下、baricitinib 4 mg/8 mg QD併合投与群）とプラセボ投与群を比較した。Part A完了前に試験中止となった被験者は、ノンレスポンダーとした（non-responder imputation法：NRI法）。投与12週時にACR20改善基準を構成する項目に欠測値が認められた場合、最終観測値の代入（Last observation carried forward：LOCF）を用いて補完した。なお、NRI法を用いたACR20改善率を算出するにあたり、7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、HAQ-DI、CRP）すべてが欠測値の場合は、ノンレスポンダーとした。少なくとも1つの測定値があれば、欠測値にはLOCFを用いた。圧痛関節数又は腫脹関節数のいずれか又は両方が欠測値の場合、ノンレスポンダーとした。また、圧痛関節数及び腫脹関節数がいずれも20%以上改善するが、5項目（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、HAQ-DI、CRP）のうち3項目以上が欠測値の場合、ノンレスポンダーとした。 <u>主な副次的解析（ACR改善基準）</u> Part Aでは、各投与群でのACR20改善率の推定、及びbaricitinib投与群とプラセボ投与群の比較に、ベイズの用量反応モデルを用いた。最終的なベイズモデルから、各baricitinib投与群の改善率がプラセボ投与群の改善率よりも優る事後確率を得た。本モデルでは、任意の閾値を設定し、各投与群の改善率がプラセボ投与群で設定した閾値以上に優る事後確率を算出することも可能とした。ACR50及びACR-Nの解析についても、同様にベイズの用量反応モデルを用いた。 <u>その他の副次的及び探索的解析</u> Part Aでは、投与12週時のACR70、ACRコアセットの各項目、DAS28-hsCRP（実測値及びベースラインからの変化量）、EULAR28、DAS28-hsCRPに基づく低疾患活動性及び寛解、Clinical

	Disease Activity Index（CDAI）に基づく臨床的寛解の評価、SDAI、ACR/EULAR基準及び朝のこわばりの持続時間について、各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較に両側検定を用いた。連続値の解析には、投与群を固定因子、ベースラインの測定値を連続値の共変量とした共分散分析を用いた。カテゴリー・データの解析にはFisherの直接確率計算及びロジスティック回帰分析を用いた。 Part B では、Part A でプラセボ投与群又は baricitinib 1 mg QD 投与群に割り付けられた被験者を対象に、RA の標準的な有効性評価項目である DAS28-hsCRP、ACR 改善基準及びコアセットの各項目、EULAR28、低疾患活動性及び寛解の評価について、baricitinib 2 mg BID 投与群と 4 mg QD 投与群を比較した。Baricitinib 2 mg BID 投与群と 4 mg QD 投与群における DAS-hsCRP を比較する上で、群間差を 0.5、標準偏差を 1.3 と仮定し、片側有意水準 0.10 とすると、想定される被験者数 110 例で、76%の検出力を得られる。 さらに、MRI 検査結果について、2 種類の探索的解析を実施した。投与 12 週時の解析には、ベースライン及び投与 12 週時の MRI 所見の読影に基づくスコアを用いた。続く投与 24 週時の解析には、ベースライン、投与 12 週時及び 24 週時の 3 時点の読影結果に基づくスコアを用いた。 ＜薬物動態／薬力学＞ 母集団薬物動態解析により、血漿中baricitinib濃度を解析した。曝露量又は用量と、ACR改善率及び血液学的な有害事象のマーカー（好中球絶対数、赤血球数、網状赤血球数）との関連性を探索的に評価した。 ＜安全性＞ 連続値の解析にはt検定又はノンパラメトリック法を、カテゴリー・データの解析にはFisherの直接確率計算を用いた。 ＜Part C及びD＞ 有効性及び安全性データは記述及び表で示した。統計解析は計画しなかった。
被験者数の設定根拠	先に実施した第 II 相試験である JADC 試験で baricitinib 4、7 又は 10 mg QD 投与群とプラセボ投与群を比較した結果、12 週時の ACR20 改善率の群間差の推定値は、約 20%～25%（baricitinib 投与群 52%～59%、プラセボ投与群 32%）であった。Baricitinib 4 及び 8 mg QD 投与群とプラセボ投与群の真の差が少なくとも約 20%～25%より大きいと仮定して、片側有意水準 0.10 のカイ 2 乗検定を用いてプラセボ投与群 90 例と比較するには、各 baricitinib 投与群に 45 例必要である。この被験者数は、主要解析で baricitinib 4 mg/8 mg QD 併合投与群とプラセボ投与群（改善率を 35%と仮定）との間の 20%の差を検出する場合 92%、25%の差を検出するうえで、98%の検出力を有すると推定された。

2.7.6.3.2.2 試験成績

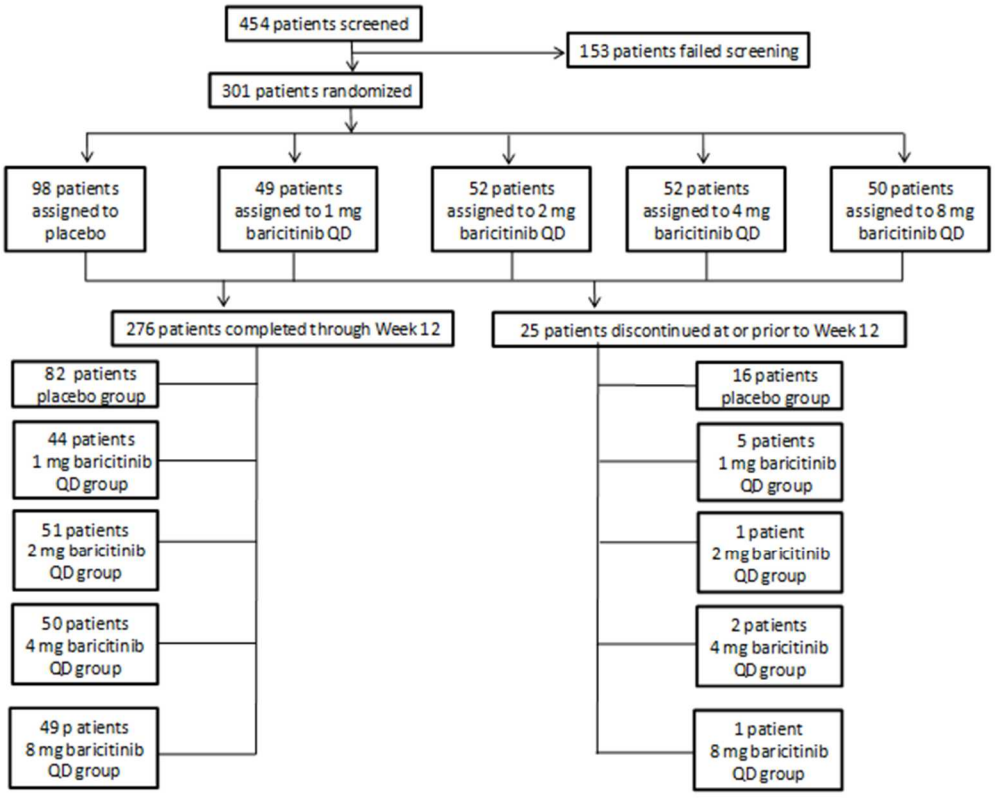
2.7.6.3.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.2.2.1.1 被験者の内訳

####### 2.7.6.3.2.2.1.1.1 Part A

Part A での被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-2 及び表 2.7.6.3.2-1 に示す。

本試験では、454 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 301 例が Part A に組み入れられた。そのうち、276 例（92%）が Part A を完了し、25 例が Part A を中止した。中止理由は、有害事象が 9 例（プラセボ投与群 5 例、baricitinib 投与群各 1 例）、不適格例 4 例（プラセボ投与群 4 例）、効果不十分 3 例（プラセボ投与群 1 例、baricitinib 1 mg QD 投与群 2 例）、治験責任医師の判断 3 例（プラセボ投与群 2 例、baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（プラセボ投与群 1 例）、被験者の判断が 5 例（プラセボ投与群 3 例、baricitinib 1 mg QD 投与群 2 例）であった。



Abbreviation: QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-2. 被験者の内訳（Part A：JADA 試験）

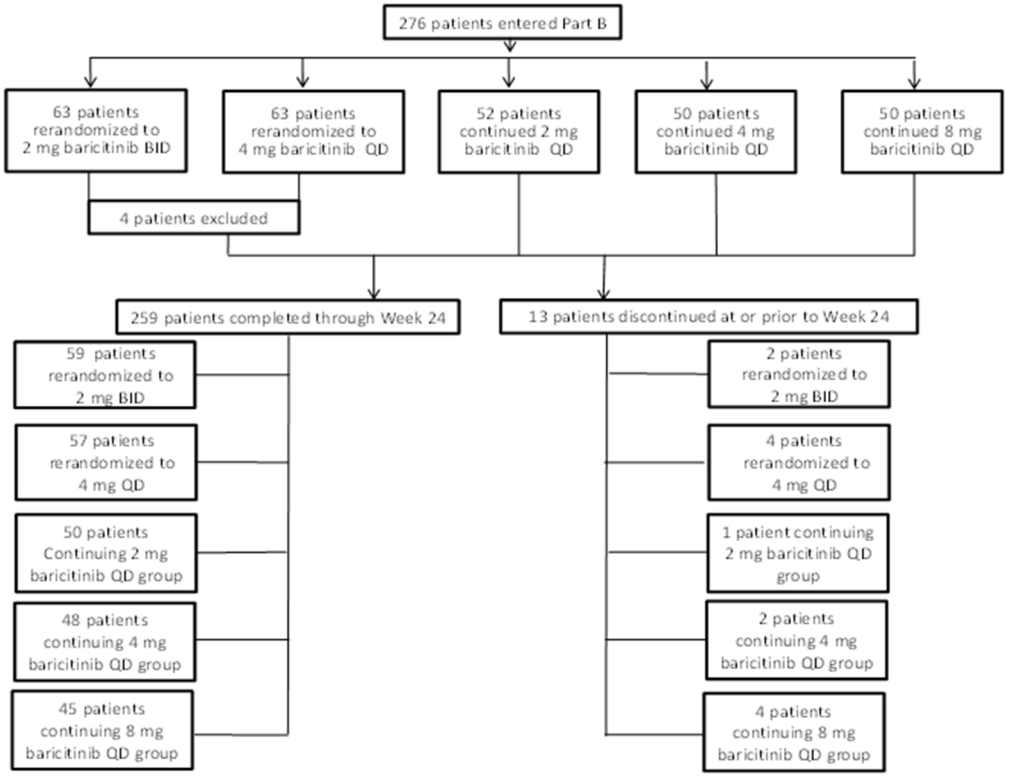
（JADA CSR Figure JADA.10.1.）

####### 2.7.6.3.2.2.1.1.2 Part B

Part B での被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-3 及び表 2.7.6.3.2-1 に示す。

Part A を完了した 276 例が Part B に組み入れられた。Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた 150 例は、Part B でも同じ用法・用量で投与された。Part A でプラセボ投与群及び baricitinib 1 mg QD 投与群に割り付けられた 126 例について、baricitinib 4 mg QD 投与群又は 2 mg BID 投与群に各 63 例が再割付された。そのうち、Part B での治験薬投与前に 4 例が中止した。中止理由は、被験者の判断 3 例（プラセボ→baricitinib 2 mg BID 投与群 2 例、プラセボ→baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例）、組入基準に合致しない 1 例（プラセボ→baricitinib 4 mg QD 投与群）であった。

Part B では、259 例（93%）が Part B を完了し、13 例が Part B を中止した。中止理由は、被験者の判断 7 例（baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例、8 mg QD 投与群 2 例、プラセボ→baricitinib 2 mg BID 投与群 1 例、プラセボ→baricitinib 4 mg QD 投与群 2 例、baricitinib 1 mg QD→baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例）、効果不十分 2 例（baricitinib 2 mg QD 投与群 1 例、8 mg QD 投与群 1 例）、追跡不能 2 例（baricitinib 8 mg QD 投与群 1 例、baricitinib 1 mg QD→baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例）、有害事象 2 例（baricitinib 4 mg QD 投与群 1 例、baricitinib 1 mg QD→baricitinib 2 mg BID 投与群 1 例）であった。



Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-3. 被験者の内訳（Part B：JADA 試験）

（JADA CSR Figure JADA.10.2.）

表 2.7.6.3.2-1. 被験者の内訳（Part A 及び B：JADA 試験）

All Patients Entered the Study Part A	LY3009104											
	Placebo[1] (N=98)		1 mg[1] (N=49)		2 mg (N=52)		4 mg (N=52)		8 mg (N=50)		Combined LY[2] (N=203)		All Groups[3] (N=301)	
Randomized	98	(100%)	49	(100%)	52	(100%)	52	(100%)	50	(100%)	203	(100%)	301	(100%)
Randomized and Treated (Full Analysis Set)	98	(100%)	49	(100%)	52	(100%)	52	(100%)	50	(100%)	203	(100%)	301	(100%)
Discontinued at or prior to Week 12	16	(16%)	5	(10%)	1	(2%)	2	(4%)	1	(2%)	9	(4%)	25	(8%)
Completed through Week 12	82	(84%)	44	(90%)	51	(98%)	50	(96%)	49	(98%)	194	(96%)	276	(92%)
Reason for Not Completing through Week 12														
Adverse Event	5	(5%)	1	(2%)	1	(2%)	1	(2%)	1	(2%)	4	(2%)	9	(3%)
Entry Criteria Not Met	4	(4%)	0		0		0		0		0		4	(1%)
Lack of Efficacy	1	(1%)	2	(4%)	0		0		0		2	(1%)	3	(1%)
Physician Decision	2	(2%)	0		0		1	(2%)	0		1	(<1%)	3	(1%)
Protocol Violation	1	(1%)	0		0		0		0		0		1	(<1%)
Subject Decision	3	(3%)	2	(4%)	0		0		0		2	(1%)	5	(2%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column. QD: once daily, BID: twice daily
LY=LY3009104, LY3009104=Baricitinib
[1] Data from patients receiving placebo and 1 mg LY3009104 in Part A (Weeks 0-12) are not shown in Part B (Weeks 12-24).
[2] In Part A, Combined LY group includes patients receiving 1 mg, 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A. In Part B, Combined LY includes all patients receiving original 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A.
[3] All Groups includes all patients participating in the trial in Part A.

PROGRAM: //PROJECTS/ELYLI110784/STATS/INTERIM/PROG/TABLES/T1_2_2_A.SAS OUT-ID: t_1_2_2_a

Summary of Patient Disposition - Updated
All Randomized Patients
I4V-MC-JADA Study Parts A (Weeks 0-12) and B (Weeks 12-24)

All Patients Entered Part B Not Re-randomized [1]	Placebo[1] (N=98)	LY3009104 1 mg[1] (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)	Combined LY[2] (N=154)
Entered Part B		51 (98%)	50 (96%)	49 (98%)		150 (97%)
Entered Part B and Treated		51 (98%)	50 (96%)	49 (98%)		150 (97%)
Discontinued at or prior to Week 24		1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)		7 (5%)
Completed through Week 24		50 (96%)	48 (92%)	45 (90%)		143 (93%)
Reason for Not Completing through Week 24						
Adverse Event		0	1 (2%)	0		1 (1%)
Lack of Efficacy		1 (2%)	0	1 (2%)		2 (1%)
Lost to follow up		0	0	1 (2%)		1 (1%)
Subject Decision		0	1 (2%)	2 (4%)		3 (2%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column. QD: once daily, BID: twice daily
LY=LY3009104, LY3009104=Baricitinib
[1] Data from patients receiving placebo and 1 mg LY3009104 in Part A (Weeks 0-12) are not shown in Part B (Weeks 12-24).
[2] In Part A, Combined LY group includes patients receiving 1 mg, 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A. In Part B, Combined LY includes all patients receiving original 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A.
[3] All Groups includes all patients participating in the trial in Part A.

PROGRAM: //PROJECTS/ELYLI110784/STATS/INTERIM/PROG/TABLES/T1_2_2_A.SAS OUT-ID: t_1_2_2_a

Summary of Patient Disposition - Updated
All Randomized Patients
I4V-MC-JADA Study Parts A (Weeks 0-12) and B (Weeks 12-24)

All Patients Re-randomized at Week 12 Part B	2 mg BID LY3009104						4 mg QD LY3009104					
	Placebo/ 2 mg BID (N=41)		1 mg/ 2 mg BID (N=22)		Combined 2 mg BID (N=63)		Placebo/ 4 mg QD (N=41)		1 mg/ 4 mg QD (N=22)		Combined 4 mg QD (N=63)	
Entered Part B	41	(100%)	22	(100%)	63	(100%)	41	(100%)	22	(100%)	63	(100%)
Entered Part B and Treated	41	(100%)	22	(100%)	63	(100%)	41	(100%)	22	(100%)	63	(100%)
Excluded from Primary Analysis	2	(5%)	0		2	(3%)	2	(5%)	0		2	(3%)
Discontinued at or prior to Week 24	1	(2%)	1	(5%)	2	(3%)	2	(5%)	2	(9%)	4	(6%)
Completed through Week 24	38	(93%)	21	(95%)	59	(94%)	37	(90%)	20	(91%)	57	(90%)
Reason for Not Completing through Week 24												
Adverse Event	0		1	(5%)	1	(2%)	0		0		0	
Lost to follow up	0		0		0		0		1	(5%)	1	(2%)
Subject Decision	1	(2%)	0		1	(2%)	2	(5%)	1	(5%)	3	(5%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column. QD: once daily, BID: twice daily
LY=LY3009104, LY3009104=Baricitinib
[1] Data from patients receiving placebo and 1 mg LY3009104 in Part A (Weeks 0-12) are not shown in Part B (Weeks 12-24).
[2] In Part A, Combined LY group includes patients receiving 1 mg, 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A. In Part B, Combined LY includes all patients receiving original 2 mg, 4 mg, and 8 mg LY3009104 in Part A.
[3] All Groups includes all patients participating in the trial in Part A.

PROGRAM: //PROJECTS/ELYLI110784/STATS/INTERIM/PROG/TABLES/T1_2_2_A.SAS OUT-ID: t_1_2_2_a

（JADA CSR Table JADA.10.2.）

2.7.6.3.2.2.1.1.3 Part C 及び D

Part C 及び D での被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-2 に示す。

Part C には、201 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。投与例 201 例の内訳は baricitinib 4/4 mg QD 投与群 108 例、4:8/4 mg QD 投与群 61 例、8/4 mg QD 投与群 32 例であった。完了例は 169 例（84.1%）であり、中止例は 32 例であった。中止理由は、有害事象 12 例、被験者の判断 10 例、追跡不能 4 例、効果不十分 2 例、死亡、不適格、治験責任医師の判断及び不明が各 1 例であった。

Part D には、Part C を完了した 169 例中 144 例が組み入れられた。Part D での、完了例は 133 例（92.4%）であり、中止例は 11 例であった。中止理由は、追跡不能 4 例、被験者の判断 4 例、有害事象 3 例であった。

表 2.7.6.3.2-2. 被験者の内訳（Part C 及び D：JADA 試験）

Part C Initial Treatment	4 mg		8 mg	
Parts C/D Treatment Group	4/4 mg	4:8/4 mg	8/4 mg	All Groups
Completed Part B [1]	214		45	259
At Sites Open for Part C [1]	171		33	204
Entered and Treated in Part C [2]	169 (99%)		32 (97%)	201 (98.5%)
Remained on Same Dose [3]	108 (64%)	--	32 (100%)	140
Increased Dose to 8 mg [3]	--	61 (36%)	--	61
Completed Part C [4]	92 (85%)	53 (87%)	24 (75%)	169 (84.1%)
Discontinued at or prior to Week 76 [4]	16 (15%)	8 (13%)	8 (25%)	32 (15.9%)
Reasons for Not Completing Part C [4]				
Adverse Event	8 (7%)	2 (3%)	2 (6%)	12 (6.0%)
Subject Decision	6 (6%)	2 (3%)	2 (6%)	10 (5.0%)
Lost to follow up	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	4 (2.0%)
Lack of Efficacy	0	2 (3%)	0	2 (1.0%)
Death	0	0	1 (3%)	1 (0.5%)
Entry Criteria Not Met	0	0	1 (3%)	1 (0.5%)
Physician Decision	0	0	1 (3%)	1 (0.5%)
Missing [5]	0	1 (2%)	0	1 (0.5%)

[1] Patients who would be assigned to or continuing on stated treatment upon entrance into Part C, if participating in Part C.
[2] Percentage computed relative to the number of patients at sites open for the study part.
[3] Percentage computed relative to the number of patients allowed by study design to be included in this treatment cohort.
[4] Percentage computed relative to the number of patients entered and treated in the treatment cohort for the study part.
[5] One patient was entered as "Completed" in the Case Report Form but actually discontinued from Part C and therefore is missing the reason for early discontinuation.

PROGRAM: \\MST10\G_002_BMJ_JADA\ELYLI110784\STATS\PRIMARY\PROG\TABLES\T_DISPO.SAS OUT-ID: t_1_2_3

Summary of Patient Disposition Page 2 of 2
All Patients Who Completed Part B [redacted]20[redacted]
I4V-MC-JADA Study Parts C (Weeks 24-76) and D (Weeks 76-128) PDPM

Part C Initial Treatment	4 mg		8 mg	
Parts C/D Treatment Group	4/4 mg	4:8/4 mg	8/4 mg	All Groups
At Sites Open for Part D [1]	82	49	19	150
Entered and Treated in Part D [2]	79 (96%)	47 (96%)	18 (95%)	144 (96.0%)
Completed Part D [4]	76 (96%)	40 (85%)	17 (94%)	133 (92.4%)
Discontinued at or prior to Week 128 [4]	3 (4%)	7 (15%)	1 (6%)	11 (7.6%)
Reasons for Not Completing Part D [4]				
Lost to follow up	1 (1%)	3 (6%)	0	4 (2.8%)
Subject Decision	1 (1%)	2 (4%)	1 (6%)	4 (2.8%)
Adverse Event	1 (1%)	2 (4%)	0	3 (2.1%)

[1] Patients who would be assigned to or continuing on stated treatment upon entrance into Part C, if participating in Part C.
[2] Percentage computed relative to the number of patients at sites open for the study part.
[3] Percentage computed relative to the number of patients allowed by study design to be included in this treatment cohort.
[4] Percentage computed relative to the number of patients entered and treated in the treatment cohort for the study part.
[5] One patient was entered as "Completed" in the Case Report Form but actually discontinued from Part C and therefore is missing the reason for early discontinuation.

PROGRAM: ¥¥MST10¥G_002_BMJ_JADA¥ELYLI110784¥STATS¥PRIMARY¥PROG¥TABLES¥T_DISPO.SAS OUT-ID: t_1_2_3
（JADA CSR Table JADA.10.3.）

2.7.6.3.2.2.1.2 解析対象集団

Part A では、無作為化された被験者 301 例（プラセボ投与群 98 例、baricitinib 1 mg QD 投与群 49 例、2 mg QD 投与群 52 例、4 mg QD 投与群 52 例、8 mg QD 群 50 例）全例が FAS となった。

Part B では、Part B での治験薬投与開始前に中止した 4 例を除く 272 例が FAS となった。

Part C 及び Part D では、治験薬を投与された 201 例及び 144 例が FAS となった。

2.7.6.3.2.2.2 被験者背景

Part A での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.2-3 及び表 2.7.6.3.2-4 に示す。

Part A での、年齢の平均値は、51.2 歳であり、女性が 83%、白人が 74%を占めた。年齢、性別、BMI、民族及び人種等のほとんどの被験者背景は、投与群間で同様であった。また、ベースラインの疾患特性について、RA の罹病期間の平均値は全体で 5.62 年であり、ほとんどの疾患特性について、投与群間で大きな差はなかった。

なお、Part B、C 及び D での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、Part A と類似していた。

表 2.7.6.3.2-3. 人口統計学的特性（FAS）（Part A：JADA 試験）

		Baricitinib				
	Placebo (N=98)	1 mg (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)	Combined (N=203)
Age (yr)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	49.2	53.1	50.7	52.5	52.7	52.2
SD	12.15	11.07	13.12	10.42	10.91	11.39
>=18 - <=65	87 (89%)	44 (90%)	44 (85%)	45 (87%)	43 (86%)	176 (87%)
>65	11 (11%)	5 (10%)	8 (15%)	7 (13%)	7 (14%)	27 (13%)
Gender						
n	98	49	52	52	50	203
Male	13 (13%)	7 (14%)	8 (15%)	15 (29%)	9 (18%)	39 (19%)
Female	85 (87%)	42 (86%)	44 (85%)	37 (71%)	41 (82%)	164 (81%)
BMI (kg/m2)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	27.1	27.4	27.7	28.1	27.5	27.7
SD	6.30	6.37	6.99	6.25	5.14	6.19
Race						
n	98	49	52	52	50	203
American Indian or Alaska Native	7 (7%)	4 (8%)	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	12 (6%)
Asian	15 (15%)	8 (16%)	8 (15%)	7 (13%)	9 (18%)	32 (16%)
Black or African American	6 (6%)		1 (2%)	2 (4%)	2 (4%)	5 (2%)
White	70 (71%)	37 (76%)	40 (77%)	40 (77%)	37 (74%)	154 (76%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
[1] Identified as a pre-existing condition.
（JADA CSR Table JADA.14.5.）

表 2.7.6.3.2-4. ベースラインの疾患特性（FAS）（Part A：JADA 試験）

	Placebo (N=98)	Baricitinib 1 mg (N=49)	Baricitinib 2 mg (N=52)	Baricitinib 4 mg (N=52)	Baricitinib 8 mg (N=50)	Baricitinib Combined (N=203)
Duration of Rheumatoid Arthritis (yr)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	5.40	5.45	5.53	5.28	6.63	5.72
SD	4.283	3.885	4.377	4.466	5.048	4.463
Tender Joint Count of 68 evaluable joints						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	22.2	21.4	23.0	19.9	24.4	22.2
SD	12.06	10.90	12.60	12.71	13.76)	12.57
Swollen Joint Count of 66 evaluable joints						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	15.8	15.2	17.0	14.8	16.1	15.8
SD	8.64	6.55	9.32	7.54	7.92	7.90
Patient's Pain Assessments (by VAS)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	53.2	57.3	51.8	51.0	58.8	54.6
SD	23.62	20.32	20.88	22.87	21.14	21.45
Patient's Global Assessments (by VAS)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	54.8	59.2	53.7	53.0	62.5	57.0
SD	23.18	20.40	20.30	21.95	20.83	21.11
Physician's Global Assessments (by VAS)						
n	98	49	51	52	50	202
Mean	56.1	58.1	57.6	55.5	60.0	57.8
SD	17.58	15.37	14.12	17.64	19.11	16.63
HAQ Disability Index						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	1.15	1.25	1.09	1.02	1.31	1.16
SD	0.667	0.719	0.687	0.612	0.656	0.674
High-Sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)						
n	97	49	52	52	50	203
Mean	14.03	11.22	12.02	11.39	14.32	12.23
SD	23.527	12.410	22.111	16.941	15.602	17.119
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)						
n	98	49	52	52	50	203
Mean	39.9	38.2	36.5	35.4	43.3	38.3
SD	20.94	17.57	14.62	17.16	18.17	17.06
DAS28-hsCRP Score						
n	93	49	52	51	49	201
Mean	5.47	5.51	5.40	5.30	5.78	5.49
SD	0.890	0.812	0.889	0.966	0.845	0.892
Morning Stiffness Duration (minutes)						
n	98	49	51	51	50	201
Mean	101.7	91.4	73.1	103.9	95.8	91.0
SD	110.65	78.42	42.24	145.07	97.75	98.25
Weekly dose of MTX (mg/week)						
n	98	49	52	51	50	202
Mean	16.3	18.2	14.9	16.3	15.7	16.3
SD	4.30	13.44	4.12	4.81	4.17	7.68
Anti-Cyclic Citrullinated Peptide						
Positive (> ULN = 20 EU)	48 (49%)	30 (61%)	31 (60%)	35 (67%)	30 (60%)	126 (62%)
Negative	47 (48%)	19 (39%)	21 (40%)	17 (33%)	19 (38%)	76 (37%)

	Placebo (N=98)	Baricitinib 1 mg (N=49)	Baricitinib 2 mg (N=52)	Baricitinib 4 mg (N=52)	Baricitinib 8 mg (N=50)	Baricitinib Combined (N=203)
Rheumatoid Factor						
Positive (> ULN = 20 IU/mL)	58 (59%)	32 (65%)	31 (60%)	36 (69%)	38 (76%)	137 (67%)
Negative	35 (36%)	17 (35%)	21 (40%)	15 (29%)	11 (22%)	64 (32%)
Current Use of Prednisone						
Yes	51 (52%)	21 (43%)	27 (52%)	20 (38%)	29 (58%)	97 (48%)
No	47 (48%)	28 (57%)	25 (48%)	32 (62%)	21 (42%)	106 (52%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
VAS = Visual Analogue Scale / HAQ = Health Assessment Questionnaire.
DAS28-hsCRP = Disease Activity Score based on 28 diarthroidal joint count.
MTX = Methotrexate.
（JADA CSR Table JADA.14.6.）

2.7.6.3.2.2.3 有効性

2.7.6.3.2.2.3.1 主要評価項目：ACR20 改善基準（Part A）

有効性の主要解析として、投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）について、投与群（baricitinib 投与群及びプラセボ投与群）及びベースラインの DAS-hsCRP（連続共変量として）を含めたロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg/8 mg QD 併合投与群とプラセボ投与群を比較した結果を表 2.7.6.3.2-5 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 42%（39/93 例）、baricitinib 4 mg/8 mg QD 併合投与群 76%（76/100 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg/8 mg QD 併合投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

表 2.7.6.3.2-5. 12 週時の ACR20 改善率（FAS）（Part A：JADA 試験）

Week 12 ACR20 (NRI)	**Placebo (N=98)**	**Combined 4 mg and 8 mg Dose Groups (N=102)**
Overall response		
n	98	102
ACR20 response (%)	40 (41%)	78 (76%)
Treatment comparison		
n[a]	93	100
ACR20 response	39 (42%)	76 (76%)
Baseline DAS28-hsCRP (mean)	5.5	5.5
p-Value[b]		<.001

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score based on the 28 diarthrodial joint count; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; NRI = nonresponder imputation, N=number of patients assigned to the treatment group; n=number of patients with data or the number experiencing an event.

a Number of patients included (cases with nonmissing baseline DAS28 values).

b 1-sided Wald test for a test of combined baricitinib superior to placebo from a logistic regression model that includes treatment group as a fixed factor and baseline DAS28-hsCRP as a continuous covariate.

（JADA CSR Table JADA.11.1.）

2.7.6.3.2.2.3.2 主な副次評価項目（Part A）

2.7.6.3.2.2.3.2.1 ACR20/50/70/N 改善基準：投与 12 週時

Part A の ACR20、ACR50、ACR70 及び ACR-N 改善率を表 2.7.6.3.2-6 に示す。投与 2～12 週時の ACR20/50/70/改善率（NRI 法を用いて算出）及び ACR-N 改善の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.3.2-4、図 2.7.6.3.2-5、図 2.7.6.3.2-6 及び図 2.7.6.3.2-7 に示す。

ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N 改善（平均値）について、baricitinib 4 mg QD 投与群、8 mg QD 投与群及び 4 mg/8 mg QD 併合投与群では、投与 4 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.05$）。これらの評価項目について、baricitinib 4 mg QD 投与群と 8 mg QD 投与群の差はわずかであり、これらの投与量での用量反応曲線は比較的平坦になっていることを示している。Baricitinib 1 mg QD 投与群と 2 mg QD 投与群では、ほとんどの評価時点でプラセボ投与群と比べて ACR 改善率が高かったが、その差は全般的に 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群と比べて小さく、プラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められないことが多かった。

表 2.7.6.3.2-6. 主な副次評価項目の結果（FAS）（JADA 試験）

Endpoint	Treatment Groups					
		Baricitinib				
	Placebo	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	4 mg and 8 mg Combined
Week 4						
ACR20 n (%) p-Value[a]	N=98 24 (24%)	N=49 21 (43%) 0.019	N=52 19 (37%) 0.087	N=52 31 (60%) <0.001	N=50 27 (54%) <0.001	N=102 58 (57%) <0.001
ACR50 n (%) p-Value[a]	N=98 3 (3%)	N=49 5 (10%) 0.082	N=52 5 (10%) 0.096	N=52 15 (29%) <0.001	N=50 11 (22%) <0.001	N=102 26 (25%) <0.001
ACR70 n (%) p-Value[a]	N=98 0	N=49 1 (2%) 0.333	N=52 2 (4%) 0.119	N=52 5 (10%) 0.004	N=50 3 (6%) 0.037	102 8 (8%) 0.004
ACR-N Mean p-Value[b]	N=93 -7.1	N=47 10.5 0.010	N=51 11.6 0.004	N=51 28.8 <0.001	N=50 22.5 <0.001	N=101 25.7 <0.001
CDAI ≤2.8 n (%) p-Value[c]	N=94 0 (0%)	N=47 1 (2%) 0.156	N=51 3 (6%) 0.017	N=51 4 (8%) 0.006	N=50 3 (6%) 0.016	—
Week 12						
ACR20 n (%) p-Value[a]	N=98 40 (41%)	N=49 28 (57%) 0.045	N=52 28 (54%) 0.088	N=52 39 (75%) <0.001	N=50 39 (78%) <0.001	N=102 78 (76%) <0.001
ACR50 n (%) p-Value[a]	N=98 10 (10%)	N=49 15 (31%) 0.003	N=52 9 (17%) 0.162	N=52 18 (35%) <0.001	N=50 20 (40%) <0.001	N=102 38 (37%) <0.001
ACR70 n (%) p-Value[a]	N=98 2 (2%)	N=49 6 (12%) 0.017	N=52 4 (8%) 0.109	N=52 12 (23%) <0.001	N=50 10 (20%) <0.001	N=102 22 (22%) <0.001
ACR-N Mean p-Value[b]	N=85 3.6	N=44 25.6 0.015	N=51 16.0 0.141	N=50 34.2 <0.001	N=49 31.9 0.003	N=99 33.0 <0.001
CDAI ≤2.8 n (%) p-Value[c]	N=98 1 (1%)	N=49 1 (2%) 0.615	N=52 3 (6%) 0.086	N=51 11 (21%) <0.001	N=50 6 (12%) 0.003	—
Week 24						
ACR20 n (%)	—	—	N=52 32 (62%)	52 39 (75%)	50 36 (72%)	N=102 75 (74%)
ACR50 n (%)	—	—	N=52 10 (19%)	N=52 24 (46%)	N=50 27 (54%)	N=102 51 (50%)
ACR70 n (%)	—	—	N=52 5 (10%)	N=52 14 (27%)	N=50 12 (24%)	N=102 26 (25%)
ACR-N Mean	—	—	N=50 20.8	N=48 45.1	N=45 48.8	N=93 46.9
CDAI ≤2.8 n (%)	—	—	N=50 4 (8%)	N=48 12 (23%)	N=44 11 (22%)	—

Note: NRI was used for ACR20, ACR50 and ACR70 values, no imputation was used for ACR-N values, and LOCF was used for CDAI values.

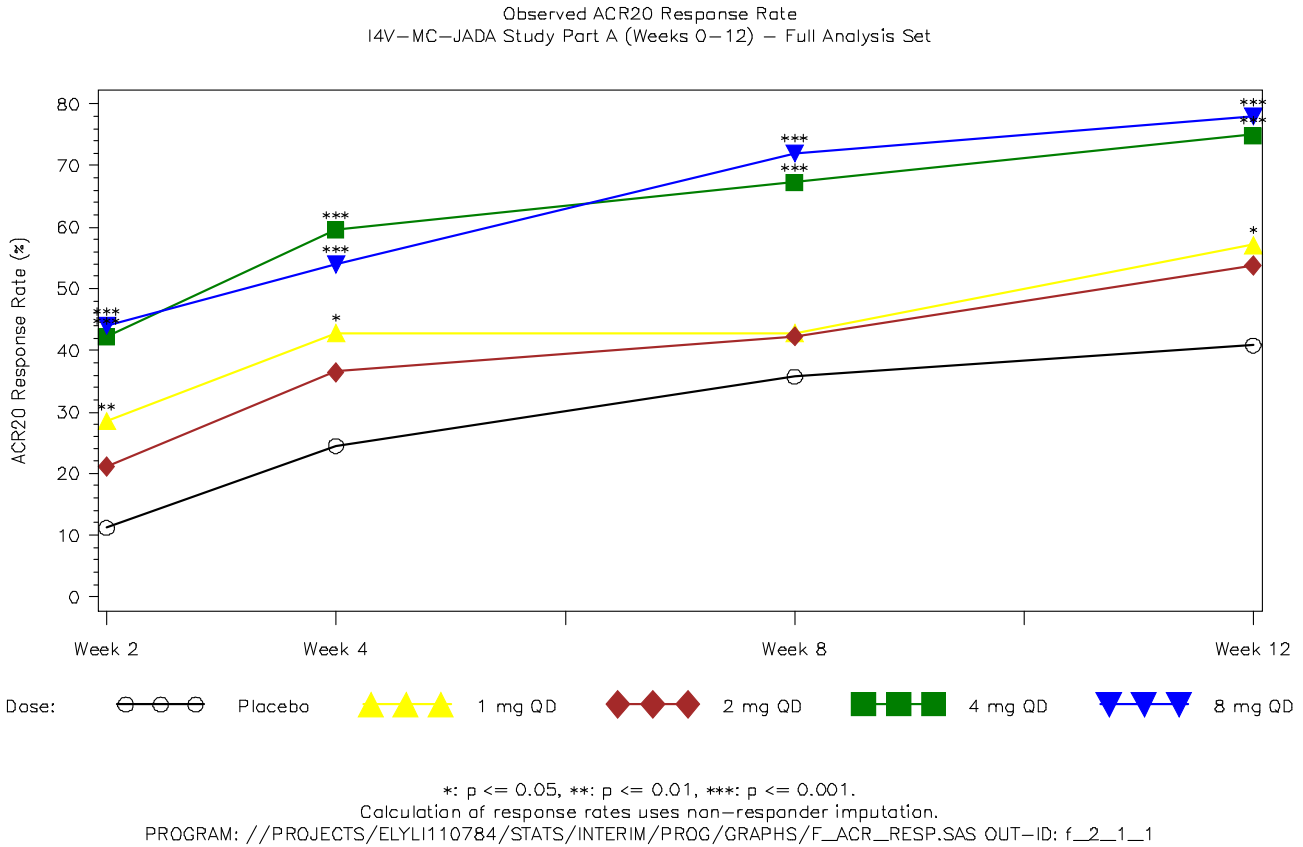
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; ACR-N = numeric American College of Rheumatology; ANOVA = analysis of variance; CDAI = Clinical Disease Activity Index; LOCF = last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation.

a One-sided Fisher's exact test comparison of the superiority of the baricitinib dose level versus placebo for the 2 levels of response (yes vs no) using nonresponder imputation.

b One-sided ANOVA with treatment as the fixed factor for comparison of the superiority of the baricitinib dose level versus placebo; no imputation.

c Chi-square test.

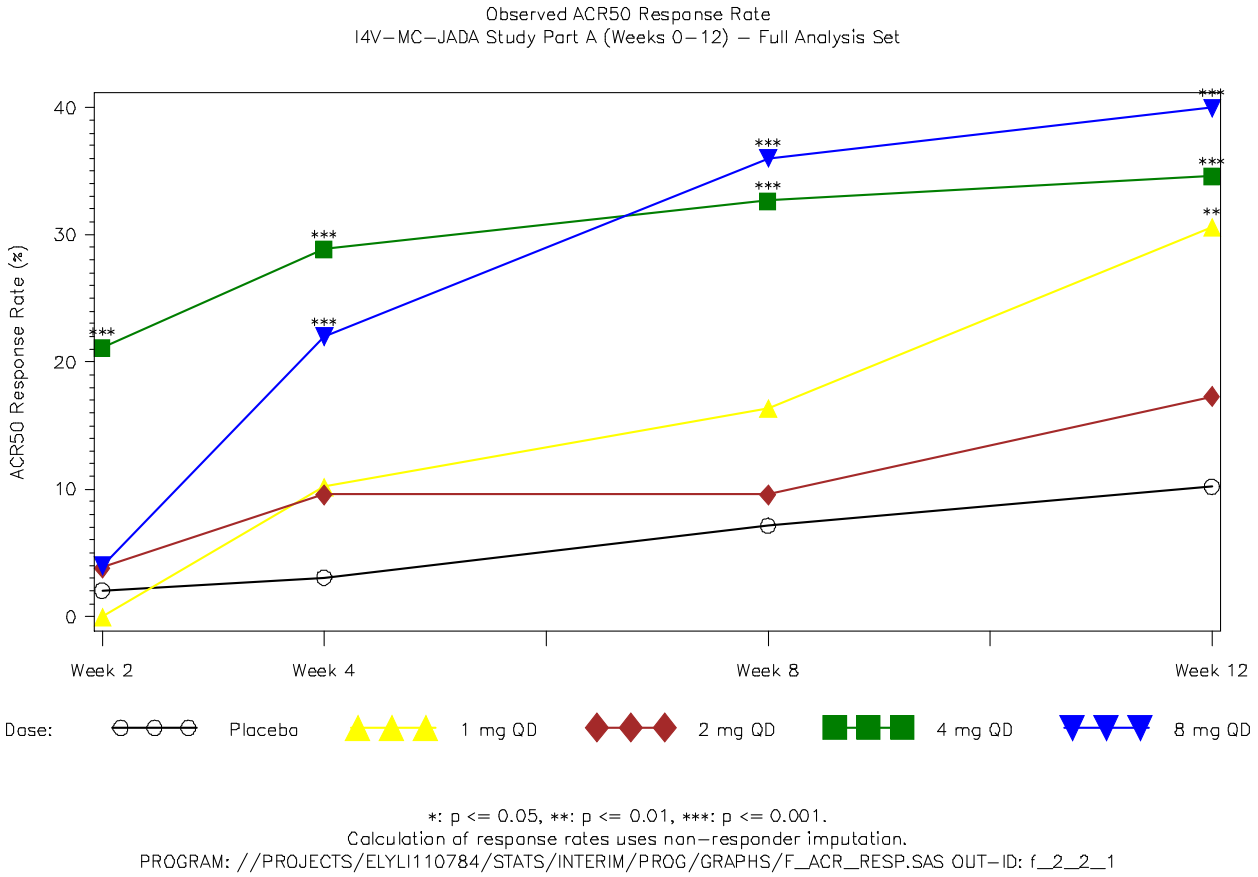
（JADA CSR Table JADA.2.1.）



Note: The following additional data points were significant at the p≤.1 level: Week 2, 2 mg group; Week 4, 2 mg group; Week 12, 2 mg group.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-4. 投与 2～12 週時（NRI）までの ACR20 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADA 試験）

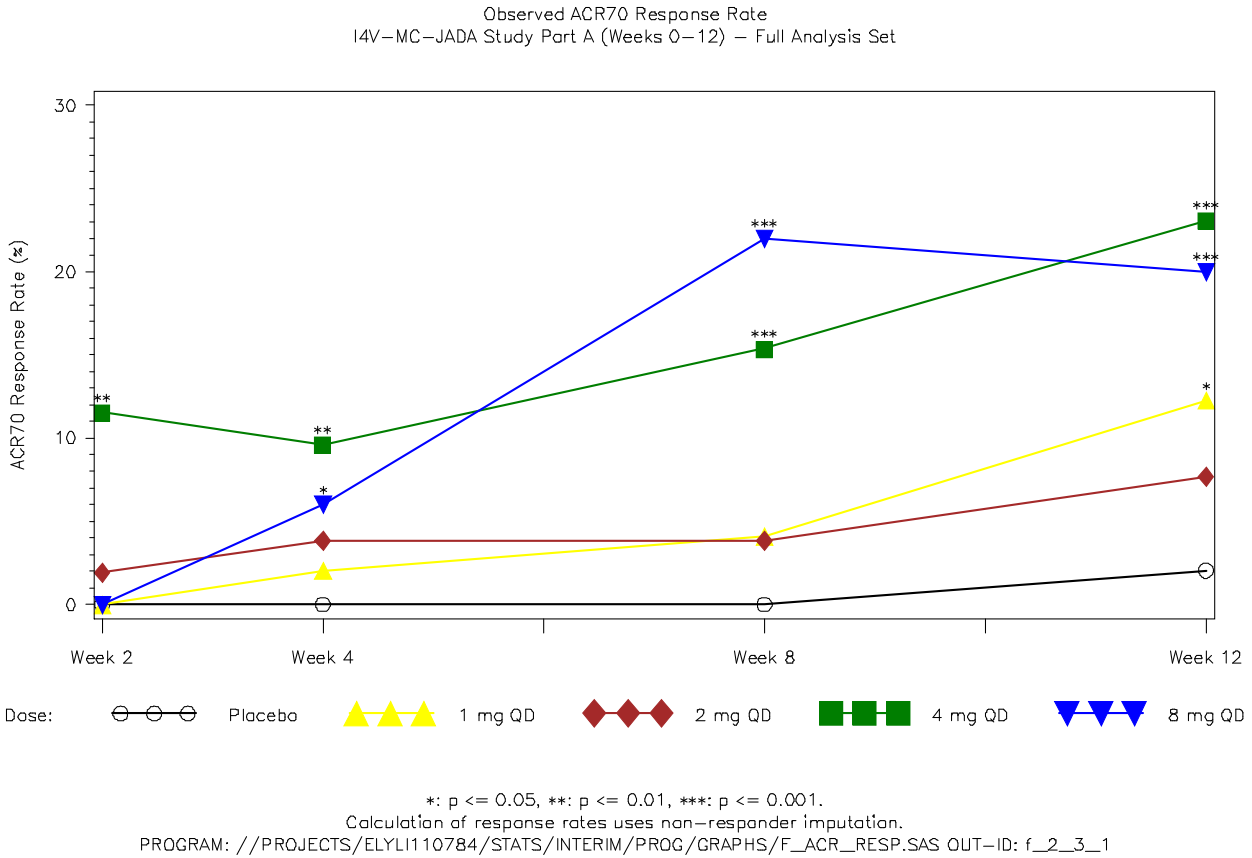
（JADA CSR Figure JADA.11.1.）



Note: The following additional data points were significant at the p≤.1 level: Week 4, 1 mg group and 2 mg group; Week 8, 1 mg group.
Abbreviations: ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-5. 投与 2～12 週時（NRI）までの ACR50 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADA 試験）

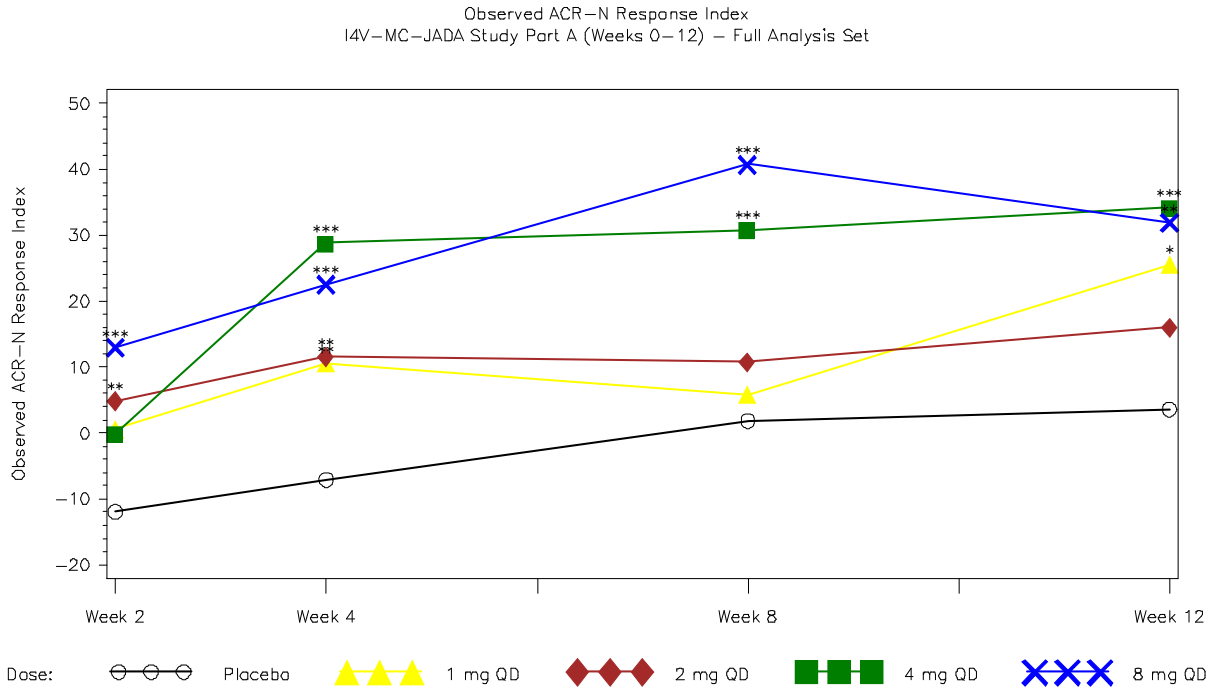
（JADA CSR Figure JADA.11.2.）



Note: There were no additional data points significant at the p≤.1 level.
Abbreviations: ACR70 = 70% improvement in American College of Rheumatology criteria; QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-6. 投与 2～12 週時（NRI）までの ACR70 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADA 試験）

（JADA CSR Figure JADA.11.4.）



Note: The following additional data points were significant at the p≤.1 level: Week 2, 1 mg group; Week 4, 1 mg group.
Abbreviations: ACR-N = numeric American College of Rheumatology criteria; QD = once daily.

図 2.7.6.3.2-7. 投与 2〜12 週時までの ACR-N 改善の経時推移（FAS）（Part A：JADA 試験）

（JADA CSR Figure JADA.11.3.）

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

ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析結果を表 2.7.6.3.2-7 に示す。

本解析では、各投与群における真の改善率がプラセボにおける真の改善率に優る事後確率が、85%を超える場合を「有意」な差として事前に定義した。投与 12 週時の ACR20、ACR50 及び ACR-N について、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも高い改善率が示された。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、ACR20 改善率がプラセボ投与群と比べて 20%を超えて優っている確率が 95%を超えたが、1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群での確率は 20%未満であった。同様に、baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、ACR50 改善率がプラセボ投与群と比べて 15%を超えて優っている確率が 85%を超えたが、1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群での確率は 50%未満であった（JADA CSR Table JADA.14.38）。

表 2.7.6.3.2-7. ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析（FAS）（JADA 試験）

		LY3009104			
	Placebo (N=98)	1 mg (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)
Week 12 (NRI)					
Observed ACR20	40.8%	57.1%	53.8%	75.0%	78.0%
ACR20	42.1%	54.6%	55.2%	74.3%	77.2%
95% Credible Interval	32.9%-51.6%	42.2%-67.1%	42.3%-67.6%	63.1%-84.1%	65.9%-86.7%
Post.Prob.(Dose - Placebo > 0%)		0.952	0.949	1.00	1.000
Post.Prob.(Dose - Placebo > 10%)		0.622	0.654	0.998	0.999
Post.Prob.(Dose - Placebo > 15%)		0.365	0.409	0.989	0.996
Post.Prob.(Dose - Placebo > 20%)		0.163	0.194	0.951	0.979
Post.Prob.(Dose - Placebo > 25%)		0.052	0.067	0.838	0.915
Post.Prob.(Dose - Placebo > 30%)		0.012	0.017	0.624	0.757

Note: NRI= Non-responder Imputation, which means that patients who discontinue the study prior to the completion of Part A are Model-Fitted treated as non-responders.
Post.Prob. is the Bayesian posterior probability of the dose group's true response rate exceeding the placebo group's true response rate by the specified margin as estimated from the Bayesian Normal Dynamic Linear Model.
LY3009104=Baricitinib

Report: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jada/intrm1/programs_stat/tfl_output/ACR20_66_68_NRI.rtf
Program: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jada/intrm1/programs_stat/post_bay.sas
Data: /lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jada/intrm1/data/shared/ads

（JADA CSR Table JADA.11.3.）

2.7.6.3.2.2.3.3 その他の副次評価項目（Part A 及び B）

主要評価項目及び主な副次評価項目では、baricitinib 1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群での有効性は小さく、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、プラセボ投与群を上回り、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で同等の有効性が認められた。ACR コアセットの各項目の多く、hsCRP、ESR、DAS28-hsCRP、ACR/EULAR 寛解率、DAS28-ESR、CDAI 及び SDAI などの副次評価項目でも同様の結果であった。

2.7.6.3.2.2.3.3.1 ACR20/50/70/N 改善基準：投与 0～24 週時

全体的に、Part A 及び B の多くの評価時点で、ACR20、ACR50、ACR70 改善率及び ACR-N 改善は、baricitinib 4 mg QD 投与群と 8 mg QD 投与群で同程度であり、ACR20、ACR70 改善率及び ACR-N 改善は 1 mg QD 投与群と 2 mg QD 投与群で同程度であった。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群での有効性は、1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群の有効性を一貫して上回っていた。

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

投与 12 週時の圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−7.5、baricitinib 1 mg QD 投与群−8.8、2 mg QD 投与群−10.8、4 mg QD 投与群−13.7、8 mg QD 投与群−13.4 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.001$）。Baricitinib 4 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（JADA CSR Table JADA.14.48）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では圧痛関節数（68 関節数）（平均値）は減少を続け、2 mg QD 投与群ではプラトーとなった。

投与 12 週時の腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−6.7、baricitinib 1 mg QD 投与群−8.4、2 mg QD 投与群−8.0、4 mg QD 投与群−10.5、8 mg QD 投与群−10.1 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.002$）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（JADA CSR Table JADA.14.53）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では腫脹関節数（66 関節数）（平均値）はわずかな減少を続けた。

投与 12 週時の被験者による関節痛の評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−9.2、baricitinib 1 mg QD 投与群−21.5、2 mg QD 投与群−15.1、4 mg QD 投与群−26.4、8 mg QD 投与群−23.3 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 1 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.001$）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きか

った（JADA CSR Table JADA.14.58）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 2 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では被験者による関節痛の評価（平均値）がプラトーとなった。

投与 12 週時の被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−10.9、baricitinib 1 mg QD 投与群−23.6、2 mg QD 投与群−17.4、4 mg QD 投与群−27.0、8 mg QD 投与群−27.0 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 1 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.01）（JADA CSR Table JADA.14.61）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 2 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では被験者による疾患活動性の総合評価（平均値）がプラトーとなった。

投与 12 週時の医師による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−19.4、baricitinib 1 mg QD 投与群−23.5、2 mg QD 投与群−24.9、4 mg QD 投与群−31.3、8 mg QD 投与群−32.3 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.002）（JADA CSR Table JADA.14.64）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では医師による疾患活動性の総合評価（平均値）のわずかな減少が持続した。

投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−0.10、baricitinib 1 mg QD 投与群−0.32、2 mg QD 投与群−0.20、4 mg QD 投与群−0.37、8 mg QD 投与群−0.35 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 1 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（1 mg QD 投与群：p=0.003、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群：いずれも p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.049）（JADA CSR Table JADA.14.67）。投与 12 週時から投与 24 週時にわたり、baricitinib 4 mg QD 投与群での HAQ-DI スコアの改善は持続し、8 mg QD 投与群では HAQ-DI スコア（平均値）が更に減少した。

2.7.6.3.2.2.3.3.3 疾患活動性スコア（DAS28、CDAI）：投与 12 週時

DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−0.99、baricitinib 1 mg QD 投与群−1.46、2 mg QD 投与群−1.43、4 mg QD 投与群−2.17、8 mg QD 投与群−2.05 であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（1 mg QD 投与群：p=0.024、2 mg QD 投与群：p=0.030、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群：p<0.001）（JADA CSR Table JADA.14.77）。

DAS28-hsCRP に基づく低疾患活動性（DAS28-hsCRP<3.2）に至った被験者の割合（NRI）は、プラセボ投与群 19%（19/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 22%（11/49

例）、2 mg QD 投与群 23%（12/52 例）、4 mg QD 投与群 48%（25/52 例）、8 mg QD 投与群 40%（20/50 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.007）。

DAS28-hsCRP に基づく寛解（DAS28-hsCRP<2.6）に至った被験者の割合（NRI）は、プラセボ投与群 4%（4/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 14%（7/49 例）、2 mg QD 投与群 15%（8/52 例）、4 mg QD 投与群 37%（19/52 例）、8 mg QD 投与群 22%（11/50 例）であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に高かった（1 mg QD 投与群：p=0.033、2 mg QD 投与群：p=0.019、4 mg QD 投与群：p<0.001、8 mg QD 投与群： p=0.001）。（JADA CSR Table JADA.14.78）

DAS28-ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−1.11、baricitinib 1 mg QD 投与群−1.57、2 mg QD 投与群−1.59、4 mg QD 投与群−2.30、8 mg QD 投与群−2.24 であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（1 mg QD 投与群 p=0.036、2 mg QD 投与群：p=0.026、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群：p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では投与 2 週時から、1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群では投与 4 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.05）（JADA CSR Table JADA.14.135）。

CDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−13.47、baricitinib 1 mg QD 投与群−16.64、2 mg QD 投与群−16.75、4 mg QD 投与群−22.34、8 mg QD 投与群−22.09 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.004）（JADA CSR Table JADA.14.140）。

CDAI に基づく寛解（CDAI≤2.8）に至った被験者の割合（NRI）は、プラセボ投与群 1%（1/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 2%（1/49 例）、2 mg QD 投与群 6%（3/52 例）、4 mg QD 投与群 21%（11/52 例）、8 mg QD 投与群 12%（6/50 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.003）（JADA CSR Table JADA.14.140）。

SDAI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（LOCF）は、プラセボ投与群−13.47、baricitinib 1 mg QD 投与群−17.36、2 mg QD 投与群−17.16、4 mg QD 投与群−23.10、8 mg QD 投与群−22.24 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 2 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.002）（JADA CSR Table JADA.14.145）。

SDAI に基づく寛解（SDAI≤3.3）に至った被験者の割合は、プラセボ投与群 1%（1/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 4%（2/49 例）、2 mg QD 投与群 6%（3/52 例）、4 mg QD 投与群 17%（9/52 例）、8 mg QD 投与群 8%（4/50 例）であり、プラセボ投与群と比

べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.040）（JADA CSR Table JADA.11.22）。

2.7.6.3.2.2.3.3.4 EULAR 改善基準：投与 12 週時

EULAR の「moderate response」及び「good response」を達成した被験者の割合（NRI）は、プラセボ投与群 51%（50/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 65%（32/49 例）、2 mg QD 投与群 81%（42/52 例）、4 mg QD 投与群 77%（40/52 例）、8 mg QD 投与群 86%（43/50 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に高かった（2 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群：p<0.001、4 mg QD 投与群：p=0.002）（JADA CSR Table JADA.14.86）。

2.7.6.3.2.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時

Boolean 基準に基づく寛解に至った被験者の割合（NRI）は、プラセボ投与群 0%、baricitinib 1 mg QD 投与群 0%、2 mg QD 投与群 4%（2/52 例）、4 mg QD 投与群 17%（9/52 例）、8 mg QD 投与群 6%（3/50 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.037）。

SDAI 基準に基づく寛解に至った被験者の割合（NRI）は、第 2.7.6.3.2.2.3.3.3 項を参照する。

2.7.6.3.2.2.3.3.6 ヘルスアウトカム：投与 12 週時

朝のこわばりの持続時間（中央値）は、いずれの投与群でもベースラインで 60 分以上であり、投与 12 週時までにプラセボ投与群、baricitinib 1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群では 30 分、4 mg QD 投与群では 10 分、8 mg QD 投与群では 15 分となった。Baricitinib 2 mg QD 投与群では、投与 24 週時までに 15 分まで短縮し、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 12 週時と同じであり、効果の持続が認められた。

改訂 BPI-sf（最悪関節痛スコア、関節痛重症度スコア、関節痛による障害のスコア）の結果、baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、最も早くて投与 4 週時から投与 12 週時までプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。その効果は投与 24 週時にわたって持続もしくはわずかな改善をみせた。SF-36v2 Acute 身体的健康度、FACIT-fatigue 及び WPAI-RA のすべての項目についても、同様の改善が認められた。SF-36v2 Acute 精神的健康度については、一貫した改善は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.3.3.7 MRI：投与 0～24 週時

本試験では、154 例を対象に実施した。投与 0 週時、12 週時及び 24 週時に、MRI により手及び手首の滑膜炎、骨炎、骨びらん及び関節裂隙狭小化の変化を評価した。

Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、投与 12 週時にプラセボ投与群と比べて、滑膜炎スコア（いずれも p=0.003）、骨炎スコア（それぞれ p=0.001 及び p=0.037）、総炎症スコア（それぞれ p<0.001 及び p=0.003）で統計学的に有意な改善が

認められた。Baricitinib 1 mg QD 投与群では、投与 12 週時にプラセボ投与群と比べて、滑膜炎スコア（p=0.018）及び総炎症スコア（p=0.019）で統計学的に有意な改善が認められた。滑膜炎スコア及び総炎症スコアについては、投与 24 週時に用量依存的な減少が認められた。骨炎スコア、滑膜炎スコア及び総炎症スコアは、投与 12 週時以降も改善が認められたが、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア及び総関節損傷スコアの変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.3.4 その他の副次評価項目（Part C 及び D）

非盲検継続投与期（Part C 及び D）では、ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、baricitinib 4/4 mg QD 投与群と 8/4 mg QD 投与群で同程度であり、全般的に 4:8/4 mg QD 投与群と比べて高かった。Baricitinib 4:8/4 mg QD 投与群の被験者は、治験担当医師によって、圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ 6 ヵ所以上あり、baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与では効果不十分と判定された被験者であるため、この結果は想定されるものであった。これらの被験者では効果不十分と判定された後、非盲検下で baricitinib 8 mg を 1 日 1 回投与した。ACR 改善基準の推移は、baricitinib 4:8/4 mg QD 投与群で、初期の改善率が低かったことを除きいずれの投与群でも類似していた。ただし、非盲検及び無対照であるため、これらの結果の解釈には限界がある。全般的に Part A 及び B で認められた ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率は、投与 128 週時まで持続していた。以上、主要評価項目及び主な副次評価項目について、Part C 及び D 開始時に認められた baricitinib の有効性は、非盲検継続投与期を通して持続していた。また、その他の副次評価項目である、ACR コアセットの各項目、hsCRP、ESR、DAS28-hsCRP、CDAI、SDAI 及び ACR/EULAR 寛解率についても、同様の結果が認められた。

2.7.6.3.2.2.4 薬力学

薬力学パラメータについては、Part A 及び B でのみ評価し、Part C 及び D では評価しなかった。

炎症に関連する臨床検査項目（MMP-3、IL-6 及び TNFα）について、最も早くて投与 2 週時から用量依存的な減少が認められ、投与 24 週時まで持続した。このことから、JAK1/2 の阻害が RA に関連した炎症状態に広く影響を及ぼしていることが示唆された。

2.7.6.3.2.2.5 薬物動態

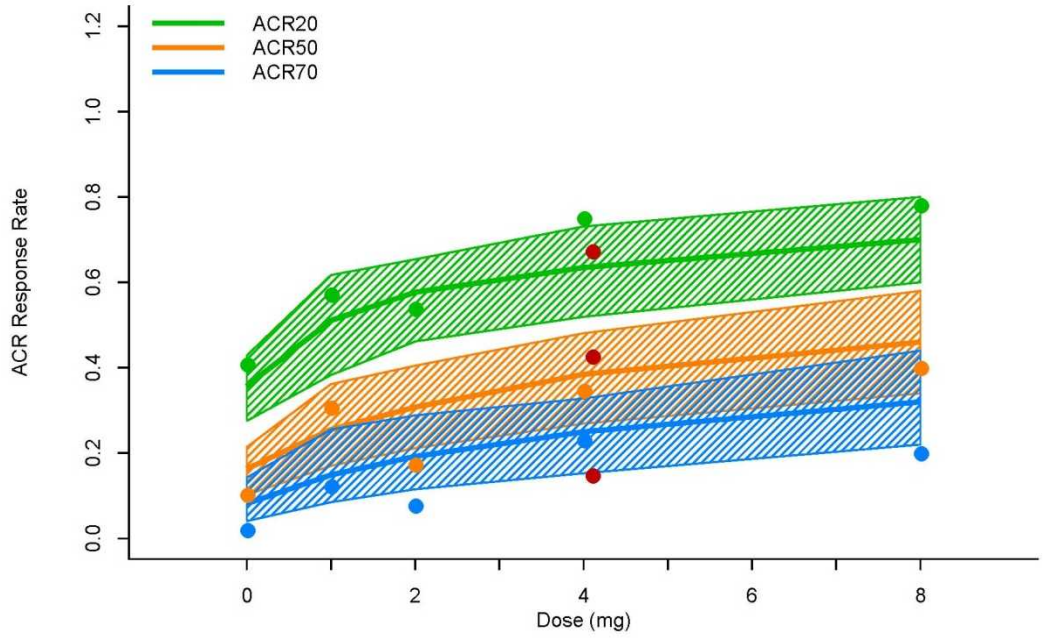
本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量を再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 278 例から計 2272 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重（見かけの中央コンパートメントの分布容積［V1/F］に対する影響）、ベースラインの推算糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）及び eGFR のベースラインからの変化量

（見かけの腎クリアランス［CLr/F］に対する影響）が含まれていた。なお、eGFR は modification of diet in renal disease （MDRD）計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態解析の最終モデルは、0 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定した。Baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルから適切に表せた。本試験の母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量でとして特定された。しかし、これらの共変量が V1/F に与える影響は軽微であり、臨床的に影響を与える因子ではなかった。Baricitinib のクリアランスは、ベースラインの腎機能（eGFR）の影響を受けると推定されたが、その影響の程度は大きくないと考えられた。

2.7.6.3.2.2.6 曝露量反応関係

ACR モデルの ACR20/50/70 改善率の時間的経過から、ACR20/50/70 改善率は、baricitinib 投与 12 週後にプラトーに到達すると推定された（JADA CSR Figure JADA.11.45.）。Baricitinib の投与量 0～8 mg の範囲で推定した用量反応曲線から、baricitinib 4 mg の投与量で、ACR20/50/70 に関する用量反応曲線がプラトーな状態に到達した。さらに、baricitinib 2 mg の 1 日 2 回投与と 4 mg の 1 日 1 回投与は類似していた（図 2.7.6.3.2-8）。



Note: Lines are modeled curves with corresponding 90% prediction intervals; green, orange, and blue symbols are for observed ACR20, ACR50, and ACR70, respectively; red symbols are for observed BID dosing (from Weeks 12 to 24).
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20 = 20% improvement in ACR criteria; ACR50 = 50% improvement in ACR criteria; ACR70 = 70% improvement in ACR criteria; BID = twice daily.

図 2.7.6.3.2-8. Baricitinib 投与 12 週後の ACR20/50/70 改善率の実測値及び用量反応性の推定（JADA 試験）

（JADA CSR Figure JADA.11.46.）

DAS28-hsCRP が 3.2 未満又は 2.6 未満に至った被験者の割合の時間的経過は、ACR20/50/70 改善率と同様に baricitinib 投与 12 週後にプラトーに到達すると考えられた。Baricitinib の投与量 0～8 mg の範囲で推定した DAS28-hsCRP モデルの結果から、baricitinib 4 mg の投与量で、DAS28-hsCRP が 3.2 未満又は 2.6 未満に至る被験者の割合に関する用量反応曲線が最大効果に到達すると推定された（JADA CSR Figure JADA.11.48. 及び Figure JADA.11.49.）。

2.7.6.3.2.2.7 安全性

2.7.6.3.2.2.7.1 治験薬の曝露状況

Part A の安全性評価対象例は、プラセボ投与群 98 例、baricitinib 1 mg QD 投与群 49 例、2 mg QD 投与群 52 例、4 mg QD 投与群 52 例及び 8 mg 投与群 50 例の計 301 例であった。Part A 及び B での baricitinib の総曝露量は 108.3 人・年であった。なお、投与 12 週時に Part A のプラセボ投与群又は baricitinib 1 mg QD 投与群から baricitinib 2 mg BID 投与群又は 4 mg QD 投与群に再割付された被験者での曝露量は、それぞれ 14.2 人・年及び 14.1 人・年であった。

Part C 及び D での baricitiniib の総曝露量は、それぞれ 187.1 人・年及び 138.4 人・年であった。

本試験における baricitinib の総曝露量は 433.8 人・年であり、1 mg QD 投与群 10.8 人・年、2 mg QD 投与群 23.7 人・年、2 mg BID 投与群 14.2 人・年、4 mg QD 投与群 284.5 人・年、8 mg QD 投与群 100.7 人・年であった。

2.7.6.3.2.2.7.2 有害事象

2.7.6.3.2.2.7.2.1 Part A 及び B

Part A の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-22 及び表 2.7.6.3.2-23 に、Part A で baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者での Part A 及び B を通しての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-24 に示す。

Part A での有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 46%（45/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 41%（20/49 例）、2 mg QD 投与群 46%（24/52 例）、4 mg QD 投与群 42%（22/52 例）、8 mg QD 投与群 52%（26/50 例）であった。Baricitinib 8 mg QD 投与群で発現割合が最も高かったが、プラセボ投与群を含むその他の投与群と比べて明らかに発現割合が高い有害事象はなかった。Part A で最も発現割合が高かった有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であり、プラセボ投与群 13%、全 baricitinib 投与群（すべての baricitinib 投与群を併合した投与群）15%であった。

有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象として汎血球減少症（8 mg QD 投与群）、肺炎（2 mg QD 投与群）、気管支炎（2 mg QD 投与群）、高血糖（プラセボ投与群）、関節痛（4 mg QD 投与群）、仙腸骨炎（2 mg QD 投与群）及び喘息（2 mg QD 投与群）が各 1 例に発現した。

Part A での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 17%（17/98 例）、baricitinib 1 mg QD 投与群 16%（8/49 例）、2 mg QD 投与群 13%（7/52 例）、4 mg QD 投与群 21%（11/52 例）、8 mg QD 投与群 20%（10/50 例）であった。

2.7.6.3.2.2.7.2.2 Part B

投与 12 週時に再割付された被験者での、Part B の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-25 及び表 2.7.6.3.2-26 に示す。

投与 12 週時に baricitinib 2 mg BID 投与群又は 4 mg QD 投与群に再割付された被験者での有害事象の発現割合は、それぞれ 48%（29/61 例）及び 44%（27/61 例）であった。重症度が軽度又は中等度の有害事象について、投与群間で大きな差は認められなかったが、高度の有害事象の発現割合は 4 mg QD 投与群［2%（1/61 例）］と比べて 2 mg BID 投与群［7%（4/61 例）］で高かった。重症度が高度の有害事象は、2 mg BID 投与群で発熱、胆嚢炎、胃腸炎及び高血糖が各 1 件、4 mg QD 投与群で関節リウマチ及びうつ病が各 1 件（同一被験者で発現）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、baricitinib 2 mg BID 投与群 25%（15/61 例）及び 4 mg QD 投与群 11%（7/61 例）であった。

Part A で baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者での Part A 及び B を通しての有害事象の発現割合は、baricitinib 2 mg QD 投与群 60%（31/52 例）、4 mg QD 投与群 62%（32/52 例）、8 mg QD 投与群 72%（36/50 例）であり、8 mg QD 投与群は、2 mg QD 投与群又は 4 mg QD 投与群よりも高かった。投与 24 週間を通して、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合が最も高く、そのうち呼吸器感染に関連する有害事象の発現割合が高かったが、明らかな用量反応性は認められなかった。なお、Part A 及び B を通して、帯状疱疹の発現はなかった。有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象として、前述した Part A での有害事象の他、肉離れ（8 mg QD 投与群）、腱障害（8 mg QD 投与群）及び腎不全（8 mg QD 投与群）が各 1 例に発現した。

Part A 及び B を通しての治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、baricitinib 2 mg QD 投与群 19%（10/52 例）、4 mg QD 投与群 31%（16/52 例）、8 mg QD 投与群 30%（15/50 例）であった。

2.7.6.3.2.2.7.2.3 Part C 及び D

Part C の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-27 及び表 2.7.6.3.2-28 に、Part D の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-29 に示す。

Part C での有害事象の発現割合は、baricitinb 4/4 mg QD 投与群 63%（68/108 例）、4:8/4 mg QD 投与群（レスキュー治療前）23%（14/61 例）、4:8/4 mg QD 投与群（レスキュー治療後）69%（42/61 例）、8/4 mg QD 投与群 63%（20/32 例）であった。全体で発現割合が 2.5%以上であった有害事象は、尿路感染 10.0%（20/201 例）、気管支炎及び上気道感染が各 8.5%（17/201 例）、帯状疱疹 4.5%（9/201 例）、鼻咽頭炎 3.5%（7/201 例）、インフルエンザ 3.0%（6/201 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳嗽及び咽頭炎が各 2.5%（5/201 例）であった。

Part D での有害事象の発現割合は、baricitinb 4/4 mg QD 投与群 52%（41/79 例）、4:8/4 mg QD 投与群 53%（25/47 例）、8/4 mg QD 投与群 56%（10/18 例）であった。全体で発現割合が 2.5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 7.6%（11/144 例）、気管支炎及び上気道感染が各 4.2%（6/144 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、脂質異常症及び尿路感染が各 2.8%（4/144 例）であった。

Part C 及び D で最も発現割合が高かった有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であり、その発現割合は、baricitinib 4/4 mg QD 投与群、4:8/4 mg QD 投与群及び 8/4 mg QD 投与群で同程度であった。感染症の種類のうち、呼吸器感染が最も多く発現した。Part C で帯状疱疹の発現件数が増加したことを除き、有害事象プロファイルついて、Part A 及び B と Part C 及び D で大きな差は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.7.3 死亡及びその他重篤な有害事象

Part A、Part A 及び B、Part B 及び全試験期間を通して（Part A、B、C 及び D）発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-8、表 2.7.6.3.2-9、表 2.7.6.3.2-10 及び表 2.7.6.3.2-11 に示す。

試験期間中の死亡例は Part C の 8/4 mg QD 投与群の 1 例（0.5%）であった。死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり、baricitinib 8 mg 投与開始後約 47 週目に発現した。被験者は投与 14 週時に一過性のヘモグロビン減少を伴う貧血が報告されていた。また、肥満以外に心血管系に関連するリスクファクターや既往歴はなかった。当該事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

Part A の投与 12 週時までの重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3%（3/98 例）、baricitinib 投与群 2%（4/203 例）であった。発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群で貧血、高血糖、血尿が各 1 例、2 mg QD 投与群で肺炎、裂傷、気管支炎及び喘息が各 1 例（気管支炎及び喘息は同一被験者で発現）、8 mg QD 投与群で汎血球減少症 1 例であり、このうち 8 mg QD 投与群の汎血球減少症は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

投与 24 週時までに新たに発現した重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 8 mg QD 投与群 6%（3/50 例）であった。投与 12 週時に再割付された被験者の Part B での重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 2 mg BID 投与群 5%（3/61 例）、4 mg QD 投与群 2%（1/61 例）であった。発現した重篤な有害事象は、baricitinib 8 mg QD 投与群で、貧血、胃炎、細菌性肺炎及び腎不全が各 1 例（貧血及び胃炎は同一被験者で発現）、2 mg BID 投与群で発熱、胆嚢炎及び高血糖が各 1 例、4 mg QD 投与群で血尿 1 例であった。このうち腎不全は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

Part C（投与 24 週時から投与 76 週時）での重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 4/4 mg QD 投与群 17%（18/108 例）、4:8/4 mg QD 投与群 15%（9/61 例）、8/4 mg QD 投与群 19%（6/32 例）であった。Part D（投与 76 週時から投与 128 週時）での重篤な有害事象の発現割合は、各群平均して 8%と低下した。器官別大分類ごとの重篤な有害事象の発現割合について、baricitinib 4 mg QD 投与群と 8 mg QD 投与群の間に差は認められなかった。

死亡例の経過を表 2.7.6.3.2-30 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.2-31 に示す。

表 2.7.6.3.2-8.重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADA 試験）

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Placebo (N=98)	Baricitinib Treatment Group				
		1 mg (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)	Combined (N=203)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1(1%)	0	0	0	1(2%)	1(<1%)
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	0	0	0	1(2%)	1(<1%)
Anaemia（貧血）	1(1%)	0	0	0	0	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	0	2(4%)	0	0	2(1%)
Bronchitis（気管支炎）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)
Pneumonia（肺炎）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)
Laceration（裂傷）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1(1%)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia（高血糖）	1(1%)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1(1%)	0	0	0	0	0
Haematuria（血尿）	1(1%)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)
Asthma（喘息）	0	0	1(2%)	0	0	1(<1%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.
Adverse events coded using MedDRA version 14.1.
（JADA CSR Table JADA.12.15.）

表 2.7.6.3.2-9.重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者）（Part A 及び B：JADA 試験）

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Baricitinib Treatment Group		
	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	0	2(4%)
Anaemia（貧血）	0	0	1(2%)
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	0	1(2%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	1(2%)
Gastritis（胃炎）	0	0	1(2%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2(4%)	0	1(2%)
Bronchitis（気管支炎）	1(2%)	0	0
Pneumonia（肺炎）	1(2%)	0	0
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	0	0	1(2%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1(2%)	0	0
Laceration（裂傷）	1(2%)	0	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0	0	1(2%)
Renal failure（腎不全）	0	0	1(2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1(2%)	0	0
Asthma（喘息）	1(2%)	0	0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.
Adverse events coded using MedDRA version 14.1.
（JADA CSR Table JADA.12.16.）

表 2.7.6.3.2-10.重篤な有害事象の発現例数及び割合

（投与 12 週時に再割付された被験者）（Part B：JADA 試験）

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Baricitinib Treatment Group					
	2 mg BID			4 mg QD		
	Placebo/ 2 mg BID (N=39)	1 mg/ 2 mg BID (N=22)	Combined 2 mg BID (N=61)	Placebo/ 4 mg QD (N=39)	1 mg/ 4 mg QD (N=22)	Combined 4 mg QD (N=61)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	1(5%)	1(2%)	0	0	0
Pyrexia（発熱）	0	1(5%)	1(2%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	0	1(5%)	1(2%)	0	0	0
Cholecystitis（胆嚢炎）	0	1(5%)	1(2%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1(3%)	0	1(2%)	0	0	0
Hyperglycaemia（高血糖）	1(3%)	0	1(2%)	0	0	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0	0	0	1(3%)	0	1(2%)
Haematuria（血尿）	0	0	0	1(3%)	0	1(2%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.
QD: once daily, BID: twice daily.
Adverse events coded using MedDRA version 14.1.
（JADA CSR Table JADA.12.17.）

表 2.7.6.3.2-11.重篤な有害事象の発現例数及び割合

（Part A、B、C 及び D：JADA 試験）

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Patients Treated with >=1 dose of 4 mg QD (N=216)	Patients Treated with >=1 dose of 8 mg QD (N=111)	Patients Treated with >=1 dose of Baricitinib (N=285)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	1(0.5%)[0.35]	2(1.8%)[1.99]	3(1.1%)[0.69]
Anaemia（貧血）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Normochromic normocytic anaemia（正色素性正球性貧血）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Cardiac disorders（心臓障害）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Eye disorders（眼障害）	2(0.9%)[0.70]	1(0.9%)[0.99]	3(1.1%)[0.69]
Cataract（白内障）	2(0.9%)[0.70]	0	2(0.7%)[0.46]
Ulcerative keratitis（潰瘍性角膜炎）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Patients Treated with >=1 dose of 4 mg QD (N=216)	Patients Treated with >=1 dose of 8 mg QD (N=111)	Patients Treated with >=1 dose of Baricitinib (N=285)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1(0.5%)[0.35]	3(2.7%)[2.98]	4(1.4%)[0.92]
Colitis（大腸炎）	0	2(1.8%)[1.99]	2(0.7%)[0.46]
Gastritis（胃炎）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Large intestinal obstruction（大腸閉塞）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Large intestinal stenosis（大腸狭窄）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1(0.5%)[0.35]	0	2(0.7%)[0.46]
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Pyrexia（発熱）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	1(0.5%)[0.35]	0	2(0.7%)[0.46]
Cholecystitis（胆嚢炎）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Cholelithiasis（胆石症）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	10(4.6%)[3.52]	6(5.4%)[5.96]	17(6.0%)[3.92]
Herpes zoster（帯状疱疹）	5(2.3%)[1.76]	1(0.9%)[0.99]	6(2.1%)[1.38]
Pneumonia（肺炎）	2(0.9%)[0.70]	0	3(1.1%)[0.69]
Gastroenteritis（胃腸炎）	2(0.9%)[0.70]	0	2(0.7%)[0.46]
Helicobacter gastritis（ヘリコバクター性胃炎）	1(0.5%)[0.35]	1(0.9%)[0.99]	2(0.7%)[0.46]
Herpes simplex（単純ヘルペス）	1(0.5%)[0.35]	1(0.9%)[0.99]	2(0.7%)[0.46]
Acute hepatitis B（急性Ｂ型肝炎）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Bronchitis（気管支炎）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2(0.9%)[0.70]	1(0.9%)[0.99]	3(1.1%)[0.69]
Fall（転倒）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Head injury（頭部損傷）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Jaw fracture（顎の骨折）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Rib fracture（肋骨骨折）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Road traffic accident（交通事故）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Scar（瘢痕）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Investigations（臨床検査）	5(2.3%)[1.76]	0	5(1.8%)[1.15]
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	2(0.9%)[0.70]	0	2(0.7%)[0.46]

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Patients Treated with >=1 dose of 4 mg QD (N=216)	Patients Treated with >=1 dose of 8 mg QD (N=111)	Patients Treated with >=1 dose of Baricitinib (N=285)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Transaminases increased（トランスアミナーゼ上昇）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	2(0.9%)[0.70]	1(0.9%)[0.99]	4(1.4%)[0.92]
Dehydration（脱水）	2(0.9%)[0.70]	1(0.9%)[0.99]	3(1.1%)[0.69]
Hyperglycaemia（高血糖）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	4(1.9%)[1.41]	1(0.9%)[0.99]	5(1.8%)[1.15]
Arthritis（関節炎）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Diastasis recti abdominis（腹直筋離開）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Neck pain（頚部痛）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Osteoarthritis（変形性関節症）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)［良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）］	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Nervous system disorders（神経系障害）	2(0.9%)[0.70]	1(0.9%)[0.99]	3(1.1%)[0.69]
Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Presyncope（失神寸前の状態）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Syncope（失神）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions（妊娠、産褥および周産期の状態）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Pregnancy（妊娠）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Psychiatric disorders（精神障害）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Major depression	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]

System Organ Class Preferred Term（日本語）	Patients Treated with >=1 dose of 4 mg QD (N=216)	Patients Treated with >=1 dose of 8 mg QD (N=111)	Patients Treated with >=1 dose of Baricitinib (N=285)
（大うつ病）			
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1(0.5%)[0.35]	1(0.9%)[0.99]	2(0.7%)[0.46]
Haematuria（血尿）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Renal failure（腎不全）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	1(0.9%)[0.99]	2(0.7%)[0.46]
Asthma（喘息）	0	0	1(0.4%)[0.23]
Pneumothorax（気胸）	0	1(0.9%)[0.99]	1(0.4%)[0.23]
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]
Angioedema（血管浮腫）	1(0.5%)[0.35]	0	1(0.4%)[0.23]

Note: x (xx.x%) [xx.xx] = Frequency (Incidence) [Incidence Rate]. These are displayed as the number and percent of patients and the number of patients per 100 patient-years of exposure to treatment with the designated event.
Patients are counted in each column only for the specific part of the trial that they are receiving the dose specified in the column title. Patients may be counted in one or more columns. All columns are summarized independent of the others.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Adverse events coded using MedDRA version 16.1.
（JADA CSR Table JADA.12.18.）

2.7.6.3.2.2.7.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.2.7.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.2-32 に示す。

Part A（投与 0～12 週時）、Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者での Part A 及び B（投与 0～24 週時）、投与 12 週時に再割付された被験者での Part B（投与 12～24 週時）、Part C（投与 24～76 週時）及び Part D（投与 76～128 週時）での治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-12、表 2.7.6.3.2-13、表 2.7.6.3.2-14、表 2.7.6.3.2-15 及び表 2.7.6.3.2-16 に示す。

Part A での治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群 2 例（2%）、baricitinib 投与群 3 例（1%）に発現した。内訳は、プラセボ投与群で上強膜炎及び筋肉痛が各 1 例、baricitinib 2 mg QD 投与群でアレルギー性鼻炎 1 例、4 mg QD 投与群で糸球体濾過率減少 1 例、8 mg QD 投与群で汎血球減少症 1 例であった。

Part B では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

Part C では、治験薬投与中止に至った有害事象は、baricitinib 投与群で 13 例（7%）に発現した。帯状疱疹が 4 例（4/4 mg 投与群）に発現した以外は、2 例以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

Part D では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.3.2.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

臨床検査値異常に関連する治験薬投与中断基準を表 2.7.6.3.2-33 に示す。

Part A（投与 0～12 週時）、Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者での Part A 及び B（投与 0～24 週時）、投与 12 週時に再割付された被験者での Part B（投与 12～24 週時）、Part C（投与 24～76 週時）及び Part D（投与 76～128 週時）での治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-12、表 2.7.6.3.2-13、表 2.7.6.3.2-14、表 2.7.6.3.2-15 及び表 2.7.6.3.2-16 に示す。

Part A で治験薬投与中断に至った有害事象は、プラセボ投与群で 2 例（2%）、baricitinib 投与群で 8 例（4%）に発現した。内訳は、プラセボ投与群で副鼻腔炎及び白血球数減少が各 1 例、baricitinib 1 mg QD 投与群で気管支炎 1 例、2 mg 投与群で気管支炎、肺炎及び裂傷が各 1 例、4 mg QD 投与群で鼻咽頭炎及び糸球体濾過率減少が各 1 例、8 mg 投与群で気管支炎及び糸球体濾過率減少が各 1 例であった。

Part A で baricitinib 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者を対象としたとき、Part B で治験薬投与中断に至った有害事象は、2 mg QD 投与群で気管支炎 2 例、肺炎及び裂傷が各 1 例、4 mg QD 投与群で鼻咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び糸球体濾過率減少が各 1 例、8 mg QD 投与群で気管支炎、細菌性肺炎及び糸球体濾過率減少が各 1 例に発現した。また、投与 12 週時に再割付した被験者を対象とした場合、治験薬投与中断に至った有害事象は、2 mg BID 投与群で非心臓性胸痛、糸球体濾過率減少及び好中球減少が各 1 例、4 mg QD 投与群で上気道感染及び白血球数減少が各 1 例に発現した。

Part C では、治験薬投与中断に至った有害事象は、baricitinib 投与群で 8 例（4%）に発現した。内訳は、肺炎、上気道感染及び尿路感染が各 2 例、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、瘢痕、滑液包炎及び性器出血が各 1 例であった。

Part D では、治験薬投与中断に至った有害事象は、baricitinib 投与群で 8 例（6%）に発現した。内訳は、糸球体濾過率減少 2 例、憩室、細菌感染、気管支炎、咬傷感染、肺炎、歯膿瘍、歯感染、上気道感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び発疹が各 1 例であった。

表 2.7.6.3.2-12. 治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADA 試験）

Adverse Event Leading to Interruption or Discontinuation[a]（日本語）	Treatment Group					
		Baricitinib				
	Placebo (N=98)	1 mg (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)	Combined (N=203)
Adverse Events Leading to Study Drug Interruption						
Patients with any adverse event leading to interruption	2 (2%)	1 (2%)	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	8 (4%)
Bronchitis（気管支炎）	0	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2%)	3 (1%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	0	0	1 (2%)	0	1 (<1%)
Pneumonia（肺炎）	0	0	1 (2%)	0	0	1 (<1%)
Sinusitis （副鼻腔炎）	1 (1%)	0	0	0	0	0
Laceration（裂傷）	0	0	1 (2%)	0	0	1 (<1%)
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)
White blood cell count decreased（白血球数減少）	1 (1%)	0	0	0	0	0
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation						
Patients with any adverse event leading to discontinuation	2 (2%)	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (1%)
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	0	0	0	1 (2%)	1 (<1%)
Episcleritis（上強膜炎）	1 (1%)	0	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	0	0	0	1 (2%)	0	1 (<1%)
Myalgia（筋肉痛）	1 (1%)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	0	0	1 (2%)	0	0	1 (<1%)

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.

[a] For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.

Adverse events coded using MedDRA 14.1.

（JADA CSR Table JADA.12.24. Tabke JADA.14.327., Table JADA.14.334.）

表 2.7.6.3.2-13. 治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者）（Part A 及び B：JADA 試験）

Adverse Event Leading to Interruption or Discontinuation[a]	Baricitinib Treatment Group		
	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)
Adverse Events Leading to Study Drug Interruption			
Patients with any adverse event leading to interruption	4 (8%)	3 (6%)	3 (6%)
Bronchitis（気管支炎）	2 (4%)	0	1 (2%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0	1 (2%)	0
Pneumonia（肺炎）	1 (2%)	0	0
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	0	0	1 (2%)
Laceration（裂傷）	1 (2%)	0	0
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	0	1 (2%)	0
Glomerular filtration rate increased（糸球体濾過率減少）	0	1 (2%)	1 (2%)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation			
Patients with any adverse event leading to discontinuation	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Pancytopenia（汎血球減少症）	0	0	1 (2%)
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	0	1 (2%)	0
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1 (2%)	0	0

Note: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.

[a] For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.

Adverse events coded using MedDRA 14.1.

（JADA CSR Table JADA.12.25., Table JADA.14.328., Table JADA.14.335.）

表 2.7.6.3.2-14. 治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（投与 12 週時に再割付された被験者）（Part B：JADA 試験）

Adverse Event Leading to Interruption or Discontinuation[a]	Baricitinib Treatment Group	
	2 mg BID Combined (N=61)[b]	4 mg QD Combined (N=61)[b]
Adverse Events Leading to Study Drug Interruption		
Patients with any adverse events leading to interruption	3 (5%)	2 (3%)
Non-cardiac chest pain（非心臓性胸痛）	1 (2%)	0
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0	1 (2%)
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	1 (2%)	0
Neutrophil count decreased（好中球数減少症）	1 (2%)	0
White blood cell count decreased（白血球数減少）	0	1 (2%)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation		
Patients with any adverse events leading to study drug discontinuation	0	0

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.

[a] For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.

[b] Percentages are based on the number of patients (N) in each column.

Adverse events coded using MedDRA 14.1.

（JADA CSR Table JADA.12.26., Table JADA.14.329., Table JADA.14.336.）

表 2.7.6.3.2-15. 治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part C：JADA 試験）

Adverse Event Leading to Interruption or Discontinuation[a]	Baricitinib Treatment Group				
	4/4 mg QD Group (N=108)	4:8/4 mg QD Prerescue (N=61)	4:8/4 mg QD Postrescue (N=61)	8/4 mg QD Group (N=32)	All Treatment Groups (N=201)
Adverse Events Leading to Study Drug Interruption					
Patients with any TEAE leading to interruption of study drug [a]	5 (4.6%)	1(1.6%)	3 (4.9%)	0	8 (4.0%)
Pneumonia（肺炎）	2 (1.9%)	0	0	0	2 (1.0%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (0.9%)	0	1 (1.6%)	0	2 (1.0%)
Urinary tract infection（尿路感染）	1 (0.9%)	0	1 (1.6%)	0	2 (1.0%)
Bronchitis（気管支炎）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
Scar（瘢痕）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Bursitis（滑液包炎）	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.5%)
Genital hemorrhage（性器出血）	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.5%)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation					
Patients with any TEAE leading to discontinuation from study	8 (7.4%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (9.4%)	13 (6.5%)
Anemia（貧血）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Myocardial infarction（心筋梗塞）	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.5%)
Colitis（大腸炎）	0	0		1 (3.1%)	1 (0.5%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	4 (3.7%)	0	0	0	4 (2.0%)
Acute hepatitis B（急性 B 型肝炎）	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.5%)
Herpes simplex（単純ヘルペス）	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Transaminases increased（トランスアミアーゼ上昇）	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.5%)
Basal cell carcinoma（基底細胞癌）	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)

Notes: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Prerescue includes all AEs that occur on or before the date of dose escalation. Postrescue includes all AEs that occur after the date of dose escalation.

Abbreviation: QD = once daily.

[a] For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.

Adverse events coded using MedDRA version 16.1.
（JADA CSR Table JADA.12.27., Table JADA.14.330., Table JADA.14.338.）

表 2.7.6.3.2-16. 治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part D：JADA 試験）

Adverse Event Leading to Interruption or Discontinuation[a]	Baricitinib Treatment Group			
	4/4 mg QD (N=79)	4:8/4 mg QD (N=47)	8/4 mg QD (N=18)	All Groups (N=144)
Adverse Events Leading to Study Drug Interruption				
Patients with any TEAE leading to interruption of study drug[a]	5 (6.3%)	3 (6.4%)	0	8 (5.6%)
Diverticulum（憩室）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Bacterial infection（細菌感染）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Bronchitis（気管支炎）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Infected bites（咬傷感染）	0	1 (2.1%)	0	1 (0.7%)
Pneumonia（肺炎）	0	1 (2.1%)	0	1 (0.7%)
Tooth abscess（歯膿瘍）	0	1 (2.1%)	0	1 (0.7%)
Tooth infection（歯感染）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0	1 (2.1%)	0	1 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased（糸球体濾過率減少）	2 (2.5%)	0	0	2 (1.4%)
Alanine aminotransferase increased（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	0	1 (2.1%)	0	1 (0.7%)
Rash（発疹）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation				
Patients with any TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0

Notes: Percentages are based on the number of patients (N) in each column.
Abbreviation: QD = once daily.
[a] For each row category, a patient with ≥2 events in that category is counted only once.
Adverse events coded using MedDRA version 16.1.
（JADA CSR Table JADA.12.28., Table JADA.14.331., Table JADA.14.332）

2.7.6.3.2.2.7.4.3 注目すべき有害事象

Part A 及び B で評価した注目すべき有害事象を表 2.7.6.3.2-34 に、Part C 及び D で評価した注目すべき有害事象を表 2.7.6.3.2-35 に示す。Part A（投与 0～12 週時）、Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者での Part A 及び B（投与 0～24 週時）、投与 12 週時に再割付された被験者での Part B（投与 12～24 週時）、Part C（投与 24～76 週時）及び Part D（投与 76～128 週時）での注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.2-17、表 2.7.6.3.2-18、表 2.7.6.3.2-19、表 2.7.6.3.2-20 及び表 2.7.6.3.2-21 に示す。

Part A では、注目すべき有害事象の発現割合に関して投与群間で差は認められず、プラセボ投与群と baricitinib 投与群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。心不全及び主な心血管事象の発現割合は、プラセボ投与群に比べて baricitinib 投与群で高か

ったが、用量依存性はなく、多くは非重篤な有害事象である血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。無顆粒球症及び造血球減少症の発現割合は、プラセボ投与群に比べて、baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で高かった。

Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者では、Part A 及び B を通して、baricitinib 8 mg QD 投与群で最も多く発現した、脂質異常症及び造血球減少症（好中球減少症及びリンパ球減少症を含む）を除き、注目すべき有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。脂質異常症及び造血球減少症の発現割合は、baricitinib 8 mg QD 投与群で最も高かった。

投与 12 週時に再割付した被験者では、Part B で脂質異常症、造血球減少症及び好中球減少症の発現割合が、4 mg QD 投与群と比べて 2 mg BID 投与群で高かった。

Part C では、肝機能異常及び骨髄抑制を除き、投与群間で差は認められなかった。肝機能異常は 4/4 mg 投与群で、骨髄抑制は 8/4 mg 投与群で発現割合が高かった。

Part D での注目すべき有害事象の発現割合は、Part C と比べて低かった。

表 2.7.6.3.2-17. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADA 試験）

Designated Medical Event	Treatment Group						p-Value[a]
		Baricitinib					
	Placebo (N=98)	1 mg (N=49)	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)	Combined (N=203)	
Cardiac failure（心不全）	0	2 (4.1%)	1 (1.9%)	0	0	3 (1.5%)	.553
Major acute cardiovascular endpoints（主要急性心血管障害）	1 (1.0%)	2 (4.1%)	0	2 (3.8%)	1 (2.0%)	5 (2.5%)	.668
Torsade de pointes/QT prolongation（トルサードドポアント/QT 延長）	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	.326
Pregnancy and neonatal topics（妊娠/新生児）	0	0	0	0	0	0	-
Agranulocytosis（無顆粒球症）	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)	3 (5.8%)	2 (4.0%)	7 (3.4%)	.100
Anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）	1 (1.0%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (0.5%)	.546
Dyslipidemia（脂質異常症）	6 (6.1%)	5 (10.2%)	3 (5.8%)	4 (7.7%)	7 (14.0%)	19 (9.4%)	.383
Hematopoietic cytopenias（造血球減少症）	4 (4.1%)	0	0	3 (5.8%)	3 (6.0%)	6 (3.0%)	.733
Neutropenia（好中球減少症）	1 (1.0%)	0	0	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.0%)	>.999
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1 (1.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	1 (0.5%)	.546
Eosinophils decreased（好酸球減少症）	0	0	0	0	0	0	-
Hemorrhage terms (excluding laboratory terms)（出血関連）	3 (3.1%)	2 (4.1%)	0	1 (1.9%)	2 (4.0%)	5 (2.5%)	.718
Drug-related hepatic disorders（薬剤関連肝障害）	3 (3.1%)	0	2 (3.8%)	0	2 (4.0%)	4 (2.0%)	.686
Lack of efficacy/effect（有効性欠如）	0	0	0	0	0	0	-
Malignancies（悪性腫瘍）	0	0	0	0	0	0	-
Drug withdrawal（投与中止）	0	0	0	0	0	0	-
Photosensitivity (skin and eye)（光過敏症）	0	0	0	0	0	0	-
Herpes-Varicella infections（ヘルペスー水痘感染）	0	0	0	0	0	0	-
Infections（感染症）	13 (13.3%)	5 (10.2%)	7 (13.5%)	11 (21.2%)	7 (14.0%)	30 (14.8%)	.861

[a] p-Value for comparison of combined baricitinib group versus placebo. Frequencies are analyzed using the Fisher exact test.
（JADA CSR Table JADA.12.19.）

表 2.7.6.3.2-18. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合
（Part A で baricitinib 2、4 又は 8 mg QD 投与群に割り付けられた被験者）
（Part A 及び B：JADA 試験）

Designated Medical Event	Baricitinib Treatment Group		
	2 mg (N=52)	4 mg (N=52)	8 mg (N=50)
Cardiac failure（心不全）	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)
Major acute cardiovascular endpoints（主要急性心血管障害）	2 (3.8%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)
Torsade de pointes/QT prolongation（トルサードドポアント/QT 延長）	0	0	0
Pregnancy and neonatal topics（妊娠/新生児）	0	0	0
Agranulocytosis（無顆粒球症）	3 (5.8%)	3 (5.8%)	2 (4.0%)
Anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）	1 (1.9%)	0	0
Dyslipidaemia（脂質異常症）	3 (5.8%)	6 (11.5%)	14 (28.0%)
Hematopoietic cytopenias（造血球減少症）	0	3 (5.8%)	7 (14.0%)
Neutropenia（好中球減少症）	0	1 (1.9%)	3 (6.0%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	0	0	2 (4.0%)
Eosinophils decreased（好酸球減少症）	0	0	0
Hemorrhage terms (excluding laboratory terms)（出血関連）	0	2 (3.8%)	2 (4.0%)
Drug-related hepatic disorders（薬剤関連肝障害）	3 (5.8%)	2 (3.8%)	3 (6.0%)
Lack of efficacy/effect（有効性欠如）	0	0	0
Malignancies（悪性腫瘍）	0	0	0
Drug withdrawal（投与中止）	0	0	0
Photosensitivity (skin and eye)（光過敏症）	0	0	0
Herpes-Varicella infections（ヘルペス－水痘感染）	0	0	0
Infections（感染症）	14 (26.9%)	13 (25.0%)	14 (28.0%)

（JADA CSR Table JADA.12.20.）

表 2.7.6.3.2-19. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（投与 12 週時に再割付された被験者）（Part B：JADA 試験）

Designated Medical Event	Baricitinib Treatment Group					
	Placebo → 2 mg BID (N=39)	1 mg → 2 mg BID (N=22)	2 mg BID Combined (N=61)	Placebo → 4 mg QD (N=39)	1 mg → 4 mg QD (N=22)	4 mg QD Combined (N=61)
Cardiac failure（心不全）	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)
Major acute cardiovascular endpoints（主要急性心血管障害）	0	1 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (2.6%)	1 (4.5%)	2 (3.3%)
Torsade de pointes/QT prolongation（トルサードドポアント/QT 延長）	0	0	0	0	0	0
Pregnancy and neonatal topics（妊娠/新生児）	0	0	0	0	0	0
Agranulocytosis（無顆粒球症）	0	0	0	0	0	0
Anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）	0	0	0	0	0	0
Dyslipidemia（脂質異常症）	5 (12.8%)	1 (4.5%)	6 (9.8%)	1 (2.6%)	2 (9.1%)	3 (4.9%)
Hematopoietic cytopenias（造血球減少症）	3 (7.7%)	3 (13.6%)	6 (9.8%)	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)
Neutropenia（好中球減少症）	1 (2.6%)	2 (9.1%)	3 (4.9%)	0	0	0
Lymphopenia（リンパ球減少症）	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)	0	0	0
Eosinophils decreased（好酸球減少症）	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage terms (excluding laboratory terms)（出血関連）	4 (10.3%)	1 (4.5%)	5 (8.2%)	2 (5.1%)	1 (4.5%)	3 (4.9%)
Drug-related hepatic disorders（薬剤関連肝障害）	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)	2 (5.1%)	1 (4.5%)	3 (4.9%)
Lack of efficacy/effect（有効性欠如）	0	0	0	0	0	0
Malignancies（悪性腫瘍）	0	0	0	0	0	0
Drug withdrawal（投与中止）	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity (skin and eye)（光過敏症）	0	0	0	0	0	0
Herpes-Varicella infections（ヘルペス－水痘感染）	0	0	0	0	0	0
Infections（感染症）	4 (10.3%)	3 (13.6%)	7 (11.5%)	4 (10.3%)	7 (31.8%)	11 (18.0%)

Abbreviations: BID = twice daily; QD = once daily.
（JADA CSR Table JADA.12.21.）

表 2.7.6.3.2-20. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part C：JADA 試験）

Designated Medical Event	Baricitinib Treatment Group				
	4/4 mg QD (N=108)	4:8/4 mg QD Prerescue (N=61)	4:8/4 mg QD Postrescue (N=61)	8/4 mg QD (N=32)	All Groups (N=201)
Hepatic Disorders（肝障害）	10 (9.3%)	0	0	0	10 (5.0%)
Myelosuppressive events（骨髄抑制）	7 (6.5%)	2 (3.3%)	7 (11.5%)	6 (18.8%)	22 (10.9%)
Hyperlipidemia（高血糖）	7 (6.5%)	1 (1.6%)	5 (8.2%)	2 (6.3%)	15 (7.5%)
Infections（感染症）	6 (5.6%)	0	2 (3.3%)	2 (6.3%)	10 (5.0%)
Herpes Zoster（帯状疱疹）	6 (5.6%)	0	1 (1.6%)	2 (6.3%)	9 (4.5%)
Herpes simplex（単純ヘルペス）	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.5%)
Malignancies（悪性腫瘍）	0	1 (1.6%)[a]	0	0	1 (0.5%)
Allergy/hypersensitivity（アレルギー/過敏症）	0	0	0	0	0
Photosensitivity（光過敏症）	0	0	0	0	0

Abbreviations: SAE = serious adverse event; QD = once daily.

[a] Patient 106-1251 in the 4:8/4 mg treatment group was diagnosed with a basal cell carcinoma and discontinued from the study on Day 281. The patient recovered from this benign neoplasm. The estimated duration of the SAE was 177 days. The investigator did not consider the SAE to be possibly related to the study drug (Table JADA.14.384).

（JADA CSR Table JADA.12.22.）

表 2.7.6.3.2-21. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part D：JADA 試験）

Designated Medical Event	Baricitinib Treatment Group			
	4/4 mg QD (N=79)	4:8/4 mg QD (N=47)	8/4 mg QD (N=18)	All Groups (N=144)
Hepatic disorders（肝障害）	1 (1.3%)	4 (8.5%)	0	5 (3.5%)
Myelosuppressive events（骨髄抑制）	5 (6.3%)	5 (10.6%)	1 (5.6%)	11 (7.6%)
Hyperlipidemia（高血糖）	6 (7.6%)	0	1 (5.6%)	7 (4.9%)
Infections（感染症）	2 (2.5%)	0	0	2 (1.4%)
Herpes zoster（帯状疱疹）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Herpes simplex（単純ヘルペス）	1 (1.3%)	0	0	1 (0.7%)
Malignancies（悪性腫瘍）	0	0	0	0
Allergy/hypersensitivity（アレルギー/過敏症）	0	0	0	0
Photosensitivity（光過敏症）	0	0	0	0

Abbreviation: QD = once daily.
（JADA CSR Table JADA.12.23.）

2.7.6.3.2.2.7.4.4 感染症（帯状疱疹を含む）

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」が最もよくみられた有害事象であり、その発現割合はプラセボ投与群［13%（13/98 例）］と baricitinib 投与群［15%（30/203 例）］であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は、投与 24 週時まで最も高かった。「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象のうち、上気道感染及び気管支炎の発現割合が最も高かったが、その発現割合に用量反応性は認められなかった。

表 2.7.6.3.2-34 及び表 2.7.6.3.2-35 に示すとおり、一般的な感染症、特にヘルペスウイルス又は水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症を注目すべき有害事象として評価した。水痘、帯状疱疹又は単純ヘルペスは、投与 24 週時まで発現しなかった。帯状疱疹は Part C では 9 例、Part D では 1 例に発現した。帯状疱疹の重症度は、Part C は高度、中等度及び軽度が各 3 例、Part D の 1 例は軽度であった。

Part C 及び D を通して、帯状疱疹を除き、感染症に関連する有害事象の発現割合に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.7.5 臨床検査値

2.7.6.3.2.2.7.5.1 Part A 及び B

ヘモグロビン値（平均値）について、用量依存的な減少が認められた。この変化は一過性であり、baricitinib 4 mg 以下の投与量での変化は臨床的に重要とは考えられない程度であったが、8 mg QD 投与群での変化は顕著であり、臨床的に重要な変化であった。網状赤血球数について baricitinib 投与群では、投与 2 週時に減少したが、投与 4 週時にはベースライン値まで回復し、その後の変動は認められなかった。

総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセライドについて、用量依存的な増加が認められた。NMR の結果から、LDL 及び HDL の変化は

HDL 粒子サイズの変化ではなく、HDL 粒子数の増加、及び大型 LDL 粒子の増加によるものであった。さらに超低密度リポタンパク（very low-density lipoprotein：VLDL）の総数の増加に加え、中型及び小型 VLDL 粒子の増加が確認された。脂質粒子の変化（特に大型 LDL 粒子の増加）から、血管への影響はアテローム生成ではない可能性が示唆された（Jeyarajah et al. 2006、Mora et al. 2009、Parish et al. 2012）。また、スタチンの併用による改善が示唆された。

血清クレアチニン値（平均値）について、用量依存的な増加が認められた。血清クレアチニン値は投与 2 週時から増加が認められ、基準値範囲内で推移した。血清クレアチニン値の増加は、eGFR が 70 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者では、全体集団と比べて大きくなかった。血清クレアチニン値の増加は通常、尿クレアチニン値の増加に関連するため、GFR に変化はないことが示唆された。クレアチニン値が少なくとも 1 回は 1.3 mg/dL 以上となった被験者の 2/3 で、一過性の血行動態作用を伴う疾患が、クレアチニン値の増加前又は増加と共に発現したこと、また NSAID の併用によりクレアチニン増加及び GFR 減少のリスクが高まることを示唆するデータが得られた。

白血球数及び好中球絶対数（平均値）について、用量依存的な減少が認められた。Baricitinib 2 mg QD 投与群及び 4 mg QD 投与群では、24 週間を通して減少は安定していたが、8 mg QD 投与群では減少し続けた。好中球絶対数が、CTCAE の Grade 3 に該当する 1.0×10^9 cell/L 未満となった被験者が 4 例認められた。このうち 3 例（2 mg QD 投与群 1 例、8 mg QD 投与群 2 例）が Part A で、1 例（4 mg 投与群）が Part C で認められた。好酸球、好塩基球及び単球でも同様の傾向が認められた。リンパ球数について、baricitinib 1 mg QD 投与群、2 mg QD 投与群及び 4 mg QD 投与群では、投与 2 週時から基準値範囲内で増加したが、8 mg QD 投与群では減少した。いずれの投与群も投与 24 週時までにベースライン値まで回復した。血小板数について、基準値範囲内で、用量依存的な増加が認められた。Baricitinib 2 mg BID 投与群では、4 mg QD 投与群と比べて、リンパ球数の増加量が統計学的に有意に大きく、CTCAE の Grade 2 及び 3 に該当するリンパ球数の減少が認められた被験者も多かった。

AST 及び ALT について、基準値範囲内での増加が認められた。その変化は、AST では用量依存的であり、ALT では用量依存性は認められなかった。AST 及び ALT の増加は、すべての投与群において 24 週間を通して投与を継続しても安定していた。投与後に ALT が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群の各 1 例であった。AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者はいなかった。投与 12 週時までに、治験薬投与開始後の ALT の増加が CTCAE の Grade 1 以上に該当した被験者は、プラセボ投与群及び baricitinib 1 mg QD 投与群と比べて 2 mg QD 投与群、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群で多かった。総ビリルビン及び直接ビリルビンについて、基準値範囲内で用量依存的な増加が認められ、投与継続とともにベースライン値まで回復した。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者はいなかった。アルカリホスファターゼについて、基準値範囲内で用量依存的な減少が認められた。アルブミンについて、基準値範囲内で用量依存的な増加が認められ、投与継続とともに増加し続けた。

CPK について、基準値範囲内で用量依存的な増加が認められた。CPK は投与 2 週時から増加し、投与継続とともに増加し続けた。

鉄（平均値）について、投与 12 週時まで用量依存的な増加が認められ、その後投与 24 週時までにベースライン値まで回復した。総鉄結合能は投与 12 週時に増加し、8 mg QD 投与群でより増加した。総鉄結合能の変化は、投与 12 週時から投与 24 週時まで、4 mg QD 投与群では認められなかったが、8 mg QD 投与群では更に増加した。フェリチンについて、投与 12 週時に用量依存的な増加が認められ、投与 12 週時から投与 24 週時までに減少した。これらの所見は、合併症である慢性疾患の貧血が炎症の治療の影響を受けていることを示唆している。

尿比重及び尿 pH について、投与 12 週時に用量依存性は認められなかった。投与 12 週時に再割付された被験者について、尿比重は投与群間で差は認められなかったが、尿 pH について、2 mg BID 投与群では増加、4 mg QD 投与群では減少した。

2.7.6.3.2.2.7.5.2 Part C 及び D

血清クレアチニン（平均値）について、Part C 終了時では投与群間で同程度であり、投与 24 週時のベースラインからの変化量は小さかった。Part B と同様に、Part C でも基準値範囲内で、ベースラインからわずかに増加した。Part D では、血清クレアチニン値に大きな変化はなかった。

尿素窒素（平均値）について、Part C では投与群間で同程度であった。Part D 終了時、いずれの投与群でも尿素窒素の減少が認められた。追跡調査時には、それまでの baricitinib の投与量にかかわらず、ほとんどの被験者で Part A のベースライン値まで回復した。

総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセライド（いずれも平均値）について、Part C 及び D でも、Part A 及び B から持続して増加した。最終観測時に CTCAE の Grade 2 以上となった被験者数は、試験期間を通して Grade 2 以上となった被験者と比べて少なかった。このことから、異常は一過性であることが示唆された。追跡調査時には、それまでの baricitinib の投与量にかかわらず、ほとんどの被験者で Part A のベースライン値まで回復した。Baricitinib の長期投与により脂質粒子が大きく変化することはないと考えられた。

ヘモグロビン（平均値）について、Part C 及び D では、基準値範囲内で一定に推移した。Part C では臨床的に重要な変化は認められなかった。Part D では、いずれの投与群でもやや増加した。また、追跡調査時も増加が認められた。

白血球数（平均値）について、Part C 終了時にばらつきが認められたが、全体的に Part C 開始時と比べて高値を示した。Part D でも同様の結果であった。白血球数は、Part C 及び D において、baricitinib 4 mg QD 投与群と比べて 8 mg QD 投与群で低値を示した。

リンパ球数（平均値）について、Part C 終了時にいずれの投与群でも投与 24 週時と比べて低値を示した。Part D ではほとんど変化はなかった。Part C 及び D において、baricitinib 4/4 mg QD 投与群と比べて 8/4 mg QD 投与群で低値を示した。

ALT 及び AST（平均値）について、4/4 mg QD 投与群及び 4:8/4 mg QD 投与群（レスキュー治療後）では、Part C でわずかに増加した。4:8/4 mg QD 投与群（レスキュー治療前）では、わずかに減少した。Part C の 8/4 mg QD 投与群での増加を除き、Part C 及び D で臨床的に重要な変化は認められなかった。Part C の 8/4 mg QD 投与群での増加は、1 例で急性ウイルス性 B 型肝炎後に AST 及び ALT が増加したためであった。Part D では、8/4 mg QD 投与群での AST 及び ALT の中央値は減少した。

CPK（平均値）について、Part C で 4:8/4 mg QD 投与群（レスキュー治療後）を除き、いずれの投与群でも増加した。Part D では、8/4 mg QD 投与群を除き、いずれの投与群でも減少した。

2.7.6.3.2.2.7.6 バイタルサイン

心拍数、血圧及び体温のベースラインからの変化量（平均値）について、いずれの評価時点でもプラセボ投与群と全 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。事前に定義した臨床的に重要な血圧及び心拍数の基準（表 2.7.6.3.2-36）に該当した被験者の割合は低く、投与群間に一貫した又は臨床的に重要な差は認められなかった。

体重（平均値）の増加が、すべての baricitinib 投与群で認められ、その変化量は用量依存的であった。投与 12 週時では、統計学的に有意な用量反応性が認められ（p=0.004）、全 baricitinib 投与群でのベースラインからの変化量は 0.76 kg であった。また、投与 12 週時でのベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ投与群（0.37 kg）と比べて baricitinib 8 mg QD 投与群（1.61 kg）で統計学的に有意に大きかった（p=0.002）。投与 24 週時でのベースラインからの変化量（平均値）は、baricitinib 2 mg QD 投与群 0.81 kg、4 mg QD 投与群 1.50 kg、8 mg QD 投与群 1.84 kg であった。投与 12 週時に再割付された被験者を対象としたとき、投与 12 週時から投与 24 週時までの変化量（平均値）は、baricitinib 2 mg BID 投与群 0.99 kg、4 mg QD 投与群 0.61 kg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.7.7 心電図

本試験では、心電図データを収集していない。心電図関連の有害事象が数例認められた。

2.7.6.3.2.2.7.8 QIDS-SR$_{16}$

投与 12 週時までに QIDS-SR$_{16}$ 総スコアはいずれの投与群でも低下し、その変化量（平均値）はプラセボ投与群（−0.4）と比べて全 baricitinib 投与群（範囲：−1.3〜−0.8）で大きかった。プラセボ投与群と baricitinib 4 mg QD 投与群の間に統計学的有意差が認められた（p=0.063）。

うつ病を合併していない被験者の割合は、投与 12 週時までにプラセボ投与群（ベースライン 46%、投与 12 週時 47%）と比べて全 baricitinib 投与群（ベースライン 46%、投与 12 週時 59%）で大きく増加した。

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

投与 12 週時までにフラミンガムリスクカテゴリーが変更となった被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。また、投与 12 週時までのフラミンガムリスクスコア（平均値）の変化に一貫した傾向は認められなかった。

2.7.6.3.2.3 結論

本試験では、MTX で効果不十分な中等度から重度の RA 患者を対象とした。

有効性について、主要評価項目及び主な副次評価項目では、baricitinib 1 mg QD 投与群及び 2 mg QD 投与群での有効性は小さく、4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群では、プラセボ投与群を上回る、両投与群で同等の有効性が認められた。ACR コアセットの各項目の多く、hsCRP、ESR、DAS28-hsCRP、ACR/EULAR 寛解率、DAS28-ESR、CDAI 及び SDAI などの副次評価項目でも同様の結果であった。Baricitinib 4 mg QD 投与群及び 8 mg QD 投与群の用量反応曲線は、比較的平坦であった。また、MRI の結果から、baricitinib 4 mg 及び 8 mg 投与により骨炎、滑膜炎及び総炎症スコアの意義のある改善が認められており、骨構造の維持に好ましい影響を及ぼすことが示唆された。なお、いずれの投与量でも hsCRP 及び ESR の推移から明らかな生物学的活性が確認された。また、baricitinib 2 mg BID 投与群と 4 mg QD 投与群の有効性の結果から、1 日 1 回投与を上回る 1 日 2 回投与の有用性は得られなかった。以上、中等度から重度の RA 患者に対して、複数の有効性評価項目を用いた結果、baricitinib 4 mg 以上の投与量での有効性が 24 週間（Part A 及び B）にわたり認められ、その効果は更に 2 年間（Part C 及び D）持続することが示唆された。

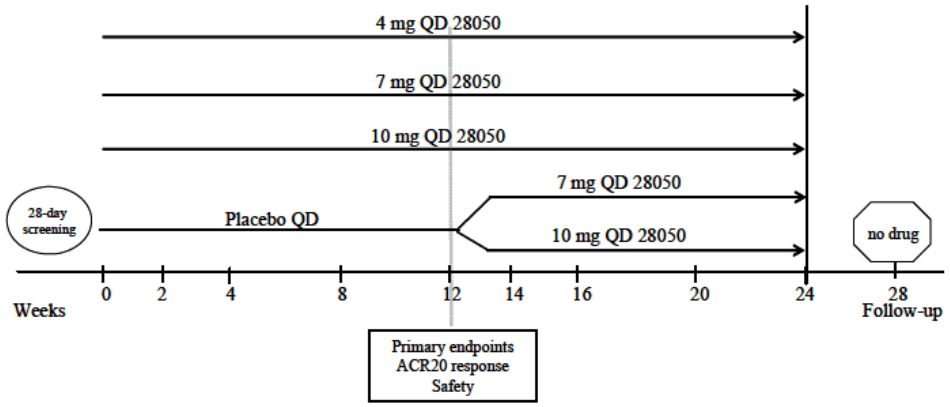
安全性について、本試験では、死亡例が 1 例、悪性腫瘍が 1 例報告された。しかし、全体的にいずれの baricitinib の投与量でも良好な忍容性が確認され、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった。有害事象プロファイルは、二重盲検期（Part A 及び B）でのプラセボ投与群と baricitinib 投与群の間で、非盲検期（Part C 及び D）での baricitinib 投与群間で、同様であった。全体的に、いくつかの安全性評価項目において、baricitinib 4 mg QD 投与群の安全性プロファイルは、2 mg BID 投与群及び 8 mg QD 投与群と比べて良好であった。

以上、有効性及び安全性の結果から、baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与は、有効性では 1 mg 又は 2 mg の 1 日 1 回投与と比べて優れており、安全性では、2 mg の 1 日 2 回投与又は 8 mg の 1 日 1 回投与と比べて安全性プロファイルが良好であることが示された。また、最大 30 ヵ月間投与したとき、有効性は持続し、予期されない安全性の兆候も認められなかった。

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）

2.7.6.3.3.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	生物学的製剤を含む DMARDs に対し効果不十分の活動性関節リウマチ患者を対象に、baricitinib と基礎療法を比較する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 II 相試験
実施医療機関数及び実施国	35 施設（米国）、6 施設（チェコ共和国）
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 IIa 相
目的	主要目的： • 疾患修飾性抗リウマチ薬（Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug：DMARD）に対し効果不十分の活動性関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis：RA）を有する被験者にbaricitinibを12週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • DMARDに対し効果不十分の活動性RAを有する被験者での投与12週時のbaricitinibの有効性を評価する。 副次目的： • DMARDに対し効果不十分の活動性RAを有する被験者にbaricitinibを24週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 • DMARDに対し効果不十分の活動性RAを有する被験者での投与24週時のbaricitinibの有効性を検討する。 • DMARDに対し効果不十分の活動性RAを有する被験者でのbaricitinibの母集団薬物動態を検討する。 • DMARDに対し効果不十分の活動性RAを有する被験者において、疾患活動性の非遺伝的薬力学マーカーに対するbaricitinibの影響を検討する。
試験デザイン	本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、第 IIa 相試験であった。生物製剤を含む DMARD に対して効果不十分の活動性 RA を有する被験者を組み入れた。割付前 28 日以内に、スクリーニング評価を実施した。プラセボ対照期間は 12 週間であり、その後 12 週間の継続投与期間及び 4 週間の追跡調査期間があった。 適格と判断された被験者は、baricitinib の 3 つの投与群（4、7 又は 10 mg 投与群）のいずれか、又はプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。投与 2、4、8 及び 12 週後に臨床評価を実施した。最初の 12 週間プラセボを投与された被験者は、継続投与期のベースライン時点で、継続投与期間での投与群（baricitinib 7 又は 10 mg 投与群）に割り付けられた。最終観測時点である治験薬最終投与 4 週後に、臨床評価及び臨床検査を行った。 試験デザインを図 2.7.6.3.3-1 に示す。



- Subjects continued to receive background therapy.
- Subjects with active RA with an inadequate response to any disease-modifying, anti-rheumatic drug (DMARD) therapy including biologics defined as ≥6/28 tender joints and ≥4/28 swollen joints, ESR≥28mm or CRP≥7mg/L.
- Secondary endpoints included ACR20 at 6 months, ACR50/70/90 at 3 and 6 months, change in DAS(CRP), MCID in HAQ, Pain score, SF-36, change in individual ACR components, and population PK.

DAS(CRP)=disease activity score using C-reactive protein; ESR= erythrocyte sedimentation rate; HAQ= Health Assessment Questionnaire; MCID=Minimum Clinically Important Difference; PK=pharmacokinetics; QD=once per day; RA=rheumatoid arthritis; SF-36=Short Form Health Survey (36 questions).

28050=Baricitinib

図 2.7.6.3.3-1. 試験デザイン（JADC 試験）

（JADC CSR Figure 1）

被験者数	計画：約 100 例 スクリーニング：236 例 割付：127 例 完了（投与 12 週）：115 例（プラセボ投与群 29 例、baricitinib 4 mg 投与群 29 例、7 mg 投与群 30 例、10 mg 投与群 27 例） 完了（投与 24 週）：107 例（プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 14 例、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 13 例、baricitinib 4 mg 投与群 27 例、baricitinib 7 mg 投与群 29 例、baricitinib 10 mg 投与群 24 例） 完了（28 週間）：106 例（プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 14 例、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 13 例、baricitinib 4 mg 投与群 26 例、baricitinib 7 mg 投与群 29 例、baricitinib 10 mg 投与群 24 例）
主な選択基準	同意取得可能な法定年齢で、1987 年の ACR 基準に基づき、RA と診断された活動性 RA を有する男性及び女性。被験者は、1 種類以上の DMARD で十分にコントロールできない RA を有していること。スクリーニング時に 28 関節の評価に基づき、以下を満たした場合、活動性 RA と定義された。 • 圧痛又は疼痛関節が6ヵ所以上、腫脹関節が4ヵ所以上、並びに赤血球沈降速度（Erythrocyte Sedimentation Rate：ESR）が 28 mm/hr以上及び／又はC反応性タンパク（C-Reactive Protein：CRP）が7 mg/L以上 試験期間中、被験者は確定した一定用量の非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs：NSAIDs）、メトトレキサート（methotrexate：MTX）、レフルノミド、コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）、スルファサラジン及び／又は抗マラリア薬を継続して服用することが許容された。その他の DMARDs、腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor：TNF）阻害薬又は RA の治療薬として承認されているその他の生物学的製剤は投与禁止とした。

治験薬の用量及び投与方法	Baricitinib 4、7 又は 10 mg カプセルもしくはプラセボカプセルを食事に関係なく、1 日 1 回 1 カプセルを経口投与した。実施医療機関で投与されないとき、被験者は日中に自宅でコップ 1 杯の水と共に自己投与した。最初の 12 週間にプラセボ投与群に割り付けられた被験者は、12 週間の継続投与期には baricitinib 投与群（7 又は 10 mg の 1 日 1 回投与）に割り付けられた。 本試験は、以下の 5 つの投与方法を用いた。 Treatment A：baricitinib 4 mg を 1 日 1 回投与 Treatment B：baricitinib 7 mg を 1 日 1 回投与 Treatment C：baricitinib 10 mg を 1 日 1 回投与 Treatment D：プラセボから baricitinib 7 mg の 1 日 1 回投与に変更 Treatment E：プラセボから baricitinib 10 mg の 1 日 1 回投与に変更
投与期間	24 週間（12 週間 + 継続投与期の 12 週間）
評価項目	＜主要評価項目＞ • 投与12週後の有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に基づくbaricitinibの安全性及び忍容性 • 投与12週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率） ＜副次評価項目＞ • 投与24週後の有害事象、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図に基づくbaricitinibの安全性及び忍容性 • 投与24週時のACR20改善率 • 投与12及び24週時に米国リウマチ学会の50%改善基準（ACR50）、70%改善基準（ACR70）及び90%改善基準（ACR90）を達成した被験者の割合（ACR50改善率、ACR70改善率、ACR90改善率） • 投与12及び24週時の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）（CRP又はESRに基づく）の変化量 • 投与12及び24週時のDAS28-CRP又はDAS-ESRが3.2以下となった被験者の割合 • 投与12及び24週時のDAS28-CRP又はDAS-ESRが2.6以下となった被験者の割合 • 投与12及び24週時のACRコアセットの各項目［圧痛関節数（28関節）、腫脹関節数（28関節）、被験者による関節痛の評価（Visual Analogue Scale: VAS）、被験者による疾患活動性の総合評価（Subject’s Global Assessment of Disease Activity：SGA）（VAS）、医師による疾患活動性の総合評価（Physician’s Global Assessment of Disease Activity：PGA）（VAS）、被験者による身体機能の評価（健康評価質問票 機能障害指数、Health Assessment Questionnaire – Disability Index：HAQ-DI）、ESR、CRP］及び朝のこわばりの持続時間の変化量 • 投与12及び24週時の欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）による28関節の改善基準（EULAR Responder Index based on the 28 joint count：EULAR28）で「good response」となった被験者の割合 • 投与12及び24週時のMedical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey：SF-36）の変化量 • 投与12及び24週時にHAQ-DIが臨床的に意義のある最小変化量

	（Minimum Clinical Important Difference：MCID）（−0.22）を達成した被験者の割合 • 投与12及び24週時に被験者による関節痛の評価がMCID（100 mmスケールで少なくとも10 mm減少）を達成した被験者の割合 • 投与12及び24週時にSF-36の精神的健康度及び身体的健康度がMCID（2.5）を達成した被験者の割合 • 投与4、8、12及び24週後の母集団薬物動態 ＜薬力学評価項目＞ • 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 of Type II Collagen：CTX-II）］及び炎症の全身性マーカー［インターロイキン6（interleukin-6：IL-6）及びTNFαを含むが、これらに限定しない］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 ＜探索的評価項目＞ • 被験者の主観報告とシルマー試験の結果について、ベースラインと投与12及び24週時を比較することで、baricitinibによる眼乾燥症状及び臨床効果を評価
解析方法	統計解析手法： 検定には、すべて両側有意水準 0.05 を用いた。これらの解析では、多重性の調整は実施しなかった。 ＜有効性＞ 主要解析は mITT 及び PP 集団を、副次的解析は mITT を対象に実施した。mITT は、試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、投与前（ベースライン）と投与 2、4、8 及び 12 週時のうち少なくとも 1 回、関節評価が行われた被験者とした。PP 集団は、第 5.3.5.1.2 項で定義された条件を満たす被験者とした。 <u>主要解析</u> 投与 12 週時の ACR20 改善率について、Cochran-Armitage の傾向検定を用いた。投与 12 週時の ACR20 改善率をロジスティック回帰分析を用いて推定した。さらに、基礎療法（8 週間を超える生物製剤使用の有無）及び投与群を含むロジスティック回帰モデルを用いて、投与効果を評価した。ACR50 改善率及び ACR70 改善率についても、Cochran-Armitage の傾向検定を用いて用量反応性を評価した。また、ACR20 改善率について、各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群の比較には、Fisher の直接確率計算を用いた。何らかの理由により、治験薬を投与中止した被験者に関しては、その後の評価時点では、最終観測値の代入（Last Observation Carried Forward：LOCF）を用いた。 <u>副次的解析</u> 投与 12 週時の ACR50 ついて、用量反応性を評価した。DAS28 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、ACR70 及び ACR90 改善率、EULAR で「good response」となった被験者の割合、HAQ-DI が MCID を達成した被験者の割合、関節痛スコア（被験者による関節痛の評価）が MCID を達成した被験者の割合、SF-36 の精神的健康度及び身体的健康度が MCID を達成した被験者の割合について、ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。また、これらの評価項目について、各 baricitinib 投与群とプラセボ投

	与群の比較には、Fisher の直接確率計算を用いた。 連続変数は投与群ごとに記述的に要約した。ベースラインからの変化量については、1 標本 t 検定を用いた。 DAS28-CRP、DAS28-ESR、ACR コアセットの各項目（圧痛関節数、腫脹関節数、被験者による関節痛の評価、SGA、PGA、HAQ-DI、朝のこわばりの持続時間、ESR 及び CRP）、SF-36 及びシルマー試験のベースラインからの変化量に関する各 baricitinib 投与群とプラセボ投与群の比較には、共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）モデルを用いた。このモデルでは、投与群を主効果、ベースラインを共変量とした。 何らかの理由により、治験薬を投与中止した被験者に関しては、その後の評価時点では、LOCF を用いた。 ＜薬物動態＞ 薬物動態解析対象集団は、試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも血漿検体が 1 点以上採取された被験者のうち、薬物動態データが評価可能であった被験者とした。血漿中 baricitinib 濃度を用いて、NONMEM により母集団薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータに対する生物製剤の前治療及び年齢、体重、性別、その他関連する被験者因子の影響を評価した。 ＜薬力学＞ 薬力学解析対象集団は、試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与され、少なくとも血漿検体が 1 点以上採取された被験者のうち、薬力学データが評価可能であった被験者とした。薬力学マーカーについて、記述統計量を算出し、探索的に解析した。 ＜安全性＞ 安全性解析対象集団は、試験に組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。 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については、記述統計量を算出した。 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）。
被験者数の設定根拠	本試験での被験者数は、両側有意水準 0.05、検出力 80%の Cochran-Armitage の傾向検定を基に設定した。類似試験のデータに基づき、プラセボ投与群、baricitinib 4、7 及び 10 mg 投与群の ACR20 改善率をそれぞれ 0.3、0.3、0.6 及び 0.65 と推定した。各投与群 22 例とすると、Cochran-Armitage の傾向検定は、両側水準 0.0049 で検出力 80%となる。脱落率を 10%と仮定し、各投与群 25 例を組み入れる計画とした。

2.7.6.3.3.2 試験成績

2.7.6.3.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

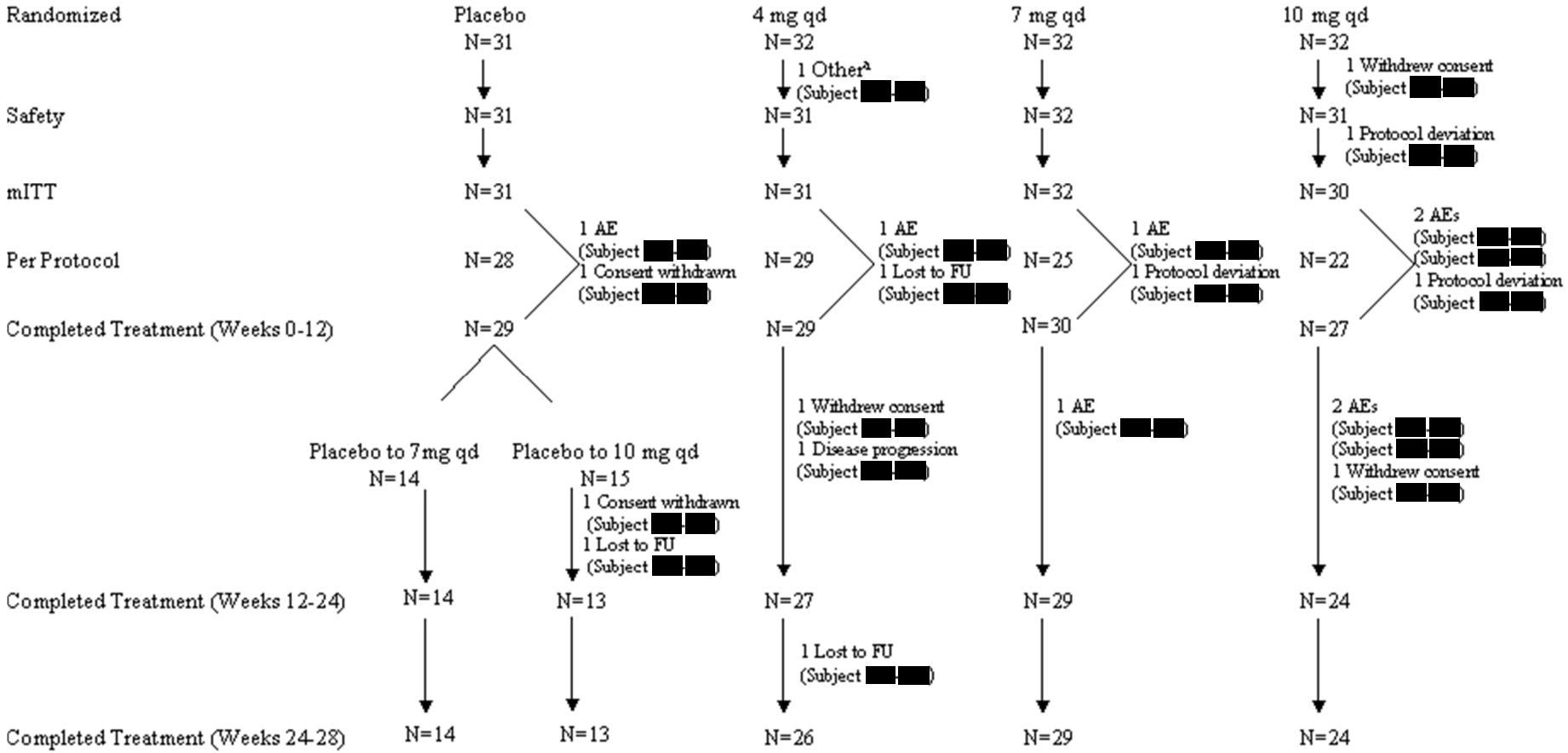
被験者の内訳を図 2.7.6.3.3-2 及び表 2.7.6.3.3-1 に示す。

本試験では、236 例がスクリーニングされ、127 例（プラセボ投与群 31 例、baricitinib 4 mg 投与群 32 例、7 mg 投与群 32 例、10 mg 投与群 32 例）が割り付けられた。そのうち、1 例が同意撤回、1 例が QTcF 間隔が 460 msec を超えていたため、治験薬を投与されず、安全性解析対象集団は 125 例（プラセボ投与群 31 例、baricitinib 4 mg 投与群 31 例、7 mg 投与群 32 例、10 mg 投与群 31 例）となった。

安全性解析対象集団 125 例のうち、治験実施計画書からの逸脱のため投与 7 日目に試験中止となった 1 例を除く 124 例（プラセボ投与群 31 例、baricitinib 4 mg 投与群 31 例、7 mg 投与群 32 例、10 mg 投与群 30 例）が mITT 集団となった。PP 集団は 104 例であった。

投与 12 週時までの投与完了例は、115 例（プラセボ投与群 29 例、baricitinib 4 mg 投与群 29 例、7 mg 投与群 30 例、10 mg 投与群 27 例）であった。割付後投与 12 週までに治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ投与群［6.5%（2/31 例）］、baricitinib 4 mg 投与群［9.4%（3/32 例）］及び 7 mg 投与群［6.3%（2/32 例）］と比べて、10 mg 投与群［15.6%（5/32 例）］で高かった。投与 12 週時までの主な中止理由は有害事象［3.9%（5/127 例）］であった。

ベースラインでプラセボ投与群に割り付けられた被験者は、投与 12 週時以降 baricitinib 7 mg 投与群又は 10 mg 投与群に再割付された。（以下、それぞれプラセボ→baricitinib 7 mg 投与群及びプラセボ→baricitinib 10 mg 投与群）。投与 12 週時から投与 24 週時までの投与完了例は 107 例（プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 14 例、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 13 例、baricitinib 4 mg 投与群 27 例、7 mg 投与群 29 例、10 mg 投与群 24 例）であった。投与 24 週時以降、baricitinib 4 mg 投与群の 1 例が、追跡不能のため、試験を中止した。



[a] Other = Violation of exclusion criterion #15, QTcF > 460 ms.

図 2.7.6.3.3-2. 被験者の内訳（JADC 試験）

（JADC CSR Figure 2）

表 2.7.6.3.3-1. 被験者の内訳（JADC 試験）

		Treatment Group n (%) of Subjects			
Variable	Total	Placebo	INCB028050 4 mg qd	INCB028050 7 mg qd	INCB028050 10 mg qd
Number of Subjects Randomized	127	31	32	32	32
Number of Safety Evaluable Subjects	125	31	31	32	31
Number of Modified Intent-to-Treat Subjects	124	31	31	32	30
Number of Per-Protocol Subjects	104	28	29	25	22
Number (%) of Subjects Completed Treatment	107 (84.3)	27 (87.1)	27 (84.4)	29 (90.6)	24 (75.0)
Number (%) of Subjects Completed the Study	106 (83.5)	27 (87.1)	26 (81.3)	29 (90.6)	24 (75.0)
Number (%) of Subjects Discontinued	21 (16.5)	4 (12.9)	6 (18.8)	3 (9.4)	8 (25.0)
Primary Reason Subject Discontinued:					
Death	0	0	0	0	0
Adverse Event	8 (6.3)	1 (3.2)	1 (3.1)	2 (6.3)	4 (12.5)
Consent Withdrawn	5 (3.9)	2 (6.5)	1 (3.1)	0	2 (6.3)
Protocol Deviation	3 (2.4)	0	0	1 (3.1)	2 (6.3)
Disease Progression	1 (0.8)	0	1 (3.1)	0	0
Lost to Follow-up	3 (2.4)	1 (3.2)	2 (6.3)	0	0
Non-Compliance with Study Medication	0	0	0	0	0
Non-Compliance with Study Procedures	0	0	0	0	0
Termination of the Clinical Trial by the Sponsor	0	0	0	0	0
Other[a]	1 (0.8)	0	1 (3.1)[a]	0	0

Source: Table 14.1.1.1.
Note 1: Subjects [redacted] and [redacted] were randomized but never received drug.
Note 2: Subject [redacted] withdrew the study at Day 7 due to protocol deviation, and was not included in the mITT population.
Note 3: The data of subjects randomized to placebo at baseline and who then crossed over to study drug after Week 12 were included in the table.
[a] Subject [redacted] discontinued for exclusion criterion #15: QTcF > 460 msec.
INCB028050=Baricitinib
（JADC CSR Table 3）

2.7.6.3.3.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.3-2 及び表 2.7.6.3.3-3 に示す。

全体では、被験者の年齢（平均値）は 55.8 歳であり、各投与群では女性が約 80%を占めた。また、民族は非ヒスパニック又は非ラテン系（91.3%）、人種は白人（89.8%）が多かった。身長及び体重は、概して各投与群で同程度であった。体格指数（Body Mass Index：BMI）の平均値は、各 baricitinib 投与群と比べて、プラセボ投与群でわずかに高かった。

過去に生物製剤を 8 週間以上投与されたことがある被験者の割合は、プラセボ投与群（29.0%）、baricitinib 7 mg 投与群（34.4%）及び 10 mg 投与群（22.6%）と比べて 4 mg 投与群（48.4%）で高かった。いずれの投与群でも約 75%の被験者が、MTX を併用していた。GFR に基づく腎機能について、正常な被験者の割合は、baricitinib 10 mg 投与群では約 30%であったが、他の投与群では約 50%であった。RA の罹病期間は、半年未満から最大で 39 年の範囲であった。また、プラセボ投与群では約 40%、各 baricitinib 投与群では約 30%の被験者がコルチコステロイド（主にプレドニゾン）を併用していた。

表 2.7.6.3.3-2. 被験者背景（JADC 試験）

Variable	Total (N=127)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg INCB028050 qd (N=32)	7 mg INCB028050 qd (N=32)	10 mg INCB028050 qd (N=32)
Age (yrs)					
n	127	31	32	32	32
Mean	55.8	55.2	56.8	53.7	57.3
STD	10.92	10.09	12.28	10.92	10.38
Min, max	20, 80	31, 76	23, 80	20, 69	28, 77
Median	55.0	55.0	56.0	55.5	55.5
Sex - n (%)					
Male	25 (19.7)	9 (29.0)	3 (9.4)	6 (18.8)	7 (21.9)
Female	102 (80.3)	22 (71.0)	29 (90.6)	26 (81.3)	25 (78.1)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	11 (8.7)	2 (6.5)	2 (6.3)	6 (18.8)	1 (3.1)
Not-Hispanic or Latino	116 (91.3)	29 (93.5)	30 (93.8)	26 (81.3)	31 (96.9)
Race - n (%)					
Black or African American	8 (6.3)	4 (12.9)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)
White	114 (89.8)	27 (87.1)	29 (90.6)	28 (87.5)	30 (93.8)
Asian	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.8)	0	1 (3.1)	0	0
American-Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Other	3 (2.4)	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)
Height (cm)					
n	125	31	31	32	31
Mean	165.10	166.25	164.33	164.23	165.61
STD	9.560	8.881	7.890	11.357	10.015
Min, max	142.2, 196.0	154.9, 188.0	150.6, 183.0	147.3, 196.0	142.2, 188.0
Median	164.00	165.10	163.30	164.00	164.00

Variable	Total (N=127)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg INCB028050 qd (N=32)	7 mg INCB028050 qd (N=32)	10 mg INCB028050 qd (N=32)
Weight (kg)					
n	125	31	31	32	31
Mean	77.84	85.09	77.31	73.20	75.90
STD	15.999	18.117	16.141	14.111	13.492
Min, max	46.4, 123.2	48.9, 123.2	49.0, 108.9	47.3, 105.7	46.4, 113.5
Median	76.50	88.00	77.00	70.70	78.00
BMI (kg/m^2)					
n	125	31	31	32	31
Mean	28.46	30.57	28.53	27.14	27.64
STD	4.838	5.023	5.076	4.513	4.188
Min, max	19.1, 38.1	19.7, 38.1	19.1, 37.6	20.2, 36.5	20.8, 36.4
Median	28.70	32.00	29.00	27.15	28.10

Source: Table 14.2.1.1 (August dataset)
Yrs=years, STD=standard deviation, min=minimum, max=maximum, BMI=body mass index
Note 1: Age was defined as (Date of ICF signed - Date of Birth) / 365.25.
Note 2: Height, Weight, and BMI were collected at the screening visit.
INCB028050=Baricitinib
（JADC CSR Table 4）

表 2.7.6.3.3-3. その他の被験者背景（JADC 試験）

Variable	Total (N=125)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg INCB028050 qd (N=31)	7 mg INCB028050 qd (N=32)	10 mg INCB028050 qd (N=31)
Country - n (%)					
Czech Republic	33 (26.4)	7 (22.6)	8 (25.8)	8 (25.0)	10 (32.3)
United States	92 (73.6)	24 (77.4)	23 (74.2)	24 (75.0)	21 (67.7)
Number of Previous Biologic Use, n (%)					
0	81 (64.8)	22 (71.0)	16 (51.6)	20 (62.5)	23 (74.2)
1	29 (23.2)	8 (25.8)	9 (29.0)	8 (25.0)	4 (12.9)
2	9 (7.2)	0	3 (9.7)	3 (9.4)	3 (9.7)
≥3	6 (4.8)	1 (3.2)	3 (9.7)	1 (3.1)	1 (3.2)
Biologic exposure ≥ 8 weeks, n (%)	42 (33.6)	9 (29.0)	15 (48.4)	11 (34.4)	7 (22.6)

Variable	Total (N=125)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg INCB028050 qd (N=31)	7 mg INCB028050 qd (N=32)	10 mg INCB028050 qd (N=31)
Current Use of Traditional DMARDs, n (%)					
Methotrexate	94 (75.2)	24 (77.4)	24 (77.4)	23 (71.9)	23 (74.2)
Sulfasalazine	10 (8.0)	4 (12.9)	3 (9.7)	2 (6.3)	1 (3.2)
Leflunomide	20 (16.0)	4 (12.9)	5 (16.1)	5 (15.6)	6 (19.4)
Other[a]	10 (8.0)	0	3 (9.7)	2 (6.3)	5 (16.1)
GFR Category, n (%)					
Normal	57 (45.6)	14 (45.2)	16 (51.6)	17 (53.1)	10 (32.3)
Mild	62 (49.6)	16 (51.6)	14 (45.2)	13 (40.6)	19 (61.3)
Moderate	6 (4.8)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)	2 (6.5)
RA Disease Duration (years)					
n	125	31	31	32	31
Mean	8.247	8.304	9.477	7.770	7.451
STD	7.6694	6.5891	10.4668	7.5813	5.3191
Min, max	0.40, 39.33	1.11, 28.42	0.40, 39.33	0.71, 30.42	0.95, 23.36
Median	6.210	7.040	6.050	3.950	6.740
Current Use of Corticosteroid - n (%)					
Prednisone	43 (34.4)	13 (41.9)	9 (29.0)	10 (31.3)	11 (35.5)
Cortisone	1 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)
Methylprednisolone	8 (6.4)	0	3 (9.7)	3 (9.4)	2 (6.5)
Triamcinolone	0	0	0	0	0
DEA at Baseline on Target Eye* - n (%)					
Schirmer Tear Test results >5 mm	97 (77.6)	24 (77.4)	21 (67.7)	27 (84.4)	25 (80.6)
Schirmer Tear Test results ≤ 5 mm	26 (20.8)	6 (19.4)	9 (29.0)	5 (15.6)	6 (19.4)

Note 1: GFR value (ml/min/1.73 m²) - Normal ≥90; Mild = 60-89; Moderate = 30-59.
Note 2: * Dry Eye Assessments (DEA) for Subjects [redacted] and [redacted] were not done at baseline.
[a] "Other" DMARDs refer to DMARDs other than MTX, Sulfasalazine, and Leflunomide in Listings 16.2.7.2 and 16.2.8.3.7.
INCB028050=Baricitinib
(JADC CSR Table 5)

2.7.6.3.3.2.3 有効性

2.7.6.3.3.2.3.1 主要評価項目： ACR20 改善率（投与 12 週時）

mITT における各評価時点での ACR20 改善率（LOCF）を表 2.7.6.3.3-4 に示す。

mITT 集団における ACR20 改善率は、プラセボ投与群 32%（10/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 52%（16/31 例）、7 mg 投与群 59%（19/32 例）、10 mg 投与群 53%（16/30 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 7 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.0437）。また、Cochran-Armitage 傾向検定の結果、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった（p=0.0619）。用量依存性が統計学的に有意にならなかった原因として、baricitinib 4 mg 投与群が 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群に近い有効性を示したことが挙げられる。

PP 集団における ACR20 改善率は、プラセボ投与群 32%（9/28 例）、baricitinib 4 mg 投与群 55%（16/29 例）、7 mg 投与群 68%（17/25 例）、10 mg 投与群 64%（14/22 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0135 及び p=0.0448）。また、Cochran-Armitage 傾向検定の結果、統計学的に有意な用量依存性が認められた（p=0.0097）。

表 2.7.6.3.3-4. 各評価時点での ACR20 改善率（LOCF）（mITT）（JADC 試験）

Visit	Placebo (N=31)	INCB028050 Treatment Group		
		4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=30)
Week 2				
% ACR20 responder (n/N)	14 (4/29)	35 (11/31)	38 (12/32)	27 (8/30)
Odds ratio[a] (active vs placebo)		3.39	3.39	3.39
95% CIs		0.93, 12.37	0.93, 12.37	0.93, 12.37
p-value[b] (active vs placebo)		0.0747	0.0448	0.3334
Week 4				
% ACR20 responder (n/N)	26 (8/31)	48 (15/31)	47 (15/32)	60 (18/30)
Odds ratio[a] (active vs placebo)		2.78	2.78	2.78
95% CIs		(0.94, 8.20)	(0.94, 8.20)	(0.94, 8.20)
p-value[b] (active vs placebo)		0.1138	0.1172	0.0098
Week 8				
% ACR20 responder (n/N)	13 (4/31)	55 (17/31)	59 (19/32)	57 (17/30)
Odds ratio[a] (active vs placebo)		8.82	8.82	8.82
95% CIs		(2.44, 31.91)	(2.44, 31.91)	(2.44, 31.91)
p-value[b] (active vs placebo)		0.0010	0.0002	0.0004
Week 12				
% ACR20 responder (n/N)	32 (10/31)	52 (16/31)	59 (19/32)	53 (16/30)
Odds ratio[a] (active vs placebo)		2.17	2.17	2.17
95% CIs		(0.77, 6.15)	(0.77, 6.15)	(0.77, 6.15)
p-value[b] (active vs placebo)		0.1978	0.0437	0.1236
p-value: Cochran-Armitage Test of Trend	0.0619	—	—	—

[a] Logistic regression model for odds ratio estimates: LOGIT(Response 0/1) = Treatment + Biologics, where, 'Biologics' is a binomial variable for background therapy, ie, more than 8 weeks of biologics or not.

[b] P-values were obtained from Fisher's Exact Test.

NOTE: LOCF was used for missing Week 4, Week 8 and Week 12 values carrying forward the last observation at or after Week 4 and up to Week 12.

If a subject was withdrawn due to adverse events, he/she was counted as a non-responder.

INCB028050=Baricitinib

（JADC CSR Table 10）

2.7.6.3.3.2.3.2 副次評価項目：投与 12 週時

2.7.6.3.3.2.3.2.1 ACR50/70/90 改善率：投与 12 週時

ACR50 改善率は、プラセボ投与群 13%（4/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 35%（11/31 例）、7 mg 投与群 31%（10/32 例）、10 mg 投与群 30%（9/30 例）であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。また、Cochran-Armitage の傾向検定の結果、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。

ACR70 改善率は、プラセボ投与群 3%（1/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 16%（5/31 例）、7 mg 投与群 9%（3/32 例）、10 mg 投与群 10%（3/30 例）であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。また、Cochran-Armitage 傾向検定の結果、統計学的に有意な用量依存性は認められなかった。

投与 12 週時の ACR90 改善率は、プラセボ投与群 0%、baricitinib 4 mg 投与群 3%（1/31 例）、7 mg 投与群 0%、10 mg 投与群 3%（1/30 例）であった。また、Cochran-Armitage の傾向検定の結果、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.2.2 疾患活動性スコア：投与 12 週時

DAS28-CRP のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ投与群−1.01、baricitinib 4 mg 投与群−1.87、7 mg 投与群−1.83、10 mg 投与群−1.84 であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（それぞれ多重性未調整 p=0.0103、多重性未調整 p=0.0145 及び多重性未調整 p=0.0143）。

DAS28-CRP に基づく低疾患活動性（DAS28-CRP≤3.2）に至った被験者の割合及び寛解（DAS28-CRP≤2.6）に至った被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ投与群−1.25、baricitinib 4 mg 投与群−1.87、7 mg 投与群−1.97、10 mg 投与群−1.90 であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

DAS28-ESR に基づく低疾患活動性（DAS28-ESR≤3.2）に至った被験者の割合及び寛解（DAS28-ESR≤2.6）に至った被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.2.3 ACR コアセットの各項目 ：投与 12 週時

圧痛関節数（28 関節）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

腫脹関節数（28 関節）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−3.97、baricitinib 4 mg 投与群−5.97、7 mg 投与群−5.76、10 mg 投与群−6.71 であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 10 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（多重性未調整 p=0.0252）。

被験者による関節痛の評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−4.74 mm、baricitinib 4 mg 投与群−23.8 mm、7 mg 投与群−20.1 mm、10 mg 投与群−24.8 mm であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（それぞれ多重性未調整 p=0.0034、多重性未調整 p=0.0159 及び多重性未調整 p=0.0022）。

被験者による関節痛の評価（VAS）が MCID を達成した被験者の割合は、プラセボ投与群 35%（11/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 58%（18/31 例）、7 mg 投与群 69%（22/32 例）、10 mg 投与群 67%（20/30 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.0118 及び p=0.0214）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−7.69 mm、baricitinib 4 mg 投与群−24.7 mm、7 mg 投与群−24.8 mm、10 mg 投与群−26.5 mm であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも統計学的に有意に大きかった（それぞれ多重性未調整 p=0.0069、多重性未調整 p=0.0062 及び多重性未調整 p=0.0030）。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−19.3 mm、baricitinib 4 mg 投与群−33.6 mm、7 mg 投与群−30.5 mm、10 mg 投与群−31.6 mm であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib

投与群でも統計学的に有意に大きかった（それぞれ多重性未調整 p=0.0104、多重性未調整 p=0.0424 及び多重性未調整 p=0.0283）。

HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−0.19、baricitinib 4 mg 投与群−0.37、7 mg 投与群−0.47、10 mg 投与群−0.33 であり、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 7 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（多重性未調整 p=0.0370）。

HAQ-DI が MCID を達成した被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

ESR はいずれの baricitinib 投与群でも、投与 2 週時及び 4 週時に速やかに減少し、その変化量は−16.9〜−10.6 mm/hr の範囲であった。しかし、投与 12 週時における ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

CRP はいずれの baricitinib 投与群でも投与 2 週時及び 4 週時に速やに減少し、その変化量は−10.12〜−4.36 mg/L の範囲であった。しかし、投与 12 週時における CRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.2.4 朝のこわばり：投与 12 週時

朝のこわばりの持続時間のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−10.5 分、baricitinib 4 mg 投与群−28.9 分、7 mg 投与群−89.4 分、10 mg 投与群−55.1 分であり、プラセボ投与群と比べて 7 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（多重性未調整 p=0.0120）。

2.7.6.3.3.2.3.2.5 SF-36：投与 12 週時

SF-36 精神的健康度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

SF-36 精神的健康度が MCID を達成した被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

SF-36 身体的健康度のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群 3.48、baricitinib 4 mg 投与群 11.22、7 mg 投与群 11.90、10 mg 投与群 8.00 であり、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群及び 7 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ多重性未調整 p=0.0313、多重性未調整 p=0.0177）。

SF-36 身体的健康度が MCID を達成した被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.2.6 EULAR 改善基準：投与 12 週時

EULAR の「good response」を達成した被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.2.7 シルマー試験：投与 12 週時

いずれの投与群でも、投与 12 週時までにシルマー試験のスコアの改善は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.3.3 副次評価項目：投与 24 週時

投与 12 週時以降、ACR20 改善率は最大 72%（baricitinib 10 mg 投与群）、ACR50 改善率は最大 44%（baricitinib 10 mg 投与群）、ACR70 改善率は最大 30%（baricitinib 7 mg 投与群）となり、投与 24 週時まで有効性が持続することが示された。一方、投与 24 週時から投与 28 週時（追跡調査期）にかけて、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率は低下した。ACR コアセットの各項目及び DAS-CRP についても、投与 24 週時まで有効性が持続することが示された。

2.7.6.3.3.2.4 薬物動態

母集団薬物動態解析の結果、血漿中 baricitinib 濃度は 1 次吸収過程を伴う 1–コンパートメントモデルによって適切に表すことができた。Baricitinib の薬物動態に対する生物製剤の前治療による影響は認められなかった。クリアランスに対して年齢及び性別が統計的に有意な共変量として特定され、年齢の上昇に伴い見かけのクリアランスは低下した。年齢が 55 歳（中央値）の男性及び女性での見かけのクリアランスは、それぞれ 10.55 及び 7.78 L/h と推定された。曝露量パラメータ（投与量、AUC、C_{max}、C_{min}）と有効性及び安全性の 2 値応答変数（例えば、ACR20 については改善／非改善、安全性の連続変数については検査値異常を示した被験者／それ以外の被験者）の関連性を検討するため、ステップワイズ・ロジスティック回帰分析を実施した。曝露量パラメータと有効性又は安全性の結果［ACR20/50、CRP20（CRP カテゴリー、<20 又は≥20）、感染、好中球数（絶対値）及び白血球数］の間に有意な相関は認められなかった。線形回帰分析では AUC の増加に伴い血清中ヘモグロビンの減少が認められた。べき乗関数を用いた回帰分析では腎機能障害の程度の悪化に伴い AUC は増加したが、ステップワイズ・ロジスティック回帰分析の結果、腎機能の程度と有効性又は安全性の結果［ACR20/50、CRP20、感染、好中球数（絶対値）、白血球数及びヘモグロビン］の間に有意な相関は認められなかった。

2.7.6.3.3.2.5 薬力学

Baricitinib を 12 週間投与後、baricitinib 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群では、血漿中 IL-6、IL-1β及び TNF-αがプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に減少した（いずれも $p<0.05$）。一方、baricitinib 4 mg 投与群の変化量はプラセボ投与群と類似しており、ベースラインと比べてわずかに（1.3～2.8 倍）増加した。MMP-3 も投与 12 週時にベースラインからやや減少し、baricitinib 7 mg 投与群では、統計学的に有意に減少した。さらに、尿中 CTX-II について、プラセボ投与群では変化は認められなかったが、すべての baricitinib 投与群では投与 84 日後にベースラインからの減少（15%～25%）が認められた。

2.7.6.3.3.2.6 安全性

2.7.6.3.3.2.6.1 治験薬の曝露状況

投与 12 週時までの治験薬の曝露期間を、表 2.7.6.3.3-5 に示す。

投与 12 週時までの治験薬の曝露期間（平均値）は、全体で 80.3 日であり、各投与群で同程度であった。Baricitinib 10 mg 投与群の 1 例が、治験実施計画書からの逸脱のため試験中止となり、曝露期間が 2 日間であったが、治験薬の曝露期間（中央値）は、いずれの投与群も 84 日であった。

表 2.7.6.3.3-5. 投与 12 週時までの治験薬の曝露期間（JADC 試験）

	Treatment Group				
Variable	Total (N=125)	Placebo (N=31)	4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=31)
Duration on Study Drug (Days)					
n	125	31	31	32	31
Mean	80.3	80.7	81.0	80.8	78.7
STD	16.76	16.34	13.53	16.23	20.86
Min	2	14	15	12	2
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Max	95	95	87	94	94
Range	93	81	72	82	92

（JADC CSR Table 25）

投与 12 週時から投与 24 週時までの治験薬の曝露期間を、表 2.7.6.3.3-6 に示す。

投与 12 週時から投与 24 週時までの治験薬の曝露期間（平均値）は、baricitinib 4 mg 投与群で 80.9 日、7 mg 投与群で 82.8 日、10 mg 投与群で 77.4 日であった。治験薬の曝露期間の最小値は、baricitinib 4 mg 投与群で 15 日、10 mg 投与群で 21 日であったのに対して、7 mg 投与群では 61 日と長かった。プラセボから baricitinib に切り替えた投与群も含め、治験薬の曝露期間（中央値）は、いずれの投与群も 84 日であった。

表 2.7.6.3.3-6. 投与 12 週時から投与 24 週時までの曝露期間（JADC 試験）

	Total (N=115)	Treatment Group				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Duration on Study Drug (Days)						
Mean	80.8	83.9	79.8	80.9	82.8	77.4
STD	11.48	5.14	10.27	13.86	6.21	15.35
Min	15	71	54	15	61	21
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Max	92	91	89	91	92	91
Range	77	20	35	76	31	70

Note: Subjects randomized to receive placebo at baseline and who crossed over to 7 mg qd or 10 mg qd after Week 12 were included in the respective INCB028050 treatment group.
INCB028050=Baricitinib
（JADC CSR Table 14.4.4.7.3）

2.7.6.3.3.2.6.2 有害事象

本試験では、投与開始から投与 12 週時までの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。また、投与 12 週時から投与 24 週時までの有害事象は、投与 12 週時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。

2.7.6.3.3.2.6.2.1 投与開始から投与 12 週時

投与開始から投与 12 週時までにいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象及び全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.3-7 及び表 2.7.6.3.3-8 に示す。

有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 61.3%（19/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 48.4%（15/31 例）、7 mg 投与群 62.5%（20/32 例）、10 mg 投与群 74.2%（23/31 例）であった。

全体で最も発現割合が高かった有害事象は、頭痛［9.6%（12/125 例）］であり、次いで上気道感染［6.4%（8/125 例）］、下痢及び副鼻腔炎［各 5.6%（7/125 例）］であった。投与量に関連した明らかな傾向は認められなかった。また、baricitinib 10 mg 投与群の 1 例（3.2%）でヘモグロビン減少が認められた。

重症度が軽度までの有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ投与群 48%（15/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 39%（12/31 例）、7 mg 投与群 31%（10/32 例）、10 mg 投与群 42%（13/31 例）であった。重症度が中等度までの有害事象を報告した被験者の発現割合は、プラセボ投与群 6.5%（2/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 6.5%（2/31 例）、7 mg 投与群 28%（9/32 例）、10 mg 投与群 32%（10/31 例）であり、有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。重症度が高度までの有害事象は、プラセボ投与群で 2 例（筋骨格痛 1 例、関節リウマチ 1 例）、baricitinib 4 mg 投与群で 1 例（血沈亢進）、7 mg 投与群で 1 例（びらん性食道炎）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の発現割合は、プラセボ投与群 38.7%（12/31 例）、baricitinib 4 mg 投与群 25.8%（8/31 例）、7 mg 投与群 21.9%（7/32 例）、10 mg 投与群 45.2%（14/31 例）であり、10 mg 投与群で最も高かった。全体で最も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、悪心及び頭痛［各 4.0%（5/125 例）］であり、次いで副鼻腔炎［3.2%（4/125 例）］であった。

表 2.7.6.3.3-7. 投与開始から投与 12 週時までにいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び割合（JADC 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=125)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=31)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	77 (61.6)	19 (61.3)	15 (48.4)	20 (62.5)	23 (74.2)
Headache（頭痛）	12 (9.6)	2 (6.5)	4 (12.9)	3 (9.4)	3 (9.7)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	8 (6.4)	3 (9.7)	2 (6.5)	2 (6.3)	1 (3.2)
Diarrhea（下痢）	7 (5.6)	2 (6.5)	2 (6.5)	2 (6.3)	1 (3.2)
Sinusitis（副鼻腔炎）	7 (5.6)	2 (6.5)	1 (3.2)	3 (9.4)	1 (3.2)
Nausea（悪心）	6 (4.8)	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.3)	1 (3.2)
Bronchitis（気管支炎）	5 (4.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.2)
Cough（咳嗽）	5 (4.0)	1 (3.2)	0	3 (9.4)	1 (3.2)
Insomnia（不眠症）	5 (4.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.2)
Acne（ざ瘡）	4 (3.2)	0	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.2)
Back pain（背部痛）	4 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	2 (6.5)
Constipation（便秘）	4 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.5)	0	1 (3.2)
Dry eye（眼乾燥）	4 (3.2)	2 (6.5)	0	0	2 (6.5)
Rash（発疹）	4 (3.2)	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (3.1)	0
Arthralgia（関節痛）	3 (2.4)	0	2 (6.5)	0	1 (3.2)
C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）	3 (2.4)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0
Cerumen impaction（耳垢栓塞）	3 (2.4)	0	0	2 (6.3)	1 (3.2)
Fall（転倒・転落）	3 (2.4)	0	2 (6.5)	1 (3.1)	0
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	3 (2.4)	0	0	1 (3.1)	2 (6.5)
Muscle spasms（筋痙縮）	3 (2.4)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0
Rhinorrhoea（鼻漏）	3 (2.4)	2 (6.5)	0	1 (3.1)	0
Influenza（インフルエンザ）	3 (2.4)	1 (3.2)	0	0	2 (6.5)
Dermatitis（皮膚炎）	2 (1.6)	0	0	0	2 (6.5)
Paraesthesia（錯感覚）	2 (1.6)	0	2 (6.5)	0	0

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=125)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=31)
Sinus congestion（副鼻腔うっ血）	2 (1.6)	0	0	2 (6.3)	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.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 30）

表 2.7.6.3.3-8. 投与開始から投与 12 週時までに全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（JADC 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=125)	Treatment Group			
		Placebo (N=31)	4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=31)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	41 (32.8)	12 (38.7)	8 (25.8)	7 (21.9)	14 (45.2)
Nausea（悪心）	5 (4.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)	1 (3.2)
Headache（頭痛）	5 (4.0)	0	2 (6.5)	1 (3.1)	2 (6.5)
Sinusitis（副鼻腔炎）	4 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.3)	0
Constipation（便秘）	3 (2.4)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Diarrhoea（下痢）	3 (2.4)	1 (3.2)	0	2 (6.3)	0
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	3 (2.4)	0	0	1 (3.1)	2 (6.5)
Bronchitis（気管支炎）	2 (1.6)	1 (3.2)	0	1 (3.1)	0
Herpes zoster（帯状疱疹）	2 (1.6)	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	2 (1.6)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	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.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 33）

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）

投与 12 週時から投与 24 週時までにいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象及び全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.3-9 及び表 2.7.6.3.3-10 に示す。

有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 41.4%（12/29 例）、7 mg 投与群 53.3%（16/30 例）、10 mg 投与群 59.3%（16/27 例）であり、baricitinib の投与量の増加に伴い増加した。全体で発現割合が高かった有害事象は、嘔吐［4.3%（5/115 例）］、貧血及び咳嗽［各 3.5%（4/115 例）］であった。

プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群及びプラセボ→baricitinib 10 mg 投与群での有害事象の発現割合は、それぞれ 42.9%（6/14 例）及び 33.3%（5/15 例）であった。

重症度が軽度までの有害事象を報告した被験者の割合は、baricitinib 4 mg 投与群 31%（9/29 例）、7 mg 投与群 20%（6/30 例）、10 mg 投与群 33.3%（9/27 例）であった。重症度が中等度までの有害事象を報告した被験者の割合は、baricitinib 4 mg 投与群 10.3%（3/29 例）、7 mg 投与群 33.3%（10/30 例）、10 mg 投与群 18.5%（5/27 例）であり、有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。重症度が高度までの有害事象は、baricitinib 10 mg 投与群で 2 例に 4 件発現した。その内訳は、1 例で 3 件（癰、蜂巣炎及び皮下組織膿瘍）、残りの 1 例で 1 件（関節痛）であった。

プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群及びプラセボ→baricitinib 10 mg 投与群では、重症度が軽度までの有害事象を報告した被験者の割合はそれぞれ 14.3%（2/14 例）及び 26.7%（4/15 例）であった。重症度が中等度までの有害事象を報告した被験者の割合はそれぞれ 28.6%（4/14 例）及び 6.7%（1/15 例）であった。重症度が高度までの有害事象は発現しなかった。

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、baricitinib 4 mg 投与群 6.9%（2/29 例）、7 mg 投与群 23.3%（7/30 例）、10 mg 投与群 25.9%（7/27 例）、プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 14.3%（2/14 例）、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 13.3%（2/15 例）であった。全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、貧血、帯状疱疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症、脱毛症、そう痒症及び発疹［各 1.7%（2/115 例）］であった。

表 2.7.6.3.3-9. 投与 12 週時から投与 24 週時までにいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び割合（JADC 試験）

MedDRA Preferred Term	Total (N=115)	Treatment Groups				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	55 (47.8)	6 (42.9)	5 (33.3)	12 (41.4)	16 (53.3)	16 (59.3)
Vomiting（嘔吐）	5 (4.3)	1 (7.1)	0	0	2 (6.7)	2 (7.4)
Anemia（貧血）	4 (3.5)	0	0	0	1 (3.3)	3 (11.1)
Cough（咳嗽）	4 (3.5)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	2 (6.7)	0
Headache（頭痛）	3 (2.6)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	0
Herpes zoster（帯状疱疹）	3 (2.6)	0	0	0	3 (10.0)	0
Hypercholesterolemia（高コレステロール血症）	3 (2.6)	1 (7.1)	0	0	1 (3.3)	1 (3.7)
Insomnia（不眠症）	3 (2.6)	0	0	2 (6.9)	1 (3.3)	0
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	3 (2.6)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	0
Pyrexia（発熱）	3 (2.6)	1 (7.1)	2 (13.3)	0	0	0
Urinary tract infection（尿路感染）	3 (2.6)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	0
Alopecia（脱毛症）	2 (1.7)	0	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	1 (3.4)	0	0
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	1 (3.4)	0	0
Bronchitis（気管支炎）	2 (1.7)	2 (14.3)	0	0	0	0
Chills（悪寒）	2 (1.7)	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	0
Conjunctivitis（結膜炎）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	0	1 (3.3)	0
Influenza（インフルエンザ）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	0	1 (3.3)	0
Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	2 (1.7)	0	0	2 (6.9)	0	0

MedDRA Preferred Term	Total (N=115)	Treatment Groups				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Sinus congestion（副鼻腔うっ血）	2 (1.7)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	0	0
Sinusitis（副鼻腔炎）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	0	1 (3.3)	0

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred, or worsened after the Week 12 dose of drug.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
7 mg qd crossover = Placebo→baricitinib 7 mg, 10 mg qd crossoverr = Placebo→baricitinib 10 mg.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 31, Table 14.4.1.2.3）

表 2.7.6.3.3-10. 投与 12 週時から投与 24 週時までに全体で 2 例以上に発現した
治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（JADC 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=115)	Treatment Group				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	20 (17.4)	2 (14.3)	2 (13.3)	2 (6.9)	7 (23.3)	7 (25.9)
Anemia（貧血）	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (7.4)
Herpes zoster（帯状疱疹）	2 (1.7)	0	0	0	2 (6.7)	0
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	1 (3.4)	0	0
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	2 (1.7)	1 (7.1)	0	0	1 (3.3)	0
Alopecia（脱毛症）	2 (1.7)	0	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0
Pruritus（そう痒症）	2 (1.7)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.7)
Rash（発疹）	2 (1.7)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.7)

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred, or worsened after the Week 12 dose of drug.
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.
7 mg qd crossover = Placebo→baricitinib 7 mg, 10 mg qd crossoverr = Placebo→baricitinib 10 mg.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 34）

2.7.6.3.3.2.6.2.3 投与 24 週時以降（追跡調査期間）

投与 24 週時以降に全体で 2 例以上に発現した有害事象及びすべて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を表 2.7.6.3.3-11 及び表 2.7.6.3.3-12 に示す。

有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 17.2%（5/29 例）、7 mg 投与群 30.0%（9/30 例）、10 mg 投与群 18.5%（5/27 例）、プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 28.6%（4/14 例）、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 13.3%（2/15 例）であった。全体で 2 例以上に発現した有害事象は、関節リウマチ［3.5%（4/115 例）］、尿路感染［2.6%（3/115 例）］、背部痛及び発疹［各 1.7%（2/115 例）］であった。

重症度が高度の有害事象は、プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群で 1 例（歯痛）、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群で 1 例（脳血管発作）、baricitinib 7 mg 投与群で 1 例（関節リウマチ）に発現し、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群で発現した脳血管発作は重篤と判断された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 3.4%（1/29 例）、7 mg 投与群 3.3%（1/30 例）、10 mg 投与群 3.7%（1/27 例）、プラセボ→baricitinib 7 mg 投与群 14.3%（2/14 例）、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群 6.7%（1/15 例）であった。

表 2.7.6.3.3-11. 投与 24 週時以降に全体で 2 例以上に発現した有害事象の発現例数及び割合（JADC 試験）

MedDRA Preferred Term	Total (N=115)	Treatment Group				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	25 (21.7)	4 (28.6)	2 (13.3)	5 (17.2)	9 (30.0)	5 (18.5)
Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	4 (3.5)	0	0	1 (3.4)	2 (6.7)	1 (3.7)
Urinary tract infection（尿路感染）	3 (2.6)	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.7)
Back pain（背部痛）	2 (1.7)	0	1 (6.7)	1 (3.4)	0	0
Rash（発疹）	2 (1.7)	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	0

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred, or worsened after the Week 12 dose of drug.
Note 2: Subjects are counted no more than once under each organ class/preferred term.
7 mg qd crossover = Placebo→baricitinib 7 mg, 10 mg qd crossoverr = Placebo→baricitinib 10 mg.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 32, Table 14.4.1.2.4）

表 2.7.6.3.3-12. 投与 24 週以降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（JADC 試験）

MedDRA Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Total (N=115)	Treatment Group				
		7 mg qd crossover (N=14)	10 mg qd crossover (N=15)	4 mg qd (N=29)	7 mg qd (N=30)	10 mg qd (N=27)
Number (%) of Subjects With Any Adverse Events	6 (5.2)	2 (14.3)	1 (6.7)	1 (3.4)	1 (3.3)	1 (3.7)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	4 (3.5)	1 (7.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.7)
Influenza（インフルエンザ）	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Sinusitis（副鼻腔炎）	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth infection（歯感染）	1 (0.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	1 (0.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）	1 (0.9)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus（そう痒症）	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note 1: Treatment-Emergent Adverse Events are those that either newly occurred, or worsened after the Week 12 dose of drug.
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.
7 mg qd crossover = Placebo→baricitinib 7 mg, 10 mg qd crossoverr = Placebo→baricitinib 10 mg.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
Reference: Listing 16.2.7.1.1
（JADC CSR Table 14.4.1.4.4）

2.7.6.3.3.2.6.2.4 帯状疱疹

感染に関連する有害事象の発現割合は、帯状疱疹を除き、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であったが、帯状疱疹については、投与 12 週時までに baricitinib 4 mg 投与群及び 10 mg 投与群で各 1 例（重症度は 4 mg 投与群：軽度、10 mg 投与群：中等度）、投与 12 週時から 24 週時までに 7 mg 投与群で 3 例（いずれも重症度は中等度）に、投与 24 週時以降に 7 mg 投与群で 1 例（重症度は中等度）に発現した。このうち、投与 12 週

時までに発現した baricitinib 4 mg 投与群及び 10 mg 投与群の各 1 例は、帯状疱疹により治験薬投与を中止した。なお、試験期間中に発現した帯状疱疹はいずれも重篤とは判断されなかった。帯状疱疹が発現した被験者での薬物動態について検討した結果、AUC の推定値は、いずれの投与量でも帯状疱疹が発現しなかった被験者の AUC の範囲内に含まれた。帯状疱疹の発現割合について、プラセボ投与群と baricitinib 投与群の間に差が認められたが、帯状疱疹は抗ウイルス療法により回復し、合併症もなく、持続期間も想定される期間内であった。最終的に、治験薬投与期間中に帯状疱疹が発現した 5 例中 2 例が治験薬投与を中止し、3 例が治験薬投与を完了した。

2.7.6.3.3.2.6.3 死亡及びその他重篤な有害事象

投与開始から投与 12 週時までに発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.3-13 に示す。

試験期間中に死亡例はいなかった。

投与開始から投与 12 週時までに、重篤な有害事象は、baricitinib 7 mg 投与群の 1 例に 2 件（びらん性食道炎及び血栓性静脈炎）発現した。また、投与 12 週時から投与 24 週時までに、同一被験者で、重篤な有害事象が 1 件（マロリー・ワイス症候群）発現した。当該被験者には、消化管出血の既往があり、過去に消化管手術を受けていた。また、症状をコントロールするため、プロトンポンプ阻害薬 2 剤及び H2 拮抗薬を併用していた。治験担当医師により、これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係は、びらん性食道炎は関連あるかもしれない、血栓性静脈炎はおそらく関連なし、マロリー・ワイス症候群は関連なしと判断された。投与開始から投与 24 週時までに、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与 24 週から投与 28 週時までに、プラセボ→baricitinib 10 mg 投与群の 1 例で、重篤な有害事象が 1 件（脳血管発作）発現した。2 型糖尿病、睡眠障害、下肢静止不能症候群及びうつ病などを合併しており、これらに対する治療薬を併用していた。当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.6.3.3-13. 投与開始から投与 12 週時までに発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合（JADC 試験）

MedDRA Organ Class Preferred Term	Treatment Group				
	Total (N=125)	Placebo (N=31)	4 mg qd (N=31)	7 mg qd (N=32)	10 mg qd (N=31)
	Number (%) of subjects				
Any serious adverse event	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0
Gastrointestinal Disorders（胃腸障害）	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0
Erosive oesophagitis（びらん性食道炎）	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0
Vascular Disorders（血管障害）	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0
Thrombophlebitis（血栓性静脈炎）	1 (0.8)	0	0	1 (3.1)	0

A subject may have had more than 1 serious adverse event.
MedDRA (version 12) organ class and MedDRA (version 11) preferred term were used for summarization of adverse events.
（JADC CSR Table 35）

2.7.6.3.3.2.6.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.3.3-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 例に発現した。

2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、関節リウマチ及び帯状疱疹であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、baricitinib 4 mg 投与群及び 7 mg 投与群（各 2 例）と比べて、10 mg 投与群（5 例）で多く発現した。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象について、投与 12 週時から投与 24 週時までの発現例数（3 例）と比べて、投与開始から投与 12 週時までの発現例数（6 例）が多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、重篤な有害事象と判断されたものはなかった。

表 2.7.6.3.3-14. 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧（JADC 試験）

Subject	MedDRA Preferred Term	Time interval	Treatment Group	Severity (causality)
[redacted]	Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	0-12 weeks	10 mg qd crossover	Severe (unrelated)
[redacted]	Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	12-24 weeks	4 mg qd	Moderate (unrelated)
[redacted]	Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0-12 weeks	10 mg qd	Moderate (probable)
[redacted]	Carbuncle（癰）	12-24 weeks	10 mg qd	Severe (possible)
[redacted]	Cellulitis（蜂巣炎）	12-24 weeks	10 mg qd	Severe (possible)
[redacted]	Subcutaneous abscess（皮下組織膿瘍）	12-24 weeks	10 mg qd	Severe (possible)
[redacted]	Nausea（悪心）	0-12 weeks	7 mg qd	Moderate (probable)
[redacted]	Herpes zoster（帯状疱疹）	0-12 weeks	10 mg qd	Moderate (possible)
[redacted]	Herpes zoster（帯状疱疹）	0-12 weeks	4 mg qd	Mild (probable)
[redacted]	Hemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）	0-12 weeks	10 mg qd	Moderate (definite)
[redacted]	Anemia（貧血）	12-24 weeks	7 mg qd	Moderate (unrelated)

MedDRA version 11.0.
（JADC CSR Table 36）

2.7.6.3.3.2.6.5 臨床検査値

2.7.6.3.3.2.6.5.1 血液学的検査

投与開始から投与 12 週時：

投与 12 週時までの血液学的検査項目の平均値を表 2.7.6.3.3-15 に示す。

ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数（いずれも平均値、以下同様）は、いずれの baricitinib 投与群でも 12 週間を通してベースラインと比べて減少した。網状赤血球数は、いずれの baricitinib 投与群でも、ベースラインと比べて投与 2 週時に減少し、その後投与 12 週時までにベースライン値まで回復した。血小板数はいずれの baricitinib 投与群でもベースラインと比べて増加した。好中球数は、いずれの baricitinib 投与群でも投与 2 及び 4 週時に減少したが、臨床的に重要な減少ではなかった。リンパ球数は、いずれの baricitinib 投与群でも、ベースラインと比べて投与 2 及び 4 週時に増加し、投与 12 週時まで持続した。好酸球数は、ベースラインと比べて投与 12 週時までに baricitinib 4 mg 投与群及び 7 mg 投与群と比べて 10 mg 投与群で大きく減少した。

投与 12 週時から投与 28 週時（追跡調査期）：

投与 12 週時から投与 28 週時までの血液学的検査項目の平均値を表 2.7.6.3.3-16 に示す。

ヘマトクリット及びヘモグロビン（いずれも平均値、以下同様）は、ベースラインと比べて投与 14 週時から投与 20 週時まで減少し、投与 24 及び 28 週時にベースライン値付近まで回復した。網状赤血球数は、ベースラインと比べて投与 14 及び 16 週時にベースラインから増加し、投与 24 週時に減少し、その後いずれの投与群でも増加した。赤血球数は、いずれの投与群でもベースラインと比べて投与 14 週時から投与 24 週時まで減少したが、baticitinib 7 mg 投与群及び 10 mg 投与群では、投与 28 週時に増加した。好中球数は、いずれの投与群でもベースラインと比べて投与 14 週時から投与 24 週時まで減少したが、投与 28 週時には基準値付近まで回復した。リンパ球数は、ベースラインと比べて baricitinib 4 mg 投与群及び 7 mg 投与群では投与 14 週時に、10 mg 投与群では投与 16 週時に増加したが、いずれの投与群も投与 24 週時までにベースライン値まで減少し、投与 28 週時にはベースライン値より減少した。好酸球数は、いずれの投与群でもベースラインと比べて投与 14 週時から投与 24 週時まで減少したが、投与 28 週時にはベースライン値より増加した。血小板数は、いずれの投与群でもベースラインと比べて投与 24 週時まで増加したが、投与 28 週時にベースライン値まで回復した。

表 2.7.6.3.3-15. 投与 12 週時までの血液学的検査項目の平均値（JADC 試験）

Parameter	Placebo	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Hematocrit (proportion of 1)				
Mean baseline (± SD)	0.4015 (0.034)	0.3796 (0.033)	0.3930 (0.043)	0.4083 (0.041)
Week 2	0.3997 (0.045)	0.3768 (0.034)	0.3974 (0.038)	0.4008 (0.038)
Week 4	0.4016 (0.036)	0.3750 (0.034)	0.3855 (0.038)	0.3892 (0.041)
Week 8	0.3996 (0.042)	0.3706 (0.040)	0.3749 (0.034)	0.3674 (0.045)
Week 12	0.4005 (0.035)	0.3663 (0.035)	0.3722 (0.042)	0.3650 (0.044)
Hemoglobin (g/L)				
Mean baseline (± SD)	132.9 (12.91)	125.0 (12.13)	129.1 (15.35)	134.4 (13.01)
Week 2	130.7 (15.95)	124.5 (12.81)	130.7 (13.43)	132.7 (12.67)
Week 4	132.9 (13.04)	124.1 (12.53)	127.1 (13.27)	130.0 (13.14)
Week 8	132.8 (14.39)	124.0 (13.49)	124.9 (12.76)	123.0 (14.41)
Week 12	133.3 (13.50)	122.8 (12.52)	124.6 (14.38)	122.7 (14.54)
Reticulocytes, absolute (x10^9/L)				
Mean baseline (± SD)	66.44 (23.904)	65.18 (22.449)	66.57 (23.401)	64.30 (28.032)
Week 2	68.08 (21.333)	47.29 (23.986)	44.72 (19.685)	33.29 (18.200)
Week 4	67.89 (21.925)	50.08 (22.293)	53.72 (22.501)	44.76 (22.249)
Week 8	71.03 (20.632)	64.33 (22.029)	60.91 (29.219)	60.13 (23.225)
Week 12	70.85 (24.705)	68.02 (21.345)	69.91 (32.163)	66.56 (30.406)
Red blood cell count (TI/L)				
Mean baseline (± SD)	4.30 (0.380)	4.11 (0.377)	4.21 (0.418)	4.35 (0.484)
Week 2	4.25 (0.471)	4.07 (0.403)	4.26 (0.387)	4.29 (0.467)
Week 4	4.29 (0.394)	4.05 (0.434)	4.16 (0.402)	4.19 (0.478)
Week 8	4.29 (0.443)	3.95 (0.452)	4.04 (0.386)	3.94 (0.523)
Week 12	4.32 (0.400)	3.93 (0.451)	4.00 (0.448)	3.85 (0.569)

Parameter	Placebo	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Neutrophils, absolute (Gi/L)				
Mean baseline (± SD)	4.831 (1.818)	4.817 (2.213)	5.357 (2.194)	4.557 (1.736)
Week 2	5.409 (2.147)	3.990 (1.821)	4.820 (2.987)	3.747 (1.670)
Week 4	5.3255 (2.557)	3.876 (1.533)	4.504 (2.177)	3.499 (2.039)
Week 8	5.195 (1.596)	4.339 (1.826)	4.197 (1.969)	4.010 (2.293)
Week 12	5.449 (1.938)	4.769 (2.129)	4.641 (2.320)	4.544 (2.242)
Lymphocytes, absolute (Gi/L)				
Mean baseline (± SD)	2.093 (0.727)	1.849 (0.971)	1.774 (0.516)	1.723 (0.858)
Week 2	1.933 (0.713)	2.163 (0.964)	1.921 (0.588)	1.823 (0.893)
Week 4	1.986 (0.695)	2.023 (0.850)	2.022 (0.733)	1.946 (0.785)
Week 8	1.942 (0.706)	2.056 (0.862)	1.955 (0.711)	1.788 (0.763)
Week 12	2.000 (0.767)	2.237 (1.052)	1.996 (0.674)	1.876 (1.007)
Eosinophils, absolute (Gi/L)				
Mean baseline (± SD)	0.229 (0.015)	0.147 (0.081)	0.163 (0.107)	0.217 (0.148)
Week 2	0.224 (0.139)	0.127 (0.065)	0.130 (0.098)	0.129 (0.114)
Week 4	0.216 (0.120)	0.127 (0.084)	0.155 (0.206)	0.112 (0.096)
Week 8	0.229 (0.151)	0.113 (0.063)	0.114 (0.131)	0.100 (0.128)
Week 12	0.207 (0.121)	0.108 (0.070)	0.105 ((0.073)	0.096 (0.078)
Platelet count (Gi/L)				
Mean baseline (± SD)	259.1 (61.98)	277.5 (63.40)	287.0 (78.72)	250.8 (59.92)
Week 2	267.8 (74.35)	321.6 (78.57)	342.6 (98.08)	298.3 (88.74)
Week 4	280.0 (67.59)	275.6 (66.91)	302.2 (75.88)	257.4 (61.95)
Week 8	274.3 (72.47)	306.5 (73.47)	328.2 (71.64)	311.7 (64.26)
Week 12	268.1 (61.89)	322.2 (80.99)	331.1 (89.61)	324.0 (77.43)

SD=standard deviation
SD values were rounded if carried to 4 or 5 decimal places.

（JADC CSR Table 39）

表 2.7.6.3.3-16. 投与 12 週時から投与 28 週時までの血液学的検査項目の平均値
（JADC 試験）

Parameter	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Hematocrit (proportion of 1)			
Week 14 (± SD)	0.3636 (0.037)	0.3609 (0.035)	0.3494 (0.048)
Week 16	0.3621 (0.041)	0.3621 (0.042)	0.3560 (0.041)
Week 20	0.3632 (0.038)	0.3579 (0.041)	0.3617 (0.043)
Week 24	0.3678 (0.040)	0.3717 (0.040)	0.3662 (0.042)
Week 28	0.3681 (0.039)	0.3753 (0.039)	0.3817 (0.035)
Hemoglobin (g/L)			
Week 14	122.1 (13.05)	121.0 (11.93)	118.0 (16.39)
Week 16	122.1 (13.83)	121.5 (14.33)	120.0 (13.84)
Week 20	122.3 (13.19)	120.7 (13.85)	121.3 (14.13)
Week 24	124.2 (13.20)	124.6 (14.64)	123.5 (14.48)
Week 28	122.8 (12.58)	125.4 (13.75)	126.3 (12.58)
Reticulocytes, absolute ($x10^9$/L)			
Week 14	70.04 (27.609)	70.04 (27.609)	75.40 (25.126)
Week 16	73.83 (25.888)	73.83 (25.888)	70.29 (28.016)
Week 20	74.10 (24.057)	74.10 (24.057)	65.92 (22.202)
Week 24	62.48 (24.605)	62.48 (24.605)	58.09 (18.618)
Week 28	74.42 (26.648)	74.42 (26.648)	82.98 (22.924)
Red blood cell count (TI/L)			
Week 14	3.86 (0.549)	3.86 (0.407)	3.63 (0.584)
Week 16	3.82 (0.536)	3.86 (0.449)	3.71 (0.560)
Week 20	3.79 (0.498)	3.78 (0.461)	3.68 (0.524)
Week 24	3.86 (0.541)	3.90 (0.407)	3.75 (0.552)
Week 28	3.82 (0.412)	3.95 (0.394)	3.92 (0.476)
Neutrophils, absolute (Gi/L)			
Week 14	4.371 (1.754)	4.468 (1.896)	4.382 (1.805)
Week 16	4.438 (1.811)	4.431 (1.749)	4.114 (1.746)
Week 20	4.270 (1.820)	3.879 (1.831)	3.800 (1.458)
Week 24	4.298 (1.731)	4.574 (1.151)	3.668 (1.799)
Week 28	4.810 (2.235)	5.182 (1.797)	4.269 (1.766)
Lymphocytes, absolute (Gi/L)			
Week 14	2.018 (1.087)	2.028 (0.920)	1.741 (0.773)
Week 16	1.943 (0.964)	1.887 (0.703)	1.964 (0.820)
Week 20	1.804 (0.891)	1.965 (0.963)	1.882 (0.776)
Week 24	1.763 (0.685)	1.786 (0.830)	1.871 (0.831)
Week 28	1.568 (0.574)	1.569 (0.579)	1.618 (0.698)
Parameter	**4 mg qd**	**7 mg qd**	**10 mg qd**
Eosinophils, absolute (Gi/L)			
Week 14	0.099 (0.072)	0.131 (0.104)	0.099 (0.091)
Week 16	0.090 (0.055)	0.129 (0.089)	0.086 (0.078)
Week 20	0.115 (0.057)	0.107 (0.083)	0.098 (0.060)
Week 24	0.094 (0.056)	0.111 (0.082)	0.093 (0.0560)
Week 28	0.158 (0.110)	0.184 (0.123)	0.224 (0.173)
Platelet count (Gi/L)			
Week 14	314.4 (89.97)	343.9 (73.51)	352.6 (71.16)
Week 16	307.7 (75.67)	340.3 (70.47)	329.1 (95.58)
Week 20	304.2 (79.73)	323.9 (72.84)	317.0 (90.08)
Week 24	297.4 (78.43)	320.4 (78.36)	307.7 (74.58)
Week 28	277.0 (66.38)	282.9 (61.54)	257.8 (68.38)

SD=standard deviation
SD values were rounded if carried to 4 or 5 decimal places.
（JADC CSR Table 40）

ヘモグロビン（平均値）は、ベースラインからの用量依存的に減少し、投与 12 週時のベースラインからの変化量（g/L）は、baricitinib 4 mg 投与群で−2.4、7 mg 投与群で−4.9、10 mg 投与群で−11.1 であった。また、貧血（もしくはヘモグロビン減少）も同様に用量依存的に発現し、投与 12 週までに baricitinib 10 mg 投与群で 1 例（3.2%）、投与 12 週から 24 週までに baricitinib 7 mg 投与群で 1 例（3.3%）、10 mg 投与群で 3 例（11.1%）認められた。

2.7.6.3.3.2.6.5.2 血液生化学検査

投与 12 週時までの血液生化学検査項目の平均値を表 2.7.6.3.3-17 に示す。投与 12 週時から投与 28 週時までの血液生化学項目の平均値を表 2.7.6.3.3-18 に示す。

ALT、AST、LDH、BUN 及びクレアチニンの平均値について、いずれの baricitinib 投与群でもベースラインからの増加が認められたが、基準値範囲内での変化であった。これらの肝及び腎機能パラメータは追跡調査時には減少した。肝及び腎疾患の徴候は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-17. 投与 12 週時までの血液生化学検査項目の平均値（JADC 試験）

Parameter	Placebo	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)				
Mean baseline (± SD)	22.4 (16.53)	18.2 (8.89)	20.8 (20.22)	19.4 (8.65)
Week 2	25.8 (17.37)	18.7 (6.71)	21.5 (13.74)	24.9 (12.05)
Week 4	21.2 (12.09)	20.9 (8.89)	20.7 (9.43)	27.9 (16.59)
Week 8	21.8 (13.37)	22.1 (10.73)	32.9 (50.95)	25.6 (19.41)
Week 12	19.2 (9.57)	20.9 (8.17)	22.8 (13.25)	24.5 (12.34)
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)				
Mean baseline (± SD)	21.1 (8.40)	20.8 (7.43)	21.4 (14.42)	20.8 (6.07)
Week 2	23.2 (10.17)	23.0 (8.84)	23.9 (8.74)	26.5 (7.59)
Week 4	20.3 (7.03)	24.3 (9.88)	22.5 (5.15)	28.9 (10.10)
Week 8	20.8 (7.52)	24.6 (8.61)	27.3 (14.44)	25.3 (10.57)
Week 12	19.8 (5.67)	24.3 (9.63)	23.9 (7.06)	26.9 (7.14)
Alkaline phosphatase (U/L)				
Mean baseline (± SD)	87.3 (24.91)	81.5 (28.90)	92.1 (25.72)	76.8 (19.86)
Week 2	88.7 (25.16)	75.7 (23.54)	87.0 (24.14)	77.6 (20.98)
Week 4	88.9 (26.85)	72.7 (23.80)	83.7 (23.17)	76.4 (20.15)
Week 8	89.4 (24.52)	73.4 (24.81)	86.1 (33.28)	72.8 (19.56)
Week 12	91.2 (24.73)	73.2 (23.77)	83.1 (26.25)	68.4 (18.48)
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)				
Mean baseline (± SD)	167.5 (31.17)	171.4 (27.01)	166.1 (33.36)	171.5 (38.64)
Week 2	177.3 (31.82)	191.5 (36.10)	191.9 (35.09)	203.6 (39.99)
Week 4	169.2 (32.05)	193.4 (37.39)	196.0 (38.09)	216.6 (51.12)
Week 8	170.2 (31.18)	204.9 (37.55)	202.6 (45.34)	225.4 (54.70)
Week 12	164.2 (23.33)	205.0 (36.61)	208.8 (35.78)	224.0 (52.21)
Blood urea nitrogen (BUN) (mmol/L)				
Mean baseline (± SD)	5.91 (1.938)	5.38 (1.698)	5.38 (1.454)	5.35 (1.688)
Week 2	5.58 (1.472)	5.84 (1.765)	6.03 (2.087)	6.31 (2.165)
Week 4	5.55 (1.544)	5.68 (1.663)	5.52 (1.689)	6.20 (2.174)
Week 8	5.22 (1.989)	5.72 (1.827)	5.56 (1.941)	5.89 (1.934)
Week 12	5.37 (1.949)	5.60 (1.765)	5.40 (1.775)	5.77 (1.603)
Creatinine (µmol/L)				
Mean baseline (± SD)	74.8 (16.10)	70.5 (12.51)	70.7 (24.44)	76.7 (16.89)
Week 2	74.6 (12.50)	75.6 (12.23)	74.3 (15.08)	80.6 (17.28)
Week 4	73.6 (10.28)	75.2 (14.27)	74.1 (13.63)	84.0 (18.69)
Week 8	76.7 (13.95)	76.0 (12.45)	74.2 (16.02)	80.6 (18.11)
Week 12	76.7 (22.47)	75.3 (13.40)	73.7 (14.68)	81.5 (15.65)
Uric Acid (µmol/L)				
Mean baseline (± SD)	338.2 (77.97)	323.6 (95.08)	303.3 (79.46)	294.9 (77.77)
Week 2	335.4 (86.69)	320.7 (91.03)	295.8 (73.53)	283.8 (71.82)
Week 4	332.4 (99.11)	310.2 (82.10)	296.2 (73.24)	287.4 (72.54)
Week 8	330.1 (86.46)	307.8 (81.64)	304.7 (96.46)	261.4 (70.51)
Week 12	336.4 (95.92)	308.8 (78.29)	304.3 (92.34)	281.9 (80.61)
Parameter	**Placebo**	**4 mg qd**	**7 mg qd**	**10 mg qd**
Iron (µmol/L)				
Mean baseline (± SD)	15.9 (7.74)	11.9 (5.66)	14.3 (7.67)	14.6 (6.04)
Week 2	14.9 (6.43)	17.8 (7.32)	19.7 (7.53)	24.0 (6.93)
Week 4	13.8 (6.43)	18.4 (8.15)	17.8 (8.60)	23.8 (7.50)
Week 8	14.1 (5.58)	19.6 (7.12)	19.8 (8.50)	17.5 (6.46)
Week 12	13.3 (4.63)	17.1 (9.14)	18.5 (8.35)	18.9 (6.26)

SD=standard deviation

（JADC CSR Table 43）

表 2.7.6.3.3-18. 投与 12 週時から投与 28 週時までの血液生化学検査項目の平均値
（JADC 試験）

Parameter	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)			
Week 14 Mean (± SD)	24.3 (18.60)	24.7 (14.06)	27.0 (14.19)
Week 16	22.1 (8.49)	22.8 (9.27)	26.5 (12.67)
Week 20	23.9 (10.96)	21.5 (9.84)	26.8 (14.08)
Week 24	23.3 (11.73)	22.0 (10.97)	27.6 (13.11)
Week 28	20.0 (12.14)	22.3 (13.17)	23.8 (12.94)
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)			
Week 14	25.5 (10.92)	26.1 (9.55)	28.2 (8.67)
Week 16	26.2 (9.42)	24.6 (5.56)	29.0 (8.78)
Week 20	26.0 (10.03)	24.3 (6.15)	29.4 (8.63)
Week 24	26.7 (12.14)	25.6 (6.21)	29.7 (8.99)
Week 28	22.6 (8.20)	22.9 (6.41)	25.8 (9.17)
Parameter	**4 mg qd**	**7 mg qd**	**10 mg qd**
Alkaline phosphatase (U/L)			
Week 14	71.4 (21.65)	85.9 (32.05)	68.4 (21.56)
Week 16	69.3 (22.25)	83.4 (26.17)	66.8 (21.01)
Week 20	67.5 (21.75)	81.1 (24.62)	63.3 (17.32)
Week 24	69.1 (22.53)	81.3 (25.87)	61.0 (16.53)
Week 28	78.7 (29.58)	89.8 (28.98)	74.4 (17.20)
Lactate dehydrogenase (LDH) (I/U)			
Week 14	199.6 (38.57)	210.3 (41.93)	237.7 (58.15)
Week 16	208.7 (36.85)	205.0 (37.99)	226.2 (46.96)
Week 20	205.8 (40.06)	203.4 (34.70)	233.2 (60.10)
Week 24	208.6 (43.26)	214.0 (36.76)	236.6 (65.15)
Week 28	177.2 (32.42)	189.4 (28.62)	196.6 (47.19)
Blood urea nitrogen (BUN) (mmol/L)			
Week 14	5.93 (1.908)	5.82 (1.990)	5.78 (1.364)
Week 16	5.44 (1.886)	5.58 (1.696)	5.93 (1.846)
Week 20	5.36 (1.873)	5.77 (2.129)	5.79 (1.621)
Week 24	5.23 (1.469)	5.90 (2.366)	5.85 (1.912)
Week 28	5.39 (2.159)	5.27 (1.921)	5.40 (1.884)
Creatinine (µmol/L)			
Week 14	74.7 (13.12)	75.6 (14.89)	81.3 (16.24)
Week 16	75.6 (17.07)	73.2 (15.12)	81.8 (16.89)
Week 20	71.5 (12.97)	73.0 (17.77)	78.8 (17.74)
Week 24	70.9 (12.31)	72.2 (17.89)	79.4 (19.57)
Week 28	67.5 (9.53)	67.1 (15.26)	75.7 (21.54)
Uric Acid (µmol/L)			
Week 14	300.2 (74.56)	303.9 (86.98)	277.9 (71.31)
Week 16	301.2 (76.55)	289.0 (80.27)	274.7 (65.96)
Week 20	294.0 (86.34)	303.7 (79.76)	265.0 (70.73)
Week 24	293.0 (72.96)	305.8 (90.30)	268.2 (69.59)
Week 28	303.9 (90.38)	308.0 (89.51)	288.5 (81.62)
Iron (µmol/L)			
Week 14	18.3 (7.74)	20.9 (9.90)	22.3 (9.83)
Week 16	19.1 (7.87)	17.1 (7.07)	19.7 (6.72)
Week 20	17.8 (7.12)	16.9 (7.28)	19.9 (4.78)
Week 24	17.3 (10.94)	16.9 (7.63)	20.2 (5.49)
Week 28	12.0 (5.69)	11.2 (5.24)	13.3 (5.24)

SD=standard deviation

（JADC CSR Table 44）

2.7.6.3.3.2.6.5.3 脂質

投与 0 週時から投与 12 週時までに、いずれの baricitinib 投与群でも HDL コレステロール及び LDL コレステロール（平均値）は、ベースラインから増加した。HDL コレステロールの変化量（平均値）は、プラセボ投与群で 0.02 mmol/L、baricitinib 4 mg 投与群で 0.22 mmol/L、7 mg 投与群で 0.20 mmol/L、10 mg 投与群で 0.36 mmol/L であった。LDL コレステロールの変化量（平均値）は、プラセボ投与群で 0.03 mmol/L、baricitinib 4 mg 投与群で 0.17 mmol/L、7 mg 投与群で 0.60 mmol/L、10 mg 投与群で 0.37 mmol/L であった。HDL コレステロール／LDL コレステロール比は、10 mg 投与群で投与 12 週時にベースラインから上昇した。

投与 24 週時に、いずれの baricitinib 投与群でも HDL コレステロール及び LDL コレステロール（平均値）がベースラインから増加した。HDL コレステロールの変化量（平均値）は、baricitinib 4 mg 投与群で 0.25 mmol/L、7 mg 投与群で 0.19 mmol/L、10 mg 投与群で 0.46 mmol/L であった。LDL コレステロールの変化量（平均値）は、baricitinib 4 mg 投与群で 0.15 mmol/L、7 mg 投与群で 0.36 mmol/L、10 mg 投与群で 0.14 mmol/L であった。HDL コレステロール／LDL コレステロール比は、10 mg 投与群で投与 24 週時にベースラインから上昇した。

2.7.6.3.3.2.6.6 バイタルサイン

投与 12 週時までの収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数（平均値又は中央値）は、基準値範囲内であった。また、投与 12 週時から投与 24 週時までも、同様に基準値範囲内であった。

2.7.6.3.3.2.6.7 心電図

投与 12 週時までの QRS 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔、PR 間隔及び心拍数（平均値又は中央値）は、基準値範囲内であった。投与 12 週時から投与 24 週時までも同様の結果であった。QTcF 間隔が 450 msec 以上又はベースラインから 30 msec 以上延長した被験者が各投与群で数例認められたが（表 2.7.6.3.3-19）、用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-19. QTcF 間隔が 450 msec 以上又はベースラインから 30 msec 以上延長した被験者数（JADC 試験）

Visit	Placebo	4 mg qd	7 mg qd	10 mg qd
Baseline	1	1	2	1
Week 2	0	2	0	0
Week 12	1	2	1	0
Week 14	NA	3	2	0
Week 24	NA	2	2	0
Week 28	NA	2	0	0

（JADC CSR Table 46）

2.7.6.3.3.3 結論

本試験の結果、生物学的製剤を含む DMARDs に対して効果不十分の被験者において、baricitinib の 1 日 1 回投与により、プラセボ対照期間である投与開始から投与 12 週時において、良好な忍容性が認められ、baricitinib 7 mg 投与群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い ACR20 改善率を示した。また、継続投与期間である投与 12 週時から投与 24 週時においても、忍容性及び効果の持続が認められた。

Baricitinib 投与では、概して良好な忍容性が確認され、プラセボ対照期間で多く発現した有害事象の発現割合は baricitinib 投与群とプラセボ投与群で同程度であり、有害事象の重症度は大多数が軽度又は中等度であった。帯状疱疹の発現件数にはばらつきがみられ、治験薬投与期間中に baricitinib 投与群 5 例（4 mg 及び 10 mg 投与群で各 1 例、7 mg 投与群で 3 例）に発現し、そのうち 2 例が治験薬の投与中止となった。Baricitinib 10 mg 投与群では有害事象による試験中止例が多かった。ヘモグロビン（平均値）は、ベースラインからの用量依存的な減少が認められ（約 2%～8%）、その程度は投与 12 週時と投与 24 週時で同程度であった。この結果は、baricitinib 10 mg 投与群でより顕著であった。HDL コレステロール及び LDL コレステロールは増加し、HDL コレステロール／LDL コレステロール比の改善傾向が認められた。

主要な有効性解析結果では、統計学的に有意な結果が得られなかった。最小投与量である baricitinib 4 mg で想定外の有効性が得られたことが、Cochran-Armitage の傾向検定に影響を及ぼした。CRP は投与後速やかに減少し、投与 24 週時でも減少した。

以上より、最小投与量である 4 mg で有効性が認められ、最大投与量である 10 mg で有害事象が最も多かったことを考慮すると、より低用量を含む投与量範囲での有効性及び安全性評価が必要と考えられた。

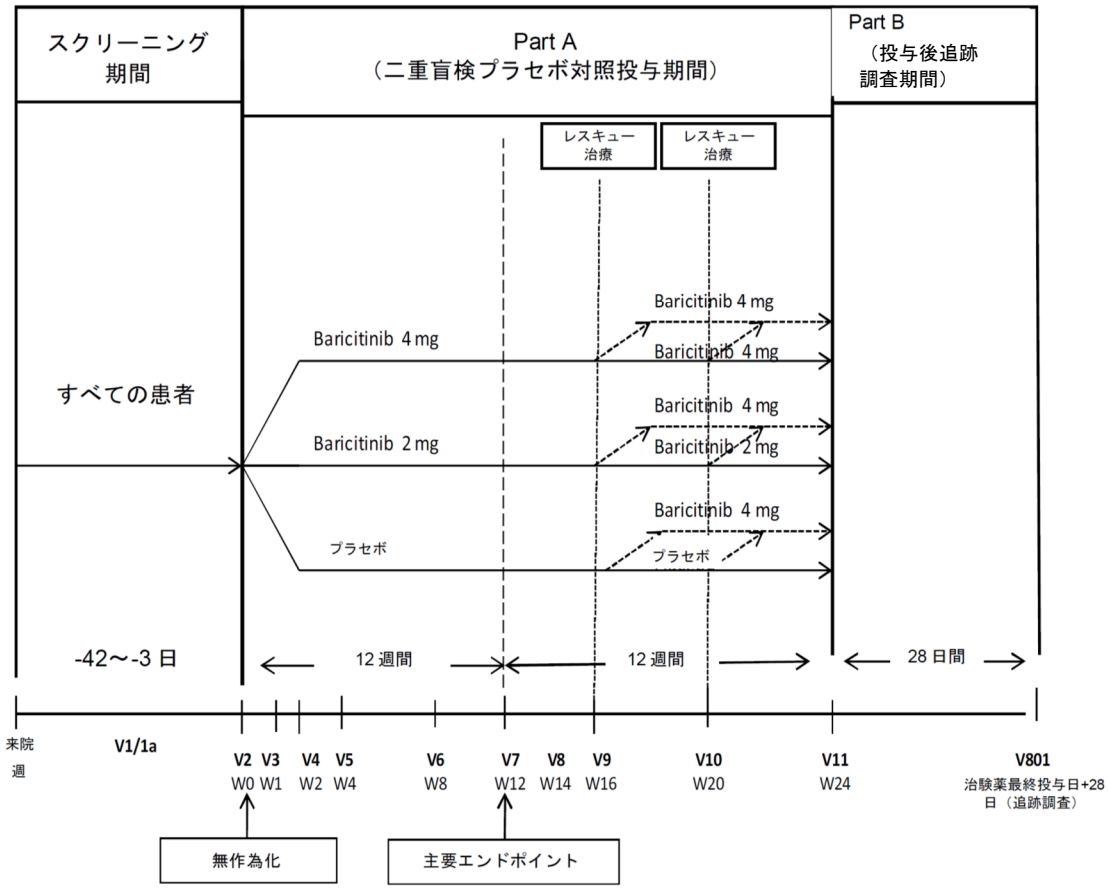
2.7.6.3.4 I4V-MC-JADW 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項）

2.7.6.3.4.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	腫瘍壊死因子阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	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）
試験実施期間	2013 年 1 月 23 日～2014 年 9 月 2 日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drugs：cDMARD）による治療が継続されているにもかかわらず腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ（rheumatoid arthritis ：RA）患者を対象として、投与12週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）をプラセボと比較して、baricitinib 4 mg 1日1回投与の優越性を検証する。 副次目的： 主な副次目的は、以下のとおりである。なお、主な副次目的は主要目的が達成された際に、gatekeeping法を用いて多重性を調整して評価する。 • 以下の評価に基づき、baricitinib 4 mg 1日1回投与の有効性をプラセボ投与と比較する。 - 健康評価質問票機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index：HAQ-DI）のベースラインから投与12週時までの変化 - 28可動関節数及び高感度C反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）レベルを用いた疾患活動性スコア［Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count（DAS28）-hsCRP］のベースラインから投与12週時までの変化 - 投与12週時にSimplified Disease Activity Index（SDAI）≤3.3を満たした被験者の割合（SDAI寛解率） • 以下の評価に基づき、baricitinib 2 mg 1日1回投与の有効性をプラセボ投与と比較する。 - 投与12週時のACR20改善率 - HAQ-DIのベースラインから投与12週時までの変化 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与12週時までの変化 - 投与12週時のSDAI寛解率 その他の副次目的は、以下のとおりである。 • 以下の評価に基づき、baricitininb 4 mgとプラセボ、baricitininb 2 mgとプラセボを比較する。 - 投与24週時のACR20改善率

	- 投与12及び24週に50%改善基準（ACR50）を達成した被験者の割合（ACR50改善率） - 投与12及び24週に70%改善基準（ACR70）を達成した被験者の割合（ACR70改善率） - ACRコアセットの各項目のベースラインから投与12及び24週時までの変化率 - HAQ-DIのベースラインから投与24週時までの変化 - 投与12及び24週時にHAQ-DIの改善度≥0.22及び≥0.3を満たした被験者の割合 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与24週時までの変化 - 投与12及び24週時にDAS28-hsCRP≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-hsCRP低疾患活動性達成率及びDAS28-hsCRP寛解率） - 28可動関節数及び赤血球沈降速度（Erythrocyte sedimentation rate：ESR）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-ESR）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与12及び24週時にDAS28-ESR≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-ESR低疾患活動性達成率及びDAS28-ESR寛解率） - Clinical Disease Activity Index（CDAI）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与12及び24週時にCDAI≤2.8を満たした被験者の割合（CDAI寛解率） - SDAIのベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与24週時のSDAI寛解率 - 投与12及び24週時にDAS28に基づく欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）反応基準の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合 - 投与12及び24週時に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／EULARの寛解（Booleanに基づく定義）を満たした被験者の割合 - 投与12及び24週時のHybrid ACR（bounded）改善 - 朝の関節のこわばりの持続時間のベースラインから投与24週時までの変化 - 最もひどい疲労［点数評価スケール（Numeric Rating Scale：NRS）］のベースラインから投与24週時までの変化 - 最も強い疼痛（NRS）のベースラインから投与24週時までの変化 - 慢性疾患治療の機能評価疲労スケール（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue：FACIT-fatigue）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票2版アキュート版（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：SF-36v2 Acute）の精神的健康度及び身体的健康度の各スケールのスコア及びサマリースコアのベースラインから投与12及び24週時までの変化 - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L）スコアのベースラインから投与12及び24週時までの変化 • Baricitinibの薬物動態を評価し、被験者内及び被験者間のばらつきの程

	度を検討し、baricitinibの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因を特定する。 • 主要な有効性及び安全性評価項目について、baricitinibの曝露－応答の推移を評価し、これらの有効性又は安全性評価項目に対して影響を及ぼす可能性のある要因を特定する。
試験デザイン	本試験は、外来患者を対象とする、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験であった。RA の徴候及び症状に関する有効性を baricitinib 4 mg 又は 2 mg 1 日 1 回経口投与とプラセボとで比較した。適格例は、1 種類以上の TNF 阻害剤に対して効果が不十分又は忍容性がなく（TNF-IR）、基礎治療として cDMARD を服用している［メトトレキサート（Methotrexate：MTX）の使用の有無は問わない］中等度から重度の活動性を有する RA 患者とした。 合計 525 例の被験者を、baricitinib 4 mg 1 日 1 回（175 例）、baricitinib 2 mg 1 日 1 回（175 例）及びプラセボ（175 例）の 3 つの投与群に 1:1:1 の比で無作為化することとした。全被験者に cDMARD の基礎治療を継続した。Baricitinib 投与群に割り付けられた被験者が、推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義される腎機能障害を有する場合、baricitinib 2 mg 1 日 1 回の投与とした。Baricitinib 投与群に割り付けられなかった被験者には、対応するプラセボを投与した。投与 24 週時の来院後、適格例は別の長期継続投与試験（I4V-MC-JADY 試験）又は本試験の投与後追跡調査期間（Part B）への移行を可能とした。 本試験は 3 つのパートからなった。 ・スクリーニング期間：Visit 2（0 週時）の 3～42 日前 ・Part A：0 週時から投与 24 週時までの二重盲検プラセボ対照投与期間 ・Part B：28 日間の投与後追跡調査期間 試験デザインを図 2.7.6.3.4-1 に示す。



略語：V=来院、W=週。斜めの破線矢印はオプションとしてレスキュー治療を行うことを示している。

図 2.7.6.3.4-1. 試験デザイン（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.9.1.）

被験者数	計画：同意取得 735 例、組入／割付 525 例（baricitinib 4 mg 投与群 175 例、2 mg 投与群 175 例、プラセボ投与群 175 例）、完了 446 例 割付：プラセボ投与群 176 例、baricitinib 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例 投与（1 回以上）：プラセボ投与群 176 例、baricitinib 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例 完了：プラセボ投与群 144 例、baricitinib 2 mg 投与群 157 例、4 mg 投与群 158 例
選択基準（参加基準）	次の基準をすべて満たすと思われる患者に対し、文書同意を取得する。 ［1］18 歳以上の患者 ［2］RA の分類に関する ACR/EULAR 2010 基準（Aletaha et al. 2010）に従い成人発症型の RA と診断された患者 ［3］圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［4］直近のデータ（入手可能であれば）において、C 反応性タンパク（又は hsCRP）が基準値上限の 1 倍以上の患者 ［5］少なくとも 1 種類の生物学的 TNF-α阻害剤（インフリキシマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、エタネルセプト、アダリムマブなど）の承認用

	量の投与を少なくとも 3 ヵ月間受けており、治験担当医師により次のいずれかが判定されている患者。 a. 臨床効果の判定に十分と考えられる用量で、当該国の実地臨床に従ったとき、十分な効果が得られない、又は無効である。 b. そのような治療に忍容でない（この場合、TNF-α阻害剤の投与期間は 3 ヵ月未満でもよい）。 ［6］試験への参加前 12 週間以上、少なくとも 1 種類の cDMARD を日常的に使用しており、その用量が、当該国の実地臨床に従い十分な臨床評価ができると考えられている場合。 ［7］同意文書を読んで理解することができ、同意文書に署名することができる患者
除外基準（参加基準）	次の基準のいずれかに該当する又は該当すると予想される患者は、本試験への参加から除外する。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.4 項を参照する。 ［8］無作為化予定日の 28 日前以内に、RA に対する次のような生物学的製剤が投与された患者（エタネルセプト、anakinra、インフリキシマブ、トシリズマブ、セルトリズマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、アバタセプトなど）、又は無作為化予定日の前 6 ヵ月以内にリツキシマブが投与された患者 ［9］プレドニゾン 10 mg/日（又はこれと同等量）を超える用量のコルチコステロイドを現在投与されている、もしくは試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に一定でない用量のコルチコステロイドを投与されている患者 ［10］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）の投与を開始した（RA の徴候及び症状の治療を目的として NSAIDs を使用している場合）、もしくは一定でない用量の NSAIDs を投与されている患者 ［11］MTX、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジンが現在同時に併用されている、又は cDMARD を 3 種類併用されている患者 ［12］試験への参加前 2 週間に新規の理学療法を開始した患者 ［13］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、コルチコステロイドの筋肉内投与又は静脈内投与を受けた、もしくは試験期間中にコルチコステロイドの非経口投与を要することが予想される患者 ［14］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、3 ヵ所以上の関節にコルチコステロイド又はヒアルロン酸を関節内投与された患者 ［15］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有すると治験担当医師が判断する患者 ［16］RA 以外の全身性炎症疾患（若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、活動性血管炎又は痛風など）であると診断された患者 ［17］フェルティ症候群と診断されている患者 ［18］治験担当医師が治験依頼者と協議した結果、患者に対し許容できないリスクが生じると判断する大手術を試験への参加前 8 週間以内に受けた又は試験期間中に予定されている患者 ［19］試験への参加前 12 週間以内に次のいずれかをきたした患者：心筋梗塞、不安定虚血性心疾患、脳卒中又はニューヨーク心臓協会心機能分類（NYHA 心機能分類）ステージ IV の心不全 ［20］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を

	妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、胃腸、内分泌、血液、神経学又は精神医学的疾患の既往もしくは合併している患者 ［21］寝たきり又は常時車いすを使用するなど、自己管理がほとんど又は全くできない患者 ［22］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法と直近の血清クレアチニンから推定される eGFR が 40 mL/分/1.73 m^2 未満の患者 ［23］直近の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超えるもしくは、直近の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の慢性肝疾患の既往もしくは合併している患者 ［24］リンパ球増殖疾患の既往、リンパ節症又は脾腫などのリンパ球増殖性疾患もしくはリンパ球増殖疾患の可能性を示唆する徴候又は症状を有する患者。活動性の原発性又は再発性悪性疾患を合併する患者。もしくは臨床的に重大な悪性腫瘍が寛解して 5 年未満の患者 ［25］無作為化予定日前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチンを接種する予定又はその必要性がある患者（帯状疱疹ワクチンは除く） ［26］現在又は直近（試験への参加前 30 日未満）に臨床的に重篤なウイルス、細菌、真菌又は寄生虫感染症を発現した患者 ［27］試験への参加前 12 週間以内に症候性の帯状疱疹が見られた患者 ［28］播種性／複発性帯状疱疹（多皮節に波及、眼部帯状疱疹、中枢神経系に波及又は帯状疱疹後神経痛など）の既往がある患者 ［29］免疫低下状態にあり、治験担当医師が試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 ［30］活動性の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往もしくは合併している患者 ［31］活動性結核である家族と接触し、かつ結核に対する適切な予防措置を受けた記録がない患者 ［32］現在又は過去に活動性結核を罹患し、かつ適切な治療を受けた記録がない患者 ［33］試験への参加時点で妊娠中又は授乳中である患者 ［34］妊娠可能な女性で、試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を使用することに同意しない患者 ［35］試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、妊娠可能な女性パートナーとの性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を用いることに同意しない男性患者 ［36］試験への参加前 30 日以内に 500 mL を超える献血をした患者、又は試験期間中に献血の予定がある患者 ［37］試験への参加前 2 年以内に、慢性アルコール中毒、静注薬物乱用、又はその他の不法薬物乱用の既往がある患者 ［38］本試験又は baricitinib を用いる他の試験に割り付けされたことのある患者 ［39］試験期間を通して試験への協力ができない及び／又は試験の手順に従うことができない患者 ［40］経口ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬を以前に投与された患者 ［41］治験実施医療機関の担当者及び／又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶

	者、親、子、及び兄弟姉妹とする。 ［42］治験依頼者又は Incyte 社の社員 ［43］未承認薬剤又は医療機器の適用外使用の臨床試験に現在参加している又は本試験への参加前 30 日以内に中止した患者。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された臨床研究に参加している患者 ［58］試験への参加前 4 週間以内にあらゆる cDMARD を中止した患者
選択基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に適格（無作為化に適格）となるのは、無作為化時点で、すべての選択基準（上述）を満たし、かつ次の登録基準を満たす場合のみである。 ［44］Visit 1 及び Visit 2 の無作為化時点で、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［45］集中測定機関で測定した Visit 1 の臨床検査の結果において、hsCRP が基準値上限の 1 倍以上である患者
除外基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に不適格（無作為化に不適格）となり試験を中止するのは、次の基準のいずれかを満たす場合である。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.4 項を参照する。 ［46］甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）などのスクリーニング検査値が試験集団又は実施医療機関の基準範囲を外れており、治験担当医師が、試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 初回測定結果から 2 週間以内を目安に 1 回のみ TSH の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［47］スクリーニング検査で下記に示すいずれかの臨床検査値異常が見られる患者 • AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える • 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 • ヘモグロビン 10.0 g/dL（100.0 g/L）未満 • 総白血球数 2500/μL 未満 • 好中球減少症（好中球絶対数 1200/μL 未満） • リンパ球減少症（リンパ球数 750/μL 未満） • 血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満） • eGFR 40 mL/分/1.73 m^2 未満 上述の臨床検査値異常のいずれかが見られた場合、初回測定結果から 2 週間以内を目安に一度再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［48］スクリーニング時の心電図で異常が見られ、治験担当医師又は治験依頼者が、臨床的に重大であり試験への参加にあたり許容できないリスクを示していると判断する患者（例えば Fridericia の補正式による QT 間隔が、500 msec を超える場合） ［49］試験登録時点で症候性単純ヘルペス感染が見られる患者 ［50］スクリーニング時において、精製ツベルクリン（purified protein derivative：PPD）検査陽性（ワクチン接種歴の有無にかかわらず、投与約 2 及び 3 日後の間に硬結が 5 mm 以上）、既往歴、臨床症状及び胸部 X 線検査異常などの活動性結核を発症した患者 ［51］潜在性結核（スクリーニング時点において、診療記録に PPD 陽性との記載があるが、活動性結核に一致する臨床症状はなく、胸部 X 線検査も

異常所見がない場合）が認められた患者（無作為化の 4 週間以上前に適切な治療を受け、しかもその後試験期間中に残りの治療を完了することに同意する場合を除く）

［52］HBV 検査で陽性の患者

［53］HCV を有する（抗 C 型肝炎抗体陽性で HCV の存在が確認された）患者

［54］HIV 感染及び／又は HIV 抗体陽性のエビデンスがある患者

［55］40 歳以上 60 歳未満で、12 ヵ月間以上月経が見られないが、卵胞刺激ホルモン（Follicle-stimulating Hormone：FSH）値が 40 mIU/mL 未満の女性。試験参加期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、有効性の高い避妊法を性交時に 2 種類用いることに同意しない患者。ただし先天的又は外科手術による不妊状態（子宮摘出、両側卵巣摘除又は卵管結紮術を受けた）の患者を除く。

［56］除外基準 56 は別途作成された治験実施計画書補遺に記載されており、該当する補遺に参加する被験者にのみに適応される。

［57］除外基準 57 は別途作成された治験実施計画書補遺に記載されており、該当する補遺に参加する被験者にのみに適応される。

治験薬の用量及び投与方法

Baricitinib 4 mg、2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

Treatments administered	Treatment Groups: Baricitinib 4-mg	Baricitinib 2-mg	Placebo
Randomized therapy			
Pts with normal renal function[a]	Baricitinib 4-mg tablet Placebo 2-mg tablet	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet	Placebo 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet
Pts with renal impairment[b]	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet	Placebo 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet
Rescue therapy			
Pts with normal renal function[a]	Baricitinib 4-mg tablet Placebo 2-mg tablet	Baricitinib 4-mg tablet Placebo 2-mg tablet	Baricitinib 4-mg tablet Placebo 2-mg tablet
Pts with renal impairment[b]	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet	Baricitinib 2-mg tablet Placebo 4-mg tablet

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; Pts = patients.
[a] Patients with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 at baseline.
[b] Defined as eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 at baseline.
（JADW CSR Table JADW.9.1.）

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判定された被験者に対し、投与 16 週時からレスキュー治療の開始を可能とした。ノンレスポンダーの定

	義は、圧痛関節数及び腫脹関節数が投与 14 及び 16 週時のいずれにおいてもベースラインと比べて 20%以上改善しなかった場合とした。投与 16 週時では、対話型音声応答システム上の計算によりノンレスポンダーと判断された。投与 20 週時では、圧痛関節数及び腫脹関節数に基づく治験担当医師の判断によりレスキュー治療が提案された。 プラセボ投与群又は baricitinib 2 mg 投与群に割り付けられた被験者には、レスキュー治療として baricitinib 4 mg が投与された。治験薬の盲検化を通じて試験の完全性を維持するため、baricitinib 4 mg 投与群に割り付けられた被験者には、baricitinib 4 mg を継続して投与し、効果を適切に評価すると共に、必要に応じて併用薬を投与した。 プラセボ投与群に割り付けられた腎機能障害を有する被験者は、baricitinib 2 mg でのレスキュー治療の対象とした。治験薬の盲検化を通じて試験の完全性を維持するため、baricitinib 2 mg 投与群に割り付けられた腎機能障害を有する被験者には、レスキュー治療後も baricitinib 2 mg を継続して投与し、効果を適切に評価すると共に、必要に応じて併用薬を投与した。 被験者にレスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAIDs、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加することを可能とした。 被験者に対するレスキュー治療は 1 度のみとし、投与 16 週時にレスキュー治療を受け、投与 20 週時でもノンレスポンダーの基準を満たした場合、本試験を中止することとした。
投与期間	24 週間
評価項目	＜有効性＞ • ACR20、ACR50 及び ACR70 改善基準 • HAQ-DI • ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、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、hsCRP、HAQ-DI］ • Hybrid ACR（bounded）改善 • EULAR 反応基準 • ACR/EULAR 寛解基準 <u>疾患活動性スコア</u> • DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR • SDAI • CDAI <u>ヘルスアウトカム</u> • 朝の関節のこわばりの持続時間 • 最もひどい疲労（NRS） • 最も強い疼痛（NRS） • FACIT-fatigue • SF-36v2 Acute • EQ-5D-5L ＜安全性＞ • 重篤な有害事象 • 有害事象 • 予測せぬ重篤な副作用の可能性

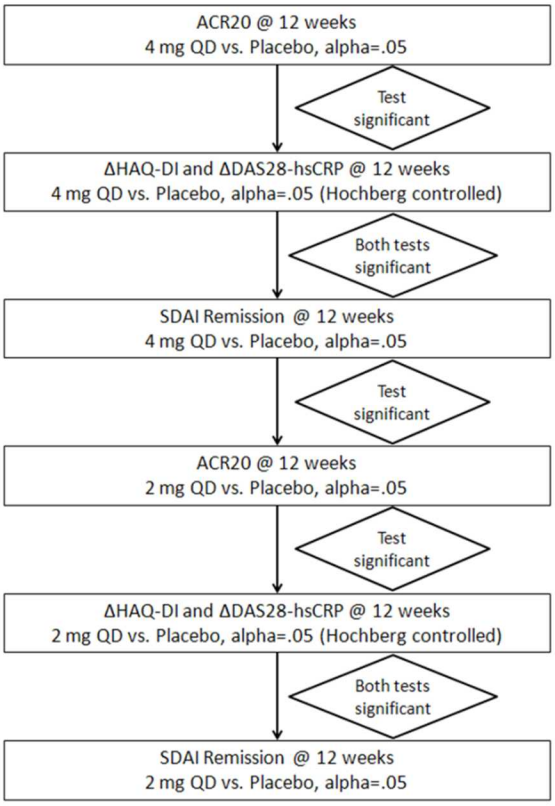
	• 注目すべき有害事象 • 併用薬剤 • 身体所見 • バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び身体特性 • 胸部 X 線及び結核検査 • 心電図 • 標準的な臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、脂質プロファイル、eGFR、血清鉄検査、hsCRP、ESR など） • 自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：QIDS-SR_{16}） 注目すべき有害事象又は臨床検査結果には、以下の事象を含む。 • 重度の感染又は日和見感染 • 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の骨髄抑制の可能性 • 血小板増加症 • ALT/AST 増加（基準値上限の 3 倍を超える）及び総ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍を超える） これらの事象については、貧血及び血小板増加症を除き、治験薬投与中断基準と同じ基準とした。貧血は治験薬投与中止基準と同じ基準とし、血小板増加症は、総血小板数 600,000/μL 超と定義した。 ＜生物試料測定＞ Baricitinib の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。 ＜薬物動態／薬力学＞ すべての被験者から規定来院日に、baricitinib の投与後の血漿中濃度の時間的経過を検査するための血液検体を採取した。RA 疾患活動性の薬力学マーカー又は baricitinib の作用機序の探索的評価のための血清、血漿、尿、DNA、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の保管用検体を採取した。
解析方法	統計解析手法： 本試験では、p値は端数処理を行い、小数第3位まで表示した。例として、p値が0.049を超え0.05以下の場合は、0.050と示した。この端数処理により、処理前のp値は、常に表示されているp値以下であることが保証される。つまり、p値が0.001と示されている場合は、p値は0.001以下を意味する。同様に1.000と表示されている場合は、0.999を超え1以下を意味する。 ＜解析対象集団＞ 有効性及びヘルスアウトカム解析は、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象に実施した。mITT解析対象集団は、治験薬が1回以上投与された、すべての割り付けられた被験者とした。主要解析及び主な副次解析は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protcol Set：PPS）を用いて繰り返して実施した。PPSは、服薬を遵守し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、その実施医療機関で規制当局への報告を必要とするようなGCP上の重大な問題を認めない、割り付けられた全被験者とした。安全性解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後最初のvisitでの追跡不能による試験

	中止例を除く、すべての割り付けられた被験者と定義した。 ＜欠測値の補完＞ ノンレスポンダーの補完（nonresponder imputation：NRI） ACR20/ACR50/ACR70のような二値変数のNRI解析では、試験又は治験薬投与を中止した全被験者を中止時点以降、その時期と理由を問わず、ノンレスポンダーとして定義した。投与16週以降にレスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。無作為化され、ベースライン以降の来院日にデータが得られなかった被験者も、NRI解析ではその来院日についてノンレスポンダーとして定義した。NRI適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、ノンレスポンダーとして補完した。 Modified baseline observation carried forward（mBOCF）法 主な副次評価項目の連続変数の解析には、特に記載のない限り、mBOCF法を用いた。有害事象（死亡を含む）のために試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。有害事象以外のために試験を中止した被験者については、ベースライン以降かつ中止前直近の欠測でない観測値で、その後の評価時点を補完した。投与16週時以降レスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。mBOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 Modified last observation carried forward（mLOCF）法 安全性解析を含むすべての評価項目の連続変数の解析では、特に記載のない限り、mLOCF法により欠測値を補完した。投与16週時以降にレスキュー治療を開始した被験者については、その後の評価時点にレスキュー治療開始時または開始前の最終観測値を補完した。試験又は治験薬投与を中止した他の全被験者は、その理由を問わず、投与後の中止前最終観測値で以降の時点を補完した。mLOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。mLOCF法による欠測値の補完後、投与前及び投与後の観測値が揃っている被験者のデータを解析に含めた。mLOCF法は、主な副次評価項目に関するmBOCF法への感度分析法として用いられた。 Baseline observation carried forward（BOCF）法 各国の規制当局の要求を満たすための感度分析として、投与12週時の主な副次評価項目の連続変数の解析に、BOCF法を用いた。試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。BOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 ＜有効性＞ 有効性の分類変数（二値変数）（ACR20改善率を含む）の各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較には、投与、地域、及びスクリーニング時点の生物学的製剤の使用歴（3回未満、3回以上）をモデルに含むロジスティッ

ク回帰モデルを用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルから、p値及びオッズ比の100*（1−α）%信頼区間（αは関心のある特定の仮説の有意水準を意味する）を用いた。ロジスティック回帰における被験者数の条件を満たさない場合（いずれの因子についても各カテゴリーでレスポンダー5例未満の場合）、オッズ比と95%信頼区間ではなく、Fisherの直接確率計算からp値を算出した。割合の差と、連続補正のないNewcombe-Wilson法（Newcombe 1998）による、割合の差の100*（1−α）%信頼区間を、記述的目的のために用いた。

有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較には、投与、地域、スクリーニング時点の生物学的製剤の使用歴（3回未満、3回以上）及びベースラインスコアをモデルに含む共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。各baricitinib投与群とプラセボ投与群の統計的比較には、最小二乗平均値についてtype IIIの平方和を用い、最小二乗平均値の差、標準誤差、p値及び100*（1−α）%信頼区間を示した。

本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping法を用いた。逐次検定手順を図 2.7.6.3.4-2に示す。



Abbreviations: Δ = change from baseline; ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28-hsCRP = Disease Activity Score 28 using high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; QD = daily; SDAI = simplified disease activity index; vs = versus. All statistical tests were 2-sided at the alpha level indicated in the figure.

図 2.7.6.3.4-2. Gatekeeping 法の逐次検定手順（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.9.2.）

	＜安全性＞ すべての安全性データは投与群ごとに記述的方法で要約し、安全性対象集団を対象に解析した。有害事象は、治験薬の初回投与後に生じた又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の発現例数、発現割合を、投与群ごとにICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。有害事象についても、投与群ごとに、治験薬との因果関係及び重症度別に要約した。関連ありと判断された有害事象は、電子症例報告書で治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」に「はい」と記載されている有害事象と定義した。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象及び有害事象も、投与群ごとに集計した。有害事象は、投与開始後から投与12週時まで、投与開始後から投与24週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与開始後から投与24週時まで（レスキュー治療後を含む）及び追跡調査に分けて集計された。「レスキュー治療開始まで」の有害事象は、レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで、レスキュー治療を受けなかった被験者は投与24週時までを集計した。 有害事象、試験中止例及びその他の安全性の分類変数について、Fisherの直接確率計算を用いて、各baricitinib投与群とプラセボ投与群を比較した。バイタルサイン、身体特性及びその他の安全性（臨床検査値を含む）の連続変数について、投与群及びベースライン値をモデルに含むANCOVAモデルを用いて解析した。Type IIIの平方和を用いた。各投与群でのベースラインから変化に関する検定は、t検定を用い、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値により評価した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の標準誤差も示した。各baricitinib投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均値の差とその95%信頼区間及びp値を示した。さらに、各投与群の最小二乗平均値に加え、ベースラインからの変化量について、群内比較をしたときのp値も示した。 ＜薬物動態／薬力学＞ 母集団薬物動態解析によりbaricitinib反復投与時の薬物動態を検討した。薬物動態パラメータの推定値及び関連する誤差項は非線形混合効果モデルを用いて濃度推移に当てはめることにより算出した。母集団薬物動態パラメータ及び被験者間変動の推定には、IMPMAP INTERACTION法を用い、ADVAN3 TRANS4（線形2-コンパートメントモデル）サブルーチンを用いた。薬物動態に及ぼす要因に対する共変量解析及び母集団薬物動態／薬力学解析は実施しなかった。
被験者数の設定根拠	約 525 例（baricitinib 4 mg 投与群 175 例、2 mg 投与群 175 例、プラセボ投与群 175 例）と設定することで、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群における投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 45%、25%と仮定）の差を検出する検出力は 97%、baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群における投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 39%、25%と仮定）の差を検出する検出力は 80%となる。いずれの計算でも両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定を用いた。

2.7.6.3.4.2 試験成績（全体）

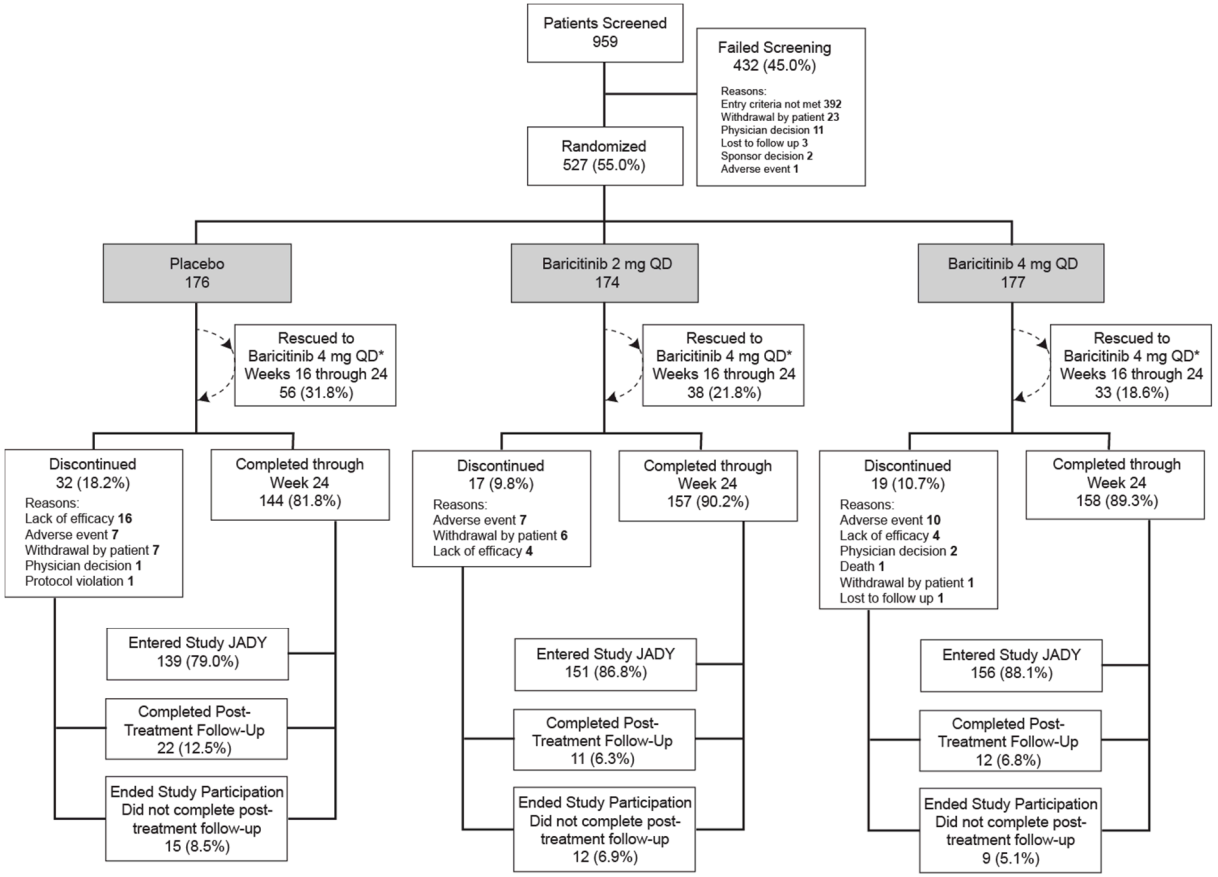
2.7.6.3.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.4-3 及び表 2.7.6.3.4-1 に示す。

本試験では、959 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 527 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 176 例、baricitinib 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例）。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 56 例、baricitinib 2 mg 投与群 38 例、4 mg 投与群 33 例であった。プラセボ投与群 144 例、baricitinib 2 mg 投与群 157 例、4 mg 投与群 158 例が 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間を完了した。中止理由は、プラセボ投与群では有効性の欠如（16 例）、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 7 例及び 10 例）が最も多かった。服薬不遵守の割合は低く、試験期間を通して投与群間で同程度であった。レスキュー治療を受けた被験者数はプラセボ投与群で多かった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 139 例（79.0%）、baricitinib 2 mg 投与群 151 例（86.8%）、4 mg 投与群 156 例（88.1%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず追跡調査を実施した被験者は、プラセボ投与群 25 例（14.2%）、baricitinib 2 mg 投与群 15 例（8.6%）、4 mg 投与群 17 例（9.6%）であった。



* Patients who met rescue criteria continued to receive Baricitinib 4 mg, but may have received a higher dose of or an additional allowed concomitant medication.
Source: t_pat_all, t_pat_scrf, t_disp.

図 2.7.6.3.4-3. 被験者の内訳（全体）（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.10.1.）

表 2.7.6.3.4-1. 被験者の内訳（mITT）（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176) n (%)	BARI 2-mg (N=174) n (%)	BARI 4-mg (N=177) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24 (a)	56 (31.8)	38 (21.8)	33 (18.6)
Patients not rescued (a)	120 (68.2)	136 (78.2)	144 (81.4)
Completed through Week 24 (b)	89 (74.2)	119 (87.5)	126 (87.5)
Discontinued study on or before Week 24 (b)	31 (25.8)	17 (12.5)	18 (12.5)
Reason for discontinuation from study (b):			
Adverse event	7 (5.8)	7 (5.1)	10 (6.9)
Death	0	0	1 (0.7)
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	15 (12.5)	4 (2.9)	3 (2.1)
Lost to follow up	0	0	1 (0.7)
Physician decision	1 (0.8)	0	2 (1.4)
Protocol violation	1 (0.8)	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	7 (5.8)	6 (4.4)	1 (0.7)

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of mITT patients.
(a) Percentages are based on number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 2 of 3
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADW PDPM

	PBO (Rescued) (N=56) n (%)	BARI 2-mg (Rescued) (N=38) n (%)	BARI 4-mg (Rescued) (N=33) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24 (c)			
Completed through Week 24	55 (98.2)	38 (100)	32 (97.0)
Discontinued study on or before Week 24	1 (1.8)	0	1 (3.0)
Reason for discontinuation from study:			
Adverse event	0	0	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	1 (1.8)	0	1 (3.0)
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of patients rescued.
(a) Percentages are based on number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADW

Page 3 of 3
[redacted]20[redacted]
PDPM

	PBO (N=176) n (%)	BARI 2-mg (N=174) n (%)	BARI 4-mg (N=177) n (%)
Patients discontinued study on or before Week 24 (a)			
Completed post-treatment follow-up visit	18 (10.2)	6 (3.4)	10 (5.6)
Did not complete post-treatment follow-up visit/safety follow-up completed (d)	3 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	1 (0.6)	2 (1.1)
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason (f)	11 (6.3)	7 (4.0)	4 (2.3)
Patients who completed through Week 24 (a)			
Entered Study JADY	139 (79.0)	151 (86.8)	156 (88.1)
Did not enter study JADY			
Completed post-treatment follow-up visit	4 (2.3)	5 (2.9)	2 (1.1)
Did not complete post-treatment follow-up visit/safety follow-up completed (d)	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Reason for not completing post-treatment follow-up visit (e):			
Adverse event	0	0	1 (7.1)
Caregiver decision	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	1 (7.1)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	1 (8.3)	0

Abbreviations: n = number of patients in the specified category; N = number of mITT patients.
(a) Percentages are based on number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

（JADW CSR Table JADW.10.1.）

2.7.6.3.4.2.1.2 解析対象集団

527 例（プラセボ投与群 176 例、baricitinib 2 mg 投与群 174 例、4 mg 投与群 177 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 32 例を除く、495 例（プラセボ投与群 162 例、baricitinib 2 mg 投与群 163 例、4 mg 投与群 170 例）が PPS となった。安全性評価対象例は、プラセボ投与群 176 例、baricitinib 2 mg 投与群 174 例及び 4 mg 投与群 177 例であった。

2.7.6.3.4.2.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.4-2 及び表 2.7.6.3.4-3 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、投与群間に大きな違いはなく、有効性結果を再評価するための共変量調整が必要となるような違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.4-2. 人口統計学的特性（mITT）（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	Total (N=527)
Age (yrs)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	56.0	55.1	55.9	55.7
SD	10.7	11.1	11.3	11.0
Age Group, n (%)				
N-obs	176	174	177	527
<65	136 (77.3)	139 (79.9)	136 (76.8)	411 (78.0)
≥65	40 (22.7)	35 (20.1)	41 (23.2)	116 (22.0)
Gender, n (%)				
N-obs	176	174	177	527
Female	145 (82.4)	137 (78.7)	149 (84.2)	431 (81.8)
Male	31 (17.6)	37 (21.3)	28 (15.8)	96 (18.2)
Race, n (%)				
N-obs	176	174	174	524
American Indian or Alaska Native	9 (5.1)	12 (6.9)	11 (6.3)	32 (6.1)
Asian	11 (6.3)	9 (5.2)	12 (6.9)	32 (6.1)
Black or African American	8 (4.5)	9 (5.2)	7 (4.0)	24 (4.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	147 (83.5)	144 (82.8)	144 (82.8)	435 (83.0)
Multiple	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Weight (kg)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	82.00	83.01	80.67	81.89
SD	21.24	21.59	20.57	21.11

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
（JADW CSR Table JADW.11.1.）

表 2.7.6.3.4-3. ベースラインの疾患特性（mITT）（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	Total (N=527)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	174	174	177	525
Mean	28.3	31.0	28.1	29.1
SD	16.4	16.3	15.6	16.1
Minimum	6.0	7.0	6.0	6.0
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	174	174	177	525
Mean	17.2	18.6	16.3	17.4
SD	10.8	12.3	8.9	10.8
HAQ-DI				
N-obs	176	174	177	527
Mean	1.78	1.71	1.74	1.74
SD	0.57	0.55	0.59	0.57
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	174	171	173	518
Mean	66.6	66.9	67.3	67.0
SD	19.3	17.0	18.3	18.2
Patient’s Global Assessment of Disease Activity (0-100 mm)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	66.1	67.4	66.4	66.6
SD	18.8	19.3	21.9	20.1
Patient’s Assessment of Pain (0-100 mm)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	64.7	62.4	65.8	64.3
SD	19.3	21.5	23.4	21.5
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	20.64	19.87	19.76	20.09
SD	25.26	22.48	24.84	24.19
DAS28-hsCRP				
N-obs	174	174	177	525
Mean	5.89	6.03	5.87	5.93
SD	0.94	0.89	1.00	0.95
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	174	174	177	525
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	32 (18.4)	29 (16.7)	33 (18.6)	94 (17.9)
>5.1	142 (81.6)	145 (83.3)	144 (81.4)	431 (82.1)
DAS28-ESR				
N-obs	172	171	175	518
Mean	6.59	6.70	6.58	6.62
SD	0.93	0.98	1.06	0.99
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	172	171	175	518
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	8 (4.7)	12 (7.0)	18 (10.3)	38 (7.3)
>5.1	164 (95.3)	159 (93.0)	157 (89.7)	480 (92.7)

	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)	Total (N=527)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	174	171	175	520
Mean	47.2	44.7	48.3	46.8
SD	24.0	23.5	26.1	24.6
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	176	174	177	527
Mean	241.3	206.6	235.5	227.9
SD	392.9	525.2	413.9	446.8
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	176	174	177	527
Negative	46 (26.1)	46 (26.4)	49 (27.7)	141 (26.8)
Positive	130 (73.9)	128 (73.6)	128 (72.3)	386 (73.2)
ACPA (U/mL)				
N-obs	175	174	177	526
Mean	486.1	573.5	480.3	513.0
SD	805.8	1356.4	896.6	1045.3
ACPA status, n (%)				
N-obs	175	174	177	526
Negative	48 (27.4)	47 (27.0)	56 (31.6)	151 (28.7)
Positive	125 (71.4)	124 (71.3)	119 (67.2)	368 (70.0)
Indeterminate	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.1)	7 (1.3)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	175	174	177	526
RF negative/ACPA negative (a)	37 (21.1)	37 (21.3)	40 (22.6)	114 (21.7)
RF positive/ACPA negative (a)	13 (7.4)	13 (7.5)	18 (10.2)	44 (8.4)
RF negative/ACPA positive	9 (5.1)	9 (5.2)	9 (5.1)	27 (5.1)
RF positive/ACPA positive	116 (66.3)	115 (66.1)	110 (62.1)	341 (64.8)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients in the analysis; n = number of patients in the specified category; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
（JADW CSR Table JADW.11.3.）

2.7.6.3.4.2.3 有効性

本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping 法を用いた。

ステップ 1（投与 12 週時の ACR20 改善率の優越性について baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較）、ステップ 2（投与 12 週時における HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量の優越性について、Hochberg の方法を用いた baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較）の帰無仮説は棄却した。ステップ 3 では、投与 12 週時の SDAI 寛解率が、プラセボ投与群に対して baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に上回ることがなかったため、gatekeeping 法に基づく検定はステップ 3 で中止とした。そのため、baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較についての仮説では、多重性を調整する gatekeeping 法を用いた評価を行っていない。

表 2.7.6.3.4-4. 投与 12 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADW 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
ACR20 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	48 (27.3)	85 (48.9)	98 (55.4)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
Difference in response rate		21.6	28.1
95% CI		11.7, 31.5	18.2, 37.9
HAQ-DI change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.17	-0.37	-0.40
p-value vs. PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-0.20	-0.23
95% CI		-0.30, -0.10	-0.33, -0.13
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.83	-1.49	-1.79
p-value vs. PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-0.66	-0.95
95% CI		-0.93, -0.39	-1.22, -0.69
SDAI ≤3.3 response rate, mBOCF, Week 12			
n (%)	3 (1.7)	4 (2.3)	9 (5.1)
p-value vs. PBO[a]		0.723	0.140
Difference in response rate		0.6	3.4
95% CI		-2.3, 3.5	-0.4, 7.1

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: region+history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: Change=baseline+region+history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group.

（JADW CSR Table JADW.2.1, Table JADW.11.9, Table JADW.11.10, Table JADW.11.11, Table JADW.11.12.）

2.7.6.3.4.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.4.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.4-4 に、投与 12 週時までの ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.6.3.4-4 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 27.3%（48/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 48.9%（85/174 例）、4 mg 投与群 55.4%（98/177 例）であった。主要解析であるプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の比較を実施した結果、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から認められた（p≤0.001）。

Baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較についての仮説では、gatekeeping 法に基づく検定がステップ 3 で中止となったため、多重性を調整した評価を行っていない。しかし、副次解析であるプラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群の比較を実施した結果、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群と同様に投与 1 週時から認められた（p≤0.01）。

2.7.6.3.4.2.3.2 主な副次評価項目

投与 12 週時における主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.4-4 に示す。

HAQ-DI（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

Baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較についての仮説では、gatekeeping 法に基づく検定がステップ 3 で中止となったため、多重性を調整した評価を行っていないが、以下の項目について評価した。

HAQ-DI（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.3.3 その他の副次評価項目

2.7.6.3.4.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率

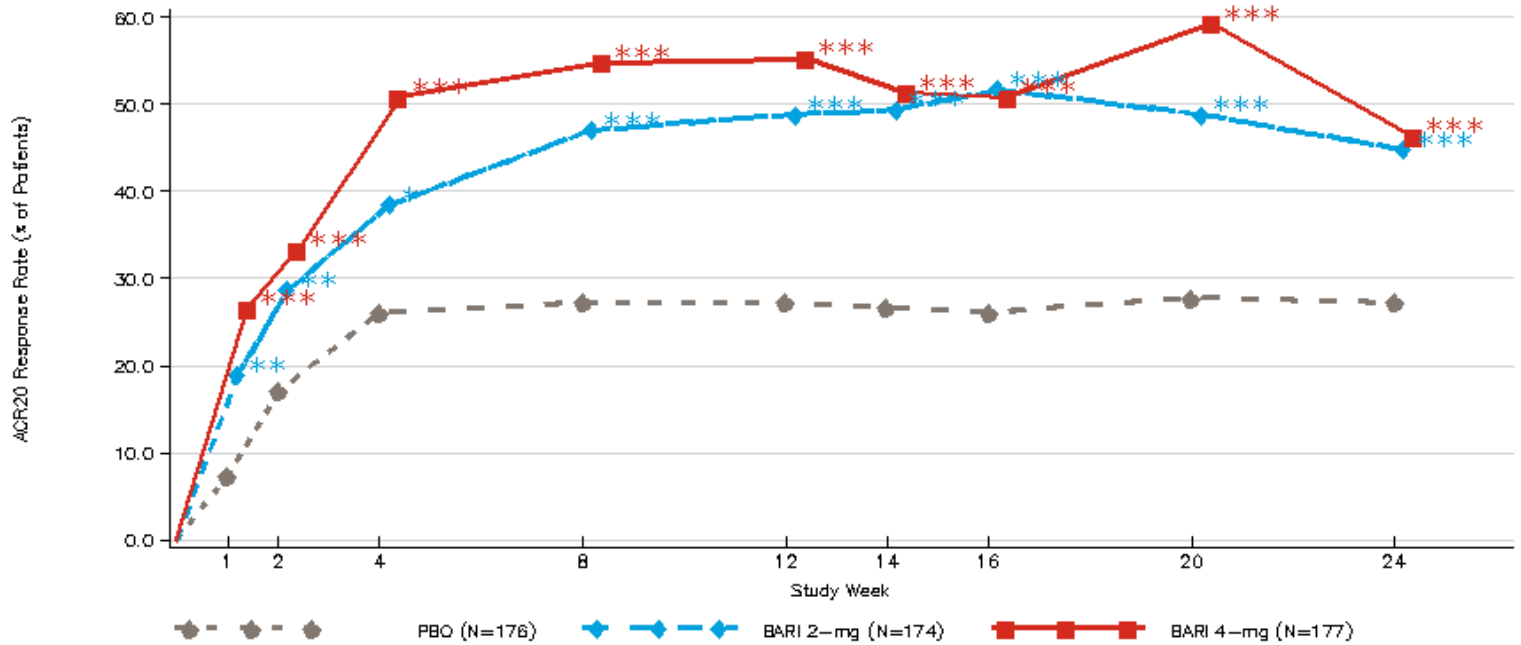
ACR20/50/70 改善率の結果を表 2.7.6.3.4-5 に、投与 24 週時までの経時推移をそれぞれ図 2.7.6.3.4-4、図 2.7.6.3.4-5 及び図 2.7.6.3.4-6 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも

p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に、投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）。

ACR50 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.015 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 4 週時から、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）。

ACR70 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.002、投与 24 週時：いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に投与 12 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

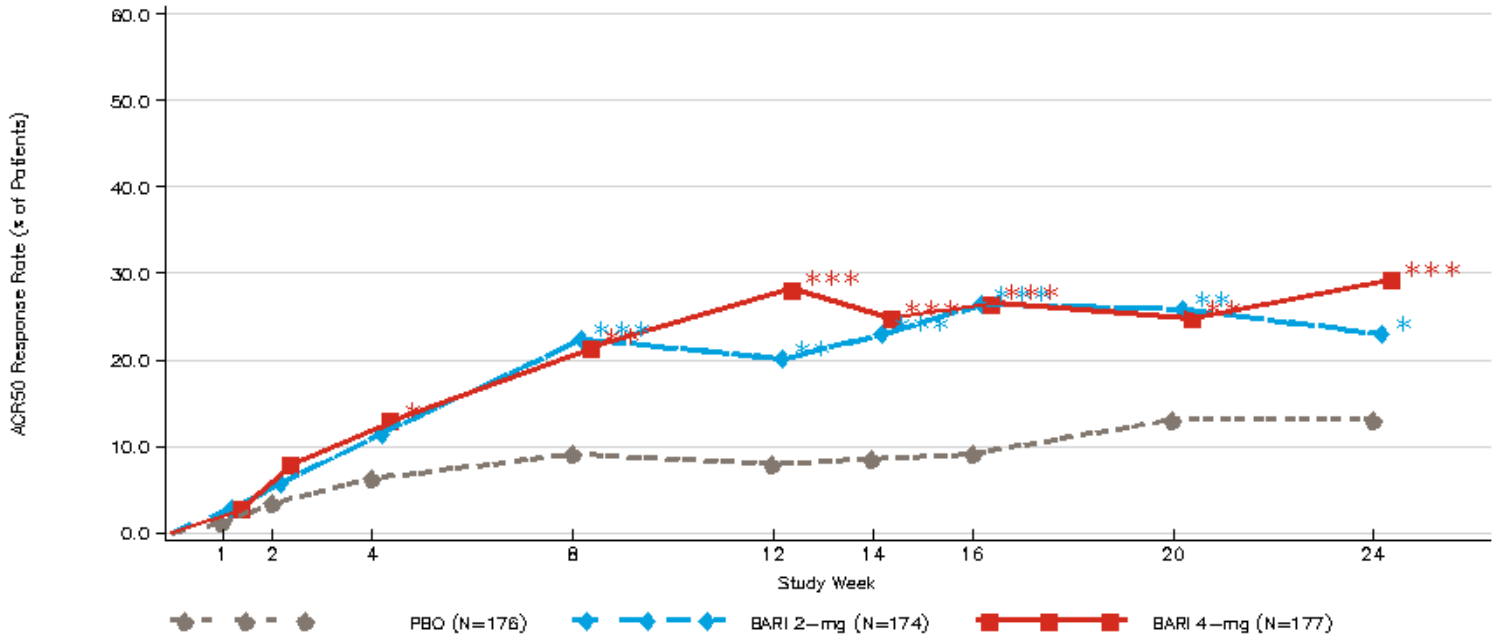


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; NRI = Non-responder imputation.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.4-4. 投与 24 週時（NRI）までの ACR20 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.11.5.）

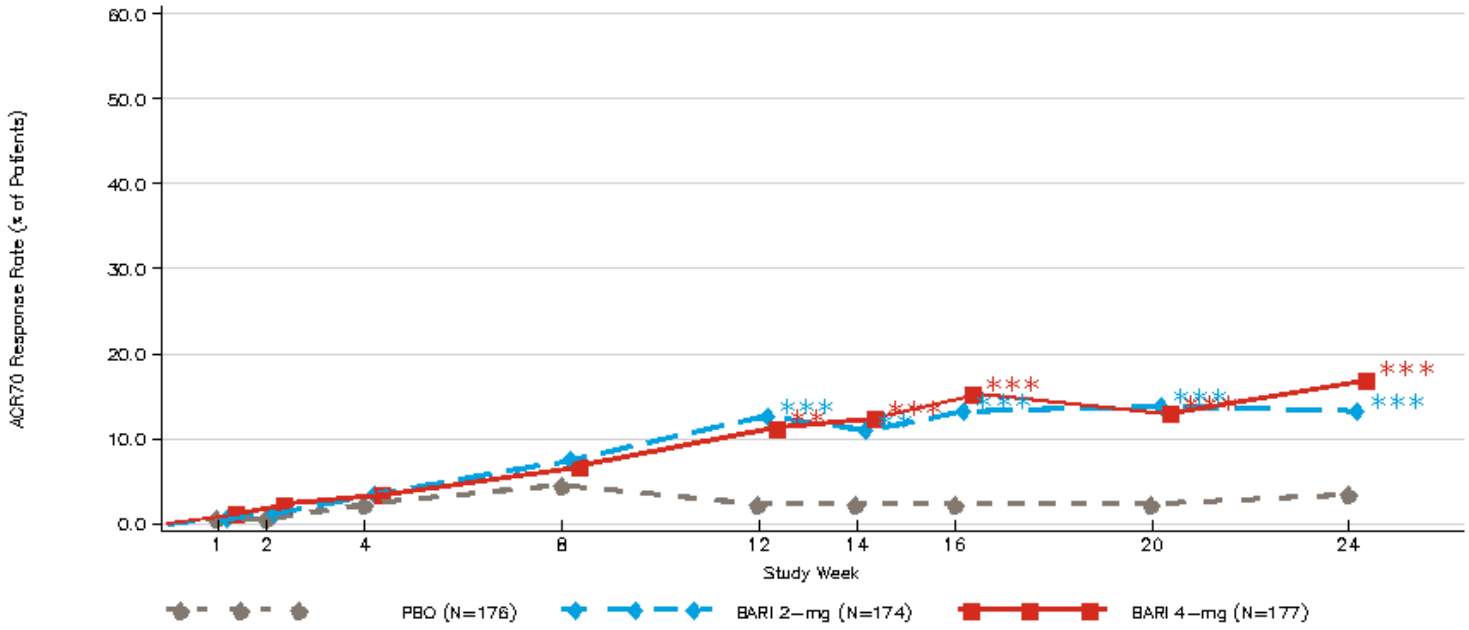


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; NRI = Non-responder imputation.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/f_acr50_nri_wk0to24.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr50_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.4-5. 投与 24 週時（NRI）までの ACR50 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.11.6.）



*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR70 = 70% improvement in American College of Rheumatology criteria; NRI = Non-responder imputation.

Program Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/f_acr70_nri_wk0to24.sas
Data Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/data/shared/adam
Output Location: Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr70_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.4-6. 投与 24 週時（NRI）までの ACR70 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADW 試験）

（JADW CSR Figure JADW.11.7.）

2.7.6.3.4.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目

投与 12 及び 24 週時の ACR コアセットの各項目の結果を表 2.7.6.3.4-5 に示す。

圧痛関節数（68 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で（いずれも p≤0.001）、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から、その後投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）。Baricitinib 2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 20 週時まで認められたが（いずれも p≤0.05）、投与 24 週時では認められなかった（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.20）。

腫脹関節数（66 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.032 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から投与 24 週時まで認められ（いずれも p≤0.01）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.21）。

被験者による関節痛の評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.031 及び p=0.004、投与 24 週時それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 2 週時から投与 24 週時まで認められ（p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.22）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかったが（いずれも p=0.004）、その差は投与 24 週時まで持続しなかった（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.23）。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.030 及び p=0.002）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（2 mg 投与群：いずれも p≤0.05、4 mg 投与群：いずれも p≤0.01）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.24）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から投与 24 週時まで認められ（いずれも p≤0.01）、2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで連続して認められた（いずれも p≤0.01）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.28）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から投与 24 週時まで認められ（いずれも p≤0.01）、2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで連続して認められた（いずれも p≤0.01）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.28）。

HAQ-DI≥0.22 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.003 及び p≤0.001、投与 24 週時：いずれも p≤0.001）。

HAQ-DI≥0.30 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.011 及び p≤0.001、投与 24 週時：いずれも p≤0.001）。

hsCRP（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群では平均値がベースラインから増加し、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で減少した。その変化率（最小二乗平均値）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（投与 12 週時：それぞれ p=0.039 及び p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.014 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで連続して認められ（いずれも p≤0.001）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで連続して認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.14.25）。

2.7.6.3.4.2.3.3.3 疾患活動性スコア

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.3.4-5 に示す。

DAS28-hsCRP（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.24）。

DAS28-hsCRP 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.023 及び p≤0.001）。

DAS28-hsCRP 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で（それぞれ p=0.015 及び p≤0.001）、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。

DAS28-ESR（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.005 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.26）。

DAS28-ESR 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で（それぞれ p=0.003 及び p=0.010）、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.009）。

DAS28-ESR 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で（それぞれ p=0.006 及び p=0.011）、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.046）。

SDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.003 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.30.）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.010）。

CDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.009 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.32.）。

CDAI 寛解率について、投与 12 週時ではプラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかったが、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.046）。

2.7.6.3.4.2.3.3.4 EULAR 反応基準

EULAR の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）（JADW CSR Table JADW.11.36）。

EULAR の「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.023 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.36）。

2.7.6.3.4.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準

Boolean 基準に基づく寛解を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかったが、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.012）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.34）。

2.7.6.3.4.2.3.3.6 Hybrid ACR

Hybrid ACR（bounded）改善（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.35）。

2.7.6.3.4.2.3.3.7 ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムの結果を表 2.7.6.3.4-5 に示す。

朝の関節のこわばりの持続時間（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから短縮し、その変化量（中央値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.003 及び p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.004 及び p=0.002）。

最もひどい疲労（NRS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.003 及び p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.018 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.38）。

最も強い疼痛（NRS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.39）。

FACIT-fatigue スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.004 及び p=0.005、投与 24 週時：それぞれ p=0.026 及び p=0.002）。

SF-36v2 Acute 精神的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

SF-36v2 Acute 身体的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $p \leq 0.001$）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.41）。

EQ-5D-5L スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、米国及び英国アルゴリズム共にプラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $p \leq 0.003$）（第 5.3.5.1.4 項 JADW CSR Table JADW.11.42）。

表 2.7.6.3.4-5. 投与 12 及び 24 週時におけるその他の副次評価項目の結果
（mITT）（全体）（JADW 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
ACR20, NRI, Week 24			
n (%)	48 (27.3)	78 (44.8)	82 (46.3)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
ACR50, NRI, Week 12			
n (%)	14 (8.0)	35 (20.1)	50 (28.2)
p-value vs. PBO[a]		0.002	0.001
ACR50, NRI, Week 24			
n (%)	23 (13.1)	40 (23.0)	52 (29.4)
p-value vs. PBO[a]		0.015	0.001
ACR70, NRI, Week 12			
n (%)	4 (2.3)	22 (12.6)	20 (11.3)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.002
ACR70, NRI, Week 24			
n (%)	6 (3.4)	23 (13.2)	30 (16.9)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	-26.7	-45.1	-50.6
p-value vs. PBO[b]		0.001	0.001
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-20.9	-34.5	-50.5
p-value vs. PBO[b]		0.032	0.001
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	-27.7	-44.2	-49.4
p-value vs. PBO[b]		0.001	0.001
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-24.0	-34.5	-43.4
p-value vs. PBO[b]		0.055	0.001
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	66.1	23.4	-8.7
p-value vs. PBO[b]		0.039	0.001
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	92.4	34.5	-14.8
p-value vs. PBO[b]		0.014	0.001
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 12			
n (%)	16 (9.1)	42 (24.1)	56 (31.6)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 24			
n (%)	20 (11.4)	35 (20.1)	59 (33.3)
p-value vs. PBO[a]		0.023	0.001
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 12			
n (%)	7 (4.0)	19 (10.9)	29 (16.4)
p-value vs. PBO[a]		0.015	0.001

Endpoint, Time Point **Statistics**	**PBO** **(N=176)**	**BARI 2-mg** **(N=174)**	**BARI 4-mg** **(N=177)**
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 24			
n (%)	11 (6.3)	19 (10.9)	38 (21.5)
p-value vs. PBO[a]		0.131	0.001
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 12			
n (%)	7 (4.0)	23 (13.2)	21 (11.9)
p-value vs. PBO[a]		0.003	0.010
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 24			
n (%)	13 (7.4)	20 (11.5)	30 (16.9)
p-value vs. PBO[a]		0.205	0.009
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 12			
n (%)	1 (0.6)	10 (5.7)	10 (5.6)
p-value vs. PBO[a]		0.006	0.011
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 24			
n (%)	6 (3.4)	9 (5.2)	16 (9.0)
p-value vs. PBO[a]		0.443	0.046
HAQ-DI change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-0.15	-0.38	-0.43
p-value vs. PBO[b]		0.001	0.001
HAQ-DI MCID ≥0.22, NRI, Week 12			
n (%)	75 (42.6)	102 (58.6)	118 (66.7)
p-value vs. PBO[a]		0.003	0.001
HAQ-DI MCID ≥0.22, NRI, Week 24			
n (%)	52 (29.5)	87 (50.0)	94 (53.1)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
HAQ-DI MCID ≥0.3, NRI, Week 12			
n (%)	61 (34.7)	83 (47.7)	95 (53.7)
p-value vs. PBO[a]		0.011	0.001
HAQ-DI MCID ≥0.3, NRI, Week 24			
n (%)	42 (23.9)	72 (41.4)	77 (43.5)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
SDAI ≤3.3, NRI, Week 24			
n (%)	4 (2.3)	8 (4.6)	16 (9.0)
p-value vs. PBO[a]		0.257	0.010
SDAI ≤11, NRI, Week12			
n (%)	16 (9.1)	39 (22.4)	50 (28.2)
p-value vs. PBO[a]		0.001	0.001
SDAI ≤11, NRI, Week 24			
n (%)	25 (14.2)	39 (22.4)	55 (31.5)
p-value vs. PBO[a]		0.040	0.001
CDAI ≤2.8, NRI, Week 12			
n (%)	3 (1.7)	5 (2.9)	10 (5.6)
p-value vs. PBO[a]		0.501	0.087

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=176)	BARI 2-mg (N=174)	BARI 4-mg (N=177)
CDAI ≤2.8, NRI, Week 24			
n (%)	6 (3.4)	8 (4.6)	16 (9.0)
p-value vs. PBO[a]		0.599	0.046
CDAI ≤10, NRI, Week 12			
n (%)	19 (10.8)	41 (23.6)	49 (27.7)
p-value vs. PBO[a]		0.002	0.001
CDAI ≤10, NRI, Week 24			
n (%)	27 (15.3)	40 (23.0)	55 (31.1)
p-value vs. PBO[a]		0.058	0.001
Duration of MJS change from baseline, mLOCF, Week 12			
median	-3.5	-21.0	-24.0
p-value vs. PBO[c]		0.003	0.001
Duration of MJS change from baseline, mLOCF, Week 24			
median	-8.0	-25.5	-27.0
p-value vs. PBO[c]		0.004	0.002
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	5.2	8.3	8.1
p-value vs. PBO[b]		0.004	0.005
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	5.7	8.1	9.2
p-value vs. PBO[b]		0.026	0.002
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	10.5	-2.4	-4.1
p-value vs. PBO[b]		0.042	0.021
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	6.8	-0.3	-4.5
p-value vs. PBO[b]		0.233	0.055

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; MCID = Minimum Clinically Important Difference; MJS = morning joint stiffness; mLOCF = modified last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: region+history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group. When logistic C regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: Change = baseline+region+history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group.

[c] 95% CI of median difference from the Hodges-Lehmann estimator. p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

（JADW CSR Table JADW.2.2.）

2.7.6.3.4.2.3.4 感度分析

地域、ベースライン値、欠測値の補完方法（繰り返し測定値に関する混合効果モデル及び BOCF 法により評価）の影響を評価した感度分析の結果は、mITT 解析対象集団での baricitinib の効果に関する結論を変更するものではなかった。

2.7.6.3.4.2.3.5 PPS での解析結果

PPS を対象とした主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、mITT 解析対象集団での結果と同様であった。

2.7.6.3.4.2.3.6 追跡調査

追跡調査を実施した被験者で、baricitiniib の投与中止後に、疾患活動性スコア又は ACR コアセットが悪化することはなかった。

2.7.6.3.4.2.4 薬物動態

本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量による影響の大きさを再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 395 例から計 1763 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重［見かけの中央コンパートメントの分布容積（V1/F）に対する影響］、ベースラインの eGFR 及び eGFR のベースラインからの変化量［見かけの腎クリアランス（CLr/F）に対する影響］が含まれていた。なお、eGFR は MDRD 計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態解析の最終モデルは、0 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定し、CL/F を腎クリアランス及び腎外クリアランスによる排泄の 2 つに分けた。Baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルから適切に表せた。

定常状態での C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、baricitinib 2 mg 投与群ではそれぞれ 65.6 nM（変動係数 21.4%）及び 615 nM·h（変動係数 43.1%）、4 mg 投与群ではそれぞれ 130 nM（変動係数 19.3%）及び 1140 nM·h（変動係数 38.7%）であった。

本試験では、共変量の特定は行わなかった。これまでに実施した第 I 相及び第 II 相試験での母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されている。しかし、これらの共変量が V1/F に与える影響はわずかであり、臨床的に影響を与える因子ではなかった。

2.7.6.3.4.2.5 安全性

2.7.6.3.4.2.5.1 治験薬の曝露状況

投与 12 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 79.8 日、baricitinib 2 mg 投与群 81.0 日、4 mg 投与群 82.6 日、総曝露量はそれぞれ 38.4、38.6 及び 40.0 人・年であり、各投与群で同程度であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間はプラセボ投与群 136.5 日、baricitinib 2 mg 投与群 146.8 日、4 mg 投与群 151.3 日、総曝露量はそれぞれ 65.8、69.9 及び 73.3 人・年であった。

レスキュー治療開始前までのデータを対象とした結果、治験薬を 20 週間以上投与された被験者の割合は、プラセボ投与群［60.2%（106/176 例）］と比べて baricitinib 2 mg 投与群［77.0%（134/174 例）］及び 4 mg 投与群［78.5%（139/177 例）］で高かった。この差の原因は、プラセボ投与群では、レスキュー治療を開始した被験者及び試験中止となった被験者の割合が増加したためと考えられる。

2.7.6.3.4.2.5.2 有害事象

全体での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の要約を表 2.7.6.3.4-6 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）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表 2.7.6.3.4-14 に、追跡調査期間における有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-16 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 63.6%（112/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 70.7%（123/174 例）、4 mg 投与群 77.4%（137/177 例）であり、プラセボ投与群と比べていずれの baricitinib 投与群でも高く、プラセボ投与群と 4 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた。この差の要因となった有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」であり、baricitinib 4 mg 投与群では「臨床検査」（基本語の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む）及び「代謝および栄養障害」（基本語の高コレステロール血症及び高脂血症を含む）であった。

有害事象の発現割合について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群で統計学的に有意に高かった有害事象は、副鼻腔炎［プラセボ投与群 0.6%（1/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 4.6%（8/174 例）］、上腹部痛及び発熱［いずれも、プラセボ投与群 0.6%（1/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 4.0%（7/174 例）］であった。プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた有害事象はなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.1%（16/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 8.0%（14/174 例）、4 mg 投与群 11.9%（21/177 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 23.9%（42/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 35.6%（62/174 例）、4 mg 投与群 36.7%（65/177 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、発現例数はいずれの有害事象も 1 例のみであった。

表 2.7.6.3.4-6. 有害事象の要約［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176) n (%)	BARI 2-mg (N=174) n (%)	BARI 4-mg (N=177) n (%)
SAEs			
ICH-defined	13 (7.4)	7 (4.0)	18 (10.2)
Protocol-defined	2 (1.1)	5 (2.9)	5 (2.8)
TEAEs	112 (63.6)	123 (70.7)	137 (77.4)
TEAEs rated as severe	16 (9.1)	14 (8.0)	21 (11.9)
TEAEs leading to interruption	12 (6.8)	26 (14.9)	27 (15.3)
Infections	55 (31.3)	76 (43.7)	70 (39.5)
Serious infections	5 (2.8)	4 (2.3)	6 (3.4)
Severe infections	2 (1.1)	6 (3.4)	6 (3.4)
Herpes zoster	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (4.0)
Malignancies	0	0	2 (1.1)
NMSC	0	0	2 (1.1)
MACE	0	0	2 (1.1)

Abbreviations: ICH = International Conference on Harmonisation; MACE = major adverse cardiovascular events; NMSC = nonmelanoma skin cancer; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
（JADW CSR Table JADW.2.3.）

2.7.6.3.4.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象

本試験では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づく治験薬投与中止に至った有害事象も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-17 及び表 2.7.6.3.4-18 に示す。これらの表には ICH の基準に基づく重篤な有害事象及び治験実施計画書に基づく重篤な有害事象を含める（追跡調査期間を除く）。死亡例の経過を表 2.7.6.3.4-19 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.4-20 に示す。

死亡例は、baricitinib 4 mg 投与群の 1 例（脳底動脈血栓症）であり、投与開始後 42 日目に発現し、発現してから 5 日目に死亡に至った。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 7.4%（13/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 4.0%（7/174 例）、4 mg 投与群 10.2%（18/177 例）であった。全体で発現割合が高かった重篤な有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象であった。器官別大分類及び基本語共にプラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の差に一貫した傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では高血圧クリーゼ、肺炎、錯乱状態、歯感染及び蜂巣炎が各 1 例、baricitinib 2 mg 投与群では椎間板炎、骨髄炎、肺炎、カンピロバクター胃腸炎及び

上気道感染が各 1 例、4 mg 投与群では尿路感染 2 例、帯状疱疹、胃腸炎、体重減少、外陰部膿瘍、血中アルカリホスファターゼ増加、頭痛及び乗物酔いが各 1 例であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は、baricitinib 2 mg 投与群 1 例（出血性腸憩室）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.3.4.2.5.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象を評価した。

2.7.6.3.4.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.4-21 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-22 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.5%（8/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 5.2%（9/174 例）、4 mg 投与群 8.5%（15/177 例）であった。プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の差の要因となった有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある帯状疱疹を含む）及び「臨床検査」であった。治験担当医師により重症度が高度と判定された治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 0.6%（1/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 1.7%（3/174 例）、4 mg 投与群 2.8%（5/177 例）であり、治験薬投与中止に至った有害事象の重症度は、大多数が軽度又は中等度であった。

2.7.6.3.4.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断の基準を表 2.7.6.3.4-23 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.4-24 に示す。

治験薬投与中断期間について、14 日以下であった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で高かった。

治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 6.8%（12/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 14.9%（26/174 例）、4 mg 投与群 15.3%（27/177 例）であり、プラセボ投与群と比べて、2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p=0.017）。Baricitinib 投与群の治験薬投与中断に至った有害事象の大多数は、投与 12 週時までに発現し、投与 12 週時から投与 24 週時に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は少なかった。治験薬投与中断に至った有害事象のうち ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合はプラセボ投与群 2.3%（4/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 1.7%（3/174 例）、4 mg 投与群 2.3%（4/177 例）、治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合はプラセボ投与群 2.3%（4/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 3.4%（6/174 例）、4 mg 投与群 2.8%（5/177 例）と、投与群間で同程度であった。プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で発現割合が高かった有害事象は、上気道感染

（基本語：上気道感染、気管支炎、咽頭炎、鼻咽頭炎、インフルエンザ及び副鼻腔炎など）であった。

2.7.6.3.4.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.4.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む）

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合の要約を表 2.7.6.3.4-25 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、プラセボ投与群 31.3%（55/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 43.7%（76/174 例）、4 mg 投与群 39.5%（70/177 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で高く、2 mg 投与群では統計学的に有意に高かった。この差の要因となった感染症は、重症度が軽度又は中等度の上気道感染であった。治験薬投与中断に至った感染症の発現割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。ICH の基準に基づく重篤な感染症の発現割合は、プラセボ投与群 2.8%（5/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 2.3%（4/174 例）、4 mg 投与群 3.4%（6/177 例）であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）の発現割合は、プラセボ投与群 1.1%（2/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 1.1%（2/174 例）、4 mg 投与群 4.0%（7/177 例）であり、4 mg 投与群で最も高かった。帯状疱疹を発現した被験者の大多数は、生物学的製剤又は未承認薬の 3 種類以上の使用歴があった。ICH の基準に基づく重篤な帯状疱疹の発現例数は、プラセボ投与群及び baricitinib 4 mg 投与群で各 1 例と少なかった。帯状疱疹の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。帯状疱疹が発現した被験者で、内臓障害、眼球障害、神経麻痺又は播種（主要な皮節又は隣接する皮節以外の箇所に分布）は認められなかった。治験実施計画書では、症候性帯状疱疹が発現した場合、治験薬投与を中止することとしていたが、baricitinib 4 mg 投与群の 2 例は帯状疱疹発現中も治験薬の投与を継続し、別の baricitinib 4 mg 投与群の 2 例は、帯状疱疹からの回復後治験薬投与を再開した。これらは治験実施計画書からの逸脱として報告された。帯状疱疹を発現したすべての被験者で回復が確認された。

試験期間中、日和見感染の可能性の基準に合致する事象（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組合せの 2 種類の方法で特定）、結核（高位用語の「結核感染」及び「非定型マイコバクテリア感染」、器官別大分類の「臨床検査」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）又はウイルス性肝炎（高位用語の「肝炎ウイルス感染」に含まれる基本語）はなかった。

2.7.6.3.4.2.5.5.2 心血管イベント

以下の 2 つの方法により、心血管イベントの可能性がある事象を抽出し、外部判定委員会で評価した。

- 治験担当医師により評価

- 事前に規定した一覧表に従い、重篤な有害事象及び有害事象を治験依頼者及び臨床評価委員会によって評価

心血管イベントの可能性がある事象は、外部判定委員会で、主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）、その他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈インターベンション）に分類された。

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象が baricitinib 4 mg 投与群の 2 例に発現した。1 例で認められた主要な心血管イベントは脳底動脈血栓症であり、被験者は当該事象により死亡した。残りの 1 例で認められた主要な心血管イベントは心筋梗塞であり、当該被験者ではその他の心血管イベントとして冠動脈血行再建も認められた。

フラミンガム 10 年リスクスコアのベースラインからの変化量（平均値）について、投与 24 週時までプラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に差は認められなかった。

また、レイノルズ 10 年リスクスコアのベースラインからの変化量について、投与 12 週時に baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で一過性の減少が認められた。Baricitinib 4 mg 投与群ではプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に減少した。投与 24 週時では、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.5.5.3 悪性腫瘍

試験期間中、悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］は baricitinib 2 mg 投与群で 1 例（低悪性度卵巣腫瘍）、4 mg 投与群で 2 例（基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌各 1 例）に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定され、ICH の基準に基づく重篤な有害事象と判断されなかった。

2.7.6.3.4.2.5.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）は発現しなかった。

2.7.6.3.4.2.5.5.5 うつ症状

うつ症状の有無及び重症度を評価するため、QIDS-SR_{16} を用いた。

QIDS-SR_{16} の総スコア及び自殺念慮スコアのベースラインからの変化量について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に差は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.5.6 臨床検査値

プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群では、複数の臨床検査項目で変化が認められたが、多くは臨床的に重要とは考えられなかった。いくつかの臨床検査項目（クレアチンホスホキナーゼ、脂質パラメータなど）では、baricitinib 4 mg 投与群での変化が最も大きかった。治験薬投与後に異常値となった被験者の割合に、投与群間で差が認め

られた臨床検査項目について、全般的に異常値の程度は低く、有害事象として報告された事象はなく、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。Baricitinib 投与群では、治験薬投与中止に至った臨床検査値異常が認められた被験者は少なく、肝障害［Hy's law 基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、アルカリホスファターゼが基準値上限の 2 倍未満）には合致せず］を合併していた被験者での肝機能パラメータの異常による治験薬投与中止が 2 例、胃の血管拡張を合併していた被験者での貧血による治験薬投与中止が 1 例であった。さらに、血小板数又は低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）の増加と心血管イベントの間、好中球数の一過性の低下と感染症の間に関連性は認められず、臨床検査値異常に関連する有害事象はないと考えられた。

2.7.6.3.4.2.5.6.1 生化学検査

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の肝機能パラメータ、クレアチニン及び脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.3.4-7、表 2.7.6.3.4-8 及び表 2.7.6.3.4-9 に示す。

トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合も、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かった。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の Grade 3 以上となった被験者はいなかった。大多数の被験者では Grade 1 であった［ALT：プラセボ投与群 17.0%（30/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 17.8%（31/174 例）、4 mg 投与群 20.3%（36/177 例）、AST：プラセボ投与群 8.5%（15/176 例）、baricitinib 2 mg 投与群 13.2%（23/174 例）、4 mg 投与群 18.1%（32/177 例）］。Grade 2 となった被験者は少なく、大多数の被験者は、ベースラインでも異常高値であった。全般的に ALT 及び AST の増加は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。ALT 又は AST の増加が認められた被験者で、ビリルビンの異常高値は認められなかった。

アルカリホスファターゼについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では、治験薬投与後に異常低値となった被験者の割合が高く、異常高値となった被験者の割合が低かった。

総ビリルビンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であった。

アルブミンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群では、治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合が高く、CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は低かった。

クレアチニンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であった。治験薬投与後にクレアチニンが CTCAE の Grade 1 を超えた被験者は、baricitinib 4 mg 投与群で 1 例に認められ、当該被験者の異常値は Grade 3 であった。この異常値は、投与 20 週時のみであり、再検査の結果、基準値範囲内となった。

血中尿素窒素について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であった。

クレアチンホスホキナーゼについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群では治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合が高く、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間には統計学的有意差が認められた。クレアチンホスホキナーゼの増加は、全般的に一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。高 Grade の異常は、運動又は治験薬投与前からの異常高値に関連したものであった。

LDL／高比重リポ蛋白（HDL）比を除く脂質パラメータについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合もプラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で高かった。総コレステロール、LDL-C、アポリポ蛋白 B 及びトリグリセリドの持続的な増加は、HDL コレステロール（HDL-C）及びアポリポ蛋白 A1 の増加を伴っていた。LDL/HDL 比に変化はなかった。

鉄、総鉄結合能及びトランスフェリン飽和率について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。この増加には、ベースラインが異常低値であり、投与後基準値範囲内まで増加した被験者が含まれた。

カリウムについてはプラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で、カルシウム及び総タンパクについてはプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で、ベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.4-7. 肝機能パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADW 試験）

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
ALT								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	177	177		
Mean (SD)	20.4 (11.7)	-0.6 (11.0)	19.8 (10.3)	2.1 (9.2)	20.5 (11.4)	3.2 (12.9)		
LSM (SE)	20.4 (0.8)	-0.6 (0.8)	19.8 (0.8)	1.9 (0.8)	20.5 (0.8)	3.3 (0.8)		
LSMD (SE)							2.5 (1.1)	3.9 (1.1)
95% CI	(18.8, 22.1)	(-2.2, 1.0)	(18.1, 21.4)	(0.4, 3.5)	(18.9, 22.2)	(1.8, 4.9)	(0.3, 4.8)	(1.7, 6.1)
p-value		0.457		0.017		0.001	0.026	0.001
AST								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	177	177		
Mean (SD)	20.3 (7.7)	0.3 (13.1)	21.0 (10.0)	1.3 (9.9)	19.8 (7.1)	4.5 (12.3)		
LSM (SE)	20.3 (0.6)	0.2 (0.9)	21.0 (0.6)	1.6 (0.9)	19.8 (0.6)	4.2 (0.9)		
LSMD (SE)							1.3 (1.2)	4.0 (1.2)
95% CI	(19.1, 21.5)	(-1.4, 1.9)	(19.8, 22.2)	(-0.1, 3.2)	(18.6, 21.0)	(2.6, 5.9)	(-1.1, 3.7)	(1.6, 6.4)
p-value		0.778		0.073		0.001	0.282	0.002

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Alkaline phosphatase (ALP)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	176	176		
Mean (SD)	84.1 (28.6)	-1.3 (14.4)	81.8 (23.6)	-1.8 (14.5)	84.6 (27.2)	-7.3 (20.5)		
LSM (SE)	84.1 (2.0)	-1.2 (1.2)	81.8 (2.0)	-2.0 (1.2)	84.6 (2.0)	-7.1 (1.2)		
LSMD (SE)							-0.8 (1.8)	-5.9 (1.8)
95% CI	(80.2, 88.1)	(-3.7, 1.2)	(77.9, 85.8)	(-4.4, 0.5)	(80.7, 88.6)	(-9.6, -4.7)	(-4.2, 2.7)	(-9.3, -2.5)
p-value		0.323		0.112		0.001	0.666	0.001
Total bilirubin								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	177	177		
Mean (SD)	6.0 (3.1)	-0.1 (2.8)	5.7 (3.1)	0.3 (2.8)	5.4 (2.9)	0.4 (2.7)		
LSM (SE)	6.0 (0.2)	0.1 (0.2)	5.7 (0.2)	0.3 (0.2)	5.4 (0.2)	0.3 (0.2)		
LSMD (SE)							0.2 (0.3)	0.2 (0.3)
95% CI	(5.5, 6.4)	(-0.3, 0.4)	(5.2, 6.1)	(-0.1, 0.7)	(5.0, 5.9)	(-0.1, 0.6)	(-0.3, 0.8)	(-0.3, 0.7)
p-value		0.756		0.118		0.149	0.373	0.424
Albumin								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	177	177		
Mean (SD)	42.4 (3.3)	-0.8 (2.9)	42.0 (3.3)	0.6 (3.0)	42.3 (3.2)	1.6 (3.4)		
LSM (SE)	42.4 (0.2)	-0.8 (0.2)	42.0 (0.2)	0.5 (0.2)	42.3 (0.2)	1.6 (0.2)		
LSMD (SE)							1.3 (0.3)	2.4 (0.3)
95% CI	(41.9, 42.9)	(-1.2, -0.4)	(41.5, 42.5)	(0.1, 0.9)	(41.8, 42.8)	(1.2, 2.0)	(0.7, 1.9)	(1.8, 3.0)
p-value		0.001		0.1012		0.001	0.001	0.001

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANCOVA = analysis of covariance; AST = aspartate aminotransferase; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.
Note: P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.
Source: t_chemsi_chg_b
（JADW CSR Table JADW.12.24.）

表 2.7.6.3.4-8. クレアチニンの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**vs PBO**	**vs PBO**
Creatinine								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	176	176	174	174	177	177		
Mean (SD)	67.5 (16.0)	0.9 (9.3)	68.6 (18.9)	2.6 (12.2)	66.8 (14.0)	4.5 (9.2)		
LSM (SE)	67.5 (1.2)	0.9 (0.7)	68.6 (1.2)	2.8 (0.7)	66.8 (1.2)	4.4 (0.7)		
LSMD (SE)							2.0 (1.0)	3.5 (1.0)
95% CI	(65.1, 69.9)	(-0.6, 2.3)	(66.2, 71.1)	(1.4, 4.3)	(64.4, 69.3)	(2.9, 5.8)	(-0.1, 4.0)	(1.5, 5.6)
p-value		0.247		0.001		0.001	0.060	0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_chemsi_chg_b

（JADW CSR Table JADW.12.28.）

表 2.7.6.3.4-9. 脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADW 試験）

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Cholesterol								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	148	148	156	156	161	161		
Mean (SD)	5.21 (1.07)	-0.01 (0.79)	5.03 (0.88)	0.40 (0.78)	5.05 (0.99)	0.63 (0.98)		
LSM (SE)	5.21 (0.08)	0.02 (0.07)	5.03 (0.08)	0.38 (0.07)	5.05 (0.08)	0.62 (0.07)		
LSMD (SE)							0.37 (0.10)	0.61 (0.09)
95% CI	(5.05, 5.36)	(-0.12, 0.15)	(4.88, 5.19)	(0.25, 0.51)	(4.90, 5.20)	(0.49, 0.75)	(0.18, 0.55)	(0.42, 0.79)
p-value		0.800		0.001		0.001	0.001	0.001
HDL-C								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	148	148	156	156	161	161		
Mean (SD)	1.517 (0.392)	0.012 (0.230)	1.560 (0.412)	0.152 (0.307)	1.534 (0.376)	0.207 (0.336)		
LSM (SE)	1.517 (0.032)	0.009 (0.024)	1.560 (0.032)	0.154 (0.023)	1.534 (0.031)	0.207 (0.023)		
LSMD (SE)							0.145 (0.034)	0.197 (0.033)
95% CI	(1.453, 1.580)	(-0.038, 0.057)	(1.498, 1.622)	(0.108, 0.200)	(1.473, 1.595)	(0.161, 0.252)	(0.079, 0.211)	(0.132, 0.263)
p-value		0.696		0.001		0.001	0.001	0.001

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
LDL-C								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	148	148	156	156	161	161		
Mean (SD)	3.18 (0.96)	-0.01 (0.72)	2.98 (0.75)	0.21 (0.63)	2.98 (0.85)	0.45 (0.85)		
LSM (SE)	3.18 (0.07)	0.01 (0.06)	2.98 (0.07)	0.20 (0.06)	2.98 (0.07)	0.44 (0.06)		
LSMD (SE)							0.19 (0.08)	0.42 (0.08)
95% CI	(3.04, 3.32)	(-0.10, 0.13)	(2.84, 3.11)	(0.09, 0.31)	(2.85, 3.11)	(0.32, 0.55)	(0.02, 0.35)	(0.26, 0.59)
p-value		0.825		0.001		0.001	0.026	0.001
Triglycerides								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	148	148	156	156	161	161		
Mean (SD)	1.55 (0.78)	-0.06 (0.56)	1.51 (0.87)	0.11 (0.66)	1.57 (0.74)	0.11 (0.67)		
LSM (SE)	1.55 (0.07)	-0.06 (0.05)	1.51 (0.06)	0.10 (0.05)	1.57 (0.06)	0.11 (0.05)		
LSMD (SE)							0.16 (0.07)	0.18 (0.07)
95% CI	(1.43, 1.68)	(-0.16, 0.03)	(1.39, 1.64)	(0.01, 0.20)	(1.44, 1.69)	(0.02, 0.21)	(0.03, 0.30)	(0.04, 0.31)
p-value		0.211		0.032		0.015	0.017	0.010

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_chem_chg_b

（JADW CSR Table JADW.12.36.）

2.7.6.3.4.2.5.6.2 血液学的検査

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.4-10 に示す。

ヘモグロビンについて、ベースラインからの変化量、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。なお、いずれの投与群でもベースラインからのヘモグロビンの減少が認められた。これは、採血による可能性が考えられた。

赤血球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。また、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。この結果に一致して、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合に、投与群間で差が認められた。

ヘマトクリットについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。平均赤血球ヘモグロビン濃度について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。これらの項目について、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

網状赤血球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの一過性の減少が、投与開始後数週間以内で認められた。

リンパ球数について、投与 12 及び 24 週時以外の評価時点で、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの一過性の増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合も、同様の傾向が認められた。リンパ球数が異常低値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

B 細胞について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められ、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間には統計学的有意差が認められた。

T 細胞及びナチュラルキラー細胞について、ベースラインからの増加量は、投与 4 週時にプラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で大きかったが、投与 12 週時では変化がなく、投与 24 週時にはプラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で減少傾向が認められた。各リンパ球サブセットについて、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

好中球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの減少が認められた。治験薬投与後に異常低値となった被験者の割合、CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合も、各 baricitinib 投与群で高かった。Baricitinib 2 mg 投与群で CTCAE の Grade 3（治験実施計画書で治験薬投与中断が必要と定義）となった被験者が 1 例認められた。その他、大多数の被験者では、Grade 1 であった。全般的に、好中球数の減少は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められず、感染症との関連は認められなかった。

血小板数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。治験薬投与後に異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かったが、血小板数が 600×10^9 cells/L 以下から 600×10^9 cells/L 超に増加した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。血小板数の増加と血栓症の関連は認められなかった。

単球数については治験薬投与後数週間のみ、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな一過性の減少が、好塩基球数についてはベースラインからのわずかな一貫性のない減少が、好酸球数についてはベースラインからの一貫した減少が認められた。単球数、好塩基球数及び好酸球数はいずれも、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.4-10. 骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADW 試験）

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**vs PBO**	**vs PBO**
Hemoglobin (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	175	175	173	173	177	177		
Mean (SD)	8.04 (0.81)	-0.16 (0.48)	7.89 (0.83)	-0.16 (0.49)	7.96 (0.79)	-0.17 (0.51)		
LSM (SE)	8.04 (0.06)	-0.15 (0.04)	7.89 (0.06)	-0.18 (0.04)	7.96 (0.06)	-0.17 (0.04)		
LSMD (SE)							-0.03 (0.05)	-0.03 (0.05)
95% CI	(7.92, 8.16)	(-0.22, -0.08)	(7.77, 8.01)	(-0.25, -0.11)	(7.84, 8.08)	(-0.24, -0.10)	(-0.13, 0.07)	(-0.13, 0.07)
p-value		0.001		0.001		0.001	0.553	0.580
Leukocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	175	175	173	173	177	177		
Mean (SD)	8.73 (2.55)	0.35 (2.33)	8.36 (3.07)	-0.21 (2.27)	8.83 (2.76)	-0.83 (2.14)		
LSM (SE)	8.73 (0.21)	0.39 (0.15)	8.36 (0.21)	-0.31 (0.15)	8.83 (0.21)	-0.76 (0.15)		
LSMD (SE)							-0.70 (0.22)	-1.15 (0.22)
95% CI	(8.31, 9.15)	(0.09, 0.69)	(7.94, 8.78)	(-0.61, -0.01)	(8.41, 9.24)	(-1.06, -0.46)	(-1.12, -0.27)	(-1.57, -0.73)
p-value		0.012		0.044		0.001	0.002	0.001

	PBO (N=176)		BARI 2-mg (N=174)		BARI 4-mg (N=177)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Neutrophils (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	175	175	173	173	177	177		
Mean (SD)	6.25 (2.37)	0.45 (2.39)	5.84 (2.79)	-0.11 (2.21)	6.25 (2.50)	-0.72 (2.09)		
LSM (SE)	6.25 (0.19)	0.50 (0.15)	5.84 (0.19)	-0.22 (0.15)	6.25 (0.19)	-0.66 (0.15)		
LSMD (SE)							-0.73 (0.21)	-1.16 (0.21)
95% CI	(5.87, 6.63)	(0.21, 0.80)	(5.46, 6.22)	(-0.52, 0.07)	(5.87, 6.63)	(-0.96, -0.37)	(-1.15, -0.31)	(-1.58, -0.75)
p-value		0.001		0.142		0.001	0.001	0.001
Lymphocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	175	175	173	173	177	177		
Mean (SD)	1.87 (0.81)	-0.04 (0.62)	1.87 (0.68)	-0.03 (0.67)	1.93 (0.76)	-0.01 (0.67)		
LSM (SE)	1.87 (0.06)	-0.05 (0.05)	1.87 (0.06)	-0.03 (0.05)	1.93 (0.06)	0.00 (0.05)		
LSMD (SE)							0.01 (0.06)	0.05 (0.06)
95% CI	(1.76, 1.99)	(-0.14, 0.04)	(1.76, 1.98)	(-0.12, 0.06)	(1.82, 2.04)	(-0.09, 0.09)	(-0.11, 0.14)	(-0.08, 0.17)
p-value		0.300		0.464		0.966	0.833	0.444
Platelets (billion cells/µL)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	174	174	172	172	177	177		
Mean (SD)	2.89 (87)	14 (74)	277 (84)	26 (53)	299 (83)	30 (64)		
LSM (SE)	289 (6)	14 (5)	277 (6)	25 (5)	299 (6)	31 (5)		
LSMD (SE)							11 (7)	17 (7)
95% CI	(276, 301)	(5, 24)	(265, 290)	(16, 35)	(287, 312)	(22, 41)	(-2, 25)	(4, 31)
p-value		0.004		0.001		0.001	0.107	0.012

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.
Note: P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.
Source: t_hemsi_chg_b
（JADW CSR Table JADW.12.40.）

2.7.6.3.4.2.5.6.3 免疫グロブリン

免疫グロブリン A、免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。免疫グロブリン G のみ、治験薬投与後に異常低値となった割合が、各 baricitinib 投与群で高かった。免疫グロブリン G 低値と感染症の関連は認められなかった。

2.7.6.3.4.2.5.7 バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量、治験薬投与後に異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

脈拍数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな統計学的に有意な減少が認められた。治験薬投与後に異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

体重について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。しかし、7%を超える体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。胴囲のベースラインからの変化量も同程度であった。

2.7.6.3.4.3 試験成績（日本人）

2.7.6.3.4.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.4.3.1.1 被験者の内訳

日本人被験者 20 例（プラセボ投与群 6 例、baricitinib 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 8 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 2 例、baricitinib 2 mg 投与群 1 例であった。プラセボ投与群 5 例、baricitinib 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断 1 例、baricitinib 2 mg 投与群では有効性の欠如 2 例、4 mg 投与群では有害事象及び被験者の判断が各 1 例であった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 5 例（83.3%）、baricitinib 2 mg 投与群 4 例（66.7%）、4 mg 投与群 5 例（62.5%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず追跡調査を実施した被験者は、プラセボ投与群 1 例（16.7%）、baricitinib 2 mg 投与群 1 例（16.7%）、4 mg 投与群 3 例（37.5%）であった。

2.7.6.3.4.3.1.2 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された日本人被験者 20 例全例（プラセボ投与群 6 例、baricitinib 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 8 例）が mITT 解析対象集団及び安全性評価対象例となった。

2.7.6.3.4.3.2 被験者背景

日本人の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.4-11 及び表 2.7.6.3.4-12 に示す。

年齢（平均値）はプラセボ投与群 59.5 歳、baricitinib 2 mg 投与群 49.7 歳、4 mg 投与群 58.5 歳であった。体重（平均値）は日本人集団全体で 61.34 kg であり、全体集団 81.89 kg と比べて低かった。

表 2.7.6.3.4-11. 人口統計学的特性（mITT）（日本人）（JADW 試験）

	PBO (N=6)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=8)	Total (N=20)
Age (yrs)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	59.5	49.7	58.5	56.2
SD	4.8	9.0	13.3	10.6
Age Group, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
<65	5 (83.3)	6 (100)	5 (62.5)	16 (80.0)
≥65	1 (16.7)	0	3 (37.5)	4 (20.0)
Gender, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
Female	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (87.5)	17 (85.0)
Male	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (15.0)
Weight (kg)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	58.13	62.22	63.08	61.34
SD	14.63	15.06	16.24	14.76

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified; N-obs = number of patients in the analysis category.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
Output Location:
Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem_ctry_jpn.rtf

表 2.7.6.3.4-12. ベースラインの疾患特性（mITT）（日本人）（JADW 試験）

	PBO (N=6)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=8)	Total (N=20)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	6	6	8	20
Mean	18.9	26.8	16.7	20.4
SD	11.8	13.5	8.1	11.3
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	6	6	8	20
Mean	15.3	16.4	9.7	13.4
SD	7.7	13.9	4.6	9.2
HAQ-DI				
N-obs	6	6	8	20
Mean	1.21	1.44	1.36	1.34
SD	0.62	0.41	0.64	0.55
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	65.7	70.8	47.9	60.1
SD	22.6	16.0	17.4	20.6
Patient’s Global Assessment of Disease Activity (0-100 mm)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	52.2	63.7	50.3	54.9
SD	9.0	9.8	23.6	17.0
Patient’s Assessment of Pain (0-100 mm)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	49.5	65.0	60.0	58.4
SD	17.9	14.5	24.8	20.2
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	32.09	11.78	18.03	20.38
SD	28.95	8.24	10.36	18.63
DAS28-hsCRP				
N-obs	6	6	8	20
Mean	5.39	5.97	5.19	5.48
SD	0.65	0.98	0.70	0.81
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (50.0)	7 (35.0)
>5.1	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (50.0)	13 (65.0)
DAS28-ESR				
N-obs	6	6	8	20
Mean	6.10	6.78	5.85	6.20
SD	0.51	1.04	0.65	0.82
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	0	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (10.0)
>5.1	6 (100)	5 (83.3)	7 (87.5)	18 (90.0)

	PBO (N=6)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=8)	Total (N=20)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	50.7	47.7	50.1	49.6
SD	15.2	21.9	25.2	20.6
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	218.3	199.8	153.0	186.7
SD	226.3	200.6	228.3	210.0
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
Negative	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (10.0)
Positive	5 (83.3)	5 (83.3)	8 (100)	18 (90.0)
ACPA (U/mL)				
N-obs	6	6	8	20
Mean	580.6	263.3	790.3	569.3
SD	923.3	212.7	1042.7	828.8
ACPA status, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
Negative	1 (16.7)	0	2 (25.0)	3 (15.0)
Positive	5 (83.3)	6 (100)	6 (75.0)	17 (85.0)
Indeterminate	0	0	0	0
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	6	6	8	20
RF negative/ACPA negative (a)	0	0	0	0
RF positive/ACPA negative (a)	1 (16.7)	0	2 (25.0)	3 (15.0)
RF negative/ACPA positive	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (10.0)
RF positive/ACPA positive	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (75.0)	15 (75.0)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
Output Location:
Home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadw/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc_ctry_jpn.rtf

2.7.6.3.4.3.3 有効性

2.7.6.3.4.3.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.4.3.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

投与 12 週時における ACR20 改善率を表 2.7.6.3.4-13 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 50.0%（3/6 例）、baricitinib 2 mg 投与群 50.0%（3/6 例）、4 mg 投与群 75.0%（6/8 例）であった。

2.7.6.3.4.3.3.2 主な副次評価項目

投与 12 週時における主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.4-13 に示す。

HAQ-DI のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（mBOCF）は、プラセボ投与群−0.27、baricitinib 2 mg 投与群−0.28、4 mg 投与群−0.42 であった。

DAS28-hsCRP のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（mBOCF）は、プラセボ投与群−0.60、baricitinib 2 mg 投与群−1.04、4 mg 投与群−1.37 であった。

表 2.7.6.3.4-13. 投与 12 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（日本人）（JADW 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=6)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=8)
ACR20 response rate, NRI, Week 12 n (%) p-value vs. PBO[a]	3 (50.0)	3 (50.0) 1.000	6 (75.0) 0.581
HAQ-DI change from baseline, mBOCF, Week 12 LSM p-value vs. PBO[b]	-0.27	-0.28 0.979	-0.42 0.619
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF, Week 12 LSM p-value vs. PBO[b]	-0.60	-1.04 0.668	-1.37 0.377

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; NRI = nonresponder imputation.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: Change = baseline+history of bDMARD use (<3, ≥3)+treatment group.

（JADW CSR Table JADW.14.251, Table JADW.14.255, Table JADW.14.257.）

2.7.6.3.4.3.4 安全性

2.7.6.3.4.3.4.1 有害事象

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）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表 2.7.6.3.4-15 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 83.3%（5/6 例）、baricitinib 2 mg 投与群 66.7%（4/6 例）、4 mg 投与群 75.0%（6/8 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 50.0%（3/6 例）、baricitinib 2 mg 投与群 33.3%（2/6 例）、4 mg 投与群 50.0%（4/8 例）であった。

2.7.6.3.4.3.4.2 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中、死亡例はいなかった。

試験期間中、ICH の基準に基づく重篤な有害事象は認められなかった。

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

試験期間中、1 例が治験薬投与を中止した。その他に、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

試験期間中、治験薬投与中断に至った有害事象は、baricitinib 2 mg 投与群で 1 例 2 件（慢性扁桃炎及び毛包炎）、4 mg 投与群で 1 例 1 件（上気道の炎症）発現した。このうち、上気道の炎症は治験薬との因果関係を否定されなかった。

2.7.6.3.4.3.4.4 注目すべき有害事象

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）は、プラセボ投与群で 2 例、baricitinib 2 mg 投与群で 2 例、baricitinib 4 mg 投与群で 1 例に発現した。その内訳は、プラセボ投与群では鼻咽頭炎及び上気道感染が各 1 例、baricitinib 2 mg 投与群では慢性扁桃炎及び毛包炎（同一被験者で発現）、ヘリコバクター感染及び咽頭炎（同一被験者で発現）が各 1 例、baricitinib 4 mg 投与群では鼻咽頭炎が 1 例であった。

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象はなかった。

試験期間中、悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］の発現はなかった。

2.7.6.3.4.4 結論

本試験では、過去に 1 種類以上 TNF 阻害薬を使用したことがある活動性 RA の患者を対象とした。組み入れられた被験者の大多数は、2 種類以上の生物学的製剤の使用経験があり、40%を超える被験者が、TNF 阻害薬に加え、非 TNF 阻害薬である生物学的製剤の投与経験があった。

試験中止となった被験者は少なく、中止理由が有害事象であった被験者の割合に投与群間で差は認められなかった。有効性の欠如のため試験を中止した被験者の割合は、baricitinib 投与群と比べてプラセボ投与群で高かった。レスキュー治療を受けた被験者数はプラセボ投与群で多かった。試験を完了した被験者の多くは、長期継続投与試験である JADY 試験に参加することを選択した。

本試験の対象である難治性の RA 患者では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群での明らかな有効性が確認された。

有効性に関する主要評価項目及び主な副次評価項目について、gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した結果、投与 12 週時の ACR20 改善率、HAQ-DI 及び DAS28-hsCRP について、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間に統計学的な有意差が認められた。SDAI 寛解率は、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群との間に統計学的な有意差が認められず、gatekeeping 法を用いた検定はこの段階で中止した。このため、Baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群の比較についての仮説では、多重性を調整した評価を行っていないが、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群でも統計学的に有意に高かった。

RA の疾患活動性及び身体機能を評価するその他の多くの評価項目でも、baricitinib 投与群では統計学的に有意な改善が認められ、その効果は投与 1 週時から認められ、全般的に投与 8 週時から投与 12 週時までに最大となった。急性期反応物質検査（CRP、ESR）を含む複合評価指標（DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、SDAI）と同様に、急性期反応物質検査を含まない臨床評価指標（CDAI）でも改善が認められた。Baricitinib 2 mg 投与群と 4 mg 投与群のいずれも、プラセボ投与群と比べて改善が認められた。全般的に、baricitinib 4 mg 投与群では、早期から改善が認められ、その効果は大きく、評価項目を通して一貫しており、長期間持続した。ACR コアセットの各項目について、baricitinib 4 mg 投与群では、プラセボ投与群及びベースラインと比べて早期から一貫した改善が認められた。

Baricitinib 2 mg 投与群では、各有効性評価項目について、プラセボ投与群と比べて一貫した統計学的に有意な改善が認められなかった。具体的には、baricitinib 2 mg 投与群では、投与 24 週時に圧痛関節数のベースラインからの変化量及び変化率、腫脹関節数のベースラインからの変化量について、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められなかった。

朝のこわばりの持続時間、最もひどい疲労（NRS）、最も強い疼痛（NRS）、FACIT-fatigue スコア、EQ-5D-5L スコア、SF-36v2 Acute の身体的健康度などのヘルスアウトカムは、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。

安全性に関して、Baricitinib を 24 週間投与したときの安全性プロファイルは許容範囲内であり、良好な忍容性が確認された。有害事象の発現割合はプラセボ投与群に比べて baricitinib 投与群で高かったが、この差の要因となった有害事象は重症度が軽度又は中等度の非重篤な上気道感染と考えられた。これらの有害事象は、baricitinib 投与群での治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合の増加に関連しており、全般的に中断期間は 2 週間以内であった。感染症は治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合の増加にも関連していた。プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で重篤な感染症が増加することはなく、感染症全体の発現割合は、baricitinib 2 mg 投与群と 4 mg 投与群で同程度であった。帯状疱疹はいずれの投与群でも認められ、baricitinib 4 mg 投与群で発現例数が最も多かった。Baricitinib 投与群で帯状疱疹が発現した被験者では、大多数が 3 種類以上の生物学的製剤の使用経験があった。内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められず、試験期間中に、日和見感染又は結核が発現した被験者もいなかった。悪性腫瘍は baricitinib 4 mg 投与群の 2 例に発現した。いずれも、非メラノーマ皮膚癌であり、固形臓器癌、血液癌又はその他の悪性腫瘍は報告されなかった。外部判定委員会によって主要な心血管イベントと判定された有害事象が baricitinib 4 mg 投与群の 2 例（心筋梗塞及び脳底動脈血栓症各 1 例）に認められ、脳底動脈血栓症を発現した被験者は当該事象のため死亡した。本試験期間中の死亡例は 1 例であった。消化管穿孔が発現した被験者はいなかった。

プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で、ベースラインからの変化量（平均値）が統計学的に有意に大きかった臨床検査項目が複数認められた。これらの臨床検査項目

の結果の多くは、臨床的に重要とは考えられなかった。治験薬投与開始後に異常値となった被験者の割合について、投与群間で差が認められた臨床検査項目では、全般的に異常値の程度は低く、有害事象と判定されなかった。また、一過性で、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。

以上、活動性、難治性の RA 患者を対象としたとき、baricitinib の 1 日 1 回経口投与により、徴候及び症状、身体機能及びヘルスアウトカムについて、プラセボ投与と比べて、早期から安定した改善が認められた。Baricitinib 4 mg 投与時に最も強い改善が認められた。Baricitinib 2 mg 及び 4 mg 投与時の忍容性はいずれも良好であり、試験中止に至った被験者の割合も低かった。Baricitinib 投与により、複数の臨床検査項目で変化が認められた。全般的に、その変化は小さく、一過性であり、臨床的に重要とは考えられなかった。臨床的に重要である重篤な有害事象、重篤な感染症及び悪性腫瘍について、投与群間で差は認められなかった。本試験で認められたベネフィット／リスクプロファイルは、満足のいくものであり、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした baricitinib の開発の継続を支持するものであった。

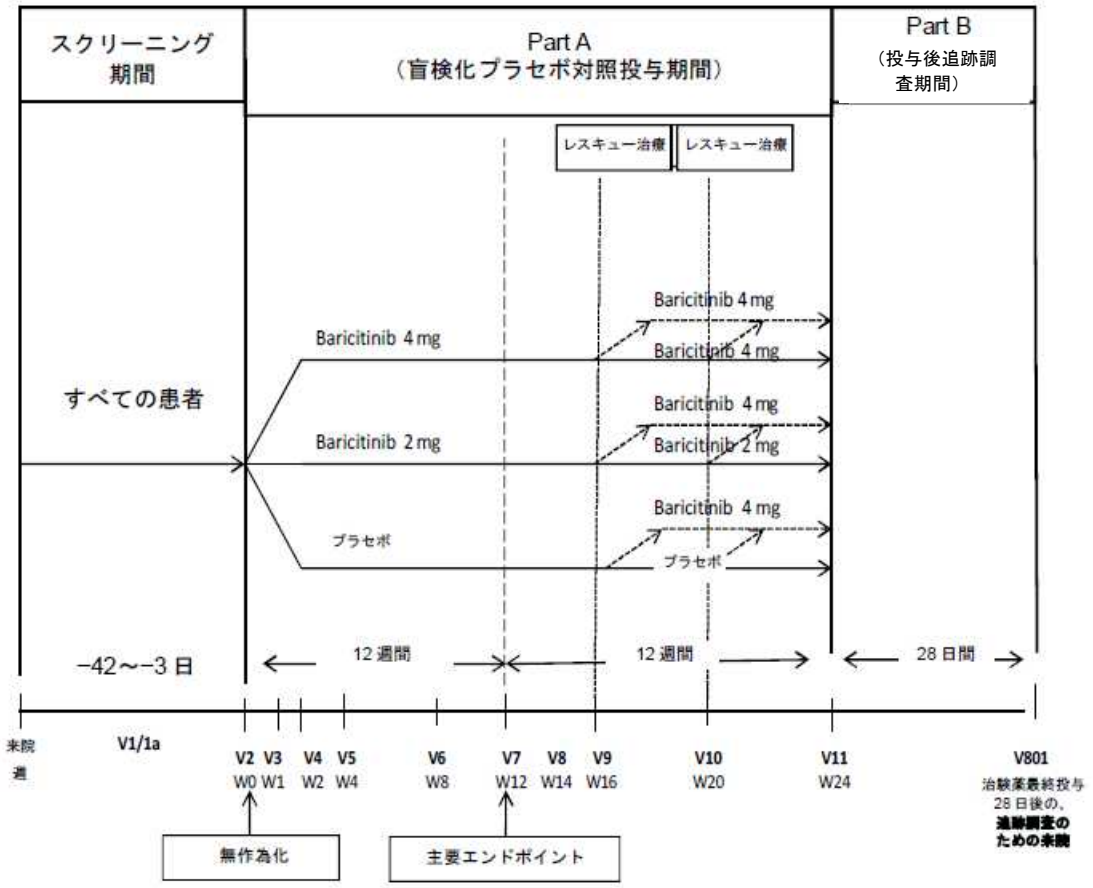
2.7.6.3.5 I4V-MC-JADX 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5 項）

2.7.6.3.5.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	従来の疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	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）
試験実施期間	2013 年 1 月 10 日～2014 年 12 月 19 日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 少なくとも1種類の従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drugs：cDMARD）に対し効果不十分（cDMARD-IR）又は忍容性がなく、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者を対象として、投与12週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）をプラセボ投与群と比較して、baricitinib 4 mg 1日1回投与の優越性を検証する。 副次目的： 主な副次目的は、以下のとおりである。なお、主な副次目的は主要目的が達成された際に、gatekeeping法を用いて多重性を調整して評価する。 • 以下の評価に基づき、baricitinib 4 mg 1日1回投与の有効性をプラセボ投与と比較する。 - 健康評価質問票機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index：HAQ-DI）のベースラインから投与12週時までの変化 - 28可動関節数及び高感度C反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）レベルを用いた疾患活動性スコア［Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count（DAS28）-hsCRP］のベースラインから投与12週時までの変化 - 投与12週時にSimplified Disease Activity Index（SDAI）≤3.3を満たした被験者の割合（SDAI寛解率） - 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの持続時間の投与12週時直前の7日間の平均値 - 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの重症度の投与12週時直前の7日間の平均値 - 電子日誌で収集した最もひどい疲労［点数評価スケール（Numeric Rating Scale：NRS）］の投与12週時直前の7日間の平均値 - 電子日誌で収集した最も強い疼痛（NRS）の投与12週時直前の7日間の平均値 • 以下の評価に基づき、baricitinib 2 mg 1日1回投与の有効性をプラセボ投与と比較する。

	- 投与12週時のACR20改善率 - HAQ-DIのベースラインから投与12週時までの変化 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与12週時までの変化 - 投与12週時のSDAI寛解率 その他の副次目的は、以下のとおりである。 • 以下の評価に基づき、baricitininb 4 mgとプラセボ、baricitininb 2 mgとプラセボの有効性を比較する。 - 投与24週時のACR20改善率 - 投与12及び24週時に米国リウマチ学会の50%改善基準（ACR50）を達成した被験者の割合（ACR50改善率） - 投与12及び24週時に米国リウマチ学会の70%改善基準（ACR70）を達成した被験者の割合（ACR70改善率） - ACRコアセットの各項目のベースラインから投与12及び24週時までの変化率 - HAQ-DIのベースラインから投与24週時までの変化 - 投与12及び24週時にHAQ-DIの改善度≥0.22及び≥0.3を満たした被験者の割合 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与24週時までの変化 - 投与12及び24週時にDAS28-hsCRP≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-hsCRP低疾患活動性達成率及びDAS28-hsCRP寛解率） - 28可動関節数及び赤血球沈降速度（Erythrocyte sedimentation rate：ESR）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-ESR）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与12及び24週時にDAS28-ESR≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-ESR低疾患活動性達成率及びDAS28-ESR寛解率） - Clinical Disease Activity Index（CDAI）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与12及び24週時にCDAI≤2.8を満たした被験者の割合（CDAI寛解率） - SDAIのベースラインから投与12及び24週時までの変化 - 投与24週時のSDAI寛解率 - 投与12及び24週時にDAS28に基づく欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）反応基準の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合 - 投与12及び24週時に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／EULARの寛解（Booleanに基づく定義）を満たした被験者の割合 - 投与12及び24週時のHybrid ACR（bounded）改善 - 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの持続時間の投与12週時直前の7日間の平均値（baricitinib 2 mgとプラセボの比較） - 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの重症度の投与12週時直前の7日間の平均値（baricitinib 2 mgとプラセボの比較） - 電子日誌で収集した最もひどい疲労（NRS）の投与12週時直前の7日間の平均値（baricitinib 2 mgとプラセボの比較） - 電子日誌で収集した最も強い疼痛（NRS）の投与12週時直前の7日間の平均値（baricitinib 2 mgとプラセボの比較）

	- 慢性疾患治療の機能評価疲労スケール（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue：FACIT-fatigue）のベースラインから投与12及び24週時までの変化 - Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票2版アキュート版（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：SF-36v2 Acute）の精神的健康度及び身体的健康度の各スケールのスコア及びサマリースコアのベースラインから投与12及び24週時までの変化 - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L）スコアのベースラインから投与12及び24週時までの変化 • Baricitinibの薬物動態を評価し、被験者内及び被験者間のばらつきの程度を検討し、baricitinibの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因を特定する。 • 主要な有効性及び安全性評価項目について、baricitinibの曝露－応答の推移を評価し、これらの有効性又は安全性評価項目に対して影響を及ぼす可能性のある要因を特定する。 本試験の探索的目的は以下のとおりである。 • modified Total Sharp Score（mTSS）（van der Heijde法）に基づく関節の構造的損傷の、ベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mgとプラセボの比較及びbaricitinib 2 mgとプラセボの比較を行う。
試験デザイン	本試験は、外来患者を対象とする、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験である。24 週間の投与期間での徴候及び症状と機能に対する有効性について、cDMARD［メトトレキサート（Methotrexate：MTX）を含む］併用下で、baricitinib 4 mg 及び 2 mg 1 日 1 回経口投与とプラセボとを比較した。適格例は、cDMARD に対して効果不十分又は忍容性がなく、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない、中等度から重度の活動性を有する RA 患者とした。試験期間は 24 週間であった。投与 24 週時の来院後、適格例は、最長 2 年間の長期継続投与試験（I4V-MC-JADY 試験）又は本試験の追跡調査期間（Part B）に移行した。 本試験は 3 つのパートからなった。 • スクリーニング期間：Visit 2（投与 0 週時）の 3～42 日前 • Part A：投与 0 週時から投与 24 週時までの二重盲検プラセボ及び実薬投与期間 • Part B：28 日間の追跡調査期間 被験者を、3 つの投与群（baricitinib 4 mg、baricitinib 2 mg、又はプラセボ）のうち 1 つの群に 1:1:1 の比で無作為化した。 試験デザインを図 2.7.6.3.5-1 に示す。



略語：V=来院、W=週。斜めの破線矢印はオプションとしてレスキュー治療を行うことを示している。

図 2.7.6.3.5-1. 試験デザイン（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.9.1.）

被験者数	計画：プラセボ投与群 220 例、baricitinib 2 mg 投与群 220 例、4 mg 投与群 220 例 割付：プラセボ投与群 228 例、baricitinib 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例 投与（1 回以上）：プラセボ投与群 228 例、baricitinib 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例 完了：プラセボ投与群 199 例、baricitinib 2 mg 投与群 209 例、4 mg 投与群 203 例
選択基準（参加基準）	次の基準をすべて満たすと思われる患者に対し、文書同意を取得する。 ［1］18 歳以上の患者 ［2］RA の分類に関する ACR/EULAR 2010 基準（Aletaha et al. 2010）に従い成人発症型の RA と診断された患者 ［3］圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［4］直近のデータ（入手可能であれば）において、C 反応性タンパク（又は hsCRP）が基準値上限の 1.2 倍以上の患者 ［5］cDMARD が効果不十分又は忍容性がなく、かつ次のいずれかに該当する患者 a. 試験への参加前 12 週間以上 cDMARD を日常的に使用しており、

	試験への参加前 8 週間以上は継続的に一定量を使用している。 i. MTX を使用していた患者の場合、試験への参加前 12 週間以上 MTX を日常的に使用しており、その用量が、当該国の実地臨床に従い適切な臨床評価ができると考えられている。MTX の用量は、試験への参加前 8 週間以上は 7.5～25 mg/週の経口投与（又は同等量の注射可能量）の範囲で一定かつ不変であること。MTX の用量は試験期間を通じて一定であると予想されるが、安全上の理由で調整してもよい。 1. MTX の用量が 15 mg/週未満の状態で試験に参加する患者の場合、これより高い用量は忍容できないことがカルテに明記されているか、本用量が当該国の実地臨床ガイドラインで定められた最高用量である必要がある。 2. 葉酸の併用投与については、当該国の標準的治療に従う。 ii. 以下の DMARD を使用していた患者の場合、試験への参加前 12 週間以上日常的に使用しており、試験への参加前 8 週間以上は一定量が経口投与されている。ヒドロキシクロロキン 400 mg/日以下、スルファサラジン 3000 mg/日以下、レフルノミド 20 mg/日以下、アザチオプリン 150 mg/日又は 2 mg/kg/日以下 b. 試験への参加時に cDMARD が投与されていなかった患者の場合、治験担当医師が患者履歴の中に、cDMARD が無効であったか、忍容性がなかったか、又は禁忌であったかを記録する。 i. 直近で中止した cDMARD は試験への参加前 4 週間以内に投与されたものであってはならない。 ［6］同意文書を読んで理解することができ、同意文書に署名することができる患者
除外基準（参加基準）	次の基準のいずれかに該当する又は該当すると予想される患者は、本試験への参加から除外する。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.5 項を参照する。 ［7］プレドニゾン 10 mg/日（又はこれと同等量）を超える用量のコルチコステロイドを現在投与されている、もしくは試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に一定でない用量のコルチコステロイドを投与されている患者 ［8］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）の投与を開始した（RA の徴候及び症状の治療を目的として NSAID を使用している場合）、もしくは一定でない用量の NSAID を投与されている患者 ［9］MTX、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジンが現在同時に併用されているか又は cDMARD を 3 種類併用されている患者 ［10］試験への参加前 2 週間に新規の理学療法を開始した患者 ［11］何らかの生物学的製剤［腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）、インターロイキン-1、インターロイキン-6 もしくは T 細胞又は B 細胞を標的とする治療薬など］を投与されたことがある患者 ［12］インターフェロン療法を試験への参加前 4 週間以内に受けた、又は試験期間中にインターフェロン療法を要することが予想される患者 ［13］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、コルチコステロイドの筋肉内投与又は静脈内投与を受けた、もしくは試験期間中にコルチコステロイドの非経口投与を要することが予想される患者

	［14］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、3 ヵ所以上の関節にコルチコステロイド又はヒアルロン酸を関節内投与された患者 ［15］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有すると治験担当医師が判断する患者 ［16］RA 以外の全身性炎症疾患（若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、活動性血管炎又は痛風など）であると診断された患者 ［17］フェルティ症候群と診断されている患者 ［18］治験担当医師が治験依頼者と協議した結果、患者に対し許容できないリスクが生じると判断する大手術を試験への参加前 8 週間以内に受けた又は試験期間中に予定されている患者 ［19］試験への参加前 12 週間以内に次のいずれかをきたした患者：心筋梗塞、不安定虚血性心疾患、脳卒中又はニューヨーク心臓協会心機能分類（NYHA 心機能分類）ステージ IV の心不全 ［20］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、胃腸、内分泌、血液、神経学又は精神医学的疾患の既往もしくは合併している患者 ［21］寝たきり又は常時車いすを使用するなど、自己管理がほとんど又は全くできない患者 ［22］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法と直近の血清クレアチニンから推定される推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 40 mL/分/1.73 m^2 未満の患者 ［23］直近の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超えるもしくは、直近の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の慢性肝疾患の既往もしくは合併している患者 ［24］リンパ球増殖疾患の既往、リンパ節症又は脾腫などのリンパ球増殖性疾患もしくはリンパ球増殖疾患の可能性を示唆する徴候、又は症状を有する患者。活動性の原発性又は再発性悪性疾患を合併している患者。もしくは臨床的に重大な悪性腫瘍が寛解して 5 年未満の患者 ［25］無作為化予定日前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチンを接種する予定又はその必要性がある患者（帯状疱疹ワクチンは除く） ［26］現在又は直近（試験への参加前 30 日未満）に臨床的に重篤なウイルス、細菌、真菌又は寄生虫感染症を発現した患者 ［27］試験への参加前 12 週間以内に症候性の帯状疱疹が見られた患者 ［28］播種性／複発性帯状疱疹（多皮節に波及、眼部帯状疱疹、中枢神経系に波及又は帯状疱疹後神経痛など）の既往がある患者 ［29］免疫低下状態にあり、治験担当医師が試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 ［30］活動性の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往もしくは合併している患者 ［31］活動性結核である家族と接触し、かつ結核に対する適切な予防措置を受けた記録がない患者 ［32］現在又は過去に活動性結核を罹患し、かつ適切な治療を受けた記録がない患者 ［33］試験への参加時点で妊娠中又は授乳中である患者 ［34］妊娠可能な女性で、試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与

	後 28 日間以上、性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を使用することに同意しない患者 ［35］試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、妊娠可能な女性パートナーとの性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を用いることに同意しない男性患者 ［36］試験への参加前 30 日以内に 500 mL を超える献血をした患者、又は試験期間中に献血の予定がある患者 ［37］試験への参加前 2 年以内に、慢性アルコール中毒、静注薬物乱用、又はその他の不法薬物乱用の既往がある患者 ［38］本試験又は baricitinib を用いる他の試験に割り付けされたことのある患者 ［39］試験期間を通して試験への協力ができない及び／又は試験の手順に従うことができない患者 ［40］経口ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬を以前に投与された患者 ［41］治験実施医療機関の担当者及び／又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹とする。 ［42］治験依頼者又は Incyte 社の社員 ［43］未承認薬剤又は医療機器の適用外使用の臨床試験に現在参加している又は本試験への参加前 30 日以内に中止した患者。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された臨床研究に参加している患者 ［59］試験への参加前 4 週間以内にあらゆる cDMARD を中止した患者
選択基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に適格（無作為化に適格）となるのは、無作為化時点で、すべての選択基準（上述）を満たし、かつ次の登録基準を満たす場合のみである。 ［44］Visit 1 及び Visit 2 の無作為化時点で、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［45］集中測定機関で測定した Visit 1 の臨床検査の結果において、hsCRP が基準値上限の 1.2 倍以上である患者 初回測定結果から 2 週間以内に 1 回のみ hsCRP の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。
除外基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に不適格（無作為化に不適格）となり試験を中止するのは、次の基準のいずれかを満たす場合である。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.5 項を参照する。 ［46］甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）などのスクリーニング検査値が試験集団又は実施医療機関の基準範囲を外れており、治験担当医師が、試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 初回測定結果から 2 週間以内を目安に 1 回のみ TSH の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［47］スクリーニング検査で下記に示すいずれかの臨床検査値異常が見られる患者 • AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える • 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上

	• ヘモグロビン 10.0 g/dL（100.0 g/L）未満 • 総白血球数 2500/μL 未満 • 好中球減少症（好中球絶対数 1200/μL 未満） • リンパ球減少症（リンパ球数 750/μL 未満） • 血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満） • eGFR 40 mL/分/1.73 m^2 未満 上述の臨床検査値異常のいずれかが見られた場合、初回測定結果から 2 週間以内を目安に一度再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［48］スクリーニング時の心電図で異常が見られ、治験担当医師又は治験依頼者が、臨床的に重大であり試験への参加にあたり許容できないリスクを示していると判断する患者（例えば Fridericia の補正式による QT 間隔が、500 msec を超える場合） ［49］試験登録時点で症候性単純ヘルペス感染が見られる患者 ［50］スクリーニング時において、精製ツベルクリン（purified protein derivative：PPD）検査陽性（ワクチン接種歴の有無にかかわらず、投与約 2 及び 3 日後の間に硬結が 5 mm 以上）、既往歴、臨床症状及び胸部 X 線検査異常などの活動性結核を発症した患者 ［51］潜在性結核（スクリーニング時点において、診療記録に PPD 陽性との記載があるが、活動性結核に一致する臨床症状はなく、胸部 X 線検査も異常所見がない場合）が認められた患者（無作為化の 4 週間以上前に適切な治療を受け、しかもその後試験期間中に残りの治療を完了することに同意する場合を除く） ［52］HBV 検査で陽性の患者 ［53］HCV を有する（抗 C 型肝炎抗体陽性で HCV の存在が確認された）患者 ［54］HIV 感染及び／又は HIV 抗体陽性のエビデンスがある患者 ［55］40 歳以上 60 歳未満で、12 ヵ月間以上月経が見られないが、卵胞刺激ホルモン（Follicle-stimulating Hormone：FSH）値が 40 mIU/mL 未満の女性。試験参加期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、有効性の高い避妊法を性交時に 2 種類用いることに同意しない患者。ただし先天的又は外科手術による不妊状態（子宮摘出、両側卵巣摘除又は卵管結紮術を受けた）の患者を除く。 ［56］～［58］除外基準 56～58 は別途作成された治験実施計画書補遺に記載されており、該当する補遺に参加する被験者にのみに適応される。

<table>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>Baricitinib 4 mg、2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。いずれかの baricitinib 投与群に割り付けられた被験者のうち、eGFR が 40 mL/min/1.73 mm^2 以上 60 mL/min/1.73 mm^2 未満の被験者には、baricitinib 4 mg を投与したときの曝露量と同程度かつそれを超えないようにするため、baricitinib 2 mg を 1 日 1 回投与した。プラセボ投与群に割り付けられた被験者には、baricitinib 4 mg 又は 2 mg に対応するプラセボ錠を投与した。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>用量</th><th>レスキュー治療後の用量 a</th></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg 投与群</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠 b を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 2 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠 b を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 2 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg 投与群</td><td>• Baricitinib 2 mg 錠を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 4 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠 b を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 2 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td></tr>
<tr><td>プラセボ投与群</td><td>• Baricitinib 2 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 4 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠 b を 1 日 1 回経口投与
• Baricitinib 2 mg プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td></tr>
</table>
a レスキュー治療の詳細は以下を参照。
b eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義される腎機能障害を有する被験者に対しては、baricitinib 2 mg を 1 日 1 回投与する。
（JADX CSR Table JADX.9.1.）

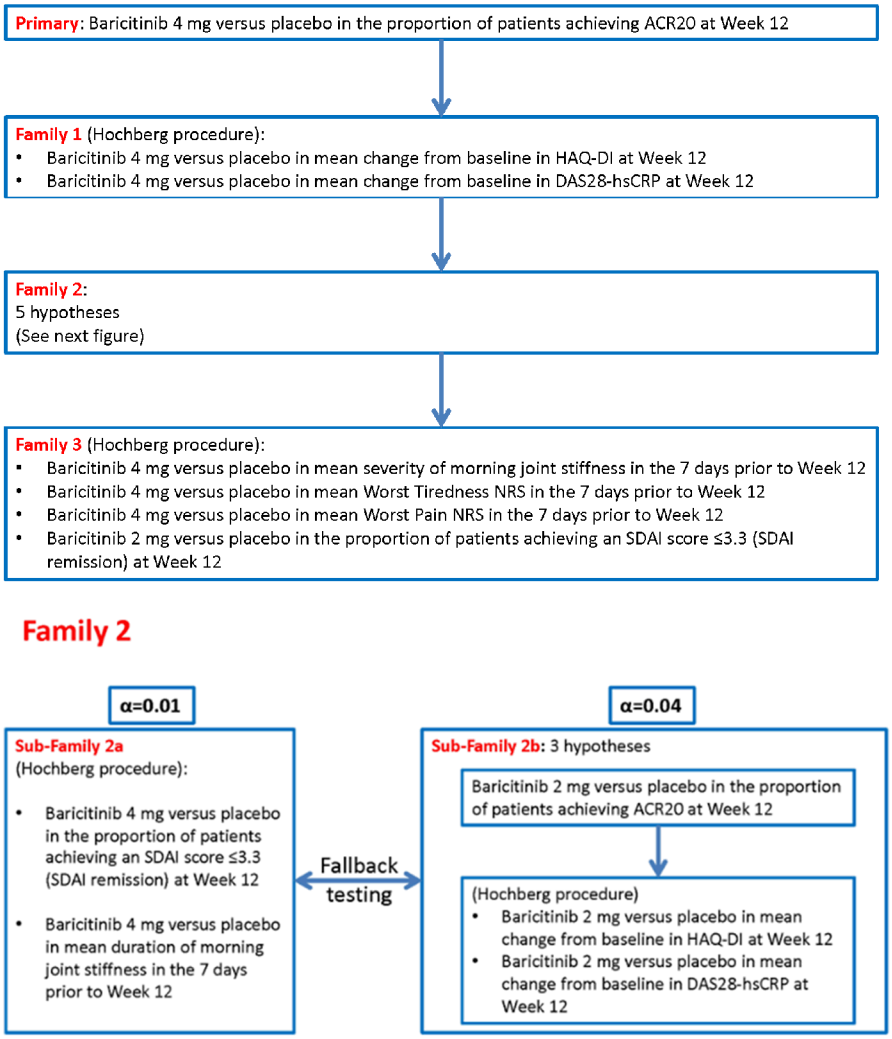
疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判断された被験者に対し、投与 16 週時からレスキュー治療の開始を可能とした。ノンレスポンダーの定義は、圧痛関節数及び腫脹関節数が投与 14 及び 16 週時のいずれにおいてもベースラインと比べて 20%以上改善しなかった場合とした。投与 16 週時では、対話型音声応答システム上の計算によりノンレスポンダーと判断された。投与 20 週時では、圧痛関節数及び腫脹関節数に基づく治験担当医師の判断によりレスキュー治療が提案された。
プラセボ投与群又は baricitinib 2 mg 投与群に割り付けられた被験者には、レスキュー治療として baricitinib 4 mg が投与された。治験薬の盲検化を通じて試験の完全性を維持するため、baricitinib 4 mg 投与群に割り付けられた被験者には、baricitinib 4 mg を継続して投与し、効果を適切に評価すると共に、必要に応じて併用薬を投与した。
プラセボ投与群に割り付けられた腎機能障害を有する被験者は、baricitinib 2 mg でのレスキュー治療の対象とした。治験薬の盲検化を通じて試験の完全性を維持するため、baricitinib 2 mg 投与群に割り付けられた腎機能障害を有する被験者には、レスキュー治療後も baricitinib 2 mg を継続して投与し、効果を適切に評価すると共に、必要に応じて併用薬を投与した。
被験者にレスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAIDs、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加することを可能とした。
被験者に対するレスキュー治療は 1 度のみとし、投与 16 週時にレスキュー治療を受け、投与 20 週時でもノンレスポンダーの基準を満たした場合、本試験を中止することとした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>24 週間</td></tr>
</table>

評価項目	＜有効性＞ • ACR20、ACR50 及び ACR70 改善基準 • HAQ-DI • ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、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、hsCRP、HAQ-DI］ • Hybrid ACR（bounded）改善 • EULAR 反応基準 • ACR/EULAR 寛解基準 疾患活動性スコア • DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR • SDAI • CDAI ヘルスアウトカム • 朝の関節のこわばりの持続時間 • 朝のこわばりの程度（NRS） • 最もひどい疲労（NRS） • 最も強い疼痛（NRS） • FACIT-fatigue • SF-36v2 Acute • EQ-5D-5L 探索的評価 • mTSS、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア及び朝の関節のこわばりの再発 有効性に関わる臨床検査値 • リウマチ因子（Rheumatoid Factor：RF） • 抗シトルリン化ペプチド抗体（anti-citrullinated peptide antibody：抗 CP 抗体） • ESR ＜安全性＞ • 重篤な有害事象 • 有害事象 • 予測せぬ重篤な副作用の可能性 • 注目すべき有害事象 • 併用薬剤 • 身体所見 • バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び身体特性 • 胸部 X 線及び結核検査 • 心電図 • 標準的な臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、免疫グロブリンなど） • 自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：$QIDS\text{-}SR_{16}$） 注目すべき有害事象又は臨床検査結果には、以下の事象を含む。

	• 重度の感染又は日和見感染 • 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の骨髄抑制の可能性 • 血小板増加症 • ALT/AST 増加（基準値上限の 3 倍を超える）及び総ビリルビン増加（基準値上限の 2 倍を超える） これらの事象については、貧血及び血小板増加症を除き、治験薬投与中断基準と同じ基準とした。貧血は治験薬投与中止基準と同じ基準とし、血小板増加症は、総血小板数 600,000/μL 超と定義した。 ＜生物試料測定＞ Baricitinib の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した。 ＜薬物動態／薬力学＞ すべての被験者から規定来院日に、baricitinib の投与後の血漿中濃度の時間的経過を検査するための血液検体を採取した。RA 疾患活動性の薬力学マーカー又は baricitinib の作用機序の探索的評価のための血清、血漿、尿、DNA、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の保管用検体を採取した。
解析方法	統計解析手法： 本試験では、p値は端数処理を行い、小数第3位まで表示した。例として、p値が0.049を超え0.05以下の場合は、0.050と示した。この端数処理により、処理前のp値は、常に表示されているp値以下であることが保証される。つまり、p値が0.001と示されている場合は、p値は0.001以下を意味する。同様に1.000と表示されている場合は、0.999を超え1以下を意味する。 ＜解析対象集団＞ 有効性及びヘルスアウトカム解析は、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象に実施した。mITT解析対象集団は、治験薬が1回以上投与された、すべての割り付けられた被験者とした。主要解析及び主な副次解析は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）を用いて繰り返して実施した。PPSは、mITT解析対象集団のうち、服薬を遵守し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、その実施医療機関で規制当局への報告を必要とするようなGCP上の重大な問題を認めない、割り付けられた全被験者とした。 探索的に行ったmTSS（van der Heijde法）に基づく関節の構造的損傷の進行の解析は、mITT解析対象集団のうちベースライン及び投与後の観測値を有する被験者を対象として実施した。 安全性解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与され、治験薬投与後最初のvisitでの追跡不能による試験中止例を除く、すべての割り付けられた被験者と定義した。 ＜欠測値の補完＞ ノンレスポンダーの補完（nonresponder imputation：NRI） ACR20/ACR50/ACR70のような二値変数のNRI解析では、試験又は治験薬投与を中止した全被験者を中止時点以降、その時期と理由を問わず、ノンレスポンダーとして定義した。投与16週以降にレスキュー治療を受け

	た被験者はレスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。無作為化され、ベースライン以降の来院日にデータが得られなかった被験者も、NRI解析ではその来院日についてノンレスポンダーとして定義した。NRI適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、ノンレスポンダーとして補完した。 Modified baseline observation carried forward（mBOCF）法 主な副次評価項目の連続変数の解析には、特に記載のない限り、mBOCF法を用いた。有害事象（死亡を含む）のために試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。有害事象以外のために試験を中止した被験者については、ベースライン以降かつ中止前直近の欠測でない観測値で、その後の評価時点を補完した。投与16週時以降レスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。mBOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 Modified last observation carried forward（mLOCF）法 安全性解析を含むすべて評価項目の連続変数の解析では、特に記載のない限り、mLOCF法により欠測値を補完した。投与16週時以降にレスキュー治療を開始した被験者については、その後の評価時点にレスキュー治療開始時または開始前の最終観測値を補完した。試験又は治験薬投与を中止した他の全被験者は、その理由を問わず、投与後の中止前最終観測値で以降の時点を補完した。mLOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。mLOCF法による欠測値の補完後、投与前及び投与後の観測値が揃っている被験者のデータを解析に含めた。mLOCF法は、主な副次評価項目に関するmBOCF法への感度分析法として用いられた。 Baseline observation carried forward（BOCF）法 各国の規制当局の要求を満たすための感度分析として、投与12週時の主な副次評価項目の連続変数の解析に、BOCF法を用いた。試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。BOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 直線外挿（linear extrapolation：LE）法 関節の構造的損傷の進行［mTSS（van der Heijde法）］の解析には、解析実施時点（投与24週時）での欠測値の補完にLE法を用いた。試験を中止した被験者、又は何らかの理由によりX線画像データが得られていない被験者は、中止又はX線画像データが欠測となった時点の直近のX線画像データ、及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。投与16週時以降のいずれかの時点でレスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時点の直近のX線画像データ、及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。投与後の欠測値は、被験者が当該時点で同じ投与を受けていれば、ベースライン観測値及び投与後観測値が利用できる場合にのみ補完した。

	多重補完法 関節の構造的損傷の進行［mTSS（van der Heijde法）］の解析において投与24週時の欠測値の補完には、LE法以外の多重補完法などの方法を用いた。 ＜有効性＞ 有効性の分類変数（二値変数）（ACR20改善率を含む）の各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較には、投与、地域及びベースラインの骨びらんの状態（有無）をモデルに含むロジスティック回帰モデルを用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルから、p値及びオッズ比の100*（1−α）%信頼区間（αは関心のある特定の仮説の有意水準を意味する）を用いた。ロジスティック回帰における被験者数の条件を満たさない場合（いずれかの因子について各カテゴリーでレスポンダー5例未満の場合）、オッズ比と95%信頼区間ではなく、Fisherの直接確率計算からp値を算出した。割合の差と、連続補正のないNewcombe-Wilson法（Newcombe 1998）による、割合の差の100*（1−α）%信頼区間を、記述的目的のために用いた。 有効性及びヘルスアウトカムの連続変数の各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較には、投与、地域、ベースラインの骨びらんの状態（有無）及びベースライン値をモデルに含む共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。各baricitinib投与群とプラセボ投与群の統計的比較には、最小二乗平均値についてtype IIIの平方和を用い、最小二乗平均値の差、標準誤差、p値及び100*（1−α）%信頼区間を示した。 日誌のデータ（朝のこわばりの持続時間、朝のこわばりの程度、最も強い疼痛、最もひどい疲労及び朝のこわばりの再発）の各baricitinib投与群とプラセボ投与群の比較には、2種類の方法を用いた。主要解析は、投与12週時直前の7日間に収集したデータに基づいて行い、主な副次目的の一つとしてgatekeeping法による評価に含めた。補助的な解析として、週平均によりモデル化した毎日のデータに基づいた解析も行った。投与12週時直前の7日間に収集した朝のこわばりの持続時間の平均値に関する投与群間差の検定には、Hodges-Lehmann推定量を含むノンパラメトリック法を用いた。投与12週時直前の7日間に収集した朝のこわばりの程度、最もひどい疲労（NRS）、最も強い疼痛（NRS）に関する投与群間差の検定には、投与、地域及びベースラインの骨びらんの状態（有無）を固定効果、Day 1の値を共変量としたANCOVAモデルを用いた。 本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping法を用いた。逐次検定手順を図 2.7.6.3.5-2に示す。



Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28-hsCRP = Disease Activity Score 28 using high-sensitivity C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire–Disability Index; NRS = numeric rating scale; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

図 2.7.6.3.5-2. Gatekeeping 法の逐次検定手順（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.9.2.）

＜安全性＞

すべての安全性データは投与群ごとに記述的方法で要約し、安全性対象集団を対象に解析した。有害事象は、治験薬の初回投与後に生じた又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の発現例数及び発現割合を、投与群ごとにICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。有害事象についても、投与群ごとに、治験薬との因果関係及び重症度別に要約した。関連ありと判断された有害事象は、電子症例報告書で治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」に「はい」と記載されている有害事象と定義した。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象及び有害事象も、投与群ごとに集計した。有害事象は、投与開始後から投与12週時まで、投与開始後から投与24週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与開始後から投与24週時まで（レスキュー治療後を含む）及び追跡調査期

	間に分けて集計された。「レスキュー治療開始まで」の有害事象は、レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで、レスキュー治療を受けなかった被験者は投与24週時までを集計した。 有害事象、試験中止例及びその他の安全性の分類変数について、Fisherの直接確率計算を用いて、各baricitinib投与群とプラセボ投与群を比較した。バイタルサイン、身体特性及びその他の安全性（臨床検査値を含む）の連続変数について、投与群及びベースライン値をモデルに含むANCOVAモデルを用いて解析した。Type IIIの平方和を用いた。各投与群でのベースラインから変化に関する検定は、t検定を用い、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値により評価した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の標準誤差も示した。各baricitinib投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均値の差とその95%信頼区間及びp値を示した。さらに、各投与群の最小二乗平均値に加え、ベースラインからの変化量について、群内比較をしたときのp値も示した。 ＜薬物動態／薬力学＞ 母集団薬物動態解析によりbaricitinib反復投与時の薬物動態を検討した。薬物動態パラメータの推定値及び関連する誤差項は非線形混合効果モデルを用いて濃度推移に当てはめることにより算出した。母集団薬物動態パラメータ及び被験者間変動の推定には、IMPMAP INTERACTION法を用い、ADVAN3 TRANS4（線形2-コンパートメントモデル）サブルーチンを用いた。薬物動態に及ぼす要因に対する共変量解析及び母集団薬物動態／薬力学解析は実施しなかった。
被験者数の設定根拠	約 660 例（baricitinib 4 mg 群 220 例、baricitinib 2 mg 群 220 例、プラセボ群 220 例）と設定することで、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群における投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 60%、35%と仮定）の差を検出する検出力は 95%超、baricitinib 2 mg 投与群とプラセボ投与群における投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 51%～55%、35%と仮定）の差を検出する検出力は 90%超となる。いずれの計算にも両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定を用いた。

2.7.6.3.5.2 試験成績（全体）

2.7.6.3.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

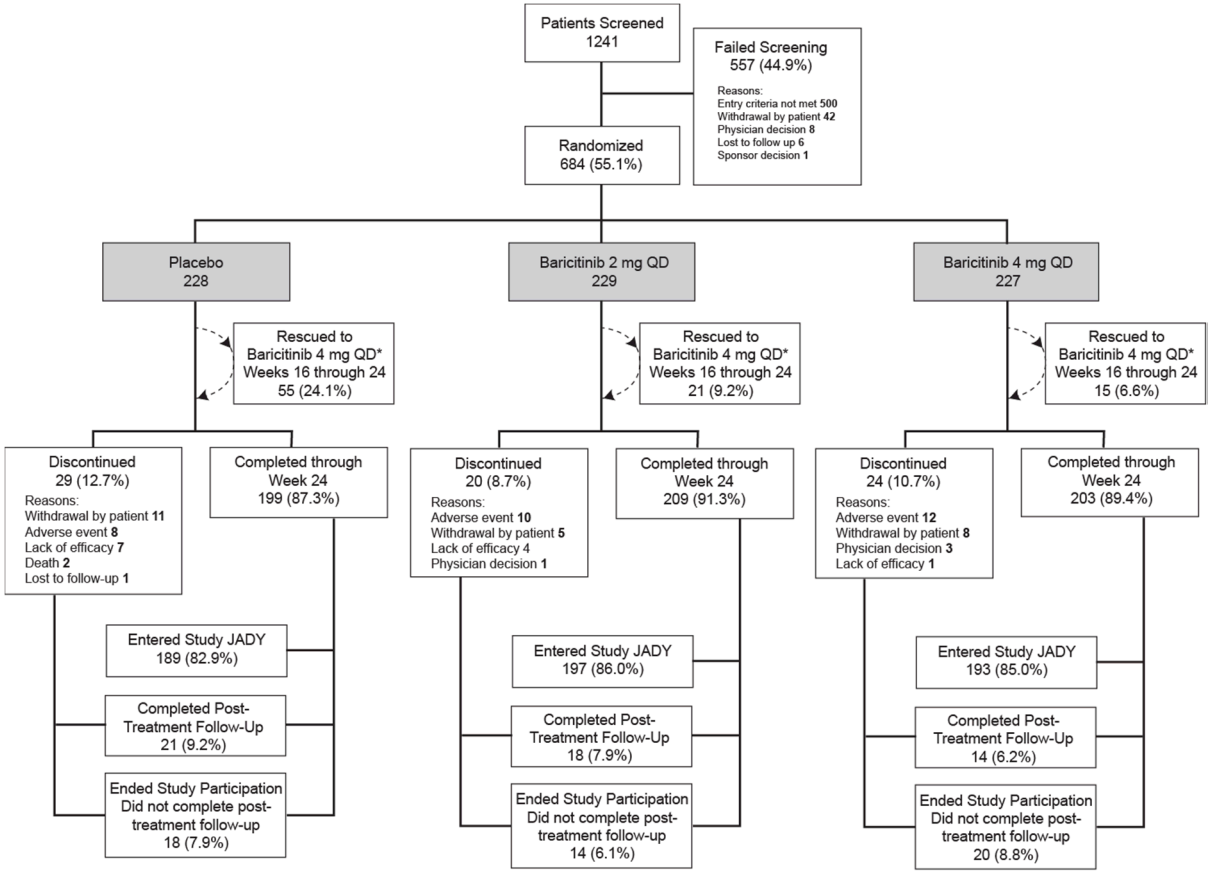
2.7.6.3.5.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.5-3 及び表 2.7.6.3.5-1 に示す。

本試験では、1241 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 684 例が無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された（プラセボ投与群 228 例、baricitinib 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例）。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群 55 例、baricitinib 2 mg 投与群 21 例、4 mg 投与群 15 例であった。プラセボ投与群 199 例、baricitinib 2 mg 投与群 209 例、4 mg 投与群 203 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断（11 例）、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 10 例及び 12 例）が最も多かった。服薬不遵守の割合は低く、試験期間を通して投与群間で同程度であった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 189 例（82.9%）、baricitinib 2 mg 投与群 197 例（86.0%）、4 mg 投与群 193 例

（85.0%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者はプラセボ投与群 26 例（11.4%）、baricitinib 2 mg 投与群 25 例（10.9%）、4 mg 投与群 22 例（9.7%）であった。



* Patients who met rescue criteria continued to receive Baricitinib 4 mg, but may have received a higher dose of or an additional allowed concomitant medication.
Source: t_pat_all, t_pat_scrf, t_disp.

図 2.7.6.3.5-3. 被験者の内訳（全体）（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.10.1.）

表 2.7.6.3.5-1. 被験者の内訳（mITT）（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228) n (%)	BARI 2-mg (N=229) n (%)	BARI 4-mg (N=227) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24 (a)	55 (24.1)	21 (9.2)	15 (6.6)
Patients not rescued (a)	173 (75.9)	208 (90.8)	212 (93.4)
Completed through Week 24 (b)	145 (83.8)	189 (90.9)	189 (89.2)
Discontinued study on or before Week 24 (b)	28 (16.2)	19 (9.1)	23 (10.8)
Reason for discontinuation from study (b)			
Adverse event	7 (4.0)	10 (4.8)	12 (5.7)
Death	2 (1.2)	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	7 (4.0)	3 (1.4)	0
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	0
Physician decision	0	1 (0.5)	3 (1.4)
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	11 (6.4)	5 (2.4)	8 (3.8)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADX

[redacted]20[redacted]
PDPM

	PBO (Rescued) (N=55) n (%)	BARI 2-mg (Rescued) (N=21) n (%)	BARI 4-mg (Rescued) (N=15) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24 (c)			
Completed through Week 24	54 (98.2)	20 (95.2)	14 (93.3)
Discontinued study on or before Week 24	1 (1.8)	1 (4.8)	1 (6.7)
Reason for discontinuation from study			
Adverse event	1 (1.8)	0	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	0	1 (4.8)	1 (6.7)
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of rescued patients; n = number of patients in the specified category.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 3 of 3
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADX PDPM

	PBO (N=228) n (%)	BARI 2-mg (N=229) n (%)	BARI 4-mg (N=227) n (%)
Patients discontinued study on or before Week 24 (a)			
Completed post-treatment follow-up visit	11 (4.8)	11 (4.8)	6 (2.6)
Did not complete post-trt follow-up visit/safety follow-up completed (d)	4 (1.8)	4 (1.7)	5 (2.2)
Did not complete post-treatment follow-up visit	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason (f)	13 (5.7)	3 (1.3)	11 (4.8)
Patients who completed through Week 24 (a)			
Entered Study JADY	189 (82.9)	197 (86.0)	193 (85.0)
Did not enter Study JADY			
Completed post-treatment follow-up visit	10 (4.4)	7 (3.1)	8 (3.5)
Did not complete post-trt follow-up visit/safety follow-up completed (d)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	4 (1.7)	1 (0.4)
Reason for not completing post-treatment follow-up visit (e)			
Adverse event	0	0	1 (6.3)
Caregiver decision	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	1 (4.5)	2 (10.0)	1 (6.3)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

（JADX CSR Table JADX.10.1.）

2.7.6.3.5.2.1.2 解析対象集団

684 例（プラセボ投与群 228 例、baricitinib 2 mg 投与群 229 例、4 mg 投与群 227 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 23 例を除く、661 例（プラセボ投与群 219 例、baricitinib 2 mg 投与群 222 例、4 mg 投与群 220 例）が PPS となった。安全性評価対象例は、プラセボ投与群 228 例、baricitinib 2 mg 投与群 229 例及び 4 mg 投与群 227 例であった。

2.7.6.3.5.2.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ表 2.7.6.3.5-2 及び表 2.7.6.3.5-3 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、投与群間に大きな違いはなく、有効性結果を再評価するための共変量調整が必要となるような違いは認められなかった。また、55.7%（381/684 例）の被験者は組み入れ前までに 2 種類以上の cDMARD を使用していた（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.2）。

表 2.7.6.3.5-2. 人口統計学的特性（mITT）（全体）（JADX 試験）

	PBO (N= 228)	BARI 2-mg (N= 229)	BARI 4-mg (N= 227)	Total (N= 684)
Age (yrs)				
N-obs	228	229	227	684
Mean	51.4	52.2	51.8	51.8
SD	12.5	12.3	12.1	12.3
Age Group, n (%)				
N-obs	228	229	227	684
<65	197 (86.4)	196 (85.6)	194 (85.5)	587 (85.8)
≥65	31 (13.6)	33 (14.4)	33 (14.5)	97 (14.2)
Gender, n (%)				
N-obs	228	229	227	684
Female	189 (82.9)	184 (80.3)	187 (82.4)	560 (81.9)
Male	39 (17.1)	45 (19.7)	40 (17.6)	124 (18.1)
Race, n (%)				
N-obs	228	229	226	683
American Indian or Alaska Native	3 (1.3)	2 (0.9)	9 (4.0)	14 (2.0)
Asian	60 (26.3)	61 (26.6)	59 (26.1)	180 (26.4)
Black or African American	10 (4.4)	9 (3.9)	9 (4.0)	28 (4.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
White	153 (67.1)	156 (68.1)	148 (65.5)	457 (66.9)
Multiple	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Weight (kg)				
N-obs	228	229	227	684
Mean	75.63	74.86	77.66	76.05
SD	21.32	20.66	23.46	21.84

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
（JADX CSR Table JADX.11.1.）

表 2.7.6.3.5-3. ベースラインの疾患特性（mITT）（全体）（JADX 試験）

	PBO (N= 228)	BARI 2-mg (N= 229)	BARI 4-mg (N= 227)	Total (N= 684)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	228	229	227	684
Mean	24.3	23.5	24.3	24.0
SD	15.0	14.1	14.0	14.3
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	228	229	227	684
Mean	13.1	13.6	13.5	13.4
SD	7.2	8.7	6.9	7.6

	PBO (N= 228)	BARI 2-mg (N= 229)	BARI 4-mg (N= 227)	Total (N= 684)
HAQ-DI				
N-obs	225	229	226	680
Mean	1.50	1.51	1.55	1.52
SD	0.60	0.62	0.60	0.61
Physician's global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	226	225	222	673
Mean	62.2	64.4	64.0	63.5
SD	16.8	17.0	18.4	17.4
Patient's global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	225	229	226	680
Mean	60.4	61.6	60.1	60.7
SD	21.4	20.2	21.7	21.1
Patient's assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	225	229	226	680
Mean	57.1	59.5	57.3	58.0
SD	23.1	21.2	21.9	22.1
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	228	229	227	684
Mean	17.7	18.2	14.2	16.7
SD	20.4	21.5	14.5	19.1
DAS28-hsCRP				
N-obs	225	229	226	680
Mean	5.53	5.57	5.55	5.55
SD	0.91	0.96	0.87	0.91
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	225	229	226	680
≤3.2	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (0.4)
>3.2 to ≤5.1	73 (32.4)	80 (34.9)	63 (27.9)	216 (31.8)
>5.1	150 (66.7)	148 (64.6)	163 (72.1)	461 (67.8)
DAS28-ESR				
N-obs	225	227	224	676
Mean	6.19	6.28	6.20	6.22
SD	1.00	0.99	0.91	0.97
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	225	227	224	676
≤3.2	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
>3.2 to ≤5.1	30 (13.3)	30 (13.2)	28 (12.5)	88 (13.0)
>5.1	194 (86.2)	197 (86.8)	196 (87.5)	587 (86.8)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	228	227	225	680
Mean	43.5	44.4	40.9	42.9
SD	25.1	22.7	24.1	24.0
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	228	229	227	684
Mean	162.5	204.9	171.9	179.8
SD	309.3	378.1	309.1	333.9
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	228	229	227	684
Negative	57 (25.0)	52 (22.7)	54 (23.8)	163 (23.8)
Positive	171 (75.0)	177 (77.3)	173 (76.2)	521 (76.2)

	PBO (N= 228)	BARI 2-mg (N= 229)	BARI 4-mg (N= 227)	Total (N= 684)
ACPA (U/mL)				
N-obs	228	229	227	684
Mean	489.0	481.8	535.0	501.9
SD	1005.8	942.3	923.3	956.7
ACPA status, n (%)				
N-obs	228	229	227	684
Negative	51 (22.4)	58 (25.3)	61 (26.9)	170 (24.9)
Positive	172 (75.4)	169 (73.8)	163 (71.8)	504 (73.7)
Indeterminate	5 (2.2)	2 (0.9)	3 (1.3)	10 (1.5)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	228	229	227	684
RF negative/ACPA negative (a)	42 (18.4)	44 (19.2)	43 (18.9)	129 (18.9)
RF positive/ACPA negative (a)	14 (6.1)	16 (7.0)	21 (9.3)	51 (7.5)
RF negative/ACPA positive	15 (6.6)	8 (3.5)	11 (4.8)	34 (5.0)
RF positive/ACPA positive	157 (68.9)	161 (70.3)	152 (67.0)	470 (68.7)
Modified total sharp score (mTSS)				
N-obs	197	212	202	611
Mean	18.54	25.78	23.71	22.76
SD	31.47	40.26	40.01	37.62
Bone joint erosion score				
N-obs	197	212	202	611
Mean	11.73	15.88	14.60	14.12
SD	18.96	23.51	22.97	21.99
Joint space narrowing score				
N-obs	197	212	202	611
Mean	6.82	9.90	9.11	8.64
SD	13.64	18.42	18.11	16.94
Joint erosion status (yes/no), n (%)				
N-obs	227	229	224	680
Yes	170 (74.9)	163 (71.2)	169 (75.4)	502 (73.8)
No	57 (25.1)	66 (28.8)	55 (24.6)	178 (26.2)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
（JADX CSR Table JADX.11.3.）

2.7.6.3.5.2.3 有効性

本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping 法を用いた。その結果、図 2.7.6.3.5-2 に示す 12 個の帰無仮説がすべて棄却された。

表 2.7.6.3.5-4. 投与 12 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADX 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
ACR20 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	90 (39.5)	151 (65.9)	140 (61.7)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
Difference in response rate		26.5	22.2
95% CI		17.6, 35.3	13.2, 31.2
HAQ-DI change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.34	-0.54	-0.53
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-0.21	-0.20
95% CI		-0.30, -0.11	-0.30, -0.10
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-1.08	-1.83	-1.92
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-0.75	-0.84
95% CI		-0.97, -0.53	-1.07, -0.62
SDAI ≤3.3 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	2 (0.9)	21 (9.2)	20 (8.8)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
Difference in response rate		8.3	7.9
95% CI		4.4, 12.2	4.1, 11.8
Duration of Morning Joint Stiffness, Week 12			
median	60.0	44.4	34.6
p-value vs PBO[c]		0.002[d]	0.001
Median Difference		-15.7	-18.6
95% CI		-27.9, -5.6	-30.0, -8.6
Severity of Morning Joint Stiffness NRS, Week 12			
LSM	4.1	3.5	3.4
p-value vs PBO[b]		0.002[d]	0.001
LSMD		-0.6	-0.8
95% CI		-1.0, -0.2	-1.1, -0.4
Worst Tiredness NRS, Week 12			
LSM	4.5	4.1	4.0
p-value vs PBO[b]		0.049[d]	0.027
LSMD		-0.4	-0.5
95% CI		-0.8, -0.0	-0.9, -0.1
Worst Joint Pain NRS, Week 12			
LSM	4.7	3.8	3.8
p-value vs PBO[b]		0.001[d]	0.001
LSMD		-0.9	-0.9
95% CI		-1.3, -0.5	-1.3, -0.5

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; LSMD = least squares minimum distance; mBOCF = modified baseline observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SE = standard error; vs = versus.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group.
[c] P-value from Wilcoxon Rank-Sum test.
[d] Not included in the gatekeeping strategy for multiplicity adjustment.
（JADX CSR Table JADX.2.1, Table JADX.11.8.）

2.7.6.3.5.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.5.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.5-4 に、投与 12 週時までの ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.6.3.5-4 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 39.5%（90/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 65.9%（151/229 例）、4 mg 投与群 61.7%（140/227 例）であった。主要解析であるプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の比較を実施した結果、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から認められた（p≤0.001）。

また、副次解析であるプラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群の比較を実施した結果、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から認められた（p≤0.05）。

2.7.6.3.5.2.3.2 主な副次評価項目

投与 12 週時における主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.5-4 に示す。

HAQ-DI（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.2）。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に、投与 1 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.3）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

朝の関節のこわばりの持続時間の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（中央値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に短かった（それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、

baricitinib 4 mg 投与群では投与 4 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.5）。

朝の関節のこわばりの程度（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.6）。

最もひどい疲労（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（それぞれ p=0.049 及び p=0.027）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 2 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 12 週時のみ認められた（p=0.049）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.7）。

最も強い疼痛（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.01）、2 mg 投与群では投与 2 週時から投与 12 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Figure JADX.11.8）。

なお、朝の関節のこわばりの持続時間、朝の関節のこわばりの程度、最もひどい疲労（NRS）及び最も強い疼痛（NRS）について、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群では、多重性の調整は実施していない。

2.7.6.3.5.2.3.3 その他の副次評価項目

2.7.6.3.5.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率

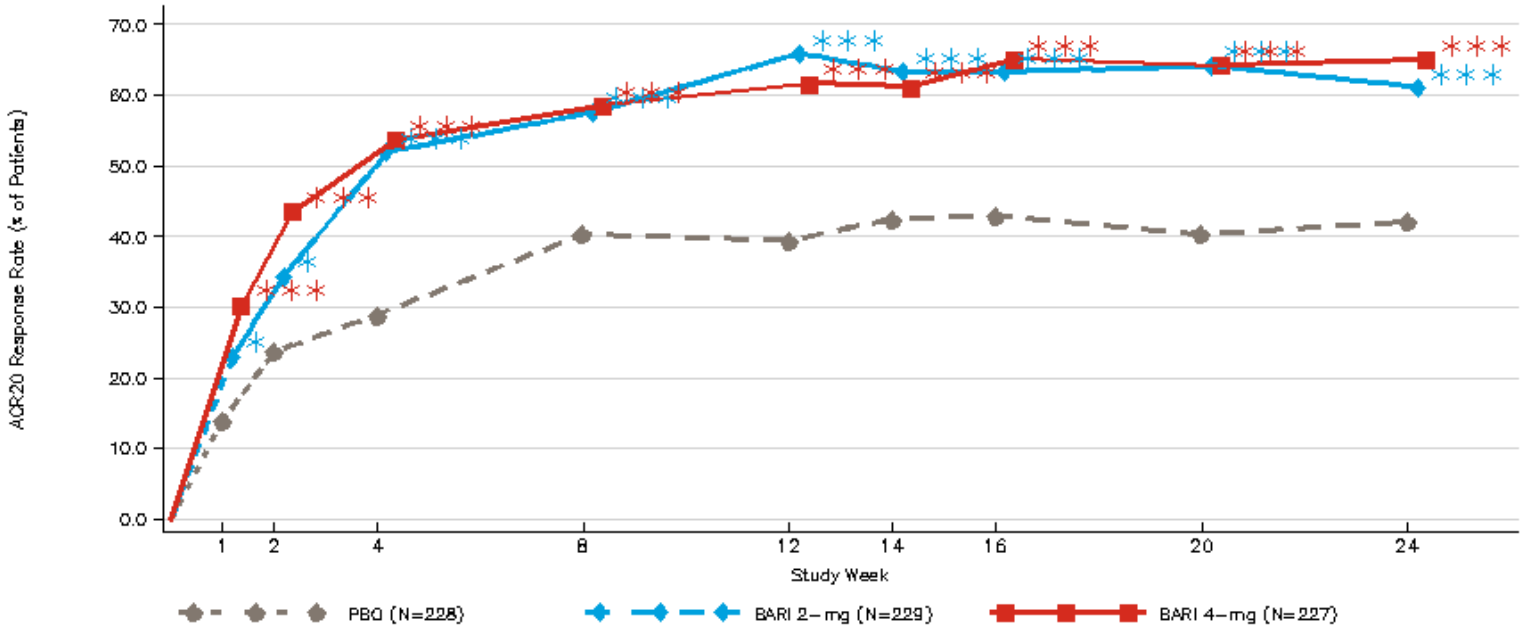
ACR20/50/70 改善率（NRI）の結果を表 2.7.6.3.5-5 に、投与 24 週時までの経時推移をそれぞれ図 2.7.6.3.5-4、図 2.7.6.3.5-5 及び図 2.7.6.3.5-6 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に、投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（baricitinib 2 mg 投与群：いずれも p≤0.05、baricitinib 4 mg 投与群：いずれも p≤0.001）。

ACR50 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

ACR70 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも

p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、各 baricitinib 投与群共に、投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群：いずれも p≤0.05）。

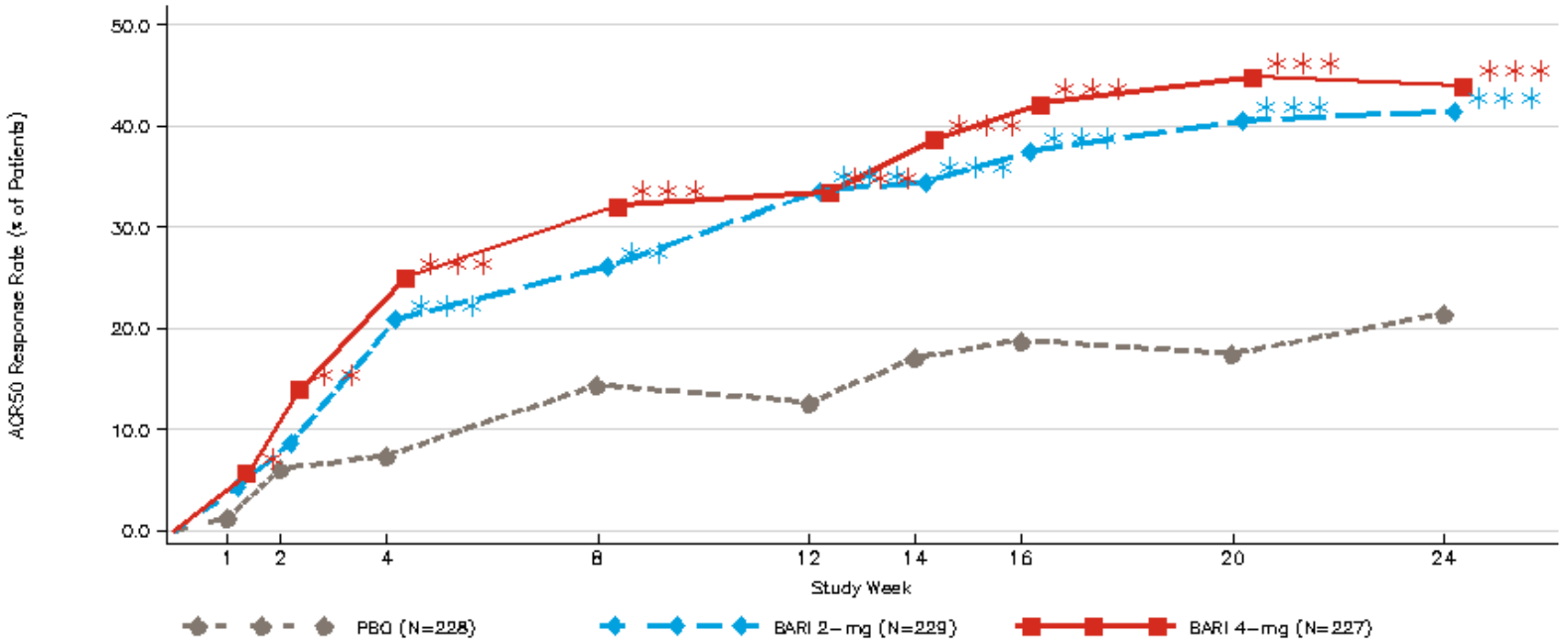


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v mc jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.5-4. 投与 24 週時（NRI）までの ACR20 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.11.9.）

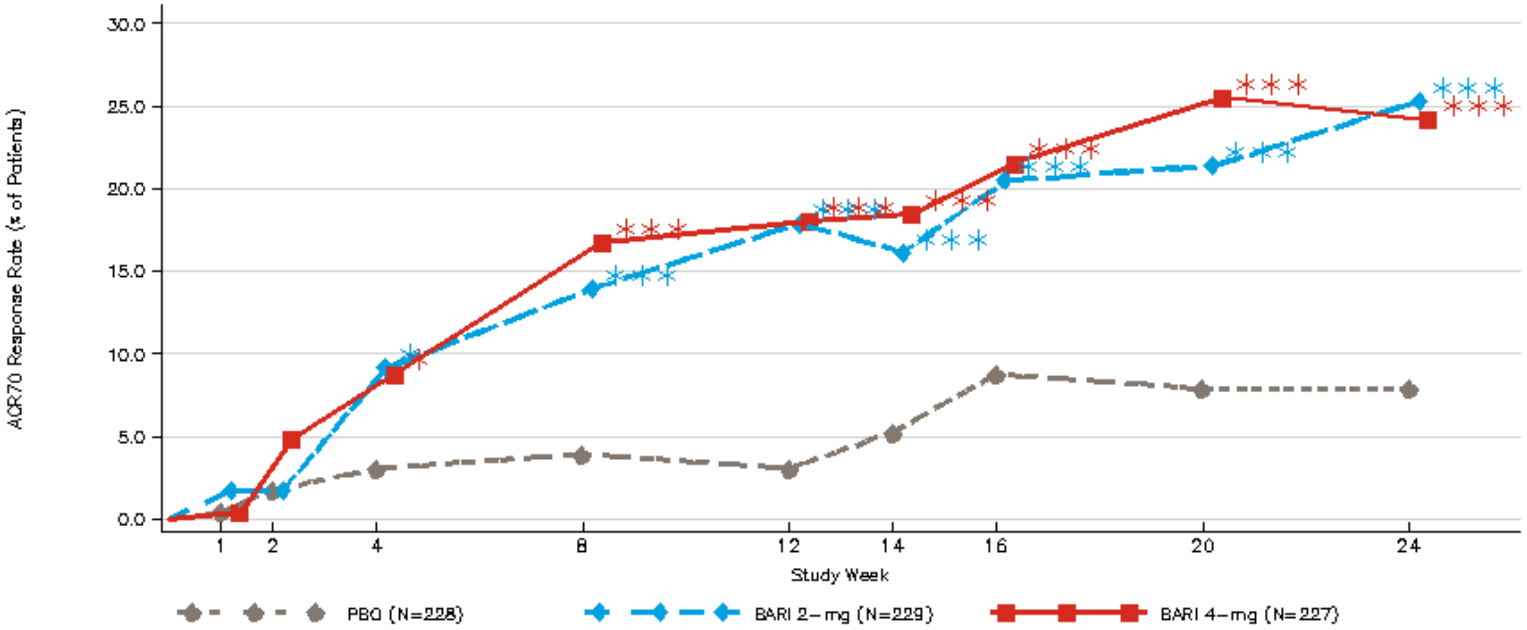


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr50_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.5-5. 投与 24 週時（NRI）までの ACR50 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.11.10.）



*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs placebo.
Abbreviations: ACR70 = 70% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients;
NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr70_nri_wk0to24.rtf

図 2.7.6.3.5-6. 投与 24 週時（NRI）までの ACR70 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADX 試験）

（JADX CSR Figure JADX.11.11.）

2.7.6.3.5.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目

投与 12 及び 24 週時の ACR コアセット（mLOCF）の各項目の結果を表 2.7.6.3.5-5 に示す。

圧痛関節数（68 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、baricitinib 2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.24）。

腫脹関節数（66 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 2 週時から（いずれも p≤0.05）、baricitinib 2 mg 投与群では投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.25）。

被験者による関節痛の評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.010、投与 24 週時：それぞれ p=0.003 及び p=0.013）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 12 週時（p=0.010）及び投与 20 週時から投与 24 週時まで（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.26）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 週時ではプラセボ群で平均値がベースラインから増加、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で減少し、投与 24 週時では、いずれの投与群でもベースラインから減少した。その変化率（最小二乗平均値）は、投与 24 週時までのいずれの評価時点でもプラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、baricitinib 2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.28）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて

baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 8 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.29）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 投与群では投与 1 週時から（いずれも p≤0.05）、2 mg 投与群では投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.29）。

HAQ-DI≥0.22 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.027、投与 24 週時：いずれも p≤0.001）。

HAQ-DI≥0.30 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.007、投与 24 週時：いずれも p≤0.001）。

hsCRP（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群では平均値がベースラインから増加し、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で減少した。その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的有意差が認められた（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.30）。

2.7.6.3.5.2.3.3.3 疾患活動性スコア

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.3.5-5 に示す。

DAS28-hsCRP（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.28）。

DAS28-hsCRP 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

DAS28-hsCRP 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

DAS28-ESR（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.30）。

DAS28-ESR 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

DAS28-ESR 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

SDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.34）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

CDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.36）。

CDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

2.7.6.3.5.2.3.3.4 EULAR 反応基準

EULAR の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

EULAR の「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.39）。

2.7.6.3.5.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準

Boolean 基準に基づく寛解を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.002）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.38）。

2.7.6.3.5.2.3.3.6 Hybrid ACR

Hybrid ACR（bounded）改善（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.37）。

2.7.6.3.5.2.3.3.7 ヘルスアウトカム

投与 12 及び 24 週時における FACIT-fatigue のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5-5 に示す。FACIT-fatigue スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、投与 12 週時ではプラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。投与 24 週時ではプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.011）。

SF-36v2 Acute 精神的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）に、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

SF-36v2 Acute 身体的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.11.42）。

EQ-5D-5L スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、米国及び英国アルゴリズム共にプラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。

表 2.7.6.3.5-5. 投与 12 及び 24 週時におけるその他の副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADX 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
ACR			
ACR20, NRI, Week 24 n (%) p-value vs PBO[a]	96 (42.1)	140 (61.1) 0.001	148 (65.2) 0.001
ACR50, NRI, Week 12 n (%) p-value vs PBO[a]	29 (12.7)	77 (33.6) 0.001	76 (33.5) 0.001
ACR50, NRI, Week 24 n (%) p-value vs PBO[a]	49 (12.7)	95 (41.5) 0.001	100 (44.1) 0.001
ACR70, NRI, Week 12 n (%) p-value vs PBO[a]	7 (3.1)	41 (17.9) 0.001	41 (18.1) 0.001
ACR70, NRI, Week 24 n (%) p-value vs PBO[a]	18 (7.9)	58 (25.3) 0.001	55 (24.2) 0.001

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
SJC66			
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	-43.4	-63.2	-65.2
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-42.3	-65.9	-70.0
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
TJC68			
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	-38.3	-55.4	-56.6
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-39.3	-58.5	-67.0
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
hsCRP			
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	43.6	-11.6	-36.7
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	35.2	-18.8	-24.6
p-value vs PBO[b]		0.002	0.001
DAS28-hsCRP			
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 12			
n (%)	39 (17.1)	82 (35.2)	89 (39.2)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 24			
n (%)	54 (23.7)	106 (46.3)	117 (51.5)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 12			
n (%)	20 (8.8)	59 (25.8)	58 (25.6)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 24			
n (%)	24 (10.5)	70 (30.6)	75 (33.0)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-ESR			
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 12			
n (%)	17 (7.5)	49 (21.4)	49 (21.6)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 24			
n (%)	23 (10.1)	67 (29.3)	72 (31.7)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 12			
n (%)	4 (1.8)	25 (10.9)	21 (9.3)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 24			
n (%)	10 (4.4)	33 (14.4)	37 (16.3)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
HAQ-DI			
HAQ-DI change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	-0.38	-0.62	-0.62
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001

Endpoint, Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)
HAQ-DI MCID ≥0.22, NRI, Week 12			
n (%)	124 (54.4)	158 (69.0)	146 (64.3)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.027
HAQ-DI MCID ≥0.22, NRI, Week 24			
n (%)	95 (41.7)	147 (64.2)	137 (60.4)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
HAQ-DI MCID ≥0.3, NRI, Week 12			
n (%)	100 (43.9)	138 (60.3)	127 (55.9)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.007
HAQ-DI MCID ≥0.3, NRI, Week 24			
n (%)	85 (37.3)	133 (58.1)	125 (55.1)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
SDAI			
SDAI ≤3.3, NRI, Week 24			
n (%)	9 (3.9)	38 (16.6)	34 (15.0)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
SDAI ≤11, NRI, Week12			
n (%)	45 (19.7)	76 (33.2)	79 (34.8)
p-value vs PBO[a]		0.002	0.001
SDAI ≤11, NRI, Week 24			
n (%)	65 (28.5)	110 (48.0)	119 (52.4)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
CDAI			
CDAI ≤2.8, NRI, Week 12			
n (%)	4 (1.8)	23 (10.0)	21 (9.3)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
CDAI ≤2.8, NRI, Week 24			
n (%)	9 (3.9)	35 (15.3)	35 (15.4)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
CDAI ≤10, NRI, Week 12			
n (%)	47 (20.6)	79 (34.5)	79 (34.8)
p-value vs PBO[a]		0.002	0.001
CDAI ≤10, NRI, Week 24			
n (%)	63 (27.6)	105 (45.4)	118 (52.0)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.001
FACIT-F			
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	7.5	8.5	9.1
p-value vs PBO[b]		0.247	0.063
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	7.9	9.2	10.1
p-value vs PBO[b]		0.117	0.011
ESR			
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 12			
LSM	6.7	-12.0	-16.3
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 24			
LSM	8.4	-14.9	-16.1
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; LSMD = least squares minimum distance; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MCID = Minimum Clinically Important Difference; mLOCF = modified last observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SE = standard error; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; vs = versus.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group+treatment group.

（JADX CSR Table JADX.2.2.）

2.7.6.3.5.2.3.4 探索的評価項目

2.7.6.3.5.2.3.4.1 関節の構造的損傷

本項では、mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアについて、LE 法を用いた結果を示す。

投与 24 週時（レスキュー治療開始まで）における mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5-6 に示す。

mTSS（LE）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（それぞれ p=0.043 及び p=0.004）。

mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下（進行が認められなかった）の被験者の割合（LE）について、投与 24 週時では、baricitinib 4 mg 投与群で割合が高かったが、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった（第 5.3.5.3.6 項 JADV, JADX, JADZ Additional Analyses Report for CTD Table JADX.11.46）。

mTSS のベースラインからの変化量が検出可能な最小変化量（1.151）以下であった被験者の割合（LE）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.003）（第 5.3.5.3.6 項 JADV, JADX, JADZ Additional Analyses Report for CTD Table JADX.11.46）。

投与 24 週時（レスキュー治療開始まで）における骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5-7 に示す。

骨びらんスコア（LE）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（p=0.005）。

関節裂隙狭小化スコア（LE）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比

べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（それぞれ p=0.015 及び p=0.021）（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.53）。

表 2.7.6.3.5-6. 投与 24 週時（レスキュー治療開始まで）における mTSS のベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADX 試験）

Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
Baseline					
N-obs	197	212	202		
Mean	18.54	25.78	23.71		
SD	31.47	40.26	40.01		
Minimum	0.0	0.0	0.0		
1st Quartile	2.50	2.50	2.00		
Median	6.00	8.50	6.25		
3rd Quartile	20.50	29.00	27.50		
Maximum	241.5	218.0	231.0		
Week 24, LE					
N-obs	190	208	198		
Mean	19.40	26.62	24.34		
SD	32.19	40.58	40.41		
Minimum	0.0	0.0	0.0		
1st Quartile	2.50	2.50	2.50		
Median	7.00	9.00	6.50		
3rd Quartile	22.50	30.25	29.50		
Maximum	241.5	218.0	231.0		

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score;
N = number of mITT patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one
non-missing post baseline x-ray.
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)
+treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to24.rtf

mTSS: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 2 of 2
Weeks 0 through 24, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADX

Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
Week 24, Change from baseline					
N-obs	190	208	198		
Mean	0.80	0.43	0.27		
SD	2.86	1.19	0.97		
Minimum	-2.5	-2.0	-2.5		
1st Quartile	0.00	0.00	0.00		
Median	0.00	0.00	0.00		
3rd Quartile	0.50	0.50	0.00		
Maximum	27.6	8.6	7.0		
LSM	0.70	0.33	0.15		
LSMD				-0.38	-0.55
SE	0.14	0.14	0.14	0.18	0.19
95% CI	(0.42, 0.98)	(0.06, 0.59)	(-0.13, 0.43)	(-0.74, -0.01)	(-0.92, -0.19)
P-value (a)	0.001	0.017	0.300	0.043	0.004

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score;
N = number of mITT patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one
non-missing post baseline x-ray.
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)
+treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to24.rtf

（JADX CSR Table JADX.11.45.）

表 2.7.6.3.5-7. 投与 24 週時（レスキュー治療開始まで）における骨びらんスコアのベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADX 試験）

Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
Baseline					
N-obs	197	212	202		
Mean	11.73	15.88	14.60		
SD	18.96	23.51	22.97		
Minimum	0.0	0.0	0.0		
1st Quartile	2.00	2.00	2.00		
Median	4.50	5.75	5.00		
3rd Quartile	12.50	19.50	18.00		
Maximum	140.5	134.0	132.0		
Week 24, LE					
N-obs	190	208	198		
Mean	12.27	16.49	15.01		
SD	19.46	23.73	23.18		
Minimum	0.0	0.0	0.0		
1st Quartile	2.00	2.25	2.00		
Median	5.00	6.50	5.00		
3rd Quartile	13.00	21.00	18.50		
Maximum	140.5	134.0	132.0		

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing postbaseline x-ray data included in analysis.
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to24.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 2 of 2
Weeks 0 through 24, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADX

Time Point Statistics	PBO (N=228)	BARI 2-mg (N=229)	BARI 4-mg (N=227)	BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
Week 24, Change from baseline					
N-obs	190	208	198		
Mean	0.53	0.36	0.19		
SD	1.79	1.07	0.66		
Minimum	-1.5	-1.5	-0.5		
1st Quartile	0.00	0.00	0.00		
Median	0.00	0.00	0.00		
3rd Quartile	0.50	0.50	0.00		
Maximum	16.9	8.6	6.0		
LSM	0.47	0.30	0.11		
LSMD				-0.17	-0.36
SE	0.10	0.09	0.10	0.13	0.13
95% CI	(0.28, 0.66)	(0.12, 0.48)	(-0.08, 0.30)	(-0.42, 0.07)	(-0.61, -0.11)
P-value (a)	0.001	0.002	0.240	0.168	0.005

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing postbaseline x-ray data included in analysis.
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to24.rtf

（JADX CSR Table JADX.14.51.）

2.7.6.3.5.2.3.5 有効性に関わる臨床検査値

投与 12 及び 24 週時における ESR のベースラインからの変化率を表 2.7.6.3.5-5 に示す。

ESR（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群で平均値がベースラインから増加、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で平均値がベースラインから減少した。その変化率（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で統計学的有意差が認められた（いずれも p≤0.001）。

ベースラインでリウマチ因子が陽性（14 IU/mL を超える）の被験者について、投与 12 及び投与 24 週時も陽性であった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で同程度であった（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX.14.60）。

ベースラインで抗 CP 抗体陽性（10 U/mL を超える）の被験者について、投与 12 及び投与 24 週時も陽性であった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で同程度であった（第 5.3.5.1.5 項 JADX CSR Table JADX. 14.61.）。

2.7.6.3.5.2.3.6 感度分析

地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの状態、解析方法及び欠測値の補完方法（繰り返し測定値に関する混合効果モデル、多重補完法、BOCF 法及び mBOCF 法により評価）の影響を評価した感度分析の結果は、mITT 解析対象集団での baricitinib の効果に関する結論を変更するものではなかった。

2.7.6.3.5.2.3.7 PPS での解析結果

PPS を対象とした主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、mITT 解析対象集団での結果と同様であった。

2.7.6.3.5.2.3.8 追跡調査

追跡調査を実施した被験者で、baricitiniib の投与中止後に、疾患活動性スコア又は ACR コアセットが悪化することはなかった。

2.7.6.3.5.2.4 薬物動態

本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量による影響の大きさを再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 491 例から計 2853 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重［中央コンパートメントの見かけの分布容積（V1/F）に対する影響］、ベースラインの eGFR 及び eGFR のベースラインからの変化量［見かけの腎クリアランス（CLr/F）に対する影響］が含まれていた。なお、eGFR は MDRD 計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態解析の最終モデルは、0 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定し、CL/F を腎クリアランス及び腎外クリアランスによる排

泄の 2 つに分けた。Baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルから適切に表せた。

定常状態での C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、baricitinib 2 mg 投与群ではそれぞれ 70.2 nM（変動係数 26.2%）及び 637 nM·h（変動係数 44.5%）、4 mg 投与群ではそれぞれ 138 nM（変動係数 25.7%）及び 1210 nM·h（変動係数 47.0%）であった。

本試験では、共変量の特定は行わなかった。これまでに実施した第 I 相及び第 II 相試験での母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されている。しかし、これらの共変量が V1/F に与える影響はわずかであり、臨床的に影響を与える因子ではなかった。

2.7.6.3.5.2.5 安全性

2.7.6.3.5.2.5.1 治験薬の曝露状況

投与 12 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 80.8 日、baricitinib 2 mg 投与群 83.4 日、4 mg 投与群 82.1 日、総曝露量はそれぞれ 50.4、52.3 及び 51.0 人・年であり、各投与群で同程度であった。

投与 24 週時までの平均曝露期間はプラセボ投与群 143.8 日、baricitinib 2 mg 投与群 155.8 日、4 mg 投与群 155.1 日、総曝露量はそれぞれ 89.8、97.7 及び 96.4 人・年であった。

レスキュー治療開始まで（レスキュー治療されなかった場合は試験完了まで）のデータを対象とした結果、治験薬を 20 週間以上投与された被験者の割合は、プラセボ投与群［69.3%（158/228 例）］と比べて baricitinib 2 mg 投与群［83.0%（190/229 例）］及び 4 mg 投与群［85.0%（193/227 例）］で高かった。

2.7.6.3.5.2.5.2 有害事象

全体での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-8 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）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表 2.7.6.3.5-16 に、追跡調査期間における有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-18 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 70.6%（161/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 67.2%（154/229 例）、4 mg 投与群 71.4%（162/227 例）であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に大きな差は認められなかった。いくつかの器官別大分類の発現割合に、投与群間で差が認められた。器官別大分類の「精神障害」（基本語のうつ病を含む）及び「筋骨格系および結合組織障害」（特定される固有の基本語はなし）の発現割合は、各 baricitinib 投与群でプラセボ投与群を超えることはなかった。また、「臨床検査［基本語の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 baricitinib 投与群での増加）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を含む］」、「感染症および寄生虫症」（基本語の胃腸炎を含む）、「代謝および栄養障害」（基本語の高コレステロール血症を含む）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（基本語の咳嗽及び口腔咽頭痛を含む）の発現割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.4%（10/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 5.2%（12/229 例）、4 mg 投与群 7.5%（17/227 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 23.7%（54/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 24.9%（57/229 例）、4 mg 投与群 30.4%（69/227 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、また、いずれの有害事象も発現例数は 1 例のみであった。

表 2.7.6.3.5-8. 有害事象の要約［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228) n (%)	BARI 2-mg (N=229) n (%)	BARI 4-mg (N=227) n (%)
SAEs			
ICH-defined	11 (4.8)	6 (2.6)	12 (5.3)
Protocol-defined	5 (2.2)	9 (3.9)	8 (3.5)
TEAEs			
TEAEs rated as severe	10 (4.4)	12 (5.2)	17 (7.5)
AEs leading to interruption	23 (10.1)	15 (6.6)	24 (10.6)
Infections			
Serious (by ICH) infections	4 (1.8)	2 (0.9)	4 (1.8)
Herpes zoster	0	4 (1.7)	3 (1.3)
TB	0	0	1 (0.4)
Malignancies	0	0	1 (0.4)
MACE	2 (0.9)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; ICH = International Conference on Harmonisation; MACE = major adverse cardiovascular events; SAE = serious adverse event; TB = tuberculosis; TEAE = treatment-emergent adverse event.
（JADX CSR Table JADX.2.3.）

2.7.6.3.5.2.5.3 死亡及び重篤な有害事象

本試験では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づく治験薬投与中止に至った有害事象（ICH の基準に基づかない）も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-19 及び表 2.7.6.3.5-20 に示す。これらの表には ICH の基準に基づく重篤な有害事象及び治験実施計画書に基づく重篤な有害事象を含める（追跡調査期間を除く）。死亡例の経過を表 2.7.6.3.5-21 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.5-22 及び表 2.7.6.3.5-23 に示す。

死亡例は、プラセボ投与群で 2 例（くも膜下出血及び腎不全）であった。腎不全については、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.8%（11/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 2.6%（6/229 例）、4 mg 投与群 5.3%（12/227 例）であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に大きな差は認められなかった。全体で発現割合が高かった重篤な有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。器官別大分類及び基本語共にプラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の差に一貫した傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では尿路感染 2 例、くも膜下出血、蜂巣炎、気管支炎、ブドウ球菌性創感染、胃腸出血、うつ病、自殺念慮（うつ病及び自殺念慮は同一被験者）が各 1 例、baricitinib 2 mg 投与群では乾癬 1 例、4 mg 投与群ではそう痒性皮疹、細菌感染、下気道感染、ウイルス感染（細菌感染、下気道感染及びウイルス感染は同一被験者）、筋力低下、筋肉痛及び筋炎（筋力低下、筋肉痛及び筋炎は同一被験者）、胸水及び肺炎（胸水及び肺炎は同一被験者）、間質性肺疾患、播種性結核、消化不良、狭心症が各 1 例であった。

追跡調査期間に発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与群の 1 例 3 件（虫垂炎、骨盤膿瘍及び多発性筋炎）、baricitinib 4 mg 投与群の 1 例 1 件（肺塞栓症）であった。このうち、骨盤膿瘍及び多発性筋炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.3.5.2.5.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象を評価した。

2.7.6.3.5.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.5-24 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-25 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.9%（9/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 5.2%（12/229 例）、4 mg 投与群 6.2%（14/227 例）であり、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に大きな差は認められなかった。プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では、感染症により治験薬投与中止となった被験者の割合が高かった。この差の要因となった有害事象は帯状疱疹であり、その発現割合は baricitinib 4 mg 投与群で 1.3%（3/227 例）で、プラセボ投与群では認められなかった。当該事象は治験実施計画書により治験薬投与中止が必要な有害事象であった。治験担当医師により重症度が高度と判定された治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 1.3%（3/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 1.3%（3/229 例）、4 mg 投与群 3.5%（8/227 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

2.7.6.3.5.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断の基準を表 2.7.6.3.5-26 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.5-27 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 10.1%（23/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 6.6%（15/229 例）、4 mg 投与群 10.6%（24/227 例）であり、プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に大きな差は認められなかった。いずれの投与群でも、治験薬投与中断に至った有害事象は感染症が最も多く、そのうち上気道感染が最も多かった。治験薬投与中断に至った有害事象の大多数は、投与 12 週時までに発現し、投与 12 週時から投与 24 週時に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は少なかった。治験薬投与中断に至った有害事象のうち ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合はプラセボ投与群 0.9%（2/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0.4%（1/229 例）、4 mg 投与群 0.9%（2/227 例）、治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合はプラセボ投与群 0.4%（1/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0.4%（1/229 例）、4 mg 投与群 0.4%（1/227 例）と低く、それらの発現割合は投与群間で同程度であった。

2.7.6.3.5.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.5.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む）

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合の要約を表 2.7.6.3.5-28 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、プラセボ投与群 34.6%（79/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 30.6%（70/229 例）、4 mg 投与群 42.3%（96/227 例）であり、プラセボ投与群と比べて、4 mg 投与群で高い傾向が見られた。Baricitinib 4 mg 投与群で感染症の発現割合が高い要因となった感染症は、消化器領域の疾患（基本語の胃腸炎を含む）、尿路領域の疾患（基本語の尿路感染を含む）、皮膚又は皮膚組織の疾患（基本語の帯状疱疹を含む）であった（表 2.7.6.3.5-16）。治験担当医師により重症度が高度と判定された感染症の発現割合は、プラセボ投与群 0.9%（2/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0.9%（2/229 例）、4 mg 投与群 1.3%（3/227 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

ICH の基準に基づく重篤な感染症の発現割合は、プラセボ投与群 1.8%（4/228 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0.9%（2/229 例）、4 mg 投与群 1.8%（4/227 例）であり、投与群間に差は認められなかった。

帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は baricitinib 投与群のみに認められ、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の発現例数は baricitinib 2 mg 投与群 1.7%（4/229 例）、4 mg 投与群 1.3%（3/227 例）と同程度であった。ICH の基準に基づく重篤な帯状疱疹は発現せず、帯状疱疹の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。帯状疱疹が発現した被験者で、内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められなかった。

試験期間中、結核（高位用語の「結核感染」及び「非定型マイコバクテリア感染」、器官別大分類の「臨床検査」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は baricitinib 4 mg 投与群の 0.4%（1/227 例）に認められた。当該被験者は結核の有病率が高いアジアに居住しており、ベースラインのクォンティフェロン®TB の結果は不明瞭であったため、再検査を実施すべきであったが、実施しなかった。そのため、治験実施計画書から逸脱したまま、治験薬投与を開始した。

試験期間中、日和見感染の可能性（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組合せの 2 種類の方法で特定）は baricitinib 4 mg 投与群の 0.9%（2/227 例：創傷感染及び播種性結核）に認められた。創傷感染は治験担当医師により誤って報告されたものであり日和見感染と判定されなかった。

試験期間中、ウイルス性肝炎（高位用語の「肝炎ウイルス感染」に含まれる基本語）は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.5.5.2 心血管イベント

以下の 2 つの方法により、心血管イベントの可能性がある事象を抽出し、外部判定委員会で評価した。

- 治験担当医師により評価
- 事前に規定した一覧表に従い、重篤な有害事象及び有害事象を治験依頼者及び臨床評価委員会によって評価

心血管イベントの可能性がある事象は、外部判定委員会で、主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）、その他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈インターベンション）に分類された。

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象がプラセボ投与群の 2 例に発現した。1 例は致死的な脳血管イベントを、残りの 1 例は心筋梗塞を発現した。

フラミンガム 10 年リスクスコアのベースラインからの変化量について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に差は認められなかった。

また、レイノルズ 10 年リスクスコアのベースラインからの変化量について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に差は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.5.5.3 悪性腫瘍

試験期間中、悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］は baricitinib 4 mg 投与群の 1 例で 2 件（基底細胞癌及び扁平上皮癌）発現した。なお、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象と判断されなかった。

2.7.6.3.5.2.5.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）は発現しなかった。

2.7.6.3.5.2.5.5.5 うつ症状

うつ症状の有無及び重症度を評価するため、QIDS-SR_{16} を用いた。

QIDS-SR_{16} の総スコア及び自殺念慮スコアのベースラインからの変化量について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）プラセボ投与群と baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の間に差は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.5.6 臨床検査値

投与 12、20 及び 24 週時の臨床検査用検体は、投与前に採取した。その他の評価時点での検体は、投与後複数の時点（30、60 及び 90 分、4～6 時間後）で採取した。投与 24 週を通じて、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群では、複数の臨床検査項目で変化が認められたが、多くは臨床的に重要とは考えられなかった。治験薬投与開始後に異常値となった被験者の割合で、投与群間で差が認められた臨床検査項目について、全般的に異常値の程度は低く、有害事象として報告された事象はなく、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。

Baricitinib 2 mg 投与群又は 4 mg 投与群で、臨床検査値異常のため治験薬投与中止となった被験者は以下のとおりであった。

- 肝機能検査値に関連する治験薬投与中止 3 例：胆石を伴う急性胆嚢炎 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）、脂肪肝 1 例（baricitinib 2 mg 投与群、過去に脂肪肝の既往あり）、ALT 増加 1 例（baricitinib 2 mg 投与群、baricitinib は 32 日間投与中断しており、顕著な不正子宮出血に対してノルエチステロンの 1 週間投与の 2 サイクル目終了 2 日後に発現）
- 貧血 1 例（baricitinib 2 mg 投与群、ベースラインに鉄欠乏性貧血を合併）
- GFR 減少 1 例（baricitinib 2 mg 投与群、ベースラインに高血圧及び糖尿病を合併、かつ GFR 低値）
- リンパ球数減少 1 例（baricitinib 4 mg 投与群、ベースラインにリンパ球減少症を合併）
- 筋炎 1 例（baricitinib 4 mg 投与群、ベースラインにコントロール可能な甲状腺機能低下症を合併）
- 血中トリグリセリド増加（baricitinib 4 mg 投与群、試験開始時に血中トリグリセリド増加を合併）

2.7.6.3.5.2.5.6.1 生化学検査

全体での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の肝機能パラメータ、クレアチニン及び脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.3.5-9、表 2.7.6.3.5-10 及び表 2.7.6.3.5-11 に示す。

トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群ではベースラインからのわずかな増加が認められた。異常高値となった被験者の割合も、各 baricitinib 投与群で高かった。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の Grade 3 以上となった被験者は少なく［ALT：プラセボ投与群 0%（0/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0.9%（2/229 例）、4 mg 投与群 0.4%（1/224 例）、AST：プラセボ投与群 0.4%（1/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 0%（0/229 例）、4 mg 投与群 0.9%（2/224 例）］、大多数の被験者は Grade 1 であり［ALT：プラセボ投与群 17.4%（39/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 20.1%（46/229 例）、4 mg 投与群 31.3%（70/224 例）、AST：プラセボ投与群 12.9%（29/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 15.7%（36/229 例）、4 mg 投与群 23.7%（53/224 例）］、Grade 2 となった被験者も少なかった［ALT：プラセボ投与群 0.9%（2/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 3.5%（8/229 例）、4 mg 投与群 1.3%（3/224 例）、AST：プラセボ投与群 0.9%（2/224 例）、baricitinib 2 mg 投与群 2.6%（6/229 例）、4 mg 投与群 0.9%（2/224 例）］。数例はベースラインで異常高値であった。全般的に、トランスアミナーゼの増加は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。ALT 又は AST の増加が認められた被験者で、ビリルビンの顕著な増加は認められなかった。

アルカリホスファターゼについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。

総ビリルビンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

アルブミンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

クレアチニンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は低く、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。Grade 2 を超える異常高値は 2 例（baricitinib 4 mg 投与群）に認められた。いずれも一過性であり、1 例は再検査が行われず、残りの 1 例は長時間の日光曝露後の脱水による可能性があった。

血中尿素窒素について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな一貫性のない増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かった。

クレアチンホスホキナーゼについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かった。全般的に、クレアチンホスホキナーゼの増加は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投

与中止に至った異常も認められなかった。高 Grade の異常は、運動又は治験薬投与前からの異常高値に関連したものであった。

低比重リポ蛋白（LDL）／高比重リポ蛋白（HDL）比を除く脂質パラメータについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かった。総コレステロール及び LDL コレステロール（LDL-C）の持続的な増加は、HDL コレステロール（HDL-C）及びアポリポ蛋白 A1 の増加を伴っていた。LDL/HDL 比は、baricitinib 4 mg 投与群で投与 4 週時に減少したが、投与 12 及び 24 週時に変化はなかった。トリグリセリドについて、ベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。また、異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。アポリポ蛋白 B について、投与 24 週時のみ、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

鉄、総鉄結合能及びトランスフェリン飽和率について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。また、フェリチンについて、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからの増加が認められた。この増加には、ベースラインは異常低値であり、投与後基準値範囲内まで増加した被験者が含まれた。

空腹時血糖値及びランダム血糖値について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.5-9. 肝機能パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
ALT U/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	21.7 (11.9)	-1.4 (11.0)	21.5 (16.5)	1.6 (17.4)	20.8 (10.0)	6.3 (30.9)		
LSM (SE)	21.7 (0.9)	-1.2 (1.4)	21.5 (0.9)	1.7 (1.4)	20.8 (0.9)	6.0 (1.4)		
LSMD (SE)							3.0 (1.9)	7.2 (1.9)
95% CI	(19.9, 23.4)	(-3.9, 1.5)	(19.8, 23.2)	(-0.9, 4.4)	(19.1, 22.5)	(3.3, 8.7)	(-0.8, 6.8)	(3.4, 11.1)
p-Value		.376		.201		.001	.127	.001
AST U/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	21.4 (9.3)	-0.8 (6.9)	21.9 (20.4)	1.0 (21.7)	20.6 (6.9)	5.9 (19.2)		
LSM (SE)	21.4 (0.9)	-0.7 (0.9)	21.9 (0.9)	1.5 (0.9)	20.6 (0.9)	5.4 (0.9)		
LSMD (SE)							2.2 (1.3)	6.1 (1.3)
95% CI	(19.6, 23.2)	(-2.5, 1.1)	(20.1, 23.6)	(-0.3, 3.2)	(18.8, 22.4)	(3.6, 7.2)	(-0.3, 4.7)	(3.6, 8.6)
p-Value		.439		.100		.001	.088	.001

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
	Baseline	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**Baseline**	**CFB**		
Alkaline phosphatase U/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	82.8 (25.9)	0.8 (16.8)	80.7 (23.3)	-6.0 (16.5)	84.5 (27.7)	-6.6 (21.4)		
LSM (SE)	82.8 (1.7)	0.8 (1.2)	80.7 (1.7)	-6.2 (1.2)	84.5 (1.7)	-6.5 (1.2)		
LSMD (SE)							-7.0 (1.7)	-7.3 (1.7)
95% CI	(79.4, 86.1)	(-1.6, 3.2)	(77.4, 84.0)	(-8.5, -3.8)	(81.1, 87.9)	(-8.9, -4.1)	(-10.4, -3.6)	(-10.7, -3.9)
p-Value		.503		.001		.001	.001	.001
Total bilirubin µmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	6.5 (3.9)	-0.5 (3.2)	5.9 (2.8)	0.6 (2.8)	5.9 (2.9)	0.8 (2.8)		
LSM (SE)	6.5 (0.2)	-0.4 (0.2)	5.9 (0.2)	0.5 (0.2)	5.9 (0.2)	0.8 (0.2)		
LSMD (SE)							0.9 (0.3)	1.2 (0.3)
95% CI	(6.0, 6.9)	(-0.8, -0.0)	(5.5, 6.3)	(0.2, 0.9)	(5.5, 6.3)	(0.4, 1.1)	(0.4, 1.5)	(0.7, 1.7)
p-Value		.027		.006		.001	.001	.001
Albumin g/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	42.7 (3.3)	-0.6 (2.7)	42.5 (3.4)	1.2 (3.0)	43.0 (3.2)	1.3 (2.8)		
LSM (SE)	42.7 (0.2)	-0.6 (0.2)	42.5 (0.2)	1.2 (0.2)	43.0 (0.2)	1.4 (0.2)		
LSMD (SE)							1.7 (0.2)	2.0 (0.2)
95% CI	(42.2, 43.1)	(-0.9, -0.3)	(42.1, 43.0)	(0.8, 1.5)	(42.5, 43.4)	(1.1, 1.8)	(1.3, 2.2)	(1.5, 2.5)
p-Value		.001		.001		.001	.001	.001

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANCOVA = analysis of covariance; AST = aspartate aminotransferase; BARI = baricitinib; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.
P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+treatment group.
Source: t_chemsi_chg_b.rtf
（JADX CSR Table JADX.12.24.）

表 2.7.6.3.5-10. クレアチニンの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Creatinine µmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	228	228	224	224		
Mean (SD)	65.8 (16.0)	1.2 (8.2)	66.1 (15.3)	4.9 (8.8)	66.4 (14.7)	5.5 (9.0)		
LSM (SE)	65.8 (1.0)	1.2 (0.6)	66.1 (1.0)	4.9 (0.6)	66.4 (1.0)	5.6 (0.6)		
LSMD (SE)							3.7 (0.8)	4.4 (0.8)
95% CI	(63.8, 67.8)	(0.1, 2.3)	(64.1, 68.1)	(3.7, 6.0)	(64.4, 68.4)	(4.4, 6.7)	(2.1, 5.2)	(2.8, 5.9)
p-Value		.038		.001		.001	.001	.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.

P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+treatment group.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf

（JADX CSR Table JADX.12.27.）

表 2.7.6.3.5-11. 脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Cholesterol mmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	201	201	213	213	208	208		
Mean (SD)	5.05 (1.02)	0.02 (0.68)	4.98 (1.03)	0.39 (0.79)	5.11 (1.17)	0.45 (0.85)		
LSM (SE)	5.05 (0.08)	0.02 (0.05)	4.98 (0.07)	0.38 (0.05)	5.11 (0.07)	0.46 (0.05)		
LSMD (SE)							0.36 (0.07)	0.44 (0.07)
95% CI	(4.90, 5.20)	(-0.09, 0.12)	(4.84, 5.13)	(0.28, 0.48)	(4.96, 5.26)	(0.36, 0.56)	(0.22, 0.51)	(0.29, 0.59)
p-Value		.735		.001		.001	.001	.001
HDL-C mmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	201	201	213	213	208	208		
Mean (SD)	1.548 (0.436)	0.007 (0.255)	1.539 (0.418)	0.173 (0.292)	1.579 (0.441)	0.194 (0.304)		
LSM (SE)	1.548 (0.030)	0.006 (0.020)	1.539 (0.030)	0.172 (0.019)	1.579 (0.030)	0.195 (0.020)		
LSMD (SE)							0.166 (0.028)	0.189 (0.028)
95% CI	(1.488, 1.608)	(-0.033, 0.046)	(1.481, 1.597)	(0.134, 0.211)	(1.520, 1.637)	(0.156, 0.234)	(0.111, 0.221)	(0.134, 0.244)
p-Value		.750		.001		.001	.001	.001

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
	Baseline	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**Baseline**	**CFB**		
LDL Cholesterol mmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	201	201	213	213	208	208		
Mean (SD)	3.02 (0.90)	-0.01 (0.60)	3.01 (0.88)	0.22 (0.64)	3.09 (0.95)	0.20 (0.67)		
LSM (SE)	3.02 (0.06)	-0.01 (0.04)	3.01 (0.06)	0.22 (0.04)	3.09 (0.06)	0.21 (0.04)		
LSMD (SE)							0.23 (0.06)	0.22 (0.06)
95% CI	(2.90, 3.15)	(-0.09, 0.07)	(2.88, 3.13)	(0.13, 0.30)	(2.96, 3.21)	(0.13, 0.29)	(0.11, 0.34)	(0.11, 0.34)
p-Value		.817		.001		.001	.001	.001
Triglycerides mmol/L								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	201	201	213	213	208	208		
Mean (SD)	1.52 (1.38)	0.10 (0.95)	1.46 (0.75)	0.04 (0.61)	1.52 (1.04)	0.16 (1.10)		
LSM (SE)	1.52 (0.08)	0.09 (0.06)	1.46 (0.07)	0.05 (0.06)	1.52 (0.07)	0.16 (0.06)		
LSMD (SE)							-0.04 (0.09)	0.06 (0.09)
95% CI	(1.37, 1.67)	(-0.03, 0.22)	(1.31, 1.60)	(-0.06, 0.17)	(1.38, 1.67)	(0.04, 0.27)	(-0.21, 0.13)	(-0.11, 0.23)
p-Value		.124		.366		.011	.635	.480

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.
P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+treatment group.
Source: t_chemsi_chg_b.rtf
（JADX CSR Table JADX.12.35.）

2.7.6.3.5.2.5.6.2 血液学的検査

全体での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.5-12 に示す。

ヘモグロビンについて、いずれの投与群でも採血によるベースラインからのわずかな減少が認められた。その後ベースラン付近まで回復した。プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では、ベースライン付近までの回復が遅く、CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は高かった。しかし、異常低値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

赤血球数及びヘマトクリットについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。また、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンについて、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。この結果に一致して、異常値となった被験者の割合に、投与群間で差が認められた。

平均赤血球ヘモグロビン濃度について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

網状赤血球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの一過性の減少が、投与開始後数週間以内で認められた。その後、baricitinib 4 mg 投与群ではわずかに増加し、プラセボ投与群ではわずかに減少した。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

リンパ球数について、投与 12 及び 24 週時以外の評価時点で、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの一過性の増加が認められた。リンパ球数が異常高値となった被験者の割合も、同様の傾向が認められた。リンパ球数が異常低値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

B 細胞について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの一貫した増加が認められた。この結果に一致して、異常値となった被験者の割合に、投与群間で差が認められた。

T 細胞及びナチュラルキラー細胞について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群では、投与 4 週時にベースラインからの増加が認められたが、投与 12 週時ではベースラインと比べて減少又は変化がなく、投与 24 週時には減少が認められた。ナチュラルキラー細胞が異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で高かった。ナチュラルキラー細胞低値と、感染症のリスクとの関連は認められなかった。

好中球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの減少が認められた。異常低値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合も、各 baricitinib 投与群で高かった。CTCAE の Grade 3 以上（治験実施計画書で治験薬投与中断が必要と定義）となった被験者が 2 例（baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群各 1 例）認められた。その他、大多数の被験者では、Grade 1 であった。全

般的に、好中球数の減少は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められず、感染症との関連は認められなかった。

血小板数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、各 baricitinib 投与群で高かったが、血小板数が 600×10^9 cells/L 以下から 600×10^9 cells/L 超に増加した被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。血小板数の増加と血栓症の関連は認められなかった。

単球数について、治験薬投与後数週間のみ、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな一過性の減少が、好塩基球数について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからのわずかな一貫性のない減少が、好酸球数について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからの減少が認められた。単球数、好塩基球数及び好酸球数のいずれも、異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.5-12. 骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADX 試験）

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs PBO	vs PBO
Hemoglobin (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	227	227	224	224		
Mean (SD)	7.87 (0.80)	-0.07 (0.48)	7.77 (0.84)	-0.03 (0.56)	7.92 (0.85)	-0.15 (0.57)		
LSM (SE)	7.87 (0.06)	-0.06 (0.03)	7.77 (0.06)	-0.04 (0.03)	7.92 (0.06)	-0.14 (0.03)		
LSMD (SE)							0.02 (0.05)	-0.08 (0.05)
95% CI	(7.76, 7.98)	(-0.13, 0.00)	(7.66, 7.88)	(-0.11, 0.03)	(7.82, 8.03)	(-0.21, -0.07)	(-0.07, 0.12)	(-0.17, 0.02)
p-Value		.066		.218		.001	.660	.122
Leukocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	227	227	224	224		
Mean (SD)	7.97 (2.50)	0.04 (1.90)	8.33 (2.88)	-0.60 (2.37)	8.32 (2.62)	-0.82 (2.34)		
LSM (SE)	7.97 (0.18)	-0.03 (0.14)	8.33 (0.18)	-0.56 (0.13)	8.32 (0.18)	-0.78 (0.14)		
LSMD (SE)							-0.53 (0.19)	-0.75 (0.19)
95% CI	(7.62, 8.33)	(-0.30, 0.23)	(7.98, 8.67)	(-0.83, -0.30)	(7.97, 8.67)	(-1.05, -0.52)	(-0.90, -0.15)	(-1.12, -0.37)
p-Value		.803		.001		.001	.006	.001

	PBO (N=228)		BARI 2-mg (N=229)		BARI 4-mg (N=227)		BARI 2-mg vs PBO	BARI 4-mg vs PBO
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Neutrophils (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	227	227	224	224		
Mean (SD)	5.59 (2.25)	-0.05 (1.89)	5.79 (2.57)	-0.56 (2.16)	5.85 (2.38)	-0.73 (2.35)		
LSM (SE)	5.59 (0.16)	-0.11 (0.13)	5.79 (0.16)	-0.54 (0.13)	5.85 (0.16)	-0.69 (0.13)		
LSMD (SE)							-0.43 (0.18)	-0.58 (0.18)
95% CI	(5.27, 5.90)	(-0.36, 0.14)	(5.48, 6.10)	(-0.79, -0.29)	(5.54, 6.17)	(-0.94, -0.44)	(-0.79, -0.07)	(-0.94, -0.22)
p-Value		.402		.001		.001	.019	.002
Lymphocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	223	223	227	227	224	224		
Mean (SD)	1.80 (0.65)	0.04 (0.63)	1.92 (0.73)	-0.01 (0.71)	1.89 (0.67)	-0.05 (0.61)		
LSM (SE)	1.80 (0.05)	0.02 (0.04)	1.92 (0.05)	0.01 (0.04)	1.89 (0.05)	-0.05 (0.04)		
LSMD (SE)							-0.01 (0.06)	-0.07 (0.06)
95% CI	(1.71, 1.89)	(-0.06, 0.10)	(1.83, 2.01)	(-0.07, 0.09)	(1.80, 1.98)	(-0.13, 0.03)	(-0.13, 0.10)	(-0.19, 0.04)
p-Value		.598		.852		.239	.808	.229
Platelets (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	222	222	225	225	224	224		
Mean (SD)	290 (83)	2 (50)	294 (79)	12 (58)	281 (70)	29 (64)		
LSM (SE)	290 (5)	2 (4)	294 (5)	13 (4)	281 (5)	27 (4)		
LSMD (SE)							11 (5)	25 (5)
95% CI	(280, 300)	(-5, 10)	(284, 304)	(6, 20)	(271, 291)	(20, 35)	(0, 21)	(15, 36)
p-Value		.550		.001		.001	.043	.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error.
P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+treatment group.
Source: t_hemsi_chg_b.rtf
（JADX CSR Table JADX.12.39.）

2.7.6.3.5.2.5.6.3 免疫グロブリン

免疫グロブリン A、免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。免疫グロブリン G のみ、低値となった割合が、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。免疫グロブリン G 低値と感染症の関連は認められなかった。

2.7.6.3.5.2.5.7 バイタルサイン

血圧のベースラインからの変化について、全般的にプラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に差は認められなかった。また、治験薬投与後に収縮期血圧又は拡張期血圧が異常値となった被験者の割合も、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に差は認められなかった。

脈拍数のベースラインからの変化について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で統計学的に有意なわずかな減少が認められた。治験薬投与後に脈拍数が異常値となった被験者の割合について、プラセボ投与群と各 baricitinib 投与群の間に差は認められなかった。

体重のベースラインからの変化について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で統計学的に有意なわずかな増加が認められた。この結果に一致して、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群では、体重が 7%を超えて増加した被験者の割合が高く、体重が 7%を超えて減少した被験者の割合が低かった。

胴囲のベースラインからの変化について、プラセボ投与群と比べて各 baricitinib 投与群で投与 24 週時に統計学的に有意なわずかな増加が認められた。

2.7.6.3.5.2.5.8 心電図

本試験開始時点で、thorough QT 試験である I4V-MC-JADO 試験（JADO 試験）の結果が得られていなかった。そのため、本試験では、約 180 例を対象に QT 間隔に及ぼす baricitinib の影響を評価する計画とした。JADO 試験の結果、QTc 間隔延長に対する作用は陰性であったため、約 80 例を組み入れた時点で、治験薬投与後の心電図評価を終了した。

主要な評価項目である QTcF を含む様々な心電図パラメータについて、投与 0、1、4 及び 12 週時の治験薬投与 90 分後に baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.3.5.3 試験成績（日本人）

2.7.6.3.5.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.5.3.1.1 被験者の内訳

日本人被験者 21 例（プラセボ投与群 8 例、baricitinib 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 7 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、効果不十分のため、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、プラセボ投与群の 3 例のみであった。プラセボ投与群 8 例、baricitinib 2 mg 投与群 4 例、4 mg 投与群 6 例が 24 週間の治験薬投与期を完了した。

中止理由は、baricitinib 2 mg 投与群では有害事象及び有効性の欠如が各 1 例、4 mg 投与群では有害事象 1 例であった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 7 例（87.5%）、baricitinib 2 mg 投与群 4 例（66.7%）、4 mg 投与群 6 例（85.7%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者はプラセボ投与群 1 例（12.5%）、baricitinib 2 mg 投与群 2 例（33.3%）、4 mg 投与群 1 例（14.3%）であった。

2.7.6.3.5.3.1.2 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された日本人被験者 21 例全例（プラセボ投与群 8 例、baricitinib 2 mg 投与群 6 例、4 mg 投与群 7 例）が mITT 解析対象集団及び安全性評価対象例となった。

2.7.6.3.5.3.1.3 被験者背景

日本人の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.5-13 及び表 2.7.6.3.5-14 に示す。

体重（平均値）は日本人集団全体で 60.93 kg であり、全体集団 76.05 kg と比べて低かった。

表 2.7.6.3.5-13. 人口統計学的特性（mITT）（日本人）（JADX 試験）

	PBO (N=8)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=7)	Total (N=21)
Age (yrs)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	52.8	50.2	53.6	52.3
SD	12.4	15.4	7.5	11.5
Age Group, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
<65	6 (75.0)	6 (100)	6 (85.7)	18 (85.7)
≥65	2 (25.0)	0	1 (14.3)	3 (14.3)
Gender, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
Female	5 (62.5)	4 (66.7)	5 (71.4)	14 (66.7)
Male	3 (37.5)	2 (33.3)	2 (28.6)	7 (33.3)
Weight (kg)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	61.61	63.62	57.84	60.93
SD	11.12	21.68	8.28	13.68

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem_ctry_JPN.rtf

表 2.7.6.3.5-14. ベースラインの疾患特性（mITT）（日本人）（JADX 試験）

	PBO (N=8)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=7)	Total (N=21)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	8	6	7	21
Mean	15.0	28.9	14.9	18.9
SD	9.6	16.6	7.1	12.6
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	8	6	7	21
Mean	11.3	20.6	11.7	14.1
SD	4.7	10.5	7.4	8.3
HAQ-DI				
N-obs	8	6	7	21
Mean	1.05	1.58	1.04	1.20
SD	0.36	0.68	0.64	0.59
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	66.5	69.5	64.6	66.7
SD	19.4	21.3	17.9	18.6
Patient’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	52.9	73.5	51.7	58.4
SD	14.9	16.3	31.1	23.0
Patient’s assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	54.4	74.0	49.0	58.2
SD	13.9	18.2	29.3	22.8
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	9.6	28.5	21.0	18.8
SD	7.7	37.1	21.1	23.7
DAS28-hsCRP				
N-obs	8	6	7	21
Mean	5.11	6.05	5.09	5.37
SD	0.69	1.64	1.24	1.22
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	3 (37.5)	2 (33.3)	4 (57.1)	9 (42.9)
>5.1	5 (62.5)	4 (66.7)	3 (42.9)	12 (57.1)
DAS28-ESR				
N-obs	8	6	7	21
Mean	5.87	6.47	5.71	5.99
SD	0.63	1.83	1.26	1.25
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to≤5.1	0	2 (33.3)	3 (42.9)	5 (23.8)
>5.1	8 (100)	4 (66.7)	4 (57.1)	16 (76.2)

	PBO (N=8)	BARI 2-mg (N=6)	BARI 4-mg (N=7)	Total (N=21)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	40.1	38.0	44.0	40.8
SD	20.0	30.9	34.8	27.4
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	79.8	199.7	191.9	151.4
SD	82.4	445.4	327.8	295.9
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
Negative	0	4 (66.7)	3 (42.9)	7 (33.3)
Positive	8 (100)	2 (33.3)	4 (57.1)	14 (66.7)
ACPA (U/mL)				
N-obs	8	6	7	21
Mean	546.3	811.3	683.5	667.7
SD	845.5	1784.1	1205.2	1222.2
ACPA status, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
Negative	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (14.3)
Positive	8 (100)	5 (83.3)	5 (71.4)	18 (85.7)
Indeterminate	0	0	0	0
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	8	6	7	21
RF negative/ACPA negative (a)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (14.3)
RF positive/ACPA negative (a)	0	0	0	0
RF negative/ACPA positive	0	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (19.0)
RF positive/ACPA positive	8 (100)	2 (33.3)	4 (57.1)	14 (66.7)
Modified total sharp score (mTSS)				
N-obs	8	5	7	20
Mean	29.63	21.60	19.93	24.23
SD	39.44	27.42	21.22	29.91
Bone joint erosion score				
N-obs	8	5	7	20
Mean	15.94	11.30	12.57	13.60
SD	22.14	13.47	12.65	16.54
Joint space narrowing score				
N-obs	8	5	7	20
Mean	13.69	10.30	7.36	10.63
SD	17.72	14.32	9.57	13.99
Joint erosion status (yes/no), n (%)				
N-obs	8	6	7	21
Yes	8 (100)	3 (50.0)	6 (85.7)	17 (81.0)
No	0	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (19.0)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.

(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and≤10 U/mL) values.
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadx/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc_ctry_JPN.rtf

2.7.6.3.5.3.2 有効性

2.7.6.3.5.3.2.1 主要評価項目

2.7.6.3.5.3.2.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

投与 12 週時における ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.5-15 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 50.0%（4/8 例）、baricitinib 2 mg 投与群 83.3%（5/6 例）、4 mg 投与群 100%（7/7 例）であった。

2.7.6.3.5.3.2.2 主な副次評価項目

投与 12 週時における主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.5-15 に示す。

HAQ-DI について、投与 12 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（mBOCF）は、プラセボ投与群−0.05、baricitinib 2 mg 投与群−0.79、4 mg 投与群−0.73 であった。

DAS28-hsCRP について、投与 12 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（mBOCF）は、プラセボ投与群−1.43、baricitinib 2 mg 投与群−2.58、4 mg 投与群−3.14 であった。

表 2.7.6.3.5-15. 投与 12 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（日本人）（JADX 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	**PBO (N=8)**	**BARI 2-mg (N=6)**	**BARI 4-mg (N=7)**
ACR20 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	4 (50.0)	5 (83.3)	7 (100)
p-value vs PBO[a]		0.301	0.077
Difference in response rate		33.3	50.0
95% CI		-12.4, 79.0	15.4, 84.6
HAQ-DI change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.05	-0.79	-0.73
p-value vs PBO[b]		0.080	0.025
LSMD		-0.74	-0.68
95% CI		-1.57, 0.10	-1.26, -0.10
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-1.43	-2.58	-3.14
p-value vs PBO[b]		0.114	0.007
LSMD		-1.15	-1.71
95% CI		-2.60, 0.31	-2.87, -0.54

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability

Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; LSMD = least squares minimum distance; mBOCF = modified baseline observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; SE = standard error; vs = versus.

[a] P-value for odds ratio from logistic regression model: baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

[b] P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group.

（JADX CSR Table JADX.14.297, Table JADX.14.298, Table JADX.14.299.）

2.7.6.3.5.3.2.3 その他の副次評価項目

投与 12 週時の ACR50 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 25.0%（2/8 例）、baricitinib 2 mg 投与群 83.3%（5/6 例）、4 mg 投与群 85.7%（6/7 例）であった。

投与 12 週時の ACR70 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 0/8 例、baricitinib 2 mg 投与群 50.0%（3/6 例）、4 mg 投与群 85.7%（6/7 例）であった。

2.7.6.3.5.3.3 安全性

2.7.6.3.5.3.3.1 有害事象

日本人での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）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表 2.7.6.3.5-17 に示す。有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 50.0%（4/8 例）、baricitinib 2 mg 投与群 83.3%（5/6 例）、4 mg 投与群 100.0%（7/7 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 25.0%（2/8 例）、baricitinib 2 mg 投与群 50.0%（3/6 例）、4 mg 投与群 85.7%（6/7 例）であった。

2.7.6.3.5.3.3.2 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中、死亡例はいなかった。

ICH の基準に基づく重篤な有害事象は、baricitinib 4 mg 投与群で間質性肺疾患が 1 例に発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該被験者は喫煙者（20 歳から 10 本／日）であり、薬剤性間質性肺疾患（MTX）の既往歴があった。当該事象は、治験薬投与 145 日目に発現し、22 日間持続後、転帰は回復となった（表 2.7.6.3.5-22）。

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

治験薬投与中止に至った有害事象は、baricitinib 4 mg 投与群の 1 例（間質性肺疾患）、baricitinib 2 mg 投与群の 1 例（脂肪肝）に発現した。

治験薬投与中断に至った有害事象は、プラセボ投与群で 1 例（気管支炎）、baricitinib 2 mg 投与群で 1 例（インフルエンザ）、4 mg 投与群で 2 例（口腔ヘルペス及び上気道感染が各 1 例）に発現した。このうち、口腔ヘルペスは治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.3.5.3.3.4 注目すべき有害事象

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に感染症は、プラセボ投与群 4 例、baricitinib 2 mg 投与群 2 例、4 mg 投与群 5 例に発現した。その内訳は、プラセボ投与群では鼻咽頭炎及び気管支炎が各 2 例、baricitinib 2 mg 投与群では鼻咽頭炎及びインフルエンザが各 1 例、baricitinib 4 mg 投与群では上気道感染が 3 例、鼻咽頭炎が 2 例、口腔ヘルペス及び咽頭炎が各 1 例（上気道感染及び口腔ヘルペスは同一被験者で発現、上気道感染及び咽頭炎は同一被験者で発現）であった。

日本人で外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象及び悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］の発現はなかった。

2.7.6.3.5.4 結論

本試験では、過去に 1 種類以上 cDMARD を使用したことがある中等度から重度の活動性 RA の患者を対象とした。組み入れられた被験者の大多数は、組み入れ前までに 2 種類以上の cDMARD を使用していた。また、ベースラインの疾患活動性及び障害の程度は高かった。このことは、試験対象集団が cDMARD では治療が困難な疾患の状態であり、試験開始前から免疫抑制状態にあったことを反映していた。

試験中止となった被験者は各投与群約 10%であり、中止理由が有害事象であった被験者の割合は投与群間で同程度であった。有効性の欠如のため試験を中止した被験者の割合は、各 baricitinib 投与群と比べてプラセボ投与群で高かった。レスキュー治療を受けた被験者数はプラセボ投与群で多かった。試験を完了した被験者の多くは、長期継続投与試験である JADY 試験に参加することを選択した。

有効性に関する主要評価項目及び主な副次評価項目について、gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した結果、全ての帰無仮説が棄却された。cDMARD に対して効果不十分の RA 患者において、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 改善率は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。同様に、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群でも統計学的に有意に高かった。また、主な副次評価項目である RA の疾患活動性（DAS28-hsCRP）、身体機能（朝の関節のこわばり、最もひどい疲労、最も強い疼痛）についても、全項目でプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意な改善が認められた。また、DAS28-hsCRP では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群でも統計学的に有意な改善が認められ、すべての帰無仮説が棄却された。その効果は投与 1 週時から認められ、全般的に投与 8 週時から投与 12 週時までに最大となった。

Gatekeeping 法を用いた評価を行っていないが、RA の疾患活動性及び身体機能を評価するその他の多くの副次評価項目でも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群では統計学的に有意な改善が認められた。急性期反応物質検査（CRP、ESR）を含む複合評価指標（DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、SDAI）と同様に、急性期反応物質検査を含まない臨床評価指標（CDAI）でも改善が認められた。朝のこわばりの持続時間、疲労、疼痛及び生活の質などのヘルスアウトカムについても、早期から改善が認められ、その後持続した。全般的に、プラセボ投与群と比べて、baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の

いずれでも改善が認められた。Baricitinib 4 mg 投与群では、早期から改善が認められ、その効果は大きく、評価項目を通して一貫していた。

Gatekeeping 法を用いた評価を行っていないが、探索的に行った画像所見上の関節の構造的損傷の進行について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群のいずれでも統計学的に有意な抑制が認められた。様々な解析を通して、baricitinib 4 mg 投与群で最も頑健で一貫した効果が認められた。

安全性に関して、baricitinib を 24 週間投与したときの安全性プロファイルは許容範囲内であり、良好な忍容性が確認された。ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合に、投与群間で大きな差は認められなかった。また、有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。胃腸感染、尿路感染、皮膚感染などの、軽度又は中等度の非重篤な感染症は、baricitinib 4 mg 投与群で多かった。重要な点として、プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で重篤な感染症が増加しなかったことが挙げられる。帯状疱疹は、baricitinib 投与群のみに認められ、発現例数は baricitinib 2 mg 投与群と 4 mg 投与群で同程度であった。内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められなかった。Baricitinib 4 mg 投与群の 1 例で粟粒結核が認められた。当該被験者のベースラインのクォンティフェロン®TB の結果は不明瞭であった。本事象は結核の有病率が高い地域で発現した。試験期間中に、日和見感染が発現した被験者はいなかった。悪性腫瘍は、baricitinib 4 mg 投与群の 1 例（2 件）にのみ発現が見られた。いずれも非メラノーマ皮膚癌であり、固形臓器癌、血液癌又はその他の悪性腫瘍は報告されなかった。外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された有害事象がプラセボ投与群の 2 例に発現した。1 例は致死的な脳血管イベントであり、残りの 1 例は心筋梗塞を発現した。消化管穿孔が発現した被験者はいなかった。

臨床検査値について、第 II 相試験の結果と同様に、プラセボ投与群と比べて baricitinib 投与群で、ベースラインからの変化量（平均値）が、わずかではあるが統計学的に有意に大きかった項目が複数あった。これらの結果の多くは、臨床的に重要とは考えにくかった。一部の検査項目（クレアチンホスホキナーゼ、脂質など）では、最大の変化は baricitinib 4 mg 投与群で見られた。治験薬投与開始後に異常値となった被験者の割合について、投与群間で差が認められた臨床検査項目は、全般的に異常値の程度は低く、有害事象と判定されなかった。また、一過性で、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。Baricitininb 投与群では臨床検査値異常で治験薬の投与中止となった被験者は少なかった。また、臨床検査値異常と発現する可能性がある有害事象の関連性も見られなかった。

以上、活動性、cDMARD に対して効果不十分な RA 患者を対象としたとき、baricitinib の 1 日 1 回経口投与により、徴候及び症状、身体機能及びヘルスアウトカム、低疾患活動性及び寛解した被験者の割合、さらに画像所見上の関節の構造的損傷の進行抑制について、プラセボ投与と比べて、早期から改善が認められた。Baricitinib 4 mg 投与時に最も大きく、一貫した改善が認められた。Baricitinib 2 mg 及び 4 mg 投与時の忍容性はいずれも良好であり、試験中止に至った被験者の割合も低かった。Baricitinib 投与により、複数の臨床検査項目で変化が認められたが、全般的にその変化は小さく、一過性であり、

臨床的に重要とは考えにくかった。臨床的に重要である重篤な有害事象、重篤な感染症及び悪性腫瘍について、投与群間で差は認められなかった。本試験で認められたベネフィット／リスクプロファイルは、満足のいくものであり、中等度から重度の活動性 RA 患者に対する治療薬としての使用を支持するものであった。

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）

2.7.6.3.6.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	メトトレキサート療法に対して効果不十分な中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検プラセボ／実薬対照第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	260 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、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）、75 施設（日本）
試験実施期間	2012 年 10 月 23 日～2015 年 9 月 29 日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： メトトレキサート（methotrexate：MTX）療法に対し効果不十分（MTX-IR）な中等度から重度の活動性を有する関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者を対象として、投与12週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）をプラセボ投与と比較して、baricitinib投与の優越性を検証する。 副次目的： 主な副次目的は以下に示す評価項目について、baricitinib投与をプラセボ投与又はアダリムマブ投与と比較することであった。なお、主な副次目的は主要目的が達成された際に、gatekeeping法を用いて多重性を調整して評価した。 • 投与12週時のACR20改善率をアダリムマブと比較する • modified Total Sharp Score（mTSS）（van der Heijde法）に基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与24週時までの変化量をプラセボと比較する • 健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index：HAQ-DI）のベースラインから投与12週時までの変化をプラセボと比較する • 28可動関節数及び高感度C反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）レベルを用いた疾患活動性スコア［Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count（DAS28）-hsCRP］のベースラインから投与12週時までの変化をプラセボと比較する • 投与12週時にSimplified Disease Activity Index（SDAI）≤3.3を満たした被験者の割合（SDAI寛解率）をプラセボと比較する • DAS28-hsCRPのベースラインから投与12週時までの変化をアダリムマブと比較する • 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの持続時間の投与12週時直前の7日間の平均値をプラセボと比較する • 電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの重症度の投与12週時直前の7日間の平均値をプラセボと比較する • 電子日誌で収集した最もひどい疲労［点数評価スケール（Numeric Rating Scale：NRS）］の投与12週時直前の7日間の平均値をプラセボと比較する • 電子日誌で収集した最も強い疼痛（NRS）の投与12週時直前の7日間の平均値をプラセボと比較する

	その他の副次目的は、以下のとおりであった。 • 以下の評価に基づくbaricitinibの有効性評価 - 投与24及び52週時のACR20改善率 - 投与12、24及び52週時のACR50改善率 - 投与12、24及び52週時のACR70改善率 - ACRコアセットの各項目のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化率 - HAQ-DIのベースラインから投与24及び52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にHAQ-DIの改善度≥0.22及び≥0.3を満たした被験者の割合 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にDAS28-hsCRP≤3.2及びDAS28-hsCRP<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-hsCRP低疾患活動性達成率及びDAS28-hsCRP寛解率） - 28可動関節数及び赤血球沈降速度（erythrocyte sedimentation rate：ESR）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-ESR）のベースラインから投与52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にDAS28-ESR≤3.2及び<2.6を達成した被験者の割合（それぞれDAS28-ESR低疾患活動性達成率及びDAS28-ESR寛解率） - Clinical Disease Activity Index（CDAI）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 投与12、24及び52週にCDAI≤2.8を満たした被験者の割合（CDAI寛解率） - SDAIのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 投与24及び52週時のSDAI寛解率 - mTSSで測定した関節の構造的損傷のベースラインから投与16及び52週時までの変化 - mTSSのベースラインから投与16、24及び52週時までの変化が≤0であった被験者の割合 - 関節裂隙の狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインから投与16、24及び52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にDAS28に基づく欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）反応基準の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合 - 投与12、24及び52週時に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／EULARの寛解（Booleanに基づく定義）を満たした被験者の割合 - 投与12、24及び52週時のHybrid ACR（bounded）改善 - 来院時に電子的患者報告アウトカム（electronic patient-reported outcome：ePRO）タブレットを用いて評価する朝の関節のこわばりの持続時間のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 来院時にePROタブレットを用いて評価する最もひどい疲労（NRS）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 来院時にePROタブレットを用いて評価する最も強い疼痛（NRS）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 慢性疾患治療の機能評価疲労スケール（Functional

	Assessment of Chronic Illness Therapy： FACIT-fatigue）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - Medical Outcome Study 36-Item Short Form健康調査票2版アキュート版（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：SF-36v2 Acute）の精神的健康度及び身体的健康度の各スケールのスコア及びサマリースコアのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 • Baricitinibの薬物動態を評価し、被験者内及び被験者間のばらつきの程度を検討し、baricitinibの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因を特定する • 主要な有効性及び安全性評価項目について、baricitinibの曝露−反応の時間的経過を評価し、これらの有効性又は安全性評価項目に対して影響を及ぼす可能性のある要因を特定する
試験デザイン	本試験は、外来患者を対象とした、第 III 相、52 週間、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験であった。本試験では MTX 療法に対して効果が不十分な患者であり、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者において、徴候及び症状、機能、寛解及び関節の構造的損傷の進行に対する有効性を baricitinib とプラセボで比較した。また、本試験では徴候及び症状に関して baricitinib とアダリムマブの非劣性比較も実施した。 投与 52 週時の来院後、適格例は、最長 2 年間継続する長期継続投与試験（I4V-MC-JADY 試験）又は本試験の追跡調査期間（Part C）に移行した。 本試験は 4 つのパートから構成された。 スクリーニング期間：Visit 2（投与 0 週時）の 3～42 日前 Part A：投与 0～24 週時の二重盲検プラセボ及び実薬投与期間 Part B：投与 24～52 週時の二重盲検実薬投与期間 Part C：追跡調査期間 試験デザインを図 2.7.6.3.6-1 に示す。

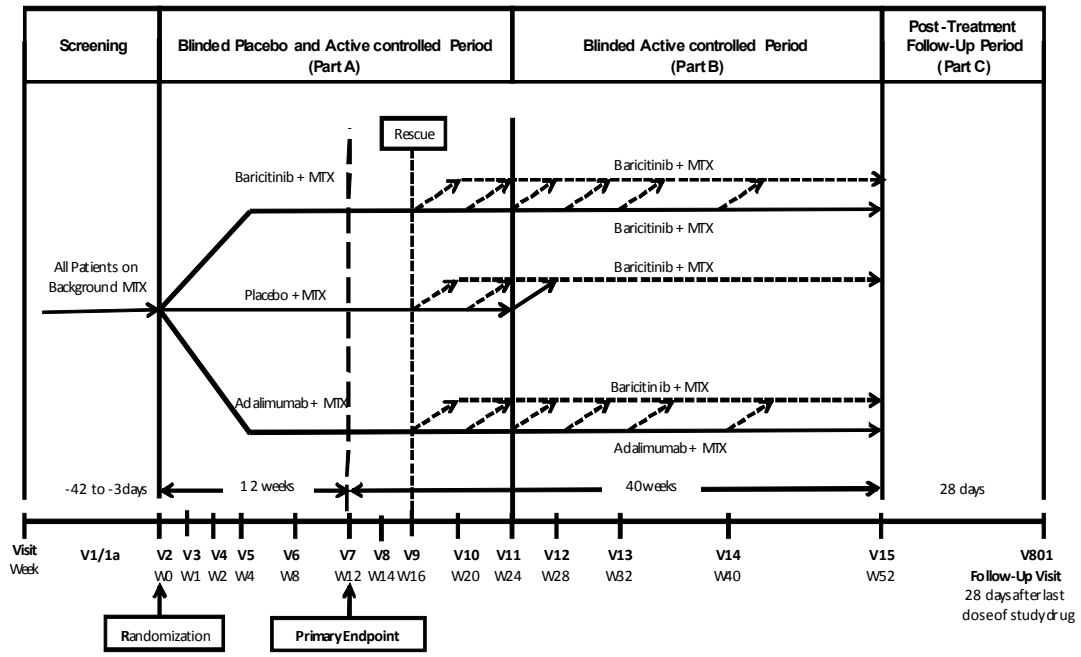


図 2.7.6.3.6-1. 試験デザイン

略語：MTX=メトトレキサート、V=来院、W=週。斜めの破線矢印はオプションとしてレスキュー治療を行うことを示している。斜めの太線矢印は強制的に Baricitinib 投与に変更することを示している（プラセボ投与患者の場合、Week 24）。
（JADV Protocol Figure JADV.1.）

被験者数	計画：プラセボ投与群 480 例、baricitinib 4 mg 投与群 480 例、アダリムマブ（ADA）投与群 320 例 割付：プラセボ投与群 489 例、baricitinib 4 mg 投与群 488 例、ADA 投与群 330 例 投与（1 回以上）：プラセボ投与群 488 例、baricitinib 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例 完了（投与 24 週時）：プラセボ投与群 435 例、baricitinib 4 mg 投与群 458 例、ADA 投与群 306 例 完了（投与 52 週時）：プラセボ投与群 407 例、baricitinib 4 mg 投与群 427 例、ADA 投与群 286 例
選択基準（参加基準）	次の基準をすべて満たすと思われる患者に対し、文書同意を取得する。 ［1］18 歳以上の患者 ［2］RA の分類に関する ACR/EULAR 2010 基準（Aletaha et al. 2010）に従い成人発症型の RA と診断された患者 ［3］圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 a. 侵襲の大きい外科治療がなされた関節は、参加基準又は登録基準において圧痛関節数及び腫脹関節数には含めることができない。 ［4］直近のデータ（入手可能であれば）において、C 反応性タンパク（CRP 又は hsCRP）が 0.6 mg/dL 以上の患者 ［5］試験への参加前 12 週間以上 MTX を日常的に使用しており、その用量が、当該国の実地臨床に従い適切な臨床評価ができると考えられている場合。MTX の用量は、試験への参加前 8 週間以上は 7.5

	～25 mg/週の経口投与（又は同等量の注射可能量）の範囲で一定かつ不変であること。MTX の用量は試験期間を通じて一定であると予想されるが、安全上の理由で調整してもよい。 a. MTX の用量が 15 mg/週未満の状態で試験に参加される患者の場合、これより高い用量は忍容できないことがカルテに明記されているか、本用量が当該国の実地臨床ガイドラインに定められた最高用量である必要がある。 b. 葉酸の併用投与については、当該国の標準的治療に従う。 ［6］同意文書を読んで理解することができ、同意文書に署名することができる患者
除外基準（参加基準）	次の基準のいずれかに該当する又は該当すると予想される患者は、本試験への参加から除外する。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.6 項を参照する。 ［7］プレドニゾン 10 mg/日（又はこれと同等量）を超える用量のコルチコステロイドを現在投与されている、もしくは試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に一定でない用量のコルチコステロイドを投与されている患者 ［8］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）の投与を開始した（RA の徴候及び症状の治療を目的として NSAID を使用している場合）、もしくは一定でない用量の NSAIDs を投与されている患者 ［9］MTX、ヒドロキシクロロキン、及びスルファサラジンの 3 剤を現在同時に併用されている、又は従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（Conventional Disease-modifying antirheumatic drug：cDMARD）を 3 種類併用されている患者 ［10］MTX、ヒドロキシクロロキン（400 mg/日まで）、スルファサラジン（3000 mg/日まで）以外の cDMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を現在投与されている又は試験への参加前 4 週間以内に投与されていた患者 ［11］レフルノミドを、試験への参加前 12 週間以内（又は、コレスチラミンの標準的な 11 日間の投与によってレフルノミドをウォッシュアウトした場合は、試験への参加前 4 週間以内）に投与された患者 ［12］試験への参加前 2 週間に新規の理学療法を開始した患者 ［13］何らかの生物学的製剤［腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）、インターロイキン-1、インターロイキン-6 もしくは T 細胞又は B 細胞を標的とする治療薬など］を投与されたことがある患者 ［14］インターフェロン療法（Roferon-A、イントロン A、Rebetron、Alferon-N、Peg-Intron、アボネックス、Betaseron、Infergen、Actimmune、ペガシスなど）を試験への参加前 4 週間以内に受けた又は試験期間中にインターフェロン療法を要することが予想される患者 ［15］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、コルチコステロイドの筋肉内投与又は静脈内投与を受けた、もしくは試験期間中にコルチコステロイドの非経口投与を要することが予想される患者 ［16］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、3 ヵ所以上の関節にコルチコステロイド又はヒアルロン酸を関節内投与された患者 ［17］当該国の添付文書又は当該国の臨床現場で言及されているとおり、アダリムマブの添付文書に禁忌とされている疾患、又は当該

	国の臨床現場でアダリムマブの投与が適切ではない状態をを有する患者 ［18］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有すると治験担当医師が判断する患者 ［19］RA 以外の全身性炎症疾患（若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、活動性血管炎又は痛風など）であると診断された患者 ［20］フェルティ症候群と診断されている患者 ［21］治験担当医師が治験依頼者と協議した結果、患者に対し許容できないリスクが生じると判断する大手術を試験への参加前 8 週間以内に受けた又は試験期間中に予定されている患者 ［22］試験への参加前 12 週間以内に次のいずれかを発症した患者：心筋梗塞、不安定虚血性心疾患、脳卒中又はニューヨーク心臓協会心機能分類（NYHA 心機能分類） ［23］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、胃腸、内分泌、血液、神経学又は精神医学的疾患の既往もしくは合併している患者 ［24］寝たきり又は常時車いすを使用するなど、自己管理がほとんど又は全くできない患者 ［25］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法と直近の血清クレアチニンから推定される推算糸球体濾過速度（estimated Glomerular Filtration Rate：eGFR）が 40 mL/分/1.73 m^2 未満の患者 ［26］直近の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超えるもしくは、直近の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の慢性肝疾患の既往もしくは合併している患者 ［27］リンパ球増殖疾患の既往、リンパ節症又は脾腫などのリンパ球増殖性疾患もしくはリンパ球増殖疾患の可能性を示唆する徴候、又は症状を有する患者。活動性の原発性又は再発性悪性疾患を合併している患者。もしくは臨床的に重大な悪性腫瘍が寛解して 5 年未満の患者 ［28］無作為化予定日前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチンを接種する予定又はその必要性がある患者（帯状疱疹ワクチンは除く） ［29］現在又は直近（試験への参加前 30 日未満）に臨床的に重篤なウイルス、細菌、真菌又は寄生虫感染症を発現した患者 ［30］試験への参加前 12 週間以内に症候性の帯状疱疹が見られた患者 ［31］播種性／複発性帯状疱疹（多皮節に波及、眼部帯状疱疹、中枢神経系に波及又は帯状疱疹後神経痛など）の既往がある患者 ［32］免疫低下状態にあり、治験担当医師が試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 ［33］活動性の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）、C 肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往もしくは合併している患者 ［34］活動性結核である家族と接触し、かつ結核に対する適切な予防措置を受けた記録がない患者 ［35］現在又は過去に活動性結核を罹患し、かつ適切な治療を受けた記録がない患者 ［36］試験への参加時点で妊娠中又は授乳中である患者 ［37］妊娠可能な女性で、試験への登録期間中、治験薬の最終経口

	投与後 28 日間以上、及びアダリムマブ最終皮下投与後 28 日間以上か各国のアダリムマブの添付文書で規定されている期間以上のいずれか長い方の期間、性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を使用することに同意しない患者 ［38］試験への登録期間、治験薬の最終経口投与後 28 日間以上、及びアダリムマブ最終皮下投与後 28 日間以上か各国のアダリムマブの添付文書で規定されている期間以上のいずれか長い方の期間、妊娠可能な女性パートナーとの性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を用いることに同意しない男性患者 ［39］試験への参加前 30 日以内に 500 mL を超える献血をした患者、又は試験期間中に献血の予定がある患者 ［40］試験への参加前 2 年以内に、慢性アルコール中毒、静注薬物乱用、又はその他の不法薬物乱用の既往がある患者 ［41］本試験又は baricitinib を用いる他の試験に割り付けされたことのある患者 ［42］試験期間を通して試験への協力ができない及び／又は試験の手順に従うことができない患者 ［43］経口ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬を以前に投与された患者 ［44］治験実施医療機関の担当者及び／又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹とする。 ［45］治験依頼者又は Incyte 社の社員 ［46］未承認薬剤又は医療機器の適応外使用の臨床試験に現在参加している又は本試験への参加前 30 日以内に中止した患者。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された臨床研究に参加している患者
選択基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に適格（無作為化に適格）となるのは、無作為化時点で、前述したすべての選択基準（参加基準）を満たし、かつ次の登録基準を満たす場合のみである。 ［47］Visit 1 及び Visit 2 の無作為化時点で、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［48］集中測定機関で測定した Visit 1 の臨床検査の結果において、hsCRP が 0.6 mg/dL 以上である患者 初回測定から 2 週間以内を目安に 1 回のみ hsCRP の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［49］集中測定機関の評価者によりレントゲン上、手、手首又は足の関節に 1 ヵ所以上の骨びらんが認められ、リウマチ因子又は抗環状シトルリン化ペプチド（抗-CCP）抗体が陽性である患者。もしくはリウマチ因子又は抗-CCP 抗体の状態にかかわらず、集中測定機関の評価者によりレントゲン上、手、手首又は足の関節に 3 ヵ所以上の骨びらんが認められる患者（試験への参加前 4 週間以内に撮影した X 線画像は、適格性確認のために集中測定機関に提出してもよい）。再スクリーニングを受ける場合、最初のスクリーニング時に撮影した X 線画像は、無作為化前 10 週間以内に撮影された X 線画像であれば用いることができる。
選択基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に不適格（無作為化に不適格）となり試験を中止するのは、次の基準のいずれかを満たす場合である。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.6 項を参照する。

	［50］甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）などのスクリーニング検査値が試験集団又は実施医療機関の基準範囲を外れており、治験担当医師が、試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 初回測定結果から 2 週間以内を目安に 1 回のみ TSH の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［51］スクリーニング検査で下記に示すいずれかの臨床検査異常が見られる患者 ・ AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える ・ 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 ・ ヘモグロビン 10.0 g/dL（100.0 g/L）未満 ・ 総白血球数 2500/μL 未満 ・ 好中球減少症（好中球絶対数 1200/μL 未満） ・ リンパ球減少症（リンパ球数 750/μL 未満） ・ 血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満） ・ eGFR 40 mL/分/1.73 m^2 未満 上述の臨床検査値異常のいずれかが見られた場合、初回測定結果から 2 週間以内を目安に一度再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［52］スクリーニング時の心電図で異常が見られ、治験担当医師又は治験依頼者が、臨床的に重大であり試験への参加にあたり許容できないリスクを示していると判断する患者（例えば Fridericia の補正式による QT 間隔が、500 msec を超える場合） ［53］試験登録時点で症候性単純ヘルペス感染が見られる患者 ［54］スクリーニング時において、精製ツベルクリン（purified protein derivative：PPD）検査陽性（ワクチン接種歴の有無にかかわらず、投与約 2 及び 3 日後の間に硬結が 5 mm 以上）、既往歴、臨床症状及び胸部 X 線検査異常などの活動性結核を発症した患者 ［55］潜在性結核（スクリーニング時点において、診療記録に PPD 陽性との記載があるが、活動性結核に一致する臨床症状はなく、胸部 X 線検査も異常所見がない場合）が認められた患者（無作為化の 4 週間以上前に適切な治療を開始し、しかもその後試験期間中に残りの治療を完了することに同意する場合を除く） ［56］HBV 検査で陽性の患者 ［57］HCV を有する（抗 C 型肝炎抗体陽性で HCV の存在が確認された）患者 ［58］ヒト HIV 感染及び／又は HIV 抗体陽性のエビデンスがある患者 ［59］40 歳以上 60 歳未満で、12 ヵ月間以上月経が見られないが、卵胞刺激ホルモン（Follicle-stimulating Hormone：FSH）値が 40 mIU/mL 未満の女性。試験参加期間中、治験薬の最終経口投与後 28 日間以上、及びアダリムマブ最終皮下投与後 28 日間以上か各国のアダリムマブの添付文書で規定されている期間以上のいずれか長い方の期間、有効性の高い避妊法を性交時に 2 種類用いることに同意しない患者。ただし先天的又は外科手術による不妊状態（子宮摘出、両側卵巣摘除又は卵管結紮術を受けた）の患者を除く。

治験薬の用量及び投与方法

各投与群での、用量及び投与方法は以下のとおりであった。試験期間中、MTX の併用は継続した。

投与群	Part A の用量	Part B の用量（レスキュー治療を行わない被験者）	Part B の用量（レスキュー治療後）
Baricitinib 投与群	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブのプラセボを隔週皮下投与	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブのプラセボを隔週皮下投与	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与
プラセボ対照群	• Baricitinib プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブのプラセボを隔週皮下投与	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブのプラセボを隔週皮下投与	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与
実薬対照群（アダリムマブ）	• Baricitinib プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブ 40 mg を隔週皮下投与	• Baricitinib プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与 • アダリムマブ 40 mg を隔週皮下投与	• Baricitinib 4 mg 錠[a] を 1 日 1 回経口投与

[a] 糸球体濾過速度の推定値が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義される腎機能障害を有する被験者に対しては、2 mg を 1 日 1 回投与する。

疾患の重症度を考慮し、全被験者に対して、ノンレスポンダーと判断された場合は投与 16 週時からレスキュー治療を開始してもよいこととした。
投与 16 週時では、プラセボ投与群に割り付けられた被験者でノンレスポンダーとなった場合は、レスキュー治療として baricitinib を投与した。治験薬の盲検化を維持するため、最初に baricitinib 投与群に割り付けた被験者には baricitinib を継続して投与し、治療効果を適切に評価すると共に必要に応じて併用薬剤を投与した。ADA 投与群に割り付けられた被験者でノンレスポンダーとなった場合は、レスキュー治療として baricitinib 投与群に再割付した。
投与 16 週時時点でのノンレスポンダーの定義は、圧痛関節数と腫脹関節数の両方が投与 14 週時及び投与 16 週時の双方においてベースライン（投与 0 週時）と比べて 20%以上改善しなかった場合とした。
投与 16 週時では、対話型音声応答システムによって圧痛関節数と腫脹関節数に基づいたレスキュー治療を割り当てた。
投与 16 週時以降は、治験担当医師が圧痛関節数と腫脹関節数に基づいた判断により、レスキュー治療を行うことを被験者に提示した。
被験者にレスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAID、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加してもよいこととした。
被験者に対するレスキュー治療は 1 回のみとした。被験者がレスキュー治療の 4 週間後、又はそれ以降の任意の時点でノンレスポンダー基準を満たした場合、本試験を中止することとした。
レスキュー治療を受けたノンレスポンダーには、残りの試験期間

	中、1 日 1 回経口投与のみとし、隔週皮下投与は行わなかった。レスキュー治療は投与 52 週時まで実施することとした。
投与期間	52 週間
評価項目	＜有効性＞ ➢ ACR20、ACR50 及び ACR70 改善基準 ➢ HAQ-DI ➢ ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、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、hsCRP、HAQ-DI］ ➢ Hybrid ACR（bounded）改善 ➢ EULAR 反応基準 ➢ ACR/EULAR 寛解基準 疾患活動性スコア ➢ DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR ➢ SDAI ➢ CDAI 関節の構造的損傷の評価 ➢ mTSS（関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアを含む） ヘルスアウトカム ➢ 朝の関節のこわばりの持続時間 ➢ 朝の関節のこわばりの重症度（NRS） ➢ 最もひどい疲労（NRS） ➢ 最も強い疼痛（NRS） ➢ FACIT-fatigue ➢ SF-36v2 Acute ➢ EQ-5D-5L ＜薬物動態／薬力学＞ Baricitinib投与後の血漿中濃度推移を評価するため、規定日にすべての被験者から血液検体を採取した。RA疾患活動性の薬理学マーカー又はbaricitinibの作用機序の探索的評価のための血清、血漿、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の保管用検体を採取した。 ＜安全性＞ • 有害事象 • 注目すべき有害事象 • 重篤な有害事象 • 予期せぬ重篤な副作用の可能性 • 医師の診察 • バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び身体特性 • 心電図 • 胸部X線及び結核検査 • 臨床検査［血液学的検査、生化学検査、尿検査、脂質プロファイル、eGFR、血清鉄検査、hsCRP及びESRなど］ • 自己記入式簡易抑うつ症状尺度16項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：$QIDS\text{-}SR_{16}$） 注目すべき有害事象又は臨床検査結果は以下のとおりとした。

	• 重度の感染又は日和見感染 • 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の骨髄抑制の可能性 • 血小板増加症 • 総ビリルビン増加（基準値上限の2倍を超える）を伴うALT/AST増加（基準値上限の3倍を超える） これらの事象については、貧血及び血小板増加症を除き、治験薬の中断基準と同じ基準とした。貧血は治験薬中止基準と同じ基準とし、血小板増加症は、総血小板数600,000/μL超と定義した。
解析方法	統計解析手法： 本試験では、p値は端数処理を行い、小数第3位まで表示した。例として、p値が0.049を超え0.05以下の場合は、0.050と示した。この端数処理により、処理前のp値は、常に表示されているp値以下であることが保証される。つまり、p値が0.001と示されている場合は、p値は0.001以下を意味する。同様に1.000と表示されている場合は、0.999を超え1以下を意味する。 ＜解析対象集団＞ 有効性及びヘルスアウトカムに関する解析は、特に規定のない限り、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象とした。 mITT 解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された、すべての割り付けられた被験者とした。mTSS（van der Heijde 法）に基づく関節の構造的損傷の解析は、mITT 解析対象集団のうちベースライン及び投与後の観測値を有する被験者を対象として実施した。主要解析及び主な副次解析は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）を用いて繰り返して実施した。PPS は、mITT 解析対象集団のうち、服薬を遵守し（Part A）、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく（Part A）、その実施医療機関で規制当局への報告を必要とするような GCP 上の重大な問題を認めない（Part を問わず）被験者とした。 安全性解析は、治験薬を少なくとも 1 回投与された、すべての割り付けられた被験者と定義される安全性解析対象集団を対象に実施した。 ＜欠測値の補完＞ 有効性及びヘルスアウトカムの補完方法： <u>ノンレスポンダーの補完（Nonresponder imputation：NRI）</u> ACR20/50/70 などの二値変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止した全被験者を中止時点以降、その時期と理由を問わず、ノンレスポンダーとして定義した。Baricitinib またはアダリムマブに割り付けられ、投与 16 週以降にレスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。プラセボに割り付けられ、投与 16 週以降にレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始以降から投与 24 週時までノンレスポンダーとして解析した。無作為化され、ベースライン以降の来院日にデータが得られなかった被験者も、NRI 解析ではその来院日についてノンレスポンダーとして定義した。 <u>Modified baseline observation carried forward（mBOCF）法</u> 主な副次評価項目の連続変数の解析には、特に記載のない限り、mBOCF 法を用いた。有害事象（死亡を含む）のために試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した有害事象以外のために試験を中止した被

	験者については、ベースライン以降かつ中止前直近の欠測でない観測値で、その後の評価時点を補完した。Baricitinib またはアダリムマブに割り付けられ、投与 16 週時以降レスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、以降の時点の欠測値を補完した。プラセボに割り付けられ、投与 16 週以降にレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、以降の時点の欠測値を投与 24 週時まで補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す 0 とした。mBOCF 適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 Modified last observation carried forward（mLOCF）法 安全性解析を含むすべての評価項目の連続変数の解析については、特に記載のない限り、mLOCF 法により欠測値を補完した。 Baricitinib またはアダリムマブに割り付けられ、投与 16 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者については、その後の評価時点にレスキュー治療開始時または開始前の最終観測値を補完した。プラセボに割り付けられ、投与 16 週以降にレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、以降の時点の欠測値を投与 24 週時まで補完した。試験又は治験薬投与を中止した他の全被験者は、その理由を問わず、投与後の中止前最終観測値で以降の時点を補完した。欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。mLOCF 法による欠測値の補完後、投与前及び投与後の観測値が揃っている被験者のデータを解析に含めた。mLOCF 法は、主な副次評価項目に関する mBOCF 法への感度分析法として用いた。 Baseline observation carried forward（BOCF）法 各国の規制当局の要求を満たすための感度分析として、投与12週時の主な副次評価項目（HAQ-DI及びDAS28-hsCRP）の連続変数の解析に、BOCF法を用いた。試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。BOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 mTSS の補完方法： 直線外挿（linear extrapolation：LE）法（主要な方法） 関節の構造的損傷の進行［mTSS（van der Heijde 法）］の解析には、解析実施時点（投与 24 及び 52 週時での解析を含む）での欠測値の補完に LE 法を用いた。試験又は治験薬投与を中止した被験者、もしくは X 線画像データが得られていない被験者は、その理由を問わず、中止又は X 線画像データが欠測となった時点の直近の X 線画像データ、及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。投与 16 週時以降のいずれかの時点でレスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始前の最終 X 線検査値を時間で補正した値を用いて補完した。最初の無作為化でプラセボ群に割り付けられ、投与 24 週時に実薬群に切り替えたすべての被験者は、切替え後の関節の構造的損傷の比較 X 線画像データが

	ないため、ベースラインデータ及び新たな治療を開始する前の直近の X 線画像データを用いて時間について補正した値を用いて、投与 52 週時に LE を行った。LE 法は、他の第 III 相試験において、適切な欠測値補完法であることが確認されている。投与後の欠測値は、被験者が当該時点で同じ投与を受けており、ベースライン測定値及び投与後測定値が利用できる場合にのみ補完した。 Last observation carried forward（LOCF）法（感度分析） mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析には LOCF 法も用いた。割り付けられた投与群に従ってデータを解析した。試験中止又は判読できない X 線画像のため、データが欠測となった被験者について、欠測値は LOCF 法を用いて補完した。 NRI 法（その他の方法） 試験を中止又はレスキュー治療を受けたすべての被験者は、二値変数の評価項目について、NRI 解析では中止又はレスキュー治療開始日以降、ノンレスポンダーとして定義した。治験薬投与開始以降に、利用可能なデータがない被験者は、いずれの評価時点も NRI 解析ではノンレスポンダーとして定義した。NRI 適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、ノンレスポンダーとして補完した。 ＜有効性＞ 多重性の調整： 主要仮説及び主な副次的仮説について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、多重検定手順を用いた。この多重検定手順により、片側有意水準 0.025 でファミリーワイズの第一種の過誤率を強力に制御することが可能であった。 ファミリー1 H_1：投与 12 週時の ACR20 改善率について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_2：投与 24 週時での mTSS のベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_3：投与 12 週時での HAQ-DI のベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_4：投与 12 週時での DAS28-hsCRP のベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_5：投与 12 週時の SDAI 寛解率について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_6：投与 12 週時の ACR20 改善率について、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の比較（非劣性） H_7：投与 12 週時での DAS28-hsCRP のベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の比較 H_8：電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの持続時間の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 ファミリー2 H_9：電子日誌で収集した朝の関節のこわばりの重症度の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較 H_{10}：電子日誌で収集した最もひどい疲労（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較

H_{11}：電子日誌で収集した最も強い疼痛（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の比較

逐次検定手順を図 2.7.6.3.6-2 に示す。

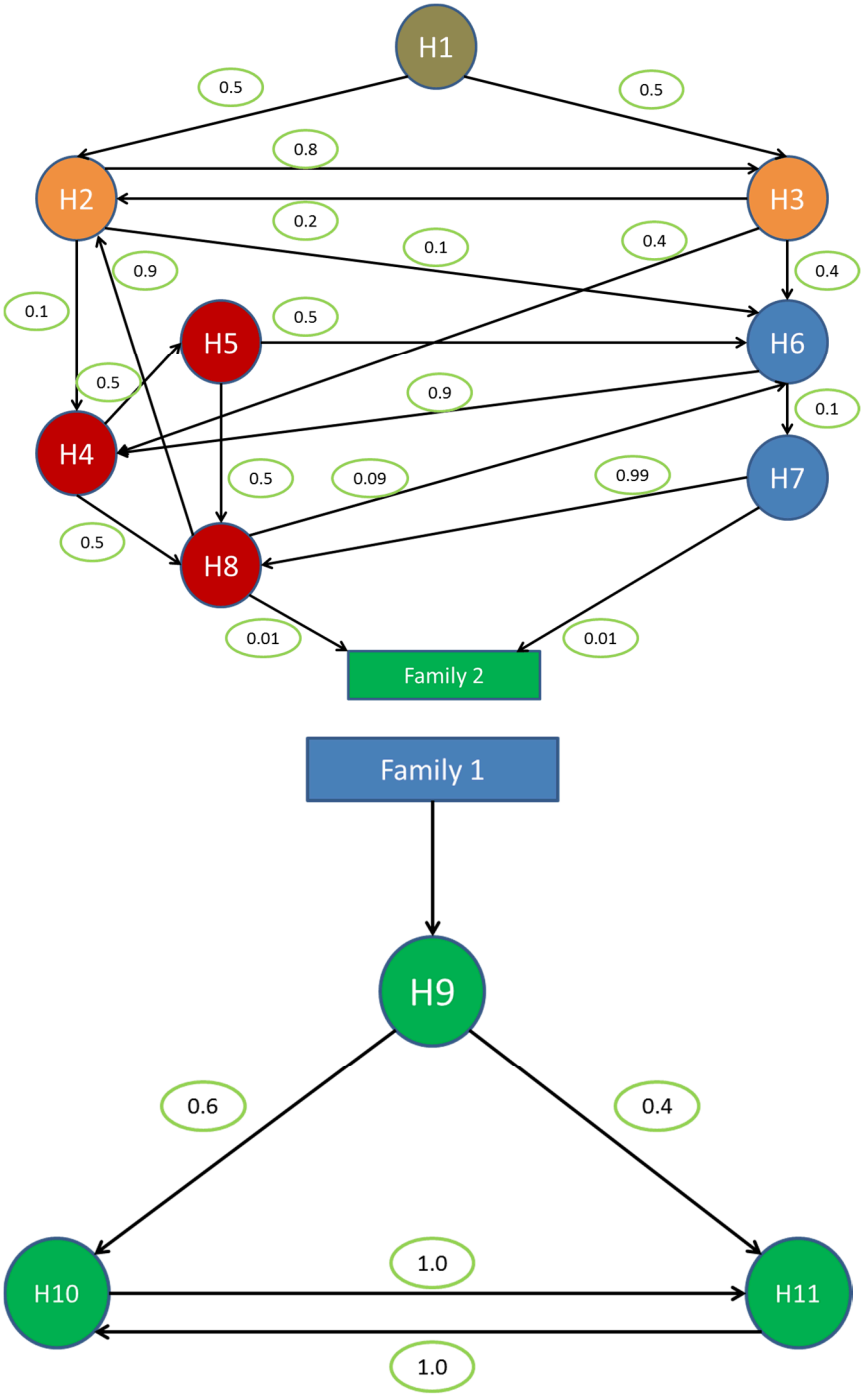


図 2.7.6.3.6-2. Gatekeeping 法の逐次検定手順（JADV 試験）

（JADV CSR Figure JADV.9.2, Figure JADV.9.3.）

主解析：

- 投与、地域、及び骨びらんスコアを含むロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与 12 週時の ACR20 改善率を比較した。欠測値の補完には NRI 法

	を使用した。 主な副次解析： • 投与、ベースラインスコア、地域及び骨びらんスコアを含む共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインから投与 24 週時までの mTSS の変化を比較した。欠測値の補完には、LE 法を使用した。 • 投与、地域、骨びらんスコア、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを使用して、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインから投与 12 週時までの HAQ-DI の変化を比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を用いた。 • 投与、地域、骨びらんスコア、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを使用して、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインから投与 12 週時までの DAS28-hsCRP の変化を比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を用いた。 • 投与、地域、及び骨びらんスコアを含むロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与 12 週時の SDAI 寛解率を比較した。欠測値の補完には NRI 法を使用した。 • 投与、地域、及び骨びらんスコアを含むロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の投与 12 週時の ACR20 改善率を比較した。投与群間差の 95%信頼区間を、連続性の修正を考慮しない Newcombe-Wilson スコア法により算出した。95%信頼区間の下限が−12%を超えた場合、ACR20 改善率に関して、baricitinib 4 mg 投与群が ADA 投与群に対し非劣性であると結論付けた。95%信頼区間の下限が 0%を超えた場合、ACR20 改善率に関して、baricitinib 4 mg 投与群は ADA 投与群に対して優越性があると結論付けた。欠測値の補完には NRI 法を使用した。 • 朝の関節のこわばりの持続時間、朝の関節のこわばりの重症度、最もひどい疲労（NRS）、最も強い疼痛（NRS）について、投与、地域、骨びらんスコア及びベースラインスコア（日誌の投与 1 日目）を含む ANCOVA モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群の投与 12 週時直前の 7 日間における日誌上のスコアの平均値を比較した。 • 投与、地域、骨びらんスコア及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の DAS28-hsCRP のベースラインから投与 12 週時までの変化を比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を使用した。 ＜薬物動態／薬力学＞ 評価可能なすべての薬物動態データを使用して薬物動態解析を実施した。Baricitinib の薬物動態データは、非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた母集団解析の手法で解析した。母集団薬物動態／薬力学解析には、本試験の薬物動態データとその他の第 II 相試験及び第 III 相試験のデータを含めた。 ＜安全性＞ すべての安全性データは投与群ごとに記述統計量を用いて要約し、安全性対象集団を対象に解析した。有害事象は、治験薬の初回投与後に生じた又は悪化した事象と定義した。有害事象の発現例数及び発現割合は、投与群ごとに ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary

	for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。さらに有害事象を、投与群ごとに、治験薬との因果関係及び重症度別に要約した。関連ありと判断された有害事象は、電子症例報告書で治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」に「はい」と記載されている有害事象と定義した。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象及び有害事象も、投与群ごとに集計した。有害事象は、投与開始後から投与 12 週時まで、投与開始後から投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与開始後から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与開始後から投与 52 週時まで（レスキュー治療後を含む）及び追跡調査に分けて集計された。 「レスキュー治療開始まで」の有害事象は、レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで、レスキュー治療を受けなかった被験者は投与 24 週時又は 52 週時までを集計した。 因果関係は、治験担当医師が症例報告書に記載したデータに基づいて集計した。治験担当医師により因果関係を否定された有害事象以外は、因果関係を否定できない有害事象に分類した。 Fisher の直接確率計算を用いて、投与群間の対比較を実施した。バイタルサイン、体重、QIDS-SR_{16} 及び臨床検査値を含む連続変数のベースラインからの変化を、投与及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを使用して解析した。臨床検査値異常の発現割合及び注目すべき有害事象の発現割合を含む分類変数を頻度及び発現割合別に要約した。規定した評価項目のシフトテーブルを作成した。
被験者数の設定根拠	約 1280 例（baricitinib 4 mg 投与群 480 例、プラセボ投与群 480 例、ADA 投与群 320 例）とすることで、baricitinib 4 mg 投与とプラセボ投与における投与 12 週時の ACR20 改善率（それぞれ 60%、35%と仮定）の差を検出する検出力は 95%超となる。計算には、両側有意水準 0.05 を用いた。また、両側有意水準 0.04 の検定により baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群のエフェクトサイズ 0.25 の mTSS の群間差を検出する検出力は約 94%（ただし、割り付けられた被験者の 90%において投与 24 週時の mTSS 解析用 X 線データが得られると仮定）、片側有意水準 0.025 の検定で baricitinib 4 mg 群と ADA 投与群の改善率が 60%、非劣性マージンが 12%と仮定したときの baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の投与 12 週時の ACR20 改善率の非劣性解析の検出力が約 93%となった。 また、本試験の日本人被験者数は、厚生労働省医薬食品局審査管理課「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）の被験者数設定の根拠に基づいて検討した。本試験では、第 12 週時の ACR20 改善率及び第 24 週時の mTSS 変化量における日本人集団と全体集団での結果の一貫性の観点から目標日本人被験者数を検討した。その際、必要な日本人被験者数がより多くなると考えられた mTSS に着目し、baricitinib 投与のプラセボ投与に対する優越性が全体集団において示された場合に、全体集団における群間差 D_{all}、日本人集団における群間差 D_{Japan} について、$D_{Japan} > 0.5 \times D_{all}$ が成立する確率を計算した。目標日本人被験者数（baricitinib 4 mg 投与群、プラセボ投与群各 100 例）で上述の基準を満たす確率は 82%となる。

2.7.6.3.6.2 試験成績（全体）

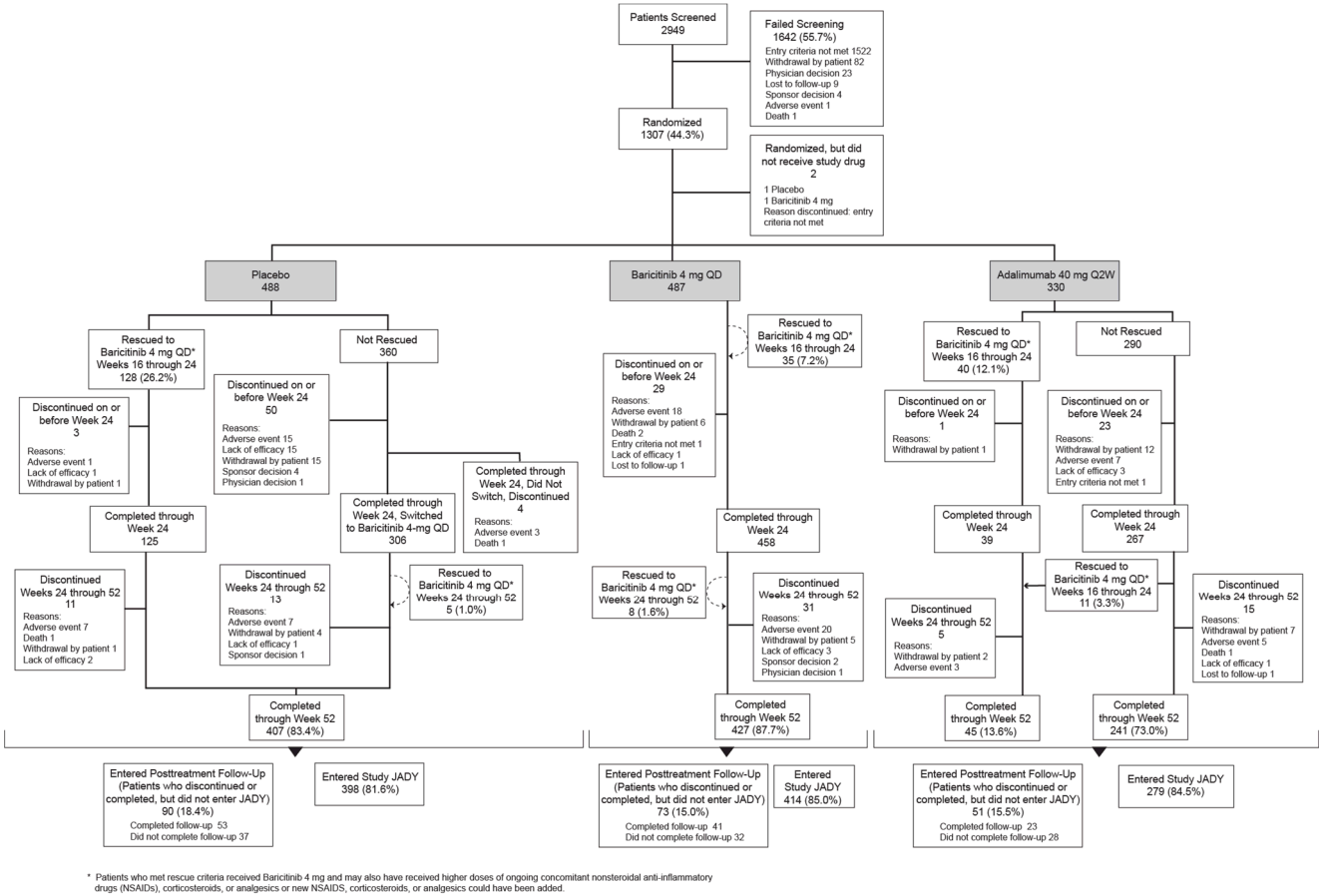
2.7.6.3.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.6-3 及び表 2.7.6.3.6-1 に示す。

本試験では、2949 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 1307 例（プラセボ投与群 489 例、baricitinib 4 mg 投与群 488 例、ADA 投与群 330 例）が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 2 例（プラセボ投与群 1 例、baricitinib 4 mg 投与群 1 例）を除く 1305 例（プラセボ群 488 例、baricitinib 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例）に治験薬が投与された。そのうち、Part A（24 週間）を完了した被験者数はプラセボ投与群 435 例、baricitinib 4 mg 投与群 458 例、ADA 投与群 306 例であった。Part A での中止理由は、プラセボ投与群では有害事象、有効性の欠如及び被験者の判断（いずれも 16 例）、baricitinib 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 16 例及び 18 例）、ADA 投与群では被験者の判断（13 例）が最も多かった。プラセボ投与群の 435 例中 306 例が Part B で baricitinib 4 mg を投与された。Part B（投与 52 週時まで）を完了した被験者数は、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群 407 例、baricitinib 4 mg 投与群 427 例、ADA 投与群 286 例であった。Part B での中止理由は、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群及び baricitinib 4 mg 投与群では有害事象（それぞれ 17 例及び 20 例）、ADA 投与群では被験者の判断（9 例）が最も多かった。服薬不遵守の割合は低く、試験期間を通して投与群間で同程度であった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 398 例（81.6%）、baricitinib 4 mg 投与群 414 例（85.0%）、ADA 投与群 279 例（84.5%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者はわずかであった［プラセボ投与群 73 例（15.0%）、baricitinib 4 mg 投与群 57 例（11.7%）、ADA 投与群 34 例（10.3%）］。



Abbreviations: QD = once daily; Q2W = once every 2 weeks.

図 2.7.6.3.6-3. 被験者の内訳（全体）（JADV 試験）

（JADV CSR Figure JADV.10.1.）

表 2.7.6.3.6-1. 被験者の内訳（mITT）（全体）（JADV 試験）

	PBO (N=488) n (%)	BARI 4-mg (N=487) n (%)	ADA (N=330) n (%)
Patient disposition through Week 24			
Rescued Weeks 16 through 24(a)	128 (26.2)	35 (7.2)	40 (12.1)
Not rescued(a)	360 (73.8)	452 (92.8)	290 (87.9)
Completed through Week 24(a)	435 (89.1)	458 (94.0)	306 (92.7)
Rescued(a)	125 (25.6)	34 (7.0)	39 (11.8)
Not rescued(a)	310 (63.5)	424 (87.1)	267 (80.9)
Discontinued study on or before Week 24(a)	53 (10.9)	29 (6.0)	24 (7.3)
Rescued(a)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.3)
Not rescued(a)	50 (10.2)	28 (5.7)	23 (7.0)
Reason for discontinuation from study(a):			
Adverse event	16 (3.3)	18 (3.7)	7 (2.1)
Death	0	2 (0.4)	0
Entry criteria not met	0	1 (0.2)	1 (0.3)
Lack of efficacy	16 (3.3)	1 (0.2)	3 (0.9)
Lost to follow up	0	1 (0.2)	0
Physician decision	1 (0.2)	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	4 (0.8)	0	0
Withdrawal by patient	16 (3.3)	6 (1.2)	13 (3.9)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp_brief.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_brief.rtf

Brief Summary of Patient Disposition
Weeks 0 through 52
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=488) n (%)	BARI 4-mg (N=487) n (%)	ADA (N=330) n (%)
Patient continuing after Week 24	435 (89.1)	458 (94.0)	306 (92.7)
Patient disposition Weeks 24 through 52			
Switched to active therapy(a)	306 (62.7)		
Rescued Weeks 24 through 52(a)	5 (1.0)	8 (1.6)	11 (3.3)
Rescued on or before Week 24(a)	125 (25.6)	34 (7.0)	39 (11.8)
Not rescued(a)	305 (62.5)	416 (85.4)	256 (77.6)
Completed through Week 52(a)	407 (83.4)	427 (87.7)	286 (86.7)
Switched to active therapy(a)	293 (60.0)		
Rescued Weeks 24 through 52(a)	4 (0.8)	8 (1.6)	10 (3.0)
Rescued on or before Week 24(a)	114 (23.4)	25 (5.1)	35 (10.6)
Not rescued(a)	289 (59.2)	394 (80.9)	241 (73.0)
Discontinued study after Week 24 and on or before Week 52(a)	28 (5.7)	31 (6.4)	20 (6.1)
Switched to active therapy(a)	13 (2.7)		
Rescued Weeks 24 through 52(a)	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Rescued on or before Week 24(a)	11 (2.3)	9 (1.8)	4 (1.2)
Not rescued(a)	16 (3.3)	22 (4.5)	15 (4.5)
Reason for discontinuation from study(a):			
Adverse event	17 (3.5)	20 (4.1)	8 (2.4)
Death	2 (0.4)	0	1 (0.3)
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.3)
Lost to follow up	0	0	1 (0.3)
Physician decision	0	1 (0.2)	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	1 (0.2)	2 (0.4)	0
Withdrawal by patient	5 (1.0)	5 (1.0)	9 (2.7)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp_brief.sas

Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_brief.rtf
（JADV CSR Table JADV.10.1.）

2.7.6.3.6.2.1.2 解析対象集団

1305 例（プラセボ投与群 488 例、baricitinib 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 84 例を除く、1221 例（プラセボ投与群 457 例、baricitinib 4 mg 投与群 453 例、ADA 投与群 311 例）が PPS となった。安全性評価対象例は、プラセボ投与群 488 例、baricitinib 4 mg 投与群 487 例、ADA 投与群 330 例であった。

2.7.6.3.6.2.2 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.3.6-2 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.6-3 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、投与群間に大きな違いはなく、有効性結果を再評価するための共変量調整が必要となるような違いは認められなかった。また、22.4%（292/1305 例）の被験者は組み入れ前までに 3 種類以上の cDMARD を使用していた（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.11.2）。

表 2.7.6.3.6-2. 人口統計学的特性（mITT）（全体）（JADV 試験）

	PBO (N= 488)	BARI 4-mg (N= 487)	ADA (N= 330)	Total (N= 1305)
Age (yrs)				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	53.4	53.5	52.9	53.3
SD	11.8	12.2	12.3	12.1
Age Group, n (%)				
N-obs	488	487	330	1305
<65	406 (83.2)	384 (78.9)	274 (83.0)	1064 (81.5)
≥65	82 (16.8)	103 (21.1)	56 (17.0)	241 (18.5)
Gender, n (%)				
N-obs	488	487	330	1305
Female	382 (78.3)	375 (77.0)	251 (76.1)	1008 (77.2)
Male	106 (21.7)	112 (23.0)	79 (23.9)	297 (22.8)
Race, n (%)				
N-obs	487	487	330	1304
American Indian or Alaska Native	26 (5.3)	19 (3.9)	18 (5.5)	63 (4.8)
Asian	148 (30.4)	143 (29.4)	101 (30.6)	392 (30.1)
Black or African American	4 (0.8)	2 (0.4)	4 (1.2)	10 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	302 (62.0)	312 (64.1)	204 (61.8)	818 (62.7)
Multiple	7 (1.4)	11 (2.3)	3 (0.9)	21 (1.6)
Weight (kg)				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	69.86	70.25	69.77	69.98
SD	18.52	17.57	16.14	17.58

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_dem.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem.rtf
（JADV CSR Table JADV.11.1.）

表 2.7.6.3.6-3. ベースラインの疾患特性（mITT）（全体）（JADV 試験）

	PBO (N= 488)	BARI 4-mg (N= 487)	ADA (N= 330)	Total (N= 1305)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	23.3	23.4	23.4	23.4
SD	13.5	13.0	13.7	13.3
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	15.5	15.0	15.4	15.3
SD	9.4	8.2	9.1	8.9
HAQ-DI				
N-obs	487	486	329	1302
Mean	1.55	1.57	1.59	1.56
SD	0.67	0.68	0.70	0.68

	PBO (N= 488)	BARI 4-mg (N= 487)	ADA (N= 330)	Total (N= 1305)
Physician's global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	485	483	327	1295
Mean	64.2	65.7	65.3	65.0
SD	17.1	16.9	16.6	16.9
Patient's global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	487	486	329	1302
Mean	60.9	63.1	63.7	62.4
SD	22.7	21.2	21.2	21.8
Patient's assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	487	486	329	1302
Mean	59.5	61.8	61.0	60.8
SD	22.6	21.8	22.7	22.3
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	19.66	22.20	21.78	21.14
SD	20.97	22.85	20.83	21.67
DAS28-hsCRP				
N-obs	487	486	329	1302
Mean	5.69	5.76	5.76	5.73
SD	0.95	0.92	0.94	0.94
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	487	486	329	1302
≤3.2	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.3)
>3.2 to ≤5.1	133 (27.3)	117 (24.1)	80 (24.3)	330 (25.3)
>5.1	352 (72.3)	367 (75.5)	249 (75.7)	968 (74.3)
DAS28-ESR				
N-obs	486	486	329	1301
Mean	6.40	6.45	6.43	6.42
SD	1.01	0.94	0.96	0.97
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	486	486	329	1301
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	45 (9.3)	38 (7.8)	25 (7.6)	108 (8.3)
>5.1	441 (90.7)	448 (92.2)	304 (92.4)	1193 (91.7)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	487	487	330	1304
Mean	49.2	49.3	48.4	49.0
SD	26.1	25.8	25.6	25.8
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	225.0	242.7	246.0	236.9
SD	329.7	410.1	451.9	393.5
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	488	487	330	1305
Negative	37 (7.6)	48 (9.9)	29 (8.8)	114 (8.7)
Positive	451 (92.4)	439 (90.1)	301 (91.2)	1191 (91.3)
ACPA (U/mL)				
N-obs	488	487	330	1305
Mean	618.5	629.1	646.5	629.5
SD	1002.7	1053.7	1118.4	1051.2

	PBO (N= 488)	BARI 4-mg (N= 487)	ADA (N= 330)	Total (N= 1305)
ACPA status, n (%)				
N-obs	488	487	330	1305
Negative	54 (11.1)	49 (10.1)	32 (9.7)	135 (10.3)
Positive	424 (86.9)	427 (87.7)	295 (89.4)	1146 (87.8)
Indeterminate	10 (2.0)	11 (2.3)	3 (0.9)	24 (1.8)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	488	487	330	1305
RF negative/ACPA negative (a)	28 (5.7)	28 (5.7)	14 (4.2)	70 (5.4)
RF positive/ACPA negative (a)	36 (7.4)	32 (6.6)	21 (6.4)	89 (6.8)
RF negative/ACPA positive	9 (1.8)	20 (4.1)	15 (4.5)	44 (3.4)
RF positive/ACPA positive	415 (85.0)	407 (83.6)	280 (84.8)	1102 (84.4)
Modified total sharp score				
N-obs	458	473	313	1244
Mean	45.05	42.46	44.36	43.89
SD	50.24	50.11	50.93	50.34
Bone joint erosion score				
N-obs	458	473	313	1244
Mean	26.84	25.14	26.36	26.07
SD	28.60	28.26	28.68	28.48
Joint space narrowing score				
N-obs	458	473	313	1244
Mean	18.21	17.32	18.01	17.82
SD	23.27	23.15	23.75	23.33
Joint erosion status, n (%)				
N-obs	485	486	327	1298
1-2 + Seropositivity	114 (23.5)	115 (23.7)	82 (25.1)	311 (24.0)
3 or more	371 (76.5)	371 (76.3)	245 (74.9)	987 (76.0)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_racc.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc.rtf
（JADV CSR Table JADV.11.3.）

2.7.6.3.6.2.3 有効性

本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping 法を用いた。その結果、図 2.7.6.3.6-2 に示す 11 個の帰無仮説がすべて棄却された。すなわち、評価したすべての目的について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御する方法内で、baricitinib 4 mg 投与群の対照薬に対する優越性又は非劣性が示された。

表 2.7.6.3.6-4. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADV 試験）

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
ACR20 response rate at Week 12, NRI, n (%)	196 (40.2)	339 (69.6)			
Odds ratio				3.6	
95% CI				(2.7, 4.7)	
P-value (b)				0.001 (a)	
Change from baseline in mTSS at Week 24, LE					
N-obs	450	469			
LSM (SE)	0.90 (0.099)	0.41 (0.097)			
LSM difference (SE)				-0.49 (0.123)	
95% CI				(-0.73, -0.25)	
P-value (d)				0.001 (a)	
Change from baseline in HAQ-DI at Week 12, mBOCF					
N-obs	484	485			
LSM (SE)	-0.34 (0.026)	-0.65 (0.026)			
LSM difference (SE)				-0.31 (0.032)	
95% CI				(-0.38, -0.25)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, mBOCF					
N-obs	484	485			
LSM (SE)	-0.96 (0.058)	-2.19 (0.057)			
LSM difference (SE)				-1.23 (0.073)	
95% CI				(-1.37, -1.09)	
P-value (d)				0.001 (a)	
SDAI <=3.3 response rate at Week 12, NRI, n (%)	9 (1.8)	41 (8.4)			
Odds ratio				-	
95% CI				-	
P-value (b)				0.001 (a)	
ACR20 response rate at Week 12, NRI, n (%)		339 (69.6)	202 (61.2)		
Difference in response rate					8.4
95% CI (c)					(1.7, 15.1) (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Change from baseline in DAS28-hsCRP at Week 12, mBOCF					
N-obs		485	326		
LSM (SE)		-2.19 (0.057)	-1.91 (0.067)		
LSM difference (SE)				-0.28 (0.081)	
95% CI				(-0.44, -0.12)	
P-value (d)				0.001 (a)	
Duration of Morning Joint Stiffness(ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	479	479			
Median	60.0	27.1			
95% CI	(60.00, 75.00)	(20.00, 30.00)			
Median difference				-20.0	
95% CI				(-28.57, -12.86)	
P-value (e)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Severity of Morning Joint Stiffness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.1 (0.10)	3.0 (0.10)			
LSM difference (SE)				-1.1 (0.13)	
95% CI				(-1.3, -0.8)	
P-value (d)				0.001 (a)	
Worst Tiredness NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.3 (0.10)	3.6 (0.10)			
LSM difference (SE)				-0.8 (0.13)	
95% CI				(-1.0, -0.5)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints Page 5 of 5
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADV PDPM

Endpoint Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Worst Joint Pain NRS (ePRO Diary): Average across 7 Days Preceding Week 12					
N-obs	476	478			
LSM (SE)	4.6 (0.10)	3.4 (0.10)			
LSM difference (SE)				-1.2 (0.13)	
95% CI				(-1.4, -0.9)	
P-value (d)				0.001 (a)	

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ePRO = electronic patient reported outcome; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) P-values and 95% CIs of odds ratio obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(c) 95% CI of response rate difference obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is used for the inference of noninferiority comparison.
(d) P-values and 95% CIs from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
(e) 95% CI of Median difference from the Hodges-Lehmman estimator and p-value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_gated_wk12.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk12.rtf

（JADV CSR Table JADV.11.20.）

2.7.6.3.6.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.6.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.6-4 に、投与 12 週時までの ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.6.3.6-4 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 40.2%（196/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 69.6%（339/487 例）、ADA 投与群 61.2%（202/330 例）であった。主解析であるプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の比較を実施した結果、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

また、副次解析である ADA 投与群と baricitinib 4 mg 投与群の比較を実施した結果、ADA 投与群と baricitinib 4 mg 投与群の群間差の 95%信頼区間の下限（1.7%）が−12%を超え、baricitinib 4 mg 投与群の ADA 投与群に対する非劣性が認められた。また、この 95%信頼区間の下限は 0%を超え、baricitinib 4 mg 投与群の ADA 投与群に対する優越性が認められた（p=0.014）。

2.7.6.3.6.2.3.2 主な副次評価項目

主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.6-4 に示す。

mTSS（LE）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 16 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

HAQ-DI（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 12 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。同様に、ADA 投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から投与 12 週時まで（いずれも p≤0.001）、ADA 投与群との統計学的有意差は投与 1、8 及び 12 週時で認められた（いずれも p≤0.05）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 4 週時から認められた（いずれも p≤0.05）。

朝の関節のこわばりの持続時間の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（中央値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に短かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 2 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

朝の関節のこわばりの重症度（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

最もひどい疲労（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

最も強い疼痛（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（p≤0.001）。プラセボ投与群との統計学的有意差は投与 1 週時から認められた（いずれも p≤0.001）。

2.7.6.3.6.2.3.3 その他の副次評価項目

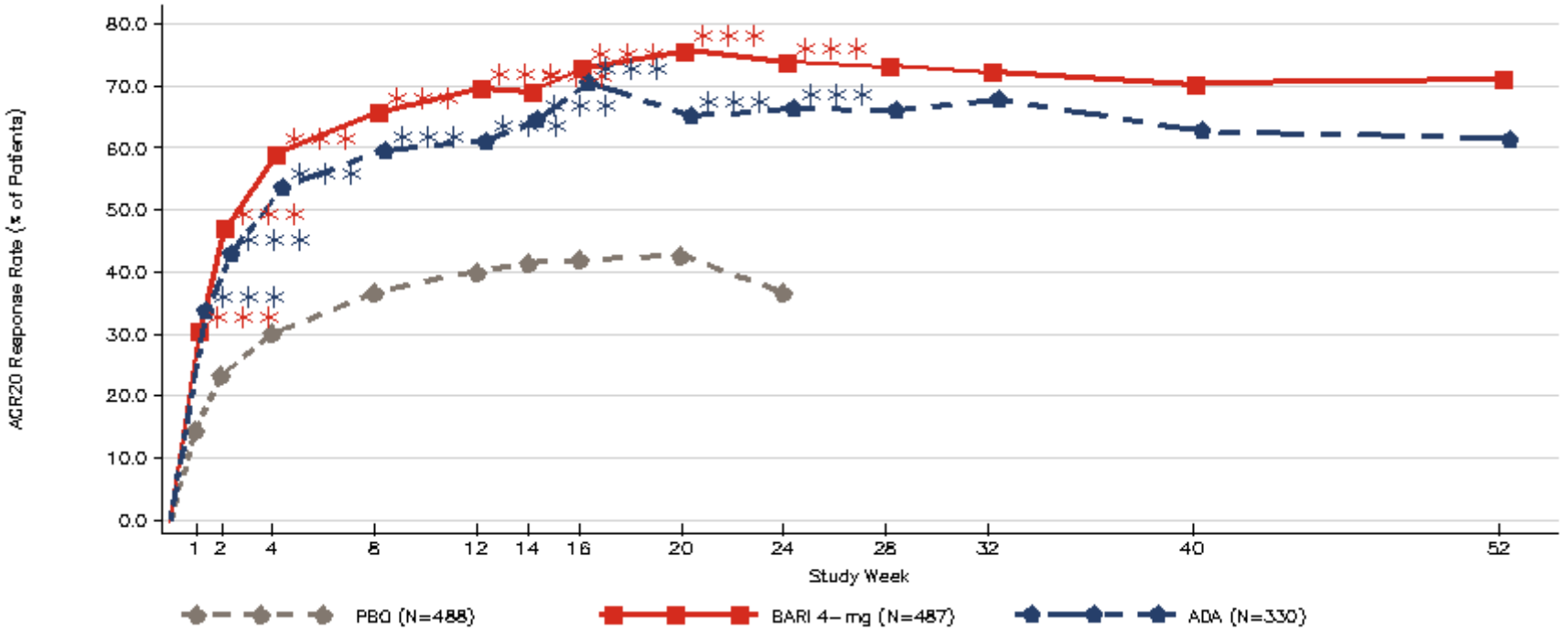
2.7.6.3.6.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率

ACR20/50/70 改善率（NRI）の結果を表 2.7.6.3.6-7 に、投与 52 週時までの経時推移をそれぞれ図 2.7.6.3.6-4、図 2.7.6.3.6-5 及び図 2.7.6.3.6-6 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の ACR20 改善率は投与 52 週時まで持続した。

ACR50 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、ACR50 改善率の増加が認められた。

ACR70 改善率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、ACR70 改善率の増加が認められた。

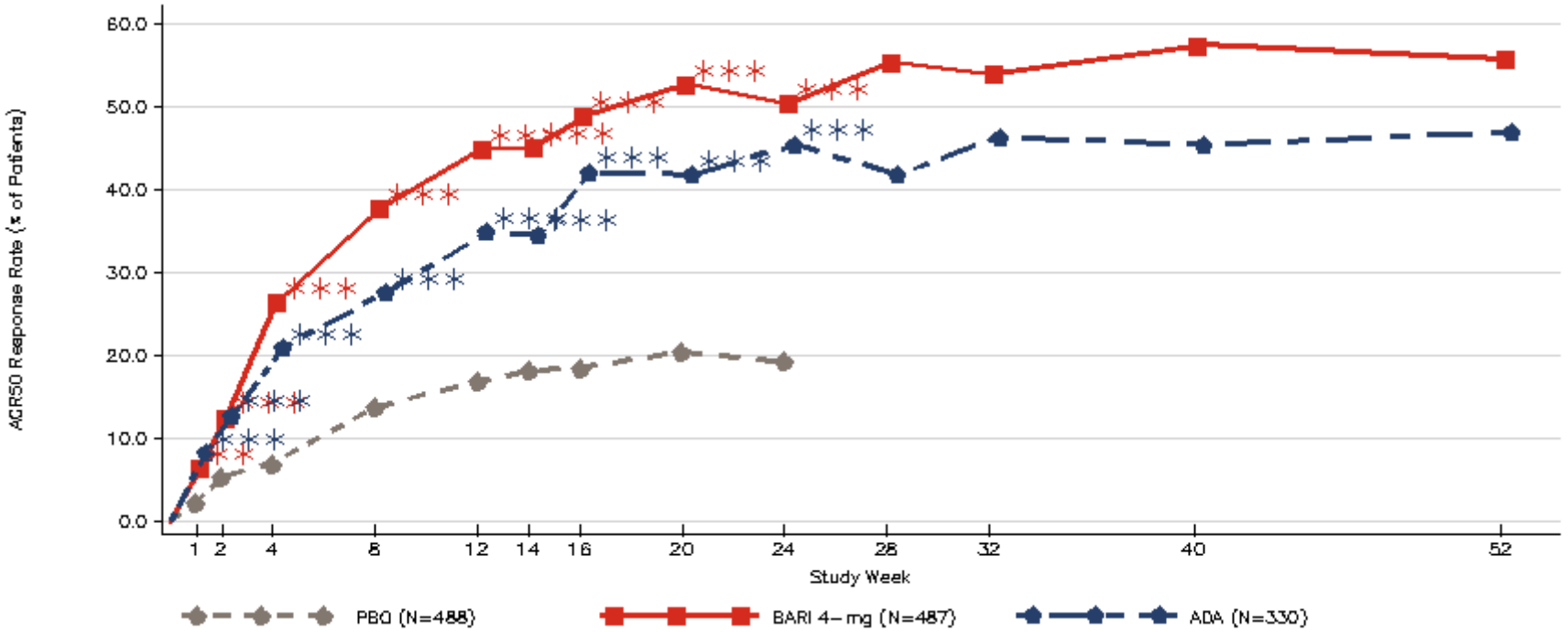


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs Placebo.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.6-4. 投与 52 週時（NRI）までの ACR20 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADV 試験）

（JADV CSR Figure JADV.11.10.）

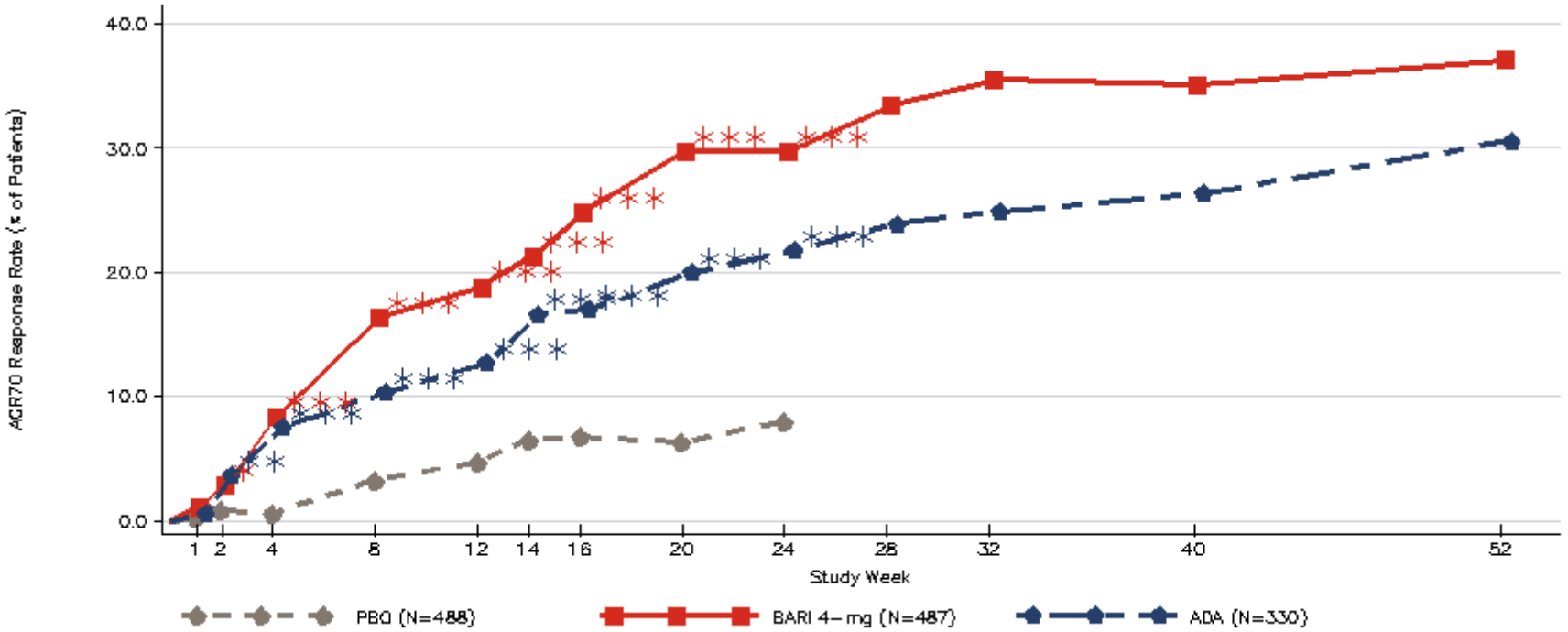


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs Placebo.
Abbreviations: ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr50_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.6-5. 投与 52 週時（NRI）までの ACR50 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADV 試験）

（JADV CSR Figure JADV.11.11.）



*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs Placebo.
Abbreviations: ACR70 = 70% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr70_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.6-6. 投与 52 週時（NRI）までの ACR70 改善率の経時推移（mITT）（全体）（JADV 試験）

（JADV CSR Figure JADV.11.12.）

2.7.6.3.6.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目

投与 12、24 及び 52 週時の ACR コアセットの各項目の結果を表 2.7.6.3.6-7 に示す。

圧痛関節数（68 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の圧痛関節数の改善は投与 52 週時まで持続した。

腫脹関節数（66 関節）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の腫脹関節数の改善は投与 52 週時まで持続した。

被験者による関節痛の評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の被験者による関節痛の評価の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.17）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p≤0.001 及び p=0.029）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の被験者による疾患活動性の総合評価の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.16）。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の医師による疾患活動性の総合評価の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.18）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の HAQ-DI の改善は投与 52 週時まで持続した。

HAQ-DI≥0.22 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 週及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の HAQ-DI≥0.22 を満たした被験者の割合は投与 52 週時まで持続した。

HAQ-DI≥0.30 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 週及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の HAQ-DI≥0.30 を満たした被験者の割合は投与 52 週時まで持続した。

hsCRP（mLOCF）について、投与 12 週時ではプラセボ投与群で平均値がベースラインから増加、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で減少、投与 24 週時ではプラセボ投与群及び ADA 投与群で平均値がベースラインから増加、baricitinib 4 mg 投与群で減少した。その変化率（最小二乗平均値）について、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 52 週時まで hsCRP の減少を持続した。

2.7.6.3.6.2.3.3.3 疾患活動性スコア

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.3.6-7 に示す。

DAS28-hsCRP（mLOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の DAS28-hsCRP は投与 52 週時まで持続した。

DAS28-hsCRP 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 週及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の DAS28-hsCRP 低疾患活動性達成率は投与 52 週時まで持続した。

DAS28-hsCRP 寛解率（NRI）について、投与 12 週及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、DAS28-hsCRP 寛解率の増加が認められた。

DAS28-ESR（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の DAS28-ESR は投与 52 週時まで持続した。

DAS28-ESR 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、DAS28-ESR 低疾患活動性達成率の増加が認められた。

DAS28-ESR 寛解（DAS28-ESR<2.6）率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、DAS28-ESR 寛解率の増加が認められた。

SDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて

baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の SDAI は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.11.40）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、SDAI 寛解率の増加が認められた。

CDAI（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の CDAI は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.11.43）。

CDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、CDAI 寛解率の増加が認められた。

2.7.6.3.6.2.3.3.4 関節の構造的損傷の評価（mTSS）

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始前）の mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.6-5 に示す。

mTSS（LE）について、投与 16 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（いずれも p≤0.001）。

mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下（進行が認められなかった）の被験者の割合（LE）について、投与 16、24 及び 52 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（投与 16 及び 52 週時：p=0.003、投与 24 週時：p≤0.001）（第 5.3.5.3.6 項 JADV, JADX, JADZ Additional Analyses Report for CTD Table JADV.11.49）。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始前）の骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.6-6 に示す。

骨びらんスコア（LE）について、投与 16、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（いずれも p≤0.001）。

関節裂隙狭小化スコア（LE）について、投与 16、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、投与 16 週時では、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。投与 24 及び 52 週時ではプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった（それぞれ p=0.003 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.11.50）。

表 2.7.6.3.6-5. 投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の mTSS のベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADV 試験）

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Baseline						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	44.64 (50.05)	42.46 (50.11)	44.35 (51.02)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	9.25	9.50	8.50			
Median	23.00	21.50	25.25			
3rd Quartile	63.00	59.00	60.00			
Maximum	300.5	284.5	309.5			

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline Using Linear Extrapolation
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 16, LE						
N-obs	444	454	300			
Mean (SD)	45.11 (50.06)	42.83 (50.42)	44.51 (51.12)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	9.50	9.00	9.00			
Median	23.25	22.25	25.50			
3rd Quartile	63.75	59.00	59.75			
Maximum	300.5	284.5	309.5			
Week 16, Change from baseline						
N-obs	444	454	300			
Mean (SD)	0.66 (1.86)	0.33 (1.33)	0.26 (1.13)			
Minimum	-3.0	-1.5	-3.0			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	16.5	18.0	13.5			
LSM	0.69	0.35	0.28			
LSMD				-0.33	-0.40	0.07
SE	0.08	0.08	0.09	0.10	0.11	0.11
95% CI	(0.53, 0.85)	(0.20, 0.51)	(0.10, 0.47)	(-0.53, -0.14)	(-0.63, -0.18)	(-0.15, 0.29)
P-value (a)	0.001	0.001	0.003	0.001	0.001	0.536

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline Using Linear Extrapolation Page 3 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 24, LE						
N-obs	452	470	312			
Mean (SD)	45.48 (50.07)	42.88 (50.21)	44.64 (51.12)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	10.00	9.50	9.00			
Median	23.50	22.50	25.25			
3rd Quartile	65.00	59.50	59.50			
Maximum	300.5	284.5	309.5			
Week 24, Change from baseline						
N-obs	452	470	312			
Mean (SD)	0.84 (2.32)	0.35 (1.59)	0.29 (1.47)			
Minimum	-3.0	-5.0	-4.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	19.5	18.0	18.7			
LSM	0.90	0.41	0.33			
LSMD				-0.49	-0.56	0.07
SE	0.10	0.10	0.11	0.12	0.14	0.14
95% CI	(0.70, 1.09)	(0.22, 0.60)	(0.11, 0.56)	(-0.73, -0.25)	(-0.83, -0.29)	(-0.19, 0.34)
P-value (a)	0.001	0.001	0.004	0.001	0.001	0.594

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline Using Linear Extrapolation Page 4 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 52, LE						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	46.34 (50.21)	43.06 (50.13)	44.87 (51.27)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	10.24	9.50	9.03			
Median	25.44	23.50	25.50			
3rd Quartile	65.51	60.00	59.50			
Maximum	300.5	284.5	309.5			
Week 52, Change from baseline						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	1.70 (4.72)	0.60 (2.54)	0.51 (2.78)			
Minimum	-5.7	-5.0	-4.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	1.04	0.00	0.00			
Maximum	40.7	28.0	37.3			
LSM	1.80	0.71	0.60			
LSMD				-1.10	-1.20	0.10
SE	0.19	0.18	0.22	0.23	0.26	0.26
95% CI	(1.43, 2.17)	(0.34, 1.07)	(0.18, 1.03)	(-1.55, -0.64)	(-1.71, -0.69)	(-0.40, 0.61)
P-value (a)	0.001	0.001	0.006	0.001	0.001	0.690

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

（JADV CSR Table JADV.11.10.）

表 2.7.6.3.6-6. 投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の骨びらんスコアのベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADV 試験）

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Baseline						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	26.59 (28.41)	25.14 (28.26)	26.38 (28.72)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	7.50	6.50	7.00			
Median	15.50	14.50	15.00			
3rd Quartile	37.25	34.00	34.75			
Maximum	183.0	179.0	196.0			

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 2 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 16, LE						
N-obs	444	454	300			
Mean (SD)	26.97 (28.47)	25.33 (28.40)	26.42 (28.71)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	8.00	7.00	7.50			
Median	16.00	14.75	15.50			
3rd Quartile	37.75	34.00	34.75			
Maximum	183.0	179.0	196.0			
Week 16, Change from baseline						
N-obs	444	454	300			
Mean (SD)	0.47 (1.27)	0.22 (0.88)	0.18 (0.89)			
Minimum	-1.5	-1.0	-3.0			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	12.5	10.0	10.5			
LSM	0.50	0.25	0.21			
LSMD				-0.25	-0.29	0.04
SE	0.06	0.06	0.07	0.07	0.08	0.08
95% CI	(0.39, 0.61)	(0.14, 0.36)	(0.08, 0.34)	(-0.38, -0.11)	(-0.44, -0.14)	(-0.11, 0.19)
P-value (a)	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001	0.597

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 3 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 24, LE						
N-obs	452	470	312			
Mean (SD)	27.16 (28.46)	25.43 (28.30)	26.58 (28.77)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	8.00	7.00	7.50			
Median	16.50	14.75	15.75			
3rd Quartile	38.00	34.50	34.75			
Maximum	183.0	179.0	196.0			
Week 24, Change from baseline						
N-obs	452	470	312			
Mean (SD)	0.57 (1.58)	0.25 (1.12)	0.20 (1.08)			
Minimum	-2.0	-5.0	-3.0			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	15.3	11.8	14.5			
LSM	0.61	0.29	0.24			
LSMD				-0.32	-0.38	0.06
SE	0.07	0.07	0.08	0.09	0.10	0.09
95% CI	(0.48, 0.75)	(0.16, 0.43)	(0.08, 0.39)	(-0.48, -0.15)	(-0.56, -0.19)	(-0.13, 0.24)
P-value (a)	0.001	0.001	0.004	0.001	0.001	0.538

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 4 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue/Switch [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

Time Point Statistics	PBO (N=488)	BARI 4-mg (N=487)	ADA (N=330)	BARI 4-mg vs PBO	ADA vs PBO	BARI 4-mg vs ADA
Week 52, LE						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	27.74 (28.60)	25.56 (28.26)	26.72 (28.86)			
Minimum	0.0	0.0	0.5			
1st Quartile	8.49	7.00	7.54			
Median	16.73	15.50	16.00			
3rd Quartile	39.18	34.50	35.00			
Maximum	183.0	179.0	196.0			
Week 52, Change from baseline						
N-obs	452	473	312			
Mean (SD)	1.15 (3.21)	0.42 (1.91)	0.34 (2.00)			
Minimum	-3.7	-5.0	-3.0			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	1.00	0.00	0.00			
Maximum	32.0	24.6	29.0			
LSM	1.23	0.51	0.42			
LSMD				-0.73	-0.82	0.09
SE	0.13	0.13	0.15	0.16	0.18	0.18
95% CI	(0.98, 1.49)	(0.25, 0.76)	(0.12, 0.71)	(-1.05, -0.41)	(-1.18, -0.46)	(-0.27, 0.44)
P-value (a)	0.001	0.001	0.006	0.001	0.001	0.624

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, >=3 erosions)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

（JADV CSR Table JADV.11.51.）

2.7.6.3.6.2.3.3.5 EULAR 反応基準

EULAR の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時のいずれも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の EULAR の「moderate response」又は「good response」を達成した被験者の割合は 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.28）。

2.7.6.3.6.2.3.3.6 ACR/EULAR 寛解基準

Boolean 基準に基づく寛解を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時から投与 52 週時まで、Boolean 基準に基づく寛解に至った被験者の割合の増加が認められた（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.26）。

2.7.6.3.6.2.3.3.7 Hybrid ACR

Hybrid ACR（bounded）改善（最小二乗平均値）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の Hybrid ACR（bounded）の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.27）。

2.7.6.3.6.2.3.3.8 ヘルスアウトカム

朝の関節のこわばりの持続時間（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから短縮し、その変化量（中央値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の朝の関節のこわばりの持続時間は投与 52 週時まで一定に持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.46）。

最もひどい疲労（NRS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の最もひどい疲労（NRS）の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.48）。

最も強い疼痛（NRS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の最も強い疼痛（NRS）の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.50）。

FACIT-fatigue の結果を表 2.7.6.3.6-7 に示す。

FACIT-fatigue スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の FACIT-fatigue スコアは投与 52 週時まで持続した。

SF-36v2 Acute の精神的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、投与 12 週時ではプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった 。投与 24 週時ではプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.008）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の SF-36v2 Acute の精神的健康度の改善は投与 52 週時まで持続した。

SF-36v2 Acute の身体的健康度（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の SF-36v2 Acute の身体的健康度の改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.53）。

EQ-5D-5L スコア（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、米国及び英国アルゴリズム共に、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。また、baricitinib 4 mg 投与群では、投与 24 週時の EQ-5D-5L スコアの改善は投与 52 週時まで持続した（第 5.3.5.1.6 項 JADV CSR Table JADV.14.55）。

表 2.7.6.3.6-7. 投与 12、24 及び 52 週時におけるその他の副次及び探索的評価項目の結果（mITT）（全体）（JADV 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	Week 12			Week 24			Week 52	
	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	BARI (N=487)	ADA (N=330)
ACR								
ACR20, NRI								
n (%)	196 (40.2)	339 (69.6)	202 (61.2)	179 (36.7)	360 (73.9)	219 (66.4)	347 (71.3)	203 (61.5)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.014			0.020		0.005	
ACR50, NRI								
n (%)	82 (16.8)	219 (45.0)	115 (34.8)	94 (19.3)	246 (50.5)	150 (45.5)	272 (55.9)	155 (47.0)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.005			0.166		0.014	
ACR70, NRI								
n (%)	23 (4.7)	92 (18.9)	42 (12.7)	39 (8.0)	145 (29.8)	72 (21.8)	181 (37.2)	101 (30.6)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.020			0.015		0.067	
Swollen Joint Count								
SJC66 % change from baseline, mLOCF								
LSM	-35.7	-62.9	-58.8	-37.6	-68.3	-65.2	-70.9	-65.5
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.162			0.335		0.069	
Tender Joint Count								
TJC68 % change from baseline, mLOCF								
LSM	-31.1	-57.3	-50.6	-33.1	-65.6	-60.0	-68.3	-60.9
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.038			0.087		0.011	

Endpoint, Time Point Statistics	Week 12			Week 24			Week 52	
	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	BARI (N=487)	ADA (N=330)
Patient's Assessment of Pain								
Patient's Assessment of Pain change from baseline, mLOCF								
LSM	-17.1	-31.5	-26.4	-17.5	-33.6	-28.8	-36.1	-30.3
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.002			0.004		0.001	
Patient's Global Assessment of Disease Activity								
Patient's Global Assessment of Disease Activity change from baseline, mLOCF								
LSM	-16.7	-31.2	-26.6	-17.0	-33.1	-29.1	-36.3	-30.3
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.003			0.014		0.001	
Physician's Global Assessment of Disease Activity								
Physician's Global Assessment of Disease Activity change from baseline, mLOCF								
LSM	-24.3	-38.1	-32.6	-25.9	-41.8	-36.6	-44.2	-38.3
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.001			0.001		0.001	
hsCRP								
hsCRP % change from baseline, mLOCF								
LSM	43.4	-54.2	-32.3	40.2	-62.8	0.1	-33.1	-23.2
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.208			0.017		0.665	

Endpoint, Time Point Statistics	Week 12			Week 24			Week 52	
	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	BARI (N=487)	ADA (N=330)
DAS28-hsCRP								
DAS28-hsCRP change from baseline, mLOCF								
LSM	-0.98	-2.24	-1.95	-1.13	-2.53	-2.27	-2.68	-2.33
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.001			0.005		0.001	
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI								
n (%)	67 (13.7)	214 (43.9)	116 (35.2)	93 (19.1)	255 (52.4)	158 (47.9)	271 (55.6)	159 (48.2)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.008			0.195		0.042	
DAS28-hsCRP <2.6, NRI								
n (%)	21 (4.3)	119 (24.4)	63 (19.1)	38 (7.8)	168 (34.5)	105 (31.8)	193 (39.6)	129 (39.1)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.078			0.395		0.930	
DAS28-ESR								
DAS28-ESR change from baseline, mLOCF								
LSM	-1.06	-2.19	-2.00	-1.21	-2.53	-2.35	-2.69	-2.42
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.025			0.069		0.007	
DAS28-ESR ≤3.2, NRI								
n (%)	33 (6.8)	117 (24.0)	70 (21.2)	47 (9.6)	154 (31.6)	111 (33.6)	192 (39.4)	119 (36.1)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.372			0.585		0.335	
DAS28-ESR <2.6, NRI								
n (%)	11 (2.3)	51 (10.5)	38 (11.5)	24 (4.9)	87 (17.9)	58 (17.6)	112 (23.0)	71 (21.5)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.649			0.829		0.685	

Endpoint, Time Point Statistics	Week 12			Week 24			Week 52	
	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	BARI (N=487)	ADA (N=330)
HAQ-DI								
HAQ-DI change from baseline, mLOCF								
LSM	-0.34	-0.66	-0.56	-0.35	-0.75	-0.63	-0.77	-0.66
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.005			0.003		0.007	
HAQ-DI improvement ≥0.22, NRI								
n (%)	283 (58.0)	363 (74.5)	234 (70.9)	220 (45.1)	353 (72.5)	211 (63.9)	329 (67.6)	192 (58.2)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.302			0.013		0.007	
HAQ-DI improvement ≥0.3, NRI								
n (%)	225 (46.1)	331 (68.0)	210 (63.6)	181 (37.1)	325 (66.7)	197 (59.7)	299 (61.4)	181 (54.8)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.232			0.049		0.068	
SDAI								
SDAI ≤3.3, NRI								
n (%)	9 (1.8)	41 (8.4)	24 (7.3)	15 (3.1)	78 (16.0)	45 (13.6)	110 (22.6)	59 (17.9)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.600			0.371		0.112	
SDAI ≤11, NRI								
n (%)	77 (15.8)	205 (42.1)	115 (34.8)	96 (19.7)	248 (50.9)	160 (48.5)	278 (57.1)	163 (49.4)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.028			0.485		0.036	

Endpoint, Time Point Statistics	Week 12			Week 24			Week 52	
	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=488)	BARI (N=487)	ADA (N=330)	BARI (N=487)	ADA (N=330)
CDAI								
CDAI ≤2.8, NRI								
n (%)	11 (2.3)	41 (8.4)	22 (6.7)	19 (3.9)	78 (16.0)	39 (11.8)	105 (21.6)	58 (17.6)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.424			0.104		0.170	
CDAI ≤10, NRI								
n (%)	83 (17.0)	196 (40.2)	108 (32.7)	96 (19.7)	243 (49.9)	157 (47.6)	277 (56.9)	163 (49.4)
p-Value vs PBO[a]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[a]		0.034			0.508		0.041	
FACIT								
FACIT-F change from baseline, mLOCF								
LSM	6.7	9.1	8.7	6.5	10.0	9.3	10.7	9.3
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.521			0.267		0.033	
ESR								
ESR % change from baseline, mLOCF								
LSM	-0.5	-27.1	-30.9	-1.0	-31.2	-34.0	-30.5	-30.1
p-Value vs PBO[b]		0.001			0.001			
p-Value vs ADA[b]		0.387			0.567		0.921	

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ADA = adalimumab; ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire–Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LSM = least squares mean; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the mITT population; n = number of patients in the specific category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; vs = versus.

[a] p-Value for odds ratio from logistic regression model: region + baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, ≥3 erosions) + treatment group.

[b] p-Value for LSM from ANCOVA model: Change = baseline + region + baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, ≥3 erosions) + treatment group.

（JADV CSR Table JADV.2.2.）

2.7.6.3.6.2.3.4 Baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の比較

主要評価項目及び主な副次評価項目に加え、ACR 改善率、DAS28、SDAI、CDAI、ACR コアセットの各項目、身体機能及びヘルスアウトカム等の多くの有効性評価項目について、baricitinib 4 mg 投与群では、ADA 投与群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。多くの場合、これらの差は、治験薬投与後数週間以内に認められ、その後投与 52 週時まで持続した。

2.7.6.3.6.2.3.5 感度分析

mITT 解析対象集団を対象とした主な副次評価項目について、地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの状態、解析方法（例：繰り返し測定値に関する混合効果モデル、順位に基づく検定又は並べ替え検定）、及び欠測値の補完方法（例：多重補完法、BOCF 法、治験薬投与中止を考慮しないレスキュー治療前のすべての観測値を含めた mBOCF 法、構造的損傷の画像評価について割り付けられた投与群に従った LOCF 法）の影響を評価した感度分析の結果は、mITT 解析対象集団での baricitinib 4 mg 投与群の効果に関する結論を変更するものではなかった。

2.7.6.3.6.2.3.6 PPS での解析結果

PPS を対象とした主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、mITT 解析対象集団での結果と同様であった。

2.7.6.3.6.2.3.7 追跡調査

追跡調査を実施した被験者で、baricitinib の投与中止後に、疾患活動性スコア又は ACR コアセットが悪化することはなかった。

2.7.6.3.6.2.4 薬物動態

本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量による影響の大きさを再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 655 例から計 3249 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重［中央コンパートメントの見かけの分布容積（V1/F）に対する影響］、ベースラインの eGFR 及び eGFR のベースラインからの変化量［見かけの腎クリアランス（CLr/F）に対する影響］が含まれていた。なお、eGFR は MDRD 計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態解析の最終モデルは、0 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定し、CL/F を腎クリアランス及び腎外クリアランスによる排泄の 2 つに分けた。Baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルから適切に表せた。

Baricitinib 4 mg を 1 日 1 回投与したとき定常状態での C_{max} 及び AUC は、それぞれ 143 nM（変動係数 19.7%）及び 1220 nM·h（変動係数 45.8%）であった。

本試験では、共変量の特定は行わなかった。これまでに実施した第 I 相及び第 II 相試験での母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されている。しかし、これらの共変量が V1/F に与える影響はわずかであり、臨床的に影響を与える因子ではなかった。

2.7.6.3.6.2.5 安全性

2.7.6.3.6.2.5.1 治験薬の曝露状況

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間はプラセボ投与群 148.0 日、baricitinib 4 mg 投与群 161.3 日、ADA 投与群 157.1 日であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で長かった。また、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の総曝露量はそれぞれ 197.7、215.0 及び 141.9 人・年であり、ADA 投与群で最も低かった。これは、ADA 投与群の被験者数が少なかったためであった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間は baricitinib 4 mg 投与群 323.0 日、ADA 投与群 304.3 日であり、総曝露量はそれぞれ 430.7 及び 274.9 人・年であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）のデータを対象とした結果、治験薬を 48 週間以上投与された被験者の割合は、baricitinib 4 mg 投与群 80.9%（394/487 例）、ADA 投与群 73.3%（242/330 例）であり、いずれも高かった。

2.7.6.3.6.2.5.2 有害事象

全体での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の要約を表 2.7.6.3.6-8 及び表 2.7.6.3.6-9 に、投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-18 及び表 2.7.6.3.6-20 に、追跡調査期間に発現した全体での有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-22 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 60.5%（295/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 71.3%（347/487 例）、ADA 投与群 67.9%（224/330 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意に高かった。すべての投与群で最も多く見られた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」（基本語のインフルエンザ及び蜂巣炎を含む）の発現割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。また、基本語では、リンパ球減少症、関節リウマチ、インフルエンザ、蜂巣炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び高脂血症の発現割合がプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 20.7%（101/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 31.8%（155/487 例）、ADA 投与群 27.9%（92/330 例）であった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.9%（19/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 4.3%（21/487 例）、ADA 投与群 1.8%（6/330 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 78.9%（384/487 例）、ADA 投与群 76.7%（253/330 例）であり、その多くは投与 24 週時までに発現した。最も多く認められた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 39.8%（194/487 例）、ADA 投与群 33.6%（111/330 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、baricitinib 4 mg 投与群での発現例数はいずれの有害事象も 1 例のみであった。

表 2.7.6.3.6-8. 有害事象の要約［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADV 試験）

Patients with:	Placebo (N=488) n (%)	BARI 4-mg (N=487) n (%)	Adalimumab (N=330) n (%)
Serious Adverse Events			
ICH-defined	22 (4.5)	23 (4.7)	6 (1.8)
Protocol-only	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (2.1)
Treatment-Emergent Adverse Events			
≥1 TEAE	295 (60.5)	347 (71.3)	224 (67.9)
TEAEs rated as severe	19 (3.9)	21 (4.3)	6 (1.8)
Discontinuations from study due to AE or death	17 (3.5)	24 (4.9)	7 (2.1)
AEs leading to interruption	45 (9.2)	48 (9.9)	29 (8.8)
Infections			
≥1 TE infection	134 (27.5)	176 (36.1)	110 (33.3)
Serious (by ICH) infections	7 (1.4)	5 (1.0)	2 (0.6)
Herpes zoster	2 (0.4)	7 (1.4)	4 (1.2)
Tuberculosis	0	0	2 (0.6)
Malignancies	3 (0.6)	2 (0.4)	0
Major adverse cardiovascular events	0	1 (0.2)	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; ICH = International Conference on Harmonisation; TE = treatment-emergent.

Sources: t_ae_b, t_aeddtmpsocpt_b, t_inf_b, t_malgsmq_b, t_posmace_b.

（JADV CSR Table JADV.2.3.）

表 2.7.6.3.6-9. 有害事象の要約［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］
（全体：ベースラインで baricitinib 4 mg 投与群又は ADA 投与群に割り付けられた被験者）（JADV 試験）

Patients with:	BARI 4-mg (N=487) n (%)	Adalimumab (N=330) n (%)
Serious Adverse Events		
ICH-defined	38 (7.8)	13 (3.9)
Protocol-only	18 (3.7)	12 (3.6)
Treatment-Emergent Adverse Events		
≥1 TEAE	384 (78.9)	253 (76.7)
TEAEs rated as severe	34 (7.0)	12 (3.6)
Discontinuations from study due to AE or death	36 (7.4)	13 (3.9)
AEs leading to interruption	72 (14.8)	38 (11.5)
Infections		
≥1 TE infection	233 (47.8)	145 (43.9)
Serious (by ICH) infections	10 (2.1)	5 (1.5)
Herpes zoster	11 (2.3)	5 (1.5)
Tuberculosis	0	2 (0.6)
Malignancies	3 (0.6)	0
Major adverse cardiovascular events	2 (0.4)	1 (0.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ICH = International Conference on Harmonisation; TE = treatment-emergent.
Sources: t_ae_c, t_aeddtmpsocpt_c, t_inf_c, t_malgsmq_c, t_posmace_c.
（JADV CSR Table JADV.2.4.）

2.7.6.3.6.2.5.3 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づく治験薬投与中止に至った有害事象（ICH の基準に基づかない）も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-24、表 2.7.6.3.6-26 及び表 2.7.6.3.6-28 に示す。これらの表には ICH の基準に基づく重篤な有害事象及び治験実施計画書に基づく重篤な有害事象を含める（追跡調査期間を除く）。死亡例の経過を表 2.7.6.3.6-29 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.6-30 及び表 2.7.6.3.6-31 に示す。

死亡例はプラセボ投与群 2 例（急性心筋梗塞 1 例、肺炎 1 例）、baricitinib 4 mg 投与群 2 例（肺炎 1 例、循環虚脱 1 例）、ADA 投与群 1 例（急性呼吸不全）であった。Baricitinib 4 mg 投与群で報告された肺炎は治験薬投与開始後 186 日目に発現し、発現してから 7 日目に死亡、循環虚脱は治験薬投与開始後 165 日目に発現し、発現してから 24 時間以内に死亡に至った。急性心筋梗塞（プラセボ投与群）は baricitinib によるレスキュー治療開始 150 日後に心筋梗塞により死亡した。プラセボ投与群の急性心筋梗塞、

baricitinib 4 mg 投与群の肺炎及び循環虚脱、ADA 投与群の急性呼吸不全については、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.5%（22/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 4.7%（23/487 例）、ADA 投与群 1.8%（6/330 例）であり、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群で同程度であった。ADA 投与群ではその他の投与群と比べて低く、その差の原因となる器官別大分類は認められなかった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 7.8%（38/487 例）、ADA 投与群 3.9%（13/330 例）であった。追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はプラセボ投与群 1 例（関節リウマチ）であった。試験期間中、2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群では肺炎 2 例、baricitinib 4 mg 投与群では帯状疱疹 2 例であった。

2.7.6.3.6.2.5.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象を評価した。

2.7.6.3.6.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.6-32 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-33 及び表 2.7.6.3.6-35 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.5%（17/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 5.1%（25/487 例）、ADA 投与群 2.1%（7/330 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 7.4%（36/487 例）、ADA 投与群 4.5%（15/330 例）であり、その多くは投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した。全体で最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。また、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に最も多く認められた基本語は、帯状疱疹［プラセボ投与群 0.4%（2/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 1.2%（6/487 例）、ADA 投与群 1.2%（4/330 例）］であった。

2.7.6.3.6.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断基準を表 2.7.6.3.6-37 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-38 及び表 2.7.6.3.6-40 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 9.2%（45/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 9.9%（48/487 例）、ADA 投与群 8.8%（29/330 例）であった。治験薬投与中断に至った有害事象のうち ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合はプラセボ投与群 1.4%（7/488 例）、

baricitinib 4 mg 投与群 1.0%（5/487 例）、ADA 投与群 0.6%（2/330 例）、治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合はプラセボ投与群 1.0%（5/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 0.4%（2/487 例）、ADA 投与群 0.6%（2/330 例）と低く、それらの発現割合は投与群間で同程度であった。すべての投与群で最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象は、baricitinib 4 mg 投与群 14.8%（72/487 例）、ADA 投与群 11.5%（38/330 例）であった。その多くは投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現し、投与 24 週時から投与 52 週時での治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は低かった。また、投与 24 週時までと同様に、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）で最も多く認められた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった。最も多く認められた基本語は、鼻咽頭炎［baricitinib 4 mg 投与群 1.6%（8/487 例）、ADA 投与群 1.5%（5/330 例）］であった。

2.7.6.3.6.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.6.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む）

投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合の要約を表 2.7.6.3.6-42 及び表 2.7.6.3.6-44 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、プラセボ投与群 27.5%（134/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 36.1%（176/487 例）、ADA 投与群 33.3%（110/330 例）であり、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高く、baricitinib 4 mg 投与群では統計学的に有意に高かった。これは、抗菌薬投与が必要であった感染症の発現割合の結果と一致していた。Baricitinib 4 mg 投与群で感染症の発現割合が高い要因となった感染症は、皮膚又は皮膚組織の疾患［基本語の蜂巣炎（1.6%）を含む］であった。治験担当医師により重症度が高度と判定された感染症の発現割合は、プラセボ投与群 1.0%（5/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 0.6%（3/487 例）、ADA 投与群 0.6%（2/330 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 47.8%（233/487 例）、ADA 投与群 43.9%（145/330 例）であった。

帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、プラセボ投与群 0.4%（2/488 例）、baricitinib 4 mg 投与群 1.4%（7/487 例）、ADA 投与群 1.2%（4/330 例）に発現し、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、baricitinib 4 mg 投与群 2.3%（11/487 例）、ADA 投与群 1.5%（5/330 例）に発現した。Baricitinib 4 mg 投与群では、2 例が ICH の基準に基づく重篤な有害事象（疼痛管理のための入院 1 例、帯状疱疹後神経痛による可能性 1 例）と判断された。疼痛管理のため入院となった被験者は、追跡不能となったため、当該事象の転帰は不明であった。その他の 1 例の転

帰は回復であった。帯状疱疹の重症度は、baricitinib 4 mg 投与群では 11 例中 10 例、ADA 投与群では 5 例中 4 例が軽度又は中等度であった。

日和見感染の可能性（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組合せの 2 種類の方法で特定）は、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、baricitinib 4 mg 投与群 0.4%（2/487 例）、ADA 投与群 0.3%（1/330 例）に発現し、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に baricitinib 4 mg 投与群 0.4%（2/487 例：いずれも食道カンジダ症）、ADA 投与群 0.3%（1/330 例：播種性結核）に発現した。

試験期間中、結核（高位用語の「結核感染」及び「非定型マイコバクテリア感染」、器官別大分類の「臨床検査」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に ADA 投与群 0.6%（2/330 例）に、プラセボ投与から baricitinib 4 mg 投与に変更となった 1 例（baricitinib 4 mg 投与約 7 ヵ月後）に発現した。

試験期間中、ウイルス性肝炎（高位用語の「肝炎ウイルス感染」に含まれる基本語）は認められなかった。

ベースラインの HBV 抗体が検出可能であった baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の中国人及び日本人の少数例では、中央測定により HBV DNA が検出された。ほとんどの場合、HBV DNA は、定量不能な濃度で一過性に検出されたが、トランスアミナーゼ上昇との関連はなかった。

2.7.6.3.6.2.5.5.2 心血管イベント

以下の 2 つの方法により、心血管イベントの可能性がある事象を抽出し、外部判定委員会で評価した。

- 治験担当医師により評価
- 事前に規定した一覧表に従い、重篤な有害事象及び有害事象を治験依頼者及び臨床評価委員会によって評価

心血管イベントの可能性がある事象は、外部判定委員会で、主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）、その他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈インターベンション）に分類された。

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象は、5 例に発現し、心血管イベントによる死亡が 1 例（baricitinib 4 mg 投与群、入院が必要な肺炎）、非致死的な心筋梗塞が 2 例（baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群各 1 例）、心筋梗塞による死亡が 1 例（プラセボ投与群でレスキュー治療により baricirinib 投与）及び脳卒中が 1 例（プラセボ投与群でレスキュー治療により baricirinib 投与）であった。

フラミンガム 10 年リスクスコア（mLOCF）のベースラインからの変化量について、投与 12 週時では、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められたが、投与 24 週時（レスキュー治療開始まで）ではプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時

（レスキュー治療開始まで）では baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

また、レイノルズ 10 年リスクスコア（mLOCF）のベースラインからの変化量について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）のいずれでも、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の間に統計学的有意差が認められた。投与 52 週時（レスキュー治療開始まで）では、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.6.2.5.5.3 悪性腫瘍

悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］は、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、プラセボ投与群 0.6%（3/488 例：乳癌、卵巣癌及び皮膚有棘細胞癌が各 1 例）、baricitinib 4 mg 投与群 0.4%（2/487 例：乳癌及び肺扁平上皮癌第 3 期が各 1 例）に発現した。投与 24 週以降投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、baricitinib 4 mg 投与群 1 例（腎明細胞癌）に発現した。また、レスキュー治療開始後に baricitinib 4 mg 投与群（baricitinib 投与開始約 5 ヵ月後）1 例（基底細胞癌）に、プラセボ投与群（レスキュー治療開始約 5 ヵ月後）1 例（肺扁平上皮癌）に発現した。このうち、プラセボ投与群の乳癌及び皮膚有棘細胞癌、baricitinib 4 mg 投与群（baricitinib 投与開始約 5 ヵ月後）の基底細胞癌を除く悪性腫瘍が ICH の基準に基づく重篤な有害事象であった。また、プラセボ投与群の乳癌及び皮膚有棘細胞癌、baricitinib 4 mg 投与群の肺扁平上皮癌第 3 期及び腎明細胞癌、baricitinib 4 mg 投与群（baricitinib 投与開始約 5 ヵ月後）の基底細胞癌は治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.3.6.2.5.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）は発現しなかった。

2.7.6.3.6.2.5.5.5 うつ症状

うつ症状の有無及び重症度を評価するため、QIDS-SR_{16} を用いた。

QIDS-SR_{16} の総スコアは、投与 24 週時及び 52 週時のいずれも、すべての投与群でベースラインからの低下が認められ、その変化量は、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群で同程度であった。

2.7.6.3.6.2.5.6 臨床検査値

プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、複数の臨床検査項目で変化が認められたが、多くは臨床的に重要とは考えられなかった。治験薬投与後に異常値となった被験者の割合で、投与群間に差が認められた臨床検査項目について、全般的に異常値の程度は低く、有害事象として報告された事象はなく、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。

臨床検査値異常のため治験薬投与中止となった被験者は少なく、以下のとおりであった。

- 肝胆機能に関連する異常値 7 例
  - トランスアミナーゼ上昇（治験薬投与中止後に減少）が認められた被験者の ALT 増加 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - トランスアミナーゼ上昇（転帰不明）が認められた被験者の ALT 増加 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - 治験薬投与開始 1 日後に薬物性肝障害（治験薬投与中止後に消失）1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - ALT 増加を伴わずに HBV DNA が 1 度検出可能となった被験者の、HBV DNA 検査陽性 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - トランスアミナーゼ上昇（治験薬投与中止後に減少）が認められた被験者の AST 増加 1 例（ADA 投与群）
  - トランスアミナーゼ上昇（試験中止後に回復）が認められた被験者の肝機能検査値異常 1 例（プラセボ投与群）
  - トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者のトランスアミナーゼ上昇 1 例（ADA 投与群）
- 骨髄抑制の可能性に関連する異常値 4 例
  - ベースラインでリンパ球数の増加が認められていた被験者のリンパ球増加症 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - リンパ球増加症が 3 回発現した（2 回目までは治験薬投与中断後に回復、3 回目は治験薬投与中止後に回復）被験者のリンパ球増加症 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
  - レスキュー治療後にリンパ球減少症（治験薬投与中止後に回復）が認められた被験者のリンパ球数減少 1 例（プラセボ投与群）
  - レスキュー治療後に好中球減少症（治験薬投与中止後に回復）が認められた被験者の好中球減少症 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）
- 腎機能に関連する異常値 1 例
  - ベースラインの eGFR が低値であった被験者の eGFR 減少（プラセボ投与群）

2.7.6.3.6.2.5.6.1 生化学検査

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の肝機能パラメータ、クレアチニン及び脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.3.6-10、表 2.7.6.3.6-11 及び表 2.7.6.3.6-12 に示す。

AST 及び ALT について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群ではベースラインからのわずかな増加が認められた。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の Grade 3 以上となった被験者は少なく［ALT：プラセボ投与群 1.0%（5/487 例）、baricitinib 4 mg 投与群 0.6%（3/484 例）、ADA 投与群 0.9%（3/330 例）、AST：プラセボ投与群 0.8%（4/487 例）、baricitinib 4 mg 投与群 0.4%（2/484 例）、ADA

投与群 0.6%（2/330 例）］、大多数の被験者は Grade 1 であった［ALT：プラセボ投与群 18.1%（88/487 例）、baricitinib 4 mg 投与群 27.7%（134/484 例）、ADA 投与群 23.6%（78/330 例）、AST：プラセボ投与群 14.4%（70/487 例）、baricitinib 4 mg 投与群 23.3%（113/484 例）、ADA 投与群 20.6%（68/330 例）］。全般的に、トランスアミナーゼの上昇は一過性であり、有害事象と判定されたものはなった。ALT の増加が認められた被験者で、ビリルビンの顕著な増加は認められなかった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、ALT 及び AST 共に baricitinib 4 mg 投与群では一定に推移し、ADA 投与群ではわずかに減少した。アルカリホスファターゼについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群ではベースラインからのわずかな減少が認められた。異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

総ビリルビンについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

アルブミンについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意に高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

クレアチニンについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意なベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は低く、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で同程度であった。また、Grade 2 以上の異常値となった被験者は、baricitinib 4 mg 投与群では認められず、プラセボ投与群では 4 例、ADA 投与群では 2 例であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

血中尿素窒素について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからのわずかな一貫性のない統計学的に有意な増加が認められ、ADA 投与群ではプラセボ投与群と差がなかった。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群で同程度であり、プラセボ投与群と比べて ADA 投与群で低かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共にわずかに減少した。

クレアチンホスホキナーゼについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意なベー

スラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意に高かった。全般的に、クレアチンホスホキナーゼの増加は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。高 Grade の異常のほとんどは、運動又は治験薬投与前からの異常高値に関連したものであった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

低比重リポ蛋白（LDL）／高比重リポ蛋白（HDL）比を除く脂質パラメータについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群でベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。LDL/HDL 比の変化は認められなかった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群では HDL-C（わずかに減少）、ADA 投与群ではトリグリセリド（増加）及び HDL-C（わずかに減少）を除くすべての脂質パラメータは、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

鉄、総鉄結合能及びトランスフェリン飽和率について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意なベースラインからの増加が認められた。鉄及びトランスフェリン飽和率が異常値となった被験者の割合について、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の間に差が認められた。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

空腹時血糖値及びランダム血糖値について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群では増加し、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では変化が認められなかった。異常高値となった被験者は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で低かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、空腹時血糖値は baricitinib 4 mg 投与群では一定に推移し、ADA 投与群ではわずかに増加した。また、投与 20 週時から投与 40 週時までランダム血糖値は baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

表 2.7.6.3.6-10. 肝機能パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADV 試験）

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
ALT (U/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	20.5 (12.6)	0.3 (19.6)	19.8 (10.9)	7.1 (36.0)	20.8 (13.9)	4.2 (22.1)			
LSM (SE)	20.5 (0.6)	0.4 (1.2)	19.8 (0.6)	6.7 (1.2)	20.8 (0.7)	4.5 (1.5)			
LSMD (SE)							6.4 (1.7)	4.1 (1.9)	2.3 (1.9)
95% CI	(19.4, 21.6)	(-2.0, 2.7)	(18.7, 20.9)	(4.4, 9.1)	(19.4, 22.1)	(1.6, 7.3)	(3.0, 9.7)	(0.4, 7.8)	(-1.4, 6.0)
p-Value		0.747		0.001		0.003	0.001	0.030	0.231
AST									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	20.4 (8.7)	1.0 (14.5)	20.3 (8.8)	6.2 (22.4)	20.3 (8.9)	3.7 (15.3)			
LSM (SE)	20.4 (0.4)	1.1 (0.8)	20.3 (0.4)	6.1 (0.8)	20.3 (0.5)	3.7 (1.0)			
LSMD (SE)							5.1 (1.1)	2.6 (1.2)	2.5 (1.2)
95% CI	(19.6, 21.2)	(-0.5, 2.6)	(19.5, 21.1)	(4.6, 7.7)	(19.4, 21.3)	(1.8, 5.5)	(2.9, 7.2)	(0.2, 5.0)	(0.0, 4.9)
p-Value		0.169		0.001		0.001	0.001	0.036	0.046

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Alkaline phosphatase (U/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	85.9 (26.6)	-0.8 (17.0)	85.4 (24.6)	-8.7 (19.4)	86.8 (27.8)	-6.2 (20.3)			
LSM (SE)	85.9 (1.2)	-0.8 (0.8)	85.4 (1.2)	-8.8 (0.8)	86.8 (1.4)	-6.0 (1.0)			
LSMD (SE)							-8.1 (1.1)	-5.2 (1.3)	-2.8 (1.3)
95% CI	(83.6, 88.2)	(-2.4, 0.8)	(83.0, 87.7)	(-10.4, -7.2)	(84.0, 89.6)	(-7.9, -4.1)	(-10.3, -5.8)	(-7.7, -2.7)	(-5.3, -0.3)
p-Value		0.340		0.001		0.001	0.001	0.001	0.028
Total bilirubin (µmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	6.4 (3.2)	-0.0 (2.9)	6.3 (3.3)	0.5 (3.3)	6.4 (3.5)	1.0 (3.5)			
LSM (SE)	6.4 (0.2)	-0.0 (0.1)	6.3 (0.2)	0.4 (0.1)	6.4 (0.2)	1.1 (0.2)			
LSMD (SE)							0.4 (0.2)	1.1 (0.2)	-0.6 (0.2)
95% CI	(6.1, 6.7)	(-0.3, 0.3)	(6.0, 6.6)	(0.2, 0.7)	(6.1, 6.8)	(0.7, 1.4)	(0.1, 0.8)	(0.7, 1.5)	(-1.1, -0.2)
p-Value		0.918		0.002		0.001	0.023	0.001	0.003

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Albumin (g/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	42.1 (2.9)	-0.3 (2.5)	41.7 (3.0)	2.3 (3.1)	41.9 (3.2)	1.1 (3.0)			
LSM (SE)	42.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	41.7 (0.1)	2.2 (0.1)	41.9 (0.2)	1.1 (0.1)			
LSMD (SE)							2.4 (0.2)	1.3 (0.2)	1.1 (0.2)
95% CI	(41.8, 42.4)	(-0.4, 0.0)	(41.5, 42.0)	(2.0, 2.4)	(41.6, 42.2)	(0.8, 1.3)	(2.1, 2.7)	(0.9, 1.6)	(0.8, 1.5)
p-Value		0.092		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001

Note: p-Value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline + treatment group.

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANCOVA = analysis of covariance; AST = aspartate aminotransferase; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in a given analysis.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf.

（JADV CSR Table JADV.12.25.）

表 2.7.6.3.6-11. クレアチニンの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADV 試験）

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg vs Placebo	Adalimumab vs Placebo	BARI 4-mg vs Adalimumab
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB			
Creatinine (µmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	330	330			
Mean (SD)	62.6 (15.5)	1.0 (8.0)	61.5 (15.2)	6.5 (8.7)	61.9 (14.2)	3.4 (7.9)			
LSM (SE)	62.6 (0.7)	1.0 (0.4)	61.5 (0.7)	6.5 (0.4)	61.9 (0.8)	3.4 (0.4)			
LSMD (SE)							5.4 (0.5)	2.3 (0.6)	3.1 (0.6)
95% CI	(61.2, 63.9)	(0.3, 1.8)	(60.1, 62.8)	(5.8, 7.2)	(60.2, 63.5)	(2.5, 4.2)	(4.4, 6.4)	(1.2, 3.4)	(2.0, 4.2)
p-Value		0.005		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001

Note: p-Value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline + treatment group.
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in a given analysis.
Source: t_chemsi_chg_b.rtf.
（JADV CSR Table JADV.12.29.）

表 2.7.6.3.6-12. 脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADV 試験）

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Cholesterol (mmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	453	453	469	469	305	305			
Mean (SD)	5.02 (1.03)	-0.06 (0.64)	4.96 (1.01)	0.69 (0.87)	4.98 (1.00)	0.31 (0.73)			
LSM (SE)	5.02 (0.05)	-0.05 (0.03)	4.96 (0.05)	0.69 (0.03)	4.98 (0.06)	0.31 (0.04)			
LSMD (SE)							0.74 (0.05)	0.36 (0.05)	0.38 (0.05)
95% CI	(4.93, 5.12)	(-0.12, 0.01)	(4.87, 5.05)	(0.62, 0.75)	(4.86, 5.09)	(0.23, 0.39)	(0.65, 0.83)	(0.26, 0.47)	(0.27, 0.48)
p-Value		0.125		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001
Triglycerides (mmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	453	453	469	469	305	305			
Mean (SD)	1.37 (0.69)	-0.06 (0.48)	1.30 (0.63)	0.21 (0.73)	1.33 (0.72)	0.08 (0.51)			
LSM (SE)	1.37 (0.03)	-0.05 (0.03)	1.30 (0.03)	0.20 (0.03)	1.33 (0.04)	0.08 (0.03)			
LSMD (SE)							0.25 (0.04)	0.13 (0.04)	0.12 (0.04)
95% CI	(1.31, 1.44)	(-0.10, 0.00)	(1.24, 1.36)	(0.15, 0.25)	(1.26, 1.41)	(0.01, 0.14)	(0.18, 0.33)	(0.04, 0.21)	(0.04, 0.21)
p-Value		0.068		0.001		0.018	0.001	0.003	0.005

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
LDL cholesterol (mmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	445	445	464	464	303	303			
Mean (SD)	3.04 (0.89)	-0.08 (0.55)	3.00 (0.84)	0.41 (0.70)	2.99 (0.84)	0.17 (0.59)			
LSM (SE)	3.04 (0.04)	-0.08 (0.03)	3.00 (0.04)	0.41 (0.03)	2.99 (0.05)	0.17 (0.03)			
LSMD (SE)							0.49 (0.04)	0.25 (0.04)	0.24 (0.04)
95% CI	(2.96, 3.12)	(-0.13, -0.02)	(2.92, 3.08)	(0.36, 0.47)	(2.89, 3.08)	(0.10, 0.24)	(0.41, 0.57)	(0.16, 0.33)	(0.16, 0.33)
p-Value		0.006		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001
HDL cholesterol (mmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	453	453	468	468	305	305			
Mean (SD)	1.573 (0.422)	0.003 (0.247)	1.565 (0.407)	0.233 (0.321)	1.581 (0.424)	0.106 (0.308)			
LSM (SE)	1.573 (0.020)	0.004 (0.014)	1.565 (0.019)	0.233 (0.013)	1.581 (0.024)	0.106 (0.017)			
LSMD (SE)							0.229 (0.019)	0.103 (0.022)	0.126 (0.021)
95% CI	(1.535, 1.611)	(-0.023, 0.030)	(1.527, 1.603)	(0.206, 0.259)	(1.534, 1.627)	(0.074, 0.139)	(0.192, 0.267)	(0.060, 0.145)	(0.084, 0.168)
p-Value		0.795		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001

Note: p-Value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline + treatment group.

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in a given analysis.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf.

（JADV CSR Table JADV.12.37.）

2.7.6.3.6.2.5.6.2 血液学的検査

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.6-13 に示す。

ヘモグロビンについて、baricitinib 4 mg 投与群では、採血による変化が認められた。baricitinib 4 mg 投与群及びプラセボ投与群では治験薬投与開始後数週間、ベースラインからのわずかな減少が認められ［投与 2 週時点のベースラインからの変化量（平均値）：プラセボ投与群−0.16 mmol/L、baricitinib 4 mg 投与群−0.11 mmol/L］、その後ベースライン付近まで回復した。その減少量は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で小さかった。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）で、異常低値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合は、baricitinib 4 mg 投与群及びプラセボ投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共にわずかに増加した。

ヘマトクリットについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群ではベースラインからのわずかな減少が、ADA 投与群ではベースラインからのわずかな増加が認められた。異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では高く、ADA 投与群では統計学的に有意に低かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群では、ベースライン付近まで回復し、その後増加し、ADA 投与群ではわずかに増加した。

赤血球数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群ではベースラインからのわずかな減少が、ADA 投与群ではベースラインからのわずかな増加が認められた。異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では統計学的に有意に高く、ADA 投与群では統計学的に有意に低かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンについて、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意に高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群では一定に推移し、ADA 投与群ではわずかに増加した。

平均赤血球ヘモグロビン濃度について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群でベースラインからのわずかな増加が認められた。異常値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共にベースライン付近まで回復した。

網状赤血球数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では治験薬投与開始数週間でベースラインからの一過性の減少が、ADA 投与群ではベースラインからの一過性の増加が認められた。異常値と

なった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共にベースライン付近まで回復した。

リンパ球数について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で投与 1 週目以降（baricitinib 4 mg 投与群の投与 12 及び 24 週は除く）、ベースラインからの増加が認められた。異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意に高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

T 細胞について、治験薬投与開始数週間では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからの増加が認められたが、その後は変化なし、又は減少が認められた。CD3+などの複数の項目で、異常高値となった被験者の割合はプラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。プラセボ投与群と比べて ADA 投与群では、ベースラインからの増加が持続し、異常値となった被験者の割合は、一貫性がなく高かった。

ナチュラルキラー細胞について、治験薬投与開始数週間では、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからの増加が認められたが、その後は減少した。異常低値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。ナチュラルキラー細胞低値と、感染症のリスクとの関連は認められなかった。プラセボ投与群と比べて ADA 投与群では、ベースラインからの増加が持続した。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と ADA 投与群で同程度であった。

B 細胞について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、一貫したベースラインからの増加が認められ、異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の間に差が認められた。

好中球数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意なベースラインからの減少が認められ、異常低値となった被験者の割合又は CTCAE の Grade が悪化した被験者の割合も高かった。CTCAE の Grade 3 以上（治験実施計画書で治験薬投与中断が必要と定義）となった被験者は baricitinib 4 mg 投与群の 2 例のみであり、大多数は Grade 1 であった。全般的に、好中球数の減少は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められず、感染症との関連は認められなかった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

血小板数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからの増加が認められ、異常高値となった被験者の割合は高かった。血小板数の増加と血栓症の関連は認められなかった。プラセボ投与群と比べて ADA 投与群では、ベースラインからの減少が認められ、異常低値となった被験者の割合は高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

単球数について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからのわずかな一過性の減少が認められ、その後投与 12 週時までにベースライン付近まで回復した。好塩基球数及び好酸球数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群でベースラインからのわずかな減少が認められた。異常低値となった被験者の割合は、単球数のみ、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。プラセボ投与群と比べて ADA 投与群で、好塩基球数のベースラインからの統計学的に有意な減少が認められたが、異常値となった被験者の割合は、同程度であった。単球数、好塩基球数及び好酸球数について、投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

表 2.7.6.3.6-13. 骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADV 試験）

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Hemoglobin (mmol/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	328	328			
Mean (SD)	7.79 (0.87)	-0.03 (0.54)	7.79 (0.84)	-0.00 (0.71)	7.78 (0.89)	0.29 (0.65)			
LSM (SE)	7.79 (0.04)	-0.03 (0.03)	7.79 (0.04)	-0.00 (0.03)	7.78 (0.05)	0.29 (0.03)			
LSMD (SE)							0.03 (0.04)	0.32 (0.04)	-0.29 (0.04)
95% CI	(7.71, 7.87)	(-0.09, 0.02)	(7.71, 7.87)	(-0.06, 0.05)	(7.69, 7.88)	(0.22, 0.35)	(-0.04, 0.11)	(0.24, 0.40)	(-0.37, -0.20)
p-Value		0.230		0.953		0.001	0.420	0.001	0.001
Platelets (billion cells/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	484	484	481	481	325	325			
Mean (SD)	296 (79)	-1 (51)	301 (85)	10 (65)	301 (89)	-39 (67)			
LSM (SE)	296 (4)	-2 (3)	301 (4)	10 (3)	301 (5)	-38 (3)			
LSMD (SE)							12 (4)	-37 (4)	48 (4)
95% CI	(289, 304)	(-7, 3)	(294, 309)	(5, 15)	(292, 310)	(-44, -32)	(5, 19)	(-44, -29)	(41, 56)
p-Value		0.531		0.001		0.001	0.001	0.001	0.001

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Leukocytes (billion cells/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	487	487	484	484	328	328			
Mean (SD)	8.39 (2.57)	-0.07 (1.96)	8.55 (2.60)	-1.07 (2.10)	8.49 (2.65)	-0.84 (2.37)			
LSM (SE)	8.39 (0.12)	-0.10 (0.09)	8.55 (0.12)	-1.04 (0.09)	8.49 (0.14)	-0.83 (0.11)			
LSMD (SE)							-0.94 (0.12)	-0.73 (0.14)	-0.21 (0.14)
95% CI	(8.16, 8.62)	(-0.27, 0.07)	(8.31, 8.78)	(-1.21, -0.87)	(8.21, 8.77)	(-1.04, -0.63)	(-1.18, -0.70)	(-1.00, -0.47)	(-0.47, 0.06)
p-Value		0.241		0.001		0.001	0.001	0.001	0.128
Neutrophils (billion cells/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	486	486	484	484	327	327			
Mean (SD)	6.01 (2.33)	-0.10 (1.95)	6.16 (2.37)	-1.07 (2.09)	6.13 (2.41)	-1.19 (2.36)			
LSM (SE)	6.01 (0.11)	-0.14 (0.08)	6.16 (0.11)	-1.04 (0.08)	6.13 (0.13)	-1.18 (0.10)			
LSMD (SE)							-0.91 (0.12)	-1.04 (0.13)	0.14 (0.13)
95% CI	(5.80, 6.22)	(-0.30, 0.02)	(5.95, 6.37)	(-1.20, -0.88)	(5.88, 6.39)	(-1.37, -0.98)	(-1.13, -0.68)	(-1.30, -0.79)	(-0.12, 0.39)
p-Value		0.098		0.001		0.001	0.001	0.001	0.289

	Placebo (N=488)		BARI 4-mg (N=487)		Adalimumab (N=330)		BARI 4-mg	Adalimumab	BARI 4-mg
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB	vs Placebo	vs Placebo	vs Adalimumab
Lymphocytes (billion cells/L)									
Last baseline observation to last postbaseline observation									
N-obs	486	486	484	484	327	327			
Mean (SD)	1.82 (0.75)	-0.00 (0.66)	1.81 (0.67)	0.06 (0.67)	1.79 (0.72)	0.32 (0.70)			
LSM (SE)	1.82 (0.03)	-0.00 (0.03)	1.81 (0.03)	0.06 (0.03)	1.79 (0.04)	0.31 (0.03)			
LSMD (SE)							0.06 (0.04)	0.31 (0.04)	-0.25 (0.04)
95% CI	(1.76, 1.89)	(-0.06, 0.06)	(1.75, 1.87)	(0.00, 0.11)	(1.71, 1.87)	(0.24, 0.38)	(-0.02, 0.14)	(0.22, 0.40)	(-0.34, -0.17)
p-Value		0.993		0.048		0.001	0.159	0.001	0.001

Note: p-Value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline + treatment group.

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in a given analysis.

Source: t_hemsi_chg_b.

（JADV CSR Table JADV.12.42.）

2.7.6.3.6.2.5.6.3 免疫グロブリン

免疫グロブリン A、免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群ではベースラインからのわずかな減少が認められた。免疫グロブリン M が異常低値となった被験者の割合は、統計学的に有意に高く、免疫グロブリン A 及び免疫グロブリン G が異常高値となった被験者の割合は、統計学的に有意に低かった。免疫グロブリン M 低値と感染症の関連は認められなかった。プラセボ投与群と比べて ADA 投与群では、免疫グロブリン A 及び免疫グロブリン G のベースラインからのわずかな減少が、免疫グロブリン M のわずかな増加が認められた。免疫グロブリン A、免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M が異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と ADA 投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、免疫グロブリン A は baricitinib 4 mg 投与群では一定に推移、ADA 投与群ではわずかに増加、免疫グロブリン G は baricitinib 4 mg 投与群ではわずかに増加、ADA 投与群ではベースライン付近に回復、免疫グロブリン M は baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

2.7.6.3.6.2.5.7 バイタルサイン

拡張期血圧及び収縮期血圧について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）ベースラインからの変化はプラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群で同様であった。また、治験薬投与後に収縮期又は拡張期血圧が異常値となった被験者の割合も、プラセボ投与群と baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の間に差は認められなかった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

脈拍数について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意なわずかなベースラインからの減少が認められた。脈拍数が異常高値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に低かった。異常値となった被験者の割合は、プラセボ投与群と ADA 投与群で同程度であった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

体重について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で統計学的に有意なベースラインからの増加が認められた。また、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、体重が 7%以上増加した被験者の割合が統計学的に有意に高かった。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共にわずかに増加した。

胴囲について、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意なベースラインからの増加が認められた。プラセボ投与群と ADA 投与群でのベースラインからの変化について、差は認められなか

った。投与 24 週時から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群共に一定に推移した。

2.7.6.3.6.3 試験成績（日本人）

2.7.6.3.6.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.6.3.1.1 被験者の内訳

日本人の被験者の内訳を表 2.7.6.3.6-14 に示す。

日本人被験者 249 例（プラセボ投与群 93 例、baricitinib 4 mg 投与群 93 例、ADA 投与群 63 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、Part A（24 週間）を完了した被験者数はプラセボ投与群 85 例、baricitinib 4 mg 投与群 87 例、ADA 投与群 60 例であった。Part A での中止理由は、いずれの投与群も有害事象（プラセボ投与群 4 例、baricitinib 4 mg 投与群 6 例、ADA 投与群 2 例）が最も多かった。プラセボ投与群の 93 例中 53 例が Part B で baricitinib 4 mg を投与された。Part B（52 週間）を完了した被験者数は、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群 76 例、baricitinib 4 mg 投与群 83 例、ADA 投与群 57 例であった。Part B での中止理由は、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群では被験者の判断（4 例）、baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では有害事象（それぞれ 4 例及び 3 例）が最も多かった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［プラセボ投与群 76 例（81.7%）、baricitinib 4 mg 投与群 83 例（89.2%）、ADA 投与群 56 例（88.9%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者はわずかであった［プラセボ投与群 16 例（17.2%）、baricitinib 4 mg 投与群 9 例（9.7%）、ADA 投与群 5 例（7.9%）］。

表 2.7.6.3.6-14. 被験者の内訳（mITT）（日本人）（JADV 試験）

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24(a)	32 (34.4)	8 (8.6)	9 (14.3)
Completed through Week 24(b)	31 (96.9)	8 (100)	9 (100)
Discontinued study on or before Week 24(b)	1 (3.1)	0	0
Reason for discontinuation from study(b):			
Adverse event	1 (3.1)	0	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(b) Based on the number of patients rescued Weeks 16 through 24.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 0 through 24
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients not rescued Weeks 16 through 24(a)	61 (65.6)	85 (91.4)	54 (85.7)
Completed through Week 24(c)	54 (88.5)	79 (92.9)	51 (94.4)
Discontinued study on or before Week 24(c)	7 (11.5)	6 (7.1)	3 (5.6)
Reason for discontinuation from study(c):			
Adverse event	3 (4.9)	6 (7.1)	2 (3.7)
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	1 (1.6)	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	3 (4.9)	0	1 (1.9)

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(c) Based on the number of patients not rescued Weeks 16 through 24.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 24 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients rescued Weeks 16 through 24 who completed through Week 24(a)	31 (33.3)	8 (8.6)	9 (14.3)
Completed through Week 52(d)	30 (96.8)	7 (87.5)	9 (100)
Discontinued study on or before Week 52(d)	1 (3.2)	1 (12.5)	0
Reason for discontinuation from study(d):			
Adverse event	1 (3.2)	1 (12.5)	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(d) Based on the number of patients rescued Weeks 16 through 24 who completed through Week 24.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 24 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients not rescued Weeks 16 through 24 who completed through Week 24(a)	54 (58.1)	79 (84.9)	51 (81.0)
Patients not switched to active treatment(e)	1 (1.9)	N/A	N/A
Completed through Week 52(f)	0		
Discontinued study on or before Week 52(f)	1 (100)		
Reason for discontinuation from study(f):			
Adverse event	1 (100)		
Death	0		
Entry criteria not met	0		
Lack of efficacy	0		
Lost to follow up	0		
Physician decision	0		
Protocol violation	0		
Sponsor decision	0		
Withdrawal by patient	0		

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(e) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue.
(f) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue and not switched to active treatment.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 24 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients not rescued Weeks 16 through 24 who completed through Week 24(a)	54 (58.1)	79 (84.9)	51 (81.0)
Patients switched to or remained assigned to active treatment(e)	53 (98.1)	79 (100)	51 (100)
Patients rescued after Week 24 and prior to Week 52(g)	1 (1.9)	0	2 (3.9)
Completed through Week 52(h)	1 (100)	0	2 (100)
Discontinued study on or before Week 52(h)	0	0	0
Reason for discontinuation from study(h):			
Adverse event	0	0	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(e) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue.
(g) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue and switched to or remained assigned to active treatment.
(h) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue, switched to or remained assigned to active treatment, and rescued after Week 24 and prior to Week 52.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 24 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	PBO (N=93) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients not rescued Weeks 16 through 24 who completed through Week 24(a)	54 (58.1)	79 (84.9)	51 (81.0)
Patients switched to or remained assigned to active treatment(e)	53 (98.1)	79 (100)	51 (100)
Patients never rescued(g)	52 (98.1)	79 (100)	49 (96.1)
Completed through Week 52(i)	45 (86.5)	76 (96.2)	46 (93.9)
Discontinued study on or before Week 52(i)	7 (13.5)	3 (3.8)	3 (6.1)
Reason for discontinuation from study(i):			
Adverse event	3 (5.8)	3 (3.8)	3 (6.1)
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	4 (7.7)	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(e) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue.
(g) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue and switched to or remained assigned to active treatment.
(i) Based on the number of patients who completed through Week 24 without rescue, switched to or remained assigned to active treatment, and were not rescued after Week 24.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 0 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients rescued at any time(a)	8 (8.6)	11 (17.5)
Completed through Week 52(j)	7 (87.5)	11 (100)
Discontinued study on or before Week 52(j)	1 (12.5)	0
Reason for discontinuation from study(j):		
Adverse event	1 (12.5)	0
Death	0	0
Entry criteria not met	0	0
Lack of efficacy	0	0
Lost to follow up	0	0
Physician decision	0	0
Protocol violation	0	0
Sponsor decision	0	0
Withdrawal by patient	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(j) Based on the number of patients rescued at any time.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Weeks 0 through 52
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients never rescued(a)	85 (91.4)	52 (82.5)
Completed through Week 52(k)	76 (89.4)	46 (88.5)
Discontinued study on or before Week 52(k)	9 (10.6)	6 (11.5)
Reason for discontinuation from study(k):		
Adverse event	9 (10.6)	5 (9.6)
Death	0	0
Entry criteria not met	0	0
Lack of efficacy	0	0
Lost to follow up	0	0
Physician decision	0	0
Protocol violation	0	0
Sponsor decision	0	0
Withdrawal by patient	0	1 (1.9)

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(a) Based on the number of patients in the mITT population.
(k) Based on the number of patients never rescued.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition
Follow-up Period
Japan Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADV

[redacted]20[redacted]
PDPM

	PBO (Never Switched) (N=40) n (%)	PBO (Switched) (N=53) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients rescued at any time	32	1	8	11
Discontinued study on or before Week 52(j)				
Completed post-treatment follow-up visit	2 (6.3)	0	1 (12.5)	0
Did not complete post-treatment follow-up visit/ safety follow-up completed (l)	0	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	0	0	0
Completed through Week 52(j)				
Entered Study JADY	30 (93.8)	1 (100)	7 (87.5)	10 (90.9)
Did not enter Study JADY				
Completed post-treatment follow-up visit	0	0	0	1 (9.1)
Did not complete post-treatment follow-up visit/ safety follow-up completed (l)	0	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	0	0	0
Reason for not completing post-treatment follow-up visit(m):				
Adverse event	0	0	0	0
Caregiver decision	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(j) Based on the number of patients rescued at any time.
(l) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(m) Based on the number of rescued patients entering the post-treatment follow-up period.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 10 of 10
Follow-up Period [redacted]20[redacted]
Japan Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADV

	PBO (Never Switched) (N=40) n (%)	PBO (Switched) (N=53) n (%)	BARI 4-mg (N=93) n (%)	ADA (N=63) n (%)
Patients never rescued	8	52	85	52
Discontinued study on or before Week 52(k)				
Completed post-treatment follow-up visit	5 (62.5)	7 (13.5)	7 (8.2)	4 (7.7)
Did not complete post-treatment follow-up visit/ safety follow-up completed (l)	2 (25.0)	0	1 (1.2)	1 (1.9)
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	1 (12.5)	0	1 (1.2)	1 (1.9)
Completed through Week 52(k)				
Entered Study JADY	0	45 (86.5)	76 (89.4)	46 (88.5)
Did not enter Study JADY				
Completed post-treatment follow-up visit	0	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit/ safety follow-up completed (l)	0	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	0	0	0
Reason for not completing post-treatment follow-up visit(n):				
Adverse event	0	0	0	0
Caregiver decision	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Lost to follow up	0	0	0	0
Physician decision	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N/A = not applicable.
(k) Based on the number of patients never rescued.
(l) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-treatment follow-up visit.
(n) Based on the number of never-rescued patients entering the post-treatment follow-up period.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

（JADV CSR Addendum Table JADV.5.3.）

2.7.6.3.6.3.1.2 解析対象集団

日本人被験者 249 例（プラセボ投与群 93 例、baricitinib 4 mg 投与群 93 例、ADA 投与群 63 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 8 例を除く、241 例（プラセボ投与群 90 例、baricitinib 4 mg 投与群 90 例、ADA 投与群 61 例）が PPS となった。日本人での安全性評価対象例は、プラセボ投与群 93 例、baricitinib 4 mg 投与群 93 例、ADA 投与群 63 例であった。

2.7.6.3.6.3.2 被験者背景

日本人の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.6-15 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.6-16 に示す。

体重（平均値）は日本人集団全体で 58.74 kg であり、全体集団 69.98 kg と比べて低かった。

表 2.7.6.3.6-15. 人口統計学的特性（mITT）（日本人）（JADV 試験）

	PBO (N= 93)	BARI 4-mg (N= 93)	ADA (N= 63)	Total (N= 249)
Age (yrs)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	54.0	54.2	56.1	54.6
SD	11.5	11.1	11.7	11.4
Age Group, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
<65	79 (84.9)	78 (83.9)	48 (76.2)	205 (82.3)
≥65	14 (15.1)	15 (16.1)	15 (23.8)	44 (17.7)
Gender, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
Female	66 (71.0)	71 (76.3)	51 (81.0)	188 (75.5)
Male	27 (29.0)	22 (23.7)	12 (19.0)	61 (24.5)
Weight (kg)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	58.38	59.39	58.31	58.74
SD	13.11	12.97	10.98	12.51

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_dem.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem_ctry_JPN.rtf
（JADV CSR Addendum Table JADV.5.5.）

表 2.7.6.3.6-16. ベースラインの疾患特性（mITT）（日本人）（JADV 試験）

	PBO (N=93)	BARI 4-mg (N=93)	ADA (N=63)	Total (N=249)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	93	93	63	249
Mean	19.9	17.3	17.2	18.2
SD	12.3	11.5	10.6	11.6
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	93	93	63	249
Mean	15.8	13.6	14.3	14.6
SD	9.2	8.9	10.8	9.5
HAQ-DI				
N-obs	93	93	63	249
Mean	1.13	1.18	1.14	1.15
SD	0.68	0.63	0.67	0.66
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	63.2	62.4	63.8	63.1
SD	16.4	18.2	15.8	16.9
Patient’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	51.8	54.1	50.7	52.4
SD	23.0	21.5	20.8	21.9
Patient’s assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	52.4	54.9	53.9	53.7
SD	24.1	22.1	21.9	22.8
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	15.86	20.69	24.86	19.94
SD	12.97	21.17	25.19	19.99
DAS28-hsCRP				
N-obs	93	93	63	249
Mean	5.32	5.27	5.24	5.28
SD	0.90	0.99	0.96	0.95
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
≤3.2	1 (1.1)	2 (2.2)	0	3 (1.2)
>3.2 to ≤5.1	38 (40.9)	39 (41.9)	28 (44.4)	105 (42.2)
>5.1	54 (58.1)	52 (55.9)	35 (55.6)	141 (56.6)
DAS28-ESR				
N-obs	93	93	63	249
Mean	6.06	5.95	5.91	5.98
SD	1.00	1.01	0.99	1.00
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	16 (17.2)	17 (18.3)	13 (20.6)	46 (18.5)
>5.1	77 (82.8)	76 (81.7)	50 (79.4)	203 (81.5)

	PBO (N=93)	BARI 4-mg (N=93)	ADA (N=63)	Total (N=249)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	47.0	47.2	52.3	48.4
SD	22.3	24.7	30.2	25.4
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	128.8	133.9	109.3	125.8
SD	154.1	203.0	145.7	171.8
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
Negative	9 (9.7)	13 (14.0)	5 (7.9)	27 (10.8)
Positive	84 (90.3)	80 (86.0)	58 (92.1)	222 (89.2)
ACPA (U/mL)				
N-obs	93	93	63	249
Mean	667.1	747.6	965.6	772.7
SD	946.8	1289.0	1385.7	1201.2
ACPA status, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
Negative	7 (7.5)	7 (7.5)	4 (6.3)	18 (7.2)
Positive	83 (89.2)	85 (91.4)	59 (93.7)	227 (91.2)
Indeterminate	3 (3.2)	1 (1.1)	0	4 (1.6)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	93	93	63	249
RF negative/ACPA negative (a)	4 (4.3)	6 (6.5)	1 (1.6)	11 (4.4)
RF positive/ACPA negative (a)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (4.8)	11 (4.4)
RF negative/ACPA positive	5 (5.4)	7 (7.5)	4 (6.3)	16 (6.4)
RF positive/ACPA positive	78 (83.9)	78 (83.9)	55 (87.3)	211 (84.7)
Modified total sharp score				
N-obs	90	91	61	242
Mean	42.98	44.66	31.17	40.64
SD	54.02	51.60	31.84	48.53
Bone joint erosion score				
N-obs	90	91	61	242
Mean	25.57	25.06	17.53	23.35
SD	30.71	27.65	16.20	26.66
Joint space narrowing score				
N-obs	90	91	61	242
Mean	17.42	19.60	13.64	17.29
SD	24.46	24.94	16.84	23.00
Joint erosion status, n (%)				
N-obs	93	92	62	247
1-2 + Seropositivity	26 (28.0)	23 (25.0)	18 (29.0)	67 (27.1)
3 or more	67 (72.0)	69 (75.0)	44 (71.0)	180 (72.9)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/t_racc.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/data/shared/adam

Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadv/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc_ctry_JPN.rtf
（JADV CSR Addendum Table JADV.5.7.）

2.7.6.3.6.3.3 有効性

2.7.6.3.6.3.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.6.3.3.1.1 ACR20 改善率（投与 12 週時）

日本人での投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.6-17 に示す。

投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 66.7%（62/93 例）、ADA 投与群 60.3%（38/63 例）であった。

2.7.6.3.6.3.3.2 主な副次評価項目

日本人での主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.6-17 に示す。

mTSS（LE）について、投与 24 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群 1.22、baricitinib 4 mg 投与群 0.27、ADA 投与群−0.05 であった。HAQ-DI（mBOCF）について、投与 12 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−0.29、baricitinib 4 mg 投与群−0.59、ADA 投与群−0.56 であった。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 12 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群−0.81、baricitinib 4 mg 投与群−2.19、ADA 投与群−2.03 であった。

投与 12 週時の SDAI 寛解率（NRI）は、プラセボ投与群 1.1%（1/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 12.9%（12/93 例）、ADA 投与群 12.7%（8/63 例）であった。

朝の関節のこわばりの持続時間の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（中央値）は、プラセボ投与群 47.9、baricitinib 4 mg 投与群 15.0、ADA 投与群 25.0 であった。

朝の関節のこわばりの重症度（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群 3.6、baricitinib 4 mg 投与群 2.3、ADA 投与群 2.8 であった。

最もひどい疲労（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群 4.1、baricitinib 4 mg 投与群 3.1、ADA 投与群 3.6 であった。

最も強い疼痛（NRS）の投与 12 週時直前の 7 日間の平均値（最小二乗平均値）は、プラセボ投与群 4.1、baricitinib 4 mg 投与群 2.8、ADA 投与群 3.4 であった。

表 2.7.6.3.6-17. 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果
（mITT）（日本人）（JADV 試験）

Endpoint, Time Point **Statistics**	**PBO** **(N=93)**	**BARI 4-mg** **(N=93)**	**ADA** **(N=63)**
ACR20 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	32 (34.4)	62 (66.7)	38 (60.3)
p-value vs PBO[a]		0.001	0.002
Difference in response rate		32.3	25.9
95% CI		18.7, 45.9	10.4, 41.4
Change from baseline in mTSS, LE, Week 24			
LSM	1.22	0.27	-0.05
p-value vs PBO[b]		0.002	0.001
LSMD		-0.95	-1.27
95% CI		-1.52, -0.38	-1.91, -0.63
HAQ-DI change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.29	-0.59	-0.56
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-0.30	-0.27
95% CI		-0.43, -0.17	-0.42, -0.13
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF, Week 12			
LSM	-0.81	-2.19	-2.03
p-value vs PBO[b]		0.001	0.001
LSMD		-1.38	-1.21
95% CI		-1.69, -1.07	-1.56, -0.87
SDAI ≤3.3 response rate, NRI, Week 12			
n (%)	1 (1.1)	12 (12.9)	8 (12.7)
p-value vs PBO[a]		0.003	0.004
Difference in response rate		11.8	11.6
95% CI		4.7, 19.0	3.1, 20.1
Duration of Morning Joint Stiffness, Average across 7 Days Preceding Week 12			
Median	47.9	15.0	25.0
p-value vs PBO[c]		0.002	0.078
Median Difference		-17.1	-9.3
95% CI		-32.9, -5.0	-27.1, 0.0
Severity of Morning Joint Stiffness NRS, Average across 7 Days Preceding Week 12			
LSM	3.6	2.3	2.8
p-value vs PBO[d]		0.001	0.011
LSMD		-1.3	-0.8
95% CI		-1.8, -0.8	-1.3, -0.2
Worst Tiredness NRS, Average across 7 Days Preceding Week 12			
LSM	4.1	3.1	3.6
p-value vs PBO[d]		0.001	0.106
LSMD		-1.0	-0.5
95% CI		-1.5, -0.4	-1.1, 0.1
Worst Joint Pain NRS, Average across 7 Days Preceding Week 12			
LSM	4.1	2.8	3.4
p-value vs PBO[d]		0.001	0.023
LSMD		-1.3	-0.7
95% CI		-1.8, -0.7	-1.3, -0.1

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; NRS = numeric rating scale (0-10); SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) 95% CI and p-value for odds ratio from logistic regression model: baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, ≥3 erosions) + treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(b) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change = baseline + joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, ≥3 erosions) + treatment group.
(c) P-value from Wilcoxon Rank-Sum test.
(d) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: 7-day average = baseline + baseline joint erosion status (1-2 erosions plus seropositivity, ≥3 erosions) + treatment group.
（JADV CSR Addendum Table JADV.5.13.、Table JADV.5.38.、Table JADV.5.26.、Table JADV.5.24.、Table JADV.5.29.、Table JADV.5.44.、Table JADV.5.47.、Table JADV.5.49.、Table JADV.5.52.）

2.7.6.3.6.3.4 安全性

2.7.6.3.6.3.4.1 治験薬の曝露状況

日本人での投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間はプラセボ投与群 144.9 日、baricitinib 4 mg 投与群 159.3 日、ADA 投与群 158.5 日、総曝露量はそれぞれ 36.9、40.6 及び 27.3 人・年であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間は baricitinib 4 mg 投与群 319.8 日、ADA 投与群 304.2 日、総曝露量はそれぞれ 81.4 及び 52.5 人・年であった。

2.7.6.3.6.3.4.2 有害事象

日本人での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）並びに追跡調査期間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表 2.7.6.3.6-19、表 2.7.6.3.6-21 及び表 2.7.6.3.6-23 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 71.0%（66/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 86.0%（80/93 例）、ADA 投与群 82.5%（52/63 例）であった。すべての投与群で最も多く見られた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった。投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 46.2%（43/93 例）、ADA 投与群 42.9%（27/63 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 94.6%（88/93 例）、ADA 投与群 93.7%（59/63 例）であった。最も多く見られた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 62.4%（58/93 例）、ADA 投与群 55.6%（35/63 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、baricitinib 4 mg 投与群での発現例数はいずれの有害事象も 1 例のみであった。

2.7.6.3.6.3.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、ICH の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づき治験薬投与中止に至った有害事象（ICH の基準に基づかない）も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

日本人での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-25 及び表 2.7.6.3.6-27 に示す。これらの表には ICH の基準に基づく重篤な有害事象及び治験実施計画書に基づく重篤な有害事象を含める。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.6-30 に示す。

日本人に死亡例はいなかった。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 3.2%（3/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 3.2%（3/93 例）、ADA 投与群 1.6%（1/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 5.4%（5/93 例）、ADA 投与群 4.8%（3/63 例）であった。追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はなかった。試験期間中、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ投与群の腎盂腎炎（2 件）、肺炎、卵巣癌及び腸炎が各 1 例 baricitinib 4 mg 投与群の帯状疱疹、好中球減少症及び間質性肺疾患が各 1 例、ADA 投与群の腸炎 1 例であった。

2.7.6.3.6.3.4.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.6.3.4.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

日本人での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-34 及び表 2.7.6.3.6-36 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 4.3%（4/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 6.5%（6/93 例）、ADA 投与群 3.2%（2/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 9.7%（9/93 例）、ADA 投与群 7.9%（5/63 例）であった。

2.7.6.3.6.3.4.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

日本人での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.6-39 及び表 2.7.6.3.6-41 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 15.1%（14/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 8.6%（8/93 例）、ADA 投与群 14.3%（9/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 19.4%（18/93 例）、ADA 投与群 19.0%（12/63 例）であった。

2.7.6.3.6.3.4.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.6.3.4.5.1 感染症（日和見感染含む）

日本人での投与 24 及び 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合の要約を表 2.7.6.3.6-43 及び表 2.7.6.3.6-45 に示す。

投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、プラセボ投与群 34.4%（32/93 例）、baricitinib 4 mg 投与群 47.3%（44/93 例）、ADA 投与群 38.1%（24/63 例）であった。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群 59.1%（55/93 例）、ADA 投与群 55.6%（35/63 例）であった。

帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、baricitinib 4 mg 投与群 4.3%（4/93 例）、ADA 投与群 1.6%（1/63 例）に発現し、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、baricitinib 4 mg 投与群 5.4%（5/93 例）、ADA 投与群 3.2%（2/63 例）に発現した。

試験期間中、日和見感染の可能性（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組み合わせの 2 種類の方法で特定）は、プラセボ→baricitinib 4 mg 投与群 1 例（食道カンジダ症）に発現した。

2.7.6.3.6.3.4.5.2 心血管イベント

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象は、ADA 投与群 1 例（心筋梗塞）に発現した。

2.7.6.3.6.3.4.5.3 悪性腫瘍

試験期間中、悪性腫瘍（SMQ の悪性腫瘍に該当する事象）は、プラセボ投与群の 1 例（卵巣癌）に発現した。

2.7.6.3.6.3.4.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）は発現しなかった。

2.7.6.3.6.3.4.5.5 うつ症状

QIDS-SR_{16} の総スコアは、投与 24 週時及び 52 週時のいずれも、すべての投与群でベースラインからの低下が認められた。

2.7.6.3.6.3.4.6 臨床検査値

2.7.6.3.6.3.4.6.1 生化学検査

全体集団と大きく異なる傾向、臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.6.3.4.6.2 血液学的検査

全体集団と大きく異なる傾向、臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.6.3.4.6.3 免疫グロブリン

全体集団と大きく異なる傾向、臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.6.3.4.7 バイタルサイン

全体集団と大きく異なる傾向、臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.6.4 結論

本試験では、MTX 療法に対して効果が不十分であり、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした。Baricitinib 4 mg 1 日 1 回投与の対照薬は ADA 隔週投与及びプラセボとし、いずれの投与でも基礎治療として一定の投与量の MTX を投与した。ベースラインの疾患活動性は、試験対象集団の疾患活動性及び顕著な機能障害を反映していた。試験中止となった被験者は少なく、その割合は、baricitinib 4 mg 投与群で最も低かった。有効性の欠如のため試験を中止した被験者の割合はプラセボ投与群で高く、レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かった。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。試験を完了した被験者の多くは、長期継続投与試験である JADY 試験に参加することを選択した。

有効性に関する主要評価項目及び主な副次評価項目について、gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した結果、投与 12 週時の ACR20 改善率（NRI）は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。また、評価したすべての目的について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御する方法内で、baricitinib 4 mg 投与群の対照薬に対する優越性又は非劣性が示された。Gatekeeping 法を用いた多重性調整を行っていないが、RA の疾患活動性、寛解及び身体機能を評価するその他の多くの副次評価項目でも、プラセボ投与群及び ADA 投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群では統計学的に有意な改善が認められ、その改善効果は、投与早期から投与 52 週を通して持続した。急性期反応物質検査（CRP、ESR）を含む複合評価指標（DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、SDAI）と同様に、急性期反応物質検査を含まない臨床評価指標（CDAI）でも、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で改善が認められた。重要な点として、ADA 投与群の有効性が、過去に実施された ADA の臨床試験の結果、及び本試験の被験者数及び検出力の算出に用いた仮定と一致していたことが挙げられる。また、画像所見上の関節の構造的損傷の進行について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。連続及び分類変数の解析を通して、baricitinib 4 mg 投与群での頑健で一貫した効果が認められた。

朝のこわばりの持続時間及び重症度、最もひどい疲労、疲労、最も強い疼痛、生活の質及び仕事の生産性等のヘルスアウトカムについても、プラセボ投与群及び ADA 投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で、早期から改善が認められ、その後持続した。

安全性に関して、baricitinib を 52 週間投与したときの安全性プロファイルは許容範囲内であり、良好な忍容性が確認された。ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。特にプラセボ投与群と比べて ADA 投与群では、重篤な有害事象の発現割合が予想外に低かったが、器官別大分類又は基本語に明らかな傾向は認められなかった。ADA 投与群の結果は、過去の ADA のピボタル試験の結果と一致していなかった。ADA 投与群で認められた有効性は、想定される結果であったため、安全性は偶然の結果と考えられた。有害事象の発現割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群で高かった。Baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群では、非重篤の感染症及び臨床検査値異常に関連する有害事象（例、baricitinib 4 mg 投与群：クレアチンホスホキナーゼ及び脂質の異常、ADA 投与群：肝機能異常）が多く認められた。重症度が軽度又は中等度の非重篤な感染症の発現割合は、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で高かった。重要な点として、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群で重篤な感染症の発現割合に差が認められなかったことが挙げられる。帯状疱疹は、すべての投与群で認められ、アジア人で多く認められた。感染症が認められた baricitinib 4 mg 投与群の 1 例では、主な皮節及び隣接する皮節以外の箇所に播種が認められた。当該事象は合併症を併発することなく消失し、内臓障害、眼球障害又は神経麻痺は認められなかった。Baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群の少数例のアジア人被験者では、スクリーニング時に HBV 抗体が陽性であった被験者に対して必要な検査の結果、定量下限値を超えない範囲で、HBV DNA が一時的に検出された。この結果に対する臨床的な意味合いは明確でないと考えられた。試験期間中、ADA 投与群 1 例及びレスキュー治療によりプラセボ投与から baricitinib 4 mg 投与に変更となった 1 例で重篤な結核が認められた。Baricitinib 4 mg 投与群の 2 例に日和見感染の可能性と考えられる感染症が認められ、いずれも非重篤の食道カンジダ症であった。悪性腫瘍は、プラセボ投与群で 3 例（皮膚有棘細胞癌、乳癌及び卵巣癌が各 1 例）、baricitinib 4 mg 投与群ではレスキュー治療開始前までに 3 例（乳癌、肺扁平上皮癌第 3 期及び腎明細胞癌が各 1 例）に発現した。Baricitinib 4 mg 投与群の腎明細胞癌は投与 24 週時以降に認められた。また、レスキュー治療としての baricitinib 投与後、基底細胞癌が 1 例に発現した。外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象は、5 例に発現し、心血管イベントによる死亡が 1 例（baricitinib 4 mg 投与群）、非致死的な心筋梗塞が 2 例（baricitinib 4 mg 投与群及び ADA 投与群各 1 例）、心筋梗塞による死亡が 1 例（プラセボ投与群でレスキュー治療により baricirinib 投与）及び脳卒中が 1 例（プラセボ投与群でレスキュー治療により baricirinib 投与）であった。消化管穿孔を発現した被験者はいなかった。

臨床検査値について、第 II 相試験の結果と同様に、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で、わずかではあるが統計学的に有意なベースラインからの変化（平均値）が複数の項目で認められた。これらの結果の多くは、臨床的に重要とは考えにくかった。ADA 投与群の結果は、これらの結果に対して重要な背景情報となった。多くの臨床検査項目（例：ALT、好中球）では、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群で同様の変化が認められた。いくつかの臨床検査項目（例：クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、

脂質）では、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群で変化は同じ向きであったが、その変化量は baricitinib 4 mg 投与群で大きかった。その他の臨床検査項目（例：ヘモグロビン、血小板数、選択的なリンパ球サブセット）では、baricitinib 4 mg 投与群と ADA 投与群で変化の傾向が異なった。重要な点として、治験薬投与開始後に異常値となった被験者の割合について、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群で差が認められた項目は、全般的に異常値は低 Grade であり、有害事象と判定されず、一過性で、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかったことが挙げられる。臨床検査値異常で治験薬の投与中止となった被験者は少なかった。また、臨床検査値異常と発現する可能性がある有害事象の関連性も見られなかった。

以上、一定の投与量の MTX を基礎治療としているにもかかわらず、中等度から重度の活動性 RA 患者に、baricitinib を 1 日 1 回経口投与したとき、徴候及び症状、低疾患活動性及び寛解した被験者の割合、身体機能、ヘルスアウトカムについて、プラセボ及び ADA 投与と比べて、早期から安定した改善が認められた。画像所見上の関節の構造的損傷の進行について、プラセボ投与群と比べて baricitinib 4 mg 投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。様々な解析を通して、baricitinib 4 mg 投与群では頑健で一貫した効果が認められた。Baricitinib 4 mg 投与群の忍容性は良好であり、重篤な感染症などの臨床的に重要な安全性の結果は、baricitinib 4 mg 投与群とプラセボ投与群で類似していた。本試験の結果は、中等度から重度の活動性 RA 患者の治療として、baricitinib の使用を支持する結果であった。

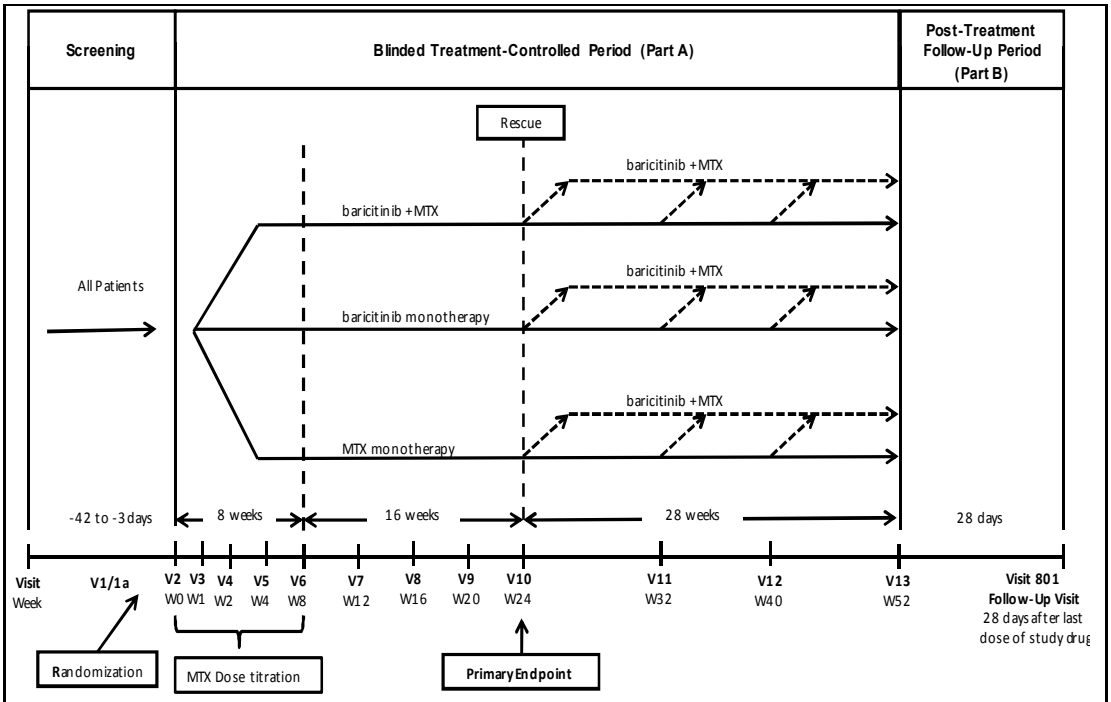
2.7.6.3.7 I4V-MC-JADZ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.7 項）

2.7.6.3.7.1 試験方法

項 目	内 容
標題	疾患修飾性抗リウマチ薬未治療（又はほとんど未治療）の中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検実薬対照第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	152 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）、46 施設（日本）
試験実施期間	2013 年 1 月 2 日～2015 年 8 月 26 日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： メトトレキサート（methotrexate：MTX）未治療又はほとんど未治療（MTXを週1回投与3週まで）、かつ他の従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（Conventional Disease-modifying antirheumatic drug：cDMARD）又は生物学的製剤の使用経験がない、中等度から重度の活動性関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者を対象として、投与24週時に米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）に基づき、baricitinib 4 mg単独投与のMTX単独投与に対する非劣性を検証する。 副次目的： 主な副次目的は以下のとおりであった。なお、主な副次目的は主要目的が達成された際に、gatekeeping法を用いて多重性を調整して評価する。 • 投与24週時のACR20改善率について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与とMTX単独投与を比較する • 投与24週時のACR20改善率について、baricitinib 4 mg単独投与とMTX単独投与を比較する • 健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index：HAQ-DI）のベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与とMTX単独投与を比較する • HAQ-DIのベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg単独投与とMTX単独投与を比較する • 28可動関節数及び高感度C反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）レベルを用いた疾患活動性スコア［Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count（DAS28）-hsCRP］のベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与とMTX単独投与を比較する • DAS28-hsCRPのベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg単独投与とMTX単独投与を比較する • 投与24週時にSimplified Disease Activity Index（SDAI）≤3.3を満たした患者の割合（SDAI寛解率）について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与とMTX単独投与を比較する • 投与24週時のSDAI寛解率について、baricitinib 4 mg単独投与とMTX単独投与を比較する

	• modified Total Sharp Score（mTSS）（van der Heijde法）に基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与とMTX単独投与を比較する • mTSSに基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与24週時までの変化について、baricitinib 4 mg単独投与とMTX単独投与を比較する その他の副次目的は以下のとおりであった。 • 以下の評価に基づき、baricitinib 4 mg単独投与又はbaricitinib 4 mg + MTX併用投与と、MTX単独投与との有効性を比較し、評価する - 投与12及び52週時のACR20改善率 - 投与12、24及び52週時のACR50改善率 - 投与12、24及び52週時のACR70改善率 - ACRコアセットの各項目のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化率 - HAQ-DIのベースラインから投与52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時に、HAQ-DIの改善度≥0.22及び≥0.3を満たした被験者の割合 - DAS28-hsCRPのベースラインから投与52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時に、DAS28-hsCRP≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-hsCRP低疾患活動性達成率及びDAS28-hsCRP寛解率） - 28可動関節数及び赤血球沈降速度（Erythrocyte sedimentation rate：ESR）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-ESR）のベースラインから投与52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にDAS28-ESR≤3.2及び<2.6を満たした被験者の割合（それぞれDAS28-ESR低疾患活動性達成率及びDAS28-ESR寛解率） - Clinical Disease Activity Index（CDAI）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 投与12、24及び52週時にCDAI≤2.8を満たした被験者の割合（CDAI寛解率） - SDAIのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 投与12及び52週時のSDAI寛解率 - 投与12、24及び52週時にDAS28に基づく欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）反応基準の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合 - 投与12、24及び52週時に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／EULARの寛解（Booleanに基づく定義）を満たした被験者の割合 - 投与12、24及び52週時のHybrid ACR（bounded）改善 - mTSSに基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与12及び52週時までの変化 - mTSSのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化が≤0であった被験者の割合 - 関節裂隙の狭小化スコア及び骨びらんスコアのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - 来院時に電子的患者報告アウトカム（electronic patient-reported outcome：ePRO）タブレットを用いて評価する朝の関節のこわばりの持続時間のベースラインから投与52週時ま

	での変化 - 来院時にePROタブレットを用いて評価する最もひどい疲労［点数評価スケール（Numeric Rating Scale：NRS）］のベースラインから投与52週時までの変化 - 来院時にePROタブレットを用いて評価する最も強い疼痛（NRS）のベースラインから投与52週時までの変化 - 慢性疾患治療の機能評価疲労スケール（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy： FACIT-fatigue）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - Medical Outcome Study 36-Item Short Form 健康調査票2版アキュート版（Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey Version 2 Acute：SF-36v2 Acute）の精神的健康度及び身体的健康度の各スケールのスコア及びサマリースコアのベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L）のベースラインから投与12、24及び52週時までの変化 • Baricitinibの薬物動態を評価し、被験者内及び被験者間のばらつきの程度を検討し、baricitinibの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因を特定する • 主要な有効性及び安全性評価項目について、Baricitinibの曝露−反応の時間的経過を評価し、これらの有効性又は安全性評価項目に対して影響を及ぼす可能性のある要因を特定する
試験デザイン	本試験は、外来患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験であった。本試験では、MTX 未治療（又はほとんど未治療）で、かつ他の cDMARD 又は生物学的製剤の使用経験がない中等度から重度の活動性 RA 患者において、52 週間の投与期間での徴候及び症状、身体機能、寛解及び関節の構造的損傷の進行に対する有効性を、baricitinib 単独投与又は baricitinib + MTX 併用投与と MTX 単独投与を比較した。 本試験は 3 つのパートから構成された。 • スクリーニング期間：Visit 2（投与 0 週時）の 3～42 日前 • Part A：投与 0～52 週時の二重盲検実薬対照期間 • Part B：追跡調査期間 3 つの投与群（baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群、baricitinib 4 mg 単独投与群又は MTX 単独投与群）のいずれかに被験者を 4:3:4 の比率で無作為化した。 投与 52 週時の来院後、適格例は継続投与試験（I4V-MC-JADY 試験）又は本試験の追跡調査期間（Part B）に移行した。 試験デザインを図 2.7.6.3.7-1 に示す。



略語：MTX=メトトレキサート、V=来院、W=週。斜めの破線矢印はオプションとしてレスキュー治療を行うことを示している。

図 2.7.6.3.7-1. 試験デザイン（JADZ 試験）

（JADZ Protocol Figure JADZ.1）

被験者数	計画：MTX 単独投与群 200 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 150 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 200 例 割付：MTX 単独投与群 213 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 160 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 215 例 投与（1 回以上）：MTX 単独投与群 210 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 159 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 215 例 完了（投与 24 週時）：MTX 単独投与群 182 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 145 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 192 例 完了（投与 52 週時）：MTX 単独投与群 161 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 136 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 173 例
選択基準（参加基準）	次の基準をすべて満たすと思われる患者に対し、文書同意を取得する。 ［1］18 歳以上の患者 ［2］RA の分類に関する ACR/EULAR 2010 基準（Aletaha et al. 2010）に従い成人発症型の RA と診断された患者 ［3］リウマチ因子及び／又は抗環状シトルリン化ペプチド（抗-CCP）抗体検査で陽性であることが記録されている患者 ［4］圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA を有する患者 a. 侵襲の大きい外科治療がなされた関節は、参加基準又は登録基準において圧痛関節数及び腫脹関節数には含めることができない。 ［5］直近のデータ（入手可能であれば）において、C 反応性タンパク（CRP 又は hsCRP）が基準値上限の 1.2 倍以上の患者 ［6］MTX 未治療又はほとんど未治療である患者 a. 3 週間までの MTX 治療（週 1 回投与）を受けていた場合も、

	本試験への参加に適格である。 ［7］同意文書を読んで理解することができ、同意文書に署名することができる患者
除外基準（参加基準）	次の基準のいずれかに該当する又は該当すると予想される患者は、本試験への参加から除外する。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.7 項を参照する。 ［8］MTX 以外の cDMARD（金製剤、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、その他の免疫抑制剤など）を投与されたことがある患者 ［9］プレドニゾン 10 mg／日（又はこれと同等量）を超える用量のコルチコステロイドを現在投与されている、もしくは試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に一定でない用量のコルチコステロイドを投与されている患者 ［10］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）の投与を開始した（RA の徴候及び症状の治療を目的として NSAID を使用している場合）、もしくは一定でない用量の NSAID を投与されている患者 ［11］試験への参加前 2 週間に新規の理学療法を開始した患者 ［12］何らかの生物学的製剤［腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）、インターロイキン-1、インターロイキン-6 もしくは T 細胞又は B 細胞を標的とする治療薬など］を投与されたことがある患者 ［13］インターフェロン療法（Roferon-A、イントロン A、Rebetron、Alferon-N、Peg-Intron、アボネックス、Betaseron、Infergen、Actimmune、ペガシスなど）を試験への参加前 4 週間以内に受けた又は試験期間中にインターフェロン療法を要することが予想される患者 ［14］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、コルチコステロイドの筋肉内投与又は静脈内（IV）投与を受けた、もしくは試験期間中にコルチコステロイドの非経口投与を要することが予想される患者 ［15］試験への参加前 2 週間以内又は無作為化予定日前 6 週間以内に、3 ヵ所以上の関節にコルチコステロイド又はヒアルロン酸を関節内投与された患者 ［16］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有すると治験担当医師が判断する患者 ［17］RA 以外の全身性炎症疾患（若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、活動性血管炎又は痛風など）であると診断された患者 ［18］フェルティ症候群と診断されている患者 ［19］治験担当医師が治験依頼者と協議した結果、患者に対し許容できないリスクが生じると判断する大手術を試験への参加前 8 週間以内に受けた又は試験期間中に予定されている患者 ［20］試験への参加前 12 週間以内に次のいずれかを発症した患者：心筋梗塞、不安定虚血性心疾患、脳卒中又はニューヨーク心臓協会心機能分類（NYHA 心機能分類）ステージ IV の心不全 ［21］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、胃腸、内分泌、血液、神経学又は精神医学的疾患の既往がある、もしくは合併している患者 ［22］寝たきり又は常時車いすを使用するなど、自己管理がほとんど又は全くできない患者

	［23］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法と直近の血清クレアチニンから推定される推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 40 mL/分/1.73 m^2 未満の患者 ［24］直近の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超えるもしくは、直近の総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の慢性肝疾患の既往がある又は合併している患者 ［25］リンパ球増殖疾患の既往、リンパ節症又は脾腫などのリンパ球増殖性疾患もしくはリンパ球増殖疾患の可能性を示唆する徴候、又は症状を有する患者。活動性の原発性又は再発性悪性疾患を合併している患者。もしくは臨床的に重大な悪性腫瘍が寛解して 5 年未満の患者 ［26］無作為化予定日前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチンを接種する予定又はその必要性がある患者（帯状疱疹ワクチンは除く） ［27］現在又は直近（試験への参加前 30 日未満）に臨床的に重篤なウイルス、細菌、真菌又は寄生虫感染症を発現した患者 ［28］試験への参加前 12 週間以内に症候性の帯状疱疹が見られた患者 ［29］播種性／複発性帯状疱疹（多皮節に波及、眼部帯状疱疹、中枢神経系に波及、又は帯状疱疹後神経痛など）の既往がある患者 ［30］免疫低下状態にあり、治験担当医師が試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 ［31］活動性の B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus： HBV）、C 肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）感染の既往があるもしくは合併している患者 ［32］活動性結核である家族と接触し、かつ結核に対する適切な予防措置を受けた記録がない患者 ［33］現在又は過去に活動性結核を罹患し、かつ適切な治療を受けた記録がない患者 ［34］試験への参加時点で妊娠中又は授乳中である患者 ［35］妊娠可能な女性で、試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、又は当該国の MTX のラベルに規定されている一定期間のいずれか長い方の期間、性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を使用することに同意しない患者 ［36］試験への登録期間中、及び治験薬の最終投与後 28 日間以上又は当該国の MTX のラベルに規定されている一定期間のいずれか長い方の期間、妊娠可能な女性パートナーとの性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を用いることに同意しない男性患者 ［37］試験への参加前 30 日以内に 500 mL を超える献血をした患者、又は試験期間中に献血の予定がある患者 ［38］試験への参加前 2 年以内に、慢性アルコール中毒、静注薬物乱用又はその他の不法薬物乱用の既往がある患者 ［39］本試験又は Baricitinib を用いる他の試験に割り付けされたことのある患者 ［40］試験期間を通して試験への協力ができない及び／又は試験の手順に従うことができない患者 ［41］経口ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害薬を以前に投与された患者 ［42］治験実施医療機関の担当者及び／又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹とする。

	［43］治験依頼者又は Incyte 社の社員 ［44］未承認薬剤又は医療機器の適応外使用の臨床試験に現在参加している又は本試験への参加前 30 日以内に中止した患者。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された臨床研究に参加している患者
選択基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に適格（無作為化に適格）となるのは、無作為化時点で、前述したすべての選択基準（参加基準）を満たし、かつ次の選択基準を満たす場合のみである。 ［45］Visit 1 及び Visit 2 の無作為化時点で、圧痛関節数が 6/68 以上、腫脹関節数が 6/66 以上と定義される、中等度から重度の活動性を有する RA 患者 ［46］集中測定機関が測定した Visit 1 の臨床検査の結果において、hsCRP が基準値上限の 1.2 倍以上である患者 初回測定結果から 2 週間以内に 1 回のみ hsCRP の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［47］スクリーニング時の臨床検査でリウマチ因子又は抗 CCP 抗体陽性の患者
除外基準（登録基準）	試験に参加した患者が試験への登録に不適格（無作為化に不適格）となり試験を中止するのは、次の基準のいずれかを満たす場合である。なお、日本人特有の基準については、第 5.3.5.1.7 項を参照する。 ［48］甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating hormone：TSH）などのスクリーニング検査値が試験集団又は実施医療機関の基準範囲を外れており、治験担当医師が、試験への参加にあたり許容できないリスクがあると判断する患者 初回測定結果から 2 週間以内を目安に 1 回のみ TSH の再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［49］スクリーニング検査で下記に示すいずれかの臨床検査異常が見られる患者 ・ AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える ・ 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上 ・ ヘモグロビン 10.0 g/dL（100.0 g/L）未満 ・ 総白血球数 2500/μL 未満 ・ 好中球減少症（好中球絶対数 1200/μL 未満） ・ リンパ球減少症（リンパ球数 750/μL 未満） ・ 血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満） ・ eGFR 40 mL/分/1.73 m^2 未満 上述の臨床検査値異常のいずれかが見られた場合、初回測定結果から 2 週間以内を目安に一度再測定ができる。また、再測定値が適格性の基準を満たす場合は登録に適格と判断できる。 ［50］スクリーニング時の心電図で異常が見られ、治験担当医師又は治験依頼者が、臨床的に重大であり試験への参加にあたり許容できないリスクを示していると判断する患者（例えば Fridericia の補正式による QT 間隔が、500 msec を超える場合） ［51］試験登録時点で症候性単純ヘルペス感染が見られる患者 ［52］スクリーニング時において、精製ツベルクリン（purified protein derivative：PPD）検査陽性（ワクチン接種歴の有無にかかわらず、投与約 2 及び 3 日後の間に硬結が 5 mm 以上）、既往歴、臨床症状及び胸部 X 線検査異常などの活動性結核を発症した患者 ［53］潜在性結核（スクリーニング時点において、診療記録に PPD

<table>
<tr><td></td><td>陽性との記載があるが、活動性結核に一致する臨床症状はなく、胸部 X 線検査も異常所見がない場合）が認められた患者（無作為化の 4 週間以上前に適切な治療を開始し、しかもその後試験期間中に残りの治療を完了することに同意する場合を除く）
［54］HBV 検査で陽性の患者
［55］HCV を有する（抗 C 型肝炎抗体陽性で HCV の存在が確認された）患者
［56］HIV 感染及び／又は HIV 抗体陽性のエビデンスがある患者
［57］40 歳以上 60 歳未満で、12 ヵ月間以上月経が見られないが、卵胞刺激ホルモン（Follicle-stimulating Hormone：FSH）値が 40 mIU/mL 未満の女性。試験参加期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間以上又は当該国の MTX のラベルに規定されている一定期間のいずれか長い方の期間、有効性の高い避妊法を性交時に 2 種類用いることに同意しない患者。ただし先天的又は外科手術による不妊状態（子宮摘出、両側卵巣摘除又は卵管結紮術を受けた）の患者を除く。
［58］～［60］この基準は、治験実施計画書　補遺　JADZ(1)に参加した患者にのみ適用される。
［61］［62］この基準は、日本の医療機関において治験実施計画書補遺の試験に参加した患者にのみ適用される。
［63］baricitinib、MTX 又はこれら薬剤の成分や添加物に対する、過敏性が知られている患者</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>各投与群での、用量及び投与方法は以下のとおりであった。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>Part A の用量</th><th>レスキュー治療後の用量</th></tr>
<tr><td>Baricitinib + MTX</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠[a]を 1 日 1 回経口投与
• MTX[b] カプセルを週 1 回経口投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠[a]を 1 日 1 回経口投与
• MTX[b] カプセルを週 1 回経口投与</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 単独投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠[a]を 1 日 1 回経口投与
• MTX プラセボカプセルを週 1 回経口投与</td><td>• Baricitinib 4 mg 錠[a]を 1 日 1 回経口投与
• MTX[b] カプセルを週 1 回経口投与</td></tr>
<tr><td>MTX 単独投与</td><td>• MTX[b] カプセルを週 1 回経口投与
• Baricitinib プラセボ錠を 1 日 1 回経口投与</td><td>• MTX[b] カプセルを週 1 回経口投与
• Baricitinib 4 mg 錠[a]を 1 日 1 回経口投与</td></tr>
</table>
略語：MTX=メトトレキサート
[a] eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義される腎機能障害を有する被験者に対しては、Baricitinib 2 mg を 1 日 1 回投与とした。
[b] MTX の投与は 10 mg/週で開始し、4 週ごとに 5 mg 増量して最高 20 mg/週とした（2 回目の 4 週間には 15 mg/週、投与 8～52 週には 20 mg/週）。低用量 MTX を投与すべきことが臨床的に示唆された場合は、7.5 mg/週で開始し、4 週ごとに 2.5 mg 増量して最高 12.5 mg/週とした。
なお、日本において登録された被験者には、低用量（7.5 mg/週で開始し、最大 12.5 mg /週まで増量する）の MTX を投与し、高用量（10 mg/週で開始し、最大 20 mg/週まで増量する）は投与しない。

疾患の重症度を考慮し、ノンレスポンダーと判定された被験者に対し、投与 24 週時からレスキュー治療の開始を可能とした。ノンレスポンダーの定義は、圧痛関節数及び腫脹関節数がベースラインと比べて 20%以上改善しなかった場合とした。すべての被験者は、レス</td></tr>
</table>

	キュー治療として、盲検下で baricitinib + MTX 併用投与を受けることとした。 被験者にレスキュー治療を実施後、治験担当医師の判断により、NSAIDs、コルチコステロイド及び／又は鎮痛薬を増量又は新たに追加することを可能とした。 レスキュー治療を開始してから少なくとも 4 週間以上経過後に（MTX によるレスキュー治療を開始した場合は、約 8 週間で漸増され、その効果は 4 週間以内に認められないことを考慮する）、徴候及び症状が改善しなかった場合は試験を中止することとした。レスキュー治療は 1 度のみとした。
投与期間	52 週間
評価項目	＜有効性＞ • ACR20、ACR50 及び ACR70 改善基準 • HAQ-DI • ACR コアセットの各項目［圧痛関節数（68 関節）、腫脹関節数（66 関節）、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、hsCRP、HAQ-DI］ • Hybrid ACR（bounded）改善 • EULAR 反応基準 • ACR/EULAR 寛解基準 <u>疾患活動性スコア</u> • DAS28-hsCRP 及び DAS28-ESR • SDAI • CDAI <u>関節の構造的損傷の評価</u> • mTSS（関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアを含む） <u>ヘルスアウトカム</u> • 朝の関節のこわばりの持続時間 • 朝のこわばりの重症度（NRS） • 最もひどい疲労（NRS） • 最も強い疼痛（NRS） • FACIT-fatigue • SF-36v2 Acute • EQ-5D-5L ＜薬物動態／薬力学＞ Baricitinib投与後の血漿中濃度推移を評価するため、規定日にすべての被験者から血液検体を採取した。RA疾患活動性の薬理学マーカー又はbaricitinibの作用機序の探索的評価のための血清、血漿、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）の保管用検体を採取した。 ＜安全性＞ • 有害事象 • 重篤な有害事象 • 予期せぬ重篤な副作用の可能性 • 注目すべき有害事象 • 併用薬 • 医師の診察

	• バイタルサイン（血圧及び脈拍数） • 心電図 • 胸部X線及び結核検査 • 臨床検査［血液学的検査、生化学検査、尿検査、脂質プロファイル、eGFR、血清鉄検査、hsCRP及びESR］ • 自己記入式簡易抑うつ症状尺度16項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：$QIDS\text{-}SR_{16}$） 注目すべき有害事象又は臨床検査結果は以下のとおりとした。 • 重度の感染又は日和見感染 • 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の骨髄抑制の可能性 • 血小板増加症 • ALT/AST増加（基準値上限の3倍を超える）又は総ビリルビン増加（基準値上限の2倍を超える） これらの事象については、貧血及び血小板増加症を除き、治験薬の中断基準と同じ基準とした。貧血は治験薬中止基準と同じ基準とし、血小板増加症は、総血小板数600,000/μL超と定義した。
解析方法	統計解析手法： 本試験では、p値は端数処理を行い、小数第3位まで表示した。例として、p値が0.049を超え0.05以下の場合は、0.050と示した。この端数処理により、処理前のp値は、常に表示されているp値以下であることが保証される。つまり、p値が0.001と示されている場合は、p値は0.001以下を意味する。同様に1.000と表示されている場合は、0.999を超え1以下を意味する。 ＜解析対象集団＞ 有効性及びヘルスアウトカムに関する解析は、特に規定のない限り、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象とした。 mITT 解析対象集団は、治験薬が少なくとも 1 回投与された、すべての割り付けされた被験者とした。mTSS（van der Heijde 法）に基づく関節の構造的損傷の解析は、mITT 解析対象集団のうちベースライン及び投与後の観測値を有する被験者を対象として実施した。主要及び主な副次解析は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）を用いて繰り返して実施した。PPS は、mITT 解析対象集団のうち、服薬を遵守し、重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、その実施医療機関で規制当局への報告を必要とするような GCP 上の重大な問題を認めない被験者とした。 安全性解析は、治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験薬投与後の初回来院時に追跡不能のため試験中止となっていない、すべての割り付けられた被験者と定義される安全性解析対象集団を対象に実施した。 ＜欠測値の補完＞ 有効性及びヘルスアウトカムの補完方法： <u>ノンレスポンダーの補完（Nonresponder imputation：NRI）</u> ACR20/50/70 などの二値変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止した全被験者を中止時点以降、その時期と理由を問わず、ノンレスポンダーとして定義した。投与 24 週以降にレスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始以降ノンレスポンダーとして解析した。無作為化され、ベースライン以降の来院日にデータが得られなかった被験者も、NRI 解析ではその来院日についてノンレスポ

	ンダーとして定義した。NRI 適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、ノンレスポンダーとして補完した。 Modified baseline observation carried forward（mBOCF）法 主な副次評価項目の連続変数の解析には、特に記載のない限り、mBOCF 法を用いた。有害事象（死亡を含む）のために試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。有害事象以外のために試験を中止した被験者については、ベースライン以降かつ中止前直近の欠測でない観測値で、その後の評価時点を補完した。投与 24 週時以降レスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時または開始前の最終観測値で、以降の時点の欠測値を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す 0 とした。mBOCF 適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 Modified last observation carried forward（mLOCF）法 安全性解析を含むすべての評価項目の連続変数の解析では、特に記載のない限り、mLOCF 法により欠測値を補完した。投与 24 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者については、その後の評価時点にレスキュー治療開始時または開始前の最終観測値を補完した。試験又は治験薬投与を中止した他の全被験者は、その理由を問わず、投与後の中止前最終観測値で以降の時点を補完した。欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。mLOCF 法による欠測値の補完後、投与前及び投与後の観測値が揃っている被験者のデータを解析に含めた。mLOCF 法は、主な副次評価項目に関する mBOCF 法への感度分析法として用いた。 Baseline observation carried forward（BOCF）法 各国の規制当局の要求を満たすための感度分析として、投与24週時の主な副次評価項目の連続変数の解析に、BOCF法を用いた。試験又は治験薬投与を中止した被験者については、ベースラインの観測値で、その後の評価時点を補完した。ベースラインが欠測している又は前述した補完後にベースラインからの変化がなかった被験者については、ベースラインからの変化は、改善なしを示す0とした。BOCF適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、投与後かつ欠測前の最終観測値を用いた。 mTSS の補完方法： 直線外挿（linear extrapolation：LE）法（主要な方法） 関節の構造的損傷の進行［mTSS（van der Heijde 法）］の解析には、解析実施時点（投与 24 及び 52 週時での解析を含む）での欠測値の補完に LE 法を用いた。試験を中止した被験者、又は何らかの理由により X 線画像データが得られていない被験者は、中止又は X 線画像データが欠測となった時点の直近の X 線画像データ、及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。投与 24 週時以降のいずれかの時点でレスキュー治療を開始した被験者については、レスキュー治療開始時点の直近の X 線画像データ、及びベースラインデータを用いて時間について補正し、欠測値を補完した。投与後の欠測値は、被験者が当該時点で同じ投与を受けていれ

	ば、ベースライン観測値及び投与後観測値が利用できる場合にのみ補完した。 Last observation carried forward（LOCF）法（感度分析） mTSS、骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアの解析にはLOCF法も用いた。割り付けられた投与群に従ってデータを解析した。試験中止又は判読できないX線画像のため、データが欠測となった被験者について、LOCF法を用いて欠測値を補完した。 NRI法（その他の方法） 試験を中止又はレスキュー治療を受けたすべての被験者は、二値変数の評価項目について、NRI解析では中止又はレスキュー治療開始日以降、ノンレスポンダーとして定義した。治験薬投与開始以降に、利用可能なデータがない被験者は、いずれの評価時点もNRI解析ではノンレスポンダーとして定義した。NRI適用後、欠測でない観測値又は補完された値がない投与後の時点については、ノンレスポンダーとして補完した。 ＜有効性及びヘルスアウトカム＞ 多重性の調整： 本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、多重検定手順を用いた。この多重検定手順により、片側有意水準0.025でファミリーワイズの第一種の過誤率を強力に制御することが可能であった。 H_{M0}：投与24週時のACR20改善率について、MTX単独投与群に対するbaricitinib 4 mg単独投与群の非劣性 H_{M1}：投与24週時のACR20改善率について、MTX単独投与群に対するbaricitinib 4 mg単独投与群の優越性 H_{M2}：投与24週時でのDAS28-hsCRPのベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg単独投与群とMTX単独投与群の比較 H_{M3}：投与24週時でのHAQ-DIのベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg単独投与群とMTX単独投与群の比較 H_{M4}：投与24週時でのmTSSのベースラインからの平均変化について、baricitinib 4 mg単独投与群とMTX単独投与群の比較 H_{M5}：投与24週時のSDAI寛解率について、baricitinib 4 mg単独投与群とMTX単独投与群の比較 H_{C1}：投与24週時のACR20改善率について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与群とMTX単独投与群の比較 H_{C2}：投与24週時でのDAS28-hsCRPの平均変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与群とMTX単独投与群の比較 H_{C3}：投与24週時でのHAQ-DIの平均変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与群とMTX単独投与群の比較 H_{C4}：投与24週時でのmTSSの平均変化について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与群とMTX単独投与群の比較 H_{C5}：投与24週時のSDAI寛解率について、baricitinib 4 mg + MTX併用投与群とMTX単独投与群の比較 逐次検定手順を図2.7.6.3.7-2に示す。

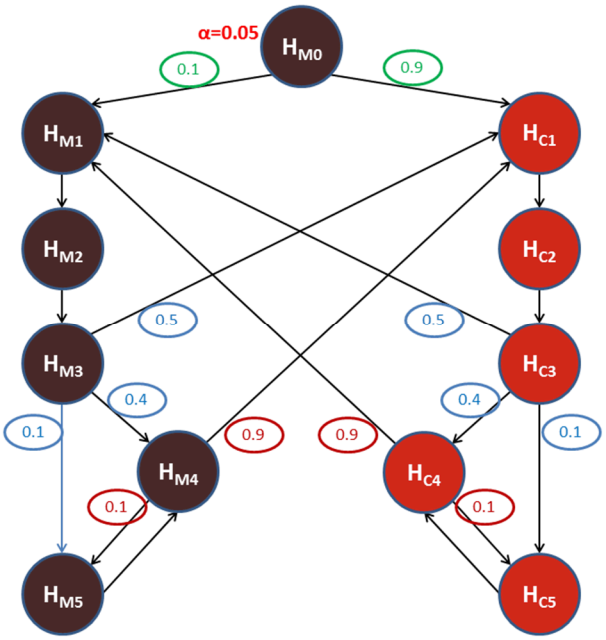


図 2.7.6.3.7-2. Gatekeeping 法の逐次検定手順（JADZ 試験）

（JADZ CSR Figure JADZ.9.2.）

主解析：

- 投与、地域、及びベースライン時点の骨びらんの状態（あり／なし）をモデルに含むロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与の投与 24 週時の ACR20 改善率を比較した。投与群間差の 95%信頼区間を、連続修正を考慮しない Newcombe-Wilson の方法により算出した。95%信頼区間の下限が−12%を超えるとき、治験依頼者は ACR20 改善率に関して、baricitinib 4 mg 単独投与が MTX 単独投与に対し非劣性であると結論付けることとした。欠測値の補完には NRI 法を使用した。

主な副次解析：

- 投与、地域、及びベースライン時点の骨びらんの状態（あり／なし）をモデルに含むロジスティック回帰モデルを用いて、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与の投与 24 週時の ACR20 改善率を比較した。欠測値の補完には NRI 法を使用した。
- 投与、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、及びベースラインスコアを含む共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）モデルを用いて、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与のベースラインから投与 24 週時までの HAQ-DI の変化を比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を用いた。
- 投与、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与のベースラインから投与 24 週時までの DAS28-hsCRP の変化を比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を用いた。
- 投与、地域、及びベースライン時点の骨びらんの状態（あり／なし）を含むロジスティック回帰モデルを用いて、投与 24 週時における ACR20 改善率を baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独

	投与で比較した。欠測値の補完には NRI 法を使用した。 • 投与、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、ベースラインから投与 24 週時までの HAQ-DI の変化を、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与で比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を使用した。 • 投与、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、ベースラインから投与 24 週時までの DAS28-hsCRP の変化を、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与で比較した。欠測値の補完には mBOCF 法を使用した。 • 投与、地域、ベースライン時点の骨びらんの状態、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与のベースラインから投与 24 週時までの mTSS の変化を比較した。欠測値の補完には、LE 法を使用した。この ANCOVA 法のノンパラメトリックな感度分析として、並べ替え検定法を用いた。 • 投与、地域、骨びらんスコア、及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与のベースラインから投与 24 週時までの mTSS の変化を比較した。欠測値の補完には、LE 法を使用した。この ANCOVA 法のノンパラメトリックな感度分析として、並べ替え検定法を用いた。 • 投与、地域、骨びらんの状態（あり／なし）を含むロジスティック回帰モデルを用いて、投与 24 週時の SDAI 寛解率における baricitinib 4 mg + MTX 併用投与と MTX 単独投与の差を比較した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。 • 投与、地域、骨びらんの状態（あり／なし）を含むロジスティック回帰モデルを用いて、投与 24 週時の SDAI 寛解率における baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与の差を比較した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。 ＜安全性＞ すべての安全性データは投与群ごとに記述的方法で要約し、安全性対象集団を対象に解析した。有害事象は、治験薬の初回投与後に生じた又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の発現件数、被験者数及び被験者の割合を、投与群ごとに ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。さらに有害事象を、投与群ごとに、治験薬との因果関係及び重症度別に要約した。関連ありと判断された有害事象は、電子症例報告書で治験担当医師により「治験薬との因果関係あり」に「はい」と記載されている有害事象と定義した。治験薬投与中止に至った重篤な有害事象及び有害事象も、投与群ごとに集計した。有害事象は、投与開始後から投与 24 週時まで、投与開始後から投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、投与開始後から投与 52 週時まで（レスキュー治療後を含む）及び追跡調査に分けて集計された。「レスキュー治療開始まで」の有害事象は、レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療開始まで、レスキュー治療を受けなかった被験者は投与 52 週時までを集計した。 投与群間の比較には、Fisher の直接確率計算を使用した。定量的な生化学検査値のベースラインからの変化を、投与及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて解析した。検査値異常の発現割

	合及び特に注意すべき有害事象の発現割合を含む分類変数を要約した。規定した評価項目のシフトテーブルを作成した。バイタルサイン、QIDS-SR_{16}、及び体重のベースラインからの変化を、投与及びベースラインスコアを含む ANCOVA モデルを用いて解析した。 ＜薬物動態／薬力学＞ 血漿中 baricitinib 濃度を用いて、NONMEM により母集団薬物動態解析を実施した。
被験者数の設定根拠	約 550 例（Baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 200 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 150 例、MTX 単独投与群 200 例）とすることで、baricitinib 4 mg 単独投与群と MTX 単独投与群における投与 24 週時の ACR20 改善率（それぞれ 60%、55%と仮定）の差を検出する、片側有意水準 0.025、非劣性マージン（Non-Inferiority Margin：NIM）12%の非劣性解析において、検出力は約 89%となる。また、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群と MTX 単独投与群における投与 24 週時の ACR20 改善率（それぞれ 68.5%と 55%と仮定）が、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群が MTX 単独投与群より優越であることを、両側有意水準 0.05 のカイ二乗検定を用いて検出する場合、検出力は約 79%～80%となる。 また、本試験の日本人被験者数は、厚生労働省医薬食品局審査管理課「国際共同治験に関する基本的考え方」（薬食審査第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）の被験者数設定の根拠に基づいて検討した。NIM を−12%、有意水準を片側 0.025 として、baricitinib 4 mg 単独投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が全体集団において示された場合に、全体集団における群間差 D_{all}、日本人集団における群間差 D_{japan} について、$D_{Japan}>0.5\times(NIM+D_{all})$ が成立する確率を計算した。目標日本人被験者数（各投与群 30 例）で上述の基準を満たす確率は 78%となる。

2.7.6.3.7.2 試験成績（全体）

2.7.6.3.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.7.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.7-3 及び表 2.7.6.3.7-1 に示す。

本試験では、1180 例がスクリーニングを実施し、適格性が確認された 588 例（MTX 単独投与群 213 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 160 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 215 例）が無作為に割り付けられ、治験薬投与前に試験を中止した 4 例（MTX 単独投与群 3 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 1 例）を除く 584 例に治験薬が投与された（MTX 単独投与群 210 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 159 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 215 例）。そのうち、24 週間の治験薬投与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 182 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 145 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 192 例であった。投与 24 週までの中止理由は、MTX 単独投与群では被験者の判断及び効果不十分（いずれも 10 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（6 例及び 14 例）が最も多かった。効果不十分のため、投与 24 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、MTX 単独投与群 26 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 7 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 6 例であった。52 週間の治験薬投与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 161 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 136 例、baricitinib

4 mg + MTX 併用投与群 173 例であった。投与 24 週時から投与 52 週時までの中止理由は、MTX 単独投与群では被験者の判断（8 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（それぞれ 4 例及び 10 例）が最も多かった。服薬不遵守の割合は低く、試験期間を通して投与群間で同程度であった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［MTX 単独投与群 155 例（73.8%）、baricitinib 4 mg 単独投与群 129 例（81.1%）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 167 例（77.7%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者はわずかであった［MTX 単独投与群 39 例（18.6%）、baricitinib 4 mg 単独投与群 18 例（11.3%）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 31 例（14.4%）］。

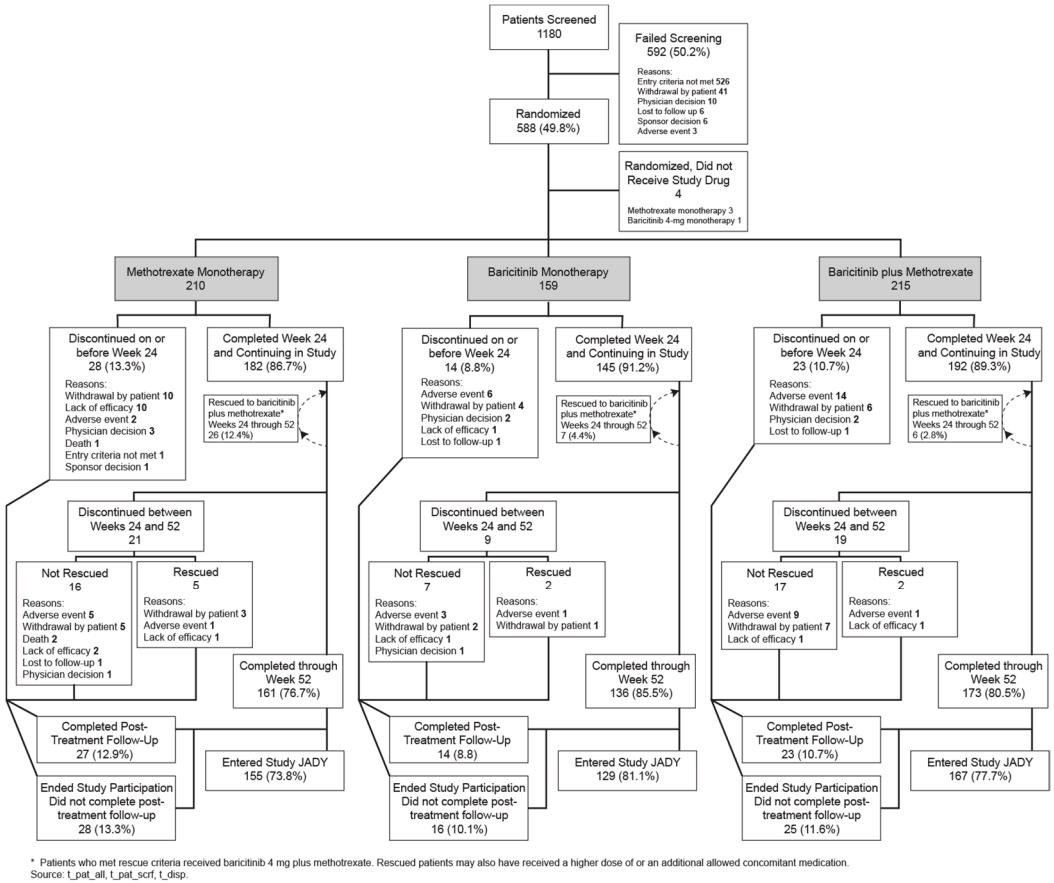


図 2.7.6.3.7-3. 被験者の内訳（全体）（JADZ 試験）

（JADZ CSR Figure JADZ.10.1.）

表 2.7.6.3.7-1. 被験者の内訳（mITT）（全体）（JADZ 試験）

	MTX (N=210) n (%)	BARI 4-mg (N=159) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=215) n (%)
Completed through Week 24 (a)	182 (86.7)	145 (91.2)	192 (89.3)
Discontinued study on or before Week 24 (a)	28 (13.3)	14 (8.8)	23 (10.7)
Reason for discontinuation from study (a)			
Adverse event	2 (1.0)	6 (3.8)	14 (6.5)
Death	1 (0.5)	0	0
Entry criteria not met	1 (0.5)	0	0
Lack of efficacy	10 (4.8)	1 (0.6)	0
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.5)
Physician decision	3 (1.4)	2 (1.3)	2 (0.9)
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	1 (0.5)	0	0
Withdrawal by patient	10 (4.8)	4 (2.5)	6 (2.8)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADZ

[redacted]20[redacted]
PDPM

	MTX (N=210) n (%)	BARI 4-mg (N=159) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=215) n (%)
Patients rescued Weeks 24 through 52 (a)	26 (12.4)	7 (4.4)	6 (2.8)
Patients not rescued Weeks 24 through 52 (a)	184 (87.6)	152 (95.6)	209 (97.2)
Completed through Week 52 (b)	140 (76.1)	131 (86.2)	169 (80.9)
Discontinued study on or before Week 52 (b)	44 (23.9)	21 (13.8)	40 (19.1)
Reason for discontinuation from study (b)			
Adverse event	7 (3.8)	9 (5.9)	23 (11.0)
Death	3 (1.6)	0	0
Entry criteria not met	1 (0.5)	0	0
Lack of efficacy	12 (6.5)	2 (1.3)	1 (0.5)
Lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.5)
Physician decision	4 (2.2)	3 (2.0)	2 (1.0)
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	1 (0.5)	0	0
Withdrawal by patient	15 (8.2)	6 (3.9)	13 (6.2)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 3 of 4
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

	MTX (Rescued) (N=26) n (%)	BARI 4-mg (Rescued) (N=7) n (%)	BARI 4-mg + MTX (Rescued) (N=6) n (%)
Patients rescued Weeks 24 through 52			
Completed through Week 52 (c)	21 (80.8)	5 (71.4)	4 (66.7)
Discontinued study on or before Week 52 (c)	5 (19.2)	2 (28.6)	2 (33.3)
Reason for discontinuation from study (c)			
Adverse event	1 (3.8)	1 (14.3)	1 (16.7)
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	1 (3.8)	0	1 (16.7)
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	3 (11.5)	1 (14.3)	0

Abbreviations: N = number of rescued patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 4 of 4
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

	MTX (N=210) n (%)	BARI 4-mg (N=159) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=215) n (%)
Patients discontinued study on or before Week 52 (a)			
Completed post-treatment follow-up visit	21 (10.0)	11 (6.9)	18 (8.4)
Did not complete post-treatment follow-up visit/safety follow-up completed (d)	9 (4.3)	0	8 (3.7)
Did not complete post-treatment follow-up visit	3 (1.4)	2 (1.3)	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason (f)	16 (7.6)	10 (6.3)	16 (7.4)
Patients who completed through Week 52 (a)			
Entered Study JADY	155 (73.8)	129 (81.1)	167 (77.7)
Did not enter Study JADY			
Completed post-treatment follow-up visit	6 (2.9)	3 (1.9)	5 (2.3)
Did not complete post-trt follow-up visit/safety follow-up completed (d)	0	2 (1.3)	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	2 (1.3)	1 (0.5)
Reason for not completing post-treatment follow-up visit (e)			
Adverse event	0	0	0
Caregiver decision	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to follow-up	1 (3.3)	0	0
Physician decision	1 (3.3)	1 (6.3)	0
Sponsor decision	1 (3.3)	0	0
Withdrawal by patient	0	1 (6.3)	0

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp.rtf

（JADZ CSR Table JADZ.10.1.）

2.7.6.3.7.2.1.2 解析対象集団

584 例（MTX 単独投与群 210 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 159 例、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 215 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 62 例を除く、522 例（MTX 単独投与群 186 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 145 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 191 例）が PPS となった。安全性評価対象例は、MTX 単独投与群 210 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 159 例及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 215 例であった。

2.7.6.3.7.2.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.7-2 及び表 2.7.6.3.7-3 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について、投与群間に大きな違いはなく、有効性結果を再評価するための共変量調整が必要となるような違いは認められなかった。また、RA の罹病期間（平均値）は、MTX 単独投与群 2.4 年、baricitinib 4 mg 単独投与群 3.0 年、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 2.5 年であった（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.2）。

表 2.7.6.3.7-2. 人口統計学的特性（mITT）（全体）（JADZ 試験）

	MTX (N= 210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	Total (N=584)
Age (yrs)				
N-obs	210	159	215	584
Mean	50.5	50.9	48.5	49.9
SD	13.4	13.0	13.5	13.4
Age Group, n (%)				
N-obs	210	159	215	584
<65	174 (82.9)	133 (83.6)	194 (90.2)	501 (85.8)
≥65	36 (17.1)	26 (16.4)	21 (9.8)	83 (14.2)
Gender, n (%)				
N-obs	210	159	215	584
Female	148 (70.5)	121 (76.1)	156 (72.6)	425 (72.8)
Male	62 (29.5)	38 (23.9)	59 (27.4)	159 (27.2)
Race, n (%)				
N-obs	210	159	215	584
American Indian or Alaska Native	11 (5.2)	10 (6.3)	20 (9.3)	41 (7.0)
Asian	60 (28.6)	44 (27.7)	61 (28.4)	165 (28.3)
Black or African American	10 (4.8)	5 (3.1)	10 (4.7)	25 (4.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	128 (61.0)	98 (61.6)	123 (57.2)	349 (59.8)
Multiple	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.5)	4 (0.7)
Weight (kg)				
N-obs	209	159	215	583
Mean	71.46	70.34	70.93	70.96
SD	19.89	19.66	17.85	19.07

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_dem.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem.rtf
（JADZ CSR Table JADZ.11.1.）

表 2.7.6.3.7-3. ベースラインの疾患特性（mITT）（全体）（JADZ 試験）

	MTX (N= 210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	Total (N=584)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	210	159	215	584
Mean	26.5	26.4	27.7	26.9
SD	14.8	14.1	14.5	14.5
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	210	159	215	584
Mean	16.4	16.1	16.3	16.3
SD	10.6	9.2	9.5	9.8
HAQ-DI				
N-obs	209	159	214	582
Mean	1.67	1.64	1.58	1.63
SD	0.66	0.73	0.66	0.68
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	206	157	213	576
Mean	66.7	68.1	66.4	67.0
SD	17.1	17.0	16.9	17.0
Patient’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	209	159	214	582
Mean	65.6	65.0	63.1	64.6
SD	23.8	22.1	23.6	23.3
Patient’s assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	209	159	214	582
Mean	65.2	64.1	62.6	64.0
SD	24.1	21.6	22.6	22.9
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	210	159	215	584
Mean	22.34	23.75	24.27	23.44
SD	21.78	26.24	29.42	25.98
DAS28-hsCRP				
N-obs	209	159	214	582
Mean	5.86	5.90	5.91	5.89
SD	1.00	0.98	0.93	0.97
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	209	159	214	582
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	47 (22.5)	31 (19.5)	40 (18.7)	118 (20.3)
>5.1	162 (77.5)	128 (80.5)	174 (81.3)	464 (79.7)
DAS28-ESR				
N-obs	208	159	214	581
Mean	6.60	6.57	6.59	6.59
SD	0.99	1.07	0.96	1.00
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	208	159	214	581
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	16 (7.7)	13 (8.2)	15 (7.0)	44 (7.6)
>5.1	192 (92.3)	146 (91.8)	199 (93.0)	537 (92.4)

	MTX (N= 210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	Total (N=584)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	209	159	215	583
Mean	54.3	50.8	49.4	51.5
SD	28.5	26.8	25.8	27.1
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	210	159	215	584
Mean	292.2	232.1	239.1	256.3
SD	587.2	261.5	326.2	426.5
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	210	159	215	584
Negative	7 (3.3)	4 (2.5)	11 (5.1)	22 (3.8)
Positive	203 (96.7)	155 (97.5)	204 (94.9)	562 (96.2)
ACPA (U/mL)				
N-obs	209	159	215	583
Mean	645.7	622.3	741.3	674.6
SD	813.7	987.7	1077.0	964.7
ACPA status, n (%)				
N-obs	209	159	215	583
Negative	14 (6.7)	13 (8.2)	20 (9.3)	47 (8.1)
Positive	193 (92.3)	142 (89.3)	192 (89.3)	527 (90.4)
Indeterminate	2 (1.0)	4 (2.5)	3 (1.4)	9 (1.5)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	209	159	215	583
RF negative/ACPA negative (a)	6 (2.9)	1 (0.6)	5 (2.3)	12 (2.1)
RF positive/ACPA negative (a)	10 (4.8)	16 (10.1)	18 (8.4)	44 (7.5)
RF negative/ACPA positive	1 (0.5)	3 (1.9)	6 (2.8)	10 (1.7)
RF positive/ACPA positive	192 (91.9)	139 (87.4)	186 (86.5)	517 (88.7)
Modified total sharp score				
N-obs	192	154	200	546
Mean	11.82	13.32	11.39	12.09
SD	22.19	27.03	20.11	22.93
Bone joint erosion score				
N-obs	192	154	200	546
Mean	7.89	8.72	7.45	7.96
SD	12.46	15.84	11.69	13.23
Joint space narrowing score				
N-obs	192	154	200	546
Mean	3.93	4.61	3.95	4.13
SD	10.36	11.94	9.57	10.54
Joint erosion status (yes/no), n (%)				
N-obs	209	159	215	583
Yes	138 (66.0)	105 (66.0)	137 (63.7)	380 (65.2)
No	71 (34.0)	54 (34.0)	78 (36.3)	203 (34.8)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_racc.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc.rtf
（JADZ CSR Table JADZ.11.3.）

2.7.6.3.7.2.3 有効性

本試験では、主要評価項目及び主な副次評価項目について、ファミリーワイズの第一種の過誤率を制御するため、gatekeeping 法を用いた。

その結果、H_{M4}（mTSS に基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与 24 週時までの変化に関する、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与の比較）以外のすべての主要評価項目及び主な副次評価項目についての帰無仮説が棄却された。H_{M4} では、投与 24 週時に mTSS のベースラインからの変化量（LE）について、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群の間に統計学的有意差が認められなかった。

表 2.7.6.3.7-4. 投与 24 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADZ 試験）

Endpoint Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX
ACR20 response rate, NRI, n (%)	130 (61.9)	122 (76.7)			
Difference in response rate				14.8	
95% CI (b)				(5.5, 24.1) (a)	
ACR20 response rate, NRI, n (%)	130 (61.9)	122 (76.7)	168 (78.1)		
Odds ratio				2.0	2.2
95% CI				(1.3, 3.2)	(1.4, 3.4)
P-value (c)				0.003 (a)	0.001 (a)
Change from baseline in DAS28-hsCRP, mBOCF					
N-obs	208	159	214		
LSM (SE)	-2.06 (0.100)	-2.75 (0.114)	-2.84 (0.099)		
LSM difference (SE)				-0.69 (0.148)	-0.78 (0.137)
95% CI				(-0.979, -0.397)	(-1.046, -0.507)
P-value (d)				0.001 (a)	0.001 (a)
Change from baseline in HAQ-DI, mBOCF					
N-obs	208	159	214		
LSM (SE)	-0.72 (0.043)	-1.00 (0.049)	-0.95 (0.043)		
LSM difference (SE)				-0.29 (0.064)	-0.23 (0.059)
95% CI				(-0.414, -0.162)	(-0.350, -0.117)
P-value (d)				0.001 (a)	0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.

(b) CI for response rate difference is obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is for noninferiority comparison.

(c) P-values and CIs are obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes, no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

(d) P-values and CIs are from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes or no)+treatment group.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_gated_wk24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk24.rtf

Primary and Gated Key Secondary Endpoints at Week 24 Page 2 of 2
Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

Endpoint Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX
Change from baseline in mTSS, LE					
N-obs	191	152	198		
LSM (SE)	0.61 (0.11)	0.39 (0.12)	0.29 (0.10)		
LSM difference (SE)				-0.22 (0.15)	-0.32 (0.14)
95% CI				(-0.52, 0.08)	(-0.60, -0.04)
P-value (d)				0.158	0.026 (a)
SDAI <=3.3 response rate, NRI, n (%)	22 (10.5)	35 (22.0)	49 (22.8)		
Odds ratio				2.5	2.6
95% CI				(1.4, 4.4)	(1.5, 4.5)
P-value (c)				0.003 (a)	0.001 (a)

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
(a) Statistically significant according to the gatekeeping strategy.
(b) CI for response rate difference is obtained from Newcombe-Wilson method without continuity correction, which is for noninferiority comparison.
(c) P-values and CIs are obtained from a logistic regression model=region+baseline joint erosion status (yes, no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.
(d) P-values and CIs are from an ANCOVA model=baseline+region+baseline joint erosion status (yes or no)+treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_gated_wk24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_gated_wk24.rtf

（JADZ CSR Table JADZ.11.16.）

2.7.6.3.7.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.7.2.3.1.1 ACR20 改善率（投与 24 週時）

投与 24 週時の ACR20 改善率（NRI）を表 2.7.6.3.7-4 に、投与 24 週時までの ACR20 改善率（NRI）の経時推移を図 2.7.6.3.7-4 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、投与 24 週時では、MTX 単独投与群 61.9%（130/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 76.7%（122/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 78.1%（168/215 例）であった。主要解析の結果、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群の群間差の 95%信頼区間の下限（5.5%）が−12%を超え、baricitinib 4 mg 単独投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が認められた。

また、副次解析の結果、投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.003）。MTX 単独投与群との統計学的有意差は、投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

さらに、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群を比較した結果、投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（p≤0.001）。MTX 単独投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 単独投与群と同様に投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.01）。

2.7.6.3.7.2.3.2 主な副次評価項目（投与 24 週時）

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.7-4 に示す。

HAQ-DI（mBOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。MTX 単独投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群共に、投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。MTX 単独投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群共に、投与 1 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.001）。

投与 24 週時（レスキュー治療開始前）における mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.7-5 に示す。

mTSS（LE）について、投与 24 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量は、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群の間に統計学的有意差は認められなかったものの、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に小さかった（p=0.026）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった

（それぞれ p=0.003 及び p≤0.001）。MTX 単独投与群との統計学的有意差は、baricitinib 4 mg 単独投与群では、投与 4、12、16 及び 24 週時に（いずれも p≤0.05）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、投与 4 週時から投与 24 週時まで認められた（いずれも p≤0.05）。

2.7.6.3.7.2.3.3 その他の副次評価項目

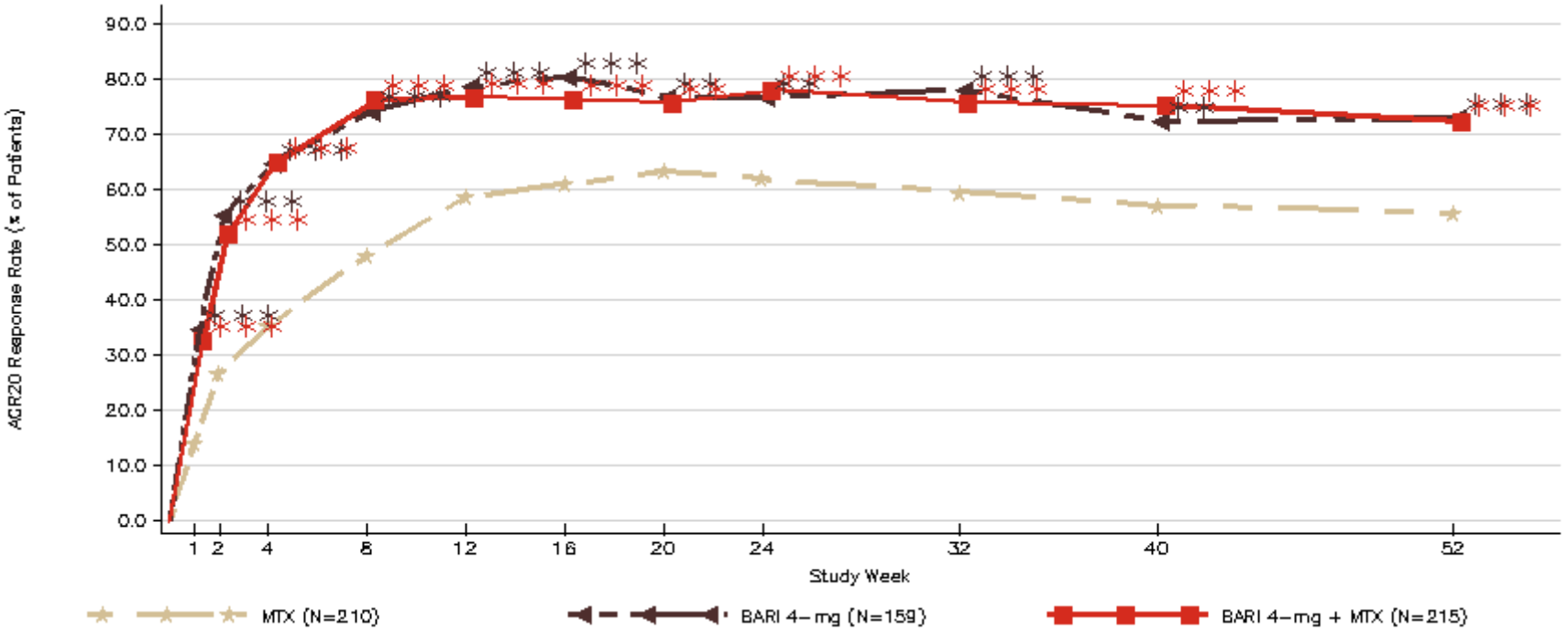
2.7.6.3.7.2.3.3.1 ACR20/50/70 改善率

ACR20/50/70 改善率の結果を表 2.7.6.3.7-7 に、投与 52 週時までの経時推移をそれぞれ図 2.7.6.3.7-4、図 2.7.6.3.7-5 及び図 2.7.6.3.7-6 に示す。

ACR20 改善率（NRI）について、投与 12 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

ACR50 改善率（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 及び 52 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001）。

ACR70 改善率（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

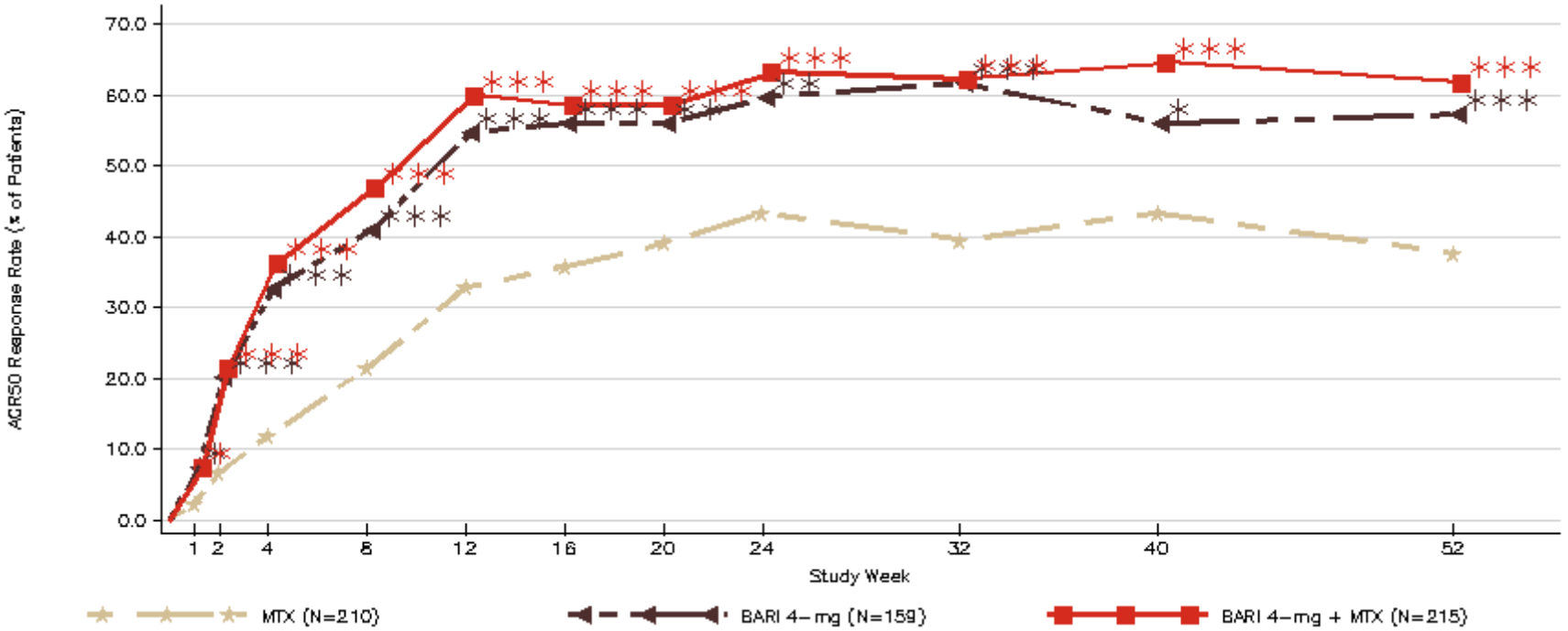


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs MTX.
Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v mc jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr20_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.7-4. 投与 52 週時までの ACR20 改善率（NRI）の経時推移（mITT）（全体）（JADZ 試験）

（JADZ CSR Figure JADZ.11.5.）

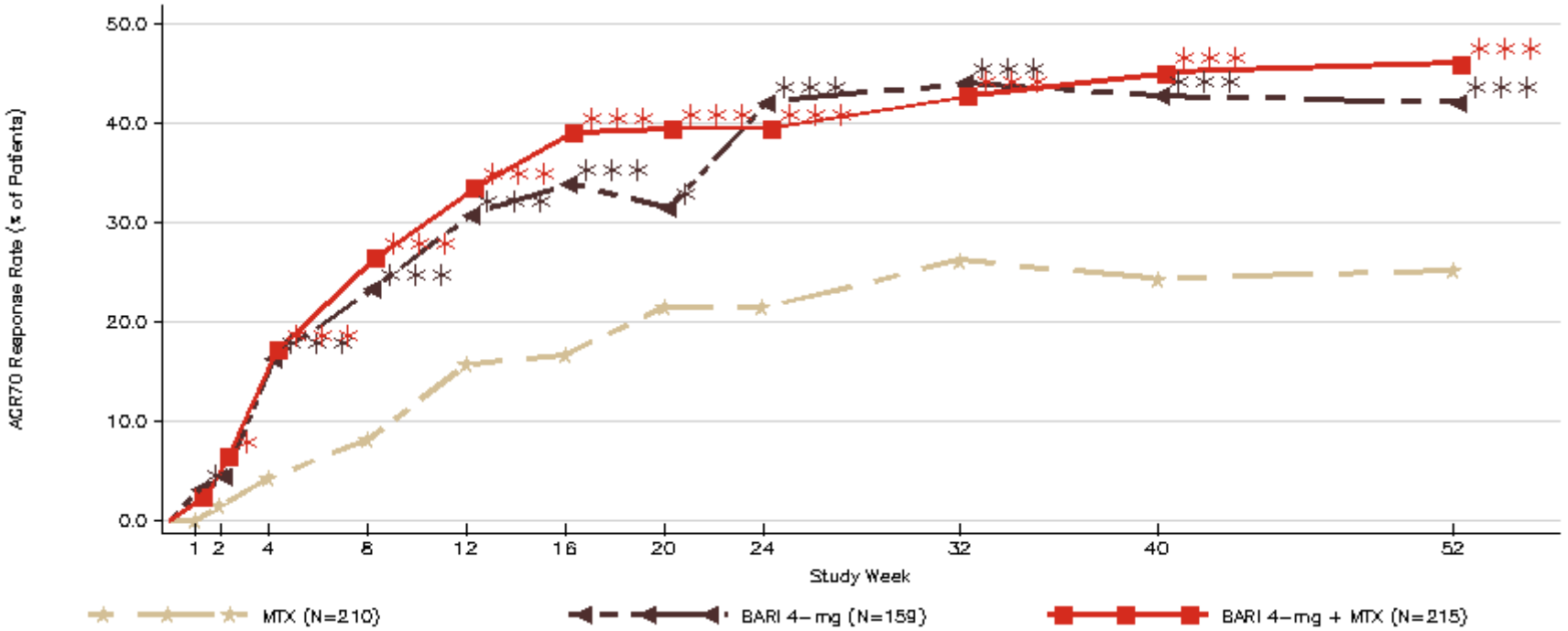


*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs MTX.
Abbreviations: ACR50 = 50% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v mc jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr50_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.7-5. 投与 52 週時までの ACR50 改善率（NRI）の経時推移（mITT）（全体）（JADZ 試験）

（JADZ CSR Figure JADZ.11.6.）



*p<=.05, **p<=.01, ***p<=.001 vs MTX.
Abbreviations: ACR70 = 70% improvement in American College of Rheumatology criteria; N = number of mITT patients; NRI = non-responder imputation.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/f_acr20_nri_wk0to24.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v mc jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/f_acr70_nri_wk0to52.rtf

図 2.7.6.3.7-6. 投与 52 週時までの ACR70 改善率（NRI）の経時推移（mITT）（全体）（JADZ 試験）

（JADZ CSR Figure JADZ.11.7.）

2.7.6.3.7.2.3.3.2 ACR コアセットの各項目

ACR コアセットの各項目の結果を表 2.7.6.3.7-7 に示す。

圧痛関節数（68 関節）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.21）。

腫脹関節数（66 関節）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12、24 及び 52 週時：いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.22）。

被験者による関節痛の評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少した。その変化率（最小二乗平均値）は、投与 12 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に大きかったが（p=0.018）、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.013 及び p=0.014）。投与 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に大きかったが（p=0.039）、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.23）。

被験者による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12 及び 24 週時ではいずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、投与 52 週時では MTX 単独投与群ではベースラインから増加、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群ではベースラインから減少した。その変化率（最小二乗平均値）について、投与 12、24 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差が認められた（投与 12 週時：それぞれ p=0.034 及び p=0.042、投与 24 週時：それぞれ p=0.023 及び p=0.011、投与 52 週時：それぞれ p=0.039 及び p=0.021）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.24）。

医師による疾患活動性の総合評価（VAS）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化率（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12、24 及び 52 週時：いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.25）。

HAQ-DI（mLOCF）について、投与 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて

baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）。

HAQ-DI≥0.22 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.002、投与 24 週時：それぞれ p=0.015 及び p=0.042、投与 52 週時：p=0.029 及び p≤0.001）。

HAQ-DI≥0.30 を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：いずれも p≤0.001、投与 52 週時：それぞれ p=0.028 及び p=0.006）。投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.018）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.33）。

hsCRP（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群では平均値がベースラインから増加、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群ではベースラインから減少した。その変化率（最小二乗平均値）について、投与 12、24 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差が認められた（投与 12 週時：それぞれ p=0.020 及び p=0.005、投与 24 週時：それぞれ p=0.004 及び p=0.002、投与 52 週時：それぞれ p=0.003 及び p=0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.27）。

2.7.6.3.7.2.3.3.3 疾患活動性スコア

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.3.7-7 に示す。

DAS28-hsCRP（mLOCF）について、投与 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Figure JADZ.11.8）。

DAS28-hsCRP 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）。

DAS28-hsCRP 寛解率（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.006 及び p≤0.001、投与 24 及び 52 週時：いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.29）。

DAS28-ESR（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.30）。

DAS28-ESR 低疾患活動性達成率（NRI）について、投与 12 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いず

れも p≤0.001）。投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.007 及び p≤0.001）。

DAS28-ESR 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.002 及び p=0.005）。投与 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.014 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.31）。

CDAI（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.37）。

CDAI 寛解率（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.022 及び p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p=0.006 及び p=0.002、投与 52 週時：それぞれ p=0.023 及び p=0.002）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.38）。

SDAI（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.34）。

SDAI 寛解率（NRI）について、投与 12 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.014 及び p≤0.001、投与 52 週時：それぞれ p=0.006 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.35、Table JADZ.11.36）。

2.7.6.3.7.2.3.3.4 EULAR 反応基準

EULAR の「moderate response」又は「good response」を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12、24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 及び 52 週時：いずれも p≤0.001、投与 24 週時：それぞれ p≤0.001 及び p=0.002）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.41）。

2.7.6.3.7.2.3.3.5 ACR/EULAR 寛解基準

Boolean 基準に基づく寛解を満たした被験者の割合（NRI）について、投与 12 及び 24 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 12 週時：それぞれ p=0.009 及び p=0.004、投与 24 週時：それぞれ p=0.005 及び p=0.017）。投与 52 週時では、MTX

単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.008）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.39）。

2.7.6.3.7.2.3.3.6 Hybrid ACR

Hybrid ACR（bounded）改善（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時のいずれも、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.40）。

2.7.6.3.7.2.3.3.7 関節の構造的損傷の評価（mTSS）

投与 12、24 及び 52 週時（レスキュー治療開始前）における mTSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.7-5 に示す。

mTSS（LE）について、投与 12 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、投与 12 週時では、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に小さかった（投与 52 週時：p=0.004）。

mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下（進行が認められなかった）の被験者の割合（LE）について、投与 12 週時では、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった（投与 24 週時：p=0.004、投与 52 週時： p=0.003）（第 5.3.5.3.6 項 JADV, JADX, JADZ Additional Analyses Report for CTD Table JADZ.11.43）。

投与 12、24 及び 52 週時（レスキュー治療開始前）における骨びらんスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.7-6 に示す。

骨びらんスコア（LE）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、投与 12 週では、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に小さかった（投与 24 週時：p=0.032、投与 52 週時：p=0.002）。

関節裂隙狭小化スコア（LE）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3.7-5. 投与 12、24 及び 52 週時（レスキュー治療開始まで）における mTSS のベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADZ 試験）

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Baseline						
N-obs	192	154	199			
Mean	11.82	13.32	11.40			
SD	22.19	27.03	20.16			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	1.50	1.50	1.50			
Median	4.00	3.00	4.00			
3rd Quartile	11.50	10.50	10.00			
Maximum	157.0	172.5	124.5			

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline using Linear Extrapolation
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADZ

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 12, LE						
N-obs	185	146	191			
Mean	12.55	13.30	11.76			
SD	22.69	26.86	20.53			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	2.00	1.50	1.50			
Median	4.00	3.50	4.00			
3rd Quartile	11.50	10.50	10.50			
Maximum	157.0	172.5	125.5			
Week 12, Change from baseline						
N-obs	185	146	191			
Mean	0.50	0.35	0.30			
SD	1.74	0.92	1.13			
Minimum	-1.0	-2.0	-1.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.00	0.50	0.00			
Maximum	13.5	5.5	8.5			
LSM	0.47	0.32	0.27			
LSMD				-0.14	-0.19	-0.05
SE	0.10	0.11	0.10	0.15	0.14	0.15
95% CI	(0.27, 0.66)	(0.10, 0.54)	(0.08, 0.47)	(-0.43, 0.14)	(-0.46, 0.08)	(-0.33, 0.24)
P-value (a)	0.001	0.005	0.006	0.328	0.163	0.746

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline using Linear Extrapolation
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue
Modified Intent-to-Treat Population
Study I4V-MC-JADZ

[redacted]20[redacted]
PDPM

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 24, LE						
N-obs	191	152	198			
Mean	12.45	13.26	11.77			
SD	22.38	26.44	20.30			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	2.00	1.50	1.50			
Median	4.00	3.50	4.25			
3rd Quartile	11.50	10.50	11.00			
Maximum	157.0	172.5	126.0			
Week 24, Change from baseline						
N-obs	191	152	198			
Mean	0.64	0.43	0.32			
SD	1.81	1.18	1.14			
Minimum	-1.0	-2.0	-1.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	14.5	6.5	9.0			
LSM	0.61	0.39	0.29			
LSMD				-0.22	-0.32	-0.10
SE	0.11	0.12	0.10	0.15	0.14	0.15
95% CI	(0.40, 0.82)	(0.16, 0.63)	(0.09, 0.49)	(-0.52, 0.08)	(-0.60, -0.04)	(-0.40, 0.20)
P-value (a)	0.001	0.001	0.006	0.158	0.026	0.497

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf

mTSS: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 4 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADZ

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 52, LE						
N-obs	192	154	199			
Mean	12.85	14.14	11.81			
SD	22.31	27.34	20.30			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	2.00	1.50	1.50			
Median	4.50	4.00	4.00			
3rd Quartile	12.50	13.00	11.50			
Maximum	157.0	172.5	126.0			
Week 52, Change from baseline						
N-obs	192	154	199			
Mean	1.03	0.81	0.41			
SD	2.43	2.22	1.68			
Minimum	-1.5	-2.0	-2.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	1.00	0.50	0.00			
Maximum	14.0	14.5	15.1			
LSM	1.02	0.80	0.40			
LSMD				-0.23	-0.62	-0.40
SE	0.16	0.17	0.15	0.23	0.21	0.23
95% CI	(0.71, 1.33)	(0.46, 1.14)	(0.10, 0.70)	(-0.67, 0.22)	(-1.04, -0.20)	(-0.84, 0.05)
P-value (a)	0.001	0.001	0.010	0.324	0.004	0.081

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; mTSS = modified Total Sharp Score; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_mtss_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_mtss_chg_le_wk0to52.rtf
（JADZ CSR Table JADZ.11.42.）

表 2.7.6.3.7-6. 投与 12、24 及び 52 週時（レスキュー治療開始まで）における骨びらんスコアのベースラインからの変化量（LE 法）（mITT）（全体）（JADZ 試験）

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Baseline						
N-obs	192	154	199			
Mean	7.89	8.72	7.47			
SD	12.46	15.84	11.72			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	1.50	1.00	1.50			
Median	3.50	3.00	3.50			
3rd Quartile	8.75	7.00	7.50			
Maximum	82.5	100.0	81.0			

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 2 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADZ

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 12, LE						
N-obs	185	146	191			
Mean	8.37	8.78	7.80			
SD	12.71	15.61	11.94			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	1.50	1.50	1.50			
Median	4.00	3.00	3.50			
3rd Quartile	9.50	7.50	8.50			
Maximum	82.5	100.0	81.0			
Week 12, Change from baseline						
N-obs	185	146	191			
Mean	0.36	0.31	0.26			
SD	0.98	0.75	0.96			
Minimum	-1.0	-0.5	-1.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.00	0.00	0.00			
Maximum	8.0	4.5	8.0			
LSM	0.34	0.30	0.24			
LSMD				-0.05	-0.10	-0.05
SE	0.07	0.08	0.07	0.10	0.09	0.10
95% CI	(0.21, 0.48)	(0.14, 0.45)	(0.11, 0.38)	(-0.24, 0.15)	(-0.28, 0.09)	(-0.25, 0.14)
P-value (a)	0.001	0.001	0.001	0.648	0.300	0.607

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 3 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADZ

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 24, LE						
N-obs	191	152	198			
Mean	8.35	8.74	7.77			
SD	12.56	15.40	11.79			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	1.50	1.50	1.50			
Median	4.00	3.00	3.50			
3rd Quartile	9.50	7.50	8.50			
Maximum	82.5	100.0	81.0			
Week 24, Change from baseline						
N-obs	191	152	198			
Mean	0.49	0.35	0.27			
SD	1.14	0.92	0.95			
Minimum	-1.0	-0.5	-1.5			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	0.50	0.00	0.00			
Maximum	9.0	5.3	8.5			
LSM	0.47	0.33	0.26			
LSMD				-0.14	-0.22	-0.08
SE	0.08	0.08	0.07	0.11	0.10	0.11
95% CI	(0.33, 0.62)	(0.17, 0.50)	(0.11, 0.40)	(-0.36, 0.07)	(-0.42, -0.02)	(-0.29, 0.14)
P-value (a)	0.001	0.001	0.001	0.196	0.032	0.476

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

Bone Erosion Score: Change from Baseline using Linear Extrapolation Page 4 of 4
Weeks 0 through 52, with Data up to Rescue [redacted]20[redacted]
Modified Intent-to-Treat Population PDPM
Study I4V-MC-JADZ

Time Point Statistics	MTX (N=210)	BARI 4-mg (N=159)	BARI 4-mg + MTX (N=215)	BARI 4-mg vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs MTX	BARI 4-mg + MTX vs BARI 4-mg
Week 52, LE						
N-obs	192	154	199			
Mean	8.69	9.27	7.80			
SD	12.58	16.14	11.79			
Minimum	0.0	0.0	0.0			
1st Quartile	2.00	1.50	1.50			
Median	4.00	3.50	3.50			
3rd Quartile	10.00	8.00	8.50			
Maximum	82.5	100.0	81.0			
Week 52, Change from baseline						
N-obs	192	154	199			
Mean	0.80	0.55	0.33			
SD	1.80	1.48	1.21			
Minimum	-1.5	-1.0	-2.0			
1st Quartile	0.00	0.00	0.00			
Median	0.00	0.00	0.00			
3rd Quartile	1.00	0.50	0.00			
Maximum	10.0	10.5	10.5			
LSM	0.81	0.55	0.34			
LSMD				-0.26	-0.47	-0.21
SE	0.11	0.12	0.11	0.16	0.15	0.16
95% CI	(0.59, 1.03)	(0.31, 0.80)	(0.12, 0.56)	(-0.58, 0.06)	(-0.77, -0.18)	(-0.53, 0.10)
P-value (a)	0.001	0.001	0.003	0.109	0.002	0.188

Abbreviations: LE = linear extrapolation; LSMD = least squares mean difference; N = number of mITT patients; N-obs = number of patients included in the analysis (with baseline and at least one post-baseline x-ray available for analysis).
(a) P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no) +treatment group.
Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_bes_chg_le_wk0to52.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_bes_chg_le_wk0to52.rtf

（JADZ CSR Table JADZ.11.45.）

2.7.6.3.7.2.3.3.8 ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムの結果を表 2.7.6.3.7-7 に示す。

朝の関節のこわばりの持続時間（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから短縮した。その変化量（中央値）は、投与 12 週時では MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きく（それぞれ p=0.016 及び p≤0.001）、投与 24 及び 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 24 週時：p=0.005、投与 52 週時：p=0.002）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.46）。

最もひどい疲労（NSR）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001、投与 24 週時：いずれも p≤0.001、投与 52 週時：いずれも p=0.002）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.47）。

最も強い疼痛（NRS）（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから減少し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.48）。

FACIT-fatigue スコア（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 及び 24 週時：いずれも p≤0.001、投与 52 週時：それぞれ p=0.004 及び p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.49）。

SF-36v2 Acute 精神的健康度（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加した。その変化量（最小二乗平均値）は、投与 12 週時では MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に大きかったが（p=0.042）、投与 24 週時では MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時では、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.010 及び p=0.005）。

SF-36v2 Acute 身体的健康度（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった（投与 12 週時：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001、投与 24 及び 52 週時：いずれも p≤0.001）（第 5.3.5.1.7 項 JADZ CSR Table JADZ.11.50）。

EQ-5D-5L スコア（mLOCF）について、投与 12、24 及び 52 週時では、いずれの投与群でも平均値がベースラインから増加し、その変化量（最小二乗平均値）は、米国及び英国アルゴリズム共に、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に大きかった［投与 12 週時（米国）：それぞれ p=0.002 及び p≤0.001、投与 12 週時（英国）、投与 24 及び 52 週時（米国及び英国）：いずれも p≤0.001］。

表 2.7.6.3.7-7. 投与 24 及び 52 週時におけるその他の副次評価項目の結果（mITT）（全体）（JADZ 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	MTX Monotherapy (N=210)	BARI 4-mg Monotherapy (N=159)	BARI 4-mg plus MTX (N=215)
ACR			
ACR20, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	117 (55.7)	116 (73.0) 0.001	156 (72.6) 0.001
ACR50, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	91 (43.3)	95 (59.7) 0.002	136 (63.3) 0.001
ACR50, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	79 (37.6)	91 (57.2) 0.001	133 (61.9) 0.001
ACR70, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	45 (21.4)	67 (42.1) 0.001	85 (39.5) 0.001
ACR70, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	53 (25.2)	67 (42.1) 0.001	99 (46.0) 0.001
SJC66			
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-61.6	-78.6 0.001	-79.6 0.001
SJC66 % change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-59.0	-76.4 0.001	-81.3 0.001
TJC68			
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-54.9	-71.3 0.001	-75.4 0.001
TJC68 % change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-55.6	-73.9 0.001	-77.1 0.001
hsCRP			
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	3.5	-48.6 0.004	-49.5 0.002

Endpoint, Time Point Statistics	MTX Monotherapy (N=210)	BARI 4-mg Monotherapy (N=159)	BARI 4-mg plus MTX (N=215)
hsCRP % change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	52.6	-44.0 0.003	-50.6 0.001
DAS28-hsCRP			
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	80 (38.1)	91 (57.2) 0.001	129 (60.0) 0.001
DAS28-hsCRP ≤3.2, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	79 (37.6)	91 (57.2) 0.001	136 (63.3) 0.001
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	50 (23.8)	64 (40.3) 0.001	87 (40.5) 0.001
DAS28-hsCRP <2.6, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	50 (23.8)	70 (44.0) 0.001	105 (48.8) 0.001
DAS28-ESR			
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	48 (22.9)	57 (35.8) 0.007	83 (38.6) 0.001
DAS28-ESR ≤3.2, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	57 (27.1)	58 (36.5) 0.054	96 (44.7) 0.001
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	25 (11.9)	34 (21.4) 0.014	53 (24.7) 0.001
DAS28-ESR <2.6, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	38 (18.1)	35 (22.0) 0.343	64 (29.8) 0.005
HAQ-DI			
HAQ-DI change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-0.71	-0.99 0.001	-1.06 0.001
HAQ-DI improvement ≥0.22, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	146 (69.5)	129 (81.1) 0.015	169 (78.6) 0.042
HAQ-DI improvement ≥0.22, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	119 (56.7)	108 (67.9) 0.029	155 (72.1) 0.001
HAQ-DI improvement ≥0.3, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	138 (65.7)	123 (77.4) 0.018	160 (74.4) 0.060
HAQ-DI improvement ≥0.3, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	112 (53.3)	103 (64.8) 0.028	143 (66.5) 0.006
SDAI			
SDAI ≤3.3, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	28 (13.3)	39 (24.5) 0.006	65 (30.2) 0.001
SDAI ≤11, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	84 (40.0)	98 (61.6) 0.001	132 (61.4) 0.001
SDAI ≤11, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	86 (41.0)	96 (60.4) 0.001	133 (61.9) 0.001

Endpoint, Time Point Statistics	MTX Monotherapy (N=210)	BARI 4-mg Monotherapy (N=159)	BARI 4-mg plus MTX (N=215)
CDAI			
CDAI ≤2.8, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	23 (11.0)	34 (21.4) 0.006	48 (22.3) 0.002
CDAI ≤2.8, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	33 (15.7)	40 (25.2) 0.023	61 (28.4) 0.002
CDAI ≤10, NRI, Week 24 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	81 (38.6)	95 (59.7) 0.001	127 (59.1) 0.001
CDAI ≤10, NRI, Week 52 n (%) p-value vs MTX monotherapy[a]	88 (41.9)	94 (59.1) 0.001	133 (61.9) 0.001
ESR			
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-21.9	-16.5 0.574	-38.2 0.069
ESR % change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-24.3	-14.1 0.270	-41.7 0.042
HEALTH OUTCOMES			
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	8.9	13.3 0.001	12.2 0.001
FACIT-F change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	8.9	11.7 0.004	12.6 0.001
Duration of Morning Joint Stiffness change from baseline, mLOCF, Week 24 Median p-value vs MTX monotherapy[c]	-35.0	-50.0 0.074	-59.0 0.005
Duration of Morning Joint Stiffness change from baseline, mLOCF, Week 52 Median p-value vs MTX monotherapy[c]	-40.0	-55.0 0.104	-60.0 0.002
Worst Tiredness NRS change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-2.1	-3.1 0.001	-3.0 0.001
Worst Tiredness NRS change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-2.2	-3.0 0.002	-2.9 0.002
Worst Joint Pain NRS change from baseline, mLOCF, Week 24 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-2.8	-4.0 0.001	-4.0 0.001
Worst Joint Pain NRS change from baseline, mLOCF, Week 52 LSM p-value vs MTX monotherapy[b]	-3.0	-3.9 0.001	-4.1 0.001

Abbreviations: ACR20/50/70 = 20%/50%/70% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; HAQ-DI = Health

Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LSMD = least squares mean difference; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; mLOCF = modified last observation carried forward; NRS = numeric rating scale (0-10); N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.

[a] p-Value for odds ratio from logistic regression model: region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements were not met, p-value from Fisher exact test is reported instead of odds ratio and 95% CI.

[b] p-Value and LSM from ANCOVA model: change = baseline+region+baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group.

[c] p-Value from Wilcoxon Rank-Sum test.

Sources: t_acr20_nri_wk52, t_acr50_nri_wk122452, t_acr70_nri_wk122452, t_tjc68_pchg_mlocf_wk122452, t_sjc66_pchg_mlocf_wk122452, t_crp_pchg_mlocf_wk122452, t_das28crp_nri_wk122452, t_das28esr_nri_wk122452, t_haq_chg_mlocf_wk52, t_haq_nri_wk122452, t_sdai_chg_mlocf_wk0to52, t_cdai_chg_mlocf_wk0to52, t_facit_chg_mlocf_wk122452, t_esr_pchg_mlocf_wk122452, t_mjsdur_chg_mlocf_wk122452, t_wtired_chg_mlocf_wk122452, t_wpain_chg_mlocf_wk122452.

（JADZ CSR Table JADZ.2.2.）

2.7.6.3.7.2.3.4 感度分析

地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの状態、欠測値の補完方法（繰り返し測定値に関する混合効果モデル、BOCF 法及び mBOCF 法、構造的損傷の画像評価について、割り付けられた投与群に従った LOCF 法）及び分布の仮定の影響を評価した感度分析の結果は、mITT 解析対象集団での baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の効果に関する結論を変更するものではなかった。

2.7.6.3.7.2.3.5 PPS での解析結果

PPS を対象とした主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、mITT 解析対象集団での結果と同様であった。

2.7.6.3.7.2.3.6 追跡調査

追跡調査を実施した被験者で、baricitiniib の投与中止後に、疾患活動性スコア又は ACR コアセットが悪化することはなかった。

2.7.6.3.7.2.4 薬物動態

本試験の母集団薬物動態解析では、第 I 相及び第 II 相試験の併合データを用いて既に確立された母集団薬物動態最終モデルを用い、本試験の血漿中 baricitinib 濃度データを追加して、薬物動態パラメータ及び共変量による影響の大きさを再推定することにより、モデルの最適化を行った。本試験では血漿中 baricitinib 濃度データは 370 例から計 2128 点が得られた。既に確立された母集団薬物動態モデルには共変量として、性別及び体重［中央コンパートメントの見かけの分布容積（V1/F）に対する影響］、ベースラインの推算糸球体濾過速度 eGFR 及び eGFR のベースラインからの変化量［見かけの腎クリアランス（CLr/F）に対する影響］が含まれていた。なお、eGFR は MDRD 計算式によって算出した。

本試験の母集団薬物動態解析の最終モデルは、0 次吸収及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを仮定し、CL/F を腎クリアランス及び腎外クリアランスによる排泄の 2 つに分けた。Baricitinib の血漿中濃度プロファイルは、母集団薬物動態モデルから適切に表せた。

Baricitinib 4 mg を 1 日 1 回投与したとき定常状態での C_{max} 及び AUC は、それぞれ 135 nM（変動係数 23.1%）及び 1280 nM·h（変動係数 47.2%）であった。

本試験では、共変量の特定は行わなかった。これまでに実施した第 I 相及び第 II 相試験での母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定されている。しかし、これらの共変量が V1/F に与える影響はわずかであり、臨床的に影響を与える因子ではなかった。

2.7.6.3.7.2.5 安全性

2.7.6.3.7.2.5.1 治験薬の曝露状況

投与 24 週時までの平均曝露期間は MTX 単独投与群 155.5 日、baricitinib 4 mg 単独投与群 164.7 日、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 158.4 日、総曝露量はそれぞれ 89.4、71.7 及び 93.3 人・年であり、各投与群で同程度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間は MTX 単独投与群 296.9 日、baricitinib 4 mg 単独投与群 330.5 日、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 320.3 日、総曝露量はそれぞれ 170.7、143.9 及び 188.5 人・年であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）のデータを対象とした結果、治験薬を 32 週間以上投与された被験者の割合は、MTX 単独投与群 75.7%（159/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 86.2%（137/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 85.6%（184/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群で高かった。

2.7.6.3.7.2.5.2 有害事象

全体での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の要約を表 2.7.6.3.7-8 に、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）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表 2.7.6.3.7-17 に、追跡調査期間における有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-19 に示す。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 71.9%（151/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 71.1%（113/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 77.7%（167/215 例）であり、投与群間に大きな差は認められなかった。すべての投与群で最も多く見られた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「臨床検査」であった。いくつかの器官別大分類の発現割合について、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群と MTX 単独投与群との間に差が認められた。「血液およびリンパ系障害」（同定される特定の基本語はなし）、「感染症および寄生虫症」（同定される特定の基本語はなし）、「臨床検査」（基本語の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を含む）、「生殖系および乳房障害」（同定される特定の基本語はなし）、

「皮膚および皮下組織障害」（同定される特定の基本語はなし）の発現割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 8.1%（17/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 5.7%（9/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 10.2%（22/215 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 34.8%（73/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 31.4%（50/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 45.6%（98/215 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、発現例数はいずれの有害事象も 1 例のみであった。

表 2.7.6.3.7-8. 有害事象の要約［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADZ 試験）

	MTX Monotherapy (N=210) n (%)	BARI 4-mg Monotherapy (N=159) n (%)	BARI 4-mg plus MTX (N=215) n (%)
SAEs			
ICH-defined	20 (9.5)	12 (7.5)	17 (7.9)
Protocol-defined	5 (2.4)	6 (3.8)	18 (8.4)
TEAEs			
TEAEs rated as severe	17 (8.1)	9 (5.7)	22 (10.2)
AEs leading to interruption	28 (13.3)	13 (8.2)	43 (20.0)
Infections	80 (38.1)	69 (43.4)	108 (50.2)
Serious (by ICH) infections	8 (3.8)	6 (3.8)	5 (2.3)
Herpes zoster	2 (1.0)	4 (2.5)	5 (2.3)
TB	0	0	0
Malignancies	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (1.9)
MACE	2 (1.0)	1 (0.6)	0

Abbreviations: ICH = International Conference on Harmonisation; MACE = major adverse cardiovascular events; TB = tuberculosis.
Sources: t_ae_b, t_aeddtmpsocpt_b, t_inf_b, t_malgsmq_b, t_posmace_b.
（JADZ CSR Table JADZ.2.3.）

2.7.6.3.7.2.5.3 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づく治験薬投与中止に至った有害事象（ICH の基準に基づかない）も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-21 に示す。これらの表には ICH の基準に基づく重篤な有害事象及び治験実施計画書に基づく重篤な有害事象を含める。死亡例の経過を表 2.7.6.3.7-23 及び表

2.7.6.3.7-24 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.7-25 及び表 2.7.6.3.7-26 に示す。

死亡例は 3 例で、いずれも MTX 単独投与群（溺死、肺塞栓症、肺線維症各 1 例）であった。肺塞栓症については、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 9.5%（20/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 7.5%（12/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 7.9%（17/215 例）であり、各投与群の間に大きな差は認められなかった。全体で発現割合が高かった重篤な有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。器官別大分類及び基本語共に MTX 単独投与群と各 baricitinib 単独投与群の差に一貫した傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、MTX 単独投与群では帯状疱疹 2 例、肺炎、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、肺感染及び肺線維症（肺感染と肺線維症は同一被験者）、溺死、慢性閉塞性肺疾患及び心房細動が各 1 例であった。Baricitinib 4 mg 単独投与群では憩室炎、敗血症、子宮頚部癌、帯状疱疹、ヘモフィルス性気管支炎及び肺炎が各 1 例であった。Baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では腸炎、胆嚢腺扁平上皮癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎及び自然気胸（肺炎と自然気胸は同一被験者）、過量投与、カンピロバクター胃腸炎、リンパ球数減少及び急性腎盂腎炎（リンパ球数減少と急性腎盂腎炎は同一被験者）、頭痛、発熱及び各種物質毒性（頭痛、発熱及び各種物質毒性は同一被験者）、急性 B 型肝炎及び慢性胃炎が各 1 例であった。

追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.3.7.2.5.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象を評価した。

2.7.6.3.7.2.5.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.7-27 に、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-28 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 5.2%（11/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 6.9%（11/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 10.7%（23/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった。この差の要因となった有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」（治験実施計画書により、治験薬投与を中止する必要がある基本語の帯状疱疹を含む）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「臨床検査」であった。治験担当医師により重症度が高度と判定された治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 2.4%（5/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 1.9%（3/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 3.7%（8/215 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

2.7.6.3.7.2.5.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断の基準を表 2.7.6.3.7-30 に、投与 24 週時まで（レスキュー治療開始まで）に治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-31 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.3%（28/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 8.2%（13/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 20.0%（43/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で低く、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。治験薬投与中断に至った有害事象の大多数は、投与 24 週時までに発現し、投与 24 週時から投与 52 週時に発現した治験薬投与中断に至った有害事象は少なかった。治験薬投与中断に至った有害事象のうち ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合は MTX 単独投与群 1.9%（4/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 1.9%（3/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 2.8%（6/215 例）、治験担当医師により重症度が高度と判定された有害事象の発現割合は MTX 単独投与群 0.5%（1/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 1.9%（3/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 3.3%（7/215 例）と低く、それらの発現割合は投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、治験薬投与中断に至った有害事象は、感染症（上気道感染が最も多かった）、器官別大分類の「胃腸障害」、「臨床検査」（トランスアミナーゼ増加を含む）が多く、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で発現割合が高かった要因であった。

2.7.6.3.7.2.5.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.7.2.5.5.1 感染症（日和見感染含む）

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合の要約を表 2.7.6.3.7-33 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、MTX 単独投与群 38.1%（80/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 43.4%（69/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 50.2%（108/215 例）であり、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かった。これは、治験薬投与中断に至った感染症及び抗菌薬投与が必要であった感染症の発現割合の結果と一致していた。Baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で感染症の発現割合が高い要因となった感染症は、尿路領域の疾患（基本語の尿路感染を含む）、呼吸器領域の疾患（基本語の気管支炎及びインフルエンザを含む）、耳鼻咽頭領域の疾患（基本語の咽頭炎を含む）であった（表 2.7.6.3.7-17）。治験担当医師により重症度が高度と判定された感染症の発現割合は、MTX 単独投与群 1.0%（2/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 2.5%（4/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 2.8%（6/215 例）であり、大多数が軽度又は中等度であった。

ICH の基準に基づく重篤な感染症の発現割合は、MTX 単独投与群 3.8%（8/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 3.8%（6/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 2.3%（5/215 例）であり、各投与群間で差は認められなかった。

帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、MTX 単独投与群 1.0%（2/210 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 2.5%（4/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 2.3%（5/215 例）に発現した。そのうち、ICH の基準に基づく重篤な帯状疱疹は、MTX 単独投与群 2 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 1 例であった。帯状疱疹の重症度は、MTX 単独投与群では 2 例中 2 例、baricitinib 4 mg 単独投与群では 4 例中 4 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では 5 例中 3 例が軽度又は中等度であり、大多数が軽度又は中等度であった。また、内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められなかった。帯状疱疹が認められた被験者のうち 11 例中 8 例が、アジア人であった。

試験期間中、日和見感染の可能性（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組合せの 2 種類の方法で特定）は、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の 2 例（食道カンジダ症：軽度、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎：重篤、いずれも日本人）に発現した。

試験期間中、結核（高位用語の「結核感染」及び「非定型マイコバクテリア感染」、器官別大分類の「臨床検査」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）及びウイルス性肝炎（高位用語の「肝炎ウイルス感染」に含まれる基本語）は認められなかった。

試験期間中、急性 B 型肝炎が baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の 1 例に発現した。当該事象は ICH の基準に基づき重篤と判断され、重症度は高度であった。当該事象発現前に、被験者の夫は検査の結果、HBV 陽性と判定された。

試験期間中、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 3 例（日本人）で HBV DNA が検出された。定量下限値（29 IU/mL）以上で HBV DNA が検出された被験者及び 2 回連続で HBV DNA が検出された被験者はいなかった。全例がスクリーニング時に HBsAb 陽性であり、2 例は HBcAb 陽性であった。

2.7.6.3.7.2.5.5.2 心血管イベント

以下の 2 つの方法により、心血管イベントの可能性がある事象を抽出し、外部判定委員会で評価した。

- 治験担当医師により評価
- 事前に規定した一覧表に従い、重篤な有害事象及び有害事象を治験依頼者及び臨床評価委員会によって評価

心血管イベントの可能性がある事象は、外部判定委員会で、主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）、その他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈インターベンション）に分類された。

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象が、MTX 投与群 2 例（肺塞栓症、出血性脳卒中）、baricitinib 4 mg 投与群 1 例（心筋梗塞）に発現した。

フラミンガム 10 年リスクスコアについて、投与 52 週を通して、ベースラインからの変化量は MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で同程度であった。

また、レイノルズ 10 年リスクスコアについて、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）、いずれの投与群でもベースラインから減少し、その変化量は投与 52 週を通して MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群と同程度であり、投与 52 週時のみ MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で大きかった。

2.7.6.3.7.2.5.5.3 悪性腫瘍

試験期間中、悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］は、MTX 単独投与群 1 例（消化管のカルチノイド腫瘍）、baricitinib 4 mg 単独投与群の 1 例（子宮頚部癌）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 4 例（副腎皮質癌、基底細胞癌、胆嚢腺扁平上皮癌及び悪性黒色腫）に発現した。このうち、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の副腎皮質癌、基底細胞癌及び悪性黒色腫は、治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.6.3.7-17）。

2.7.6.3.7.2.5.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）が MTX 単独投与群 1 例（カルチノイド腫瘍の切除による腸管穿孔）に発現した。当該事象と治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.3.7-17）。

2.7.6.3.7.2.5.5.5 うつ症状

うつ症状の有無及び重症度を評価するため、QIDS-SR_{16} を用いた。

QIDS-SR_{16} の総スコアについて、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められ、その変化量は一貫性はないが投与 12 週時から、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に低下した。

2.7.6.3.7.2.5.6 臨床検査値

既に報告されている RA 患者に MTX を投与したときの結果と同様に、MTX 単独投与群では多くの臨床検査項目での変化が認められた。投与 52 週間を通じて、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、複数の臨床検査項目で変化が認められたが、多くは臨床的に重要とは考えられなかった。治験薬投与後に異常値となった被験者割合で、投与群間で差が認められた臨床検査項目について、全般的に異常値の程度は低く、有害事象として報告された事象はなく、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。

臨床検査値異常のため治験薬投与中止となった被験者は以下のとおりであった。

- 肝胆機能に関連する異常値 5 例
  - 選択的肥満手術の約 2 週間後に認められた急性胆嚢炎 1 例（baricitinib 4 mg 単独投与群）
  - 肝機能異常 3 例
    - スクリーニング中にイソニアジドの投与を開始し、ベースライン（Visit 2）に顕著なトランスアミナーゼ増加が認められた 2 例（baricitinib 4 mg 単独投与群 1 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 1 例）
    - トランスアミナーゼ増加（bariitinib 4 mg 及び MTX の投与中止後に改善）を伴う消化不良が認められた 1 例（baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群）
  - トランスアミナーゼ増加（bariitinib 4 mg 及び MTX の投与中止後に改善）が認められた被験者のうち ALT 増加が認められた 1 例（baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群）。
- クレアチンホスホキナーゼ増加に関連する異常 2 例
  - 労働量が増加し、クレアチンホスホキナーゼ増加（症状なし）が認められた 1 例（baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群）。なお、クレアチンホスホキナーゼ増加は bariitinib 4 mg 及び MTX の投与中止後に改善した。
  - ベースラインのクレアチンホスホキナーゼ高値であり、クレアチンホスホキナーゼ増加（症状なし）が認められた 1 例（baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群）。なお、クレアチンホスホキナーゼ増加は bariitinib 4 mg 及び MTX の投与中止後に改善した。
- ベースラインの血小板数が高値であった被験者での、血小板増多症に関連する異常値 1 例（baricitinib 4 mg 単独投与群）

2.7.6.3.7.2.5.6.1 生化学検査

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の肝機能パラメータ、クレアチニン及び脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.3.7-9、表 2.7.6.3.7-10 及び表 2.7.6.3.7-11 に示す。トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）について、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群ではベースラインからの増加が同程度又は小さく、異常値となった被験者の割合は低かった。一方、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、ベースラインからの増加がわずかに大きく、異常高値となった被験者の割合は高かった。有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の Grade 3 以上となった被験者は非常に少なく［ALT：MTX 単独投与群 1.0%（2/206 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 1.3%（2/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 1.9%（4/212 例）、AST：MTX 単独投与群 0%（0/206 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 0.6%（1/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 0.9%（2/212 例）］、多くは Grade 1 までの上昇であった［ALT：MTX 単独投与群 31.1%（64/206 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 19.5%（31/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 32.5%（69/212 例）、AST：MTX 単独

投与群 25.7%（53/206 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 11.3%（18/159 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 29.2%（62/212 例）］。また、ALT が CTCAE の Grade 2 以上となった被験者について、MTX 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では大多数がベースラインで基準値範囲内であり、baricitinib 4 mg 単独投与群では 2 例中 2 例がベースラインで異常高値であった。全般的に、トランスアミナーゼ増加は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った事象も認められなかった。投与 52 週を通して、Hy's law 基準（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上、アルカリホスファターゼが基準値上限の 2 倍未満）に合致した被験者は認められなかった。なお、重篤な有害事象である急性 B 型肝炎が認められた baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の 1 例では、重篤な有害事象発現期間中に、ALT 及びビリルビンの一過性の顕著な増加が認められた。

アルカリホスファターゼについて、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。異常高値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

総ビリルビンについて、ベースラインからの変化量及び異常値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

アルブミンについて、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められ、異常高値となった被験者の割合は統計学的に有意に高かった。

クレアチニンについて、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められ、異常低値となった被験者の割合は低かった。CTCAE の Grade が上昇した被験者は少なく、Grade 2 以上となった被験者はいなかった。なお、重篤な有害事象である入院が必要な急性腎不全が認められた baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の 1 例で、一過性の顕著なクレアチニン増加が認められた。これは嘔吐及び下痢を伴う熱性疾患による脱水に関連したものであった。

血中尿素窒素について、投与 24 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で一貫性のないベースラインからのわずかな増加が認めら、異常高値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かったが、投与 52 週時まで持続しなかった。

クレアチンホスホキナーゼについて、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められ、異常高値となった被験者の割合は統計学的に有意に高かった。Grade 3 以上の増加は、全般的に一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。高 Grade の異常は、運動又は治験薬投与前からの異常高値に関連したものであった。

総コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、Apo-B、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及び Apo-A1 について、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの増加が認められ、異常高値となった被験者の割合は高かった。LDL/HDL 比には変化はなかった。トリグリセリドについて、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの増加が認められたが、異常高値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

鉄、総鉄結合能及びトランスフェリン飽和率について、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（トランスフェリン飽和率については、ベースラインの最小値から治験薬投与後の最小値までの変化）。またフェリチンについて、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた。この増加には、ベースラインは異常低値であり、投与後基準値範囲内まで増加した被験者が含まれた。

表 2.7.6.3.7-9. 肝機能パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADZ 試験）

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
ALT (U/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	205	205	159	159	212	212		
Mean (SD)	20.3 (12.9)	4.1 (16.8)	26.1 (94.7)	3.1 (14.7)	20.8 (31.6)	15.1 (52.2)		
LSM (SE)	20.3 (3.8)	4.0 (2.4)	26.1 (4.3)	3.4 (2.7)	20.8 (3.7)	15.0 (2.3)		
LSMD (SE)							-0.6 (3.6)	11.0 (3.3)
95% CI	(12.9, 27.7)	(-0.7, 8.6)	(17.7, 34.5)	(-1.9, 8.7)	(13.6, 28.1)	(10.4, 19.6)	(-7.7, 6.4)	(4.5, 17.5)
p-Value		.092		.210		.001	.864	.001
AST (U/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	205	205	159	159	212	212		
Mean (SD)	19.9 (9.5)	3.2 (11.5)	23.7 (71.6)	2.6 (27.0)	20.9 (31.3)	9.5 (24.7)		
LSM (SE)	19.9 (3.0)	2.7 (1.2)	23.7 (3.4)	3.3 (1.4)	20.9 (2.9)	9.4 (1.2)		
LSMD (SE)							0.6 (1.8)	6.7 (1.7)
95% CI	(14.1, 25.7)	(0.3, 5.1)	(17.1, 30.4)	(0.6, 6.0)	(15.2, 26.7)	(7.0, 11.7)	(-3.0, 4.2)	(3.3, 10.0)
p-Value		.026		.017		.001	.746	.001

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Alkaline Phosphatase (U/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	89.5 (32.8)	-4.2 (21.1)	92.2 (41.1)	-11.1 (30.0)	87.8 (32.5)	-11.7 (30.8)		
LSM (SE)	89.5 (2.5)	-4.2 (1.7)	92.2 (2.8)	-10.2 (2.0)	87.8 (2.4)	-12.3 (1.7)		
LSMD (SE)							-6.0 (2.6)	-8.0 (2.4)
95% CI	(84.6, 94.3)	(-7.6, -0.8)	(86.8, 97.7)	(-14.1, -6.4)	(83.0, 92.5)	(-15.6, -8.9)	(-11.2, -0.9)	(-12.8, -3.3)
p-Value		.015		.001		.001	.023	.001
Total bilirubin (µmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	6.1 (3.1)	0.9 (3.5)	5.7 (3.0)	0.7 (3.3)	5.6 (3.1)	1.0 (3.1)		
LSM (SE)	6.1 (0.2)	1.0 (0.2)	5.7 (0.2)	0.6 (0.2)	5.6 (0.2)	1.0 (0.2)		
LSMD (SE)							-0.4 (0.3)	-0.0 (0.3)
95% CI	(5.6, 6.5)	(0.6, 1.5)	(5.2, 6.2)	(0.2, 1.1)	(5.2, 6.0)	(0.6, 1.4)	(-1.0, 0.3)	(-0.6, 0.6)
p-Value		.001		.010		.001	.253	.911

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	**CFB**	**Baseline**	**CFB**	**Baseline**	**CFB**		
Albumin (g/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	41.6 (3.6)	0.8 (3.4)	41.9 (3.2)	2.3 (3.3)	41.7 (3.2)	3.0 (3.4)		
LSM (SE)	41.6 (0.2)	0.8 (0.2)	41.9 (.03)	2.3 (0.2)	41.7 (0.2)	3.0 (0.2)		
LSMD (SE)							1.6 (0.3)	2.3 (0.3)
95% CI	(41.2, 42.1)	(0.4, 1.2)	(41.4, 42.4)	(1.9, 2.8)	(41.3, 42.2)	(2.6, 3.4)	(1.0, 2.2)	(1.7, 2.8)
p-Value		.001		.001		.001	.001	.001

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANCOVA = analysis of covariance; AST = aspartate aminotransferase; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: p-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf.

（JADZ CSR Table JADZ.12.25.）

表 2.7.6.3.7-10. クレアチニンの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADZ 試験）

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Creatinine (µmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	64.7 (17.5)	2.9 (9.4)	64.2 (14.0)	7.0 (9.5)	63.3 (14.2)	6.9 (9.5)		
LSM (SE)	64.7 (1.1)	3.0 (0.6)	64.2 (1.2)	7.0 (0.7)	63.3 (1.1)	6.8 (0.6)		
LSMD (SE)							4.0 (1.0)	3.8 (0.9)
95% CI	(62.6, 66.8)	(1.7, 4.3)	(61.8, 66.6)	(5.6, 8.5)	(61.3, 65.4)	(5.6, 8.0)	(2.1, 5.9)	(2.0, 5.6)
p-Value		.001		.001		.001	.001	.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: p-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf.

（JADZ CSR Table JADZ.12.29.）

表 2.7.6.3.7-11. 脂質パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）（JADZ 試験）

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Cholesterol (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	190	190	154	154	201	201		
Mean (SD)	4.88 (1.06)	0.19 (0.81)	4.80 (0.92)	0.72 (0.90)	4.77 (0.97)	0.58 (0.89)		
LSM (SE)	4.88 (0.07)	0.21 (0.06)	4.80 (0.08)	0.71 (0.07)	4.77 (0.07)	0.57 (0.06)		
LSMD (SE)							0.51 (0.09)	0.36 (0.08)
95% CI	(4.74, 5.02)	(0.09, 0.32)	(4.64, 4.96)	(0.58, 0.85)	(4.64, 4.91)	(0.45, 0.68)	(0.33, 0.69)	(0.20, 0.53)
p-Value		.001		.001		.001	.001	.001
HDL Cholesterol (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	190	190	154	154	201	201		
Mean (SD)	1.477 (0.404)	0.077 (0.296)	1.441 (0.386)	0.257 (0.376)	1.438 (0.438)	0.217 (0.384)		
LSM (SE)	1.477 (0.030)	0.078 (0.025)	1.441 (0.033)	0.255 (0.028)	1.462 (0.029)	0.217 (0.025)		
LSMD (SE)							0.176 (0.038)	0.139 (0.036)
95% CI	(1.418, 1.535)	(0.028, 0.128)	(1.376, 1.506)	(0.199, 0.310)	(1.405, 1.519)	(0.169, 0.266)	(0.101, 0.251)	(0.069, 0.209)
p-Value		.003		.001		.001	.001	.001

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
LDL Cholesterol (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	190	190	154	154	200	200		
Mean (SD)	2.97 (0.90)	0.12 (0.68)	2.89 (0.83)	0.48 (0.71)	2.86 (0.84)	0.37 (0.74)		
LSM (SE)	2.97 (0.06)	0.13 (0.05)	2.89 (0.07)	0.47 (0.05)	2.86 (0.06)	0.36 (0.05)		
LSMD (SE)							0.34 (0.07)	0.23 (0.07)
95% CI	(2.84, 3.09)	(0.04, 0.23)	(2.75, 3.02)	(0.36, 0.58)	(2.74, 2.98)	(0.27, 0.45)	(0.19, 0.48)	(0.09, 0.36)
p-Value		.007		.001		.001	.001	.001
Triglycerides (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	190	190	154	154	201	201		
Mean (SD)	1.34 (0.71)	0.03 (0.58)	1.39 (0.61)	0.17 (0.66)	1.34 (0.81)	0.19 (0.67)		
LSM (SE)	1.34 (0.05)	0.03 (0.04)	1.39 (0.06)	0.18 (0.05)	1.34 (0.05)	0.18 (0.04)		
LSMD (SE)							0.15 (0.07)	0.16 (0.06)
95% CI	(1.23, 1.44)	(-0.06, 0.11)	(1.28, 1.50)	(0.08, 0.27)	(1.24, 1.44)	(0.10, 0.27)	(0.02, 0.28)	(0.04, 0.28)
p-Value		.571		.001		.001	.022	.012

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: p-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_chemsi_chg_b.rtf.

（JADZ CSR Table JADZ.12.37.）

2.7.6.3.7.2.5.6.2 血液学的検査

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.7-12 に示す。ヘモグロビンについて、いずれの投与群でも、治験薬投与開始後数週間では、採血によるベースラインからのわずかな減少が認められた。その後ベースライン付近まで回復し、MTX 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、ベースラインからのわずかな増加が認められた。異常低値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

ヘマトクリットについて、ヘモグロビンと同様の結果であった。

赤血球数について、投与 52 週を通して MTX 単独投与群及び baricitinib 4 mg 単独投与群では、ベースラインからのわずかな減少が認められ、その変化量は同程度であった。異常低値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群で同程度であり、MTX 投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンについて、投与 52 週を通して、いずれの投与群でもベースラインからのわずかな増加が認められ、その変化量は同程度であった。異常高値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。

平均赤血球ヘモグロビン濃度について、いずれの投与群でもベースラインからのわずかな増加が認められた。MTX 単独投与群での増加は、投与開始後数週間以内に認められた。異常低値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に低かった。

網状赤血球数について、いずれの投与群でも投与開始後数週間以内に、一過性の変化が認められた。baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、ベースラインからのわずかな増加が認められ、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、その後も増加した。異常高値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に低かった。

リンパ球数について、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群ではベースラインからの一過性の増加が認められた。異常高値又は異常低値となった被験者の割合も、同様の傾向が認められた。

T 細胞について、MTX 単独投与群ではベースラインからの減少が、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、治験薬投与開始後数週間ではベースラインからの増加が認められ、その後減少した。その減少は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で大きかった。投与 52 週を通して、CD3+、CD4+及び CD8+が異常値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。CD4/CD8 比について、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で減少が認められた。

ナチュラルキラー細胞について、MTX 投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、投与開始後数週間は増加し、その後 baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で減少した。MTX 単独投与群では、ベースラインから減少し、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、投与開始後数週

間は増加し、その後減少しており、これらを反映した結果であった。異常値となった被験者の割合は、これらの変化を反映した結果であった。ナチュラルキラー細胞低値と、感染症のリスクとの関連は認められなかった。

B 細胞について、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの一貫した増加が認められた。この結果に一致して、異常値となった被験者の割合に、投与群間で差が認められた。

好中球数について、いずれの投与群でも投与開始数ヵ月はベースラインからの減少が認められ、その変化量は MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で大きかった。また、異常値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で高かった。CTCAE の Grade 3 以上となった被験者は少なく、大多数は Grade 1 であった。全般的に、好中球数の減少は一過性であり、有害事象と判定されたものはなく、治験薬投与中断又は治験薬投与中止に至った異常も認められなかった。

血小板数について、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからの増加が統計学的に有意に大きかった。また、異常高値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に高かったが、血小板数が 600×10^9 cells/L 以下から 600×10^9 cells/L 超に増加した被験者の割合は低く、各投与群で同程度であった。血小板数の増加と血栓症の関連は認められなかった。

単球数について、治験薬投与後数週間のみ、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でベースラインからのわずかな一過性の減少が、好塩基球数について統計学的に有意な減少が認められたが、異常低値となった被験者の割合に統計学的有意差は認められなかった。好酸球数が異常高値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意に低かった。

表 2.7.6.3.7-12. 骨髄抑制関連パラメータの最終観測時点でのベースラインからの変化量［投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）］（全体）
（JADZ 試験）

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Hemoglobin (mmol/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	7.87 (0.92)	0.12 (0.67)	7.81 (0.90)	0.07 (0.69)	7.84 (0.91)	0.10 (0.69)		
LSM (SE)	7.87 (0.06)	0.12 (0.04)	7.81 (0.07)	0.06 (0.05)	7.84 (0.06)	0.10 (0.04)		
LSMD (SE)							-0.07 (0.07)	-0.02 (0.06)
95% CI	(7.74, 7.99)	(0.04, 0.21)	(7.67, 7.95)	(-0.04, 0.16)	(7.72, 7.97)	(0.01, 0.19)	(-0.20, 0.06)	(-0.15, 0.10)
p-Value		.005		.244		.022	.323	.688
Leukocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	159	159	212	212		
Mean (SD)	8.40 (2.70)	-0.84 (2.36)	8.42 (2.32)	-1.30 (2.01)	8.44 (2.67)	-1.20 (2.57)		
LSM (SE)	8.40 (0.18)	-0.84 (0.14)	8.42 (0.21)	-1.30 (0.16)	8.44 (0.18)	-1.19 (0.14)		
LSMD (SE)							-0.46 (0.22)	-0.35 (0.20)
95% CI	(8.05, 8.76)	(-1.12, -0.56)	(8.02, 8.83)	(-1.62, -0.98)	(8.09, 8.79)	(-1.47, -0.92)	(-0.88, -0.03)	(-0.74, 0.04)
p-Value		.001		.001		.001	.035	.081

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Neutrophils (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	158	158	212	212		
Mean (SD)	5.92 (2.28)	-0.72 (2.13)	5.97 (2.11)	-1.12 (1.93)	5.89 (2.25)	-1.00 (2.27)		
LSM (SE)	5.92 (0.16)	-0.72 (0.13)	5.97 (0.18)	-1.09 (0.15)	5.89 (0.15)	-1.01 (0.13)		
LSMD (SE)							-0.38 (0.20)	-0.29 (0.18)
95% CI	(5.61, 6.22)	(-0.97, -0.46)	(5.62, 6.32)	(-1.39, -0.80)	(5.59, 6.19)	(-1.26, -0.76)	(-0.76, 0.01)	(-0.65, 0.07)
p-Value		.001		.001		.001	.057	.111
Lymphocytes (billion cells/L)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	158	158	212	212		
Mean (SD)	1.87 (0.82)	-0.12 (0.74)	1.91 (0.68)	-0.14 (0.67)	1.93 (0.68)	-0.14 (0.69)		
LSM (SE)	1.87 (0.05)	-0.14 (0.04)	1.91 (0.06)	-0.14 (0.05)	1.93 (0.05)	-0.12 (0.04)		
LSMD (SE)							-0.00 (0.06)	0.02 (0.06)
95% CI	(1.77, 1.97)	(-0.22, -0.06)	(1.79, 2.02)	(-0.23, -0.05)	(1.83, 2.03)	(-0.20, -0.04)	(-0.12, 0.12)	(-0.09, 0.13)
p-Value		.001		.003		.003	.980	.769

	MTX Monotherapy (N = 210)		BARI Monotherapy (N = 159)		BARI + MTX (N = 215)		BARI Monotherapy vs MTX Monotherapy	BARI + MTX vs MTX Monotherapy
	Baseline	CFB	Baseline	CFB	Baseline	CFB		
Platelets (thousand cells/µL)								
Last baseline observation to last postbaseline observation								
N-obs	206	206	158	158	210	210		
Mean (SD)	312 (85)	-23 (83)	319 (90)	4 (68)	310 (96)	2 (76)		
LSM (SE)	312 (6)	-24 (5)	319 (7)	6 (6)	310 (6)	1 (5)		
LSMD (SE)							30 (7)	24 (7)
95% CI	(300, 325)	(-33, -14)	(305, 333)	(-5, 17)	(297, 322)	(-9, 10)	(16, 44)	(11, 38)
p-Value		.001		.252		.883	.001	.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CFB = change from baseline; LSMD = least squares mean difference; N = number of patients in each treatment group; N-obs = number of patients in the analysis.

Note: p-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+treatment group.

Source: t_hemsi_chg_b.rtf.

（JADZ CSR Table JADZ.12.41.）

2.7.6.3.7.2.5.6.3 免疫グロブリン

免疫グロブリン A 及び免疫グロブリン G について、いずれの投与群もベースラインからわずかに減少し、その変化量は、投与開始数ヵ月間のみ MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で大きかった。この結果を反映し、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群ではベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。異常低値となった被験者の割合は、各投与群で同程度であった。

免疫グロブリン M について、いずれの投与群もベースラインからわずかに減少し、その変化量は MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でわずかに大きかった。異常低値となった被験者の割合は、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に低かった。

2.7.6.3.7.2.5.7 バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧について、投与 52 週を通して、いずれの投与群でも統計学的に有意なベースラインからの変化が認められたが、一貫性はなかった。その変化量について、baricitinib 4 mg 単独投与群と baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に差は認められなかった。また、治験薬投与後に収縮期血圧又は拡張期血圧が異常値となった被験者の割合について、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に差は認められなかった。

脈拍数について、投与 20 週を通して、いずれの投与群でもベースラインから減少した。MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な一貫性のないわずかな減少が認められた。また、治験薬投与後に脈拍数が異常値となった被験者の割合について、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に差は認められなかった。

体重について、投与 52 週を通して、いずれの投与群でもベースラインから増加した。MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な増加が認められた。この結果に一致して、体重が 7%を超えて増加した被験者の割合は、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で多かった。

胴囲のベースラインからの変化について、投与 52 週を通して、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の間に差は認められなかった。

2.7.6.3.7.3 試験成績（日本人）

2.7.6.3.7.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.7.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.7-13 に示す。

日本人被験者 104 例（MTX 単独投与群 36 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 29 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 39 例）が無作為に割り付けられた。24 週間の治験薬投

与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 32 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 25 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 33 例であった。投与 24 週までの中止理由は、MTX 単独投与群では効果不十分（2 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（4 例及び 6 例）が最も多かった。効果不十分のため、投与 24 週時以降にレスキュー治療を開始した被験者は、MTX 単独投与群 4 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 4 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 1 例であった。52 週間の治験薬投与期を完了した被験者数は、MTX 単独投与群 28 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 24 例、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 31 例であった。投与 24 週時から投与 52 週時までの中止理由は、MTX 単独投与群では効果不十分及び有害事象（いずれも 3 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では有害事象（それぞれ 5 例及び 8 例）が最も多かった。

本試験を完了した被験者の大多数は、JADY 試験に組み入れられた［MTX 単独投与群 28 例（77.8%）、baricitinib 4 mg 単独投与群 24 例（82.8%）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 30 例（76.9%）］。本試験を中止した又は JADY 試験に参加せず、追跡調査を実施した被験者は、MTX 単独投与群 7 例（19.4%）、baricitinib 4 mg 単独投与群 4 例（13.8%）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 9 例（23.1%）であった。

表 2.7.6.3.7-13. 被験者の内訳（mITT）（日本人）（JADZ 試験）

	MTX (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=29) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=39) n (%)
Completed through Week 24 (a)	32 (88.9)	25 (86.2)	33 (84.6)
Discontinued study on or before Week 24 (a)	4 (11.1)	4 (13.8)	6 (15.4)
Reason for discontinuation from study (a)			
Adverse event	1 (2.8)	4 (13.8)	6 (15.4)
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	2 (5.6)	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	1 (2.8)	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 2 of 4
Japan Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

	MTX (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=29) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=39) n (%)
Patients rescued Weeks 24 through 52 (a)	4 (11.1)	4 (13.8)	1 (2.6)
Patients not rescued Weeks 24 through 52 (a)	32 (88.9)	25 (86.2)	38 (97.4)
Completed through Week 52 (b)	25 (78.1)	20 (80.0)	30 (78.9)
Discontinued study on or before Week 52 (b)	7 (21.9)	5 (20.0)	8 (21.1)
Reason for discontinuation from study (b)			
Adverse event	3 (9.4)	5 (20.0)	8 (21.1)
Death	1 (3.1)	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	2 (6.3)	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	1 (3.1)	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 3 of 4
Japan Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

	MTX (Rescued) (N=4) n (%)	BARI 4-mg (Rescued) (N=4) n (%)	BARI 4-mg + MTX (Rescued) (N=1) n (%)
Patients rescued Weeks 24 through 52			
Completed through Week 52 (c)	3 (75.0)	4 (100)	1 (100)
Discontinued study on or before Week 52 (c)	1 (25.0)	0	0
Reason for discontinuation from study (c)			
Adverse event	0	0	0
Death	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0
Lack of efficacy	1 (25.0)	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan rescued patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

Summary of Patient Disposition Page 4 of 4
Japan Modified Intent-to-Treat Population [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADZ PDPM

	MTX (N=36) n (%)	BARI 4-mg (N=29) n (%)	BARI 4-mg + MTX (N=39) n (%)
Patients discontinued study on or before Week 52 (a)			
Completed post-treatment follow-up visit	6 (16.7)	4 (13.8)	6 (15.4)
Did not complete post-treatment follow-up visit/safety follow-up completed (d)	1 (2.8)	0	2 (5.1)
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason (f)	1 (2.8)	1 (3.4)	0
Patients who completed through Week 52 (a)			
Entered Study JADY	28 (77.8)	24 (82.8)	30 (76.9)
Did not enter Study JADY			
Completed post-treatment follow-up visit	0	0	1 (2.6)
Did not complete post-trt follow-up visit/safety follow-up completed (d)	0	0	0
Did not complete post-treatment follow-up visit	0	0	0
Did not enter post-treatment follow-up with unknown reason	0	0	0
Reason for not completing post-treatment follow-up visit (e)			
Adverse event	0	0	0
Caregiver decision	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by patient	0	0	0

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.
(a) Percentages are based on the number of patients in the mITT population.
(b) Percentages are based on the number of patients not rescued.
(c) Percentages are based on the number of patients rescued.
(d) Safety follow-up was combined with last patient visit; patients were not required to complete post-trt follow-up visit.
(e) Percentages are based on the number of patients entering the post-treatment follow-up period.
(f) Includes patients who discontinued from study with reason of death or lost to follow up.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_disp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jp.rtf

（JADZ CSR Table JADZ.14.270.）

2.7.6.3.7.3.1.2 解析対象集団

日本人被験者 104 例（MTX 単独投与群 36 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 29 例、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 39 例）が mITT 解析対象集団となった。mITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 5 例を除く、99 例（MTX 単独投与群 34 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 27 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 38 例）が PPS となった。安全性評価対象例は、MTX 単独投与群 36 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 29 例及び baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 39 例であった。

2.7.6.3.7.3.2 被験者背景

日本人の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.7-14 及び表 2.7.6.3.7-15 に示す。

体重（平均値）は日本人集団全体で 55.70 kg であり、全体集団 70.96 kg と比べて低かった。

表 2.7.6.3.7-14. 人口統計学的特性（mITT）（日本人）（JADZ 試験）

	MTX (N=36)	BARI 4-mg (N=29)	BARI 4-mg + MTX (N=39)	Total (N=104)
Age (yrs)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	53.5	54.7	50.8	52.8
SD	12.3	11.5	15.3	13.3
Age Group, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
<65	29 (80.6)	22 (75.9)	32 (82.1)	83 (79.8)
≥65	7 (19.4)	7 (24.1)	7 (17.9)	21 (20.2)
Gender, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
Female	27 (75.0)	23 (79.3)	23 (59.0)	73 (70.2)
Male	9 (25.0)	6 (20.7)	16 (41.0)	31 (29.8)
Weight (kg)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	57.02	52.95	56.54	55.70
SD	10.86	11.37	9.43	10.53

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_dem.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_dem_ctry_JPN.rtf
（JADZ CSR Table JADZ.14.272.）

表 2.7.6.3.7-15. ベースラインの疾患特性（mITT）（日本人）（JADZ 試験）

	MTX (N= 36)	BARI 4-mg (N=29)	BARI 4-mg + MTX (N=39)	Total (N=104)
Tender joint count based on 68 joints				
N-obs	36	29	39	104
Mean	15.5	21.8	19.5	18.8
SD	8.7	11.6	11.2	10.7
Swollen joint count based on 66 joints				
N-obs	36	29	39	104
Mean	14.6	15.3	13.2	14.2
SD	9.2	10.2	6.6	8.6
HAQ-DI				
N-obs	36	29	39	104
Mean	1.32	1.54	1.18	1.33
SD	0.55	0.66	0.58	0.61
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	65.4	72.7	65.1	67.3
SD	21.1	14.4	15.1	17.4
Patient’s global assessment of disease activity (0-100 mm)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	61.1	65.1	62.1	62.6
SD	20.1	19.9	27.8	23.1
Patient’s assessment of pain (0-100 mm)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	61.6	60.7	61.5	61.3
SD	21.2	22.8	26.2	23.4
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	18.07	32.08	24.29	24.31
SD	13.97	40.53	23.15	27.22
DAS28-hsCRP				
N-obs	36	29	39	104
Mean	5.38	5.73	5.52	5.53
SD	0.63	0.79	0.86	0.77
DAS28-hsCRP category, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	13 (36.1)	6 (20.7)	9 (23.1)	28 (26.9)
>5.1	23 (63.9)	23 (79.3)	30 (76.9)	76 (73.1)
DAS28-ESR				
N-obs	36	29	39	104
Mean	6.27	6.45	6.25	6.31
SD	0.73	0.69	0.94	0.80
DAS28-ESR category, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
≤3.2	0	0	0	0
>3.2 to ≤5.1	2 (5.6)	1 (3.4)	6 (15.4)	9 (8.7)
>5.1	34 (94.4)	28 (96.6)	33 (84.6)	95 (91.3)

	MTX (N= 36)	BARI 4-mg (N=29)	BARI 4-mg + MTX (N=39)	Total (N=104)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	62.8	57.0	56.6	58.8
SD	29.3	24.7	30.1	28.3
Rheumatoid factor (IU/mL)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	173.8	137.4	144.8	152.8
SD	206.9	130.4	129.4	160.0
Rheumatoid factor status, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
Negative	0	1 (3.4)	1 (2.6)	2 (1.9)
Positive	36 (100)	28 (96.6)	38 (97.4)	102 (98.1)
ACPA (U/mL)				
N-obs	36	29	39	104
Mean	547.7	689.9	1121.0	802.4
SD	679.2	938.4	1335.4	1057.7
ACPA status, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
Negative	1 (2.8)	2 (6.9)	1 (2.6)	4 (3.8)
Positive	35 (97.2)	27 (93.1)	37 (94.9)	99 (95.2)
Indeterminate	0	0	1 (2.6)	1 (1.0)
Seropositivity status, n (%)				
N-obs	36	29	39	104
RF negative/ACPA negative (a)	0	0	0	0
RF positive/ACPA negative (a)	1 (2.8)	2 (6.9)	2 (5.1)	5 (4.8)
RF negative/ACPA positive	0	1 (3.4)	1 (2.6)	2 (1.9)
RF positive/ACPA positive	35 (97.2)	26 (89.7)	36 (92.3)	97 (93.3)
Modified total sharp score				
N-obs	34	27	37	98
Mean	15.01	6.54	12.20	11.62
SD	28.57	9.82	21.18	21.94
Bone joint erosion score				
N-obs	34	27	37	98
Mean	10.09	5.07	7.04	7.56
SD	16.38	6.99	9.77	11.99
Joint space narrowing score				
N-obs	34	27	37	98
Mean	4.93	1.46	5.16	4.06
SD	12.80	3.18	12.18	10.78
Joint erosion status (yes/no), n (%)				
N-obs	36	29	39	104
Yes	23 (63.9)	18 (62.1)	25 (64.1)	66 (63.5)
No	13 (36.1)	11 (37.9)	14 (35.9)	38 (36.5)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/t_racc.sas

Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/data/shared/adam
Output location:
home/lillyce/prd/ly3009104/i4v_mc_jadz/final/programs_nonsdd/tfl_output/t_racc_ctry_JPN.rtf
（JADZ CSR Table JADZ.14.273）

2.7.6.3.7.3.3 有効性

2.7.6.3.7.3.3.1 主要評価項目

2.7.6.3.7.3.3.1.1 ACR20 改善率：投与 24 週時

投与 24 週時における ACR20 改善率を表 2.7.6.3.7-16 に示す。

投与 24 週時の ACR20 改善率は、MTX 単独投与群 69.4%（25/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 72.4（21/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 71.8%（28/39 例）であった。

2.7.6.3.7.3.3.2 主な副次評価項目：投与 24 週時

投与 24 週時における主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3.7-16 に示す。HAQ-DI（mBOCF）について、投与 24 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群−0.70、baricitinib 4 mg 単独投与群−0.84、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群−0.82 であった。

DAS28-hsCRP（mBOCF）について、投与 24 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群−2.11、baricitinib 4 mg 単独投与群−2.43、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群−2.59 であった。

mTSS（LE）について、投与 24 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、MTX 単独投与群 0.85、baricitinib 4 mg 単独投与群 0.87、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 0.23 であった。

SDAI 寛解率（NRI）は、MTX 単独投与群 16.7%（6/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 27.6%（8/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 28.2%（11/39 例）であった。

表 2.7.6.3.7-16. 投与 24 週時における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果（mITT）（日本人）（JADZ 試験）

Endpoint, Time Point Statistics	MTX (N=36)	BARI 4-mg (N=29)	BARI 4-mg +MTX (N=39)
ACR20 response rate, NRI			
n (%)	25 (69.4)	21 (72.4)	28 (71.8)
p-value vs MTX[a]		0.794	0.824
Difference in response rate		3.0	2.4
95% CI		-19.2, 25.1	-18.3, 23.0
DAS28-hsCRP change from baseline, mBOCF,			
LSM	-2.11	-2.43	-2.59
p-value vs MTX[b]		0.422	0.181
LSMD		-0.31	-0.48
95% CI		-1.08, 0.46	-1.18, 0.22
HAQ-DI change from baseline, mBOCF			
LSM	-0.70	-0.84	-0.82
p-value vs. MTX[b]		0.363	0.403
LSMD		-0.14	-0.12
95% CI		-0.44, 0.16	-0.39, 0.16
Change from baseline in mTSS, LE			
LSM	0.85	0.87	0.23
p-value vs MTX[b]		0.955	0.063
LSMD		0.02	-0.62
95% CI		-0.70, 0.74	-1.27, 0.03
SDAI ≤3.3 response rate, NRI			
n (%)	6 (16.7)	8 (27.6)	11 (28.2)
p-value vs MTX[a]		0.288	0.238
Difference in response rate		10.9	11.5
95% CI		-9.4, 31.2	-7.1, 30.2

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology criteria; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire–Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; LE = linear extrapolation; LSM = least squares mean; LSMD = least squares mean difference; mBOCF = modified baseline observation carried forward; NRI = nonresponder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SE = standard error; vs = versus.

a 95% CI and p-value for odds ratio from logistic regression model: baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group. When logistic regression sample size requirements are not met, p-value from Fisher's exact test is produced instead of odds ratio and 95% CI.

b P-value, LSM, LSMD, SE, and 95% CI from ANCOVA model: change=baseline+region+ baseline joint erosion status (yes/no)+treatment group.

（JADZ CSR Table JADZ.14.279, Table JADZ.14.290, Table JADZ.14.292, Table JADZ.14.295, Table JADZ.14.302）

2.7.6.3.7.3.3.3 その他の副次評価項目

投与 24 週時の ACR50 改善率は、MTX 単独投与群 55.6%（20/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 55.2%（16/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 53.8%（21/39 例）であった。

投与 24 週時の ACR70 改善率は、MTX 単独投与群 30.6%（11/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 51.7%（15/29 例）、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 48.7%（19/39 例）であった。

2.7.6.3.7.3.4 安全性

2.7.6.3.7.3.4.1 治験薬の曝露状況

投与 24 週時までの平均曝露期間は MTX 単独投与群 160.1 日、baricitinib 4 mg 単独投与群 158.2 日、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 152.9 日、総曝露量はそれぞれ 15.8、12.6 及び 16.3 人・年であり、各投与群で同程度であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の平均曝露期間は MTX 単独投与群 308.0 日、baricitinib 4 mg 単独投与群 301.8 日、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 308.1 日、総曝露量はそれぞれ 30.4、24.0 及び 32.9 人・年であった。

2.7.6.3.7.3.4.2 有害事象

日本人での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）及び追跡調査期間に発現した有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-18 及び表 2.7.6.3.7-20 に示す。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 83.3%（30/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 96.6%（28/29 例）、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 92.3%（36/39 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 50.0%（18/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 74.4%（29/39 例）であった。

追跡調査期間に発現した有害事象は少なく、発現例数はいずれの有害事象も 1 例のみであった。

2.7.6.3.7.3.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、ICH の基準に基づく重篤な有害事象に加え、治験実施計画書に基づき治験薬投与中止に至った有害事象（ICH の基準に基づかない）も重篤な有害事象として取り扱った。本項では ICH の基準に基づく重篤な有害事象について記載する。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-22 に示す。死亡例の経過を表 2.7.6.3.7-23 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.7-25 に示す。日本人の死亡例は、MTX 単独投与群で 1 例（溺死）であった。当該事象と治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の重篤な有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 13.9%（5/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 10.3%（4/39 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、MTX 単独投与群では帯状疱疹 2 例、溺死が各 1 例、baricitinib 4 mg 単独投与群では子宮頚部癌及び帯状疱疹が各 1 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で

はニューモシスチス・イロベチイ肺炎、過量投与、肺炎、自然気胸、カンピロバクター胃腸炎が各 1 例であった。追跡調査期間に発現した重篤な有害事象はなかった。

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

日本人での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象及び治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合をそれぞれ表 2.7.6.3.7-29 及び表 2.7.6.3.7-32 に示す。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はいずれも、MTX 単独投与群 11.1%（4/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 17.2%（5/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 20.5%（8/39 例）であった。

投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合は、MTX 単独投与群 22.2%（8/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 10.3%（3/29 例）、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 28.2%（11/39 例）であった。

2.7.6.3.7.3.4.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.7.3.4.5.1 感染症（日和見感染含む）

日本人での投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.7-34 に示す。投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）の感染症（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、MTX 単独投与群 44.4%（16/36 例）、baricitinib 4 mg 単独投与群 58.6%（17/29 例）、baricitinib 4 mg+MTX 併用投与群 51.3%（20/39 例）であった。

帯状疱疹（高位用語の「ヘルペスウイルス感染」のうち、イーライリリー・アンド・カンパニーが定義する基本語）は、投与 52 週時まで（レスキュー治療開始まで）に、MTX 単独投与群 2 例、baricitinib 4 mg 単独投与群 3 例、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群 3 例に発現した。内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められなかった。

2.7.6.3.7.3.4.5.2 心血管イベント

試験期間中、外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象が、MTX 単独投与群 1 例［脳出血（出血性脳卒中）］に発現した。

2.7.6.3.7.3.4.5.3 悪性腫瘍

試験期間中、悪性腫瘍（SMQ の悪性腫瘍に該当する事象）は、MTX 単独投与群 1 例（消化管のカルチノイド腫瘍）、baricitinib 4 mg 単独投与群の 1 例（子宮頚部癌）に発現した。

2.7.6.3.7.3.4.5.4 消化管穿孔

試験期間中、消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）が MTX 単独投与群 1 例（処置による腸管穿孔）に発現した。

2.7.6.3.7.3.4.5.5 うつ症状

QIDS-SR16 の総スコアについて、いずれの投与群でもベースラインから低下したが、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.3.7.3.4.6 臨床検査値

2.7.6.3.7.3.4.6.1 生化学検査

全体集団と大きく異なる傾向及び臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.7.3.4.6.2 血液学的検査

全体集団と大きく異なる傾向及び臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.7.3.4.6.3 免疫グロブリン

全体集団と大きく異なる傾向及び臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.7.3.4.7 バイタルサイン

全体集団と大きく異なる傾向及び臨床的に重要と考えられる事項はなかった。

2.7.6.3.7.4 結論

本試験では、MTX 未治療又はほとんど未治療、かつ他の cDMARD 又は生物学的製剤の使用経験がない、中等度から重度の初期活動性 RA 患者を対象とした。baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の実薬対照は、MTX 単独投与群とし、MTX は従来の投与量まで漸増した。ベースラインの疾患活動性は、試験対象集団の疾患活動性及び顕著な機能障害を反映していた。

試験中止となった被験者は少なく、その割合は、baricitinib 4 mg 単独投与群で最も低かった。有効性の欠如のため試験を中止した被験者の割合は MTX 単独投与群で高く、レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かった。一方、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群での試験中止理由は、有害事象が最も多かった。試験を完了した被験者の多くは、長期継続投与試験である JADY 試験に参加することを選択した。

有効性に関する主要評価項目及び主な副次評価項目について、gatekeeping 法を用いて多重性を調整して評価した結果、H_{M4}（mTSS に基づく関節の構造的損傷のベースラインから投与 24 週時までの変化に関する、baricitinib 4 mg 単独投与と MTX 単独投与の比較）以外の帰無仮説が棄却された。初期 RA 患者において、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群での明らかな効果が確認された。主要評価項目である投与 24 週時の ACR20 改善率について、baricitinib 4 mg 単独投与群の MTX 単独投与群に対する非劣性が認められた。また、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群で統計学的に有意に高かった。同様に、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群でも統計学的に有意に高かった。

Gatekeeping 法を用いた多重性調整を行っていないが、RA の疾患活動性、寛解及び身体機能を評価するその他の多くの副次評価項目でも、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、一貫した、統計学的に有意な、持続的な改善が認められ、その改善効果は多くの評価項目で投与 1 週時から認められた。急性期反応物質検査（CRP、ESR）を含む複合評価指標（DAS28-hsCRP、DAS28-ESR、SDAI）と同様に、急性期反応物質検査を含まない臨床評価指標（CDAI）でも MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で改善が認められた。

画像所見上の関節の構造的損傷の進行について、MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で統計学的に有意な抑制が認められた。様々な解析を通して、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で頑健で一貫した効果が認められた。

朝のこわばりの持続時間及び重症度、疲労、関節痛、生活の質及び仕事の生産性などのヘルスアウトカムについても、MTX 投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で、早期から改善が認められ、その後持続した。

安全性に関して、baricitinib を 52 週間投与したときの安全性プロファイルは許容範囲内であり、良好な忍容性が確認された。ICH の基準に基づく重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。また、有害事象の発現割合も、投与群間で同程度であった。上気道感染などの、重症度が軽度又は中等度の非重篤な感染症が、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で多かった。重要な点として、MTX 単独投与群と baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で重篤な感染症の発現割合に差が認められなかったことが挙げられる。帯状疱疹は、すべての投与群に認められ、発現例数は baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で最も多かった。内臓障害を有する又は播種性の帯状疱疹は認められず、帯状疱疹はアジア人で最も多く認められた。Baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の 3 例の日本人被験者では、スクリーニング時に HBV 抗体が陽性であった被験者に対して必要な HBV DNA 検査の結果、定量下限値を超えない範囲で、HBV DNA が一時的に検出された。この結果に対する臨床的な意味合いは明確でないと考えられた。Baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の日本人被験者 2 例で、日和見感染の可能性と考えられる感染症が認められた。1 例は重症度が軽度で非重篤の食道カンジダ症、もう 1 例は重篤な有害事象と判断されたニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は処置後に回復した。試験期間中、臨床的に明らかな結核は認められなかった。悪性腫瘍は、治験薬投与開始数週間以内に、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で 2 例（合併していた皮膚病変での基底細胞癌 1 例、副腎皮質癌 1 例）、投与 24 週時以降に baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群で 2 例（悪性黒色腫 1 例、胆嚢腺扁平上皮癌 1 例）、MTX 単独投与群で 1 例（消化管のカルチノイド腫瘍）及び baricitinib 4 mg 単独投与群で 1 例（子宮頚部癌）に発現した。外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された有害事象は、MTX 投与群 2 例（肺塞栓症 1 例、出血性脳卒中 1 例）、baricitinib 4 mg 投与群 1 例（心筋梗塞）に発現した。MTX 単独投与群の 1 例で、消化管のカルチノイド腫瘍の切除に関連する消化管穿孔の可能性が認められたが、その他に消化管穿孔を発現した被験者はいなかった。

臨床検査値について、第 II 相試験の結果と同様に、baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、わずかではあるが統計学的に有意なベースラインからの変化（平均値）が複数の項目で認められた。これらの結果の多くは、臨床的に重要とは考えにくかった。治験薬投与開始後に異常値となった被験者の割合について、投与群間で差が認められた臨床検査項目は、全般的に異常値の程度は低く、有害事象と判定されなかった。また、一過性で、治験薬の投与に変更が必要となるものではなかった。Baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では臨床検査値異常で治験薬の投与中止となった被験者は少なかった。また、臨床検査値異常と発現する可能性がある有害事象との関連性も見られなかった。

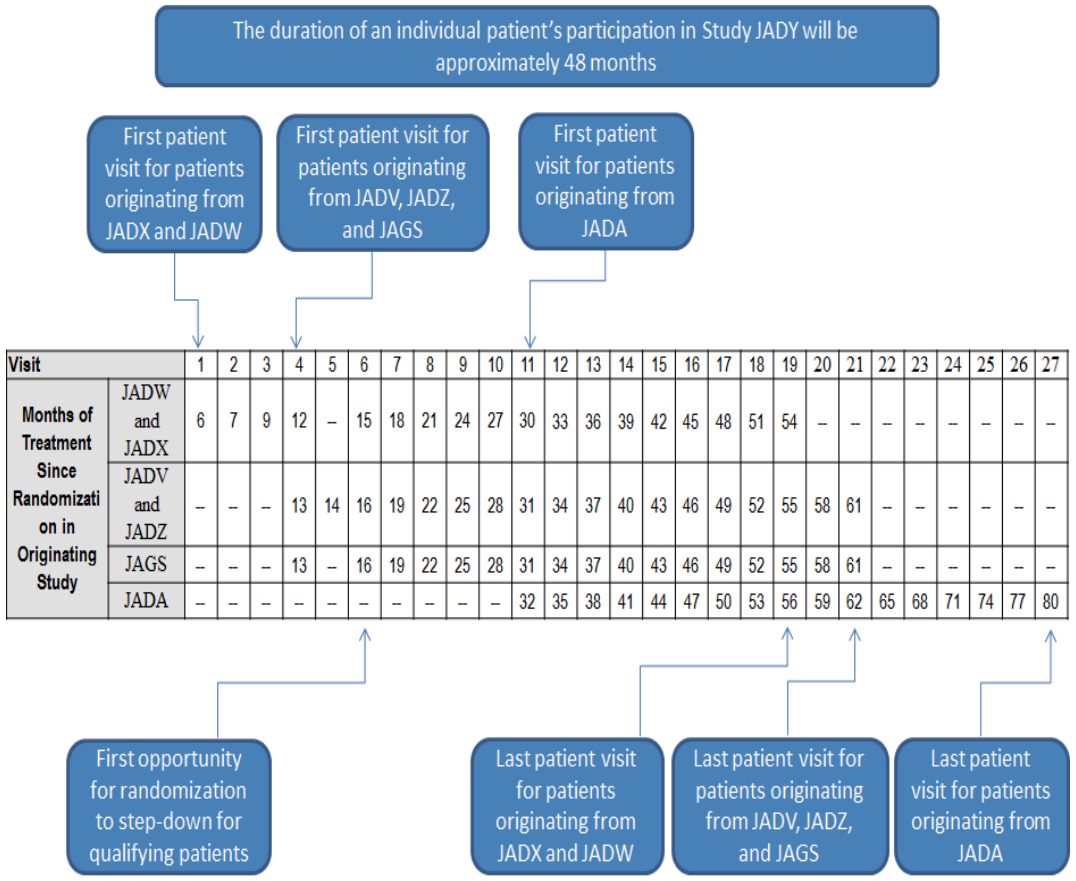
以上、中等度から重度の活動性 RA 患者に、最初の DMARD として、baricitinib を単独又は MTX との併用で 1 日 1 回経口投与したとき、徴候及び症状、低疾患活動性及び寛解した被験者の割合、ヘルスアウトカムについて、MTX 単独投与と比べて、早期から安定した改善が認められた。Baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群での効果は、多くの有効性評価項目（被験者の自覚評価及び機能評価など）を通して同等であった。また、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では、ESR などの炎症に関連する評価項目でより効果が高かった。いずれの投与群でも、ほとんどの被験者で画像所見上の関節の構造的損傷の進行は認められなかったが、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では進行が認められた被験者の割合は最も低かった。しかし、全般的に baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群での有効性の差はわずかであり、本試験対象集団で一般的な治療方法として広く使用されている MTX 単独投与群と比べて、baricitinib 4 mg 単独投与群では明らかで一貫した効果が認められた。Baricitinib 4 mg 単独投与群及び baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群の忍容性はいずれも良好であり、重篤な感染症などの臨床的に重要な安全性結果は、全般的に投与群間で類似していた。MTX 単独投与群と比べて baricitinib 4 mg 単独投与群では、肝機能異常、リンパ球減少症、治験薬投与中断に至った有害事象の発現割合が低かったが、baricitinib 4 mg + MTX 併用投与群では非重篤な感染症などの有害事象、肝機能検査値に関連する有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合が高かった。本試験の結果は、中等度から重度の RA 患者の治療として、また、治療目的及び治療反応によって単独投与又は MTX との併用投与での、baricitinib の使用を支持する結果であった。

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）

2.7.6.3.8.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	関節リウマチ患者を対象とした baricitinib の長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	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）
試験実施期間	2013 年 6 月 27 日～2015 年 8 月 10 日（データカットオフ時点）
開発の相	第 III 相
目的	本試験は継続中であり、本項の試験結果は中間解析結果であり、すべての目的に対する検討は実施していない。本項で検討した目的を以下に示す。 主要目的： 関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者を対象とした過去の baricitinibの臨床試験を完了した患者を対象に、baricitinibの長期安全性及び忍容性を検討する。 ［データカットオフ時点（2015年8月10日）で、本試験を完了した被験者はいないため、計画した最終解析結果は、本項に示さなかった］ 追加目的： 先行試験でレスキュー治療を受けておらず、データカットオフ時点（2015年8月10日）までに本試験参加後少なくとも48週間経過している被験者を対象に以下の検討を行った。 <u>長期投与：</u> 先行試験でbaricitinib以外の治験薬を投与された被験者に、本試験でbaricitinib 4 mgを1日1回投与したときの、先行試験で割り付けられた初回投与群別の有効性の評価を行った。以下に投与群の例を示す。 ➢ メトトレキサート（methotrexate：MTX）単独投与からbaricitinib単独投与への変更［I4V-MC-JADZ（JADZ）からの参加］ ➢ Baricitinib＋MTX併用投与からbaricitinib単独投与への変更（JADZ試験からの参加） ➢ アダリムマブ（ADA）投与からbaricitinib投与への変更（いずれも基礎治療としてMTX投与）［I4V-MC-JADV（JADV）からの参加］ ➢ プラセボ投与からbaricitinib投与への変更［いずれも基礎治療として従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drugs：cDMARD）投与］［I4V-MC-JADX（JADX）及びI4V-MC-JADW（JADW）からの参加］ これらの解析では、本試験期間を通して、有効性の持続の評価も行った。 <u>効果の持続：</u> 長期投与の解析で検討した分類変数の有効性評価項目の一部について、経時的な全奏効率について、更なる探索的な検討を行った。

	減量投与： 先行試験又は本試験でレスキュー治療を受けておらず、baricitinib 4 mgを1日1回15ヵ月以上投与され、低疾患活動性又は寛解が持続している［Clinical Disease Activity Index（CDAI）に基づき、本試験で12週間以上］被験者について、二重盲検下でbaricitinib 4 mgの1日1回投与の継続又はbaricitinib 2 mgの1日1回投与への減量のいずれかに再割付した。本解析では、baricitinib 4 mgの1日1回投与により十分にコントロールできている状態が、低用量であるbaricitinib 2 mgの1日1回投与により維持できるかを検討した。
試験デザイン	本試験は、RA 患者を対象とした baricitinib（2 及び 4 mg 1 日 1 回経口投与）の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同長期継続投与試験であり、最長 48 ヵ月までの投与を行った。本試験には、先行試験［JADZ、JADV、JADX、JADW、I4V-MC-JADA（JADA）又は I4V-CR-JAGS（JAGS）試験］を完了した被験者を組み入れ適格とした。また、今後実施する RA 患者を対象とした baricitinib 試験の被験者についても組み入れ可能とした。なお、JAGS 試験（無作為化、二重盲検試験）を完了した被験者はいないため、データカットオフ時点で JAGS 試験からの移行例はいなかった。 本試験は以下の 3 つのパートから構成された。 • スクリーニング期：先行試験の最終来院時 • Part A：本試験の組み入れから最長 48 ヵ月の投与期 • Part B：治験薬最終投与後約 28 日間の追跡調査期 先行試験完了時に使用していた、市販の cDMARD、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）、コルチコステロイド及びその他の鎮痛薬などの治験薬以外の基礎治療薬を非盲検下で継続可能とした。先行試験のベースライン時に腎機能障害を有していた被験者［推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満］のみ、baricitinib 2 mg 1 日 1 回投与の対象とした。JADZ、JADV、JADX、JADW、JADA 及び JAGS 試験の試験期間は異なるため、JADY 試験に組み入れる被験者からは異なる来院時に同意を取得した。本試験での評価時点は、先行試験での無作為割付からの投与継続期間（28 日を 1 ヵ月とする）として記載した。これにより、先行試験にかかわらず、本治験に組み入れたすべての被験者に対して各来院時に同じ評価・観察が実施可能であった。 • JADX 及び JADW 試験を完了した被験者の場合、baricitinib 2 mg 又は 4 mg もしくはプラセボを最長 6 ヵ月（24 週間）投与後の Visit 1 に JADY 試験参加の同意を取得する。 • JADZ、JADV 及び JAGS 試験を完了した被験者の場合、MTX 単独、baricitinib 4 mg 単独又は baricitinib 4 mg + MTX 併用（JADZ 試験）、baticitinib 4 mg 又は ADA（JADV 試験）、baricitinib 4 mg（JAGS 試験）を最長 13 ヵ月（52 週間）投与後の Visit 4 に JADY 試験参加の同意を取得する。 • JADA 試験を完了した被験者の場合、baricitinib 4 mg を最長 32 ヵ月（128 週間）投与後の Visit 11 に JADY 試験参加の同意を取得する。JADA 試験の Part A でプラセボ、baricitinib 1 mg 1 日 1 回、2 mg 1 日 1 回、2 mg 1 日 2 回又は 8 mg 1 日 1 回を投与された可能性があるが、JADY 試験参加の同意取得前までに 52 週間以上 baricitinib 4 mg を投与された。 試験デザインを図 2.7.6.3.8-1 に示す。



Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Months of Treatment Since Randomization in Originating Study	JADW and JADX	6	7	9	12	–	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	–	–	–	–	–	–	–	–
	JADV and JADZ	–	–	–	13	14	16	19	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52	55	58	61	–	–	–	–	–	–
	JAGS	–	–	–	13	–	16	19	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52	55	58	61	–	–	–	–	–	–
	JADA	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	32	35	38	41	44	47	50	53	56	59	62	65	68	71	74	77	80

図 2.7.6.3.8-1. 試験デザイン（JADY 試験）

（JADY Abbreviated CSR Figure JADY.5.1.）

被験者数	計画：約 2400～3500 例 投与：2539 例 完了：0 例（2015 年 8 月 10 日時点で継続中）
選択基準	次の基準を満たす患者に対し、文書同意を取得する。 ［1］JADV、JADZ、JADX、JADW、JADA、又は JAGS 試験の実薬投与の最終来院を完了した患者
除外基準	次の基準のいずれかに該当する患者は、本治験から除外する。 ［2］コントロール不良の著しい脳 - 心血管系（心筋梗塞、不安定狭心症、不安定動脈性高血圧、重度心不全、又は脳血管発作など）、呼吸器系、肝、腎、胃腸系、内分泌系、血液系、神経精神系の障害がある患者、又は以前の baricitinib の試験中に臨床検査値異常が生じ、治験薬の投与を継続すると、患者に対し許容できないリスクが生じると治験担当医師が判断する患者 ［3］Baricitinib 又は本治験薬の成分に対する過敏症が判明している患者 ［4］以前の baricitinib の試験のいずれかの時点で、治験薬の投与を中止した患者 ［5］以前の baricitinib の試験の最終来院時に治験薬の投与を中断し、かつ患者の治験参加にあたり許容できないリスクが生じると治験担当医師が判断する患者 ［6］その他の症状により、試験の性質、範囲、生じ得る結果を理解できない、又は治験実施計画書に従い、完了することができないと

<table>
<tr><td></td><td>治験担当医師が判断する患者
［7］妊娠可能な女性で、治験への組み入れ期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を使用することに同意しない患者
［8］治験への組み入れ期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間以上、妊娠可能な女性パートナーとの性交時に 2 種類の有効性の高い避妊法を用いることに同意しない男性患者</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>以下のとおり、baricitinib 4 mg 又は 2 mg 錠を 1 日 1 回経口投与した。
<table>
<tr><th>Originating Study</th><th>Treatment at End of Originating Study</th><th>Treatment at Start of Study JADY</th></tr>
<tr><td rowspan="3">JADZ</td><td>MTX monotherapy</td><td rowspan="3">Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4-mg QD monotherapy</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4-mg QD + MTX</td></tr>
<tr><td rowspan="2">JADV</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td><td rowspan="2">Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>ADA 40-mg SC biweekly</td></tr>
<tr><td rowspan="3">JADX</td><td>PBO QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2-mg QD</td><td>Baricitinib 2-mg QD</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4-mg QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td rowspan="3">JADW</td><td>PBO QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2-mg QD</td><td>Baricitinib 2-mg QD</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4-mg QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>JADA</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
<tr><td>JAGS</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td><td>Baricitinib 4-mg QD</td></tr>
</table>
Note: Patients initially randomized to placebo in Study JADV and not rescued switched to baricitinib 4-mg QD approximately 32 weeks before entering Study JADY. No Study JADY data for patients originating from Study JAGS are included in this interim analysis.
Abbreviations: QD = once daily, SC = subcutaneous.

低疾患活動性（JADV、JADX、JADW 及び JAGS 試験からの被験者で CDAI≤10）又は寛解（JADZ 試験からの被験者で CDAI≤2.8）が持続している（JADY 試験で 3 ヵ月以上） 被験者は、二重盲検下で継続して baricitinib 4 mg 1 日 1 回投与又は baricitinib 2 mg 1 日 1 回投与に 1：1 の割合で再割付された。JADA 試験からの被験者は、この再割付の対象としなかった。

Baricitinib の減量後に RA 症状が悪化した（先行試験によって CDAI>10 又は CDAI>2.8 のいずれか）被験者については、再燃に対処するため、鎮痛薬又は NSAID の変更又は追加を考慮することとした。NSAID 又は鎮痛薬への反応性やレスキュー治療の必要性を検討するため、必要であれば予定外の来院を設定する。低疾患活動性又は寛解が得られない被験者については、baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与に戻し、cDMARD 又はコルチコステロイド療法の変更を考慮することとした。各被験者における減量は 1 回のみ可能とした。ある一定の期間（例えば 3 ヵ月）において、レスキュー治療や併用薬の調整を行っても baricitinib からは適切なベネフィット（例、JADV、JADX、JADW 及び JAGS 試験からの被験者について CDAI≤10 又は JADZ 試験からの被験者について CDAI≤2.8）が得られないと治験担当医師が判断した場合、被験者は本治験を中止することとした。</td></tr>
</table>

	JADA、JADV、JADW、JADX 及び JAGS 試験からの被験者については、CDAI が 10 を超えた場合、本試験への組み入れ後 3 ヵ月からレスキュー治療を可能とした。Baricitinib 2 mg 1 日 1 回投与を行っている被験者及び腎機能が正常な被験者（eGFR≥60 mL/分/1.73 m^2 と定義）には baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与をレスキュー治療とした。Baricitinib 4 mg 1 日 1 回投与を行っている被験者及び腎機能障害のため baricitinib 2 mg 1 日 1 回投与を行っている被験者はそのままの投与量を継続することとした。 さらに、cDMARD の新規追加又は増量はレスキュー治療後に限った。 JADZ 試験からの被験者に対しては、本試験中はいつでも（組み入れ後 3 ヵ月以内でも）各実施医療機関の通常の臨床診療方法に従って治験担当医師の判断により MTX 又はその他の cDMARD を処方可能とした。いずれの先行試験からの被験者も、本試験中に MTX 又はその他の cDMARD を先行試験での維持用量を超える用量で新規に開始／増量した場合、レスキュー治療を受けたものとみなした。 次回来院までに症状が悪化した被験者は治験担当医師に連絡して予定外来院を予約し、レスキュー治療の必要性について検討することとした。レスキュー治療を開始し併用薬（例、cDMARD）を調整してから 3 ヵ月の時点でノンレスポンダー（JADV、JADX、JADW 及び JAGS 試験からの被験者については CDAI≤22 を達成できない場合、また JADZ 試験からの被験者については CDAI≤10 を達成できない場合と定義）とみなされた被験者に対しては、治験を中止するよう推奨した。また、レスキュー治療を開始し併用薬（例、cDMARD）を調整してから 6 ヵ月の時点で治療への反応は見られたが低疾患活動性（いずれの先行試験からの被験者についても CDAI≤10 と定義）が達成できなかった被験者に対しても、治験を中止するよう推奨した。
投与期間	48 ヵ月間
評価項目	本項での中間解析結果に含まれていない評価項目を含める。 ＜有効性＞ • 米国リウマチ学会の20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20改善率）、米国リウマチ学会の50%改善基準（ACR50）を達成した被験者の割合（ACR50改善率）、米国リウマチ学会の70%改善基準（ACR70）を達成した被験者の割合（ACR70改善率） • ACRコアセットの各項目［圧痛関節数（68関節）、腫脹関節数（66関節）、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、hsCRP、健康評価質問票 機能障害指数（Health Assessment Questionnaire – Disability Index： HAQ-DI）］ • Hybrid ACR（bounded）改善 • DAS28に基づく欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）反応基準 • 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）／欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）寛解基準（Boolean法に基づく定義） <u>疾患活動性スコア</u> • 28 可動関節数及び赤血球沈降速度（Erythrocyte sedimentation rate：ESR）を用いた疾患活動性スコア［Disease Activity Score Modified to Include the 28 Diarthroidal Joint Count（DAS28）-

	ESR］及び 28 可動関節数及び高感度 C 反応性タンパク（high-sensitivity C-reactive protein：hsCRP）レベルを用いた疾患活動性スコア（DAS28-hsCRP） • Simplified Disease Activity Index（SDAI） • CDAI 関節の構造的損傷の評価 • mTSS（関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコアを含む） ヘルスアウトカム • 朝の関節のこわばりの持続時間 • European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level（EQ-5D-5L） ＜安全性＞ • 有害事象 • 注目すべき有害事象 • 重篤な有害事象 • 予期せぬ重篤な有害事象の可能性 • 併用薬 • 医師の診察 • バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び身体特性 • 標準的な臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査、脂質プロファイル、eGFR、血清鉄検査、hsCRP、ESRなど） • 自己記入式簡易抑うつ症状尺度16項目の自己評価（Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16 items Self Report：$QIDS\text{-}SR_{16}$） 注目すべき有害事象又は注目すべき臨床検査結果は以下のとおりとした。 • 重度の感染又は日和見感染 • 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症又は血小板減少症の骨髄抑制の可能性 • 血小板増加症 • ALT/AST増加（基準値上限の3倍を超える）及び総ビリルビン増加（基準値上限の2倍を超える） これらの臨床検査値で規定されるイベントを発現した被験者は、治験薬の中断基準と同じ基準に基づいて特定されるが、例外として、貧血は治験薬の中止基準と同じ基準、血小板増加症は、総血小板数600000/μL超を基準とした。
解析方法	統計解析手法： ＜解析対象集団＞ 有効性とヘルスアウトカムに関する解析は、modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団を対象とした。mITT 解析対象集団には、JADY 試験で治験薬が 1 回以上投与されたすべての組み入れられた被験者の全データを含めた。本中間解析における安全性の解析は、先行試験で治験薬が 1 回以上投与され、本試験でのベースライン後の初回来院時に「追跡不能」のため試験を中止していない、すべての組み入れられた被験者とした。 ＜被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性＞ 長期投与時の有効性解析対象集団及び減量時の有効性解析対象集団について、本試験での被験者の内訳を示した。さらに、本試験参加の同意を取得した全被験者及び減量対象集団（すなわち、JADZ 及び JADW 試験の一部、JADV 及び JADX 試験の併合、JADV、JADX 及び JADW 試験の併合）について、人口統計学的特性、疾患特性及び

	RA の病歴を示した。 ＜有効性＞ JADY 試験の当初の解析計画では、欠測値の補完方法として、二値変数の解析には Nonresponder imputation（NRI）を、連続変数の解析には modified last observation carried forward（mLOCF）を用いることしており、JADY 試験でレスキュー治療を受けた後から欠測値の補完が適用されることとしていた。JADY 試験のレスキュー治療の基準は他の第 III 相試験とは異なっていたため、先行試験の終了時点でレスポンダーと判断された被験者が、JADY 試験でのレスキュー治療の基準の違いにより、疾患活動性の変化が無い場合であっても、ノンレスポンダーと判断される結果となった。そこで、長期投与後の有効性をより適切に評価するために、レスキュー治療開始後には欠測値の補完を適用しない解析を実施した。 • 二値変数 本試験でのレスキュー治療を考慮しない NRI 法：本試験開始後 48 週間での治験薬投与中止後、又はデータが欠測した時点（試験中止後を含む）にのみ、NRI 法を適用した。本試験開始後 48 週間での減量後のデータは、有効性の併合解析計画書に記載した方法を用いて補完した。解析結果には観察値の結果も示すこととし、減量後及び治験薬投与中止後は打ち切りとした観測値を用いて、利用可能なすべての評価時点のデータを示した（本試験開始 48 週時以降の結果も含む）。 • 連続変数 本試験でのレスキュー治療又は減量を考慮しない last observation carried forward（LOCF）法：本試験開始後 48 週間でのデータが欠測した時点（試験中止後を含む）にのみ、LOCF 法を適用した。その他、すべてのデータ（減量後のデータを含む）を用いた。解析結果には観察値の結果も示すこととし、打ち切りを適用せず利用可能なすべてのデータを用いて、すべての評価時点のデータを示した（本試験開始 48 週時以降の結果も含む）。 ＜安全性＞ データカットオフ時点（2015 年 8 月 10 日）までの安全性データを報告した。本試験の安全性データは併合した。本項では、死亡、心血管イベント、悪性腫瘍、消化管穿孔、日和見感染の可能性、帯状疱疹、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）DNA、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、ヘモグロビン、好中球及びリンパ球などの注目すべき事象について評価した。
被験者数の設定根拠	被験者の 80%が JADV、JADZ、JADX、JADW、JADA 又は JAGS 試験を完了すると予測した。したがって、約 2400～3500 例の被験者を JADY 試験へ組み入れる予定とした。

2.7.6.3.8.2 試験成績（全体）

2.7.6.3.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.8.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.8-2 及び表 2.7.6.3.8-1 に示す。

本試験には、398 施設 2539 例が組み入れられた。2015 年 8 月 10 日時点で、48 ヵ月間の投与期を完了した被験者はいない。試験中止となった被験者の割合は 9.8%（249/2539

例）と低かった。中止理由は、有害事象（94 例）が最も多かった。本試験での開始用量が baricitinib 2 mg であった被験者のうち 49%（145/297 例）、開始用量が baricitinib 4 mg であり、試験期間中に減量投与に再割付されなかった被験者のうち 31%（542/1751 例）がレスキュー治療を受けた。また、減量した際の有効性の検討の対象となった被験者のうち、baricitinib 4 mg 投与を継続した被験者の 4%（9/247 例）、baricitinib 2 mg に減少した被験者の 9%（23/244 例）がレスキュー治療を受けた。

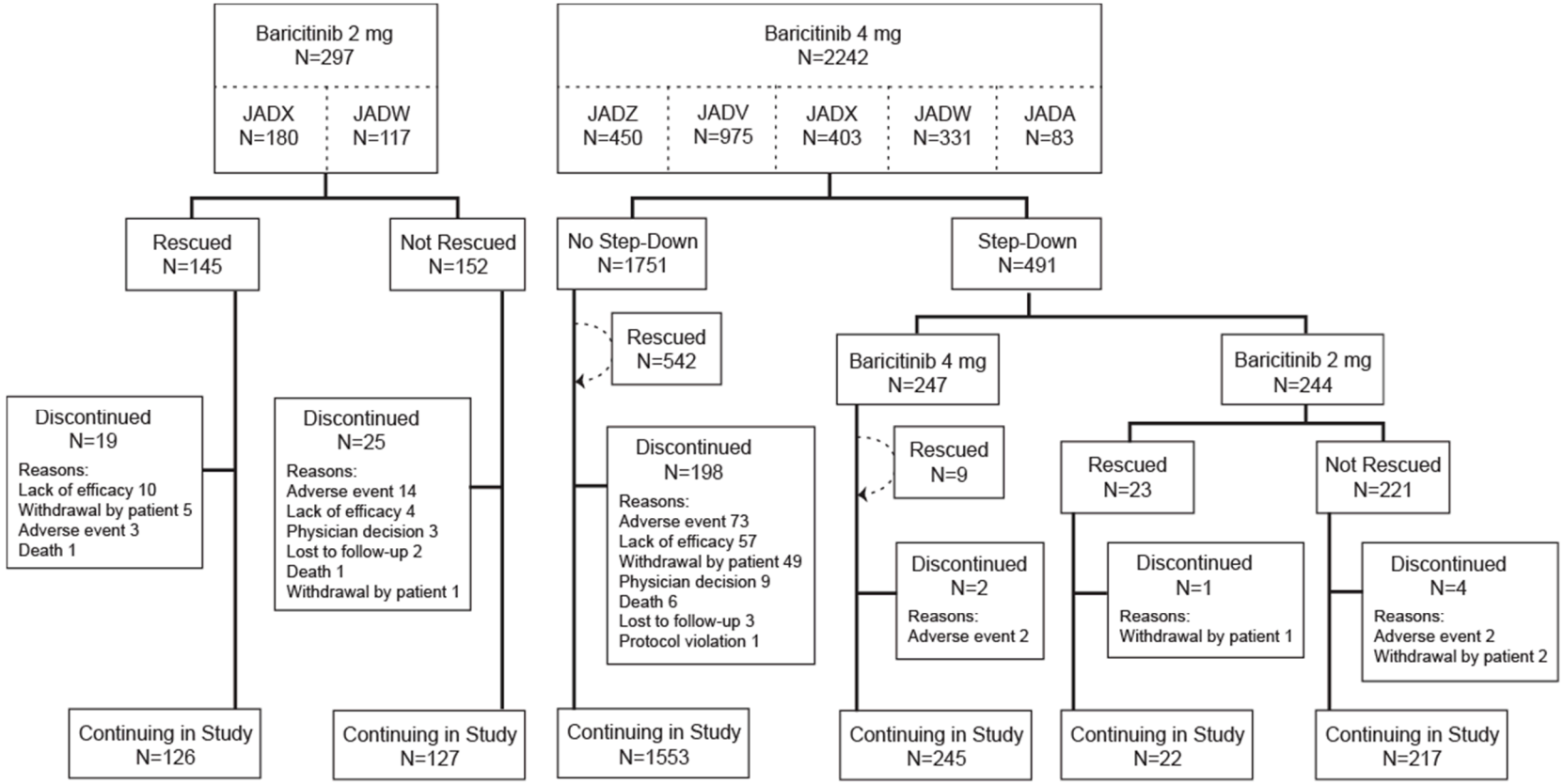


図 2.7.6.3.8-2. 被験者の内訳（全体）（JADY 試験）

（JADY Abbreviated CSR Figure JADY.6.1.）

表 2.7.6.3.8-1. 被験者の内訳（全体）（JADY 試験）

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=450) n (%)	BARI 4-mg (N=975) n (%)	BARI 2-mg (N=180) n (%)	BARI 4-mg (N=403) n (%)	BARI 2-mg (N=117) n (%)	BARI 4-mg (N=331) n (%)	BARI 4-mg (N=83) n (%)
Patients part in step-down (a)	54 (12.0)	247 (25.3)		122 (30.3)		68 (20.5)	
Step-Down to 4-mg (b)	27 (50.0)	124 (50.2)		61 (50.0)		35 (51.5)	
Patients rescued (c)	0	4 (3.2)		2 (3.3)		3 (8.6)	
Ongoing (d)	0	4 (100)		2 (100)		3 (100)	
Discontinued study (d)	0	0		0		0	
Reason for study disc (d)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
All Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ BARI 4-mg (N=450) n (%)	JADV BARI 4-mg (N=975) n (%)	JADX BARI 2-mg (N=180) n (%)	JADX BARI 4-mg (N=403) n (%)	JADW BARI 2-mg (N=117) n (%)	JADW BARI 4-mg (N=331) n (%)	JADA BARI 4-mg (N=83) n (%)
Patients not rescued (c)	27 (100)	120 (96.8)		59 (96.7)		32 (91.4)	
Ongoing (e)	27 (100)	120 (100)		57 (96.6)		32 (100)	
Discontinued study (e)	0	0		2 (3.4)		0	
Reason for study disc (e)							
Adverse event	0	0		2 (3.4)		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
All Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=450) n (%)	BARI 4-mg (N=975) n (%)	BARI 2-mg (N=180) n (%)	BARI 4-mg (N=403) n (%)	BARI 2-mg (N=117) n (%)	BARI 4-mg (N=331) n (%)	BARI 4-mg (N=83) n (%)
Step-Down to 2-mg (b)	27 (50.0)	123 (49.8)		61 (50.0)		33 (48.5)	
Patients rescued (f)	0	12 (9.8)		6 (9.8)		5 (15.2)	
Ongoing (g)	0	12 (100)		6 (100)		4 (80.0)	
Discontinued study (g)	0	0		0		1 (20.0)	
Reason for study disc (g)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		1 (20.0)	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff Page 4 of 7
All Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=450) n (%)	BARI 4-mg (N=975) n (%)	BARI 2-mg (N=180) n (%)	BARI 4-mg (N=403) n (%)	BARI 2-mg (N=117) n (%)	BARI 4-mg (N=331) n (%)	BARI 4-mg (N=83) n (%)
Patients not rescued (f)	27 (100)	111 (90.2)		55 (90.2)		28 (84.8)	
Ongoing (h)	26 (96.3)	109 (98.2)		55 (100)		27 (96.4)	
Discontinued study (h)	1 (3.7)	2 (1.8)		0		1 (3.6)	
Reason for study disc (h)							
Adverse event	1 (3.7)	0		0		1 (3.6)	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	2 (1.8)		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
All Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=450) n (%)	BARI 4-mg (N=975) n (%)	BARI 2-mg (N=180) n (%)	BARI 4-mg (N=403) n (%)	BARI 2-mg (N=117) n (%)	BARI 4-mg (N=331) n (%)	BARI 4-mg (N=83) n (%)
Patients not part in step-down (a)	396 (88.0)	728 (74.7)	180 (100)	281 (69.7)	117 (100)	263 (79.5)	83 (100)
Patients rescued (i)	47 (11.9)	122 (16.8)	81 (45.0)	164 (58.4)	64 (54.7)	177 (67.3)	32 (38.6)
Ongoing (j)	46 (97.9)	115 (94.3)	74 (91.4)	140 (85.4)	52 (81.3)	128 (72.3)	28 (87.5)
Discontinued study (j)	1 (2.1)	7 (5.7)	7 (8.6)	24 (14.6)	12 (18.8)	49 (27.7)	4 (12.5)
Reason for study disc (j)							
Adverse event	0	0	1 (1.2)	7 (4.3)	2 (3.1)	16 (9.0)	1 (3.1)
Death	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)	0
Entry criteria not met	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	3 (2.5)	4 (4.9)	9 (5.5)	6 (9.4)	24 (13.6)	1 (3.1)
Lost to follow up	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Physician decision	0	1 (0.8)	0	3 (1.8)	0	2 (1.1)	1 (3.1)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (2.1)	2 (1.6)	2 (2.5)	5 (3.0)	3 (4.7)	6 (3.4)	1 (3.1)

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
All Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ BARI 4-mg (N=450) n (%)	JADV BARI 4-mg (N=975) n (%)	JADX BARI 2-mg (N=180) n (%)	JADX BARI 4-mg (N=403) n (%)	JADW BARI 2-mg (N=117) n (%)	JADW BARI 4-mg (N=331) n (%)	JADA BARI 4-mg (N=83) n (%)
Patients not rescued (i)	349 (88.1)	606 (83.2)	99 (55.0)	117 (41.6)	53 (45.3)	86 (32.7)	51 (61.4)
Ongoing (k)	331 (94.8)	581 (95.9)	85 (85.9)	85 (72.6)	42 (79.2)	54 (62.8)	45 (88.2)
Discontinued study (k)	18 (5.2)	25 (4.1)	14 (14.1)	32 (27.4)	11 (20.8)	32 (37.2)	6 (11.8)
Reason for study disc (k)							
Adverse event	9 (2.6)	14 (2.3)	9 (9.1)	12 (10.3)	5 (9.4)	11 (12.8)	3 (5.9)
Death	2 (0.6)	2 (0.3)	1 (1.0)	1 (0.9)	0	0	0
Entry criteria not met	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	1 (0.3)	3 (0.5)	0	3 (2.6)	4 (7.5)	13 (15.1)	0
Lost to follow up	0	0	2 (2.0)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0
Physician decision	1 (0.3)	0	2 (2.0)	0	1 (1.9)	1 (1.2)	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	5 (1.4)	6 (1.0)	0	15 (12.8)	1 (1.9)	5 (5.8)	3 (5.9)

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff **Page 7 of 7**
All Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY **PDPM**

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
The treatment group is the assigned treatment at the start of JADY.
(a) Percentages are based on the number of enrolled patients in JADY.
(b) Percentages are based on number of patients who participated in step-down.
(c) Percentages are based on number of patients who participated in step-down and were re-randomized to 4-mg.
(d) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 4-mg and were rescued.
(e) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 4-mg and were not rescued.
(f) Percentages are based on number of patients who participated in step-down and were re-randomized to 2-mg.
(g) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 2-mg and were rescued.
(h) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 2-mg and were not rescued.
(i) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down.
(j) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down and were rescued.
(k) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down and were not rescued.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff.rtf

（JADY Abbreviated CSR Table JADY.11.22.）

2.7.6.3.8.2.1.2 解析対象集団

2534 例が mITT 解析対象集団となり、2539 例が安全性解析対象集団であった。

2.7.6.3.8.2.2 被験者背景

全体及び無作為化減量の対象となった被験者での人口統計学的特性を表 2.7.6.3.8-2 及び表 2.7.6.3.8-3 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.8-4 及び表 2.7.6.3.8-5 に示す。

無作為化減量の対象となった被験者での被験者背景について、投与群間に大きな違いはなく、有効性結果を再評価するための共変量調整が必要となるような違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.8-2. 人口統計学的特性（mITT）（全体）（JADY 試験）

	All BARI (N=2534)
Age (yrs)	
N-obs	2534
Mean	53.4
SD	12.1
Age Group, n (%)	
N-obs	2534
<65	2058 (81.2)
≥65	476 (18.8)
Gender, n (%)	
N-obs	2534
Female	1983 (78.3)
Male	551 (21.7)
Race, n (%)	
N-obs	2529
American Indian or Alaska Native	118 (4.7)
Asian	574 (22.7)
Black or African American	61 (2.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.0)
White	1754 (69.4)
Multiple	21 (0.8)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
（JADY Abbreviated CSR Table JADY.6.1.）

表 2.7.6.3.8-3. 人口統計学的特性（mITT）（無作為化減量投与の対象）（JADY 試験）

	BARI 2-mg (N=146)	BARI 4-mg (N=147)
Age (yrs)		
N-obs	146	147
Mean	54.5	56.5
SD	12.1	11.8
Age Group, n (%)		
N-obs	146	147
<65	115 (78.8)	107 (72.8)
≥65	31 (21.2)	40 (27.2)
Gender, n (%)		
N-obs	146	147
Female	119 (81.5)	114 (77.6)
Male	27 (18.5)	33 (22.4)
Race, n (%)		
N-obs	146	147
American Indian or Alaska Native	5 (3.4)	3 (2.0)
Asian	29 (19.9)	29 (19.7)
Black or African American	1 (0.7)	2 (1.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	108 (74.0)	111 (75.5)
Multiple	3 (2.1)	2 (1.4)

Abbreviations: N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
（JADY Abbreviated CSR Table JADY.6.2.）

表 2.7.6.3.8-4. ベースラインの疾患特性（mITT）（全体）（JADY 試験）

	All BARI (N=2534)
Tender joint count based on 68 joints	
N-obs	2530
Mean	7.3
SD	10.4
Swollen joint count based on 66 joints	
N-obs	2530
Mean	3.9
SD	5.9
HAQ-DI	
N-obs	2532
Mean	0.85
SD	0.69
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)	
N-obs	2527
Mean	19.4
SD	18.4

	All BARI (N=2534)
Patient's global assessment of disease activity (0-100 mm)	
N-obs	2532
Mean	28.6
SD	23.0
Patient's assessment of pain (0-100 mm)	
N-obs	2532
Mean	27.0
SD	23.3
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)	
N-obs	2507
Mean	7.52
SD	14.35
DAS28-hsCRP	
N-obs	2502
Mean	3.10
SD	1.29
DAS28-hsCRP category, n (%)	
N-obs	2502
≤3.2	1421 (56.8)
>3.2 to ≤5.1	891 (35.6)
>5.1	190 (7.6)
DAS28-ESR	
N-obs	2523
Mean	3.78
SD	1.40
DAS28-ESR category, n (%)	
N-obs	2523
≤3.2	936 (37.1)
>3.2 to≤5.1	1129 (44.7)
>5.1	458 (18.2)
CDAI	
N-obs	2524
Mean	11.64
SD	10.92
SDAI	
N-obs	2497
Mean	12.35
SD	11.20
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	
N-obs	2528
Mean	30.7
SD	22.8
Rheumatoid factor (IU/mL)	
N-obs	2489
Mean	154.6
SD	293.7
Rheumatoid factor status, n (%)	
N-obs	2489
Negative	474 (19.0)

	All BARI (N=2534)
Positive	2015 (81.0)
ACPA (U/mL)	
N-obs	2475
Mean	476.7
SD	913.2
ACPA status, n (%)	
N-obs	2475
Negative	490 (19.8)
Positive	1940 (78.4)
Indeterminate	45 (1.8)
Seropositivity status, n (%)	
N-obs	2424
RF negative/ACPA negative (a)	299 (12.3)
RF positive/ACPA negative (a)	189 (7.8)
RF negative/ACPA positive	169 (7.0)
RF positive/ACPA positive	1767 (72.9)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
（JADY Abbreviated CSR Table JADY.11.1.）

表 2.7.6.3.8-5. ベースラインの疾患特性（mITT）（無作為化減量投与の対象）（JADY 試験）

	BARI 2-mg (N=146)	BARI 4-mg (N=147)
Tender joint count based on 68 joints		
N-obs	145	146
Mean	1.6	1.4
SD	2.2	1.8
Swollen joint count based on 66 joints		
N-obs	145	146
Mean	0.7	1.0
SD	1.3	1.7
HAQ-DI		
N-obs	145	146
Mean	0.61	0.59
SD	0.54	0.56
Physician’s global assessment of disease activity (0-100 mm)		
N-obs	145	146
Mean	7.6	8.3
SD	8.0	9.5
Patient’s global assessment of disease activity (0-100 mm)		

	BARI 2-mg (N=146)	BARI 4-mg (N=147)
N-obs	145	146
Mean	19.0	18.0
SD	16.7	17.3
Patient's assessment of pain (0-100 mm)		
N-obs	145	146
Mean	17.8	16.4
SD	17.9	16.5
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)		
N-obs	143	147
Mean	4.45	4.69
SD	7.59	7.60
DAS28-hsCRP		
N-obs	143	146
Mean	2.09	2.06
SD	0.68	0.61
DAS28-hsCRP category, n (%)		
N-obs	143	146
≤3.2	134 (93.7)	139 (95.2)
>3.2 to≤5.1	9 (6.3)	7 (4.8)
>5.1	0	0
DAS28-ESR		
N-obs	143	146
Mean	2.76	2.82
SD	0.87	0.76
DAS28-ESR category, n (%)		
N-obs	143	146
≤3.2	92 (64.3)	104 (71.2)
>3.2 to ≤5.1	51 (35.7)	42 (28.8)
>5.1	0	0
CDAI		
N-obs	145	146
Mean	3.98	3.89
SD	2.74	2.72
SDAI		
N-obs	143	146
Mean	4.46	4.36
SD	2.98	2.81
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)		
N-obs	143	147
Mean	26.9	29.5
SD	22.5	21.7
Rheumatoid factor (IU/mL)		
N-obs	146	147
Mean	180.6	145.3
SD	309.7	247.8
Rheumatoid factor status, n (%)		
N-obs	146	147
Negative	29 (19.9)	30 (20.4)
Positive	117 (80.1)	117 (79.6)

	BARI 2-mg (N=146)	BARI 4-mg (N=147)
ACPA (U/mL)		
N-obs	146	147
Mean	419.7	397.0
SD	800.3	639.8
ACPA status, n (%)		
N-obs	146	147
Negative	29 (19.9)	28 (19.0)
Positive	113 (77.4)	117 (79.6)
Indeterminate	4 (2.7)	2 (1.4)
Seropositivity status, n (%)		
N-obs	146	147
RF negative/ACPA negative (a)	17 (11.6)	20 (13.6)
RF positive/ACPA negative (a)	16 (11.0)	10 (6.8)
RF negative/ACPA positive	12 (8.2)	10 (6.8)
RF positive/ACPA positive	101 (69.2)	107 (72.8)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
（JADY Abbreviated CSR Table JADY.11.14.）

2.7.6.3.8.2.3 有効性

本項では長期投与、効果の持続及び減量投与のうち長期投与及び減量投与の結果を示す。

2.7.6.3.8.2.3.1 長期投与

ベースライン及び投与 48 週時における有効性評価項目の各基準に該当した被験者の割合を表 2.7.6.3.8-6 に、投与 48 週時におけるベースラインからの有効性評価項目の変化量の要約を表 2.7.6.3.8-7 に示す。

JADY 試験における 48 週時点は、JADZ 試験の baricitinib 単独投与群及び JADV 試験の baricitinib 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 100 週時点に相当し、JADX 試験及び JADW 試験において baricitinib 2 mg 投与群又は 4 mg 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 72 週時点に相当する。また、JADA 試験で baricitinib 4 mg 投与群であった被験者では、先行試験の割付から 176 週時点に相当する。有効性評価項目では本試験の最初の来院時（先行試験の最終来院時）の結果をベースラインとした。

JADY 試験で baricitinib 投与を受けた被験者では、先行試験で baricitinib 投与を受けた被験者で観察された結果と概して同様の結果が認められた。

有効性評価項目の各基準に該当した被験者の評価では、ACR20 改善率、HAQ-DI の 0.3 以上（HAQ-DI≥0.3）又は 0.22 以上の改善（HAQ-DI≥0.22）、SDAI の低疾患活動性（SDAI≤11）又は寛解（SDAI≤3.3）、もしくは CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は

寛解（CDAI≤2.8）を満たした被験者の割合など、ほとんどの評価項目で、JADY 試験の投与 48 週時で JADY 試験のベースラインと同様の結果が見られ、先行の試験や投与群の種類にかかわらず、効果の維持が認められた。

ほとんどの連続変数の評価項目では、baricitinib 継続投与期間での経時的な疾患活動性の上昇は認められなかった。先行試験で達成された疾患活動性の改善が、JADY 試験での 48 週間の追加投与後、維持されるか、又は更に改善した。主な結果は以下のとおりであった。

- JADX 試験及び JADW 試験で baricitinib 2 mg 投与群であった被験者において、JADY 試験の 48 週後に JADY 試験のベースラインと比べ、統計学的に有意な DAS28-hsCRP の減少が認められた。他のいずれの先行試験の投与群でも、投与群内の前後比較で DAS28-hsCRP の統計学的な減少は見られなかった。
- いずれの先行試験の baricitinib 投与群でも、投与群内の前後比較で HAQ-DI の統計学的な減少は見られなかった。
- JADX 試験及び JADW 試験で baricitinib 2 mg 投与群であった被験者においては、JADY 試験の 48 週後に多数の連続変数の評価で、JADY 試験のベースラインと比べ統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.6.3.8-6. ベースライン及び投与 48 週時における有効性評価項目の各基準に該当した被験者の割合
（レスキュー治療を考慮しない NRI）（全体）（JADY 試験）

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** [b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
ACR20 (bsln)[a]	16 (80.0) [58.4, 91.9]	21 (91.3) [73.2, 97.6]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	45 (83.3) [71.3, 91.0]	70 (89.7) [81.0, 94.7]	39 (81.3) [68.1, 89.8]	66 (67.3) [57.6, 75.8]	96 (73.8) [65.7, 80.6]	105 (77.8) [70.1, 84.0]	48 (55.8) [45.3, 65.8]	78 (66.7) [57.7, 74.6]	80 (66.1) [57.3, 73.9]	37 (75.5) [61.9, 85.4]
ACR20 (Wk48)	15 (75.0) [53.1, 88.8]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	39 (72.2) [59.1, 82.4]	63 (80.8) [70.7, 88.0]	37 (77.1) [63.5, 86.7]	74 (75.5) [66.1, 83.0]	93 (71.5) [63.3, 78.6]	92 (68.1) [59.9, 75.4]	58 (67.4) [57.0, 76.4]	73 (62.4) [53.4, 70.6]	71 (58.7) [49.8, 67.1]	36 (73.5) [59.7, 83.8]
ACR50 (bsln)[a]	9 (45.0) [25.8, 65.8]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	50 (64.1) [53.0, 73.9]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	36 (36.7) [27.9, 46.6]	67 (51.5) [43.0, 60.0]	67 (49.6) [41.3, 58.0]	24 (27.9) [19.5, 38.2]	41 (35.0) [27.0, 44.0]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	24 (49.0) [35.6, 62.5]
ACR50 (Wk48)	11 (55.0) [34.2, 74.2]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	29 (53.7) [40.6, 66.3]	50 (64.1) [53.0, 73.9]	33 (68.8) [54.7, 80.1]	58 (59.2) [49.3, 68.4]	69 (53.1) [44.5, 61.4]	64 (47.4) [39.2, 55.8]	34 (39.5) [29.9, 50.1]	46 (39.3) [30.9, 48.4]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	21 (42.9) [30.0, 56.7]
ACR70 (bsln)[a]	6 (30.0) [14.5, 51.9]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	14 (60.9) [40.8, 77.8]	24 (44.4) [32.0, 57.6]	33 (42.3) [32.0, 53.4]	20 (41.7) [28.8, 55.7]	9 (9.2) [4.9, 16.5]	37 (28.5) [21.4, 36.7]	38 (28.1) [21.2, 36.3]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	24 (20.5) [14.2, 28.7]	29 (24.0) [17.2, 32.3]	11 (22.4) [13.0, 35.9]
ACR70 (Wk48)	6 (30.0) [14.5, 51.9]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	8 (34.8) [18.8, 55.1]	20 (37.0) [25.4, 50.4]	36 (46.2) [35.5, 57.1]	24 (50.0) [36.4, 63.6]	31 (31.6) [23.3, 41.4]	36 (27.7) [20.7, 35.9]	43 (31.9) [24.6, 40.1]	18 (20.9) [13.7, 30.7]	29 (24.8) [17.8, 33.3]	38 (31.4) [23.8, 40.1]	12 (24.5) [14.6, 38.1]
HAQ-DI ≥0.22 (bsln)[a]	14 (70.0) [48.1, 85.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	22 (95.7) [79.0, 99.2]	44 (81.5) [69.2, 89.6]	65 (83.3) [73.5, 90.0]	41 (85.4) [72.8, 92.8]	64 (65.3) [55.5, 74.0]	101 (77.7) [69.8, 84.0]	98 (72.6) [64.5, 79.4]	51 (59.3) [48.7, 69.1]	88 (75.2) [66.7, 82.2]	90 (74.4) [65.9, 81.3]	24 (49.0) [35.6, 62.5]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
HAQ-DI ≥0.22 (Wk48)	14 (70.0) [48.1, 85.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	20 (87.0) [67.9, 95.5]	42 (77.8) [65.1, 86.8]	57 (73.1) [62.3, 81.7]	39 (81.3) [68.1, 89.8]	68 (69.4) [59.7, 77.6]	95 (73.1) [64.9, 80.0]	92 (68.7) [60.4, 75.9]	54 (62.8) [52.2, 72.3]	75 (64.1) [55.1, 72.2]	81 (66.9) [58.2, 74.7]	22 (44.9) [31.9, 58.7]
HAQ-DI ≥0.3 (bsln)[a]	13 (65.0) [43.3, 81.9]	16 (69.6) [49.1, 84.4]	22 (95.7) [79.0, 99.2]	41 (75.9) [63.1, 85.4]	58 (74.4) [63.7, 82.7]	37 (77.1) [63.5, 86.7]	58 (59.2) [49.3, 68.4]	90 (69.2) [60.8, 76.5]	90 (66.7) [58.4, 74.1]	41 (47.7) [37.4, 58.1]	74 (63.2) [54.2, 71.4]	73 (60.3) [51.4, 68.6]	21 (42.9) [30.0, 56.7]
HAQ-DI ≥0.3 (Wk48)	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	19 (82.6) [62.9, 93.0]	39 (72.2) [59.1, 82.4]	54 (69.2) [58.3, 78.4]	33 (68.8) [54.7, 80.1]	59 (60.2) [50.3, 69.3]	86 (66.2) [57.7, 73.7]	86 (64.2) [55.8, 71.8]	49 (57.0) [46.4, 66.9]	66 (56.4) [47.4, 65.1]	73 (60.3) [51.4, 68.6]	20 (40.8) [28.2, 54.8]
DAS28-hsCRP≤3.2 (bsln)[a]	11 (55.0) [34.2, 74.2]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	49 (62.8) [51.7, 72.7]	29 (60.4) [46.3, 73.0]	35 (35.7) [26.9, 45.6]	71 (54.6) [46.0, 62.9]	80 (59.3) [50.8, 67.2]	21 (24.4) [16.6, 34.5]	36 (30.8) [23.1, 39.6]	57 (47.1) [38.4, 56.0]	25 (51.0) [37.5, 64.4]
DAS28-hsCRP≤3.2 (Wk48)	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	37 (68.5) [55.3, 79.3]	53 (67.9) [57.0, 77.3]	34 (70.8) [56.8, 81.8]	67 (68.4) [58.6, 76.7]	78 (60.0) [51.4, 68.0]	79 (59.0) [50.5, 66.9]	45 (52.3) [41.9, 62.6]	51 (43.6) [34.9, 52.6]	55 (45.5) [36.9, 54.3]	27 (55.1) [41.3, 68.1]
DAS28-hsCRP<2.6 (bsln)[a]	7 (35.0) [18.1, 56.7]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	30 (55.6) [42.4, 68.0]	31 (39.7) [29.6, 50.8]	24 (50.0) [36.4, 63.6]	17 (17.3) [11.1, 26.0]	50 (38.5) [30.5, 47.0]	56 (41.5) [33.5, 49.9]	12 (14.0) [8.2, 22.8]	20 (17.1) [11.3, 24.9]	35 (28.9) [21.6, 37.6]	19 (38.8) [26.4, 52.8]
DAS28-hsCRP<2.6 (Wk48)	8 (40.0) [21.9, 61.3]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	25 (46.3) [33.7, 59.4]	31 (39.7) [29.6, 50.8]	23 (47.9) [34.5, 61.7]	44 (44.9) [35.4, 54.8]	56 (43.1) [34.9, 51.7]	50 (37.3) [29.6, 45.7]	25 (29.1) [20.5, 39.4]	35 (29.9) [22.4, 38.7]	27 (22.3) [15.8, 30.5]	23 (46.9) [33.7, 60.6]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
DAS28-ESR≤3.2 (bsln)[a]	9 (45.0) [25.8, 65.8]	10 (43.5) [25.6, 63.2]	12 (52.2) [33.0, 70.8]	27 (50.0) [37.1, 62.9]	30 (38.5) [28.4, 49.6]	21 (43.8) [30.7, 57.7]	16 (16.3) [10.3, 24.9]	47 (36.2) [28.4, 44.7]	51 (37.8) [30.0, 46.2]	13 (15.1) [9.1, 24.2]	21 (17.9) [12.0, 25.9]	30 (24.8) [18.0, 33.2]	20 (40.8) [28.2, 54.8]
DAS28-ESR≤3.2 (Wk48)	8 (40.0) [21.9, 61.3]	13 (56.5) [36.8, 74.4]	11 (47.8) [29.2, 67.0]	18 (34.0) [22.7, 47.4]	27 (34.6) [25.0, 45.7]	19 (39.6) [27.0, 53.7]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	54 (41.5) [33.4, 50.1]	56 (42.1) [34.1, 50.6]	29 (33.7) [24.6, 44.2]	32 (27.4) [20.1, 36.1]	25 (20.7) [14.4, 28.7]	17 (34.7) [22.9, 48.7]
DAS28-ESR<2.6 (bsln)[a]	6 (30.0) [14.5, 51.9]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	10 (43.5) [25.6, 63.2]	16 (29.6) [19.1, 42.8]	19 (24.4) [16.2, 34.9]	11 (22.9) [13.3, 36.5]	7 (7.1) [3.5, 14.0]	22 (16.9) [11.4, 24.3]	30 (22.2) [16.0, 29.9]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	14 (28.6) [17.8, 42.4]
DAS28-ESR<2.6 (Wk48)	7 (35.0) [18.1, 56.7]	7 (30.4) [15.6, 50.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	8 (15.1) [7.9, 27.1]	10 (12.8) [7.1, 22.0]	11 (22.9) [13.3, 36.5]	27 (27.6) [19.7, 37.1]	29 (22.3) [16.0, 30.2]	20 (15.0) [10.0, 22.1]	12 (14.0) [8.2, 22.8]	21 (17.9) [12.0, 25.9]	13 (10.7) [6.4, 17.5]	10 (20.4) [11.5, 33.6]
SDAI ≤11 (bsln)[a]	14 (70.0) [48.1, 85.5]	18 (78.3) [58.1, 90.3]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	53 (67.9) [57.0, 77.3]	28 (58.3) [44.3, 71.2]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	73 (56.2) [47.6, 64.4]	81 (60.0) [51.6, 67.9]	25 (29.1) [20.5, 39.4]	40 (34.2) [26.2, 43.2]	53 (43.8) [35.3, 52.7]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
SDAI ≤11 (Wk48)	12 (60.0) [38.7, 78.1]	15 (65.2) [44.9, 81.2]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	58 (74.4) [63.7, 82.7]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	65 (66.3) [56.5, 74.9]	81 (62.3) [53.7, 70.2]	78 (58.2) [49.7, 66.2]	44 (51.2) [40.8, 61.4]	54 (46.2) [37.4, 55.2]	52 (43.0) [34.5, 51.9]	28 (57.1) [43.3, 70.0]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg**[b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
SDAI ≤3.3 (bsln)[a]	2 (10.0) [2.8, 30.1]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	9 (39.1) [22.2, 59.2]	18 (33.3) [22.2, 46.6]	23 (29.5) [20.5, 40.4]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	4 (4.1) [1.6, 10.0]	27 (20.8) [14.7, 28.5]	25 (18.5) [12.9, 25.9]	4 (4.7) [1.8, 11.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	13 (10.7) [6.4, 17.5]	9 (18.4) [10.0, 31.4]
SDAI ≤3.3 (Wk48)	6 (30.0) [14.5, 51.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	8 (14.8) [7.7, 26.6]	12 (15.4) [9.0, 25.0]	16 (33.3) [21.7, 47.5]	25 (25.5) [17.9, 35.0]	26 (20.0) [14.0, 27.7]	18 (13.4) [8.7, 20.2]	9 (10.5) [5.6, 18.7]	14 (12.0) [7.3, 19.1]	12 (9.9) [5.8, 16.5]	7 (14.3) [7.1, 26.7]
CDAI ≤10 (bsln)[a]	13 (65.0) [43.3, 81.9]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	38 (70.4) [57.2, 80.9]	55 (70.5) [59.6, 79.5]	28 (58.3) [44.3, 71.2]	42 (42.9) [33.5, 52.7]	67 (51.5) [43.0, 60.0]	83 (61.5) [53.1, 69.3]	27 (31.4) [22.6, 41.8]	41 (35.0) [27.0, 44.0]	55 (45.5) [36.9, 54.3]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
CDAI ≤10 (Wk48)	11 (55.0) [34.2, 74.2]	15 (65.2) [44.9, 81.2]	17 (73.9) [53.5, 87.5]	35 (64.8) [51.5, 76.2]	57 (73.1) [62.3, 81.7]	31 (64.6) [50.4, 76.6]	65 (66.3) [56.5, 74.9]	80 (61.5) [53.0, 69.5]	77 (57.5) [49.0, 65.5]	41 (47.7) [37.4, 58.1]	53 (45.3) [36.6, 54.3]	51 (42.1) [33.7, 51.1]	28 (57.1) [43.3, 70.0]
CDAI ≤2.8 (bsln)[a]	4 (20.0) [8.1, 41.6]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	8 (34.8) [18.8, 55.1]	19 (35.2) [23.8, 48.5]	21 (26.9) [18.3, 37.7]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	5 (5.1) [2.2, 11.4]	26 (20.0) [14.0, 27.7]	28 (20.7) [14.8, 28.3]	6 (7.0) [3.2, 14.4]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	10 (20.4) [11.5, 33.6]
CDAI ≤2.8 (Wk48)	5 (25.0) [11.2, 46.9]	5 (21.7) [9.7, 41.9]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	7 (13.0) [6.4, 24.4]	12 (15.4) [9.0, 25.0]	15 (31.3) [19.9, 45.3]	27 (27.6) [19.7, 37.1]	23 (17.7) [12.1, 25.2]	21 (15.7) [10.5, 22.8]	11 (12.8) [7.3, 21.5]	17 (14.5) [9.3, 22.0]	12 (9.9) [5.8, 16.5]	6 (12.2) [5.7, 24.2]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
Efficacy Analysis	**MTX to Bari 4mg** (N=20) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) n (%) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** [b] (N=54) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) n (%) [CI]	**ADA to Bari 4 mg** (N=48) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=98) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) n (%) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) n (%) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) n (%) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) n (%) [CI]
ACR/EULAR Boolean Remission (bsln)[a]	2 (10.0) [2.8, 30.1]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	6 (26.1) [12.5, 46.5]	10 (18.5) [10.4, 30.8]	17 (21.8) [14.1, 32.2]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	7 (7.1) [3.5, 14.0]	21 (16.2) [10.8, 23.4]	19 (14.1) [9.2, 20.9]	2 (2.3) [0.6, 8.1]	8 (6.8) [3.5, 12.9]	11 (9.1) [5.2, 15.5]	7 (14.3) [7.1, 26.7]
ACR/EULAR Boolean Remission (Wk48)	3 (15.0) [5.2, 36.0]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	4 (17.4) [7.0, 37.1]	9 (16.7) [9.0, 28.7]	17 (21.8) [14.1, 32.2]	12 (25.0) [14.9, 38.8]	21 (21.4) [14.5, 30.5]	18 (13.8) [8.9, 20.8]	17 (12.6) [8.0, 19.2]	3 (3.5) [1.2, 9.8]	9 (7.7) [4.1, 14.0]	16 (13.2) [8.3, 20.4]	6 (12.2) [5.7, 24.2]

Abbreviations: ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70% response rate; ADA = adalimumab; bsln = baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; n = number patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; wk = week.

[a] Study JADY baseline.

[b] In Study JADV, all patients on placebo at 24-weeks switched to baricitinib 4-mg.

Source: t_acr20_jadzy_ltm_as; t_acr20_jadvy_ltm_as; t_acr20_jadxy_ltm_as; t_acr20_jadwy_ltm_as; t_acr20_jaday_ltm_as ; t_acr50_jadzy_ltm_as; t_acr50_jadvy_ltm_as; t_acr50_jadxy_ltm_as; t_acr50_jadwy_ltm_as; t_acr50_jaday_ltm_as; t_acr70_jadzy_ltm_as; t_acr70_jadvy_ltm_as; t_acr70_jadxy_ltm_as; t_acr70_jadwy_ltm_as; t_acr70_jaday_ltm_as; t_haq_mcid_jadzy_ltm_as; t_haq_mcid_jadvy_ltm_as; t_haq_mcid_jadxy_ltm_as; t_haq_mcid_jadwy_ltm_as; t_haq_mcid_jaday_ltm_as; t_dascrp_resp_jadzy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadvy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadxy_ltm_as; t_dascrp_resp_jadwy_ltm_as; t_dascrp_resp_jaday_ltm_as; t_dasesr_resp_jadzy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadvy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadxy_ltm_as; t_dasesr_resp_jadwy_ltm_as; t_dasesr_resp_jaday_ltm_as; t_sdai_resp_jadzy_ltm_as; t_sdai_resp_jadvy_ltm_as; t_sdai_resp_jadxy_ltm_as; t_sdai_resp_jadwy_ltm_as; t_sdai_resp_jaday_ltm_as; t_cdai_resp_jadzy_ltm_as; t_cdai_resp_jadvy_ltm_as; t_cdai_resp_jadxy_ltm_as; t_cdai_resp_jadwy_ltm_as; t_cdai_resp_jaday_ltm_as; t_boolean_jadzy_ltm_as; t_boolean_jadvy_ltm_as; t_boolean_jadxy_ltm_as; t_boolean_jadwy_ltm_as; t_boolean_jaday_ltm_as.

表 2.7.6.3.8-7. 投与 48 週時におけるベースラインからの有効性評価項目の変化量の要約
（レスキュー治療と再割付を考慮しない LOCF 解析）（全体）（JADY 試験）

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
	MTX to Bari 4 mg (N=20) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** [a] (N=54) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) Mean(SD) [CI]	**ADA to Bari 4mg** (N=48) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4mg** (N=98) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) Mean(SD) [CI]
ΔTJC	-2.8 (12.3) [-8.5, 3.0]	-3.1 (6.6)* [-6.0, -0.3]	-3.5 (9.3) [-7.5, 0.5]	-1.6 (4.3)* [-2.7, -0.4]	0.3 (5.8) [-1.0, 1.6]	-1.3 (5.7) [-3.0, 0.3]	-3.1 (7.9)* [-4.7, -1.5]	-0.4 (7.9) [-1.8, 1.0]	-0.6 (8.8) [-2.1, 0.9]	-3.2 (8.6)* [-5.1, -1.4]	-3.3 [11.2)* (-5.3, -1.2]	-2.1 (9.3)* [-3.8, -0.5]	0.5 (6.9) [-1.4, 2.5]
ΔSJC	-1.0 (6.5) [-4.1, 2.0]	-1.6 (3.7)* [-3.2, -0.0]	-0.5 (3.4) [-2.0, 1.0]	-1.1 (5.0) [-2.5, 0.3]	0.1 (3.5) [-0.7, 0.9]	-0.2 (4.8) [-1.6, 1.2]	-1.9 (5.1) [-2.9, -0.9]	-0.4 (3.7) [-1.0, 0.3]	-0.3 (4.7) [-1.2, 0.5]	-2.1 (6.4)* [-3.5, -0.7]	-1.6 (8.8)* [-3.2, -0.0]	-0.5 (6.0) [-1.6, 0.5]	-0.9 (4.8) [-2.3, 0.4]
ΔPatient's Assess-ment of Pain	1.9 (17.5) [-6.3, 10.1]	-4.3 (23.0) [-14.3, 5.6]	2.7 (22.6) [-7.1, 12.5]	3.0 (16.2) [-1.4, 7.5]	-1.9 (21.5) [-6.7, 3.0]	-1.3 (21.3) [-7.5, 4.9]	-7.3 (22.6) [-11.9, -2.8]	-0.6 (21.2) [-4.3, 3.1]	-1.6 (23.0) [-5.5, 2.4]	-7.1 (23.8) [-12.2, -2.0]	-0.2 (21.2) [-4.1, 3.7]	1.0 (24.6) [-3.5, 5.4]	4.1 (18.1) [-1.0, 9.3]
Δ PtGA	-6.2 (23.3) [-17.1, 4.7]	-0.6 (25.8) [-11.7, 10.6]	4.1 (17.0) [-3.3, 11.5]	2.5 (16.1) [-1.9, 6.9]	0.3 (20.1) [-4.3, 4.8]	-0.5 (20.4) [-6.4, 5.5]	-10.1 (19.7)* [-14.0, -6.2]	-1.5 (19.7) [-4.9, 2.0]	0.3 (22.9) [-3.6, 4.3]	-7.3 (25.4)* [-12.8, -1.9]	-0.8 (21.5) [-4.8, 3.1]	4.0 (21.7)* [0.0, 7.9]	5.6 (17.0)* [0.7, 10.5]
Δ PGA	-1.2 (26.7) [-13.6, 11.3]	-3.0 (23.1) [-13.0, 7.0]	-6.7 (18.7) [-14.8, 1.4]	-3.0 (11.0) [-6.0, 0.0]	-2.3 (14.4) [-5.6, 1.0]	-3.8 (15.6) [-8.4, 0.7]	-9.1 (21.0)* [-13.3, -4.8]	-5.2 (16.1)* [-8.0, -2.4]	-1.6 (17.6) [-4.6, 1.5]	-8.9 (18.0)* [-12.8, -5.0]	-2.5 (21.1) [-6.4, 1.4]	-1.9 (21.8) [-5.8, 2.0]	2.4 (15.9) [-2.2, 7.0]
ΔhsCRP	-5.61 (9.15)* [-9.89, -1.33]	-4.39 (15.62) [-11.15, 2.36]	1.88 (5.23) [-0.38, 4.14]	3.24 (16.26) [-1.24, 7.72]	1.38 (11.13) [-1.14, 3.91]	-0.93 (9.30) [-3.63, 1.77]	-5.42 (15.09)* [-8.46, -2.38]	-1.54 (12.66) [-3.73, 0.66]	1.86 (15.36) [-0.79, 4.51]	-3.94 (39.69) [-12.50, 4.62]	2.85 (32.71) [-3.25, 8.95]	-0.48 (13.82) [-3.02, 2.06]	-1.04 (5.50) [-2.69, 0.62]
ΔHAQ-DI	-0.08 (0.48) [-0.31, 0.14]	-0.23 (0.76) [-0.56, 0.10]	0.09 (0.32) [-0.05, 0.23]	-0.03 (0.32) [-0.12, 0.06]	0.03 (0.32) [-0.04, 0.10]	0.01 (0.41) [-0.11, 0.13]	-0.12 (0.36)* [-0.19, -0.04]	-0.04 (0.41) [-0.11, 0.03]	-0.03 (0.43) [-0.10, 0.05]	-0.18 (0.46)* [-0.28, -0.08]	-0.01 (0.37) [-0.08, 0.06]	0.03 (0.46) [-0.05, 0.11]	0.03 (0.27) [-0.05, 0.10]

	JADZ			JADV			JADX			JADW			JADA
	MTX to Bari 4 mg (N=20) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg + MTX to Bari 4mg** (N=23) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** [a] (N=54) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=78) Mean(SD) [CI]	**ADA to Bari 4mg** (N=48) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4mg** (N=98) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=130) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=135) Mean(SD) [CI]	**PBO to Bari 4 mg** (N=86) Mean(SD) [CI]	**Bari 2mg to Bari 2 mg** (N=117) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=121) Mean(SD) [CI]	**Bari 4mg to Bari 4 mg** (N=49) Mean(SD) [CI]
ΔDAS28-hsCRP	-0.53 (1.17) [-1.07, 0.02]	-0.49 (1.33) [-1.06, 0.08]	-0.09 (0.78) [-0.42, 0.25]	0.02 (0.97) [-0.24, 0.29]	0.02 (0.92) [-0.19, 0.23]	-0.22 (1.17) [-0.56, 0.12]	-0.91 (1.33)* [-1.18, -0.65]	-0.21 (1.11)* [-0.40, -0.02]	-0.05 (1.14) [-0.25, 0.15]	-0.78 (1.25)* [-1.05, -0.51]	-0.39 (1.22)* [-0.62, -0.16]	-0.08 (1.12) [-0.29, 0.13]	0.01 (1.06) [-0.31, 0.33]
ΔDAS28-ESR	-0.25 (1.42) [-0.92, 0.41]	-0.56 (1.35) [-1.14, 0.02]	-0.01 (0.83) [-0.38, 0.35]	0.10 (1.03) [-0.18, 0.38]	0.04 (1.01) [-0.18, 0.27]	0.00 (1.26) [-0.36, 0.37]	-0.85 (1.46)* [-1.14, -0.55]	-0.20 (1.08)* [-0.39, -0.01]	-0.13 (1.22) [-0.34, 0.08]	-0.69 (1.26)* [-0.96, -0.42]	-0.42 (1.34)* [-0.67, -0.17]	-0.10 (1.18) [-0.32, 0.11]	0.20 (1.26) [-0.17, 0.56]
ΔSDAI	-2.61 (11.99) [-8.22, 3.00]	-3.59 (11.42) [-8.52, 1.35]	-1.59 (7.12) [-4.67, 1.49]	-0.58 (5.81) [-2.18, 1.02]	-0.27 (7.73) [-2.02, 1.48]	-1.09 (10.94) [-4.27, 2.09]	-5.64 (12.04)* [-8.09, -3.18]	-1.42 (9.14) [-3.03, 0.20]	-1.03 (9.32) [-2.65, 0.59]	-5.16 (12.66)* [-7.89, -2.43]	-2.61 (12.09)* [-4.88, -0.33]	-1.73 (10.56) [-3.67, 0.21]	0.78 (9.34) [-2.02, 3.59]
ΔCDAI	-2.05 (12.12) [-7.72, 3.62]	-3.15 (10.07) [-7.50, 1.21]	-1.78 (7.10) [-4.85, 1.29]	-0.81 (5.24) [-2.24, 0.62]	-0.41 (7.57) [-2.13, 1.31]	-1.00 (10.75) [-4.12, 2.13]	-5.13 (11.16)* [-7.38, -2.88]	-1.22 (8.69) [-2.75, 0.32]	-1.22 (8.92) [-2.76, 0.32]	-4.80 (11.35)* [-7.24, -2.37]	-3.07 (11.65)* [-5.22, -0.92]	-1.55 (10.14) [-3.37, 0.28]	-0.08 (10.67) [-3.15, 2.98]

Abbreviations: Δ = change from JADY baseline; * = Statistically significant within treatment group from baseline to Week 48 of Study JADY; ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CI = confidence interval; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; N = number of mITT patients; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; SD = standard deviation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = Swollen Joint Count; TJC = Tender Joint Count.

[a] In Study JADV, all patients on placebo at 24-weeks switched to baricitinib 4-mg.

Source: t_tjc68_chg_jadzy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadvy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadxy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jadwy_ltm_as ; t_tjc68_chg_jaday_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadzy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadvy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadxy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jadwy_ltm_as ; t_sjc66_chg_jaday_ltm_as ; t_patpain_chg_jadzy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadvy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadxy_ltm_as; t_ patpain _chg_jadwy_ltm_as; t_ patpain _chg_jaday_ltm_as t_patga_chg_jadzy_ltm_as; t_patga_chg_jadvy_ltm_as; t_patga_chg_jadxy_ltm_as; t_patga_chg_jadwy_ltm_as; t_patga_chg_jaday_ltm_as t_phyga_chg_jadzy_ltm_as; t_phyga_chg_jadvy_ltm_as; t_phyga_chg_jadxy_ltm_as; t_phyga_chg_jadwy_ltm_as; t_phyga_chg_jaday_ltm_as; t_hscrp_chg_jadzy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadvy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadxy_ltm_as; t_hscrp_chg_jadwy_ltm_as; t_hscrp_chg_jaday_ltm_as; t_haq_chg_jadzy_ltm_as; t_haq_chg_jadvy_ltm_as; t_haq_chg_jadxy_ltm_as; t_haq_chg_jadwy_ltm_as; t_haq_chg_jaday_ltm_as; t_dascrp_chg_jadzy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadvy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadxy_ltm_as; t_dascrp_chg_jadwy_ltm_as; t_dascrp_chg_jaday_ltm_as; t_dasesr_chg_jadzy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadvy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadxy_ltm_as; t_dasesr_chg_jadwy_ltm_as; t_dasesr_chg_jaday_ltm_as; t_sdai_chg_jadzy_ltm_as; t_sdai_chg_jadvy_ltm_as; t_sdai_chg_jadxy_ltm_as; t_sdai_chg_jadwy_ltm_as; t_sdai_chg_jaday_ltm_as; t_cdai_chg_jadzy_ltm_as; t_cdai_chg_jadvy_ltm_as; t_cdai_chg_jadxy_ltm_as; t_cdai_chg_jadwy_ltm_as; t_cdai_chg_jaday_ltm_as.

2.7.6.3.8.2.3.2 減量投与

JADY 試験では、低用量の baricitinib が寛解や低疾患活動性を維持できるか否かを評価する目的で、baricitinib 4 mg 投与に十分なレスポンスを示した被験者を baricitinib 4 mg 投与を継続する群及び baricitinib 2 mg へ減量する群に盲検下で無作為に割り付けた。

JADZ 試験におけるレスキュー治療の基準が、他の先行試験とは異なっていたことから、baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の有効性を、先行試験が JADV 試験、JADX 試験、JADW 試験であった被験者と先行試験が JADZ 試験であった被験者の 2 つの集団に分けて評価した。

再割付後 12 週時の baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の比較を表 2.7.6.3.8-8 に示す。

Baricitinib 4 mg 継続群において、低疾患活動性及び寛解が高い割合で維持され、至適用量が 4 mg であることを裏付ける結果であった。再割付後 12 週時の baricitinib 4 mg 継続群（先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験併合）における CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は寛解（CDAI≤2.8）を満たした被験者の割合は、それぞれ 92.5%、38.8%であり、baricitinib 4 mg 継続群（先行試験が JADZ 試験）では、それぞれ 100%、86.7%であった。

Baricitinib 2 mg 減量群においては、4 mg 継続投与群と比較して疾患活動性の評価項目で平均値の増加が認められた。しかし、再割付後 12 週時の baricitinib 2 mg 減量群（先行試験が JADV、JADX 及び JADW 試験併合）における CDAI の低疾患活動性（CDAI≤10）又は寛解（CDAI≤2.8）を満たした被験者の割合は、それぞれ 84.2%、37.0%、baricitinib 2 mg 減量群（先行試験が JADZ 試験）では、それぞれ 88.9%、72.2%であり、baricitinib 2 mg 減量群でも高い割合の CDAI の低疾患活動性及び寛解が認められた。

表 2.7.6.3.8-8. 再割付後 12 週時の baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の比較（全体）（JADY 試験）

	Study JADV, JADX, and JADW Combined		Study JADZ Subset		Study JADV and JADX Combined		Study JADW Subset	
Efficacy Measure	**BARI 2-mg (N=146)**	**BARI 4-mg (N=147)**	**BARI 2-mg (N=18)**	**BARI 4-mg (N=15)**	**BARI 2-mg (N=115)**	**BARI 4-mg (N=117)**	**BARI 2-mg (N=31)**	**BARI 4-mg (N=30)**
Categorical	*n (%)*	*n (%)* *p-value*	*n (%)*	*n (%)* *p-value*	*n (%)*	*n (%)* *p-value*	*n (%)*	*n (%)* *p-value*
CDAI LDA ≤10 response rate	123 (84.2)	136 (92.5) p=0.030	16 (88.9)	15 (100) NS	99 (86.1)	109 (93.2) NS	24 (77.4)	27 (90.0) NS
CDAI remission (≤2.8) response rate	54 (37.0)	57 (38.8) NS	13 (72.2)	13 (86.7) NS	46 (40.0)	49 (41.9) NS	8 (25.8)	8 (26.7) NS
Continuous	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*
ΔCDAI	2.04 (6.29)	0.60 (3.44) p=0.018	1.40 (3.15)	-0.42 (2.21) NS	2.11 (6.67)	0.56 (3.49) p=0.030	1.77 (4.64)	0.78 (3.29) NS
ΔTender Joint Count	1.2 (3.8)	0.3 (3.0) p=0.017	1.4 (2.7)	-0.3 (2.2) NS	1.3 (3.9)	0.2 (3.3) p=0.019	1.0 (3.6)	0.6 (1.7) NS
ΔSwollen Joint Count	0.8 (2.7)	0.1 (1.7) p=0.018	0.1 (0.5)	0.1 (0.3) NS	0.7 (2.6)	0.2 (1.8) NS	0.9 (2.8)	-0.1 (1.3) NS
ΔHAQ-DI	0.06 (0.28)	0.04 (0.26) NS	0.08 (0.24)	0.06 (0.22) NS	0.04 (0.29)	0.05 (0.25) NS	0.14 (0.24)	0.02 (0.29) NS
ΔPatient's assessment of pain	2.5 (16.4)	0.7 (14.7) NS	2.4 (9.2)	-0.9 (6.8) NS	2.2 (16.4)	0.7 (13.9) NS	3.8 (16.6)	0.8 (17.6) NS
ΔPtGA	2.5 (14.5)	1.2 (14.3) NS	1.9 (8.0)	-2.1 (5.8) NS	2.9 (15.1)	0.7 (13.8) NS	0.8 (11.8)	3.3 (16.2) NS
ΔPGA	2.7 (13.6)	-0.0 (9.6) p=0.048	2.0 (4.5)	-2.1 (7.3) NS	3.2 (14.6)	-0.3 (7.3) p=0.023	0.9 (8.6)	1.0 (16.0) NS

	Study JADV, JADX, and JADW Combined		Study JADZ Subset		Study JADV and JADX Combined		Study JADW Subset	
Efficacy Measure	**BARI 2-mg (N=146)**	**BARI 4-mg (N=147)**	**BARI 2-mg (N=18)**	**BARI 4-mg (N=15)**	**BARI 2-mg (N=115)**	**BARI 4-mg (N=117)**	**BARI 2-mg (N=31)**	**BARI 4-mg (N=30)**
Continuous	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*
ΔhsCRP	1.68 (7.82)	0.68 (7.16) NS	0.46 (11.56)	-1.99 (4.88) NS	2.10 (8.18)	0.85 (6.79) NS	0.17 (6.19)	0.04 (8.52) NS
ΔDAS28-hsCRP	0.36 (0.77)	0.14 (0.70) p=0.013	0.28 (0.85)	-0.16 (0.52) NS	0.36 (0.79)	0.12 (0.71) p=0.020	0.34 (0.72)	0.19 (0.64) NS
ΔDAS28-ESR	0.35 (0.89)	0.10 (0.73) p=0.012	0.49 (0.84)	-0.03 (0.65) NS	0.36 (0.87)	0.08 (0.73) p=0.009	0.31 (0.97)	0.22 (0.71) NS
ΔSDAI	2.19 (6.33)	0.69 (3.55) p=0.015	1.52 (4.06)	-0.62 (2.30) NS	2.30 (6.69)	0.66 (3.62) p=0.024	1.78 (4.89)	0.79 (3.32) NS

Abbreviations: Δ = change from baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; NS = not statistically significant; PGA = Physician's Global Assessment of Disease Activity; PtGA = Patient's Global Assessment of Disease Activity; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Sources: t_cdai_resp_jadvxwy_stepdown; t_cdai_chg_jadvxwy_stepdown; t_tjc68_chg_jadvxwy_stepdown; t_sjc66_chg_jadvxwy_stepdown; t_haq_chg_jadvxwy_stepdown; t_patpain_chg_jadvxwy_stepdown; t_patga_chg_jadvxwy_stepdown; t_phyga_chg_jadvxwy_stepdown; t_crp_chg_jadvxwy_stepdown; t_dascrp_chg_jadvxwy_stepdown; t_dasesr_chg_jadvxwy_stepdown; t_sdai_chg_jadvxwy_stepdown; t_cdai_resp_ jadzy_stepdown;t_cdai_chg_jadzy_stepdown; t_tjc68_chg_jadzy_stepdown; t_sjc66_chg_jadzy_stepdown; t_haq_chg_jadzy_stepdown; t_patpain_chg_jadzy_stepdown; t_patga_chg_jadzy_stepdown; t_phyga_chg_jadzy_stepdown; t_crp_chg_jadzy_stepdown; t_dascrp_chg_jadzy_stepdown; t_dasesr_chg_jadzy_stepdown; t_sdai_chg_jadzy_stepdown; t_cdai_resp_jadvxy_stepdown; t_cdai_chg_jadvxy_stepdown; t_tjc68_chg_jadvxy_stepdown; t_sjc66_chg_jadvxy_stepdown; t_haq_chg_jadvxy_stepdown; t_patpain_chg_jadvxy_stepdown; t_patga_chg_jadvxy_stepdown; t_phyga_chg_jadvxy_stepdown; t_crp_chg_jadvxy_stepdown; t_dascrp_chg_jadvxy_stepdown; t_dasesr_chg_jadvxy_stepdown; t_sdai_chg_jadvxy_stepdown; t_cdai_resp_jadwy_stepdown; t_cdai_chg_jadwy_stepdown; t_tjc68_chg_jadwy_stepdown; t_sjc66_chg_jadwy_stepdown; t_haq_chg_jadwy_stepdown; t_patpain_chg_jadwy_stepdown; t_patga_chg_jadwy_stepdown; t_phyga_chg_jadwy_stepdown; t_crp_chg_jadwy_stepdown; t_dascrp_chg_jadwy_stepdown; t_dasesr_chg_jadwy_stepdown; t_sdai_chg_jadwy_stepdown.

2.7.6.3.8.2.4 安全性

2.7.6.3.8.2.4.1 治験薬の曝露状況

データカットオフまでの平均総曝露量は、先行試験（JADZ、JADV、JADX、JADW、JADA 試験）を完了した被験者で、それぞれ 168.0、406.7、449.6、314.8 及び 87.6 人・年であった。また、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 1426.8 人・日、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 1912.4 人・年であった。

2.7.6.3.8.2.4.2 有害事象

全体での有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.8-13 に示す。

有害事象の発現割合は、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 50.1%（1271/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 55.8%（1418/2539 例）であった。最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。また、多く認められた基本語（発現割合 3%以上）は、気管支炎、尿路感染、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。

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、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 18.2%（461/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 21.7%（551/2539 例）であった。

2.7.6.3.8.2.4.3 死亡及びその他重篤な有害事象

全体及び日本人での重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.8-15 及び表 2.7.6.3.8-16 に示す。死亡例の経過を表 2.7.6.3.8-17 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.8-18 に示す。

データカットオフ時点までの死亡例は 8 例であった。

重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 5.6%（141/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 7.6%（192/2539 例）であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。

2.7.6.3.8.2.4.4 その他の有害事象

2.7.6.3.8.2.4.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止基準を表 2.7.6.3.8-19 に、治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.8-20 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 2.0%（51/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 2.9%（73/2539 例）であった。最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」［baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）0.5%（13/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 0.7%（19/2539 例）］であった。また、最も多く認められた基本語は、帯状疱疹［baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 0.1%

（3/2539 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 0.2%（4/2539 例）］であった。

2.7.6.3.8.2.4.5 注目すべき有害事象

2.7.6.3.8.2.4.5.1 感染症

臨床的に結核として報告された有害事象（基本語が結核）は、データカットオフ時点までに 5 例であったが、そのうち 3 例では、ヒト型結核菌の微生物学的証拠は提供されなかった。また、いずれの被験者も、結核の発症率が高い地域（インド、南アフリカ、ロシア、アルゼンチン、台湾）に居住していた。データカットオフ時点までに、事前に規定した日和見感染の可能性の基準（イーライリリー・アンド・カンパニーで定義した基本語及び感染源の細菌と感染部位の組合せの 2 種類の方法で特定）に合致する有害事象はこれらの結核に関連する有害事象のみであった。

帯状疱疹はデータカットオフ時点までに 69 例に報告された。ICH の基準に合致する重篤な有害事象は 7 例であり、重症度は 66 例が軽度又は中等度であった。帯状疱疹発現例のうち 1 例は、baricitinib の臨床試験参加前に 2 回の帯状疱疹の既往があった。また、播種性の帯状疱疹が 2 例認められた。内臓障害、眼球障害又は神経麻痺を有する帯状疱疹は認められなかった。帯状疱疹発現例は全員回復が確認された。

HBV DNA 検査は、先行試験ではベースラインの HBV 抗体［B 型肝炎ウイルス表面抗体（hepatitis B surface antibody：HBsAb）又は抗 B 型肝炎コア抗体（hepatitis B core antibody：HBcAb）］陽性の被験者に対して、本試験では全被験者のうち抗体陽性の被験者に対して実施された。本試験の HBV DNA はデータカットオフ時点までに中央判定により 7 例で検出された。いずれの被験者も先行試験のスクリーニング時に HBcAb 陽性であり、1 例を除き、HBsAb 陽性であった。また、先行試験のスクリーニング時に HBsAg 又は HBV DNA が検出可能であった被験者はいなかった。ほとんどの場合、HBV DNA は、検出可能であったが定量下限値未満であった。定量下限値（29 IU/mL）以上で HBV DNA が検出された被験者は 2 例認められ、抗ウイルス療法を受けた。トランスアミナーゼ上昇と関連する HBV DNA は検出されなかった。1 例では、アルカリホスファターゼのわずかな上昇が認められたが、先行試験のベースライン値と同程度の異常値であった。

2.7.6.3.8.2.4.5.2 心血管イベント

以下の 2 つの方法により、心血管イベントの可能性がある事象を抽出し、外部判定委員会で評価した。

- 治験担当医師により評価
- 事前に規定した一覧表に従い、重篤な有害事象及び有害事象を治験依頼者及び臨床評価委員会によって評価

心血管イベントの可能性がある事象は、外部判定委員会で、主要な心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）、その他の心血管イベント（不安定狭心症による入院、心不全による入院、重篤な不整脈、心停止からの蘇生、心原性ショック及び冠動脈インターベンション）に分類された。

データカットオフ時点までに外部判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象は 9 例に認められた。9 例のうち 5 例は回復が確認された。

2.7.6.3.8.2.4.5.3 悪性腫瘍

データカットオフ時点までに悪性腫瘍［MedDRA 標準検索式（SMQ）の悪性腫瘍に該当する事象］は、 NMSC（non-melanoma skin cancers；黒色腫以外の皮膚癌）が 10 例（基底細胞癌 3 例、ボーエン病 1 例、ケラトアカントーマ 2 例、扁平上皮癌 4 例）、NMSC 以外の悪性腫瘍が 20 例（浸潤性乳管癌 3 例、結腸腺癌 2 例、肺の悪性新生物 2 例、膵腺癌 1 例、乳癌 1 例、腎明細胞癌 1 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 1 例、胃癌 1 例、喉頭癌 1 例、リンパ腫 1 例、悪性線維性組織球腫 1 例、卵巣癌 1 例、乳頭様甲状腺癌 1 例、前立腺癌 1 例、腎癌 1 例、T 細胞リンパ腫 1 例）に認められた。

2.7.6.3.8.2.4.5.4 消化管穿孔

データカットオフ時点までに消化管穿孔の可能性のある有害事象（SMQ の消化管の穿孔に該当する可能性のある事象）は、6 例に認められた。イーライリリー・カンパニーにより消化管穿孔と確定又は可能性が高いと判断された被験者は 2 例のみであった。2 例のうち 1 例は baricitinib 4 mg 投与 242 日後に憩室穿孔及び腹膜炎を発現し、1 例は baricitinib 4 mg 投与 248 日後に虫垂破裂を発現した。その他の 4 例はいずれも膿瘍であり、消化管穿孔と判断されなかった。

2.7.6.3.8.2.4.6 臨床検査値

アラニンアミノトランスフェラーゼについて、データカットオフ時点までに基準値上限の 3 倍以上となった被験者は 28 例であり、そのうち 13 例では 1 回認められたのみであった。数例は、ベースラインも高値であった及び／又はその他の関連する内科的疾患を有していた。治験薬投与中止又は治験薬投与中断に至った被験者は少なく、22 例は完全に又はある程度改善した。

クレアチンホスホキナーゼについて、データカットオフ時点までに CTCAE の Grade 3 以上となった被験者は 23 例であり、そのうち 19 例では 1 回認められたのみであった。数例は、ベースラインも高値であった及び／又はその他の関連する内科的疾患を有していた。多くの被験者では運動量が増加したためと治験担当医師は報告した。治験薬投与中止又は治験薬投与中断に至った被験者は少なく、17 例は完全に又はある程度改善した。改善しなかった多くの被験者では、データカットオフ時点までに追跡調査の結果は報告されなかった。

ヘモグロビンについて、データカットオフ時点までに 8 g/dL 未満となった被験者は 10 例であり、8 例はベースライン値が低値であった。治験薬投与中止又は治験薬投与中断に至った被験者は少なく、8 例は完全に又はある程度改善した。

好中球絶対数について、データカットオフ時点までに 1000 cell/mm^3 未満となった被験者は 10 例であった。治験薬投与中断に至った被験者で、再検査の結果、再投与後に再度

治験薬投与中断に至った被験者はいなかった。治験薬投与中止に至った被験者は 2 例であり、9 例は完全又はある程度改善した。

リンパ球数について、データカットオフ時点までに 500 cell/mm^3 未満となった被験者は 22 例であった。治験薬投与中断に至った被験者で、再投与後に再度治験薬投与中断に至った被験者はいなかった。治験薬投与中止に至った被験者は 1 例であり、18 例は完全又はある程度改善した。

2.7.6.3.8.3 試験成績（日本人）

2.7.6.3.8.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.3.8.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.8-9 に示す。

本試験には、カットオフ時点までに 313 例が組み入れられた。このうち 76 例が無作為化減量の対象となった（baricitinib 2 mg 減量群 39 例、4 mg 継続投与群 37 例）。無作為化減量の対象となった被験者のうち、baricitinib 2 mg 減量群の 1 例が試験を中止した（被験者の判断）。無作為化減量の対象とならなかった被験者 237 例のうち、11 例が試験を中止した。中止理由は有害事象（8 例）が最も多かった。

表 2.7.6.3.8-9. 被験者の内訳（日本人）（JADY 試験）

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=82) n (%)	BARI 4-mg (N=200) n (%)	BARI 2-mg (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=13) n (%)	BARI 2-mg (N=3) n (%)	BARI 4-mg (N=11) n (%)	BARI 4-mg (N=0) n (%)
Patients part in step-down (a)	10 (12.2)	53 (26.5)		10 (76.9)		3 (27.3)	
Step-Down to 4-mg (b)	4 (40.0)	27 (50.9)		4 (40.0)		2 (66.7)	
Patients rescued (c)	0	1 (3.7)		0		0	
Ongoing (d)	0	1 (100)		0		0	
Discontinued study (d)	0	0		0		0	
Reason for study disc (d)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff Page 2 of 7
Japan Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=82) n (%)	BARI 4-mg (N=200) n (%)	BARI 2-mg (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=13) n (%)	BARI 2-mg (N=3) n (%)	BARI 4-mg (N=11) n (%)	BARI 4-mg (N=0) n (%)
Patients not rescued (c)	4 (100)	26 (96.3)		4 (100)		2 (100)	
Ongoing (e)	4 (100)	26 (100)		4 (100)		2 (100)	
Discontinued study (e)	0	0		0		0	
Reason for study disc (e)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
Japan Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=82) n (%)	BARI 4-mg (N=200) n (%)	BARI 2-mg (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=13) n (%)	BARI 2-mg (N=3) n (%)	BARI 4-mg (N=11) n (%)	BARI 4-mg (N=0) n (%)
Step-Down to 2-mg (b)	6 (60.0)	26 (49.1)		6 (60.0)		1 (33.3)	
Patients rescued (f)	0	1 (3.8)		0		0	
Ongoing (g)	0	1 (100)		0		0	
Discontinued study (g)	0	0		0		0	
Reason for study disc (g)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	0		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff Page 4 of 7
Japan Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=82) n (%)	BARI 4-mg (N=200) n (%)	BARI 2-mg (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=13) n (%)	BARI 2-mg (N=3) n (%)	BARI 4-mg (N=11) n (%)	BARI 4-mg (N=0) n (%)
Patients not rescued (f)	6 (100)	25 (96.2)		6 (100)		1 (100)	
Ongoing (h)	6 (100)	24 (96.0)		6 (100)		1 (100)	
Discontinued study (h)	0	1 (4.0)		0		0	
Reason for study disc (h)							
Adverse event	0	0		0		0	
Death	0	0		0		0	
Entry criteria not met	0	0		0		0	
Lack of efficacy	0	0		0		0	
Lost to follow up	0	0		0		0	
Physician decision	0	0		0		0	
Protocol violation	0	0		0		0	
Sponsor decision	0	0		0		0	
Withdrawal by subject	0	1 (4.0)		0		0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
Japan Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ	JADV	JADX		JADW		JADA
	BARI 4-mg (N=82) n (%)	BARI 4-mg (N=200) n (%)	BARI 2-mg (N=4) n (%)	BARI 4-mg (N=13) n (%)	BARI 2-mg (N=3) n (%)	BARI 4-mg (N=11) n (%)	BARI 4-mg (N=0) n (%)
Patients not part in step-down (a)	72 (87.8)	147 (73.5)	4 (100)	3 (23.1)	3 (100)	8 (72.7)	
Patients rescued (i)	6 (8.3)	4 (2.7)	0	0	0	4 (50.0)	
Ongoing (j)	6 (100)	4 (100)	0	0	0	2 (50.0)	
Discontinued study (j)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	
Reason for study disc (j)							
Adverse event	0	0	0	0	0	1 (25.0)	
Death	0	0	0	0	0	0	
Entry criteria not met	0	0	0	0	0	0	
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	1 (25.0)	
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	
Physician decision	0	0	0	0	0	0	
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	
Sponsor decision	0	0	0	0	0	0	
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0	0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff
Japan Enrolled Patients
Study I4V-MC-JADY

[redacted]20[redacted]
PDPM

	JADZ BARI 4-mg (N=82) n (%)	JADV BARI 4-mg (N=200) n (%)	JADX BARI 2-mg (N=4) n (%)	JADX BARI 4-mg (N=13) n (%)	JADW BARI 2-mg (N=3) n (%)	JADW BARI 4-mg (N=11) n (%)	JADA BARI 4-mg (N=0) n (%)
Patients not rescued (i)	66 (91.7)	143 (97.3)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	4 (50.0)	
Ongoing (k)	65 (98.5)	136 (95.1)	4 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (75.0)	
Discontinued study (k)	1 (1.5)	7 (4.9)	0	0	0	1 (25.0)	
Reason for study disc (k)							
Adverse event	1 (1.5)	5 (3.5)	0	0	0	1 (25.0)	
Death	0	0	0	0	0	0	
Entry criteria not met	0	0	0	0	0	0	
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	
Lost to follow up	0	0	0	0	0	0	
Physician decision	0	0	0	0	0	0	
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	
Sponsor decision	0	0	0	0	0	0	
Withdrawal by subject	0	2 (1.4)	0	0	0	0	

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

Summary of Patient Disposition up to Data Cutoff **Page 7 of 7**
Japan Enrolled Patients [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JADY **PDPM**

Abbreviations: disc = discontinuation; N = number of Japan patients in each treatment group; n = number of patients in the specified category; part = participated.
The treatment group is the assigned treatment at the start of JADY.
(a) Percentages are based on the number of Japan enrolled patients in JADY.
(b) Percentages are based on number of patients who participated in step-down.
(c) Percentages are based on number of patients who participated in step-down and were re-randomized to 4-mg.
(d) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 4-mg and were rescued.
(e) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 4-mg and were not rescued.
(f) Percentages are based on number of patients who participated in step-down and were re-randomized to 2-mg.
(g) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 2-mg and were rescued.
(h) Percentages are based on number of patients who participated in step-down, were re-randomized to 2-mg and were not rescued.
(i) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down.
(j) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down and were rescued.
(k) Percentages are based on number of patients who did not participate in step-down and were not rescued.

Program location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/t_disp_jady_cutoff_jp.sas
Data location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/data/adam
Output location: home/lillyce/prd/ly3009104/integrations/ra_submission/programs_nonsdd/tfl_output/t_disp_jady_cutoff_jp.rtf

（JADY Abbreviated CSR addendum Table JADY.6.1.）

2.7.6.3.8.3.1.2 解析対象集団

313 例が mITT 及び安全性解析対象集団であった。

2.7.6.3.8.3.2 被験者背景

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3.8-10 及び表 2.7.6.3.8-11 に示す。

日本人集団と全体集団の被験者背景に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3.8-10. 人口統計学的特性（mITT）（日本人）（JADY 試験）

	All BARI (N=313)
Age (yrs)	
N-obs	313
Mean	54.4
SD	11.8
Age Group, n (%)	
N-obs	313
<65	252 (80.5)
≥65	61 (19.5)
Gender, n (%)	
N-obs	313
Female	230 (73.5)
Male	83 (26.5)

Abbreviations: N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
（JADY Abbreviated CSR addendum Table JADY.6.5.）

表 2.7.6.3.8-11. ベースラインの疾患特性（mITT）（日本人：無作為化減量の対象）（JADY 試験）

	BARI 2-mg (N=18)	BARI 4-mg (N=16)
Tender joint count based on 68 joints		
N-obs	17	16
Mean	1.3	0.8
SD	1.9	1.6
Swollen joint count based on 66 joints		
N-obs	17	16
Mean	0.4	1.6
SD	0.9	2.4
HAQ-DI		
N-obs	17	16
Mean	0.22	0.48
SD	0.43	0.54

	BARI 2-mg (N=18)	BARI 4-mg (N=16)
Physician's global assessment of disease activity (0-100 mm)		
N-obs	17	16
Mean	6.1	8.1
SD	4.6	5.9
Patient's global assessment of disease activity (0-100 mm)		
N-obs	17	16
Mean	8.7	21.5
SD	9.3	21.8
Patient's assessment of pain (0-100 mm)		
N-obs	17	16
Mean	8.5	14.8
SD	7.8	14.7
High sensitivity C-reactive protein (mg/L)		
N-obs	17	16
Mean	0.58	2.87
SD	0.64	6.52
DAS28-hsCRP		
N-obs	17	16
Mean	1.58	1.95
SD	0.52	0.65
DAS28-hsCRP category, n (%)		
N-obs	17	16
≤3.2	17 (100)	15 (93.8)
>3.2 to≤5.1	0	1 (6.3)
>5.1	0	0
DAS28-ESR		
N-obs	17	16
Mean	1.88	2.54
SD	0.73	0.91
DAS28-ESR category, n (%)		
N-obs	17	16
≤3.2	17 (100)	13 (81.3)
>3.2 to ≤5.1	0	3 (18.8)
>5.1	0	0
CDAI		
N-obs	17	16
Mean	2.36	4.60
SD	1.87	2.70
SDAI		
N-obs	17	16
Mean	2.42	4.89
SD	1.91	2.82
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)		
N-obs	17	16
Mean	9.5	18.5
SD	6.0	14.9
Rheumatoid factor (IU/mL)		
N-obs	18	16
Mean	85.1	61.1

	BARI 2-mg (N=18)	BARI 4-mg (N=16)
SD	117.4	60.2
Rheumatoid factor status, n (%)		
N-obs	18	16
Negative	4 (22.2)	6 (37.5)
Positive	14 (77.8)	10 (62.5)
ACPA (U/mL)		
N-obs	18	16
Mean	298.9	465.7
SD	386.8	610.7
ACPA status, n (%)		
N-obs	18	16
Negative	3 (16.7)	3 (18.8)
Positive	15 (83.3)	13 (81.3)
Indeterminate	0	0
Seropositivity status, n (%)		
N-obs	18	16
RF negative/ACPA negative (a)	3 (16.7)	2 (12.5)
RF positive/ACPA negative (a)	0	1 (6.3)
RF negative/ACPA positive	1 (5.6)	4 (25.0)
RF positive/ACPA positive	14 (77.8)	9 (56.3)

Abbreviations: ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; N = number of Japan mITT patients; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; RF = rheumatoid factor; SDAI = Simplified Disease Activity Index.
Percentages are based on the number of patients in the analysis.
(a) For determining seropositivity status, ACPA negative group includes patients with negative (≤7 U/mL) and indeterminate (>7 and ≤10 U/mL) values.
（JADY Abbreviated CSR addendum Table JADY.6.10.）

2.7.6.3.8.3.3 有効性

2.7.6.3.8.3.3.1 減量投与

再割付後 12 週時の baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の比較を表 2.7.6.3.8-12 に示す。

再割付後 12 週時の変化量について、baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の間に大きな差はなかった。

表 2.7.6.3.8-12. 再割付後 12 週時の baricitinib 2 mg 減量群と 4 mg 継続投与群の比較（日本人）（JADY 試験）

	Study JADV, JADX, and JADW Combined				Study JADZ Subset			
Efficacy Measure	**Bari 2-mg (N=18)**	**Bari 4-mg (N=16)**	**Bari 4-mg vs Bari 2-mg**		**Bari 2-mg (N=3)**	**Bari 4-mg (N=3)**	**Bari 4-mg vs Bari 2-mg**	
Continuous	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Difference*	*p-value*	*Mean (SD)*	*Mean (SD)*	*Difference*	*p-value*
Δ CDAI (mLOCF)	0.08 (1.62)	0.59 (2.74)	0.51	NS	0.10 (0.28)	-0.50 (0.79)	-0.60	NS
Δ HAQ-DI (mLOCF)	0.02 (0.14)	-0.03 (0.11)	-0.05	NS	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00	-
Δ DAS28-hsCRP (mLOCF)	0.18 (0.44)	0.20 (0.54)	0.02	NS	0.11 (0.14)	-0.37 (0.20)	-0.48	NS
Δ SDAI (mLOCF)	0.27 (1.64)	0.69 (2.93)	0.42	NS	-0.09 (-)	-0.77 (0.64)	-	-

Abbreviations: CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score 28 joints; Δ = change from baseline; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of Japan mITT patients NS = not statistically significant; SDAI = Simplified Disease Activity Index.

Source: t_cdai_chg_jadvxwy_stepdown_jp; t_cdai_chg_jadzy_stepdown_jp; t_haq_chg_jadvxwy_stepdown_jp; t_haq_chg_jadzy_stepdown_jp; t_dascrp_chg_jadvxwy_stepdown_jp; t_dascrp_chg_jadzy_stepdown_jp; t_sdai_chg_jadvxwy_stepdown_jp; t_sdai_chg_jadzy_stepdown_jp.

2.7.6.3.8.3.4 安全性

2.7.6.3.8.3.4.1 有害事象

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.8-14 に示す。

有害事象の発現割合は、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 55.0%（172/313 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 55.9%（175/313 例）であった。最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。また、多く認められた基本語（発現割合 3%以上）は、鼻咽頭炎及び帯状疱疹であった。

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、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 29.7%（93/313 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 30.4%（95/313 例）であった。

2.7.6.3.8.3.4.2 死亡及びその他重篤な有害事象

日本人での重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3.8-16 に示す。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者の経過を表 2.7.6.3.8-18 に示す。

データカットオフ時点までの死亡例はいなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、baricitinib 投与例（レスキュー治療開始まで）で 3.8%（12/313 例）、全 baricitinib 投与例（レスキュー治療後を含む）で 4.2%（13/313 例）であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象であった。

2.7.6.3.8.4 結論

本試験は、先行試験である baricitinib の第 III 相試験（JADZ、JADV、JADX 及び JADW 試験）及び第 II 相試験（JADA 試験）を完了した RA 患者を対象とした第 III 相、長期継続投与試験である。2015 年 8 月 10 日のデータカットオフ時点で継続中であり、2539 例が組み入れられた。先行試験を完了した被験者の大多数（89.3%）が、本試験への参加を選択した。これらの被験者のうち、本試験で試験中止となった被験者は 9.8%と少なかった。

JADY 試験の 48 週時点において、ほとんどの評価項目で JADY 試験のベースラインと同様の結果が見られ、先行の試験や投与群の種類にかかわらず効果の維持が認められた。

Baticitinib 4 mg 1 日 1 回 15 ヵ月以上投与後に、低疾患活動性又は寛解が持続している被験者のうち、再割付により二重盲検下で baricitinib 2 mg の 1 日 1 回投与に減量した被験者では、その 12 週後にわずかではあるが、疾患活動性が統計学的に有意に増加した。しかし、この 12 週間の評価期期間中、baricitinib 4 mg を継続して投与された被験者及び baricitinib 2 mg に減量された被験者のいずれも、大多数が低疾患活動性又は寛解を維持していた。再割付後 12 週間という限られた期間であり、かつ構造的評価が欠如しているが、これらのデータは、RA 患者に対して baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与が、RA 患者に対して最も有効であるという先行試験の結果と一致していた。Baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与によって症状のコントロールが持続する患者では、患者の目標とする治療効果及

び実際の効果に応じて、baricitinib 2 mg の 1 日 1 回投与への減量することも可能であると考えられた。

安全性について、注目すべき有害事象は、RA 患者を対象とした長期投与試験で予想されるものであり、全般的に RA 患者を対象とした baricitinib の先行試験の結果と一致していた。

以上、baricitinib の先行試験を完了した被験者に対して、baricitinib を 1 日 1 回経口投与したとき、良好な忍容性は持続し、継続投与期間中も疾患活動性の改善は持続していた。本中間解析の結果は、中等度から重度の RA 患者に対する治療として、baricitinib の使用を引き続き支持する結果であった。