オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 1
2.7.1.1.1.1　海外市販用錠剤（1 mg 錠） 1
2.7.1.1.1.2　市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠） 1
2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠 2
2.7.1.1.3　分析方法の概観 2
2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 2
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2

略号一覧

略　　号	用語の説明
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした効能・効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請（本申請）には、評価資料として、日本を含む国際共同第 II 相試験 1 試験［I4V-MC-JAHG（JAHG）試験］、日本を含む国際共同第 III 相試験 3 試験［I4V-MC-JAHL（JAHL）試験、I4V-MC-JAHM（JAHM）試験、及び I4V-MC-JAIY（JAIY）試験］、日本を含む国際共同第 III 相長期継続投与試験 1 試験［I4V-MC-JAHN（JAHN）試験］、並びに、参考資料として、日本を含む国際共同第 III 相試験 1 試験［I4V-MC-JAIN（JAIN）試験］を用いた。

2.7.1.1.1　製剤開発過程概観

本申請に用いた臨床試験で使用したバリシチニブ製剤の概要を表 2.7.1.1-1、ロット番号を表 2.7.1.4-1～表 2.7.1.4-6 に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したバリシチニブ製剤

Formulation	Dose strength (mg)	Drug Substance Form	Study Alias
Commercial Tablet [a]	1	Free Base	Phase 3: JAHL, JAHM, JAHN, JAIN
Commercial Tablet	2, 4	Free Base	Phase 2: JAHG Phase 3: JAHL, JAHM, JAHN, JAIY, JAIN

a 1-mg commercial tablet formulation was used in clinical trials only.

2.7.1.1.1.1　海外市販用錠剤（1 mg 錠）

第 III 相臨床試験での使用及び海外での市販のため、バリシチニブ 1 mg を含有する即放性錠剤である海外市販用錠剤（1 mg 錠）を開発した。1 mg 錠は、日本では臨床試験のみで使用した。1 mg 錠の組成を表 2.7.1.4-7 に示す。1 mg 錠の内核の組成比は、市販用錠剤 2 mg 錠と同一であり、有効成分含量に比例して錠剤の重量を調整している。すなわち、1 mg 錠と 2 mg 錠は、同一の組成比で重量のみ異なる。1 mg 錠は、三二酸化鉄及び酸化チタンの濃度を調整し、2 mg 錠よりも薄い淡赤白色に着色した円形の錠剤である。

2.7.1.1.1.2　市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）を対象とした初回の製造販売承認申請資料［既提出申請資料（RA）］第 2.7.1 項から承認された市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）に変更はない。

2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠

既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項から変更なく、本申請のための新たな生物製剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.3　分析方法の概観

JAHG 試験、JAHL 試験及び JAHM 試験で採取した血漿中バリシチニブ濃度を、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法で測定した。AD 患者の試料測定に用いた分析法は、既提出申請資料（RA）第 2.7.1.1.3 項に記載された方法と同じである。バリシチニブの定量法は、[redacted] 社（米国）でバリデーションを行った。JAHG 試験、JAHL 試験及び JAHM 試験で用いたバリシチニブ濃度分析法の要約を表 2.7.1.4-8、バリシチニブ濃度分析法のバージョン、バリデーションされた検量線の範囲、測定間の精度、測定間の真度及び安定性を表 2.7.1.4-9 に示す。

なお、バリデーションに関する報告書は既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項に示した。8232103 は既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項に示したが、本申請時点で追加した 8232103-1 を第 5.3.1.4.1 項に添付した。

2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

本申請のための新たな in vitro 及び in vivo の製剤特性の試験は実施していない。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.1.1 目的 2
2.7.2.1.2 結果の要約 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 JAHG 試験 5
2.7.2.2.2 JAHL 試験 5
2.7.2.2.3 JAHM 試験 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1 バリシチニブの PK プロファイル 7
2.7.2.3.1.1 AD 患者の PK 7
2.7.2.3.1.2 AD 患者と RA 患者の PK の比較 9
2.7.2.3.1.3 AD 患者の PK 特性 10
2.7.2.3.1.4 用量比例性及び投与期間に対する非依存性 10
2.7.2.3.1.5 バリシチニブの PK に影響を及ぼす内因性要因 11
2.7.2.3.1.5.1 日本人 AD 患者と外国人 AD 患者の PK の比較 13
2.7.2.3.1.6 外因性要因の影響 15
2.7.2.3.2 PD の評価 15
2.7.2.3.2.1 ヒト全血中の STAT リン酸化に対する阻害能 15
2.7.2.3.2.2 ヒト角化細胞の STAT リン酸化に対する阻害能 15
2.7.2.3.2.3 角化細胞のフィラグリン発現に対する誘導能 16
2.7.2.3.3 有効性に関する用量/曝露量－反応関係 16
2.7.2.3.3.1 IGA 17
2.7.2.3.3.2 EASI-50、EASI-75、EASI-90、Itch NRS 18
2.7.2.3.3.3 TCS によるレスキュー治療 20
2.7.2.3.3.4 全評価項目 21
2.7.2.3.3.5 有効性に影響を及ぼす患者背景 23
2.7.2.3.4 用量設定 25
2.7.2.3.4.1 第 II 相試験（JAHG 試験）の用量設定 25
2.7.2.3.4.2 第 III 相試験の用量設定 25
2.7.2.3.4.3 推奨用法･用量 27
2.7.2.4 特別な試験 28

略号一覧

略　　号	用語の説明
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ACR20/50/70	American College of Rheumatology 20/50/70 responder index：米国リウマチ学会の 20/50/70%改善基準
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
CL/F	apparent total body clearance：見かけのクリアランス
CL_{nr}/F	apparent non-renal clearance：見かけの腎外クリアランス
CL_r/F	apparent renal clearance：見かけの腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
DAS28-hsCRP	disease activity score modified to include the 28 diarthrodial joint count and high-sensitivity C-reactive protein：28 可動関節数及び高感度 C 反応性タンパクレベルを用いた疾患活動性スコア
EASI	Eczema Area and Severity Index
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
IGA	Investigator’s Global Assessment：治験担当医師による総合評価
IGA (0,1)	IGA スコアが 0 又は 1
IL	interleukin：インターロイキン
Itch NRS	Itch Numeric Rating Scale：かゆみの点数評価スケール
JAK	janus kinase：ヤヌスキナーゼ
MDRD	modification of diet in renal disease
PASI	psoriasis area severity index：乾癬の面積と重症度の指標
PD	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PopPK/PD	population pharmacokinetics/pharmacodynamics：母集団薬物動態/薬力学
QD	once daily：1 日 1 回（投与）
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
STAT	signal transducers and activators of transcription
TCS	topical corticosteroid：ステロイド外用剤
t_{max}	time of maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
V_1/F	apparent central volume of distribution：見かけの中央コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした効能・効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請（本申請）では、評価資料の日本を含む国際共同第 II 相試験 1 試験［I4V-MC-JAHG（JAHG）試験］、日本を含む国際共同第 III 相試験 2 試験［I4V-MC-JAHL（JAHL）試験及び I4V-MC-JAHM（JAHM）試験］で薬物動態（pharmacokinetics：PK）の検討を行った（表 2.7.2.1-1）。これらの試験では、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与（once daily：QD）した。

本項では、上記 3 試験の併合データから母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PopPK）モデルを構築した。さらに、JAHL 試験及び JAHM 試験の併合データを用いて、用量/曝露量－反応関係を評価した。結果の詳細は、AD PopPK 解析及び用量/曝露量－反応解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）に示す。

表 2.7.2.1-1 バリシチニブの PK 及び PD を評価した試験の一覧

Study	Description	Treatment Duration	Population	Baricitinib Dosing Regimen
JAHG [a]	Phase 2 randomized, double blind study to evaluate the efficacy and safety of baricitinib vs placebo in combination with moderate potency topical corticoid steroid	16 weeks	patients with moderate to severe AD	Parallel treatment groups: baricitinib 4-mg QD baricitinib 2-mg QD placebo
JAHL [a, b]	Phase 3 randomized, double blind study to evaluate the efficacy and safety of baricitinib vs placebo	16 weeks	patients with moderate to severe AD	Parallel treatment groups: baricitinib 4-mg QD baricitinib 2-mg QD baricitinib 1-mg QD placebo
JAHM [a, b]	Phase 3 randomized, double blind study to evaluate the efficacy and safety of baricitinib vs placebo	16 weeks	patients with moderate to severe AD	Parallel treatment groups: baricitinib 4-mg QD baricitinib 2-mg QD baricitinib 1-mg QD placebo

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
[a] Included in PopPK Analysis
[b] Included in PopPK/PD Analysis

2.7.2.1.1 目的

本項では、以下について述べる。

- AD 患者でのバリシチニブの PK プロファイルの評価、及び関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者との比較
- AD 患者でのバリシチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性要因の特定
- 日本人 AD 患者と外国人 AD 患者でのバリシチニブの PK 比較
- AD 患者にバリシチニブを投与したときの薬力学（pharmacodynamics：PD）の検討
- バリシチニブの主な有効性の評価項目の用量/曝露量－反応関係の評価
- 第 II 相及び第 III 相試験のバリシチニブの用法・用量の設定
- AD 患者でのバリシチニブの推奨用法・用量の設定

2.7.2.1.2 結果の要約

AD 患者での PK

- AD 患者に経口投与したときのバリシチニブの PK は、健康被験者及び RA 患者で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収過程及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いて解析した。構築した PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した PK パラメータを以下に示す。
- AD 患者のバリシチニブの PK パラメータの平均値［変動係数（coefficient of variation：CV）］を以下に示す。また、最高血漿中濃度到達時間（time of maximum plasma drug concentration：t_{max}）の中央値は 0.5 時間であった。
  - 見かけのクリアランス（apparent total body clearance：CL/F）：11.2 L/h（33%）
  - 見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V/F）：126 L（17%）
  - 消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）：12.9 時間（36%）
- AD 患者の CL/F は、RA 患者（9.42 L/h）と比較して約 19%高かった。バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であり、AD 患者の見かけの腎クリアランス（apparent renal clearance：CL_r/F）（8.02 L/h）が、RA 患者（6.86 L/h）と比較して高かったことも CL/F に差を生じた要因の一つと考えられた。AD 患者で CL_r が高かった理由として、RA 患者より AD 患者の腎機能が相対的に良好であることが挙げられる。
- バリシチニブを同用量投与したときの AD 患者の定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state：$C_{max,ss}$）及び定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：$AUC_{\tau,ss}$）は、RA 患者の約 0.86 倍であった。そのため、AD 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を投与したときの曝露量は、RA 患者にそれぞれ 1.7 又は 3.4 mg を投与したときの曝露量と同程度であった。
- RA 患者と同様に、腎機能は AD 患者のバリシチニブの最高血漿中濃度（maximum plasma drug concentration：C_{max}）に影響しなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ に統計学的に有意な影響を及ぼした。腎機能が正常な AD 患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する AD 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の平均比は、それぞれ 1.61 及び 1.29 であった。
- AD 患者の年齢、性別、体重、人種及び民族は、バリシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。さらに、日本人／外国人はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。これらの要因に応じたバリシチニブの用量調整は不要である。
- バリシチニブの PK パラメータの推定値は、日本人 AD 患者と外国人 AD 患者で同程度であった。

AD 患者の PD

第 II 相試験である JAHG 試験で得た病変部の皮膚組織を用いた免疫組織病理学の探索的評価では、バリシチニブ投与により、ベースラインと比較して、表皮角化細胞の核内 signal transducers and activators of transcription（STAT）3 リン酸化レベルの低下が認められた。さらに、バリシチニ

ブは、ヒト皮膚モデルでフィラグリン発現を増加させた。これらの結果より、バリシチニブによる皮膚症状の改善が示唆された。

AD 患者の用量/曝露量－反応関係

- バリシチニブを 1～4 mg QD の用量範囲で投与した第 III 相試験の JAHL 試験及び JAHM 試験では、以下の 16 週時の主な有効性の評価項目を達成した被験者の割合（Primary Censoring Rule）は、用量/曝露量の増加に伴い上昇する傾向であった。
  - 治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコアが 0 又は 1［IGA (0,1)］、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善
  - Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの 50%、75%及び 90%以上の改善（それぞれ EASI-50、EASI-75 及び EASI-90）
  - かゆみの点数評価スケール（Itch Numeric Rating Scale：Itch NRS）がベースラインから 4 ポイント以上改善
- 主な有効性の評価項目（Primary Censoring Rule）では、バリシチニブの 3 用量（1、2 及び 4 mg QD）は、いずれも用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置しており、検討した用量範囲では 4 mg で最も有効性が高かった。
- 主な有効性の評価項目のモデルより、バリシチニブ 1、2 及び 4 mg を 16 週間まで QD 投与したときの経時推移を推定した。その結果、バリシチニブ 4 mg を QD 投与したとき、効果の発現が最も早く、最も高い有効性が示された。

AD 患者の推奨用法・用量

- 用量/曝露量－反応の解析結果は、臨床試験で認められた有効性の結果（第 2.7.3.3.2 項）と概して一致しており、AD 患者ではバリシチニブ 4 mg QD が推奨用法・用量であることが支持された。
- 腎機能障害を有する AD 患者へバリシチニブを投与する際は、以下が推奨される。
  - 軽度の腎機能障害を有する患者に対して用量調整は不要
  - 中等度の腎機能障害を有する患者に対して 2 mg QD を投与
  - 重度の腎機能障害を有する患者に対して投与を推奨しない

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。AD 患者を対象とした臨床試験の PK の結果を以下に示す。

2.7.2.2.1 JAHG 試験

中等症から重症の AD 患者 124 例を対象に、バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを QD 投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、スパースサンプリング法を用いて、以下の時点に血液試料を採取した。

- 0 週時（治験薬の投与前及び投与後 15～30 分）
- 4 週時（治験薬の投与後 1.5～4 時間）
- 8 週時（治験薬の投与後 4～8 時間）
- 12 週時（治験薬の投与前）
- 16 週時（治験薬の投与後 30～90 分）

<u>結果及び結論</u>

JAHG 試験単独の解析では、バリシチニブの PK は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用いて表された（第 2.7.6.2.5 項）。

その後、JAHG 試験、JAHL 試験及び JAHM 試験のデータを併合して解析した。本解析では、JAHG 試験の AD 患者 75 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 311 点を PK 解析に用いた。バリシチニブの PK は 0 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に表された。2-コンパートメントモデルによる結果では、腎機能と全身曝露量との間に有意な関連が認められた。2-コンパートメントモデルにより構築された PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した CL/F、並びに 4 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の平均値（CV）を以下に示す。

- CL/F：11.7 L/h（38%）
- $C_{max,ss}$：43.1 ng/mL（25%）
- $AUC_{\tau,ss}$：418 ng· h/mL（60%）

JAHG 試験の結果は、AD 患者を対象とした第 III 相試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）の結果とおおむね一致していた。

2.7.2.2.2 JAHL 試験

中等症から重症の AD 患者 624 例を対象に、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを QD 投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、スパースサンプリング法を用いて、以下の時点に血液試料を採取した。

- 0 週時（治験薬の投与後 15 分及び 1 時間）
- 4 週時（治験薬の投与後 2～4 時間）
- 8 週時（治験薬の投与前）
- 12 週時（治験薬の投与前）
- 16 週時（治験薬の投与後 4～6 時間）

結果及び結論

AD 患者 375 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 1956 点を PK 解析に用いた。バリシチニブの PK は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を CL_r/F と見かけの腎外クリアランス（apparent non-renal clearance：CL_{nr}/F）に semi-mechanistic に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。腎機能と全身曝露量との間に有意な関連が認められた。構築された PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した CL/F、並びに 4 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の平均値（CV）を以下に示す。

- CL/F：11.2 L/h（31%）
- $C_{max,ss}$：47.3 ng/mL（20%）
- $AUC_{\tau,ss}$：447 ng· h/mL（53%）

JAHL 試験のバリシチニブの PK は、AD 患者を対象とした他の試験の結果とおおむね一致していた。

2.7.2.2.3 JAHM 試験

中等症から重症の AD 患者 615 例を対象に、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを QD 投与した。バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、スパースサンプリング法を用いて、以下の時点に血液試料を採取した。

- 0 週時（治験薬の投与後 15 分及び 1 時間）
- 4 週時（治験薬の投与後 2～4 時間）
- 8 週時（治験薬の投与前）
- 12 週時（治験薬の投与前）
- 16 週時（治験薬の投与後 4～6 時間）

結果及び結論

AD 患者 369 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 1855 点を PK 解析に用いた。バリシチニブの PK は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を CL_r/F と CL_{nr}/F に semi-mechanistic に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。腎機能と全身曝露量の間に有意な関連が認められた。構築された PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した CL/F、並びに 4 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の平均値（CV）を以下に示す。

- CL/F：11.1 L/h（33%）
- $C_{max,ss}$：45.3 ng/mL（18%）
- $AUC_{\tau,ss}$：391 ng· h/mL（44%）

JAHM 試験のバリシチニブの PK は、AD 患者を対象とした他の試験の結果とおおむね一致していた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、AD 患者でのバリシチニブの PK 及び PD の重要な特徴を述べるために用いた試験結果及び解析結果の比較を記載する。PopPK 解析及び母集団薬物動態/薬力学（population pharmacokinetics/pharmacodynamics：PopPK/PD）解析に用いた試験の一覧を表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 AD 患者を対象としたバリシチニブの PK 及び PD の解析に用いた試験一覧

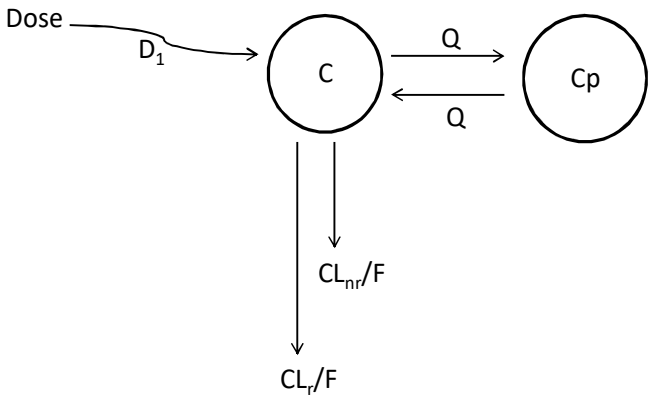
Analysis	Studies	Number of Patients and Data Points	Endpoints
PopPK Analysis	JAHG, JAHL, and JAHM	4122 baricitinib plasma concentrations from 819 patients	PK parameters
PopPK/PD Analysis	JAHL and JAHM	42,488 observations from 1234 patients	IGA (0,1) EASI-50/75/90 Itch NRS TCS Rescue

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; TCS = topical corticosteroid; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics.

2.7.2.3.1 バリシチニブの PK プロファイル

2.7.2.3.1.1 AD 患者の PK

AD 患者で実施した PopPK 解析には、関節リウマチを対象とした製造販売承認申請資料［既提出申請資料（RA）］第 2.7.2.3.1.2 項で構築したモデルを用いた。AD 患者でのバリシチニブの PK は、0 次吸収過程を仮定し、CL/F を CL_r/F と CL_{nr}/F に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された（図 2.7.2.3-1）。CL_r/F は modification of diet in renal disease（MDRD）式で算出した推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）に相関し、主に腎臓での濾過及び分泌を反映している。CL_{nr}/F は、主に肝臓での代謝に基づくが腎臓での分泌も一部含まれる可能性がある。バリシチニブは主に腎臓を経由して排泄されることから、このように CL/F を CL_r/F 及び CL_{nr}/F に分割したモデルとした。構築した PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した PK パラメータの要約を表 2.7.2.3-2 に示す。PopPK 解析最終モデルでは、分布容積に対する共変量として体重が特定された。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; C = baricitinib concentration in the central compartment; CL_r/F = apparent renal clearance; CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; C_p = baricitinib concentration in the peripheral compartment; D_1 = absorption duration; PopPK = population pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance.

図 2.7.2.3-1 AD 患者でのバリシチニブ経口投与時の PopPK 解析モデル

表 2.7.2.3-2 PopPK 解析最終モデルから推定した AD 患者でのバリシチニブの PK パラメータ

Model Parameter (Unit)	Population Mean (%SEE)	Between Subject Variability (%SEE)
D_1 (hr)	0.135 (9.26)	189 (10.1)
Box-Cox transformation parameter for D_1	0.119 (17.1)	—
LAG (hr)	0.216 (0.416)	—
CL_r/F (L/hr)	6.56 (13.0)	50.6 (9.69)
CL_{nr}/F (L/hr)	2.92 (31.9)	42.8 (7.98)
V_1/F (L)	100 (1.43)	12.9 (22.8)
Q (L/hr)	2.00 (17.8)	15.1 (FIX)
V_2/F (L)	24.0 (21.3)	122 (40.9)
Covariate effect of change in eGFR on CL_r/F [a]	0.0107 (20.6)	—
Covariate effect of body weight on V_1/F [b]	0.0121 (8.35)	—
Covariance between CL_r/F and CL_{nr}/F	0.168 (8.21)	—
Covariance between CL_r/F and V_1/F	-0.0231 (33.5)	—
Proportional error [c]	0.396 (2.58)	—

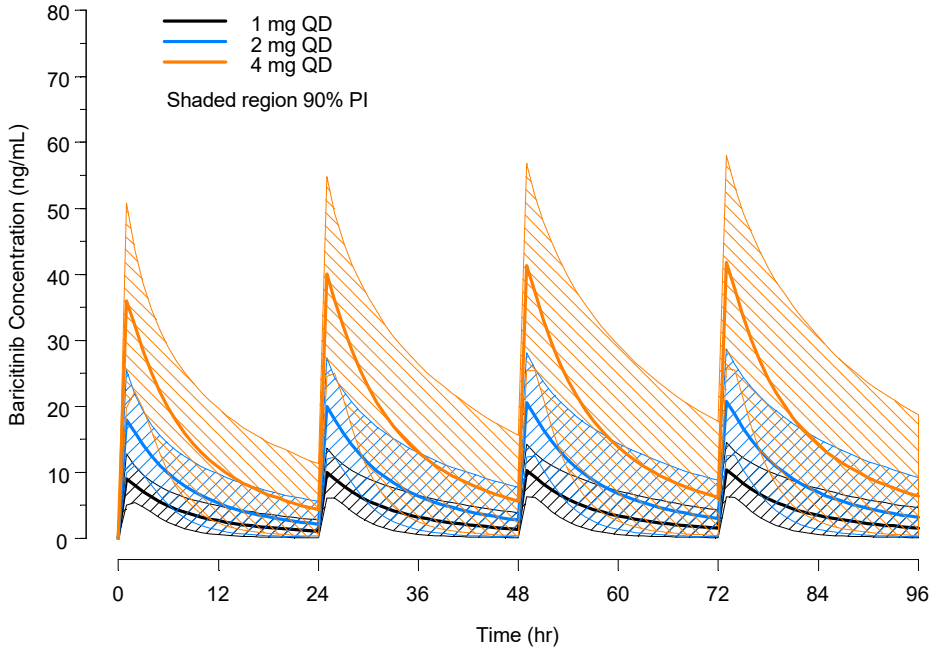
Abbreviations: CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; CL_r/F = apparent renal clearance; D_1 = absorption duration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FIX = fixed; LAG = absorption lag; PopPK = population pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; RA = rheumatoid arthritis; SEE = standard error of estimate; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F = apparent peripheral volume of distribution; WTE = body weight at study entry.

[a] CL_r/F = (Apparent renal clearance)*((baseline eGFR/93) + Covariate for change in eGFR on apparent eGFR-dependent clearance * (ΔeGFR)) where 93 is median eGFR in mL/min/1.73 m^2 from a previous PopPK analysis (PopPK/PD Report: RA submission) since parameter estimates from that PopPK analysis were used as PRIORs for the current analysis; ΔeGFR = change in eGFR from baseline.

[b] V_1/F = apparent central volume of distribution *(1 + (WTE-72.8)*Covariate for body weight on V_1/F); where WTE is body weight at study entry; 72.8 is the median baseline body weight in kg.

[c] Standard deviation.

バリシチニブ 1、2 又は 4 mg を AD 患者に QD 反復投与したときの定常状態の血漿中濃度推移（90%予測区間）を図 2.7.2.3-2 に示す。また、モデルより post hoc 推定した個体別の CL/F、CL_r/F、CL_{nr}/F、V/F 及び曝露量の平均値とその変動係数を表 2.7.2.3-3 に示す。AD 患者では、経口投与後バリシチニブは速やかに吸収され、投与後約 0.5 時間で C_{max} に達した後、二相性に低下した。$t_{1/2}$ は 12.9 時間であった。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; PI = prediction interval; QD = once daily.

図 2.7.2.3-2　AD 患者にバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を QD 反復投与したときの平均血漿中バリシチニブ濃度推移

2.7.2.3.1.2　　AD 患者と RA 患者の PK の比較

AD 患者と RA 患者の PopPK 解析モデルから推定したバリシチニブの PK パラメータを比較した（表 2.7.2.3-3）。RA 患者の結果は、第 II 及び第 III 相試験 7 試験を用いた Primary Phase 2/3 PopPK Analysis［既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.1.3 項］より要約した。

表 2.7.2.3-3　AD 患者と RA 患者の PK パラメータ推定値［平均値（CV%）］の比較

Parameter	Atopic Dermatitis [a]	Rheumatoid Arthritis [b]
CL/F (L/hr) [c]	11.2 (33)	9.42 (34)
CL_r/F (L/hr)	8.12	6.86
CL_{nr}/F (L/hr)	3.09	2.56
V/F (L) [d]	126 (17)	108 (19)
$t_{1/2}$ (h)	12.9 (36)	12.5 (27)
$AUC_{\tau,ss}$ at 4 mg (ng*hr/mL) [e]	415 (50)	483 (41)
$C_{max,ss}$ at 4 mg (ng/mL) [e]	45.9 (21)	53.3 (22)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CL/F = apparent total body clearance; CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; CL_r/F =apparent renal clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; $t_{1/2}$ = half-life of elimination phase; V/F = apparent volume of distribution; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F = apparent peripheral volume of distribution.

[a] Individual post-hoc estimates based on data combined from the Phase 2 and Phase 3 Studies JAHG, JAHL, and JAHM in patients with AD.
[b] Individual post-hoc estimates based on data combined from the Phase 2 and Phase 3 Studies JADA, JADC, JADN, JADW JADV, JADX, and JADZ in patients with RA.
[c] Estimates of CL/F were based on individual post-hoc estimates. $CL/F = CL_{nr}/F + CL_r/F$.
[d] $V/F = V_1/F + V_2/F$
[e] Values were based on all patients in the respective analysis data set and a dose normalized to 4 mg QD.

2.7.2.3.1.3 AD 患者の PK 特性

構築した PopPK 解析最終モデルから AD 患者個体別に post hoc 推定した PK パラメータを以下に示す。

吸収

AD 患者に QD 反復経口投与したとき、RA 患者と同様に、バリシチニブは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は約 0.5 時間であった。

分布

AD 患者に QD 反復経口投与したとき、V/F（平均値）は 126 L と推定され、V/F の変動係数は 17%と中程度のばらつきであった（表 2.7.2.3-3）。V/F の推定値は、RA 患者と比較して AD 患者でわずかに高かった（17%）。

代謝

AD 患者での代謝物の試験は実施しなかった。代謝物の詳細は、既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.1.6 項に記載した。

排泄

AD 患者の CL/F（平均値）は 11.2 L/hr と推定され、CL/F の変動係数は 33.0%と中程度のばらつきであった（表 2.7.2.3-3）。AD 患者の CL/F は、RA 患者と比較して約 19%高かった。バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であり、AD 患者では RA 患者と比較して CL_r が高かったことも CL/F に差を生じた要因の一つと考えられた。AD 患者で CL_r が高かった理由として、RA 患者より AD 患者の腎機能が相対的に良好であることが挙げられる。これは、一般に AD 患者では免疫学的炎症や RA 患者に通常処方され得る薬剤による腎機能への影響が相対的に少ないためである（Pathan and Joshi 2004; Galesić et al. 2009）。AD 患者と RA 患者を対象とした PopPK 解析データセットのベースラインの eGFR の中央値はそれぞれ、AD 患者で 108 mL/分/1.73 m^2、RA 患者で 90.8 mL/分/1.73 m^2 と、AD 患者で高かった。一方、$t_{1/2}$ の推定値（平均値）は、AD 患者で 12.9 時間、RA 患者で 12.5 時間と同程度であり、半減期への影響はほとんど認められなかった。

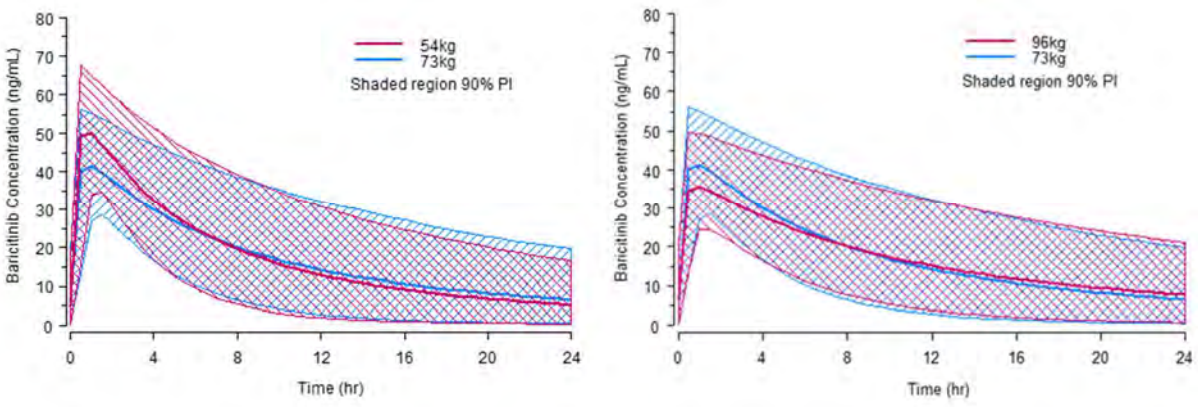
2.7.2.3.1.4 用量比例性及び投与期間に対する非依存性

これまでの健康被験者及び RA 患者の解析では、バリシチニブの曝露量は、用量（単回投与で 1～30 mg、反復投与で 2～20 mg）に比例して増加することが示された［既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.1.8 項］。また、RA 患者への長期投与は、バリシチニブの CL/F に影響しないことが示された。AD 患者に 1～4 mg の用量範囲でバリシチニブを 16 週間 QD 投与したときの用量比例性及び投与期間に対する非依存性は、これまでに RA 患者で得られた結果と矛盾しなかった。

2.7.2.3.1.5　バリシチニブの PK に影響を及ぼす内因性要因

AD 患者を対象とした PopPK 解析を用いて、バリシチニブの PK に影響を及ぼす内因性要因を検討した。内因性要因の影響は、RA 患者を対象に実施したこれまでの Primary Phase 2/3 PopPK Analysis の結果［既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.1.9 項］とおおむね一致した。AD 患者での検討結果を以下に要約する。

- 年齢は、バリシチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- 体重は、見かけの中央コンパートメントの分布容積（apparent central volume of distribution：V_1/F）に対する統計学的に有意な共変量として特定された。体重が 10 kg 増加すると、V_1/F は 12.1 L 増大した。体重 54 kg 及び 96 kg（母集団の体重のそれぞれ 10 及び 90 パーセンタイル値に相当）の被験者の血漿中バリシチニブ濃度推移をシミュレーションした結果、90%予測区間は大きく重なっており（図 2.7.2.3-3）、体重がバリシチニブの PK に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。



Abbreviations: PI = prediction interval; QD = once daily.
Note: solid lines and shaded areas represent the median and 90% PI for concentrations, respectively. 54 kg, 73kg, and 96 kg represent the 10th percentile, median, and the 90th percentile of the population weight.

図 2.7.2.3-3　AD 患者にバリシチニブ 4 mg を QD 反復投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移
体重 54 kg と 73 kg の被験者の比較（左）、96 kg と 73 kg の被験者の比較（右）

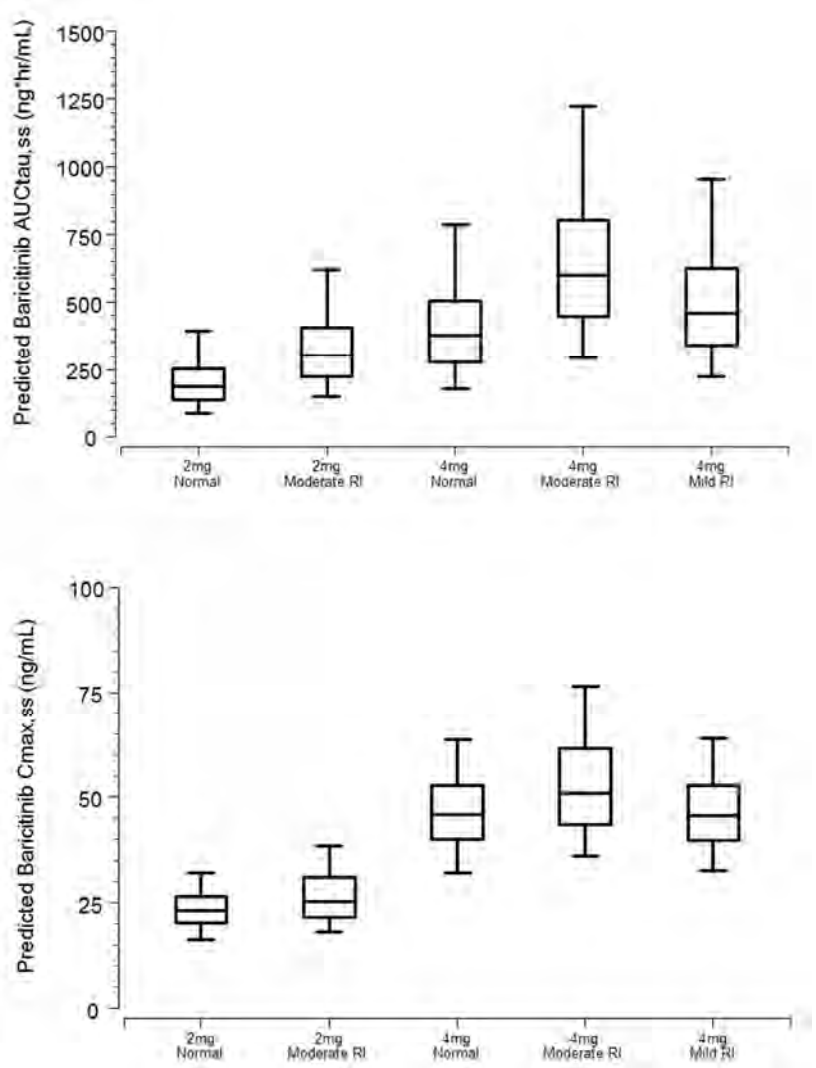
- 人種及び民族の影響を PopPK 解析を用いて検討した。解析には、白人（61.9%）、黒人/アフリカ系アメリカ人（2.4%）、アジア人（29.8%）、ヒスパニック（13.7%）、アメリカ先住民（2%）及びその他（4%）が含まれた。解析の結果、人種及び民族は、AD 患者のバリシチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 腎機能は、バリシチニブの PK に大きな影響を及ぼす。PopPK 解析データセットには、様々な程度の腎機能を有する患者が含まれていた（合計 819 例、ベースラインの eGFR の中央値：108 mL/min/1.73 m^2、範囲：46.0～152 mL/min/1.73 m^2）。eGFR がバリシチニブの曝露量に及ぼす影響は、AD 患者と RA 患者とで同様であった。軽度及び中等度の腎機

能障害を有する AD 患者にバリシチニブを投与したときの、腎機能が正常な AD 患者と比較した $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ 推定値の比を表 2.7.2.3-4 に示す。さらに、第 II 相及び第 III 相試験の併合データセットを用いて、様々な程度の腎機能を有する AD 患者にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を QD 投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を PopPK 解析の最終モデルから推定した（図 2.7.2.3-4）。その結果、軽度の腎機能障害を有する AD 患者ではバリシチニブの用量調整は必要ないこと、及び中等度の腎機能障害を有する AD 患者では 2 mg QD 投与が推奨されることが示された。これらは、RA 患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。

表 2.7.2.3-4 軽度及び中等度の腎機能障害を有する AD 患者にバリシチニブを投与したときの、腎機能が正常な患者と比較した $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比

Renal impairment group	eGFR [a] (mL/min/1.73 m²)	Mean Ratio [b] (90% CI) for $AUC_{\tau,ss}$	Mean Ratio [b] (90% CI) for $C_{max,ss}$
Mild	60-<90	1.29 (1.08 – 1.65)	1.07 (1.02 – 1.13)
Moderate	30-<60	1.61 (1.37 – 2.00)	1.16 (1.11 – 1.22)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PopPK = population pharmacokinetics.
[a] Calculated using the CKD-EPI equation
[b] Ratio of lower eGFR: normal renal function

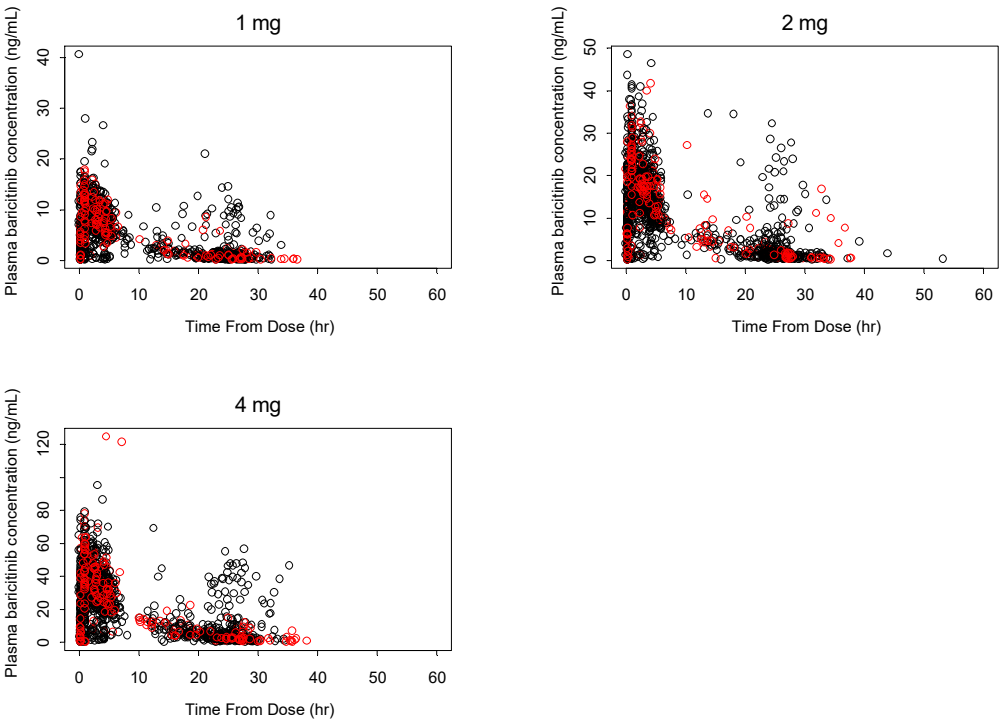


Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum drug concentration during a dosing interval at steady state; RI = renal impairment.
Note: Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are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

図 2.7.2.3-4　様々な程度の腎機能を有する AD 患者にバリシチニブ 2 又は 4 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の箱ひげ図

2.7.2.3.1.5.1　　日本人 AD 患者と外国人 AD 患者の PK の比較

PopPK 解析の結果、日本人／外国人はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。PopPK 解析に用いた血漿中バリシチニブ濃度（実測値）を日本人 AD 患者と外国人 AD 患者で比較した（図 2.7.2.3-5）。日本人 AD 患者及び外国人 AD 患者にバリシチニブ 1～4 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブ濃度の分布は各用量で重なっており、両患者集団に大きな違いは認められなかった。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; QD = once daily.
Note: In these plots, black open circles are non-Japanese data, and red open circles are Japanese data.

図 2.7.2.3-5　日本人 AD 患者及び外国人 AD 患者にバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブ濃度（実測値）の比較

PopPK 解析によって推定した日本人 AD 患者及び外国人 AD 患者のバリシチニブの PK パラメータを表 2.7.2.3-5 に示す。概して、Post hoc により推定したバリシチニブの PK パラメータは、日本人 AD 患者と外国人 AD 患者とで同程度であった。

表 2.7.2.3-5　PopPK 解析による日本人 AD 患者と外国人 AD 患者におけるバリシチニブの PK パラメータの比較

Parameter[a]	Japanese Arithmetic mean (CV%)	Non-Japanese Arithmetic mean (CV%)
n	145	674
CL/F (L/h)	11.3 (26)	11.2 (34)
CL_r/F (L/h)	8.23 (28)	8.10 (37)
CL_{nr}/F (L/h)	3.05 (22)	3.10 (29)
V/F (L)	116 (14)	128 (17)
V_1/F (L)	93.0 (17)	105 (20)
V_2/F (L)	23.2 (13)	23.8 (8)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[b]	47.8 (16)	45.5 (22)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•h/mL)[b]	387 (37)	422 (52)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CL/F = apparent total body clearance; CL_{nr}/F = apparent renal clearance; CL_r/F = apparent renal clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state; eGFR = estimated glomerular filtration rate; h = hour; V/F = apparent total volume of distribution; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F= apparent peripheral volume of distribution.
[a] Values are summarized by individual posthoc estimates.
[b] Exposure estimates are based on QD doses normalized to 4 mg.

2.7.2.3.1.6 外因性要因の影響

AD 患者を対象に外因性要因を検討する試験は実施しなかった。外因性要因の詳細は、既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.1.10 項に記載した。

2.7.2.3.2 PD の評価

2.7.2.3.2.1 ヒト全血中の STAT リン酸化に対する阻害能

ヤヌスキナーゼ（janus kinase：JAK）は、サイトカインの刺激を受けて STAT3 を直接リン酸化する。バリシチニブの薬理活性の PD 指標として、この STAT3 リン酸化に対する阻害能を評価したところ、バリシチニブはヒト全血中の STAT3 リン酸化レベルを用量依存的に阻害した［既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.2 項］。

2.7.2.3.2.2 ヒト角化細胞の STAT リン酸化に対する阻害能

バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 の活性を阻害することによりサイトカイン刺激による JAK1 及び JAK2 のリン酸化を介したシグナル伝達、さらに STAT の活性化を阻害する。STAT3 はリン酸化されると、細胞質から核内に移行し、角化細胞を含む多くの細胞で転写を促進させる。AD の皮膚病変部では表皮角化細胞の核内 STAT3 リン酸化レベルの上昇が認められる（Lee et al. 2016; Mitamura et al. 2018）。

モノクローナル抗体を用いた AD の免疫学的な研究から、インターロイキン（interleukin：IL）-4、IL-13 及び IL-31 の病理学的な役割が明らかとなってきた（Moyle et al. 2019）。これらのサイトカインは、AD 患者の徴候（皮膚の炎症）及び症状（かゆみ）の原因となる。また、これらのサイトカインは、単層培養の角化細胞や 3 次元培養のヒト皮膚モデルにおける STAT3 リン酸化レベルを上昇させる（Lee et al. 2012; Lee et al. 2016; Mitamura et al. 2018）。

以下に示す 2 試験で、バリシチニブの薬理活性を評価した。

1 つ目の試験では、ヒト 3 次元皮膚モデル（MatTek Corporation）にサイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）を曝露することにより、免疫組織化学的染色法により、表皮角化細胞の STAT3 リン酸化レベルを測定した（第 2.6.2 項）。その結果、他の JAK 阻害剤を用いた類似の試験での結果（Lee et al. 2016）と同様に、バリシチニブ存在下で STAT3 リン酸化レベルが減少した。

2 つ目の試験では、第 II 相試験である JAHG 試験のベースライン時及びバリシチニブ投与 4 週時に生検により得た皮膚病変部を用いて、STAT3 リン酸化レベルに対するバリシチニブの作用を評価した（第 5.3.4.2.1 項）。JAHG 試験では、中等症から重症の AD 患者に無作為割付前の 4 週間ステロイド外用剤（topical corticosteroid：TCS）を使用して標準化し、TCS の効果が不十分であった被験者をプラセボ（TCS のみ）もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg（TCS 併用）に割付けた（Guttman-Yassky et al. 2019）。ベースラインの AD 皮膚病変では、上記の報告と同様に、AD 病変を特徴付ける表皮角化細胞の核内 STAT3 リン酸化レベルの上昇が見られたが、バリシチニブの 4 週間投与により、リン酸化レベルは低下し、EASI スコアの減少で評価した皮膚症状の改善を反映していた。実際に、EASI-50 を達成した AD 患者では、EASI-50 を達成しなかった AD

患者に比較して、STAT3 リン酸化レベルの低下がより大きく、AD 患者におけるバリシチニブの臨床効果と STAT3 リン酸化レベルの低下の関連性が確認された。

以上の結果から、バリシチニブは、多数のサイトカインを介し AD の炎症を誘導する皮膚の JAK/STAT シグナル伝達を阻害することが示された。皮膚を対象としたこれらの試験の結果は、血液を対象とした先の PD 試験の結果と一致するものであった。

2.7.2.3.2.3 角化細胞のフィラグリン発現に対する誘導能

分化した角化細胞は、組織の免疫学的恒常性を保ち、皮膚のバリア機能に寄与する、表皮表層の主要な構成要素であるフィラグリンを産生する（Boguniewicz and Leung 2011）。AD 患者では、フィラグリン遺伝子の変異又は Th2 細胞から産生される IL-4、IL-13 及び IL-31 を含む様々なサイトカインのために皮膚のバリア機能が低下している（Thyssen and Kezic 2014）。

マウス皮膚で局所的に JAK を阻害すると表皮のフィラグリン発現が増加するという報告（Amano et al. 2015）を検証し、発展させるため、ヒト 3 次元皮膚モデル（MatTek Corporation）を用いて、サイトカイン混合物（IL-4、IL-13 及び IL-31）存在下または非存在下でのフィラグリン発現に対するバリシチニブの作用を評価した（第 2.6.2 項）。その結果、免疫組織化学的染色法を用いた定量的評価により、ヒト皮膚モデルにバリシチニブを添加するとフィラグリンの発現が誘導されることが確認された。同モデルに上記のサイトカイン混合物を添加するとフィラグリンの発現が低下したが、バリシチニブはその低下を抑制した。

以上より、バリシチニブは、AD の発症機序に関わるサイトカインの存在の有無にかかわらず、フィラグリンの発現を誘導することが示された。このような、バリシチニブによるフィラグリン発現の上昇が、AD 患者に見られる皮膚バリア機能障害の改善と関連している可能性がある（Cork et al. 2009）。

2.7.2.3.3 有効性に関する用量/曝露量－反応関係

有効性に関する用量/曝露量－反応関係の解析には、中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブの単剤療法を実施した第 III 相試験である JAHL 試験及び JAHM 試験を用いた。有効性の評価項目として、日本での主要評価項目（co-primary endpoint）である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を用いた。さらに、主な副次評価項目である 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合、及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合、並びにその他の副次評価項目である 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合も用いた。各評価項目の詳細については、第 2.7.3.1 項に示す。

JAHL 試験及び JAHM 試験では、許容できない AD 症状又は AD 症状の悪化が認められた被験者に対し、治験担当医師は、時期を問わず TCS によるレスキュー治療が可能であった。TCS の使用は、AD に対する現時点での標準治療である。有効性に関する曝露量－反応関係の解析では、事前に規定した以下の 2 種類の Censoring Rule を用いた。

- **Primary Censoring Rule**：治験薬の投与中止時点又はレスキュー治療時点でデータを打切りとして扱う。反応例の有無の解析では、治験薬の投与中止時点又はレスキュー治療時点以降を nonresponder として扱う。
- **Secondary Censoring Rule**：治験薬の投与中止時点でデータを打切りとして扱う。反応例の有無の解析では、TCS の使用の有無にかかわらず当該評価時点での測定値を用いて評価する。

有効性に関する曝露量－反応関係のモデリングには、TCS によるレスキュー治療の有無にかかわらず、すべての有効性のデータ（Secondary Censoring Rule）を用い、TCS レスキュー治療を経時的に変化する共変量として組み込んだ。曝露量－反応関係の解析には、PK モデルから推定された個々の被験者の血漿中バリシチニブ濃度推定値を用いた。

JAHL 試験及び JAHM 試験の併合データのうち、バリシチニブ 1～4 mg 又はプラセボを 16 週まで投与された被験者のデータを用いて経時推移モデルを構築した。また、曝露量－反応曲線には、平均血漿中濃度に対応する用量を加えて、用量/曝露量－反応関係を示した。

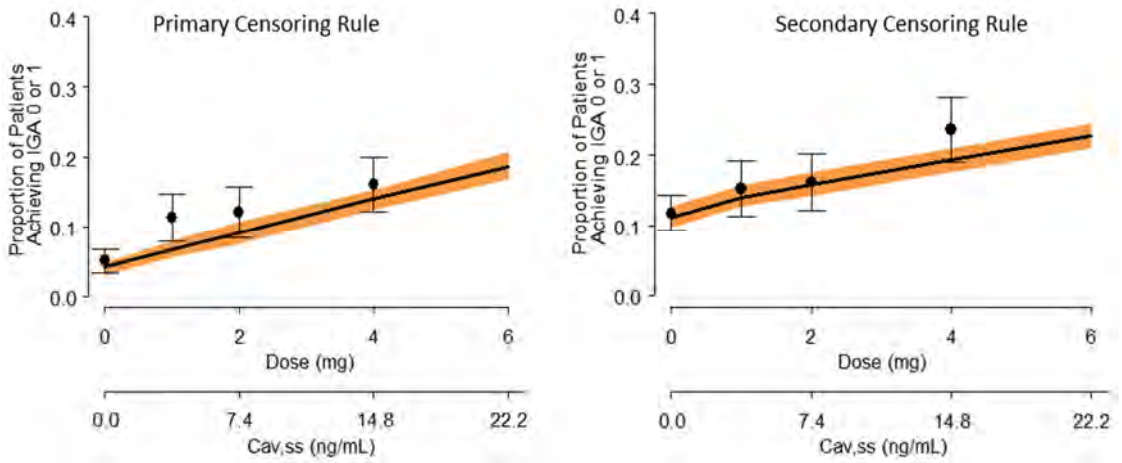
なお、バリシチニブの 3 用量（1、2、4 mg）を投与したときの個々の被験者でのバリシチニブの平均血漿中濃度の最大値は、56.7 ng/mL であった。

2.7.2.3.3.1 IGA

16 週時に IGA について設定した基準を達成したか否かの 2 値応答変数に対する間接反応モデルに基づく経時的潜在変数によるロジスティック回帰により、バリシチニブ投与後に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を推定した。

本モデルにより 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を適切に表すことができた。2 種類の Censoring Rule による 16 週時に IGA (0,1) 、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、モデルにより推定された用量/曝露量－反応曲線と実測値を図 2.7.2.3-6 に示す。1～4 mg QD の用量範囲では、IGA (0,1) 、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、バリシチニブの用量/曝露量に伴い、上昇する傾向が見られた。

バリシチニブの 3 用量（1、2、4 mg）は、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置しており、4 mg で最も有効性が高かった。



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; IGA = Investigator's Global Assessment.

Note: Solid lines and orange bands are model-predicted proportion of patients achieving IGA 0 or 1 with corresponding 90% prediction intervals. Circles represent observed proportion of patients achieving IGA 0 or 1 with 90% confidence interval for data combined from studies JAHL and JAHM. $C_{av,ss}$ are the mean values calculated by PopPK model for patients in studies JAHL and JAHM.

図 2.7.2.3-6　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合の用量/曝露量－反応曲線（推定値及び実測値）
Primary Censoring Rule（左）、Secondary Censoring Rule（右）

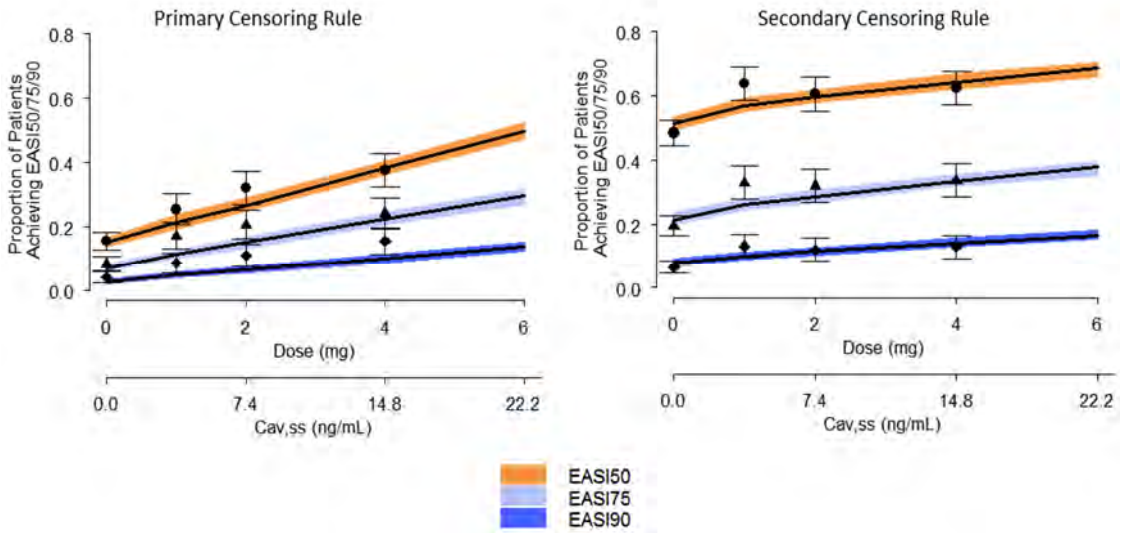
AD 患者の用量/曝露量－反応関係は、RA 患者の米国リウマチ学会の 20/50/70%改善基準（American College of Rheumatology 20/50/70 responder index：ACR20/50/70）並びに 28 可動関節数及び高感度 C 反応性タンパクレベルを用いた疾患活動性スコア（disease activity score modified to include the 28 diarthrodial joint count and high-sensitivity C-reactive protein：DAS28-hsCRP）の用量/曝露量－反応関係とは異なる結果であった。RA 患者では 2 mg で用量/曝露量－反応曲線がプラトーに近づき、4 mg ではプラトーに達した［既提出申請資料（RA）第 2.7.2.3.3.2 項］。

2.7.2.3.3.2　EASI-50、EASI-75、EASI-90、Itch NRS

バリシチニブの投与後に EASI-50、EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の推定には、IGA と同様に、間接反応モデルに基づく経時的潜在変数によるロジスティック回帰を用いた。本モデルにより 16 週時に EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合を適切に表すことができた。16 週時のモデルより推定された用量/曝露量－反応関係及び実測値を図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示す。

概して、Primary Censoring Rule による用量/曝露量－反応関係では、EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合と同様の傾向を示した。3 用量すべては、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置しており、4 mg で最も有効性

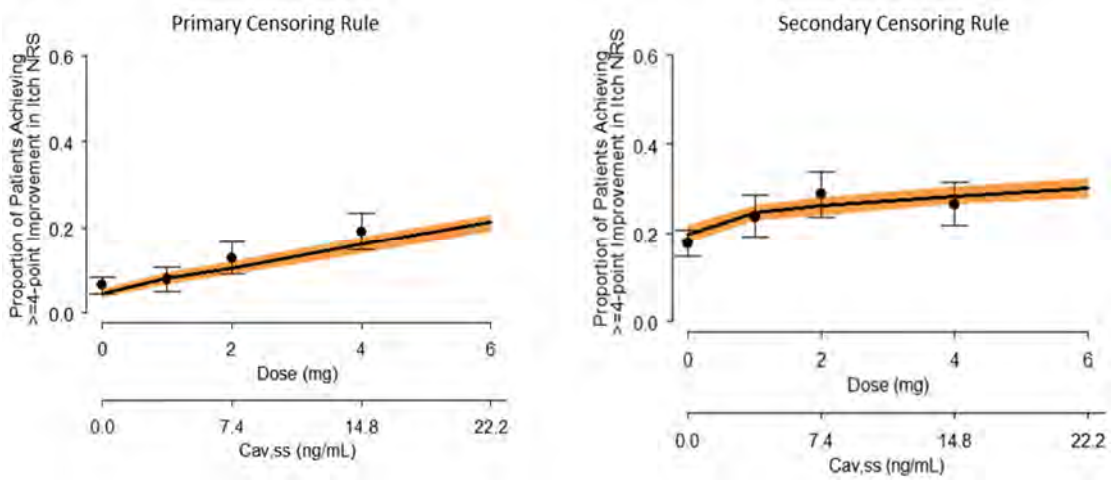
が高かった。Secondary Censoring Rule による用量/曝露量－反応曲線では、EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、低用量で上昇し、1 mg 付近で傾きが小さくなった。Secondary Censoring Rule に基づく治療反応には、バリシチニブと TCS の両方の治療効果が反映される。



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; EASI = Eczema Area and Severity Index.

Note: Solid lines and bands are model-predicted response rate with corresponding 90% prediction intervals. Circles, triangles and diamonds are observed proportion of patients achieving EASI50, EASI75 and EASI90, respectively, with 90% confidence intervals, for data combined from studies JAHL and JAHM.

図 2.7.2.3-7　16 週時に EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合の
用量/曝露量－反応曲線（推定値及び実測値）
Primary Censoring Rule（左）、Secondary Censoring Rule（右）

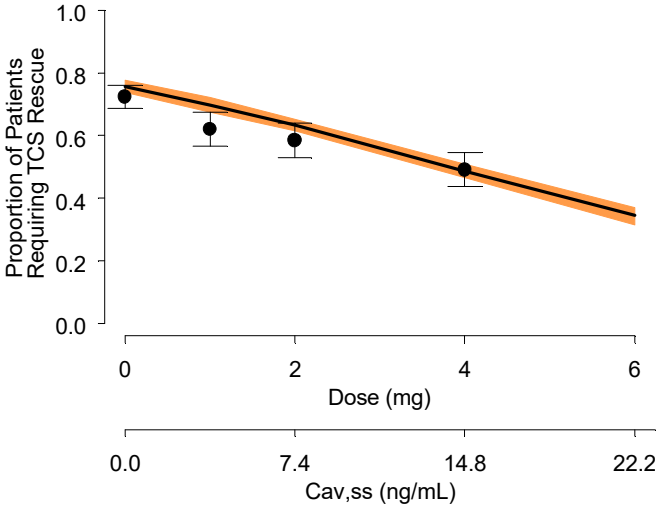


Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale.
Note: Solid lines and bands are model-predicted response rate with corresponding 90% prediction intervals. Circles are observed proportion of patients achieving an at least a 4-point improvement in the Itch NRS scores, with 90% confidence interval, for data combined from studies JAHL and JAHM.

図 2.7.2.3-8　16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の用量/曝露量－反応曲線（推定値及び実測値）
Primary Censoring Rule（左）、Secondary Censoring Rule（右）

2.7.2.3.3.3　TCS によるレスキュー治療

JAHL 試験及び JAHM 試験の用量範囲で、TCS によるレスキュー治療をした被験者の割合は、バリシチニブの用量の増加に伴い直線的に低下した。プラセボ及び低用量のバリシチニブを投与された被験者では、より高用量の被験者と比較して TCS によるレスキュー治療を必要とした被験者の割合が高かった（図 2.7.2.3-9）。



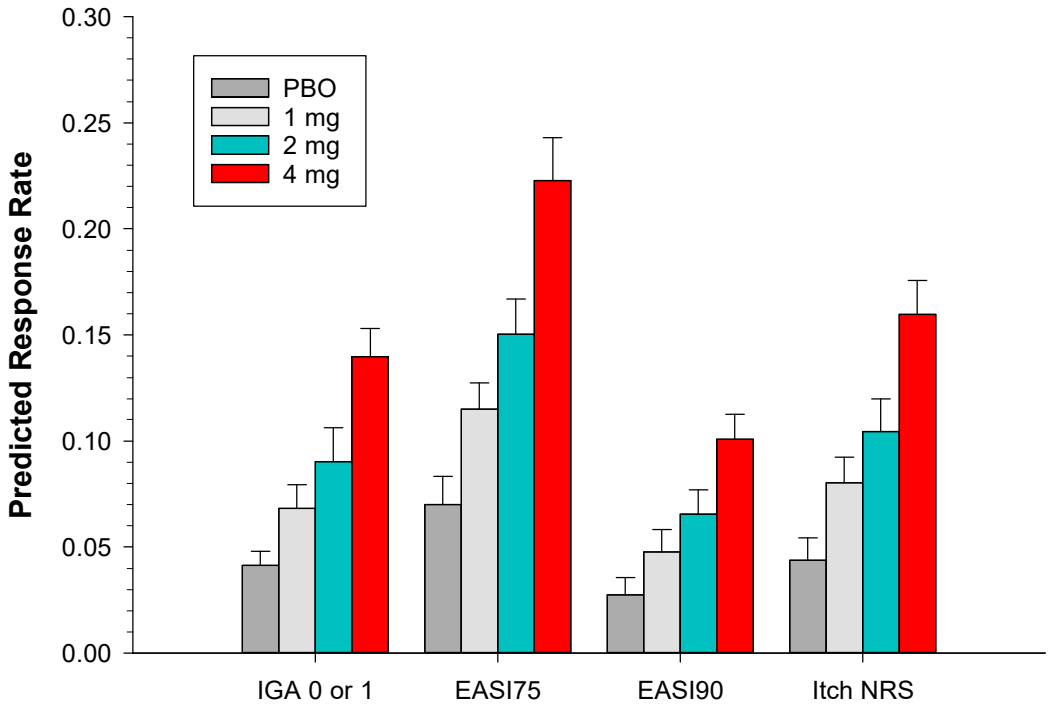
Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average concentration during a dosing interval at steady state; TCS = topical corticosteroid
Note: Solid lines and bands are model-predicted proportion of patients with TCS rescue and corresponding 90% prediction intervals. Circles are observed proportion of patients with TCS rescue with 90% confidence interval for data combined from studies JAHL and JAHM.

図 2.7.2.3-9　16 週時までに TCS によるレスキュー治療を受けた被験者の割合の用量/曝露量－反応曲線（推定値及び実測値）

2.7.2.3.3.4　全評価項目

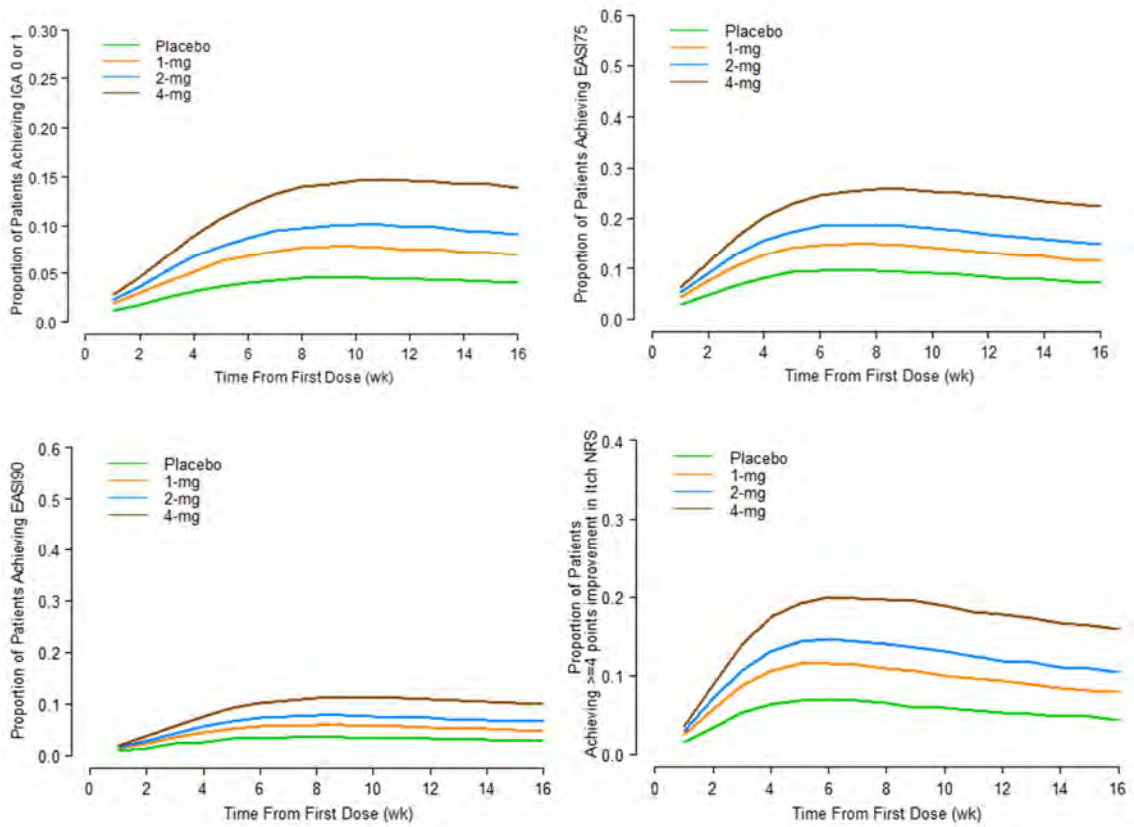
第 2.7.2.3.3.1 項及び第 2.7.2.3.3.2 項に示した結果の要約として、モデルより推定された 16 週時の主な有効性の評価項目の達成割合（Primary Censoring Rule）を図 2.7.2.3-10 に示す。PK/PD モデルに基づき、すべての評価項目で用量に依存した達成割合の上昇が見られ、4 mg で最も高い有効性が示された。

また、モデルより推定された 16 週時までの主な有効性の評価項目の達成割合の経時推移（Primary Censoring Rule）を図 2.7.2.3-11 に示す。すべての評価項目で、16 週時までの投与期間中、4 mg 投与時に最も効果の発現が早く、有効性も高かった。なお、Primary Censoring Rule では、約 6～8 週間投与後に達成割合がわずかに低下したが、これは時間の経過に伴い、TCS レスキュー治療を受けて nonresponder となる被験者の割合が増加したことを反映している。



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
Note: panels are based on primary censoring rule; error bars represent upper limit of the 90% confidence interval.

図 2.7.2.3-10　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（推定値）（Primary Censoring Rule）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Response Scale; wk = week.

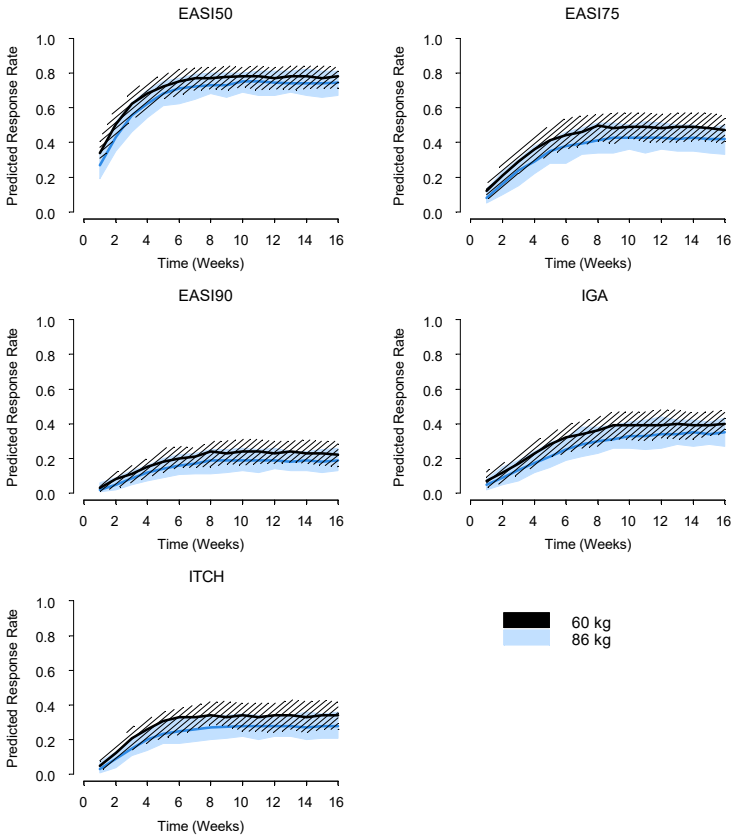
図 2.7.2.3-11　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（推定値）（Primary Censoring Rule）

2.7.2.3.3.5　有効性に影響を及ぼす患者背景

有効性に関する曝露量－反応関係に臨床的に意味のある影響を及ぼす患者背景を共変量として評価した。評価した患者背景は、ベースラインの体重、年齢及び性別、ベースラインの疾患の重症度、さらに日本人／外国人であった。TCS の使用の有無にかかわらず評価時点での有効性判定を用いた Secondary Censoring Rule で解析を行った。曝露量－反応モデリングにより統計学的に有意な共変量であった患者背景を以下に示す［AD PopPK 解析及び曝露量－反応解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）］。

- 体重：薬剤の作用に関連したパラメータ（曝露量に対する傾き）
- 日本人／外国人：薬剤の作用に関連したパラメータ（曝露量に対する傾き）及び IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善の達成割合（薬物濃度 0 のときの切片）
- ベースラインの疾患の重症度：各評価項目の達成割合（薬物濃度 0 のときの切片）
- 年齢：Itch NRS の達成割合（薬物濃度 0 のときの切片）、及びプラセボ投与後の達成割合
- 性別：Itch NRS の達成割合（薬物濃度 0 のときの切片）、及びプラセボ投与後の達成割合

体重は、薬剤の作用に関連したパラメータ（曝露量に対する傾き）に対して主な統計学的に有意な共変量であった。投与 16 週時までの主な有効性評価項目の経時推移（Secondary Censoring Rule）を、体重 60 kg と 86 kg（それぞれ JAHL 試験及び JAHM 試験の併合データセットの第 1 四分位、第 3 四分位に相当）の被験者でシミュレーションした。なお、その他の内因性要因はすべて同じと想定した。図 2.7.2.3-12 に示すように、体重 60 kg と 86 kg の被験者の有効性の各評価項目の達成割合の差（平均値）は概して小さく、10%未満であり、それぞれの 90%予測区間は大きく重なっていた。したがって、有効性評価項目に与える体重の影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale.
Notes: Black and blue lines are model-predicted time course for patients with weight = 60 kg and 86 kg, respectively, for various efficacy endpoints. Black and blue shaded areas are corresponding 90% prediction intervals. Secondary Censoring data was used in the plots since it was what the covariate modeling was performed on.

図 2.7.2.3-12　体重 60 kg と 86 kg の被験者での IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（推定値）（Secondary Censoring Rule）

日本人／外国人もまた薬剤の作用に関連したパラメータ（曝露量に対する傾き）に対して統計学的に有意な共変量であった。しかし、日本人／外国人という因子には、JAHL 試験及び JAHM 試験の全体集団と日本人集団の間で認められたベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の

差、さらに TCS レスキュー治療の差など（第 2.7.3.3.4 項）、様々な要因が複雑に組み合わさっている。したがって、曝露量－反応解析で日本人／外国人を単純に内因性の一要因と仮定して、有意な共変量と同定した解析結果についての解釈には限界があり、この結果より本質的な民族差があると結論付けることは困難であると考えられた。また、曝露量－反応解析で認められた日本人と外国人での差は、JAHL 試験及び JAHM 試験で認められた有効性の結果と同じ傾向であった（第 2.7.3.3.4 項）。

2.7.2.3.4 用量設定

臨床薬理試験プログラムの目的は、主な有効性評価項目を対象とした曝露量－反応解析に基づき、バリシチニブの用法･用量の根拠を得ることであった。臨床開発で用いられたバリシチニブの用法･用量の根拠となる PK 及び曝露量－反応解析の結果を以下に要約する。推奨用法・用量に関する詳細は、第 2.7.3.4 項に示す。

2.7.2.3.4.1 第 II 相試験（JAHG 試験）の用量設定

JAHG 試験の用量は、RA を対象とした第 II 相試験［I4V-MC-JADA（JADA）］及び第 III 相試験（I4V-MC-JADW、I4V-MC-JADX、I4V-MC-JADZ、I4V-MC-JADV）、並びに乾癬を対象とした第 II 相試験［I4V-MC-JADP（JADP）］を基に設定した。これらの試験では、バリシチニブの投与中止は稀であり、発現した有害事象のプロファイルからも、すべての用量（10 mg まで）で忍容性が良好であることが示された。バリシチニブ 8 又は 10 mg を投与された被験者では、臨床検査値異常に関連した有害事象（ヘモグロビン、好中球及びリンパ球の減少など）の発現割合が高かった。

RA を対象とした臨床試験では、バリシチニブ 2 及び 4 mg の投与で有効性が認められ、安全性プロファイルは許容可能であった。RA を対象とした第 II 相試験（JADA）では、8 mg の用量ではさらなる有効性は示されなかった。乾癬を対象とした第 II 相試験（JADP）では、4～10 mg の用量で、統計学的に有意な乾癬の面積と重症度の指標（psoriasis area severity index : PASI）スコアの低下が見られ、高用量でより高い有効性が示された。

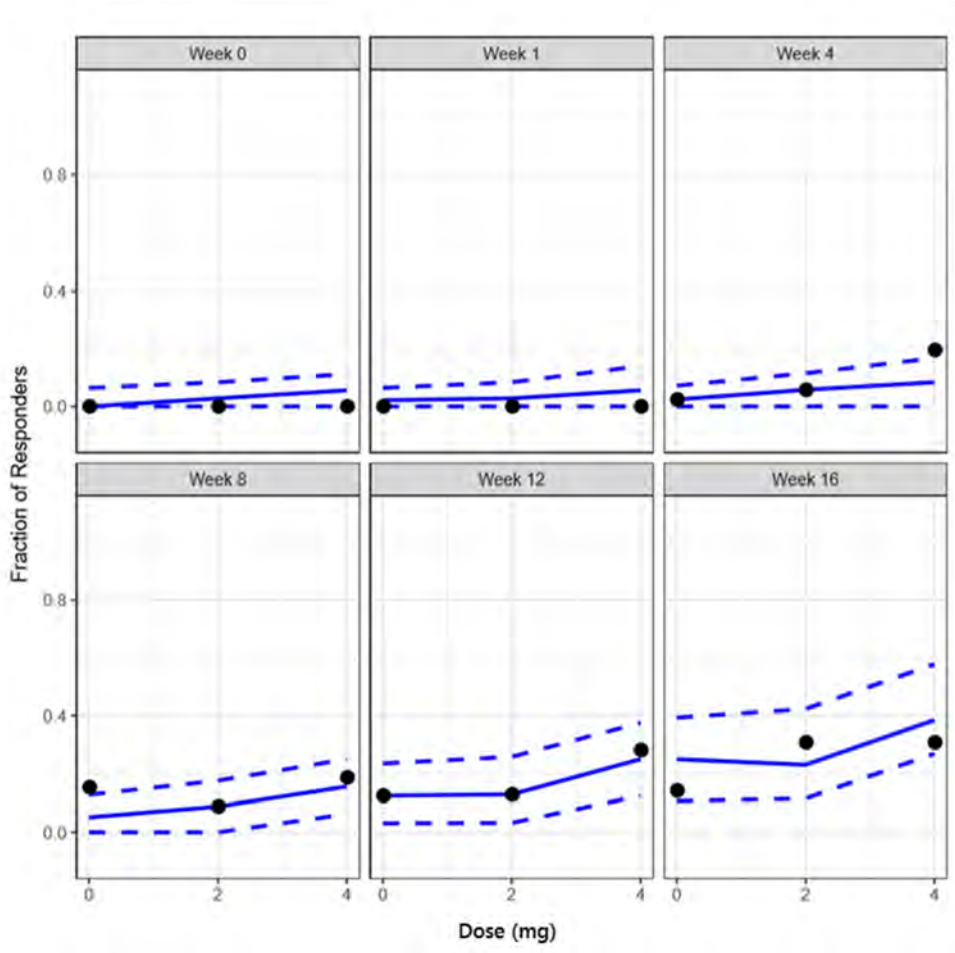
以上より、AD を対象とした第 II 相試験（JAHG）では 4 mg を最高用量とした。この用量は、有効性及び許容可能な安全性プロファイルが期待されること、さらに RA を対象とした第 III 相試験の大規模な安全性データベースとの相互参照の可能性も考慮して設定した。低用量の 2 mg は、RA を対象とした第 III 相試験の評価項目で有効性が示されたため、JAHG 試験でも検討した。

2.7.2.3.4.2 第 III 相試験の用量設定

第 III 相試験の最終的な用法･用量は、第 II 相試験の JAHG 試験の安全性、有効性、PK 及び用量/曝露量－反応関係に基づき設定した。また、第 III 相試験の用法･用量は、RA を対象とした第 II 相及び第 III 相試験、並びに乾癬を対象とした第 II 相試験（JADP）の結果からも支持された。

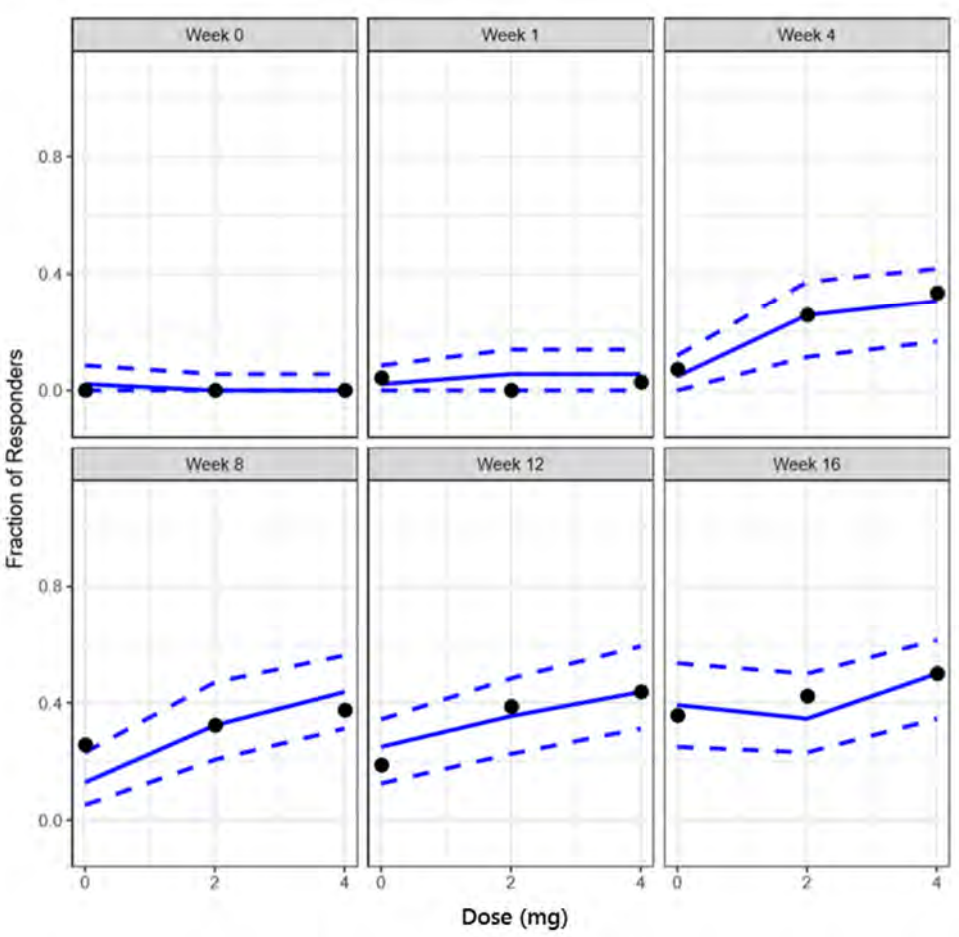
第 II 相試験の JAHG 試験の 16 週時では、2 及び 4 mg 共に、主要評価項目及び主な副次評価項目［IGA (0,1)及び EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合］に、プラセボと比較して有効性のベネフィットが示され、許容可能な安全性プロファイルが示された。しかし、4 mg では 2 mg と比較して、より厳しい評価項目［IGA (0,1)及び EASI-75/90 を達成した被験者の割合］でより早期

（4 週時）に統計学的に有意な改善が見られ、16 週時まで改善が維持された。IGA (0,1)及び EASI-75 を達成した被験者の割合の用量－反応関係をそれぞれ図 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-14 に示す。JAHG 試験では、4 mg では 2 mg と比較して、より厳しい評価項目でより大きな改善が見られた。一方、EASI-50 を達成した被験者の割合や EASI のベースラインからの変化量などの他の評価項目では、2 及び 4 mg は、プラセボと同程度の有効性を示した。以上のことから、AD を対象とした第 III 相試験では、入手可能なデータに基づき、最小臨床用量の探索、及び臨床反応が期待される曝露量範囲をカバーすることを目的として設定した 1 mg を含む 3 用量［I4V-MC-JAIY（JAIY）試験では 2 mg 及び 4 mg の 2 用量］を設定した。



Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment.
Note: The blue solid and dashed lines represent the model-estimated median and 95% prediction interval and symbols are observed data for fraction of patietnts achieving IGA 0 or 1.

図 2.7.2.3-13　各評価時点に IGA (0,1)を達成した被験者の割合の用量－反応関係（推定値及び実測値）（JAHG 試験）



Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index.
Note: The blue solid and dashed lines represent the model-estimated median and 95% prediction interval and symbols are observed data for fraction of patietnts achieving EASI75.

図 2.7.2.3-14　各評価時点に EASI-75 を達成した被験者の割合の用量－反応関係（推定値及び実測値）（JAHG 試験）

2.7.2.3.4.3　推奨用法･用量

- PopPK/PD モデルは、投与 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合、並びに Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合を適切に表した。
- 16 週時の主な有効性の評価項目を達成した被験者の割合（Primary Censoring Rule）は、バリシチニブを 1～4 mg QD の用量範囲で投与したとき、用量/曝露量の増加に伴い上昇する傾向であった。さらに、バリシチニブの 3 用量（1、2 及び 4 mg）は、主な有効性の評価項目のいずれでも、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置し、4 mg で最も有効性が高かった。
- PopPK/PD モデルより、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg を 16 週間まで QD 投与したときの経時推移を推定した（Primary Censoring Rule）。その結果、バリシチニブ 4 mg を QD 投与したとき、効果の発現が最も早く、最も高い有効性が示された。

- 用量/曝露量－反応の解析結果は、臨床試験で認められた有効性の結果（第 2.7.3.3.2 項）と概して一致しており、AD 患者ではバリシチニブ 4 mg QD が推奨用法・用量であることが支持された。
- 腎機能障害を有する AD 患者へバリシチニブを投与する際は、以下が推奨される。
  - 軽度の腎機能障害を有する患者に対して用量調整は不要
  - 中等度の腎機能障害を有する患者に対して 2 mg QD を投与
  - 重度の腎機能障害を有する患者に対して投与を推奨しない

2.7.2.4 特別な試験

既提出申請資料（RA）第 2.7.2.4 項から新たに試験は実施していない。

【参考文献】

Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, Dainichi T, Honda T, Otsuka A, Kimoto Y, Yamamoto Y, Tanimoto A, Matsushita M, Miyachi Y, Kabashima K. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(3):667-677.e7.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol Rev. 2011;242(1):233-246.

Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2009;129(8):1892-1908.

Galesić K, Prkacin I, Tisljar M, Vergles JM. Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. Reumatizam. 2009;56(1):30-35.

Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, de la Peña A, Nunes FP, Janes J, Gamalo M, Donley D, Paik J, DeLozier AM, Nickoloff BJ, Simpson EL. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):913-921.e9.

Lee CH, Hong CH, Yu WT, Chuang HY, Huang SK, Chen GS, Yoshioka T, Sakata M, Liao WT, Ko YC, Yu HS. Mechanistic correlations between two itch biomarkers, cytokine interleukin-31 and neuropeptide ß -endorphin, via STAT3/calcium axis in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2012;167(4):794-803.

Lee H, Ryu WI, Kim HJ, Bae HC, Ryu HJ, Shin JJ, Song KH, Kim TW, Son SW. TSLP downregulates S100A7 and ß-defensin 2 via the JAK2/STAT3-dependent mechanism. J Invest Dermatol. 2016;136(12):2427-2435.

Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M, Izuhara K. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. Allergy. 2018;73(9):1881-1891.

Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and emerging therapeutic approaches. Exp Dermatol. 2019;28(7):756-768.

Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. J Assoc Physicians India. 2004;52:488-494.

Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):792-799.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観 3
2.7.3.1.2 試験デザイン 6
2.7.3.1.2.1 対象集団 6
2.7.3.1.2.1.1 主な選択基準 6
2.7.3.1.2.1.2 主な除外基準 9
2.7.3.1.2.2 第 III 相試験での評価に用いた用法・用量 9
2.7.3.1.2.3 使用可能な併用薬 10
2.7.3.1.2.4 レスキュー治療 11
2.7.3.1.2.5 投与期間 12
2.7.3.1.3 有効性評価項目 13
2.7.3.1.3.1 主要評価項目 13
2.7.3.1.3.1.1 IGA 13
2.7.3.1.3.1.2 EASI 15
2.7.3.1.3.2 主な副次評価項目 16
2.7.3.1.3.2.1 Itch NRS 16
2.7.3.1.3.2.2 ADSS 17
2.7.3.1.3.2.3 Skin Pain NRS 17
2.7.3.1.3.2.4 SCORAD 18
2.7.3.1.3.3 その他の有効性評価項目 19
2.7.3.1.3.3.1 DLQI 19
2.7.3.1.3.3.2 BSA 20
2.7.3.1.3.3.3 POEM 20
2.7.3.1.3.3.4 HADS 20
2.7.3.1.3.3.5 EQ-5D-5L 21
2.7.3.1.3.3.6 PGI-S-AD 22
2.7.3.1.3.3.7 WPAI-AD 22
2.7.3.1.3.4 その他の探索的評価項目 22
2.7.3.1.3.4.1 PROMIS 22
2.7.3.1.3.4.2 Neuro-QoL Cognitive Function Short Form v2.0 23
2.7.3.1.3.4.3 Patient Benefit Index 23
2.7.3.1.4 有効性評価項目の解析 24
2.7.3.1.4.1 統計に関する全般的考察 24
2.7.3.1.4.2 有効性解析対象集団 25
2.7.3.1.4.3 多重性の調整 26
2.7.3.1.4.4 日本での主要目的の達成基準 27
2.7.3.1.4.5 中止例、レスキュー治療例及び欠測値の取り扱い 27
2.7.3.1.4.6 感度分析 31
2.7.3.1.4.7 併合解析 31
2.7.3.1.4.8 部分集団解析 32
2.7.3.1.4.9 長期投与時の有効性の解析 33
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 34
2.7.3.2.1 JAHG 試験（第 II 相プラセボ対照 TCS 併用試験） 34
2.7.3.2.2 JAHL 試験（第 III 相プラセボ対照単剤試験） 35
2.7.3.2.3 JAHM 試験（第 III 相プラセボ対照単剤試験） 37
2.7.3.2.4 JAIY 試験（第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験） 38
2.7.3.2.5 JAIN 試験（第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験） 40
2.7.3.2.6 JAHN 試験（第 III 相長期継続投与試験） 42
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51

2.7.3.3.1 試験対象集団 51
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 51
2.7.3.3.1.2 有効性解析対象集団 53
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性 53
2.7.3.3.1.4 ベースラインの疾患特性 55
2.7.3.3.1.5 アトピー性皮膚炎の治療歴 57
2.7.3.3.1.6 第 III 相試験中のレスキュー治療 60
2.7.3.3.2 全試験の結果の比較検討 63
2.7.3.3.2.1 主要評価項目 65
2.7.3.3.2.1.1 IGA 65
2.7.3.3.2.1.2 EASI 70
2.7.3.3.2.2 主な副次評価項目 83
2.7.3.3.2.2.1 Itch NRS 83
2.7.3.3.2.2.2 SCORAD 90
2.7.3.3.2.2.3 ADSS Item 2 95
2.7.3.3.2.2.4 Skin Pain NRS 104
2.7.3.3.2.3 その他の有効性評価項目 110
2.7.3.3.2.3.1 皮膚の炎症（EASI-50 及び BSA） 111
2.7.3.3.2.3.2 皮膚のかゆみ（Itch NRS 及び SCORAD 掻痒スコア） 112
2.7.3.3.2.3.3 睡眠障害（SCORAD 睡眠障害スコア、ADSS Item 1 及び 3 スコア） 112
2.7.3.3.2.3.4 QOL 113
2.7.3.3.2.3.4.1 DLQI 113
2.7.3.3.2.3.4.2 POEM 114
2.7.3.3.2.3.4.3 HADS 115
2.7.3.3.2.3.4.4 WPAI-AD 116
2.7.3.3.2.3.4.5 EQ-5D-5L 117
2.7.3.3.2.3.4.6 PGI-S-AD 117
2.7.3.3.2.3.5 SCORAD 総スコア 118
2.7.3.3.2.3.6 TCS 使用量［JAIY 試験（TCS 併用試験）のみ］ 118
2.7.3.3.2.4 感度分析及び Secondary Censoring Rule に基づく解析結果 119
2.7.3.3.2.4.1 IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 119
2.7.3.3.2.4.2 EASI-75 を達成した被験者の割合 121
2.7.3.3.3 交互作用 123
2.7.3.3.4 日本人集団の結果 132
2.7.3.3.4.1 試験対象集団 132
2.7.3.3.4.1.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ） 132
2.7.3.3.4.1.1.1 人口統計学的特性 132
2.7.3.3.4.1.1.2 ベースライン時の疾患特性 132
2.7.3.3.4.1.2 TCS 併用試験（JAIY 試験及び JAIN 試験） 132
2.7.3.3.4.1.2.1 人口統計学的特性 132
2.7.3.3.4.1.2.2 ベースライン時の疾患特性 132
2.7.3.3.4.2 結果 133
2.7.3.3.4.2.1 IGA 134
2.7.3.3.4.2.1.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ） 134
2.7.3.3.4.2.1.2 TCS 併用試験（JAIY 試験） 136
2.7.3.3.4.2.1.3 長期継続投与試験（JAHN 試験） 137
2.7.3.3.4.2.2 EASI 138
2.7.3.3.4.2.2.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ） 138
2.7.3.3.4.2.2.2 TCS 併用試験（JAIY 試験） 143

2.7.3.3.4.2.2.3 長期継続投与試験（JAHN 試験）..... 144
2.7.3.3.4.2.3 Itch NRS..... 146
2.7.3.3.4.2.3.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 146
2.7.3.3.4.2.3.2 TCS 併用試験（JAIY 試験）..... 148
2.7.3.3.4.2.4 ADSS item 2..... 150
2.7.3.3.4.2.4.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 150
2.7.3.3.4.2.4.2 TCS 併用試験（JAIY 試験）..... 153
2.7.3.3.4.2.5 Skin Pain NRS..... 154
2.7.3.3.4.2.5.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 154
2.7.3.3.4.2.5.2 TCS 併用試験（JAIY 試験）..... 156
2.7.3.3.4.2.6 DLQI..... 157
2.7.3.3.4.2.6.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 157
2.7.3.3.4.2.6.2 TCS 併用試験（JAIY 試験）..... 160
2.7.3.3.4.2.7 POEM..... 161
2.7.3.3.4.2.7.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 161
2.7.3.3.4.2.7.2 TCS 併用試験（JAIY 試験）..... 163
2.7.3.3.4.2.8 TCS 使用量［JAIY 試験（TCS 併用試験）のみ］..... 164
2.7.3.3.4.3 日本人集団の結果に関する考察及び結論..... 164
2.7.3.3.4.3.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）..... 164
2.7.3.3.4.3.2 TCS 併用試験（JAIY 試験及び JAIN 試験）..... 166
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 170
2.7.3.4.1 推奨用法・用量..... 170
2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果..... 170
2.7.3.4.2.1 有効性..... 170
2.7.3.4.2.2 曝露量－反応関係..... 173
2.7.3.4.2.3 安全性..... 174
2.7.3.4.2.4 日本人の推奨用法・用量を裏付けるデータ..... 174
2.7.3.4.3 推奨用法・用量の結論..... 174
2.7.3.5 効果の持続..... 175
2.7.3.5.1 Responder/partial responder での有効性の持続期間..... 175
2.7.3.5.2 治療効果の持続期間..... 184
2.7.3.5.3 用量漸減及び投与中止のサブスタディ..... 187
2.7.3.5.3.1 リバウンド..... 189
2.7.3.5.4 JAHN 試験 4 month safety update のデータ..... 190
2.7.3.5.4.1 BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例..... 190
2.7.3.5.4.1.1 Responder/partial responder での有効性の持続期間..... 190
2.7.3.5.4.1.2 レスポンダー解析によらず、本剤 4 mg を継続投与した被験者の投与 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの結果..... 195
2.7.3.5.4.2 用量漸減及び投与中止のサブスタディ..... 205
2.7.3.5.4.2.1 試験デザインの留意点..... 205
2.7.3.5.4.2.2 ベースラインの定義..... 205
2.7.3.5.4.2.3 結果..... 205
2.7.3.5.4.2.3.1 全体集団..... 205
2.7.3.5.4.2.3.2 日本人集団..... 206
2.7.3.5.5 JAIN 試験 52 週時の結果..... 233

略号一覧

略　　号	用語の説明
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADSS	Atopic Dermatitis Sleep Scale
BSA	body surface are：体表面積
CI	confidence interval：信頼区間
CSR	clinical study report：治験総括報告書
DLQI	Dermatology Life Quality Index：皮膚の状態に関するアンケート
DLQI (0,1)	DLQI スコアが 0 又は 1
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI-50	EASI スコアでベースラインからの 50%以上の改善
EASI-75	EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善
EASI-90	EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	European Quality of Life–5 Dimensions–5 Levels
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
Itch NRS	Itch Numeric Rating Scale：かゆみの点数評価スケール
IGA	Investigator’s Global Assessment：治験担当医師による総合評価
IGA (0,1)	IGA スコアが 0 又は 1
IGA (0,1,2)	IGA スコアが 0、1 又は 2
ITT	Intent to treat
MCID	minimal clinically important difference：臨床的に重要な最小変化量
mBOCF	modified baseline observation carried forward
mITT	modified ITT
mLOCF	modified last observation carried forward
MMRM	mixed-effect model of repeated measures：繰り返し測定法に関する混合効果モデル
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
NRI	non-responder imputation
PBI	Patient Benefit Index
PGI-S-AD	Patient Global Impression of Severity-Atopic Dermatitis：患者によるアトピー性皮膚炎の重症度に関する包括印象度
pMI	placebo multiple imputation
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPS	Per Protocol Set
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
QD	once daily：1 日 1 回（投与）
QOL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SCORAD-75	SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善
SD	standard deviation：標準偏差
Skin Pain NRS	Skin pain Numeric Rating Scale：皮膚疼痛の点数評価スケール
TCNI	topical calcineurin inhibitor：外用カルシニューリン阻害剤
TCS	topical corticosteroids：ステロイド外用剤
VAS	visual analogue scale：視覚的アナログ尺度
vIGA-AD	Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis：治験担当医による全般的評価尺度- アトピー性皮膚炎

略　　号	用語の説明
WPAI-AD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Atopic Dermatitis：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観

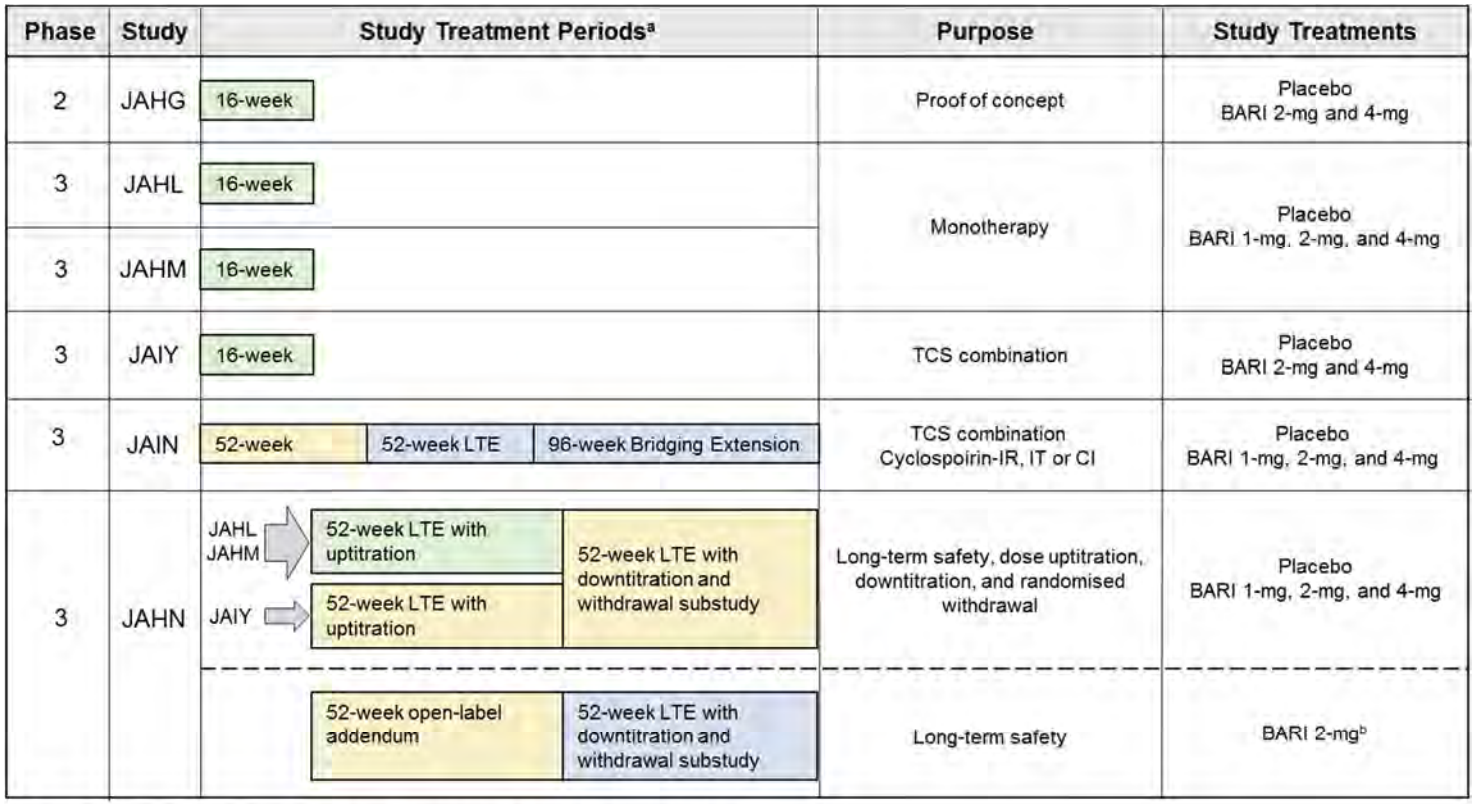
申請者は、既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐であり、全身治療の適応となる中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象に、バリシチニブの単剤療法及びバリシチニブとステロイド外用剤（topical corticosteroids：TCS）の併用療法の有効性・安全性を評価するための臨床開発プログラムを計画した。

本申請には、以下に示す無作為化二重盲検試験 6 試験でバリシチニブの投与を受けた AD 患者の有効性データを含めた。

- 第 II 相プラセボ対照 TCS 併用試験 1 試験［I4V-MC-JAHG（JAHG 試験）：16 週間、完了］
- 第 III 相プラセボ対照単剤試験 2 試験［I4V-MC-JAHL（JAHL 試験）及び I4V-MC-JAHM（JAHM 試験）：16 週間、同一デザイン、いずれも完了］
- 第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験 1 試験［I4V-MC-JAIY（JAIY 試験）：16 週間、完了］
- 第 III 相長期継続投与試験 1 試験［I4V-MC-JAHN（JAHN 試験）：200 週間[1]、実施中］
  - 本試験では先行試験である JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験を完了した被験者を組み入れた。本試験では、TCS の併用を可とした。
  - 本申請のためのデータカットオフ時点で、JAHL 試験及び JAHM 試験から移行し、本試験で最長 36 週間（先行試験の治験薬投与開始日から 52 週間）の治験薬投与を完了した被験者のデータが利用可能であった。単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験から移行したすべての被験者が 52 週を完了した時点のデータ［JAIY 試験から移行したすべての被験者のデータ（16 週まで）や、52 週以降の用量漸減投与のデータ（一部）も含む。以降、「JAHN 試験（52 週時）」という］を、長期投与データとして追加提出した。
- （参考資料）第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験 1 試験［I4V-MC-JAIN（JAIN 試験）：200 週間、実施中］
  - シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐、又はシクロスポリン治療不適格であり、全身治療の適応となる中等症から重症の AD 患者を対象にした JAIN 試験については、データカットオフ時点で、24 週間の治験薬投与を完了した被験者のデータが利用可能であった。

本申請の有効性評価に用いた臨床試験の概観を図 2.7.3.1-1、上記 6 試験の主要評価項目及び主な試験デザインを表 2.7.3.1-1 に示す。また、試験デザインを第 2.7.3.1.2 項に、試験デザインの詳細及び結果を第 2.7.6 項に記述する。

[1] 申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CI = contraindication; IR = inadequate response; IT = intolerance; LTE = long-term extension; TCS = topical corticosteroids.
a All are double-blind except where noted.
b The downtitration and withdrawal substudy included a placebo comparator and baricitinib 1-mg.

図 2.7.3.1-1　バリシチニブの有効性評価に用いた AD 患者を対象とした臨床試験

表 2.7.3.1-1　バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
添付資料番号	第 5.3.5.1.1 項	第 5.3.5.1.2 項	第 5.3.5.1.3 項	第 5.3.5.1.4 項	第 5.3.5.1.6 項	第 5.3.5.1.5.1 項（申請時） 第 5.3.5.1.5.2 項（52 週）
資料区分	評価	評価	評価	評価	参考	評価
被験者数	124（ITT population）	624（ITT population）	615（ITT population）	329（ITT population）	463（ITT population）	1373（mITT population）
開発の相	II	III	III	III	III	III
投与群	• プラセボ（N=49） • バリシチニブ 2 mg（N=37） • バリシチニブ 4 mg（N=38）	• プラセボ（N=249） • バリシチニブ 1 mg（N=127） • バリシチニブ 2 mg（N=123） • バリシチニブ 4 mg（N=125）	• プラセボ（N=244） • バリシチニブ 1 mg（N=125） • バリシチニブ 2 mg（N=123） • バリシチニブ 4 mg（N=123）	• プラセボ（N=109） • バリシチニブ 2 mg（N=109） • バリシチニブ 4 mg（N=111）	• プラセボ（N=93） • バリシチニブ 1 mg（N=93） • バリシチニブ 2 mg（N=185） • バリシチニブ 4 mg（N=92）	• プラセボ（N=86） • バリシチニブ 1 mg（N=45） • バリシチニブ 2 mg（N=759[a]） • バリシチニブ 4 mg（N=730）
割付け比	4:3:3	2:1:1:1	2:1:1:1	1:1:1	1:1:2:1	1:1 [b]
併用 TCS [d]	効力が中等度の TCS トリアムシノロン 0.1%クリーム	なし		効力が低度～中等度の TCS	効力が低度～中等度の TCS	効力が低度～中等度の TCS その他の TCS の併用も許容した
AD 治療歴の基準	TCS で効果不十分	TCS で効果不十分又は不耐		TCS で効果不十分	・TCS で効果不十分 ・シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格	TCS で効果不十分又は不耐
投与期間	16 週間				最長 200 週間	最長 200 週間 [c] 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺：52 週間
主要評価項目	• 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合	• 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 • 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 [e]			• 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合	• 16、36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合 • 16 週時に IGA（0,1,2）を達成した被験者の割合 [f]

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
JAHN 試験への移行	No	Yes			No	Not applicable
試験実施状況	完了				実施中	実施中
実施地域	米国及び日本	欧州、日本他、計 9 ヵ国	欧州、日本他、計 10 ヵ国	欧州、日本他、計 10 ヵ国	欧州、日本他、計 14 ヵ国	欧州、日本他、計 19 ヵ国

略語： EASI = Eczema Area and Severity Index 、EASI-50 = EASI スコアでベースラインからの 50%以上の改善、EASI-75 = EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善、IGA =治験担当医師による総合評価、IGA (0,1) = IGA スコアが 0 又は 1、IGA (0,1,2)= IGA スコアが 0、1 又は 2、ITT = intent to treat、TCS =ステロイド外用剤

a 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺に参加した被験者 247 例を含む。

b 先行試験でプラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg の投与を受け、JAHN 試験移行時に nonresponder と判定された被験者のみをバリシチニブ 2 又は 4 mg に割付けた。

c 申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

d 治験担当医師の判断により、TCS の使用が適当でない部位に対しては、TCS の代わりにタクロリムス及び pimecrolimus などの TCNI、もしくは外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤（承認されている地域）の使用を可とした。これらの薬剤の使用は、顔、首、鼠蹊及び陰部などのデリケートな部位に限定した。

e 日本での co-primary endpoint。試験全体では、「IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合」のみを主要評価項目とし、「EASI-75 を達成した被験者の割合」は主な副次評価項目とした。

f 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺に参加した被験者に対する主要評価項目。

なお、申請時には含めていないが、中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブの有効性と安全性を評価する臨床試験 3 試験を実施中である。I4V-MC-JAIN（JAIN 試験）では、シクロスポリンに対して効果不十分もしくは不耐、又は治療不適格の AD 患者を対象として評価した。また、I4V-MC-JAIW（JAIW 試験）及び I4V-MC-JAIX（JAIX 試験）では、主にバリシチニブ 1 mg 及び 2 mg 投与時の追加の安全性データを収集している。なお、JAIN 試験に関しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの指示により、申請後の追加データ提出時に、参考試験として本申請の臨床データパッケージに含めた。

JAHN 試験（52 週時）の提出以降、審査期間中に提出した追加の長期投与データを、第 2.7.3.5.4 項及び第 2.7.3.5.5 項に提示した。

2.7.3.1.2 試験デザイン

本項では、本申請に含めた第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］、及び第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）、JAHN 試験（長期継続投与試験）］の試験デザインの特徴を要約する。試験デザインの概要は第 2.7.6 項に示す。

2.7.3.1.2.1 対象集団

第 III 相試験のうち、JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）の選択・除外基準は同一であった。JAIY 試験（TCS 併用試験）の選択・除外基準も、一部を除き JAHL 試験及び JAHM 試験と同様であったが、TCS 併用時の安全性を確保する必要があったことから、TCS に対して不耐の記録を有する患者を除外する基準を設けた。また、JAIN 試験（TCS 併用試験）の選択・除外基準は JAIY 試験（TCS 併用試験）と同様であったが、当該試験の対象被験者はシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐、又はシクロスポリン治療不適格としていることから、それらの疾患背景因子を有する患者を選択基準に含めた。すべての選択・除外基準は個々の治験総括報告書（clinical study report：CSR）に添付する治験実施計画書（第 5.3 項）に示す。本項では、第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］及び上記の第 III 相試験の主な選択・除外基準を示す。

2.7.3.1.2.1.1 主な選択基準

18 歳以上の中等症から重症の AD 患者を第 III 相試験及び第 II 相試験の組入れ対象とした。その他の主な選択基準を以下に示す。

罹患期間及び重症度

<u>第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］</u>

スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会（Eichenfield et al. 2014）の定義に基づき AD と診断され、スクリーニング及び無作為化の両時点で、AD の重症度が以下のすべての基準に合致する患者。

- Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアが 16 以上
- 治験担当医師による総合評価（Investigator’s Global Assessment：IGA）スコアが 3 以上

- 皮膚病変の割合が体表面積（body surface area：BSA）の 10%以上

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］

スクリーニングの 2 年以上前に AD と診断され、スクリーニング及び無作為化の両時点で、AD の重症度が以下のすべての基準に合致する患者。

- EASI スコアが 12 以上
- 皮膚病変の割合が BSA の 10%以上

治療歴

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

スクリーニング前 6 ヵ月以内に、以下の定義のうち 1 つ以上に該当する、既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐（JAHL 試験及び JAHM 試験のみ）の記録がある患者。

- 4 週間以上又は処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間、効力が中等度以上の TCS を使用したが、良好な疾患コントロールを達成できなかった
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に以下の薬剤を含む AD に対する全身治療で効果が得られなかった
  - シクロスポリン
  - メトトレキサート
  - アザチオプリン
  - ミコフェノール酸モフェチル
- JAHL 試験及び JAHM 試験－治験担当医師が再治療によるベネフィットを上回ると判断する、臨床的に重要な TCS の副作用（皮膚萎縮、アレルギー反応、全身的影響など）の既往がある
- JAIY 試験及び JAIN 試験－本試験は TCS 併用下でのバリシチニブの有効性を評価する試験であったことから、継続使用を妨げる重大な TCS の副作用の既往がある患者を試験の対象から除外した。JAIN 試験では主治医及び／又は治験担当医師による以下のいずれかの記録がある
  - シクロスポリンが医学的に不適格
  - シクロスポリンに対する耐性及び／又は許容できない毒性
  - シクロスポリンによる効果不十分

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］

以下の 3 つのカテゴリーのうち、1 つ以上の AD 治療を 4 週間以上実施した後も、十分な効果が得られなかった患者を組み入れた。

- カテゴリー1－保湿剤に加えて、TCS、抗生物質又は外用免疫調整剤のいずれか
- カテゴリー2－全身性ステロイド系薬剤、光線療法
- カテゴリー3－シクロスポリン、その他の全身性免疫調整剤

2.7.3.1.2.1.2 主な除外基準

有効性及び安全性評価に影響を与える、もしくは患者のリスクを増加させる可能性がある既往歴及び併存疾患を有する患者を試験の対象から除外した。以下の基準に該当する患者は試験の対象から除外された。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

- AD に対する治験薬の治療効果の評価に影響を与える可能性がある皮膚症状（乾癬、エリテマトーデスなど）を併発している
- 外用又は全身性の抗生物質による治療を要する活動性の皮膚感染症を有する、もしくは当該感染症の治療中である
- 以下に該当するヘルペス性状湿疹の既往がある
  - スクリーニング前 12 ヵ月以内の発症
  - 過去に 2 回以上の発症
- 静脈血栓塞栓関連事象の再発（2 回以上）の既往がある、又はスクリーニング前 12 週以内に静脈血栓塞栓関連事象を発症した
- ウイルス、細菌、真菌又は寄生虫による臨床的に重篤な感染症を併発している、もしくは直近の既往がある
- 特定の臨床検査値項目で異常が認められた

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］

- 本試験で併用が禁止されている AD 治療を受けている
- 重篤な感染症の直近の既往がある
- 免疫不全状態である
- 特定の臨床検査項目で異常が認められた
- 患者のリスクを増加させる併存疾患を有する

2.7.3.1.2.2 第 III 相試験での評価に用いた用法・用量

第 III 相試験のうち、JAHL 試験、JAHM 試験（単剤試験）及び JAIN 試験（TCS 併用試験）では、バリシチニブの 3 用量［1、2 及び 4 mg 1 日 1 回投与（once daily : QD）］を、JAIY 試験（TCS 併用試験）では、バリシチニブの 2 用量（2 及び 4 mg QD）を検討した。これらの用量は、主に第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］の成績に基づき設定した［第 2.7.3.2.1 項、JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）］。

JAHG 試験では、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群とも、主要評価項目及び副次評価項目である EASI、IGA、SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）、Patient-Oriented Eczema Measure（POEM）及び皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index : DLQI）でプラセボ群に対して一定の有効性を示す結果が得られた。EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善（以下、EASI-75）など、主要評価項目の EASI スコアでベースラインからの 50%以上の改善（以下、EASI-50）よりも達成が困難な評価項目のいくつかでは、プラセボ群及びバリシチニブ

2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群でより速い効果発現及び顕著な改善が認められたものの、その他の有効性評価項目では、バリシチニブ各群の結果は同程度であった。16 週時の安全性プロファイルはいずれの用量群でも許容可能な範囲であった。これらの結果に基づき、第 III 相試験での検討用量を 2 及び 4 mg とした。また、JAHG 試験の結果から、JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）ではより低い用量の 1 mg QD を設定し、最小有効量を確認することとした。さらに、JAHN 試験（長期継続投与試験）では、バリシチニブ 2 mg QD で効果がみられた患者に対する漸減用量としてバリシチニブ 1 mg QD を設定した。

第 III 相試験における腎機能障害を有する患者のための用量調整

バリシチニブの曝露量は腎機能の低下と共に増加する。腎機能障害の軽症及び中等症カテゴリー［それぞれ推算糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate：eGFR）60～<90 mL/分/1.73 m^2 及び eGFR 30～<60 mL/分/1.73 m^2 に該当］におけるバリシチニブ曝露量の薬物動態シミュレーションに基づき、eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上の被験者は用量調整の必要がない。用量 4 mg に無作為割付された eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の被験者は 2 mg QD の投与を受け、eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上の被験者への 4 mg QD 投与時の曝露量を越えないようにする。用量 2 mg 又は 1 mg に無作為割付された被験者については、腎機能に基づく用量調整は行わない。

2.7.3.1.2.3 使用可能な併用薬

無作為化前

<u>第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］</u>

被験者は、スクリーニング期間中、以下の治療を中止することに同意した。無作為化前の 14 日間以上、保湿剤を連日使用した。

- 保湿剤を除く外用治療（無作為化前 2 週間以上）
- 全身治療（無作為化前 4 週間以上）
- 光線療法及び鎮静作用のある抗ヒスタミン薬（JAIY 試験：無作為化前 2 週間以上、JAHL 試験及び JAHM 試験並びに JAIN 試験：無作為化前 4 週間以上）

<u>第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］</u>

前観察期間（無作為化前 28 日間）中、基礎治療として効力が中等度の TCS（トリアムシノロン 0.1%クリーム）を使用し、試験期間を通して使用を継続した。被験者は、無作為化前 4 週間以上、以下の治療を中止することに同意した。

- 効力が高度の TCS 又は外用カルシニューリン阻害剤（topical calcineurin inhibitor：TCNI）
- 全身治療
- 光線療法

試験期間全体

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

すべての被験者は、試験期間中、基礎治療として保湿剤を連日使用することとした。皮膚乾燥の適切な評価のため、来院日当日の試験手順実施前に保湿剤を使用しないよう、被験者に指導した。

JAHL 試験及び JAHM 試験では、AD に対して TCS による併用治療を禁止した。

JAIY 試験及び JAIN 試験では、基礎治療として、効力が低度～中等度の TCS（ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏及びトリアムシノロン 0.1%クリームなど）を併用した。治験担当医師の判断に基づき、顔、首、皺襞及び陰部などのデリケートな部位に対しては、TCS の代わりとして、又は TCS に加えて TCNI もしくは外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の使用を可とした。

なお、JAHN 試験（長期継続投与試験）では、コントロール不良の AD 症状を有する被験者に対して、効力が低度又は中等度の TCS（ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏又はトリアムシノロン 0.1%クリームなど）の使用を許容した。これらの TCS を 7 日間使用後も十分な改善が認められない場合は、より強いクラスの TCS へ切り替えることを許容した。アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインでは AD の急性症状のコントロールにはより強いクラスの TCS が推奨される（Eichenfield et al. 2017）。TCS の併用にもかかわらず、治験薬投与による疾患コントロールが達成できない被験者では、試験を中止し他の治療を考慮することが推奨された。JAHN 試験でも JAIY 試験と同様、TCNI 又は外用ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の使用を可とした。

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］

試験期間中、トリアムシノロン 0.1%クリームを併用した。

2.7.3.1.2.4 レスキュー治療

レスキュー治療の実施基準及び実施時期

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

JAHL 試験及び JAHM 試験では、許容できない AD 症状又は AD 症状の悪化が認められた被験者に対し、保湿剤の増量のみで十分な効果が得られない場合は、時期を問わず、治験担当医師の判断に基づきレスキュー治療の実施を可とした。

JAIY 試験では、治験薬及び効力が中等度の TCS を用いた治療にもかかわらず、AD の症状が悪化し、許容されない症状がみられる場合、治験薬の投与開始後 2 週以降は時期を問わず、レスキュー治療の実施を可とした。

JAIN 試験では、治験薬及び効力が中等度の TCS を用いた治療にもかかわらず、AD の症状が持続又は悪化している患者、及び／又は皮膚表面の広範囲に効力が中等度の TCS を長期間使用する必要がある患者について、レスキュー治療の実施を可とした。

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］

本試験ではレスキュー治療を設定しなかった。

レスキュー治療薬の選択

外用剤

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

JAHL 試験及び JAHM 試験では、一次レスキュー治療として、効力が中等度の TCS（トリアムシノロン 0.1%クリーム）及び効力が低度の TCS（ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏）を使用した。これらの TCS を 7 日間使用後も十分な改善が認められない場合は、より効力の強い TCS へ切り替えることを許容した。

JAIY 試験及び JAIN 試験では、基礎治療として効力が低度又は中等度の TCS を併用した。必要に応じ、レスキュー治療として効力が高度の TCS 又は極めて強力な TCS を使用した。

いずれの試験でも、顔、首、皺襞及び陰部などのデリケートな部位に対しては効力が低度又は中等度の TCS の代わりに TCNI の使用を許容した。

いずれの試験でも、レスキュー治療後に被験者の皮膚症状が「消失」から「ほとんど消失」となった時点で、効力が中等度もしくは高度の TCS、又は極めて強力な TCS の使用を中止した。ただし、ヒドロコルチゾン 2.5% 軟膏などの効力が低度の TCS は、さらに 1 日 1 回 7 日間継続使用した後に中止した。JAIY 試験及び JAIN 試験で同様の効力の TCS を併用している被験者では、皮膚症状が「消失」から「ほとんど消失」となった場合、TCS を漸減し中止することとした。

全身治療

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］

外用剤によるレスキュー治療で AD 症状を十分にコントロールできない場合は、レスキュー治療として経口ステロイド及び経口シクロスポリンなどの、経口による全身治療を可とした（ただし、シクロスポリンを用いた治療に関しては、JAIN 試験を除く）。全身治療を受けた被験者では、16 週間の投与期間の残りの期間、治験薬の投与を中止した。喘息の増悪など、AD 以外の医学的状態に対してこれらの全身治療を要した場合も、レスキュー治療として取り扱った。レスキュー治療（全身治療）を受けた被験者も、JAHN 試験（長期継続投与試験）への移行を可とした（JAIN 試験を除く）。ただし、各先行試験の 16 週時までのすべての来院を完了したうえで、JAHN 試験での治験薬投与開始前に、ウォッシュアウト期間としてレスキュー治療（全身治療）終了から 4 週間以上が経過していることとした。

2.7.3.1.2.5 投与期間

バリシチニブは投与後早期に効果発現がみられ、最大の臨床効果に達することが考えられたことから、第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］では、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与を選択した。第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］のバリシチニブ群では、主要評価項目及び多くの副次評価項目で、臨床効果は投与 4 週までに最大又はほぼ最大に達した。また、JAHL 試験及び JAHM 試験では、JAHG 試験で評価しなかったバリシチニブ 1 mg 投与の有効性及び安全性を検討するための適切な投与期間として 16 週間を選択した。JAHG 試験の詳細は第 2.7.6.2 項に示す。

さらに、中等症から重症の AD はクオリティ・オブ・ライフ（quality of life : QOL）に大きな影響を与えることから、16 週を超えるプラセボ単剤投与への無作為化は、組入れの妨げとなり、試験を継続する被験者を減少させる可能性が考えられた。したがって、単剤投与試験である JAHL 試験及び JAHM 試験では、プラセボ投与期間を限定するため投与期間を 16 週間とした。

これは AD 患者を対象とした他剤の第 III 相プラセボ対照単剤試験及び TCS 併用試験（デュピルマブの SOLO-1、SOLO-2、及び LIBERTY AD CAFÉ 試験など）（Simpson et al. 2016; de Bruin-Weller et al. 2018）の投与期間である 16 週間とも一致している。

AD は慢性疾患であることから、バリシチニブを長期投与したときの有効性の確認が重要である。したがって、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験に参加した被験者に対し、JAHN 試験（長期継続投与試験）への移行により、さらに最長 200 週までの継続投与を許容した。本申請では、申請時には総投与期間が最長で 52 週の被験者データ、申請後の長期データ追加提出時には最長で 68 週の被験者データを含めた。

JAIN 試験では、52 週間の二重盲検プラセボ対照投与を選択した。また、JAHL 試験及び JAHM 試験と同様、バリシチニブ 1 mg 投与の有効性及び安全性も検討した。JAIN 試験で 52 週まで完了した被験者は 104 週までの長期継続投与期間に進み、104 週を完了して永続的な中止基準に該当しない被験者は、さらに最長 200 週までの継続投与を許容した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］での有効性評価項目は、AD の治療目標である AD の徴候及び症状の軽減に重点を置いた。

試験全体では、16 週時に IGA スコアが 0 又は 1［以下、IGA (0,1)］、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合を主要評価項目とし、EASI-75 を達成した被験者の割合は主な副次評価項目とした。日本では、各試験で、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合と EASI-75 を達成した被験者の割合を co-primary endpoint として評価した。

JAIN 試験では、主要評価項目を 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合とした。

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］では、主要評価項目を 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合とした。

2.7.3.1.3.1 主要評価項目

2.7.3.1.3.1.1 IGA

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］の主要評価項目はいずれも、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合とした。

IGA は、単一評価時点の全般的な重症度に対する医師の印象を評価する指標であり、AD の程度を具体的に評価するものではないが、重症と判定される患者では広範囲にわたる病変を有するとみなされる。

IGA は AD の臨床試験で広く用いられている評価尺度である（Futamura et al. 2016）。また、標準的な臨床評価と考えられており、他の有効性評価のバリデートに用いられる場合もある（Gooderham et al. 2018）。

IGA は、産業界及びアカデミアの AD 領域の専門家で構成された複数のステークホルダーのコンソーシアムにより開発され、バリデートされた［Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis（vIGA-AD™）：International Eczema Council 2017］。また、本コンソーシアムは、治験担当医師による評価の一貫性を保証するため、トレーニングビデオ及び認定試験を作成した。第 III 相試験ではいずれも、このバリデートされた IGA を用いて評価し、治験担当医師は、本トレーニング及び認定試験を受けた。IGA スケール及びすべてのトレーニング資材は International Eczema Council を通じて入手可能である。2019 年 9 月 27 日時点で、少なくとも 12 社が実施する 27 の臨床試験で本 IGA が採用されており、3456 名の治験担当医師が本トレーニング及び認定試験を完了している。平均すると、各治験担当医師が参加した vIGA-AD を用いた企業主導臨床試験数は、約 3 試験であった。臨床試験に加え、AD 患者を対象としたレジストリ試験及び学術研究でも、この vIGA-AD が採用されている。

vIGA-AD は治験担当医師による AD の全般的重症度の評価尺度であり、以下の 5 ポイントからなる静的スケールである。

評価方法::

vIGA スコアとして、各観察時点における病斑全体の外観を最も良く表している、記述に対応するスコアを下表から選択します。形態学的記述のすべての特徴を有する必要はありません。

スコア	形態学的記述
0－ない	アトピー性皮膚炎の炎症兆候がない(紅斑なし、硬化/丘疹なし、苔癬化なし、浸出液/痂皮なし)。炎症後色素沈着過剰症および/または低色素沈着の可能性あり。
1－ほとんどない	知覚できる紅斑や硬化/丘疹形成が殆どなく、および/または苔癬化も最小である。浸出液/痂皮形成なし。
2－軽度	軽度だが、はっきりとした紅斑（ピンク）、軽度だがはっきりとした硬化/丘疹形成および/または軽度だが、はっきりとした苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成なし。
3－中度	明確に知覚できる紅斑（暗赤色）、硬化/丘疹形成および/または苔癬化が認められる。浸出液/痂皮形成の可能性あり。
4－ 重度	著しい紅斑（深紅または鮮赤色）、著しい硬化/丘疹形成および/または著しい苔癬化が認められる。疾病は広範囲に広がっている。浸出液/痂皮形成の可能性あり。

注意:

1. 判断に迷う場合、スコア間で差異を付けるために次のような基準を用いてください。

例 :

- *著しい紅斑（深紅または鮮赤色）、丘疹形成/硬化および/または著しい苔癬化が認められるが、範囲は局限性である「3 - 中度」。*

2. 疾病重症度を評価するときに擦過傷を考慮しないでください。

vIGA-AD の開発以前は、AD に対するバリデートされた IGA スケールは存在せず、治験担当医師による AD の評価方法は一貫していなかった。複数の IGA スケールが報告されていたものの、疾患重症度のカテゴリー数及び形態学的記述がいずれも異なっていた（Futamura et al. 2016）。vIGA-AD はバリデートされた最初の IGA スケールであり、AD 領域で広く採用されている。

vIGA-AD は標準的な形態学的記述を各スコアで示すものであり、IGA スコア 0 又は 1 は皮膚症状が「ない」又は「ほとんどない」に該当し、中等症から重症の AD 患者で著しい臨床的改善が認められたこととなる。

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］では、副次目的としてプラセボ群とバリシチニブ群の IGA スコアを比較した。JAHG 試験では、バリデートされていない 6 ポイントからなる重症度スケールを用いた。本スケールで IGA (0,1)を達成した場合は、皮膚症状が「消失」又は「ほとんど消失」に該当する。

2.7.3.1.3.1.2　EASI

EASI は、治験担当医師が身体の 4 部位（頭部／頸部、体幹、上肢、下肢）について、AD 病変の範囲及び重症度を評価するバリデートされた複合スケールである。EASI は信頼性が高い包括的な AD の評価尺度とされている（Hanifin et al. 2001）。Harmonising Outcome Measures for

Eczema（HOME）により、AD 対象の臨床試験では、臨床徴候の評価尺度として EASI の使用が推奨されている（Schmitt et al. 2014）。

EASI では、各部位で皮膚病変が占める割合及び以下の 4 つの臨床徴候を評価する。

- 紅斑
- 浸潤／丘疹
- 掻破痕
- 苔癬化

EASI の最大スコアは 72 ポイントである。公表データ及びエキスパートコンセンサスでは、EASI スコアで 7.1～21 が中等症の AD に分類される（Leshem et al. 2015）。

上述のとおり、第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］では、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を日本での co-primary endpoint とし、全体では主な副次評価項目とした。

JAIN 試験では、主要評価項目を 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合とした。EASI-75 は EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善に該当する。EASI-75 は、承認申請を目的とした臨床試験の主要目的及び副次目的で一般的に用いられる評価項目である（Simpson et al. 2016; de Bruin-Weller et al. 2018）。

また、16 週時に EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善（以下、EASI-90）を達成した被験者の割合を主な副次評価項目とした。EASI-90 は EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善に該当する。この他に、16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率を主な副次評価項目とした。

上記の第 III 相試験では、ベースラインの EASI スコアが 16 以上の患者を組み入れた。EASI スコアでの臨床的に重要な最小変化量（minimal clinically important difference ：MCID）は 6.6 である（Schram et al. 2012）。したがって、EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者はすべて、MCID を上回る改善を達成することとなる。

2.7.3.1.3.2 主な副次評価項目

2.7.3.1.3.2.1 Itch NRS

かゆみの点数評価スケール（Itch Numeric Rating Scale：Itch NRS）は、患者回答式の 0～10 ポイントからなる計 11 ポイントのバリデートされた水平スケールである。0 ポイントは「かゆみなし（no itch）」、10 ポイントは「想像しうるなかで最悪のかゆみ（worst itch imaginable）」を指す。Itch NRS は適切であり、信頼性及び妥当性が高く、変化に感受性の高い、AD 患者での包括的なかゆみの重症度評価尺度とされている（Newton et al. 2019; Yosipovitch et al. 2019）。AD 対象の臨床試験では、かゆみの程度に対する主な評価尺度として、Itch NRS の使用が推奨されている（HOME 2019）。Itch NRS ではベースラインから 4 ポイントの減少が臨床的に意義があるとされている（Kimball et al. 2016; Yosipovitch et al. 2019）。

被験者は、過去 24 時間以内の最悪のかゆみを最もよく表す数字を選択することにより、かゆみの全般的な重症度を示した（Naegeli et al. 2015; Kimball et al. 2016; Newton et al. 2019）。被験者は、毎日自宅で電子日誌を用いて本評価を行った。

第 III 相試験［JAHL 試験/JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験/JAIN 試験（TCS 併用試験）］の Itch NRS に関連する主な副次評価項目は、2 日目（JAIY 試験のみ）、並びに 1、2、4 及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合とした。かゆみは AD 症状の中で最も煩わしいとされる症状であることから（Silverberg et al. 2018）、上記の第 III 相試験では早期の評価時点を設定し、かゆみに対するバリシチニブの早期の効果発現を評価することとした。

2.7.3.1.3.2.2 ADSS

Atopic Dermatitis Sleep Scale（ADSS）は、ADSS は以下の 3 項目からなる患者回答式の質問票である。申請者は、睡眠障害の改善を評価するバリデートされた指標が存在しなかったことから、かゆみによる睡眠への影響を評価する ADSS を開発し、バリデートした。

- 入眠困難（Item 1）
- 覚醒頻度（Item 2）
- 再入眠困難（Item 3）

Item 1 及び 3 では、「0 = まったくなし（not at all）」から「4 = 非常に困難（very difficult）」までの 5 ポイントの Likert 型スケールを用いて評価し、Item 2 では、夜間の覚醒回数を選択した。ADSS では 1.5 ポイント以上の改善は臨床的に意義があると考えられる（第 5.3.5.3.1.2 項）。

ADSS では、各評価日の前日の夜の睡眠について回答した。各 Item のスコアは個別に集計した。被験者は、毎日自宅で電子日誌を用いて本評価を行った。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の ADSS に関連する主な副次評価項目は、1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量とした。かゆみによる睡眠障害は QOL に負の影響を及ぼす症状であることから（Silverberg et al. 2018）、上記の第 III 相試験ではバリシチニブの早期効果発現を評価するため、1 週時の ADSS を評価項目として設定した。また、主要評価項目と同じ評価時点である、16 週時の ADSS も評価した。

2.7.3.1.3.2.3 Skin Pain NRS

皮膚疼痛の点数評価スケール（Skin pain Numeric Rating Scale : Skin Pain NRS）は、0～10 までの 11 ポイントからなる、患者回答式の水平スケールである。0 は「痛みなし（no pain）」、10 は「想像しうるなかで最悪の痛み（worst pain imaginable）」を指す。皮膚疼痛を評価するバリデートされた指標が存在しなかったことから、申請者は皮膚疼痛に対する評価スケールを開発し、バリデートした。Skin Pain NRS は妥当性及び信頼性の高い、適切な皮膚疼痛の重症度評価尺度である（Newton et al. 2019）。Skin Pain NRS では、ベースラインから 4 ポイント以上の改善は臨床的に意義があると考えられる（第 5.3.5.3.1.3 項）。

被験者は、過去 24 時間以内の最悪の皮膚疼痛を最もよく表す数字を選択することにより、皮膚疼痛の全般的な重症度を示した。被験者は、毎日自宅で電子日誌を用いて本評価を行った。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の Skin Pain NRS に関連する主な副次評価項目は、16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量とした。

2.7.3.1.3.2.4　SCORAD

SCORAD は、バリデートされ、十分に確立された複合的な評価方法である。SCORAD は 9 の法則を用いて BSA に占める AD 病変の割合を算出する（Oranje 2011）。9 の法則では、身体の各部位が BSA に占める割合を 9 の倍数を用いて以下とする。

- 頭部／頸部－9%
- 上肢－各 9%
- 下肢－各 18%
- 体幹前部－18%
- 背部－18%
- 陰部－1%

また、以下の 6 つの AD の臨床徴候について、0～3 ポイントで評価することにより、疾患重症度を決定する。

- 紅斑
- 浮腫／丘疹
- 浸出液／痂皮
- 掻破痕
- 苔癬化
- 皮膚の乾燥

SCORAD では掻痒及び睡眠障害の自覚症状も評価する。被験者は 0（かゆみなし又は睡眠障害なし）～10（想像しうるなかで最悪のかゆみ又は睡眠障害）までの視覚的アナログ尺度（visual analogue scale：VAS）を用いて、過去 3 日間の平均重症度を評価する。最大自覚症状スコアは 20 である。

病変範囲、疾患重症度及び自覚症状の評価を合わせると、最大スコアは 103 となる（Stalder et al. 1993; Kunz et al. 1997; Schram et al. 2012）。SCORAD スコア 25～50 が中等症 AD、SCORAD スコア 50 超が重症 AD を指す（Oranje et al. 2007）。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の SCORAD に関連する主な副次評価項目は、16 週時に SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善（以下、SCORAD-75）を達成した被験者の割合とした。SCORAD-75 は SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善に該当する。これは臨床的に意義のある

改善であり、SCORAD スコアの MCID は 8.7 とされている（Schram et al. 2012）。ベースラインで中等症から重症の AD を有する被験者の SCORAD スコアは 25 以上であり、SCORAD-75 を達成した被験者での SCORAD スコアのベースラインからの変化量は、いずれも MCID を上回る。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］の SCORAD に関連するその他の有効性評価項目は 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの平均変化量とした。また、SCORAD の自覚症状（掻痒及び睡眠障害）スコアのベースラインからの変化率についても検討した。

2.7.3.1.3.3 その他の有効性評価項目

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］では、その他の臨床評価及び患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）を有効性評価項目に含めた。これらの評価項目では、AD 徴候及び症状に加え、メンタルヘルス、QOL、労働生産性及び機能障害を評価した。

2.7.3.1.3.3.1 DLQI

DLQI は、バリデートされた患者回答式の簡便な QOL 質問票である。AD 対象の臨床試験では QOL の主な評価尺度として DLQI の使用が推奨されている（HOME 2019）。DLQI は、以下の 6 領域を含む 10 項目からなる。

- 症状及び感情
- 日常活動
- 余暇
- 仕事及び学校
- 対人関係
- 治療

本質問票では、評価日の前週について評価する。回答カテゴリーは「全くない（not at all）」、「かなり（a lot）」、「非常に（very much）」、「あてはまらない（not relevant）」であり、スコアはそれぞれ 1、2、3、及び 0 に該当する。スコア範囲は 0～30 であり、スコアが高いほど QOL への影響が大きいことを示す。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］のその他の有効性評価項目は、16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量とした。また、DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合、DLQI スコアが 5 以下の被験者の割合及び DLQI スコアが 0 又は 1［以下、DLQI (0,1)］の被験者の割合についても検討した。これらはいずれも臨床的に意義のある改善であり、DLQI スコアの MCID は 4 ポイントとされており（Khilji et al. 2002; Basra et al. 2015）、DLQI スコア 5 以下は QOL への影響が軽度であることを示す。また、DLQI (0,1)は健康関連 QOL への影響がない又は最小であることを示す（Hongbo et al. 2005）。

2.7.3.1.3.3.2 BSA

治験担当医師又は指名された者は、身体の 4 部位（頭部／頸部、体幹、上肢、下肢）について体表面積に占める AD 病変の割合を評価した。身体の各部位が BSA に占める割合は、頭部／頸部で 10%、上肢で 20%、体幹で 30%、下肢で 40%である。治験担当医師又は指名された者は、各部位の病変面積を合計し、全体の病変割合を算出した。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の BSA に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の BSA に占める皮膚病変の割合のベースラインからの平均変化量とした。

2.7.3.1.3.3.3 POEM

POEM は、AD の重症度を評価する、7 項目からなるバリデートされた患者回答式の簡便なスケールである。HOME により、AD 対象の臨床試験では、患者によって報告される症状に対する主要な評価尺度として POEM の使用が推奨されている（Spuls et al. 2017）。POEM では、ベースラインから 3.4 ポイントの改善は臨床的に意義があるとされている（Schram et al. 2012）。

被験者は、評価日の前週について、以下の 7 つの症状の頻度に関する質問に回答した。

- 掻痒
- 睡眠障害
- 出血
- 浸潤／浸出液
- 亀裂
- 剥離
- 皮膚の乾燥／ざらつき

回答のカテゴリは「全くなし」、「1～2 日」、「3～4 日」、「5～6 日」及び「毎日」であり、各スコアは 0、1、2、3 及び 4 に該当する。スコアの範囲は 0～28 であり、スコアが高いほど、疾患重症度が高いことを示す（Charman et al. 2004）。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の POEM に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量とした。また、POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合についても検討した。

2.7.3.1.3.3.4 HADS

Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）は、評価日前週の不安及び抑うつ症状の程度を評価する、14 項目からなる自己評価式のスケールであり、広く使用されている。HADS では各項目 4 ポイント（0～3）からなる Likert 型スケールを使用し、12～65 歳が対象である（Zigmond and Snaith 1983; White et al. 1999）。各領域（不安及び抑うつ）のスコア範囲は 0～21 であり、スコアが高いほど不安及び抑うつが大きいことを示す（Zigmond and Snaith 1983; Snaith 2003）。HADS

不安スコア又は HADS 抑うつスコアにおける総スコアが 8 ポイント以上の場合、不安又は抑うつ状態にあるとされる（Bjelland et al. 2002）。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の HADS に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の HADS 不安スコア及び抑うつスコアのベースラインからの平均変化量とした。また、HADS 各スコアが 8 ポイント未満に改善した被験者の割合についても検討した。

2.7.3.1.3.3.5 EQ-5D-5L

European Quality of Life–5 Dimensions–5 Levels（EQ-5D-5L）は、健康状態を評価する標準化された尺度であり、臨床的及び経済的評価のための簡便な包括的指標である。EQ-5D-5L は、健康状態に関して回答する質問と健康状態を 0～100 mm の数値で示す VAS の 2 つの要素から構成される。

質問は、以下の 5 項目から構成される。

- 移動の程度
- 身の回りの管理
- ふだんの活動
- 痛み／不快感
- 不安／ふさぎ込み

上記の各項目に対して、以下の 5 段階で回答する。

- 問題はない（no problems）
- 少し問題がある（slight problems）
- 中程度の問題がある（moderate problems）
- かなり問題がある（severe problems）
- 極度の問題がある（できない）（extreme problems）

回答者は、5 つの各項目で、自らの健康状態を最もよくあらわしている空白の四角にチェック又は×を記載した。質問事項に基づく EQ-5D-5L の健康状態は、各項目の回答（段階）を数値化する計算式を用いて 1 つの要約値に換算することが可能である（Herdman et al. 2011; EuroQol Group 2019）。EQ-5D の MCID は 0.033～0.07 とされている（Lubetkin et al. 2005）。

VAS では、「想像できる最も良い健康状態」及び「想像できる最も悪い健康状態」をエンドポイントとした垂直スケールに、回答者が自らの健康状態を記録した。VAS 値はヘルスアウトカムの定量的評価として用いることが可能である。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の EQ-5D-5L に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の VAS スコアのベースラインからの平均変化量並びに US アルゴリズム及び UK アルゴリズムによる 16 週時の各健康状態の Index Score のベースラインからの平均変化量とした。

2.7.3.1.3.3.6 PGI-S-AD

臨床試験での患者による包括的な評価は十分に確立された手法である（Nikiphorou et al. 2016）。申請者は、AD 患者の疾患重症度を評価するため、患者によるアトピー性皮膚炎の重症度に関する包括印象度（Patient Global Impression of Severity-Atopic Dermatitis：PGI-S-AD）を開発した（Newton et al. 2019）。PGI-S-AD は被験者が過去 24 時間の全般的な AD 症状に関して回答する 1 項目の質問からなる。回答は、「症状なし（no symptoms）」から「重症（severe）」の 5 つのカテゴリーに分かれている。

被験者は、毎日自宅で電子日誌を用いて本評価を行った。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の PGI-S-AD に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量とした。

2.7.3.1.3.3.7 WPAI-AD

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Atopic Dermatitis：WPAI-AD）は、過去 7 日間の AD に起因する障害を記録する、バリデートされ、十分に確立された評価尺度である。WPAI-AD は、以下の 4 領域に関する 6 項目の質問からなる。

- absenteeism（欠勤）
- presenteeism（勤務上の障害／職務効率の低下）
- 労働生産性の低下
- 活動障害

スコアは障害の割合として算出し（Reilly et al. 1993）、スコアが高いほど障害が大きく、生産性が低いことを示す。

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の WPAI-AD に関連するその他の有効性評価項目は、16 週時の absenteeism、presenteeism、労働生産性の低下及び活動障害スコアのベースラインからの平均変化量とした。

2.7.3.1.3.4 その他の探索的評価項目

以下は、JAIY 試験（TCS 併用試験）でのみ設定された評価項目である。

2.7.3.1.3.4.1 PROMIS

Patient Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS）は、成人及び小児の身体的、精神的、及び社会的健康を評価し観察する、バリデートされ、十分確立された患者視点の評価尺度である（HealthMeasures 2019a; Silverberg et al. 2019）。本評価尺度は一般集団及び慢性疾患を有する患者で使用される。

JAIY 試験では PROMIS に関して以下の質問票を用いた。

- PROMIS Itch Questionnaire General Interference Short Form 8a v1.0
- PROMIS Itch Questionnaire Activity and Clothing Short Form 8a v1.0
- PROMIS Itch Questionnaire Mood and Sleep Short Form 8a v1.0
- PROMIS Itch Questionnaire Scratching Behavior Short Form 5a v1.0
- PROMIS Sleep-Related Impairment Short Form 8a v1.0

2.7.3.1.3.4.2 Neuro-QoL Cognitive Function Short Form v2.0

Quality of Life in Neurological Disorders（Neuro-QoL）は、神経学的機能に影響を及ぼす障害を有する成人及び小児の健康関連 QOL を評価する、バリデートされた自己報告式の評価尺度である（HealthMeasures 2019b）。激しいかゆみによる睡眠障害は、AD 患者に機能障害及び認知障害をもたらす（Silverberg et al. 2015）。Neuro-QoL は様々な疾患での関連症状、不安及び問題を評価する項目群及び評価尺度と、特定の患者集団で最も関連のある領域を評価する評価尺度からなる（NINDS 2015）。

Neuro-QoL 項目内の Cognitive Function Short Form v2.0（Neuro-QoL Cognitive Function）領域は、8 項目からなる。これらの項目では以下を評価する。

- Executive Function（「過去 7 日間の」計画立案、整理、計算、記憶及び学習に関連する精神的健康機能の応用で認識される困難）
- General Concerns（記憶、注意、意思決定など日常の認知能力で認識される困難）

各項目では、「現在…はどのくらい困難ですか？」という表現が使用されている。Executive Function 項目の回答選択肢は、1＝Very Often（1 日に数回）、2＝Often（1 日に 1 回）、3＝Sometimes（2～3 回）、4＝Rarely（1 回）、5＝Never である。General Concerns 項目の回答選択肢は、1＝Cannot do、2＝A lot、3＝Somewhat、4＝A little、5＝None である。

生スコアの合計が T-Score に変換される。

2.7.3.1.3.4.3 Patient Benefit Index

Patient Benefit Index（PBI）は、特に治療中の患者によって定義される治療目的及びベネフィットを評価する、バリデートされた評価尺度であり、広く使用されている（Augustin et al. 2009; Blome et al. 2011）。PBI は 2 つの質問票からなる。治療前に被験者は、治療目的の個々の重要性を示す、標準化された「Patient Needs Questionnaire」に回答する。これは治療ベネフィットに関して被験者の個人的な好みが反映される。

試験終了時、被験者は「Patient Benefit Questionnaire」によって治療目的の達成度を評価する。回答選択肢は、0＝Not at all、1＝Somewhat、2＝Moderately、3＝Quite、4＝Very、5＝Does/did not apply to me である。治療目的の達成値を個々の被験者にとっての重要性によって重みづけすることにより、各被験者の全般スコアを算出する。

さらに、PBI は以下の領域を評価する 6 つの評価尺度によって補われる。

- 身体的健康

- 心理的健康
- 仕事及び日常生活における作業能力
- 社会的接触、余暇活動
- QOL

PBI が 1 以上の被験者は、少なくとも関連する最小限の治療ベネフィットが得られたとみなされる。PBI のサブスケールに加え、総スコアでも治療効果の評価が可能である。

2.7.3.1.4 有効性評価項目の解析

2.7.3.1.4.1 統計に関する全般的考察

カテゴリー変数の解析方法

カテゴリー変数の治療比較に関する主要な解析では、以下を共変量としたロジスティック回帰分析を用いた。

- 地域
- ベースラインの疾患重症度（IGA）
- ベースライン値（評価項目が IGA でない場合）
- 投与群

スパースな反応割合の可能性に対応するため、Firth のバイアス補正法を用いた。統計的推測にはロジスティック回帰モデルで算出したオッズ比の p 値を用いた。ただし、Firth 法によるバイアス補正後も準完全分離の状態にある場合は、Fisher の直接確率検定を統計的推測に用いた。割合差及び割合差の 100 (1-α)%信頼区間（confidence interval：CI）を Newcombe-Wilson 法（連続修正なし）を用いて算出した。また、Fisher の直接確率検定による p 値を算出した。

主要評価項目及び主な副次評価項目のうちのカテゴリー変数では、治療効果を比較するためプラセボ群に対するバリシチニブ各群、及びバリシチニブ 2 mg 群に対するバリシチニブ 4 mg 群の相対リスクを、モデルによらない方法を用いて推定した。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群の差を検出できる検出力がないことから、これらの群間比較では Wald 型の 95% CI を用いた。カテゴリー変数での統計学的有意性はオッズ比のみに基づくこととした。

連続変数の解析方法

連続変数の治療比較に関する主要な解析では、制限付き最尤法による繰り返し測定法に関する混合効果モデル（mixed-effect model of repeated measures：MMRM）を用いた。本モデルには、離散型の固定効果として以下を含めた。

- 投与群
- 地域
- ベースラインの疾患重症度（IGA）

- 来院
- 投与群－来院の交互作用

また、連続型の固定効果として以下を含めた。

- ベースライン値
- ベースラインのスコアー来院の交互作用

評価時点数、平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、中央値、四分位数、最大値及び最小値を要約した。MMRM を用いた解析では、検定統計量として F 値を算出した。

2.7.3.1.4.2 有効性解析対象集団

第 III 相試験での有効性解析対象集団の定義を以下に示す。

有効性解析対象集団	定義	対象とした解析
JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）並びに JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）		
Intent to treat (ITT)	無作為割付されたすべての被験者（治験薬を投与されなかった被験者、割付けられた治験薬を正しく投与されなかった被験者、及び治験実施計画書から逸脱した被験者を含む）。 割付けられた投与ごとに解析を行った。	すべての有効性解析
Per Protocol Set (PPS)	無作為割付けされたすべての被験者のうち、治験実施計画書からの重大又は重要な逸脱（各 CSR で定義）がない被験者	主要評価項目及び主な副次評価項目
Follow-up	追跡期間へ移行したすべての被験者	主要評価項目及び主な副次評価項目の記述的解析
JAHN 試験（長期継続投与試験）		
Modified ITT (mITT)	無作為割り付けされ、JAHN 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。 割付けられた投与ごとに解析を行った。 24 週時（先行試験の投与開始から 40 週時）までの有効性解析には、mITT population のすべての被験者を含めた。	すべての有効性解析
Week 36 Efficacy Evaluable Population	36 週時（先行試験の投与開始から 52 週時）までの有効性解析には、mITT population のうち、データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 36 週時の来院を完了、又は試験を中止したものの、データカットオフまでに 36 週時の来院を完了する予定であった被験者のみを含めた。	
ITT	JAHN 試験に組み入れられたすべての被験者	JAHN 試験ではすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。したがって、ITT population と mITT population は同一であり、ITT population を対象とした有効性解析は行わなかった。

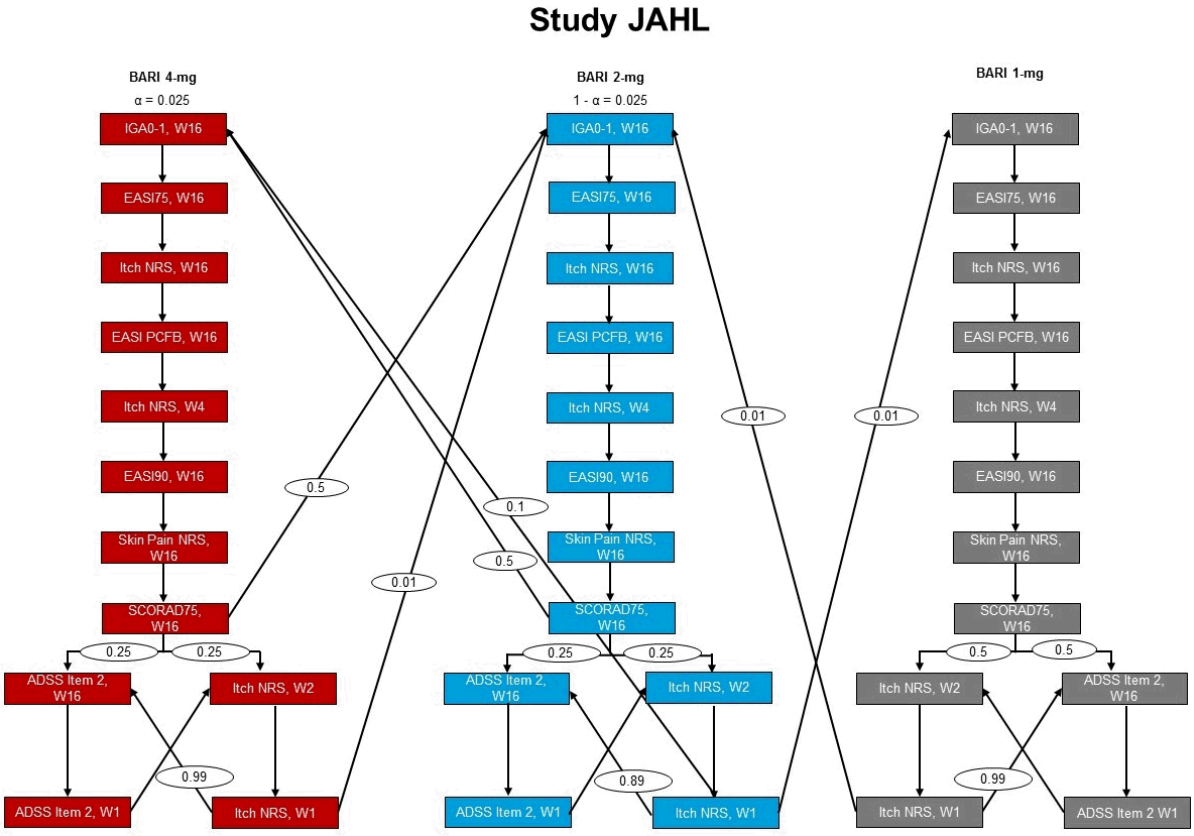
2.7.3.1.4.3　多重性の調整

第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）並びに JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］の主要評価項目及び主な副次評価項目では、グラフィカルアプローチ（Bretz et al 2011）を用いて多重性を調整した解析を行った。その他の有効性評価項目では、多重性を調整しなかった。

グラフィカルアプローチでは、各試験で両側有意水準 5%として全体的な第 1 種の過誤確率をコントロールした。グラフィカルアプローチでは、各仮説検定に対して調整した有意水準を算出した。

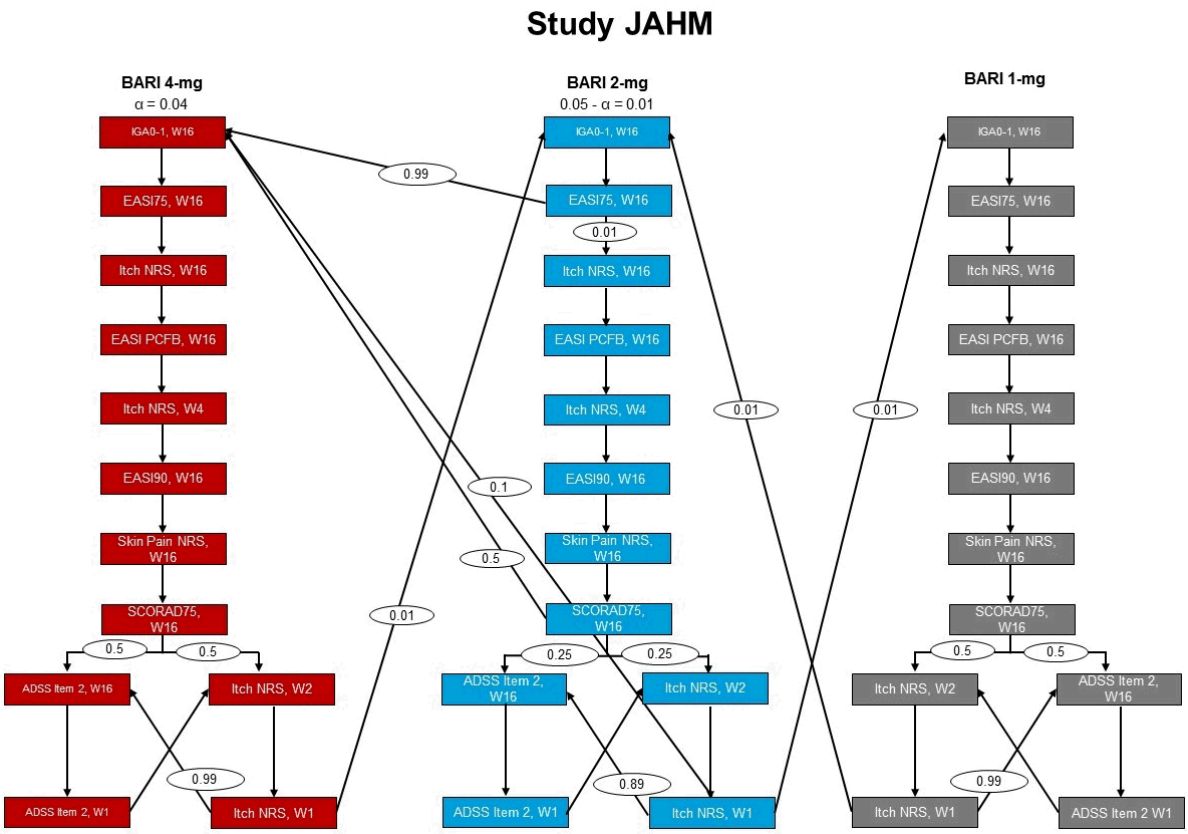
JAHM 試験でのグラフィカルアプローチによる解析手法は、JAHL 試験のデータベースロック後、かつ JAHM 試験のデータベースロック前に固定した。JAHL 試験は第 III 相試験のうち、最初に完了した試験である。JAIY 試験でのグラフィカルアプローチによる解析手法は、JAHL 試験及び JAHM 試験のデータベースロック後、かつ JAIY 試験のデータベースロック前に固定した。

グラフィカルアプローチの詳細を図 2.7.3.1-2、図 2.7.3.1-3、図 2.7.3.1-4 及び図 2.7.3.1-5 に示す。



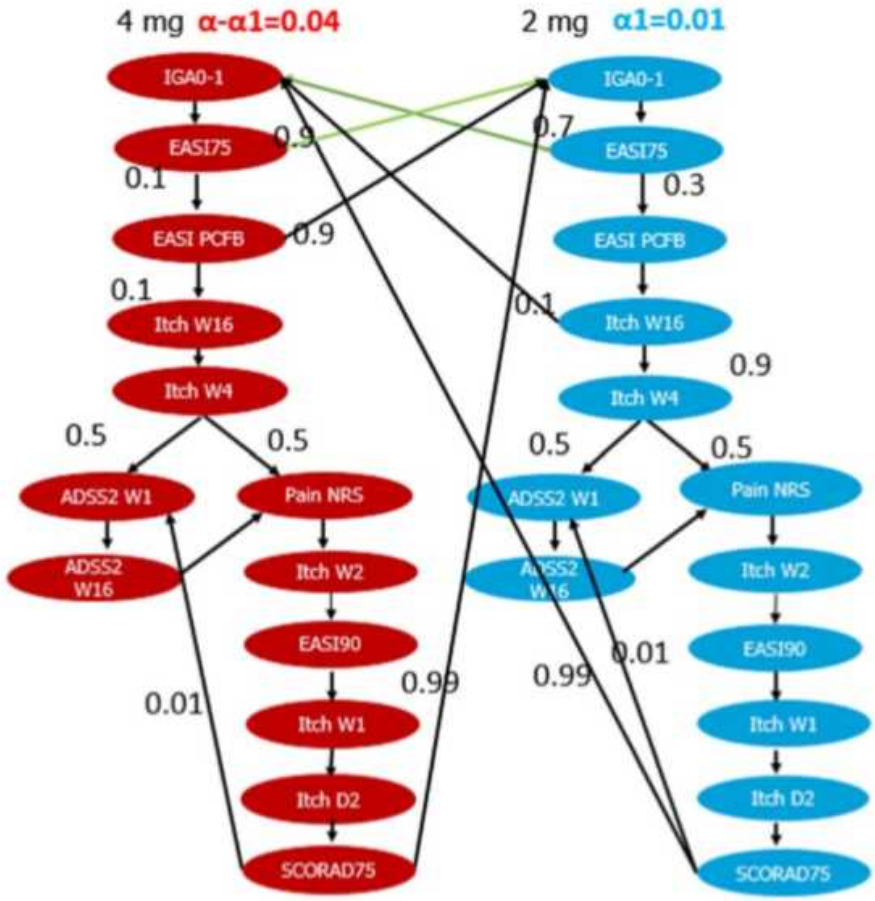
Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; W = week.

図 2.7.3.1-2　グラフィカルアプローチによる多重性の調整（JAHL 試験）



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; W = week.

図 2.7.3.1-3　グラフィカルアプローチによる多重性の調整（JAHM 試験）



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = numerical rating scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; W = week. α=0.05

図 2.7.3.1-4 グラフィカルアプローチによる多重性の調整（JAIY 試験）

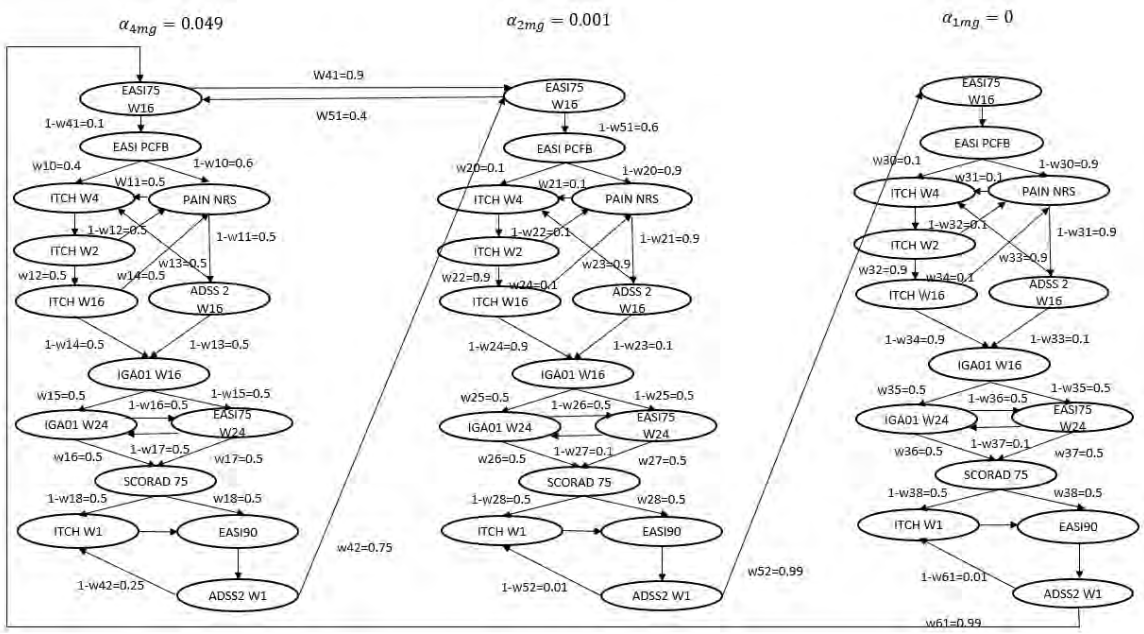


図 2.7.3.1-5　グラフィカルアプローチによる多重性の調整（JAIN 試験）

JAHN 試験（長期継続投与試験）は、長期投与時の有効性及び安全性に関する記述的な解析結果を示す目的であったことから、多重性を調整しなかった。

第 II 相試験［JAHG 試験（TCS 併用試験）］の主要評価項目の主要な解析では、ステップワイズ法を用いてプラセボ群とバリシチニブ各群を比較し、第 1 種の過誤確率をコントロールした。最初に、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群を比較し、両側有意水準 5%とした検定結果で統計学的に有意な差が認められた場合、同様にバリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群を比較した。JAHG 試験では、主要評価項目以外の解析では、多重性を調整しなかった。

2.7.3.1.4.4　日本での主要目的の達成基準

日本では第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）及び JAIY 試験（TCS 併用試験）］の 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合と EASI-75 を達成した被験者の割合を co-primary endpoint として扱い、プラセボと比較してバリシチニブ 4 又は 2 mg でいずれも優越性が認められた場合に、主要目的の達成と判断した。

JAIN 試験では、全体と同様、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を主要評価項目として扱い、プラセボと比較してバリシチニブ 4 又は 2 mg で優越性が認められた場合に、主要目的の達成と判断した。

2.7.3.1.4.5　中止例、レスキュー治療例及び欠測値の取り扱い

各試験では、Censoring Rule 適用後に欠測値を補完した。第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）並びに JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）］では、事前に規定した以下の 2 種類の Censoring Rule を用いて有効性の解析を行った。

Primary Censoring Rule	Secondary Censoring Rule
治験薬の投与中止時点又はレスキュー治療時点でデータを打切りとする。Primary Censoring Rule では、治験薬投与中止時点又は TCS によるレスキュー治療を受けた時点以降を、カテゴリー変数については non-responder として取り扱い、連続変数については、解析から除外する。	治験薬の投与中止時点でデータを打切りとする。反応例の有無の解析において、Secondary Censoring Rule では、TCS の使用の有無にかかわらず当該評価時点での測定値を用いて評価する。
JAHL 試験及び JAHM 試験の Primary Censoring Rule は「単剤療法」の estimand に対応する、すなわち単剤投与での治療効果を示す。	JAHL 試験及び JAHM 試験の Secondary Censoring Rule は「TCS レスキュー治療」の estimand に対応する、すなわち被験者が治療方針（許容できない AD 症状又は AD 症状の増悪が認められた被験者に対する TCS レスキュー治療実施を含む）に従った場合の治療効果を示す。
JAIY 試験及び JAIN 試験の Primary Censoring Rule は、「TCS 併用」の estimand に対応する、すなわち TCS 併用下での治療効果を示す。	JAIY 試験及び JAIN 試験の Secondary Censoring Rule は、「TCS 併用＋レスキュー治療」の estimand に対応する、すなわち被験者が治療方針（TCS 併用下で、許容できない AD 症状又は AD 症状の増悪が認められた被験者に対する TCS レスキュー治療実施を含む）に従った場合の治療効果を示す。
複合ストラテジー［レスキュー治療後、治験薬の投与中止又は試験中止後の non-responder imputation（NRI）］によって Primary Censoring Rule は正当化される（ICH E9 R1）。	治療方針 estimand によって Secondary Censoring Rule は正当化される（ICH E9 R1）。

JAHN 試験（長期継続投与試験）では、治験薬の投与中止時点、もしくはプラセボ群又はバリシチニブ 1 mg 群の responder 及び partial responder（JAHN 試験移行時に IGA スコアが 0、1 又は 2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者、以下 responder/partial responder）がレスキュー治療としてバリシチニブ 2 又は 4 mg の投与を受けた時点でデータを打切りとして扱った。

欠測理由（非来院、日誌の入力ミス、もしくはレスキュー治療の実施又は治験薬の投与中止による打切り）を問わず、欠測値の取り扱いに関する手順を個々の Statistical Analysis Plan に示す。

Censoring Rule を適用後、カテゴリー変数及び連続変数について以下の方法を用いて欠測値を補完した。

評価項目	補完方法	詳細
カテゴリー変数	NRI	欠測値を無効例として取り扱う。カテゴリー変数の主要な補完方法を NRI とした。
連続変数	MMRM	欠測値が missing-at-random であると仮定する。 MMRM では、同じ投与群の被験者データを用いて、試験期間を通してすべての被験者が最初の投与を継続していた場合の治療効果を推定した。 連続変数の主要な補完方法を MMRM とした。
	Modified last observation carried forward (mLOCF)	ベースライン後の打切り前、かつ欠測前の直近の値を代入する。mLOCF では、治療効果が欠測の原因となるイベントの直前と同程度に維持されることを仮定する。 MMRM の結果を裏付ける感度分析として、mLOCF による補完方法を用いた。
	Modified baseline observation carried forward (mBOCF)	有害事象又は死亡により治験薬の投与を中止した被験者：ベースラインの値を代入する。 その他の理由により治験薬の投与を中止した被験者：治験薬投与中止前の直近の値を代入する。 mBOCF は、JAHN 試験の nonresponder を対象とした感度分析のみで用いた。

カテゴリー変数及び連続変数	Placebo multiple imputation (pMI)	プラセボ群の予測事後分布から複数の値を代入する。pMI では欠測値を有するすべての被験者の治療効果がプラセボを投与された被験者と同じであることを仮定する。 pMI は NRI 及び MMRM に対する感度分析として実施した。
Primary endpoint	Tipping point analyses	Primary Censoring Rule の適用後に、欠測値を補完した。すべての欠測値について、予測しうる最悪値～最高値の範囲にある値を代入する。 Tipping point analysis は、欠測値を有する被験者のうち、バリシチニブを投与された被験者と比較してプラセボを投与された被験者で治療効果がどの程度上回る必要があるかを評価する感度分析である。Tipping point analysis では、欠測値を有する被験者での治療効果の値を変化させることにより、投与群間での統計学的有意差がなくなる値を決定する。

2.7.3.1.4.6 感度分析

様々な欠測値の補完方法を用いた感度分析により、欠測値の取り扱いに関する主要な方法に対して有効性の結果が不変であることを確認した。第 III 相試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）及び JAIY 試験（TCS 併用試験）］の感度分析では、カテゴリー変数及び連続変数に対する placebo multiple imputation（pMI）、連続変数に対する modified last observation carried forward（mLOCF）、並びに IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善、EASI-75 及び Itch NRS で 4 ポイント以上の改善に対する Tipping Point Analysis を含めた。

JAHN 試験（長期継続投与試験）では、nonresponder（JAHN 試験移行時に IGA スコアが 3 又は 4、もしくは先行試験でレスキュー治療を受けた被験者）を対象とした連続変数の感度分析で mBOCF を用いた。Responder/partial responder を対象とした主要評価項目の感度分析では、pMI を用いた。

各試験の感度分析の詳細を個々の Statistical Analysis Plan に示す。

2.7.3.1.4.7 併合解析

有効性の併合解析対象集団として、Pooled Phase 3 population を事前に規定した。Pooled Phase 3 population は、第 III 相試験のうち JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）の ITT population を合わせた集団（以下、JAHL/M 試験併合データとして示す）とした。併合は上記試験のデザインが以下の点で同一であることに基づく。

- 試験期間
- 評価項目
- 選択・除外基準
- 投与量
- 治療への割付
- 試験実施地域

JAIY 試験及び JAIN 試験（TCS 併用試験）は基礎治療として TCS を併用する試験であるため、有効性プロファイルに影響を及ぼし、結果の解釈を複雑にする可能性があることから、JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）との併合解析は実施していない。

臨床概括評価のベネフィットーリスクの項で、よりサイズの大きい混合集団に基づく全般的な結論を導くため、JAHL/M 試験併合データを対象に部分集団解析を実施した。また、投与 4 週時の効果に基づく有効性の予測分析にも、JAHL/M 試験併合データを用いた。

2.7.3.1.4.8 部分集団解析

複数の部分集団間での治療効果が同程度であるかを評価した。

JAHL/M 試験併合データに加え、各第 III 相試験の ITT population 対象に以下の評価項目で部分集団解析を行った。

- 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
- 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合

以下のカテゴリー内の部分集団で解析を行った。

- ベースラインの人口統計学的特性
- 試験実施地域
- ベースラインの疾患特性
- 前治療（JAHL/M 試験併合データのみ）

すべての部分集団解析の詳細を第 2.7.3.3.3 項に示す。

部分集団解析では、Firth のバイアス補正法を適用したロジスティック回帰モデルを用い、NRI により欠測値を補完した。本モデルには以下を含めた。

- 従属変数：カテゴリー・アウトカム変数
- 説明変数：ベースライン値（EASI 及び Itch NRS）、ベースラインの疾患重症度（IGA）、投与群、部分集団、投与群 - 部分集団の交互作用

投与群に対する投与群 - 部分集団の交互作用について、有意水準 10%として検定を行った。有意性がみられた交互作用を評価し、その交互作用が質的でなく量的であること、すなわち、部分集団間で治療効果の程度に違いはあるものの、治療効果の方向に違いがないことを確認した。事前に規定した部分集団のうち、被験者数が全体集団の 10%未満の部分集団では解析を行わなかった。

2.7.3.1.4.9 長期投与時の有効性の解析

JAHN 試験（長期継続投与試験）では、有効性の持続期間及び用量増量時の有効性を次の評価項目に基づき評価した：IGA (0,1)、EASI-75、Itch NRS、ADSS Item 2 スコア、Skin Pain NRS、及び DLQI スコア

有効性の持続期間

JAHN 試験では、先行試験［JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）又は JAIY 試験（TCS 併用試験）］からの移行時に responder/partial responder が先行試験で投与されたバリシチニブと同用量でさらに 52 週間投与したときの治療効果を評価し、有効性の持続期間を検討した（第 2.7.6.6 項、第 2.7.3.5.1 項）。

上記の有効性のカテゴリー変数では、NRI を用いて有効性の持続期間の解析を行った。投与群間の正式な治療比較は行わず、先行試験で無作為割付された投与群に基づきデータを記述的に要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の第 II 相及び第 III 相試験の結果の要約を以下に示す。なお、本項に示す結果は Primary Censoring Rule を用いた結果である。

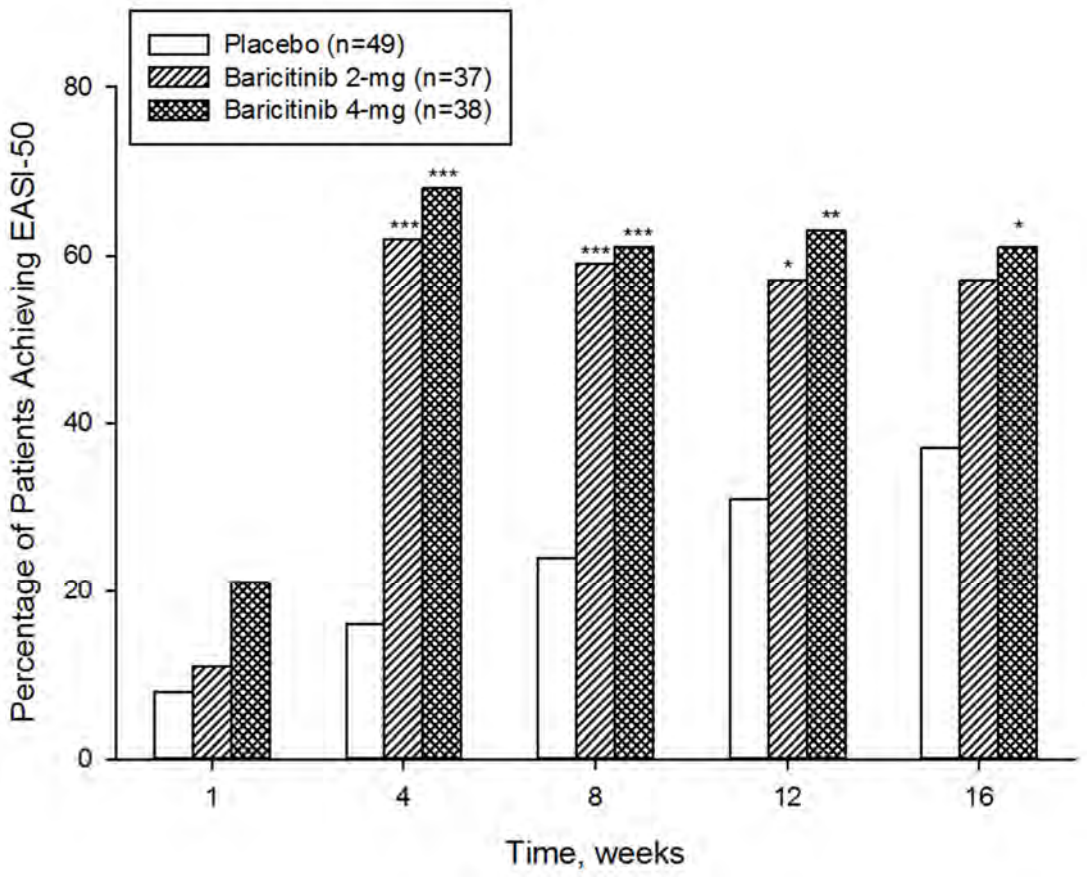
2.7.3.2.1 JAHG 試験（第 II 相プラセボ対照 TCS 併用試験）

JAHG 試験の試験デザインは第 2.7.6.2.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.2.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.2.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合について、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（図 2.7.3.2-1）。バリシチニブ 2 mg 群では、プラセボ群と比較して、16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合は数値的に高かったが、有意差は認められなかった（図 2.7.3.2-1）。

副次評価項目では、SCORAD-75、DLQI 及び 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率で、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群ともに、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。その他の副次評価項目では、有意差は認められなかったものの、多くの評価項目でプラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で数値的な改善傾向が認められた（第 2.7.6.2.4.2 項）。



Abbreviations: EASI-50 = 50% improvement from baseline in the Eczema Area and Severity Index; ITT = intention-to-treat; n = number of patients.
Two-sided p-values: * p<0.05 ** p<0.01 *** p≤0.001.
Source: JAHG CSR Figure JAHG. 11.1.

図 2.7.3.2-1　EASI-50 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHG 試験）

2.7.3.2.2　JAHL 試験（第 III 相プラセボ対照単剤試験）

JAHL 試験の試験デザインは第 2.7.6.3.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.3.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.3.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

グラフィカルアプローチを用いた検定の結果、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、主要評価項目（co-primary）である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合が有意に高かった（図 2.7.6.3-4、図 2.7.3.2-2、図 2.7.3.2-3）。

バリシチニブ 4 mg 群では、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（図 2.7.6.3-4）。

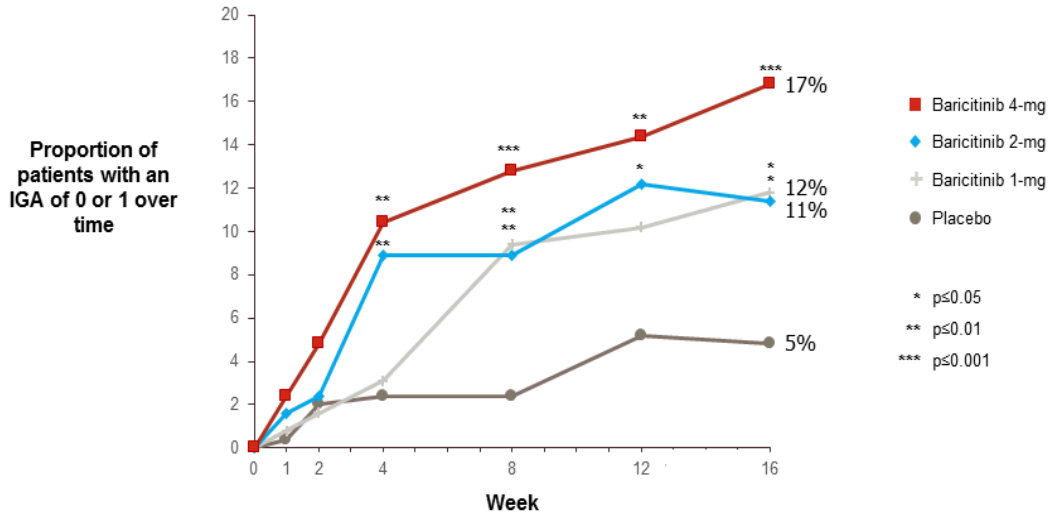
バリシチニブ 2 mg 群では、主要評価項目である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群での 16 週時の Itch NRS で有意な改善が認められなかったため、以降の 2 mg 群での評価項目及び 1 mg 群ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった（図 2.7.6.3-4）。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意な改善が認められた主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
- 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
- 4 及び 2 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合
- 1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量

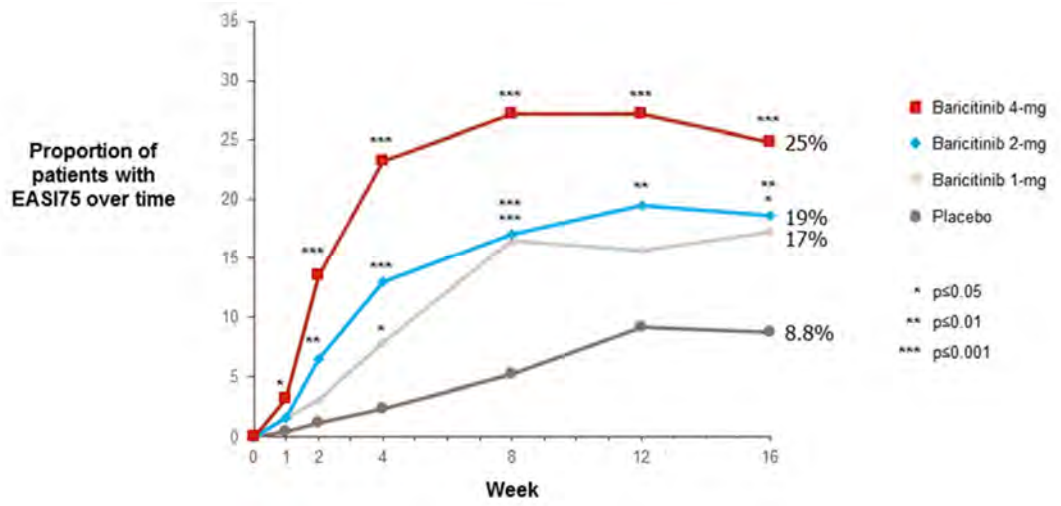
多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 1 mg 群で有意な改善が認められた評価項目は以下であった。

- 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
- 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
- 4 及び 2 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合
- 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
- 1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量



Abbreviation: IGA = Investigator's Global Assessment.
Source: JAHL CSR Figure 4.

図 2.7.3.2-2　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHL 試験）



Abbreviation: EASI = Eczema Area and Severity Index.
Source: JAHL CSR Figure 5.

図 2.7.3.2-3　EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHL 試験）

2.7.3.2.3　JAHM 試験（第 III 相プラセボ対照単剤試験）

JAHM 試験の試験デザインは第 2.7.6.4.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.4.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.4.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

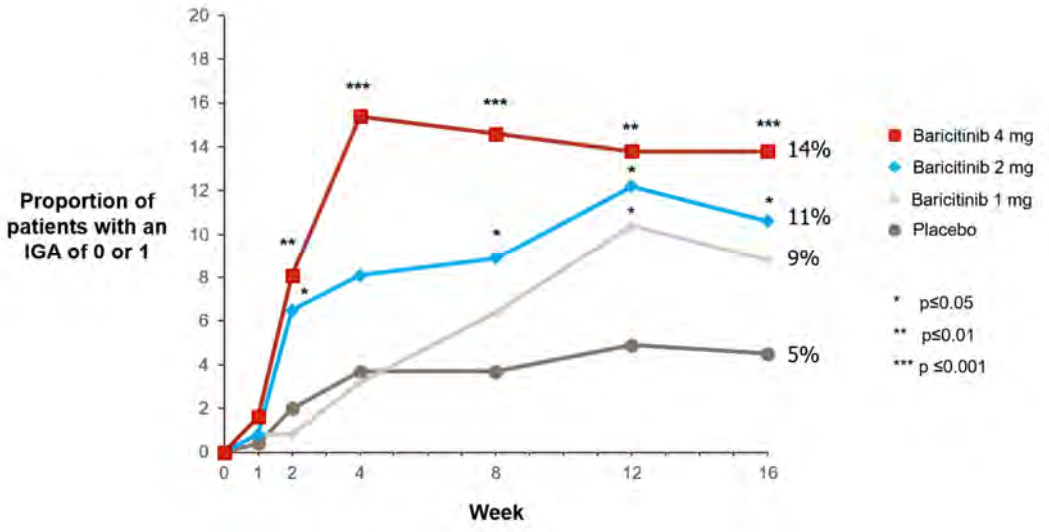
グラフィカルアプローチを用いた検定の結果、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、主要評価項目（co-primary）である 16 週時に IGA(0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合が有意に高かった（図 2.7.6.4-4、図 2.7.3.2-4、図 2.7.3.2-5）。

バリシチニブ 4 mg 群では、すべての主要評価項目及び主な副次評価項目で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（図 2.7.6.4-4）。

バリシチニブ 2 mg 群では、主要評価項目及び 1 週時の Itch NRS を除くすべての主な副次評価項目で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群での 1 週時の Itch NRS の有意な改善が認められなかったため、バリシチニブ 1 mg 群ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった（図 2.7.6.4-4）。

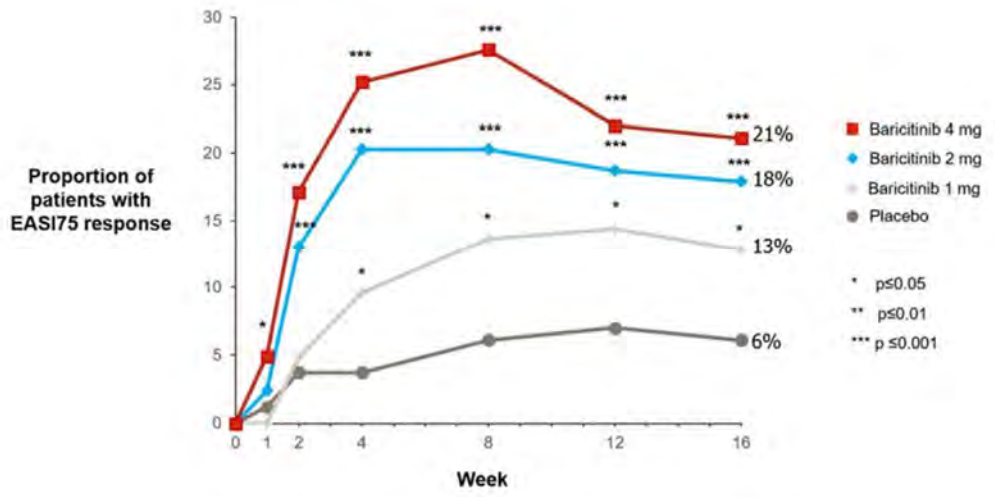
多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 1 mg 群で有意な改善が認められた主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
- 4 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量



Abbreviation: IGA = Investigator's Global Assessment.
Source: JAHM CSR Figure 4.

図 2.7.3.2-4　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHM 試験）



Abbreviation: EASI = Eczema Area and Severity Index.
Source: JAHM CSR Figure 5.

図 2.7.3.2-5　EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHM 試験）

2.7.3.2.4　JAIY 試験（第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験）

JAIY 試験の試験デザインは第 2.7.6.5.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.5.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.5.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

グラフィカルアプローチを用いた検定の結果、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で主要評価項目（co-primary）である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以

上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合が有意に高かった（図 2.7.6.5-4、図 2.7.3.2-6、図 2.7.3.2-7）。

バリシチニブ 4 mg 群では、主な副次評価項目のうち、16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率、16 及び 4 週時の Itch NRS、並びに 16 週時の Skin Pain NRS でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。しかし、グラフィカルアプローチによる検定の結果、2 週時の Itch NRS 及び 1 週時の ADSS Item 2 で有意な改善が認められなかったため、以降の評価項目ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった（図 2.7.6.5-4）。

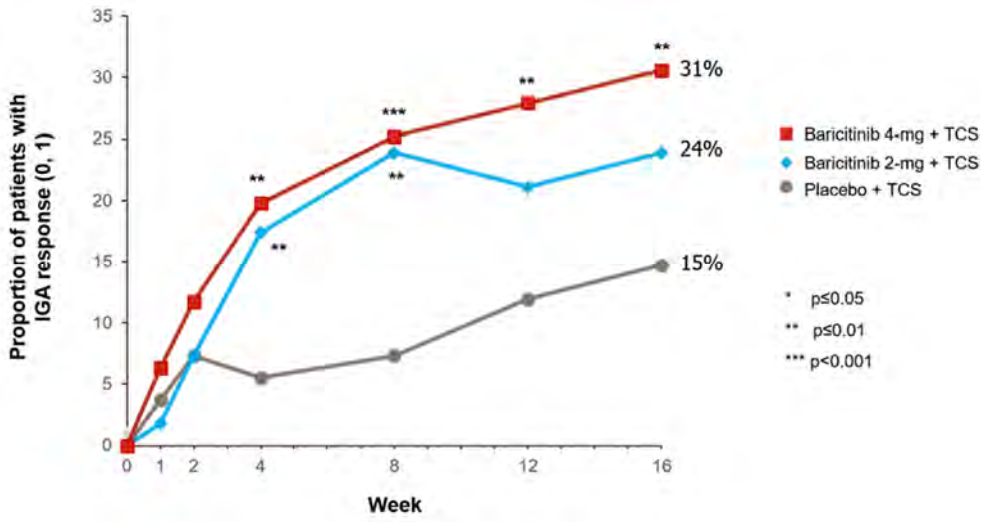
バリシチニブ 2 mg 群では、主要評価項目（co-primary）である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合で、プラセボ群に対する有意な改善が認められなかったため、以降の評価項目ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった（図 2.7.6.5-4）。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
- 2 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合
- 16 及び 1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量

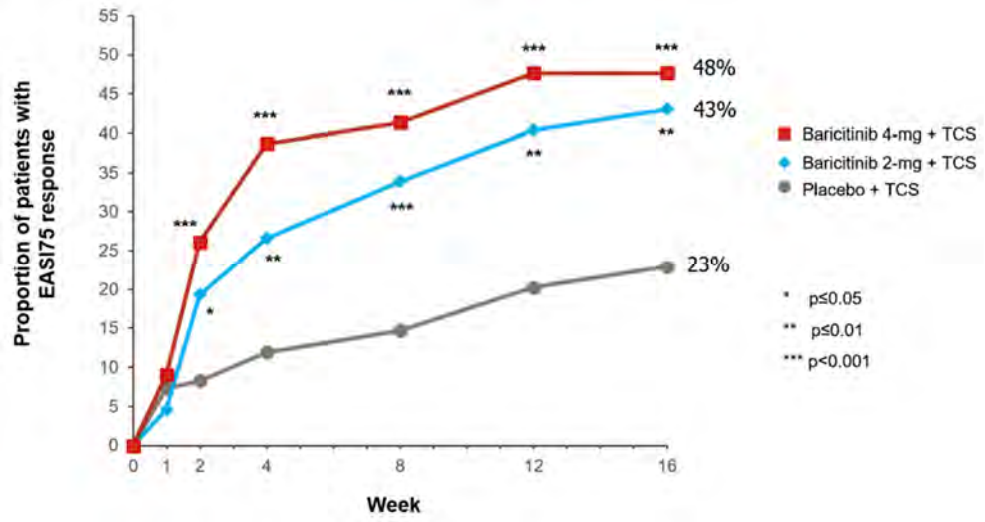
多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意な改善が認められた主要評価項目及び主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
- 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
- 16 及び 4 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
- 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量



Abbreviation: IGA = Investigator's Global Assessment; TCS = topical corticosteroids.
Source: JAIY CSR Figure 5.

図 2.7.3.2-6　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAIY 試験）



Abbreviation: EASI = Eczema Area and Severity Index; TCS = topical corticosteroids.
Source: JAIY CSR Figure 6.

図 2.7.3.2-7　EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAIY 試験）

2.7.3.2.5　JAIN 試験（第 III 相プラセボ対照 TCS 併用試験）

JAIN 試験の試験デザインは第 2.7.6.7.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.7.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.7.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

グラフィカルアプローチを用いた検定の結果、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で主要評価項目である 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合が有意に高かった（図 2.7.3.2-8）。また、バリシチニブ 4 mg 群では、主な副次評価項目のうち、EASI スコアのベース

ラインからの変化率、16、4 及び 2 週時の Itch NRS、16 週時の Skin Pain NRS、並びに 16 週時の ADSS item 2 でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。しかし、グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時の IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合でプラセボ群に対する有意な改善が認められなかったため、以降の評価項目ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった（図 2.7.6.7-4）。

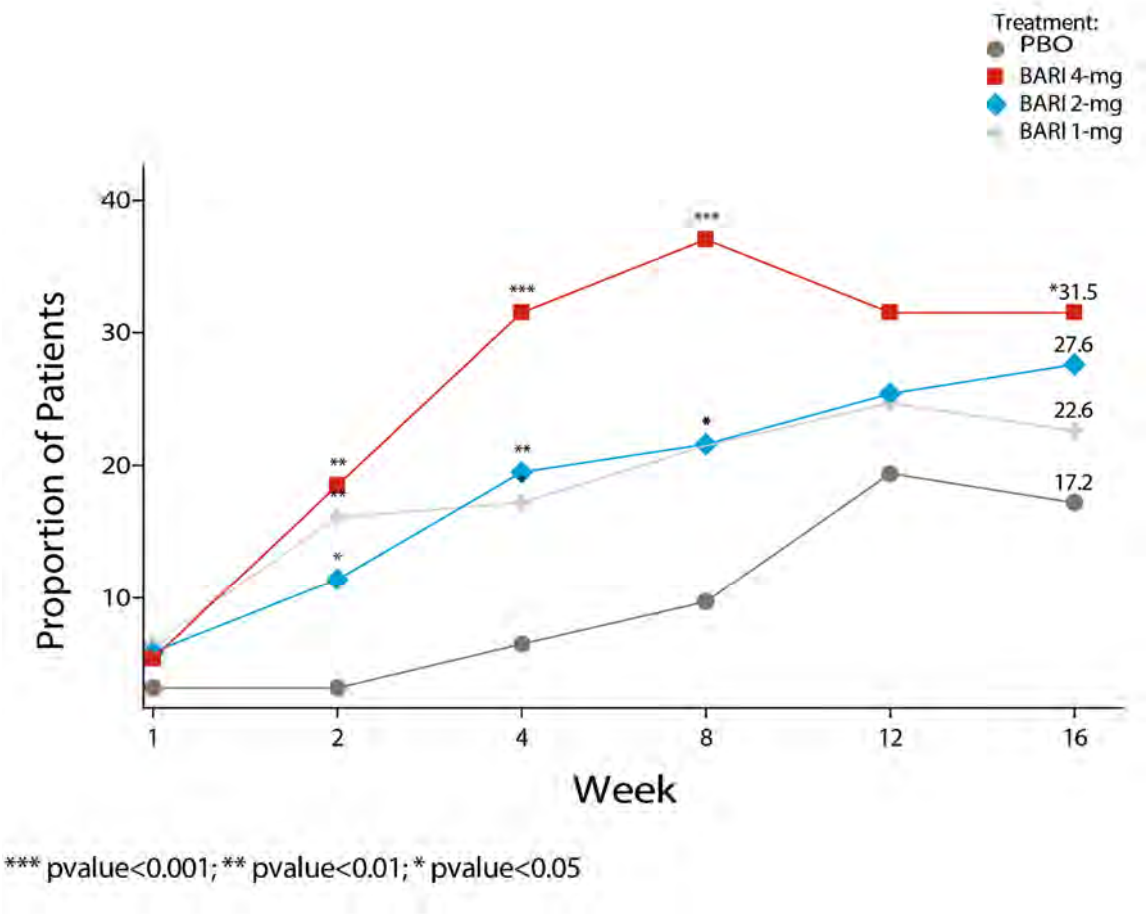
グラフィカルアプローチを用いた検定の結果、バリシチニブ 2 mg 群では、主要評価項目である 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合で、プラセボ群に対する有意な改善が認められなかったため、以降の評価項目ではグラフィカルアプローチによる検定は行わなかった。

なお、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意な改善が認められた主要評価項目及び主な副次評価項目は以下であった。

- 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
- 16、4 及び 2 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
- 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合



Abbreviation: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; PBO = placebo.
Source: JAIN CSR Figure 4.

図 2.7.3.2-8　EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAIN 試験）

2.7.3.2.6　JAHN 試験（第 III 相長期継続投与試験）

JAHN 試験の試験デザインは第 2.7.6.6.1 項に、被験者の内訳は第 2.7.6.6.2 項に、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.6.3 項に示した。

本試験の有効性の結果は以下のとおりであった。

Responder/partial responder

単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）からの移行例の結果

Responder/partial responder（JAHN 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者）は、先行試験で無作為割付された投与を継続した。主要評価項目である IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、36 週時（先行試験の投与開始から 52 週時、以下同様）までバリシチニブ 2 及び 4 mg 群でおおむね維持された。バリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群での IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、36 週時（52 週時）までに減少した（図 2.7.3.2-9）。52 週（68 週）までの結果においても同様の傾向がみられた（図 2.7.3.2-12）。

上述の定義のとおり、responder/partial responder では、JAHN 試験移行時（16 週時）の IGA スコアが 0、1 又は 2［以下、IGA (0,1,2)］の被験者の割合は 100%であったが、予想されたとおり、IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合はいずれの投与群でも 36 週時（52 週時）までに減少した。52 週（68 週）までの結果においても同様の傾向がみられた（第 2.7.6.6.4.1.1 項　表 2.7.6.6-4）。

全般的に、バリシチニブ各群では、副次評価項目（EASI-75 及び Itch NRS）及びその他の探索的評価項目（医師又は患者による報告アウトカム）で、JAHN 試験移行時（16 週時）にみられた治療効果は 36 週時（52 週時）まで維持された。52 週（68 週）までの結果においても同様の傾向がみられた。

TCS 併用試験（JAIY 試験）からの移行例の結果

Responder/partial responder は、先行試験で無作為割付された投与を継続した。0 週時（16 週時）から 16 週時（32 週時）までの間、IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で増加し、バリシチニブ 4 mg 群では減少したものの、全般的に、JAHN 試験移行時（16 週時）にみられた治療効果は 16 週時（32 週時）まで概ね維持された（図 2.7.3.2-15、第 2.7.6.6.4.6 項）。

Baricitinib 2-mg nonresponder

単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）からの移行例の結果

Baricitinib 2-mg nonresponder（先行試験でバリシチニブ 2 mg を投与された被験者のうち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 3 以上、又は先行試験でレスキュー治療を受けた被験者）は、JAHN 試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された。

全般的に、バリシチニブ 2 mg の投与を継続した群では、副次評価項目（IGA、EAS1-75 及び Itch NRS）及びその他の探索的評価項目（医師又は患者による報告アウトカム）で、JAHN 試験移行時（16 週時）にみられた治療効果は 36 週時（52 週時）まで維持された（図 2.7.3.2-10）。52 週（68 週）までの結果においても同様の傾向がみられた（図 2.7.3.2-13）。

TCS 併用試験（JAIY 試験）からの移行例の結果

Nonresponder のうち先行試験でバリシチニブ 2 mg を投与された被験者は、JAHN 試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群という）。

バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群では、0 週時（16 週時）から 16 週時（32 週時）まで IGA (0, 1)を達成した被験者の割合が増加し、効果が大幅に改善していたが、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群では効果が同程度に維持されていた（図 2.7.3.2-16、第 2.7.6.6.4.7 項）。

Baricitinib 4-mg nonresponder

単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）からの移行例の結果

Baricitinib 4-mg nonresponder（先行試験でバリシチニブ 4 mg を投与された被験者のうち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 3 以上、又は先行試験でレスキュー治療を受けた被験者）は、JAHN 試験でバリシチニブ 4 mg の投与を継続した。

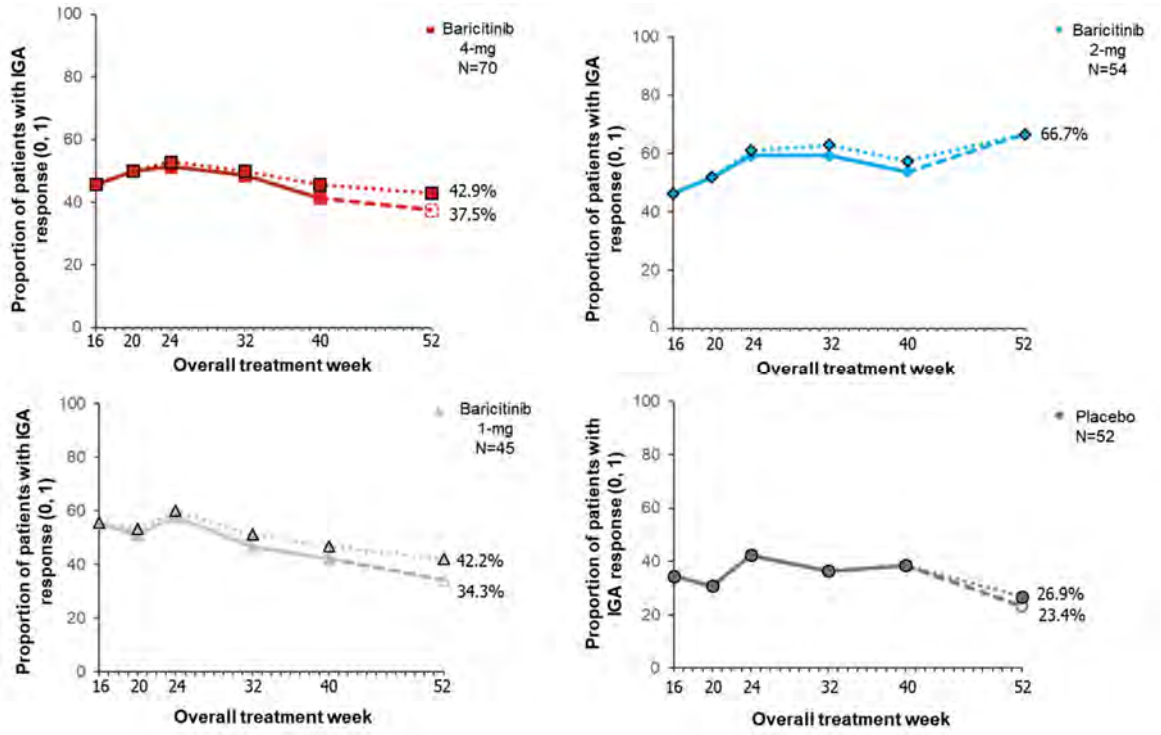
全般的に、副次評価項目（IGA、EASI-75 及び Itch NRS）及びその他の探索的評価項目（医師又は患者による報告アウトカム）で、JAHN 試験移行時（16 週時）にみられた治療効果は 36 週時（52 週時）まで維持された（図 2.7.3.2-11）。52 週（68 週）までの結果においても同様の傾向がみられた（図 2.7.3.2-14）。

TCS 併用試験（JAIY 試験）からの移行例の結果

Nonresponder のうち先行試験でバリシチニブ 4 mg を投与された被験者は、JAHN 試験でバリシチニブ 4 mg に再割付された。

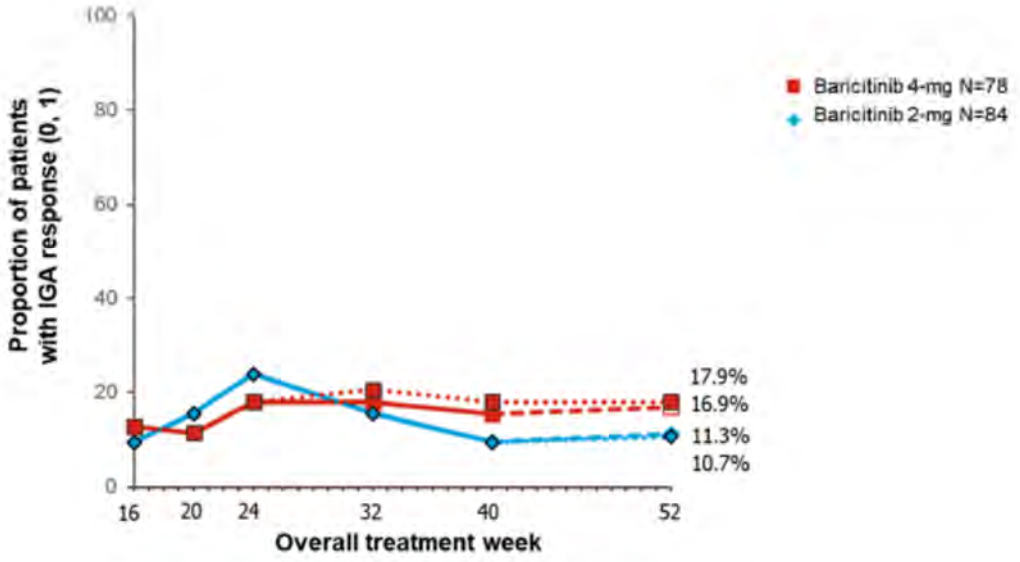
全般的に、JAHN 試験移行時（16 週時）にみられた治療効果は 16 週時（32 週時）まで概ね維持された（図 2.7.3.2-17、第 2.7.6.6.4.8 項）。

＜申請時＞



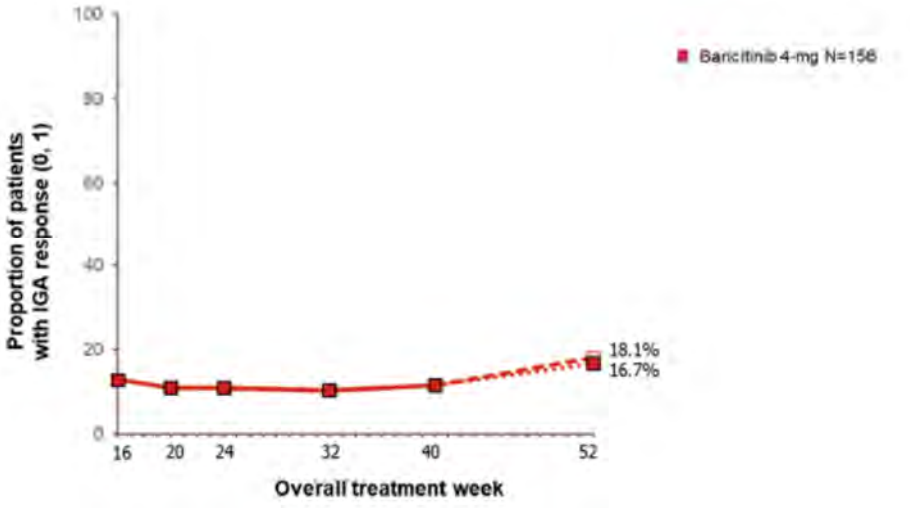
Solid line uses NRI in the mITT population; dashed line uses NRI in the Week 36 Efficacy Evaluable population (overall treatment week 52); dotted line uses mLOCF in the mITT population. Dotted line is not visible where it overlies the solid line.
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; mLOCF = modified last-observation-carried-forward; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the mITT population; NRI = nonresponder imputation.
Source: JAHN CSR Figure 5.

図 2.7.3.2-9　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（responder/partial responder）、全体］（JAHN 試験）



Solid line uses NRI in the mITT population; dashed line uses NRI in the Week 36 Efficacy Evaluable population; dotted line uses mLOCF in the mITT population. Dotted line is not visible where it overlies the solid line. Statistical analysis conducted on the mITT population using NRI only.
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; mLOCF = modified last-observation-carried-forward; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the mITT population; NRI = nonresponders imputation.
Source: JAHN CSR Figure 31.

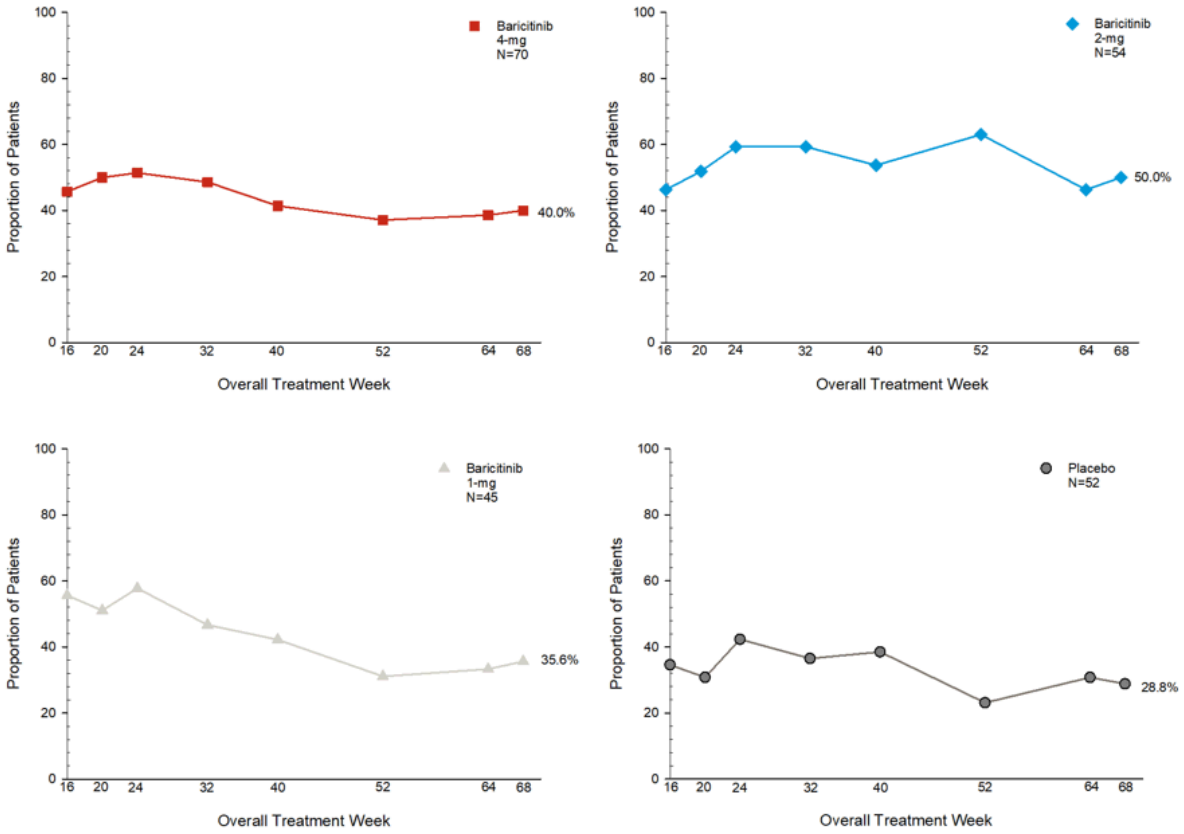
図 2.7.3.2-10 IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体］（JAHN 試験）



Solid line uses NRI in the mITT population; dashed line uses NRI in the Week 36 Efficacy Evaluable population (overall treatment week 52); dotted line uses mLOCF in the mITT population. Dotted line is not visible where it overlies the solid line.
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; mLOCF = modified last-observation-carried-forward; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the mITT population; NRI = nonresponder imputation.
Source: JAHN CSR Figure 44.

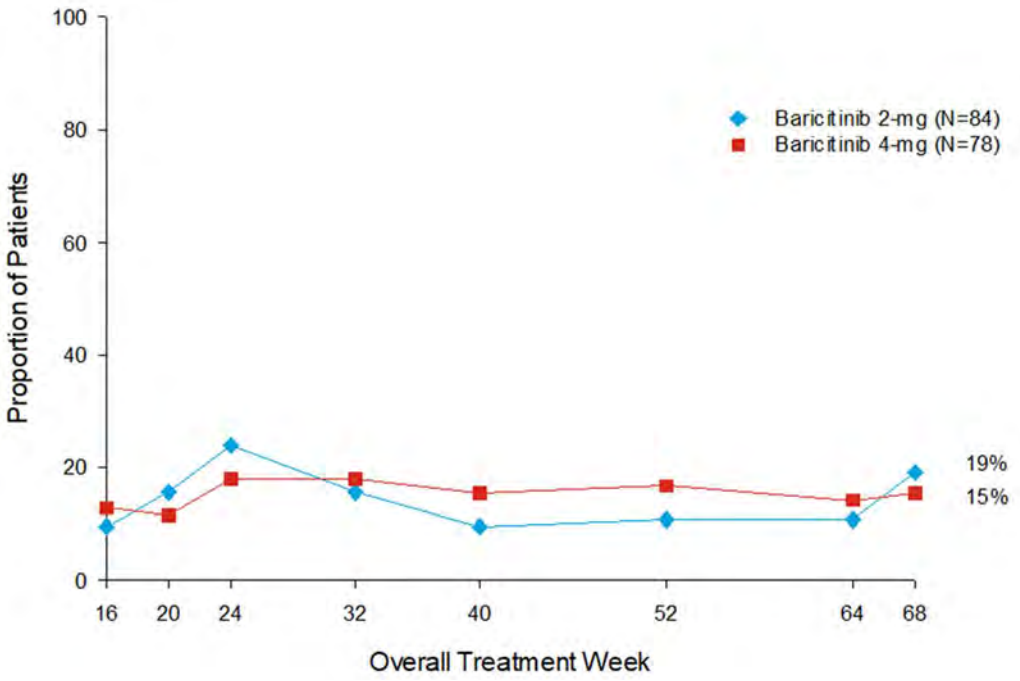
図 2.7.3.2-11 IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体］（JAHN 試験）

＜52 週時＞



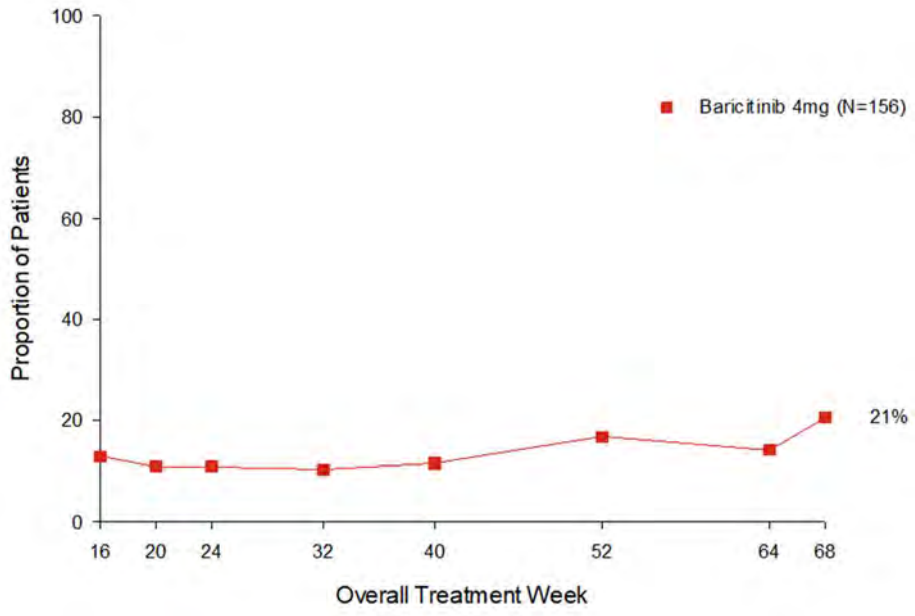
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population

図 2.7.3.2-12　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（responder/partial responder）、全体］［JAHN 試験（JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例）］



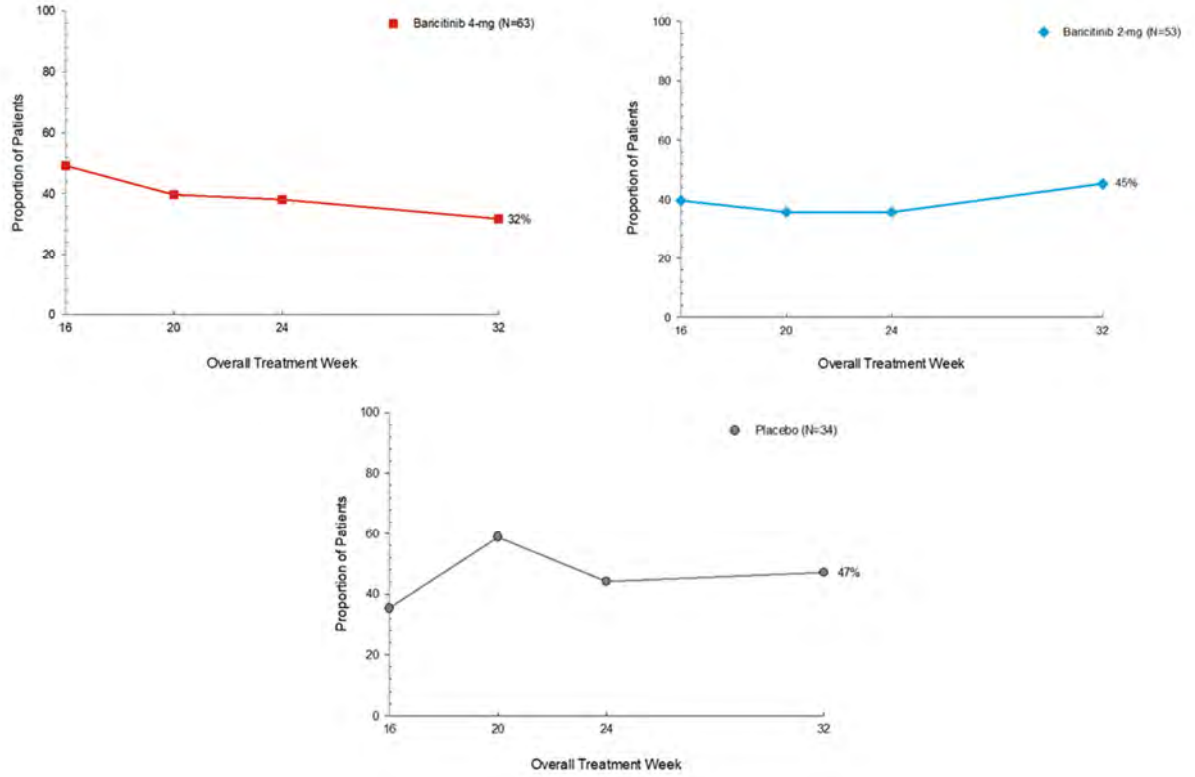
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population

図 2.7.3.2-13　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体］［JAHN 試験（JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例）］



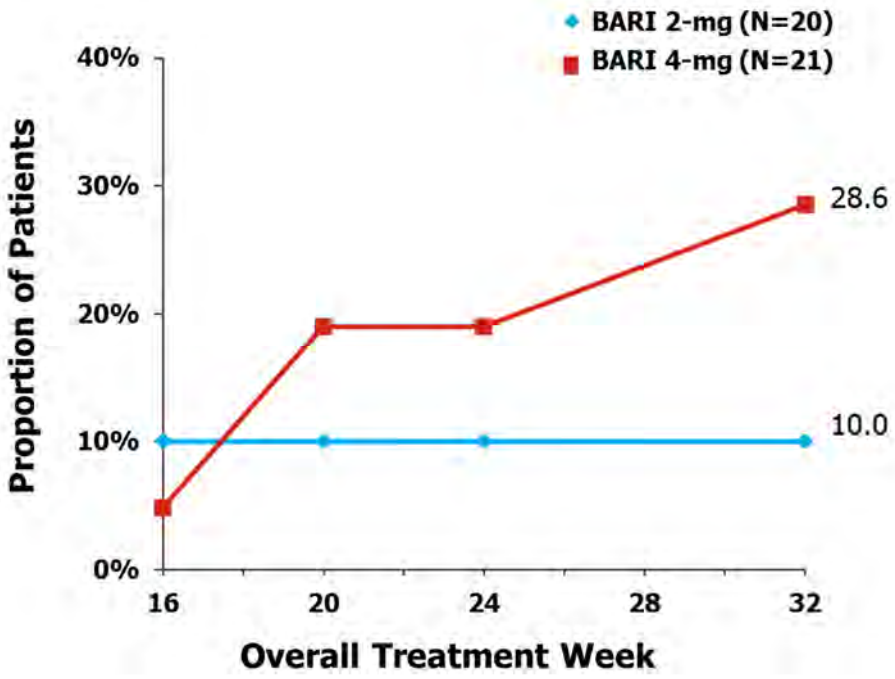
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population.

図 2.7.3.2-14　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体］［JAHN 試験（JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例）］



Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population

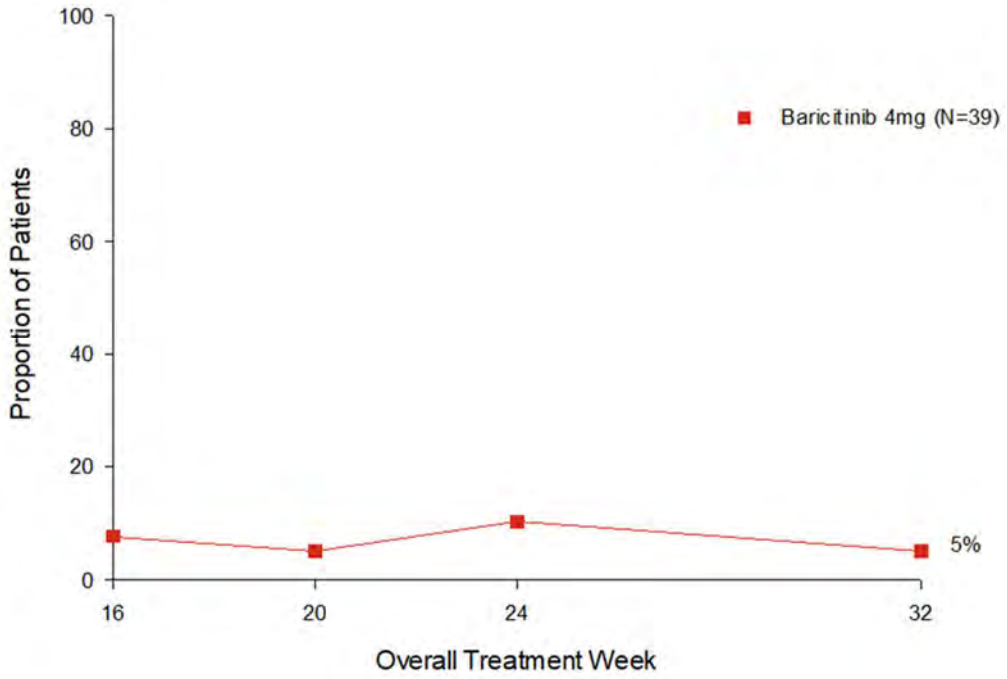
図 2.7.3.2-15　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移
［mITT（responder/partial responder）、全体］［JAHN 試験（JAIY 試験からの移行例）］



Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population

図 2.7.3.2-16　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体］［JAHN 試験（JAIY 試験からの移行例）］



Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the mITT population

図 2.7.3.2-17　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体］［JAHN 試験（JAIY 試験からの移行例）］

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、投与期間を 16 週間とした第 III 相試験である JAHL 試験、JAHM 試験（いずれも単剤試験）及び JAIY 試験（TCS 併用試験）のデータを用いて、試験対象集団及び有効性評価項目の結果を比較した。なお、併合データは日本人集団と全体集団の比較を含む、部分集団解析でのみ用いた。

第 2.7.3.3.3 項では、JAHL/M 試験併合データを対象とした有効性の部分集団解析結果を示す。データの併合により、より大規模な集団での結果が得られる。また、TCS 併用試験である JAIY 試験の ITT population を対象とした部分集団解析結果も第 2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳は、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験間で同様であった（表 2.7.3.3-1）。全体で、90%超の被験者が各試験を完了し、各試験を完了した被験者の割合は 90.8%～96.4%の範囲であった。各試験を完了した被験者のうち、83%～92%が JAHN 試験（長期継続投与試験）に移行した。

各試験で、試験を中止した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 群で最も低かった。最も多かった試験中止理由は、JAHM 試験で効果不十分、JAHL 試験及び JAIY 試験で被験者の希望であった（表 2.7.3.3-1）。各試験の被験者の希望による中止について調査したところ、有害事象及び効果不十分による中止はなく、居住地変更、並びに仕事及び個人的な理由による中止が最も多かった。被験者の希望による中止理由の詳細を各試験の CSR（第 5.3 項）に示す。

上記 3 試験のいずれでも、バリシチニブを投与された被験者で、有害事象により試験を中止した被験者はごく少数であった。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（ITT、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

	Study JAHL					Study JAHM					Study JAIY			
	PBO N=249	BARI 1-mg N=127	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=125	Total N=624	PBO N=244	BARI 1-mg N=125	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=123	Total N=615	PBO+TCS N=109	BARI 2-mg+TCS N=109	BARI 4-mg+TCS N=111	Total N=329
Completed, n (%)	226 (90.8)	116 (91.3)	113 (91.9)	120 (96.0)	575 (92.1)	225 (92.2)	115 (92.0)	113 (91.9)	117 (95.1)	570 (92.7)	101 [a] (92.7)	100 (91.7)	107 (96.4)	309 (93.9)
Entered LTE Study JAHN	213 (85.5)	106 (83.5)	108 (87.8)	115 (92.0)	542 (86.9)	214 (87.7)	107 (85.6)	109 (88.6)	111 (90.2)	541 (88.0)	96 (88.1)	94 (86.2)	102 (91.9)	292 (88.8)
Discontinued, n (%)	23 (9.2)	11 (8.7)	10 (8.1)	5 (4.0)	49 (7.9)	19 (7.8)	10 (8.0)	10 (8.1)	6 (4.9)	45 (7.3)	7 (6.4)	9 (8.3)	4 (3.6)	20 (6.1)
Reasons for discontinuation, n (%)														
Adverse event	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (1.3)	0	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.2)
Lack of efficacy	10 (4.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.4)	18 (2.9)	10 (4.1)	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.4)	22 (3.6)	2 (1.8)	3 (2.8)	0	5 (1.5)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0
Withdrawal by patient	10 (4.0)	5 (3.9)	7 (5.7)	2 (1.6)	24 (3.8)	8 (3.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	12 (2.0)	3 (2.8)	5 (4.6)	1 (0.9)	9 (2.7)
Other	2 (0.8)	2 (1.6)	0	0	4 (0.6)	0	2 (1.6)	0	0	2 (0.3)	2 (1.8)	0	0	2 (0.6)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; LTE = long-term extension; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid.

a At the time of the interim lock for Study JAIY, 1 patient had completed the Week 16 visit, but was still ongoing in the study. This patient completed the post treatment follow-up visit (Visit 801) at the time of final database lock.

Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

2.7.3.3.1.2　有効性解析対象集団

JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験では、ITT population の 95%～100%の被験者が PPS に含まれた。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験で同様であり、各試験の投与群間でも概ね均衡していた（表 2.7.3.3-2）。

各試験の年齢の平均値は 32.6～36.5 歳であった。65 歳以上の被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験のバリシチニブ 1 mg 群、並びに JAIY 試験のバリシチニブ 4 mg 群を除き、3%～4%であった。JAHL 試験及び JAHM 試験では、男性及び白人が多く、地域別では欧州での組入れが多かった。JAHL 試験及び JAHM 試験と比較した JAIY 試験の結果は以下のとおりであった。

- 白人の割合が低く（46%）、欧州での組入れが少なかった（35%）。
- アジア人の割合が高く（51%）、欧州及び日本以外の地域での組入れが多かった（46%）。

表 2.7.3.3-2　ベースラインの人口統計学的特性（ITT、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

	Study JAHL					Study JAHM					Study JAIY			
	PBO N=249	BARI 1-mg N=127	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=125	Total N=624	PBO N=244	BARI 1-mg N=125	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=123	Total N=615	PBO+ TCS N=109	BARI 2-mg+TCS N=109	BARI 4-mg+TCS N=111	Total N=329
Age (years), mean (SD)	35.4 (12.6)	36.1 (12.4)	34.7 (13.7)	36.5 (12.9)	35.6 (12.8)	35.4 (13.0)	32.6 (10.0)	35.8 (13.2)	34.4 (14.1)	34.7 (12.8)	33.7 (13.2)	33.8 (12.8)	33.9 (11.4)	33.8 (12.4)
Age group, n (%)														
<65 years	242 (97.2)	127 (100.0)	118 (95.9)	121 (96.8)	608 (97.4)	235 (96.3)	124 (100.0)	118 (95.9)	119 (96.7)	596 (97.1)	105 (97.2)	105 (96.3)	111 (100.0)	321 (97.9)
≥65 years	7 (2.8)	0	5 (4.1)	4 (3.2)	16 (2.6)	9 (3.7)	0	5 (4.1)	4 (3.3)	18 (2.9)	3 (2.8)	4 (3.7)	0	7 (2.1)
Female, %	40.6	38.6	33.3	33.6	37.3	36.9	36.0	47.2	33.3	38.0	34.9	35.8	32.4	34.3
Race														
Caucasian, %	59.5	58.3	61.0	56.5	58.9	69.3	68.0	69.1	66.7	68.5	42.2	45.9	48.6	45.6
Asian, %	29.6	31.5	28.5	33.1	30.4	29.5	28.8	30.1	30.9	29.8	52.3	52.3	48.6	51.1
Japanese, %	18.1	18.1	17.1	17.6	17.8	18.4	17.6	17.9	18.7	18.2	19.3	18.3	19.8	19.1
Other, %	10.9	10.2	10.6	10.5	10.6	1.2	3.2	0.8	2.4	1.8	5.5	1.8	2.7	3.3
Weight (kg), mean (SD)	72.9 (15.6)	73.8 (17.2)	74.6 (17.7)	73.6 (17.2)	73.6 (16.7)	72.2 (15.5)	75.1 (16.6)	72.1 (14.7)	73.4 (14.9)	73.0 (15.5)	73.0 (15.8)	72.4 (15.5)	73.3 (17.8)	72.9 (16.4)
Body mass index, mean (SD)	25.1 (4.5)	24.9 (4.6)	25.3 (5.1)	25.4 (4.3)	25.2 (4.6)	24.8 (4.3)	25.7 (5.2)	25.3 (5.0)	24.8 (4.2)	25.1 (4.6)	25.6 (4.6)	25.2 (4.7)	25.1 (5.1)	25.3 (4.8)
Geographic region														
Europe, %	54.2	52.8	54.5	54.4	54.0	45.5	45.6	45.5	45.5	45.5	34.9	34.9	35.1	35.0
Japan, %	18.1	18.1	17.1	17.6	17.8	18.4	17.6	17.9	18.7	18.2	19.3	18.3	19.8	19.1
Rest of world, %	27.7	29.1	28.5	28.0	28.2	36.1	36.8	36.6	35.8	36.3	45.9	46.8	45.0	45.9

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N=number of patients in the analysis population; n=number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

2.7.3.3.1.4　ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 3 試験でほぼ同様であり、各試験の投与群間でも概ね均衡していた（表 2.7.3.3-3）。3 試験いずれでも AD の罹患期間は極めて長く、診断からの期間は 22～27 年であった。以下のとおり、3 試験のベースラインの疾患特性の平均値はいずれも中等症から重症の AD 患者集団を代表するものであった。各試験の層別因子であるベースラインの IGA スコアでは、50%～58%の被験者が中等症、残りの被験者が重症であった。ベースラインの AD に関連するその他の評価項目は以下のとおりで、重症の被験者がやや多かった。

- 平均 EASI スコアが 29～35
- BSA に占める AD 病変の平均割合が 47%～55%
- 平均 SCORAD スコアが 66～69

また、ベースラインの DLQI スコアの平均値は 13～15 であり、AD 症状が被験者の生活に大きく影響していることを示すものであった（Hongbo et al. 2005）。

JAHM 試験では、JAHL 試験及び JAIY 試験と比較してベースラインの疾患重症度が高い被験者が多く、ベースラインの IGA スコアが 4 の被験者の割合、ベースラインの平均 EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の平均割合が高かった。ベースラインの平均 ADSS Item 2 スコアは、JAHM 試験及び JAIY 試験と比較して JAHL 試験で高かった。ベースラインの平均 Skin Pain NRS スコアは、JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して JAIY 試験で高かった。

表 2.7.3.3-3　ベースラインの疾患特性（ITT、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

	Study JAHL					Study JAHM					Study JAIY			
	PBO N=249	BARI 1-mg N=127	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=125	Total N=624	PBO N=244	BARI 1-mg N=125	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=123	Total N=615	PBO+ TCS N=109	BARI 2-mg+TCS N=109	BARI 4-mg+TCS N=111	Total N=329
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	25.9 (15.5)	26.7 (14.9)	25.2 (14.6)	24.7 (14.9)	25.7 (15.1)	25.4 (13.9)	23.7 (12.7)	23.9 (13.8)	22.7 (14.8)	24.2 (13.9)	22.0 (12.2)	24.6 (14.8)	25.5 (13.2)	24.0 (13.5)
IGA of 4, %	42.2	41.7	42.3	40.8	41.8	49.6	50.8	50.4	51.2	50.3	44.4	45.9	45.0	45.1
EASI, mean (SD)	31.5 (13.0)	29.1 (11.8)	30.8 (11.7)	31.6 (12.7)	30.9 (12.4)	33.1 (12.8)	33.1 (12.7)	34.7 (16.0)	33.4 (12.7)	33.5 (13.4)	28.5 (12.3)	29.3 (11.9)	30.9 (12.6)	29.6 (12.3)
SCORAD, mean (SD)	67.6 (14.0)	65.9 (14.4)	67.9 (13.0)	67.9 (12.9)	67.4 (13.6)	68.2 (12.7)	67.2 (12.9)	69.2 (13.3)	68.0 (13.6)	68.2 (13.0)	66.6 (13.8)	66.8 (14.1)	68.3 (13.2)	67.2 (13.7)
BSA affected, mean (SD)	52.8 (23.1)	47.3 (21.2)	49.9 (22.1)	52.2 (21.8)	51.0 (22.3)	52.2 (21.7)	54.7 (21.9)	54.7 (26.1)	53.7 (21.5)	53.5 (22.6)	48.1 (24.4)	50.6 (21.6)	52.1 (23.3)	50.3 (23.1)
POEM, mean (SD)	21.0 (5.6)	20.1 (5.6)	20.7 (5.6)	20.8 (5.6)	20.7 (5.6)	20.5 (6.3)	19.9 (6.5)	20.6 (6.0)	20.4 (6.3)	20.4 (6.3)	20.9 (6.74)	21.0 (6.32)	21.4 (6.03)	21.1 (6.35)
ADSS Item 2, mean (SD)	3.4 (5.2)	2.5 (3.4)	2.3 (4.1)	3.3 (5.2)	3.0 (4.7)	1.8 (2.1)	1.6 (1.8)	2.1 (2.9)	1.9 (2.5)	1.8 (2.3)	1.8 (2.0)	1.9 (2.3)	1.8 (2.3)	1.8 (2.2)
DLQI, mean (SD)	14.3 (7.4)	12.8 (6.8)	13.1 (7.7)	13.6 (7.1)	13.6 (7.3)	14.6 (8.1)	14.7 (8.1)	14.4 (7.7)	13.8 (8.4)	14.4 (8.1)	15.0 (7.9)	15.0 (7.7)	14.7 (7.9)	14.9 (7.8)
Itch NRS, mean (SD)	6.7 (2.0)	6.1 (2.1)	6.4 (2.2)	6.5 (2.0)	6.5 (2.1)	6.8 (2.2)	6.4 (2.2)	6.6 (2.2)	6.6 (2.2)	6.6 (2.2)	7.4 (1.7)	7.0 (2.1)	7.0 (2.0)	7.1 (2.0)
Skin pain, mean (SD)	6.1 (2.5)	5.5 (2.4)	5.7 (2.6)	5.7 (2.4)	5.8 (2.5)	6.2 (2.5)	5.7 (2.7)	6.2 (2.5)	6.0 (2.6)	6.1 (2.5)	6.8 (2.3)	6.3 (2.6)	6.0 (2.5)	6.4 (2.5)
PGI-S-AD, mean (SD)	3.9 (0.8)	3.7 (0.8)	3.8 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.9)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	4.2 (0.8)	3.9 (0.8)	4.0 (0.8)	4.0 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	6.1 (4.1)	6.2 (4.1)	6.1 (4.3)	5.7 (4.1)	6.1 (4.1)	6.1 (4.2)	6.6 (4.2)	6.1 (4.3)	6.1 (4.6)	6.2 (4.3)	6.8 (4.3)	6.4 (4.0)	6.7 (4.4)	6.6 (4.2)
HADS depression, mean (SD)	4.9 (4.0)	4.9 (4.0)	4.7 (4.2)	4.5 (3.7)	4.8 (4.0)	5.2 (4.2)	5.4 (4.4)	5.1 (4.6)	4.8 (4.2)	5.1 (4.3)	5.8 (4.3)	5.3 (3.7)	5.5 (4.1)	5.5 (4.0)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area affected by AD; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; PGI-S-AD = Patient Global Impression of Severity–Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

2.7.3.3.1.5 アトピー性皮膚炎の治療歴

第 III 相試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）では、スクリーニング前 6 ヵ月以内に AD に対して外用剤で効果が得られなかった患者を組み入れた（第 2.7.3.1.2.1.1 項）。また、過去 6 ヵ月以内に AD に対して全身治療の記録がある患者も外用剤で効果不十分と考えられることから、組入れ対象とした。

AD に対する治療歴を表 2.7.3.3-4 に示す。すべての被験者に TCS 使用歴又は全身治療歴があり、その内訳は以下のとおりであった。

- TCS の使用歴：89%～94%の被験者
- TCNI の使用歴：50%～63%の被験者
- ステロイド、免疫抑制剤及び生物製剤を含む全身治療歴：52%～71%の被験者

「スクリーニング前の全身治療で効果不十分」の選択基準に合致した被験者では、TCS による効果不十分の記録を不要としたが、大部分の被験者に TCS 使用歴があった。

AD に対して全身治療歴がある被験者の割合は、JAHL 試験（53.7%）と比較して JAHM 試験及び JAIY 試験で高かった（それぞれ 65.9%及び 64.4%）。これは、前述のベースラインの疾患特性とも一致しており、JAHM 試験では IGA スコア 3 の被験者よりも、IGA スコア 4 の被験者が多く組み入れられたことも影響していると考えられた（第 2.7.3.3.1.4 項）。

各試験で最も多く使用された全身性の前治療薬はステロイド（32%～54%）及びシクロスポリン（22%～48%）であった。シクロスポリンの使用歴がある被験者の割合は、JAHM 試験及び JAIY 試験と比較して JAHL 試験で低かった。3 試験で 0%～9%の被験者にデュピルマブの使用歴があった。

全身治療歴又は TCNI 使用歴の有無がバリシチニブの有効性に及ぼす影響を評価するため、部分集団解析を行った。治療歴に基づく部分集団を対象とした解析結果を第 2.7.3.3.3 項に示す。

表 2.7.3.3-4　AD に対する治療歴（ITT、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

	Study JAHL					Study JAHM					Study JAIY			
	PBO N=249	BARI 1-mg N=127	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=125	Total N=624	PBO N=244	BARI 1-mg N=125	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=123	Total N=615	PBO+ TCS N=109	BARI 2-mg+TCS N=109	BARI 4-mg+TCS N=111	Total N=329
Topical therapy[a], n (%)	233 (93.6)	120 (94.5)	119 (96.7)	122 (97.6)	594 (95.2)	232 (95.1)	117 (93.6)	115 (93.5)	116 (94.3)	580 (94.3)	107 (98.2)	106 (97.2)	108 (97.3)	321 (97.6)
TCS, n (%)	226 (90.8)	115 (90.6)	113 (91.9)	117 (93.6)	571 (91.5)	221 (90.6)	111 (88.8)	111 (90.2)	114 (92.7)	557 (90.6)	101 (92.7)	100 (91.7)	103 (92.8)	304 (92.4)
TCNI, n (%)	134 (53.8)	72 (56.7)	68 (55.3)	69 (55.2)	343 (55.0)	144 (59.0)	73 (58.4)	61 (49.6)	77 (62.6)	355 (57.7)	63 (57.8)	60 (55.0)	64 (57.7)	187 (56.8)
TCNI inadequate response, n/N2 (%)	53/134 (39.6)	38/72 (52.8)	41/68 (60.3)	23/68 (33.8)	155/342 (45.3)	66/142 (46.5)	35/73 (47.9)	27/61 (44.3)	32/77 (41.6)	160/353 (45.3)	21/63 (33.3)	16/60 (26.7)	28/64 (43.8)	65/187 (34.8)
TCNI intolerance[b], n/N2 (%)	10/134 (7.5)	5/72 (6.9)	6/68 (8.8)	7/68 (10.3)	28/342 (8.2)	7/142 (4.9)	5/73 (6.8)	8/61 (13.1)	2/77 (2.6)	22/35 (6.2)	3/63 (4.8)	4/60 (6.7)	4/64 (6.3)	11/187 (5.9)
TCNI Ci[c], n/N2 (%)	2/114 (1.8)	1/55 (1.8)	0	1/56 (1.8)	4/280 (1.4)	1/100 (1.0)	0	0	0	1/260 (0.4)	3/42 (7.1)	1/47 (2.1)	0	4/134 (3.0)
TCNI Inadvisable, n/N2 (%)	96/248 (38.7)	58/127 (45.7)	58/123 (47.2)	52/125 (41.6)	264/623 (42.4)	107/244 (43.9)	51/125 (40.8)	48/123 (39.0)	52/123 (42.3)	258/615 (42.0)	42/105 (40.0)	36/107 (33.6)	53/109 (48.6)	131/321 (40.8)
Systemic therapy, n (%)	134 (53.8)	69 (54.3)	67 (54.5)	65 (52.0)	335 (53.7)	168 (68.9)	77 (61.6)	87 (70.7)	73 (59.3)	405 (65.9)	75 (68.8)	69 (63.3)	68 (61.3)	212 (64.4)
Corticosteroid, n (%)	98 (39.4)	51 (40.2)	39 (31.7)	47 (37.6)	235 (37.7)	122 (50.0)	47 (37.6)	60 (48.8)	49 (39.8)	278 (45.2)	59 (54.1)	50 (45.9)	47 (42.3)	156 (47.4)
Immunosuppressant, n (%)	66 (26.5)	32 (25.2)	38 (30.9)	34 (27.2)	170 (27.2)	112 (45.9)	49 (39.2)	64 (52.0)	50 (40.7)	275 (44.7)	43 (39.4)	40 (36.7)	37 (33.3)	120 (36.5)
Ciclosporin, n (%)	54 (21.7)	30 (23.6)	31 (25.2)	30 (24.0)	145 (23.2)	99 (40.6)	40 (32.0)	59 (48.0)	46 (37.4)	244 (39.7)	39 (35.8)	35 (32.1)	33 (29.7)	107 (32.5)
Ciclosporin inadequate response[b], n/N2 (%)	31/54 (57.4)	17/30 (56.7)	19/31 (61.3)	17/30 (56.7)	84/145 (57.9)	55/99 (55.6)	22/40 (55.0)	30/59 (50.8)	23/46 (50.0)	130/244 (53.3)	15/39 (38.5)	18/35 (51.4)	13/33 (39.4)	46/107 (43.0)
Ciclosporin intolerance[b], n/N2 (%)	9/54 (16.7)	7/30 (23.3)	3/31 (9.7)	6/30 (20.0)	25/145 (17.2)	24/99 (24.2)	6/40 (15.0)	5/59 (8.5)	9/46 (19.6)	44/244 (18.0)	8/39 (20.5)	5/35 (14.3)	5/33 (15.2)	18/107 (16.8)
Ciclosporin Ci[c], n/N2 (%)	2/194 (1.0)	2/97 (2.1)	2/92 (2.2)	3/95 (3.2)	9/478 (1.9)	4/145 (2.8)	2/85 (2.4)	0	1/77 (1.3)	7/371 (1.9)	5/64 (7.8)	0	1/75 (1.3)	6/211 (2.8)
Ciclosporin Inadvisable, n (%)	102/248 (41.1)	63/127 (49.6)	58/123 (47.2)	56/125 (44.8)	279/623 (44.8)	134/244 (54.9)	49/125 (39.2)	51/123 (41.5)	51/123 (41.5)	285/615 (46.3)	51/103 (49.5)	53/107 (49.5)	57/108 (52.8)	161/318 (50.6)
Biologic[d], n (%)	13 (5.2)	16 (12.6)	16 (13.0)	7 (5.6)	52 (8.3)	8 (3.3)	5 (4.0)	6 (4.9)	5 (4.1)	24 (3.9)	6 (5.5)	10 (9.2)	7 (6.3)	23 (7.0)
Dupilumab, n (%)	6 (2.4)	11 (8.7)	11 (8.9)	7 (5.6)	35 (5.6)	4 (1.6)	3 (2.4)	5 (4.1)	0	12 (2.0)	5 (4.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	10 (3.0)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; Ci = contraindication; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients in the analysis; TCNI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroid.
a Patients with documented systemic treatment for AD in the past 6 months were also considered inadequate responders to topical treatments and were eligible to enrol in the studies.
b Percentages shown were calculated using the number of patients who had previously used the therapy as the denominator.
c Percentages shown were calculated using the number of patients who had not previously used the therapy as the denominator.
d Prior biologic therapies that were reported included etanercept, lebrikizumab, nemolizumab, omalizumab, reslizumab, tralokinumab, and ustekinumab.
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

2.7.3.3.1.6 第 III 相試験中のレスキュー治療

許容できない AD 症状又は AD 症状の悪化が認められた場合、JAHL 試験及び JAHM 試験では時期を問わず、JAIY 試験では治験薬の投与開始 2 週後以降からレスキュー治療を可能とした。各試験で用いたレスキュー治療の内容とその実施の基準を第 2.7.3.1.2.4 項に示す。

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

以下は、各試験全体で 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合である。

- JAHL 試験: 56%
- JAHM 試験: 69%

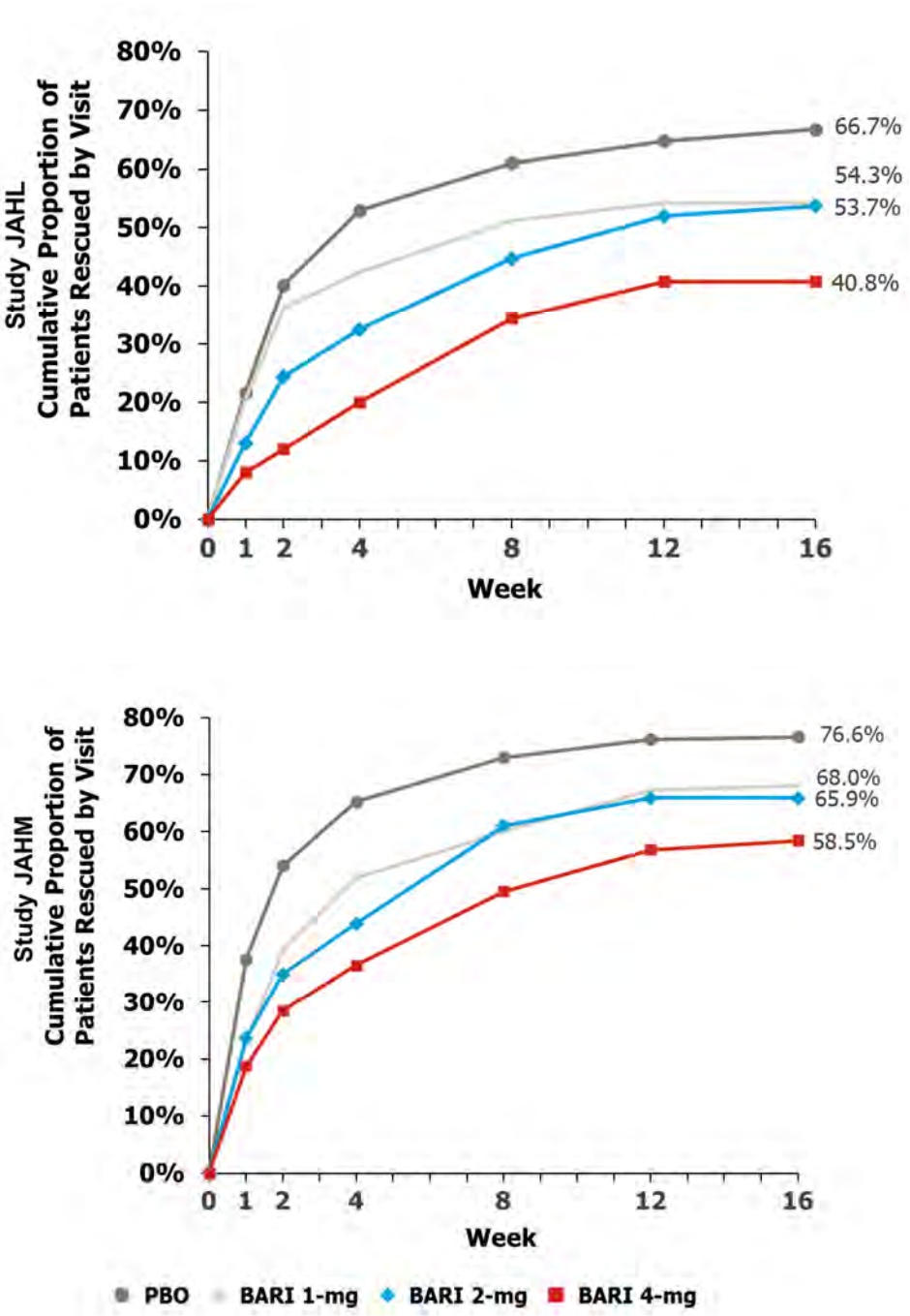
いずれの試験でも、16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合はプラセボ群で最も高く、バリシチニブ 4 mg 群で一貫して最も低かった（表 2.7.3.3-5）。プラセボ群ではバリシチニブ 4 mg 群と比較して早期にレスキュー治療を受けた被験者の割合が高く、プラセボ群では約 40%～55%、バリシチニブ 4 mg 群では 12%～28%が 2 週時までにレスキュー治療を要した（図 2.7.3.3-1）。また、レスキュー治療を受けた被験者の半数以上が、投与開始後 4～8 週以内にレスキュー治療を要した。

いずれの試験でもレスキュー治療を受けたほぼすべての被験者で TCS が使用され、全身性治療薬が使用された被験者の割合は 1%～2%であった。全身性治療薬によるレスキュー治療を受けた被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 群で最も低かった（表 2.7.3.3-5）。レスキュー治療として最も多く使用された全身性治療薬は経口ステロイドであり、シクロスポリンが使用された被験者の割合は 1%未満であった。いずれの試験でも、他の全身性治療薬は使用されなかった。

表 2.7.3.3-5　16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合（ITT、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

Rescue Therapy, n (%)	Study JAHL					Study JAHM				
	PBO N=249	BARI 1-mg N=127	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=125	Total N=624	PBO N=244	BARI 1-mg N=125	BARI 2-mg N=123	BARI 4-mg N=123	Total N=615
Any rescue	166 (66.7)	69 (54.3)	66 (53.7)	51 (40.8)	352 (56.4)	187 (76.6)	85 (68.0)	81 (65.9)	72 (58.5)	425 (69.1)
Topical medications	162 (65.1)	67 (52.8)	65 (52.8)	51 (40.8)	345 (55.3)	186 (76.2)	85 (68.0)	81 (65.9)	72 (58.5)	424 (68.9)
TCS	162 (65.1)	67 (52.8)	65 (52.8)	51 (40.8)	345 (55.3)	186 (76.2)	85 (68.0)	81 (65.9)	72 (58.5)	424 (68.9)
TCNI	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	6 (1.0)	9 (3.7)	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	15 (2.4)
Systemic medications	6 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	12 (1.49)	5 (2.0)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	11 (1.8)
Corticosteroids	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (1.1)	5 (2.0)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	10 (1.6)
Ciclosporin	4 (1.6)	0	1 (0.8)	0	5 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCNI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroids.
Note: Rescue using TCS did not require study drug discontinuation. Rescue using systemic medications did require study drug discontinuation.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-1　レスキュー治療を受けた被験者の割合の経時推移（ITT、全体）
（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

JAIY 試験では、効力が低度及び中等度の TCS を併用した。その結果、単剤試験と比較してレスキュー治療を受けた被験者の割合は極めて低かった（表 2.7.3.3-6）。JAHL 試験及び JAHM 試験と同様に、JAIY 試験でもプラセボ群でレスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かった。

表 2.7.3.3-6 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合（ITT、全体）（JAIY 試験）

Rescue Therapy, n (%)	Study JAIY			
	PBO+TCS N=109	BARI 2-mg+TCS N=109	BARI 4-mg+TCS N=111	Total N=329
Any rescue	10 (9.2)	5 (4.6)	6 (5.4)	21 (6.4)
TCS	10 (9.2)	4 (3.7)	4 (3.6)	18 (5.5)
Systemic medications	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (1.2)
Corticosteroids	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (0.9)
Ciclosporin	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
Note: Rescue using TCS did not require study drug discontinuation. Rescue using systemic medications did require study drug discontinuation.
Source: JAIY: [redacted]

2.7.3.3.2 全試験の結果の比較検討

本項では、JAHL 試験、JAHM 試験（いずれも単剤試験）及び JAIY 試験（TCS 併用試験）の事前に規定した主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の有効性評価項目の解析結果を比較した（表 2.7.3.3-7）。これ以外に本項で記述する評価項目の結果は事後解析によるものである。また主要評価項目及び主な副次評価項目でのみ、グラフィカルアプローチを用いて、多重性を調整した検定を行った。なお、本項では、特に記載がない限り、Primary Censoring Rule を用いた解析結果を示す。

表 2.7.3.3-7　事前に規定した有効性評価項目の概要（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

主要評価項目及び主な副次評価項目	その他の有効性評価項目
JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験	
・ 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 ・ 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 ・ 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合 ・ 16 週時の EASI スコアのベースラインからの平均変化率 ・ 1、2、4 及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合 ・ 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合 ・ 1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量	・ 4 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合 ・ 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合 ・ 1 及び 16 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化率 ・ 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 1 及び 16 週時の ADSS Item 1 スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 1 及び 16 週時の ADSS Item 3 スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の BSA に占める皮膚病変の割合のベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の POEM 総スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の PGI-S-AD 各スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の HADS スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の WPAI-AD 各スコアのベースラインからの平均変化量 ・ 16 週時の EQ-5D-5L 各スコアのベースラインからの平均変化量
JAIY 試験のみ	
・ 2 日目に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（JAIY 試験のみ）	・ 2 日目及び 4 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化率 ・ 16 週時に Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合 ・ DLQI スコアが 4 ポイント以上改善した被験者の割合 ・ DLQI (0,1)の被験者の割合 ・ POEM スコアが 4 ポイント以上改善した被験者の割合 ・ HADS 不安スコアが 8 ポイント未満の被験者の割合 ・ HADS 抑うつスコアが 8 ポイント未満の被験者の割合 ・ HADS 不安スコアのベースラインからの平均変化量 ・ HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量

略号：AD = アトピー性皮膚炎、ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、BSA = 体表面積、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EASI-50/75/90 = EASI スコアでベースラインからの 50%/75%/90%以上の改善、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、PGI-S-AD =患者によるアトピー性皮膚炎の重症度に関する包括印象度、POEM = Patient-Oriented Eczema Measure、SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis、SCORAD-75 = SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment–Atopic Dermatitis.

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1 IGA

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-8）。

また、いずれの試験のバリシチニブ 2 mg 群でもバリシチニブ 4 mg 群と同様に、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、JAHL 試験のバリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-8　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Response, n (%) (95% CI)	12 (4.8) (2.8, 8.2)	15 (11.8) (7.3, 18.6)	14 (11.4) (6.9, 18.2)	21 (16.8) (11.3, 24.3)	11 (4.5) (2.5, 7.9)	11 (8.8) (5.0, 15.1)	13 (10.6) (6.3, 17.2)	17 (13.8) (8.8, 21.0)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		7.0 (1.3, 14.1)	6.6 (0.9, 13.7)	12.0 (5.5, 19.8)		4.3 (-0.8, 10.9)	6.1 (0.6, 13.0)	9.3 (3.3, 16.8)
p-Value[a] vs placebo		0.014	**0.020**	**<0.001**		0.085	**0.026**	**0.001**
Relative risk vs placebo at Week 4		1.31	3.71	4.32		0.87	2.20	4.19
Relative risk vs placebo at Week 16		2.45	2.36	3.49		1.95	2.34	3.07

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-9）。バリシチニブ 2 mg 群で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-9 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Response, n (%) (95% CI)	16 (14.7) (9.2, 22.5)	26 (23.9) (16.8, 32.7)	34 (30.6) (22.8, 39.7)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		9.2 (-1.4, 19.5)	16.0 (4.9, 26.6)
p-Value[a] vs placebo		0.082	**0.004**
Relative risk vs placebo at Week 4		3.16	3.60
Relative risk vs placebo at Week 16		1.63	2.09

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAIY: [redacted]

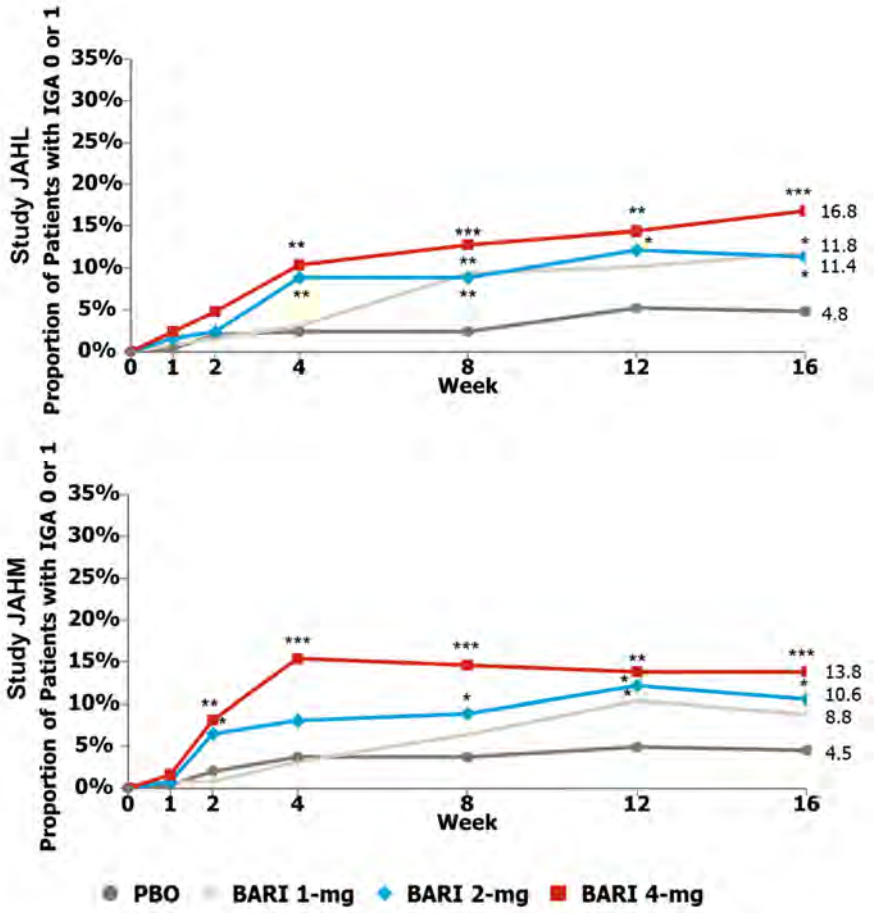
IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善達成までの時間及び経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

IGA(0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合では、JAHM 試験で 2 週時、JAHL 試験で 4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、以降の投与期間中もこの改善は維持された（図 2.7.3.3-2）。JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群で IGA(0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は 4 週時までに最大に達した。JAHL 試験では、バリシチニブ 4 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降も徐々に増加した。

また、バリシチニブ 2 mg 群でも、JAHL 試験で 4 週時、JAHM 試験で 2 週時の早期にプラセボ群に対する有意な改善が認められ、JAHM 試験の 4 週時を除いて、以降の投与期間中もこの改善が維持された。いずれの試験でも、バリシチニブ 2 mg 群で IGA(0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、投与開始後 4 週間で最も大きく増加した。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善がみられた評価時点は、JAHL 試験で 8 及び 16 週時、JAHM 試験で 12 週時であった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

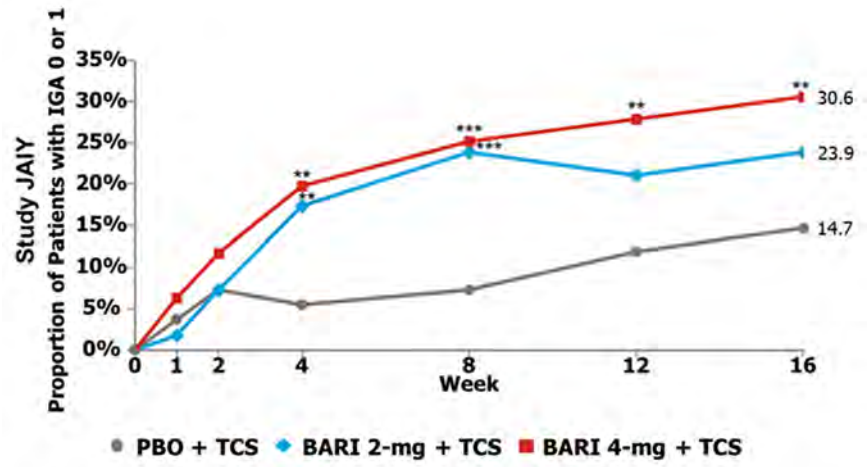
図 2.7.3.3-2　IGA（0,1）、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合では、4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、以降の投与期間中もこの改善が維持された（図 2.7.3.3-3）。バリシチニブ 4 mg 群で IGA(0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降も徐々に増加した。

バリシチニブ 2 mg 群では、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、4 週時からプラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的有意差が認められた評価時点は 4 及び 8 週時のみであった。バリシチニブ 2 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は 8～16 週時にわずかに減少したが、プラセボ群では線形に増加した。バリシチニブ 2 mg 群で IGA(0,1)、かつ、ベースラインか

ら 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群と同様に投与開始後 4 週間で最も大きく増加した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-3　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ［IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善］

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で 4 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群の約 4 倍であり、相対リスクは約 4 であった。これは、バリシチニブ 4 mg 群では、4 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成する可能性がプラセボ群の約 4 倍高くなると解釈できる。16 週時の結果も同様であり、バリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合はプラセボ群の 3～3.5 倍であった（表 2.7.3.3-8）。

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。

16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.48（95%CI：0.79～2.77）
- JAHM 試験：1.31（95% CI：0.66～2.57）

バリシチニブ 1 mg 群で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、JAHL 試験ではバリシチニブ 2 mg 群と同程度であったが、JAHM 試験ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かった。

全般的に、JAHL 試験の各投与群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は JAHM 試験と比較してわずかに高かった。これは、JAHM 試験では JAHL 試験と比較して重症の AD を有する被験者が多く組み入れられたことに関連する可能性がある。ベースラインの IGA スコアが 4 の被験者の割合、並びにベースラインの平均 EASI スコア及び BSA に占める AD 病変の平均割合はいずれも JAHL 試験と比較して JAHM 試験で高かった（表 2.7.3.3-3）。しかし、これら単剤試験のいずれでもバリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合はプラセボ群の 3 倍を超えていた。一方、バリシチニブ 2 mg 群ではいずれもプラセボ群の約 2.4 倍であった（表 2.7.3.3-8）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の 3.6 倍、16 週時でプラセボ群の約 2 倍であった（表 2.7.3.3-9）。バリシチニブ 4 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は、1.28（95% CI：0.83～1.99）であった（表 2.7.3.6-2）。

各評価時点で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験の各投与群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群との差も JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して大きかった。

2.7.3.3.2.1.2 EASI

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-10）。

また、いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、いずれの試験でも、バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-10　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Response, n (%) (95% CI)	22 (8.8) (5.9, 13.0)	22 (17.3) (11.7, 24.8)	23 (18.7) (12.8, 26.5)	31 (24.8) (18.1, 33.0)	15 (6.1) (3.8, 9.9)	16 (12.8) (8.0, 19.8)	22 (17.9) (12.1, 25.6)	26 (21.1) (14.9, 29.2)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		8.5 (1.5, 16.6)	9.9 (2.6, 18.2)	16.0 (8.0, 24.7)		6.7 (0.6, 14.0)	11.7 (4.9, 19.8)	15.0 (7.7, 23.4)
p-Value[a] vs placebo		0.032	**0.006**	**<0.001**		0.024	**<0.001**	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 4		3.27	5.40	9.63		2.60	5.51	6.83
Relative risk vs placebo at Week 16		1.96	2.12	2.81		2.08	2.91	3.44

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-11）。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-11　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Response, n (%) (95% CI)	25 (22.9) (16.0, 31.7)	47 (43.1) (34.2, 52.5)	53 (47.7) (38.7, 57.0)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		20.2 (7.7, 31.8)	24.8 (12.2, 36.3)
p-Value[a] vs placebo		0.002	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 4		2.23	3.25
Relative risk vs placebo at Week 16		1.88	2.08

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAIY: [redacted]

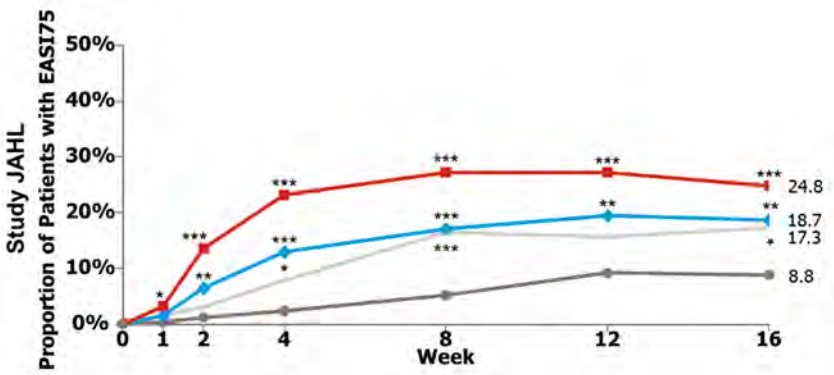
EASI-75 達成までの時間及び経時推移

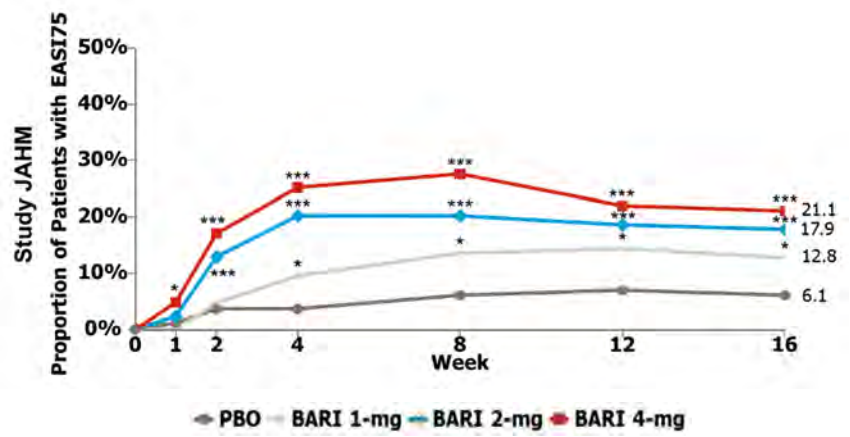
JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

EASI-75 を達成した被験者の割合では、いずれの試験でも 1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は 4 週時までにほぼ最大に達した（図 2.7.3.3-4）。

バリシチニブ 2 mg 群でも、2 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、JAHM 試験では 4 週時までに最大に達し、JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では投与期間中、徐々に増加した。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善がみられた評価時点は、JAHL 試験で 4、8 及び 16 週時、JAHM 試験で 4～16 週時であった。





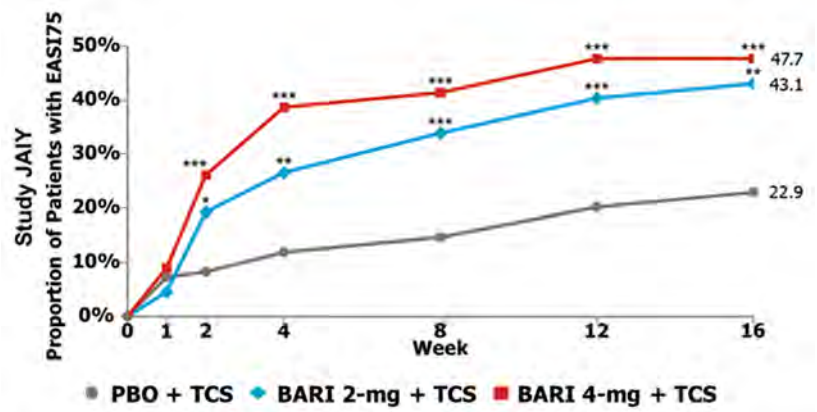
Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-4　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）
（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

EASI-75 を達成した被験者の割合では、2 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は 4 週時までにほぼ最大に達した（図 2.7.3.3-5）。

バリシチニブ 2 mg 群でも、2 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、投与開始後 4 週時までに最も大きく増加し、以降の投与期間中も徐々に増加した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-5　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（EASI-75 を達成した被験者の割合）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の約 6.8～9.6 倍、16 週時でプラセボ群の約 2.8～3.4 倍であった（表 2.7.3.3-10）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.33（95% CI：0.82～2.14）
- JAHM 試験：1.18（95% CI：0.71～1.97）

バリシチニブ 1 mg 群で 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験ともバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かったものの、プラセボ群の約 2 倍であった。

全般的に、JAHL 試験の各投与群で EASI-75 を達成した被験者の割合は JAHM 試験と比較してわずかに高かった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の約 3.3 倍、16 週時でプラセボ群の約 2.1 倍であった（表 2.7.3.3-11）。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は 1.11（95% CI：0.83～1.48）であった（表 2.7.3.6-2）。

各評価時点で EASI-75 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験の各投与群と比較して高かった。また、16 週時のバリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群との差も JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して大きかった。

16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

JAHM 試験では、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-12）。

また、バリシチニブ 1 mg 群ではいずれの試験でも、プラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3.3-12　16 週時の EASI-90 を達成した被験者の割合及び EASI スコアのベースラインからの変化率（ITT、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Proportion of Patients Achieving EASI-90 (NRI)								
Response, n (%) (95% CI)	12 (4.8) (2.8, 8.2)	11 (8.7) (4.9, 14.8)	13 (10.6) (6.3, 17.2)	20 (16.0) (10.6, 23.4)	6 (2.5) (1.1, 5.3)	8 (6.4) (3.3, 12.1)	11 (8.9) (5.1, 15.3)	16 (13.0) (8.2, 20.1)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		3.8 (-1.2, 10.4)	5.7 (0.3, 12.7)	11.2 (4.8, 18.9)		3.9 (-0.3, 9.8)	6.5 (1.7, 13.0)	10.5 (5.0, 17.8)
p-Value[a] vs placebo		0.210	0.029	**<0.001**		0.053	**0.007**	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 16		1.80	2.19	3.32		2.60	3.64	5.29
Percent Change from Baseline in EASI								
Baseline mean	31.51	29.09	30.82	31.56	33.09	33.05	34.68	33.39
LSM percent change from baseline (SE)	-34.82 (3.64)	-48.22 (4.52)	-51.89 (4.29)	-59.36 (3.84)	-28.91 (4.32)	-41.68 (5.33)	-54.80 (4.99)	-54.88 (4.56)
Difference vs. placebo (95% CI)		-13.40 (-24.77, -2.03)	-17.07 (-28.05, -6.10)	-24.54 (-34.84, -14.24)		-12.76 (-26.19, 0.66)	-25.89 (-38.78, -12.99)	-25.97 (-38.29, -13.65)
p-Value vs. placebo[b]		0.021	0.002	**<0.001**		0.062	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-90 = 90% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SE = standard error.

a Odds ratio p-value from logistic regression.

b p-value from MMRM analyses methods.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.

Source: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった。（表 2.7.3.3-13）。バリシチニブ 2 mg 群ではプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3.3-13 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合及び EASI スコアのベースラインからの変化率（ITT、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Proportion of Patients Achieving EASI-90 (NRI)			
Response, n (%) (95% CI)	15 (13.8) (8.5, 21.5)	18 (16.5) (10.7, 24.6)	27 (24.3) (17.3, 33.1)
Difference vs placebo (%) (95% CI)		2.8 (-6.9, 12.4)	10.6 (0.1, 20.8)
p-Value[a] vs placebo		0.574	0.045
Relative risk vs placebo at Week 16		1.20	1.77
Percent Change from Baseline in EASI			
Baseline mean	28.53	29.34	30.94
LSM percent change from baseline (SE)	-45.08 (3.828)	-58.16 (3.689)	-67.21 (3.679)
Difference vs. placebo (95% CI)		-13.08 (-23.42, -2.73)	-22.13 (-32.48, -11.78)
p-Value vs. placebo[b]		0.013	**<0.001**

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-90 = 90% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
b p-value from MMRM analyses methods.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAIY: [redacted]

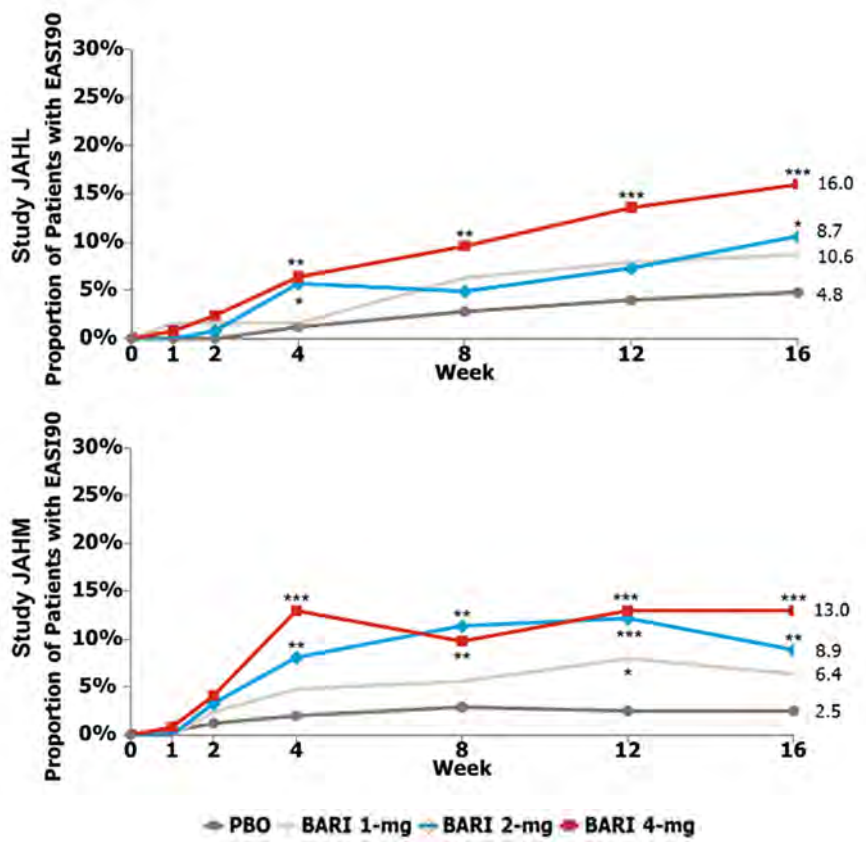
EASI-90 達成までの時間及び経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

EASI-90 を達成した被験者の割合では、いずれの試験でも 4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、16 週時までこの改善が維持された。JAHL 試験のバリシチニブ 4 mg 群では、EASI-90 を達成した被験者の割合は投与期間を通して増加し、16 週時に最大に達した。一方、JAHM 試験のバリシチニブ 4 mg 群では、EASI-90 を達成した被験者の割合は 4 週時までに最大に達した（図 2.7.3.3-6）。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、4～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHL 試験でプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価時点は 4 及び 16 週時のみであった。JAHL 試験では、バリシチニブ 2 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は投与期間中、4～8 週で減少しているものの、総じて、増加傾向を示した。一方、JAHM 試験では 12 週時に最大に達し、16 週時ではわずかに減少した。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群との間に有意差が認められた評価時点は、JAHM 試験の 12 週時のみであった。



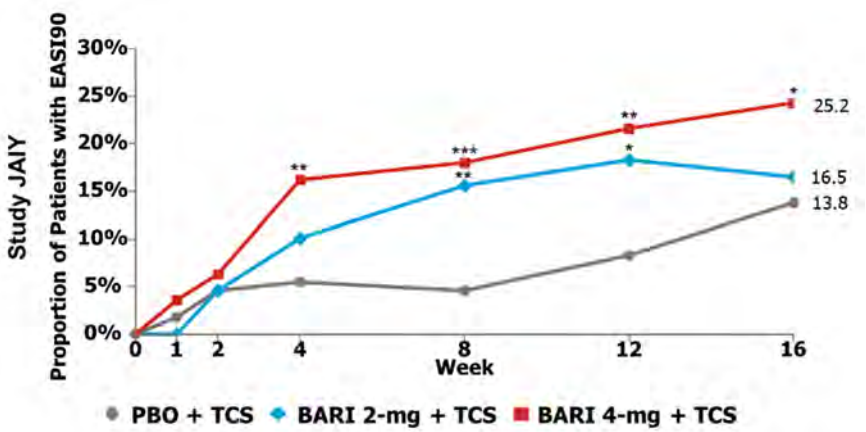
Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI90 = 90% improvement in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-6　EASI-90 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）
（JAHL 及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

EASI-90 を達成した被験者の割合では、4 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、16 週時までこの改善が維持された（図 2.7.3.3-7）。また、投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降は徐々に増加した。

バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価時点は 8 及び 12 週時のみであった。バリシチニブ 2 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は 12 週時に最大に達し、16 週時ではわずかに減少した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI90 = 90% improvement in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-7　EASI-90 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（EASI-90）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は、16 週時でプラセボ群の約 3.3～5.2 倍であった（表 2.7.3.3-12）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は、JAHM 試験の 8 週時を除いて、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.51（95% CI：0.79～2.91）
- JAHM 試験：1.45（95% CI：0.70～3.01）

バリシチニブ 1 mg 群で 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験ともバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かったものの、プラセボ群の約 1.8～2.6 倍であった。

JAHL 試験の各投与群で EASI-90 を達成した被験者の割合は、JAHM 試験と比較してわずかに高かった。しかし、バリシチニブ各群とプラセボ群との差は 2 試験間で同程度であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は、16 週時でプラセボ群の約 1.8 倍であった（表 2.7.3.3-13）。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-90 を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。バリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合はバリシチニブ 2 mg 群と比較して 47%高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は 1.47（95% CI：0.86～2.51）であった（表 2.7.3.6-2）。

各評価時点で EASI-90 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験の各投与群と比較して高かった。しかし、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群との差は JAHL 試験及び JAHM 試験と同程度、もしくは JAHL 試験及び JAHM 試験で高かった。これは、JAIY 試験ではプラセボ群で EASI-90 を達成した被験者の割合が高かったことに起因する。

16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-12）。

JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。

また、JAHL 試験のバリシチニブ 1 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。JAHM 試験のバリシチニブ 1 mg 群ではプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3.3-13）。

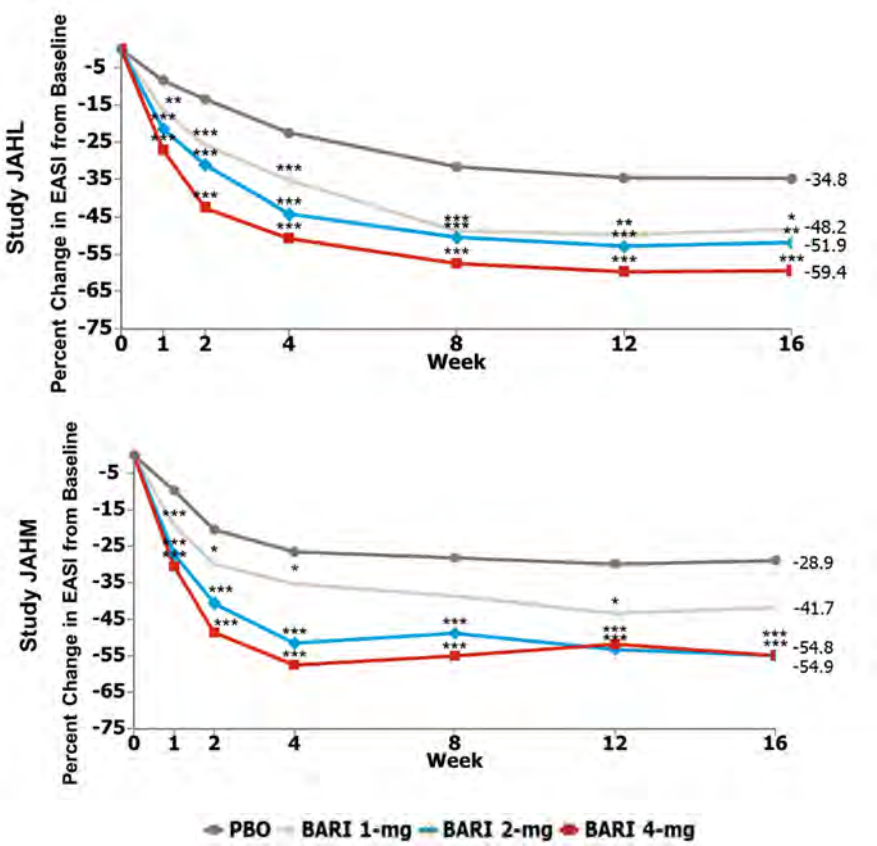
多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

EASI スコアのベースラインからの変化率では、いずれの試験でも 1 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意な改善が認められ、以降も 16 週時までこの改善が維持された。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群での EASI スコアのベースラインからの変化率は 4 週時までに最大又はほぼ最大に達した（図 2.7.3.3-8）。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験の 1～16 週時及び JAHM 試験の 1、2、4 及び 12 週時でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

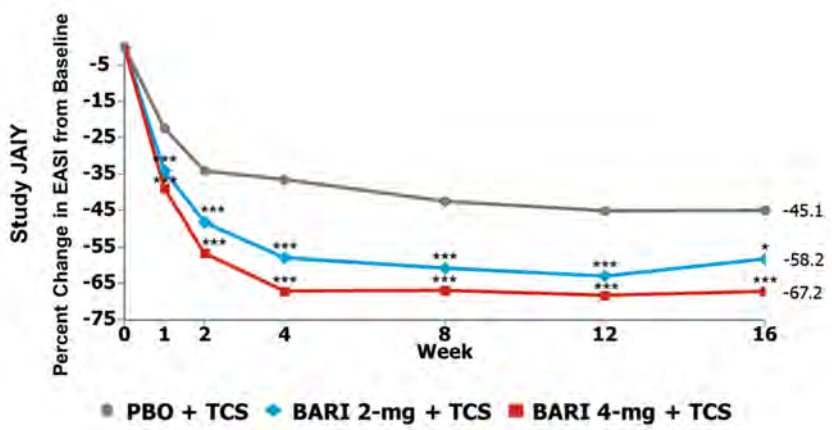


Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-8　EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、全体）
（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

1 週時の早期に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意な改善が認められ、以降も 16 週時までこの改善が維持された。バリシチニブ 4 及び 2 mg 群での EASI スコアのベースラインからの変化率は 4 週時までに最大又はほぼ最大に達した（図 2.7.3.3-9）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-9　EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（EASI スコアのベースラインからの変化率）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群の EASI スコアのベースラインからの変化率は、16 週時でプラセボ群と比較して約 25%～26%高かった。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の EASI スコアのベースラインからの変化率は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高いか同程度であった。JAHL 試験の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で約 7%高かった。しかし、JAHM 試験ではバリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群の結果は同程度であった（表 2.7.3.3-12）。

バリシチニブ 1 mg 群の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率は、JAHL 試験及び JAHM 試験ともバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かったものの、プラセボ群と比較して約 13%高かった。

JAHM 試験の各投与群の EASI スコアのベースラインからの変化率は JAHL 試験と比較してわずかに高く、特にバリシチニブ 2 mg 群で高かった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の EASI スコアのベースラインからの変化率は、16 週時でプラセボ群と比較して約 22%高かった。バリシチニブ 4 mg 群の EASI スコアのベースラインからの変化率は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で約 9%高かった（表 2.7.3.3-13）。

各投与群の EASI スコアのベースラインからの変化率は、JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して高かった。しかし、バリシチニブ 4 及び 2 mg とプラセボ群との差は JAHL 試験及び JAHM 試

験と同程度、もしくは JAHL 試験及び JAHM 試験で高かった。これは、JAIY 試験ではプラセボ群の EASI スコアのベースラインからの変化率が高かったことに起因する。

2.7.3.3.2.2 主な副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 Itch NRS

16 週時までの Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-14）。

JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められたが、JAHL 試験では統計学的有意差は認められなかった。

バリシチニブ 1 mg 群では、いずれの試験でもプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3.3-14　16 週時までの Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Day 2[a]								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	0/222 (0.0) (0.0, 1.7)	3/105 (2.9) (1.0, 8.1)	3/100 (3.0) (1.0, 8.5)	6/107 (5.6) (2.6, 11.7)	2/213 (0.9) (0.3, 3.4)	2/100 (2.0) (0.6, 7.0)	2/106 (1.9) (0.5, 6.6)	4/107 (3.7) (1.5, 9.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		2.9 (0.3, 8.1)	3.0 (0.4, 8.5)	5.6 (2.1, 11.7)		1.1 (-1.8, 6.1)	0.9 (-1.8, 5.7)	2.8 (-0.5, 8.3)
p-Value vs. placebo[b]		0.056	0.053	0.016		0.409	0.306	0.049
Week 1								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	0/222 (0.0) (0.0, 0.0)	2/105 (1.9) (0.5, 6.7)	0/100 (0.0) (0.0, 0.0)	7/107 (6.5) (3.2, 12.9)	1/213 (0.5) (0.1, 2.6)	0/100 (0.0) (0.0, 0.0)	3/106 (2.8) (1.0, 8.0)	4/107 (3.7) (1.5, 9.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		1.9 (-0.3, 6.7)	0.0 (0.0, 0.0)	6.5 (2.8, 12.9)		-0.5 (-2.6, 3.3)	2.4 (-0.5, 7.5)	3.3 (0.1, 8.8)
p-Value vs. placebo[b]		0.097	0.681	**0.010**		0.839	0.089	**0.033**
Week 2								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	0/222 (0.0) (0.0, 0.0)	6/105 (5.7) (2.6, 11.9)	8/100 (8.0) (4.1, 15.0)	17/107 (15.9) (10.2, 24.0)	2/213 (0.9) (0.3, 3.4)	3/100 (3.0) (1.0, 8.5)	7/106 (6.6) (3.2, 13.0)	11/107 (10.3) (5.8, 17.5)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		5.7 (2.2, 11.9)	8.0 (3.8, 15.0)	15.9 (9.9, 24.0)		2.1 (-1.1, 7.6)	5.7 (1.5, 12.1)	9.3 (4.3, 16.6)
p-Value vs. placebo[b]		0.019	0.009	**0.001**		0.141	**0.007**	**<0.001**
Week 4								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	6/222 (2.7) (1.2, 5.8)	10/105 (9.5) (5.3, 16.6)	12/100 (12.0) (7.0, 19.8)	24/107 (22.4) (15.6, 31.2)	5/213 (2.3) (1.0, 5.4)	8/100 (8.0) (4.1, 15.0)	12/106 (11.3) (6.6, 18.8)	20/107 (18.7) (12.4, 27.1)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		6.8 (1.6, 14.1)	9.3 (3.4, 17.2)	19.7 (12.2, 28.6)		5.7 (0.7, 12.8)	9.0 (3.4, 16.5)	16.3 (9.4, 24.9)
p-Value vs. placebo[b]		0.009	0.002	**<0.001**		0.016	**0.001**	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 4		3.52	4.44	8.30		3.41	4.82	7.96
Week 16								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	16/222 (7.2) (4.5, 11.4)	11/105 (10.5) (6.0, 17.8)	12/100 (12.0) (7.0, 19.8)	23/107 (21.5) (14.8, 30.2)	10/213 (4.7) (2.6, 8.4)	6/100 (6.0) (2.8, 12.5)	16/106 (15.1) (9.5, 23.1)	20/107 (18.7) (12.4, 27.1)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		3.3 (-2.9, 11.1)	4.8 (-1.7, 13.1)	14.3 (6.4, 23.4)		1.3 (-3.6, 8.1)	10.4 (3.7, 18.7)	14.0 (6.7, 22.7)
p-Value vs. placebo[b]		0.246	0.169	**<0.001**		0.505	**0.002**	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 16		1.45	1.66	2.98		1.28	3.22	3.98

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a Post hoc analysis for Studies JAHL and JAHM.
b Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-15）。

多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-15 16 週時までの Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Day 2			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	2/104 (1.9) (0.53, 6.74)	5/97 (5.2) (2.22, 11.50)	8/100 (8.0) (4.11, 15.00)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		3.23 (-2.41, 9.73)	6.08 (-0.12, 13.21)
p-Value[a] vs placebo		0.244	0.056
Week 1			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	4/104 (3.8) (1.5, 9.5)	8/97 (8.2) (4.2, 15.4)	9/100 (9.0) (4.8, 16.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		4.4 (-2.5, 12.0)	5.2 (-1.9, 12.7)
p-Value[a] vs placebo		0.211	0.114
Week 2			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	16/104 (15.4) (9.7, 23.5)	23/97 (23.7) (16.4, 33.1)	33/100 (33.0) (24.6, 42.7)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		8.3 (-2.7, 19.3)	17.6 (5.9, 28.9)
p-Value[a] vs placebo		0.103	0.001
Week 4			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	11/104 (10.6) (6.0, 18.0)	33/97 (34.0) (25.4, 43.9)	52/100 (52.0) (42.3, 61.5)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		23.4 (12.1, 34.3)	41.4 (29.3, 52.0)
p-Value[a] vs placebo		<0.001	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 4		3.22	4.92
Week 16			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	21/104 (20.2) (13.6, 28.9)	37/97 (38.1) (29.1, 48.1)	44/100 (44.0) (34.7, 53.8)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		18.0 (5.4, 29.9)	23.8 (11.0, 35.6)
p-Value[a] vs placebo		0.002	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 16		1.89	2.18

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: JAIY: [redacted]

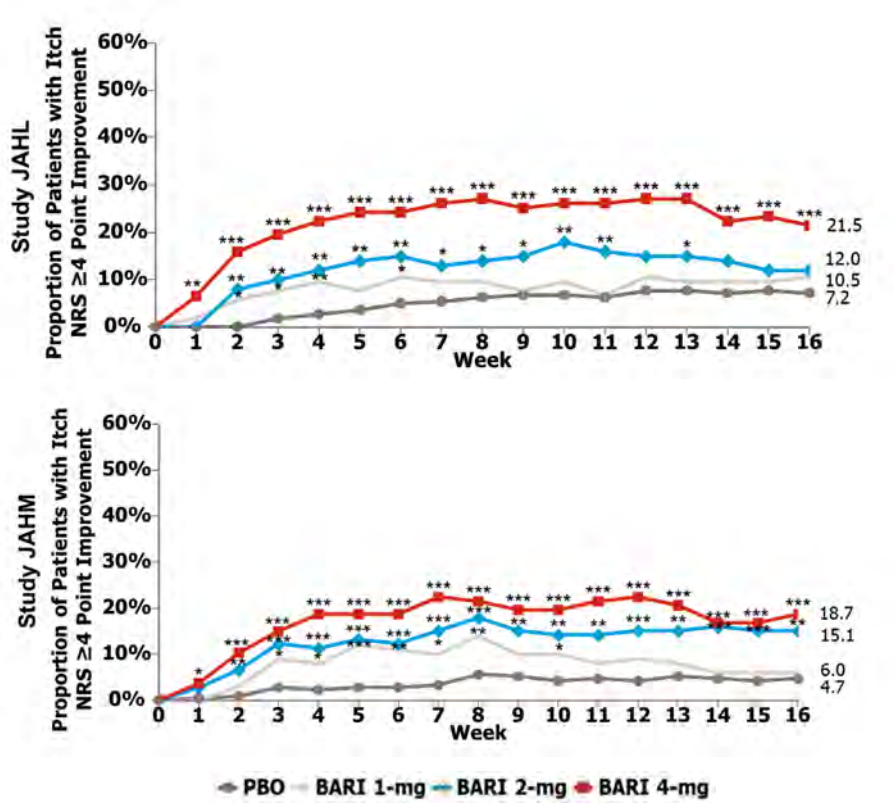
Itch NRS でベースラインから 4 ポイント以上改善達成までの時間及び経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、いずれの試験でも 1、2、4 及び 16 週時にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。両試験のバリシチニブ 4 mg 群では 2 日目から、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-3、表 2.7.3.6-4）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は 4 又は 5 週時までに最大又はほぼ最大に達した（図 2.7.3.3-10）。

バリシチニブ 2 mg 群では、JAHL 試験で 2～13 週時、JAHM 試験で 2～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、グラフィカルアプローチによる検定でプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた評価時点は JAHM 試験の 2、4 及び 16 週時のみであった。バリシチニブ 2 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、JAHL 試験で 10 週時、JAHM 試験で 8 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験で 2 週時、JAHM 試験で 3 週時といずれも早期に、プラセボ群に対する有意な改善が認められたが、いずれの試験でもこの改善は 16 週時まで維持されなかった。



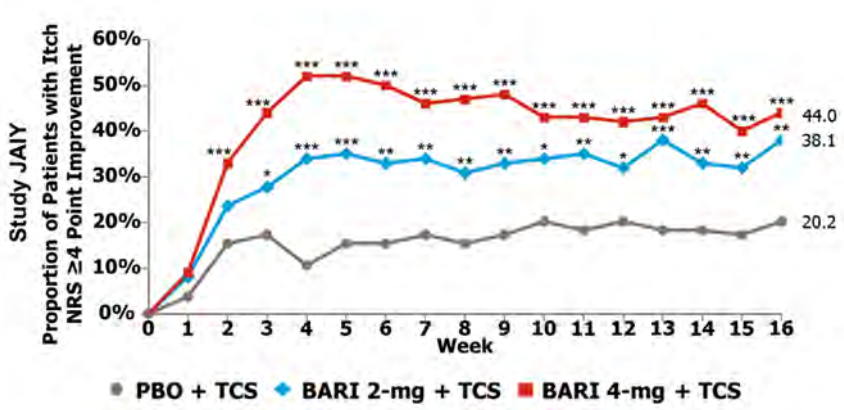
Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-10　Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAHL 及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、4～7 日目（図 2.7.3.6-1）及び 2～16 週時（図 2.7.3.3-11）にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。しかし、グラフィカルアプローチによる検定でプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた評価時点は 4 及び 16 週時のみであった。また、2 日目の評価時点において、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった。バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は 4～5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 2 mg 群では、3～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、グラフィカルアプローチによる検定でプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた評価時点はなかった。バリシチニブ 2 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-11　Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、4 週時でいずれもプラセボ群の約 8 倍、16 週時でプラセボ群の約 3～4 倍であった（表 2.7.3.3-14）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.79（95% CI：0.94～3.41）
- JAHM 試験：1.24（95% CI：0.68～2.26）

また、4 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.87（95% CI：0.99～3.53）
- JAHM 試験：1.65（95% CI：0.85～3.21）

バリシチニブ 1 mg 群で 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、いずれの試験でもバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かったものの、プラセボ群の約 30%～50%高かった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の約 5 倍、16 週時でプラセボ群の約 2 倍であった（表 2.7.3.3-15）。バリシチニブ 4 mg 群で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時及び 4 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）はそれぞれ 1.15（95% CI：0.82～1.61）及び 1.53（95% CI：1.09～2.14）であった（表 2.7.3.6-2）。

各評価時点で Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験の各投与群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群との差も JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して大きかった。

2.7.3.3.2.2.2 SCORAD

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-16）。

JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、バリシチニブ 2 mg 群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。JAHL 試験では、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

また、JAHL 試験では、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-16　16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Response, n (%) (95% CI)	3 (1.2) (0.4, 3.5)	7 (5.5) (2.7, 10.9)	9 (7.3) (3.9, 13.3)	13 (10.4) (6.2, 17.0)	4 (1.6) (0.6, 4.1)	6 (4.8) (2.2, 10.1)	9 (7.3) (3.9, 13.3)	14 (11.4) (6.9, 18.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		4.3 (0.7, 9.8)	6.1 (2.0, 12.2)	9.2 (4.4, 15.8)		3.2 (-0.4, 8.5)	5.7 (1.4, 11.8)	9.7 (4.6, 16.6)
p-Value vs. placebo[a]		0.025	0.004	**<0.001**		0.086	**0.006**	**<0.001**
Relative risk vs placebo at Week 16		4.57	6.07	8.63		2.93	4.46	6.94

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; PBO = placebo.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった（表 2.7.3.3-17）。

バリシチニブ 2 mg 群では、プラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

表 2.7.3.3-17　16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Response, n (%) (95% CI)	8 (7.3) (3.8, 13.8)	12 (11.0) (6.4, 18.3)	20 (18.0) (12.0, 26.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		3.7 (-4.3, 11.8)	10.7 (1.8, 19.6)
p-Value vs. placebo[a]		0.364	0.022
Relative risk vs placebo at Week 16		1.50	2.45

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: JAIY: [redacted]

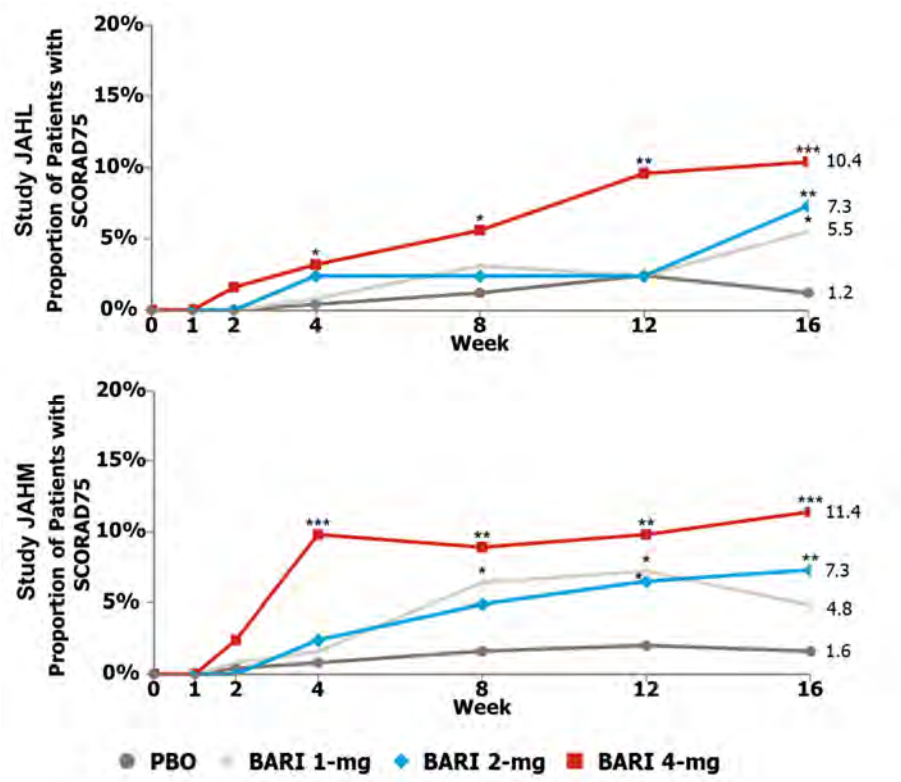
SCORAD-75 達成までの時間及び経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

SCORAD-75 を達成した被験者の割合では、いずれの試験でも 4 週時の早期にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、この改善は 16 週時まで維持された。JAHL 試験のバリシチニブ 4 mg 群では、SCORAD-75 を達成した被験者の割合は投与期間を通して増加した。JAHM 試験では、投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降は徐々に増加した（図 2.7.3.3-12）。

バリシチニブ 2 mg 群では、JAHL 試験で 16 週時、JAHM 試験で 12～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。いずれの試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、SCORAD-75 を達成した被験者の割合は投与期間を通して増加した。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験で 16 週時、JAHM 試験で 8 及び 12 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。



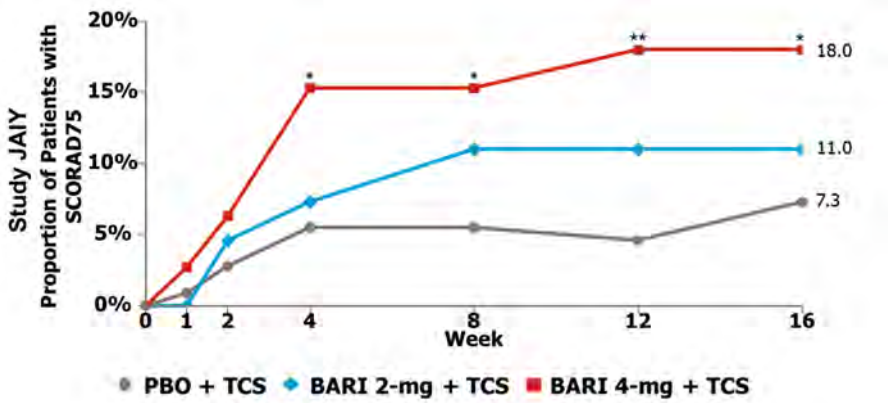
Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-12　SCORAD-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

SCORAD-75 を達成した被験者の割合では、4 週時の早期にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、この改善は 16 週時まで維持された。SCORAD-75 を達成した被験者の割合は投与開始後 4 週間で最も大きく増加し、以降は徐々に増加した（図 2.7.3.3-13）。

バリシチニブ 2 mg 群では、いずれの評価時点でもプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。SCORAD-75 を達成した被験者の割合は 8 週時に最大に達した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SCORAD75 = 75% improvement in SCORing Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-13　SCORAD-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（SCORAD-75 を達成した被験者の割合）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群の約 7.1～8.7 倍であった（表 2.7.3.3-16）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.42（95% CI：0.63～3.20）
- JAHM 試験：1.56（95% CI：0.70～3.46）

バリシチニブ 1 mg 群で 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、いずれの試験でもバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かったものの、プラセボ群の約 3～4.6 倍であった。

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験と JAHM 試験の各投与群で同程度であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群の約 2.5 倍であった（表 2.7.3.3-17）。バリシチニブ 4 mg 群で SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は 1.64（95% CI：0.84～3.18）であった（表 2.7.3.6-2）。

各評価時点で SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、JAHL 試験及び JAHM 試験の各投与群と比較して高かった。

2.7.3.3.2.2.3 ADSS Item 2

16 週時までの ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-18）。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、いずれの試験でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-18　16 週時までの ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量及びベースラインから 1.5 ポイント以上改善した被験者の割合（ITT、全体）（JAHL 及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Mean Change from Baseline in Item 2 of ADSS at Week 1								
Baseline mean	3.41	2.46	2.27	3.26	1.83	1.56	2.07	1.91
LSM change from baseline (SE)	0.11 (0.11)	-0.32 (0.15)	-0.30 (0.15)	-0.91 (0.15)	-0.02 (0.07)	-0.37 (0.10)	-0.37 (0.10)	-0.58 (0.10)
Difference vs. placebo (95% CI)		-0.43 (-0.79, -0.07)	-0.40 (-0.77, -0.04)	-1.02 (-1.38, -0.66)		-0.35 (-0.58, -0.12)	-0.35 (-0.58, -0.12)	-0.56 (-0.79, -0.33)
p-Value vs. placebo[a]		0.019	0.031	**<0.001**		0.003	**0.003**	**<0.001**
Mean Change from Baseline in Item 2 of ADSS at Week 16								
LSM change from baseline (SE)	-0.84 (0.15)	-1.21 (0.18)	-1.04 (0.17)	-1.42 (0.16)	-0.50 (0.12)	-0.78 (0.14)	-1.03 (0.13)	-1.13 (0.13)
Difference vs. placebo (95% CI)		-0.37 (-0.82, 0.08)	-0.21 (-0.65, 0.23)	-0.58 (-1.00, -0.17)		-0.28 (-0.64, 0.08)	-0.53 (-0.88, -0.18)	-0.63 (-0.96, -0.29)
p-Value vs. placebo[a]		0.103	0.352	**0.006**		0.123	**0.003**	**<0.001**
Proportion of Patients Achieving a 1.5 or More Point Improvement in ADSS Item 2 at Week 16[b] (NRI)								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	20/132 (15.2) (10.0, 22.2)	14/64 (21.9) (13.5, 33.4)	8/52 (15.4) (8.0, 27.5)	17/60 (28.3) (18.5, 40.8)	9/109 (8.3) (4.4, 15.0)	5/52 (9.6) (4.2, 20.6)	16/60 (26.7) (17.1, 39.0)	13/50 (26.0) (15.9, 39.6)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		6.7 (-4.3, 19.4)	0.2 (-10.0, 13.4)	13.2 (1.1, 26.6)		1.4 (-7.3, 13.0)	18.4 (6.8, 31.3)	17.7 (5.6, 31.8)
p-Value vs. placebo[c]		0.149	0.916	0.048		0.669	0.003	0.005

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SE = standard error.
a p-value from MMRM analyses methods.
b Post hoc analysis.
c Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-19）。

バリシチニブ 2 mg 群の 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、多重性を調整しない解析結果でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

なお、1 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量については、プラセボ群と 2 mg 群の間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-19 16 週時までの ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量及びベースラインから 1.5 ポイント以上改善した被験者の割合（ITT、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Mean Change from Baseline in Item 2 of ADSS at Week 1			
Baseline mean	1.77	1.93	1.79
LSM change from baseline (SE)	-0.50 (0.10)	-0.73 (0.10)	-0.93 (0.10)
Difference vs. placebo (95% CI)		-0.23 (-0.50, 0.04)	-0.44 (-0.71, -0.17)
p-Value vs. placebo[a]		0.089	0.002
Mean Change from Baseline in Item 2 of ADSS at Week 16			
LSM change from baseline (SE)	-0.51 (0.15)	-1.33 (0.15)	-1.42 (0.15)
Difference vs. placebo (95% CI)		-0.82 (-1.23, -0.41)	-0.92 (-1.33, -0.51)
p-Value vs. placebo[a]		<0.001	<0.001
Proportion of Patients Achieving a 1.5 or More Point Improvement in ADSS Item 2 at Week 16[b] (NRI)			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	19/49 (38.8) (26.4, 52.8)	30/50 (60.0) (46.2, 72.4)	34/49 (69.4) (55.5, 80.5)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		21.2 (1.6, 38.7)	30.6 (10.9, 47.2)
p-Value vs. placebo[c]		0.0048	0.004

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
a p-value from MMRM analyses methods.
b Post hoc analysis.
c Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: JAIY: [redacted]

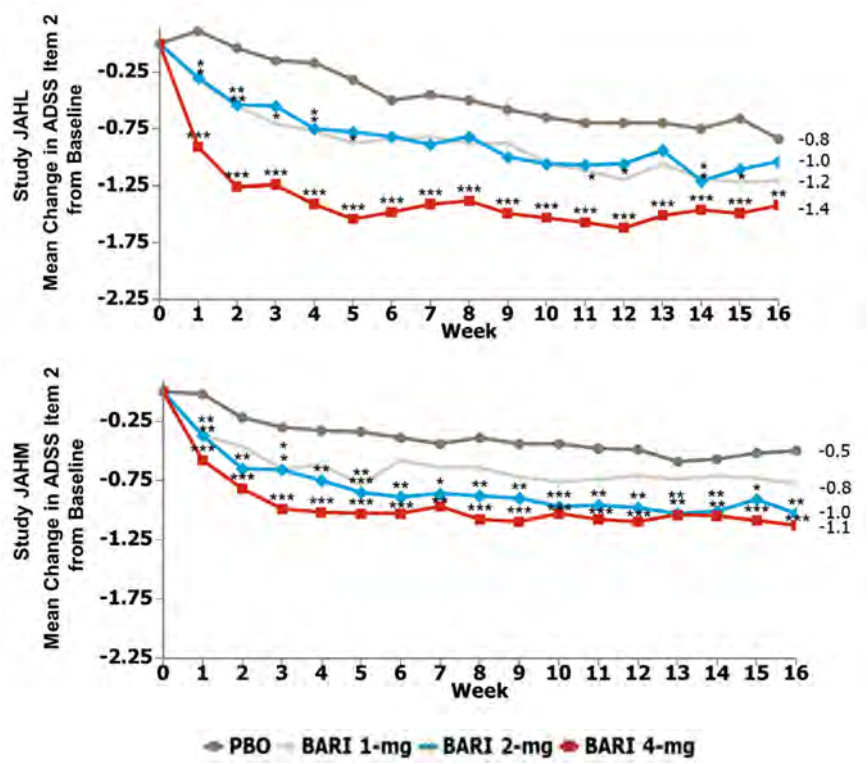
ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量の経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量では、いずれの試験でも、2 日目の早期にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、この改善は 16 週時まで維持された（図 2.7.3.3-14）。また、いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群での ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は 4 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、4 日目からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。一方、JAHL 試験では 1 及び 2 週時に 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められたものの、16 週時まで維持されなかった。いずれの試験でも、バリシチニブ 2 mg 群での ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は 5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験で 1～5、11、12、14 及び 15 週時に、JAHM 試験で 1、3 及び 5 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。



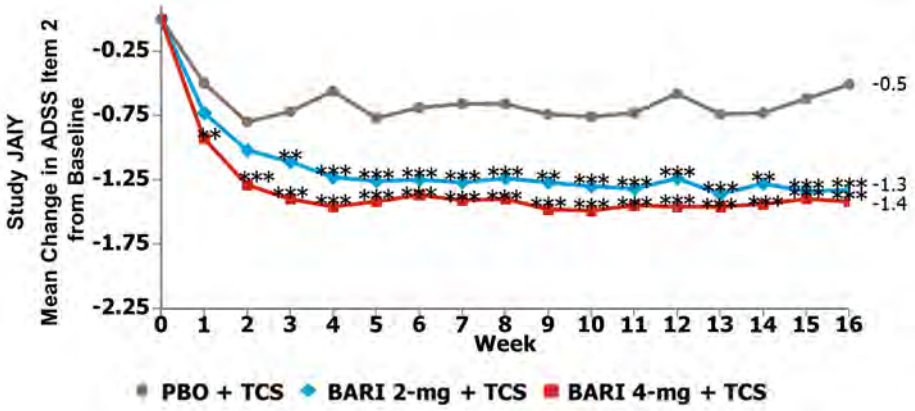
Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-14　ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量の経時推移（ITT、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量では、2 日目の早期にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、この改善は 16 週時まで維持された（図 2.7.3.3-15）。バリシチニブ 4 mg 群での ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は 4 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 2 mg 群では、3 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群での ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は 5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-15　ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量の経時推移（ITT、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してすべての評価時点で大きかった（表 2.7.3.3-18）。

JAHM 試験では、16 週時のバリシチニブ 2 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、1 mg 群と比較して大きく、他方、JAHL 試験では、1 mg 群の方が 2 mg 群と比較して大きかった。

いずれの試験でも、1 週時のバリシチニブ 2 mg 群と 1 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は同程度だった。

JAHL 試験では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、JAHM 試験と比較して大部分の評価時点で同程度、もしくは大きかった。これは、JAHL 試験のベースラインの平均 ADSS Item 2 スコアが JAHM 試験と比較して高かったことに起因すると考えられる（表 2.7.3.3-3）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して大きく、バリシチニブ 4 mg 群の 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 0.2 大きかった（表 2.7.3.3-19）。

JAIY 試験では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は、JAHM 試験と比較してすべての評価時点で同程度、もしくは大きかった。また、16 週

時のバリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群との差は、JAHL 試験及び JAHM 試験と比較して大きかった。

ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント減少した被験者の割合及びかゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合（事後解析）

夜間の覚醒回数の減少は被験者の QOL に影響を与えることが予測されるが、ADSS Item 2 スコアでの臨床的意義のある改善をさらに説明するため、2 種類の事後解析を行った。

夜間の平均覚醒回数で 1.5 回の減少は臨床的に意義があると考えられることから（第 2.7.3.1.3.2.2 項）、最初に、16 週時の ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント減少した被験者の割合について事後解析を行った。本解析は、ベースラインの平均 ADSS Item 2 スコアが 1.5 ポイント以上の被験者を対象とした。

次に、バリシチニブを投与された被験者で試験期間中（0～16 週時まで）、かゆみによる夜間覚醒がなく睡眠できたかを評価するため、かゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合について事後解析を行った。ベースラインの ADSS Item 2 スコアが 1 超、すなわち、ベースラインで一晩あたりの平均覚醒回数が 1 回超の被験者のみを本事後解析の対象とした。

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、16 週時の ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント減少した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-18、図 2.7.3.3-16）。JAHM 試験では、バリシチニブ 2 mg 群でも、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。

いずれの試験のベースラインでも、覚醒がなかった日数（夜間）の割合は約 5%であった。これは、平均で 20 日（夜間）のうち、19 日（夜間）以上、かゆみによる覚醒があったことになる。いずれの試験でも、0～16 週時にかゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かったが、バリシチニブ 1 mg 群では JAHM 試験でのみプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた（図 2.7.3.3-17）。

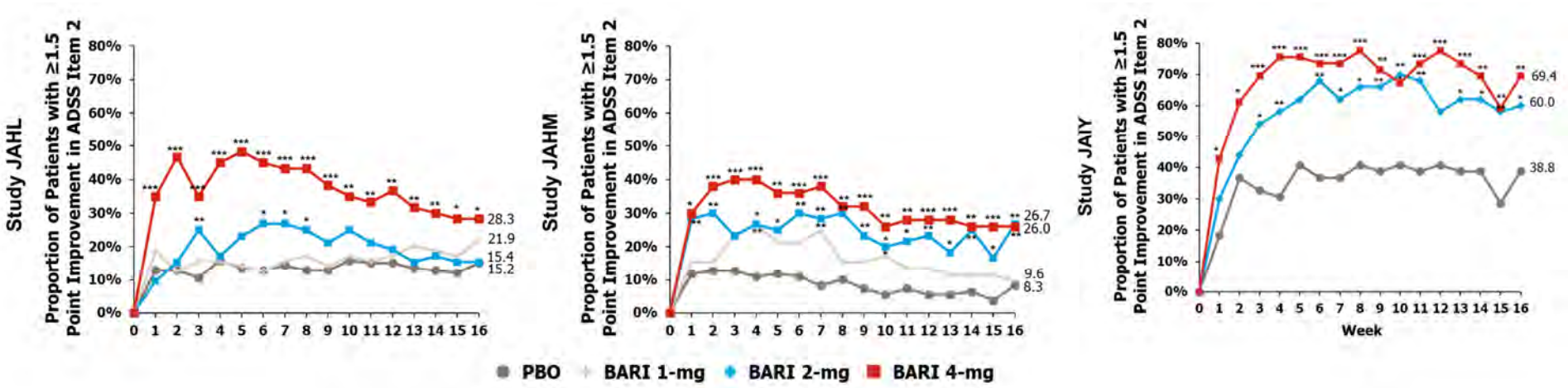
いずれの試験でも、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群で 0～16 週時にかゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合は、プラセボ群の 2～4 倍であった。かゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群でわずかに高かった。バリシチニブ 1 mg 群でかゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合は、JAHL 試験でプラセボ群の 1.5 倍、JAHM 試験でプラセボ群の 3 倍であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

16 週時の ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント減少した被験者の割合は、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-19、図 2.7.3.3-16）。

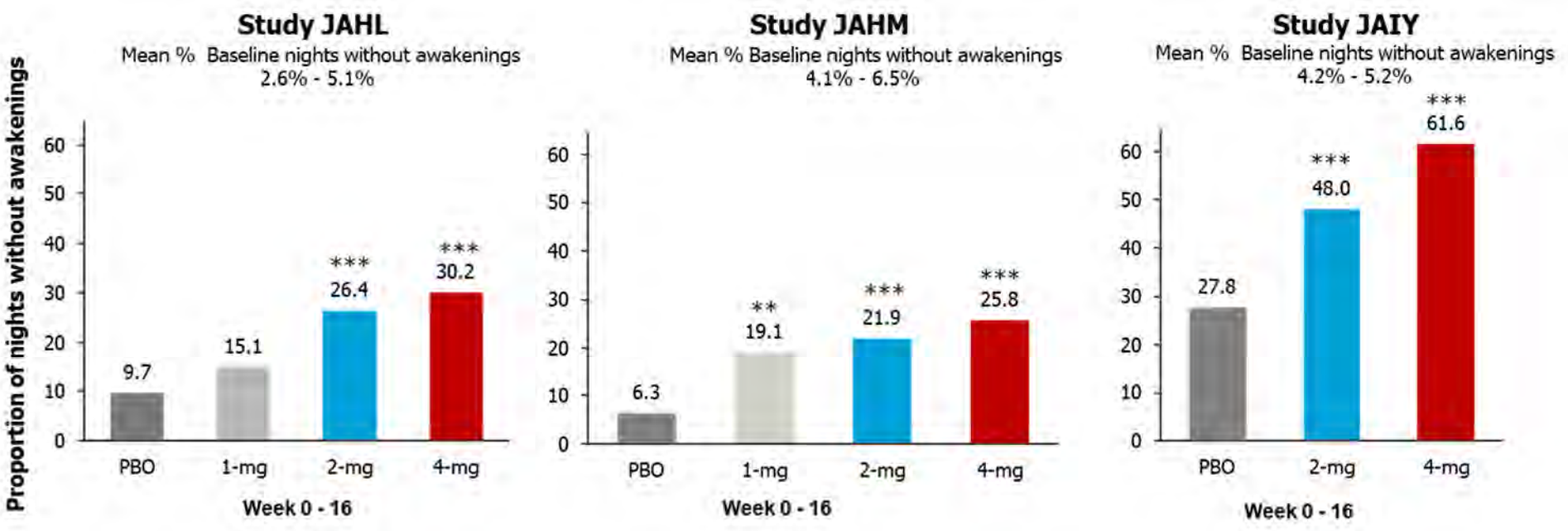
ベースラインの覚醒がなかった日数（夜間）の割合は約 5%であった。0～16 週時にかゆみによる覚醒がなかった日数（夜間）の割合は、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群では、プラセボ群と比較して有意に高かった（図 2.7.3.3-17）。また、0～16 週時にかゆみによる覚醒がなかった日数

（夜間）の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった（バリシチニブ 4 mg 群 61.6%及びバリシチニブ 2 mg 群 48.0%）。



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-16　ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）
（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）



覚醒がなかった日数（夜間）の割合について、治験薬投与前との差を投与群ごとに要約した。治験薬中止又はレスキュー治療を受けた被験者はその時点までのデータを用いた。
ベースラインは、治験薬初回投与前の直近の 7 日間、覚醒がなかった日数（夜間）の割合とした。
Abbreviation: ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-17　0～16 週時に覚醒がなかった日数（夜間）の割合（ITT、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

2.7.3.3.2.2.4 Skin Pain NRS

16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

グラフィカルアプローチによる検定の結果、いずれの試験でも、16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-20）。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、バリシチニブ 4 mg 群と同様に、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、JAHL 試験でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-20　16 週時の Skin Pain NRS（ITT、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	Study JAHL				Study JAHM			
	PBO N=249	**BARI 1-mg N=127**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=125**	**PBO N=244**	**BARI 1-mg N=125**	**BARI 2-mg N=123**	**BARI 4-mg N=123**
Mean Change from Baseline in Skin Pain NRS at Week 16								
Baseline mean	6.07	5.46	5.70	5.74	6.21	5.69	6.21	5.95
LSM change from baseline (SE)	-0.84 (0.24)	-1.92 (0.30)	-1.58 (0.29)	-1.93 (0.26)	-0.86 (0.26)	-1.09 (0.32)	-2.61 (0.30)	-2.49 (0.28)
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.08 (-1.84, -0.32)	-0.74 (-1.48, 0.00)	-1.09 (-1.79, -0.39)		-0.23 (-1.05, 0.59)	-1.75 (-2.54, -0.96)	-1.62 (-2.37, -0.87)
p-Value vs. placebo[a]		0.005	0.051	**0.002**		0.580	**<0.001**	**<0.001**
Proportion of Patients Achieving a 4 or More Point Improvement in Skin Pain NRS at Week 16[b] (NRI)								
Response, n/N2 (%) (95% CI)	15/198 (7.6) (4.6, 12.1)	16/94 (17.0) (10.8, 25.9)	13/86 (15.1) (9.1, 24.2)	23/91 (25.3) (17.5, 35.1)	11/190 (5.8) (3.3, 10.1)	6/85 (7.1) (3.3, 14.6)	19/100 (19.0) (12.5, 27.8)	19/95 (20.0) (13.2, 29.1)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		9.4 (1.7, 18.8)	7.5 (-0.0, 17.1)	17.7 (8.7, 27.9)		1.3 (-4.4, 9.2)	13.2 (5.4, 22.3)	14.2 (6.2, 23.7)
p-Value vs. placebo[c]		0.008	0.064	<0.001		0.572	<0.001	<0.001
Relative risk vs placebo at Week 4		5.48	5.07	9.14		1.92	5.16	6.00
Relative risk vs placebo at Week 16		1.81	2.30	4.04		1.22	3.28	3.45

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SE = standard error.

a p-value from MMRM analyses methods.

b Post hoc analysis.

c Odds ratio p-value from logistic regression.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.

Sources: JAHL, JAHM: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

グラフィカルアプローチの結果、両側有意水準 5%で検定した場合、16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-21）。

バリシチニブ 2 mg 群では多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合、プラセボ群に対する有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-21 16 週時の Skin Pain NRS（ITT、全体）（JAIY 試験）

	Study JAIY		
	PBO+TCS N=109	**BARI 2-mg+TCS N=109**	**BARI 4-mg+TCS N=111**
Mean Change from Baseline in Skin Pain NRS at Week 16			
Baseline mean	6.80	6.31	6.00
LSM change from baseline (SE)	-2.06 (0.23)	-3.22 (0.22)	-3.73 (0.23)
Difference vs. placebo (95% CI)		-1.15 (-1.78, -0.52)	-1.66 (-2.30, -1.03)
p-Value vs. placebo[a]		<0.001	**<0.001**
Proportion of Patients Achieving a 4 or More Point Improvement in Skin Pain NRS at Week 16[b] (NRI)			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	24/94 (25.5) (17.8, 35.2)	38/84 (45.2) (35.0, 55.9)	42/86 (48.8) (38.6, 59.2)
Difference vs. placebo (%) (95% CI)		19.7 (5.7, 32.8)	23.3 (9.2, 36.3)
p-Value vs. placebo[c]		0.004	<0.001
Relative risk vs placebo at Week 4		2.63	2.76
Relative risk vs placebo at Week 16		1.77	1.91

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SE = standard error; TCS = topical corticosteroids.
a p-value from MMRM analyses methods.
b Post hoc analysis.
c Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: JAIY: [redacted]

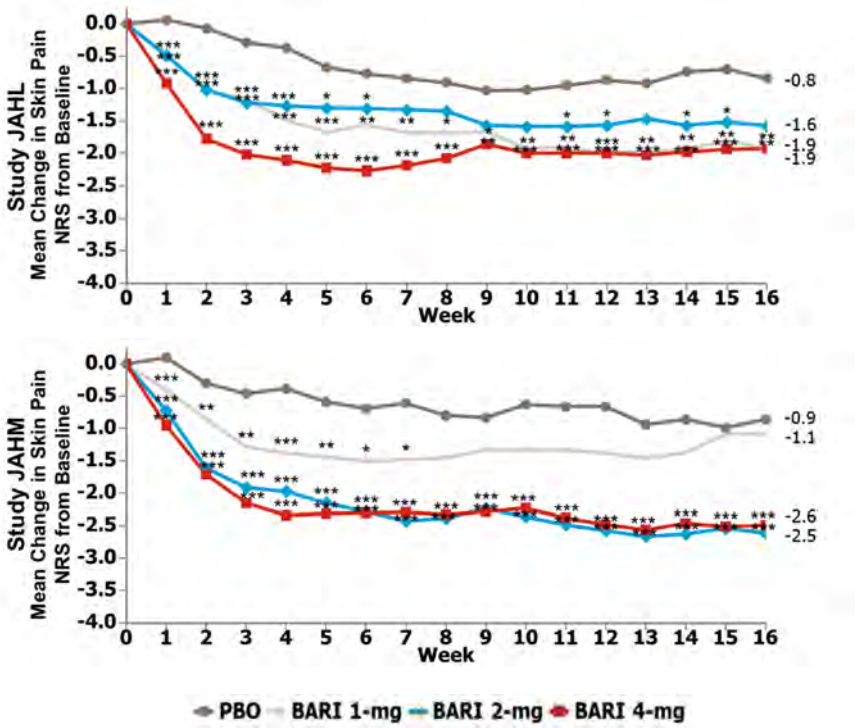
Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量の経時推移

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量では、いずれの試験でも、2 日目からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められ、この改善は 16 週時まで維持された（図 2.7.3.3-18）。いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群での Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、4 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、1 日目からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。一方、JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、2～7 日目及び 1～6 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたものの、この改善は 16 週時まで維持されなかった。いずれの試験でも、バリシチニブ 2 mg 群での Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は 4～5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験で 2 日目～16 週時まで、JAHM 試験で 5 日目～7 週時まで、プラセボ群に対する有意な改善が認められた（図 2.7.3.6-2、図 2.7.3.6-3、図 2.7.3.3-18）。



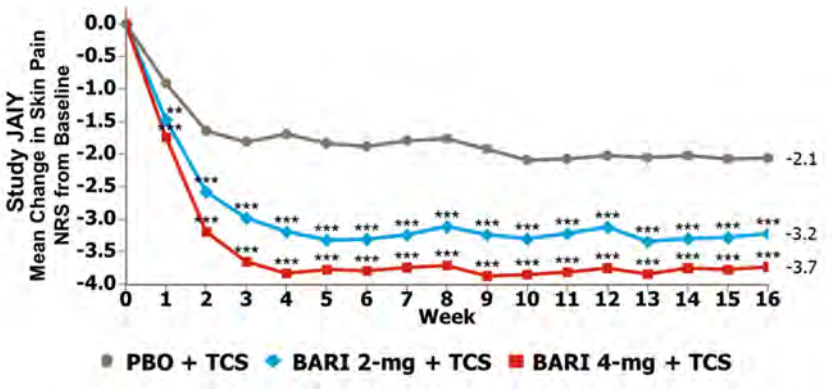
Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-18　Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量の経時推移（ITT、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量では、2 日目からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（図 2.7.3.3-19）。バリシチニブ 4 mg 群での Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は 4 週時までに最大又はほぼ最大に達した。

バリシチニブ 2 mg 群では、バリシチニブ 4 mg 群と同様に 2 日目～16 週時までプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群での Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は 4～5 週時までに最大又はほぼ最大に達した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-19　Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量の経時推移（ITT、全体）（JAIY 試験）

治療効果の大きさ（Skin Pain NRS）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

JAHL 試験では、バリシチニブ 4 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較した場合と同様に、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して大きかった（図 2.7.3.3-18）。一方、JAHM 試験では、バリシチニブ 4 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、試験期間を通してバリシチニブ 2 mg 群と同程度であった。

JAHM 試験では、16 週時のバリシチニブ 2 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、1 mg 群と比較して大きく、他方、JAHL 試験では、1 mg 群の方が 2 mg 群と比較して大きく、4 mg 群と同程度であった。

JAHM 試験のバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、JAHL 試験と比較して大部分の評価時点で大きかった。これは、JAHM 試験、特にバリシチニブ 2 mg 群のベースラインの Skin Pain NRS スコアが JAHL 試験と比較して高かったことに起因すると考えられる（表 2.7.3.3-3）。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較した場合と同様に、すべての評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して大きかった（図 2.7.3.3-19）。

また、JAIY 試験のバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、すべての評価時点で JAHM 試験と比較して大きかった。

Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（事後解析）

いずれの試験でも、Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合に関して事後解析を行った。

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、いずれの試験でも 1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（図 2.7.3.3-20）。

バリシチニブ 2 mg 群でも、JAHL 試験で 2～12 週時、JAHM 試験で 2～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群では、JAHL 試験で 2～7、11 及び 16 週時、JAHM 試験で 5 及び 8 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

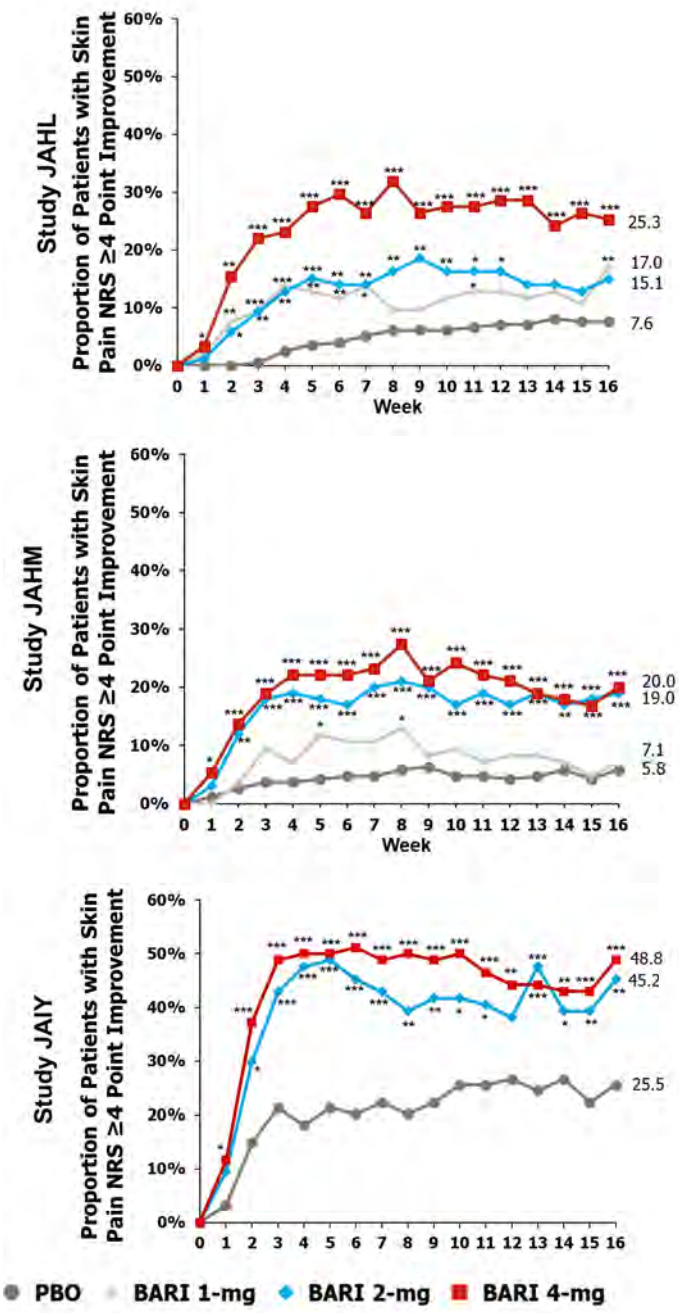
いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の約 6.0～9.1 倍、16 週時でプラセボ群の約 3.5～4.0 倍であった。バリシチニブ 4 mg 群で Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、大部分の評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験：1.76（95% CI：0.98～3.13）
- JAHM 試験：1.05（95% CI：0.59～1.86）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、1～16 週時にプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（図 2.7.3.3-20）。バリシチニブ 2 mg 群でも、2～11 週時及び 13～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 4 mg 群で Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、4 週時でプラセボ群の約 2.8 倍、16 週時でプラセボ群の約 1.9 倍であった。バリシチニブ 4 mg 群で Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、大部分の評価時点でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。16 週時の相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は 1.08（95% CI：0.78～1.49）であった（表 2.7.3.6-2）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001
Source: JAHL, JAHM, JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-20　Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）

2.7.3.3.2.3　その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目では、皮膚の炎症の範囲及び重症度、かゆみ、かゆみによる睡眠障害、並びに AD 症状が患者の QOL に及ぼす影響について更に検討したところ、主要評価項目及び副次評価項目での結果が裏付けられた。

バリシチニブ 4 mg 群では、複数の評価項目で迅速かつ一貫した、臨床的に意義のある有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 及び 1 mg 群でも、いくつかの評価項目では臨床的に意義のある改善が認められたが、バリシチニブ 4 mg 群と比較して治療効果は小さく、一貫した結果が得られなかった。各評価項目の結果を以下に示す。

2.7.3.3.2.3.1　皮膚の炎症（EASI-50 及び BSA）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-50 を達成した被験者の割合は、いずれの試験でも、1 週時からプラセボ群と比較して有意に高かった（表 2.7.3.6-5）。EASI-50 は EASI スコアでベースラインから 50%の改善に該当する。また、バリシチニブ 4 mg 群の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量でも、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群では、16 週時の BSA に占める AD 病変の割合はベースラインから 24%～26%減少した。いずれの評価項目でも、AD 患者で臨床的に意義のある皮膚の炎症範囲の減少が示された。

バリシチニブ 2 mg 群では、いずれの試験でも、EASI-50 を達成した被験者の割合で、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量では、JAHL 試験で 1～12 週時、JAHM 試験で 1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

いずれの試験でも、16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高く、16 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

バリシチニブ 1 mg 群では、EASI-50 を達成した被験者の割合で、JAHL 試験の 1～16 週時、JAHM 試験の 8～12 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量では、JAHL 試験の 2～16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHM 試験では一貫した改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群で EASI-50 を達成した被験者の割合は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に高かった（表 2.7.3.6-6）。また、バリシチニブ 4 mg 群の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量でも、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群では、16 週時の BSA に占める AD 病変の割合はベースラインから 30%減少した。いずれの評価項目でも、AD 患者で臨床的に意義のある皮膚の炎症範囲の減少が示された。

バリシチニブ 2 mg 群では、EASI-50 を達成した被験者の割合で、2 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量では、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高く、16 週時の BSA に占める AD 病変の割合のベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.2 皮膚のかゆみ（Itch NRS 及び SCORAD 掻痒スコア）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

バリシチニブ 4 mg 群の Itch NRS のベースラインからの変化率及び SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量では、いずれの試験でも、1～16 週時でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-7）。

バリシチニブ 2 mg 群の Itch NRS のベースラインからの変化率では、いずれの試験でも、1 週からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量では、JAHL 試験の 1～8 週時、JAHM 試験の 1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

いずれの試験でも、16 週時の SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。JAHL 試験では、Itch NRS のベースラインからの変化率も、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

バリシチニブ 1 mg 群では、Itch NRS のベースラインからの変化率で JAHL 試験の 1 週時から、JAHM 試験の 1～8 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。16 週時の SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量では、JAHL 試験でのみプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHM 試験では有意な改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の Itch NRS のベースラインからの変化率及び SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量では、1～16 週時でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-8）。

バリシチニブ 2 mg 群では、Itch NRS のベースラインからの変化率及び SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量で、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

16 週時の Itch NRS のベースラインからの変化率及び SCORAD 掻痒スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.3 睡眠障害（SCORAD 睡眠障害スコア、ADSS Item 1 及び 3 スコア）

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

SCORAD 睡眠障害スコア及び ADSS Item 1 スコアのベースラインからの平均変化量では、いずれの試験でも、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-9、図 2.7.3.6-4）。これは、かゆみによる睡眠障害（SCORAD 睡眠障害スコア）及び入眠困難（ADSS Item 1 スコア）の著明な改善に該当する。

ADSS Item 3 スコア（かゆみによる再入眠困難）のベースラインからの平均変化量では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時の早期にプラセボ群に対する有意な改善が認められた（図 2.7.3.6-6）。これは、かゆみによる再入眠困難の著明な改善に該当する。しかし、16 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたのは JAHL 試験のバリシチニブ 4 mg 群のみであった。本評価項目は夜間に覚醒した被験者のみが回答できることから、他の評価項目と比較して対象被験者数が少なく、一貫した結果は得られなかった。さらに、ADSS Item 2 スコアの評価で示した

ように（図 2.7.3.3-14）、バリシチニブ各群では治療効果によって夜間覚醒の回数が減少し、その結果、ADSS Item 3 スコアの評価対象被験者数は経時的に減少した。

JAHL 試験では、16 週時の SCORAD 睡眠障害スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかったが、16 週時の ADSS Item 1 及び 3 スコアのベースラインからの平均変化量はバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で概ね同程度であった。

バリシチニブ 1 mg 群では、いずれの試験でも 16 週時の SCORAD 睡眠障害スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する有意な改善が認められたものの、ADSS Item 1 及び 3 スコアでは認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

SCORAD 睡眠障害スコア及び ADSS Item 1 スコアのベースラインからの平均変化量では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-10、図 2.7.3.6-5）。

ADSS Item 3 スコアのベースラインからの平均変化量では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1～3 週時の早期にプラセボ群に対する有意な改善が認められた。16 週時ではプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった（図 2.7.3.6-7）。

16 週時の SCORAD 睡眠障害スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかったが、16 週時の ADSS Item 1 及び 3 スコアのベースラインからの平均変化量はバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で概ね同程度であった。

2.7.3.3.2.3.4 QOL

2.7.3.3.2.3.4.1 DLQI

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、DLQI に関連する評価項目のうち、以下の項目で 1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた。これらの項目は、16 週時、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった（表 2.7.3.6-11、図 2.7.3.6-8、図 2.7.3.6-10、図 2.7.3.6-12）。

- DLQI スコアのベースラインからの平均変化量
- DLQI (0,1)を達成した被験者の割合
- DLQI スコアが 5 以下に改善した被験者の割合
- DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合

いずれの試験でも、以下の項目で、16 週時に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意な改善が認められた。

- DLQI スコアのベースラインからの平均変化量
- DLQI (0,1)を達成した被験者の割合
- DLQI スコアが 5 以下に改善した被験者の割合（JAHM 試験のみ）

- DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合

また、いずれの試験でも、16 週時にバリシチニブ 4 mg 群で DLQI スコアが 5 以下に改善した被験者の割合はプラセボ群と比較して約 4 倍高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群を比較したときの相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は以下のとおりであった（表 2.7.3.6-1）。

- JAHL 試験： 2.20（95% CI：1.38～3.49）
- JAHM 試験： 1.22（95% CI：0.75～1.98）

以下の項目で、16 週時に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 1 mg 群で有意な改善が認められた。

- DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（JAHL 試験のみ）
- DLQI (0,1)を達成した被験者の割合（JAHM 試験のみ）
- DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合（JAHL 試験のみ）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

DLQI に関連する評価項目のうち、1 又は 2 週時からバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた項目は JAHL 試験及び JAHM 試験と同じであった。また、これらの項目について、16 週時、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった（表 2.7.3.6-12、図 2.7.3.6-9、図 2.7.3.6-11、図 2.7.3.6-13）。

また、以下の項目で、16 週時にバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

- DLQI スコアのベースラインからの平均変化量
- DLQI (0,1)を達成した被験者の割合
- DLQI スコアが 5 以下に改善した被験者の割合

16 週時にバリシチニブ 4 mg 群で DLQI スコアが 5 以下に改善した被験者の割合はプラセボ群と比較して約 2 倍高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群を比較したときの相対リスク（バリシチニブ 4 mg 群/バリシチニブ 2 mg 群）は、1.39（95% CI：1.03～1.87）であった（表 2.7.3.6-2）。

2.7.3.3.2.3.4.2 POEM

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-13）。

いずれの試験でも、16 週時の POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。

バリシチニブ 1 mg 群では、いずれの試験でも、POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHM 試験ではこの改善は 16 週時まで維持されなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-14）。

16 週時の POEM スコアのベースラインからの平均変化量及び POEM スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。

2.7.3.3.2.3.4.3 HADS

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の HADS 総スコア、HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量は、2 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-15）。

ベースラインの HADS 不安スコア又は抑うつスコアが 8 ポイント以上の被験者を対象に解析を行った結果、いずれの試験でも、16 週時に HADS 不安スコアが 8 ポイント未満の被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった。

バリシチニブ 2 mg 群では、いずれの試験でも、HADS 総スコア、HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量で、2～4 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、JAHL 試験の HADS 総スコア及び HADS 抑うつスコアでのみ 16 週時までこの改善が維持された。また、16 週時に HADS 抑うつスコアが 8 ポイント未満の被験者の割合では、JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群でのみプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

いずれの試験でも、以下の評価項目で、16 週時にバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きな改善が認められた。

- HADS 総スコアのベースラインからの平均変化量
- HADS 不安スコアのベースラインからの平均変化量
- HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量
- HADS 不安スコアが 8 ポイント未満の被験者の割合

バリシチニブ 1 mg 群では、16 週時の HADS に関連するいずれの評価項目でも、プラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の HADS 総スコア、HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量は、2 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-16）。

バリシチニブ 4 mg 群では、16 週時に HADS 不安スコア又は抑うつスコアが 8 ポイント未満の被験者の割合でプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

16 週時にバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg で大きな改善が認められた評価項目は JAHL 試験及び JAHM 試験と同じであった。

バリシチニブ 2 mg 群では、HADS 総スコア、HADS 不安スコア及び HADS 抑うつスコアのベースラインからの平均変化量で、2～4 週時にプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、16 週時までこの改善が維持された評価項目は、HADS 総スコアのみであった。

この他に、バリシチニブ 2 mg 群では、16 週時に HADS 抑うつスコアが 8 ポイント未満の被験者の割合でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

2.7.3.3.2.3.4.4 WPAI-AD

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、労働生産性及び活動障害を評価する WPAI-AD に関連する評価項目のうち、以下の評価項目で、1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-17）。

- presenteeism スコアのベースラインからの平均変化量
- 労働生産性の低下スコアのベースラインからの平均変化量（JAHL 試験のみ）
- 活動障害スコアのベースラインからの平均変化量

バリシチニブ 2 mg 群で 1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価項目は、presenteeism スコアのベースラインからの平均変化量及び活動障害スコアのベースラインからの平均変化量（JAHM 試験のみ）であった。

JAHL 試験では、16 週時の WPAI-AD に関連する 4 評価項目のいずれでも、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg で大きな改善が認められたが、JAHM 試験のバリシチニブ 4 mg 群の結果は、バリシチニブ 2 mg 群と同程度又は低かった。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価項目は、16 週時の活動障害スコアのベースラインからの平均変化量のみ（JAHL 試験のみ）であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

労働生産性及び活動障害を評価する WPAI-AD に関連する評価項目のうち、以下の評価項目で、1 週時からプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.3.6-18）。

- presenteeism スコアのベースラインからの平均変化量
- 労働生産性の低下スコアのベースラインからの平均変化量

- 活動障害スコアのベースラインからの平均変化量

16 週時の WPAI-AD に関連する 4 評価項目のいずれでも、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg で大きな改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群で 1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価項目は、活動障害スコアのベースラインからの平均変化量のみであった。

2.7.3.3.2.3.4.5 EQ-5D-5L

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の EQ-5D-5L VAS、健康状態の Index Score（US アルゴリズム及び UK アルゴリズム）のベースラインからの平均変化量は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-19）。このことから、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者では、プラセボを投与された被験者と比較して、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込みに関する問題が少なかったことが示された。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、EQ-5D-5L に関連する 3 評価項目すべてで、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、1～12 週時の複数の評価時点で有意な改善が認められたが、いずれも 16 週時まで維持されなかった。

16 週時の EQ-5D-5L に関連する 3 評価項目すべてで、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で同程度以上の改善が認められた。

バリシチニブ 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた評価項目は、16 週時の健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）のみ（JAHL 試験のみ）であった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の EQ-5D-5L VAS、健康状態の Index Score（US アルゴリズム及び UK アルゴリズム）のベースラインからの平均変化量は、1 又は 2 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-20）。

バリシチニブ 2 mg 群では、EQ-5D-5L に関連する 3 評価項目について、1～12 週時の複数の評価時点で有意な改善が認められたが、いずれも 16 週時まで維持されなかった。

16 週時の EQ-5D-5L に関連する 3 評価項目すべてで、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で同程度以上の改善が認められた。

2.7.3.3.2.3.4.6 PGI-S-AD

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-21）。これは、自己評価に基づく AD 症状の重症度が、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者で減少が大きかったことを示す。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、大部分の評価時点でプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、16 週時まで維持されなかった。

いずれの試験でも、16 週時の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

バリシチニブ 1 mg 群では、16 週時の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量でプラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-22）。

バリシチニブ 2 mg 群でも、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

16 週時の PGI-S-AD スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.5 SCORAD 総スコア

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群の SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-23）。

JAHM 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、1 週時から SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。JAHL 試験のバリシチニブ 2 mg 群でも、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

いずれの試験でも、16 週時の SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で同程度以上であった。

バリシチニブ 1 mg 群では、SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群に対する有意な改善は認められなかった。

JAIY 試験（TCS 併用試験）

バリシチニブ 4 mg 群の SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、1 週時からプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.3.6-24）。

バリシチニブ 2 mg 群でも、1 週時からプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

16 週時の SCORAD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きかった。

2.7.3.3.2.3.6 TCS 使用量［JAIY 試験（TCS 併用試験）のみ］

バリシチニブ 4 mg 群の治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量は、プラセボ群と比較して有意に少なかった。

バリシチニブ 2 mg 群でも、プラセボ群と比較して、治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量は有意に少なかった。しかし、バリシチニブ 4 mg 群と比較すると、バリシ

チニブ 2 mg 群の治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量は多かった（表 2.7.3.3-41）。

2.7.3.3.2.4 感度分析及び Secondary Censoring Rule に基づく解析結果

日本での co-primary endpoint である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合と EASI-75 を達成した被験者の割合に関する結果を以下に示す。

2.7.3.3.2.4.1 IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

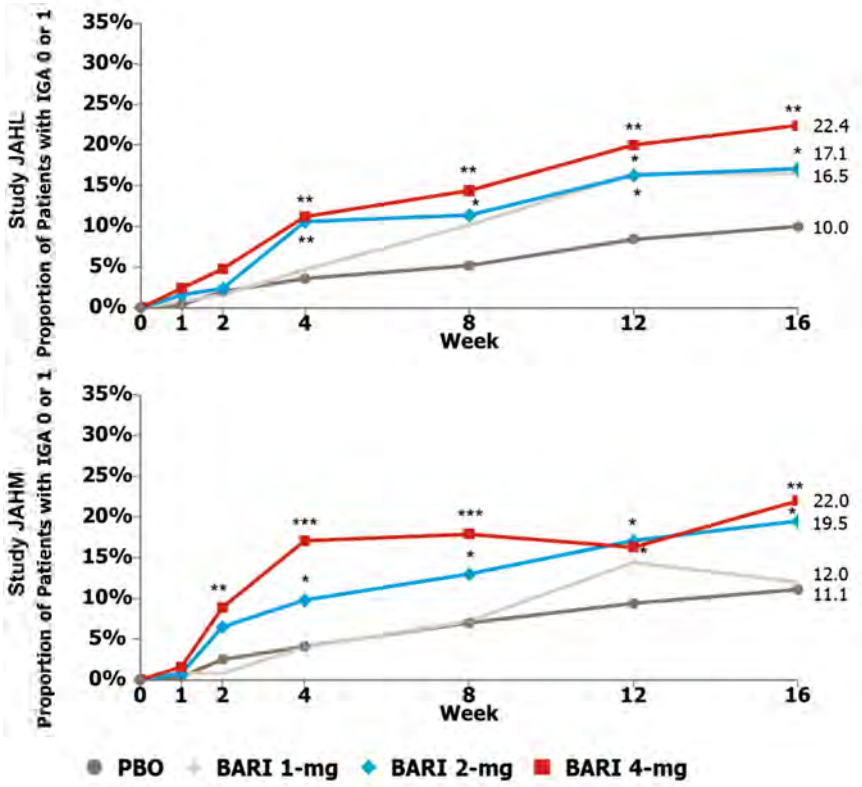
感度分析

いずれの試験でも、PPS を対象とした解析結果は ITT population の結果と同様であり、ITT population での結果を支持するものであった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 103、JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 103］。

ITT population を対象に、欠測値の補完方法として pMI を用いた感度分析を行った。pMI は、中間事象発現後はプラセボを上回るベネフィットがないことを仮定した方法である。pMI を用いた解析の結果、いずれの試験でも、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 104、 JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 104］。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

ITT population を対象に、Secondary Censoring Rule を用いて解析を行った。その結果、いずれの試験でも、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点でプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高く［図 2.7.3.3-21、JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 102、 JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 102］、Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-21　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（Secondary Censoring Rule）（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

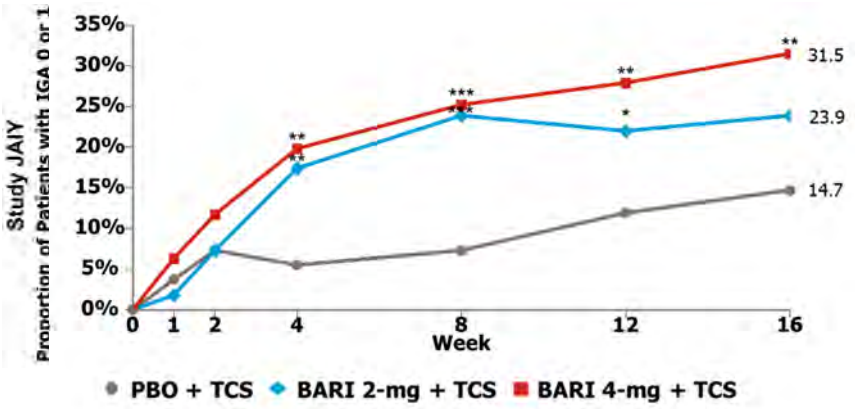
感度分析

PPS を対象とした解析結果は ITT population の結果と同様であり、ITT population での結果を支持するものであった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 118］。

pMI を用いた解析の結果、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 119］。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かった［図 2.7.3.3-22、JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 117］。Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-22　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（Secondary Censoring Rule）（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

2.7.3.3.2.4.2　EASI-75 を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）

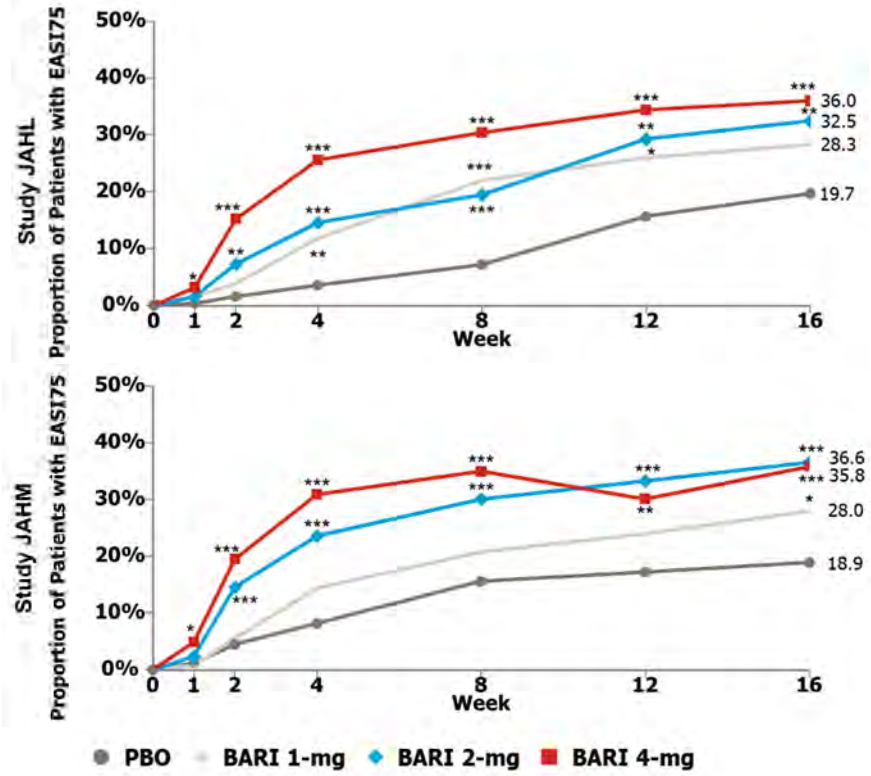
感度分析

いずれの試験でも、PPS を対象とした解析結果は ITT population の結果と同様であり、ITT population での結果を支持するものであった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 110、JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 110］。

pMI を用いた感度分析の結果、いずれの試験でも、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に高かった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 111、JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 111］。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

ITT population を対象に、Secondary Censoring Rule を用いて解析を行った結果、EASI-75 を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点でプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高く［図 2.7.3.3-23、JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 109、JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 109］、Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAHL, JAHM: [redacted]

図 2.7.3.3-23　EASI-75 を達成した被験者の割合
（Secondary Censoring Rule）（ITT、NRI、全体）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

JAIY 試験（TCS 併用試験）

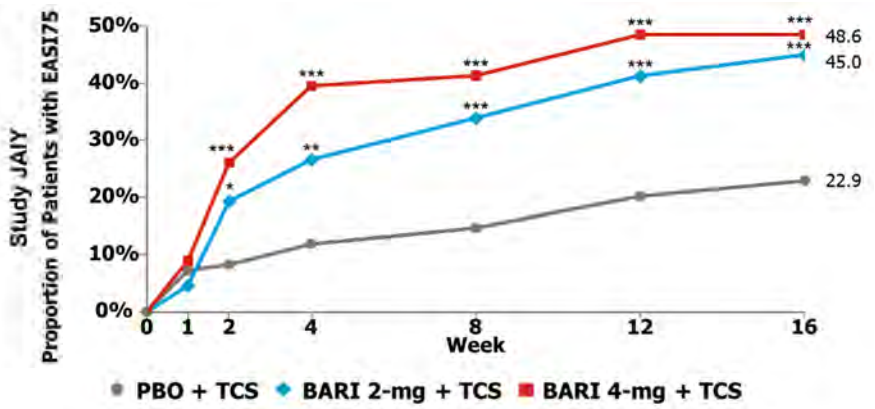
感度分析

PPS を対象とした解析結果は ITT population の結果と同様であり、ITT population での結果を支持するものであった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 126］。

pMI を用いた感度分析の結果、16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 127］。

Secondary Censoring Rule を用いた解析結果

EASI-75 を達成した被験者の割合は、大部分の評価時点で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で有意に高かった［図 2.7.3.3-24、JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 125］。Secondary Censoring Rule を用いた解析結果は、Primary Censoring Rule を用いた解析結果と概して同様であった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index score from baseline; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: JAIY: [redacted]

図 2.7.3.3-24　EASI-75 を達成した被験者の割合
（Secondary Censoring Rule）（ITT、NRI、全体）（JAIY 試験）

2.7.3.3.3　交互作用

第 III 相試験［JAHL 試験/JAHM 試験（単剤試験）、JAIY 試験（TCS 併用試験）］では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の違いによる有効性への影響を検討するため、主な評価項目である 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合及び Itch NRS が 4 ポイント以上改善した被験者の割合について、事前に規定した部分集団解析を行った。本項では、JAHL/M 試験併合データ（1239 例）、並びに JAIY 試験（TCS 併用試験）の ITT population（329 例）を対象とした部分集団解析結果を示す。部分集団の交互作用の検定には回帰モデルを用い、投与群-部分集団の交互作用の検定では有意水準を 10%とした。

以下の部分集団でバリシチニブの有効性を検討した。

事前に規定した部分集団

人口統計学的特性及び疾患特性で層別した部分集団

- 性別：男性、女性
- 年齢区分：65 歳未満、65 歳以上
- 年齢区分：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上
- ベースラインの体重：60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上
- ベースラインの BMI：25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上
- 人種：白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、ハワイ又は太平洋諸島の住民、その他
- ベースラインの腎機能障害の有無：あり（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、なし（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上）

ベースラインの疾患特性で層別した部分集団

- ベースラインの IGA スコア（疾患重症度）：3、4

試験実施地域で層別した部分集団

- 地域：
  - JAHL/M 試験併合データ：EU、アジア（日本以外）、日本、中米及び南米及びメキシコ、その他
  - JAIY 試験：EU、日本、その他
- 特定の地域：欧州、欧州以外
- 特定の国：日本、日本以外

JAIY 試験でのみ、以下の部分集団についても解析を行った。

- 特定の地域：東アジア（韓国、日本及び台湾）、東アジア以外

治療歴で層別した部分集団

JAHL/M 試験併合データでは、事前に規定した解析を行い、JAIY 試験では事後解析として行った。

- シクロスポリンで効果不十分又は不適：該当、非該当
  - 経口シクロスポリンで効果不十分もしくは不耐、又はシクロスポリンに対して禁忌であり投与に適さない
- シクロスポリンで効果不十分又は使用が推奨されない：該当、非該当
  - 経口シクロスポリンで効果不十分もしく不耐、又は医学的な理由により使用が推奨されない
- TCNI で効果不十分又は使用が推奨されない：該当、非該当
  - TCNI で効果不十分もしくは不耐、又は医学的な理由により使用が推奨されない

JAIY 試験でのみ、以下の部分集団についても解析を行った。

- 全身治療歴：あり、なし

部分集団解析結果

各評価項目で得られた点推定値は、大部分の部分集団で、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で一貫して良好な結果であり（第 5.3.5.3.1.1 項 Table SCE APP.2.7.3.6.11 and Table SCE APP.2.7.3.6.12）、これは全体集団の結果と同様であった。したがって、いずれの部分集団でも、バリシチニブ 4 mg 群で治療効果の欠如又は治療効果不十分、すなわち質的交互作用を示唆するエビデンスは認められなかった。

JAHL/M 試験併合データ

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で有意な交互作用がみられた部分集団を表 2.7.3.3-22 に示

す。有意な交互作用がみられた部分集団のうち、主なものは、性別、ベースラインの IGA スコア、試験実施地域で層別した部分集団であった。これらの結果を以下に述べる。なお、有意な交互作用がみられなかった部分集団の結果も含めた全ての結果を示した表は第 5.3.5.3.1.1 項（Table SCE APP.2.7.3.6.13）に添付した。

投与群－部分集団の有意な交互作用の大部分は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群での治療効果の差に起因するものと考えられた。IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合では、前治療歴で層別した部分集団のうち 1 集団のみで有意な交互作用がみられた。EASI-75 を達成した被験者の割合では、複数の部分集団で有意な交互作用が認められた。

性別で層別した部分集団

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。総じて、男性の部分集団の反応割合は、女性の部分集団よりも低かった。

しかし、男性と女性の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、男性、女性ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

ベースラインの IGA スコアで層別した部分集団

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、ベースラインの IGA スコア 3（中等症）の被験者と比較して IGA スコア 4（重症）の被験者の方が、総じて低かった。

しかし、ベースライン時の IGA スコア 3 と 4 の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、IGA スコア 3 及び IGA スコア 4 の部分集団ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

欧州地域で層別した部分集団

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。欧州地域の部分集団は欧州以外の地域の部分集団、特にアジアの部分集団と比較して、より高い反応割合を示した。

しかし、欧州及び欧州以外の地域の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、欧州及び欧州以外の地域の部分集団ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

表 2.7.3.3-22　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善、及び EASI-75 を達成した被験者の割合で有意な交互作用（p<0.1）がみられた部分集団（JAHL/M 試験併合データ）

Subgroup	Category	Response at Week 16 (%)				Treatment by Subgroup Interaction p-value	Relative Risk vs PBO		
		PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg		BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
Pooled Phase 3 Monotherapy Population									
IGA 0 or 1									
TCI Failure or Inadvisable	Yes (N=522)	1.5%	9.2%	14.2%	17.3%	0.051	6.1	9.47	11.53
	No (N=713)	7.0%	11.2%	8.6%	14.0%		1.60	1.23	2.00
	Relative risk (Yes vs No)	0.21	0.82	1.65	1.24				
EASI75									
Gender	Male (N=772)	4.0%	15.2%	12.9%	18.8%	0.059	3.80	3.23	4.70
	Female (N=467)	13.1%	14.9%	26.3%	31.3%		1.14	2.01	2.39
	Relative risk (Female vs Male)	3.28	0.98	2.04	1.66				
Baseline IGA score	IGA 3 (N=668)	9.0%	24.4%	21.2%	28.4%	0.038	2.71	2.36	3.16
	IGA 4 (N=570)	5.8%	4.3%	14.9%	16.7%		0.74	2.57	2.88
	Relative risk (IGA 3 vs IGA 4)	1.55	5.67	1.42	1.70				
Specific Region	Europe (N=647)	5.4%	18.3%	18.9%	25.0%	0.093	3.39	3.50	4.63
	All other (N=592)	9.7%	11.6%	17.6%	20.7%		1.20	1.81	2.13
	Relative risk (Europe vs other)	0.56	1.58	1.07	1.21				

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment;N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; TCI = topical calcineurin inhibitor.
Sources: [redacted]

JAIY 試験（TCS 併用試験）

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で有意な交互作用がみられた部分集団を表 2.7.3.3-23 に示す。有意な交互作用がみられた部分集団のうち、主なものは、性別、ベースラインの IGA スコア、試験実施地域で層別した部分集団であった。これらの結果を以下に述べる。なお、有意な交互作用がみられなかった部分集団の結果も含めた全ての結果を示した表は第 5.3.5.3.1.1 項（Table SCE APP.2.7.3.6.14）に添付した。

性別で層別した部分集団

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ群及びバリシチニブ 4 mg 群で女性よりも男性の方が低く、2 mg 群では女性よりも男性の方が高かった。

しかし、男性と女性の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、男性、女性ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

ベースラインの IGA スコアで層別した部分集団

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、ベースラインの IGA スコア 3（中等症）の被験者と比較して IGA スコア 4（重症）の被験者で全般的に低かった。

しかし、ベースライン時の IGA スコア 3 と 4 の部分集団間の治療効果の違いについて、評価項目間で一貫した傾向は認められなかった。また、IGA スコア 3 及び IGA スコア 4 の部分集団ともに、プラセボ群と比較したバリシチニブ各群の反応割合は総じて高かった。

欧州地域で層別した部分集団

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で、有意な交互作用が見られた。

欧州以外の地域の部分集団で、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、4 mg 群よりも 2 mg 群の方が高かった。欧州地域の部分集団では、EASI-75 及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合ともにプラセボ群よりもバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の方が高かった。

日本地域で層別した部分集団

JAIY 試験での EASI-75 を達成した被験者の割合で、日本と日本以外の地域の部分集団の間に、統計学的に有意な交互作用が認められた［p = 0.037（第 5.3.5.3.1.1 項 Table SCE APP.2.7.3.6.14）］。日本の部分集団の反応割合は、日本以外の地域の部分集団、特に欧州地域の

部分集団と比較して、総じて低かったが、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は、日本地域の部分集団及び日本以外の地域の部分集団のいずれでも、プラセボ群と比較して数値的に高かった。

JAIY 試験の日本地域の部分集団の被験者数は 63 例であり、いずれの投与群も被験者数は 30 例未満であった。JAHL/M 試験併合データには、日本地域から 223 例が組み入れられ、各投与群の被験者数は 43 例以上であった。日本地域の部分集団で被験者数が少なかったこと又は TCS の併用が JAIY 試験の結果に影響を及ぼしたかどうかは不明である。

表 2.7.3.3-23　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善、EASI-75 及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合で有意な交互作用（p<0.1）がみられた部分集団［JAIY 試験（ITT）］

Subgroup	Category	Response at Week 16 (%)			Treatment by Subgroup Interaction p-value	Relative Risk vs PBO	
		PBO	BARI 2-mg	BARI 4-mg		BARI 2-mg	BARI 4-mg
Study JAIY							
IGA 0 or 1							
Gender	Male (N=216)	12.7%	25.7%	20.0%	0.017	2.02	1.57
	Female (N=113)	18.4%	20.5%	52.8%		1.11	2.87
	Relative risk (Female vs Male)	1.45	0.80	2.64			
EASI75							
Gender	Male (N=216)	15.5%	51.4%	44.0%	0.002	3.32	2.84
	Female (N=113)	36.8%	28.2%	55.6%		0.77	1.51
	Relative risk(Female vs Male)	2.37	0.55	1.26			
Baseline IGA score	IGA 3 (N=180)	23.3%	45.8%	62.3%	0.07	1.97	2.67
	IGA 4 (N=148)	22.9%	40.0%	30.0%		1.75	1.31
	Relative risk (IGA 3 vs IGA 4)	1.02	1.15	2.08			
Region	Europe (N=115)	10.5%	34.2%	53.8%	0.036	3.26	5.12
	Japan (N=63)	19.0%	55.0%	22.7%		2.89	1.19
	Rest of World (N=151)	34.0%	45.1%	54.0%		1.33	1.59
	Relative risk (Europe vs Japan)	0.55	0.62	2.37			
	Relative risk (Europe vs ROW)	0.31	0.76	1.00			

Subgroup	Category	Response at Week 16 (%)			Treatment by Subgroup Interaction p-value	Relative Risk vs PBO	
		PBO	BARI 2-mg	BARI 4-mg		BARI 2-mg	BARI 4-mg
Study JAIY							
EASI75							
Specific Region	Europe (N=115)	10.5%	34.2%	53.8%	0.053	3.26	5.12
	All other (N=214)	29.6%	47.9%	44.4%		1.62	1.50
	Relative risk (Europe vs other)	0.35	0.71	1.21			
Specific Region	Japan (N=63)	19.0%	55.0%	22.7%	0.037	2.89	1.19
	Not Japan (N=266)	23.9%	40.4%	53.9%		1.69	2.26
	Relative risk (Japan vs other)	0.79	1.36	0.42			
Specific Region	East Asia (N=162)	25.4%	52.9%	36.5%	0.009	2.08	1.44
	All other (N=167)	20.0%	34.5%	57.6%		1.73	2.88
	Relative risk (East Asia vs other)	1.27	1.53	0.63			
Ciclosporin failure or ineligible	Yes (N=67)	30.8%	19.0%	55.0%	0.023	0.62	1.79
	No (N=262)	20.5%	48.9%	46.2%		2.39	2.25
	Relative risk (Yes vs No)	1.50	0.39	1.19			

Subgroup	Category	Response at Week 16 (%)			Treatment by Subgroup Interaction p-value	Relative Risk vs PBO	
		PBO	BARI 2-mg	BARI 4-mg		BARI 2-mg	BARI 4-mg
Study JAIY							
Itch NRS 4 or more point improvement							
Prior Systemic Therapy	Yes (N=197)	14.1%	39.7%	44.4%	0.085	2.82	3.15
	No (N=104)	33.3%	35.3%	43.2%		1.06	1.30
	Relative risk (Yes vs No)	0.42	1.12	1.03			
Specific Region	Europe (N=104)	28.9%	30.3%	63.6%	0.066	1.05	2.20
	All other (N=197)	15.2%	42.2%	34.3%		2.78	2.26
	Relative risk (Europe vs other)	1.90	0.72	1.85			
Specific Region	East Asia (N=151)	11.1%	45.8%	28.6%	0.032	4.13	2.58
	All other (N=150)	30.0%	30.6%	58.8%		1.02	1.96
	Relative risk (East Asia vs other)	0.37	1.50	0.49			
TCNI failure or inadvisable	Yes (N=122)	23.8%	32.3%	61.2%	0.077	1.36	2.57
	No (N=179)	17.7%	40.9%	27.5%		2.31	1.55
	Relative risk (Yes vs No)	1.34	0.79	2.23			

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; NRS = numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCNI = topical calcineurin inhibitor.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4 日本人集団の結果

2.7.3.3.4.1 試験対象集団

2.7.3.3.4.1.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.1.1.1 人口統計学的特性

JAHL 試験及び JAHM 試験の日本人集団の人口統計学特性は、ほとんどの項目で全体集団と同様であった。体重、前治療として全身療法の治療歴のある被験者の割合、治験参加前年に再燃がなかった被験者数の割合、免疫グロブリン E の上昇（≧200 KU/I）が認められた被験者の割合について、全体集団と日本人集団とで異なる傾向が認められたものの、全体的に顕著な違いは認められなかった（第 2.7.6.3 項　表 2.7.6.3-1、第 2.7.6.4 項　表 2.7.6.4-1）。

JAHL/M 試験併合データの人口統計学的特性は個々の試験の結果と類似していた。

2.7.3.3.4.1.1.2 ベースライン時の疾患特性

JAHL 試験及び JAHM 試験の日本人集団のベースライン時の疾患特性についても、ほとんどの項目で、全体集団と同様であった。以下は、全体集団のベースライン時の疾患特性と比較して、異なる傾向が認められた項目である（第 2.7.6.3 項　表 2.7.6.3-1、第 2.7.6.4 項　表 2.7.6.4-1）。

項目	全体集団に比べ日本人集団の方が
EASI スコアの平均値	高い傾向だった [a]
BSA に占める AD 病変の割合	高い傾向だった
ADSS item 2 の平均値	低い傾向だった

a JAHM 試験ではバリシチニブ 4 mg 群でのみ、やや異なる傾向が認められた（全体集団と日本人集団の値がほぼ同じ）

JAHL/M 試験併合データのベースライン時の疾患特性は個々の試験の結果と類似していた。

2.7.3.3.4.1.2 TCS 併用試験（JAIY 試験及び JAIN 試験）

2.7.3.3.4.1.2.1 人口統計学的特性

JAIY 試験及び JAIN 試験の日本人集団の人口統計学特性のうち、女性の割合、体重等で、全体集団と異なる傾向が認められたものの、全体的に顕著な違いは認められなかった（第 2.7.6.5 項 表 2.7.6.5-1、第 2.7.6.7.3 項　表 2.7.6.7-1）。

2.7.3.3.4.1.2.2 ベースライン時の疾患特性

JAIY 試験及び JAIN 試験の日本人集団の人口統計学特性について、全体集団のベースライン時の疾患特性と比較して、以下の項目で異なる傾向が認められた（第 2.7.6.5 項　表 2.7.6.5-1、第 2.7.6.7.3 項　表 2.7.6.7-1）。

JAIY 試験

項目	全体集団に比べ日本人集団の方が
EASI スコアの平均値	高い傾向だった
BSA に占める AD 病変の割合	高い傾向だった
ADSS item 2 の平均値	低い傾向だった
DLQI スコアの平均値	低い傾向だった
Skin Pain NRS の平均値	低い傾向だった

JAIN 試験

項目	全体集団に比べ日本人集団の方が
IGA スコア 3 の被験者の割合	高い傾向だった
EASI スコアの平均値	高い傾向だった
BSA に占める AD 病変の割合	高い傾向だった
ADSS item 2 の平均値	低い傾向だった
DLQI スコアの平均値	低い傾向だった
Skin Pain NRS の平均値	低い傾向だった

また、以下の項目について、日本人集団の群間で異なる傾向が認められた。

JAIY 試験

項目	バリシチニブ 2mg 群と比べ 4mg 群の方が
女性の割合	低い傾向だった
EASI スコアの平均値	高い傾向だった
BSA に占める AD 病変の割合	高い傾向だった
ADSS item 2 の平均値	低い傾向だった

JAIN 試験

項目	バリシチニブ 2mg 群と比べ 4mg 群の方が
女性の割合	高い傾向だった
EASI スコアの平均値	高い傾向だった
BSA に占める AD 病変の割合	高い傾向だった

2.7.3.3.4.2　結果

日本人集団の主要評価項目（co-primary）、主な副次評価項目（Itch NRS、Skin Pain NRS、ADSS item 2）、及び QOL に関する項目（POEM 及び DLQI）について、単剤試験と TCS 併用試験の結果を以下に示す。また、co-primary endpoint については長期継続投与試験の結果も示す。

なお、JAIN 試験の 24 週時及び JAHN 試験の 52 週までの結果はそれぞれ、第 2.7.6.7 項及び第 2.7.6.6 項に示した。

2.7.3.3.4.2.1 IGA

2.7.3.3.4.2.1.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群とも IGA (0, 1)を達成した被験者はいなかった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、バリシチニブ 4 mg 群では 8 週時から改善が認められた。

JAHM 試験の日本人集団で 16 週時に IGA (0,1) 、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群で IGA (0, 1)を達成した被験者はいなかった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、バリシチニブ 4 mg 群では 4 週時に改善が認められ、その後一定であった。2 mg 群では 2～4 週時に改善が認められたものの、その後はプラセボ群と変わらなかった。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

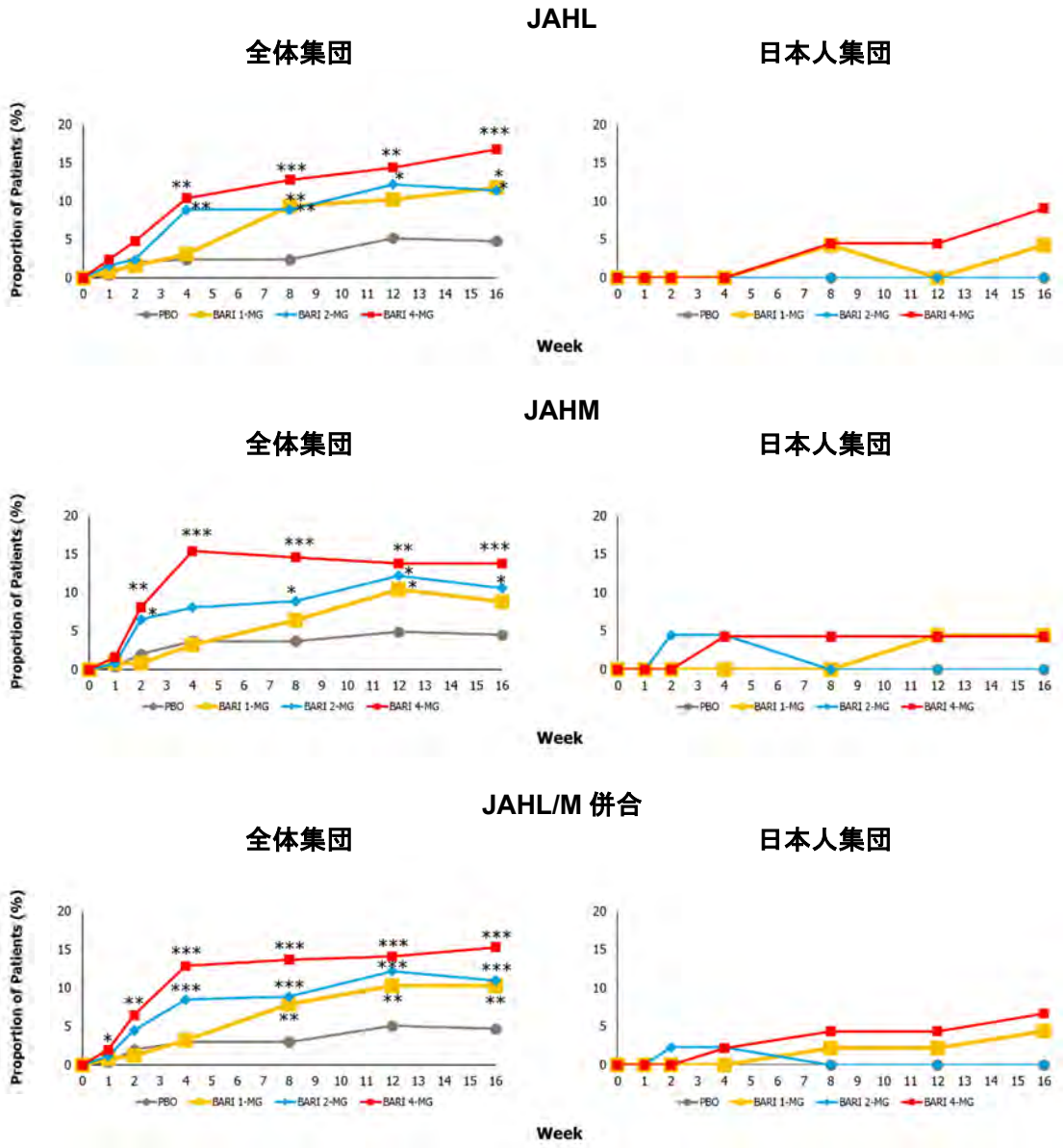
JAHL 試験及び JAHM 試験と同様の結果だった。

表 2.7.3.3-24 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Week 16, n (%)	12 (4.8)	15 (11.8)	14 (11.4)	21 (16.8)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (9.1)
p-value vs PBO [a]	NA	0.014	0.020	<0.001	NA	0.264	0.706	0.116
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Week 16, n (%)	11 (4.5)	11 (8.8)	13 (10.6)	17 (13.8)	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
p-value vs PBO [a]	NA	0.085	0.026	0.001	NA	0.242	0.715	0.261
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Week 16, n (%)	23 (4.7)	26 (10.3)	27 (11.0)	38 (15.3)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	3 (6.7)
p-value vs PBO [a]	NA	0.002	0.001	<0.001	NA	0.113	0.701	0.060

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.

a Logistic regression analysis with treatment, region, study, and baseline disease severity (IGA) as factors.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 101, JAHL（日本人集団）
[redacted]
JAHM（全体集団）CSR Table 101, JAHM（日本人集団）
[redacted]
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted], JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-25　IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.1.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団で 16 週時に IGA (0,1) 、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

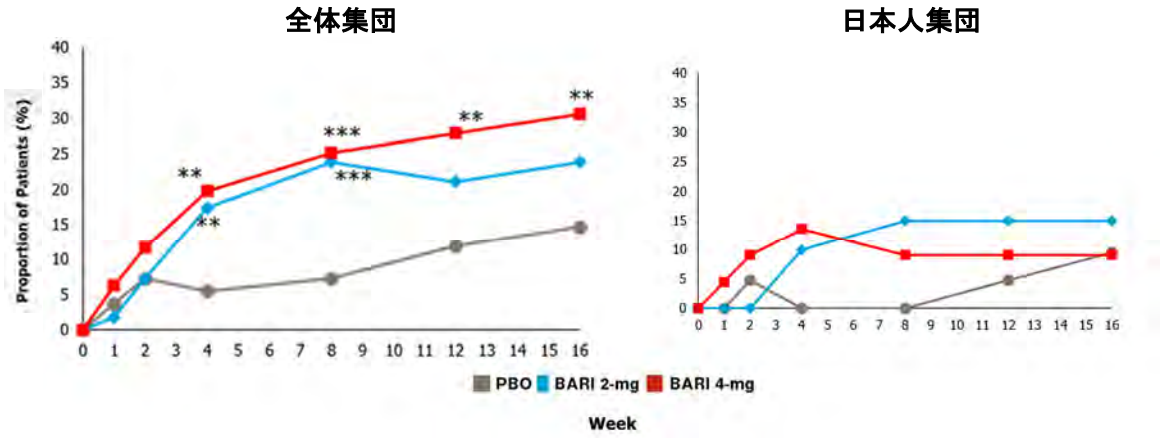
16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 2 mg 群の割合はプラセボ群よりも高く、バリシチニブ 4 mg 群の割合はプラセボ群とほぼ変わらなかった。

バリシチニブ 4 mg 群の割合の経時推移は、4 週時までは全体集団と類似していたが、それ以降は、全体集団と異なっていた。バリシチニブ 2 mg 群の割合は全体集団と比較して低かったが、2 mg 群の経時推移は、全体集団と概ね類似していた。

表 2.7.3.3-25　16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Week 16, n (%)	16 (14.7)	26 (23.9)	34 (30.6)	2 (9.5)	3 (15.0)	2 (9.1)
p-value vs PBO [a]	NA	0.082	0.004	NA	0.595	0.938

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Logistic regression analysis with treatment, region, and baseline disease severity (IGA) as factors.



Abbreviations: BARI = baricitinib; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 116、JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-26　IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.1.3 長期継続投与試験（JAHN 試験）

先行試験から長期継続投与試験に移行した日本人被験者で、長期継続投与試験開始から 24 週時までの IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合

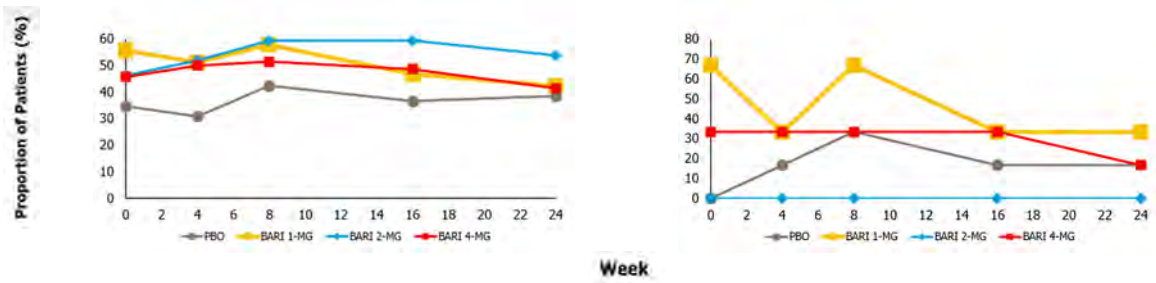
先行試験から長期継続投与試験に移行した日本人被験者で、長期継続投与試験開始から 24 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者（Responder/Partial responder）は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 1 mg 群、プラセボ群で各 1 例だった。バリシチニブ 2 mg 群で IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-26 24 週時までの IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHN 試験）

	全体集団				日本人集団			
term	PBO (N=52)	BARI 1-mg (N=45)	BARI 2-mg (N=54)	BARI 4mg (N=70)	PBO (N=6)	BARI 1-mg (N=3)	BARI 2-mg (N=1)	BARI 4-mg (N=6)
Week 0 (NRI)								
Response, n (%)	18 (34.6)	25 (55.6)	25 (46.3)	32 (45.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)
95% CI*a	(23.2, 48.2)	(41.2, 69.1)	(33.7, 59.4)	(34.6, 57.3)	(0.0, 39.0)	(20.8, 93.9)	(0.0, 79.3)	(9.7, 70.0)
Week 4 (NRI)								
Response, n (%)	16 (30.8)	23 (51.1)	28 (51.9)	35 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)
95% CI*a	(19.9, 44.3)	(37.0, 65.0)	(38.9, 64.6)	(38.6, 61.4)	(3.0, 56.4)	(6.1, 79.2)	(0.0, 79.3)	(9.7, 70.0)
Week 8 (NRI)								
Response, n (%)	22 (42.3)	26 (57.8)	32 (59.3)	36 (51.4)	2 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)
95% CI*a	(29.9, 55.8)	(43.3, 71.0)	(46.0, 71.3)	(40.0, 62.8)	(9.7, 70.0)	(20.8, 93.9)	(0.0, 79.3)	(9.7, 70.0)
Week 16 (NRI)								
Response, n (%)	19 (36.5)	21 (46.7)	32 (59.3)	34 (48.6)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)
95% CI*a	(24.8, 50.1)	(32.9, 60.9)	(46.0, 71.3)	(37.2, 60.0)	(3.0, 56.4)	(6.1, 79.2)	(0.0, 79.3)	(9.7, 70.0)
Week 24 (NRI)								
Response, n (%)	20 (38.5)	19 (42.2)	29 (53.7)	29 (41.4)	1 (16.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)
95% CI*a	(26.5, 52.0)	(29.0, 56.7)	(40.6, 66.3)	(30.6, 53.1)	(3.0, 56.4)	(6.1, 79.2)	(0.0, 79.3)	(3.0, 56.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*a Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

全体集団　　**日本人集団**



Source: JAHN（全体集団）CSR Table 186, JAHN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-27　24 週時までの IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHN 試験）

2.7.3.3.4.2.2　EASI

2.7.3.3.4.2.2.1　単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団で 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合について、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。プラセボ群では 1 例が EASI-75 を達成したが、バリシチニブ 2 mg 群では EASI-75 を達成した被験者はいなかった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHM 試験の日本人集団で 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合について、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群で EASI-75 を達成した被験者はいなかった。

バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の割合は全体集団と比較して低かったが、両群の経時推移は全体集団と概ね類似していた。バリシチニブ 2 mg 群の割合の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団で 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

JAHL 試験及び JAHM 試験の結果と同様の結果だった。

16 週時のバリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

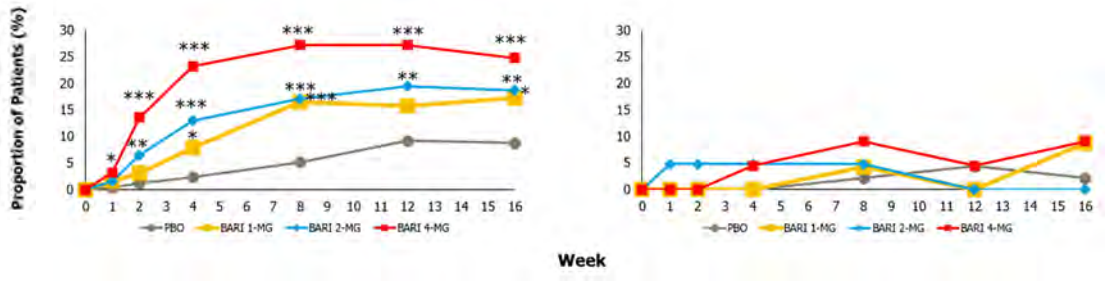
表 2.7.3.3-27　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Week 16, n (%)	22 (8.8)	22 (17.3)	23 (18.7)	31 (24.8)	1 (2.2)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (9.1)
p-value vs PBO [a]	NA	0.032	0.006	<0.001	NA	0.377	0.774	0.235
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Week 16, n (%)	15 (6.1)	16 (12.8)	22 (17.9)	26 (21.1)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	3 (13.0)
p-value vs PBO [a]	NA	0.024	<0.001	<0.001	NA	0.112	0.658	0.061
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Week 16, n (%)	37 (7.5)	38 (15.1)	45 (18.3)	57 (23.0)	1 (1.1)	4 (8.9)	0 (0.0)	5 (11.1)
p-value vs PBO [a]	NA	0.001	<0.001	<0.001	NA	0.068	0.838	0.021

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
a Logistic regression analysis with treatment, baseline value, region, and baseline disease severity (EASI) as factors.

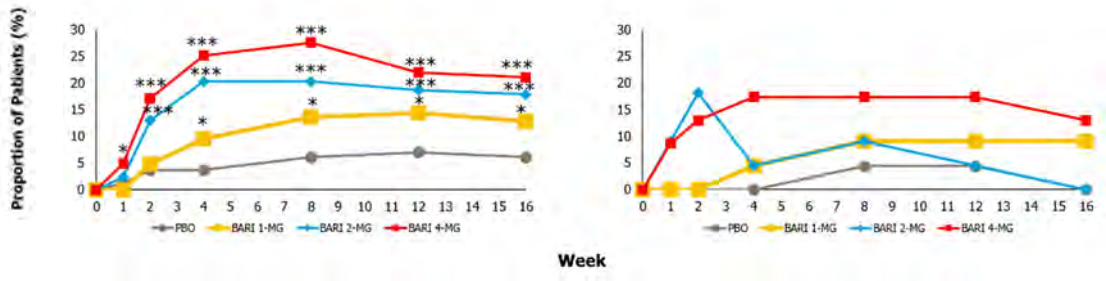
JAHL

全体集団　　**日本人集団**



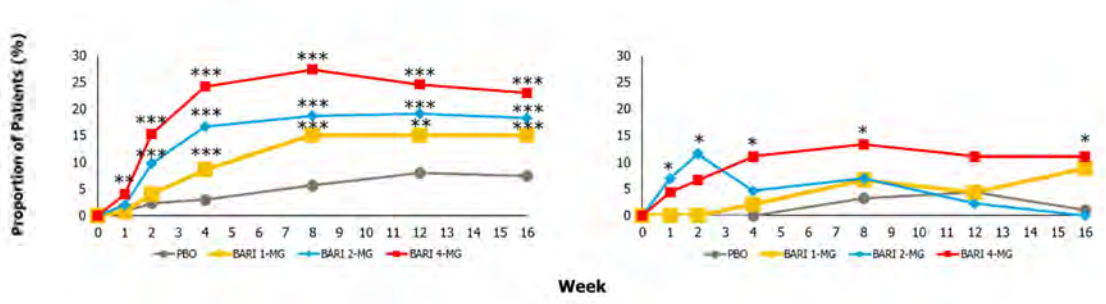
JAHM

全体集団　　**日本人集団**



JAHL/M 併合

全体集団　　**日本人集団**



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団） CSR Table 106, JAHL（日本人集団）
[redacted]
JAHM（全体集団）CSR Table 106, JAHM（日本人集団）
[redacted]
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted], JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-28　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 及び JAHM 試験の日本人集団で 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合

16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合について、EASI-75 の日本人集団の結果と異なり、バリシチニブ 2 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。

表 2.7.3.3-28　16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Week 16, n (%)	38 (15.3)	33 (26.0)	37 (30.1)	52 (41.6)	6 (13.3)	2 (8.7)	5 (23.8)	4 (18.2)
p-value vs PBO [a]	NA	0.019	<0.001	<0.001	NA	0.613	0.313	0.584
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Week 16, n (%)	30 (12.3)	23 (18.4)	34 (27.6)	36 (29.3)	3 (6.7)	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (21.7)
p-value vs PBO [a]	NA	0.094	<0.001	<0.001	NA	0.634	0.338	0.085

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
a Logistic regression analysis with treatment, baseline value, region, and baseline disease severity (EASI) as factors.

JAHL 試験の日本人集団の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。バリシチニブ 2 mg 群の変化率はプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似しており、両群とも 1 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 1 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHM 試験の日本人集団の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ各群の変化率はプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似しており、両群とも 1 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 1 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

JAHL 試験及び JAHM 試験と同様の結果だった。

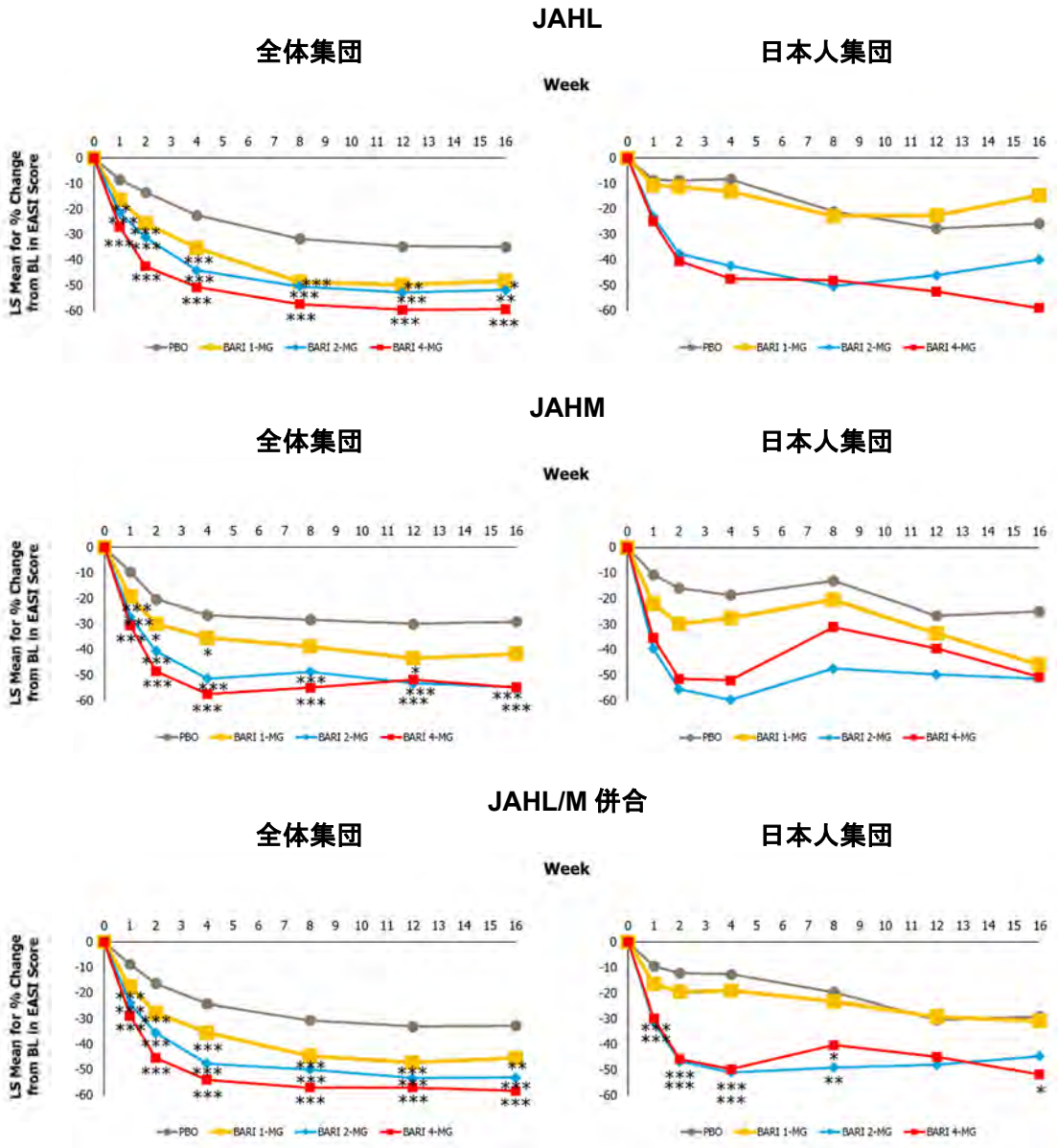
1、2、4、8 週時のバリシチニブ 2 及び 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。また、16 週時のバリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

表 2.7.3.3-29　16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Baseline mean	31.51	29.09	30.82	31.56	36.99	31.55	34.37	34.87
Week 16	-34.82 (3.64)	-48.22 (4.52)	-51.89 (4.29)	-59.36 (3.84)	-25.69 (8.02)	-14.64 (12.74)	-39.93 (10.13)	-58.93 (10.01)
p-value vs PBO	NA	0.021	0.002	<0.001	NA	0.475	0.275	0.015
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Baseline mean	33.09	33.05	34.68	33.39	33.07	31.14	37.81	32.48
Week 16	-28.91 (4.32)	-41.68 (5.33)	-54.80 (4.99)	-54.88 (4.56)	-24.91 (11.02)	-45.76 (16.99)	-51.35 (13.36)	-50.62 (8.98)
p-value vs PBO	NA	0.062	<0.001	<0.001	NA	0.312	0.146	0.090
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Baseline mean	32.29	31.04	32.75	32.47	35.03	31.35	36.13	33.65
Week 16	-32.74 (2.827)	-45.38 (3.462)	-53.13 (3.260)	-58.31 (2.968)	-28.93 (6.558)	-30.78 (9.934)	-44.62 (7.911)	-51.72 (6.679)

p-value vs PBO	NA	0.004	<0.001	<0.001	NA	0.878	0.129	0.019

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures. Percent change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (EASI), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; BL = baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; LS Mean = least squares mean; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 107,
JAHL（日本人集団）[redacted]
JAHM（全体集団）CSR Table 107,
JAHM（日本人集団）[redacted]
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted]
JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-29　EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.2.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団で 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

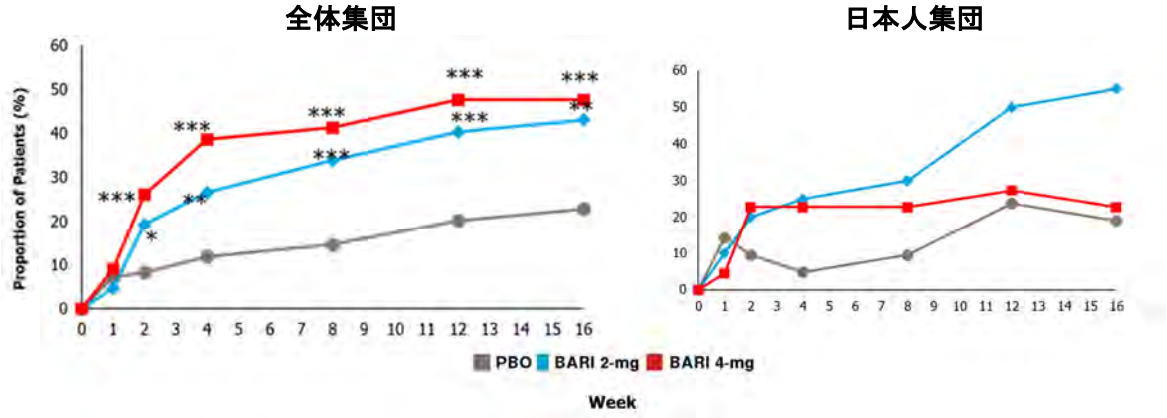
16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の割合はプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の割合の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、両群で早期の改善が認められた。バリシチニブ 4 mg 群で EASI-75 を達成した被験者の割合は 2 週目以降、ほぼ一定だった。

表 2.7.3.3-30　16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Week 16, n (%)	25 (22.9)	47 (43.1)	53 (47.7)	4 (19.0)	11 (55.0)	5 (22.7)
p-value vs PBO [a]	NA	0.002	<0.001	NA	0.060	0.877

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Logistic regression analysis with treatment, baseline value, region, and baseline disease severity (EASI) as factors.



Abbreviations: BARI = baricitinib; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 121, JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-30　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAIY 試験）

日本人集団の 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

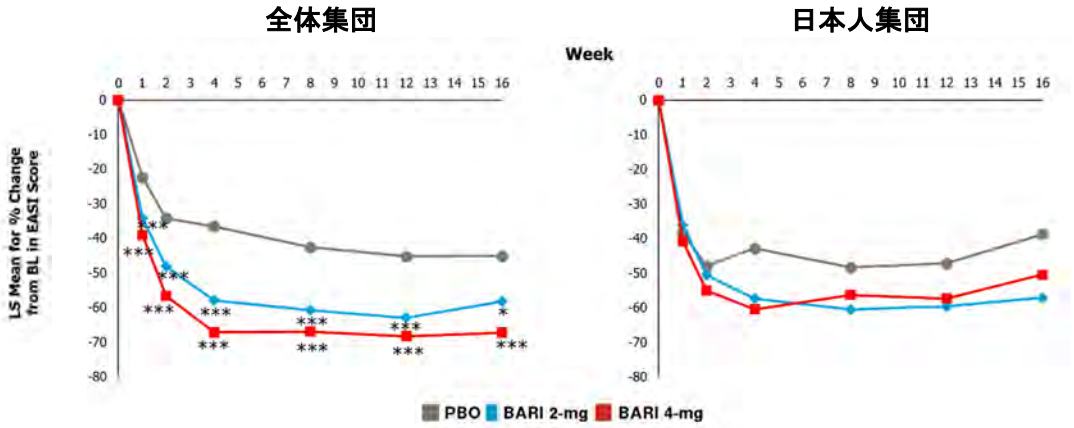
16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化率はプラセボ群よりも高かった。また、バリシチニブ 2 mg 群の変化率は 4 mg 群よりも高かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似しており、2 週目以降、プラセボ群を上回っていた。

表 2.7.3.3-31　16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Baseline mean	28.53	29.34	30.94	37.09	30.84	33.84
Week 16	-45.08 (3.828)	-58.16 (3.689)	-67.21 (3.679)	-38.77 (8.868)	-57.09 (8.648)	-50.39 (8.609)
p-value vs PBO	NA	0.013	<0.001	NA	0.111	0.275

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures; TCS = topical corticosteroids.
Percent change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (EASI), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; BL = baseline; EASI = Eczema Area and Severity Index; LS Mean = least squares mean; PBO = placebo
p-value vs. PBO　***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 122, JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-31　EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.2.3　長期継続投与試験（JAHN 試験）

先行試験から長期継続投与試験に移行した日本人被験者で、長期継続投与試験開始から 24 週時までの EASI-75 を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合

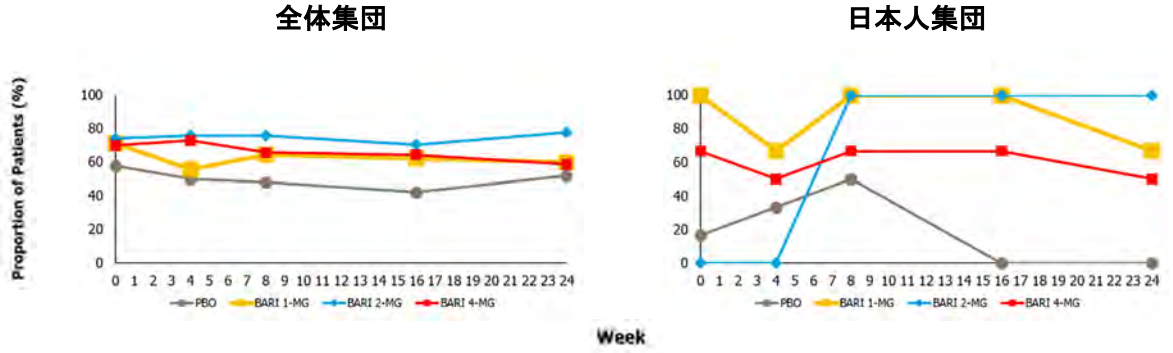
先行試験から長期継続投与試験に移行した日本人被験者で、長期継続投与試験開始から 24 週時に EASI-75 を達成した被験者（Responder/Partial responder）は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシ

チニブ 2 mg 群、バリシチニブ 1 mg 群でそれぞれ、3 例、1 例、2 例だった。プラセボ群で EASI-75 を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-32　24 週時までの EASI-75 を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHN 試験）

	全体集団				日本人集団			
term	PBO (N=52)	BARI 1-mg (N=45)	BARI 2-mg (N=54)	BARI 4-mg (N=70)	PBO (N=6)	BARI 1-mg (N=3)	BARI 2-mg (N=1)	BARI 4-mg (N=6)
Week 0 (NRI)								
Response, n (%)	30 (57.7)	32 (71.1)	40 (74.1)	49 (70.0)	1 (16.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	4 (66.7)
95% CI*a	(44.2, 70.1)	(56.6, 82.3)	(61.1, 83.9)	(58.5, 79.5)	(3.0, 56.4)	(43.9, 100)	(0.0, 79.3)	(30.0, 90.3)
Week 4 (NRI)								
Response, n (%)	26 (50.0)	25 (55.6)	41 (75.9)	51 (72.9)	2 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (50.0)
95% CI*a	(36.9, 63.1)	(41.2, 69.1)	(63.1, 85.4)	(61.5, 81.9)	(9.7, 70.0)	(20.8, 93.9)	(0.0, 79.3)	(18.8, 81.2)
Week 8 (NRI)								
Response, n (%)	25 (48.1)	29 (64.4)	41 (75.9)	46 (65.7)	3 (50.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (66.7)
95% CI*a	(35.1, 61.3)	(49.8, 76.8)	(63.1, 85.4)	(54.0, 75.8)	(18.8, 81.2)	(43.9, 100)	(20.7, 100)	(30.0, 90.3)
Week 16 (NRI)								
Response, n (%)	22 (42.3)	28 (62.2)	38 (70.4)	45 (64.3)	0 (0.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (66.7)
95% CI*a	(29.9, 55.8)	(47.6, 74.9)	(57.2, 80.9)	(52.6, 74.5)	(0.0, 39.0)	(43.9, 100)	(20.7, 100)	(30.0, 90.3)
Week 24 (NRI)								
Response, n (%)	27 (51.9)	27 (60.0)	42 (77.8)	41 (58.6)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	3 (50.0)
95% CI*a	(38.7, 64.9)	(45.5, 73.0)	(65.1, 86.8)	(46.9, 69.4)	(0.0, 39.0)	(20.8, 93.9)	(20.7, 100)	(18.8, 81.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo.
*a Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.



Source: JAHN（全体集団）CSR Table 189, JAHN（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-32　24 週時までの EASI-75 を達成した被験者（Responder/Partial responder）の割合（ITT、NRI、全体・日本）（JAHN 試験）

2.7.3.3.4.2.3　Itch NRS

2.7.3.3.4.2.3.1　単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団の 16 週時までの Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

バリシチニブ 4 mg 群の 1、2 週時の割合はプラセボ群と変わらなかったが、4、16 週時にはプラセボ群の方がバリシチニブ 4 mg 群よりも高かった。バリシチニブ 2 mg 群では 1、2、4、16 週時に Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者はいなかった。バリシチニブ 1 mg 群では 1、2、16 週時に Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者はなく、4 週時に達成した被験者は 1 例であった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHM 試験の日本人集団の 16 週時までの Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

バリシチニブ 4 mg 群の割合はいずれの時点においてもプラセボ群より高かった。バリシチニブ 2 mg 群の 1 週時の割合はプラセボと変わらなかったが、2、4、16 週時の割合はプラセボ群よりも高かった。バリシチニブ 1 mg 群では 1、2、4、16 週時に Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者はいなかった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は全体集団と類似していなかった。

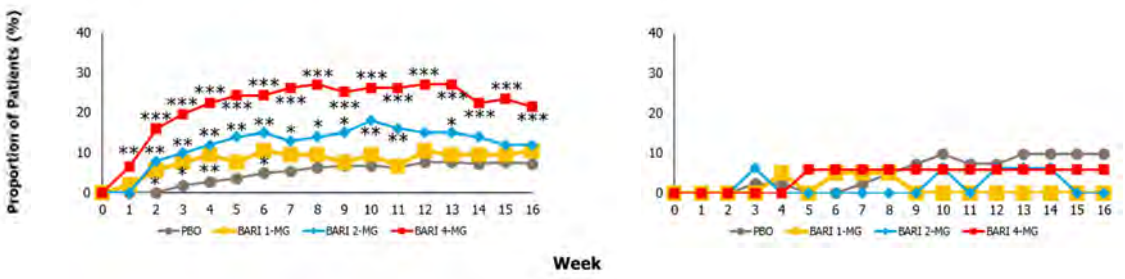
JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 16 週時までの Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

バリシチニブ 4 mg 群の割合はいずれの時点においてもプラセボ群よりも高かった。バリシチニブ 2mg 群の 1 週時の割合はプラセボと変わらなかったが、2、4 週時はプラセボ群よりも高く、16 週時はプラセボ群とほぼ変わらなかった。バリシチニブ 1 mg 群の 1、2 週時の割合はプラセボと変わらなかったが、16 週時の割合はプラセボ群よりも低かった。

バリシチニブ各群の割合の経時推移は JAHL 試験及び JAHM 試験と同様の結果だった。

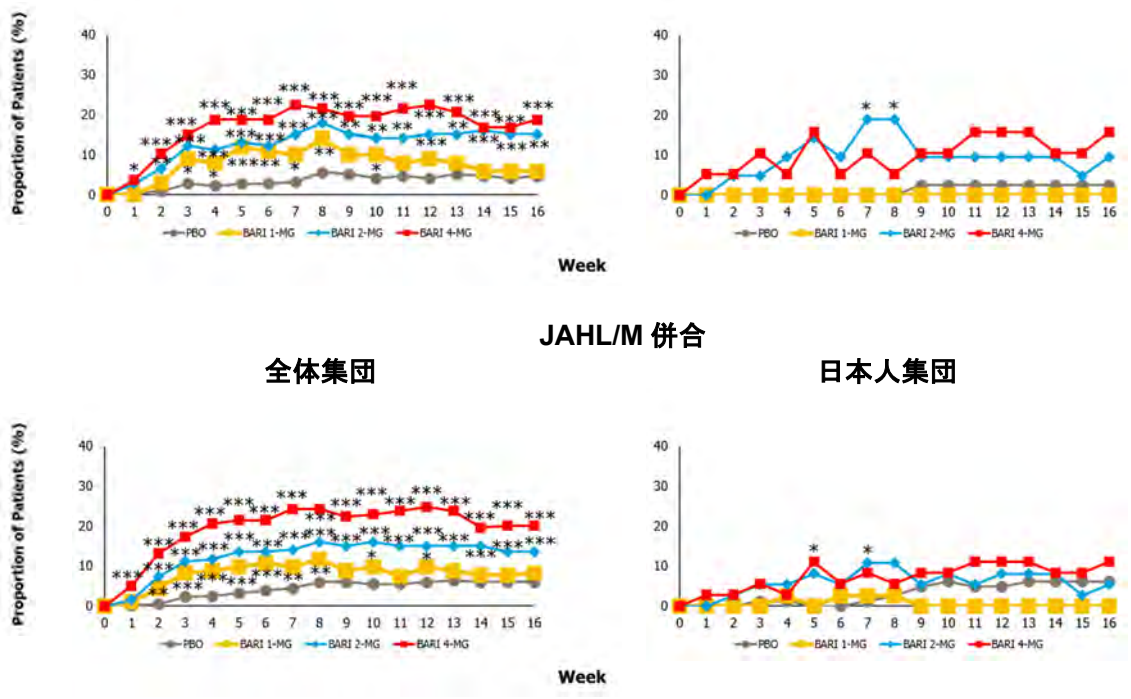
JAHL

全体集団　　**日本人集団**



JAHM

全体集団　　**日本人集団**



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 114, JAHL（日本人集団）表 2.7.3.6-25, JAHM（全体集団）CSR Table 114, JAHM（日本人集団）表 2.7.3.6-26, JAHL/M 併合（全体集団）表 2.7.3.6-27, JAHL/M 併合（日本人集団）表 2.7.3.6-28

図 2.7.3.3-33　Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団の Itch NRS スコアのベースラインからの変化率

1、2、3 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の 16 週時の変化率はプラセボ群よりも高かった。バリシチニブ 2 mg 群の 16 週時の変化率はプラセボ群よりも低かった。

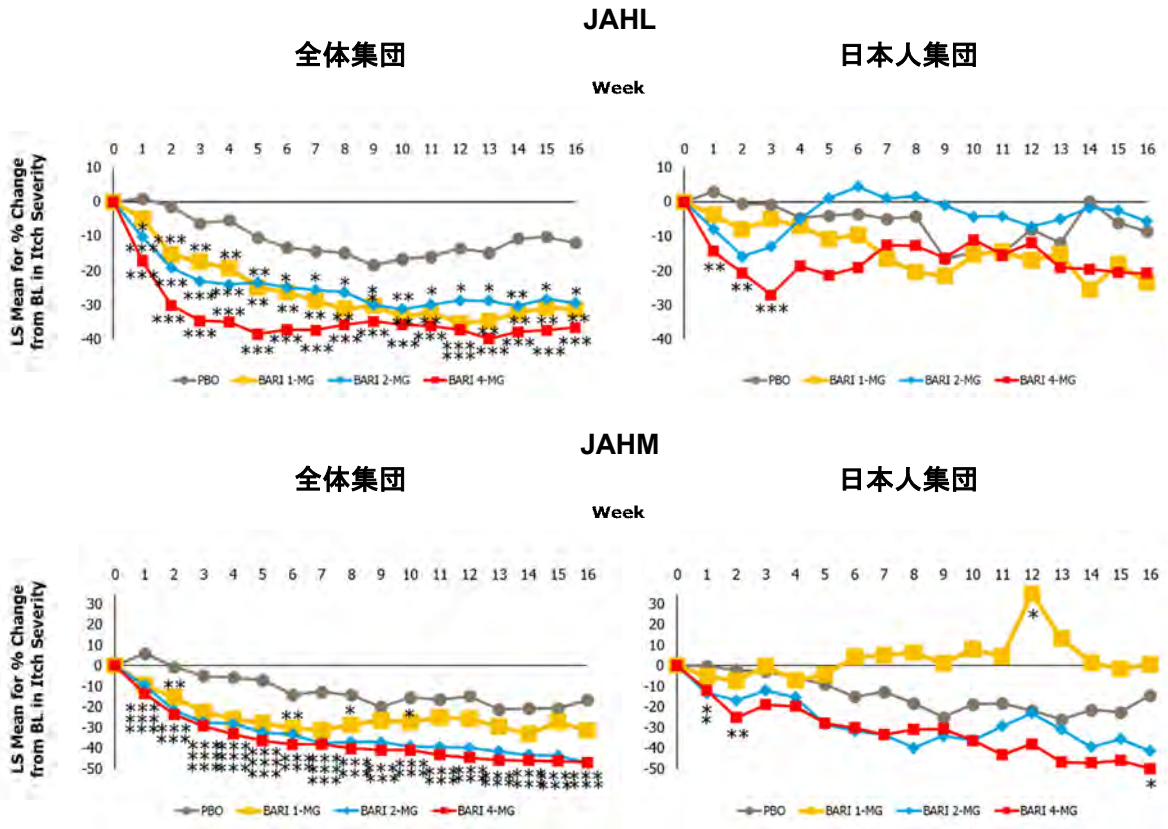
バリシチニブ各群の変化率の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、各群で 1 週目から早期の改善が認められた。

JAHM 試験の日本人集団の Itch NRS スコアのベースラインからの変化率

1、2、16 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の 16 週時の変化率はプラセボ群よりも高かった。バリシチニブ 1 mg 群の 16 週時の変化率はプラセボ群よりも低かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似しており、1 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 1 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似していなかった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 115, JAHL（日本人集団）表 2.7.3.6-29, JAHM（全体集団）CSR Table 115, JAHM（日本人集団）表 2.7.3.6-30,

図 2.7.3.3-34　Itch NRS スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

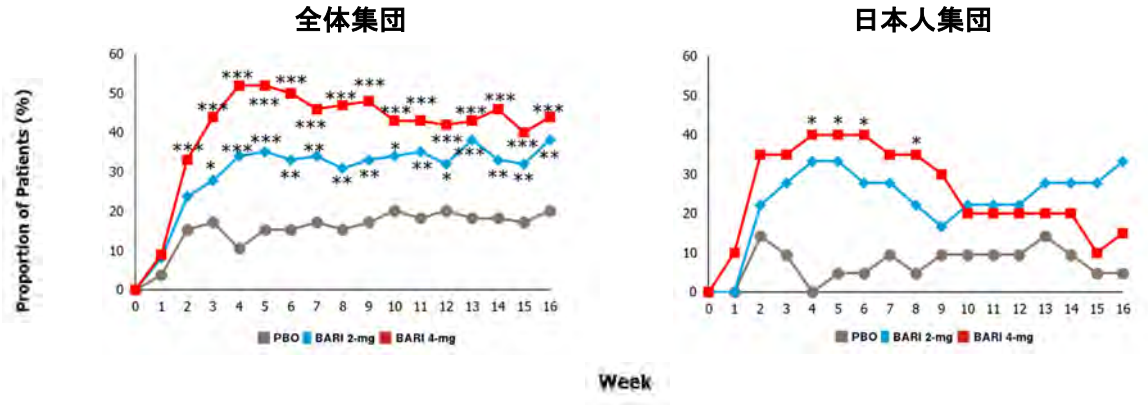
2.7.3.3.4.2.3.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団の 16 週時までの Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合

16 週時までの Itch NRS の 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 4 mg 群の割合はいずれの時点においてもプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 2 mg 群の割合は 1 週時を除き、いずれの時点においてもプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の割合の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、両群で早期の改善が認められた。両群とも、2 週時はプラセボ群を上回っていたが、7 週目以降、割合が低下した。10 週目以降はバリシチニブ 2 mg 群で割合が上昇した。



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 130, JAIY（日本人集団）表 2.7.3.6-31,

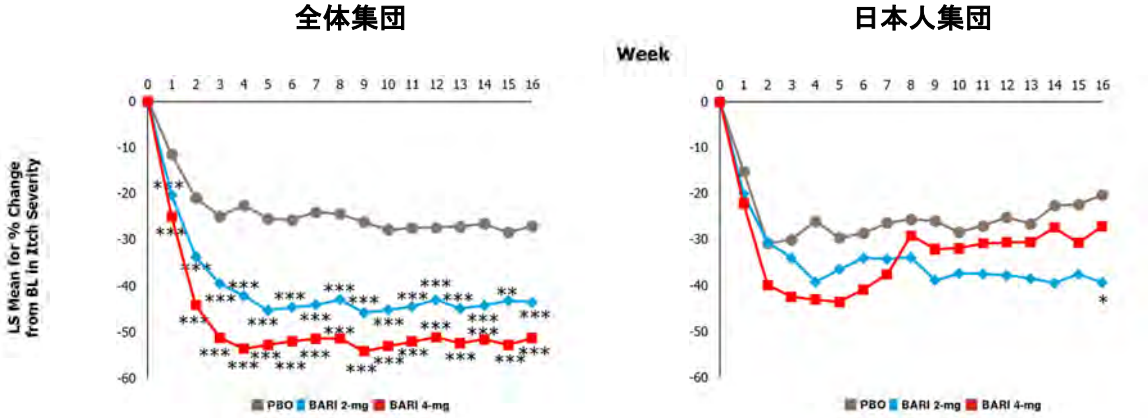
図 2.7.3.3-35　Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAIY 試験）

日本人集団の 16 週時までの Itch NRS スコアのベースラインからの変化率

16 週時までの Itch NRS スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の 16 週時の変化率はプラセボ群よりも高かった。

バリシチニブ 2 mg 群の 16 週時の変化率は 4 mg 群よりも高かった。

バリシチニブ 4 mg 群の変化率の経時推移は総じて、全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、1 週目から早期の改善が認められた。なお、8 週時には効果が減弱した。バリシチニブ 2 mg 群の変化率の経時推移は全体集団と類似していた。



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 131, JAIY（日本人集団）表 2.7.3.6-32,

図 2.7.3.3-36　Itch NRS スコアのベースラインからの変化率の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.4 ADSS item 2

2.7.3.3.4.2.4.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

日本人集団の結果を以下に示す。なお、ADSS item 2 スコアのベースライン値は日本人集団の方が全体集団よりも低いため、全体集団との比較結果を解釈する上で限界がある点には注意する必要がある。

JAHL 試験の日本人集団の 1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量

1 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量について、バリシチニブ 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。4 及び 1 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかったが、2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも小さかった。

16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

16 週時の ADSS item 2 の変化量は、全体集団と比べ日本人集団の方が小さかったが、ADSS item 2 スコアのベースライン値も、全体集団と比べ日本人集団の方が低かったため、バリシチニブ各群の 16 週時の ADSS item 2 の実測値は全体集団より日本人集団の方が低かった。

バリシチニブ各群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHM 試験の日本人集団の 1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量

1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、各時点の 4 及び 2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。1 mg 群の変化量はプラセボ群とほぼ変わらなかった。

16 週時の ADSS item 2 の変化量は、全体集団と比べ日本人集団の方が小さかったが、ADSS item 2 スコアのベースライン値も、全体集団と比べ日本人集団の方が低かったため、バリシチニブ各群の 16 週時の ADSS item 2 の実測値は全体集団より日本人集団の方が低かった。

バリシチニブ各群の変化量の経時推移は、全体集団と類似していなかった。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量

1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、1 及び 16 週時の各群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

16 週時の ADSS item 2 の変化量は、全体集団と比べ日本人集団の方が小さかったが、ADSS item 2 スコアのベースライン値も、全体集団と比べ日本人集団の方が低かったため、バリシチニブ各群の 16 週時の ADSS item 2 の実測値は全体集団より日本人集団の方が低かった。

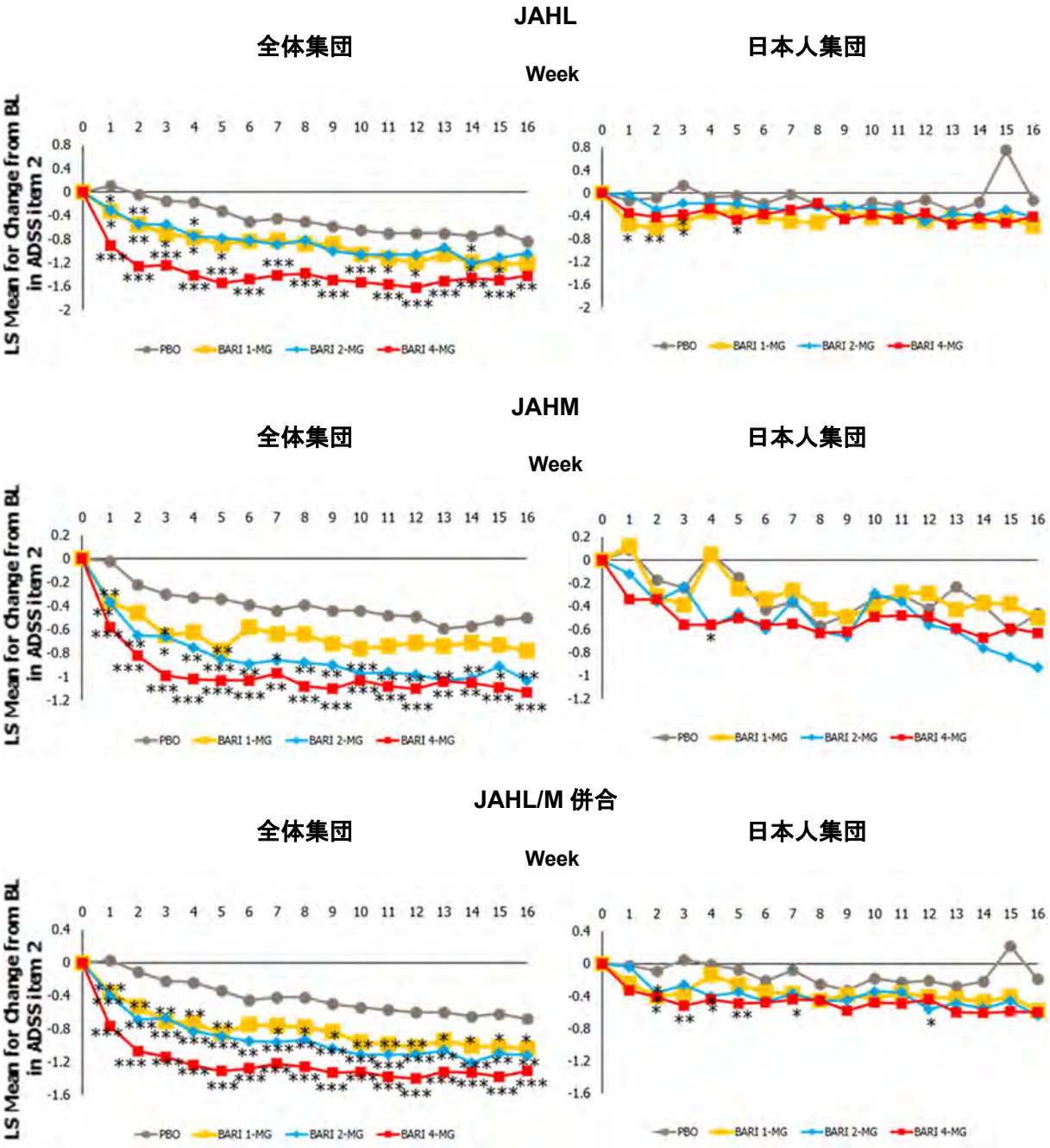
バリシチニブ各群の変化量の経時推移は、全体集団と類似しており、各群とも 2 週目から早期の改善が認められた。

表 2.7.3.3-33 16 週時の ADSS item 2 スコアのベースラインからの変化量（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	**BARI 1-mg**	**BARI 2-mg**	**BARI 4-mg**	**PBO**	**BARI 1-mg**	**BARI 2-mg**	**BARI 4-mg**
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Baseline mean	3.41	2.46	2.27	3.26	1.87	1.59	1.06	0.88
Week 16（実測値）	1.54 (0.145)	1.17 (0.180)	1.33 (0.174)	0.96 (0.158)	0.93 (0.258)	0.48 (0.366)	0.64 (0.308)	0.64 (0.316)
Week 16（変化量）	-0.84 (0.15)	-1.21 (0.18)	-1.04 (0.17)	-1.42 (0.16)	-0.12 (0.26)	-0.57 (0.37)	-0.42 (0.31)	-0.41 (0.32)
p-value vs PBO	NA	0.103	0.352	0.006	NA	0.326	0.468	0.484
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Baseline mean	1.83	1.56	2.07	1.91	1.10	0.97	1.37	1.10
Week 16（実測値）	1.21 (0.116)	0.93 (0.144)	0.68 (0.135)	0.58 (0.125)	0.57 (0.172)	0.53 (0.269)	0.10 (0.217)	0.40 (0.126)
Week 16（変化量）	-0.50 (0.12)	-0.78 (0.14)	-1.03 (0.13)	-1.13 (0.13)	-0.46 (0.17)	-0.50 (0.27)	-0.93 (0.22)	-0.63 (0.13)
p-value vs PBO	NA	0.123	0.003	<0.001	NA	0.904	0.102	0.439
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Baseline mean	2.63	2.02	2.17	2.59	1.49	1.29	1.22	1.00
Week 16（実測値）	1.40 (0.106)	1.05 (0.128)	0.96 (0.123)	0.77 (0.115)	0.86 (0.188)	0.47 (0.276)	0.41 (0.230)	0.45 (0.181)
Week 16（変化量）	-0.68 (0.106)	-1.04 (0.128)	-1.12 (0.123)	-1.31 (0.115)	-0.19 (0.188)	-0.58 (0.276)	-0.64 (0.230)	-0.60 (0.181)
p-value vs PBO	NA	0.026	0.005	<0.001	NA	0.247	0.136	0.122

Abbreviations: BARI = baricitinib; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures. Percent change from baseline, observed value: LSM (SE).

The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (ADSS item 2), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 135, JAHL（日本人集団）[redacted], JAHM（全体集団）CSR Table 135, JAHM（日本人集団）[redacted], JAHL/M 併合（全体集団）[redacted] JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-37　ADSS Item 2 スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.4.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団の 1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量

1 及び 16 週時の ADSS item 2 のベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、1 週時の 4 mg 群及び 16 週時の両群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

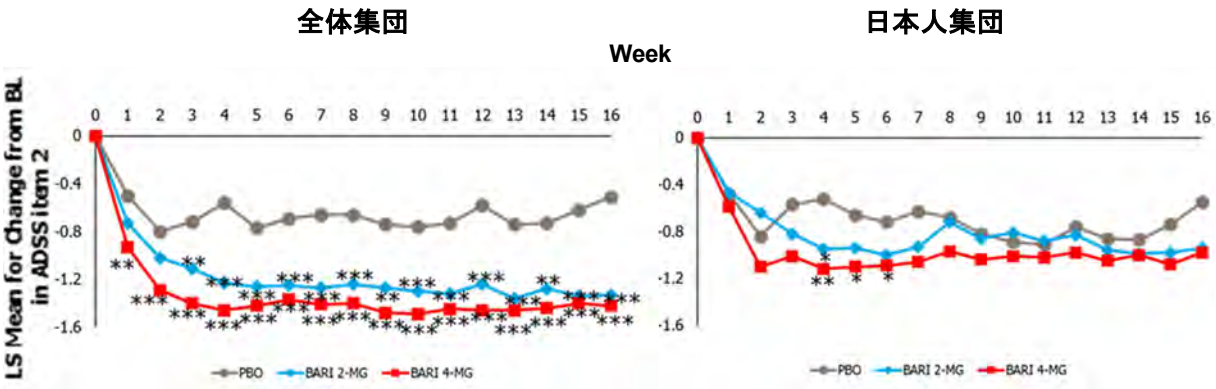
16 週時の ADSS item 2 の変化量は、全体集団と比べ日本人集団の方が小さかったが、ADSS item 2 スコアのベースライン値も、全体集団と比べ日本人集団の方が低かったため、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の 16 週時の ADSS item 2 の実測値は全体集団より日本人集団の方が低かった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量は全体集団と比較して小さかったが、4 mg 群の経時推移は、全体集団と概ね類似していた。バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の ADSS item 2 のベースラインからの変化量の経時推移は、1 週時にはバリシチニブ 4 mg 群が、3 週時にはバリシチニブ 2 mg 群が、それぞれプラセボ群を上回っていた。7 週目以降、両群で変化量が減少したが、9 週目以降は 2 mg 群で改善が認められた。

表 2.7.3.3-34　16 週時の ADSS item 2 スコアのベースラインからの変化量（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Baseline mean	1.77	1.93	1.79	1.09	1.86	0.98
Week 16（実測値）	1.31 (0.151)	0.49 (0.147)	0.39 (0.147)	0.77 (0.269)	0.38 (0.265)	0.35 (0.269)
Week 16（変化量）	-0.51 (0.151)	-1.33 (0.147)	-1.42 (0.147)	-0.55 (0.269)	-0.94 (0.265)	-0.98 (0.269)
p-value vs PBO	NA	<0.001	<0.001	NA	0.303	0.263

Abbreviations: BARI = baricitinib; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures; TCS = topical corticosteroids.
Percent change from baseline, observed value: LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (ADSS item 2), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 156, JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-38　ADSS Item 2 スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.5　Skin Pain NRS

2.7.3.3.4.2.5.1　単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団の 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量

16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった。

バリシチニブ 4 mg 群の変化量はプラセボ群と変わらなかった。バリシチニブ 2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも小さかった。バリシチニブ 1 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ各群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、バリシチニブ各群で 1 週目から早期の改善が認められた。

JAHM 試験の日本人集団の 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量

16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量について、バリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。4 及び 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。バリシチニブ 1 mg 群の変化量はプラセボ群よりも小さかった。

バリシチニブ各群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、4 及び 2 mg 群で 1 週目から早期の改善が認められた。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量

16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、バリシチニブ 4 mg 群の変化量はプラセボ群よりもやや大きかった。

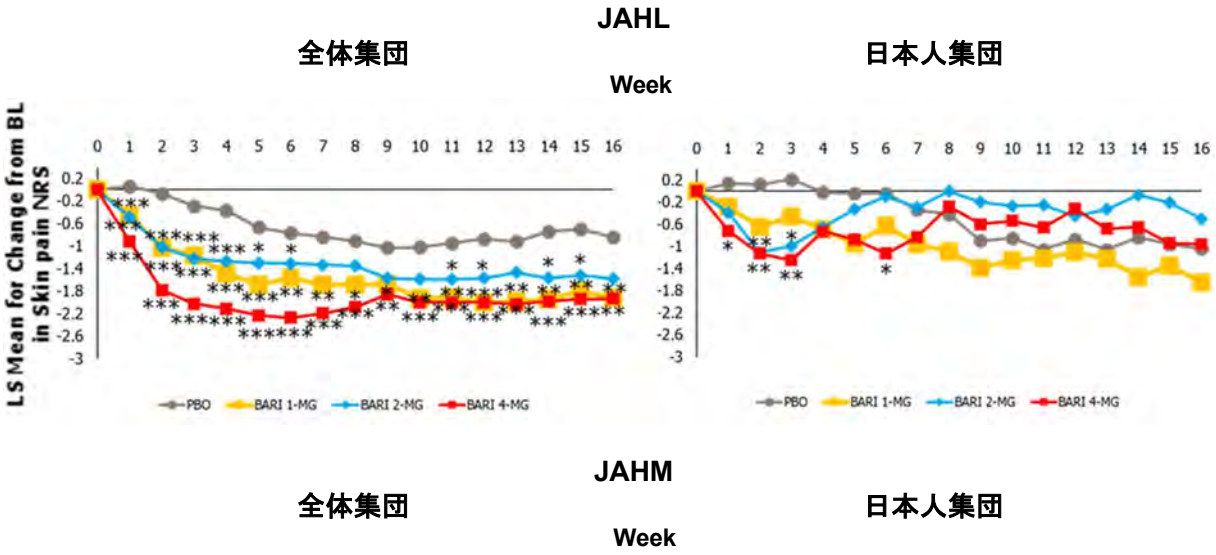
バリシチニブ 2 及び 1 mg 群の変化量はプラセボ群とほぼ変わらなかった。

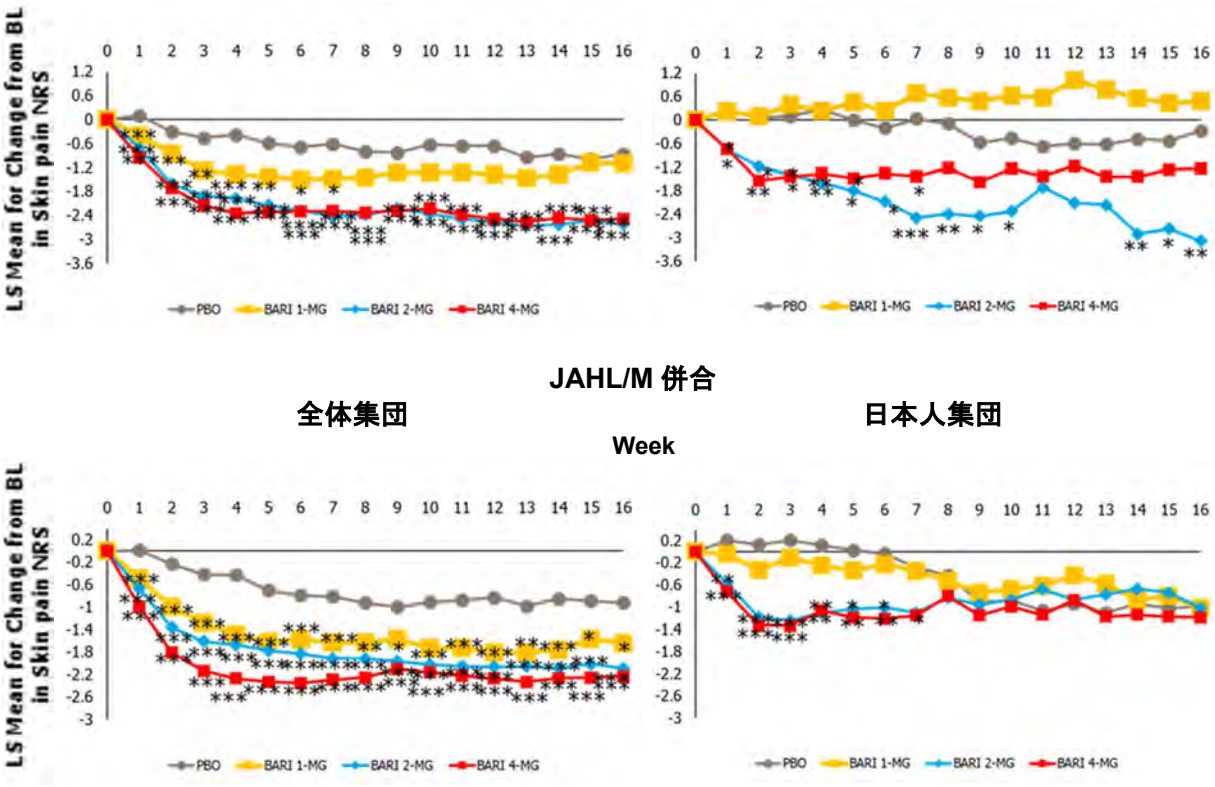
バリシチニブ各群の変化量の経時推移は JAHL 試験及び JAHM 試験の結果と同様だった。バリシチニブ 4 及び 2 mg 群では、全体集団と同様、1 週目から早期の改善が認められた。

表 2.7.3.3-35　16 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Baseline mean	6.07	5.46	5.70	5.74	5.88	5.81	5.05	5.35
Week 16	-0.84 (0.24)	-1.92 (0.30)	-1.58 (0.29)	-1.93 (0.26)	-1.04 (0.42)	-1.65 (0.63)	-0.50 (0.52)	-0.96 (0.52)
p-value vs PBO	NA	0.005	0.051	0.002	NA	0.428	0.418	0.904
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Baseline mean	6.21	5.69	6.21	5.95	5.60	5.19	6.35	5.62
Week 16	-0.86 (0.26)	-1.09 (0.32)	-2.61 (0.30)	-2.49 (0.28)	-0.27 (0.57)	0.48 (0.79)	-3.08 (0.74)	-1.24 (0.39)
p-value vs PBO	NA	0.580	<0.001	<0.001	NA	0.414	0.010	0.154
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Baseline mean	6.14	5.57	5.96	5.85	5.74	5.51	5.72	5.49
Week 16	-0.92 (0.183)	-1.64 (0.223)	-2.09 (0.213)	-2.23 (0.194)	-0.99 (0.333)	-1.02 (0.494)	-1.01 (0.408)	-1.19 (0.330)
p-value vs PBO	NA	0.011	<0.001	<0.001	NA	0.959	0.972	0.676

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT =intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures.
Change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (Skin Pain NRS), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.





Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 128, JAHL（日本人集団）[redacted],
JAHM（全体集団）CSR Table 128, JAHM（日本人集団）[redacted],
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted]

図 2.7.3.3-39　Skin Pain NRS のベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.5.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団の 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量

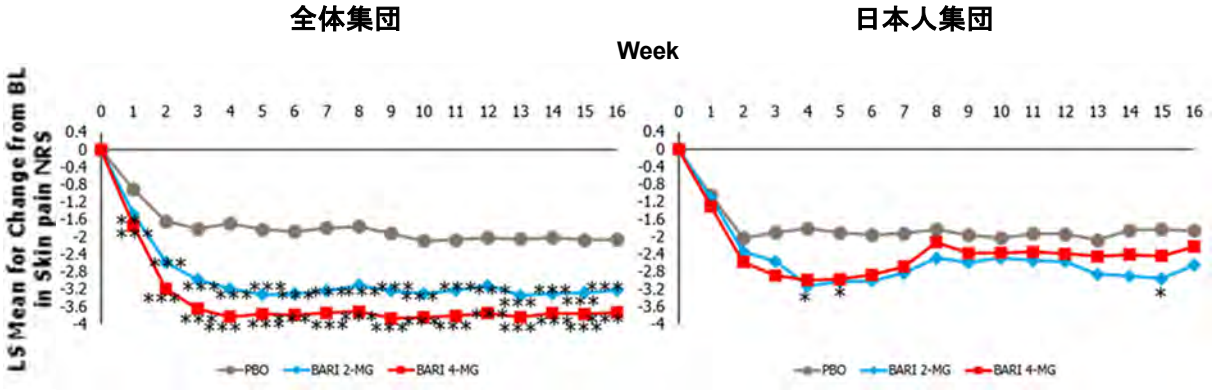
16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかったが、2 週時の変化量は両群ともプラセボ群を上回っていた。5 週目以降、両群ともに変化量は減少し、以降の変化量は、両群ともほぼ一定だった。

表 2.7.3.3-36　16 週時の Skin Pain NRS スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Baseline mean	6.80	6.31	6.00	6.27	5.51	5.26
Week 16	-2.06 (0.231)	-3.22 (0.224)	-3.73 (0.226)	-1.86 (0.392)	-2.65 (0.380)	-2.23 (0.387)
p-value vs PBO	NA	<0.001	<0.001	NA	0.152	0.510

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures; TCS = topical corticosteroids.
Change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (Skin Pain NRS), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 149, JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-40　Skin Pain NRS のベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.6　DLQI

2.7.3.3.4.2.6.1　単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団の 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量

16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。2 及び 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、両群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似しており、4 mg 群は 1 週目から、2 mg 群は 2 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHM 試験の日本人集団の 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量

16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、各群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ 4 及び 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかったが、2 mg 群は全体集団と類似しており、1 週目から早期の改善が認められた。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量

16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ各群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

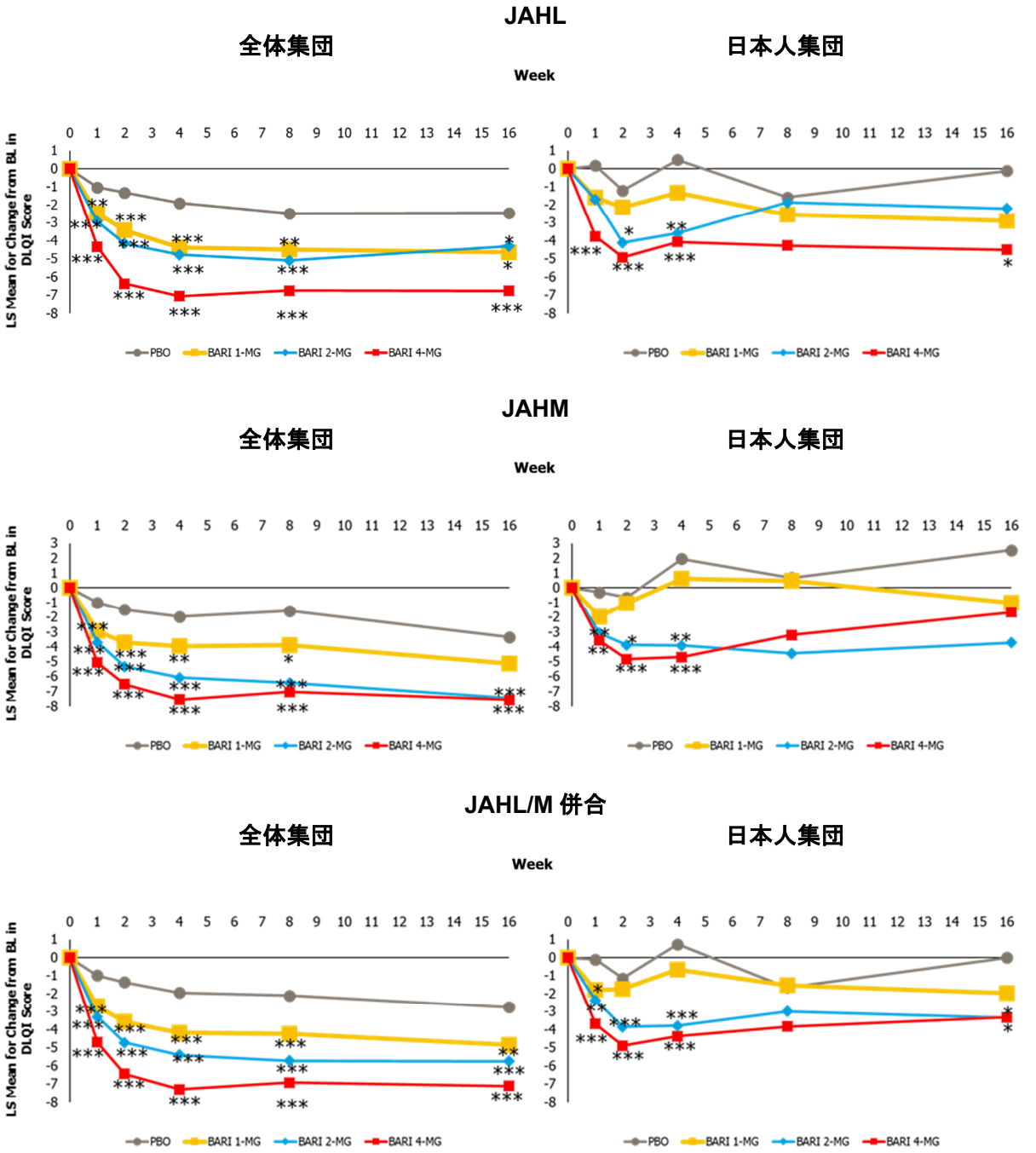
バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量は全体集団と比較して小さかったが、両群の経時推移は、全体集団と概ね類似していた。バリシチニブ 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかった。全体集団と同様に、バリシチニブ各群で 1 週目から早期の改善が認められた。

表 2.7.3.3-37　16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Baseline mean	14.3	12.8	13.1	13.6	12.1	11.0	11.0	10.7
Week 16	-2.46 (0.57)	-4.64 (0.70)	-4.30 (0.68)	-6.76 (0.60)	-0.12 (1.15)	-2.89 (1.79)	-2.21 (1.41)	-4.49 (1.42)
p-value vs PBO	NA	0.015	0.036	<0.001	NA	0.215	0.267	0.026
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Baseline mean	14.6	14.7	14.4	13.8	10.2	12.1	12.8	9.6
Week 16	-3.35 (0.62)	-5.11 (0.76)	-7.44 (0.71)	-7.56 (0.66)	2.54 (2.58)	-1.03 (3.60)	-3.71 (2.88)	-1.66 (2.08)
p-value vs PBO	NA	0.071	<0.001	<0.001	NA	0.392	0.147	0.209
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Baseline mean	14.4	13.7	13.8	13.7	11.1	11.6	11.9	10.1
Week 16	-2.76 (0.430)	-4.85 (0.522)	-5.75 (0.497)	-7.11 (0.457)	-0.01 (1.041)	-1.98 (1.616)	-3.33 (1.264)	-3.32 (1.086)
p-value vs PBO	NA	0.002	<0.001	<0.001	NA	0.308	0.049	0.033

Abbreviations: BARI = baricitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures. Change from baseline, LSM (SE).

The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (DLQI), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 159, JAHL（日本人集団）[redacted], JAHM（全体集団）CSR Table 159, JAHM（日本人集団）[redacted],
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted], JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-41　16 週時までの DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.6.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団における 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量

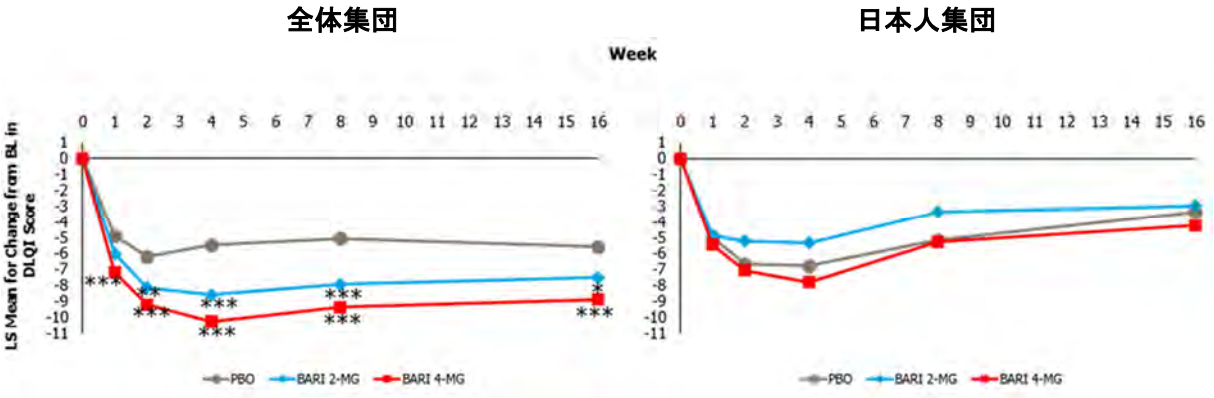
16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、4 mg 群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。2 mg 群の変化量はプラセボ群よりも小さかった。

バリシチニブ 4 mg 群の変化量は全体集団と比較して小さかったものの、経時推移は全体集団と概ね類似していた。バリシチニブ 2 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似しておらず、16 週の期間中、総じて、4 mg 群、プラセボ群よりも変化量が小さかった。

表 2.7.3.3-38　16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Baseline mean	15.0	15.0	14.7	10.7	13.6	10.6
Week 16	-5.58 (0.608)	-7.50 (0.584)	-8.89 (0.581)	-3.36 (1.565)	-2.96 (1.570)	-4.22 (1.512)
p-value vs PBO	NA	0.022	<0.001	NA	0.859	0.691

Abbreviations: BARI = baricitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures; TCS = topical corticosteroids.
Change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (DLQI), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 178, JAIY（日本人集団）
[redacted]

図 2.7.3.3-42　16 週時までの DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.7 POEM

2.7.3.3.4.2.7.1 単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

JAHL 試験の日本人集団の 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量

16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。バリシチニブ 2 及び 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、両群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ 4 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似しており、1 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 2 及び 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかったが、全体集団と同様に、両群で 2 週目から早期の改善が認められた。

JAHM 試験の日本人集団の 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量

16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。バリシチニブ 1 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似しており、4 mg 群は 1 週目から、2 mg 群は 2 週目から早期の改善が認められた。バリシチニブ 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかった。

JAHL/M 試験併合データの日本人集団の 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量

16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。また、バリシチニブ各群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

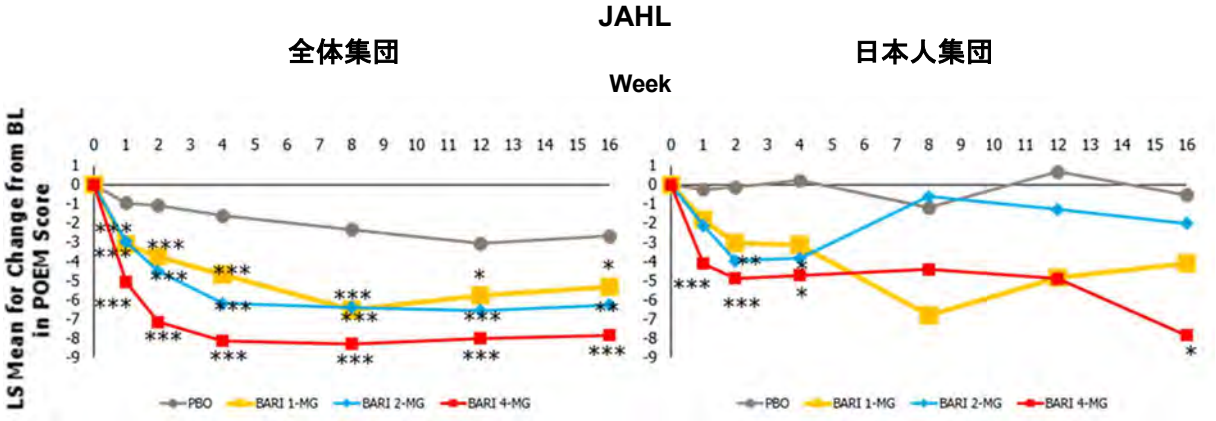
バリシチニブ 4 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していた。バリシチニブ 2 及び 1 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していなかった。4 及び 2 mg 群で 1 週目から早期の改善が認められた。2 mg 群で 8 週時に効果が減弱した。

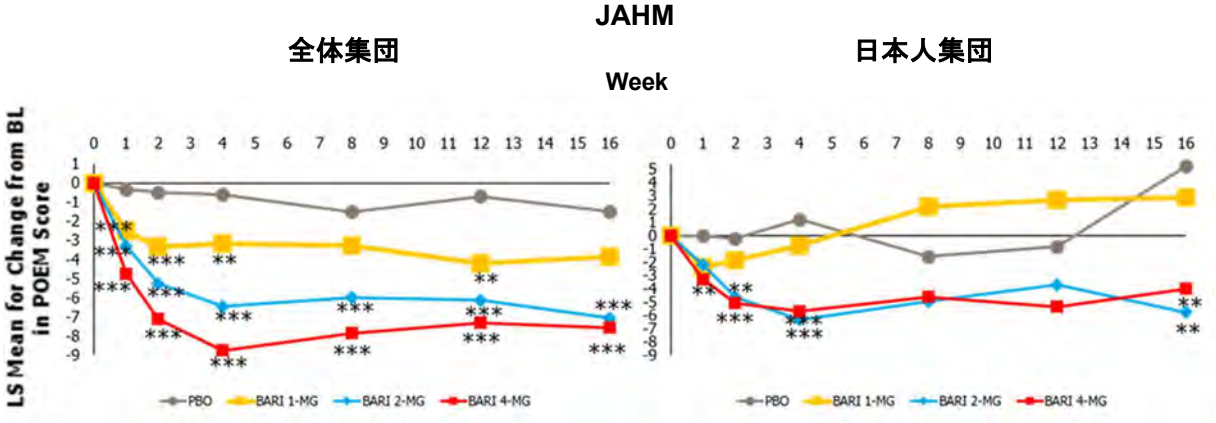
表 2.7.3.3-39 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

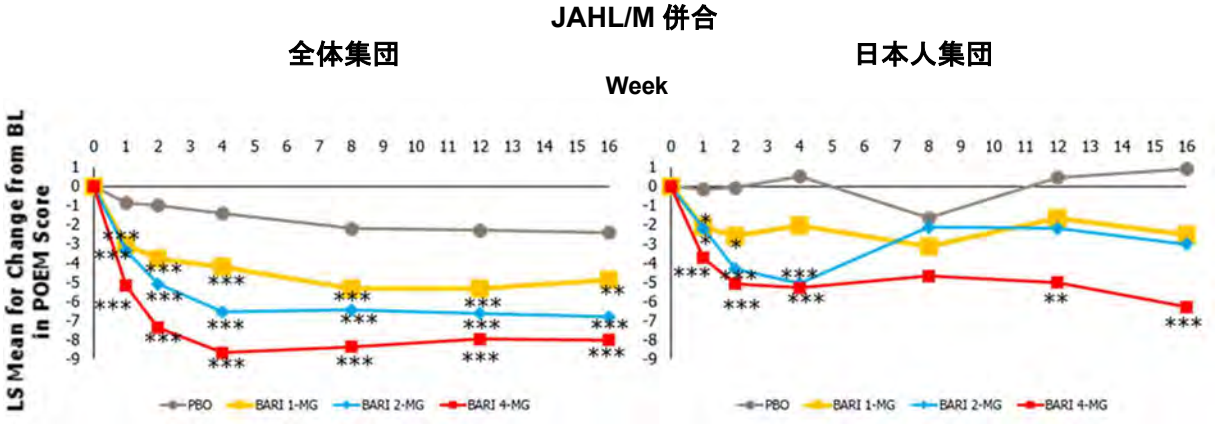
	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
Baseline mean	21.0	20.1	20.7	20.8	18.9	19.8	19.5	19.8
Week 16	-2.68 (0.76)	-5.32 (0.93)	-6.26 (0.91)	-7.84 (0.80)	-0.53 (1.85)	-4.10 (2.58)	-2.01 (2.20)	-7.85 (2.18)
p-value vs PBO	NA	0.028	0.003	<0.001	NA	0.262	0.613	0.015
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
Baseline mean	20.5	19.9	20.6	20.4	20.3	18.3	21.0	20.7
Week 16	-1.48	-3.85	-7.06	-7.56	5.24	2.86	-5.77	-4.00

	(0.84)	(1.04)	(0.96)	(0.88)	(2.41)	(3.98)	(2.91)	(1.94)
p-value vs PBO	NA	0.075	<0.001	<0.001	NA	0.602	0.008	0.006
JAHL/M 試験併合データ								
N	493	252	246	248	90	45	43	45
Baseline mean	20.8	20.0	20.7	20.6	19.6	19.1	20.3	20.3
Week 16	-2.40 (0.573)	-4.86 (0.696)	-6.80 (0.664)	-8.01 (0.601)	0.92 (1.395)	-2.51 (2.103)	-3.02 (1.686)	-6.28 (1.360)
p-value vs PBO	NA	0.006	<0.001	<0.001	NA	0.170	0.079	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures. Change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (POEM), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.







Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO　***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAHL（全体集団）CSR Table 148, JAHL（日本人集団）
[redacted],
JAHM（全体集団）CSR Table 148, JAHM（日本人集団）
[redacted],
JAHL/M 併合（全体集団）[redacted] JAHL/M 併合（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-43　POEM スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

2.7.3.3.4.2.7.2　　TCS 併用試験（JAIY 試験）

日本人集団の 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量

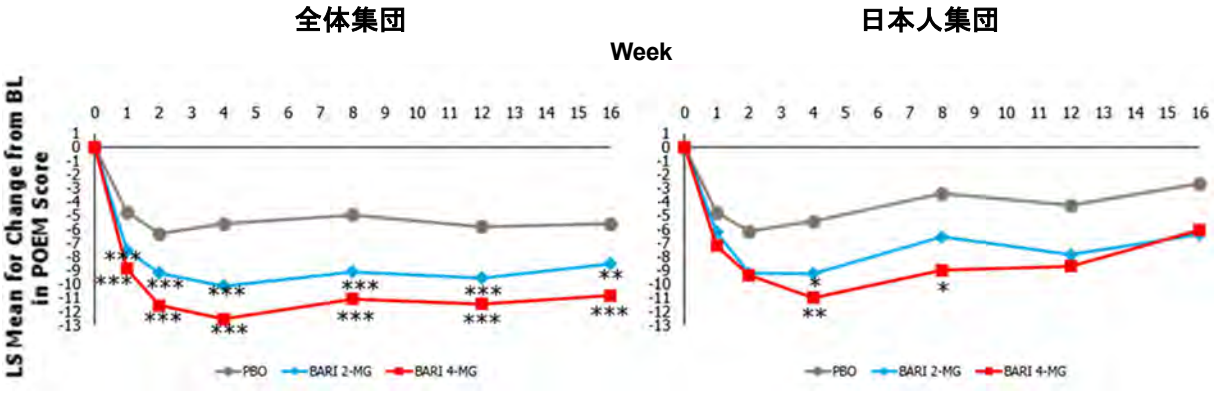
16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められなかったが、両群の変化量はプラセボ群よりも大きかった。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量の経時推移は全体集団と類似していた。

表 2.7.3.3-40　16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
Baseline mean	20.9	21.0	21.4	20.6	21.0	20.5
Week 16	-5.60 (0.764)	-8.50 (0.736)	-10.83 (0.730)	-2.66 (1.877)	-6.35 (1.850)	-6.05 (1.835)
p-value vs PBO	NA	0.006	<0.001	NA	0.167	0.200

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SE = standard error; MMRM = mixed model repeated measures; TCS = topical corticosteroids.
Change from baseline, LSM (SE).
The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (POEM), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Primary censoring rule excludes data collected after first rescue therapy date or permanent study drug discontinuation.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo
p-value vs. PBO　***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05
Source: JAIY（全体集団）CSR Table 168, JAIY（日本人集団）[redacted]

図 2.7.3.3-44　POEM スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、MMRM、全体・日本）（JAIY 試験）

2.7.3.3.4.2.8　TCS 使用量［JAIY 試験（TCS 併用試験）のみ］

JAIY 試験の日本人集団での治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量

全体集団と同様に、治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量は、プラセボ群よりもバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の方が少なく、バリシチニブ 2 mg 群よりも 4 mg 群の方がより少なかった（表 2.7.3.3-41）。

表 2.7.3.3-41　投与開始から 16 週時までの治験依頼者から提供した中等度の TCS の使用状況（ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS	PBO + TCS	BARI 2-mg + TCS	BARI 4-mg + TCS
JAIY 試験						
N	109	109	111	21	20	22
TCS 使用量 (g), mean (SD)	224.88 (257.564)	161.68 (166.112)	137.03 (132.237)	405.74 (359.416)	265.52 (218.458)	158.44 (119.765)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.
p-value is from two-sample t-test.
Source: JAIY Overall; [redacted]

2.7.3.3.4.3　日本人集団の結果に関する考察及び結論

2.7.3.3.4.3.1　単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAHL/M 試験併合データ）

EASI スコアのベースラインからの変化率や POEM スコアのベースラインからの変化量で全体集団と同様の傾向が認められたものの、日本人集団の反応割合は低く、全体集団と同様の傾向は認められなかった。その理由として、以下の 2 点が考えられた。

- より重症なアトピー性皮膚炎の被験者が、日本人集団に含まれていたこと
- 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者が、日本人集団で多かったこと

より重症なアトピー性皮膚炎の被験者が、日本人集団に含まれていたことについて

日本人集団では、ベースライン時の EASI スコアの平均値や BSA に占める AD 病変の割合といったアトピー性皮膚炎の重症度に関連する指標が、全体集団よりも高かった（第 2.7.3.3.4.1.1.2 項）。IGA (0,1)や EASI-75 のような 2 値データの解析では、例えば、同じ EASI スコアの改善を示したとしても重症度が高い集団は重症度が低い集団よりも EASI-75 を達成しづらくなる。このため、偶発的に、より重症なアトピー性皮膚炎被験者が日本人集団に含まれていたことが、IGA (0,1)又は EASI-75 の結果に影響したことも考えられる。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者が、日本人集団で多かったことについて

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、全体集団で高かったが、日本人集団ではより高かった（表 2.7.3.3-42）。レスキュー治療を受けた被験者は、IGA (0,1)及び EASI-75 の解析ではノンレスポンダーとして扱い解析した。多くの日本人被験者がレスキュー治療を受けた結果、レスキュー治療を受けずに 16 週まで到達した被験者が 10 例未満の少数となったため、全体集団と異なる傾向になった可能性が考えられる。なお、日本人集団のバリシチニブ 2 mg 群で IGA (0,1)や EASI-75 を達成した被験者が認められなかったものの、EASI-50 では、全体集団と同様、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに、プラセボ群を上回る改善が認められた。

表 2.7.3.3-42 16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者（ITT、全体・日本）（JAHL 試験及び JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO	BARI 1 mg	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 1 mg	BARI 2 mg	BARI 4 mg
JAHL 試験								
N	249	127	123	125	45	23	21	22
レスキュー治療を受けた被験者, n (%)	166 (66.7)	69 (54.3)	66 (53.7)	51 (40.8)	32 (71.1)	18 (78.3)	13 (61.9)	15 (68.2)
JAHM 試験								
N	244	125	123	123	45	22	22	23
レスキュー治療を受けた被験者, n (%)	187 (76.6)	85 (68.0)	81 (65.9)	72 (58.5)	38 (84.4)	19 (86.4)	19 (86.4)	14 (60.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
Source: JAHL Overall; CSR Table 99 (Cummulative), JAHLJapanese; [redacted]
JAHM Overall; [redacted], JAHM Japanese; [redacted].

以上を踏まえると、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合等の評価項目において、日本人集団と全体集団とで全体集団と同様の傾向が認められなかった理由としては、疾患重症度の不均衡及びレスキュー治療を受けた被験者の割合が、全体集団と日本人集団とで相違していることが影響していると思われる。バリシチニブ 2 mg 群の結果に関しては、EASI-50 でプラセボ群を上回る改善は認められたものの、偶発的に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善又は EASI-75 を達成した被験者がいなかった可能性が考えられる。

また、前述したとおり、2 値データの解析では、同程度の改善を示したとしても重症度が高い集団は重症度が低い集団よりも IGA (0,1)や EASI-75 といった評価指標を達成しづらくなる。また、2 値データの Primary Censoring Rule では、レスキュー治療を受けた被験者を non-responder と扱うが、日本人集団のレスキュー割合がより高く、例数は限られていた。このような状況では、日本人集団の評価において、IGA (0,1)や EASI-75 といった 2 値データの解析結果に加えて、MMRM を用いた解析結果に注目して評価することも重要であると考える。この考えに基づき、全体集団と日本人集団の結果を比較したところ、以下の評価項目で全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた。

- EASI スコアのベースラインからの変化率：バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた（図 2.7.3.3-29）
- DLQI スコアのベースラインからの変化量：バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の変化量は全体集団と比較して小さかったが、両群の経時推移は、全体集団と概ね類似していた（図 2.7.3.3-41）

2.7.3.3.4.3.2　TCS 併用試験（JAIY 試験及び JAIN 試験）

JAIY 試験

日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられなかった。特に、日本人集団において、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合が、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群とほぼ変わらなかった理由として、以下の 2 点が考えられた[1]。

- 日本人集団のバリシチニブ 2 mg 群より 4 mg 群でより重症なアトピー性皮膚炎の被験者が含まれていたこと
- 日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群のみで、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-75 を達成していたもののレスキュー治療が実施された被験者や有害事象により投与中止に至った被験者が認められたこと

日本人集団のバリシチニブ 2 mg 群より 4 mg 群でより重症なアトピー性皮膚炎の被験者が含まれていたことについて

アトピー性皮膚炎の重症度について、ベースラインの EASI 及び BSA に占める AD 病変の割合の平均値は、全体集団でバリシチニブ 2 mg 群よりも 4 mg 群の方が高かったが、日本人集団ではその差はより大きかった（第 2.7.6.5 項　表 2.7.6.5-1）。IGA (0,1)や EASI-75 のような 2 値データの解析では、例えば、同じ EASI スコアの改善を示したとしても重症度が高い集団は重症度が低い集団よりも EASI-75 を達成しづらくなる。このため、偶発的に、より重症なアトピー性皮膚炎の被験者が日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群に含まれていたことが、IGA (0,1)又は EASI-75 の結果に影響したことも考えられる。

[1] JAIY 試験及び JAIN 試験の患者日誌（電子）の質問で、転記による翻訳エラーが生じた。転記による翻訳エラーの影響を受けたのは「background TCS を使用しなかった平均日数」のデータである。このデータを本項で用いることは適切でないと考え、考察には含めていない。

日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群の中で、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善及び EASI-75 を達成していたもののレスキュー治療が実施された被験者や有害事象により投与中止に至った被験者が認められたことについて

日本人被験者の詳細を確認した結果、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例が、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善かつ EASI-75 を達成していたもののレスキュー治療が実施され、ノンレスポンダーとされていた。また、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例が EASI-75 を達成していたものの、有害事象（中毒性皮疹、詳細は第 2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）のため投与を中止した。日本人集団では各投与群に約 20 例組み入れられているため、レスポンダーが 1 例減ると、被験者の割合は約 5%減少する。したがって、上記のレスキュー治療及び投与中止例が、結果に影響したことも考えられる。

以上を踏まえると、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群で、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合がプラセボ群とほぼ変わらない結果であったのは、疾患重症度の不均衡、並びにレスキュー治療及び投与中止例などが影響している可能性が考えられる。

また、前述したとおり、2 値データの解析では、同程度の改善を示したとしても重症度が高い集団は重症度が低い集団よりも評価指標を達成しづらくなること、並びにレスキュー治療や投与中止例が結果に影響した可能性があることを考慮すると、限られた例数である日本人集団の評価においては、IGA (0,1)や EASI-75 といった 2 値データの解析結果よりも MMRM を用いた解析結果に注目して評価することも重要であると考える。この考えに基づき、全体集団と日本人集団の結果を比較したところ、以下の評価項目で全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた。

- EASI スコアのベースラインからの変化率：バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた（図 2.7.3.3-31）
- ADSS item 2 のベースラインからの変化量：日本人集団のベースラインが全体集団に比べて低く、変化量は小さいが、バリシチニブ 4 mg 群の全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた（図 2.7.3.3-38）
- POEM スコアのベースラインからの変化量：バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた（図 2.7.3.3-44）

なお、全体集団と日本人集団が類似していた点として、投与期間中の治験依頼者から提供した中等度の TCS の 16 週時までの使用量も、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群で少なく、バリシチニブ 2 mg 群と比較して 4 mg 群の方がより少なかった（第 2.7.3.3.4.2.8 項）。しかし、全体集団と比べて、日本人集団の投与群間における TCS 使用量の差異は大きかった。

JAIN 試験

16 週時に EASI-75 又は IGA (0,1)を達成した被験者の割合

第 2.7.6.7 項に示したとおり、全体集団で、バリシチニブ 4 mg 群は主要評価項目である 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合で有意な改善を示したが、バリシチニブ 2 mg 群は示さなか

った。日本人集団でも全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群は 16 週時の EASI-75 を達成した被験者の割合で改善を示し、EASI-75 を達成した被験者の割合は用量依存的に増加していた。

また、全体集団で 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の方が高値だった。日本人集団でも同様に、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の方が高値だった。

EASI-75 もしくは IGA (0,1)を達成した被験者の割合、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合、又は EASI スコアのベースラインからの変化率等の経時推移

16 週までの結果

第 2.7.6.7 項に示したとおり、EASI-75 もしくは IGA (0,1)を達成した被験者の割合、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合、及び EASI スコアのベースラインからの変化率について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群で早期の改善を示した。

JAIY 試験及び JAIN 試験における日本人集団の比較

JAIY 試験では全体集団と日本人集団の結果に一貫性がみられなかったが、JAIN 試験では全体集団と日本人集団の結果は類似したものとなった。これを踏まえ、JAIY 試験の全体集団と日本人集団の結果（特に、バリシチニブ 4 mg 群の結果）の相違には、JAIY 試験と JAIN 試験の人口統計学的特性等の相違が影響しているかを検討するため、以下のとおり各項目を比較した。

人口統計学的特性

項目	JAIY 試験に比べ JAIN 試験の方が
女性の被験者数	バリシチニブ 4 mg 群で多かった
AD と診断された年齢	低い傾向だった
過去 1 年間に再燃がみられなかった被験者の割合	低い傾向だった
IgE 上昇（≥200 kU/l）がみられた被験者数	バリシチニブ 4 mg 群で少なかった

ベースライン時の疾患活動性

JAIY 試験と JAIN 試験で顕著な違いはなかった。

レスキュー治療を受けた被験者の比較

JAIY 試験のバリシチニブ 4 mg 群で 16 週までに IGA (0,1)及び EASI-75 の両評価項目を達成していた被験者 1 例がレスキュー治療を受けた。一方、JAIN 試験では、バリシチニブ 4 mg 群で 16 週までに EASI-75 を達成していた被験者 2 例がレスキュー治療を受けた。

投与中止に至った被験者の比較

JAIY 試験で EASI-75 を達成した被験者のうち、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例が有害事象（中毒性皮疹、詳細は CTD 第 2.7.4.2.1.6.1.1 項参照）により試験を中止した。一方、JAIN 試験では、16 週時まで中止に至った被験者はいなかった。

まとめ

JAIY 試験では、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群での 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合はプラセボ群とほぼ変わらなかったが、JAIN 試験では、全体集団と同様に日本人集団でもバリシチニブ 4 mg の有効性が示された。

JAIY 試験及び JAIN 試験における個別症例を比較したところ、JAIY 試験では EASI-75 を達成した被験者のうち 2 例が投与中止に至ったが、JAIN 試験では、投与中止例は認められなかった。JAIY 試験と JAIN 試験の日本人被験者数は少ないため、responder 1 例当たりの有効性評価に与える影響が大きくなる。

以上を考慮すると、JAIY 試験で日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられなかったのは、レスキュー治療の状況や投与中止例等の複数の要因が偶発的に重なったことによるものであり、また、JAIY 試験において EASI スコアのベースラインからの変化率等の経時推移といった MMRM 解析による結果に注目して評価することは妥当と考えられた。

結論

JAIY 試験で日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられず、また、16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合又は EASI-75 を達成した被験者の割合が、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群とほぼ変わらなかったのは、複数の要因が偶発的に重なったことによるものであると思われる。

JAIY 試験の EASI スコアのベースラインからの変化率や POEM スコアのベースラインからの変化量の経時推移といった MMRM 解析による結果や TCS 使用量の結果、及び JAIN 試験で全体集団、日本人集団ともにバリシチニブ 4 mg 群で 16 週時の EASI-75 において改善を示したことを考慮すると、全体集団の結果と同様に、日本人集団でもバリシチニブ 4 mg の有効性は期待できると考える。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

第 2.5.1 項に示す用法及び用量（案）を裏付ける有効性の結果を以下に示す。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果

2.7.3.4.2.1 有効性

バリシチニブの臨床試験に参加した被験者では、以下のとおりベースラインの疾患重症度が高かった（第 2.7.3.3.1.4 項）が、バリシチニブ 4 mg 群は、単剤投与及び TCS 併用下のいずれでも、AD の徴候及び症状に対して臨床的に意義のある改善を示し、治療効果の大きさ、効果発現の速さ及び一貫性の点でバリシチニブ 1 及び 2 mg 群よりも優れていた（詳細は第 2.7.3.3 項参照）。

- 皮膚の炎症：BSA に占める病変割合が 47.3%～54.7%
- 激しいかゆみ：6.1～7.4/10 ポイント
- かゆみによる睡眠障害：かゆみによる夜間の平均覚醒回数：平均 2～3 回
- 皮膚疼痛：5.5～6.8/10 ポイント
- QOL の改善 DLQI スコア：12.8～15.0［被験者の生活に多大な影響を与えるカテゴリー（Hongbo et al. 2005）に該当］

中等度から重症の AD 患者は、QOL に大きく影響する徴候及び症状に悩まされており、主な AD の徴候及び症状を迅速に軽減することが求められている。AD の徴候及び症状の迅速な軽減のためには、まず、かゆみの迅速なコントロールが最重要であり、次いで、AD 病変、かゆみによる睡眠障害及び皮膚疼痛の改善が重要となる。迅速かつ持続的な症状コントロールにより、AD 患者の QOL に対する影響を大きく軽減することが可能である。AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で、これらのベネフィットが明確に示された。

用法及び用量（案）を検討するにあたり、AD の各症状を以下の評価項目により評価した。

AD の症状	評価項目
皮膚の炎症	IGA, EASI
激しいかゆみ	Itch NRS
かゆみによる睡眠障害	ADSS
皮膚の痛み	Skin Pain NRS
QOL の改善	DLQI スコア

バリシチニブ 4mg 群

- JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）：
  - グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果では、以下の主要評価項目及び主な副次評価項目すべてで、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が示された。

- 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
- 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
- 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
- 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
- 1、2、4 及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- 1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量
- 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量

– 事後解析の結果、以下の評価項目でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が示された。
- 16 週時の Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合

- JAIY 試験（TCS 併用試験）：
  – グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果では、主要評価項目及び以下の主な副次評価項目で、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が示された。
    - 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合
    - 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合
    - 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率
    - 4 及び 16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
    - 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
  – 多重性は調整しなかったものの、両側有意水準 5%で検定した場合に、以下の評価項目でプラセボ群に対する有意な改善が示された。
    - 16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合
    - 2 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
    - 1 及び 16 週時の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量
  – 事後解析の結果、以下の評価項目でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が示された。
    - 16 週時の Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
- JAHN 試験へ移行後、少なくとも 52 週時まで、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で治療効果が維持された。さらに、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合でも、32 週間のデータ収集期間をとおして治療効果が維持された。
- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験のいずれにおいても、多重性は調整しなかったものの、複数のその他の有効性評価項目で臨床的に意義がある、プラセボ群に対する統計学的

に有意な改善が示された。これらの評価項目には、QOL（DLQI）、不安及び抑うつ症状及び活動障害が含まれた。

- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験のいずれにおいても、主要評価項目及び主な副次評価項目、並びにその他の有効性評価項目の多くで、2 日目～4 週時以降の早期の効果発現及びプラセボ群に対する有意な改善が示された。特に Itch NRS、Skin Pain NRS 及びかゆみによる夜間の覚醒回数では、投与開始後 2 日目の早期に臨床的意義がある、統計学的に有意な改善が示された。
- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験のいずれにおいても、試験を中止した被験者の割合及びレスキュー治療を要した被験者の割合はバリシチニブ 4 mg 群で最も低かった。

バリシチニブ 2mg 群

バリシチニブ 2 mg 群でも、一定数の評価項目で臨床的意義のある有効性が示されたものの、以下に示すとおり、試験間での結果の一貫性、効果発現の速さ、治療効果の大きさの点で 4 mg 群の方がより優れていた。

<u>バリシチニブ 2mg 群の試験間の結果の一貫性</u>

- JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）では、主要評価項目［16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合］でプラセボ群に対する有意な改善が示されたが、JAIY 試験（TCS 併用試験）では示されなかった。
- JAHL 試験及び JAHM 試験、並びに JAIY 試験（多重性を調整しない検定）のいずれにおいても、EASI-75 を達成した被験者の割合ではプラセボ群に対する有意な改善が示された。
- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験のいずれにおいても、16 週時に Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かったが、多重性を調整した検定結果では、JAHM 試験でのみ、プラセボ群との間に統計学的有意差が示された。JAIY 試験では、多重性を調整しない解析で、プラセボ群に対する有意な改善が示された。

<u>効果発現の速さ</u>

- バリシチニブ 4 及び 2 mg 群のいずれでも、早期に効果発現が示されたが、バリシチニブ 2 mg 群と比較した場合、バリシチニブ 4 mg 群でより速い効果発現が示された。例として、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群は JAHL 試験及び JAHM 試験（単剤試験）で 2 日目以降、JAIY 試験（TCS 併用試験）で 2 週時以降の早期にプラセボ群に対する有意な改善を示した。一方、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が示された評価時点は、JAHL 試験で 2～11 週時、JAHM 試験で 2 週時以降、JAIY 試験で 3 週時以降であった。

治療効果の大きさ

- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験のいずれにおいても、主要評価項目、主な副次評価項目での結果はバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で全般的に 5%～87%高かった。
- バリシチニブ 4 mg 群と同様に、JAHN 試験へ移行後、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合で、少なくとも 52 週時までの治療効果は維持された。さらに、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合でも、32 週間のデータ収集期間をとおして治療効果が維持された。しかし、いずれの評価項目でも、バリシチニブ 2 mg の投与を継続又はバリシチニブ 2 mg に増量した被験者と比較して、バリシチニブ 4 mg へ増量した被験者で改善が認められた被験者の割合は全般的に高く、効果発現も速かった。

バリシチニブ 1mg 群

JAHL 及び JAHM 試験（単剤試験）ではバリシチニブ 1 mg 群も検討した。JAHL 試験の 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合など、一部の評価項目では有効性が示されたが、JAHM 試験の IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合及び両試験の Itch NRS を含む臨床的に重要な評価項目のいくつかでは有効性が示されなかった。このことから、バリシチニブ 1 mg 群は、中等症から重症の AD 患者で、QOL を低減させる様々な消耗性の AD の徴候及び症状をコントロールできる用量ではないと考えられた。

2.7.3.4.2.2 曝露量－反応関係

有効性に関する曝露量－反応関係のモデルを用いて、JAHL 試験及び JAHM 試験で投与 16 週時に IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合を指標とした曝露量－反応関係を検討した。Primary Censoring Rule を適用した解析では、1～4 mg 群の用量範囲で、バリシチニブの用量/曝露量に伴い、IGA (0,1)、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合、EASI-50/75/90 を達成した被験者の割合及び Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合が上昇する傾向が見られた。検討したバリシチニブの 3 用量（1、2 及び 4 mg）は、用量/曝露量－反応曲線の上昇部分に位置し、4 mg で最も有効性が高かった。

バリシチニブの薬物動態の結果より、AD 患者の曝露量は RA 患者と比較して約 20%低いことが示された。腎機能の低下によりバリシチニブの曝露量が増加するため、中等度の腎機能障害を有する患者では、バリシチニブ 2 mg QD 投与が推奨される。軽度の腎機能障害を有する患者には用量調整は不要である。AD 患者でバリシチニブの薬物動態を検討した結果、年齢、性別、体重、並びに人種及び民族による用量調整は必要ないと考えられた。

以上より、バリシチニブの曝露量－反応関係及び薬物動態を解析した結果、4 mg QD 投与が AD 患者に対する推奨用量であることが裏付けられた（詳細は第 2.7.2 項参照）。

2.7.3.4.2.3 安全性

全体として、バリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなく、両群の安全性プロファイルは許容可能であった。（詳細は第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.2.4 日本人の推奨用法・用量を裏付けるデータ

JAHL 試験及び JAHM 試験の全体集団でバリシチニブ 4 及び 2 mg の有効性が認められた。日本人集団でも全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群の結果は、プラセボ群を上回る改善を示した。

一方、JAIY 試験では、全体集団ではバリシチニブ 4 mg の有効性が認められたが、日本人集団の結果は全体集団と異なり、co-primary endpoint を達成した被験者の割合がプラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群とでほぼ変わらなかった。しかし、第 2.7.3.3.4.3.2 項で述べたとおり、この原因としては、バリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群の間のベースライン時の疾患重症度の不均衡、並びにレスキュー治療及び投与中止例などが影響している可能性が考えられた。さらに、EASI スコアのベースラインからの変化率等においてバリシチニブ 4 及び 2 mg 群の全体集団と日本人集団の経時推移は類似していた。以上を考慮すると、4 mg 群の有効性は全体集団と同様に期待できると考える（詳細は第 2.7.3.3 項参照）。

また、全体として、バリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群の安全性プロファイルに大きな差はなく、この傾向は日本人集団においても同様だった（詳細は第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.3 推奨用法・用量の結論

上述の有効性、曝露量 - 反応関係及び安全性の結果に基づくと、バリシチニブ 4 mg は、中等症から重症の AD 患者に対して臨床的意義のあるベネフィットをもたらす可能性が最も高く、推奨用量として適切であると考える。なお、腎機能の低下によりバリシチニブの曝露量が増加するため、中等度の腎機能障害を有する患者では、バリシチニブ 2 mg QD 投与が推奨される。

バリシチニブ 2 mg 群では、効果発現の速さ、試験間での一貫した効果、治療効果の大きさの点で 4 mg 群より劣るものの、複数の評価項目でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

これらを踏まえると、ベネフィット/リスクを個別に評価した上で、患者の状態に応じて、2 mg に減量できる可能性がある。

2.7.3.5 効果の持続

＜申請時＞

本項では、データカットオフ時点で少なくとも 36 週前に JAHN 試験に参加した被験者のデータを示した。JAHN 試験の 36 週時のデータは、先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）での無作為割付から 52 週時のデータに相当する。

＜52 週時＞

本項では、長期投与データとして追加提出した JAHN 試験（52 週時）のデータを示した。JAHN 試験の 52 週時のデータは、先行試験での無作為割付から 68 週時のデータに相当する。

2.7.3.5.1 Responder/partial responder での有効性の持続期間

＜申請時＞

事前に規定した解析方法を用いて、JAHN 試験で responder 又は partial responder と判定された被験者、すなわち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者（responder/partial responder）を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した。Responder/partial responder は、先行試験で無作為割付されたバリシチニブの投与を継続した。JAHN 試験では、投与群間の正式な統計学的比較は行わなかった。また、無作為割付を行っていないことから、有効性の持続期間に関する解析結果は投与群ごとに記述的に示した。結果を以下に示す。

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、IGA (0,1)、EASI-75 及び DLQI (0,1)のいずれの評価項目でも、52 週間の総投与期間中、臨床的意義のある有効性が維持されたことが示された。バリシチニブ 2 mg 群で示された有効性の結果により、最初に 4 mg で治療効果が認められた被験者に対する 2 mg への漸減用量など、一部の被験者への長期投与において考慮される可能性が考えられる。

IGA (0,1)及び EASI-75

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、IGA (0,1)及び EASI-75 を達成した被験者の割合は、36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時、以下 52 週時）までの治療効果が維持されたことを示した（表 2.7.3.5-1、図 2.7.3.6-14、図 2.7.3.6-15）。36 週時（52 週時）の解析には評価可能なデータのみを含めたため、対象被験者数が少なく、36 週時の結果はそれ以前の評価時点での結果と比較してばらつきが大きくなる。

Itch NRS

Itch NRS が先行試験のベースライン（以下、ベースライン）から 4 ポイント以上改善した被験者の割合については、JAHN 試験の 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時、以下 32 週時）までのデータを解析した。バリシチニブ 4 及び 2 mg 群のいずれでも、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、16 週間（先

行試験での無作為割付から 32 週間）の投与期間中、治療効果が維持されたことを示した（図 2.7.3.6-14、図 2.7.3.6-15）。

表 2.7.3.5-1 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの IGA (0,1)又は EASI-75 を達成した被験者の割合、並びに 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までの Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
［mITT（responder/partial responder）、全体］（JAHN 試験）

	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
IGA 0 or 1				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N) (95% CI)	34.6 (18/52) (23.2, 48.2)	55.6 (25/45) (41.2, 69.1)	46.3 (25/54) (33.7, 59.4)	45.7 (32/70) (34.6, 57.3)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, n/N (%) (95% CI)	36.5 (19/52) (24.8, 50.1)	46.7 (21/45) (32.9, 60.9)	59.3 (32/54) (46.0, 71.3)	48.6 (34/70) (37.2, 60.0)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, n/N (%) (95% CI)	38.5 (20/52) (26.5, 52.0)	42.2 (19/45) (29.0, 56.7)	53.7 (29/54) (40.6, 66.3)	41.4 (29/70) (30.6, 53.1)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, n/N2 (%) (95% CI)	23.4 (11/47) (13.6, 37.2)	34.3 (12/35) (20.8, 50.8)	66.7 (30/45) (52.1, 78.6)	37.5 (24/64) (26.7, 49.7)
EASI75				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, n/N (%) (95% CI)	57.7 (30/52) (44.2, 70.1)	71.1 (32/45) (56.6, 82.3)	74.1 (40/54) (61.1, 83.9)	70.0 (49/70) (58.5, 79.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, n/N (%) (95% CI)	42.3 (22/52) (29.9, 55.8)	62.2 (28/45) (47.6, 74.9)	70.4 (38/54) (57.2, 80.9)	64.3 (45/70) (52.6, 74.5)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, n/N (%) (95% CI)	51.9 (27/52) (38.7, 64.9)	60.0 (27/45) (45.5, 73.0)	77.8 (42/54) (65.1, 86.8)	58.6 (41/70) (46.9, 69.4)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	46.8 (22/47) (33.3, 60.8)	45.7 (16/35) (30.5, 61.8)	77.8 (35/45) (63.7, 87.5)	50.0 (32/64) (38.1, 61.9)
Itch NRS ≥4-point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	41.9 (18/43) (28.4, 56.7)	41.9 (13/31) (26.4, 59.2)	44.2 (19/43) (30.4, 58.9)	52.5 (32/61) (40.2, 64.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	32.6 (14/43) (20.5, 47.5)	25.8 (8/31) (13.7, 43.2)	32.6 (14/43) (20.5, 47.5)	41.0 (25/61) (29.5, 53.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients in the Week 36 efficacy evaluable population; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
Note: Confidence intervals were constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.
Sources: [redacted]

PRO

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント以上又は Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上

改善した被験者の割合により、少なくとも 16 週時（32 週時）まで皮膚のかゆみ及び皮膚疼痛による睡眠障害の改善が維持されたことを示した［表 2.7.3.5-2、JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）］。

また、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、DLQI (0,1)を達成した被験者の割合により、36 週時（52 週時）まで QOL の改善が維持されたことを示した。一方で、DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は 36 週間（52 週間）の投与期間中、バリシチニブ各群で徐々に低下した（表 2.7.3.5-2）。

表 2.7.3.5-2 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までに DLQI (0,1)又は 4 ポイント改善を達成した被験者の割合、並びに 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までの ADSS item 2 の 1.5 ポイント改善、Skin Pain NRS の 4 ポイント改善を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体］（JAHN 試験）

	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
ADSS Item 2 ≥1.5 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N)	72.0 (18/25)	66.7 (10/15)	73.7 (14/19)	75.0 (21/28)
(95% CI)	(52.4, 85.7)	(41.7, 84.8)	(51.2, 88.2)	(56.6, 87.3)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N)	36.0 (9/25)	60.0 (9/15)	68.4 (13/19)	71.4 (20/28)
(95% CI)	(20.2, 55.5)	(35.7, 80.2)	(46.0, 84.6)	(52.9, 84.7)
Skin Pain NRS ≥4 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N)	43.6 (17/39)	48.1 (13/27)	47.5 (19/40)	61.8 (34/55)
(95% CI)	(29.3, 59.0)	(30.7, 66.0)	(32.9, 62.5)	(48.6, 73.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N)	30.8 (12/39)	37.0 (10/27)	37.5 (15/40)	49.1 (27/55)
(95% CI)	(18.6, 46.4)	(21.5, 55.8)	(24.2, 53.0)	(36.4, 61.9)
DLQI 0 or 1				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, n/N (%)	28.8 (15/52)	33.3 (15/45)	38.9 (21/54)	42.9 (30/70)
(95% CI)	(18.3, 42.3)	(21.4, 47.9)	(27.0, 52.2)	(31.9, 54.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, n/N (%)	25.0 (13/52)	37.8 (17/45)	37.0 (20/54)	34.3 (24/70)
(95% CI)	(15.2, 38.2)	(25.1, 52.4)	(25.4, 50.4)	(24.2, 46.0)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, n/N (%)	21.2 (11/52)	33.3 (15/45)	33.3 (18/54)	28.6 (20/70)
(95% CI)	(12.2, 34.0)	(21.4, 47.9)	(22.2, 46.6)	(19.3, 40.1)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n/N2)	17.0 (8/47)	25.7 (9/35)	40.0 (18/45)	32.8 (21/64)
(95% CI)	(8.9, 30.1)	(14.2, 42.1)	(27.0, 54.5)	(22.6, 45.0)
DLQI ≥4 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, n/N (%)	89.1 (41/46)	75.7 (28/37)	81.6 (40/49)	98.4 (60/61)
(95% CI)	(77.0, 95.3)	(59.9, 86.6)	(68.6, 90.0)	(91.3, 99.7)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, n/N (%)	52.2 (24/46)	59.5 (22/37)	65.3 (32/49)	78.7 (48/61)
(95% CI)	(38.1, 65.9)	(43.5, 73.7)	(51.3, 77.1)	(66.9, 87.1)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, n/N (%)	56.5 (26/46)	67.6 (25/37)	61.2 (30/49)	67.2 (41/61)
(95% CI)	(42.2, 69.8)	(51.5, 80.4)	(47.2, 73.6)	(54.7, 77.7)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n/N2)	46.3 (19/41)	50.0 (15/30)	65.9 (27/41)	70.9 (39/55)
(95% CI)	(32.1, 61.3)	(33.2, 61.3)	(50.5, 78.4)	(57.9, 81.2)

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients in the Week 36 efficacy evaluable population; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

Sources: [redacted]

＜52 週時＞

事前に規定した解析方法を用いて、JAHN 試験で responder 又は partial responder と判定された被験者、すなわち、JAHN 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者（responder/partial responder）を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した。本項では、先行試験のうち、JAHL 試験及び JAHM 試験で 52 週間の盲検投与期間を完了した responder 又は partial responder のデータを示す。

Responder/partial responder は、先行試験で無作為割付されたバリシチニブの投与を継続した。JAHN 試験では、投与群間の正式な統計学的比較は行わなかった。また、無作為割付を行っていないことから、有効性の持続期間に関する解析結果は投与群ごとに記述的に示した。

IGA (0,1)及び EASI-75

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、IGA (0,1)及び EASI-75 を達成した被験者の割合は、52 週時（先行試験での無作為割付から 68 週時、以下 68 週時）までの治療効果が維持されたことを示した（表 2.7.3.5-3、図 2.7.3.6-16、図 2.7.3.6-17）。

なお、TCS 併用試験である JAIY 試験からの移行例の結果においても、JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例の結果と概ね同様の傾向がみられた（第 2.7.6.6.4.6 項）。

Itch NRS（申請時から更新なし）

Itch NRS が先行試験のベースライン（以下、ベースライン）から 4 ポイント以上改善した被験者の割合については、JAHN 試験の 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時、以下 32 週時）までのデータを解析した。バリシチニブ 4 及び 2 mg 群のいずれでも、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は、16 週間（先行試験での無作為割付から 32 週間）の投与期間中、治療効果が維持されたことを示した（表 2.7.3.5-3、図 2.7.3.6-14、図 2.7.3.6-15）。

なお、TCS 併用試験である JAIY 試験からの移行例の結果においても、JAHL 試験及び JAHM 試験からの移行例の結果と概ね同様の傾向がみられた（第 2.7.6.6.4.6 項）。

表 2.7.3.5-3 52 週時（先行試験での無作為割付から 68 週時）までの IGA (0,1)又は EASI-75 を達成した被験者の割合、並びに 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までの Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
［mITT（responder/partial responder）、全体］（JAHN 試験）

	PBO N=52	BARI 1-mg N=45	BARI 2-mg N=54	BARI 4-mg N=70
IGA 0 or 1				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n) (95% CI)	34.6 (18) (23.2, 48.2)	55.6 (25) (41.2, 69.1)	46.3 (25) (33.7, 59.4)	45.7 (32) (34.6, 57.3)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n) (95% CI)	36.5 (19) (24.8, 50.1)	46.7 (21) (32.9, 60.9)	59.3 (32) (46.0, 71.3)	48.6 (34) (37.2, 60.0)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, % (n) (95% CI)	38.5 (20) (26.5, 52.0)	42.2 (19) (29.0, 56.7)	53.7 (29) (40.6, 66.3)	41.4 (29) (30.6, 53.1)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n) (95% CI)	23.1 (12) (13.7, 36.1)	31.1 (14) (19.5, 45.7)	63.0 (34) (49.6, 74.6)	37.1 (26) (26.8, 48.9)
Week 48 (Overall treatment Week 64)				
Response, % (n) (95% CI)	30.8 (16) (19.9, 44.3)	33.3 (15) (21.4, 47.9)	46.3 (25) (33.7, 59.4)	38.6 (27) (28.0, 50.3)
Week 52 (Overall treatment Week 68)				
Response, % (n) (95% CI)	28.8 (15) (18.3, 42.3)	35.6 (16) (23.2, 50.2)	50.0 (27) (37.1, 62.9)	40.0 (28) (29.3, 51.7)
EASI75				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n) (95% CI)	57.7 (30) (44.2, 70.1)	71.1 (32) (56.6, 82.3)	74.1 (40) (61.1, 83.9)	70.0 (49) (58.5, 79.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n) (95% CI)	42.3 (22) (29.9, 55.8)	62.2 (28) (47.6, 74.9)	70.4 (38) (57.2, 80.9)	64.3 (45) (52.6, 74.5)
Week 24 (Overall treatment Week 40)				
Response, % (n) (95% CI)	51.9 (27) (38.7, 64.9)	60.0 (27) (45.5, 73.0)	77.8 (42) (65.1, 86.8)	58.6 (41) (46.9, 69.4)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n) (95% CI)	44.2 (23) (31.6, 57.7)	46.7 (21) (32.9, 60.9)	74.1 (40) (61.1, 83.9)	51.4 (36) (40.0, 62.8)
Week 48 (Overall treatment Week 64)				
Response, % (n) (95% CI)	40.4 (21) (28.2, 53.9)	46.7 (21) (32.9, 60.9)	68.5 (37) (55.3, 79.3)	51.4 (36) (40.0, 62.8)
Week 52 (Overall treatment Week 68)				
Response, % (n) (95% CI)	38.5 (20) (26.5, 52.0)	51.1 (23) (37.0, 65.0)	64.8 (35) (51.5, 76.2)	51.4 (36) (40.0, 62.8)
Itch NRS ≥4-point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	41.9 (18/43) (28.4, 56.7)	41.9 (13/31) (26.4, 59.2)	44.2 (19/43) (30.4, 58.9)	52.5 (32/61) (40.2, 64.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	32.6 (14/43) (20.5, 47.5)	25.8 (8/31) (13.7, 43.2)	32.6 (14/43) (20.5, 47.5)	41.0 (25/61) (29.5, 53.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients with baseline Itch NRS ≥4; PBO = placebo.
Note: Confidence intervals were constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.
Sources: [redacted]

PRO（ADSS item 2 及び Skin Pain NRS は申請時から更新なし）

バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、ADSS Item 2 スコアがベースラインから 1.5 ポイント以上又は Skin Pain NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合により、少なくとも 16 週時（32 週時）まで皮膚のかゆみ及び皮膚疼痛による睡眠障害の改善が維持されたことを示した［表 2.7.3.5-4、JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）］。

また、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の responder/partial responder では、DLQI (0,1)を達成した被験者の割合により、52 週時（68 週時）まで QOL の改善が維持されたことを示した。一方で、DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合は 52 週間（68 週間）の投与期間中、バリシチニブ各群で徐々に低下した（表 2.7.3.5-4）。

表 2.7.3.5-4 52 週時（先行試験での無作為割付から 68 週時）までに DLQI (0,1)又は 4 ポイント改善を達成した被験者の割合、並びに 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までの ADSS item 2 の 1.5 ポイント以上改善、Skin Pain NRS の 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合［mITT（responder/partial responder）、全体］（JAHN 試験）

	PBO N=52	BARI 1-mg N=45	BARI 2-mg N=54	BARI 4-mg N=70
ADSS Item 2 ≥1.5 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	72.0 (18/25) (52.4, 85.7)	66.7 (10/15) (41.7, 84.8)	73.7 (14/19) (51.2, 88.2)	75.0 (21/28) (56.6, 87.3)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N2) (95% CI)	36.0 (9/25) (20.2, 55.5)	60.0 (9/15) (35.7, 80.2)	68.4 (13/19) (46.0, 84.6)	71.4 (20/28) (52.9, 84.7)
Skin Pain NRS ≥4 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N3) (95% CI)	43.6 (17/39) (29.3, 59.0)	48.1 (13/27) (30.7, 66.0)	47.5 (19/40) (32.9, 62.5)	61.8 (34/55) (48.6, 73.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N3) (95% CI)	30.8 (12/39) (18.6, 46.4)	37.0 (10/27) (21.5, 55.8)	37.5 (15/40) (24.2, 53.0)	49.1 (27/55) (36.4, 61.9)
DLQI 0 or 1				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n) (95% CI)	28.8 (15) (18.3, 42.3)	33.3 (15) (21.4, 47.9)	38.9 (21) (27.0, 52.2)	42.9 (30) (31.9, 54.5)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n) (95% CI)	25.0 (13) (15.2, 38.2)	37.8 (17) (25.1, 52.4)	37.0 (20) (25.4, 50.4)	34.3 (24) (24.2, 46.0)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n) (95% CI)	15.4 (8) (8.0, 27.5)	26.7 (12) (16.0, 41.0)	38.9 (21) (27.0, 52.2)	32.9 (23) (23.0, 44.5)
Week 48 (overall treatment week 64)				
Response, % (n) (95% CI)	15.4 (8) (8.0, 27.5)	31.1 (14) (19.5, 45.7)	27.8 (15) (17.6, 40.9)	31.4 (22) (21.8, 43.0)
Week 52 (overall treatment week 68)				
Response, % (n) (95% CI)	13.5 (7) (6.7, 25.3)	22.2 (10) (12.5, 36.3)	35.2 (19) (23.8, 48.5)	28.6 (20) (19.3, 40.1)
DLQI ≥4 point improvement				
Week 0 (Overall treatment Week 16)				
Response, % (n/N4) (95% CI)	89.1 (41/46) (77.0, 95.3)	75.7 (28/37) (59.9, 86.6)	81.6 (40/49) (68.6, 90.0)	98.4 (60/61) (91.3, 99.7)
Week 16 (Overall treatment Week 32)				
Response, % (n/N4) (95% CI)	52.2 (24/46) (38.1, 65.9)	59.5 (22/37) (43.5, 73.7)	65.3 (32/49) (51.3, 77.1)	78.7 (48/61) (66.9, 87.1)
Week 36 (Overall treatment Week 52)				
Response, % (n/N4) (95% CI)	47.8 (22/46) (34.1, 61.9)	48.6 (18/37) (33.4, 64.1)	65.3 (32/49) (51.3, 77.1)	68.9 (42/61) (56.4, 79.1)
Week 48 (overall treatment week 64)				
Response, % (n/N4) (95% CI)	37.0 (17/46) (24.5, 51.4)	48.6 (18/37) (33.4, 64.1)	65.3 (32/49) (51.3, 77.1)	62.3 (38/61) (49.7, 73.4)
Week 52 (overall treatment week 68)				
Response, % (n/N4)	34.8 (16/46)	40.5 (15/37)	59.2 (29/49)	60.7 (37/61)

(95% CI)	(22.7, 49.2)	(26.3, 56.5)	(45.2, 71.8)	(48.1, 71.9)

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients with baseline ADSS Item 2 score ≥1.5; N3 = number of patients with baseline Skin Pain NRS ≥4; N4 = number of patients with baseline DLQI score ≥4; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
Sources: [redacted]

2.7.3.5.2 治療効果の持続期間

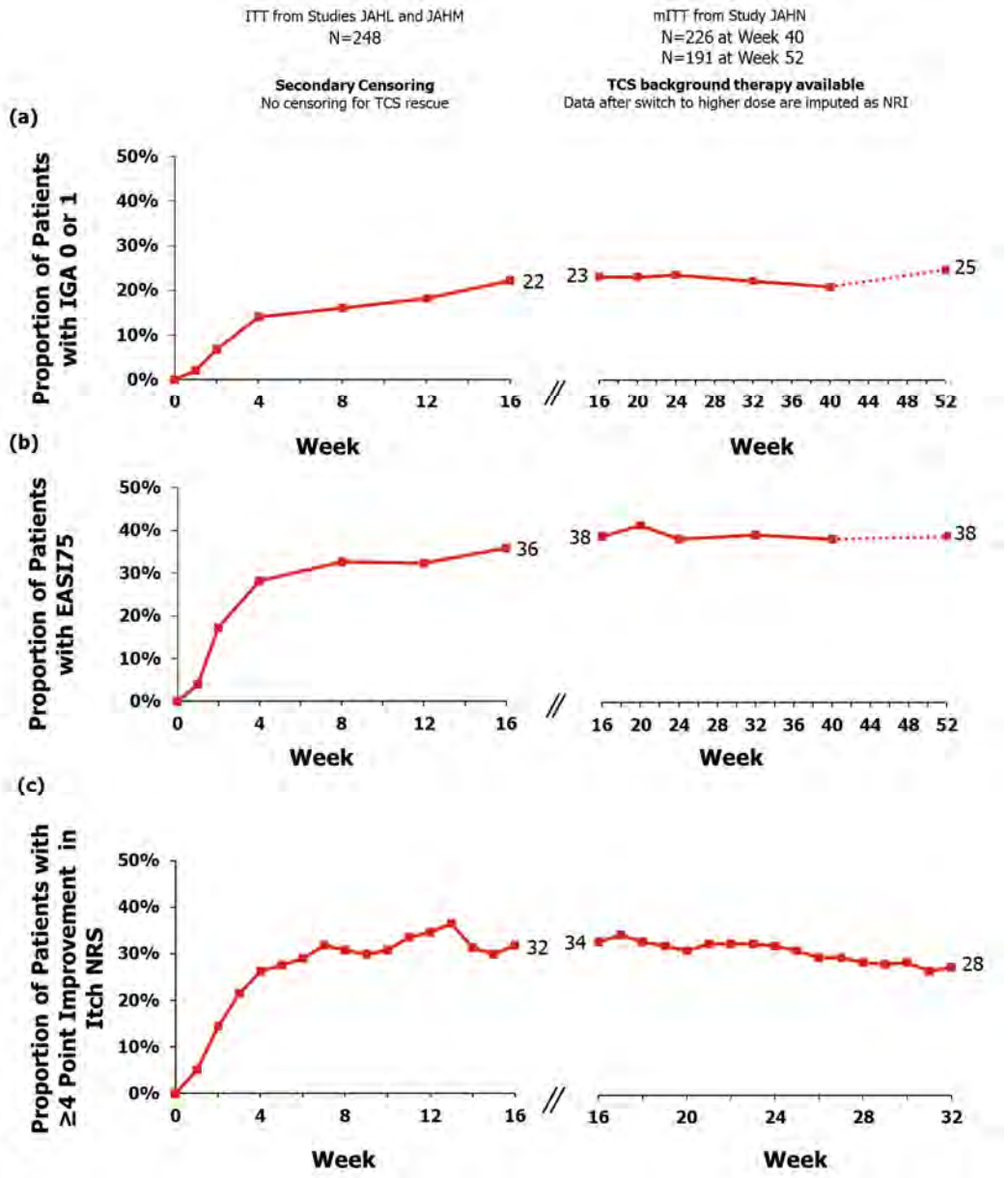
先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）でバリシチニブ 4 mg QD に無作為割付され、JAHN 試験移行後も投与を継続した被験者を対象に、バリシチニブの有効性の持続期間を検討した。先行試験でバリシチニブ 2 及び 1 mg QD に無作為割付された被験者は、JAHN 試験移行時に他の用量に再割付された可能性があったことから、全体集団での 52 週時までに各評価項目を達成した被験者の割合の解析については、バリシチニブ 4 mg 群のみを対象とした。

バリシチニブ 4 mg 群での IGA (0,1)及び EASI-75 を達成した被験者の割合、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合を図 2.7.3.5-1 に示す。

- 0～16 週時は先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）からバリシチニブ 4 mg の投与を継続した被験者の併合データを対象に、Secondary Censoring Rule を用いた解析結果を示す。
- 16～68 週時は JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行し、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者の合計データを対象とした解析結果を示す。
- 先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）でバリシチニブ 4 mg QD に無作為割付され、投与を継続した被験者のうち、先行試験での投与開始後 0～68 週時に IGA (0,1)又は EASI-75 を達成した被験者の割合を図 2.7.3.5-1 の（a）及び（b）に示す。
- 同様に、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合について、先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）での投与開始後 32 週時までの結果を図 2.7.3.5-1 の（c）に示す。なお、Itch NRS のデータを収集する患者日誌は 32 週時までの記録とした。

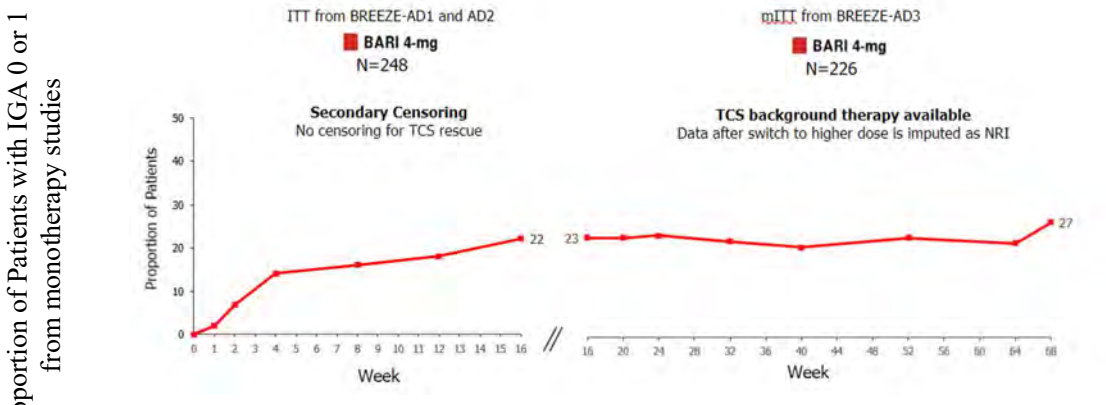
JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行した被験者のデータでは、上述した 3 つの評価項目のいずれでも、バリシチニブ 4 mg 群での治療効果は投与開始後 4 週時までに最大又はほぼ最大に達し、一部の評価項目では、12 週時まで徐々に効果が増加した。また、IGA (0,1)及び EASI-75 では 68 週時まで、Itch NRS では 32 週までこれらの治療効果が持続した。

なお、JAIY 試験から JAHN 試験に移行した被験者のデータでは、JAHL 試験及び JAHM 試験から JAHN 試験に移行した被験者のデータと同様に 32 週まで治療効果が持続した。

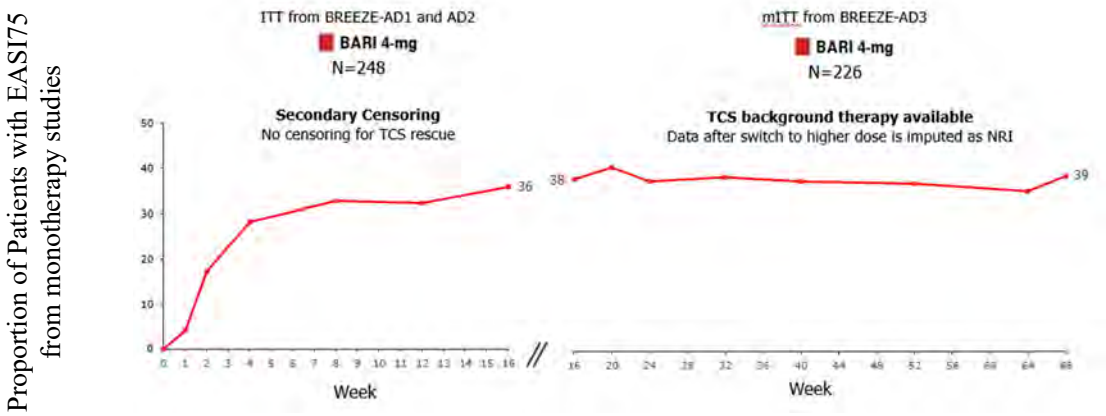

ITT from Studies JAHL and JAHM
N=248
Secondary Censoring
No censoring for TCS rescue
mITT from Study JAHN
N=226 at Week 40
N=191 at Week 52
TCS background therapy available
Data after switch to higher dose are imputed as NRI
(a)
Proportion of Patients with IGA 0 or 1
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
4
8
12
16
22
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
23
25
Week
Week
(b)
Proportion of Patients with EASI75
36
38
38
Week
Week
(c)
Proportion of Patients with ≥4 Point Improvement in Itch NRS
32
34
28
Week
Week

＜申請時＞

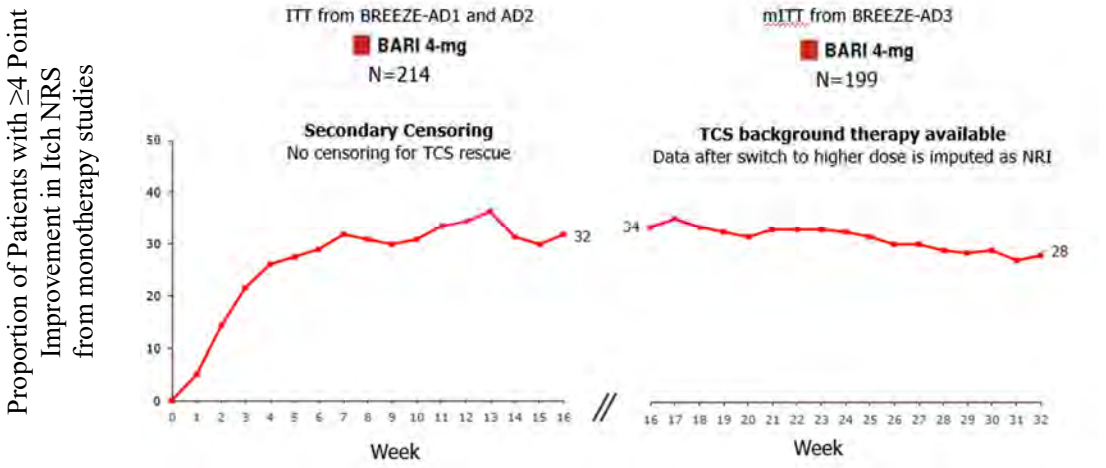
(a)



(b)



(c)



＜52 週時＞

Abbreviations: EASI75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index;
IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat;
NRI = nonresponder imputation; NRS = numeric rating scale; TCS = topical corticosteroids.
Note: The solid line shows NRI in the mITT population. The solid line shows NRI in the mITT population. The dashed line shows NRI in the Week 36 efficacy evaluable population. NRI was applied to patients who discontinued Study JAHN, but would have reached the Week 36 visit (overall treatment week 52) had they

continued in the study. Data for Itch NRS are only shown up to Week 16 of Study JAHN (overall treatment week 32) as data from daily diaries were only collected up to this time point.
Sources: （申請時）[redacted]（52 週時）[redacted]

図 2.7.3.5-1　52 週時までに IGA (0,1)、EASI-75 を達成した被験者の割合、Itch NRS がベースラインから 4 ポイント以上改善した被験者の割合
［mITT（バリシチニブ 4 mg 群）、全体］（JAHN 試験）

2.7.3.5.3　用量漸減及び投与中止のサブスタディ

サブスタディでは、バリシチニブの用量を維持したときの再燃（いずれかの時点で IGA スコアが 3 以上となった場合）、バリシチニブの用量を漸減したときの治療効果、及びバリシチニブの投与中止後の再燃のリスクを検討した。

JAHN 試験開始時にバリシチニブ 4 又は 2 mg に割付けられた被験者は、52 週時（先行試験での無作為割付から 68 週後）に以下に該当する場合、用量漸減及び投与中止のサブスタディへの移行に適格とした。

- IGA スコアが 0、1 又は 2
- 14 日以内に効力が高度の TCS を使用していない、かつ
- 投与中断中でない

サブスタディへ移行する際、バリシチニブ 4 mg 群は、バリシチニブ 4 又は 2 mg 群、もしくはプラセボ群のいずれか、バリシチニブ 2 mg 群はバリシチニブ 2 又は 1 mg 群、もしくはプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比で再度無作為に割り付けられ、盲検下で実施された。

52 週時のデータカットオフ時点で 359 例がサブスタディへ移行し、332 例が再度無作為化されてから 4 週間以上投与を受けた。用量を維持した被験者では再燃率は低く、約 80%以上の被験者で IGA スコアが維持された（第 5.3.5.1.5.2 項　Table267, 268）。

バリシチニブ 4 mg から 2 mg に用量を漸減した被験者では、AD の主要な評価尺度のうち、EASI-75 などの 2 値データ解析の結果では、ある程度治療効果の減弱がみられたものの、総じて用量漸減後も治療効果が継続して得られたことが示された。

バリシチニブ投与からプラセボ投与へ切り替えた被験者では、切り替え後 4 週以内に治療効果の減弱が認められ、16 週まで引き続き効果の減弱がみられた。再燃した被験者の割合は、JAHN 試験開始時点の用量を維持した被験者と比較して、プラセボ投与へ切り替えた被験者で高かった（第 5.3.5.1.5.2 項　Table267, 268）。また、サブスタディ中に再燃し、再投与を受けた被験者の大部分では、再投与後に再び治療効果が認められた（第 2.7.6.6.4.10.4 項）。以上より、52 週時点でバリシチニブによる治療効果が得られている場合は、バリシチニブ投与を維持することが必要であることが示唆された。

本サブスタディの結果から、症状の適切なコントロールには用量の維持が必要であるが、長期にわたる症状コントロール後は、より低用量で症状コントロールが可能な場合もあることが示唆された。しかしながら、これらの所見は限られた被験者の結果であるため、注意が必要である。

サブスタディ移行後 16 週時の IGA (0,1)を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合について、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群の結果をそれぞれ図 2.7.3.5-2 及び図 2.7.3.5-3 に示す。

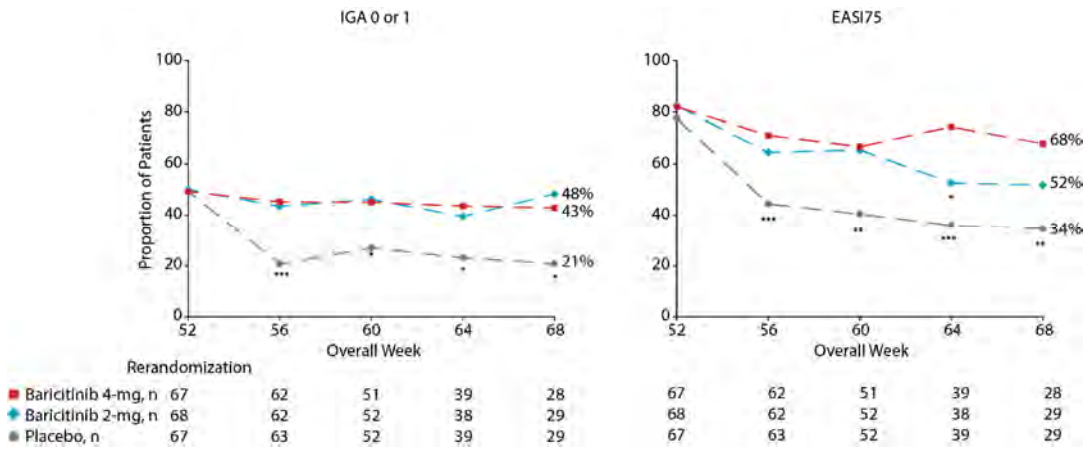


図 2.7.3.5-2　サブスタディ移行後 16 週時までに IGA (0,1)、EASI-75 を達成した被験者の割合
［mITT（バリシチニブ 4 mg 群）、全体］（JAHN 試験）

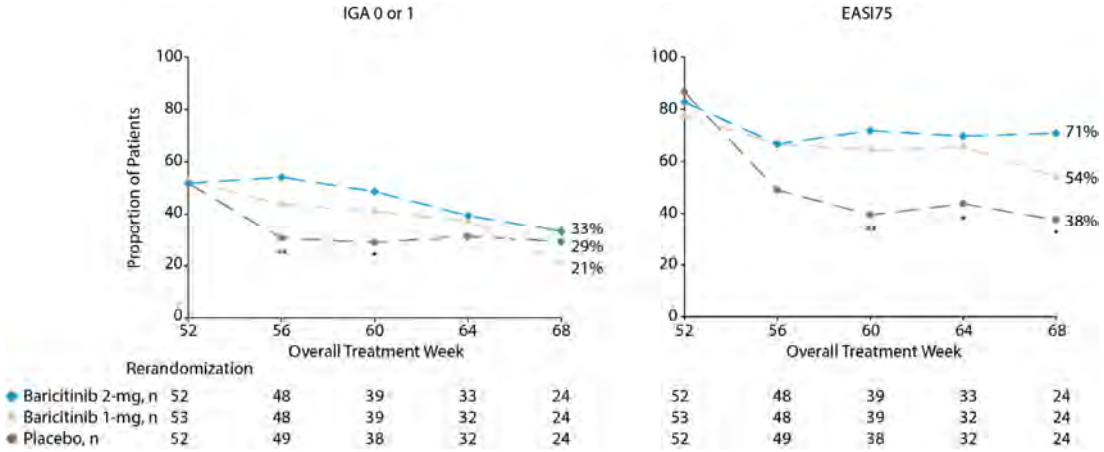


図 2.7.3.5-3　サブスタディ移行後 16 週時までに IGA (0,1)、EASI-75 を達成した被験者の割合［mITT（バリシチニブ 2 mg 群）、全体］（JAHN 試験）

2.7.3.5.3.1　リバウンド

バリシチニブの投与中止によって、AD の再燃や重症度がベースラインよりも大きく悪化するようなリバウンドがみられるかどうかが臨床上の課題として挙げられる。サブスタディでは、いずれかの時点で EASI スコアのベースライン（先行試験）からの変化率が 125%以上となった場合にリバウンドと定義した。先行試験のベースライン時の EASI 及び IGA スコア、並びにリバウンドがみられた時点での EASI 及び IGA スコアを下表に示す。バリシチニブの投与を中止した 119 例（バリシチニブ 4 mg/プラセボ群 67 例、バリシチニブ 2 mg/プラセボ群 52 例）のうち、リバウンドの基準に該当したのはわずか 2 例だった。このうち 1 例はバリシチニブ 4 mg 群、もう 1 例は 2 mg 群の被験者だった。

Patient ID	Bari dose originating study	Bari dose JAHN	Baseline EASI originating study	Baseline IGA originating study	EASI at time of rebound	IGA at time of rebound
JAHL[redacted]	Bari 2-mg	Bari 2-mg	17.8	3	24.9	3
JAHM[redacted]	Bari 4-mg	Bari 4-mg	16.5	3	32.1	4

Abbreviations: Bari = baricitinib, EASI = Eczema Area and Severity Index; ID = identification; IGA = Investigator's Global Assessment.

2.7.3.5.4 JAHN 試験 4 month safety update のデータ

TCS 併用下での本剤長期投与時［JAIY 試験（BREEZE-AD7 試験）から JAHN 試験（BREEZE-AD3 試験）への移行例）］の有効性及び用量漸減及び投与中止のサブスタディの有効性を検討するため、BREEZE-AD3 試験の 4 month safety update（4MSU）の結果を審査期間中に追加資料として提出した。提出した長期投与データを以下に示す。なお、本 CTD 中と追加資料で用いている試験名及び薬剤名の表記が一部異なるため、本項での初出時に定義を記載した。

2.7.3.5.4.1 BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例

4MSU のデータカットオフ時点で、BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験へ移行したすべての被験者が BREEZE-AD3 試験の 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの投与を完了した。なお、Itch NRS、Skin Pain NRS 及び ADSS といった患者日誌から収集する評価項目については、16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までのデータのみ収集しているため、その時点までのデータを示す。

2.7.3.5.4.1.1 Responder/partial responder での有効性の持続期間

Responder/partial responder（BREEZE-AD3 試験移行時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者）は、先行試験で無作為割付された投与を継続した。

全体集団

先行試験である BREEZE-AD7 試験のベースラインでは、被験者はバリシチニブ（本剤）4 及び 2 mg 群に均等に無作為割付されたが、先行試験の Responder/partial responder は BREEZE-AD3 試験のベースラインで無作為割付は行われず、先行試験の投与群が継続された。その結果、BREEZE-AD3 試験に移行した Responder/partial responder の被験者数は、本剤 4 mg 群、2 mg 群、プラセボ群の順で多くなった。このように本剤 4 及び 2 mg 群の例数が異なるため、Responder の割合は治療群内の有効性の評価項目の達成の経時変化を確認するのに利用できるが、本剤 4 及び 2 mg 群の有効性を比較するには Responder の数での比較が適切と考えた。皮膚の炎症［IGA(0,1)及び EASI-75］、DLQI は 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）、かゆみ、睡眠、皮膚疼痛の評価項目は 16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）まで効果が維持された症例数は本剤 4 及び 2 mg 群

で同程度であったが、0 週時（先行試験での無作為割付から 16 週時）から Responder の症例数の減少が認められた（表 2.7.3.5-5、表 2.7.3.5-6）。

EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、本剤 4 及び 2 mg 群のいずれでも、36 週（先行試験での無作為割付から 52 週）の投与期間中維持され、36 週時の平均変化率はいずれの投与群でも同程度であった（図 2.7.3.5-4）。

EASI スコアのベースラインからの平均変化率以外の、Responder の割合を示す 2 値データ解析の大半の評価項目で効果の減弱が認められたが、これは AD が環境要因によって影響を受ける多くの患者で増悪と軽快を繰り返すことに起因していると考えられた。例えば、ある時点で EASI-75 を達成するか否かの閾値付近での EASI スコアのわずかな増加により EASI-75 を達成した割合が減少した可能性が考えられた。

総じて、36 週（先行試験での無作為割付から 52 週）の投与期間中、Responder/partial responder の本剤 4 及び 2 mg 群は、有効性について臨床的に意義のある改善又は効果の維持を示した。

日本人集団

日本人集団でも全体集団と同様に、本剤 4 及び 2 mg 群のいずれでも、36 週（先行試験での無作為割付から 52 週）の投与期間中効果が維持されることが示唆された（表 2.7.3.5-5、表 2.7.3.5-6、図 2.7.3.5-5）。ただし、日本人集団の被験者数は少数であることに注意する必要がある。

表 2.7.3.5-5 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの IGA (0,1)、又は EASI-75 を達成した被験者の割合（Responder/partial responder、NRI、全体・日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

	全体集団			日本人集団		
	PBO	**BARI 2-mg**	**BARI 4-mg**	**PBO**	**BARI 2-mg**	**BARI 4-mg**
IGA 0 or 1						
Week 0 (Overall treatment Week 16)						
Response, % (n/N) (95% CI)	35.3 (12/34) (21.5, 52.1)	39.6 (21/53) (27.6, 53.1)	49.2 (31/63) (37.3, 61.2)	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	20.0 (2/10) (5.7, 51.0)	28.6 (2/7) (8.2, 64.1)
Week 16 (Overall treatment Week 32)						
Response, (%) n/N (95% CI)	47.1 (16/34) (31.5, 63.3)	45.3 (24/53) (32.7, 58.5)	31.7 (20/63) (21.6, 44.0)	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	40.0 (4/10) (16.8, 68.7)	14.3 (1/7) (2.6, 51.3)
Week 24 (Overall treatment Week 40)						
Response, (%) n/N (95% CI)	44.1 (15/34) (28.9, 60.5)	39.6 (21/53) (27.6, 53.1)	36.5 (23/63) (25.7, 48.9)	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	20.0 (2/10) (5.7, 51.0)	14.3 (1/7) (2.6, 51.3)
Week 36 (Overall treatment Week 52)						
Response, (%) n/N (95% CI)	41.2 (14/34) (26.4, 57.8)	24.5 (13/53) (14.9, 37.6)	28.6 (18/63) (18.9, 40.7)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	0.0 (0/10) (0.0, 27.8)	14.3 (1/7) (2.6, 51.3)
EASI-75						
Week 0 (Overall treatment Week 16)						
Response, (%) n/N (95% CI)	52.9 (18/34) (36.7, 68.5)	77.4 (41/53) (64.5, 86.5)	71.4 (45/63) (59.3, 81.1)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	100.0 (10/10) (72.2, 100)	57.1 (4/7) (25.0, 84.2)
Week 16 (Overall treatment Week 32)						
Response, (%) n/N (95% CI)	55.9 (19/34) (39.5, 71.1)	67.9 (36/53) (54.5, 78.9)	55.6 (35/63) (43.3, 67.2)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	60.0 (6/10) (31.3, 83.2)	57.1 (4/7) (25.0, 84.2)
Week 24 (Overall treatment Week 40)						
Response, (%) n/N (95% CI)	52.9 (18/34) (36.7, 68.5)	64.2 (34/53) (50.7, 75.7)	52.4 (33/63) (40.3, 64.2)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	50.0 (5/10) (23.7, 76.3)	28.6 (2/7) (8.2, 64.1)
Week 36 (Overall treatment Week 52)						
Response, (%) n/N (95% CI)	47.1 (16/34) (31.5, 63.3)	47.2 (25/53) (34.4, 60.3)	41.3 (26/63) (30.0, 53.6)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	70.0 (7/10) (39.7, 89.2)	57.1 (4/7) (25.0, 84.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = 75% improvement in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

表 2.7.3.5-6　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善、ADSS Item 2 のベースラインから 1.5 ポイント以上の改善、Skin Pain NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善、又は DLQI のベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（Responder/partial responder、NRI、全体・日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

	全体集団			日本人集団		
	PBO	**BARI 2 mg**	**BARI 4 mg**	**PBO**	**BARI 2 mg**	**BARI 4 mg**
Itch NRS ≥4-point improvement						
Week 0 (Overall treatment week 16)[a]						
Response, (n/N) % (95% CI)	34.4 (11/32) (20.4, 51.7)	56.3 (27/48) (42.3, 69.3)	53.6 (30/56) (40.7, 66.0)	20.0 (1/5) (3.6, 62.4)	66.7 (6/9) (35.4, 87.9)	33.3 (2/6) (9.7, 70.0)
Week 16 (Overall treatment week 32)[a]						
Response, (n/N) % (95% CI)	37.5 (12/32) (22.9, 54.7)	45.8 (22/48) (32.6, 59.7)	46.4 (26/56) (34.0, 59.3)	40.0 (2/5) (11.8, 76.9)	44.4 (4/9) (18.9, 73.3)	33.3 (2/6) (9.7, 70.0)
ADSS Item 2 ≥1.5-point improvement						
Week 0 (Overall treatment week 16)[a]						
Response, % (n/N) (95% CI)	64.3 (9/14) (38.8, 83.7)	80.0 (20/25) (60.9, 91.1)	84.6 (22/26) (66.5, 93.8)	100.0 (1/1) (20.7, 100)	60.0 (3/5) (23.1, 88.2)	100.0 (2/2) (34.2, 100)
Week 16 (Overall treatment week 32)[a]						
Response, % (n/N) (95% CI)	50.0 (7/14) (26.8, 73.2)	80.0 (20/25) (60.9, 91.1)	73.1 (19/26) (53.9, 86.3)	100.0 (1/1) (20.7, 100)	80.0 (4/5) (37.6, 96.4)	100.0 (2/2) (34.2, 100)
Skin Pain NRS ≥4-point improvement						
Week 0 (Overall treatment week 16)[a]						
Response, % (n/N) (95% CI)	33.3 (10/30) (19.2, 51.2)	68.3 (28/41) (53.0, 80.4)	60.9 (28/46) (46.5, 73.6)	50.0 (2/4) (15.0, 85.0)	83.3 (5/6) (43.6, 97.0)	33.3 (2/6) (9.7, 70.0)
Week 16 (Overall treatment week 32)[a]						
Response, % (n/N) (95% CI)	30.0 (9/30) (16.7, 47.9)	48.8 (20/41) (34.3, 63.5)	58.7 (27/46) (44.3, 71.7)	25.0 (1/4) (4.6, 69.9)	50.0 (3/6) (18.8, 81.2)	33.3 (2/6) (9.7, 70.0)
DLQI ≥4-point improvement						
Week 0 (Overall treatment week 16)[a]						
Response, n/N (%) (95% CI)	75.0 (24/32) (57.9, 86.7)	79.6 (39/49) (66.4, 88.5)	85.0 (51/60) (73.9, 91.9)	75.0 (3/4) (30.1, 95.4)	88.9 (8/9) (56.5, 98.0)	57.1 (4/7) (25.0, 84.2)
Week 16 (Overall treatment week 32)[a]						
Response, n/N (%) (95% CI)	56.3 (18/32) (39.3, 71.8)	75.5 (37/49) (61.9, 85.4)	66.7 (40/60) (54.1, 77.3)	50.0 (2/4) (15.0, 85.0)	88.9 (8/9) (56.5, 98.0)	42.9 (3/7) (15.8, 75.0)
Week 24 (Overall treatment week 40)[a]						
Response, n/N (%) (95% CI)	46.9 (15/32) (30.9, 63.6)	75.5 (37/49) (61.9, 85.4)	63.3 (38/60) (50.7, 74.4)	75.0 (3/4) (30.1, 95.4)	77.8 (7/9) (45.3, 93.7)	28.6 (2/7) (8.2, 64.1)
Week 36 (Overall treatment week 52)[a]						
Response, n/N (%) (95% CI)	40.6 (13/32) (25.5, 57.7)	63.3 (31/49) (49.3, 75.3)	58.3 (35/60) (45.7, 69.9)	75.0 (3/4) (30.1, 95.4)	55.6 (5/9) (26.7, 81.1)	57.1 (4/7) (25.0, 84.2)

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the mITT population.

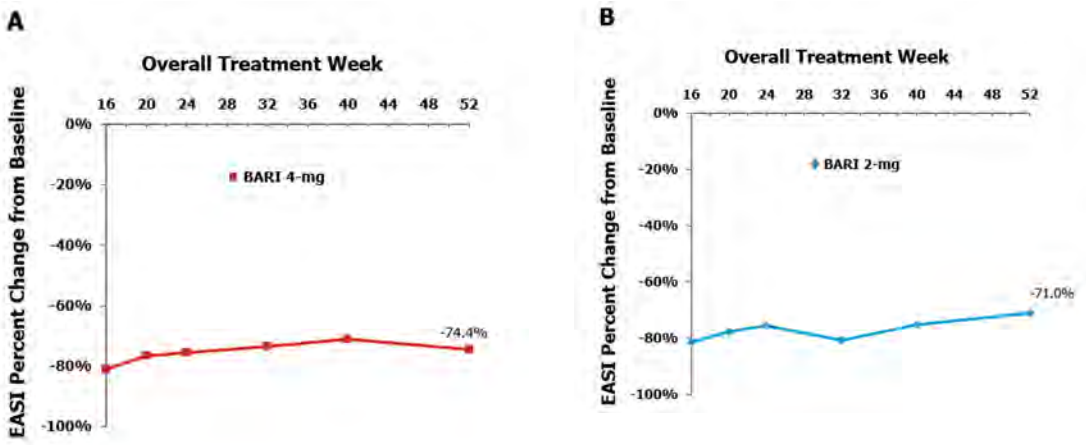


図 2.7.3.5-4　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの EASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時推移（Responder/partial responder、Observed、全体）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

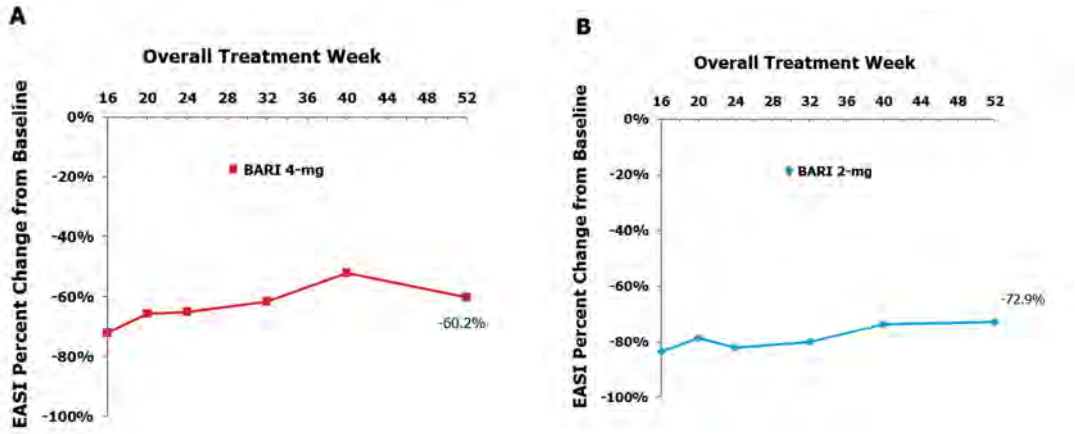


図 2.7.3.5-5　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの EASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時推移（Responder/partial responder、Observed、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

2.7.3.5.4.1.2 レスポンダー解析によらず、本剤 4 mg を継続投与した被験者の投与 36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの結果

本解析では、本剤 4 mg 群のみの長期有効性を検討した。これは、先行試験での本剤 4 mg 群以外は、BREEZE-AD3 試験の開始時に再度無作為割付される症例がいるためである。

本解析では、16 週時までは BREEZE-AD7 試験の本剤 4 mg 群の Secondary censoring rule の結果、16 週時から 52 週時は BREEZE-AD3 試験で本剤 4 mg を継続した群の結果を示している。

全体集団

BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験に移行した本剤 4 mg 群では、IGA (0,1)を達成した被験者の割合及び EASI-75 を達成した被験者の割合は 52 週時まで（図 2.7.3.5-6、図 2.7.3.5-7）、Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合は 32 週時まで（図 2.7.3.5-8）概ね維持されていた。いずれの評価項目でも投与開始 4 週時に最大値又は最大値に近い値に達し、16 週時まで漸増しているものもあった。これらの 2 値データ解析の評価項目では効果の減弱が認められたが、EASI スコアのベースラインからの平均変化率は、本剤 4 mg 群で、16 週から 52 週の投与期間中維持されていた（図 2.7.3.5-9）。これは AD が環境要因によって影響を受ける多くの患者で増悪と軽快を繰り返すことに起因していると考えられた。例えば、ある時点で EASI-75 を達成するか否かの閾値付近での EASI スコアのわずかな増加により EASI-75 を達成した割合が減少した可能性が考えられた。

日本人集団

日本人集団の結果（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験に移行後）は、表 2.7.3.5-7、表 2.7.3.5-8、表 2.7.3.5-9、表 2.7.3.5-10、表 2.7.3.5-11、図 2.7.3.5-10 に示した。結果は概ね全体集団の傾向と同様であり、日本人集団でも長期投与で効果が概ね維持されることが示唆された。ただし、日本人集団の被験者数は少数であることに注意する必要がある。

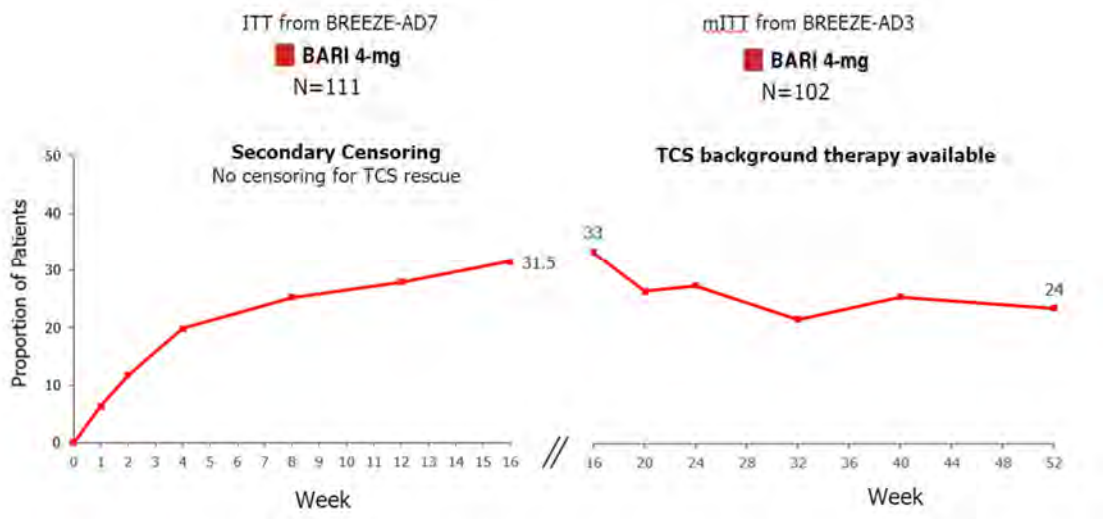


図 2.7.3.5-6　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までに IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移（mITT、本剤 4 mg 群、全体）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

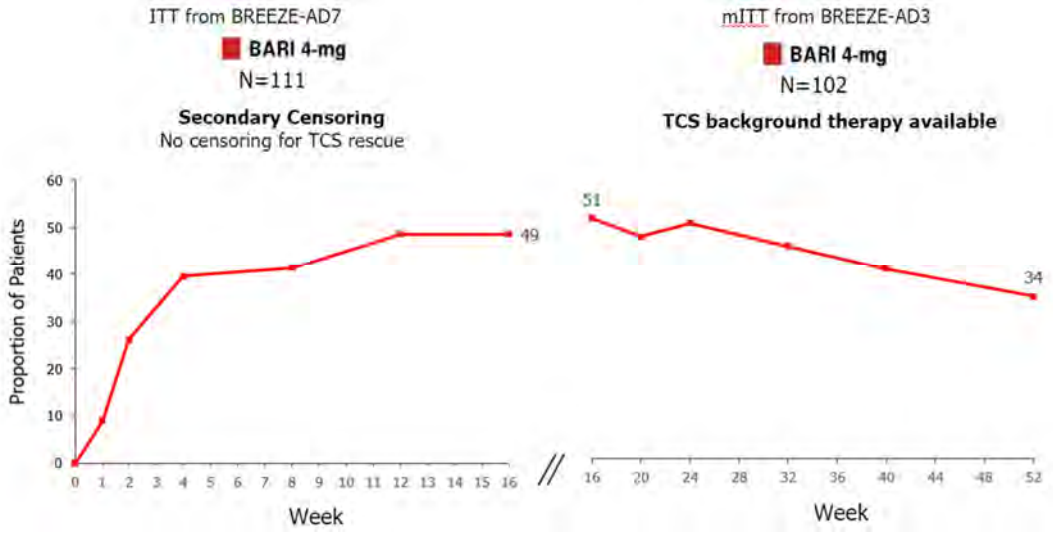


図 2.7.3.5-7　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までに EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（mITT、本剤 4 mg 群、全体）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

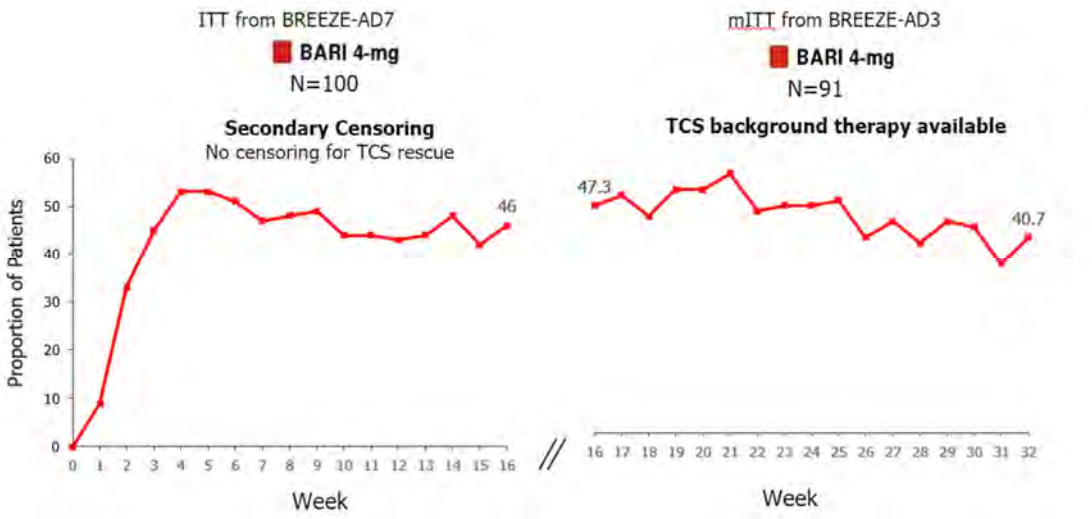


図 2.7.3.5-8　16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までに Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合の経時推移（mITT、本剤 4 mg 群、全体）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

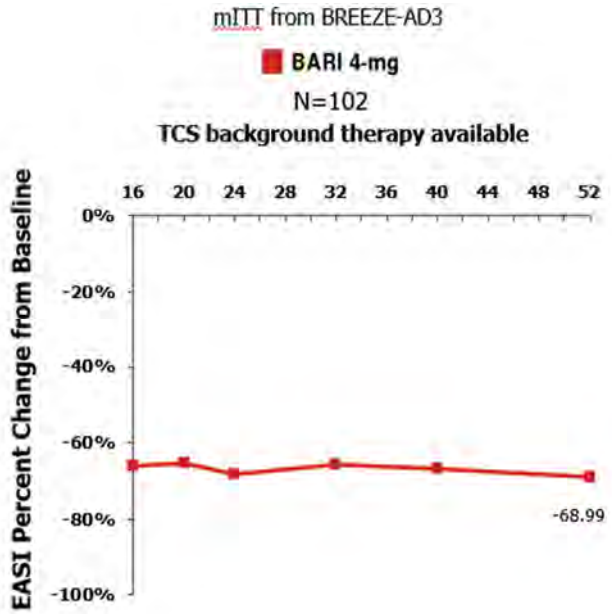


図 2.7.3.5-9　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの EASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時推移（mITT、本剤 4 mg 群、Observed、全体）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

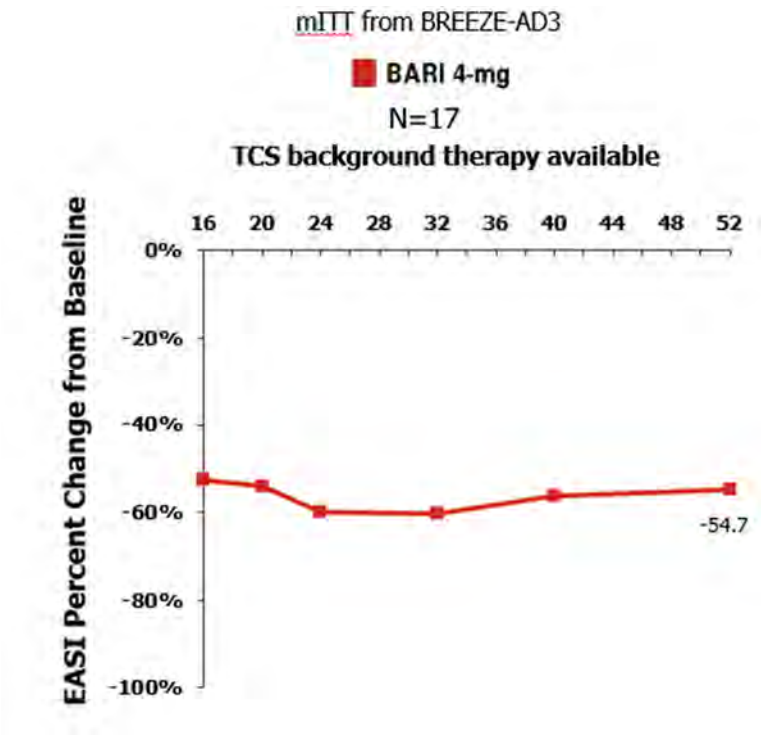


図 2.7.3.5-10　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）までの EASI スコアのベースラインからの平均変化率の経時推移（mITT、本剤 4 mg 群、Observed、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

表 2.7.3.5-7　24 週時（先行試験での無作為割付から 40 週時）までに IGA (0,1)を達成した被験者の割合（mITT、NRI、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=14) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=17) n (%)
Week 0	2 (14.286)	3 (17.647)
Week 4	2 (14.286)	2 (11.765)
Week 8	2 (14.286)	1 (5.882)
Week 16	4 (28.571)	2 (11.765)
Week 24	2 (14.286)	2 (11.765)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; IGA = Investigator Global Assessment.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-8　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合（mITT、NRI、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=14) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=17) n (%)
Week 36	0	2 (11.765)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; IGA = Investigator Global Assessment.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted]

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-9　24 週時（先行試験での無作為割付から 40 週時）までに EASI-75 を達成した被験者の割合（mITT、NRI、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=14) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=17) n (%)
Week 0	10 (71.429)	5 (29.412)
Week 4	7 (50.000)	4 (23.529)
Week 8	6 (42.857)	4 (23.529)
Week 16	7 (50.000)	6 (35.294)
Week 24	5 (35.714)	3 (17.647)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; EASI = Eczema Area and Severity Index.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-10　36 週時（先行試験での無作為割付から 52 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合（mITT、NRI、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=14) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=17) n (%)
Week 36	4 (28.571)	3 (17.647)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; EASI = Eczema Area and Severity Index.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-11　16 週時（先行試験での無作為割付から 32 週時）までに Itch NRS のベースラインから 4 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合（mITT、NRI、日本）（BREEZE-AD7 試験から BREEZE-AD3 試験への移行例、4MSU）

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=13) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=15) n (%)
Week 0	6 (46.154)	4 (26.667)
Week 1	6 (46.154)	4 (26.667)
Week 2	5 (38.462)	3 (20.000)
Week 3	5 (38.462)	4 (26.667)
Week 4	5 (38.462)	4 (26.667)
Week 5	5 (38.462)	4 (26.667)
Week 6	5 (38.462)	4 (26.667)
Week 7	5 (38.462)	3 (20.000)
Week 8	5 (38.462)	3 (20.000)
Week 9	5 (38.462)	3 (20.000)
Week 10	5 (38.462)	2 (13.333)
Week 11	6 (46.154)	2 (13.333)
Week 12	5 (38.462)	2 (13.333)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Itch NRS >=4-point Improvement Response Rate at Each Post-Baseline Visit (NRI) Page 2 of 2
Japan Responder, Partial Responder, and Nonresponder Modified Intent-to-Treat Population with Baseline Itch >=4 [redacted]20[redacted]
Study I4V-MC-JAHN (a) PDPM
Week 0 through 16

Week	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=13) n (%)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=15) n (%)
Week 13	5 (38.462)	2 (13.333)
Week 14	5 (38.462)	3 (20.000)
Week 15	2 (15.385)	1 (6.667)
Week 16	5 (38.462)	2 (13.333)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.

(a) The data is based on JAIY study.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

2.7.3.5.4.2 用量漸減及び投与中止のサブスタディ

2.7.3.5.4.2.1 試験デザインの留意点

BREEZE-AD3 試験は、実臨床で予測されるように治験担当医師の判断で強さに制限なく TCS の使用を可としたため、単剤での長期投与データを検討するデザインにはなっていない。実際、BREEZE-AD3 試験に移行した本剤 4 mg 群の被験者の多くは、本試験開始 1 年以内に TCS の併用を始めており、BREEZE-AD3 試験の 52 週時（先行試験からの合計 68 週時）には、JAHL 試験（BREEZE-AD1 試験）及び JAHM 試験（BREEZE-AD2 試験）からの移行例の Responder/Partial responder 70 例のうち 42 例（60.0%）、Nonresponder 156 例のうち 124 例（79.5%）が TCS を使用していた。

また、サブスタディにおいても TCS の使用は許容されていた。

2.7.3.5.4.2.2 ベースラインの定義

BREEZE-AD1 試験及び BREEZE-AD2 試験では、被験者は試験開始時に IGA スコアで層別して無作為割付された。BREEZE-AD3 試験の 52 週時も同様に、IGA スコアで層別して再無作為割付された［Responder：IGA (0, 1)、Partial responder：IGA (2)］。そのため、先行試験の開始時点及びサブスタディ開始時点のいずれでも、IGA、EASI といった皮膚の炎症に関する評価項目での治療効果は投与群間でバランスがとれていた（CTD 表 2.7.6.6-1）。したがって、効果の持続性を検討するため、IGA、EASI-75 など皮膚の炎症に関する評価項目のベースラインとして、先行試験のベースラインを用いた。

一方、Itch NRS や ADSS Item 2 については、先行試験のベースラインを用いた場合に、サブスタディ開始時点で、投与群間でベースラインからの平均変化量に偏りがあった。したがって、Itch NRS、ADSS Item 2、Skin Pain NRS、DLQI については、サブスタディ開始時点をベースラインとした。

2.7.3.5.4.2.3 結果

2.7.3.5.4.2.3.1 全体集団

4MSU のデータカットオフ時点で 396 例がサブスタディへ移行した。本剤 4 mg からプラセボに切り替えた被験者は 68 例、本剤 4 mg から 2 mg に減量した被験者は 69 例、4 mg を継続した被験者は 68 例であった。この結果は、BREEZE-AD1 試験及び BREEZE-AD2 試験からの移行例のみであり、BREEZE-AD7 試験からの移行例は含まれなかった。

4MSU のデータをレビューした結果、以下のように、BREEZE-AD3 試験 52 週のデータと同様の傾向が認められた。

皮膚の炎症に関する評価項目

IGA (0, 1)又は EASI-75 を達成した被験者の割合の経時変化は、本剤 4 mg からプラセボに切り替え（投与中止）、4 mg から 2 mg に減量、又は 4 mg の投与を継続したいずれの被験者集団でも、52 週時のデータと同様の傾向であった（図 2.7.3.5-11、図 2.7.3.5-12）。一方、EASI スコアのベースラインからの平均変化量は 52 週時のデータと異なる傾向が認められ、本剤 4 mg を継続した被験者集団と比較して、本剤 4 mg から

2 mg に減量した被験者集団では徐々に減少したが、その減少量は小さかった（図 2.7.3.5-13）。

Patient-reported outcomes に関する評価項目

Itch NRS 及び Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量の経時変化は、本剤 4 mg からプラセボに切り替え（投与中止）、4 mg から 2 mg に減量、又は 4 mg の投与を継続したいずれの被験者集団でも、52 週時のデータとおおむね同様の傾向であった（図 2.7.3.5-14、図 2.7.3.5-15）。一方、以下の項目で、52 週時のデータと異なる傾向が認められた。

- ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量は、4 mg の投与を継続した被験者集団及び投与中止した被験者集団で悪化が認められ、その程度は、投与中止した被験者集団で、4 mg の投与を継続した被験者集団より大きかった（図 2.7.3.5-16）。
- DLQI のベースラインからの平均変化量は、いずれの被験者集団でも悪化が認められたが、2 mg に減量した被験者集団の方がやや悪化の程度が大きかった。4 mg の投与を継続した被験者集団では、68 週時に 52 週時に近いレベルまで回復した（図 2.7.3.5-17）。

再燃後の再投与

本剤 4 mg からプラセボに切り替えた（投与中止）被験者 70 例中 39 例（55.7%）、4 mg から 2 mg に減量した被験者 69 例中 31 例（44.9%）、4 mg を継続した被験者 70 例中 20 例（28.6%）が、サブスタディ開始後 16 週以内に 4 mg の再投与が必要となった。

サブスタディ中、4 mg から 2 mg に減量した被験者のうち 29 例、投与中止した被験者のうち 37 例が再燃し、4 mg の再投与を受け、少なくとも 4 週間後の追跡調査来院を完了した。そのうち、4 mg から 2 mg に減量した被験者 25 例（86.2%）、投与中止した被験者の 32 例（86.5%）が、4 週以上 16 週以内の再投与後に再び IGA (0, 1, 2)を達成した。

2.7.3.5.4.2.3.2 日本人集団

皮膚の炎症及び Patient-reported outcomes に関する評価項目

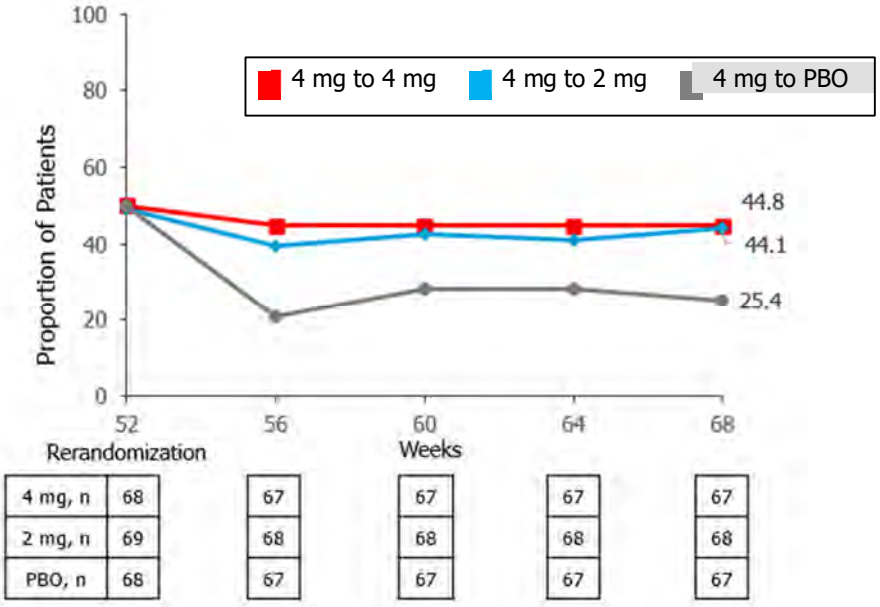
4MSU のデータカットオフ時点で 32 例がサブスタディへ移行した。本剤 4 mg からプラセボに切り替えた被験者は 10 例、本剤 4 mg から 2 mg に減量した被験者は 3 例、4 mg を継続した被験者は 8 例であった。サブスタディに移行した日本人集団は少なく、評価には注意が必要である。効果を維持した被験者の割合は、IGA (0, 1)を除き、本剤 4 mg を継続した被験者と 2 mg に減量した被験者とでおおむね同様であった。本剤 4 mg からプラセボへ切り替えた被験者（投与中止例）では、IGA (0, 1)を除き、切り替え後 4 週以内に効果の減弱が認められ、16 週まで引き続き効果の減弱がみられた。これらの結果は、全体集団と同様であった。各評価項目の結果は、表 2.7.3.5-12、表 2.7.3.5-13、表 2.7.3.5-14、表 2.7.3.5-15、表 2.7.3.5-16、表 2.7.3.5-17、及び表 2.7.3.5-18 に示した。

再燃後の再投与

本剤 4 mg からプラセボに切り替えた（投与中止）被験者 10 例中 7 例（70.0%）、4 mg から 2 mg に減量した被験者 3 例中 0 例（0%）、4 mg を継続した被験者 8 例中 4 例（50.0%）が、サブスタディ開始後 16 週以内に 4 mg の再投与が必要となった。

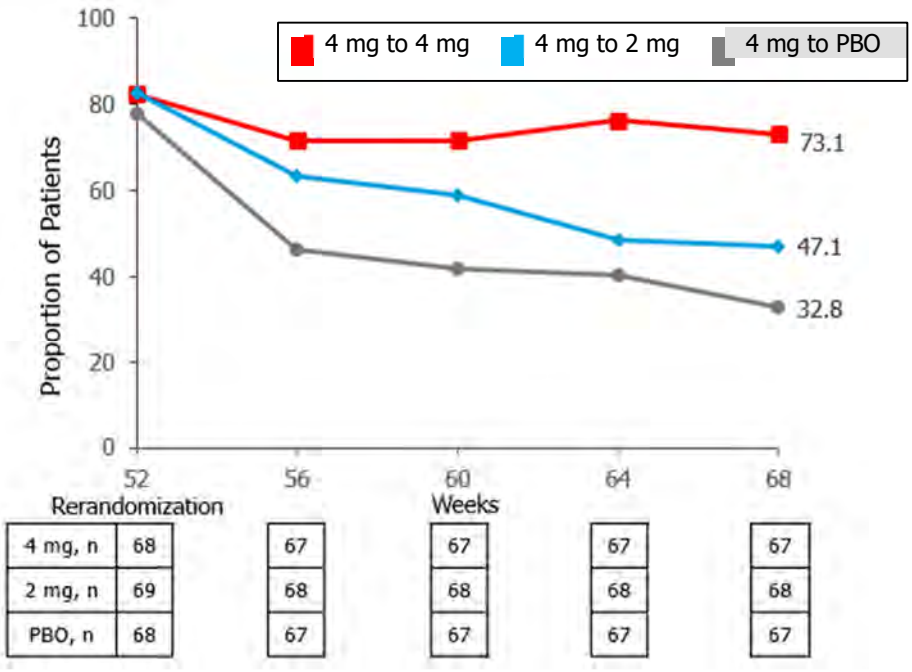
サブスタディ中、投与中止した被験者のうち 7 例が再燃し、4 mg の再投与を受け、少なくとも 4 週間後の追跡調査来院を完了した。そのうち、投与中止した被験者の 6 例（85.7%）が、4 週以上 16 週以内の再投与後に再び IGA (0, 1, 2)を達成した。

サブスタディ中、4 mg から 2 mg に減量した被験者で再燃した症例がいなかったため再投与の評価はできなかったが、投与中止した被験者の再投与後に再び IGA (0, 1, 2)を達成した割合は、全体集団の結果と同様であった。



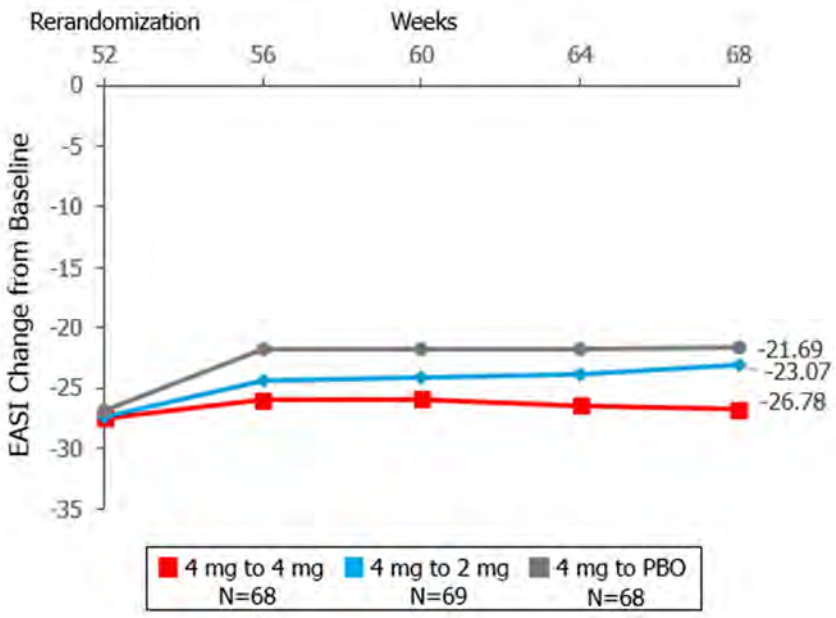
Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; n = number of patients in the analysis population.

図 2.7.3.5-11　IGA (0, 1)を達成した被験者の割合の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



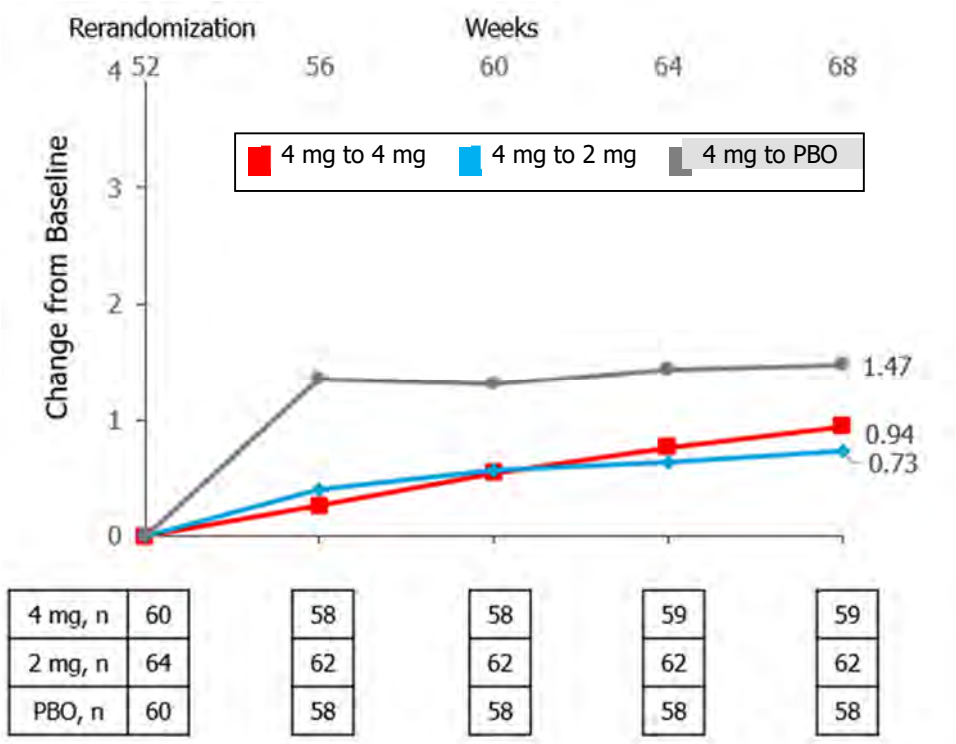
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; n = number of patients in the analysis population.

図 2.7.3.5-12　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



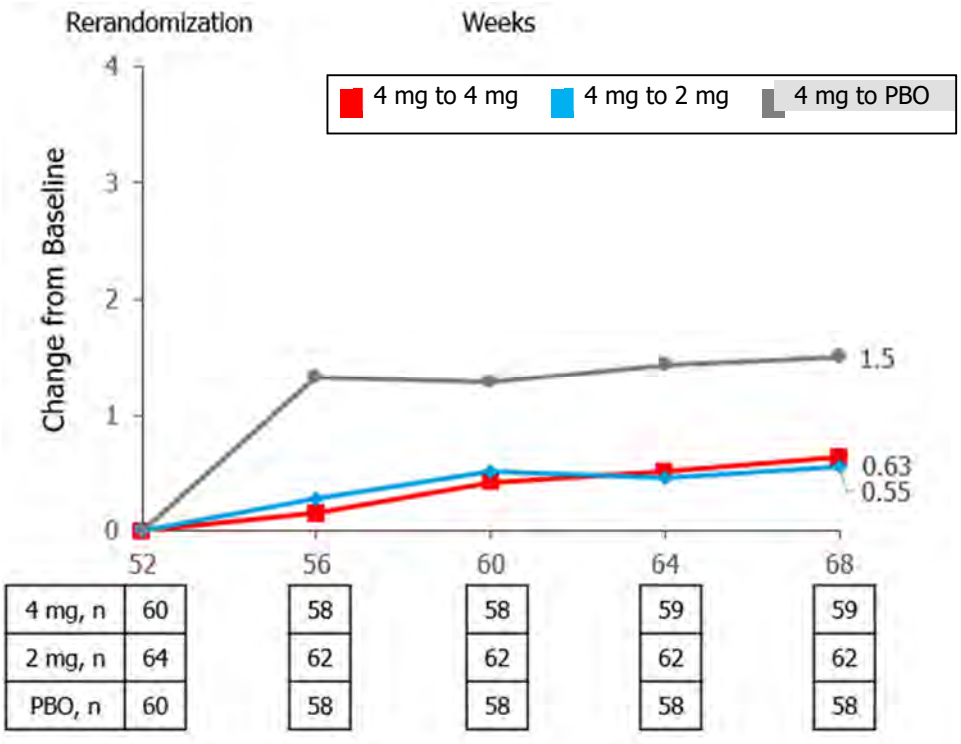
Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the analysis population.
Note: Baseline in “EASI Change” image represents baseline from the originating study.

図 2.7.3.5-13　EASI スコアのベースラインからの平均変化量の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



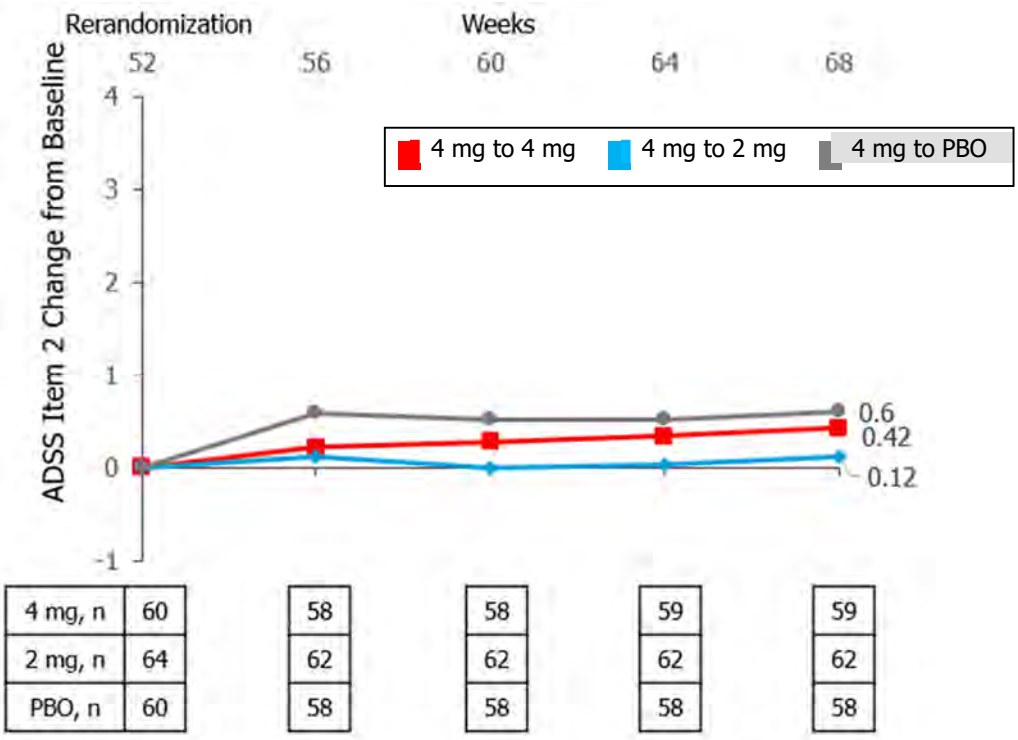
Abbreviations: n = number of patients in the analysis population; NRS = Numeric Rating Scale.
Note: Baseline in all 4 images represents baseline of the downtitration substudy.

図 2.7.3.5-14　Itch NRS のベースラインからの変化量の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



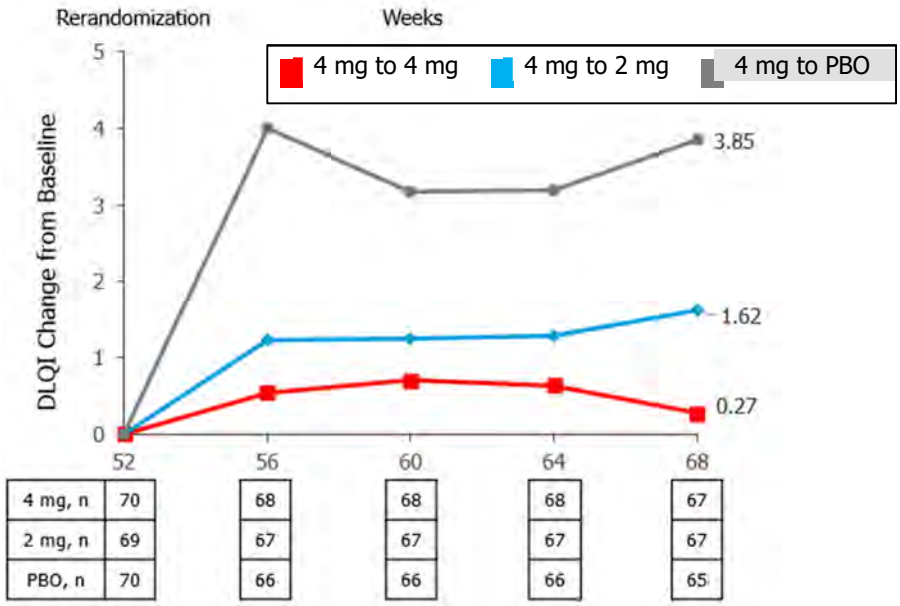
Abbreviations: n = number of patients in the analysis population; NRS = Numeric Rating Scale.
Note: Baseline in all 4 images represents baseline of the downtitration substudy.

図 2.7.3.5-15　Skin Pain NRS のベースラインからの変化量の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; n = number of patients in the analysis population.
Note: Baseline in all 4 images represents baseline of the downtitration substudy.

図 2.7.3.5-16　ADSS Item 2 のベースラインからの変化量の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）



Abbreviations: DLQI = Dermatology Life Quality Index; n = number of patients in the analysis population.

図 2.7.3.5-17　DLQI のベースラインからの変化量の経時推移［mITT（本剤 4 mg）、全体］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

表 2.7.3.5-12　IGA (0,1)を達成した被験者の割合［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: IGA (0,1) Response

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 52 (NRI)			
Response, n (%)	2 (25.0)	0	1 (10.0)
95% CI *a	(7.1, 59.1)	(0.0, 56.1)	(1.8, 40.4)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		-25.0 (-59.1, 33.9)	-15.0 (-50.0, 20.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *c		>.999	0.559

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: IGA (0,1) Response

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 56 (NRI)			
Response, n (%)	2 (25.0)	1 (33.3)	2 (20.0)
95% CI *a	(7.1, 59.1)	(6.1, 79.2)	(5.7, 51.0)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		8.3 (-35.3, 57.6)	-5.0 (-42.0, 30.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *c		>.999	>.999

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: IGA (0,1) Response

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 60 (NRI)			
Response, n (%)	2 (25.0)	0	2 (20.0)
95% CI *a	(7.1, 59.1)	(0.0, 56.1)	(5.7, 51.0)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		-25.0 (-59.1, 33.9)	-5.0 (-42.0, 30.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *c		>.999	>.999

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

IParameter: IGA (0,1) Response

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 64 (NRI)			
Response, n (%)	3 (37.5)	0	1 (10.0)
95% CI *a	(13.7, 69.4)	(0.0, 56.1)	(1.8, 40.4)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		-37.5 (-69.4, 23.5)	-27.5 (-60.5, 11.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *c		0.491	0.275

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: IGA (0,1) Response

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 68 (NRI)			
Response, n (%)	3 (37.5)	1 (33.3)	1 (10.0)
95% CI *a	(13.7, 69.4)	(6.1, 79.2)	(1.8, 40.4)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		-4.2 (-46.1, 47.5)	-27.5 (-60.5, 11.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *b		NA	NA
P-value vs. BARI 4-mg *c		>.999	0.275

Abbreviations: IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-13　EASI-75 を達成した被験者の割合［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: EASI 75% Reduction Responder

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 52 (NRI)			
Response, n (%)	5 (62.5)	3 (100.0)	6 (60.0)
95% CI *a	(30.6, 86.3)	(43.9, 100.0)	(31.3, 83.2)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		37.5 (-23.5, 69.4)	-2.5 (-39.8, 37.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		1.23 (0.02, 86.81)	2.09 (0.17, 25.12)
P-value vs. BARI 4-mg *b		0.924	0.562
P-value vs. BARI 4-mg *c		0.491	>.999

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI 75% Reduction Responder

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 56 (NRI)			
Response, n (%)	3 (37.5)	3 (100.0)	2 (20.0)
95% CI *a	(13.7, 69.4)	(43.9, 100.0)	(5.7, 51.0)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		62.5 (-2.1, 86.3)	-17.5 (-52.5, 21.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		3.46 (0.05, 252.65)	0.60 (0.05, 6.64)
P-value vs. BARI 4-mg *b		0.570	0.676
P-value vs. BARI 4-mg *c		0.182	0.608

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI 75% Reduction Responder

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 60 (NRI)			
Response, n (%)	4 (50.0)	3 (100.0)	3 (30.0)
95% CI *a	(21.5, 78.5)	(43.9, 100.0)	(10.8, 60.3)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		50.0 (-13.0, 78.5)	-20.0 (-54.4, 21.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		7.94 (0.14, 443.52)	0.68 (0.08, 5.89)
P-value vs. BARI 4-mg *b		0.313	0.730
P-value vs. BARI 4-mg *c		0.236	0.630

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI 75% Reduction Responder

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 64 (NRI)			
Response, n (%)	4 (50.0)	3 (100.0)	2 (20.0)
95% CI *a	(21.5, 78.5)	(43.9, 100.0)	(5.7, 51.0)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		50.0 (-13.0, 78.5)	-30.0 (-61.9, 12.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		8.75 (0.15, 509.85)	0.38 (0.04, 3.79)
P-value vs. BARI 4-mg *b		0.295	0.412
P-value vs. BARI 4-mg *c		0.236	0.321

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI 75% Reduction Responder

	BARI 4-mg (N=8)	BARI 2-mg (N=3)	Placebo (N=10)
Week 68 (NRI)			
Response, n (%)	4 (50.0)	2 (66.7)	2 (20.0)
95% CI *a	(21.5, 78.5)	(20.8, 93.9)	(5.7, 51.0)
Difference (95% CI) vs. BARI 4-mg *a		16.7 (-37.4, 56.0)	-30.0 (-61.9, 12.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. BARI 4-mg *b		1.28 (0.05, 30.55)	0.38 (0.05, 3.12)
P-value vs. BARI 4-mg *b		0.881	0.370
P-value vs. BARI 4-mg *c		>.999	0.321

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of the patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
See complete footnote on last page of the output.

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-14　EASI スコアのベースラインからの平均変化量［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: EASI Total Score at Baseline

Timepoint Statistics	Bari 4-mg (N=8)	Bari 2-mg (N=3)	PBO (N=10)
Baseline			
N-obs	8	3	10
Mean (SD)	27.51 (8.825)	27.55 (10.284)	35.20 (10.424)
Minimum	17.00	16.20	16.45
1st Quartile	19.63	16.20	30.40
Median	26.53	30.20	36.55
3rd Quartile	36.13	36.25	44.50
Maximum	38.50	36.25	48.10

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EASI = Eczema Area and Severity Index; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
[redacted]
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI Total Score Change from Baseline

Timepoint / Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg: LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 52 mITT Set						
BARI 4-mg	8	-22.25 (4.077)	<.001			
BARI 2-mg	3	-24.13 (7.998)	0.008	-1.88 (7.719)	(-18.24, 14.49)	0.811
PBO	10	-28.87 (4.157)	<.001	-6.63 (4.887)	(-16.98, 3.73)	0.194
Week 56 EE Set						
BARI 4-mg	8	-21.81 (5.906)	0.002			
BARI 2-mg	3	-24.07 (11.586)	0.054	-2.26 (11.182)	(-25.96, 21.45)	0.842
PBO	10	-22.44 (6.022)	0.002	-0.62 (7.079)	(-15.63, 14.38)	0.931
Week 60 EE Set						
BARI 4-mg	8	-21.37 (6.117)	0.003			
BARI 2-mg	3	-26.13 (12.000)	0.045	-4.75 (11.582)	(-29.31, 19.80)	0.687
PBO	10	-24.07 (6.237)	0.001	-2.70 (7.331)	(-18.24, 12.84)	0.718

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EASI = Eczema Area and Severity Index; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
[redacted]
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: EASI Total Score Change from Baseline

Timepoint / Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg: LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 64 EE Set						
BARI 4-mg	8	-22.65 (6.131)	0.002			
BARI 2-mg	3	-25.43 (12.028)	0.051	-2.78 (11.609)	(-27.39, 21.83)	0.814
PBO	10	-24.08 (6.252)	0.001	-1.43 (7.349)	(-17.01, 14.15)	0.848
Week 68 EE Set						
BARI 4-mg	8	-21.25 (6.222)	0.004			
BARI 2-mg	3	-25.65 (12.207)	0.052	-4.39 (11.782)	(-29.37, 20.58)	0.714
PBO	10	-23.96 (6.345)	0.002	-2.71 (7.458)	(-18.52, 13.10)	0.722

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EASI = Eczema Area and Severity Index; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.

Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-15　Itch NRS のベースラインからの平均変化量［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: Itch Severity at Baseline

Timepoint Statistics	Bari 4-mg (N=8)	Bari 2-mg (N=3)	PBO (N=10)
Baseline			
N-obs	8	3	10
Mean (SD)	3.39 (1.489)	1.52 (1.842)	3.46 (2.690)
Minimum	1.00	0.00	0.14
1st Quartile	2.20	0.00	2.00
Median	3.71	1.00	2.43
3rd Quartile	4.64	3.57	5.00
Maximum	5.00	3.57	8.86

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; Itch NRS = Numeric Rating Scale; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.

Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: Itch Severity Change from Baseline

Timepoint Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 56 EE Set						
BARI 4-mg	8	-0.02 (0.507)	0.966			
BARI 2-mg	3	-0.65 (0.982)	0.515	-0.63 (0.986)	(-2.72, 1.46)	0.530
PBO	10	1.59 (0.544)	0.010	1.62 (0.627)	(0.29, 2.94)	0.020
Week 60 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.26 (0.542)	0.644			
BARI 2-mg	3	-0.72 (1.048)	0.502	-0.98 (1.053)	(-3.21, 1.26)	0.368
PBO	10	1.42 (0.580)	0.027	1.16 (0.670)	(-0.26, 2.58)	0.102
Week 64 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.53 (0.606)	0.395			
BARI 2-mg	3	-0.63 (1.173)	0.599	-1.16 (1.178)	(-3.65, 1.34)	0.340
PBO	10	1.32 (0.649)	0.059	0.79 (0.749)	(-0.80, 2.38)	0.308
Week 68 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.95 (0.611)	0.140			
BARI 2-mg	3	0.05 (1.183)	0.965	-0.90 (1.188)	(-3.42, 1.62)	0.461
PBO	10	1.49 (0.655)	0.037	0.54 (0.756)	(-1.06, 2.14)	0.485

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; Itch NRS = Numeric Rating Scale; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.

[redacted]

Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]

Data location: [redacted]

Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-16　Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: Rate Worst Skin Pain at Baseline

Timepoint Statistics	Bari 4-mg (N=8)	Bari 2-mg (N=3)	PBO (N=10)
Baseline			
N-obs	8	3	10
Mean (SD)	2.29 (1.518)	1.00 (1.732)	3.00 (2.809)
Minimum	0.00	0.00	0.14
1st Quartile	1.36	0.00	0.43
Median	2.14	0.00	2.43
3rd Quartile	3.14	3.00	4.71
Maximum	5.00	3.00	8.86

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: Rate Worst Skin Pain Change from Baseline

Timepoint Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 56 EE Set						
BARI 4-mg	8	-0.23 (0.551)	0.678			
BARI 2-mg	3	-0.04 (1.004)	0.966	0.19 (1.008)	(-1.95, 2.32)	0.854
PBO	10	1.69 (0.569)	0.009	1.92 (0.673)	(0.49, 3.34)	0.012
Week 60 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.25 (0.654)	0.710			
BARI 2-mg	3	-0.35 (1.191)	0.775	-0.59 (1.196)	(-3.13, 1.94)	0.626
PBO	10	1.19 (0.675)	0.098	0.94 (0.799)	(-0.75, 2.63)	0.257
Week 64 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.28 (0.661)	0.678			
BARI 2-mg	3	-0.14 (1.205)	0.908	-0.42 (1.209)	(-2.98, 2.14)	0.733
PBO	10	1.24 (0.683)	0.088	0.96 (0.808)	(-0.75, 2.68)	0.250
Week 68 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.56 (0.695)	0.435			
BARI 2-mg	3	0.45 (1.265)	0.726	-0.11 (1.271)	(-2.80, 2.59)	0.935
PBO	10	1.27 (0.717)	0.097	0.71 (0.849)	(-1.09, 2.51)	0.415

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-17　ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: How Many Times Did Itch Wake You at Baseline

Timepoint Statistics	Bari 4-mg (N=8)	Bari 2-mg (N=3)	PBO (N=10)
Baseline			
N-obs	8	3	10
Mean (SD)	0.07 (0.153)	0.10 (0.165)	0.40 (0.546)
Minimum	0.00	0.00	0.00
1st Quartile	0.00	0.00	0.00
Median	0.00	0.00	0.07
3rd Quartile	0.07	0.29	0.86
Maximum	0.43	0.29	1.43

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: How Many Times Did Itch Wake You Change from Baseline

Timepoint Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 56 EE Set						
BARI 4-mg	8	-0.06 (0.352)	0.864			
BARI 2-mg	3	-0.20 (0.583)	0.732	-0.14 (0.599)	(-1.41, 1.13)	0.816
PBO	10	0.75 (0.353)	0.050	0.81 (0.443)	(-0.13, 1.75)	0.087
Week 60 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.03 (0.364)	0.926			
BARI 2-mg	3	-0.27 (0.602)	0.656	-0.31 (0.619)	(-1.62, 1.00)	0.625
PBO	10	0.66 (0.365)	0.087	0.63 (0.458)	(-0.34, 1.60)	0.188
Week 64 EE Set						
BARI 4-mg	8	-0.07 (0.362)	0.852			
BARI 2-mg	3	-0.19 (0.599)	0.749	-0.13 (0.615)	(-1.43, 1.18)	0.840
PBO	10	0.70 (0.363)	0.073	0.76 (0.455)	(-0.20, 1.73)	0.113
Week 68 EE Set						
BARI 4-mg	8	0.11 (0.375)	0.779			
BARI 2-mg	3	-0.19 (0.621)	0.763	-0.30 (0.637)	(-1.65, 1.05)	0.647
PBO	10	0.62 (0.376)	0.118	0.51 (0.472)	(-0.49, 1.51)	0.291

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; CI = confidence interval; Diff = difference; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

表 2.7.3.5-18　DLQI のベースラインからの平均変化量［mITT（本剤 4 mg）、日本］（BREEZE-AD3 試験サブスタディ、4MSU）

Parameter: DLQI Total Score at Baseline

Timepoint Statistics	Bari 4-mg (N=8)	Bari 2-mg (N=3)	PBO (N=10)
Baseline			
N-obs	8	3	10
Mean (SD)	2.50 (1.852)	2.00 (2.646)	4.10 (3.213)
Minimum	0.00	0.00	0.00
1st Quartile	1.00	0.00	2.00
Median	2.50	1.00	3.50
3rd Quartile	4.00	5.00	7.00
Maximum	5.00	5.00	9.00

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

Parameter: DLQI Total Score Change from Baseline

Timepoint / Treatment	Nx	LSM (SE)	Within Treatment p-value	Comparison vs. BARI 4-mg: LSM Diff (SE)	95% CI	p-value
Week 56 EE Set						
BARI 4-mg	8	-1.06 (2.007)	0.604			
BARI 2-mg	3	-3.26 (3.449)	0.360	-2.20 (3.444)	(-9.58, 5.19)	0.534
PBO	8	6.21 (2.098)	0.010	7.27 (2.577)	(1.74, 12.80)	0.014
Week 60 EE Set						
BARI 4-mg	8	-1.23 (2.012)	0.550			
BARI 2-mg	3	-3.35 (3.458)	0.349	-2.12 (3.453)	(-9.52, 5.29)	0.550
PBO	8	5.77 (2.103)	0.016	7.01 (2.584)	(1.46, 12.55)	0.017
Week 64 EE Set						
BARI 4-mg	8	-1.59 (2.166)	0.476			
BARI 2-mg	3	-2.88 (3.721)	0.452	-1.30 (3.717)	(-9.27, 6.67)	0.732
PBO	8	4.91 (2.264)	0.048	6.49 (2.781)	(0.53, 12.46)	0.035
Week 68 EE Set						
BARI 4-mg	8	-0.18 (1.964)	0.927			
BARI 2-mg	3	0.29 (3.375)	0.932	0.48 (3.371)	(-6.75, 7.70)	0.890
PBO	8	5.89 (2.053)	0.012	6.07 (2.522)	(0.66, 11.48)	0.030

Abbreviations: CI = confidence interval; Diff = difference; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EE = Efficacy Evaluable; LSM = least squares mean; Nx = number of patients with non-missing values; SE = standard error.
The LSM Diff, 95% CI, and p-values are from the measuresanalyis of covariance (ANCOVA) model with region, treatment, and baseline disease severity (IGA) as categorical effects and baseline as the continuous effect.
Data cut as of [redacted], 20[redacted].

Program location: [redacted]
Data location: [redacted]
Output location: [redacted]

2.7.3.5.5 JAIN 試験 52 週時の結果

TCS 併用下での本剤長期投与時の有効性の参考として、JAIN 試験 52 週時の結果を審査期間中に追加資料として提出した。提出したデータを第 2.7.3.6.1 項に提示する。

【参考文献】

Augustin M, Radtke MA, Zschocke I, Blome C, Behechtnejad J, Schäfer I, Reusch M, Mielke V, Rustenbach SJ. The patient benefit index: a novel approach in patient-defined outcomes measurement for skin diseases. Arch Dermatol Res. 2009;301(8):561-71.

Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI):further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002;52(2):69-77.

Blome C, Augustin M, Behechtnejad J, Rustenbach SJ. Dimensions of patient needs indermatology: subscales of the patient benefit index. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):11-7.

Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J. 2011;53(6):894-913.

Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol.2004;140(12):1513-19.

de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018;178(5):1083-101.

Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338–51.

Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4S):S49-S57.

EuroQol Group. EuroQol Research Foundtation. EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. September 2019. Available at: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User- Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf. Accessed 01 November 2019.

Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):288-94.

Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the assessment and management of adult Patients with atopic dermatitis: a consensus document. section II: tools for assessing the severity of atopic dermatitis. J Cutan Med Surg. 2018;22(1_suppl):10S-16S.

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M; EASI Evaluator Group. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2001;10(1):11-8.

HealthMeasures. Neuro-QoL™ (Quality of Life In Neurological Disorders) measures resource. 2019b. Available at: http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol. Accessed 04 November 2019.

HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Report Outcomes Measurement Information System) measures resource. 2019a. Available at: http://www.healthmeasures.net/explore-measurementsystems/promis. Accessed 04 November 2019.

Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X.Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.

HOME. Harmonising Outcome Measures for Eczema. HOME VII Meeting 2019;Tokyo, Japan. Available at: http://www.homeforeczema.org/meetings-and-events/home-vii-meeting-2019.aspx. Accessed 04 November 2019.

Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005;125(4):659-64.

International Eczema Council. Investigator Global Assessment Scale. Validated investigator global assessment scale for atopic dermatitis vIGA-AD™. 2017. Available at: https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/. Accessed 04 November 2019.

Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. Br J Dermatol. 2002;147(suppl 62):25-54.

Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, Lin CY, Gaich C, Nikaï E, Wyrwich K, Yosipovitch G. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016;175(1):157-62.

Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stadler JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1997;195(1):10-9.

Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015;172(5):1353-7.

Lubetkin EI, Jia H, Franks P, Gold MR. Relationship among sociodemographic factors, clinical conditions, and health-related quality of life: examining the EQ-5D in the U.S. general population. Qual Life Res. 2005;14(10):2187-96.

Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. The worst itch numeric rating scale for patients with moderate to severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis. Int J Dermatol. 2015;54(6):715-22.

Newton L, DeLozier AM, Griffiths PC, Hill JN, Hudgens S, Symonds T, Gable JC, Paik J, Wyrwich KW, Eichenfield LF, Abetz-Webb L, Silverberg JI. Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin pain in atopic dermatitis. J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):42.

Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalan C, van Eijk-Hustings Y, Dixon WG, Hyrich KL, Askling J, Gossec L. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Arthritis Res Ther. 2016;28;18(1):251.

NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS User Manual. Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Measures. Version 2. March 2015. Available at: http://www.healthmeasures.net/images/neuro_qol/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar2015.pdf. Accessed 04 November 2019.

Oranje AP. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. Curr Probl Dermatol. 2011;41:149-55.

Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. Br J Dermatol. 2007;157(4):645-8.

Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-65.

Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, Dohil M, Apfelbacher C, Singh JA, Chalmers J, Williams HC; HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):800-7.

Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy. 2012;67(1):99-106.

Silverberg J, Lai J, Cella D. Development, validation and interpretation of the PROMIS Itch Questionnaire: a patient-reported outcome measure for the burden of itch [abstract]. J Invest Dermatol. 2019;139(5 suppl):S105. Abstract 612.

Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. J Invest Dermatol. 2015;135(1):56-66.

Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Simpson EL, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-47.

Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48.

Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Health and Quality of Life Outcomes.2003;1:29.

Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, Prinsen CAC, von Kobyletzki LB, Singh JA, Williams HC, Schmitt J; HOME initiative collaborators. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. Br J Dermatol. 2017;176(4):979-84.

Stalder JF, Taieb A, Vieluf D, Kunz B, Ring J, Atherton DJ, Bieber T, Bonifazi E, Broberg A, Caiza A, Coleman R, de Prost Y, Diepgen TL, Gelmetti C, Gianetti A, Harper J, Lachapelle JM, Langeland T, Lever R, Oranje AP, Poncet M, Queille-Roussel C, Revuz J, Roujeau JC, Saurat JH, Song M, Tennstedt

D, Van Neste D. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.

White D, Leach C, Sims R, Atkinson M, Cottrell D. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents. Br J Psychiatry. 1999;175:452-54.

Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, Clark M, Williams N, Chen Z, Ardeleanu M, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Staudinger H, Plaum S, Radin A, Gadkari A. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2019;181(4):761-9.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた併合解析 9
2.7.4.1.1.3 安全性の集計及び解析方法 14
2.7.4.1.1.3.1 曝露 14
2.7.4.1.1.3.2 有害事象 14
2.7.4.1.1.3.3 その他の重要な有害事象 15
2.7.4.1.1.3.4 事前に規定した注目すべき有害事象 16
2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値とバイタルサイン 16
2.7.4.1.1.3.6 解析方法 17
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止 21
2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約 23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 26
2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性 27
2.7.4.1.3.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の全般的結論 27
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1 個々の臨床試験での有害事象の要約 28
2.7.4.2.1.2 併合解析セットでの有害事象の要約 42
2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象 44
2.7.4.2.1.3.1 16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象 44
2.7.4.2.1.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での比較的よく見られる有害事象 46
2.7.4.2.1.3.3 結論 50
2.7.4.2.1.3.4 重症度別の有害事象 50
2.7.4.2.1.3.4.1 16 week placebo-controlled period での重症度別の有害事象 50
2.7.4.2.1.3.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での重症度別の有害事象 50
2.7.4.2.1.3.4.3 結論 51
2.7.4.2.1.4 死亡 51
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 52
2.7.4.2.1.5.1 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象 52
2.7.4.2.1.5.1.1 16 week placebo-controlled period での重篤な有害事象 52
2.7.4.2.1.5.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での重篤な有害事象 54
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 56
2.7.4.2.1.5.2.1 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 56
2.7.4.2.1.5.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での投与中止に至った重篤な有害事象 57
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 58
2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 58
2.7.4.2.1.6.1.1 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中止に至った有害事象 58

2.7.4.2.1.6.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での治験薬の投与中止に至った有害事象 60
2.7.4.2.1.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 61
2.7.4.2.1.6.2.1 Primary integrated safety analysis sets の治験薬の投与中断の概要 61
2.7.4.2.1.6.2.2 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中断に至った有害事象 62
2.7.4.2.1.6.2.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での治験薬の投与中断に至った有害事象 64
2.7.4.2.1.6.3 症候群別有害事象の解析 66
2.7.4.2.1.6.3.1 16 week placebo-controlled period での症候群別の有害事象 67
2.7.4.2.1.6.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での症候群別の有害事象 69
2.7.4.2.1.7 有害事象の結論 69
2.7.4.2.1.8 事前に規定した注目すべき有害事象 69
2.7.4.2.1.8.1 潜在的な日和見感染を含む感染症 69
2.7.4.2.1.8.1.1 感染症（全体） 69
2.7.4.2.1.8.1.1.1 16 week placebo-controlled period での感染症（全体） 69
2.7.4.2.1.8.1.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での感染症（全体） 71
2.7.4.2.1.8.1.1.3 All BARI AD での感染症（全体） 71
2.7.4.2.1.8.1.2 日和見感染 72
2.7.4.2.1.8.1.3 結核 72
2.7.4.2.1.8.1.4 帯状疱疹（症候群別） 73
2.7.4.2.1.8.1.4.1 16 week placebo-controlled period での帯状疱疹（症候群別） 73
2.7.4.2.1.8.1.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での帯状疱疹（症候群別） 73
2.7.4.2.1.8.1.5 単純ヘルペス（症候群別） 75
2.7.4.2.1.8.1.5.1 16 week placebo-controlled period での単純ヘルペス（症候群別） 75
2.7.4.2.1.8.1.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での単純ヘルペス（症候群別） 76
2.7.4.2.1.8.1.6 ウイルスの再活性化 77
2.7.4.2.1.8.1.7 皮膚感染症（症候群別） 78
2.7.4.2.1.8.1.7.1 16 week placebo-controlled period での皮膚感染症（症候群別） 78
2.7.4.2.1.8.1.7.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での皮膚感染症（症候群別） 78
2.7.4.2.1.8.1.8 好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症 78
2.7.4.2.1.8.1.8.1 16 week placebo-controlled period での好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症 78
2.7.4.2.1.8.1.8.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症 79
2.7.4.2.1.8.1.9 結論 81
2.7.4.2.1.8.2 血液学的変化 82
2.7.4.2.1.8.2.1 血液学的検査の異常値 82
2.7.4.2.1.8.2.1.1 16 week placebo-controlled period での血液学的検査の異常値 82
2.7.4.2.1.8.2.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血液学的検査の異常値 82
2.7.4.2.1.8.2.2 好中球数 83
2.7.4.2.1.8.2.2.1 16 week placebo-controlled period での好中球数 83

2.7.4.2.1.8.2.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での好中球数 84
2.7.4.2.1.8.2.3 リンパ球数 85
2.7.4.2.1.8.2.3.1 16 week placebo-controlled period でのリンパ球数 85
2.7.4.2.1.8.2.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのリンパ球数 86
2.7.4.2.1.8.2.4 ヘモグロビン 87
2.7.4.2.1.8.2.4.1 16 week placebo-controlled period でのヘモグロビン 87
2.7.4.2.1.8.2.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのヘモグロビン 88
2.7.4.2.1.8.2.5 血小板数 89
2.7.4.2.1.8.2.5.1 16 week placebo-controlled period での血小板数 89
2.7.4.2.1.8.2.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血小板数 90
2.7.4.2.1.8.2.6 結論 91
2.7.4.2.1.8.3 脂質レベルへの影響 92
2.7.4.2.1.8.3.1 総コレステロール 92
2.7.4.2.1.8.3.1.1 総コレステロールの試験期間中の変化 92
2.7.4.2.1.8.3.1.2 16 week placebo-controlled period での総コレステロール 92
2.7.4.2.1.8.3.1.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での総コレステロール 93
2.7.4.2.1.8.3.2 低比重リポ蛋白（LDL） 94
2.7.4.2.1.8.3.2.1 LDL の試験期間中の変化 94
2.7.4.2.1.8.3.2.2 16 week placebo-controlled period での LDL 94
2.7.4.2.1.8.3.2.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での LDL 95
2.7.4.2.1.8.3.3 高比重リポ蛋白（HDL） 96
2.7.4.2.1.8.3.3.1 HDL の試験期間中の変化 96
2.7.4.2.1.8.3.3.2 16 week placebo-controlled period での HDL 96
2.7.4.2.1.8.3.3.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での HDL 96
2.7.4.2.1.8.3.4 トリグリセリド 97
2.7.4.2.1.8.3.4.1 16 week placebo-controlled period でのトリグリセリド 97
2.7.4.2.1.8.3.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのトリグリセリド 98
2.7.4.2.1.8.3.5 LDL の HDL に対する比 98
2.7.4.2.1.8.3.5.1 LDL の HDL に対する比の試験期間中の変化 99
2.7.4.2.1.8.3.5.2 16 week placebo-controlled period での LDL の HDL に対する比 99
2.7.4.2.1.8.3.6 脂質レベルの変化に関連する有害事象 99
2.7.4.2.1.8.3.6.1 16 week placebo-controlled period での脂質レベルの変化に関連する有害事象 99
2.7.4.2.1.8.3.6.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での脂質レベルの変化に関連する有害事象 99
2.7.4.2.1.8.3.7 結論 105
2.7.4.2.1.8.4 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント 105
2.7.4.2.1.8.4.1 16 week placebo-controlled period での MACE 105
2.7.4.2.1.8.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での MACE 105
2.7.4.2.1.8.4.3 結論 105
2.7.4.2.1.8.5 静脈血栓塞栓関連事象（VTE） 105
2.7.4.2.1.8.5.1 16 week placebo-controlled period での VTE 105
2.7.4.2.1.8.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での VTE 105
2.7.4.2.1.8.5.3 AD 患者での VTE 106

2.7.4.2.1.8.5.4 結論 107
2.7.4.2.1.8.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE） 107
2.7.4.2.1.8.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状 107
2.7.4.2.1.8.7.1 CPK 増加 107
2.7.4.2.1.8.7.1.1 16 week placebo-controlled period での CPK 107
2.7.4.2.1.8.7.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All AD BARI での CPK 108
2.7.4.2.1.8.7.2 筋肉症状に関連する有害事象 109
2.7.4.2.1.8.7.2.1 16 week placebo-controlled period での筋肉症状に関連する有害事象 109
2.7.4.2.1.8.7.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での筋肉症状に関連する有害事象 109
2.7.4.2.1.8.7.2.3 CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者に関する追加解析 110
2.7.4.2.1.8.7.3 結論 110
2.7.4.2.1.8.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍 111
2.7.4.2.1.8.8.1 NMSC 以外の悪性腫瘍 111
2.7.4.2.1.8.8.1.1 16 week placebo-controlled period での NMSC 以外の悪性腫瘍 111
2.7.4.2.1.8.8.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での NMSC 以外の悪性腫瘍 111
2.7.4.2.1.8.8.2 NMSC 111
2.7.4.2.1.8.8.2.1 16 week placebo-controlled period での NMSC 111
2.7.4.2.1.8.8.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での NMSC 111
2.7.4.2.1.8.8.3 結論 112
2.7.4.2.1.8.9 肝機能異常 112
2.7.4.2.1.8.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 112
2.7.4.2.1.8.9.1.1 16 week placebo-controlled period での ALT 112
2.7.4.2.1.8.9.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での ALT 113
2.7.4.2.1.8.9.2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 114
2.7.4.2.1.8.9.2.1 16 week placebo-controlled period での AST 114
2.7.4.2.1.8.9.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での AST 114
2.7.4.2.1.8.9.3 総ビリルビン増加 115
2.7.4.2.1.8.9.3.1 16 week placebo-controlled period での総ビリルビン 115
2.7.4.2.1.8.9.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での総ビリルビン 115
2.7.4.2.1.8.9.4 アルカリホスファターゼ（ALP）増加 116
2.7.4.2.1.8.9.4.1 16 week placebo-controlled period での ALP 116
2.7.4.2.1.8.9.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での ALP 117
2.7.4.2.1.8.9.5 重篤な薬剤性肝障害に関する評価 117
2.7.4.2.1.8.9.5.1 16 week placebo-controlled period での重篤な薬剤性肝障害 117
2.7.4.2.1.8.9.5.2 All BARI AD での重篤な薬剤性肝障害 117
2.7.4.2.1.8.9.6 肝障害に関連する有害事象 117
2.7.4.2.1.8.9.6.1 16 week placebo-controlled period での肝障害に関連する有害事象 117
2.7.4.2.1.8.9.6.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での肝障害に関連する有害事象 118
2.7.4.2.1.8.9.6.3 All BARI AD での肝障害に関連する有害事象 119
2.7.4.2.1.8.9.6.4 肝障害に関連する有害事象及び肝機能に関する検査値異常が認められた被験者 120
2.7.4.2.1.8.9.7 結論 120
2.7.4.2.1.8.10 腎機能への影響 124
2.7.4.2.1.8.10.1 クレアチニン 124

2.7.4.2.1.8.10.1.1 16 week placebo-controlled period でのクレアチニン 124
2.7.4.2.1.8.10.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのクレアチニン 124
2.7.4.2.1.8.10.2 糸球体濾過量 125
2.7.4.2.1.8.10.2.1 16 week placebo-controlled period での糸球体濾過量 125
2.7.4.2.1.8.10.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での糸球体濾過量 125
2.7.4.2.1.8.10.3 シスタチン C 126
2.7.4.2.1.8.10.3.1 16 week placebo-controlled period でのシスタチン C 126
2.7.4.2.1.8.10.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのシスタチン C 126
2.7.4.2.1.8.10.4 腎機能に関連する有害事象 126
2.7.4.2.1.8.10.5 結論 127
2.7.4.2.1.8.11 消化管穿孔 127
2.7.4.2.1.8.11.1 16 week placebo-controlled period での消化管穿孔 127
2.7.4.2.1.8.11.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での消化管穿孔 127
2.7.4.2.1.8.11.3 結論 127
2.7.4.2.1.8.12 うつ病と自殺／自殺念慮 127
2.7.4.2.1.8.12.1 16 week placebo-controlled period でのうつ病と自殺／自殺念慮 127
2.7.4.2.1.8.12.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのうつ病と自殺／自殺念慮 129
2.7.4.2.1.8.12.3 結論 131
2.7.4.2.1.8.13 アレルギー反応／過敏症 132
2.7.4.2.1.8.13.1 16 week placebo-controlled period でのアレルギー反応／過敏症 132
2.7.4.2.1.8.13.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのアレルギー反応／過敏症 132
2.7.4.2.1.8.13.3 結論 133
2.7.4.2.1.8.14 光線過敏性 133
2.7.4.2.1.8.14.1 16 week placebo-controlled period での光線過敏性 133
2.7.4.2.1.8.14.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での光線過敏性 134
2.7.4.2.1.8.14.3 結論 134
2.7.4.2.1.9 併合解析（JAHN update）の結果 134
2.7.4. 2.1.9.1 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD 135
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 140
2.7.4.3 臨床検査値の評価 141
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値 141
2.7.4.3.1.1 生化学的検査 141
2.7.4.3.1.2 血液学的検査 142
2.7.4.3.1.3 免疫グロブリン検査 142
2.7.4.3.1.4 尿検査 143
2.7.4.3.2 結論 143
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 146
2.7.4.4.1 バイタルサイン 146
2.7.4.4.1.1 16 week placebo-controlled period でのバイタルサインの変化 146
2.7.4.4.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのバイタルサインの変化 147
2.7.4.4.2 結論 147
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 150
2.7.4.5.1 内因性要因 150
2.7.4.5.1.1 腎機能 150
2.7.4.5.1.2 年齢 150
2.7.4.5.1.3 その他の内因性要因 150
2.7.4.5.2 外因性要因 151
2.7.4.5.2.1 併用薬 151

2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較 152
2.7.4.5.3.1 個別試験 152
2.7.4.5.3.2 併合解析 189
2.7.4.5.3.2.1 16 week placebo-controlled period での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団 192
2.7.4.5.3.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団 198
2.7.4.5.3.3 併合解析（JAHN update）の結果 207
2.7.4.5.3.3.1 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団 210
2.7.4.5.4 薬物相互作用 219
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 220
2.7.4.5.6 過量投与 221
2.7.4.5.7 薬物乱用 222
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 222
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 222
2.7.4.6 市販後データ 224
2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER） 224
2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告） 224

略号一覧

略　　号	用語の説明
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓塞栓関連事象
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index
CFR	Code of Federal Regulations：米国連邦規則集
CI	confidence interval：信頼区間
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
eDISH	Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity：重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価
HBcAb	hepatitis B core antibody：B 型肝炎コア抗体
HBsAb	hepatitis B surface antibody：B 型肝炎表面抗体
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high-level term：高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator’s Global Assessment：治験担当医師による総合評価
IR	incidence rate per 100 patient-years：100 人年あたりの発現率
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
LLN	lower limit of normal：基準範囲下限
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管系イベント
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA/Japanese edition：MedDRA 日本語版
MRP	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連タンパク質
NCEP	National Cholesterol Education Program：全米コレステロール教育プログラム
NMSC	non-melanoma skin cancers：非黒色腫皮膚癌
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide：有機アニオントランスポーターポリペプチド
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	p-glycoprotein：P-糖タンパク質
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画書
SMQ	standardized MedDRA queries：MedDRA 標準検索式

略　　号	用語の説明
SOC	system organ class：器官別大分類
Stat	signal transducers and activators of transcription
TCS	topical corticosteroid：ステロイド外用剤
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした効能・効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）に用いた臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

AD に対するバリシチニブの安全性は、日本を含む国際共同第 II 相試験 1 試験［I4V-MC-JAHG（JAHG）試験］、日本を含む国際共同第 III 相試験 3 試験［I4V-MC-JAHL（JAHL）試験、I4V-MC-JAHM（JAHM）試験、I4V-MC-JAIY（JAIY）試験］、及び日本を含む国際共同長期継続投与試験 1 試験［I4V-MC-JAHN（JAHN）試験］の結果を用いて評価した。また、日本を含む国際共同第 III 相試験である I4V-MC-JAIN（JAIN）試験を、参考資料とした。

すべての個別試験の結果は第 2.7.6 項に記載した。

また、個別試験の結果を用いた評価のほか、併合解析の結果を用いた評価を実施した（第 2.7.4.1.1.2 項参照）。本項では主に併合解析結果を提示し、特に重要な項目では、必要に応じ個別試験の結果も合わせて掲載した。

なお、審査期間中に提出した長期投与データを含む安全性データを、第 2.7.4.7.1 項に提示した。

試験デザイン

第 II 相ステロイド外用剤（TCS）併用試験（JAHG 試験）

JAHG 試験は、効力が中等度のステロイド外用剤（topical corticosteroid：TCS）を併用したときのバリシチニブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、16 週間投与試験であった（表 2.7.4.1-1）。無作為割付前に 4 週間の前観察期間（TCS 導入期間）を設け、すべての被験者にトリアムシノロン 0.1%クリームの外用剤を投与した。TCS 導入期間に改善が認められた被験者は選択基準を満たさなくなるため、無作為割付は行われず本試験から除外された。被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg のいずれかの群に無作為に割付け、TCS 併用下で治験薬を 1 日 1 回投与した。

第 III 相単剤試験（JAHL 試験、JAHM 試験）

JAHL 試験及び JAHM 試験は、バリシチニブを単独で投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、16 週間投与試験であった（表 2.7.4.1-1）。スクリーニング期間を設けて、保湿剤を除く AD 前治療薬をウォッシュアウト（全身治療薬は 4 週間、外用治療薬は 2 週間）した。被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg のいずれかの群に無作為に割付け、治験薬を 1 日 1 回投与した。

第 III 相 TCS 併用試験（JAIY 試験）

JAIY 試験は、効力が中等度又は低度の TCS を併用したときのバリシチニブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、16 週間投与試験であった（表 2.7.4.1-1）。スクリーニング期間を設けて、保湿剤を除く AD 前治療薬をウォッシュ

アウト（全身治療薬は 4 週間、外用治療薬は 2 週間）した。被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg のいずれかの群に無作為に割付け、TCS 併用下で治験薬を 1 日 1 回投与した。

安全性併合解析のデータロック時点で、本試験の二重盲検投与期間は終了していたが、プラセボ群 1 例の追跡調査は実施中であった。治験総括報告書（clinical study report：CSR）には追跡調査期間中のすべてのデータを示したが、安全性の併合解析には本被験者の追跡調査期間中のデータは含めなかった。

第 III 相長期継続投与試験（JAHN 試験）

JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験で 16 週間の投与期間を完了した被験者は、治験薬を追加で最長 200 週間[1]投与する長期継続投与試験（JAHN 試験）への移行を可能とした（表 2.7.4.1-1）。詳細な試験デザインは図 2.7.6.6-1 を参照のこと。JAHN 試験は図 2.7.6.6-1 に記載のクリニカルクエスチョンを検討するために設定された。

JAHN 試験では、先行試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）での割付投与群及び responder ステータスに基づいて治験薬が投与された。Responder ステータスは、治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコア及び先行試験でのレスキュー治療の状況に基づいて決定された（第 2.7.3.2.5 項）。

- バリシチニブの増量による効果を検討するため、プラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg に対して nonresponder であった被験者はバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付けされた。
- バリシチニブ 4 mg に対して nonresponder であった被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を継続した。
- Responder 及び partial responder は、先行試験で最初に割付けられた投与を継続した。

本試験は本申請時点で実施中であるため、解析の完全性を確保するために、投与 52 週以降の一部の安全性データの盲検性の維持が必要である。本申請には、JAHL 試験又は JAHM 試験から移行したすべての被験者の JAHN 試験での最長 52 週（先行試験での投与期間を含めると最長 68 週）までの盲検解除済み安全性データを含めた。

本申請の安全性併合解析のデータロック時点で、JAIY 試験から移行したすべての被験者が JAHN 試験の 16 週時までの投与を完了できてはいない。当該投与は無作為化二重盲検下で行われるため、JAHN 試験の完全性を保つ必要がある。したがって、JAIY 試験を先行試験とする被験者の JAHN 試験データの盲検解除は行われておらず、当該データは本申請には含まれていない。

申請後に、単剤試験である JAHL 試験及び JAHM 試験から移行したすべての被験者が 52 週を完了した時点のデータ（以降、「JAHN 試験（52 週時）」という）を、長期投与データとして追加提出した。JAHN 試験（52 週時）の CSR 補遺には、JAHL 試験、JAHM 試験又は JAIY 試験から移行した被験者の 52 週（先行試験での投与期間を含めると 68 週）までの盲検解除済み安全性データが含まれた。

無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量サブスタディ

[1] 申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集し、薬剤の承認まで治療継続の機会を提供するため、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

JAHN 試験の投与 52 週時点で、無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量サブスタディ参加の適格性を評価した（表 2.7.4.1-1）。実施中である本サブスタディの盲検性を維持するため、JAHN 試験の投与 52 週以降のデータに対する盲検解除は行われておらず、当該データは本申請には含まれていない。

申請後に追加提出した JAHN 試験の CSR 補遺には、本サブスタディの安全性データも含まれた。また、申請後に追加提出した JAHN 試験（52 週時）を用いてアップデートした併合解析［以下、併合解析（JAHN update）］（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）にも、本サブスタディのデータが含まれた（第 2.7.4.1.1.2 項）。なお、本サブスタディに参加した JAIY 試験からの移行例はいなかった。

非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺（Open-label addendum）

JAHN 試験では、バリシチニブ 2 mg 投与の安全性データを追加で取得するため、非盲検下でバリシチニブ 2 mg を 52 週間投与する投与群を新たに設定し、先行試験に参加していない被験者を本投与群に直接組み入れることを可能とした。スクリーニング手順、選択基準及び除外基準は、先行試験と実質的に同じであり、同様の患者集団を組み入れた。これらの被験者の最長 52 週までの非盲検投与安全性データを本申請に含めた。投与 52 週時点で、二重盲検無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量サブスタディ参加の適格性を評価した。なお、日本人は本補遺には参加していない。

第 III 相 TCS 併用試験（JAIN 試験）

JAIN 試験は、外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の AD 患者に、効力が中等度又は低度の TCS を併用したときのバリシチニブの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、200 週間（52 週の投与期間及びその後最長 200 週までの長期投与期間）投与試験であった（表 2.7.4.1-1）。スクリーニング期間を設けて、保湿剤を除く AD 前治療薬をウォッシュアウト（全身治療薬は 4 週間、外用治療薬は 2 週間）した。被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg のいずれかの群に無作為に割付け、TCS 併用下で治験薬を 1 日 1 回投与した。

JAIN 試験は申請時には臨床データパッケージとして含めていなかったが、申請後に追加提出を求められたため、参考資料として臨床データパッケージに含めた。

試験方法の詳細は、各試験の第 2.7.6 項を参照のこと。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
報告書格納場所	第 5.3.5.1.1 項	第 5.3.5.1.2 項	第 5.3.5.1.3 項	第 5.3.5.1.4 項	第 5.3.5.1.6 項	第 5.3.5.1.5.1 項（申請時）、第 5.3.5.1.5.2 項（52 週時）
資料区分	評価資料				参考資料	評価資料
主要目的	EASI-50 を達成した被験者の割合を TCS 併用下のバリシチニブ 4 又は 2 mg と TCS 併用下のプラセボとで比較する。	IGA スコアが 0 又は 1、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善、並びに EASI-75[a] を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 又は 2 mg がプラセボよりも優れているという仮説を検証する。		IGA スコアが 0 又は 1、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善、並びに EASI-75[a] を達成した被験者の割合に関して、TCS 併用下のバリシチニブ 4 又は 2 mg が TCS 併用下のプラセボよりも優れているという仮説を検証する。	EASI-75 を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg QD + TCS 又はバリシチニブ 2 mg QD + TCS がプラセボ QD + TCS よりも優れているという仮説を検証する。	試験参加時に responder 又は partial responder の被験者に対するバリシチニブ長期投与の効果を推定する。
開発の相	II	III				
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照					多施設共同、二重盲検（無作為割付による用量漸増、無作為割付による中止及び減量サブスタディ、並びに Open-label addendum を含む）
対象	18 歳以上の、外用治療で効果不十分である中等症から重症の AD 患者	18 歳以上の、外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者		18 歳以上の、外用治療で効果不十分である中等症から重症の AD 患者	18 歳以上の、外用治療に対して効果不十分、かつシクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格である中等症から重症の AD 患者	• JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験[b]（先行試験）から移行する被験者 • 先行試験での投与を受けておらず、外用治療に不耐又は効果不十分であり、Open-label addendum に参加する被験者[c] 加えて、無作為割付に

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
						よるバリシチニブの中止及び減量サブスタディに参加する被験者は、その適格性基準を満たす必要がある[d]
投与群（割付例数）	計 124 例（日本人 20 例） •プラセボ（N=49、日本人 N=8） •バリシチニブ 2 mg（N=37、日本人 N=6） •バリシチニブ 4 mg（N=38、日本人 N=6）	計 624 例（日本人 111 例） •プラセボ（N=249、日本人 N=45） •バリシチニブ 1 mg（N=127、日本人 N=23） •バリシチニブ 2 mg（N=123、日本人 N=21） •バリシチニブ 4 mg（N=125、日本人 N=22）	計 615 例（日本人 112 例） •プラセボ（N=244、日本人 N=45） •バリシチニブ 1 mg（N=125、日本人 N=22） •バリシチニブ 2 mg（N=123、日本人 N=22） •バリシチニブ 4 mg（N=123、日本人 N=23）	計 329 例（日本人 63 例） •プラセボ（N=109、日本人 N=21） •バリシチニブ 2 mg（N=109、日本人 N=20） •バリシチニブ 4 mg（N=111、日本人 N=22）	計 463 例（日本人 79 例） •プラセボ（N=93、日本人 N=15） •バリシチニブ 1 mg（N=93、日本人 N=16） •バリシチニブ 2 mg（N=185、日本人 N=32） •バリシチニブ 4 mg（N=92、日本人 N=16）	主試験： 申請時 計 1081 例（日本人 191 例） •プラセボ（N=52、日本人 N=6） •バリシチニブ 1 mg（N=45、日本人 N=3） •バリシチニブ 2 mg（N=405、日本人 N=64） •バリシチニブ 4 mg（N=579、日本人 N=118） 52 週時 計 1373 例（日本人 244 例） •プラセボ（N=86、日本人 N=11） •バリシチニブ 1 mg（N=45、日本人 N=3） •バリシチニブ 2 mg（N=512、日本人 N=89） •バリシチニブ 4 mg（N=730、日本人 N=141） Open-label addendum：

試験番号	I4V-MC-JAHG	I4V-MC-JAHL	I4V-MC-JAHM	I4V-MC-JAIY	I4V-MC-JAIN	I4V-MC-JAHN
						申請時 バリシチニブ 2 mg（N=211、日本人 N=0）[c] 52 週時 バリシチニブ 2 mg（N=247、日本人 N=0）[c]
併用療法の有無	TCS 併用あり	併用なし（単剤療法）[e]		TCS 併用あり		
投与期間	16 週間				最長 200 週間 [f]	
試験実施状況	完了				実施中	

略号：AD = アトピー性皮膚炎、EASI-50 = Eczema Area and Severity Index スコアでベースラインからの 50%以上の改善、EASI-75 = Eczema Area and Severity Index スコアでベースラインからの 75%以上の改善、IGA = 治験担当医師による総合評価、TCS = ステロイド外用剤

a 日本での co-primary endpoint。試験全体では、「IGA スコアが 0 又は 1、かつ、ベースラインから 2 ポイント以上の改善を達成した被験者の割合」のみを主要評価項目とした。

b JAIY 試験を先行試験とする被験者の JAHN 試験データの盲検解除は行われておらず、本申請には含まれていない。

c 本補遺に日本人は参加していない。

d 52 週時の IGA スコアが 0、1 又は 2、過去 14 日以内に効力が高度の TCS 使用歴がない、治験薬の投与を中断中でない、及び試験参加時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割付けられた被験者。

e 治験担当医師による AD 症状の管理は保湿剤を用いて行うこととしたが、許容できない AD 症状又は AD 症状の悪化が認められた被験者に対しては、時期を問わず、レスキュー治療の実施を可能とした。

f JAHN 試験の投与期間は、申請時に提出した治験実施計画書では 104 週であったが、追加の長期安全性情報を収集すること、及び薬剤の承認まで治療継続の機会を提供することを目的として、52 週時データの追加提出時に提出した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

本申請時点で実施中のアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象とした臨床試験

本申請には含めていないが、申請時点で AD 患者を対象とした以下の 3 試験を実施中であった。

- I4V-MC-JAIN 試験：外用治療で効果不十分、シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブを TCS と併用投与した、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- I4V-MC-JAIW 試験（JAIW 試験）：外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブを単剤投与した、第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
- I4V-MC-JAIX 試験（JAIX 試験）：外用治療に不耐又は効果不十分である中等症から重症の AD 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験（JAIW 試験で 16 週間以上の投与を完了し、かつ、nonresponder と判定された被験者又はレスキュー治療を必要とした被験者が対象）

なお、先述のとおり、申請後の長期投与データ追加提出時に、参考資料として JAIN 試験を臨床データパッケージに含めた。また、長期投与データのアップデートのため、申請後に追加で提出した併合解析（JAHN update）の Ext BARI 2-mg and 4-mg AD には JAIN 試験、All BARI AD には、JAIN 試験、JAIW 試験及び JAIX 試験が含まれた（第 2.7.4.1.1.2 項）。このため、JAIW 試験及び JAIX 試験の概要を表 2.7.4.7-14、試験デザインを図 2.7.4.7-31 に示した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた併合解析

バリシチニブの AD に関する安全性評価の主な目的は、以下のとおりである。

- プラセボ対照試験の 16 週間の投与期間（16 week placebo-controlled period）での、AD 患者に対する申請用量であるバリシチニブ 4 及び 2 mg の安全性をプラセボと比較し、評価すること
- 上述の 2 用量の長期安全性を評価すること

そのため、評価資料とした臨床試験の個別の安全性結果のほか、以下の 5 種類の併合解析結果（Primary integrated safety analysis sets）を用いて安全性の評価を実施した。そのうち、3 種類のプラセボ対照併合解析セット（BARI 4-mg AD PC、BARI 2-mg AD PC、BARI 2-mg versus 4-mg AD PC）は、いずれも同じ 16 週間のプラセボ対照投与期間のデータを併合したデータセットに基づいており、本項ではこれらをまとめて 16 week placebo-controlled period として示した。

各併合解析には単剤試験及び TCS 併用試験の両者を含めた。各併合解析に含まれる例数を増やすことにより、AD 患者で発現割合の低い事象を検出できる可能性を高めることができる。単剤試験では TCS のレスキュー治療を受けたかどうかによらず、割付けられた用量で安全性の解析を実施した。概して、単剤試験と併用試験で認められた有害事象の発現状況に大きな差はなく、安全性プロファイルについて、臨床的に意味のある差はなかった（第 2.7.4.5.2.1 項）。

また、それぞれの併合解析について、日本人集団での解析も実施した。本項では、併合解析の結果は、特に記載のない限り、全体集団での結果を示した。5 種類の併合解析の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

本項では、申請時に用いた併合解析（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAHN 試験から構成）の結果を中心に示し、これらに JAIN 試験、JAHN 試験（52 週時）、JAIW 試験及び JAIX 試験を追加した併合解析（JAHN update）の結果は第 2.7.4.2.1.9 項（全体集団）及び第 2.7.4.5.3.3 項（日本人集団及び全体集団の比較）にまとめて示した。

Primary integrated safety analysis sets

BARI 4-mg AD PC

BARI 4-mg AD PC では、バリシチニブ 4 mg の安全性をプラセボと比較するため、無作為割付けされたバリシチニブ 4 mg 群及びプラセボ群を有する JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 16 週間のプラセボ対照投与期間のデータを併合した。BARI 4-mg AD PC を安全性の評価に用いた主要併合解析セットとした。

BARI 2-mg AD PC

BARI 2-mg AD PC では、バリシチニブ 2 mg の安全性をプラセボと比較するため、無作為割付けされたバリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群を有する JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 16 週間のプラセボ対照投与期間のデータを併合した。BARI 2-mg AD PC を安全性の評価に用いた副次併合解析セットとした。

BARI 2-mg versus 4-mg AD PC

BARI 2-mg versus 4-mg AD PC では、バリシチニブ 2 mg と 4 mg の安全性を比較するため、無作為割付けされたバリシチニブ 2 及び 4 mg 群並びにプラセボ群を有する JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の 16 週間のプラセボ対照投与期間のデータを併合した。

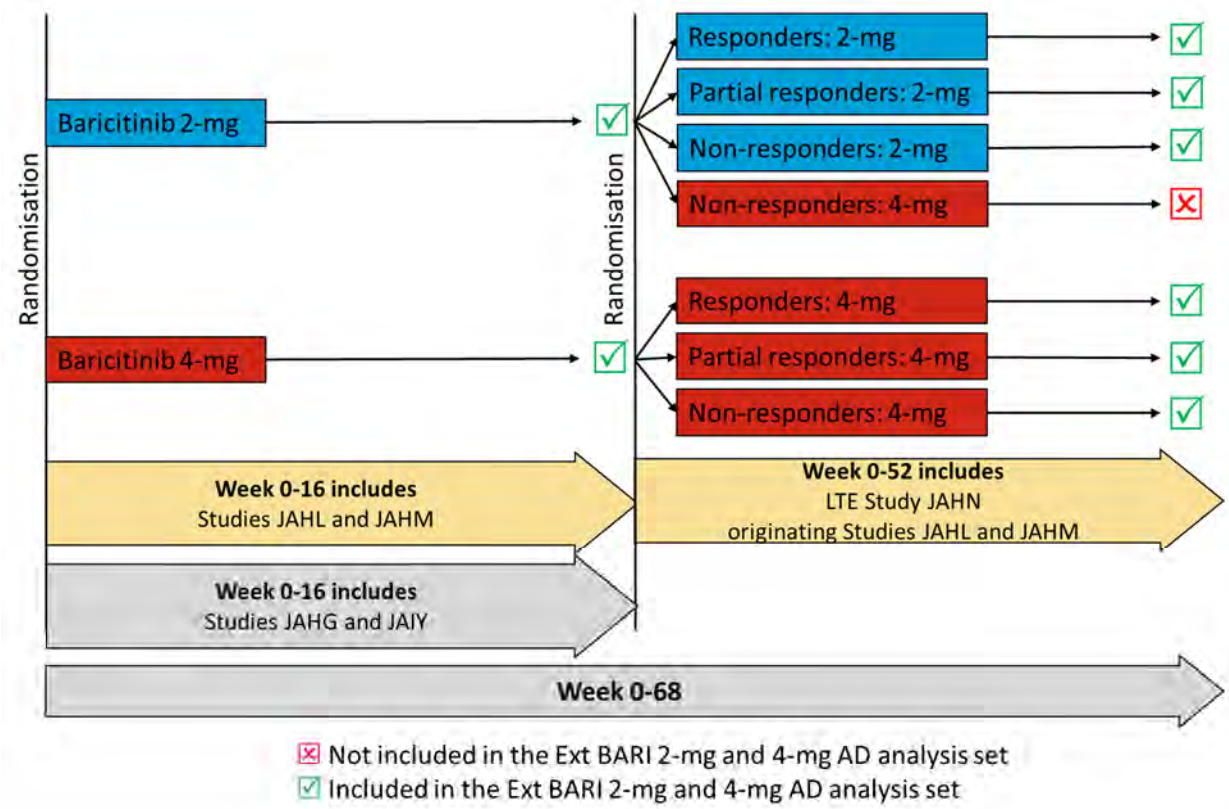
Ext BARI 2-mg and 4-mg AD

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、バリシチニブ 2 mg と 4 mg の長期安全性を比較するため、BARI 2-mg versus 4-mg AD PC で併合した 0～16 週のデータに加え、JAHL 試験及び JAHM 試験を先行試験とする被験者の JAHN 試験での最長 52 週（先行試験の期間と合計すると 68 週）の長期継続投与データを併合した（図 2.7.4.1-1）。JAHN 試験のデータは、用量変更時（被験者が他の用量に再無作為割付けされたあと）に打ち切りとした。本試験は本申請時点で実施中であるため、被験者及び治験担当医師に対しては、割付けられた治験薬の盲検性を維持した。

追加提出した併合解析（JAHN update）には、上述に加え、以下のデータも含めた。

- JAIN 試験の利用可能なデータ
- JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験を先行試験とする被験者の JAHN 試験での長期投与データ（52 週以降のデータも含む）

なお、JAHN 試験の Open-label addendum のデータは本データセットには含まれていない。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; LTE = long-term extension.

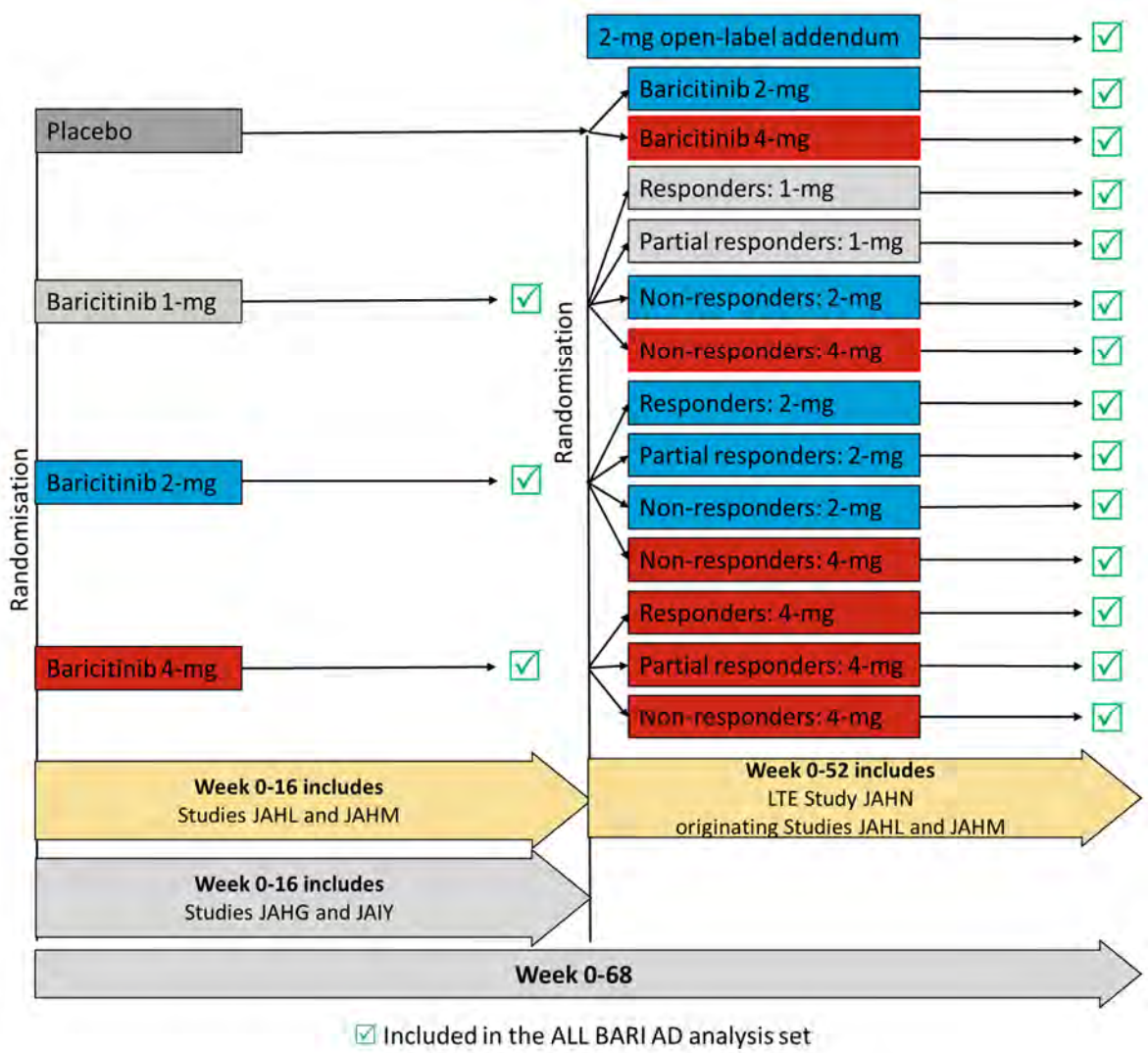
図 2.7.4.1-1　Ext BARI 2-mg and 4-mg AD に含めた被験者（申請時）

All BARI AD

All BARI AD では、稀な事象を評価するため、AD 患者を対象としたすべてのバリシチニブ投与試験（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験及び JAHN 試験）で、無作為割付又はプラセボからの切り替えによりバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を 1 回以上投与されたすべての被験者の最長 68 週のデータを併合した（図 2.7.4.1-2）。

追加提出した併合解析（JAHN update）には、JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験、JAHN 試験、JAIN 試験、JAIW 試験、JAIX 試験、及び JAIY 試験で、無作為割付又はプラセボからの切り替えによりバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を 1 回以上投与されたすべての被験者のデータを併合した（JAHN 試験の 52 週以降のデータも含む）。

JAHN 試験の Open-label addendum でバリシチニブ 2 mg を投与された被験者は、All BARI AD のみに含めた。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; LTE = long-term extension.

図 2.7.4.1-2　All BARI AD に含めた被験者（申請時）

表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた併合解析の内訳

Analysis Set	**Primary integrated safety analysis sets**				
	16-Week Placebo-Controlled Period			**Ext BARI 2-mg and 4-mg AD**	**All BARI AD**
	BARI 2-mg AD PC	**BARI 4-mg AD PC**	**BARI 2-mg versus 4-mg AD PC**		
申請時					
Studies included	• JAHG • JAHL • JAHM • JAIY			• JAHG • JAHL/JAHN • JAHM/JAHN • JAIY	
Treatment period	16 weeks			Up to 52 weeks in JAHN (from randomization to 2-mg or 4-mg in JAHG, JAHL, JAHM, JAIY)	Up to 52 weeks in JAHN (all time periods during treatment with any dose of BARI)
Treatment groups	• PBO • BARI 2-mg	• PBO • BARI 4-mg	• BARI 2-mg • BARI 4-mg	• BARI 2-mg • BARI 4-mg Data censored at dose change in JAHN	All doses • 1-mg, 2-mg, 4-mg, No censoring of data at dose change
併合解析（JAHN update）					
Studies included	NA			• JAHG • JAHL/JAHN • JAHM/JAHN • JAIN • JAIY/JAHN	• JAHG • JAHL/JAHN • JAHM/JAHN • JAIN • JAIW/JAIX • JAIY/JAHN
Treatment period	NA			Starting from randomization in Study JAHG, JAHL, JAHM, JAIN, and JAIY; continuing in LTE Study JAHN (for JAHL, JAHM and JAIY)	Includes all patients who were exposed to any BARI dose at any time during the studies, either from randomization or from switch or rescue from PBO.
Treatment groups	NA			• BARI 2-mg • BARI 4-mg Data censored at dose or treatment change (rescue, dose switch, or re randomization to a different BARI dose or PBO) in Study JAHN and Study JAIN.	All doses • 1-mg, 2-mg, 4-mg, No censoring of data at dose change
Treatment comparisons［申請時及び併合解析（JAHN update）］	• BARI 2-mg vs. PBO	• BARI 4-mg vs. PBO	• BARI 4-mg vs. BARI 2-mg	• BARI 4-mg vs. BARI 2-mg	Not applicable

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; vs. = versus.

2.7.4.1.1.3 安全性の集計及び解析方法

本項では、併合解析の安全性の集計及び解析方法を記載した。各試験の安全性の集計及び解析方法は、各試験の統計解析計画書を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.1 曝露

総曝露は、AD 患者を対象とした評価資料の 5 試験のいずれかで治験薬を 1 回以上投与された被験者の曝露データより算出した。52 週時の曝露は、JAHN 試験の治験実施計画書で規定された許容期間（±4 日）に基づき、少なくとも 360 日間の治療を完了した被験者データより算出した。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象

有害事象の定義及び集計対象期間

有害事象は、治験薬投与後、かつ、有害事象の集計期間中の最終来院日以前に発現した事象又は治験薬投与前と比較して重症度が悪化した事象と定義した。有害事象の集計は、治験薬投与期間及び最長 30 日間の追跡期間を対象とした。

解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety population：以下 Safety）は、治験薬を 1 回以上投与され、かつ、治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止しなかったすべての被験者とした。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities：MedDRA）を使用し、併合解析では MedDRA version 22.0［併合解析（JAHN update）では version 22.1］を用いた。個別試験で用いた MedDRA version は各試験の第 2.7.6 項を参照のこと。また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition：MedDRA/J）を使用した。有害事象は、特に記載のない限り、基本語（preferred term：PT）で記載し、器官別大分類（system organ class：SOC）別・PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 例とカウントした。また、有害事象（SOC）の発現例については、同一の SOC 内の有害事象（PT）を複数発現した被験者は、当該 SOC の発現例としては 1 例として集計した。

有害事象の判定

すべての有害事象に対して、治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

- 重症度

  有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

- 治験薬との関連

  治験薬との因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価し、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

- 重篤性

  本項では ICH E2A（ICH E2A 1995）及び 21 米国連邦規則集（Code of Federal Regulations：CFR）312.32 (a)（CFR 2010）に基づき以下の基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として評価した。

  - 死に至るもの
  - 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
  - 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
  - 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
  - 先天異常／先天性欠損を来すもの
  - その他の治験担当医師が医学的に重要と判断した状態

2.7.4.1.1.3.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象を評価した。

治験薬の投与中止

以下のいずれかが認められた場合は、治験薬の投与を中止することとした。

- 各試験の治験実施計画書に規定した臨床検査値異常
- 妊娠
- 悪性腫瘍
- B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid：DNA）が定量下限超
- 2 回目の静脈血栓塞栓関連事象（venous thromboembolic event：VTE）

治験薬の投与中断

治験担当医師が臨床的に必要であると判断した場合は、治験薬の投与を中断できることとした。

治験薬の投与中断に至る可能性がある臨床検査値異常は以下のとおりである。

- 白血球数<2000/μL
- 好中球絶対数<1000/μL
- リンパ球数<500/μL
- 血小板数<75000/μL
- 推算糸球体濾過量<40 mL/min/1.73 m^2
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase ：AST）>基準範囲上限（upper limit of normal ：ULN）の 5 倍
- ヘモグロビン<8 g/dL

治験薬の投与中断に至る可能性がある有害事象は以下のとおりである。

- 症状を伴う帯状疱疹

- 治験薬の投与を中断する必要があると治験担当医師が判断する感染症
- VTE の臨床的特徴が認められる
- 自殺念慮又は何らかの自殺関連行動

詳細な治験薬の投与中断及び中止基準は、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

- JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Protocol (d)、
- JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Protocol (a)及び Addendum (2.1)、
- JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Protocol (b)及び Addendum (2.1)、
- JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Protocol (a)及び Addendum (1.1)
- JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Protocol (b)及び Addendum (1.1)、CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Protocol (c)及び Addendum (1.2)、並びに
- JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Protocol (e)及び Addendum (4.3)

2.7.4.1.1.3.4 事前に規定した注目すべき有害事象

文献で知られている情報、バリシチニブの作用機序、AD 患者を対象としたバリシチニブの第 II 相試験の結果、及び関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）患者でのバリシチニブの安全性プロファイルに基づき、以下に示す有害事象を注目すべき有害事象として事前に設定し、本項で評価した。

- 潜在的な日和見感染を含む感染症
- 血液学的変化
- 脂質レベルへの影響
- 主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）
- VTE
- 動脈血栓塞栓関連事象（arterial thromboembolic event：ATE）
- クレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase：CPK）増加及び筋肉症状
- 非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancers：NMSC）、及び NMSC 以外の悪性腫瘍
- 肝機能異常
- 腎機能への影響
- 消化管穿孔
- うつ病と自殺／自殺念慮
- アレルギー反応／過敏症
- 光線過敏性

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況を表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法を表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値とバイタルサイン

臨床検査値

併合解析の結果を用いて、生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン検査、及び尿検査の結果を評価した。解析には国際単位を用いた。

異常高値及び異常低値を評価した（第 2.7.4.3.1 項参照）。ベースラインからの変化量の平均値の結果は、第 2.7.4.3.1 項に要約した。

ベースライン値及び治験薬投与後の来院が 1 回以上ある被験者を対象に、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の各来院時及び最終観測値への変化量をボックスプロットで表した。

バイタルサイン及び身体所見

バイタルサイン及び身体所見の検査項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重とし、測定値を用いて解析した。バイタルサインの評価では、併合解析の結果を用いて、治験薬投与後に認められた異常高値及び異常低値を評価した。

治験薬投与後のカテゴリカルデータの解析期間には、治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた。連続変数（ベースラインからの変化量など）の解析期間は、治験薬の投与期間とし、追跡調査期間は含めないこととした。これらの検査項目を連続変数として解析する場合は治験実施計画書で規定されていない測定を含めず、カテゴリカルデータとして解析する場合は治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含めた。

2.7.4.1.1.3.6 解析方法

併合解析セット

プラセボとバリシチニブの比較、及びバリシチニブの用量間比較は、以下の Controlled analysis set を用いて評価した。

- BARI 4-mg AD PC（placebo-controlled set）
- BARI 2-mg AD PC（placebo-controlled set）
- BARI 2-mg versus 4-mg AD PC（placebo-controlled set）
- Ext BARI 2-mg and 4-mg AD（2-mg versus 4-mg controlled set）

BARI 4-mg AD PC、BARI 2-mg AD PC、及び BARI 2-mg versus 4-mg AD PC を、16 week placebo-controlled period として表で要約した。

このほかに、対照比較を行わない Uncontrolled analysis set として All BARI AD を用いた。

有害事象の解析

Controlled analysis set 及び Uncontrolled analysis set に対して、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を、発現例数、発現割合及び 100 人年あたりの発現率（incidence rate per 100 patient-years：IR）で要約した。

AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブ及びプラセボへの割付比が試験により異なる。そこで、Controlled analysis set で適切に投与群間の直接比較をする目的で、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び注目すべき有害事象について、「各試験に含まれている被験者数で調整した発現割合（Study-size adjusted percentage：調整済み発現割合）」及び「各試験に含まれている被験者数で調整した IR（Study-size adjusted incidence

rate per 100 patient-years：調整済み IR）」を示した。調整済みの数値を用いている場合は、本文中及び表中でその旨を明記した。これらの数値に加え、調整していない発現割合又は IR を示した表を、第 5.3.5.3.2 項に添付した。

臨床検査値及びバイタルサインの解析

Controlled analysis set 及び Uncontrolled analysis set に対して、臨床検査値及びバイタルサインは、治験薬投与後に認められた異常高値／低値、並びに有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）及び全米コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program：NCEP）に基づき臨床検査値のシフトで要約し評価した。また、Controlled analysis set に対しては臨床検査値、バイタルサイン、及び体重のベースラインから各測定時点までの変化量を評価した。

ベースライン及び治験薬投与後の定義

「ベースライン」及び「治験薬投与後」の定義を併合解析セット別に表 2.7.4.1-3 に示す。すべての安全性の解析対象期間は、治験薬投与期間及び追跡期間（治験薬の最終投与日から最長 30 日間）と定義した。

表 2.7.4.1-3　各安全性指標のベースライン及び治験薬投与後の定義（併合解析セット別）

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
16 week placebo-controlled period • **BARI 2-mg AD PC** • **BARI 4-mg AD PC** • **BARI 2-mg versus 4-mg AD PC**	注目すべき有害事象を含む有害事象	治験薬の初回投与前の全期間	投与 16 週時の最終データロック（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験）： • 治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日まで JAIY 試験のデータロック： • 継続例は、治験薬の初回投与日から投与 16 週時（16 週時来院）まで • 完了例及び 16 週時来院前の投与中止例は、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 30 日まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	NA	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	治験薬の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	投与 16 週時の最終データロック（JAHG 試験、JAHL 試験、JAHM 試験）： • 治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与後 30 日までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） JAIY 試験のデータロック： • 継続例は、治験薬の初回投与後から投与 16 週時（16 週時来院）までの測定 • 完了例及び 16 週時来院前の投与中止例は、治験薬の初回投与後から治験薬の最終投与後 30 日までの測定
	臨床検査値及びバイタルサインの評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	治験薬の初回投与前又は初回投与日の治験実施計画書で規定された最終測定	• 治験薬の初回投与後から 16 週時来院までの治験実施計画書で規定された測定 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした
Ext BARI 2-mg and 4-mg AD	注目すべき有害事象を含む有害事象	治験薬の初回投与前の全期間	• 治験薬の初回投与日から、治験薬の最終投与後 30 日、バリシチニブの用量変更、又はデータカットオフ日（継続例のみ）のいずれか早い方まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	NA	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	治験薬の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	• 治験薬の初回投与日から、治験薬の最終投与後 30 日、バリシチニブの用量変更、又はデータカットオフ日（継続例のみ）のいずれか早い方まで（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
	臨床検査値及びバイタルサインの評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	治験薬の初回投与前又は初回投与日の治験実施計画書で規定された最終測定	• 治験薬の初回投与後から最終来院時又はバリシチニブの用量変更のいずれか早い方までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした
All BARI AD	注目すべき有害事象を含む有害事象	バリシチニブに割付けされた場合： • バリシチニブの初回投与前の全期間 プラセボに割付けされた場合： • バリシチニブの初回投与開始の前日	• 継続例はバリシチニブの初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日まで（被験者が試験に参加していた期間まで）
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	NA	• 継続例はバリシチニブの初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日まで（被験者が試験に参加していた期間まで）
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	バリシチニブに割付けされた場合： • バリシチニブの初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） プラセボに割付けされた場合： • バリシチニブの初回投与開始前の治験実施計画書で規定された又は規定外の最終の欠測でない測定	• 継続例はバリシチニブの初回投与後からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの最終投与後 30 日まで（被験者が試験に参加していた期間まで）の測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	バリシチニブの初回投与前の治験実施計画書で規定された欠測でない最終測定	• バリシチニブの初回投与後から、バリシチニブ投与期間の最終来院時まで（被験者が試験に参加していた期間まで）の治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした

略号：AD = アトピー性皮膚炎、BARI = バリシチニブ、C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール、CTCAE = 有害事象共通用語規準、NA = 該当なし、PC = プラセボ対照

投与群間比較の解析方法

カテゴリカルデータの群間比較は、試験で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（general association）を用いて解析し、オッズ比及び 95%信頼区間（confidence interval：CI）を示した。オッズ比の分母（対照群）は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群とプラセボ群の比較ではプラセボ群とし、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の比較ではバリシチニブ 2 mg 群とした。試験間のオッズ比の均一性を確認するために Breslow-Day 検定を行った。Breslow-Day 検定で確認された不均一性（p≤0.1）が認められた場合には、結果を確認し、臨床的に問題となるか否かを検討した。

連続変数の変化量の平均値の群間差は、ベースライン時のスコアを共変量、試験と投与群を説明因子とした共分散分析モデル（Type III 平方和）を用いて評価した。投与群内の変化量の有意差は、t 検定を用いて投与群の変化量の最小二乗平均値が 0 と異なるかどうかで評価した。最小二乗平均値のほかに、95% CI、p 値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値も示した。

曝露量で調整した発現率は、観察期間での 100 人年あたりのイベントを発現した被験者数（リスク人年）として算出し、イベント発現日を観察期間の打ち切りとした。リスク人年は、解析対象期間として治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた曝露期間を用いて算出した。有害事象を発現した被験者の曝露期間は、有害事象の発現時点で終了とした。有害事象を発現していない被験者の曝露期間は、解析対象期間が終了するまでとした。各発現率のポアソン分布の 95% CI を算出した。投与群間の比較は、発現率の差とその 95% CI を基に行った。発現率の差とその 95% CI は、試験で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。試験と投与群を説明因子とし、イベントまでの時間をオフセット変数としたポアソン回帰モデルで算出した発現率比とその 95% CI を示した。

統計学的有意水準

群間差の検定では、有意水準を両側 5%以下とした。Breslow-Day 検定を用いた交互作用の検定では、有意水準を 10%以下とした。p 値はすべて小数点以下第 3 位まで切り上げた。すべての解析で臨床的重要性を評価した。解析は記述的で多重検定の調整は行っていないため、p 値の解釈は慎重に行うこととした。検定結果の信頼度は、p 値と CI を用いて確認した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止

被験者の内訳及び中止の概要を表 2.7.4.1-4（16 week placebo-controlled period）及び表 2.7.4.1-5（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）に示す。

16 week placebo-controlled period の被験者の内訳及び中止

大部分の被験者（各バリシチニブ群 92%～95%、プラセボ群 90%）が二重盲検投与期間を完了した（表 2.7.4.1-4）。いずれかの理由で試験を中止した被験者の調整済み割合は、プラセボ群で 9.7%、バリシチニブ 2 mg 群で 8.0%、バリシチニブ 4 mg 群で 5.2%であった。有害事象による治験薬の投与中止の詳細は第 2.7.4.2.1.6.1.1 項を参照のこと。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD の被験者の内訳及び中止

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、いずれかの理由で治験薬の投与を中止した被験者の調整済み割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 34.4%、バリシチニブ 4 mg 群で 33.7%であった（表 2.7.4.1-5）。有害事象による治験薬の投与中止の詳細は第 2.7.4.2.1.6.1.2 項を参照のこと。

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳及び中止（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Category	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Completed study through Week 16	586 (90.3)	360 (92.0)	375 (94.8)
Discontinued study prior to week 16 due to any reason	64 (9.7)	32 (8.0)	22 (5.2)
Reason for discontinuation from study drug			
Adverse Event	8 (1.2)	3 (0.9)	10 (2.2)
Lack of efficacy	30 (4.5)	14 (3.5)	5 (1.5)
Lost to follow-up	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)
Physician decision	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
Protocol deviation	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
Withdrawal by patient	20 (3.1)	11 (2.7)	4 (0.9)
Other	0	1 (0.2)	0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.

表 2.7.4.1-5 被験者の内訳及び中止（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

Category	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
Ongoing on baricitinib	198 (47.7)	266 (66.3)	1174 (71.3)
Switched baricitinib dose	60 (17.9)	0	NA
Permanently discontinued from study drug	134 (34.4)	131 (33.7)	472 (28.7)
Reason for permanent discontinuation from study drug			
Completed treatment[a]	47 (10.1)	44 (9.5)	110 (6.7)
Adverse Event	7 (2.0)	21 (5.2)	56 (3.4)
Death	0	0	1 (0.1)
Lack of efficacy	47 (13.3)	49 (14.5)	216 (13.1)
Lost to follow-up	3 (0.9)	2 (0.5)	6 (0.4)
Physician decision	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.3)
Withdrawal by patient	27 (7.5)	12 (3.2)	74 (4.5)
Other	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NA = not applicable.
a Study treatment was permanently discontinued because the subject completed Study JAHG or phase 3 studies and did not start the treatment in Study JAHN.

なお、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験の被験者の内訳の比較は第 2.7.3.3.1.1 項に示した。

2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約

AD 患者 1646 例がいずれかの用量でバリシチニブを投与され、All BARI AD に含まれた（表 2.7.4.1-6）。バリシチニブを投与されていた実際の期間に基づく All BARI AD での総曝露量は 1148.1 人年であった。16 week placebo-controlled period での総曝露量は、プラセボ群で 186.8 人年、バリシチニブ 2 mg 群で 115.0 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 119.4 人年であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、バリシチニブ 2 mg 群で 216.0 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 283.1 人年であった。

All BARI AD での用量別の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-7 に示す。

All BARI AD に含まれた 1646 例のうち、251 例（15.2%、総曝露量 102.1 人年）がバリシチニブ 1 mg を、JAHN 試験の Open-label addendum の被験者を含む 887 例（53.9%、総曝露量 487.9 人年）がバリシチニブ 2 mg を、767 例（46.6%、総曝露量 558.7 人年）がバリシチニブ 4 mg を 1 回以上投与された。

また、All BARI AD に含まれた AD 患者のうち、1024 例（うち、2 mg が 417 例、4 mg が 539 例）がバリシチニブを 24 週以上、543 例（うち、2 mg が 160 例、4 mg が 230 例）がバリシチニブを 52 週以上投与された。

バリシチニブ 2 又は 4 mg を投与された被験者での本併合解析での投与例数及び投与期間は、ICH ガイドラインの要件を満たした（ICH E1 1995）。

表 2.7.4.1-6　曝露状況の要約（全体）（AD 患者を対象とした評価資料の 5 試験）

Category	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		Study JAHN 2-mg Open Label Extension	All BARI AD
	PBO	BARI 2-mg	BARI 4-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	BARI 2-mg	All doses (1-mg, 2-mg and 4-mg)
Number of patients, N	650	392	397	392	397	211	1646
Mean days exposure (SD)	104.9 (25.36)	107.1 (21.16)	109.9 (15.82)	201.3 (146.22)	260.5 (152.77)	113.3 (64.36)	254.8 (143.61)
Weeks of Exposure, n (%)							
>0	650 (100)	392 (100)	397 (100)	392 (100)	397 (100)	211 (100)	1646 (100)
≥16	458 (70.5)	290 (74.0)	304 (76.6)	311 (79.3)	335 (84.4)	101 (47.9)	1354 (82.3)
≥24	NA	NA	NA	132 (33.7)	221 (55.7)	51 (24.2)	1024 (62.2)
≥52[a]	NA	NA	NA	100 (25.5)	153 (38.5)	0	543 (33.0)
Total patient years	186.8	115.0	119.4	216.0	283.1	65.4	1148.1

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SD = standard deviation.

a According to the Week 52 minimum protocol window of 4 days = 360 days.

表 2.7.4.1-7　用量別の曝露状況の要約（全体）（All BARI AD）

Category	BARI 1-mg (N=251) n (%)	BARI 2-mg (N=887) n (%)	BARI 4-mg (N=767) n (%)	All Doses (N=1646) n (%)
Weeks of exposure, n (%)				
≥24	38 (15.1)	417 (47.0)	539 (70.3)	1024 (62.2)
≥52[a]	27 (10.8)	160 (18.0)	230 (30.0)	543 (33.0)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

a According to the Week 52 minimum protocol window of 4 days = 360 days.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

Primary integrated safety analysis sets の人口統計学的特性

16 week placebo-controlled period及び All BARI AD での主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

- 人口統計学的特性は、無作為割付けされた投与群間で均衡していた。
- 男性の割合が高かった。
- 約 60%の被験者が白人であり、次いで多かったのがアジア人（約 35%）であった。
- 地域別では欧州が 40%超を占めた。

表 2.7.4.1-8 主な人口統計学的特性（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period、All BARI AD）

Attribute	16-Week Placebo-Controlled Period			All BARI AD
	PBO (N=650)	BARI 2-mg (N=392)	BARI 4-mg (N=397)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Age (years), mean (SD)	35.2 (12.9)	35.3 (13.4)	35.1 (13.1)	35.3 (12.9)
Age group, n (%)				
<65	630 (96.9)	378 (96.4)	386 (97.2)	1601 (97.3)
65 to <75	18 (2.8)	11 (2.8)	10 (2.5)	40 (2.4)
75 to <85	2 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (0.3)
≥85	0	0	0	0
Female, n (%)	254 (39.1)	153 (39.0)	135 (34.0)	624 (37.9)
Male, n (%)	396 (60.9)	239 (61.0)	262 (66.0)	1022 (62.1)
Race				
Caucasian, n (%)	385 (59.4)	230 (58.7)	224 (56.6)	1053 (64.1)
Asian, n (%)	217 (33.5)	137 (34.9)	142 (35.9)	481 (29.3)
Other, n (%)	46 (7.1)	25 (6.4)	30 (7.6)	110 (6.7)
Weight (kg), mean (SD)	73.0 (16.8)	74.1 (17.3)	74.1 (17.0)	73.7 (16.6)
Body mass index, mean (SD)	25.3 (5.1)	25.7 (5.5)	25.4 (5.0)	25.3 (4.9)
Geographic region				
Europe, n (%)	295 (45.4)	165 (42.1)	171 (43.1)	801 (48.7)
Japan, n (%)	119 (18.3)	69 (17.6)	73 (18.4)	263 (16.0)
Asia (excluding Japan), n (%)	99 (15.2)	62 (15.8)	66 (16.6)	212 (12.9)
Central/South America and Mexico, n (%)	68 (10.5)	36 (9.2)	32 (8.1)	199 (12.1)
Rest of the World, n (%)	69 (10.6)	60 (15.3)	55 (13.9)	171 (10.4)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.

なお、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験での人口統計学的特性の比較は第 2.7.3.3.1.3 項に示した。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

Primary integrated safety analysis sets のベースライン疾患特性

16 week placebo-controlled period 及び All BARI AD でのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-9 に示す。

- ベースラインの疾患特性は、無作為割付けされた投与群間で均衡していた。
- 無作為割付けされた投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.4.1-9 ベースラインの疾患特性（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period、All BARI AD）

Attribute	16-Week Placebo-Controlled Period			All BARI AD
	PBO (N=650)	BARI 2-mg (N=392)	BARI 4-mg (N=397)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Duration since AD diagnosis in years, mean (SD)	24.6 (14.4)	24.9 (14.6)	24.0 (14.4)	25.2 (14.6)
Skin infections treated with a pharmacological agent within past year, n (%) [N-obs]	90 (15.0) [601]	47 (13.2) [355]	55 (15.3) [359]	226 (14.4) [1571]
AD flares in past year, n (%) [N-obs]	412 (68.6) [601]	247 (69.6) [355]	256 (71.5) [358]	1100 (70.1) [1570]
Prior topical therapy, n (%) [N-obs]	598 (94.5) [633]	365 (95.8) [381]	368 (96.1) [383]	1540 (95.2) [1617]
Prior TCS, n (%)	574 (88.3)	349 (89.0)	356 (89.7)	1480 (89.9)
Prior TCI use, n (%) [N-obs]	349 (57.7) [605]	194 (54.2) [358]	219 (59.8) [366]	863 (54.8) [1574]
Prior cyclosporin use, n (%) [N-obs]	196 (32.8) [598]	127 (35.8) [355]	112 (31.2) [359]	477 (30.6) [1560]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroid.

なお、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験でのベースラインの疾患特性は第 2.7.3.3.1.4 項に、AD の治療歴は第 2.7.3.3.1.5 項に、第 III 相試験中のレスキュー治療は第 2.7.3.3.1.6 項に示した。

2.7.4.1.3.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の全般的結論

Primary integrated safety analysis sets での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、無作為割付けされた投与群間で均衡しており、臨床的に意味のある差はなかった。

AD 患者を対象としたバリシチニブ試験に登録された被験者は、中等症から重症の AD 患者の母集団を反映していた。全般的に、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び合併症状態は実臨床で報告されている AD 患者集団の特性と一致していた（Brunner et al. 2017；Paller et al. 2018；Silverberg et al. 2018）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 個々の臨床試験での有害事象の要約

JAHL 試験、JAHM 試験、JAIY 試験、JAIN 試験、JAHG 試験は、16 週間のプラセボ対照期間を完了した被験者の安全性データ、JAHN 試験は、JAHL 試験及び JAHM 試験から移行した被験者の 52 週時（先行試験での投与開始後 68 週時）までの利用可能な安全性データを用いて、個別試験の結果を評価した。また、JAHN 試験は、申請後に JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験から移行した被験者の 52 週時（先行試験での投与開始後 68 週時）以降のデータを含む、利用可能な安全性データを追加した。本項では 52 週時までの結果を示し、52 週時以降のデータは JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）に示した。個別試験の安全性結果の詳細は、各試験の第 2.7.6 項に示した。

安全性の評価に用いた臨床試験の個別の結果について、臨床的に意味のある安全性上の懸念となる事項は認められなかった。以下に、各試験の安全性の結果を要約する。

単剤試験での有害事象の発現状況の要約

JAHL 試験及び JAHM 試験の被験者背景、曝露状況、及び人口統計学的特性値は、第 2.7.6 項に示した。疾患の重症度及び AD の治療歴については、第 2.7.3.3.1.4 項及び第 2.7.3.3.1.5 項も参照のこと。

両試験で、死亡は認められなかった。すべての有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-1、いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-2、注目すべき有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-3 のとおりであった。認められた重篤な有害事象は、表 2.7.6.3-13 及び表 2.7.6.4-13 のとおりであった。

いずれの試験でも、概してバリシチニブの単剤投与時の安全性プロファイルは良好であった。認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、RA 患者を対象とした臨床試験で認められた安全性プロファイルとの重要な相違はなく、特定の有害事象の発現傾向に試験間で大きな差はなかった（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3）。

TCS 併用試験での有害事象の発現状況の要約

JAIY 試験の被験者背景、曝露状況、及び人口統計学的特性値は、第 2.7.6 項に示した。疾患の重症度及び AD の治療歴については、第 2.7.3.3.1.4 項及び第 2.7.3.3.1.5 項も参照のこと。

JAIY 試験で、死亡は認められなかった。すべての有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-1、いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-2、注目すべき有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-3 のとおりであった。認められた重篤な有害事象は、表 2.7.6.5-12 のとおりであった。

JAIY 試験で認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、RA 患者を対象とした臨床試験で認められた安全性プロファイルとの重要な相違はなく、概してバリシチニブと TCS の併用投与時の安全性プロファイルは良好であった。

第 II 相試験である JAHG 試験は、他の試験より被験者数が少なく、さらに厳しい臨床検査値に関する治験薬の投与中止基準を設定していたが、安全性プロファイルは良好であった（第 2.7.6.2.6 項）。

参考資料である JAIN 試験でも死亡は認められず、有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、概してバリシチニブと TCS の併用投与時の安全性プロファイルは良好であった（第 2.7.6.7 項）。

長期継続投与試験での有害事象の発現状況の要約

JAHN 試験（申請時及び 52 週時）の被験者背景、曝露状況、及び人口統計学的特性値は、第 2.7.6 項に示した。

申請時及び 52 週時のすべての有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-4、いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-5、感染症に関する注目すべき有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-6 のとおりであった。認められた重篤な有害事象は、表 2.7.6.6-57 のとおりであった。

申請時及び 52 週時のいずれでも、認められた有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、RA 患者で認められた安全性プロファイルとの重要な相違はなく、概してバリシチニブの長期安全性プロファイルは良好であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（Safety、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験）

	単剤試験								TCS 併用試験		
	JAHL				JAHM				JAIY		
	PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=108) n (%)	BARI 2-mg (N=109) n (%)	BARI 4-mg (N=111) n (%)
Patients with at least 1 TEAE[a]	135 (54.2)	69 (54.3)	71 (57.7)	73 (58.4)	137 (56.1)	66 (53.2)	71 (57.7)	66 (53.7)	41 (38.0)	61 (56.0)	64 (57.7)
Mild	67 (26.9)	36 (28.3)	41 (33.3)	48 (38.4)	91 (37.3)	37 (29.8)	47 (38.2)	44 (35.8)	20 (18.5)	34 (31.2)	33 (29.7)
Moderate	61 (24.5)	28 (22.0)	27 (22.0)	23 (18.4)	37 (15.2)	23 (18.5)	19 (15.4)	19 (15.4)	18 (16.7)	21 (19.3)	25 (22.5)
Severe	7 (2.8)	5 (3.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	9 (3.7)	6 (4.8)	5 (4.1)	3 (2.4)	3 (2.8)	6 (5.5)	6 (5.4)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	6 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	9 (3.7)	9 (7.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.7)	2 (1.8)	4 (3.6)
AEs leading to temporary interruption of study treatment	3 (1.2)	3 (2.4)	4 (3.3)	8 (6.4)	5 (2.0)	5 (4.0)	3 (2.4)	3 (2.4)	5 (4.6)	4 (3.7)	5 (4.5)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	7 (5.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.9)	0	5 (4.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages are calculated by n/N*100%.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

表 2.7.4.2-2　いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合（Safety、全体）
（JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験）

Preferred Term	基本語	単剤試験								TCS 併用試験		
		JAHL				JAHM				JAIY		
		PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=108) n (%)	BARI 2-mg (N=109) n (%)	BARI 4-mg (N=111) n (%)
Patients with at least 1 TEAE		135 (54.2)	69 (54.3)	71 (57.7)	73 (58.4)	137 (56.1)	66 (53.2)	71 (57.7)	66 (53.7)	41 (38.0)	61 (56.0)	64 (57.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	26 (10.4)	22 (17.3)	12 (9.8)	12 (9.6)	30 (12.3)	13 (10.5)	16 (13.0)	10 (8.1)	13 (12.0)	12 (11.0)	17 (15.3)
Headache	頭痛	16 (6.4)	7 (5.5)	14 (11.4)	10 (8.0)	5 (2.0)	6 (4.8)	9 (7.3)	11 (8.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.4)	4 (3.2)	1 (0.8)	7 (5.7)	0	3 (2.8)	0
Cough	咳嗽	2 (0.8)	0	0	4 (3.2)	3 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0
Diarrhoea	下痢	7 (2.8)	9 (7.1)	0	4 (3.2)	4 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (3.2)	2 (0.8)	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.4)	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (2.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (2.0)	6 (4.8)	5 (4.1)	4 (3.3)	2 (1.9)	8 (7.3)	3 (2.7)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (1.2)	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	7 (2.9)	3 (2.4)	4 (3.3)	4 (3.3)	0	1 (0.9)	2 (1.8)
Fatigue	疲労	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.4)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	2 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	1 (0.4)	2 (1.6)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Metrorrhagia[a]	不正子宮出血	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	3 (1.2)	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.6)
Influenza	インフルエンザ	4 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.3)	2 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (2.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	4 (3.7)	4 (3.6)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4)	0	4 (3.3)	1 (0.8)	5 (2.0)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	1 (0.9)
Pyrexia	発熱	0	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (3.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.8)	0	1 (0.9)

Preferred Term	基本語	単剤試験								TCS 併用試験		
		JAHL				JAHM				JAIY		
		PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=108) n (%)	BARI 2-mg (N=109) n (%)	BARI 4-mg (N=111) n (%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	0	3 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	3 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.4)	3 (2.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Dysmenorrhoea[a]	月経困難症	1 (1.0)	0	1 (2.4)	0	2 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	3 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal infection[a]	腟感染	0	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	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	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	3 (2.4)	0	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (2.4)	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.9)
Superinfection bacterial	細菌重複感染	0	0	0	0	1 (0.4)	0	3 (2.4)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	3 (1.2)	0	2 (1.6)	2 (1.6)	7 (2.9)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	4 (3.7)	6 (5.4)
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.8)	0	3 (1.2)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	4 (3.6)
Oligomenorrhoea[a]	希発月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages are calculated by n/N*100%.

MedDRA Version 21.1 (I4V-MC-JAHL, I4V-MC-JAHM); 22.0 (I4V-MC-JAIY).

a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=101 (PBO), N=49 (BARI 1-mg), N=41 (BARI 2-mg), N=42 (BARI 4-mg) for I4V-MC-JAHL; N=90 (PBO), N=44 (BARI 1-mg), N=58 (BARI 2-mg), N=41 (BARI 4-mg) for I4V-MC-JAHM; N=38 (PBO), N=39 (BARI 2-mg), N=36 (BARI 4-mg) for I4V-MC-JAIY.

表 2.7.4.2-3　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体）（JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験）

	単剤試験								TCS 併用試験		
	JAHL				JAHM				JAIY		
	PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=108) n (%)	BARI 2-mg (N=109) n (%)	BARI 4-mg (N=111) n (%)
Any TE infection	73 (29.3)	42 (33.1)	39 (31.7)	43 (34.4)	77 (31.6)	35 (28.2)	45 (36.6)	41 (33.3)	26 (24.1)	41 (37.6)	37 (33.3)
Serious infections	0	0	0	0	2 (0.8)	4 (3.2)	0	1 (0.8)	2 (1.9)	0	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0
Herpes simplex[a]	3 (1.2)	7 (5.5)	4 (3.3)	9 (7.2)	11 (4.5)	6 (4.8)	7 (5.7)	5 (4.1)	3 (2.8)	5 (4.6)	7 (6.3)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0
Infections led to study treatment interruption	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	3 (2.8)	2 (1.8)
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; MACE = major adverse cardiovascular events; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid; TE = treatment-emergent.

a Herpes simplex is defined based on MedDRA preferred term as listed in Appendix 8 (both narrow and broad terms in the POI herpes simplex section).

Percentages are calculated by n/N*100%.

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要（Safety、全体）（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO (N=52) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)	BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)	BARI 4-mg (N=579) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	23 (44.2)	25 (55.6)	168 (62.9)	342 (55.5)	239 (67.7)	382 (66.0)
TEAEs by severity						
Mild	13 (25.0)	13 (28.9)	90 (33.7)	193 (31.3)	126 (35.7)	202 (34.9)
Moderate	8 (15.4)	12 (26.7)	63 (23.6)	124 (20.1)	97 (27.5)	152 (26.3)
Severe	2 (3.8)	0	15 (5.6)	25 (4.1)	16 (4.5)	28 (4.8)
Deaths	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
SAEs	3 (5.8)	1 (2.2)	15 (5.6)	23 (3.7)	13 (3.7)	30 (5.2)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	0	0	5 (1.9)	15 (2.4)	9 (2.5)	16 (2.8)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

＜52 週時＞

	PBO (N=86) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)	BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)	BARI 4-mg (N=730) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	39 (45.3)	26 (57.8)	189 (62.8)	463 (61.0)	268 (66.7)	468 (64.1)
TEAEs by severity						
Mild	22 (25.6)	12 (26.7)	98 (32.6)	254 (33.5)	138 (34.3)	236 (32.3)
Moderate	14 (16.3)	14 (31.1)	75 (24.9)	178 (23.5)	109 (27.1)	196 (26.8)
Severe	3 (3.5)	0	16 (5.3)	31 (4.1)	21 (5.2)	36 (4.9)
Deaths	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SAEs	4 (4.7)	1 (2.2)	16 (5.3)	31 (4.1)	15 (3.7)	35 (4.8)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	0	0	5 (1.7)	18 (2.4)	13 (3.2)	24 (3.3)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

表 2.7.4.2-5　いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合（Safety、全体）（JAHN 試験）

＜申請時＞

Preferred Term	基本語	PBO (N=52) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)	BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)	BARI 4-mg (N=579) n (%)
Patients with at least 1 TEAE		23 (44.2)	25 (55.6)	168 (62.9)	342 (55.5)	239 (67.7)	382 (66.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (9.6)	9 (20.0)	42 (15.7)	74 (12.0)	66 (18.7)	98 (16.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.9)	0	16 (6.0)	26 (4.2)	20 (5.7)	30 (5.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (3.8)	0	12 (4.5)	27 (4.4)	16 (4.5)	25 (4.3)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.9)	1 (2.2)	10 (3.7)	16 (2.6)	12 (3.4)	22 (3.8)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	2 (0.3)	12 (3.4)	21 (3.6)
Influenza	インフルエンザ	2 (3.8)	0	12 (4.5)	23 (3.7)	11 (3.1)	17 (2.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	2 (0.7)	8 (1.3)	9 (2.5)	13 (2.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.9)	0	7 (2.6)	12 (1.9)	8 (2.3)	12 (2.1)
Folliculitis	毛包炎	0	0	9 (3.4)	9 (1.5)	7 (2.0)	11 (1.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (4.4)	5 (1.9)	9 (1.5)	8 (2.3)	10 (1.7)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.9)	1 (2.2)	6 (2.2)	10 (1.6)	5 (1.4)	8 (1.4)
Cystitis	膀胱炎	0	2 (4.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	4 (1.1)	7 (1.2)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	3 (0.8)	5 (0.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.2)	3 (1.1)	9 (1.5)	1 (0.3)	4 (0.7)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.9)	1 (2.2)	4 (1.5)	6 (1.0)	2 (0.6)	4 (0.7)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (0.7)	4 (0.6)	0	1 (0.2)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	0	1 (2.2)	7 (2.6)	10 (1.6)	11 (3.1)	15 (2.6)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.9)	1 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	3 (0.5)
Alopecia	脱毛症	0	1 (2.2)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
Erythema	紅斑	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.2)	1 (0.4)	5 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.5)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (2.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.2)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (1.1)	4 (0.6)	7 (2.0)	13 (2.2)
Blood creatine phosphokinase abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (2.2)	0	0	0	0

Preferred Term	基本語	PBO (N=52) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)	BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)	BARI 4-mg (N=579) n (%)
Cough	咳嗽	0	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	5 (1.4)	9 (1.6)
Asthma	喘息	0	1 (2.2)	2 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)
Headache	頭痛	4 (7.7)	1 (2.2)	17 (6.4)	32 (5.2)	7 (2.0)	16 (2.8)
Pyrexia	発熱	0	2 (4.4)	2 (0.7)	10 (1.6)	6 (1.7)	11 (1.9)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.9)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	10 (2.8)	13 (2.2)
Back pain	背部痛	1 (1.9)	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	5 (1.4)	6 (1.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.3)
Contusion	挫傷	0	1 (2.2)	0	0	2 (0.6)	3 (0.5)
Foot fracture	足骨折	0	1 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.3)
Depression	うつ病	0	1 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.5)
Myopia correction	近視矯正	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Mite allergy	ダニアレルギー	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	4 (0.6)	9 (2.5)	11 (1.9)
Diarrhoea	下痢	1 (1.9)	0	4 (1.5)	12 (1.9)	9 (2.5)	9 (1.6)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages are calculated by n/N*100%.

MedDRA Version 22.0.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

＜52 週時＞

Preferred Term	基本語	PBO (N=86) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)	BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)	BARI 4-mg (N=730) n (%)
Patients with at least 1 TEAE		39 (45.3)	26 (57.8)	189 (62.8)	463 (61.0)	268 (66.7)	468 (64.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (9.3)	9 (20.0)	47 (15.6)	96 (12.6)	68 (16.9)	114 (15.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.2)	0	18 (6.0)	36 (4.7)	21 (5.2)	39 (5.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (2.3)	0	13 (4.3)	32 (4.2)	19 (4.7)	36 (4.9)
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (2.3)	1 (2.2)	10 (3.3)	18 (2.4)	17 (4.2)	31 (4.2)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2)	0	0	6 (0.8)	13 (3.2)	24 (3.3)
Influenza	インフルエンザ	2 (2.3)	0	12 (4.0)	30 (4.0)	13 (3.2)	20 (2.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2)	0	2 (0.7)	10 (1.3)	13 (3.2)	18 (2.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (4.4)	6 (2.0)	13 (1.7)	11 (2.7)	16 (2.2)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.5)	0	7 (2.3)	18 (2.4)	8 (2.0)	14 (1.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	7 (0.9)	9 (2.2)	14 (1.9)
Folliculitis	毛包炎	1 (1.2)	0	10 (3.3)	15 (2.0)	9 (2.2)	12 (1.6)
Conjunctivitis	結膜炎	(1.2)	1 (2.2)	7 (2.3)	10 (1.3)	6 (1.5)	9 (1.2)
Cystitis	膀胱炎	0	2 (4.4)	1 (0.3)	3 (0.4)	5 (1.2)	8 (1.1)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (2.2)	6 (2.0)	8 (1.1)	4 (1.0)	6 (0.8)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2)	1 (2.2)	4 (1.3)	8 (1.1)	3 (0.7)	6 (0.8)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.2)	3 (1.0)	16 (2.1)	1 (0.2)	4 (0.5)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.5)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (1.2)	1 (2.2)	2 (0.7)	5 (0.7)	0	1 (0.1)
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Acne	ざ瘡	0	1 (2.2)	8 (2.7)	12 (1.6)	11 (2.7)	18 (2.5)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.2)	1 (2.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	3 (0.4)
Alopecia	脱毛症	0	1 (2.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)
Erythema	紅斑	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (2.3)	0	5 (1.7)	12 (1.6)	11 (2.7)	13 (1.8)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.2)	1 (0.3)	5 (0.7)	3 (0.7)	3 (0.4)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (2.2)	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (2.2)	0	0	0	0

Preferred Term	基本語	PBO (N=86) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)	BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)	BARI 4-mg (N=730) n (%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)	5 (1.7)	8 (1.1)	8 (2.0)	17 (2.3)
Blood creatine phosphokinase abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	6 (2.0)	8 (1.1)	4 (1.0)	8 (1.1)
Back pain	背部痛	1 (1.2)	1 (2.2)	5 (1.7)	8 (1.1)	5 (1.2)	6 (0.8)
Cough	咳嗽	0	2 (4.4)	5 (1.7)	9 (1.2)	6 (1.5)	10 (1.4)
Asthma	喘息	0	1 (2.2)	2 (0.7)	9 (1.2)	1 (0.2)	5 (0.7)
Headache	頭痛	6 (7.0)	1 (2.2)	21 (7.0)	44 (5.8)	8 (2.0)	19 (2.6)
Pyrexia	発熱	0	2 (4.4)	3 (1.0)	12 (1.6)	8 (2.0)	15 (2.1)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (2.3)	0	1 (0.3)	5 (0.7)	10 (2.5)	16 (2.2)
Contusion	挫傷	0	1 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.7)	6 (0.8)
Foot fracture	足骨折	0	1 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	1 (2.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	3 (0.4)
Depression	うつ病	0	1 (2.2)	2 (0.7)	4 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
Myopia correction	近視矯正	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (2.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
Mite allergy	ダニアレルギー	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages are calculated by n/N*100%.

MedDRA Version 22.1.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

表 2.7.4.2-6　感染症に関する注目すべき有害事象の概要（Safety、全体）（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO (N=52) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)	BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)	BARI 4-mg (N=579) n (%)
Any TE infection	15 (28.8)	17 (37.8)	124 (46.4)	248 (40.3)	179 (50.7)	277 (47.8)
Serious infections	1 (1.9)	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	7 (2.0)	13 (2.2)
Herpes zoster	0	0	3 (1.1)	9 (1.5)	9 (2.5)	13 (2.2)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.8)	5 (0.9)
Infections led to study treatment interruption	2 (3.8)	1 (2.2)	6 (2.2)	15 (2.4)	22 (6.2)	29 (5.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

＜52 週時＞

	PBO (N=86) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)	BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)	BARI 4-mg (N=730) n (%)
Any TE infection	28 (32.6)	17 (37.8)	137 (45.5)	325 (42.8)	202 (50.2)	343 (47.0)
Serious infections	1 (1.2)	1 (2.2)	5 (1.7)	9 (1.2)	8 (2.0)	15 (2.1)
Herpes zoster	1 (1.2)	0	2 (0.7)	10 (1.3)	13 (3.2)	18 (2.5)
Opportunistic infections	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	4 (1.0)	6 (0.8)
Infections led to study treatment interruption	4 (4.7)	1 (2.2)	7 (2.3)	20 (2.6)	30 (7.5)	43 (5.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

2.7.4.2.1.2 併合解析セットでの有害事象の要約

Primary integrated safety analysis sets での有害事象の概要を表 2.7.4.2-7 に示す。

16 week placebo-controlled period での有害事象の発現状況の要約

16 week placebo-controlled period では、

- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、及びバリシチニブ 4 mg 群（以下、3 投与群間）で大きな差はなかった。
- 有害事象の調整済み発現割合は 3 投与群間で大きな差はなかった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。重症度が高度であった有害事象の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で低かったが、プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間に大きな差はなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み発現割合は 3%未満であった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での有害事象の発現状況の要約

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、

- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 有害事象の調整済み IR は、いずれのバリシチニブ群でも 16 week placebo-controlled period と比較して低かった。同様の傾向が、重症度が高度の有害事象の調整済み IR でも認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

All BARI AD での有害事象の発現状況の要約

All BARI AD では、

- バリシチニブ 2 mg を投与した被験者 1 例で死亡（胃腸出血）が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡の詳細は第 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。
- 重篤な有害事象の IR は、16 week placebo-controlled period の各バリシチニブ群の調整済み IR と大きな差はなかった。
- 有害事象の IR 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の IR は、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の IR より低かった。

表 2.7.4.2-7　有害事象の概要（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period						Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Category	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1
SAE	19 (2.9) 9.9	2.9 10.1	7 (1.8) 5.9	1.6 5.3	8 (2.0) 6.5	1.8 5.7	7 (1.8) 3.1	1.6 2.7	25 (6.3) 8.5	6.8 8.5	79 (4.8) 6.7
TEAE	338 (52.0) 272.6	51.5 273.0	222 (56.6) 301.6	56.9 306.7	231 (58.2) 307.8	57.7 305.2	245 (62.5) 239.2	63.8 237.4	280 (70.5) 222.8	72.1 217.4	1067 (64.8) 196.9
Mild	189 (29.1) 121.2	28.7 121.9	131 (33.4) 142.2	34.0 148.1	138 (34.8) 145.9	35.5 151.4	128 (32.7) 77.6	33.1 75.2	140 (35.3) 66.2	36.0 64.7	551 (33.5) 63.6
Moderate	130 (20.0) 76.9	19.9 76.7	76 (19.4) 71.5	19.3 71.7	82 (20.7) 74.1	19.7 70.1	99 (25.3) 53.8	26.2 53.5	117 (29.5) 48.4	30.0 47.9	429 (26.1) 44.8
Severe	19 (2.9) 9.9	2.9 10.0	15 (3.8) 12.7	3.5 11.8	11 (2.8) 9.0	2.5 8.4	18 (4.6) 8.0	4.4 7.5	23 (5.8) 7.9	6.1 7.8	87 (5.3) 7.5
Permanent DC from study drug due to AE	12 (1.8) 6.2	1.8 5.9	7 (1.8) 5.9	1.8 5.6	14 (3.5) 11.4	2.9 9.0	9 (2.3) 3.9	2.4 3.8	21 (5.3) 7.1	5.0 7.0	62 (3.8) 5.2
DC from study due to AE	7 (1.1) 3.6	1.0 3.3	7 (1.8) 5.9 (119.4)	1.7 5.2	11 (2.8) 8.9	2.3 6.8	9 (2.3) 3.9	2.3 3.7	17 (4.3) 5.7	4.0 5.6	50 (3.0) 4.2

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

本項では、比較的よく見られる有害事象は、プラセボ群を含むいずれかの群で 2.0%以上（四捨五入前）の被験者に認められた有害事象と定義した。

2.7.4.2.1.3.1 16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象

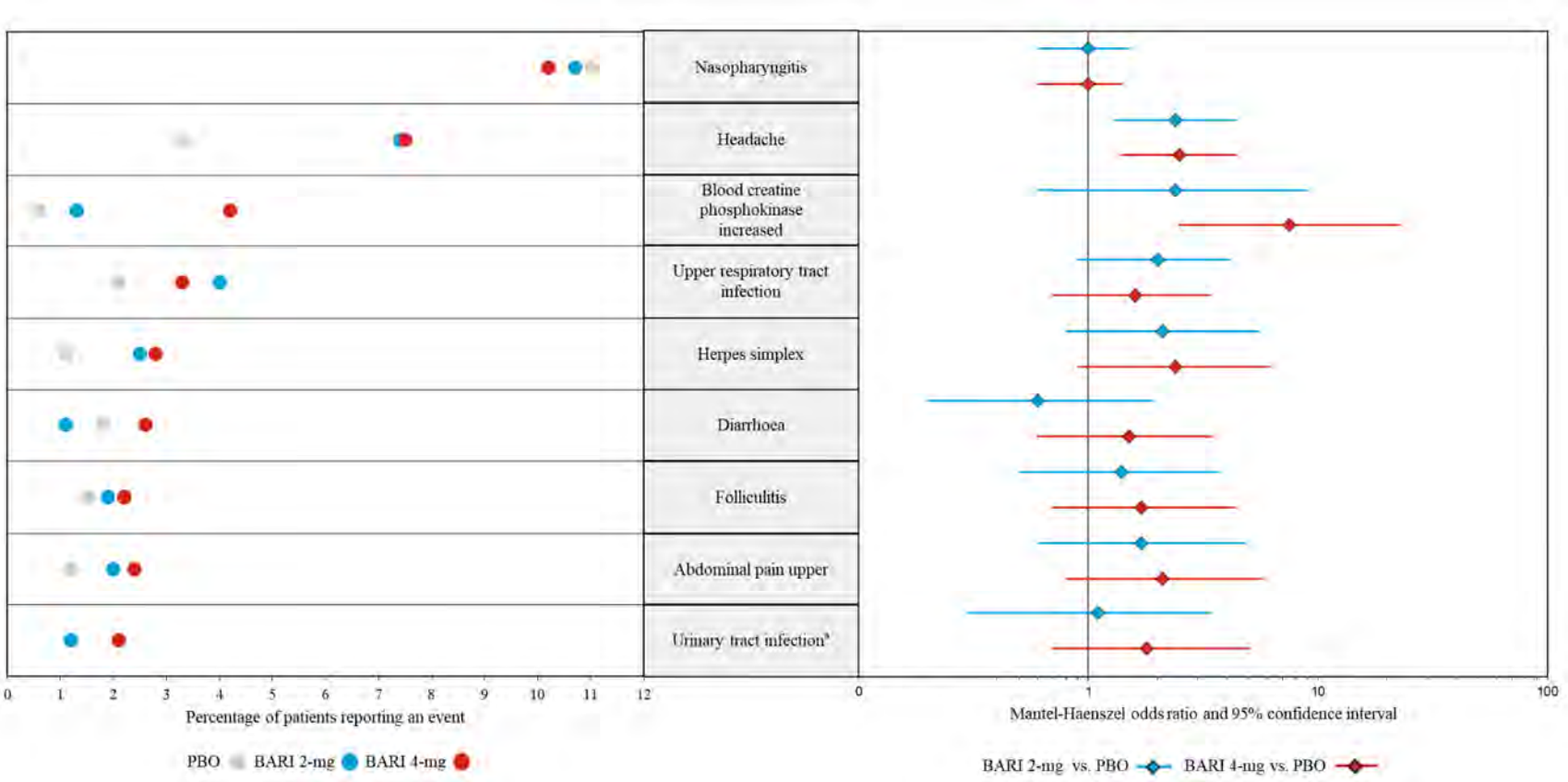
16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-8 に、フォレストプロットを図 2.7.4.2-1 に示す。

- 3%以上高かったのは血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛であった。
- プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で調整済み発現割合が 3%以上高かったのは頭痛であった。
- バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で調整済み発現割合が 3%以上高かった事象はなかった。
- 頭痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-8 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	71 (11.0)	41 (10.7)	43 (10.2)
Headache	頭痛	22 (3.3)	26 (7.4)	28 (7.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.6)	6 (1.3)	16 (4.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (2.1)	17 (4.0)	13 (3.3)
Herpes simplex	単純ヘルペス	7 (1.1)	9 (2.5)	11 (2.8)
Diarrhoea	下痢	12 (1.8)	4 (1.1)	10 (2.6)
Folliculitis	毛包炎	10 (1.5)	8 (1.9)	10 (2.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	8 (1.2)	7 (2.0)	9 (2.4)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (1.2)	5 (1.2)	8 (2.1)

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo.

a For urinary tract infection, the percentage of patients in the PBO and BARI 2-mg groups were both 1.2%.

Notes: The percentage used is the study-size adjusted percentage.

図 2.7.4.2-1　比較的よく見られる有害事象の調整済み発現割合及びオッズ比のフォレストプロット（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

2.7.4.2.1.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-9 に、3 ヵ月ごとの有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-10 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での比較的よく見られる有害事象

- 比較的よく見られる有害事象は、16 week placebo-controlled period で報告された事象と同様であった。
- バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で調整済み発現割合が 3%以上高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

All BARI AD での比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象の発現状況は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-9 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）
（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

Preferred Term	基本語	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	62 (16.9) [31.2]	70 (18.2) [26.8]	263 (16.0) [25.3]
Headache	頭痛	29 (8.3) [14.4]	34 (9.3) [12.4]	102 (6.2) [9.1]
Upper respiratory tract infection	上気道感染	19 (4.6) [7.9]	23 (6.2) [8.0]	85 (5.2) [7.4]
Oral herpes	口腔ヘルペス	11 (2.8) [4.7]	15 (3.9) [5.1]	64 (3.9) [5.5]
Herpes simplex	単純ヘルペス	11 (3.1) [5.1]	21 (5.7) [7.3]	63 (3.8) [5.4]
Influenza	インフルエンザ	7 (2.0) [3.3]	10 (2.7) [3.4]	50 (3.0) [4.3]
Diarrhoea	下痢	6 (1.7) [2.7]	10 (2.6) [3.4]	43 (2.6) [3.7]
Acne	ざ瘡	8 (2.3) [3.7]	11 (2.8) [3.7]	41 (2.5) [3.5]
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.3) [2.3]	19 (5.1) [6.8]	40 (2.4) [3.4]
Folliculitis	毛包炎	8 (1.9) [3.2]	14 (3.4) [4.7]	39 (2.4) [3.3]
Pharyngitis	咽頭炎	10 (2.9) [4.7]	8 (2.2) [2.7]	35 (2.1) [3.0]
Pyrexia	発熱	7 (2.1) [3.4]	9 (2.4) [3.1]	34 (2.1) [2.9]
Bronchitis	気管支炎	5 (1.3) [2.1]	11 (3.2) [3.8]	30 (1.8) [2.6]
Abdominal pain upper	上腹部痛	8 (2.3) [3.7]	10 (2.7) [3.4]	27 (1.6) [2.3]
Cough	咳嗽	6 (1.4) [2.4]	9 (2.7) [3.1]	27 (1.6) [2.3]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	6 (1.4) [2.3]	8 (2.2) [2.7]	26 (1.6) [2.2]
Herpes zoster	帯状疱疹	8 (2.1) [3.5]	4 (1.2) [1.4]	26 (1.6) [2.2]
Urinary tract infection	尿路感染	9 (2.3) [3.8]	8 (2.1) [2.7]	25 (1.5) [2.1]
Hypertension	高血圧	8 (2.3) [3.7]	7 (2.1) [2.4]	24 (1.5) [2.0]
Nausea	悪心	8 (1.9) [3.2]	4 (1.2) [1.4]	22 (1.3) [1.9]
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6) [0.9]	9 (2.6) [3.1]	17 (1.0) [1.4]
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (2.3) [2.8]	14 (0.9) [1.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

表 2.7.4.2-10　有害事象の概要及びいずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象の 3 ヵ月ごとの発現状況（Safety、全体）
（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）

		LY 2mg				LY 4mg			
基本語	Preferred Term	～3months (N=392) n (%)	4～6months (N=362) n (%)	7～9months (N=131) n (%)	10～months (N=117) n (%)	～3months (N=397) n (%)	4～6months (N=380) n (%)	7～9months (N=220) n (%)	10～months (N=194) n (%)
	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SAE	4 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	3 (0.8)	11 (5.0)	4 (2.1)
	Discontinuation from study drug	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	11 (2.8)	3 (0.8)	4 (1.8)	3 (1.5)
	Patients with >=1 TEAE	199 (50.8)	39 (10.8)	4 (3.1)	3 (2.6)	211 (53.1)	42 (11.1)	16 (7.3)	11 (5.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	37 (9.4)	16 (4.4)	5 (3.8)	4 (3.4)	37 (9.3)	18 (4.7)	11 (5.0)	4 (2.1)
頭痛	Headache	24 (6.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	27 (6.8)	5 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	15 (3.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.8)	7 (1.8)	4 (1.8)	1 (0.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	8 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	10 (2.5)	3 (0.8)	6 (2.7)	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	Oral herpes	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.9)	6 (1.5)	6 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.0)
毛包炎	Folliculitis	8 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	4 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)
ざ瘡	Acne	4 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	6 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支炎	Bronchitis	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.8)	5 (2.6)
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
下痢	Diarrhoea	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	10 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.8)	1 (0.5)

		LY 2mg				LY 4mg			
基本語	Preferred Term	～3months (N=392) n (%)	4～6months (N=362) n (%)	7～9months (N=131) n (%)	10～months (N=117) n (%)	～3months (N=397) n (%)	4～6months (N=380) n (%)	7～9months (N=220) n (%)	10～months (N=194) n (%)
咳嗽	Cough	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱	Pyrexia	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	4 (1.0)	3 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.4)	2 (1.0)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.5)	3 (1.5)
尿路感染	Urinary tract infection	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	8 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	4 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	3 (1.5)
帯状疱疹	Herpes zoster	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.5)
悪心	Nausea	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
事象名：MedDRA ver22.0

他の項で詳細を示している比較的よく見られる有害事象

上気道感染、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、上咽頭炎、帯状疱疹、及び毛包炎の詳細は第 2.7.4.2.1.8.1 項、CPK 増加の詳細は第 2.7.4.2.1.8.7.1 項、ALT 増加及び AST 増加の詳細は第 2.7.4.2.1.8.9 項、高血圧の詳細は第 2.7.4.4.1 項に記載している。

2.7.4.2.1.3.3 結論

16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象の結論

頭痛は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも調整済み発現割合が高かった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加はプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で調整済み発現割合が高かったが、その他の比較的よく見られる有害事象について、3 投与群間で大きな差が認められた事象はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での比較的よく見られる有害事象の結論

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で認められた比較的よく見られる有害事象のパターンは、16 week placebo-controlled period で認められたものと同様であった。

2.7.4.2.1.3.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.3.4.1 16 week placebo-controlled period での重症度別の有害事象

16 week placebo-controlled period では、

- 重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.20）。
- 高度の有害事象を発現した被験者は少なく、いずれの事象も各群で 1 例のみで発現した（表 2.7.4.2-11）。
- 重症度が高度であった有害事象の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。

2.7.4.2.1.3.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での重症度別の有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での重症度別の有害事象

- 重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.21）。
- 高度の有害事象を発現した被験者は少なく、2 例以上に発現した事象はアトピー性皮膚炎のみであった（表 2.7.4.2-11）。
- 高度の有害事象の調整済み発現割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった（表 2.7.4.2-11）。

All BARI AD での重症度別の有害事象

- 重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.21）。
- 高度の有害事象を発現した被験者は少なく、調整済み発現割合が最も高かったのはアトピー性皮膚炎であった（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-11 高度の有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）
（Primary integrated safety analysis sets）

Severe TEAE by PT	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	0	2 (0.5)	4 (1.2)	13 (0.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.3)	4 (0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.1)
Headache	頭痛	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (0.1)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; PT = preffered term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.3.4.3 結論

16 week placebo-controlled period では、いずれの高度の有害事象も各群で 1 例のみで発現した。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で、調整済み発現割合が最も高かった高度の有害事象はアトピー性皮膚炎であり、原疾患の悪化である可能性が高かった。

2.7.4.2.1.4 死亡

死亡は All BARI AD で 1 例に報告された。

- 死亡した被験者は JAHN 試験に参加していた 5[redacted]歳[redacted]性であり、先行試験（JAHM 試験）でのバリシチニブ投与開始から 12 ヵ月以上経過後に、胃腸出血により自宅で死亡しているのが発見された。本被験者は、JAHM 試験でのバリシチニブ 1 mg への割付後、JAHN 試験でバリシチニブ 4 mg に再割付されたが、糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73 m^2 未満であったことからバリシチニブ 2 mg の投与を開始した。死亡前までに、本被験者はバリシチニブ 2 mg を 263 日間（約 9 ヵ月）投与されていた。
  ベースラインの臨床検査値は、以下のとおりであった。

- 血小板数正常値
- ヘモグロビン正常値
- 平均赤血球容積 105 fL（基準範囲 79～97 fL）
- ヘマトクリット 0.38 fL（基準範囲 0.40～0.52 fL）
- 赤血球数 3.5 x 10^{12} cells/L（基準範囲 4.10～5.90 x 10^{12} cells/L）

死亡の約 3 ヵ月前の臨床検査値は、以下のとおりであった。

- 血小板数正常値
- ヘモグロビン 7.5 mmol/L（基準範囲 8.07～10.86 mmol/L）
- 平均赤血球容積 113 fL
- ヘマトクリット 0.36 fL
- 赤血球数 3.2 x 10^{12} cells/L

本被験者に胃腸出血の既知のリスク因子はなかった。本被験者は高血圧及び詳細不明の浮腫に対してラミプリル及びトラセミドを併用していた。死因は、病理医により胃腸出血によるものであると報告されている。死亡は、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。JAHM 試験参加時に赤血球数及びヘマトクリットが低値であったこと、かつ、死亡前にヘモグロビン減少が認められたことより、診断はされていなかったものの、本被験者は試験の早期に胃腸出血を発現していた可能性がある。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 16 week placebo-controlled period での重篤な有害事象

16 week placebo-controlled period での PT 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-12 に、SOC 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

16 week placebo-controlled period では、

- 重篤な有害事象の調整済み発現割合はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。
- いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、アトピー性皮膚炎、ヘルペス性状湿疹、及び椎間板突出であった。ヘルペス性状湿疹及び椎間板突出はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群では認められなかった。
- プラセボ群で悪性腫瘍が 2 例発現した。
- その他の重篤な有害事象は、いずれの事象も 3 投与群全体で各 1 例にのみ発現した。
- 重篤な有害事象について、バリシチニブを投与された被験者に特有の発現傾向及び特定の事象は認められなかった。
- 「皮膚および皮下組織障害」（SOC）及び「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象が多かった。

表 2.7.4.2-12 PT 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]
Patients with ≥1 SAE		19 (2.9) [10.1]	7 (1.6) [5.3]	8 (1.8) [5.7]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	5 (0.7) [2.5]	2 (0.5) [1.6]	1 (0.3) [1.0]
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	2 (0.3) [1.0]	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (0.3) [1.1]	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	0	1 (0.3) [1.0]
Asthma	喘息	0	0	1 (0.2) [0.6]
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.2) [0.6]
Cataract	白内障	0	0	1 (0.2) [0.6]
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (0.2) [0.5]
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.2) [0.6]
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	1 (0.3) [1.0]
Abdominal pain	腹痛	1 (0.2) [0.6]	0	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.1) [0.5]	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.2) [0.5]	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.2) [0.5]	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.1) [0.5]	0	0
Depression	うつ病	0	1 (0.3) [1.0]	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.1) [0.5]	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (0.2) [0.5]	0
Eye infection toxoplasmal	トキソプラズマ性眼感染	1 (0.2) [0.6]	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.1) [0.5]	0	0
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.3) [1.0]	0
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (0.1) [0.5]	0	0
Postoperative abscess	術後膿瘍	1 (0.2) [0.6]	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.1) [0.5]	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.1) [0.5]	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.2) [0.6]	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (0.2) [0.5]	0
Suicide attempt	自殺企図	1 (0.1) [0.5]	0	0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

表 2.7.4.2-13 SOC 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period）

System Organ Class	器官別大分類	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n adj (%)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with ≥1 SAE		19 (2.9)	7 (1.6)	8 (1.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3)	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including 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）	2 (0.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.1)	2 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害	1 (0.1)	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

2.7.4.2.1.5.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での重篤な有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 又は All BARI AD のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-14 に、SOC 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-15 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での重篤な有害事象

- いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、アトピー性皮膚炎、ヘルペス性状湿疹、肺塞栓症、及び血栓性静脈炎であったが、これらの事象の調整済み IR は低かった。
- 重篤な有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 2 mg 群の調整済み IR（2.7）は 16 week placebo-controlled period のバリシチニブ 2 mg 群の調整済み IR（5.3）より低かった。これは、通常起こりにくいことと考えられるが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 2 mg 群では新たな有害事象が認められなかったことに起因している。
- 「皮膚および皮下組織障害」（SOC）及び「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象が多かった。

All BARI AD での重篤な有害事象

- Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以

上に認められた重篤な有害事象は、細菌重複感染、蜂巣炎、肺炎、白内障、及び喘息であったが、これらの事象の IR は低く（0.2）、その他の重篤な有害事象は 1 例にのみ発現した。

蜂巣炎及びヘルペス性状湿疹の詳細については第 2.7.4.2.1.8.1 項に示した。

表 2.7.4.2-14 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 又は All BARI AD のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた PT 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

Preferred Term	基本語	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 SAE		7 (1.6) [2.7]	25 (6.8) [8.5]	79 (4.8) [6.7]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2 (0.5) [0.8]	6 (1.8) [2.0]	19 (1.2) [1.6]
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0	3 (0.9) [1.0]	10 (0.6) [1.5]
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	2 (0.5) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	2 (0.6) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Superinfection bacterial	細菌重複感染	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.1) [0.2]
Pneumonia	肺炎	0	0	2 (0.1) [0.2]
Cataract	白内障	0	1 (0.2) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Asthma	喘息	0	1 (0.2) [0.3]	2 (0.1) [0.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

表 2.7.4.2-15 SOC 別の重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

System Organ Class	器官別大分類	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 SAE		7 (1.6) [2.7]	25 (6.8) [8.5]	79 (4.8) [6.7]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (0.4) [0.7]	7 (2.1) [2.4]	29 (1.8) [2.4]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (0.7) [1.1]	6 (1.8) [2.0]	24 (1.5) [2.0]
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2) [0.3]	2 (0.6) [0.7]	8 (0.5) [0.7]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (0.2) [0.3]	6 (0.4) [0.5]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (0.9) [1.3]	5 (0.3) [0.4]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.5) [0.7]	4 (0.2) [0.3]
Eye disorders	眼障害	0	2 (0.5) [0.7]	3 (0.2) [0.3]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Neoplasms benign malignant and unspecified (including 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	2 (0.1) [0.2]
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.6) [0.9]	0	2 (0.1) [0.2]
Vascular disorders	血管障害	0	2 (0.6) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

Primary integrated safety analysis sets での治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-16 に示す。

2.7.4.2.1.5.2.1 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

16 week placebo-controlled period では、1 例以上の投与中止に至った重篤な有害事象の調整済み発現割合は 3 投与群間で大きな差はなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象について、特定の発現傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での投与中止に至った重篤な有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での投与中止に至った重篤な有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った重篤な有害事象は、アトピー性皮膚炎のみであった（表 2.7.4.2-16）。認められた投与中止に至った重篤な有害事象の大半は、「感染症および寄生虫症」（SOC）及び「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する事象であった。

All BARI AD での投与中止に至った重篤な有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に認められた投与中止に至った重篤な有害事象は、喘息であった。投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は低く、投与中止に至った重篤な有害事象について、特定の発現傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-16 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets ）

		16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
Preferred Term	基本語	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 SAE		4 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.8) [1.3]	8 (2.1) [2.7]	27 (1.6) [2.3]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.3) [0.5]	4 (1.0) [1.4]	9 (0.5) [0.8]
Asthma	喘息	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Postoperative abscess	術後膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]
Breast cancer	乳癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.3)	0	1 (0.3) [0.5]	0	1 (0.1) [0.1]
Dermatitis exfoliative generalized	全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Syphilis	梅毒	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Angioedema	血管浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Drug eruption	薬疹	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Peritonsillitis	扁桃周囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Psoas abscess	腰筋膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Multiple injuries	多発性外傷	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]
Anaplastic large cell lymphoma T- and null-cell types	未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = study-size adjusted incidence rate; adj % = study-size adjusted percentage; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event.

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.6.1.1 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中止に至った有害事象

16 week placebo-controlled period の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

16 week placebo-controlled period では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- バリシチニブ 4 mg 群で 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、中毒性皮疹及び白血球数減少であった。このうち、中毒性皮疹 2 例はいずれも日本人であった。この中毒性皮疹 2 例の詳細を以下に示す。バリシチニブ 2 mg 群で 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なかった。

- 被験者はバリシチニブ 4 mg 群の 2[redacted]歳[redacted]性で、発熱に伴う中等度で非重篤の中毒性皮疹（全身）を 2 件発現した。最初の 1 件は治験薬の投与開始 1.5 ヵ月後、2 件目は 1 件目の 1 ヵ月後に発現した。2 件目の発現後、治験薬の投与を中止した。2 件目の事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係ありと判断された。事象は未消失であった。
- 被験者はバリシチニブ 4 mg 群の 4[redacted]歳[redacted]性で、治験薬の投与開始 20 日後に中等度で非重篤の中毒性皮疹（頸部及び胸部領域）が発現し、治験薬の投与を中止した。治験担当医師により、治験薬との因果関係ありと判断された。事象は消失した。

表 2.7.4.2-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with ≥1 AE		12 (1.8)	7 (1.8)	14 (2.9)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	2 (0.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (0.4)
Lymphocyte count abnormal	リンパ球数異常	0	0	1 (0.2)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
Eczema	湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.2)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3)
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.1)	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.3)	0
Asthma	喘息	0	0	1 (0.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.2)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (0.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (0.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.3)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.1)	0	0
Postoperative abscess	術後膿瘍	1 (0.2)	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)	0
Headache	頭痛	0	0	1 (0.2)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.3)	0	0
Haematuria	血尿	0	0	1 (0.3)
Lymphopenia	リンパ球減少症	3 (0.4)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.2)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3)	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.1)	0	0
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (0.1)	0	0
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.6.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での治験薬の投与中止に至った有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD のいずれかの投与群で 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の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-18 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での治験薬の投与中止に至った有害事象

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った個々の有害事象の調整済み IR は 2.0 以下であった。
- バリシチニブ 4 mg 群で 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、アトピー性皮膚炎、中毒性皮疹、及び白血球数減少であった。
  - アトピー性皮膚炎の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。アトピー性皮膚炎は、原疾患の悪化又は再燃であった。
  - 中毒性皮疹及び白血球数減少は、16 week placebo-controlled period と比較して発現例数は増加しなかった。
- その他のすべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの事象もバリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれかで各 1 例にのみ発現した。投与中止に至った有害事象について、特定の発現傾向は認められなかった。

All BARI AD での治験薬の投与中止に至った有害事象

- Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、AST 増加、頭痛及び喘息であった。
- 概して個々の事象の IR は低く、0.9 以下であった。

表 2.7.4.2-18 いずれかの投与群で 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の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

Preferred Term	基本語	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 AE		9 (2.4) [3.8]	21 (5.0) [7.0]	62 (3.8) [5.2]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [1.7]	11 (0.7) [0.9]
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	2 (0.3) [0.6]	2 (0.1) [0.2]
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (0.4) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.1) [0.2]
Headache	頭痛	0	1 (0.2) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Asthma	喘息	0	1 (0.2) [0.3]	2 (0.1) [0.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

2.7.4.2.1.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.6.2.1 Primary integrated safety analysis sets の治験薬の投与中断の概要

Primary integrated safety analysis sets での治験薬の投与中断の概要を表 2.7.4.2-19 に示す。

16 week placebo-controlled period での投与中断の概要

- 治験薬の投与中断に至った被験者の割合は、総じて低かった（いずれの投与群でも 5.0%以下）。
- 投与中断に至った被験者の割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- いずれの投与群でも、治験薬の投与中断に至った被験者のほとんどが 1 回のみの中断であった。いずれの投与群でも 71%超、バリシチニブ 4 mg 群では 90%の被験者が投与中断後に治験薬の投与を再開した。
- 治験薬の投与中断の主な理由は、いずれの投与群でも有害事象であり、有害事象による投与中断に至った被験者の割合はプラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での投与中断の概要

- 治験薬の投与中断に至った被験者の割合は、いずれのバリシチニブ群でも低かった。
- 治験薬の投与中断に至った被験者の割合はバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

- 治験薬の投与中断の主な理由は、いずれの投与群でも有害事象であり、有害事象による投与中断に至った被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かった。
- いずれの投与群でも、77%超の被験者が投与中断後に治験薬の投与を再開した。治験薬投与を再開した被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間で大きな差はなかった。
- 臨床検査値の異常値による治験薬の投与中断が、バリシチニブ 2 mg 群 2 例（8.3%）、バリシチニブ 4 mg 群 7 例（17.5%）に認められた。治験薬の投与中断に至った異常値が認められた臨床検査項目は、肝酵素異常が 10 件、CPK 増加が 4 件、リンパ球数減少が 1 件、及び感染症が 1 件であった。

All BARI AD での投与中断の概要

- 治験薬の投与中断に至った被験者の割合は低く、治験薬の投与中断の主な理由は有害事象であった。
- 臨床検査値の異常値による治験薬の投与中断が 13 例（9.5%）に認められた。

表 2.7.4.2-19 治験薬の投与中断の概要（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

Attribute	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=650)	BARI 2-mg (N=392)	BARI 4-mg (N=397)	BARI 2-mg (N=392)	BARI 4-mg (N=397)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Number of patients with ≥1 dose interruptions, n (%)	25 (3.8)	14 (3.6)	20 (5.0)	24 (6.1)	40 (10.1)	137 (8.3)
Total number of dose interruptions	27	14	20	27	44	166
With resumption of study drug, n	23	10	18	21	34	138
Without resumption of study drug, n	4	4	2	6	10	28
Reasons for dose interruption						
Adverse event, n (%)	15 (60.0)	12 (85.7)	16 (80.0)	21 (87.5)	29 (72.5)	114 (83.2)
Abnormal laboratory result, n (%)	4 (16.0)	2 (14.3)	3 (15.0)	2 (8.3)	7 (17.5)	13 (9.5)
Protocol deviation, n (%)	3 (12.0)	0	0	1 (4.2)	1 (2.5)	4 (2.9)
Suspected pregnancy, n (%)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
Investigator decision, n (%)	3 (12.0)	0	0	0	3 (7.5)	6 (4.4)
Missing, n (%)	0	0	1 (5.0)	0	1 (2.5)	2 (1.5)
Mean duration of dose interruptions, days (SD) [N-obs]	11.3 (7.80) [23]	15.4 (16.98) [10]	10.1 (6.40) [18]	19.7 (20.83) [18]	14.0 (14.77) [31]	14.4 (16.31) [111]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation.

2.7.4.2.1.6.2.2 16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中断に至った有害事象

16 week placebo-controlled period での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-20 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象について、

- 「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する事象が最も多かった。
- 全体で最も多く発現した事象は単純ヘルペスであった（プラセボ群 1 例、バリシチニブ 2 mg 群 3 例、バリシチニブ 4 mg 群 2 例）。
- 帯状疱疹による治験薬の投与中断がプラセボ群 1 例、バリシチニブ 2 mg 群 3 例に発現した。
- 腹痛による治験薬の投与中断がプラセボ群 2 例、バリシチニブ 2 mg 群 1 例に発現し、バリシチニブ 4 mg 群では発現しなかった。
- 肺塞栓症による投与中断がバリシチニブ 4 mg 群 1 例に発現した。最終的に投与中止に至ったため、投与中止に至った有害事象にも含まれた（第 2.7.4.2.1.6.1.1 項）。
- その他の治験薬の投与中断に至った有害事象は 3 投与群全体でそれぞれ 1 例にのみ発現しており、特定の発現傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-20 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with ≥1 AE		13 (2.1)	11 (2.8)	16 (4.1)
Events leading to interruption, n		15	12	16
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.1)	3 (0.8)	2 (0.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.1)	3 (0.8)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (0.3)	1 (0.3)	0
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	1 (0.1)	0	1 (0.3)
Erysipelas	丹毒	0	0	1 (0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (0.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (0.2)	1 (0.3)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	1 (0.3)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	0
Syphilis	梅毒	0	1 (0.3)	0
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.3)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.1)	0	0
Cataract	白内障	0	0	1 (0.2)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.2)	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	0	1 (0.3)
Animal bite	動物咬傷	0	1 (0.2)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.1)	0	0
Proteus test positive	プロテウス検査陽性	1 (0.2)	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (0.2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.1)	0	0
Haematuria	血尿	0	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.2)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (0.3)
Gastritis	胃炎	0	1 (0.3)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.2)	0	0
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (0.1)	0	0
Anxiety	不安	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.6.2.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での治験薬の投与中断に至った有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.2-21 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での治験薬の投与中断に至った有害事象

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の調整済み IR はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象を発現した被験者の大部分で認められた事象は単純ヘルペス及び帯状疱疹であり、これらの事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。
- 治験薬の投与中断に至った有害事象のほとんどが 1 例のみに発現していたが、バリシチニブ 4 mg 群では、治験薬の投与中断に至ったヘルペス性状湿疹、頭痛、ウイルス性上気道感染、及び肺塞栓症がそれぞれ 2 例発現した。
- バリシチニブ 2 mg 群の 1 例は妊娠の疑いにより治験薬の投与を中断した。AD を対象とした臨床試験期間中の妊娠の詳細については、第 2.7.4.5.5 項を参照のこと。妊娠が確認されたため、当該被験者に対する治験薬の投与を中止した。

All BARI AD での治験薬の投与中断に至った有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に発現した投与中断に至った有害事象は、以下の 10 事象であった。

- インフルエンザ
- 上咽頭炎
- 上気道感染
- 丹毒
- 副鼻腔炎
- 胃腸炎
- 口腔ヘルペス
- アトピー性皮膚炎
- 喘息
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

これらの事象の IR は低く、0.3 以下であった。

表 2.7.4.2-21 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD、All BARI AD）

Preferred Term	基本語	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 AE		20 (5.5) [9.1]	29 (8.0) [10.2]	109 (6.6) [9.5]
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (1.4) [2.2]	2 (0.6) [0.7]	13 (0.8) [1.1]
Herpes simplex	単純ヘルペス	4 (1.1) [1.7]	3 (0.6) [1.0]	11 (0.7) [0.9]
Eczema herpeticum	ヘルペス性湿疹	0	2 (0.6) [0.7]	8 (0.5) [0.7]
Headache	頭痛	0	2 (0.5) [0.7]	4 (0.2) [0.3]
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	2 (0.6) [0.7]	3 (0.2) [0.3]
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	2 (0.5) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Influenza	インフルエンザ	0	1 (0.3) [0.3]	4 (0.2) [0.3]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	4 (0.2) [0.3]
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.3) [0.3]	0	4 (0.2) [0.3]
Erysipelas	丹毒	0	1 (0.3) [0.3]	3 (0.2) [0.3]
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.3) [0.5]	0	3 (0.2) [0.3]
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	2 (0.1) [0.2]
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.3) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Asthma	喘息	0	0	3 (0.2) [0.3]
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; adj IR = study size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

2.7.4.2.1.6.3 症候群別有害事象の解析

SOC 及び PT 別の解析に加え、類似する PT と特定の臨床症状に関連する事象をまとめて集計し、症候群別の解析を行った。第 III 相試験では、有害事象の症候群グループ化の定義を最終のデータベースロック前に行った。有害事象の症候群グループ化には、MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries：SMQ）、医学的な判断に基づく PT の症候群グループ化、又は RA 患者を対象とした臨床試験に基づき安全性プロファイルを確立した際に使用した有害事象グループの定義を用いた。

以下に示す有害事象のグループに対して解析を実施した。

- 結膜障害（SMQ）
- ざ瘡［高位語（high-level term ：HLT）］
- 上気道感染（HLT）
- 抗生物質による治療を要した皮膚感染症（第 2.7.4.2.1.8.1.7 項）
- 単純ヘルペス（第 2.7.4.2.1.8.1.5 項）

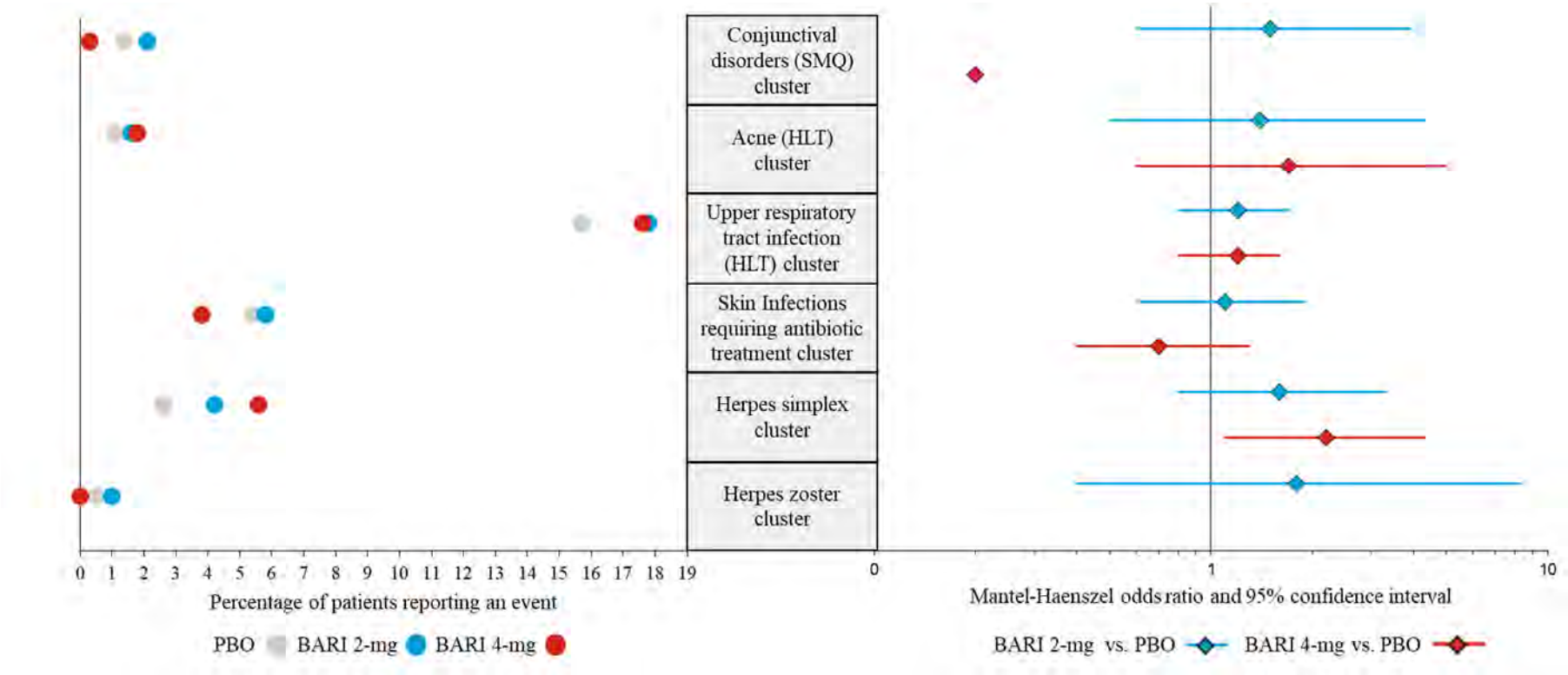
- 帯状疱疹（第 2.7.4.2.1.8.1.4 項）

本項では、結膜障害、ざ瘡、及び上気道感染の結果を示す。

2.7.4.2.1.6.3.1 16 week placebo-controlled period での症候群別の有害事象

16 week placebo-controlled period での症候群別の有害事象のフォレストプロットを図 2.7.4.2-2 に示す。

- 結膜障害（SMQ）に該当する有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群 1.4%、バリシチニブ 2 mg 群 2.1%、バリシチニブ 4 mg 群 0.3%であり、3 投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.45）。
- ざ瘡（HLT）に該当する有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群 1.1%、バリシチニブ 2 mg 群 1.6%、バリシチニブ 4 mg 群 1.8%であり、投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.45）。
- 上気道感染（HLT）に該当する有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群 15.7%、バリシチニブ 2 mg 群 17.8%、バリシチニブ 4 mg 群 17.6%であり、投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.45）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; HLT = high-level term; PBO = placebo; SMQ = standardized MedDRA query; TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Notes: 95% confidence interval calculated if ≥4 events in numerator and ≥1 in denominator. There were no events of herpes zoster in the BARI 4-mg group.

図 2.7.4.2-2　症候群別の有害事象のフォレストプロット（16 week placebo-controlled period）

2.7.4.2.1.6.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での症候群別の有害事象

- 結膜障害（SMQ）に該当する有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 4 mg 群（2.4）と比較して、バリシチニブ 2 mg 群（5.5）で数値的に高かった（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.46）。All BARI AD での IR は 4.8 であった。
- ざ瘡（HLT）に該当する有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群 4.0、バリシチニブ 4 mg 群 4.0 であり、投与群間で同じであった（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.46）。All BARI AD での IR は 3.9 であった。
- 上気道感染（HLT）に該当する有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（54.4）とバリシチニブ 4 mg 群（45.8）の間に数値的な差が認められた（第 5.3.5.3.2 項、Table SCS APP 2.7.4.7.46）。All BARI AD での IR は 42.8 であった。

2.7.4.2.1.7 有害事象の結論

死亡（胃腸出血）は、バリシチニブ 2 mg の投与を受けていた被験者 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

16 week placebo-controlled period での重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象について、3 投与群間で調整済み発現割合に大きな差はなく、特定の発現傾向は認められなかった。

16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象の調整済み発現割合は 3 投与群間で大きな差はなかった。ほとんどの重症度が軽度又は中等度であり、RA 患者を対象とした臨床試験で確立された安全性プロファイルと同様であった。例外として、頭痛は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも調整済み発現割合が高かった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での比較的よく見られる有害事象は、16 week placebo-controlled period で報告された事象と同様であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群の間に差が認められた。

2.7.4.2.1.8 事前に規定した注目すべき有害事象

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況は表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法は表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.2.1.8.1 潜在的な日和見感染を含む感染症

2.7.4.2.1.8.1.1 感染症（全体）

2.7.4.2.1.8.1.1.1 16 week placebo-controlled period での感染症（全体）

16 week placebo-controlled period での感染症の概要を表 2.7.4.2-22 に示す。

プラセボ群との比較の結果は以下のとおりであった。

- 感染症の調整済み発現割合及び調整済み IR は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- 重篤な感染症の調整済み発現割合及び調整済み IR は、3 投与群間で大きな差はなかった。

- 治験薬の投与中止に至った感染症の調整済み発現割合及び調整済み IR は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- 治験薬の投与中断に至った感染症の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかったが、調整済み IR はプラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で調整済み発現割合及び調整済み IR に大きな差がなかったのは、

- 重篤な感染症
- 治験薬の投与中止に至った感染症
- 治験薬の投与中断に至った感染症

であった。

最も調整済み発現割合が高かった有害事象は上気道感染（HLT）であり、プラセボ群（15.7%）、バリシチニブ 2 mg（17.8%）、及びバリシチニブ 4 mg 群（17.6%）で大きな差はなかった。

日和見感染として、プラセボ群の 1 例で眼トキソプラズマ症が認められたが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では認められなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.2 項）。

帯状疱疹（症候群別）はプラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群で認められた。調整済み発現割合に用量依存性は認められなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.4 項）。

単純ヘルペス（症候群別）の調整済み発現割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった（第 2.7.4.2.1.8.1.5 項）。

抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.7 項）。

16 week placebo-controlled period で結核及び肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.3 項及び第 2.7.4.2.1.8.1.6 項）。

表 2.7.4.2-22 感染症の概要（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) n (adj %) [adj IR]	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]
Patients with ≥1 TE infection	187 (28.6) [115.4]	135 (34.3) [143.7]	135 (34.0) [138.3]
Mild	127 (19.3)	86 (21.7)	88 (22.5)
Moderate	58 (9.0)	46 (11.9)	45 (10.9)
Severe	2 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.6)
SAE for infection by ICH	4 (0.7) [2.2]	2 (0.4) [1.1]	1 (0.3) [1.0]
Infections leading to permanent discontinuation from study drug	2 (0.3) [1.1]	2 (0.5) [1.5]	1 (0.3) [1.0]
Infections leading to temporary interruption from study drug	4 (0.6) [2.0]	8 (2.0) [6.8]	8 (2.1) [7.0]
TE Opportunistic infection	1 (0.2) [0.6]	0	0
TE Herpes zoster	3 (0.5) [1.6]	4 (1.0) [3.2]	0
TE Herpes simplex[a]	17 (2.6) [9.0]	16 (4.2) [14.3]	22 (5.6) [18.6]
TE Tuberculosis	0	0	0
TE Viral hepatitis	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	33 (5.4) [18.7]	20 (5.8) [19.9]	13 (3.8) [12.4]

Abbreviations: adj IR = study-size adjusted incidence rate; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; ICH = International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TE = treatment-emergent.

a Herpes simplex is defined based on MedDRA preferred term as listed in Appendix 8 (both narrow and broad terms in the POI herpes simplex section).

2.7.4.2.1.8.1.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での感染症（全体）

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での感染症の概要を表 2.7.4.2-23 に示す。

- 感染症の調整済み IR は、バリシチニブ 4 mg 群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かった。
- 重篤な感染症の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間で大きな差はなかった。
- 治験薬の投与中止に至った感染症及び投与中断に至った感染症の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間で大きな差はなかった。
- バリシチニブ 4 mg 群と比較してバリシチニブ 2 mg で調整済み IR が高かったのは、上気道感染（HLT）（第 2.7.4.2.1.6.3.2 項）、及び抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）（第 2.7.4.2.1.8.1.7.2 項）であった。
- 単純ヘルペス（症候群別）の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった（第 2.7.4.2.1.8.1.5.2 項）。

2.7.4.2.1.8.1.1.3 All BARI AD での感染症（全体）

- 感染症の IR は、All BARI AD で 99.9 であり、16 week placebo-controlled period のバリシチニブ 2 mg 群（143.7）及びバリシチニブ 4 mg 群（138.3）と比較して低かった（表 2.7.4.2-23）。

- 重篤な感染症の IR は、All BARI AD で 2.4 であり、16 week placebo-controlled period のバリシチニブ 2 mg 群（1.1）及びバリシチニブ 4 mg 群（1.0）と大きな差はなかった（表 2.7.4.2-23）。16 week placebo-controlled period での発現例数が少なかったため、直接比較は困難であった。
- 日和見感染、結核及び肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった（表 2.7.4.2-23）。

表 2.7.4.2-23 感染症の概要（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 TE infection	173 (45.6) [118.0]	189 (49.9) [103.4]	757 (46.0) [99.9]
Mild	102 (26.5)	115 (30.5)	461 (28.0)
Moderate	67 (18.1)	66 (17.1)	266 (16.2)
Severe	4 (1.0)	8 (2.4)	30 (1.8)
Serious infection by ICH	2 (0.4) [0.7]	7 (2.1) [2.4]	29 (1.8) [2.4]
Infections leading to permanent discontinuation from study drug	2 (0.5) [0.8]	3 (0.9) [1.0]	10 (0.6) [0.8]
Infections leading to temporary interruption from study drug	13 (3.5) [5.8]	15 (4.2) [5.2]	64 (3.9) [5.5]
TE Opportunistic infection	0	0	0
TE Herpes zoster	8 (2.1) [3.5]	4 (1.2) [1.4]	27 (1.6) [2.3]
TE Herpes simplex[a]	22 (5.9) [10.0]	38 (10.3) [13.7]	135 (8.2) [12.1]
TE Tuberculosis	0	0	0
TE Viral hepatitis	0	0	0
Patients with >=1 skin infection requiring antibiotic treatment	20 (5.8) [9.4]	13 (3.8) [4.7]	41 (2.6) [3.6]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = study-size adjusted incidence rate; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; ICH = International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; TE = treatment-emergent.
a Herpes simplex is defined based on MedDRA preferred term as listed in Appendix 8 (both narrow and broad terms in the POI herpes simplex section).

2.7.4.2.1.8.1.2 日和見感染

16 week placebo-controlled period で、日和見感染が疑われる事象（眼トキソプラズマ症）がプラセボ群で 1 例発現し、社内の判定委員会で日和見感染と判定された。その他、社内の判定委員会で日和見感染と判定された事象はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD では日和見感染は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.1.3 結核

16 week placebo-controlled period、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD のいずれでも、結核は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.1.4 帯状疱疹（症候群別）

2.7.4.2.1.8.1.4.1 16 week placebo-controlled period での帯状疱疹（症候群別）

16 week placebo-controlled period での帯状疱疹（症候群別）の概要を表 2.7.4.2-24 に示す。

- 重篤な帯状疱疹（症候群別）は発現しなかった。
- 帯状疱疹（症候群別）の調整済み発現割合は、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群とで大きな差はなかった。
- バリシチニブ 4 mg 群では帯状疱疹（症候群別）が発現しなかった。
- すべての帯状疱疹（症候群別）は、重症度が軽度又は中等度であった。
- 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹（症候群別）は発現しなかった。
- 治験薬の投与中断に至った帯状疱疹（症候群別）の調整済み発現割合は、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群とで大きな差はなかった。
- 帯状疱疹（症候群別）の内訳（PT）は、すべて帯状疱疹（PT）であった。

表 2.7.4.2-24 帯状疱疹（症候群別）の概要（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period）

		16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with ≥1 TEAE of Herpes zoster		3 (0.5)	4 (1.0)	0
SAE		0	0	0
AE severity				
Mild		1 (0.1)	2 (0.5)	0
Moderate		2 (0.3)	2 (0.5)	0
Severe		0	0	0
Prior herpes zoster		42 (6.4)	22 (5.6)	23 (5.6)
Prior herpes zoster vaccination		22 (3.3)	7 (2.1)	5 (1.5)
Permanent DC from study drug due to AE		0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE		1 (0.1)	3 (0.8)	0
Treated with antiviral medication		1 (0.1)	3 (0.8)	0
Recovered or resolved		2 (0.3)	3 (0.7)	0
Preferred terms	基本語			
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (0.5)	4 (1.0)	0

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.1.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での帯状疱疹（症候群別）

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での帯状疱疹（症候群別）の概要を表 2.7.4.2-25 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での帯状疱疹（症候群別）

- 重篤な帯状疱疹（症候群別）は発現しなかった。
- 帯状疱疹（症候群別）の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。
- すべての帯状疱疹（症候群別）は、重症度が軽度又は中等度であった。
- 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹（症候群別）はなかった。
- 治験薬の投与中断に至った帯状疱疹（症候群別）の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。
- 帯状疱疹（症候群別）の内訳（PT）は、すべて帯状疱疹（PT）であった。

All BARI AD での帯状疱疹（症候群別）

- 帯状疱疹（症候群別）に該当するヘルペス眼感染（PT）が 1 例認められた。事象発現後のフォローアップで、治験担当医師は、単純ヘルペス感染によるヘルペス性角膜炎と診断した。診断のための臨床検査は実施されなかった。
- 帯状疱疹（症候群別）の IR は 2.3 であり、16 week placebo-controlled period のプラセボ群（1.6）、バリシチニブ 2 mg 群（3.2）、及びバリシチニブ 4 mg 群（0）の調整済み IR と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-25 帯状疱疹（症候群別）の概要（Safety、全体）
（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes zoster		8 (2.1) [3.5]	4 (1.2) [1.4]	27 (1.6) [2.3]
SAE		0	0	0
AE severity				
Mild		2 (0.5) [0.8]	2 (0.6) [0.7]	12 (0.7) [1.0]
Moderate		6 (1.7) [2.7]	2 (0.6) [0.7]	15 (0.9) [1.3]
Severe		0	0	0
Prior herpes zoster		23 (5.6) [NA]	23 (5.9) [NA]	93 (5.7) [NA]
Prior herpes zoster vaccination		7 (2.1) [NA]	5 (1.5) [NA]	47 (2.9) [NA]
Permanent DC from study drug due to AE		0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE		5 (1.4) [2.2]	2 (0.6) [0.7]	13 (0.8) [1.1]
Treated with antiviral medication		7 (2.0) [3.2]	4 (1.2) [1.4]	22 (1.3) [1.9]
Recovered or resolved		7 (1.8) [3.0]	4 (1.2) [1.4]	24 (1.5) [2.0]
Preferred terms	基本語			
Herpes zoster	帯状疱疹	8 (2.1) [3.5]	4 (1.2) [1.4]	26 (1.6) [2.3]
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	0	0	1 (0.1)[a] [0.1]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = study-size adjusted incidence rate; adj % = study-size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Herpes ophthalmic was later determined to be a herpes simplex infection per the investigator.

2.7.4.2.1.8.1.5 単純ヘルペス（症候群別）

2.7.4.2.1.8.1.5.1 16 week placebo-controlled period での単純ヘルペス（症候群別）

16 week placebo-controlled period での単純ヘルペス（症候群別）の概要を表 2.7.4.2-26 に示す。

- 重篤な単純ヘルペス（症候群別）はプラセボ群 2 例で発現したが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では発現しなかった。
- 単純ヘルペス（症候群別）の調整済み発現割合は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- すべての単純ヘルペス（症候群別）は、重症度が軽度又は中等度であった。
- 治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は発現しなかった。
- 治験薬の投与中断に至った単純ヘルペス（症候群別）及び抗ウイルス治療を受けた被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-26 単純ヘルペス（症候群別）の概要（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period）

		16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex		17 (2.6)	16 (4.2)	22 (5.6)
SAE		2 (0.3)	0	0
AE severity				
Mild		9 (1.4)	9 (2.3)	12 (3.1)
Moderate		8 (1.3)	7 (1.8)	10 (2.5)
Severe		0	0	0
Permanent DC from study drug due to AE		0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE		2 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.6)
Treated with antiviral medication		9 (1.4)	9 (2.2)	11 (2.9)
Recovered or resolved		15 (2.3)	15 (3.9)	20 (5.2)
Preferred terms	基本語			
Herpes simplex	単純ヘルペス	7 (1.1)	9 (2.5)	11 (2.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	6 (0.9)	6 (1.3)	7 (1.6)
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0	1 (0.3)	3 (0.9)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	4 (0.6)	0	2 (0.6)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	0	2 (0.6)

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.1.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での単純ヘルペス（症候群別）

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での単純ヘルペス（症候群別）の概要を表 2.7.4.2-27 に示す。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での単純ヘルペス（症候群別）

- 単純ヘルペス（症候群別）は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で調整済み IR が高かった。
- 高度の単純ヘルペス（症候群別）がバリシチニブ 4 mg 群で 3 例発現した。
- 重篤な単純ヘルペス（症候群別）がバリシチニブ 4 mg 群で 3 例発現した。
- 治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）がバリシチニブ 4 mg 群 1 例で発現した。
- 治験薬の投与中断に至った単純ヘルペス（症候群別）の調整済み発現割合は投与群間で大きな差はなかった。

All BARI AD での単純ヘルペス（症候群別）

各項目の IR は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-27 単純ヘルペス（症候群別）の概要（Safety、全体）
（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [adj IR]	BARI 4-mg (N=397) n (adj %) [adj IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex		22 (5.9) [10.0]	38 (10.3) [13.7]	135 (8.2) [12.1]
SAE		0	3 (0.9) [1.0]	10 (0.6) [0.8]
AE severity				
Mild		14 (3.8) [6.3]	21 (5.7) [7.4]	82 (5.0) [7.1]
Moderate		8 (2.1) [3.5]	14 (3.7) [4.8]	42 (2.6) [3.6]
Severe		0	3 (0.9) [1.0]	11 (0.7) [0.9]
Permanent DC from study drug due to AE		0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.1) [0.2]
Temporary interruption from study drug due to AE		4 (1.1) [1.7]	5 (1.2) [1.7]	22 (1.3) [1.9]
Treated with antiviral medication		13 (3.4) [5.6]	22 (6.1) [7.8]	81 (4.9) [7.0]
Recovered or resolved		21 (5.6) [9.5]	34 (9.3) [12.3]	125 (7.6) [11.1]
Preferred terms	基本語			
Oral herpes	口腔ヘルペス	11 (2.8) [4.7]	15 (3.9) [5.1]	64 (3.9) [5.5]
Herpes simplex	単純ヘルペス	11 (3.1) [5.1]	21 (5.7) [7.3]	63 (3.8) [5.4]
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0	6 (1.8) [2.1]	20 (1.2) [1.7]
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	1 (0.3) [0.5]	3 (0.9) [1.0]	6 (0.4) [0.5]
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	3 (0.9) [1.0]	4 (0.2) [0.3]
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = study-size adjusted incidence rate; adj % = study-size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.1.6 ウイルスの再活性化

AD を対象とした第 III 相臨床試験では、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）の活動性又は慢性感染を認める患者を試験から除外した。

Visit 1 で B 型肝炎コア抗体（hepatitis B core antibody：HBcAb）陽性及び HBV DNA 陰性の患者は、Week 16 又は早期中止時に HBV DNA を測定する必要があった。なお、日本では、HBcAb 陽性又は B 型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibody：HBsAb）陽性で、かつ HBV DNA 陰性の患者は、Week 16 又は追跡調査まで、あるいは中止時来院まで毎月 1 回、HBV DNA のモニタリングを実施する必要があった。

16 week placebo-controlled period及びExt BARI 2-mg and 4-mg ADのいずれでも、バリシチニブ2及び4 mg群で肝炎ウイルスの再活性化は発現しなかった。

16 week placebo-controlled periodでのウイルスの再活性化

バリシチニブ投与後にHBV DNAを測定した被験者の中で、バリシチニブ2 mg群の1例でDNAが検出されたが、定量不能であった（第5.3.5.3.2項Table SCS APP 2.7.4.7.80）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD及びAll BARI ADでのウイルスの再活性化

Ext BARI 2-mg and 4-mg ADでは、バリシチニブ2 mg群の1例でDNAが検出されたが（第5.3.5.3.2項Table SCS APP 2.7.4.7.81）、16 week placebo-controlled periodの1例と同一症例であった。

2.7.4.2.1.8.1.7 皮膚感染症（症候群別）

2.7.4.2.1.8.1.7.1 16 week placebo-controlled periodでの皮膚感染症（症候群別）

抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）の調整済み発現割合は、プラセボ群5.4%、バリシチニブ2 mg群5.8%、及びバリシチニブ4 mg群3.8%であり、3投与群間で大きな差はなかった。

抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）のうち、調整済み発現割合の高かったPTは毛包炎、蜂巣炎及び膿痂疹であり、これらの事象の調整済み発現割合は3投与群間で大きな差はなかった（第5.3.5.3.2項Table SCS APP 2.7.4.7.44及びTable SCS APP 2.7.4.7.45）。

2.7.4.2.1.8.1.7.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD及びAll BARI ADでの皮膚感染症（症候群別）

Ext BARI 2-mg and 4-mg ADでの抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）の調整済みIRは、バリシチニブ2 mg群（9.4）と比較してバリシチニブ4 mg群（4.7）で低かった。All BARI ADでの抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）のIRは、3.6であった。

抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）のうち、調整済みIRの高かったPTは毛包炎及び蜂巣炎であり、これらの事象の調整済み発現割合は両投与群で大きな差はなかった（第5.3.5.3.2項Table SCS APP 2.7.4.7.46）。

2.7.4.2.1.8.1.8 好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症

Primary integrated safety analysis setsでの好中球減少症及びリンパ球減少症の最悪グレード別の感染症の発現状況を表2.7.4.2-28に示す。

2.7.4.2.1.8.1.8.1 16 week placebo-controlled periodでの好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症

ベースラインでは、軽度の好中球減少症（グレード1又は2）を有している被験者の調整済み発現割合は、プラセボ群2.0%、バリシチニブ2 mg群2.5%、及びバリシチニブ4 mg群3.6%であった。

好中球減少症／リンパ球減少症の発現例数が少ないため、感染症との関連性について結論付け

ることは困難であったが、プラセボ群又はバリシチニブ群のいずれでも、好中球減少症又はリンパ球減少症（いずれも軽度）を有する被験者では、有さない被験者と比較して感染症の調整済み発現割合は数値的に増加するようであった。この傾向に、用量依存性はなかった。重篤な感染症の発現例数が少ないため、好中球減少症／リンパ球減少症との関連性については評価が困難であった。

2.7.4.2.1.8.1.8.2　Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での好中球減少症／リンパ球減少症に関連した感染症

好中球減少症／リンパ球減少症の発現例数が少ないため、感染症に関連性について結論付けることは困難であった。バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、好中球減少症又はリンパ球減少症を有する被験者での感染症の調整済み発現割合に差が認められたが、重篤な感染症の発現例数は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はなかった。感染症はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも、好中球減少症／リンパ球減少症を有さない被験者で発現例数が多く、また、All BARI AD で重篤な感染症の例数が少ないことを鑑みると、臨床的に重要とは考えられなかった。

表 2.7.4.2-28 好中球減少症及びリンパ球減少症の最悪グレード別の感染症の発現状況（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=639)	BARI 2-mg (N=387)	BARI 4-mg (N=395)	BARI 2-mg (N=387)	BARI 4-mg (N=395)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1619)
Neutropenia						
Patients with ≥1 TE infection: n (adj %)	187 (29.1)	134 (34.5)	135 (34.2)	172 (45.9)	189 (50.2)	752 (46.4*)
Grade 0: n/N2 (%)	176/606 (29.0)	121/354 (34.2)	114/345 (33.0)	152/348 (43.7)	155/324 (47.8)	660/1412 (46.7)
Grade 1: n/N2 (%)	10/30 (33.3)	13/30 (43.3)	14/37 (37.8)	18/35 (51.4)	25/53 (47.2)	72/165 (43.6)
Grade 2: n/N2 (%)	1/3 (33.3)	0	6/12 (50.0)	2/4 (50.0)	8/17 (47.1)	19/40 (47.5)
Grade 3: n/N2 (%)	0	0	1/1 (100.0)	0	1/1 (100.0)	1/2 (50.0)
Grade 4: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 serious infection: n (adj %)	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)	7 (2.1)	28 (1.7*)
Grade 0: n/N2 (%)	4/606 (0.7)	1/354 (0.3)	0	1/348 (0.3)	6/324 (1.9)	26/1412 (1.8)
Grade 1: n/N2 (%)	0	1/30 (3.3)	0	1/35 (2.9)	0	1/165 (0.6)
Grade 2: n/N2 (%)	0	0	1/12 (8.3)	0	1/17 (5.9)	1/40 (2.5)
Grade 3: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0
Grade 4: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia						
Patients with ≥1 TE infection: n (adj %)	187 (29.1)	134 (34.5)	135 (34.2)	172 (45.9)	189 (50.2)	752 (46.4*)
Grade 0: n/N2 (%)	140/510 (27.5)	97/304 (31.9)	94/316 (29.7)	123/289 (42.6)	127/290 (43.8)	534/1220 (43.8)
Grade 1: n/N2 (%)	35/100 (35.0)	32/74 (43.2)	33/62 (53.2)	42/87 (48.3)	47/80 (58.8)	173/325 (53.2)
Grade 2: n/N2 (%)	12/28 (42.9)	5/9(55.6)	7/15 (46.7)	7/11 (63.6)	14/22 (63.6)	44/67 (65.7)
Grade 3: n/N2 (%)	0	0	1/2 (50.0)	0	1/3 (33.3)	1/7 (14.3)
Grade 4: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 serious infection: n (adj %)	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)	7 (2.1)	28 (1.7*)
Grade 0: n/N2 (%)	2/510 (0.4)	2/304 (0.7)	1/316 (0.3)	2/289 (0.7)	4/290 (1.4)	21/1220 (1.7)
Grade 1: n/N2 (%)	1/100 (1.0)	0	0	0	3/80 (3.8)	5/325 (1.5)
Grade 2: n/N2 (%)	1/28 (3.6)	0	0	0	0	2/67 (3.0)
Grade 3: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0
Grade 4: n/N2 (%)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; N2 = number of patients in the safety analysis set and with the worst CTCAE Grade; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.

* For All BARI AD, adjusted % is not used.

2.7.4.2.1.8.1.9 結論

感染症（全体）の結論

プラセボ群並びにバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で認められたほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であり、認められた主な事象は上気道感染及び単純ヘルペスであった。16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での感染症（全体）の調整済み発現割合又は調整済み IR に、投与群間で数値的な差が認められたが、臨床的に意味のある差はなかった。

重篤な感染症の結論

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、重篤な感染症の調整済み発現割合又は調整済み IR に、投与群間で大きな差はなかった。

治験薬の投与中止に至った感染症及び治験薬の投与中断に至った感染症の結論

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、治験薬の投与中止に至った感染症の調整済み発現割合又は調整済み IR は投与群間で大きな差はなかった。

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、治験薬の投与中断に至った感染症の調整済み発現割合又は調整済み IR は、投与群間で大きな差はなかった。

日和見感染の結論

16 week placebo-controlled period で、眼トキソプラズマ症がプラセボ群で 1 例発現したが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD を含め、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では発現しなかった。

帯状疱疹（症候群別）の結論

16 week placebo-controlled period では帯状疱疹（症候群別）は、プラセボ群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 4 例で発現したが、バリシチニブ 4 mg 群では発現しなかった。AD 患者を対象とした臨床試験では重篤な帯状疱疹（症候群別）、播種性帯状疱疹及び多神経分節性帯状疱疹は発現せず、RA 患者集団と比較して AD 患者集団で帯状疱疹の発現リスクが低いことが示唆された。

単純ヘルペス（症候群別）の結論

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、単純ヘルペス（症候群別）の調整済み発現割合又は調整済み IR はプラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

ウイルスの再活性化の結論

肝炎ウイルスの再活性化はいずれのバリシチニブ群でも発現しなかった。

皮膚感染症（症候群別）の結論

16 week placebo-controlled period での抗生物質による治療を要した皮膚感染症（症候群別）の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかったが、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で低かった。

好中球減少症又はリンパ球減少症に関連した感染症の結論

好中球減少症／リンパ球減少症の発現例数が少ないため、感染症との関連性について結論付けることは困難であったが、プラセボ群及びバリシチニブ群で、好中球又はリンパ球が基準値下限未満に減少した被験者で、感染症の調整済み発現割合は数値的に増加するようであった。

2.7.4.2.1.8.2 血液学的変化

2.7.4.2.1.8.2.1 血液学的検査の異常値

2.7.4.2.1.8.2.1.1 16 week placebo-controlled period での血液学的検査の異常値

試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査の低値／高値が認められた被験者の割合を表2.7.4.2-29 に示す。

プラセボ群と比較して、被験者の割合が高かったのは、以下の項目であった。

- バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の血中好中球分葉核低値
- バリシチニブ 4 mg 群の血中ヘモグロビン低値
- バリシチニブ 4 mg 群の血中血小板高値

詳細は、各検査項目の項で記載する。

表 2.7.4.2-29 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査の低値／高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Neutrophils, Segmented – Low (10^9 cells/L)	5.0	8.2	10.8
Neutrophils, Segmented – High (10^9 cells /L)	4.8	4.9	6.2
Lymphocytes – Low (10^9 cells/L)	8.0	8.3	7.5
Lymphocytes – High (10^9 cells/L)	2.4	2.1	4.9
Hemoglobin – Low (mmol/L-Fe)	3.7	4.6	6.9
Hemoglobin – High (mmol/L-Fe)	1.1	0.5	0.3
Platelets – Low (10^9 cells/L)	0.5	0.3	0.3
Platelets – High (10^9 cells/L)	1.8	4.3	5.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.2.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血液学的検査の異常値

試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査の低値／高値が認められた被験者の割合を表2.7.4.2-30 に示す。

バリシチニブ 4 mg 群で、バリシチニブ 2 mg 群と比較して被験者の割合が高かったのは以下の項目であった。

- 血中好中球分葉核低値
- 血中リンパ球高値
- 血中血小板高値

また、いくつかの臨床検査値について、16 week placebo-controlled period と比較して Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で被験者の割合が上昇した。これにより、血液学的変化がバリシチニブ投与 68 週後まで継続することが示唆された。

表 2.7.4.2-30 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査の低値／高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Neutrophils, Segmented – Low (10^9 cells/L)	9.8	16.3	11.6
Neutrophils, Segmented – High (10^9 cells/L)	6.5	8.8	7.1
Lymphocytes – Low (10^9 cells/L)	12.2	12.0	11.2
Lymphocytes – High (10^9 cells/L)	2.6	5.7	4.6
Hemoglobin – Low (mmol/L-Fe)	5.6	8.5	5.8
Hemoglobin – High (mmol/L-Fe)	0.5	0.3	0.4
Platelets – Low (10^9 cells /L)	0.3	0.3	0.3
Platelets – High (10^9 cells/L)	5.2	9.3	6.6

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set.

2.7.4.2.1.8.2.2 好中球数

2.7.4.2.1.8.2.2.1 16 week placebo-controlled period での好中球数

16 week placebo-controlled period での好中球数のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は好中球数測定の最終 Visit までの好中球数の変化を図 2.7.4.7-1 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では、好中球数の平均値は 4 週時に減少し、16 週時まで減少が維持された。16 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で-0.5 x 10^9 cells/L、バリシチニブ 4 mg 群で-0.7 x 10^9 cells/L と臨床的に意味はなかった。

16 week placebo-controlled period での好中球数減少のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点で好中球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-31 に示す。

- 好中球数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高く、バリシチニブ 2 mg と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 好中球数減少のグレードが 3 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例であった。

好中球数減少と重篤な感染症の発現に明確な関連性は認められなかった（第 2.7.4.2.1.8.1.8 項）。

表 2.7.4.2-31 試験期間中のいずれかの時点で好中球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	4.6	7.8	11.1
Increase to Grade ≥1	4.6	7.7	10.5
Increase to Grade ≥2	0.5	0.8	3.0
Increase to Grade ≥3	0	0	0.3
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.2.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での好中球数

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での好中球数のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は好中球数測定の最終 Visit までの好中球数の変化を図 2.7.4.7-2 に示す。

好中球数の平均値は 4 週時に減少し、68 週時まで低値のまま安定して推移した。68 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で-0.6 x 10^9 cells/L、バリシチニブ 4 mg 群で-0.4 x 10^9 cells/L と臨床的に意味はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での好中球数減少のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点で好中球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-32 に示す。

- 好中球数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 好中球数減少のグレードが 3 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例であり、16 week placebo-controlled period と同一症例であった。
- All BARI AD で認められた傾向は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で認められた傾向と同様であった。好中球数減少のグレードが 3 に悪化した被験者が、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の 1 例に加えて、新たに 1 例認められた。

表 2.7.4.2-32 試験期間中のいずれかの時点で好中球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Any CTCAE Grade Shift	9.3	16.5	11.4
Increase to Grade ≥1	9.3	15.7	11.2
Increase to Grade ≥2	1.0	4.3	2.5
Increase to Grade ≥3	0	0.3	0.1
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でグレード 3 の好中球数減少が認められた被験者の詳細

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でグレード 3 の好中球数減少が認められた被験者 2 例のうち、感染症（単純ヘルペス）を併発していた被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者は 3[redacted]歳[redacted]性で、スクリーニング時にグレード 1 の好中球数減少（1.84 x 10^9 cells/L）が認められていた。バリシチニブ 4 mg の投与 28 日後にグレード 3 の好中球数減少（0.95 x 10^9 cells/L）が発現し、9 日後にグレード 1（1.69 x 10^9 cells/L）に回復した。軽度の単純ヘルペスが同時に認められており、治験薬の投与を中断した。その後治験薬の投与を完了し、試験終了時には好中球数は正常化（2.45 x 10^9 cells/L）していた。認められた好中球数の減少は一過性で、治験薬の投与中断後にベースライン値に回復し、治験薬の投与を再開しても事象は再発しなかった。

2.7.4.2.1.8.2.3 リンパ球数

2.7.4.2.1.8.2.3.1 16 week placebo-controlled period でのリンパ球数

16 week placebo-controlled period でのリンパ球数のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又はリンパ球数測定の最終 Visit までのリンパ球の変化を図 2.7.4.7-3 に示す。

プラセボ群では、ベースライン時のリンパ球数の平均値が 4 週時でも継続していたが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では増加し、16 週時まで増加が維持された。ベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で 0.2 x 10^9 cells/L と臨床的に意味はなかった。

16 week placebo-controlled period でのリンパ球数減少のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

- リンパ球数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。

- リンパ球数減少のグレードが 3 以上に悪化した被験者はまれであり、4 以上に悪化した被験者はいなかった。

リンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者数は少なく結論付けることは困難であるものの、リンパ球数減少は、いずれの投与群でも感染症の調整済み発現割合の数値的な増加と関連があるようであった（第 2.7.4.2.1.8.1.8 項）。

表 2.7.4.2-33 試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	9.6	10.3	10.1
Increase to Grade ≥1	10.0	12.3	9.7
Increase to Grade ≥2	3.2	1.1	3.4
Increase to Grade ≥3	0.2	0	0.5
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.2.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのリンパ球数

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのリンパ球数のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又はリンパ球数測定の最終 Visit までのリンパ球数の変化を図 2.7.4.7-4 に示す。

リンパ球数の変化量の平均値の変動が 68 週時まで認められた。24 週時まではリンパ球数はわずかに増加し、その後 68 週時までにわずかに減少した。ベースラインからの変化量の平均値は、高値（バリシチニブ 4 mg 群の 4 週時：0.3 x 10^9 cells/L）及び低値（バリシチニブ 2 mg 群の 68 週時：-0.2 x 10^9 cells/L）ともに臨床的に意味はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのリンパ球数減少のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-34 に示す。

- リンパ球数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。
- リンパ球数減少のグレードが 3 以上に悪化した被験者がバリシチニブ 4 mg 群 3 例（0.8%）に認められた。4 以上に悪化した被験者はいなかった。
- All BARI AD で認められたリンパ球数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で認められた割合と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-34 試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数減少のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Any CTCAE Grade Shift	14.0	15.7	12.9
Increase to Grade ≥1	16.2	15.5	13.7
Increase to Grade ≥2	1.6	5.5	3.5
Increase to Grade ≥3	0	0.8	0.4
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でグレード 3 のリンパ球数減少が認められた被験者

All BARI AD で、リンパ球数減少のグレードが 3 以上に悪化した被験者が 7 例認められた。そのうち 1 例では、グレード 3 への悪化が報告された際、上咽頭炎（一般的な風邪）を有していたが、その他の 6 例で、有害事象は報告されなかった。7 例の内訳は、バリシチニブ 1 mg 群 2 例、バリシチニブ 2 mg 群 2 例、及びバリシチニブ 4 mg 群 3 例であった。

All BARI AD でグレード 3 のリンパ球数減少が認められた被験者 7 例のうち、感染症（上咽頭炎）を併発していた被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者は、バリシチニブ 4 mg 群の 5[redacted]歳[redacted]性。ベースラインのリンパ球数は 0.73 x 10^9 cells/L であったが、バリシチニブ投与開始 60 日後に 0.4 x 10^9 cells/L まで減少した。被験者はリンパ球数の減少時に上咽頭炎と診断された。治験薬の投与中断中、リンパ球数は 0.84 x 10^9 cells/L まで増加したが、治験薬投与再開 46 日後に、0.64 x 10^9 cells/L まで減少した。

2.7.4.2.1.8.2.4 ヘモグロビン

2.7.4.2.1.8.2.4.1 16 week placebo-controlled period でのヘモグロビン

16 week placebo-controlled period でのヘモグロビンのベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又はヘモグロビン測定の最終 Visit までのヘモグロビンの変化を図 2.7.4.7-5 に示す。

ヘモグロビンの平均値はいずれの投与群でも 4 週時に減少し、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では 16 週時まで減少が維持された。16 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 4 mg 群で-0.3 mmol/L-FE と臨床的に意味はなかった。

16 week placebo-controlled period でのヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-35 に示す。

- ヘモグロビン減少（貧血）のグレードが悪化した被験者の割合は、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg で高かった。
- ヘモグロビン減少（貧血）のグレードが 3 以上又は 4 以上に悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2-35 試験期間中のいずれかの時点でヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	4.2	5.4	9.9
Increase to Grade ≥1	4.3	5.8	9.5
Increase to Grade ≥2	0.2	0	1.0
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.2.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのヘモグロビン

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのヘモグロビンのベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又はヘモグロビン測定の最終 Visit までのヘモグロビンの変化を図 2.7.4.7-6 に示す。

ヘモグロビンの平均値は 4 週時に減少し、その後 68 週時まで安定していた。68 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 4 mg 群で-0.2 mmol/L-FE と臨床的に意味はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-36 に示す。

- ヘモグロビン減少（貧血）のグレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- ヘモグロビン減少（貧血）のグレードが 3 以上又は 4 以上に悪化した被験者は認められなかった。
- All BARI AD では、ヘモグロビン減少（貧血）のグレードが 3 以上又は 4 以上に悪化した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2-36 試験期間中のいずれかの時点でヘモグロビン減少（貧血）のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Any CTCAE Grade Shift	7.0	12.9	8.5
Increase to Grade ≥1	7.1	12.7	8.6
Increase to Grade ≥2	0.3	1.3	0.6
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

2.7.4.2.1.8.2.5 血小板数

2.7.4.2.1.8.2.5.1 16 week placebo-controlled period での血小板数

16 week placebo-controlled period での血小板数のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は血小板数測定の最終 Visit までの血小板数の変化を図 2.7.4.7-7 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では、血小板数の平均値は 4 週時に増加し、16 週時まで増加が維持された。プラセボ群では、血小板数の平均値は 4 週時に減少し、16 週時まで減少が維持された。16 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 4 mg 群で 25.2 x 10^9 cells/L であった。

16 week placebo-controlled period での血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加

試験期間中のいずれかの時点で血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-37 に示す。

- 血小板数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- 血小板数減少のグレードが 2 以上、3 以上、又は 4 以上に悪化した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-37 試験期間中のいずれかの時点で血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	0.3	0.5	0.3
Increase to Grade ≥1	0.3	0.5	0.3
Increase to Grade ≥2	0	0	0
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0
Thrombocytosis:			
≤400 to >400 x 10^9 cells/L	3.5	9.3	12.8
≤600 to >600 x 10^9 cells/L	0	1.6	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

16 week placebo-controlled period での血小板数増加

- 血小板数が≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- 血小板数が≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L に増加した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群の 6 例（1.6%）及びバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（0.3%）であった。

2.7.4.2.1.8.2.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血小板数

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での血小板数のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は血小板数測定の最終 Visit までの血小板数の変化を図 2.7.4.7-8 に示す。

血小板数の平均値は、おおむね 68 週時まで増加傾向が認められた。68 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 4 mg 群で 33.3 x 10^9 cells/L と臨床的に意味はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加

試験期間中のいずれかの時点で血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-38 に示す。

- 16 week placebo-controlled period と同様に、血小板数減少のグレードが悪化した被験者の割合は低かった。
- 血小板数減少のグレードが 2 以上、3 以上、又は 4 以上に悪化した被験者はいなかった。
- All BARI AD で認められた血小板数減少のグレードが悪化した被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で認められた割合と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-38 試験期間中のいずれかの時点で血小板数減少のグレードの悪化又は血小板数の増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Any CTCAE Grade Shift	0.5	0.5	0.4
Increase to Grade ≥1	0.5	0.5	0.4
Increase to Grade ≥2	0	0	0
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0
Thrombocytosis:			
≤400 to >400 x 10^9 cells/L	11.0	19.2	13.6
≤600 to >600 x 10^9 cells/L	2.1	0.5	0.9

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での血小板数増加

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、

- 血小板数が≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 血小板数が≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L に増加した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群の 8 例（2.1%）及びバリシチニブ 4 mg 群の 2 例（0.5%）であった。

All BARI AD では、

- 血小板数が≤400 x 10^9 cells/L から>400 x 10^9 cells/L に増加した被験者の割合は 13.6%であった。
- 血小板数が≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L に増加した被験者は、0.9%であった。
- 血小板数が≤600 x 10^9 cells/L から>600 x 10^9 cells/L となった 15 例のうち、12 例では、>400 x 10^9 cells/L で治験を開始しており、うち 10 例はスクリーニング時又はベースライン時に血小板増加症（>450 x 10^9 cells/L）が認められていた。血小板数の増加と関連のある有害事象はいずれの被験者でも発現しておらず、血小板数の増加により治験薬を投与中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.8.2.6 結論

ベースラインからの変化の結論

試験期間を通じて、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数について、ベースラインからわずかな変化が認められたが、ベースラインからの変化量の平均値は総じて臨床的な意味はなかった。

グレードの悪化の結論

16 week placebo-controlled period及びExt BARI 2-mg and 4-mg ADのいずれでも、好中球数減少及びヘモグロビン減少（貧血）のグレードが悪化した被験者の割合について投与群間で差が認められたが、リンパ球数減少及び血小板数減少については、各データセット内の投与群間で大きな差はなかった。

好中球数減少及びリンパ球数減少について、試験期間中のいずれかの時点でグレードが 3 以上に悪化した被験者が数例認められたが、4 以上に悪化した被験者は、いずれの検査項目でも認められなかった。

16 week placebo-controlled periodでは、血小板数の増加（≤400 x 10^9 cells/Lから>400 x 10^9 cells/L）がプラセボ群 3.5%、バリシチニブ 2 mg群 9.3%、及びバリシチニブ 4 mg群 12.8%に認められた。血小板数が≤400 x 10^9 cells/Lから>400 x 10^9 cells/Lに増加した被験者の割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg間で差が認められたが、≤600 x 10^9 cells/Lから>600 x 10^9 cells/Lに増加した被験者の割合はバリシチニブ 2 及び 4 mg間で差は認められなかった。Ext BARI 2-mg and 4-mg ADでは、血小板数の増加（≤400 x 10^9 cells/Lから>400 x 10^9 cells/L）がバリシチニブ 2 mg群の 11.0%、バリシチニブ 4 mg群 19.2%に認められた。血小板数が≤400 x 10^9 cells/Lから>400 x 10^9 cells/Lに増加した被験者の割合にバリシチニブ 2 及び 4 mg間で差が認められたが、≤600 x 10^9 cells/Lから>600 x 10^9 cells/Lに増加した被験者の割合はバリシチニブ 2 及び 4 mg間で差は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.3 脂質レベルへの影響

2.7.4.2.1.8.3.1 総コレステロール

2.7.4.2.1.8.3.1.1 総コレステロールの試験期間中の変化

ベースラインから 68 週時まで又は総コレステロール測定の最終 Visit までの総コレステロールの変化量の平均値の推移を図 2.7.4.2-3 に示す。

総コレステロールは、12 週時まで増加し、52 週時まで増加が維持された。52 週時以降は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。

2.7.4.2.1.8.3.1.2 16 week placebo-controlled period での総コレステロール

16 week placebo-controlled period での総コレステロールのベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は総コレステロール測定の最終 Visit までの総コレステロールの変化を図 2.7.4.7-9 に示す。

16 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 4 mg群で 0.24 mmol/L と臨床的に意味はなかった。変化量の最大値はバリシチニブ 4 mg群で 3.44 mmol/L であったが、これらの変化は、心血管系イベントと関連性はなかった。

16 week placebo-controlled period での総コレステロールの全米コレステロール教育プログラム（NCEP）基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で総コレステロールの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-39 に示す。

- 総コレステロールが NCEP 基準の区分（表 2.7.4.7-13）で「Borderline high」又は「High」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- 総コレステロールが NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-39 試験期間中のいずれかの時点で総コレステロールの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Increase to borderline high or high	9.6	21.0	20.8
Increase to high	3.5	4.1	8.4

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.3.1.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での総コレステロール

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での総コレステロールのベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は総コレステロール測定の最終 Visit までの総コレステロールの変化を図 2.7.4.7-10 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、総コレステロールのベースラインからの変化量の平均値は 12 週時から 68 週時で 0.1～0.5 mmol/L の範囲であった。68 週時のベースラインからの変化量の平均値はバリシチニブ 2 mg 群で 0.3 mmol/L、バリシチニブ 4 mg 群で 0.5 mmol/L であり、投与群間に臨床的に意味のある差はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での総コレステロールの NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で総コレステロールの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-40 に示す。

- 16 week placebo-controlled period と同様に、総コレステロールが NCEP 基準の区分「Borderline high」又は「High」に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 総コレステロールが NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- All BARI AD で総コレステロールが NCEP 基準の区分「Borderline high」又は「High」に上昇した被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-40　試験期間中のいずれかの時点で総コレステロールの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Increase to borderline high or high	27	31.3	29.9
Increase to high	5.0	12.2	9.9

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program.

2.7.4.2.1.8.3.2　低比重リポ蛋白（LDL）

2.7.4.2.1.8.3.2.1　LDL の試験期間中の変化

ベースラインから 68 週時まで又は低比重リポ蛋白（low-density lipoprotein ：LDL）の測定の最終 Visit までの LDL の変化量の平均値の推移を図 2.7.4.2-4 に示す。

LDL は、12 週時まで増加し、52 週時まで増加が維持された。52 週時以降は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。

2.7.4.2.1.8.3.2.2　16 week placebo-controlled period での LDL

16 week placebo-controlled period での LDL のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は LDL 測定の最終 Visit までの LDL の変化を図 2.7.4.7-11 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では、12 週時に LDL の増加が認められたが、16 週時では認められなかった。16 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で 0.08 mmol/L、バリシチニブ 4 mg 群で 0.06 mmol/L であり、臨床的に意味のある変化ではなかった。変化量の最大値はバリシチニブ 4 mg 群で 3.05 mmol/L であったが、これらの変化は、心血管系イベントと関連性はなかった。

16 week placebo-controlled period での LDL の NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-41 に示す。

- LDL が NCEP 基準の区分「Borderline high」、「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- LDL が NCEP 基準の区分「Near optimal」、「Borderline high」、「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かった。
- LDL が NCEP 基準の区分「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- LDL が NCEP 基準の区分「Very high」に上昇した被験者数は少なかった。

表 2.7.4.2-41 試験期間中のいずれかの時点で LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Increase to near optimal, borderline high, high, or very high	20.1	23.6	22.0
Increase to borderline high, high, or very high	5.7	12.5	12.2
Increase to high or very high	2.9	3.0	2.9
Increase to very high	0	0.3	1.1

Abbreviations: BARI = baricitinib; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.3.2.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での LDL

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での LDL のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は LDL 測定の最終 Visit までの LDL の変化を図 2.7.4.7-12 に示す。

LDL は 52 週時まで増加した。LDL の変化量の平均値は 12 週時から 68 週時で 0.07～0.32 mmol/L の範囲であった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での LDL の NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-42 に示す。

- LDL が NCEP 基準の区分「Near optimal」、「Borderline high」、「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群間で大きな差はなかった。
- All BARI AD では、LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-42 試験期間中のいずれかの時点で LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Increase to near optimal, borderline high, high, or very high	34.3	36.4	33.6
Increase to borderline high, high, or very high	17.0	20.9	20.0
Increase to high, or very high	4.5	6.4	7.3
Increase to very high	0.9	2.5	2.6

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program.

2.7.4.2.1.8.3.3 高比重リポ蛋白（HDL）

2.7.4.2.1.8.3.3.1 HDL の試験期間中の変化

ベースラインから 68 週時まで又は高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein：HDL）測定の最終 Visit までの HDL の変化量の平均値の推移を図 2.7.4.2-5 に示す。

HDL は、12 週時まで増加し、52 週時まで安定して推移した。52 週時以降は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。

2.7.4.2.1.8.3.3.2 16 week placebo-controlled period での HDL

16 week placebo-controlled period での HDL のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は HDL 測定の最終 Visit までの HDL の変化を図 2.7.4.7-13 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で 12 週時に HDL の増加が認められたが、16 週時ではそれ以上の増加は認められなかった。12 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で 0.12 mmol/L、バリシチニブ 4 mg 群で 0.17 mmol/L であり、投与群間の差は小さかった。12 週時及び 16 週時のベースラインからの変化量の平均値は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。

16 week placebo-controlled period での HDL の NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で HDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-43 に示す。

- HDL が NCEP 基準の区分「Normal」又は「High」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- HDL の NCEP 基準の区分の上昇は、概してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-43 試験期間中のいずれかの時点で HDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Increase to normal or high	48.0	68.1	66.0
Increase to high	15.4	21.3	24.6

Abbreviations: BARI = baricitinib; HDL = high-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.3.3.3 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での HDL

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での HDL のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は HDL 測定の最終 Visit までの HDL の変化を図 2.7.4.7-14 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、HDL は 12 週時に増加し、最終 Visit まで変動が認められた。68 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で 0.18 mmol/L、バリシチニブ 4 mg 群で 0.20 mmol/L と小さく、バリシチニブ 2 及び 4 mg の間で大きな差はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での HDL の NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点で LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-44 に示す。

- HDL が NCEP 基準の区分「Normal」又は「High」に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。
- All BARI AD で認められた HDL が NCEP 基準の区分「Normal」又は「High」に上昇した被験者の割合は約 70%であった。

表 2.7.4.2-44 試験期間中のいずれかの時点で HDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Increase to normal or high	76.6	75.0	70.3
Increase to high	23.4	30.2	27.5

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; HDL = high-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program.

2.7.4.2.1.8.3.4 トリグリセリド

2.7.4.2.1.8.3.4.1 16 week placebo-controlled period でのトリグリセリド

16 week placebo-controlled period でのトリグリセリドのベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又はトリグリセリド測定の最終 Visit までのトリグリセリドの変化を図 2.7.4.7-15 に示す。

いずれの投与群でもベースラインからの変化は小さく、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。有害事象として膵炎は報告されず、トリグリセリドの変化は臨床的に意味のあるものではなかった。

16 week placebo-controlled period でのトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点でトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-45 に示す。

- トリグリセリドが NCEP 基準の区分「Borderline high」、「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で低かった。
- トリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇は、概してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-45 試験期間中のいずれかの時点でトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Increase to borderline high, high, or very high	15.3	16.3	12.1
Increase to high or very high	8.4	7.2	10.8
Increase to very high	0.7	0.6	0.8

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.3.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのトリグリセリド

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのトリグリセリドのベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又はトリグリセリド測定の最終 Visit までのトリグリセリドの変化を図 2.7.4.7-16 に示す。

68 週時のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群-0.4 mmol/L、バリシチニブ 4 mg 群 0.2 mmol/L であり、臨床的に意味はなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇

試験期間中のいずれかの時点でトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-46 に示す。

- トリグリセリドが NCEP 基準の区分「Borderline high」、「High」、又は「Very high」に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。
- All BARI AD で認められたトリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-46 試験期間中のいずれかの時点でトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Increase to borderline high, high, or very high	22.5	20.7	21.7
Increase to high or very high	10.2	15.5	12.6
Increase to very high	1.2	1.4	0.9

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NCEP = National Cholesterol Education Program.

2.7.4.2.1.8.3.5 LDL の HDL に対する比

LDL の HDL に対する比の変化量の平均値を解析した。臨床的に意味のある比の増加は、HDL と比較して LDL の増加が大きく、心血管系イベントの発現リスクの上昇を示唆する。臨床的に

意味のある比の減少は、LDL と比較して HDL の増加が大きく、心血管系イベントの発現リスクの減少を示唆する。

2.7.4.2.1.8.3.5.1 LDL の HDL に対する比の試験期間中の変化

ベースラインから 68 週時まで又は最終 Visit までの LDL の HDL に対する比の変化量の平均値の推移を図 2.7.4.2-6 に示す。

LDL の HDL に対する比の平均値は、ベースラインから 12 週時までわずかに減少した。52 週時ではバリシチニブ 2 mg 群でベースライン付近まで増加し、バリシチニブ 4 mg 群ではベースラインを超える値まで増加した。68 週時は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。12 週時以降の LDL の HDL に対する比の増加は、12 週時から 52 週時で LDL が増加したことに起因しており、HDL は安定して推移していた。

2.7.4.2.1.8.3.5.2 16 week placebo-controlled period での LDL の HDL に対する比

LDL の HDL に対する比のベースラインからの変化量の平均値を図 2.7.4.7-17 に示す。

LDL の HDL に対する比は、16 週時では 3 投与群ともにベースラインから 0.1 減少しており、LDL と比較して HDL の変化が大きいことを示していた。比の変化は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。

2.7.4.2.1.8.3.6 脂質レベルの変化に関連する有害事象

2.7.4.2.1.8.3.6.1 16 week placebo-controlled period での脂質レベルの変化に関連する有害事象

高脂血症に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-47 に示す。

- 脂質レベルの変化に関連する有害事象の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、及び高コレステロール血症であった。

2.7.4.2.1.8.3.6.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での脂質レベルの変化に関連する有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での脂質レベルの変化に関連する有害事象

- 脂質レベルの変化に関連する有害事象の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、高コレステロール血症、及び高脂血症であった。

All BARI AD での脂質レベルの変化に関連する有害事象

- All BARI AD で認められた脂質レベルの変化に関連する有害事象の発現割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み発現割合と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-47 MedDRA SMQ に基づき特定された高脂血症に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Primary integrated safety analysis sets）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
Patients ≥1 TEAE		8 (1.3)	7 (1.8)	6 (1.7)	7 (1.8)	17 (4.9)	36 (2.2)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	4 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	4 (1.2)	8 (0.5)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.5)	5 (0.3)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	3 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (0.5)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	1 (0.3)	0	6 (1.8)	10 (0.6)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)
Lipids increased	脂質増加	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Lipids abnormal	脂質異常	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.3.7 結論

ベースラインからの変化の結論

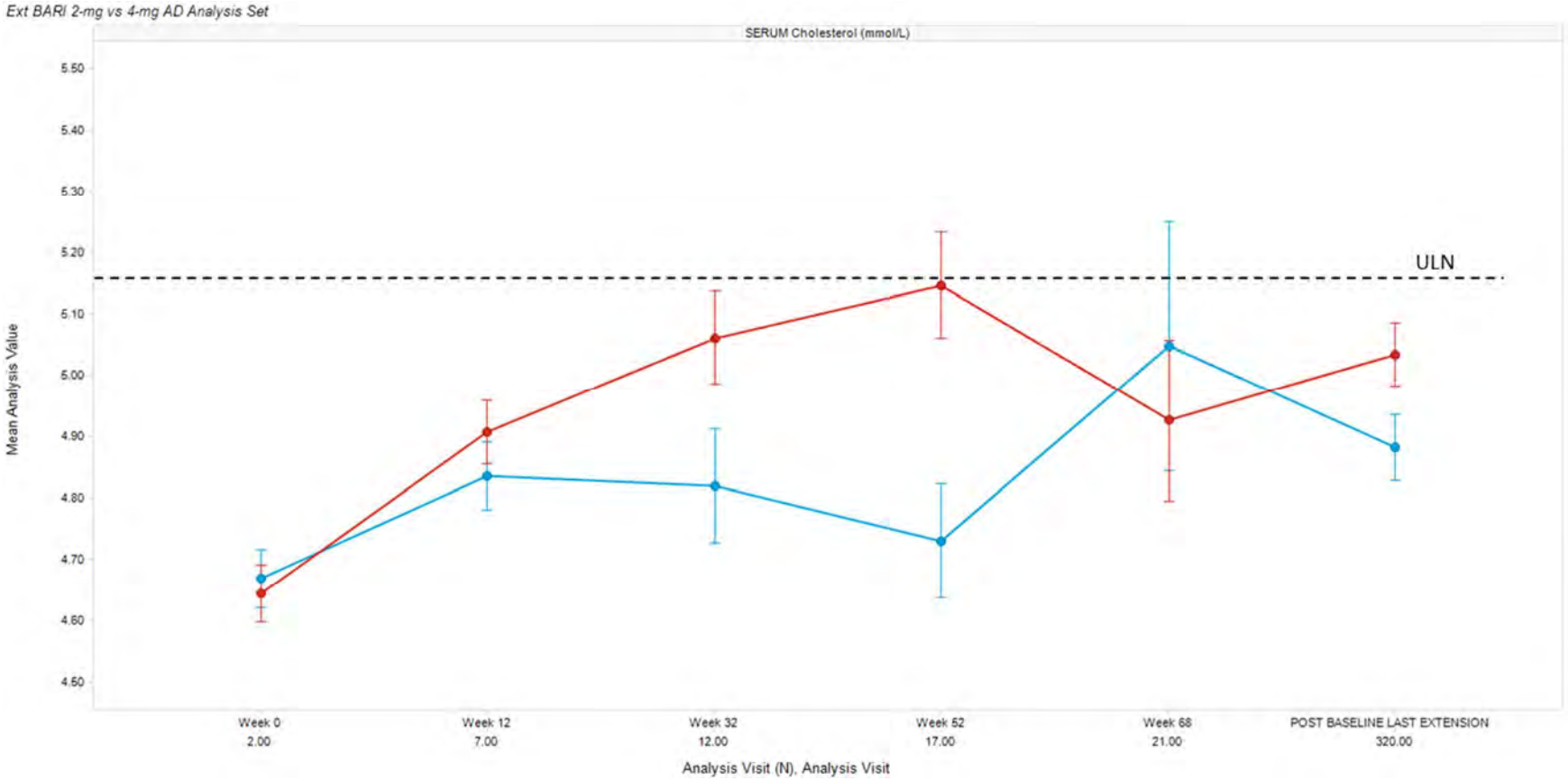
16 week placebo-controlled period で、総コレステロール、LDL、及び HDL の平均値は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で増加し、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でも増加が維持された。トリグリセリドの平均値はベースラインから変化が見られなかった。総コレステロール、LDL、HDL は、12 週時までに増加した。HDL は 12 週時以降安定して推移し、総コレステロールと LDL は 52 週時まで増加が維持された。52 週時以降は被験者数が少なく、変化は一定ではなかった。

NCEP 基準の区分の上昇の結論

総コレステロール、HDL、LDL 及びトリグリセリドの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合は、投与群間で差が認められない項目もあったが、概してプラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高く、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。

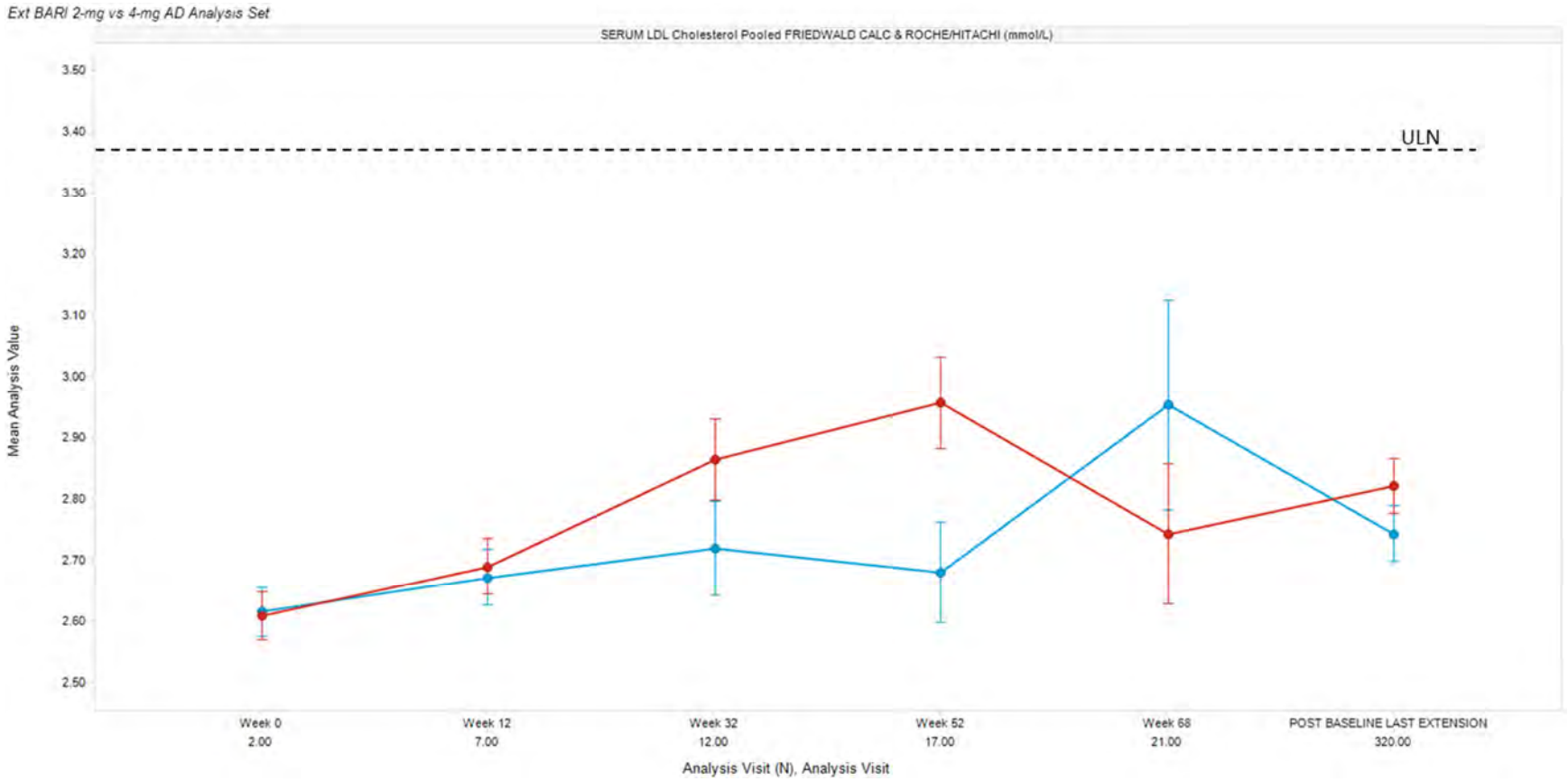
臨床的意義の結論

MACE は発現していないため、脂質レベルの変化と MACE の発現との間に関連性は認められなかった。トリグリセリド上昇に関連した膵炎は発現しなかった。



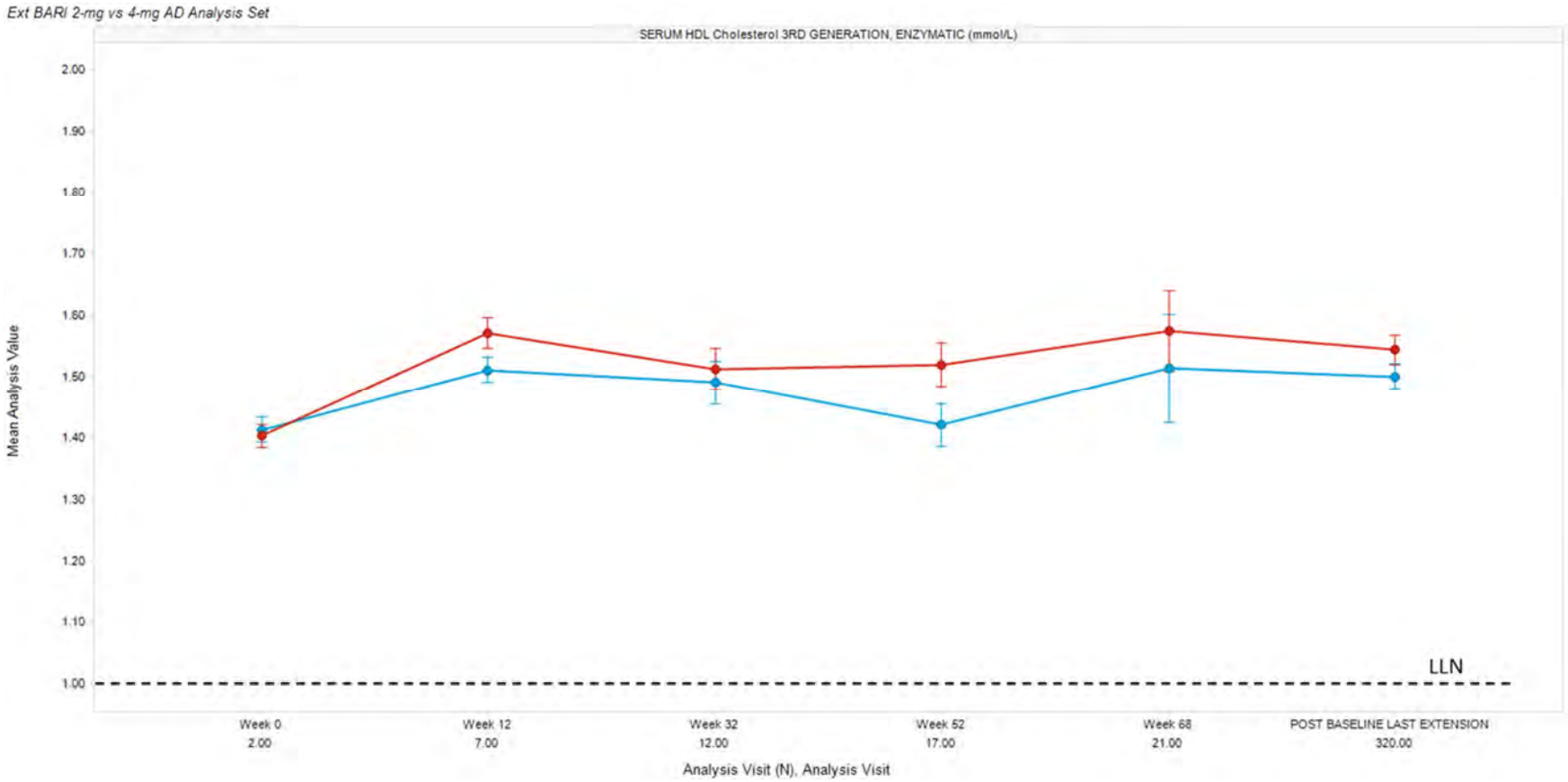
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; Avg = average; BARI = baricitinib; ULN = upper limit of normal.

図 2.7.4.2-3　総コレステロールのベースラインから 68 週までの変化量の平均値の推移（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）



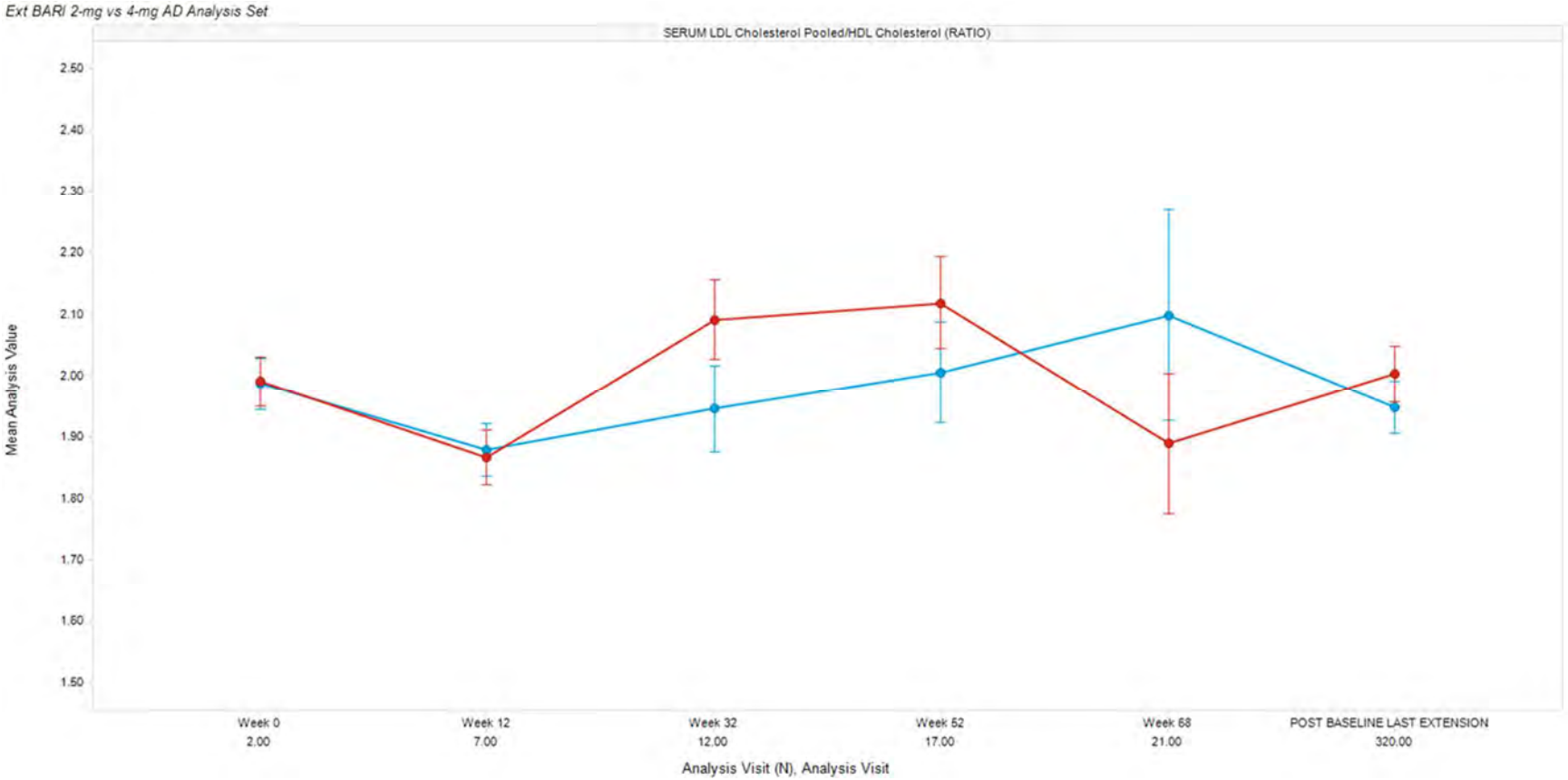
Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; LDL = low-density lipoprotein; ULN = upper limit of normal.

図 2.7.4.2-4　LDL のベースラインから 68 週までの変化量の平均値の推移（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; HDL = high-density lipoprotein; LLN = lower limit of normal.

図 2.7.4.2-5　HDL のベースラインから 68 週までの変化量の平均値の推移（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

図 2.7.4.2-6　LDL の HDL に対する比のベースラインから 68 週までの変化量の平均値の推移（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）

2.7.4.2.1.8.4 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント

2.7.4.2.1.8.4.1 16 week placebo-controlled period での MACE

外部判定委員会で判定された MACE はなかった。

2.7.4.2.1.8.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での MACE

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での MACE

外部判定委員会で判定された MACE はなかった。

All BARI AD での MACE

外部判定委員会で判定された MACE はなかった。

All BARI AD の 1 例に、その他の心血管系イベントが発現した。ICH の重篤性基準に基づくと、本事象は非重篤であったが、外部判定委員会の基準に基づき、重篤な不整脈と判定された（IR=0.1）。

MACE と脂質レベル

MACE が発現していないため、第 2.7.4.2.1.8.3 項で記載している脂質レベルの変化と MACE の関連性は評価できなかった。

2.7.4.2.1.8.4.3 結論

バリシチニブを投与した AD 患者で、外部判定委員会で判定された MACE はなかった。

2.7.4.2.1.8.5 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）

2.7.4.2.1.8.5.1 16 week placebo-controlled period での VTE

バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で、VTE である重篤な肺塞栓症が発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.151 及び Table SCS APP 2.7.4.7.152）。

- 被験者は 5[redacted]歳[redacted]性で、バリシチニブ 4 mg 投与開始約 10 週後に事象を発現した。事象発現時、経口避妊薬（ドロスピレノンエチニルエストラジオール合剤）を服用しており、喫煙歴があった。また、被験者は、運動時の息切れで入院していた。事象発現後、治験薬の投与を中断し、抗凝固剤（リバーロキサバン、エノキサパリンナトリウム）の治療を受け、事象発現 1 週間後に回復した。治験担当医師により、事象はバリシチニブとの因果関係ありと判断され、バリシチニブの投与を中止した。

プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群では、VTE は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.5.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での VTE

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での VTE

新たに肺塞栓症がバリシチニブ 4 mg 群で 1 例、及び他の末梢静脈血栓症（膝下の深部静脈血栓症）がバリシチニブ 2 mg 群で 1 例発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.105）。68 週までの VTE の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg で 0.49、バリシチニブ 4 mg 群で 0.68 であった。

- Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で新たに重篤な肺塞栓症を発現した被験者は、6[redacted]歳[redacted]性で、バリシチニブ 4 mg を 19 週間投与した後に事象を発現した。被験者は事象発現後 1 ヵ月でアンチトロンビンが低下し、2 ヵ月後に正常値に回復した。被験者に、年齢以外の明確なリスク因子は認められず、アンチトロンビン低下が臨床的に意味があるかは不明である。被験者はバリシチニブの投与を中止し、抗凝固剤（リバーロキサバン）による治療を受け、軽快していた。
- 非重篤の深部静脈血栓症を発現した被験者は 3[redacted]歳[redacted]性で、バリシチニブ 2 mg を約 40 週間投与した後に事象を発現した。被験者は、のちに凝固第 V 因子ライデン変異［血栓症発現につながる遺伝子変異（Corral et al. 2010）］を有していることがわかった。被験者は避妊用膣リング（エトノゲストレルエチニルエストラジオール合剤）を使用していた。被験者はバリシチニブの投与を中断したのちに中止し、抗凝固剤（tinzaparin sodium ）による治療を受け、軽快していた。なお、この事象は膝下に発現していたため、肺塞栓症のリスクは低く（Monreal et al. 1992）、外部判定委員会によって他の末梢静脈血栓症と判定された。

VTE を発現した 3 例のうち、事象発現前のいずれの時点でも、血小板数が 400 x 10^9 cells/L 以上の被験者はいなかった。

All BARI AD での VTE

VTE は 3 例（0.2%）に発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.105）。肺塞栓症の発現割合は 0.1%、他の末梢静脈血栓症（深部静脈血栓症）の発現割合は 0.1%であった。この事象は膝下に発現しており、外部判定委員会によって他の末梢静脈血栓症と判定されたが、深部静脈血栓症として解析された。VTE の IR は 0.25（95% CI：0.1～0.7）、肺塞栓症の IR は 0.17、他の末梢静脈血栓症の IR は 0.09 であった。All BARI AD での VTE の IR を、VTE が発現した際の用量の総曝露量に基づき算出すると、バリシチニブ 2 mg 投与患者では 0.20、バリシチニブ 4 mg 投与患者では 0.36 であった。

2.7.4.2.1.8.5.3 AD 患者での VTE

AD 患者での VTE の IR は、文献では明らかになっていない。このため、AD 患者での VTE の IR を理解する目的で、米国の診療報酬請求データベース（Truven MarketScan）を用いた観察研究を実施した。AD 患者全体及び中等症から重症の AD 患者を対象とした解析に加え、AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験の患者集団を反映するため、中等症から重症の AD 患者について、バリシチニブの臨床試験で除外基準とされた診断や処方箋に基づき被験者を除外した追加の解析も実施した（Study-matched subset）。観察研究の結果を表 2.7.4.2-48 に示す。

米国の診療報酬請求データベースで、皮膚科医により AD と診断された患者 198,685 例（平均年齢 46 歳）の解析では、VTE の IR は 0.24（95% CI：0.23～0.25）であった。VTE の IR は、中等症から重症の AD 患者でわずかに高く、0.31（95% CI：0.29～0.34）であった。さらに、Study-mached subset の中等症から重症の AD 患者での IR は 0.22（95% CI：0.20～0.25）であった。この集団を 65 歳未満に限った場合、VTE の IR は 0.19（95% CI：0.17～0.22）であった。どの集団でも VTE の IR は 0.2～0.3 であった。

VTE の発現リスクは、年齢、性別、時間で調整した一般的な集団及び既知の VTE リスク因子で調整した集団と比較して、AD 患者全体及び中等症から重症の AD 患者のいずれの集団でも高くはなかった。

表 2.7.4.2-48 AD 患者全体、中等症から重症の AD 患者、及び試験で調整した中等症から重症の AD 患者での VTE の 100 人年あたりの発現率（米国の診療報酬請求データベースでの観察研究）

Population	Number of VTE Events	IR per 100 PYs	95% CI
Overall AD (n=198685; PY=465697)	1112	0.24	(0.23,0.25)
Moderate to Severe AD (n=113927; PY=261881)	823	0.31	(0.29,0.34)
Study-matched Moderate to Severe AD[a] (n=69469; PY=156350)	350	0.22	(0.20;0.25)
Study-matched Moderate to Severe AD[a] - Only less than 65 years included[b] (n=62789; PY= 142184)	274	0.19	(0.17-0.22)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; IR = incidence rate; PY = patient years; VTE = venous thromboembolic event.
a Patients with Moderate to Severe AD, additionally excluding patients based on various diagnoses and prescriptions that were considered exclusion criteria in the baricitinib AD clinical trial program.
b Mean age of cohort = 42.4 years.

2.7.4.2.1.8.5.4 結論

All BARI AD で発現した VTE は 3 例と限られている。All BARI AD での VTE の IR は 0.25 であり、米国の診療報酬請求データベース（AD 患者集団全体では 0.24）と大きな差はないと言える。この比較に限界はあるものの、AD 患者の VTE の発現リスクは低く、この集団にバリシチニブを投与してもリスクは低いままであると考えられる。

2.7.4.2.1.8.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）

バリシチニブを投与した AD 患者で、ATE と特定された事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状

2.7.4.2.1.8.7.1 CPK 増加

2.7.4.2.1.8.7.1.1 16 week placebo-controlled period での CPK

16 week placebo-controlled period での CPK のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は CPK 測定の最終 Visit までの CPK の変化を図 2.7.4.7-18 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、4 週時に CPK の増加が認められ、16 週時までベースラインをわずかに超える値で推移した。4 週時のベースラインからの変化量の平均値に、バリシチニブ 2 mg 群（6.4 U/L）及びバリシチニブ 4 mg 群（118.6 U/L）の間に差が認められた。ベースラインからの変化量の最大値は、プラセボ群で 23,426 U/L、バリシチニブ 2 mg 群で 15,468 U/L、バリシチニブ 4 mg 群で 16,522 U/L であった。CPK のベースラインからの変化量の平均値の増加は、筋肉症状に関連する有害事象の増加を反映しておらず、臨床的に意味のあるものではなかった。

16 week placebo-controlled period での CPK 増加のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-49 に示す。

- CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で高かった。
- CPK 増加のグレードが 3 以上又は 4 以上に悪化した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった。
- CPK 増加のグレードが悪化した被験者の割合は、概してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-49 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	10.1	20.1	24.2
Increase to Grade ≥1	10.4	20.1	24.8
Increase to Grade ≥2	3.0	5.3	7.0
Increase to Grade ≥3	1.9	2.6	3.8
Increase to Grade ≥4	1.1	1.0	1.8

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.7.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All AD BARI での CPK

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での CPK のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は CPK 測定の最終 Visit までの CPK の変化を図 2.7.4.7-19 に示す。

CPK 増加は 4 週時に認められ、68 週時まで変動した。ベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群では 4.0～83.8 U/L の範囲、バリシチニブ 4 mg 群では 38.5～156 U/L の範囲であった。

16 week placebo-controlled period と同様に、ベースラインからの変化量の最大値は、バリシチニブ 2 mg 群で 15,468 U/L、バリシチニブ 4 mg 群で 27,319 U/L であったが、筋肉症状や横紋筋融解症は発現しなかった。CPK のベースラインからの変化量の平均値は臨床的に意味のあるものではなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での CPK 増加のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-50 に示す。

- CPK 増加のグレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。

- CPK 増加のグレードの悪化は、ほとんどが 1 以上及び 2 以上への悪化であり、3 以上及び 4 以上への悪化は少なかった。
- All BARI AD では、CPK 増加のグレードが悪化した被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

表 2.7.4.2-50 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) %
Any CTCAE Grade Shift	24.0	32.8	26.0
Increase to Grade ≥1	23.8	34.0	26.7
Increase to Grade ≥2	6.6	9.9	7.5
Increase to Grade ≥3	3.1	4.8	3.8
Increase to Grade ≥4	1.3	2.3	1.7

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

2.7.4.2.1.8.7.2 筋肉症状に関連する有害事象

筋肉症状に関連する有害事象を横紋筋融解症／ミオパチー（SMQ）を用いて特定し、その被験者で CPK 増加が認められているかを確認した。筋肉症状に関連する有害事象を発現した被験者で CPK 増加が認められていることが明らかになった場合、その有害事象が CPK 増加と明らかに関連しているかを医学的にレビューした。

2.7.4.2.1.8.7.2.1 16 week placebo-controlled period での筋肉症状に関連する有害事象

筋肉症状に関連する有害事象は以下のとおりであった。

- 筋肉症状に関連する有害事象の発現状況に、プラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群の間に、大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.110）。
- バリシチニブ 4 mg 群では、筋痙縮 2 例、筋肉痛 1 例（いずれも CPK は基準値）が発現した。
- プラセボ群では、筋痙縮及び筋肉痛が各 1 例発現した（いずれも CPK は基準値）。
- バリシチニブ 2 mg 群では筋肉症状に関連する有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.7.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での筋肉症状に関連する有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での筋肉症状に関連する有害事象

- 筋肉症状に関連する有害事象はバリシチニブ 2 mg 群では発現せず、バリシチニブ 4 mg 群では 5 例（調整済み IR=1.72）に発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.111）。
  - 筋肉痛 3 例（調整済み IR=1.02）：CPK は、1 例は基準値、1 例は高値、1 例は ULN の 5 倍超

- 筋痙縮 2 例（調整済み IR=0.69）：これらの症例は 16 week placebo-controlled period で認められた症例と同一であり、CPK 増加は併発しなかった。

All BARI AD での筋肉症状に関連する有害事象

- 筋肉痛 10 例（IR=0.84）：3 例は Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と同一症例。CPK は、All BARI AD で新たに認められた 7 例のうち、4 例は基準値、2 例は高値、1 例は ULN の 5 倍超
- 筋痙縮 4 例（IR=0.34）：2 例は Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と同一症例。All BARI AD で新たに認められた 2 例はいずれも CPK は基準値。
- 筋緊張 1 例（IR=0.08）：CPK は基準値。
- 筋炎 1 例（IR=0.08）：CPK は基準値。

2.7.4.2.1.8.7.2.3 CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者に関する追加解析

All BARI AD で、バリシチニブ投与中のいずれかの時点で CPK が ULN の 5 倍超（グレード 3 又は 4）に増加した被験者を対象に事後的な解析を実施した。該当する被験者は 60 例であった。

CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者の 78%ではベースライン時の CPK は基準値であり、67%で CPK 増加後もベースライン値に回復した。CPK が ULN の 5 倍超に増加した被験者のほとんどは、治験薬の投与中断や投与中止に至らなかった。77%の被験者で CPK 測定前に激しい運動をしていたことが報告されている。

2.7.4.2.1.8.7.3 結論

ベースラインからの変化の結論

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、CPK 増加が 4 週時に認められ、その後は Ext BARI 2-mg and 4-mg AD を含めベースラインより高値で安定して推移したが、臨床的に意味のあるものではなかった。

CPK 増加のグレードの悪化の結論

16 week placebo-controlled period ではプラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、CPK 増加のグレードが悪化した被験者の割合が高く、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD ではバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD で、グレードが 3 又は 4 以上に悪化した被験者の割合について、投与群間で大きな差はなかった。

CPK が ULN の 5 倍超の被験者に関する追加解析の結論

CPK が ULN の 5 倍超となった被験者（All BARI の 60 例）のうち、ほとんどで、CPK 測定前に激しい身体運動をしていた。筋肉症状は 3 例に認められたが横紋筋融解症は発現しなかった。CPK 増加のほとんどは一過性であり、CPK 値はベースライン値又はそれに近い値に回復した。

筋肉症状に関連する有害事象の結論

16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の、バリシチニブ 4 mg 群で、筋肉症状に関連する有害事象が数例認められたが、バリシチニブ 2 mg 群では、発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍

2.7.4.2.1.8.8.1 NMSC 以外の悪性腫瘍

2.7.4.2.1.8.8.1.1 16 week placebo-controlled period での NMSC 以外の悪性腫瘍

プラセボ群で 2 例、NMSC 以外の悪性腫瘍が発現したが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では NMSC 以外の悪性腫瘍は発現しなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.113）。

2.7.4.2.1.8.8.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での NMSC 以外の悪性腫瘍

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での NMSC 以外の悪性腫瘍

NMSC 以外の悪性腫瘍は発現しなかった。

All BARI AD での NMSC 以外の悪性腫瘍

未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型が 1 例発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.114）。

- 被験者は 4[redacted] 歳で、長期継続投与試験（JAHN 試験）のバリシチニブ 4 mg 群であった（IR=0.08）。被験者は、JAHN 試験でのバリシチニブ投与開始後 174 日目に腕に苔癬病変があることに気づき、蜂巣炎と診断された。治療が成功しなかったため、生検を実施したところ、皮膚未分化大細胞型リンパ腫、T 細胞およびヌル細胞型であることが判明した。被験者は蜂巣炎の治療を中止し、リンパ腫の治療を開始した。被験者はシクロスポリン、オマリズマブ、メトトレキサート、経口メプレドニゾンの治療歴があった。治験担当医師により事象は治験薬との因果関係ありと判断されたが、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）/ signal transducers and activators of transcription （Stat）3 経路の不活化は未分化大細胞リンパ腫細胞の成長を阻害することから（Crescenzo et al. 2015）、因果関係は否定できる可能性がある。

これまでにも AD 患者で未分化大細胞リンパ腫の発現が報告されているが（Ishida et al. 2014）、一般的に未分化大細胞リンパ腫の発現は稀なため、AD 患者との関連性を明確に結論づけることは困難である。

2.7.4.2.1.8.8.2 NMSC

2.7.4.2.1.8.8.2.1 16 week placebo-controlled period での NMSC

NMSC は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.8.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での NMSC

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での NMSC

NMSC は発現しなかった。

All BARI AD での NMSC

NMSC が 4 例認められた（IR=0.34）（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.114）。内訳は、ボーエン病が 2 例、基底細胞癌及びケラトアカントーマが各 1 例であった。

- ボーエン病を発現した被験者は、4[redacted] 歳の[redacted]性で、事象発現後、有害事象のためバリシチニブ投与を中止する前、バリシチニブ 1 mg の投与を 5 日間受けていた。投与中止 10 日後、被験者は右後首のボーエン病と診断され、病変部位は切除された。被験者は悪性腫瘍の既往歴はなく、過度の日光への曝露もなかった。
- ケラトアカントーマを発現した被験者は、4[redacted] 歳の[redacted]性で、バリシチニブ 1 mg の投与開始 15 日後に左下肢に事象を発現し、病変部位は切除された。被験者は日光への曝露及び日焼けをしており、赤毛や欧州圏のバックグラウンドといった皮膚癌のリスク因子を有していた。
- ボーエン病を発現した別の被験者は、4[redacted] 歳の[redacted]性で、バリシチニブ 4 mg の投与開始約 4 ヵ月後、ボーエン病と診断された。病変部位は左頬、右鼻及び前腕部の 3 ヵ所で、いずれも切除された。被験者はバリシチニブの投与を継続した。
- 基底細胞癌（左上まぶた）を発現した被験者は、5[redacted] 歳の[redacted]性で、バリシチニブ 2 mg の投与開始 96 日後に事象を発現した。被験者は過度の日光への曝露があり、癌は、日光への曝露部位に認められた。基底細胞癌は切除され、消失したため、被験者はバリシチニブ 2 mg の投与を継続した。

2.7.4.2.1.8.8.3 結論

68 週の治療期間で AD 患者に認められた NMSC 以外の悪性腫瘍及び NMSC の発現例数は少なかった。NMSC を発現した被験者は、何らかのリスク因子を有していた。

2.7.4.2.1.8.9 肝機能異常

2.7.4.2.1.8.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加

2.7.4.2.1.8.9.1.1 16 week placebo-controlled period での ALT

16 week placebo-controlled period での ALT 増加

Primary integrated safety analysis sets での試験期間中のいずれかの時点で ALT 増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-51 に示す。

- ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- ALT が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の ALT のベースライン値は、基準範囲内であった。
- ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例及びバリシチニブ 4 mg 群 1 例であった。
- ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

16 week placebo-controlled period での ALT のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は ALT 測定の最終 Visit までの ALT の変化を図 2.7.4.7-20 に示

す。

バリシチニブ 4 mg 群で、16 週時までにわずかな ALT 増加が認められた（変化量の平均値：0.2 U/L）。

2.7.4.2.1.8.9.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での ALT

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での ALT 増加

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、ALT が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は低く、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった（表 2.7.4.2-51）。

All BARI AD での ALT 増加

ALT が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上となった被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった（表 2.7.4.2-51）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での ALT のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は ALT 測定の最終 Visit までの ALT の変化を 図 2.7.4.7-21 に示す。

68 週時までに、わずかな変化（バリシチニブ 2 mg 群：-4.2 U/L、バリシチニブ 4 mg 群：3.4 U/L）が認められた。

表 2.7.4.2-51 試験期間中のいずれかの時点で ALT 増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
ALT elevations at any time post-baseline, N-obs	639	387	396	387	396	1620
≥3x ULN	6 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.8)	20 (1.2)
≥5x ULN	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.6)	5 (0.3)
≥10x ULN	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; ALT = alanine aminotransferase; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.8.9.2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加

2.7.4.2.1.8.9.2.1 16 week placebo-controlled period での AST

16 week placebo-controlled period での AST 増加

Primary integrated safety analysis sets での試験期間中のいずれかの時点で AST 増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-52 に示す。

- AST が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の AST のベースライン値は、基準範囲内であった。
- AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

16 week placebo-controlled period での AST のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は AST 測定の最終 Visit までの AST の変化を図 2.7.4.7-22 に示す。

いずれの投与群でも、16 週時までに臨床的に意味のある AST 増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.9.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での AST

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での AST 増加

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、AST が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった（表 2.7.4.2-52）。

All BARI AD での AST 増加

AST が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上となった被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった（表 2.7.4.2-52）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での AST のベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時まで又は AST 測定の最終 Visit までの AST の変化を図 2.7.4.7-23 に示す。

68 週時までに、わずかな変化（バリシチニブ 2 mg 群：-2.3 U/L、バリシチニブ 4 mg 群：1.4 U/L）が認められた。

表 2.7.4.2-52 試験期間中のいずれかの時点で AST 増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
AST elevations at any time post-baseline, N-obs	639	387	396	387	396	1620
≥3x ULN	6 (0.9)	3 (0.7)	3 (0.8)	4 (1.0)	8 (2.3)	25 (1.5)
≥5x ULN	3 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.9)	9 (0.6)
≥10x ULN	0	0	0	0	0	2 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; AST = aspartate aminotransferase; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.8.9.3 総ビリルビン増加

2.7.4.2.1.8.9.3.1 16 week placebo-controlled period での総ビリルビン

16 week placebo-controlled period での総ビリルビン増加

Primary integrated safety analysis sets での試験期間中のいずれかの時点で総ビリルビン増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-53 に示す。

総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。

バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった。ベースラインでは総ビリルビンが基準範囲内であった。

16 week placebo-controlled period での総ビリルビンのベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は総ビリルビン測定の最終 Visit までの総ビリルビンの変化を図 2.7.4.7-24 に示す。

いずれの投与群でも、16 週時までに臨床的に意味のある総ビリルビンの増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.9.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での総ビリルビン

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での総ビリルビン増加

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった（表 2.7.4.2-53）。バリシチニブ 4 mg 群で総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は、いずれもベースライン時の総ビリルビンは基準範囲内であった。

All BARI AD での総ビリルビン増加

All BARI AD で総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は少なかった（表 2.7.4.2-53）。総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者 6 例のうち 3 例は、ベースライン時の総ビリルビンは基準範囲内であった。

総ビリルビンが ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での総ビリルビンのベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時又は総ビリルビン測定の最終 Visit までの総ビリルビンの変化を図 2.7.4.7-25 に示す。

68 週時までに、いずれの投与群でも臨床的に意味のある総ビリルビンの変化は認められなかった。

表 2.7.4.2-53 試験期間中のいずれかの時点で総ビリルビン増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Primary integrated safety analysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
Bilirubin elevations at any time post-baseline, N-obs	639	387	396	387	396	1620
≥2x ULN	3 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	6 (0.4)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.8.9.4 アルカリホスファターゼ（ALP）増加

2.7.4.2.1.8.9.4.1 16 week placebo-controlled period での ALP

16 week placebo-controlled period での ALP 増加

Primary integrated safety analysis sets での試験期間中のいずれかの時点でアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）増加が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-54 に示す。

ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。

16 week placebo-controlled period での ALP のベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又は ALP 測定の最終 Visit までの ALP の変化を図 2.7.4.7-26 に示す。

いずれの投与群でも、16 週時までに臨床的に意味のある ALP の増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.8.9.4.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での ALP

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での ALP 増加

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。All BARI AD では、該当の被験者は 0.2%と少なかった（表 2.7.4.2-54）。

表 2.7.4.2-54 試験期間中のいずれかの時点で ALP 増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Primary integrated safety analaysis sets）

	16-Week Placebo-Controlled Period			Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
ALP elevations at any time post-baseline, N-obs	639	387	396	387	396	1620
≥1.5x ULN	1 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.2)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; ALP = alkaline phosphatase; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

2.7.4.2.1.8.9.5 重篤な薬剤性肝障害に関する評価

2.7.4.2.1.8.9.5.1 16 week placebo-controlled period での重篤な薬剤性肝障害

バリシチニブ 1、2 及び 4 mg 群を含む 16 week placebo-controlled period での総ビリルビン及び ALT の最大値［重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity：eDISH）プロット］を図 2.7.4.2-7 に示す。

総ビリルビンが ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.8.9.5.2 All BARI AD での重篤な薬剤性肝障害

バリシチニブ 1、2 及び 4 mg 群を含む All BARI AD での総ビリルビン及び ALT の最大値（eDISH プロット）を図 2.7.4.2-8 に示す。

総ビリルビンが ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.8.9.6 肝障害に関連する有害事象

2.7.4.2.1.8.9.6.1 16 week placebo-controlled period での肝障害に関連する有害事象

16 week placebo-controlled period での肝障害に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を、表 2.7.4.2-55 に示す。

- 肝障害に関連する有害事象（SMQ）の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- 肝障害に関連する重篤な有害事象は発現しなかった。
- いずれの投与群でも、投与中止に至った肝障害に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-55 肝障害に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）
（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Patients with at least 1 TEAE		9 (1.3)	2 (0.5)	11 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (1.1)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (0.4)	0	4 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (0.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.4)	0	1 (0.3)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.2)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (0.3)	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.9.6.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での肝障害に関連する有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での肝障害に関連する有害事象の発現例数及び 100 人年あたりの調整済み発現率を、表 2.7.4.2-56 に示す。

- 肝障害に関連する有害事象（SMQ）の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 重篤な肝障害に関連する有害事象は発現しなかった。
- 投与中断に至った肝障害に関連する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）がバリシチニブ 2 mg 群の 1 例（調整済み IR=0.5）に発現した。
- バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で、脂肪肝が発現し、治験薬が投与中断されたが、治験薬投与は再開されず、治験薬の投与中止に至った（調整済み IR=0.3）。
- バリシチニブ 2 mg 群では投与中止に至った肝障害に関連する有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-56 肝障害に関連する有害事象の発現例数及び 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD）

Preferred Term	基本語	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD	
		BARI 2-mg (N=392) n (adj IR)	BARI 4-mg (N=397) n (adj IR)
Patients with at least one TEAE		4 (1.7)	20 (7.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	9 (3.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (2.8)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	4 (1.4)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.5)	1(0.3)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	3 (1.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.3)	1 (0.3)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.9.6.3 All BARI AD での肝障害に関連する有害事象

All BARI AD での肝障害に関連する有害事象の発現例数及び 100 人年あたりの調整済み発現率を、表 2.7.4.2-57 に示す。

All BARI AD では、肝障害に関連する有害事象（SMQ）の IR は 3.8 であった。

表 2.7.4.2-57 肝障害に関連する有害事象の発現例数及び 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体）（All BARI AD）

Preferred Term	基本語	All BARI AD (N=1646) n (IR)
Patients with at least one TEAE		44 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.2)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	7 (0.6)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	4 (0.3)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.3)
Hepatic steatosis	脂肪肝	3 (0.3)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)
Hepatic enzyme decreased	肝酵素低下	1 (0.1)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.1)
Jaundice	黄疸	1 (0.1)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.1)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.8.9.6.4 肝障害に関連する有害事象及び肝機能に関する検査値異常が認められた被験者

肝障害に関連する有害事象（SMQ）に該当する重篤な有害事象（肝不全）が、All BARI AD の 1 例（JAHN 試験の Open-label addendum のバリシチニブ 2 mg 群）に発現した。

- 被験者は、JAHN 試験 Open-label addendum（バリシチニブ 2 mg 群）に参加した、6[redacted]歳[redacted]性。高血圧及びアルコール摂取の既往歴を有し、肝疾患、アルコール乱用及び胆嚢疾患の既往歴はなかった。バリシチニブの初回投与 61 日後（最終投与 7 日後：治験薬の投与は有効性の欠如のため中止した）に、気管支肺炎と関連する肝腎腎不全（クレアチニン 188 µmol/L 及び糸球体濾過量 32 mL/min/1.73 m2）の診断を受けて入院した。スクリーニング時には、AST、ALT、ビリルビン、及び ALP は基準範囲内、クレアチニンは高値（149 µmol/L）、推算糸球体濾過量は低値（43 mL/min/1.73 m2）であった。被験者は事象から回復した。事象は、治験担当医師により、治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った肝障害に関連する有害事象が、All BARI AD の 5 例に発現した（IR=0.4）。内訳は、脂肪肝 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、及び肝酵素上昇が 1 例であった。このうち、ALT 又は AST が ULN の 10 倍超に増加した被験者 2 例の詳細を、以下に記載する。

- 被験者は、JAHN 試験 Open-label addendum（バリシチニブ 2 mg 群）に参加した、2[redacted]歳[redacted]性。スクリーニング時に抗 HBcAb 及び抗 HBsAb が陽性であった。バリシチニブ投与 35 日後に、ALT が ULN の 10 倍超に増加（552 U/L）、AST が ULN の 5 倍超に増加（284 U/L）し、ビリルビン高値（23 µmol/L）であったが、無症候性であった。被験者は治験薬の投与を中止した。試験期間中に有害事象は報告されなかった。追加の臨床検査も報告されなかった。試験中止時、本事象は未消失であった。
- 被験者は、バリシチニブ 1 mg 群の 2[redacted]歳[redacted]性。アルコールの摂取歴があった。本被験者は AST が ULN の 10 倍超に増加（564 U/L）したが、無症候性であった。被験者は治験薬の投与を中止した。本事象は激しい運動の後に起こり、ALT 高値（185 U/L）及び CPK 高値（28,450 U/L）と関連性があった。事象は消失した。

上述以外で、ALT 又は AST が ULN の 10 倍超となった被験者の詳細を以下に示す。

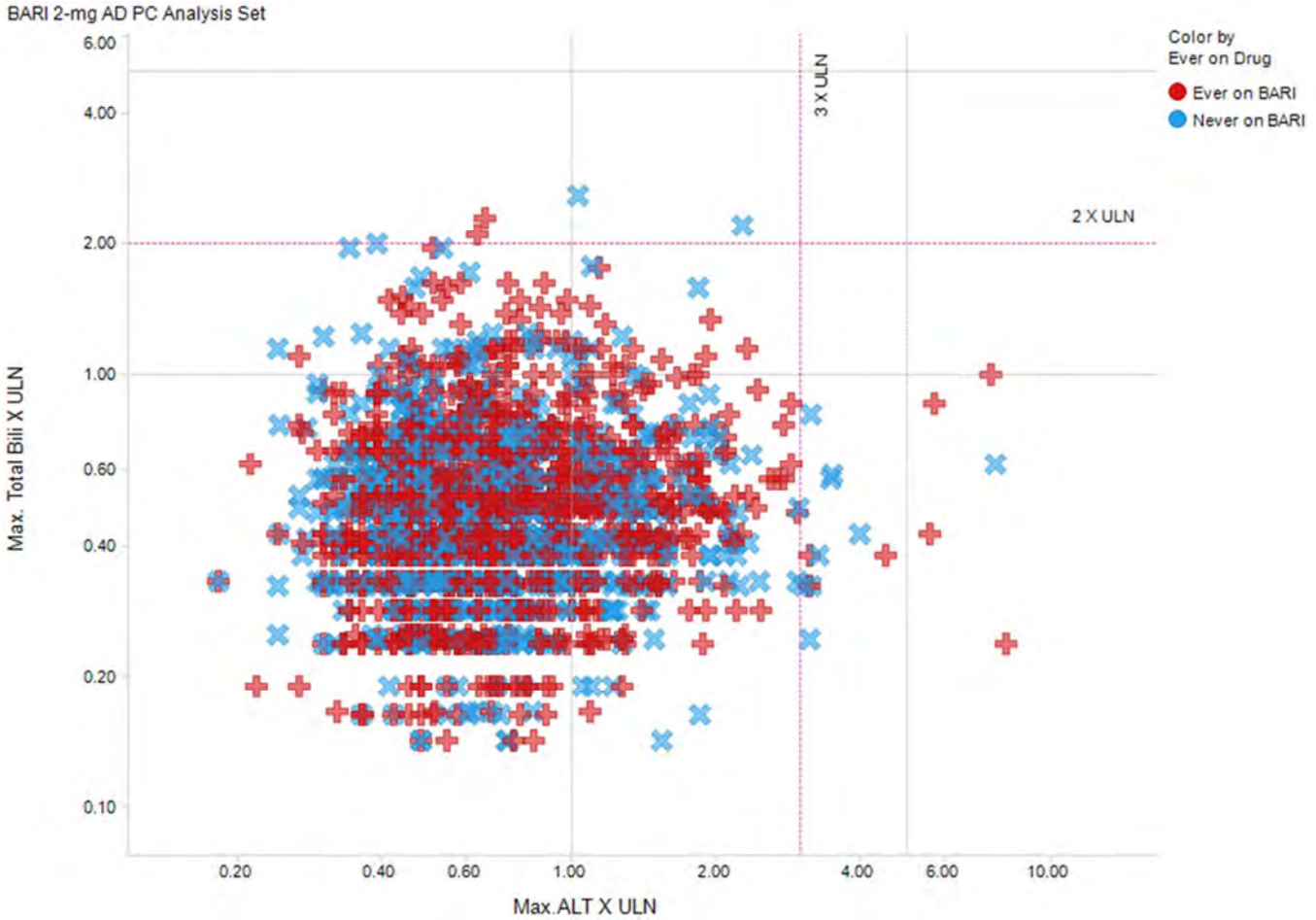
- 被験者は、バリシチニブ 1 mg 群の、3[redacted]歳[redacted]性。アルコールの摂取歴があった。本被験者は、非定型の運動後、AST が ULN の 10 倍超に増加（372 U/L）し、ALT 高値（106 U/L）、CPK 高値（19,962 U/L）となった。治験薬の再開後、臨床検査値は正常値に回復し、事象は再発しなかった。事象が発現したのはバリシチニブ投与開始 29 日後であった。

2.7.4.2.1.8.9.7 結論

臨床検査値について、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のいずれでも、ALT、AST、総ビリルビン、ALP の増加が認められた被験者の調整済み発現割合は、投与群間で大きな差はなかった。

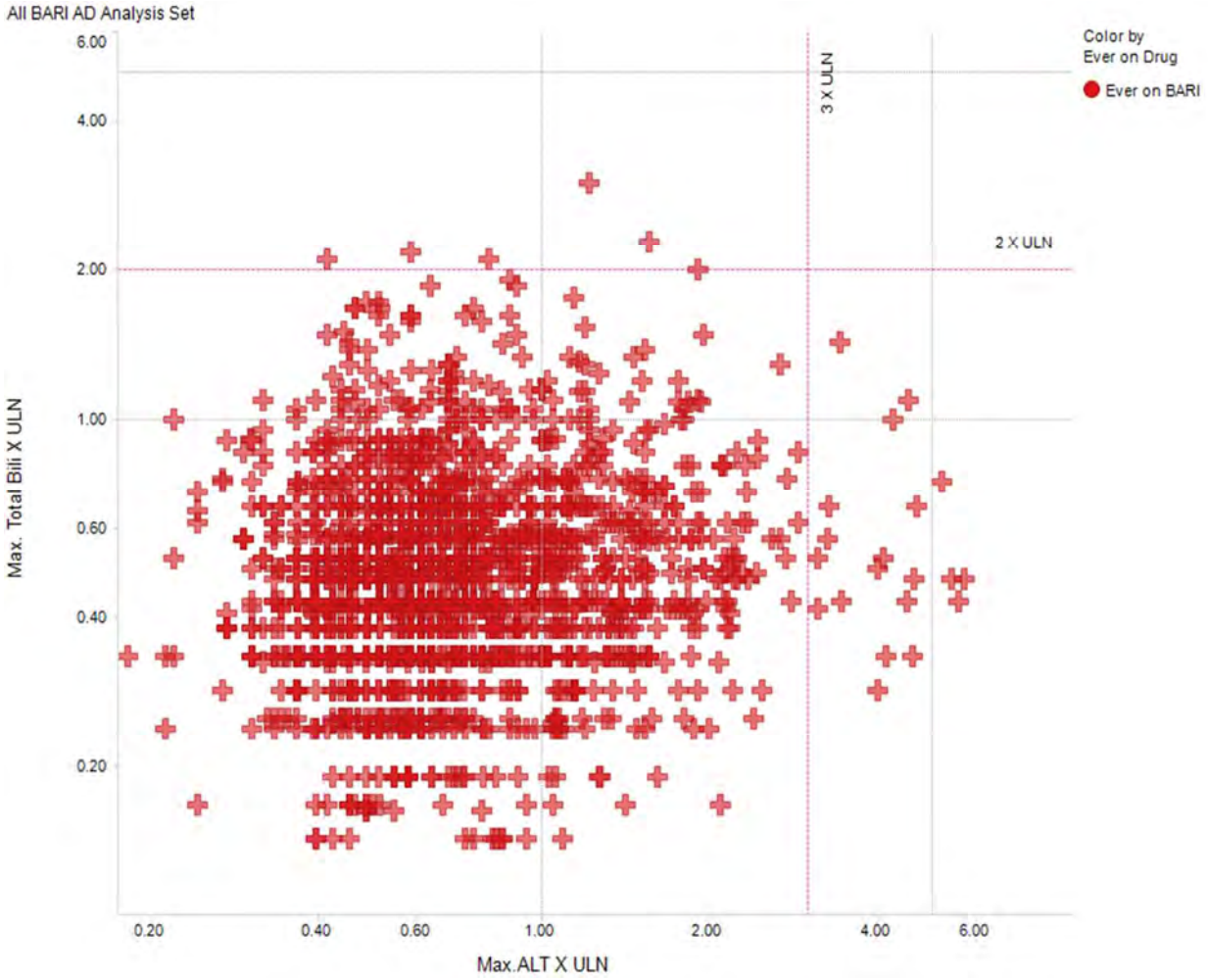
すべての被験者で、Hy’s Law の基準（総ビリルビンが ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍以上）に合致する臨床検査値の異常値は認められなかった。

バリシチニブが、重篤な肝障害に関連する有害事象や投与中断又は投与中止に至った肝障害に関連する有害事象の発現のリスクを高めるというエビデンスは得られなかった。薬剤性肝障害は報告されなかった。



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ALT = alanine aminotransferase; BARI = baricitinib; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; Max = maximum; PC = placebo-controlled; ULN = upper limit of normal.

図 2.7.4.2-7　重篤な薬剤性肝障害に関する評価：eDISH plot（16 week placebo-controlled period）



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ALT = alanine aminotransferase; BARI = baricitinib; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; Max = maximum; ULN = upper limit of normal.

図 2.7.4.2-8　重篤な薬剤性肝障害に関する評価：eDISH plot（All BARI AD）

2.7.4.2.1.8.10 腎機能への影響

2.7.4.2.1.8.10.1 クレアチニン

2.7.4.2.1.8.10.1.1 16 week placebo-controlled period でのクレアチニン

16 week placebo-controlled period でのクレアチニンのベースラインからの変化

ベースラインから 16 週時まで又はクレアチニン測定の最終 Visit までのクレアチニンの変化を図 2.7.4.7-27 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも、クレアチニンは 12 週時まで増加したが、16 週時ではそれ以上増加しなかった。12 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で 3.9 µmol/L、バリシチニブ 4 mg 群で 3.5 µmol/L、であり、臨床的に意味があるものではなかった。

16 week placebo-controlled period でのクレアチニン増加のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-58 に示す。

- クレアチニン増加のグレードが悪化した被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったものの、ほとんどがグレード 1 以上に悪化した被験者であり、グレード 2 以上に悪化した被験者はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の各 1 例のみであった。グレード 1 以上への悪化は、臨床的に意味があるものではなかった。
- クレアチニン増加のグレードが悪化した被験者の割合について、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間で差は認められなかった。

表 2.7.4.2-58 試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=650) %	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %
Any CTCAE Grade Shift	3.6	5.9	7.8
Increase to Grade ≥1	3.8	6.2	7.9
Increase to Grade ≥2	0	0.3	0.3
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo.

2.7.4.2.1.8.10.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのクレアチニン

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのクレアチニンのベースラインからの変化

ベースラインから 68 週時又はクレアチニン測定の最終 Visit までのクレアチニンの変化を図 2.7.4.7-28 に示す。

クレアチニンは 12 週時まで増加し、その後 68 週時まで安定して推移した。ベースラインからの変化量の平均値は 16 week placebo-controlled period と大きな差はなく、68 週時までの変化量の平均値の最大値はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で 4.0 µmol/L と小さかった。バリシチニブ 2 及び

4 mg 間に大きな差はなかった。これらの変化は臨床的に意味があるものではなかった。バリシチニブ 2 mg 群での変化量の最大値は 177 µmol/L、バリシチニブ 4 mg 群での変化量の最大値は 36 µmol/L であったが、腎機能障害とは関連がなかった。

All BARI AD で、腎不全が 1 例に認められたが、ベースラインからの変化の最大値と関連はなかった。2 例で腎機能障害、2 例に急性腎不全が認められた。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのクレアチニン増加のグレードの悪化

試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.4.2-59 に示す。

- クレアチニン増加のグレードが悪化した被験者の割合について、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。
- ほとんどがグレード 1 以上に悪化した被験者であり、グレード 2 以上に悪化した被験者は少なかった。グレード 1 以上への悪化は、臨床的に意味があるものではなかった。

表 2.7.4.2-59 試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
	BARI 2-mg (N=392) %	BARI 4-mg (N=397) %	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%)
Any CTCAE Grade Shift	9.0	10.4	8.2
Increase to Grade ≥1	9.4	10.5	8.5
Increase to Grade ≥2	0.5	0.3	0.2
Increase to Grade ≥3	0	0	0
Increase to Grade ≥4	0	0	0

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set.

2.7.4.2.1.8.10.2 糸球体濾過量

2.7.4.2.1.8.10.2.1 16 week placebo-controlled period での糸球体濾過量

ベースラインから 16 週時まで又は糸球体濾過量測定の最終 Visit までの糸球体濾過量の変化を図 2.7.4.7-29 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも、糸球体濾過量は 12 週時までわずかに減少したが、以後安定して推移した。12 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で-3.9 mL/min/1.73 m^2、バリシチニブ 4 mg 群で-3.7 mL/min/1.73 m^2 であり、臨床的に意味があるものではなかった。

2.7.4.2.1.8.10.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での糸球体濾過量

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、ベースラインから最終 Visit までの糸球体濾過量の変化量の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群で -3.3 mL/min/1.73 m^2、バリシチニブ 4 mg 群

で-4.1 mL/min/1.73 m2 であり（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.55）、変化量は小さく、臨床的に意味があるものではなかった。

All BARI AD では、ベースラインから最終 Visit までの糸球体濾過量の変化量の平均値は-3.8 mL/min/1.73 m2 であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.55）。

2.7.4.2.1.8.10.3 シスタチン C

2.7.4.2.1.8.10.3.1 16 week placebo-controlled period でのシスタチン C

ベースラインから 16 週時まで又はシスタチン C 測定の最終 Visit までのシスタチン C の変化を図 2.7.4.7-30 に示す。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群のいずれでも、シスタチン C は 4 週時に減少したが、16 週時までそれ以上減少しなかった。4 週時でのベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で-0.1 mg/L であり、臨床的に意味があるものではなかった。

2.7.4.2.1.8.10.3.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのシスタチン C

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、シスタチン C のベースラインから最終 Visit までの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で-0.1 mg/L であり（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.55）、変化量は小さく、臨床的に意味があるものではなかった。

All BARI AD では、ベースラインから最終 Visit までのシスタチン C の変化量の平均値は-0.1 mg/L であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.55）。

2.7.4.2.1.8.10.4 腎機能に関連する有害事象

腎不全、腎損傷、又は腎機能障害に関連する有害事象を特定するため、有害事象すべてをレビューした。

16 week placebo-controlled period での腎機能に関連する有害事象

腎および尿路障害（SOC）に該当する有害事象がプラセボ群の 1 例（調整済み発現割合 0.1%）、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例（調整済み発現割合 0.2%）、及びバリシチニブ 4 mg 群 7 例（調整済み発現割合 2.0%）に発現した。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での腎機能に関連する有害事象

腎および尿路障害（SOC）に該当する有害事象がバリシチニブ 2 mg 群の 4 例（調整済み IR=1.8）、バリシチニブ 4 mg 群の 9 例（調整済み IR=3.1）に発現した。

All BARI AD での腎機能に関連する有害事象

腎および尿路障害（SOC）に該当する有害事象が 23 例に発現し（IR=2.0）（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.43）、5 件の PT が、腎不全、腎損傷、又は腎機能障害に関連すると考えられた。これらは重症度が軽度又は中等度であると考えられた。また、5 件中 3 件は治験薬との因果関係が否定された。腎不全 1 件が、バリシチニブ 2 mg を有効性の欠如のため投与中止した 7 日後に認められた。事象は消失した。

2.7.4.2.1.8.10.5 結論

クレアチニン、糸球体濾過量、及びシスタチン C でベースラインからの変化が認められたものの、臨床的に意味のあるものではなかった。

バリシチニブにより、腎不全、腎機能障害、又は腎損傷といった腎機能に関連した重篤な有害事象の発現リスクが増加するというエビデンスは得られなかった。報告された腎不全は、バリシチニブとの因果関係が否定されたか、又はバリシチニブの投与を中止した後に発現していた。

2.7.4.2.1.8.11 消化管穿孔

2.7.4.2.1.8.11.1 16 week placebo-controlled period での消化管穿孔

消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.8.11.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での消化管穿孔

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での消化管穿孔

消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は発現しなかった。

All BARI AD での消化管穿孔

消化管穿孔（SMQ）に該当する事象が 1 例発現した（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.129）。

- 被験者はバリシチニブ 1 mg の投与を受けていた 2[redacted]歳[redacted]性で、既知のリスク因子は有していなかった。非重篤で中等度の痔核に関連する痔瘻を発現した。医学的レビューの結果、この事象は消化管穿孔とは判定されなかった。

2.7.4.2.1.8.11.3 結論

AD 患者を対象とした臨床試験で、消化管穿孔は発現しなかった。痔核に関連する痔瘻が 1 例に認められたものの、医学的レビューの結果、消化管穿孔とは判定されなかった。

2.7.4.2.1.8.12 うつ病と自殺／自殺念慮

2.7.4.2.1.8.12.1 16 week placebo-controlled period でのうつ病と自殺／自殺念慮

16 week placebo-controlled period でのコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価

コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale：C-SSRS）に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-60 に示す。

- C-SSRS で自殺念慮を報告した被験者の調整済み発現割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、自殺念慮の最も重篤なカテゴリーであるカテゴリー4 又は 5 に該当する被験者はいなかった。
- C-SSRS に基づき自殺行為を報告した被験者は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群でいなかった。

表 2.7.4.2-60 C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period		
	PBO (N=599) n (adj %)	BARI 2-mg (N=354) n (adj %)	BARI 4-mg (N=359) n (adj %)
Suicidal ideation (1-5)	9 (1.4)	0	2 (0.6)
Wish to be dead	8 (1.3)	0	2 (0.6)
Non-specific active suicidal thoughts	5 (0.8)	0	1 (0.3)
Active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act	3 (0.5)	0	1 (0.3)
Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan	1 (0.2)	0	0
Active suicidal ideation with specific plan and intent	0	0	0
Suicidal behavior (6-10)	1 (0.2)	0	0
Preparatory acts or behavior	0	0	0
Aborted attempt	0	0	0
Interrupted attempt	0	0	0
Non-fatal suicide attempt	1 (0.2)	0	0
Completed suicide	0	0	0
Suicidal ideation or behavior	9 (1.4)	0	2 (0.6)
Self-injurious behaviour without suicidal intent	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.

C-SSRS に基づき、治験薬投与後に自殺念慮又は自殺行為を報告した被験者の調整済み発現割合は、プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.134.）。

試験期間中に、ベースラインでの「no suicidal ideation or behavior」、「suicidal ideation」及び「suicidal behavior」のカテゴリーからいずれかのカテゴリーにシフトした被験者の割合は、3 投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.137）。

16 week placebo-controlled period での有害事象に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価

うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-61 に示す。

- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象は、いずれの投与群でも 2%未満に発現した。
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の調整済み発現割合に、3 投与群間で大きな差はなかった。
- 自殺既遂は報告されていない。

表 2.7.4.2-61 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

		16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Depression and Suicide/self-injury				
Patients with >= 1 TEAE		7 (1.0)	3 (0.7)	7 (1.8)
Patients with TEAEs by Preferred Term				
Broadly-defined terms		7 (1.0)	3 (0.7)	7 (1.8)
Mood altered	気分変化	0	0	2 (0.6)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (0.1)	0	1 (0.3)
Mood swings	気分動揺	0	0	1 (0.2)
Middle insomnia	中期不眠症	0	1 (0.2)	0
Narrowly-defined terms		6 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.1)	0	2 (0.6)
Depression	うつ病	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
Dysphoria	不快気分	1 (0.1)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.1)	0	0
Suicide attempt	自殺企図	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

治験薬の投与中止に至ったうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しなかった。

重篤なうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象が 2 例に発現した。このうち、バリシチニブ群の被験者 1 例の詳細を以下に示す。

- 被験者はバリシチニブ 2 mg 群の 2[redacted]歳[redacted]性で、AD の悪化、不安及びうつ病の既往があった。治験薬の投与開始 21 日後に、重篤なうつ病のために入院した。この事象は、期待が満たされないことによる苦悩の悪化によるものであるため、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。事象は消失し、被験者は引き続き JAHN 試験に参加した。

2.7.4.2.1.8.12.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのうつ病と自殺／自殺念慮

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での C-SSRS に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価

C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.2-62 に示す。

- C-SSRS で自殺念慮を報告した被験者の調整済み発現割合は、16 week placebo-controlled period と Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で大きな差はなく、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間でも大きな差はなかった。
- バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、自殺念慮の最も重篤なカテゴリーであるカテゴリー4 又は 5 に該当する被験者はいなかった。
- C-SSRS に基づき自殺行為を報告した被験者は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群でいなかった。

表 2.7.4.2-62 C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		ALL BARI AD
	BARI 2-mg (N=354) n (adj %)	BARI 4-mg (N=359) n (adj %)	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1554) n (%)
Suicidal Ideation (1-5)	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (0.4)
Wish to be dead	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (0.4)
Non-specific active suicidal thoughts	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Active suicidal ideation with some intent to act, without specific plan	0	0	0
Active suicidal ideation with specific plan and intent	0	0	0
Suicidal behavior (6-10)	0	0	0
Preparatory acts or behavior	0	0	0
Aborted attempt	0	0	0
Interrupted attempt	0	0	0
Non-fatal suicide attempt	0	0	0
Completed suicide	0	0	0
Suicidal ideation or behavior	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (0.4)
Self-injurious behaviour without suicidal intent	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.3)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

C-SSRS に基づき、治験薬投与後に自殺念慮又は自殺行為を報告した被験者の調整済み発現割合は、16 week placebo-controlled period と Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD で大きな差はなく、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で重要な差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.135）。

試験期間中に、ベースラインでの「no suicidal ideation or behavior」、「suicidal ideation」及び「suicidal behavior」のカテゴリーからいずれかのカテゴリーにシフトした被験者の割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 間で差が認められず、16 week placebo-controlled period の結果と一致していた（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.138）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価

うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの発現率を表 2.7.4.2-63 に示す。

- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象は、いずれの投与群でも 3%未満に発現した。
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の調整済み発現割合に、投与群間で大きな差はなかった。

- 自殺既遂は報告されていない。

表 2.7.4.2-63 うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの発現率（Safety、全体）
（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

Depression and Suicide/self-injury		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD		All BARI AD
		BARI 2-mg (N=392) n (adj %) [IR]	BARI 4-mg (N=392) n (adj %) [IR]	All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646) n (%) [IR]
Patients with >= 1 TEAE		3 (0.7) [1.3]	9 (2.4) [3.1]	19 (1.2) [1.6]
Patients with TEAEs by Preferred Term				
Broadly-defined terms		3 (0.8) [1.3]	9 (2.3) [3.1]	19 (1.2) [1.6]
Mood altered	気分変化	0	2 (0.5) [0.7]	2 (0.1) [0.2]
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Middle insomnia	中期不眠症	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.1) [0.1]
Mood swings	気分動揺	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Narrowly-defined terms		2 (0.5) [0.9]	4 (1.0) [1.3]	13 (0.8) [1.1]
Depression	うつ病	2 (0.5) [0.9]	3 (0.8) [1.0]	9 (0.5) [0.8]
Depressed mood	抑うつ気分	0	2 (0.5) [0.7]	4 (0.2) [0.3]
Dysphoria	不快気分	0	0	1 (0.1) [0.1]
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

治験薬の投与中止に至ったうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象は認められなかった。また、16 week placebo-controlled period から追加で認められた重篤なうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.8.12.3 結論

C-SSRS に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価の結論

C-SSRS で評価した結果、AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブが自殺行為又は自殺念慮のリスクを増加させるとは考えられなかった。

有害事象に基づくうつ病と自殺／自殺念慮の評価の結論

バリシチニブ群では自殺行為に関連する有害事象は認められなかった。自殺企図の発現割合について、プラセボ群とバリシチニブ群との間に大きな差はなかった。

2.7.4.2.1.8.13 アレルギー反応／過敏症

2.7.4.2.1.8.13.1 16 week placebo-controlled period でのアレルギー反応／過敏症

- アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）により特定されたアナフィラキシーの有害事象はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.143）。
- 過敏症に関する有害事象（狭域検索）の調整済み発現割合について、プラセボ群（6.3%）、バリシチニブ 2 mg 群（6.3%）及びバリシチニブ 4 mg 群（5.3%）の間に大きな差はなく、用量依存性も認められなかった。
- アナフィラキシー反応の SMQ（広域検索）、過敏症の SMQ（広域検索）及び血管浮腫の SMQ（広域検索）でも 3 投与群間に大きな差はなかった。
- 過敏症に関する有害事象としてカポジ水痘様発疹がバリシチニブ 4 mg 群（3 例）で認められたが（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.146）、ヘルペス性状湿疹としても知られるカポジ水痘様発疹は、アレルギー反応／過敏症とは考えられなかった。
- いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた過敏症に関する有害事象（狭域検索）は、アトピー性皮膚炎及び湿疹であり、いずれも原疾患の悪化として報告された。

2.7.4.2.1.8.13.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのアレルギー反応／過敏症

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD でのアレルギー反応／過敏症

- 過敏症に関する有害事象（狭域検索）の調整済み IR について、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間に大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.144）。
- 過敏症の SMQ（広域検索）の調整済み IR は、バリシチニブ 4 mg と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かったが、アナフィラキシー反応の SMQ（広域検索）及び血管浮腫の SMQ（広域検索）ではバリシチニブ 2 及び 4 mg 間に大きな差はなかった。
- バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 4 mg 群で調整済み発現割合が高かった過敏症に関する有害事象はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.147）。
- 1%以上の被験者に認められた過敏症に関する有害事象（狭域検索）は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹、接触性皮膚炎及び湿疹であった。

All BARI AD でのアレルギー反応／過敏症

- 治験薬の投与中止に至った重篤な事象は、ほとんどが原疾患の悪化によるものであった。それ以外に認められた治験薬の投与中止に至った事象は、血管浮腫、剥脱性皮膚炎、及び薬疹であった。各事象を発現した被験者の詳細を以下に示す。
  - 被験者は、バリシチニブ 1 mg 群の 5[redacted]歳[redacted]性。治験薬の投与開始 3 日後に高度の血管浮腫が発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。事象は消失した。
  - 被験者はバリシチニブ 2 mg 群で、剥脱性皮膚炎（報告用語はアトピー性紅皮症）が発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。事象は消失した。
  - 被験者は 4[redacted]歳[redacted]性で、バリシチニブ 1 mg の初回投与の次の日に薬疹（報告用語は紅皮性薬疹）を発現し、治験薬の投与を中止した。事象は生検により確定し、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。事象は消失した。

- 治験薬の投与中止に至った非重篤な事象は 5 例に発現した（中毒性皮疹 2 例、全身性剥脱性皮膚炎 1 例、まぶたの腫れ 1 例及びアレルギー性結膜炎 1 例）。
- アナフィラキシー反応の SMQ（アルゴリズムに基づく評価）に該当する 3 例の非重篤な事象が発現した。これらはいずれもアナフィラキシーではなく、事象発現後にバリシチニブを継続して投与しても更なる症状は発現しなかったため、バリシチニブとの因果関係はないと考えられた。
  - 被験者はプラセボ群に割付けられ、その後、バリシチニブ 2 mg 群に割付けられた 2[redacted]歳[redacted]性。バリシチニブ 2 mg の投与開始 240 日後に非重篤な中等度のアナフィラキシー反応を発現した。事象発現前後に新たな併用薬は投与されていない。治験薬の投与を中断することなく当該事象は消失し、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
  - 被験者は、プラセボ群に割付けられ、その後、バリシチニブ 2 mg 群に割付けられた 6[redacted]歳[redacted]性。バリシチニブ 2 mg の投与開始 160 日後、軽度の眼のかゆみ及び咳嗽が発現した。この症状の 13 日前に、目の周囲に皮膚灼熱感が認められていた。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、被験者はバリシチニブの投与を継続した。
  - 被験者は 2[redacted]歳[redacted]性で、バリシチニブ 4 mg の投与開始 128 日後に、軽度の蕁麻疹及び咳嗽が発現した。この事象は、鼻咽頭炎の 5 日後に発現し、治験担当医師によりバリシチニブとの因果関係が示唆された。被験者はバリシチニブの投与を継続したが、再発は認められなかった。
- 6 例の血管浮腫が発現した。6 例中 5 例は事象発現後もバリシチニブを継続して投与しており、バリシチニブとの関連はないと考えられた。血管浮腫を発現した 1 例では、顔面腫脹を伴っていた。

2.7.4.2.1.8.13.3 結論

- All BARI AD の 1 例で、アナフィラキシー反応が発現したが、アナフィラキシーとは考えられなかった。
- 16 week placebo-controlled period では、アレルギー反応／過敏症の調整済み発現割合について、プラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間に大きな差はなかった。いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた過敏症に関する有害事象（狭域検索）は、アトピー性皮膚炎及び湿疹であり、これらは原疾患の悪化とみなされた。
- Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、アレルギー反応／過敏症の調整済み IR についてバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間に大きな差はなかった。

2.7.4.2.1.8.14 光線過敏性

2.7.4.2.1.8.14.1 16 week placebo-controlled period での光線過敏性

- 皮膚の光線過敏性に関連する有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ群 0.4%、バリシチニブ 2 mg 群 0%、及びバリシチニブ 4 mg 群 0.5%であり、3 投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.149）。
  - 有害事象の内訳は、日光皮膚炎（バリシチニブ 4 mg 群 1 例）及びサンバーン（プラセボ群 2 例、バリシチニブ 4 mg 群 1 例）であった。

- 眼の光線過敏性に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.8.14.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での光線過敏性

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での光線過敏性

- 皮膚の光線過敏性に関連する有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群 0.0 及びバリシチニブ 4 mg 群 1.0（3 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.150）。
  - 有害事象の内訳は、光線過敏性反応、日光皮膚炎及びサンバーンであった。

All BARI AD での光線過敏性

- 皮膚の光線過敏性に関連する有害事象の IR は 0.5（6 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.150）。
  - 有害事象の内訳は、光線過敏性反応（2 例）、日光皮膚炎（2 例）及びサンバーン（2 例）であった。日光皮膚炎及びサンバーンは、重症度が軽度又は中等度で、治験薬の投与を中断することなく消失しており、過度な日光への曝露が原因と考えられた。
- 眼の光線過敏性に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.8.14.3 結論

16 week placebo-controlled period のバリシチニブ 4 mg 群 2 例、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 4 mg 群 3 例で、光線過敏性に関連する有害事象が発現したが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。1 例が治験薬の投与中断に至ったが、併用していた局所光増感剤と関連していると考えられた。他の事象は、治験薬の投与を中断することなく消失しており、その後の追跡期間中も再発しなかった。

事象発現までの期間と事象の特性を鑑みると、バリシチニブとの関連があるとは考えにくい。

以上より、バリシチニブと光線過敏症の因果関係を示唆するデータは得られていない。

2.7.4.2.1.9 併合解析（JAHN update）の結果

AD を対象とした評価資料の 5 試験、JAIN 試験、JAIW 試験及び JAIX 試験での曝露状況

AD 患者 2531 例がいずれかの用量でバリシチニブを投与され、その全例が All BARI AD に含まれた。バリシチニブを投与されていた実際の期間に基づく All BARI AD での総曝露量は 2247.4 人年であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、バリシチニブ 2 mg 群で 425.5 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 459.3 人年であった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.4.7.11）。

All BARI AD に含まれた 2531 例のうち、538 例（21.3%、総曝露量 245.9 人年）がバリシチニブ 1 mg を、JAHN 試験の Open-label addendum の被験者を含む 1580 例（62.4%、総曝露量 1129.5 人年）がバリシチニブ 2 mg を、914 例（36.1%、総曝露量 872.8 人年）がバリシチニブ 4 mg を 1 回以上投与された（表 2.7.4.7-15）。

また、All BARI AD に含まれた AD 患者のうち、1106 例（うち、2 mg が 498 例、4 mg が 486 例）がバリシチニブを 52 週以上、644 例（うち、2 mg が 202 例、4 mg が 253 例）がバリシチニブを 68 週以上投与された（表 2.7.4.7-15）。

Primary integrated safety analysis sets での人口統計学的特性及び疾患特性

Primary integrated safety analysis sets での主な人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.4.5-20 に示した。

- 人口統計学的特性は、無作為割付けされた投与群間で均衡していた。
- 男性の割合が高かった。
- 約 60%の被験者が白人であり、次いで多かったのがアジア人（約 30%）であった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.5.1.1.13 及び Table ISS APP.5.1.1.15）。
- 地域別では欧州が 40%超を占めた（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.5.1.1.13 及び Table ISS APP.5.1.1.15）。
- ベースラインの疾患特性は、無作為割付けされた投与群間で均衡していた。
- 無作為割付けされた投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.4.2.1.9.1 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD

被験者の内訳

最初に割付けられたバリシチニブを継続していた被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 259 例（調整済み割合 32.6%）、バリシチニブ 4 mg 群で 254 例（調整済み割合 42.4%）、All BARI AD で 1534 例（60.6%）であった。バリシチニブの用量を変更し、打ち切りとなった被験者は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 2 mg 群で 106 例（調整済み割合 19.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 42 例（調整済み割合 8.1%）であった。また、All BARI AD では 47 例（1.9%）であった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.5.2.11）。これは、JAHN 試験でサブスタディに参加し、プラセボへの用量変更によって打ち切りとなった被験者であった。

バリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 211 例（調整済み割合 31.4%）、バリシチニブ 4 mg 群で 193 例（調整済み割合 32.6%）、All BARI AD で 950 例（37.5%）であった。バリシチニブの投与を中止した主な理由は、いずれの投与群でも有効性の欠如であり、バリシチニブ 2 mg 群で 99 例（調整済み割合 14.6%）、バリシチニブ 4 mg 群で 92 例（調整済み割合 16.5%）、All BARI AD で 503 例（19.9%）であった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.5.2.11）。

有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の概要を表 2.7.4.5-21 に、比較的よく見られる有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率を表 2.7.4.5-22 に示した。

有害事象の概要

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（237.3）とバリシチニブ 4 mg 群（248.3）とで大きな差がなかった。ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であった。比較的よく見られる有害事象のうち、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で調整済み発現割合が 3%以上高かった事象は、上咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.2.11）。

All BARI AD で認められた、比較的よく見られる有害事象の発現状況は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD と大きな差はなかった。

死亡及び重篤な有害事象

申請時から新たに報告された死亡はなかった（第 2.7.4.2.1.4 項）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での重篤な有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群（3.5）と比較してバリシチニブ 4 mg 群（9.1）で高かった。この差は、バリシチニブ 2 mg 群の調整済み IR が、バリシチニブ 2 mg 群の長期投与時に予想される IR よりも低かったことに起因すると考えられる。いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ヘルペス性状湿疹、蜂巣炎、アトピー性皮膚炎、肺塞栓症、及び血栓性静脈炎であったが、これらの事象の調整済み IR は低かった（2.0 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.5.11）。申請時での結果と同様に、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」（SOC）及び「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する事象が多かった（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.5.11）。

All BARI AD での重篤な有害事象の IR は 6.1 であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎、虫垂炎、丹毒、皮膚細菌感染、ブドウ球菌感染、細菌重複感染、湿疹、喘息、滑液包炎、椎間板突出、白内障、及びリンパ節症であったが、これらの事象の IR は低かった（0.2 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.5.11）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での治験薬の投与中止に至った有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群（それぞれ 3.6 及び 5.5）で大きな差はなかった。いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、アトピー性皮膚炎、中毒性皮疹、ヘルペス性状湿疹、及び白血球数減少であったが、これらの事象の調整済み IR は低かった（0.9 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.6.11）。

All BARI AD での治験薬の投与中止に至った有害事象の IR は 4.6 であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬疹、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球数減少、腹痛、頭痛、及び疲労であったが、これらの事象の IR は低かった（0.1 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.6.11）。

治験薬の投与中断に至った有害事象

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での治験薬の投与中断に至った有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群（それぞれ 10.4 及び 12.7）で大きな差はなかった。いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、帯状疱疹、単純ヘルペス、ヘルペス性状湿疹、蜂巣炎、丹毒、胃腸炎、尿路感染、ウイルス性上気道感染、耳感染、爪囲炎、アトピー性皮膚炎、異汗性湿疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肺塞栓症、及び頭痛

であったが、これらの事象の調整済み IR は低かった（1.9 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.6.33）。

All BARI AD での治験薬の投与中断に至った有害事象の IR は 9.9 であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の各群では 2 例未満であったが、All BARI AD で新たに 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は、上気道感染、インフルエンザ、気管支炎、上咽頭炎、口腔ヘルペス、副鼻腔炎、せつ、皮膚感染、膀胱炎、膿痂疹、カポジ水痘様発疹、咽頭炎、扁桃炎、水疱、中毒性皮疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球数減少、喘息、及び発熱であったが、これらの事象の IR は低かった（0.3 以下）（第 5.3.5.3.3 項 Table ISS APP.6.2.6.33）。

注目すべき有害事象

申請時の Ext BARI 2-mg and 4-mg AD から新たに認められた VTE、ATE、悪性腫瘍、消化管穿孔はなかった（表 2.7.4.5-23）。申請時の All BARI AD から新たに認められた VTE はなかったが、ATE 1 例、消化管穿孔 1 例、悪性腫瘍（NMSC 以外）4 例、NMSC 2 例が新たに認められた。

- ATE
  - 被験者は JAIW 試験及び JAIX 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 6[redacted]歳[redacted]性で、重篤な動脈バイパス血栓症を発現した。被験者は喫煙者で、高コレステロール血症及び高血圧の既往歴を有していた。事象発現の 3 ヵ月前に、高度の末梢血管障害と診断され、大腿-大腿動脈バイパス手術を受けた。バイパス手術の合併症として高度の移植片感染（左鼠径部）及び高度の創傷感染（右鼠径部）が発現し、いずれの事象でも入院が必要となった。創傷感染により治験薬の投与は一時的に中断され、再開されなかった。被験者は、治験薬投与開始後 248 日目、治験薬投与中断後 8 日目に動脈バイパス血栓症で入院した。この事象は Computed Tomography angiography によって確認された。血小板数は 575 と報告されている（単位及び基準範囲は不明）。被験者は 3 日後に退院し、バリシチニブの投与を永続的に中止した。治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定されなかった。
- 消化管穿孔
  - 被験者は先行試験でバリシチニブ 1 mg の投与を受けた後、JAHN 試験でバリシチニブ 4 mg の投与を受けた 3[redacted]歳[redacted]性で、治験薬投与開始後 622 日目に非重篤で中等度の痔瘻を発現した。医学的レビューの結果、この事象は消化管穿孔とは判定されなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。
- 悪性腫瘍
  - B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例は、先行試験でプラセボの投与を受けた後、JAHN 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 4[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 533 日目に発現した。事象は重篤で中等度であった。治験薬との因果関係は否定された。
  - びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を発現した 1 例は、先行試験でプラセボの投与を受けた後、JAIX 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 3[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 357 日目に発現した。事象は非重篤で中等度であったが、治験薬投与開始後 405 日目に重篤で高度となった。治験薬との因果関係は否定されなかった。

- 前立腺癌を発現した 1 例は、先行試験でプラセボの投与を受けた後、JAIX 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 7[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 180 日目に発現した。事象は非重篤で軽度であった。治験薬との因果関係は否定された。
- 直腸癌を発現した 1 例は、先行試験でプラセボの投与を受けた後、JAHN 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 5[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 261 日目に発現した。事象は重篤で高度であった。治験薬との因果関係は否定された。

- NMSC
  - 基底細胞癌を発現した 1 例は、先行試験でプラセボの投与を受けた後、JAIX 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 5[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 129 日目に発現した。事象は非重篤で軽度であった。治験薬との因果関係は否定された。
  - 基底細胞癌を発現した 1 例は JAHN 試験でバリシチニブ 2 mg の投与を受けた 5[redacted]歳[redacted]性で、事象は治験薬投与開始後 206 日目に発現した。事象は非重篤で軽度であった。治験薬との因果関係は否定された。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の感染症の調整済み発現割合及び調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群 42.5%及び 115.4、バリシチニブ 4 mg 群 48.9%及び 117.4 であり、調整済み発現割合はバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったが、調整済み IR は投与群間で大きな差はなかった（表 2.7.4.5-23）。単純ヘルペスの調整済み発現割合及び調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群 5.8%及び 9.6、バリシチニブ 4 mg 群 10.5%及び 14.5 であり、いずれもバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったが、その他の感染症に関連する項目については投与群間で大きな差はなかった。この発現状況は、申請時と同様であった。All BARI AD の感染症の発現割合及び IR は 50.3%及び 91.7 であり、申請時と同様であった。

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値について、バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

血液学的検査

- 好中球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（0.2%）、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（0.6%）、All BARI AD 6 例（0.2%）であった。
- ヘモグロビン減少（貧血）：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- 血小板数減少：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった。
- リンパ球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 4 例（0.8%）、All BARI AD 12 例（0.5%）であった。

脂質の変化

- 総コレステロール：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 43 例（8.3%）、バリシチニブ 4 mg 群 62 例（14.0%）、All BARI AD 238 例（10.4%）であった。
- LDL：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 24 例（4.7%）、バリシチニブ 4 mg 群 30 例（6.8%）、All BARI AD 143 例（6.3%）であった。

- NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 9 例（1.7%）、バリシチニブ 4 mg 群 10 例（2.3%）、All BARI AD 56 例（2.5%）であった。

- HDL：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 91 例（17.6%）、バリシチニブ 4 mg 群 102 例（23.0%）、All BARI AD 443 例（19.4%）であった。
- トリグリセリド：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 56 例（10.9%）、バリシチニブ 4 mg 群 69 例（15.5%）、All BARI AD 300 例（13.1%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 6 例（1.2%）、バリシチニブ 4 mg 群 5 例（1.1%）、All BARI AD 22 例（1.0%）であった。

CPK 増加

- CPK 増加：
  - グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 9 例（1.6%）、バリシチニブ 4 mg 群 13 例（2.7%）、All BARI AD 45 例（1.8%）であった。
  - グレードが 4 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 10 例（1.8%）、バリシチニブ 4 mg 群 12 例（2.5%）、All BARI AD 51 例（2.0%）であった。

肝機能

- ALT：
  - ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 5 例（調整済み発現割合 0.8%）、バリシチニブ 4 mg 群 8 例（調整済み発現割合 1.5%）、All BARI AD 40 例（発現割合 1.6%）であった。
  - ULN の 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（調整済み発現割合 0.1%）、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（調整済み発現割合 0.2%）、All BARI AD 5 例（発現割合 0.2%）であった。
  - ULN の 10 倍以上となった被験者は、All BARI AD 1 例であった。
- AST：
  - ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 9 例（調整済み発現割合 1.2%）、バリシチニブ 4 mg 群 8 例（調整済み発現割合 1.5%）、All BARI AD 40 例（発現割合 1.6%）であった。
  - ULN の 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 3 例（調整済み発現割合 0.4%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（調整済み発現割合 0.4%）、All BARI AD 15 例（発現割合 0.6%）であった。
  - ULN の 10 倍以上となった被験者は、All BARI AD 3 例（発現割合 0.1%）であった。

- ビリルビン：ULN の 2 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（調整済み発現割合 0.1%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（調整済み発現割合 0.4%）、All BARI AD 10 例（発現割合 0.4%）であった。
- ALP：ULN の 1.5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 2 例（調整済み発現割合 0.3%）、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（調整済み発現割合 0.2%）、All BARI AD 10 例（発現割合 0.4%）であった。

腎機能

- クレアチニン増加：
  - グレードが 2 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 2 例（0.4%）、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（0.2%）、All BARI AD 8 例（0.3%）であった。
  - グレードが 4 に悪化した被験者は、All BARI AD 1 例であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

Primary integrated safety analysis sets に含まれた以下に示す 6 試験について、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、表 2.7.4.7-1 で定義した注目すべき有害事象を発現した被験者の症例経過を各試験の CSR（第 5.3 項）に示した。

- JAHG 試験
- JAHL 試験
- JAHM 試験
- JAIY 試験
- JAHN 試験：JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験から JAHN 試験へ移行した被験者、並びに JAHN 試験の Open-label addendum に参加した被験者について、52 週時（先行試験からの合計期間は 68 週）以降のデータを含む、盲検解除後の安全性データを示した。
- JAIN 試験

2.7.4.3 臨床検査値の評価

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の結果は、以下のとおり第 2.7.4.2.1.8 項に記載した。本項では、これら以外の臨床検査値の結果を示した。臨床検査項目の基準範囲の一覧は第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.189 に添付した。

注目すべき有害事象	項番号
血液学的変化	第 2.7.4.2.1.8.2 項
脂質レベルへの影響	第 2.7.4.2.1.8.3 項
CPK 増加	第 2.7.4.2.1.8.7.1 項
肝機能異常	第 2.7.4.2.1.8.9 項
クレアチニン	第 2.7.4.2.1.8.10.1 項

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値

バリシチニブ又はプラセボを投与された被験者を対象に、治験薬投与後のいずれかの時点で臨床検査の異常値、高値又は低値が認められた被験者の例数と割合を要約した。臨床検査項目の基準範囲の一覧（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.189）を用いて、ULN 及び基準範囲下限（lower limit of normal：LLN）を規定した。異常値、高値、低値の定義は以下のとおりである。

また、臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値を要約した。

項目	定義
治験薬投与後に認められた定性的な臨床検査項目の異常値	すべてのベースライン来院時での基準範囲内の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での基準範囲外の値への変化
治験薬投与後に認められた高値	すべてのベースライン来院時での ULN 以下の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での ULN 超の値への変化
治験薬投与後に認められた低値	すべてのベースライン来院時での LLN 以上の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での LLN 未満の値への変化

臨床検査値のボックスプロット

各臨床検査項目のベースラインからの変化量の平均値を来院別にボックスプロットで表した（第 5.3.5.3.2 項 SCS Appendix Section 2.7.4.7.1.5.2）。規定外来院時の測定は除外した。投与群ごとのボックスプロットにはノッチを付け、外れ値も表示した。また、記述統計量の表をボックスプロットの下に示した。

16 week placebo-controlled period での臨床検査値の変化の概略を表 2.7.4.3-1 に、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での臨床検査値の変化の概略を表 2.7.4.3-2 に示す。

2.7.4.3.1.1 生化学的検査

本項では、脂質レベルへの影響、CPK 増加、肝機能異常、クレアチニン、及びこれらに関連する臨床検査項目以外の生化学的検査項目の結果を示す。

16 week placebo-controlled period での生化学的検査項目の異常値

治験薬投与後に生化学的検査値が高値となった被験者の調整済み割合に関して、いくつかの項目でプラセボ群とバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、これらの項目の生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。一方、治験薬投与後に生化学的検査値が低値となった被験者の調整済み割合では、3 投与群間で大きな差はなかった。（表 2.7.4.3-1）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での生化学的検査項目の異常値

治験薬投与後に生化学的検査値が高値となった被験者の調整済み割合に関して、いくつかの項目でバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、これらの項目の生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。一方、治験薬投与後に生化学的検査値が低値となった被験者の調整済み割合では、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。（表 2.7.4.3-2）。

All BARI AD での生化学的検査項目の異常値

治験薬投与後に生化学的検査値が低値又は高値となった被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み割合と大きな差はなかった。生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった（表 2.7.4.3-2）。

2.7.4.3.1.2 血液学的検査

本項では、血液学的検査項目として、ヘマトクリット、平均赤血球容積、単球数、赤血球数、及び白血球数の結果を示す。

16 week placebo-controlled period での血液学的検査項目の異常値

治験薬投与後に血液学的検査値が低値又は高値となった被験者の調整済み割合に関して、いくつかの項目に 3 投与群間で差が認められたものの、これらの項目の血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった（表 2.7.4.3-1）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での血液学的検査項目の異常値

治験薬投与後に血液学的検査値が低値又は高値となった被験者の調整済み割合に関して、いくつかの項目でバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、これらの項目の血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった（表 2.7.4.3-2）。

All BARI AD での血液学的検査項目の異常値

治験薬投与後に血液学的検査値が低値又は高値となった被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み割合と大きな差はなかった。血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった（表 2.7.4.3-2）。

2.7.4.3.1.3 免疫グロブリン検査

16 week placebo-controlled period での免疫グロブリンの異常値

治験薬投与後に免疫グロブリン G が高値となった被験者の調整済み割合に関して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、免疫グロブリン G のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。一方、治験薬投与後に免疫グロブリン G が低値となった被験者の調整済み割合では、3 投与群間で大きな差はなかった（表 2.7.4.3-1）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での免疫グロブリンの異常値

治験薬投与後に免疫グロブリン G が高値となった被験者の調整済み割合に関して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、免疫グロブリン G のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。一方、治験薬投与後に免疫グロブリン G が低値となった被験者の調整済み割合では、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった（表 2.7.4.3-2）。

All BARI AD での免疫グロブリンの異常値

治験薬投与後に免疫グロブリン G が低値又は高値となった被験者の割合は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み割合と大きな差はなかった。免疫グロブリン G のベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった（表 2.7.4.3-2）。

2.7.4.3.1.4 尿検査

16 week placebo-controlled period での尿検査項目の異常値

治験薬投与後に尿中白血球が異常値となった被験者の調整済み割合に関して、3 投与群間で差が認められた。異常値として報告された尿中白血球は、追加の鑑別診断や定量を行っておらず、追加の情報がない状態では臨床的に意味があるとは判断できなかった（表 2.7.4.3-1）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD での尿検査項目の異常値

治験薬投与後に尿中白血球が異常値となった被験者の調整済み割合に関して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められたが、臨床的に意味のある差とは考えられなかった（表 2.7.4.3-2）。

All BARI AD での尿検査項目の異常値

治験薬投与後に尿中白血球が異常値となった被験者の割合は、16 week placebo-controlled period 及び Ext BARI 2-mg and 4-mg AD の調整済み割合と大きな差はなかった。尿中白血球について臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.4.3-2）。

2.7.4.3.2 結論

本項では、注目すべき有害事象に関連した生化学的検査（脂質レベルへの影響、CPK 増加、肝機能異常、クレアチニン、及びこれらに関連する臨床検査項目）以外の結論を述べる。

16 week placebo-controlled period では、生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査の結果について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD の結果は 16 week placebo-controlled period と同様であり、RA 患者を対象とした臨床試験の結果を超えて新たな懸念は確認されなかった。

表 2.7.4.3-1　臨床検査値の変化の概略（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period								
	PBO (N=650)			BARI 2-mg (N=392)			BARI 4-mg (N=397)		
	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %
血清アルブミン（g/L）	0.1 (2.9)	0.2	3.1	0.4 (2.8)	0.3	8.7	1.0 (2.8)	0	8.2
血中尿素窒素（mmol/L）	-0.1 (1.2)	1.3	5.4	0.2 (1.1)	0.9	7.4	0.1 (1.3)	1.4	9.3
空腹時血清ブドウ糖（mmol/L）	0.11 (0.76)[a]	1.2	6.2	0.05 (0.59)[a]	3.1	2.0	0.11 (0.63)[a]	1.7	3.9
血清ナトリウム（mmol/L）	-0.5 (2.4)	0.5	2.4	-0.6 (2.3)	1.8	1.2	-0.8 (2.2)	0.3	1.5
ヘマトクリット（fraction of 1）	-0.1 (0.8)	4.2	2.2	-0.1 (1.0)	4.1	1.3	-0.2 (0.9)	9.3	1.0
平均赤血球容積（fL）	0.3 (2.7)	0.3	5.6	1.5 (2.6)	0	7.9	1.9 (2.5)	0	9.3
単球数（10^9/L）	0.0 (0.2)	6.0	4.1	-0.1 (0.2)	11.7	2.4	-0.1 (0.2)	12.7	3.8
赤血球数（10^{12}/L）	0.0 (0.3)	1.3	0.8	-0.2 (0.3)	5.0	0.3	-0.3 (0.3)	7.4	0.3
白血球数（10^9/L）	-0.4 (1.7)	5.7	3.7	-0.5 (2.1)	6.1	3.3	-0.7 (1.9)	9.5	2.0
免疫グロブリン G[b]（g/L）	0.4 (1.4)	0.6	4.1	0.0 (1.4)	1.0	1.5	-0.2 (1.5)	1.1	4.5
尿中白血球	NA	Abnormal: 25.0		NA	Abnormal: 49.8		NA	Abnormal: 41.4	

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NA = not applicable; PBO = placebo; SD = standard deviation.

a Mean change from baseline to post baseline last Week 16.

b Nephelometry.

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の変化の概略（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び ALL BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD						All BARI AD		
	BARI 2-mg (N=392)			BARI 4-mg (N=397)			All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)		
	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low %	Treatment-Emergent High %
血清アルブミン（g/L）	0.5 (2.88)	0.3	11.0	0.8 (2.78)	0	12.5	0.5 (2.90)	0.1	9.2
血中尿素窒素（mmol/L）	0.1 (1.09)	1.8	9.7	0.2 (1.31)	1.4	13.7	0.1 (1.20)	1.5	10.0
空腹時血清ブドウ糖（mmol/L）	NA	3.8	3.4	NA	2.0	7.8	NA	3.4	5.6
血清ナトリウム（mmol/L）	-0.7 (2.39)	2.4	1.5	-0.5 (2.29)	0.6	2.1	-0.5 (2.35)	1.2	2.7
ヘマトクリット（fraction of 1）	-0.2 (1.04)	6.0	2.0	-0.2 (0.92)	12.2	1.6	-0.1 (0.69)	7.9	1.6
平均赤血球容積（fL）	1.5 (2.96)	0	11.1	1.8 (2.88)	0.3	16.8	1.5 (2.96)	0.4	12.8
単球数（10^9/L）	-0.0 (0.20)	13.9	4.2	-0.0 (0.20)	15.8	8.1	-0.0 (0.19)	12.3	5.1
赤血球数（10^{12}/L）	-0.1 (0.27)	5.3	0.3	-0.2 (0.30)	9.9	0.6	-0.2 (0.27)	6.3	0.5
白血球数（10^9/L）	-0.3 (2.08)	7.0	4.5	-0.5 (2.10)	13.4	3.9	-0.2 (2.02)	8.7	4.3
免疫グロブリン G[a]（g/L）	-0.0 (1.33)	1.0	1.5	-0.2 (1.52)	1.1	4.5	-0.0 (1.39)	1.2	2.8
尿中白血球	NA	Abnormal: 48.0		NA	Abnormal: 39.7		NA	Abnormal: 34.2	

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; NA = not applicable; SD = standard deviation.
a Nephelometry.

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

治験薬投与後に認められた血圧及び脈拍数の異常値基準並びに体重増加及び体重減少の基準を以下に示す。

項目（単位）	低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	90 mmHg 以下かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の低下（ベースラインは 90 mmHg 超）	140 mmHg 以上かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 140 mmHg 未満）
拡張期血圧（mmHg）	50 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下（ベースラインは 50 mmHg 超）	90 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 90 mmHg 未満）
脈拍数（bpm）	50 bpm 未満かつ ベースラインから 15 bpm 以上の減少（ベースラインは 50 bpm 以上）	100 bpm 超かつ ベースラインから 15 bpm 以上の増加（ベースラインは 100 bpm 以下）
体重（kg）	ベースラインの最小値から 7%以上の減少	ベースラインの最大値から 7%以上の増加

2.7.4.4.1.1 16 week placebo-controlled period でのバイタルサインの変化

16 week placebo-controlled period でのバイタルサインの変化の概略を表 2.7.4.4-1 に示す。

血圧及び脈拍数

治験薬投与後に収縮期血圧が低値となった被験者の調整済み割合は、バリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群で差が認められた。一方、収縮期血圧の高値、並びに拡張期血圧及び脈拍数では、3 投与群間で大きな差はなかった。収縮期血圧も含めて、ベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

体重

- 治験薬投与後に体重の増加が認められた被験者の調整済み割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 治験薬投与後に体重の減少が認められた被験者の調整済み割合は、3 投与群間で大きな差はなかった。
- 16 週時の体重のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.2 kg であったが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では 0.8 kg であった。
- 体重のベースラインからの変化量の平均値は小さかったが、これらの変化は 16 週を通じて認められており、治験薬投与後に体重が増加した被験者の調整済み割合もバリシチニブ 4 mg 群で最も高く、体重増加は臨床的に意味があると考えられた。

有害事象として報告された体重増加（PT）

- バイタルサインの異常値としての体重の評価に加え、有害事象としての体重増加（PT）に基づく評価も行った。体重増加（PT）の調整済み発現割合は、プラセボ群で 0%、バリシチニブ 2 mg 群で 0.6%、バリシチニブ 4 mg 群で 0.8%であり、3 投与群間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.42）。

2.7.4.4.1.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのバイタルサインの変化

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD でのバイタルサインの変化の概略を表 2.7.4.4-2 に示す。

血圧及び脈拍数

収縮期血圧の高値が認められた被験者の調整済み割合に関して、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で差が認められた。一方、収縮期血圧の低値、拡張期血圧及び脈拍数では、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。収縮期血圧も含めて、ベースラインからの変化量の平均値は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

体重

- 治験薬投与後に体重の増加が認められた被験者の調整済み割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かった。
- 体重のベースラインからの変化量の平均値は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。
- 体重のベースラインからの変化量の平均値及び治験薬投与後に体重増加が認められた被験者の調整済み割合は、いずれも臨床的に意味があると考えられた。

有害事象として報告された体重増加（PT）

- バイタルサインの異常値としての体重の評価に加え、有害事象としての体重増加（PT）に基づく評価も行った。体重増加（PT）の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群で 0.9、バリシチニブ 4 mg 群で 1.4 であり、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.43）。

2.7.4.4.2 結論

血圧及び脈拍数

血圧の高値又は低値が認められた被験者の調整済み割合に一部の投与群間で差が認められたものの、ベースラインからの変化量の平均値は血圧及び脈拍数共に概して小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

体重

治験薬投与後に体重の増加が認められた被験者の調整済み割合は、バリシチニブ 4 mg 群で高かった。治験薬投与後に体重の増加が認められた被験者の調整済み割合に一部の投与群間で差が認められたが、体重のベースラインからの変化量の平均値にはバリシチニブ 2 及び 4 mg 群の間で大きな差はなかった。体重増加（PT）の調整済み発現割合又は調整済み IR に関して、いずれの投与群間でも大きな差はなかった。

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの変化の概略（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

	16-Week Placebo-Controlled Period								
	PBO (N=650)			BARI 2-mg (N=392)			BARI 4-mg (N=397)		
	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to Week 16 (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	-1.4 (11.5)	0	3.0	-2.2 (11.5)	3.0	2.4	-1.1 (11.8)	0.9	4.0
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	-0.8 (8.3)	1.5	7.5	-1.5 (9.1)	1.2	8.1	-0.6 (9.2)	1.5	5.9
Pulse Rate (beats/min)	-0.5 (11.3)	0.2	2.7	-1.1 (12.3)	0.6	4.6	-1.7 (11.4)	0	2.3
Weight (kg)	-0.2 (5.4)	3.0	1.6	0.8 (5.0)	1.1	3.3	0.8 (2.5)	1.5	6.0

Abbreviations: adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; PBO = placebo; SD = standard deviation.

表 2.7.4.4-2　バイタルサインの変化の概略（Safety、全体）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び ALL BARI AD）

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD						All BARI AD		
	BARI 2-mg (N=392)			BARI 4-mg (N=397)			All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)		
	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %	Mean change from baseline to last observation (SD)	Treatment-Emergent Low adj. %	Treatment-Emergent High adj. %
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	-1.3 (11.6)	3.3	2.7	0.7 (13.0)	1.4	7.1	0.07 (12.47)	1.6	3.8
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	-0.5 (9.6)	1.8	11.4	0.2 (10.4)	2.1	9.9	-0.03 (9.67)	1.5	8.7
Pulse Rate (beats/min)	-0.7 (12.3)	0.6	5.5	-2.0 (11.5)	0	4.2	-1.07 (11.42)	0.4	3.3
Weight (kg)	1.0 (5.1)	2.7	8.1	1.2 (3.2)	3.5	13.7	0.95 (3.79)	3.2	9.5

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; SD = standard deviation.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 腎機能

RA 患者を対象とした臨床試験で、薬物動態シミュレーションに基づき、腎機能が低下した被験者のバリシチニブの曝露量が増加した。このことから、AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブ 4 mg 群に無作為割付された糸球体濾過量が 30～60 mL/min/1.73 m^2（中等度の腎機能障害）である被験者は、糸球体濾過量≥60 mL/min/1.73 m^2（正常又は軽度の腎機能障害）の被験者の 4 mg に相当する曝露量を超えないようにするため、2 mg を投与した。バリシチニブ 1 又は 2 mg 群に無作為割付された被験者は、割付けられた投与量のままとした。

JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験では、バリシチニブ 4 mg 群に無作為割付され 2 mg を投与した糸球体濾過量が 30～60 mL/min/1.73 m^2 の被験者は 2 例のみであった。プラセボ群を含むすべての投与群では、ベースラインの糸球体濾過量が 30～60 mL/min/1.73 m^2 の被験者は 8 例であった。

これまでに実施したバリシチニブの臨床試験で、腎機能が低下した被験者がほとんど組み入れられていないことから、新たな安全性の知見は得られなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢

All BARI AD での年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4.7-3 に示す。

臨床試験では、年齢に基づく用量調整は実施しなかった。高齢者の AD 患者が少なかったため、年齢別の部分集団解析には、より多くの被験者数を確保するために、All BARI AD を用いた。被験者数は、65 歳未満で 1602 例、65～74 歳で 39 例、75～84 歳で 5 例、85 歳以上で 0 例であった。

各年齢群の被験者数に偏りがあるため、データの解釈は限定的であるものの、有害事象の発現状況について部分集団間で大きな差はなく、年齢による臨床的な対応を変更する必要性は示唆されなかった。アナフィラキシー反応（SMQ）の発現割合が 65 歳未満の集団と比較して 65～74 歳の集団で高かったが、過敏症に関連する特異的な事象はほとんど発現しておらず、医学的に重要ではないと考えられた。

しかし、一般的に高齢者は合併症を有している可能性が高く、多剤併用により有害事象発現のリスクが高まることからより脆弱であるため、添付文書の高齢者の項で、用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨が注意喚起されている。

2.7.4.5.1.3 その他の内因性要因

その他の内因性要因として、以下の要因別に、16 week placebo-controlled period での比較的よく見られる有害事象を評価した（第 5.3.5.3.2 項 SCS Appendix Section 2.7.4.7.1.7.1）。

- ベースラインの body mass index（BMI）
  - 25 kg/m^2 未満
  - 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満
  - 30 kg/m^2 以上
- 民族
  - ヒスパニック系又はラテン系

- ヒスパニック系又はラテン系以外
- 報告なし

- 人種
  - アメリカインディアン又はアラスカ先住民
  - アジア人
  - 黒人又はアフリカ系アメリカ人
  - ハワイ先住民又は他の太平洋諸島人
  - 白人
  - 多人種
- 性別
  - 男性
  - 女性

概して、比較的よく見られる有害事象の発現状況に各部分集団間で大きな差はなかった。複数の有害事象の発現状況に数値的な差が認められたが、総じて臨床的に意味のある差ではなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 併用薬

TCS は AD 患者に対して一般的に使用される治療薬であるため、バリシチニブとの併用で使用される可能性が高い。AD 患者にバリシチニブを投与した際の安全性プロファイルを、TCS 併用時とバリシチニブ単剤投与時とで比較するため、TCS 併用の有無別の有害事象の発現状況を評価した。

16 week placebo-controlled period での単剤投与及び TCS 併用の有無別の比較的よく見られる有害事象の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。

併用薬の有無別の有害事象

比較的よく見られる有害事象のうち、単剤投与と TCS 併用間で最も大きな差があったのは頭痛であった。プラセボ群並びにバリシチニブ 2 及び 4 mg 群での頭痛の発現割合は、TCS 併用時と比較して単剤投与時で高かった。頭痛以外の比較的よく見られる有害事象では、バリシチニブ 4 mg 群での上咽頭炎の発現割合に、単剤投与と TCS 併用間で数値的な差が認められた。

バリシチニブを単剤又は TCS 併用下で投与したときの有害事象の発現状況は、概して単剤投与時と TCS 併用時で大きな差はなかった。

併用薬の有無別の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は低く、単剤投与時と TCS 併用時の比較は困難であった。

併用薬の有無別の試験の中止

有害事象により試験を中止した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群で単剤投与時と比較して TCS 併用時で高かったが、全体的な発現割合は低かった。

併用薬の有無別の安全性の結論

いくつかの事象の発現割合について、単剤投与と TCS 併用間で数値的な差が認められたが、程度は僅少であり、TCS 併用下で一貫して高いという傾向は認められなかった。単剤投与と TCS 併用の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差が認められなかったため、本申請資料では、単剤試験と TCS 併用試験を併合している。

表 2.7.4.5-1 単剤投与及び TCS 併用別の比較的よく見られる有害事象の概要（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term, n (adj %)	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period					
		PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)	
		Mono (Ns=493) n (%)	Combo (Ns=157) n (%)	Mono (Ns=246) n (%)	Combo (Ns=146) n (%)	Mono (Ns=248) n (%)	Combo (Ns=149) n (%)
Patients with ≥1 TEAE		272 (55.2)	66 (41.5)	142 (57.7)	80 (54.7)	139 (56.0)	92 (62.1)
Patients with ≥1 SAE		15 (3.0)	4 (2.7)	3 (1.2)	4 (2.8)	3 (1.2)	5 (3.3)
DC from study due to AE		6 (1.2)	6 (3.5)	4 (1.6)	3 (2.2)	3 (1.2)	11 (7.6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	56 (11.4)	15 (9.9)	28 (11.4)	13 (8.7)	22 (8.9)	21 (14.0)
Headache	頭痛	21 (4.3)	1 (0.7)	23 (9.4)	3 (2.1)	21 (8.5)	7 (4.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.8)	4 (2.7)	11 (4.4)	5 (3.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	11 (2.2)	3 (1.9)	8 (3.2)	9 (6.1)	8 (3.2)	5 (3.4)
Herpes simplex	単純ヘルペス	4 (0.8)	3 (2.0)	8 (3.2)	1 (0.7)	7 (2.8)	4 (2.7)
Diarrhoea	下痢	11 (2.2)	1 (0.7)	3 (1.2)	1 (0.7)	7 (2.8)	3 (2.0)
Folliculitis	毛包炎	10 (2.0)	0	4 (1.6)	4 (2.7)	4 (1.6)	6 (3.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	8 (1.6)	0	6 (2.4)	1 (0.7)	7 (2.8)	2 (1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	7 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.8)	3 (2.1)	6 (2.4)	2 (1.4)

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; AE = adverse event; BARI = baricitinib; Combo = combination therapy; DC = discontinuation; Mono = monotherapy; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; Ns = number of patients in the safety analysis set by subgroup; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較

2.7.4.5.3.1 個別試験

個別試験の結果について、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなく、日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった。以下に各試験の日本人結果の詳細を示す。

単剤試験での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

JAHL 試験では 111 例（プラセボ群 45 例、バリシチニブ 1 mg 群 23 例、バリシチニブ 2 mg 群

21 例、バリシチニブ 4 mg 群 22 例）、JAHM 試験では 112 例（プラセボ群 45 例、バリシチニブ 1 mg 群 22 例、バリシチニブ 2 mg 群 22 例、バリシチニブ 4 mg 群 23 例）の日本人 AD 患者がいずれかの群に無作為に割付けられた（表 2.7.6.3-15、表 2.7.6.4-15）。

日本人集団の被験者特性は、ほとんどの項目で全体集団と同様であった（第 2.7.3.3.4.1.1.1 項及び第 2.7.3.3.4.1.1.2 項）。

日本人集団の治験薬の曝露状況はバリシチニブ群間で同様であり、プラセボ群の総曝露期間は各バリシチニブ群の約 2 倍であった（表 2.7.6.3-11、表 2.7.6.4-11 参照）。

両試験で日本人集団に死亡は認められなかった。

JAHL 試験では日本人集団で重篤な有害事象は認められず、JAHM 試験では日本人集団でバリシチニブ 1 mg 群の 1 例に白内障が、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例に扁桃炎が認められた（表 2.7.6.4-13）。

日本人集団でのすべての有害事象、重篤な有害事象、高度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は表 2.7.4.5-2 のとおりで、発現状況は概して全体集団と大きな差はなかった。

各試験の日本人集団でいずれかの群の 2%以上（いずれかの群で 1 例以上に発現）に発現した有害事象の種類及び発現割合（表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4）について、全体集団（第 2.7.6.3.6.2 項及び第 2.7.6.4.6.2 項「有害事象の分析」）と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった。

日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4.5-5）。

TCS 併用試験での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

JAIY 試験では 63 例（プラセボ群 21 例、バリシチニブ 2 mg 群 20 例、4 mg 群 22 例）、JAHG 試験では 20 例（プラセボ群 8 例、バリシチニブ 2 mg 群 6 例、バリシチニブ 4 mg 群 6 例）の日本人 AD 患者がいずれかの群に無作為に割付けられた（表 2.7.6.5-13、表 2.7.6.2-6 参照）。

JAIY 試験の日本人集団の被験者特性について、いくつかの項目で全体集団と違いが認められた（第 2.7.3.3.4.1.2.1 項及び第 2.7.3.3.4.1.2.2 項）。JAHG 試験では、全体集団と比較して日本人集団で男性の割合が高かった。日本人集団のその他の被験者特性は、全体集団と同様であった（表 2.7.6.2-1）。

JAIY 試験及び JAHG 試験の日本人集団の治験薬の曝露状況はバリシチニブ群間で同様であった（表 2.7.6.5-10、表 2.7.6.2-2）。

両試験で日本人集団に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、JAIY 試験では日本人集団でバリシチニブ 4 mg 群の 1 例に白内障、JAHG 試験では日本人集団でバリシチニブ 4 mg 群の 1 例に大腸ポリープが認められた（表 2.7.6.5-12、表 2.7.6.2-4）。

日本人集団でのすべての有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は表 2.7.4.5-6 及び表 2.7.6.2-3 のとおりで、発現状況は概して全体集団と大きな差はなかった。JAIY 試験の日本人集団でいずれかの群の 2%以上（いずれかの群で 1 例以上に発現）、及び JAHG 試験の日本人集団でいずれかの群の 5%以上（いずれかの群で 1 例

以上に発現）に発現した有害事象の種類及び発現割合（表 2.7.4.5-7 及び表 2.7.6.2-8）についても、全体集団（第 2.7.6.5.5.2 項及び第 2.7.6.2.6.2 項「有害事象の分析」）と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった。

日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であった。また、JAIY 試験では、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4.5-8）。

参考資料である JAIN 試験の日本人の結果は、第 2.7.6.7 項に示す。

長期継続投与試験での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

JAHN 試験（申請時）では 191 例（プラセボ群 6 例、バリシチニブ 1 mg 群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 64 例、バリシチニブ 4 mg 群 118 例）の日本人 AD 患者が、先行試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）のバリシチニブ群又はプラセボ群を継続、またはいずれかのバリシチニブ群に再割付された（表 2.7.6.6-59 参照）。JAHN 試験（52 週時）では 244 例（プラセボ群 11 例、バリシチニブ 1 mg 群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 89 例、バリシチニブ 4 mg 群 141 例）の日本人 AD 患者が、先行試験（JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験）のバリシチニブ群又はプラセボ群を継続、またはいずれかのバリシチニブ群に再割付された（表 2.7.6.6-65 参照）。継続又は再割付の詳細については第 2.7.4.1.1.1 項を参照のこと。

JAHN 試験の日本人集団の被験者特性は、申請時、52 週時のいずれでも、Responder/partial responder 及び Nonresponder ともに、全体集団と同様であった（表 2.7.6.6-1、表 2.7.6.6-2）。

日本人集団での治験薬の曝露状況は表 2.7.6.6-55 のとおりであった。

日本人集団に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、JAHN 試験（申請時）ではバリシチニブ 4 mg 群で腰筋膿瘍、胆石症、浮動性めまいが各 1 例に認められた（表 2.7.6.6-57）。52 週時では、これらに加えてプラセボ群で薬剤性肝障害、バリシチニブ 2 mg 群で直腸癌が各 1 例に認められた（表 2.7.6.6-57）。

日本人集団でのすべての有害事象、重篤な有害事象、高度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は表 2.7.4.5-9 のとおりで、申請時、52 週時ともに発現状況は概して全体集団と大きな差はなかった。

日本人集団でいずれかの群の 2%以上に認められた有害事象の種類及び発現割合（表 2.7.4.5-10 及び表 2.7.4.5-11）についても、申請時、52 週時のいずれでも、全体集団（第 2.7.6.6.5.2 項「有害事象の分析」の項）と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった。

日本人集団の感染症の発現状況は、申請時、52 週時のいずれでも、全体集団と同様であった（表 2.7.4.5-12）。

表 2.7.4.5-2　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験）

	JAHL								JAHM							
	全体集団				日本人集団				全体集団				日本人集団			
	PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=45) n (%)	BARI 1-mg (N=23) n (%)	BARI 2-mg (N=21) n (%)	BARI 4-mg (N=22) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=45) n (%)	BARI 1-mg (N=22) n (%)	BARI 2-mg (N=22) n (%)	BARI 4-mg (N=23) n (%)
Patients with at least 1 TEAE[a]	135 (54.2)	69 (54.3)	71 (57.7)	73 (58.4)	22 (48.9)	8 (34.8)	14 (66.7)	12 (54.5)	137 (56.1)	66 (53.2)	71 (57.7)	66 (53.7)	27 (60.0)	14 (63.6)	14 (63.6)	12 (52.2)
Mild	67 (26.9)	36 (28.3)	41 (33.3)	48 (38.4)	21 (46.7)	6 (26.1)	11 (52.4)	7 (31.8)	91 (37.3)	37 (29.8)	47 (38.2)	44 (35.8)	20 (44.4)	12 (54.5)	10 (45.5)	8 (34.8)
Moderate	61 (24.5)	28 (22.0)	27 (22.0)	23 (18.4)	1 (2.2)	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (22.7)	37 (15.2)	23 (18.5)	19 (15.4)	19 (15.4)	4 (8.9)	2 (9.1)	3 (13.6)	3 (13.0)
Severe	7 (2.8)	5 (3.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	0	9 (3.7)	6 (4.8)	5 (4.1)	3 (2.4)	3 (6.7)	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	6 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	9 (3.7)	9 (7.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (6.7)	1 (4.5)	0	1 (4.3)
AEs leading to temporary interruption of study treatment	3 (1.2)	3 (2.4)	4 (3.3)	8 (6.4)	0	0	1 (4.8)	0	5 (2.0)	5 (4.0)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	1 (4.3)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (4.8)	0	2 (0.8)	7 (5.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	1 (4.5)	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentages are calculated by n/N*100%.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

表 2.7.4.5-3　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、日本）（JAHL 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=23) n (%)	LY 2mg (N=21) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
有害事象発現例数（%）		22 (48.9)	8 (34.8)	14 (66.7)	12 (54.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	Lymphadenopathy	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
巨大乳頭結膜炎	Giant papillary conjunctivitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (4.8)	2 (9.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性痔核	Haemorrhoids thrombosed	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
歯痛	Toothache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	Oedema	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	10 (22.2)	4 (17.4)	9 (42.9)	8 (36.4)
耳感染	Ear infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
丹毒	Erysipelas	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (4.5)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.5)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=23) n (%)	LY 2mg (N=21) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
カポジ水痘様発疹	Kaposi's varicelliform eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (13.6)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	5 (11.1)	3 (13.0)	3 (14.3)	3 (13.6)
眼部単純ヘルペス	Ophthalmic herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
外耳炎	Otitis externa	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.5)
中耳炎	Otitis media	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
股部白癬	Tinea cruris	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	Scratch	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血圧低下	Blood pressure decreased	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
真珠腫	Cholesteatoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=23) n (%)	LY 2mg (N=21) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (2.2)	2 (8.7)	2 (9.5)	0 (0.0)
頭痛	Headache	1 (2.2)	1 (4.3)	2 (9.5)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
尿閉	Urinary retention	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
喘息	Asthma	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (13.3)	2 (8.7)	3 (14.3)	2 (9.1)
ざ瘡	Acne	2 (4.4)	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (9.1)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	1 (2.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
汗疹	Miliaria	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Rash	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=36(Placebo), N=15(LY3009104 1mg), N=15(LY3009104 2mg), N=19(LY3009104 4mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=9(Placebo), N=8(LY3009104 1mg), N=6(LY3009104 2mg), N=3(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver21.1

表 2.7.4.5-4　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、日本）（JAHM 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=22) n (%)	LY 2mg (N=22) n (%)	LY 4mg (N=23) n (%)
有害事象発現例数（%）		27 (60.0)	14 (63.6)	14 (63.6)	12 (52.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	Lymphadenitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
白内障	Cataract	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	Retinal detachment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (13.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.3)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
下痢	Diarrhoea	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	Enterocolitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	Faeces soft	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	Gastric polyps	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (2.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (6.7)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	Mucosal dryness	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=22) n (%)	LY 2mg (N=22) n (%)	LY 4mg (N=23) n (%)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (33.3)	6 (27.3)	9 (40.9)	10 (43.5)
無症候性細菌尿	Asymptomatic bacteriuria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
菌血症	Bacteraemia	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)
慢性副鼻腔炎	Chronic sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
細菌性結膜炎	Conjunctivitis bacterial	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	Cystitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	Dermatophytosis of nail	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
毛包炎	Folliculitis	2 (4.4)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	Furuncle	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	Gingivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (17.8)	5 (22.7)	6 (27.3)	6 (26.1)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (4.4)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=22) n (%)	LY 2mg (N=22) n (%)	LY 4mg (N=23) n (%)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	Foot fracture	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱中症	Heat illness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
靭帯捻挫	Ligament sprain	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	1 (2.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (13.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.3)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
シスタチンＣ増加	Cystatin C increased	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	Platelet count increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (2.2)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	Dehydration	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風	Gout	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (8.9)	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
関節炎	Arthritis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=22) n (%)	LY 2mg (N=22) n (%)	LY 4mg (N=23) n (%)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.2)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性筋膜炎	Nodular fasciitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	2 (4.4)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.3)
健忘	Amnesia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	1 (2.2)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.3)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
異常行動	Abnormal behaviour	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安障害	Anxiety disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性咽頭炎	Allergic pharyngitis	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺痛	Pulmonary pain	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (6.7)	5 (22.7)	2 (9.1)	1 (4.3)
ざ瘡	Acne	1 (2.2)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	2 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.5)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.3)
発疹	Rash	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	Social circumstances	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=45) n (%)	LY 1mg (N=22) n (%)	LY 2mg (N=22) n (%)	LY 4mg (N=23) n (%)
過労	Overwork	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (2.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	0 (0.0)
白内障手術	Cataract operation	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
切開排膿	Incisional drainage	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪手術	Nail operation	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜手術	Retinal operation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
硝子体切除	Vitrectomy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=28(Placebo), N=16(LY3009104 1mg), N=17(LY3009104 2mg), N=16(LY3009104 4mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=17(Placebo), N=6(LY3009104 1mg), N=5(LY3009104 2mg), N=7(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver21.1

表 2.7.4.5-5　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHL 試験、JAHM 試験）

	JAHL								JAHM							
	全体集団				日本人集団				全体集団				日本人集団			
	PBO (N=249) n (%)	BARI 1-mg (N=127) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=125) n (%)	PBO (N=45) n (%)	BARI 1-mg (N=23) n (%)	BARI 2-mg (N=21) n (%)	BARI 4-mg (N=22) n (%)	PBO (N=244) n (%)	BARI 1-mg (N=124) n (%)	BARI 2-mg (N=123) n (%)	BARI 4-mg (N=123) n (%)	PBO (N=45) n (%)	BARI 1-mg (N=22) n (%)	BARI 2-mg (N=22) n (%)	BARI 4-mg (N=23) n (%)
Any TE infection	73 (29.3)	42 (33.1)	39 (31.7)	43 (34.4)	10 (22.2)	4 (17.4)	9 (42.9)	8 (36.4)	77 (31.6)	35 (28.2)	45 (36.6)	41 (33.3)	15 (33.3)	6 (27.3)	9 (40.9)	10 (43.5)
Serious infections	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	4 (3.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Herpes zoster	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Infections led to study treatment interruption	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	0	0	1 (4.8)	0	3 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	1 (4.3)
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.

Percentages are calculated by n/N*100%.

表 2.7.4.5-6　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAIY 試験）

Treatment-Emergent Adverse Event	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS (N=108) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=109) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=111) n (%)	PBO + TCS (N=21) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=20) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=22) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	41 (38.0)	61 (56.0)	64 (57.7)	5 (23.8)	7 (35.0)	13 (59.1)
TEAEs by severity						
Mild	20 (18.5)	34 (31.2)	33 (29.7)	3 (14.3)	6 (30.0)	9 (40.9)
Moderate	18 (16.7)	21 (19.3)	25 (22.5)	2 (9.5)	1 (5.0)	4 (18.2)
Severe	3 (2.8)	6 (5.5)	6 (5.4)	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAEs	4 (3.7)	2 (1.8)	4 (3.6)	0	0	1 (4.5)
AEs leading to temporary interruption of study treatment	5 (4.6)	4 (3.7)	5 (4.5)	0	0	2 (9.1)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	1 (0.9)	0	5 (4.5)	0	0	2 (9.1)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4.5-7　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、日本）（JAIY 試験）

		因果関係を問わない有害事象			因果関係を否定できない有害事象		
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
有害事象発現例数（%）		5 (23.8)	7 (35.0)	13 (59.1)	1 (4.8)	2 (10.0)	4 (18.2)
眼障害	Eye disorders	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	Cataract	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	Retinal detachment	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (14.3)	4 (20.0)	6 (27.3)	1 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)
膿疱性ざ瘡	Acne pustular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	Erysipelas	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.5)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラセチア感染	Malassezia infection	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (9.5)	1 (5.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない有害事象			因果関係を否定できない有害事象		
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
歯冠周囲炎	Pericoronitis	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	Foot fracture	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	Fracture	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (9.5)	2 (10.0)	6 (27.3)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (9.1)
ざ瘡	Acne	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
円形脱毛症	Alopecia areata	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		因果関係を問わない有害事象			因果関係を否定できない有害事象		
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)	Placebo (N=21) n (%)	LY 2mg (N=20) n (%)	LY 4mg (N=22) n (%)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肥厚性瘢痕	Hypertrophic scar	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内レンズ挿入	Intraocular lens implant	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=15(Placebo), N=16(LY3009104 2mg), N=20(LY3009104 4mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=6(Placebo), N=4(LY3009104 2mg), N=2(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver22.0

表 2.7.4.5-8　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS (N=108) n (%)	**BARI 2-mg + TCS (N=109) n (%)**	**BARI 4-mg + TCS (N=111) n (%)**	**PBO + TCS (N=21) n (%)**	**BARI 2-mg + TCS (N=20) n (%)**	**BARI 4-mg + TCS (N=22) n (%)**
Any TE infection	26 (24.1)	41 (37.6)	37 (33.3)	3 (14.3)	4 (20.0)	6 (27.3)
Serious infections	2 (1.9)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	0	0
Opportunistic infections	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	0	3 (2.8)	2 (1.8)	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid; TE = treatment-emergent.

表 2.7.4.5-9　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHN 試験）

＜申請時＞	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=52) n (%)	BARI 1-mg (N=45) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)	BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)	BARI 4-mg (N=579) n (%)	PBO (N=6) n (%)	BARI 1-mg (N=3) n (%)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=46) n (%)	BARI 2-mg (N=64) n (%)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=80) n (%)	BARI 4-mg (N=118) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	23 (44.2)	25 (55.6)	168 (62.9)	342 (55.5)	239 (67.7)	382 (66.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	31 (67.4)	41 (64.1)	55 (68.8)	78 (66.1)
TEAEs by severity												
Mild	13 (25.0)	13 (28.9)	90 (33.7)	193 (31.3)	126 (35.7)	202 (34.9)	1 (16.7)	2 (66.7)	23 (50.0)	32 (50.0)	44 (55.0)	60 (50.8)
Moderate	8 (15.4)	12 (26.7)	63 (23.6)	124 (20.1)	97 (27.5)	152 (26.3)	0	0	7 (15.2)	8 (12.5)	11 (13.8)	18 (15.3)
Severe	2 (3.8)	0	15 (5.6)	25 (4.1)	16 (4.5)	28 (4.8)	0	0	1 (2.2)	1 (1.6)	0	0
Deaths	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
SAEs	3 (5.8)	1 (2.2)	15 (5.6)	23 (3.7)	13 (3.7)	30 (5.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	3 (2.5)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	0	0	5 (1.9)	15 (2.4)	9 (2.5)	16 (2.8)	0	0	0	0	2 (2.5)	2 (1.7)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

＜52 週時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=86) n (%)	**BARI 1-mg (N=45) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)**	**BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)**	**BARI 4-mg (N=730) n (%)**	**PBO (N=11) n (%)**	**BARI 1-mg (N=3) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=57) n (%)**	**BARI 2-mg (N=89) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=86) n (%)**	**BARI 4-mg (N=141) n (%)**
Patients with at least 1 TEAE	39 (45.3)	26 (57.8)	189 (62.8)	463 (61.0)	268 (66.7)	468 (64.1)	3 (27.3)	2 (66.7)	41 (71.9)	59 (66.3)	60 (69.8)	94 (66.7)
TEAEs by severity												
Mild	22 (25.6)	12 (26.7)	98 (32.6)	254 (33.5)	138 (34.3)	236 (32.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	28 (49.1)	44 (49.4)	47 (54.7)	71 (50.4)
Moderate	14 (16.3)	14 (31.1)	75 (24.9)	178 (23.5)	109 (27.1)	196 (26.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	11 (19.3)	13 (14.6)	13 (15.1)	23 (16.3)
Severe	3 (3.5)	0	16 (5.3)	31 (4.1)	21 (5.2)	36 (4.9)	1 (9.1)	0	2 (3.5)	2 (2.2)	0	0
Deaths	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
SAEs	4 (4.7)	1 (2.2)	16 (5.3)	31 (4.1)	15 (3.7)	35 (4.8)	1 (9.1)	0	1 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (2.1)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	0	0	5 (1.7)	18 (2.4)	13 (3.2)	24 (3.3)	0	0	0	0	3 (3.5)	5 (3.5)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

表 2.7.4.5-10　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、日本）（JAHN 試験：申請時）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=6) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=46) n (%)
有害事象発現例数（%）		1 (16.7)	2 (66.7)	31 (67.4)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (15.2)
裂肛	Anal fissure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
歯痛	Toothache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (16.7)	1 (33.3)	27 (58.7)
膿疱性ざ瘡	Acne pustular	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
ウイルス性結膜炎	Conjunctivitis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
角膜感染	Corneal infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
感染性皮膚炎	Dermatitis infected	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=6) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=46) n (%)
皮膚皮下組織炎	Dermo-hypodermitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
丹毒	Erysipelas	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
毛包炎	Folliculitis	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.3)
ヘルペス眼感染	Herpes ophthalmic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (16.7)	0 (0.0)	9 (19.6)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	Otitis externa	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
爪囲炎	Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=6) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=46) n (%)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.7)
関節炎	Arthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
筋膜炎	Fasciitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.5)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
月経困難症*b	Dysmenorrhoea*b	0 (0.0)		1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
喘息	Asthma	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	6 (13.0)
ざ瘡	Acne	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.2)
薬疹	Drug eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=6) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=46) n (%)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
過角化	Hyperkeratosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
皮膚腫瘤	Skin mass	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	Solar dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
皮膚新生物切除	Skin neoplasm excision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=64) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=80) n (%)	LY 4mg (N=118) n (%)
有害事象発現例数（%）		41 (64.1)	55 (68.8)	78 (66.1)
眼障害	Eye disorders	1 (1.6)	4 (5.0)	4 (3.4)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (1.6)	2 (2.5)	2 (1.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	7 (10.9)	4 (5.0)	6 (5.1)
裂肛	Anal fissure	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
下痢	Diarrhoea	2 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.7)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	Toothache	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (3.1)	4 (5.0)	6 (5.1)
倦怠感	Malaise	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	1 (1.6)	2 (2.5)	3 (2.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	35 (54.7)	40 (50.0)	57 (48.3)
膿疱性ざ瘡	Acne pustular	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	2 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.7)
ウイルス性結膜炎	Conjunctivitis viral	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜感染	Corneal infection	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	Dermatitis infected	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚皮下組織炎	Dermo-hypodermitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	Erysipelas	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=64) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=80) n (%)	LY 4mg (N=118) n (%)
毛包炎	Folliculitis	6 (9.4)	3 (3.8)	5 (4.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.7)
ヘルペス眼感染	Herpes ophthalmic	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (3.1)	3 (3.8)	6 (5.1)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	3 (3.8)	4 (3.4)
膿痂疹	Impetigo	2 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.8)
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	3 (4.7)	5 (6.3)	7 (5.9)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (1.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	12 (18.8)	18 (22.5)	28 (23.7)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (2.5)
外耳炎	Otitis externa	2 (3.1)	2 (2.5)	2 (1.7)
爪囲炎	Paronychia	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	Periodontitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (2.5)
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Skin infection	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (3.1)	2 (2.5)	3 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.6)	4 (5.0)	5 (4.2)
節足動物刺傷	Arthropod sting	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (4.7)	5 (6.3)	11 (9.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=64) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=80) n (%)	LY 4mg (N=118) n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.6)	1 (1.3)	3 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (7.8)	2 (2.5)	3 (2.5)
関節炎	Arthritis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋膜炎	Fasciitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.6)	3 (3.8)	6 (5.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (1.6)	3 (3.8)	6 (5.1)
神経系障害	Nervous system disorders	5 (7.8)	1 (1.3)	2 (1.7)
頭痛	Headache	2 (3.1)	1 (1.3)	1 (0.8)
傾眠	Somnolence	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (1.6)	2 (2.5)	3 (2.5)
不眠症	Insomnia	1 (1.6)	2 (2.5)	3 (2.5)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症*b	Dysmenorrhoea*b	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	4 (5.0)	6 (5.1)
喘息	Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (12.5)	10 (12.5)	16 (13.6)
ざ瘡	Acne	3 (4.7)	2 (2.5)	4 (3.4)
薬疹	Drug eruption	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (0.8)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.7)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=64) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=80) n (%)	LY 4mg (N=118) n (%)
過角化	Hyperkeratosis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘤	Skin mass	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (2.5)
日光皮膚炎	Solar dermatitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (0.8)
蕁麻疹	Urticaria	2 (3.1)	2 (2.5)	3 (2.5)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)
皮膚新生物切除	Skin neoplasm excision	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	2 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.7)
高血圧	Hypertension	2 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.7)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=4(Placebo), N=3(LY3009104 1mg), N=30(Placebo/LY3009104 1mg to LY3009104 2mg), N=43(LY3009104 2mg), N=59(Placebo/LY3009104 1mg/LY3009104 2mg to LY3009104 4mg), N=89(LY3009104 4mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=2(Placebo), N=0(LY3009104 1mg), N=16(Placebo/LY3009104 1mg to LY3009104 2mg), N=21(LY3009104 2mg), N=21(Placebo/LY3009104 1mg/LY3009104 2mg to LY3009104 4mg), N=29(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver22.0

表 2.7.4.5-11　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、日本）（JAHN 試験：52 週時）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=57) n (%)
有害事象発現例数（%）		3 (27.3)	2 (66.7)	41 (71.9)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (15.8)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
発熱	Pyrexia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (27.3)	1 (33.3)	31 (54.4)
蜂巣炎	Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
毛包炎	Folliculitis	1 (9.1)	0 (0.0)	7 (12.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (3.5)
手足口病	Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	Helicobacter gastritis	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	Impetigo	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=57) n (%)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (9.1)	0 (0.0)	11 (19.3)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	Otitis externa	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
爪囲炎	Paronychia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
Ｘ線	X-ray	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
神経系障害	Nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.0)
頭痛	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=11) n (%)	LY 1mg (N=3) n (%)	Placebo/LY 1mg to LY 2mg (N=57) n (%)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
睡眠障害	Sleep disorder	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症*b	Dysmenorrhoea*b	0 (0.0)		1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
喘息	Asthma	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	13 (22.8)
ざ瘡	Acne	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (5.3)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
汗疹	Miliaria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
皮膚腫瘤	Skin mass	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=89) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=86) n (%)	LY 4mg (N=141) n (%)
有害事象発現例数（%）		59 (66.3)	60 (69.8)	94 (66.7)
眼障害	Eye disorders	3 (3.4)	5 (5.8)	6 (4.3)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (1.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	9 (10.1)	4 (4.7)	6 (4.3)
下痢	Diarrhoea	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (1.4)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (2.2)	5 (5.8)	7 (5.0)
発熱	Pyrexia	1 (1.1)	3 (3.5)	4 (2.8)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (2.1)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	45 (50.6)	42 (48.8)	61 (43.3)
蜂巣炎	Cellulitis	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (1.4)
毛包炎	Folliculitis	9 (10.1)	4 (4.7)	5 (3.5)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (1.4)
手足口病	Hand-foot-and-mouth disease	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.4)
ヘリコバクター性胃炎	Helicobacter gastritis	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	Herpes simplex	3 (3.4)	4 (4.7)	7 (5.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	0 (0.0)	3 (3.5)	4 (2.8)
膿痂疹	Impetigo	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (0.7)
インフルエンザ	Influenza	3 (3.4)	5 (5.8)	7 (5.0)
伝染性軟属腫	Molluscum contagiosum	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	17 (19.1)	19 (22.1)	31 (22.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=89) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=86) n (%)	LY 4mg (N=141) n (%)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0 (0.0)	2 (2.3)	4 (2.8)
外耳炎	Otitis externa	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (1.4)
爪囲炎	Paronychia	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	5 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (2.1)
皮膚細菌感染	Skin bacterial infection	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Skin infection	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (2.1)
臨床検査	Investigations	6 (6.7)	6 (7.0)	13 (9.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (2.2)	1 (1.2)	3 (2.1)
Ｘ線	X-ray	0 (0.0)	2 (2.3)	3 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (4.5)	3 (3.5)	6 (4.3)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	2 (2.2)	3 (3.5)	6 (4.3)
神経系障害	Nervous system disorders	6 (6.7)	1 (1.2)	2 (1.4)
頭痛	Headache	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (0.7)
傾眠	Somnolence	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (2.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	LY 2mg (N=89) n (%)	Placebo/LY 1mg /LY 2mg to LY 4mg (N=86) n (%)	LY 4mg (N=141) n (%)
不眠症	Insomnia	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (2.1)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症*b	Dysmenorrhoea*b	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	4 (4.7)	6 (4.3)
喘息	Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (18.0)	13 (15.1)	22 (15.6)
ざ瘡	Acne	5 (5.6)	2 (2.3)	5 (3.5)
異汗性湿疹	Dyshidrotic eczema	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.4)
汗疹	Miliaria	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (2.1)
皮膚腫瘤	Skin mass	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.4)
蕁麻疹	Urticaria	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (2.1)
血管障害	Vascular disorders	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (2.1)
高血圧	Hypertension	2 (2.2)	2 (2.3)	3 (2.1)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=8(Placebo), N=3(LY3009104 1mg), N=38(Placebo/LY3009104 1mg to LY3009104 2mg), N=62(LY3009104 2mg), N=63(Placebo/LY3009104 1mg/LY3009104 2mg to LY3009104 4mg), N=108(LY3009104 4mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=3(Placebo), N=0(LY3009104 1mg), N=19(Placebo/LY3009104 1mg to LY3009104 2mg), N=27(LY3009104 2mg), N=23(Placebo/LY3009104 1mg/LY3009104 2mg to LY3009104 4mg), N=33(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver22.1

表 2.7.4.5-12　感染症に関する注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHN 試験）

＜申請時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=52) n (%)	**BARI 1-mg (N=45) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267) n (%)**	**BARI 2-mg (N=616[a]) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353) n (%)**	**BARI 4-mg (N=579) n (%)**	**PBO (N=6) n (%)**	**BARI 1-mg (N=3) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=46) n (%)**	**BARI 2-mg (N=64) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=80) n (%)**	**BARI 4-mg (N=118) n (%)**
Any TE infection	15 (28.8)	17 (37.8)	124 (46.4)	248 (40.3)	179 (50.7)	277 (47.8)	1 (16.7)	1 (33.3)	27 (58.7)	35 (54.7)	40 (50.0)	57 (48.3)
Serious infections	1 (1.9)	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	7 (2.0)	13 (2.2)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
Herpes zoster	0	0	3 (1.1)	9 (1.5)	9 (2.5)	13 (2.2)	0	0	1 (2.2)	1 (1.6)	3 (3.8)	4 (3.4)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.8)	5 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
Infections led to study treatment interruption	2 (3.8)	1 (2.2)	6 (2.2)	15 (2.4)	22 (6.2)	29 (5.0)	0	0	1 (2.2)	1 (1.6)	5 (6.3)	6 (5.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.
a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

＜52 週時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=86) n (%)	**BARI 1-mg (N=45) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%)**	**BARI 2-mg (N=759[a]) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%)**	**BARI 4-mg (N=730) n (%)**	**PBO (N=11) n (%)**	**BARI 1-mg (N=3) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=57) n (%)**	**BARI 2-mg (N=89) n (%)**	**PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=86) n (%)**	**BARI 4-mg (N=141) n (%)**
Any TE infection	28 (32.6)	17 (37.8)	137 (45.5)	325 (42.8)	202 (50.2)	343 (47.0)	3 (27.3)	1 (33.3)	31 (54.4)	45 (50.6)	42 (48.8)	61 (43.3)
Serious infections	1 (1.2)	1 (2.2)	5 (1.7)	9 (1.2)	8 (2.0)	15 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.7)
Herpes zoster	1 (1.2)	0	2 (0.7)	10 (1.3)	13 (3.2)	18 (2.5)	0	0	0	0	3 (3.5)	4 (2.8)
Opportunistic infections	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	4 (1.0)	6 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.7)
Infections led to study treatment interruption	4 (4.7)	1 (2.2)	7 (2.3)	20 (2.6)	30 (7.5)	43 (5.9)	0	0	1 (1.8)	1 (1.1)	6 (7.0)	7 (5.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.
a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

2.7.4.5.3.2 併合解析

併合解析の結果について、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなく、日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった。以下に、併合解析での日本人結果の詳細を示す。

AD を対象とした評価資料の 5 試験での曝露状況

AD を対象とした評価資料の 5 試験で、合計 263 例の日本人がいずれかの用量でバリシチニブを投与され、All BARI AD に含まれた。All BARI AD での総曝露量は 213.1 人年であった。16 week placebo-controlled period での総曝露量は、プラセボ群で 34.6 人年、バリシチニブ 2 mg 群で 20.8 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 21.9 人年であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、バリシチニブ 2 mg 群で 35.3 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 54.8 人年であった。

All BARI AD に含まれた 263 例のうち、45 例（17.1%、総曝露量 15.8 人年）がバリシチニブ 1 mg を、117 例（44.5%、総曝露量 73.0 人年）がバリシチニブ 2 mg を、155 例（58.9%、総曝露量 124.3 人年）がバリシチニブ 4 mg を 1 回以上投与された。

また、All BARI AD に含まれた AD 患者のうち、184 例（うち、2 mg が 61 例、4 mg が 118 例）がバリシチニブを 24 週、121 例（うち、2 mg が 29 例、4 mg が 61 例）がバリシチニブを 52 週以上投与された。

Primary integrated safety analysis sets での人口統計学的特性及び疾患特性

日本人集団での人口統計学的特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.4.5-13）。

日本人集団では全体集団に比べて以下の違いが認められたが、その他の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団と同様であった。

- 女性の被験者の割合が低い傾向
- 全身投与剤による治療歴がある被験者の割合が低い傾向
- 体重が軽い傾向
- 治験参加前年に再燃がなかった被験者の割合が高い傾向

表 2.7.4.5-13　主な人口統計学的特性及び疾患特性（Safety、全体・日本）（Primary integrated safety analysis sets）

	日本人集団				全体集団			
Attribute	**PBO (N=119)**	**BARI 2-mg (N=69)**	**BARI 4-mg (N=73)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)**	**PBO (N=650)**	**BARI 2-mg (N=392)**	**BARI 4-mg (N=397)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)**
Age (years), mean (SD)	36.0 (10.80)	36.5 (11.81)	34.6 (11.50)	36.4 (11.19)	35.2 (12.92)	35.3 (13.42)	35.1 (13.07)	35.3 (12.89)
Age group, n (%)								
<65	119 (100)	68 (98.6)	73 (100)	262 (99.6)	630 (96.9)	378 (96.4)	386 (97.2)	1601 (97.3)
65 to <75	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)	18 (2.8)	11 (2.8)	10 (2.5)	40 (2.4)
75 to <85	0	0	0	0	2 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (0.3)
≥85	0	0	0	0	0	0	0	0
Female, n (%)	33 (27.7)	16 (23.2)	12 (16.4)	64 (24.3)	254 (39.1)	153 (39.0)	135 (34.0)	624 (37.9)
Male, n (%)	86 (72.3)	53 (76.8)	61 (83.6)	199 (75.7)	396 (60.9)	239 (61.0)	262 (66.0)	1022 (62.1)
Weight (kg), mean (SD)	66.70 (13.516)	67.33 (13.003)	67.43 (13.044)	66.97 (12.835)	73.00 (16.811)	74.10 (17.259)	74.08 (17.046)	73.71 (16.593)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	23.98 (4.424)	23.87 (4.260)	23.74 (3.970)	23.81 (4.021)	25.28 (5.144)	25.65 (5.465)	25.36 (4.987)	25.30 (4.905)
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	25.7 (13.49)	23.9 (13.78)	22.9 (13.28)	25.4 (13.37)	24.6 (14.38)	24.9 (14.61)	24.0 (14.44)	25.2 (14.55)
Skin infections treated with a pharmacological agent within past year, n (%) [N-obs]	15 (13.5) [111]	4 (6.3) [63]	7 (10.4) [67]	27 (10.8) [251]	90 (15.0) [601]	47 (13.2) [355]	55 (15.3) [359]	226 (14.4) [1571]
AD flares in past year, n (%) [N-obs]	54 (48.6) [111]	24 (38.1) [63]	33 (49.3) [67]	120 (47.8) [251]	412 (68.6) [601]	247 (69.6) [355]	256 (71.5) [358]	1100 (70.1) [1570]
Prior AD topical therapy only (any), n (%) [N-obs]	86 (72.3) [119]	46 (66.7) [69]	55 (75.3) [73]	181 (69.1) [262]	241 (38.1) [633]	147 (38.6) [381]	167 (43.6) [383]	647 (40.0) [1617]
Prior AD systemic therapy (any), n (%) [N-obs]	33 (27.7) [119]	23 (33.3) [69]	18 (24.7) [73]	81 (30.9) [262]	392 (61.9) [633]	234 (61.4) [381]	216 (56.4) [383]	970 (60.0) [1617]

Attribute	日本人集団				全体集団			
	PBO (N=119)	BARI 2-mg (N=69)	BARI 4-mg (N=73)	All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)	PBO (N=650)	BARI 2-mg (N=392)	BARI 4-mg (N=397)	All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Prior TCNI use, n (%) [N-obs]	72 (62.1) [116]	41 (62.1) [66]	49 (70.0) [70]	169 (65.8) [257]	349 (57.7) [605]	194 (54.2) [358]	219 (59.8) [366]	863 (54.8) [1574]
Prior cyclosporin use, n (%) [N-obs]	15 (13.4) [112]	13 (20.3) [64]	9 (13.2) [68]	38 (15.0) [253]	196 (32.8) [598]	127 (35.8) [355]	112 (31.2) [359]	477 (30.6) [1560]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCNI = topical calcineurin inhibitor.

N-obs vary across baseline variables since not all variables are applicable in all studies.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%

2.7.4.5.3.2.1 16 week placebo-controlled period での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

16 week placebo-controlled period での被験者の内訳の比較：日本人集団と全体集団

16 week placebo-controlled period での日本人集団で、16 週まで投与を完了した被験者は、プラセボ群で 111 例、バリシチニブ 2 mg 群で 66 例、バリシチニブ 4 mg 群で 69 例であった。また、16 週前までに試験を中止した被験者は、プラセボ群で 8 例（調整済み発現割合 6.5%）、バリシチニブ 2 mg 群で 3 例（調整済み発現割合 5.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 4 例（調整済み発現割合 4.6%）であった。

16 week placebo-controlled period での有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団での有害事象の調整済み発現割合は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群でプラセボ群より高かったが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では大きな差はなかった。ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.5-14）。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、日本人集団のバリシチニブ 4 mg 群で 3 例（大腸ポリープ 1 例、白内障 1 例、扁桃炎 1 例）、バリシチニブ 2 mg 群で 0 例、プラセボ群で 3 例（アトピー性皮膚炎 2 例、椎間板突出 1 例）に認められた。

バリシチニブ 2、4 mg 群及びプラセボ群で、日本人集団の有害事象、重篤な有害事象、高度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況について、全体集団と大きな差はなかった（表 2.7.4.5-14）。

また、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の種類及び調整済み発現割合についても、全体集団と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.4.5-15）。

16 week placebo-controlled period での注目すべき有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4.5-16）。

バリシチニブ 4 mg 群のアレルギー反応／過敏症の調整済み発現割合（狭域検索）は、全体集団と比較して日本人集団で高かったが、日本人集団でアナフィラキシー反応は認められなかった。

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値について、バリシチニブ群の結果は以下の通りであり、総じて日本人集団での発現割合は低かった。

血液学的検査

- 好中球数減少：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- ヘモグロビン減少（貧血）：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- 血小板数減少：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった
- リンパ球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（1.4%）であった。

脂質の変化

- 総コレステロール：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（4.2%）であった。

- LDL：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（2.8%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者はいなかった。
- HDL：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 13 例（19.1%）、バリシチニブ 4 mg 群 12 例（16.7%）であった。
- トリグリセリド：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 5 例（7.4%）、バリシチニブ 4 mg 群 6 例（8.3%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（2.8%）であった。

CPK 増加

- CPK 増加：グレードが 2 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（2.7%）であった。

肝機能

- ALT 又は AST：ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。
- ビリルビン：ULN の 2 倍以上となった被験者はいなかった。

腎機能

- クレアチニン増加：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった。

上述の結果、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.4.5-14　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（16 week placebo-controlled period）

	日本人集団						全体集団					
	PBO (N=119)		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)	
Category	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	3 (2.5) 8.5	2.4 8.4	0	0	3 (4.1) 13.2	3.6 11.8	19 (2.9) 9.9	2.9 10.1	7 (1.8) 5.9	1.6 5.3	8 (2.0) 6.5	1.8 5.7
TEAE[a]	58 (48.7) 243.6	47.9 252.8	38 (55.1) 253.1	57.9 285.7	43 (58.9) 297.2	57.6 314.6	338 (52.0) 272.6	51.5 273.0	222 (56.6) 301.6	56.9 306.7	231 (58.2) 307.8	57.7 305.2
Mild	47 (39.5) 177.6	38.6 180.1	28 (40.6) 167.1	42.9 191.9	29 (39.7) 166.6	38.1 173.0	189 (29.1) 121.2	28.7 121.9	131 (33.4) 142.2	34.0 148.1	138 (34.8) 145.9	35.5 151.4
Moderate	8 (6.7) 23.5	6.8 23.9	9 (13.0) 43.4	13.4 44.8	13 (17.8) 60.2	17.9 61.2	130 (20.0) 76.9	19.9 76.7	76 (19.4) 71.5	19.3 71.7	82 (20.7) 74.1	19.7 70.1
Severe	3 (2.5) 8.5	2.4 8.4	1 (1.4) 4.6	1.7 5.4	1 (1.4) 4.3	1.6 5.1	19 (2.9) 9.9	2.9 10.0	15 (3.8) 12.7	3.5 11.8	11 (2.8) 9.0	2.5 8.4
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	2 (2.9) 9.2	2.8 8.8	5 (6.8) 21.8	5.6 17.5	12 (1.8) 6.2	1.8 5.9	7 (1.8) 5.9	1.8 5.6	14 (3.5) 11.4	2.9 9.0
DC from study due to AE	0	0	2 (2.9) 9.2	2.8 8.8	5 (6.8) 21.8	5.6 17.5	7 (1.1) 3.6	1.0 3.3	7 (1.8) 5.9	1.7 5.2	11 (2.8) 8.9	2.3 6.8

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

表 2.7.4.5-15　いずれかの集団のいずれかの群で 2%以上（調整していない発現割合によるソート）に認められた有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体・日本）（16 week placebo-controlled period）

		日本人集団			全体集団		
Preferred Term	**基本語**	**PBO (N=119) n (adj %)**	**BARI 2-mg (N=69) n (adj %)**	**BARI 4-mg (N=73) n (adj %)**	**PBO (N=650) n (adj %)**	**BARI 2-mg (N=392) n (adj %)**	**BARI 4-mg (N=397) n (adj %)**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (13.3)	11 (17.3)	15 (20.6)	71 (11.0)	41 (10.7)	43 (10.2)
Headache	頭痛	2 (1.6)	5 (7.9)	3 (3.6)	22 (3.3)	26 (7.4)	28 (7.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (3.2)	0	0	2 (0.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.8)	0	2 (2.5)	14 (2.1)	17 (4.0)	13 (3.3)
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (1.6)	2 (3.4)	3 (4.2)	7 (1.1)	9 (2.5)	11 (2.8)
Diarrhoea	下痢	2 (1.6)	0	0	12 (1.8)	4 (1.1)	10 (2.6)
Folliculitis	毛包炎	2 (1.6)	3 (4.5)	3 (3.5)	10 (1.5)	8 (1.9)	10 (2.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8)	0	2 (3.2)	8 (1.2)	7 (2.0)	9 (2.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	8 (1.2)	5 (1.2)	8 (2.1)
Acne	ざ瘡	3 (2.4)	1 (1.7)	3 (4.2)	7 (1.1)	5 (1.4)	7 (1.6)
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	0	1 (1.7)	3 (4.9)	0	1 (0.3)	3 (0.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (2.6)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.8)	0	2 (2.2)	1 (0.1)	0	2 (0.4)
Pyrexia	発熱	2 (1.8)	1 (1.7)	2 (2.0)	11 (1.7)	4 (1.2)	4 (1.0)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.3)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	3 (4.4)	1 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.8)	2 (0.3)
Eczema	湿疹	0	2 (3.4)	1 (1.6)	7 (1.1)	5 (1.4)	2 (0.5)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (2.8)	1 (1.6)	1 (0.1)	4 (1.0)	2 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.6)	4 (0.6)	6 (1.3)	16 (4.2)

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.
MedDRA Version 22.0

表 2.7.4.5-16　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（16 week placebo-controlled period）

	日本人集団						全体集団					
	PBO (N=119)		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)	
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR
Any TE infection	30 (25.2) 99.0	24.8 98.9	24 (34.8) 133.6	36.8 149.5	28 (38.4) 152.1	39.1 155.7	187 (28.8) 115.6	28.6 115.4	135 (34.4) 142.8	34.3 143.7	135 (34.0) 137.4	34.0 138.3
Serious infections	0	0	0	0	1 (1.4) 4.3	1.6 5.1	4 (0.6) 2.1	0.7 2.2	2 (0.5) 1.7	0.4 1.1	1 (0.3) 0.8	0.3 1.0
Herpes zoster	0	0	1 (1.4) 4.6	1.7 6.0	0	0	3 (0.5) 1.5	0.5 1.6	4 (1.0) 3.4	1.0 3.2	0	0
Herpes simplex	3 (2.5) 8.4	2.4 8.2	3 (4.3) 14.1	5.1 17.6	6 (8.2) 27.2	8.4 28.5	17 (2.6) 8.9	2.6 9.0	16 (4.1) 13.7	4.2 14.3	22 (5.5) 18.3	5.6 18.6
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.5	0.2 0.6	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (1.4) 4.6	1.7 5.9	1 (1.4) 4.3	1.6 5.0	2 (0.3) 1.0	0.3 1.1	2 (0.5) 1.7	0.5 1.5	1 (0.3) 0.8	0.3 1.0
Infections led to study treatment interruption	0	0	1 (1.4) 4.6	1.7 6.0	1 (1.4) 4.3	1.6 5.1	4 (0.6) 2.1	0.6 2.0	8 (2.0) 6.7	2.0 6.8	8 (2.0) 6.5	2.1 7.0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.81	0.2 0.58
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.81	0.2 0.58
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) 1.03	0.3 1.00	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic disorders based on SMQ	2 (1.7) NA	1.6 NA	0	0	2 (2.7) NA	3.2 NA	9 (1.4) NA	1.3 NA	2 (0.5) NA	0.5 NA	11 (2.8) NA	2.9 NA
Narrow search and anaphylactic reaction	9 (7.6) NA	7.6 NA	5 (7.2) NA	7.2 NA	9 (12.3) NA	12.1 NA	41 (6.3) NA	6.3 NA	24 (6.1) NA	6.3 NA	22 (5.5) NA	5.3 NA
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	0	0	0	0	0	0	7 (1.1) NA	1.0 NA	3 (0.8) NA	0.7 NA	7 (1.8) NA	1.8 NA
Hyperlipidemia	1 (0.8)	1.0	0	0	2 (2.7)	2.6	8 (1.2)	1.3	7 (1.8)	1.8	6 (1.5)	1.7

	日本人集団						全体集団					
	PBO (N=119)		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		PBO (N=650)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)	
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR
	NA	NA			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Muscle symptoms	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) NA	0.3 NA	0	0	3 (0.8) NA	0.9 NA
Photosensitivity reactions	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) NA	0.4 NA	0	0	2 (0.5) NA	0.5 NA

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; NMSC = non-melanoma skin cancers; PBO = placebo; SMQ = standardized MedDRA queries; TE = treatment-emergent.
MedDRA Version 22.0

2.7.4.5.3.2.2 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での被験者の内訳の比較：日本人集団と全体集団

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での日本人集団で、バリシチニブを継続していた被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 31 例（調整済み発現割合 41.2%）、バリシチニブ 4 mg 群で 54 例（調整済み発現割合 75.9%）、All BARI AD で 208 例（発現割合 79.1%）、バリシチニブの用量を変更したのはバリシチニブ 2 mg 群で 20 例（調整済み発現割合 33.8%）であった。

バリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 18 例（調整済み発現割合 25.0%）、バリシチニブ 4 mg 群で 19 例（調整済み発現割合 24.1%）、All BARI AD で 55 例（発現割合 20.9%）であった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団での有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かった。ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.5-17）。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例（白内障 1 例、大腸ポリープ 1 例、扁桃炎 1 例胆石症 1 例、浮動性めまい 1 例）、バリシチニブ 2 mg 群で 0 例、All BARI AD で 7 例（白内障 2 例、大腸ポリープ 1 例、扁桃炎 1 例、腰筋膿瘍 1 例、胆石症 1 例、浮動性めまい 1 例）に認められた。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、日本人集団の有害事象、重篤な有害事象、高度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は、全体集団と大きな差はなかった（表 2.7.4.5-17）。

また、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の種類及び調整済み IR についても、全体集団と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.4.5-18）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での注目すべき有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4.5-19）。

バリシチニブ 4 mg 群のアレルギー反応／過敏症の調整済み IR（狭域検索）は、全体集団と比較して日本人集団で高かったが、アナフィラキシー反応は認められなかった。認められた過敏症（狭域検索）の内訳は、カポジ水痘様発疹（3 例）、中毒性皮疹（2 例）、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及び多形紅斑（各 1 例）であり、総じて臨床的に重篤な事象ではなかった。

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値について、バリシチニブ群の結果は以下の通りであり、総じて日本人集団での発現割合は低かった。

血液学的検査

- 好中球数減少：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- ヘモグロビン減少（貧血）：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。

- 血小板数減少：グレードが悪化した被験者はいなかった。
- リンパ球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（1.4%）、All BARI AD 1 例（0.4%）であった。

脂質の変化

- 総コレステロール：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 6 例（8.3%）、All BARI AD 22 例（8.5%）であった。
- LDL：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（2.8%）、All BARI AD 14 例（5.4%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、All BARI AD 2 例（0.8%）であった。
- HDL：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 15 例（22.1%）、バリシチニブ 4 mg 群 14 例（19.4%）、All BARI AD 50 例（19.4%）であった。
- トリグリセリド：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 8 例（11.8%）、バリシチニブ 4 mg 群 8 例（11.1%）、All BARI AD 30 例（11.6%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.5%）、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（4.2%）、All BARI AD 4 例（1.6%）であった。

CPK 増加

- CPK 増加：
  - グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（4.1%）、All BARI AD 4 例（1.5%）であった。
  - グレードが 4 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.4%）、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（1.4%）、All BARI AD 3 例（1.1%）であった。

肝機能

- ALT：
  - ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（調整済み発現割合 1.6%）、All BARI AD 2 例（発現割合 0.8%）であった。
  - ULN の 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（調整済み発現割合 1.6%）、All BARI AD 1 例（発現割合 0.4%）であった。ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。
- AST：
  - ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（調整済み発現割合 1.7%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（調整済み発現割合 3.2%）、All BARI AD 3 例（発現割合 1.1%）であった。

- ULN の 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（調整済み発現割合 1.6%）、All BARI AD 1 例（発現割合 0.4%）であった。ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

- ビリルビン：ULN の 2 倍以上となった被験者はいなかった。

腎機能

- クレアチニン増加：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった。

上述の結果、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.4.5-17　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg 及び All BARI AD）

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)	BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
Category	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.1
SAE	0	0	5 (6.8) 9.0	6.9 9.4	7 (2.7) 3.2	7 (1.8) 3.1	1.6 2.7	25 (6.3) 8.5	6.8 8.5	79 (4.8) 6.7
TEAE[a]	39 (56.5) 212.5	59.7 244.2	51 (69.9) 204.4	70.6 215.3	177 (67.3) 171.5	245 (62.5) 239.2	63.8 237.4	280 (70.5) 222.8	72.1 217.4	1067 (64.8) 196.9
Mild	29 (42.0) 121.5	44.6 132.4	35 (47.9) 98.1	47.9 106.9	131 (49.8) 96.2	128 (32.7) 77.6	33.1 75.2	140 (35.3) 66.2	36.0 64.7	551 (33.5) 63.6
Moderate	9 (13.0) 27.3	13.4 26.9	15 (20.5) 30.8	21.1 31.1	43 (16.3) 22.3	99 (25.3) 53.8	26.2 53.5	117 (29.5) 48.4	30.0 47.9	429 (26.1) 44.8
Severe	1 (1.4) 2.7	1.7 3.0	1 (1.4) 1.7	1.6 1.8	3 (1.1) 1.4	18 (4.6) 8.0	4.4 7.5	23 (5.8) 7.9	6.1 7.8	87 (5.3) 7.5
Permanent DC from study drug due to AE	2 (2.9) 5.3	2.8 4.8	5 (6.8) 8.7	5.6 9.1	10 (3.8) 4.6	9 (2.3) 3.9	2.4 3.8	21 (5.3) 7.1	5.0 7.0	62 (3.8) 5.2
DC from study due to AE	2 (2.9) 5.3	2.8 4.8	5 (6.8) 8.7	5.6 9.1	10 (3.8) 4.6	9 (2.3) 3.9	2.3 3.7	17 (4.3) 5.7	4.0 5.6	50 (3.0) 4.2

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

表 2.7.4.5-18　いずれかの集団のいずれかの群で 2%以上（調整していない発現割合によるソート）に認められた有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg 及び All BARI AD）

		日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)	
Preferred Term	基本語	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (22.3)	52.7	23 (33.7)	55.7	66 (25.1)	37.7	62 (16.9)	31.2	70 (18.2)	26.8	263 (16.0)	25.3
Headache	頭痛	6 (9.6)	17.4	3 (3.6)	5.6	11 (4.2)	5.1	29 (8.3)	14.4	34 (9.3)	12.4	102 (6.2)	9.1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	3 (4.2)	5.3	7 (2.7)	3.2	19 (4.6)	7.9	23 (6.2)	8.0	85 (5.2)	7.4
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	2 (2.5)	3.5	4 (1.5)	1.8	11 (2.8)	4.7	15 (3.9)	5.1	64 (3.9)	5.5
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (3.4)	6.1	6 (9.1)	11.0	13 (4.9)	6.1	11 (3.1)	5.1	21 (5.7)	7.3	63 (3.8)	5.4
Influenza	インフルエンザ	0	0	2 (3.3)	3.6	10 (3.8)	4.6	7 (2.0)	3.3	10 (2.7)	3.4	50 (3.0)	4.3
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	5 (1.9)	2.3	6 (1.7)	2.7	10 (2.6)	3.4	43 (2.6)	3.7
Acne	ざ瘡	3 (5.1)	9.1	5 (7.5)	9.5	15 (5.7)	7.1	8 (2.3)	3.7	11 (2.8)	3.7	41 (2.5)	3.5
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (3.2)	3.7	6 (2.3)	2.8	6 (1.3)	2.3	19 (5.1)	6.8	40 (2.4)	3.4
Folliculitis	毛包炎	3 (4.5)	8.4	5 (6.8)	9.2	17 (6.5)	8.1	8 (1.9)	3.2	14 (3.4)	4.7	39 (2.4)	3.3
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.3)	6.6	0	0	5 (1.9)	2.3	10 (2.9)	4.7	8 (2.2)	2.7	35 (2.1)	3.0
Pyrexia	発熱	1 (1.7)	3.0	3 (3.6)	5.8	7 (2.7)	3.2	7 (2.1)	3.4	9 (2.4)	3.1	34 (2.1)	2.9
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.6)	1.7	2 (0.8)	0.9	5 (1.3)	2.1	11 (3.2)	3.8	30 (1.8)	2.6
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (3.2)	3.7	2 (0.8)	0.9	8 (2.3)	3.7	10 (2.7)	3.4	27 (1.6)	2.3
Cough	咳嗽	0	0	2 (3.2)	3.5	3 (1.1)	1.4	6 (1.4)	2.4	9 (2.7)	3.1	27 (1.6)	2.3
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	1.8	1 (1.1)	1.9	2 (0.8)	0.9	6 (1.4)	2.3	8 (2.2)	2.7	26 (1.6)	2.2
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.7)	3.0	1 (1.6)	1.8	5 (1.9)	2.3	8 (2.1)	3.5	4 (1.2)	1.4	26 (1.6)	2.2

Preferred Term	基本語	日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)	
		n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.7)	3.1	0	0	1 (0.4)	0.5	9 (2.3)	3.8	8 (2.1)	2.7	25 (1.5)	2.1
Hypertension	高血圧	1 (1.7)	3.2	1 (1.6)	1.7	4 (1.5)	1.8	8 (2.3)	3.7	7 (2.1)	2.4	24 (1.5)	2.0
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (0.4)	0.5	8 (1.9)	3.2	4 (1.2)	1.4	22 (1.3)	1.9
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	3.0	3 (4.8)	5.4	5 (1.9)	2.3	2 (0.6)	0.9	9 (2.6)	3.1	17 (1.0)	1.4
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (4.8)	5.5	3 (1.1)	1.4	0	0	8 (2.3)	2.8	14 (0.9)	1.2
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	4 (6.1)	10.9	3 (4.2)	5.3	9 (3.4)	4.2	5 (1.4)	2.2	7 (1.8)	2.4	18 (1.1)	1.5
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (3.5)	6.7	3 (4.9)	5.4	9 (3.4)	4.2	3 (0.9)	1.5	4 (1.2)	1.4	14 (0.9)	1.2
Otitis externa	外耳炎	3 (4.5)	8.2	1 (1.6)	1.8	7 (2.7)	3.2	6 (1.6)	2.6	2 (0.6)	0.7	17 (1.0)	1.4
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (1.6)	1.8	6 (2.3)	2.8	3 (0.9)	1.4	5 (1.5)	1.7	24 (1.5)	2.0
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	1 (1.7)	3.0	3 (4.9)	5.7	4 (1.5)	1.8	1 (0.3)	0.5	3 (0.9)	1.0	6 (0.4)	0.5
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	2 (1.9)	3.5	4 (1.5)	1.8	0	0	2 (0.3)	0.6	4 (0.2)	0.3
Back pain	背部痛	2 (2.8)	5.1	0	0	3 (1.1)	1.4	4 (1.1)	1.8	5 (1.0)	1.6	20 (1.2)	1.7
Eczema	湿疹	2 (3.4)	6.2	1 (1.6)	1.8	3 (1.1)	1.4	5 (1.4)	2.2	2 (0.5)	0.7	7 (0.4)	0.6
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	3 (3.8)	7.7	3 (1.1)	1.4	0	0	3 (0.7)	1.0	3 (0.2)	0.3
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (3.2)	3.6	2 (0.8)	0.9	0	0	3 (0.9)	1.0	3 (0.2)	0.3

		日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)		BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)	
Preferred Term	基本語	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (2.6)	3.5	2 (0.8)	0.9	1 (0.3)	0.5	4 (1.1)	1.3	7 (0.4)	0.6
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	2 (2.7)	4.0	2 (0.8)	0.9	0	0	2 (0.5)	0.7	2 (0.1)	0.2

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
MedDRA Version 22.0

表 2.7.4.5-19　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg 及び All BARI AD）

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)	BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Any TE infection	26 (37.7) 109.6	40.3 122.3	38 (52.1) 119.2	55.4 119.3	131 (49.8) 95.7	173 (44.1) 118.8	45.6 118.0	189 (47.6) 104.2	49.9 103.4	757 (46.0) 99.9
Serious infections	0	0	1 (1.4) 1.7	1.6 1.8	2 (0.8) 0.9	2 (0.5) 0.9	0.4 0.7	7 (1.8) 2.3	2.1 2.4	29 (1.8) 2.4
Herpes zoster	1 (1.4) 2.7	1.7 3.0	1 (1.4) 1.8	1.6 1.8	6 (2.3) 2.8	8 (2.0) 3.5	2.1 3.5	4 (1.0) 1.3	1.2 1.4	27 (1.6) 2.3
Herpes simplex	3 (4.3) 8.2	5.1 9.4	8 (11.0) 15.4	11.6 15.3	16 (6.1) 7.6	22 (5.6) 10.0	5.9 10.0	38 (9.6) 13.7	10.3 13.7	135 (8.2) 12.1
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (1.4) 2.6	1.7 3.0	1 (1.4) 1.7	1.6 1.7	3 (1.1) 1.4	2 (0.5) 0.9	0.5 0.8	3 (0.8) 1.0	0.9 1.0	10 (0.6) 0.8
Infections led to study treatment interruption	1 (1.4) 2.7	1.7 3.0	2 (2.7) 3.5	3.2 3.5	9 (3.4) 4.2	13 (3.3) 5.8	3.5 5.8	15 (3.8) 5.1	4.2 5.2	64 (3.9) 5.5
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.5) 0.67	0.5 0.65	2 (0.1) 0.17
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.43	0.3 0.47	2 (0.5) 0.67	0.5 0.65	3 (0.2) 0.25
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=69)		BARI 4-mg (N=73)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=263)	BARI 2-mg (N=392)		BARI 4-mg (N=397)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=1646)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
perforations										0.08
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.08
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.2) 0.34
Hepatic disorders based on SMQ	1 (1.4) 2.7	1.7 3.0	5 (6.8) 9.3	8.1 9.5	8 (3.0) 3.7	4 (1.0) 1.8	1.1 1.7	20 (5.0) 7.0	5.6 7.1	44 (2.7) 3.8
Narrow search and anaphylactic reaction	5 (7.2) 13.9	7.2 13.1	12 (16.4) 22.8	17.0 23.8	32 (12.2) 15.7	32 (8.2) 14.8	8.7 14.8	40 (10.1) 14.2	10.6 14.1	147 (8.9) 13.1
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) 0.3	0.3 0.3	3 (0.2) 0.3
Depression and suicide/ self-injury	0	0	0	0	0	3 (0.8) 1.3	0.7 1.2	9 (2.3) 3.1	2.4 3.0	19 (1.2) 1.6
Hyperlipidemia	0	0	3 (4.1) 5.3	4.2 5.4	5 (1.9) 2.3	7 (1.8) 3.1	1.8 3.1	17 (4.3) 5.8	4.9 5.9	36 (2.2) 3.1
Muscle symptoms	0	0	0	0	2 (0.8) 0.9	0	0	5 (1.3) 1.69	1.5 1.72	16 (1.0) 1.35
Photosensitivity reactions	0	0	0	0	1 (0.4) 0.5	0	0	3 (0.8) 1.0	0.8 1.0	6 (0.4) 0.5

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancers; SMQ = standardized MedDRA queries; TE = treatment-emergent.

MedDRA Version 22.0

なお、併合解析について、日本人集団のその他の結果は、第 2.7.4.7 項に示した。

	16-Week Placebo-Controlled Period	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD
被験者の内訳	表 2.7.4.7-4	表 2.7.4.7-5（All BARI AD）
曝露状況の要約	表 2.7.4.7-6	表 2.7.4.7-7
用量別の曝露状況の要約	該当なし	表 2.7.4.7-8（All BARI AD）
治験薬の投与中止に至った有害事象	表 2.7.4.7-9	表 2.7.4.7-10
治験薬の投与中断に至った有害事象	表 2.7.4.7-11	表 2.7.4.7-12

2.7.4.5.3.3 併合解析（JAHN update）の結果

AD を対象とした評価資料の 5 試験及び JAIN 試験での曝露状況

AD を対象とした評価資料の 5 試験及び JAIN 試験で、合計 341 例の日本人がいずれかの用量でバリシチニブを投与され、その全例が All BARI AD に含まれた。All BARI AD での総曝露量は 371.7 人年であった。Ext BARI 2-mg and 4-mg AD では、バリシチニブ 2 mg 群で 78.6 人年、バリシチニブ 4 mg 群で 93.2 人年であった（表 2.7.4.7-17）。

All BARI AD に含まれた 341 例のうち、65 例（19.1%、総曝露量 33.1 人年）がバリシチニブ 1 mg を、163 例（47.8%、総曝露量 139.4 人年）がバリシチニブ 2 mg を、177 例（51.9%、総曝露量 199.3 人年）がバリシチニブ 4 mg を 1 回以上投与された（表 2.7.4.7-18）。

また、All BARI AD に含まれた AD 患者のうち、221 例（うち、2 mg が 80 例、4 mg が 124 例）がバリシチニブを 52 週以上、133 例（うち、2 mg が 31 例、4 mg が 72 例）がバリシチニブを 68 週以上投与された（表 2.7.4.7-18）。

Primary integrated safety analysis sets での人口統計学的特性及び疾患特性

日本人集団での人口統計学的特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.4.5-20）。

日本人集団では全体集団と比べて以下の傾向が認められたが、その他の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団と同様であった。

- 女性の被験者の割合が低い
- 全身投与剤による治療歴がある被験者の割合が低い
- 体重が軽い
- 治験参加前年に再燃がなかった被験者の割合が高い

表 2.7.4.5-20　主な人口統計学的特性及び疾患特性（Safety、全体・日本）（Primary integrated safety analysis sets）

	日本人集団				全体集団			
Attribute	**PBO (N=134)**	**BARI 2-mg (N=101)**	**BARI 4-mg (N=89)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)**	**PBO (N=743)**	**BARI 2-mg (N=576)**	**BARI 4-mg (N=489)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)**
Age (years), mean (SD)	35.9 (10.93)	35.6 (11.12)	34.2 (11.25)	35.7 (10.97)	35.7 (13.05)	35.9 (13.51)	35.8 (13.17)	36.4 (13.66)
Age group, n (%)								
<65	133 (99.3)	100 (99.0)	89 (100)	340 (99.7)	721 (97.0)	556 (96.5)	476 (97.3)	2435 (96.2)
65 to <75	1 (0.7)	1 (1.0)	0	1 (0.3)	19 (2.6)	14 (2.4)	12 (2.5)	82 (3.2)
75 to <85	0	0	0	0	3 (0.4)	5 (0.9)	1 (0.2)	13 (0.5)
≥85	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
Female, n (%)	36 (26.9)	22 (21.8)	19 (21.3)	87 (25.5)	298 (40.1)	205 (35.6)	170 (34.8)	994 (39.3)
Male, n (%)	98 (73.1)	79 (78.2)	70 (78.7)	254 (74.5)	445 (59.9)	371 (64.4)	319 (65.2)	1537 (60.7)
Weight (kg), mean (SD)	67.08 (14.105)	67.14 (12.693)	66.32 (13.356)	66.41 (12.998)	73.23 (16.867)	74.90 (17.317)	74.68 (17.737)	75.04 (17.795)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	24.03 (4.491)	23.79 (4.133)	23.61 (3.880)	23.77 (4.132)	25.35 (5.177)	25.77 (5.480)	25.53 (5.140)	25.86 (5.390)
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	25.3 (13.52)	23.2 (12.68)	23.1 (12.90)	24.9 (12.74)	24.9 (14.55)	25.0 (14.31)	24.7 (14.82)	25.0 (14.88)
Skin infections treated with a pharmacological agent within past year, n (%) [N-obs]	16 (12.7) [126]	10 (10.5) [95]	9 (10.8) [83]	37 (11.2) [329]	108 (15.6) [694]	74 (13.7) [539]	73 (16.2) [451]	384 (15.6) [2456]
AD flares in past year, n (%) [N-obs]	63 (50.0) [126]	34 (35.8) [95]	40 (48.2) [83]	144 (43.8) [329]	469 (67.6) [694]	359 (66.6) [539]	321 (71.5) [449]	1748 (71.2) [2454]
Prior AD topical therapy only (any), n (%) [N-obs]	94 (70.1) [134]	70 (69.3) [101]	66 (74.2) [89]	234 (68.8) [340]	258 (35.5) [726]	186 (32.9) [565]	188 (39.6) [475]	963 (38.6) [2494]
Prior AD systemic therapy (any), n (%) [N-obs]	40 (29.9) [134]	31 (30.7) [101]	23 (25.8) [89]	106 (31.2) [340]	468 (64.5) [726]	379 (67.1) [565]	287 (60.4) [475]	1531 (61.4) [2494]

Attribute	日本人集団				全体集団			
	PBO (N=134)	**BARI 2-mg (N=101)**	**BARI 4-mg (N=89)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)**	**PBO (N=743)**	**BARI 2-mg (N=576)**	**BARI 4-mg (N=489)**	**All BARI AD (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)**
Prior TCNI use, n (%) [N-obs]	80 (64.5) [124]	60 (70.6) [85]	58 (73.4) [79]	211 (68.7) [307]	410 (61.6) [666]	316 (65.8) [480]	275 (65.2) [422]	1291 (55.4) [2332]
Prior cyclosporine use, n (%) [N-obs]	17 (14.9) [114]	17 (25.0) [68]	11 (15.7) [70]	49 (17.8) [276]	254 (38.7) [656]	255 (52.8) [483]	172 (41.1) [419]	791 (34.0) [2328]

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCNI = topical calcineurin inhibitor.

N-obs vary across baseline variables since not all variables are applicable in all studies.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%

2.7.4.5.3.3.1 Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の発現状況の比較：日本人集団と全体集団

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での被験者の内訳の比較：日本人集団と全体集団

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での日本人集団で、最初に割付けられたバリシチニブを継続していた被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 55 例（調整済み割合 46.0%）、バリシチニブ 4 mg 群で 59 例（調整済み割合 67.2%）、All BARI AD で 255 例（74.8%）であった。バリシチニブの用量を変更し、打ち切りとなった被験者は、Ext BARI 2-mg and 4-mg AD のバリシチニブ 2 mg 群で 21 例（調整済み割合 26.7%）、バリシチニブ 4 mg 群で 3 例（調整済み割合 3.9%）であった。また、All BARI AD では 4 例（1.2%）であった。これは、JAHN 試験でサブスタディに参加し、プラセボへの用量変更によって打ち切りとなった被験者であった。

バリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg群で25例（調整済み割合27.3%）、バリシチニブ 4 mg群で27例（調整済み割合28.9%）、All BARI AD で 82 例（24.0%）であった。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団での有害事象の調整済み IR は、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群とで大きな差がなかった。ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度であった（表 2.7.4.5-21）。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群で 6 例（蜂巣炎 1 例、扁桃炎 1 例、白内障 1 例、大腸ポリープ 1 例、胆石症 1 例、浮動性めまい 1 例）、バリシチニブ 2 mg 群で 2 例（蜂巣炎 1 例、細菌性肺炎 1 例）、All BARI AD で 13 例（蜂巣炎 2 例、白内障 2 例、細菌性肺炎 1 例、腰筋膿瘍 1 例、扁桃炎 1 例、Ｂ細胞性リンパ腫 1 例、直腸癌 1 例、大腸ポリープ 1 例、胆石症 1 例、椎間板変性症 1 例、浮動性めまい 1 例）に認められた。

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、日本人集団の有害事象、重篤な有害事象、高度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は、全体集団と大きな差はなかった（表 2.7.4.5-21）。

また、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の種類及び調整済み IR についても、全体集団と比較して、総じて臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.4.5-22）。

Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD での注目すべき有害事象の比較：日本人集団と全体集団

日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、VTE、ATE、悪性腫瘍、MACE、消化管穿孔は認められなかった（表 2.7.4.5-23）。

バリシチニブ 4 mg 群のアレルギー反応／過敏症の調整済み発現割合（狭域検索）は、全体集団と比較して日本人集団で高かったが、アナフィラキシー反応は認められなかった。認められた過敏症（狭域検索）の内訳は、カポジ水痘様発疹（4 例）、湿疹及び中毒性皮疹（各 2 例）、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、及び多形紅斑（各 1 例）であり、総じて臨床的に重篤な事象ではなかった。

バリシチニブ 4 mg 群の肝障害に関連する有害事象（SMQ）の調整済み発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かったが、調整済み IR に大きな差はなく、重篤な肝障害に関連する

有害事象は認められなかった。認められた肝障害に関連する有害事象（SMQ）の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例）、肝機能異常（2 例）、及び血中ビリルビン増加（1 例）であり、総じて臨床的に重篤な事象ではなかった。

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値について、バリシチニブ群の結果は以下の通りであり、総じて日本人集団での発現割合は全体集団と比べて低かった。

血液学的検査

- 好中球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（1.1%）、All BARI AD 1 例（0.3%）であった。
- ヘモグロビン減少（貧血）：グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- 血小板数減少：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった。
- リンパ球数減少：グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（2.2%）、All BARI AD 2 例（0.6%）であった。

脂質の変化

- 総コレステロール：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 6 例（6.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 12 例（13.6%）、All BARI AD 39 例（11.6%）であった。
- LDL：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 4 例（4.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 6 例（6.8%）、All BARI AD 24 例（7.1%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、All BARI AD 3 例（0.9%）であった。
- HDL：NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 21 例（21.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 20 例（22.7%）、All BARI AD 67 例（19.9%）であった。
- トリグリセリド：
  - NCEP 基準の区分「High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 15 例（15.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 13 例（14.8%）、All BARI AD 51 例（15.2%）であった。
  - NCEP 基準の区分「Very High」に上昇した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 1 例（1.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（3.4%）、All BARI AD 7 例（2.1%）であった。

CPK 増加

- CPK 増加：
  - グレードが 3 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 3 例（3.4%）、All BARI AD 6 例（1.8%）であった。
  - グレードが 4 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 2 例（2.0%）、バリシチニブ 4 mg 群 1 例（1.1%）、All BARI AD 7 例（2.1%）であった。

肝機能

- ALT：

- ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（調整済み発現割合 2.1%）、All BARI AD 4 例（発現割合 1.2%）であった。
- ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。

- AST：
  - ULN の 3 倍以上となった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 3 例（調整済み発現割合 3.4%）、バリシチニブ 4 mg 群 2 例（調整済み発現割合 2.6%）、All BARI AD 6 例（発現割合 1.8%）であった。
  - ULN の 5 倍以上となった被験者は、All BARI AD 1 例（発現割合 0.3%）であった
  - ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。
- ビリルビン：ULN の 2 倍以上となった被験者はいなかった。
- ALP：ULN の 1.5 倍以上となった被験者はいなかった。

腎機能

- クレアチニン増加：グレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった。

上述の結果、全体集団と日本人集団とで、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなかった。

表 2.7.4.5-21　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)	BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)
Category	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.0) 0.0
SAE	2 (2.0) 2.4	1.3 1.6	6 (6.7) 6.5	6.8 6.0	13 (3.8) 3.5	17 (3.0) 3.9	2.2 3.5	40 (8.2) 8.7	7.3 9.1	138 (5.5) 6.1
TEAE[a]	60 (59.4) 147.3	62.3 197.7	69 (77.5) 185.1	77.0 200.7	245 (71.8) 149.3	402 (69.8) 241.7	57.5 237.3	377 (77.1) 221.3	64.8 248.3	1765 (69.7) 186.1
Mild	47 (46.5) 94.8	48.2 109.1	45 (50.6) 79.4	50.3 85.8	173 (50.7) 75.6	196 (34.0) 61.5	28.1 60.5	172 (35.2) 51.0	29.7 53.7	824 (32.6) 48.2
Moderate	10 (9.9) 13.4	11.5 16.8	22 (24.7) 26.8	24.1 28.8	65 (19.1) 19.4	174 (30.2) 52.0	25.0 51.6	171 (35.0) 46.8	29.0 48.8	793 (31.3) 44.5
Severe	3 (3.0) 3.7	2.6 3.2	2 (2.2) 2.1	2.6 1.8	7 (2.1) 1.8	32 (5.6) 7.4	4.5 7.2	34 (7.0) 7.4	6.1 7.6	148 (5.8) 6.5
Permanent DC from study drug due to AE	2 (2.0) 2.4	2.2 2.6	7 (7.9) 7.4	6.5 7.0	16 (4.7) 4.2	18 (3.1) 4.1	2.4 3.6	27 (5.5) 5.7	4.4 5.5	105 (4.1) 4.6
DC from study due to AE	2 (2.0) 2.4	2.2 2.6	7 (7.9) 7.4	6.5 7.0	16 (4.7) 4.2	18 (3.1) 4.1	2.3 3.6	24 (4.9) 5.1	3.9 5.0	94 (3.7) 4.1

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; AE = adverse event; BARI = baricitinib; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

表 2.7.4.5-22　いずれかの集団のいずれかの群で 2%以上（調整していない発現割合によるソート）に認められた有害事象の発現例数及び調整済み発現割合並びに 100 人年あたりの調整済み発現率（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

		日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)		BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)	
Preferred Term	基本語	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR
Nasopharyngitis	上咽頭炎	23 (24.6)	44.3	32 (37.8)	51.7	97 (28.4)	32.8	106 (15.9)	28.6	117 (20.4)	34.1	439 (17.3)	22.0
Headache	頭痛	6 (7.6)	9.6	3 (2.9)	3.1	14 (4.1)	3.8	43 (6.9)	10.8	46 (8.3)	10.6	166 (6.6)	7.6
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	3 (3.3)	2.9	8 (2.3)	2.1	31 (4.5)	7.7	36 (6.3)	7.7	160 (6.3)	7.2
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.3)	1.7	3 (3.3)	2.9	10 (2.9)	2.7	17 (2.4)	4.0	28 (4.9)	6.6	110 (4.3)	4.9
Influenza	インフルエンザ	1 (0.6)	0.8	4 (5.2)	5.5	16 (4.7)	4.3	23 (3.1)	5.0	25 (4.7)	7.1	100 (4.0)	4.4
Herpes simplex	単純ヘルペス	4 (4.2)	5.5	6 (7.2)	5.9	17 (5.0)	4.6	19 (2.9)	4.5	28 (4.9)	6.2	91 (3.6)	4.0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	6 (1.8)	1.6	15 (2.0)	3.1	19 (3.2)	4.6	78 (3.1)	3.5
Acne	ざ瘡	5 (5.4)	6.9	8 (9.2)	9.8	26 (7.6)	7.2	15 (2.2)	3.3	17 (2.7)	3.8	74 (2.9)	3.3
Folliculitis	毛包炎	9 (8.3)	11.5	4 (4.1)	4.1	29 (8.5)	8.1	19 (2.4)	4.1	14 (2.1)	2.8	72 (2.8)	3.2
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.4)	1.8	1 (1.3)	1.7	3 (0.9)	0.8	15 (2.2)	3.4	14 (2.6)	3.4	72 (2.8)	3.2
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (2.5)	1.9	7 (2.1)	1.9	9 (1.2)	2.0	24 (4.2)	5.0	63 (2.5)	2.8
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.3)	0.9	4 (1.2)	1.1	14 (1.8)	2.9	14 (2.5)	2.8	60 (2.4)	2.6
Cough	咳嗽	0	0	3 (3.9)	2.8	5 (1.5)	1.3	16 (2.0)	3.3	12 (2.3)	2.6	58 (2.3)	2.5
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.5)	5.0	0	0	6 (1.8)	1.6	17 (2.7)	4.1	11 (1.9)	2.3	58 (2.3)	2.5
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (1.3)	0.9	6 (1.8)	1.6	9 (1.4)	2.1	11 (2.0)	2.4	55 (2.2)	2.4
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.4)	1.7	2 (2.6)	2.6	9 (2.6)	2.4	16 (2.5)	3.8	8 (1.5)	1.8	53 (2.1)	2.3
Back pain	背部痛	2 (2.2)	2.8	1 (1.3)	1.8	5 (1.5)	1.3	11 (1.5)	2.3	11 (1.8)	3.1	52 (2.1)	2.3
Nausea	悪心	0	0	0	0	2 (0.6)	0.5	16 (2.1)	3.4	8 (1.4)	1.8	49 (1.9)	2.1
Pyrexia	発熱	1 (1.3)	1.6	3 (2.9)	3.2	8 (2.3)	2.1	11 (1.8)	2.7	12 (2.1)	2.3	49 (1.9)	2.1
Hypertension	高血圧	1 (1.4)	1.8	3 (3.9)	3.6	9 (2.6)	2.4	13 (2.0)	3.0	12 (2.2)	2.7	46 (1.8)	2.0

		日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)		BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)	
Preferred Term	基本語	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR	n (adj %)	adj IR	n (adj %)	adj IR	n (%)	IR
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	1 (1.3)	0.9	4 (1.2)	1.1	12 (1.7)	2.6	9 (1.4)	2.0	46 (1.8)	2.0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	15 (1.8)	3.1	7 (1.2)	1.8	45 (1.8)	2.0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (2.6)	1.9	2 (0.6)	0.5	14 (2.1)	3.2	15 (2.7)	3.6	42 (1.7)	1.8
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	0.9	1 (0.9)	1.0	2 (0.6)	0.5	8 (1.1)	1.7	11 (2.0)	2.3	40 (1.6)	1.7
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.7)	3.4	3 (3.8)	2.8	9 (2.6)	2.4	9 (1.3)	1.9	12 (2.2)	2.4	33 (1.3)	1.4
Abdominal pain	腹痛	2 (1.3)	1.7	0	0	2 (0.6)	0.5	13 (1.9)	2.9	7 (1.3)	1.8	32 (1.3)	1.4
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 (1.4)	1.7	3 (3.8)	2.8	7 (2.1)	1.9	2 (0.3)	0.4	11 (2.1)	2.4	25 (1.0)	1.1
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	4 (4.0)	5.7	4 (5.2)	4.6	13 (3.8)	3.5	6 (0.9)	1.3	9 (1.7)	2.0	28 (1.1)	1.2
Otitis externa	外耳炎	5 (4.9)	6.2	1 (1.3)	0.9	12 (3.5)	3.2	9 (1.3)	2.0	4 (0.8)	0.9	29 (1.1)	1.3
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	4 (4.9)	6.4	3 (3.4)	2.9	10 (2.9)	2.7	8 (1.2)	1.8	9 (1.5)	1.8	26 (1.0)	1.1
Kaposi's varicelliform eruption	カポジ水痘様発疹	2 (2.0)	2.5	4 (5.2)	4.7	8 (2.3)	2.1	2 (0.3)	0.4	4 (0.8)	0.9	11 (0.4)	0.5
Cellulitis	蜂巣炎	2 (2.0)	2.4	3 (3.9)	3.5	7 (2.1)	1.9	7 (1.0)	1.5	8 (1.5)	1.8	26 (1.0)	1.1
Furuncle	せつ	0	0	1 (1.3)	0.9	7 (2.1)	1.8	4 (0.5)	0.8	1 (0.2)	0.2	16 (0.6)	0.7
Insomnia	不眠症	2 (2.7)	3.5	1 (1.3)	0.9	7 (2.1)	1.9	8 (1.1)	1.8	6 (1.1)	1.4	27 (1.1)	1.2
Miliaria	汗疹	1 (0.8)	1.2	2 (2.1)	2.0	7 (2.1)	1.9	1 (0.1)	0.2	2 (0.3)	0.4	7 (0.3)	0.3
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	0.9	7 (2.1)	1.9	5 (0.7)	1.1	9 (1.6)	2.0	31 (1.2)	1.4
Eczema	湿疹	3 (4.1)	5.2	2 (2.5)	1.8	5 (1.5)	1.3	5 (0.9)	1.3	4 (0.7)	0.9	9 (0.4)	0.4
Erysipelas	丹毒	0	0	3 (3.9)	4.3	5 (1.5)	1.3	4 (0.4)	0.7	7 (1.4)	2.0	17 (0.7)	0.7

		日本人集団						全体集団					
		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD		Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	
		BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)		BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)	
Preferred Term	**基本語**	**n (adj %)**	**adj IR**	**n (adj %)**	**adj IR**	**n (%)**	**IR**	**n (adj %)**	**adj IR**	**n (adj %)**	**adj IR**	**n (%)**	**IR**
Cataract	白内障	1 (1.3)	1.6	2 (2.0)	2.0	4 (1.2)	1.1	2 (0.3)	0.5	4 (0.6)	0.9	12 (0.5)	0.5
Hordeolum	麦粒腫	0	0	2 (2.6)	3.7	4 (1.2)	1.1	1 (0.2)	0.3	4 (0.8)	1.0	18 (0.7)	0.8
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	1.2	2 (2.0)	2.8	4 (1.2)	1.1	3 (0.3)	0.6	5 (0.9)	1.4	9 (0.4)	0.4
Tonsillitis	扁桃炎	2 (1.3)	1.7	2 (2.5)	2.7	4 (1.2)	1.1	8 (1.0)	1.6	8 (1.4)	1.7	26 (1.0)	1.1
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	2 (1.5)	2.1	4 (1.2)	1.1	2 (0.2)	0.3	2 (0.2)	0.4	6 (0.2)	0.3
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	2 (2.0)	2.9	3 (0.9)	0.8	0	0	2 (0.3)	0.5	3 (0.1)	0.1
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	2 (2.1)	2.1	3 (0.9)	0.8	0	0	2 (0.3)	0.4	3 (0.1)	0.1
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	3 (3.0)	4.0	3 (0.9)	0.8	0	0	3 (0.4)	0.6	6 (0.2)	0.3
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (2.5)	1.8	2 (0.6)	0.5	0	0	4 (0.8)	0.8	7 (0.3)	0.3
Dysmenorrhoea[a]	月経困難症	0	0	0	0	2 (2.3)	2.0	1 (0.6)	0.9	1 (0.5)	0.5	8 (0.8)	0.9
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (2.1)	2.0	2 (0.6)	0.5	2 (0.3)	0.4	5 (0.9)	1.0	13 (0.5)	0.6
Lymphadenitis bacterial	細菌性リンパ節炎	0	0	2 (2.6)	1.8	2 (0.6)	0.5	0	0	2 (0.4)	0.4	2 (0.1)	0.1

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

MedDRA Version 22.1

a Denominator adjusted because event is specific to females: N=22 (BARI 2-mg), N=19 (BARI 4-mg), N=87 (All BARI AD) for the Japanese population and N=205 (BARI 2-mg), N=170 (BARI 4-mg), N=994 (All BARI AD) for the overall population.

表 2.7.4.5-23　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD）

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)	BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
Any TE infection	45 (44.6) 92.0	45.4 108.6	51 (57.3) 100.8	59.6 105.7	187 (54.8) 84.9	294 (51.0) 116.3	42.5 115.4	281 (57.5) 108.0	48.9 117.4	1272 (50.3) 91.7
Serious infections	2 (2.0) 2.4	1.3 1.6	2 (2.2) 2.1	2.6 1.8	5 (1.5) 1.3	8 (1.4) 1.8	0.9 1.5	13 (2.7) 2.8	2.5 3.0	48 (1.9) 2.1
Herpes zoster	1 (1.0) 1.2	1.4 1.7	2 (2.2) 2.1	2.6 2.6	9 (2.6) 2.4	16 (2.8) 3.7	2.5 3.8	8 (1.6) 1.7	1.5 1.8	53 (2.1) 2.3
Herpes simplex	9 (8.9) 11.6	8.1 10.9	9 (10.1) 10.4	10.5 10.1	29 (8.5) 8.1	41 (7.1) 9.8	5.8 9.6	59 (12.1) 13.7	10.5 14.5	224 (8.9) 10.3
Opportunistic infections	0	0	1 (1.1) 1.0	1.3 1.7	1 (0.3) 0.3	1 (0.2) 0.2	0.1 0.2	1 (0.2) 0.2	0.2 0.3	4 (0.2) 0.2
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (1.0) 1.2	1.4 1.7	1 (1.1) 1.0	1.3 0.9	3 (0.9) 0.8	5 (0.9) 1.1	0.6 0.9	6 (1.2) 1.3	1.2 1.5	20 (0.8) 0.9
Infections led to study treatment interruption	3 (3.0) 3.7	2.7 3.3	5 (5.6) 5.4	6.5 6.4	17 (5.0) 4.6	32 (5.6) 7.5	4.2 6.8	31 (6.3) 6.8	5.6 7.3	137 (5.4) 6.1
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4) 0.42	0.3 0.39	2 (0.1) 0.09
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.23	0.2 0.27	2 (0.4) 0.42	0.3 0.39	3 (0.1) 0.13
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.0) 0.04
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.23	0.1 0.16	0	0	2 (0.1) 0.09
Gastrointestinal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.1)

	日本人集団					全体集団				
	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD				All BARI AD
	BARI 2-mg (N=101)		BARI 4-mg (N=89)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=341)	BARI 2-mg (N=576)		BARI 4-mg (N=489)		All doses (1-mg, 2-mg, 4-mg) (N=2531)
	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR	adj % adj IR	n (%) IR
perforations										0.09
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	2 (0.6) 0.52	0	0	0	0	5 (0.2) 0.22
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (0.2) 0.26
Hepatic disorders based on SMQ	2 (2.0) 2.5	2.7 3.4	7 (7.9) 7.8	8.4 7.7	17 (5.0) 4.6	13 (2.3) 3.0	1.9 2.9	27 (5.5) 5.9	4.9 5.7	83 (3.3) 3.7
Narrow search and anaphylactic reaction	7 (6.9) 8.8	7.8 10.1	13 (14.6) 15.0	14.8 14.6	44 (12.9) 12.5	54 (9.4) 13.1	8.0 13.1	59 (12.1) 13.4	10.2 13.3	235 (9.3) 10.8
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.2	0.2 0.2	3 (0.1) 0.1
Depression and suicide/ self-injury	0	0	0	0	1 (0.3) 0.3	9 (1.6) 2.0	1.2 1.8	9 (1.8) 1.9	1.6 1.7	36 (1.4) 1.6
Hyperlipidemia	2 (2.0) 2.5	1.3 1.7	3 (3.4) 3.2	3.4 3.0	8 (2.3) 2.1	15 (2.6) 3.5	2.1 3.3	20 (4.1) 4.3	3.8 4.1	67 (2.6) 3.0
Muscle symptoms	1 (1.0) 1.22	0.8 1.24	0 	0 	3 (0.9) 0.79	5 (0.9) 1.14	0.5 0.90	6 (1.2) 1.27	1.2 1.27	32 (1.3) 1.39
Photosensitivity reactions	0	0	0	0	2 (0.6) 0.5	2 (0.3) 0.5	0.2 0.3	6 (1.2) 1.3	1.1 1.6	14 (0.6) 0.6

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; adj % = study-size adjusted percentage; adj IR = study-size adjusted incidence rate; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancers; SMQ = standardized MedDRA queries; TE = treatment-emergent.

MedDRA Version 22.1

なお、併合解析（JAHN update）について、日本人集団のその他の結果は、第 2.7.4.7 項に示した。

	Ext BARI 2-mg and 4-mg AD 及び All BARI AD
被験者の内訳	表 2.7.4.7-16（All BARI AD）
曝露状況の要約	表 2.7.4.7-17
用量別の曝露状況の要約	表 2.7.4.7-18（All BARI AD）
治験薬の投与中止に至った有害事象	表 2.7.4.7-19
治験薬の投与中断に至った有害事象	表 2.7.4.7-20

2.7.4.5.4 薬物相互作用

AD 患者を対象とした臨床試験データ

AD 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、薬物相互作用を評価する追加の試験は実施していない。バリシチニブとの併用が予測される AD 患者に対する一次治療は局所投与であり、全身曝露は限られることから、AD 患者を対象とした臨床試験で薬物相互作用の影響が生じる可能性は低いと考えられる。唯一知られている薬物相互作用は、プロベネシドなど強力な阻害作用を示す有機アニオントランスポーター（organic anion transporter：OAT）3 阻害剤であり（オルミエント添付文書 2019）、バリシチニブと併用することにより、バリシチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある［既提出申請資料（RA）第 2.7.4.5.3 項］。

バリシチニブを強力な免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムスなど）と併用したときのデータは限定的であり、バリシチニブをこのような薬剤と併用するときには注意が必要である。

- AD 患者で、TCS で効果が十分でない重症の炎症が認められる場合には、適応外薬ではあるが、ステロイドが経口投与される。RA を対象とした臨床試験では一般的に経口ステロイドが使用されたが、薬物相互作用による既知の副作用はなく、また、バリシチニブの薬物動態に変化は認められなかった。
- メトトレキサートは AD の適応が承認されていないが、臨床現場で AD 患者に対して使用される可能性がある。メトトレキサート［有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporter polypeptide：OATP）1B1、OAT1、OAT3、乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein：BCRP）、多剤耐性関連タンパク質（multidrug resistance-associated protein：MRP）2、MRP3、及び MRP4 を含む複数のトランスポーターの基質］との相互作用によるバリシチニブの薬物動態に対する影響は特定されていない。RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験で、メトトレキサートと併用したときのバリシチニブの有効性及び安全性を評価した。バリシチニブの単剤投与時と比較してメトトレキサート併用時では、肝トランスアミナーゼ上昇及び感染症の発現割合が高かった。
- シクロスポリンは、AD 治療薬として承認されている唯一の全身投与剤である。シクロスポリン［P-糖タンパク質（p-glycoprotein：P-gp）/BCRP 阻害剤］との併用時に臨床的に意味のあるバリシチニブの曝露量への影響は認められなかった。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

バリシチニブがヒトでの胎児発生に及ぼす影響は不明であるが、ラット及びウサギを用いた試験で催奇形性が認められた。骨格異常等の胎児毒性（ヒトでの最大曝露量よりも高い曝露量でみられた）が認められたことから、バリシチニブは子宮での骨形成に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外された。AD 患者での潜在的なリスクを管理するため、妊娠可能な女性及びそのパートナーは、試験期間中及び治験薬の最終投与から少なくとも 7 日後まで確実な避妊法を実施することとした。バリシチニブのすべての臨床試験で「妊娠」を試験中止基準とした。

妊娠が報告された場合の追跡調査方法

臨床試験に参加する被験者の妊娠又はそのパートナーの妊娠が報告された場合、治験依頼者は報告のあった出産予定日又は出産推定日の約 1 ヵ月後に妊娠アウトカムフォームを実施医療機関に送付し、以下を含む関連情報の提供を要請した。

- 過去の妊娠歴及びその転帰
- 有害な妊娠転帰に対する既知のリスク因子
- 併用薬
- 妊娠合併症及び介入処置
- 新生児／乳児のデータ（分娩日、在胎期間、人口統計学的データ、アプガー指数、合併症、及び介入処置を含む）
- 治験担当医師による治験薬との因果関係の判定

先天異常が報告された場合は、追跡調査を実施して追加で詳細情報を入手し、転帰を記録することとした。妊娠／乳児に関する情報は重要であると考え、追跡調査を実施して転帰情報を入手することとした。

AD 患者を対象とした臨床試験期間中の妊娠

2019 年 8 月 15 日時点で、AD を対象とした臨床試験期間中に妊娠した女性は 4 例であった（表 2.7.4.5-24）。

試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナーの妊娠が 4 例報告された。妊娠の転帰は、3 例が不明、1 例が自然流産（原因不明、妊娠 5 ヵ月での流産、パートナーが治験に参加する前に妊娠していた）であった。

表 2.7.4.5-24　妊娠中の曝露

試験番号	年齢／投与群	併用薬	転帰	コメント
I4V-MC-JAHL	3[redacted]/1-mg	ムコ多糖体多硫酸エステル、フェキソフェナジン塩酸塩、ヒドロコルチゾン酪酸エステル	合併症を伴わない満期産	
I4V-MC-JAHN	2[redacted]/2-mg	特になし	選択的妊娠中絶	母体／胎児異常なし
I4V-MC-JAIN	3[redacted]/Blinded	Citalopram	不明	治験薬の投与中止後17日以降の妊娠
I4V-MC-JAHM	2[redacted]/1-mg	特になし	中絶	中絶の理由不明

AD 患者を対象とした臨床試験期間中の授乳時の使用

授乳時のバリシチニブの使用は報告されていない。

結論

AD 患者を対象とした臨床試験では、妊娠又は授乳に関する新たな安全性上の知見は特定されていない。また、他の臨床試験及び市販後の自発報告でも妊娠に関する新たな安全性上の知見は特定されていない。

2.7.4.5.6　過量投与

AD 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で、偶発的過量投与及び企図的過量投与を含め過量投与された症例は認められていない。市販後では、過量投与が 35 例に報告されているが、このうち 16 例の報告書には、過量投与という単語が記載されているのみであった。過量投与による可能性がある有害事象を発現した症例が 2 例報告されているが、情報は限定的である。当該 2 例に発現した有害事象は肺炎である。1 例は RA に対してバリシチニブ 23 mg を毎日服用したことが報告されているが、バリシチニブは 2 又は 4 mg 錠剤として提供されるため、バリシチニブ 23 mg を服用するのは困難であると考えられ、他の 1 例の報告ではバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回服用したのか 1 日 4 回服用したのかを判断することができないが、いずれの症例もこれ以上の詳細な内容は確認できなかった。投与量が最も高かった症例は小児による偶発的過量投与であり、バリシチニブ 32 mg を服用したが有害事象は認められなかった。その他には、1 日最高 12 mg を処方された症例、誤って 1 日 2 回服用してしまった症例が報告された。

40 mg までの単回投与試験及び 20 mg を 1 日 1 回投与までの 10 日間反復投与試験の結果、用量制限毒性は認められなかった。健康被験者を対象にバリシチニブ 40 mg を単回投与したときの薬物動態の結果から、24 時間以内に投与量の 90%超が排泄されると予測された。

40 mg までの単回投与試験で認められた忍容性及び非臨床試験の安全域の結果から、バリシチニブの過量投与が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

AD 患者を対象とした臨床試験では、過量投与に関する新たな安全性上の知見は認められなかった。

2.7.4.5.7　薬物乱用

動物及び薬物乱用患者を対象とした依存性試験は実施していない。これまでに実施したバリシチニブの臨床試験で、バリシチニブの身体的又は精神的依存性を示唆する結果は得られていない。バリシチニブは血液脳関門を通過しないため、バリシチニブによる薬物乱用はないと推測される。AD 患者を対象とした臨床試験では、16 week placebo-controlled period 及び All BARI AD の安全性のデータから薬物乱用の事象は特定されなかった。「神経系障害」（SOC）及び「精神障害」（SOC）に該当する有害事象に薬物乱用又は薬物依存を示唆する事象は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.43）。

非合法な目的でバリシチニブが乱用される可能性はリスクとみなさなかった。他の JAK 阻害剤が嗜癖症に至った薬物乱用又は薬物依存性を生じたという報告はない（ゼルヤンツ添付文書 2019）。RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験のデータから薬物乱用又は薬物依存のリスクは特定されなかった。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

離脱は身体的依存を引き起こした可能性のある突然の断薬又は薬物の大幅な減量と定義される。身体的依存とは、薬物の反復使用に対する生理学的適応により生じる状態のことであり、離脱徴候及び症状として現れる。反跳現象は、実薬投与中止後に、投与中止が原因で発現する事象又は重症度が悪化する事象と定義される。AD 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブの投与中断後にベースラインから AD の症状の悪化が認められていないかどうかを確認した。

RA 患者を対象とした臨床試験では、離脱症状に関する安全性の知見は認められなかった。AD 患者を対象とした臨床試験で、「神経系障害」（SOC）及び「精神障害」（SOC）に該当する有害事象を含め離脱症状又は反跳現象に関連する可能性のある事象を特定するため、有害事象を調査した。「神経系障害」（SOC）及び「精神障害」（SOC）で離脱症状及び反跳現象を示唆する事象は報告されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Table SCS APP 2.7.4.7.41、Table SCS APP 2.7.4.7.42、及び Table SCS APP 2.7.4.7.43）。また、これらの SOC 内で、離脱症状と考えられる症候群別の有害事象又は調整済み発現割合の高い事象は認められなかった。大部分の事象は 1 件のみであり、気分変化、行動障害、転導性、不快気分、気分動揺、身体症状症、嗜眠、及び振戦であった。

また、反跳現象を評価する目的で、バリシチニブ投与中止後の AD の悪化の可能性を特定するために「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する有害事象を調査した。有害事象としてのアトピー性皮膚炎の調整済み発現割合はプラセボ群 1.5%、バリシチニブ 2 mg 群 1.4%、及びバリシチニブ 4 mg 群 0.7%であり、事象はバリシチニブの投与中止後ではなく投与中に認められた。

これまでに AD 患者を対象とした臨床試験で、バリシチニブの離脱症状及び反跳現象に関連する安全性上の懸念は報告されていない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

バリシチニブが自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は知られていない。RA 患者を対象とした臨床試験で、自動車運転又は機械操作能力に影響を及ぼすことを示唆するシグナルは認められず、精神機能の障害を示した所見もなかった。

AD 患者で発現した有害事象のデータから、自動車運転及び機械操作能力への影響を示唆する事象を評価した。評価対象とした事象は、労働災害、浮動性めまい、交通事故、傾眠、睡眠障害、失神、回転性めまい、嗜眠、意識消失、疲労、無力症、及び倦怠感であった。

16 week placebo-controlled period での自動車運転及び機械操作能力への影響を示唆する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合を表 2.7.4.5-25 に示す。バリシチニブの投与による自動車運転又は機械操作能力への影響を示唆するシグナルは認められなかった。本結果は、バリシチニブの確立された安全性プロファイルと同様であった。

表 2.7.4.5-25 自動車運転及び機械操作能力への影響を示唆する有害事象の発現例数及び調整済み発現割合（Safety、全体）（16 week placebo-controlled period）

Preferred Term	基本語	16-Week Placebo-Controlled Period		
		PBO (N=650) n (adj %)	BARI 2-mg (N=392) n (adj %)	BARI 4-mg (N=397) n (adj %)
Accident at work	労働災害	0	1 (0.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	10 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.1)	0	0
Somnolence	傾眠	3 (0.4)	0	1 (0.2)
Sleep disorder	睡眠障害	4 (0.6)	0	0
Syncope	失神	0	0	1 (0.2)
Vertigo	回転性めまい	4 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
Lethargy	嗜眠	0	1 (0.2)	0
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (0.3)	0
Fatigue	疲労	6 (0.9)	4 (1.0)	5 (1.4)
Asthenia	無力症	2 (0.4)	1 (0.3)	0
Malaise	倦怠感	1 (0.1)	0	0

Abbreviations: adj % = study-size adjusted percentage; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.

2.7.4.6 市販後データ

本申請にあたって、RA 市販後に得られたデータを総合的に評価し、国内安全性情報、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の記載を検討した。第 5 回 PSUR 以後に、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（令和元年 9 月 24 日付薬生安通知）に基づき、VTE を添付文書の重大な副作用の項に追加した。また、2019 年 ■ 月 ■ 日付照会事項により、VTE に関する医薬品リスク管理計画書（risk management plan：RMP）の位置づけを、重要な特定されたリスクとする変更を行った。その他のリスクについて、RMP の改訂等の特別な対応は不要と考えられた。

最新の PSUR／PBRER（第 5.3.6.1 項及び第 5.3.6.1.1 項）及び国内安全性情報（第 5.3.6.2 項及び第 5.3.6.2.1 項）から得られた情報を、以下に要約する。

2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）

バリシチニブは 2017 年 2 月 13 日に中等症から重症の成人 RA 患者に対する治療薬として欧州委員会で初めて承認された。現在では、欧州、米国及び日本を含む 60 ヵ国以上で RA を対象に承認されている。AD 患者に対するバリシチニブの使用は現時点で承認されていないため、AD 患者での市販後データはない。本申請のデータロック時点で最新の PSUR／PBRER（第 4 回：データロック時点 20■年■月 ■日）では、49,900 人（22,400 人年）の患者にバリシチニブが投与されたと推定される。本申請のデータロック時点後に、第 5 回 PSUR が作成された。

第 5 回 PSUR の調査単位期間中（20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）に得られたデータ及び蓄積された情報を検討した結果、中等症から重症の成人 RA 患者を対象とした確立されたバリシチニブの良好なベネフィット・リスクバランスが維持されたと結論付けた。

また、申請後に追加提出した第 6 回 PSUR の調査単位期間中（20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）に得られたデータ及び蓄積された情報を検討した結果でも、中等症から重症の成人 RA 患者を対象とした確立されたバリシチニブの良好なベネフィット・リスクバランスが維持されたと結論付けた。

2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告）

日本では、医薬品リスク管理計画に従い、通常の医薬品安全性監視活動に加えて、市販直後調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験（I4V-MC-JADY 試験）が実施されている。これまでに、2017 年 2 月 14 日以降、6 ヵ月ごとに計 4 回の安全性定期報告書を提出しており［最新報告書：第 4 回安全性定期報告書（20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）］、市販直後調査実施報告書を 2018 年 4 月に提出した。特定使用成績調査では、2019 年 2 月 13 日までに 3162 例が登録された。このうち 274 例から投与開始 24 週後までの調査票が回収され、バリシチニブが投与されなかった 1 例を除く 273 例を安全性評価対象症例とした。副作用は 51 例（18.68%）、重篤な有害事象は 7 例（2.56%）に認められた。

製造販売後臨床試験では、2019 年 2 月 13 日まで本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 236 例であり、副作用は 132 例（55.93%）に認められた。このうち 5 例（2%）以上に発現した副作用は、上咽頭炎 46 例（19.49%）、帯状疱疹 19 例（8.05%）、インフルエンザ 12 例

（5.08%）、気管支炎及びリンパ球数減少各 11 例（4.66%）、肝機能異常 9 例（3.81%）、口腔ヘルペス 8 例（3.39%）、リンパ球減少症 7 例（2.97%）、上気道感染 6 例（2.54%）、並びに膀胱炎、咽頭炎及び上気道の炎症各 5 例（2.12%）であった。重篤な有害事象は、肺炎及びリンパ増殖性障害が各 2 件、虫垂炎、膀胱癌、骨髄炎、レジオネラ菌性肺炎、尿路結石、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、白内障、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リンパ腫及び腰部脊柱管狭窄症が各 1 件であった。

また、申請後に第 5 回安全性定期報告（20■年■月 ■ 日～20■年■月 ■ 日）を提出した。2020 年 2 月 13 日までに、特定使用成績調査では 4806 例が登録された。このうち 2016 例から投与開始 24 週後までの調査票が回収され、バリシチニブが投与されなかった 6 例を除く 2010 例を安全性評価対象症例とした。副作用は 401 例（19.95%）、重篤な有害事象は 79 例（3.93%）に認められた。

製造販売後臨床試験では、2020 年 2 月 13 日まで本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 268 例であり、副作用は 152 例（56.72%）に認められた。このうち 5 例以上に発現した副作用は、上咽頭炎 58 例（21.64%）、帯状疱疹 27 例（10.07%）、インフルエンザ 15 例（5.60%）、リンパ球数減少 12 例（4.48%）、気管支炎 11 例（4.10%）、口腔ヘルペス及び肝機能異常各 10 例（3.73%）、上気道感染 9 例（3.36%）、咽頭炎及びリンパ球減少症各 8 例（2.99%）、上気道の炎症 7 例（2.61%）、膀胱炎、胃腸炎、肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 6 例（2.24%）、並びにヘルペス後神経痛及び口内炎各 5 例（1.87%）であった。当該単位調査期間中に報告された重篤な有害事象は 26 例 30 件であり、複数件集積された有害事象は腎盂腎炎、間質性肺疾患、脊椎圧迫骨折、胃癌、及び肺炎が各 2 件であった。

【参考文献】Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):310-312.e3.

Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. [published correction appears in Curr Dermatol Rep. 2017;6(3):241]. Curr Dermatol Rep. 2017;6(1):35-41.

Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Paller AS, Kabashima K, Amagai M, Luger TA, Deleuran M, Werfel T, Eyerich K, Stingl G; Councilors of the International Eczema Council. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. J Invest Dermatol. 2017;137(1):18-25.

[CFR] Code of Federal Regulations. US National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register and Government Publishing Office. Electronic Code of Federal Regulations; Title 21 Food and Drugs, Part 312 Investigational New Drug Application, Subpart B Investigational New Drug Application (IND), Section 312.32. Published 29 September 2010. Available at: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=fd87d5f6fb00b95672dbe924a6d3b2f0&mc=true&node=se21.5.312_132&rgn=div8. Accessed 08 November 2019.

Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, Zuckerman A, Riese R. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(1):71-80.

Corral J, Roldán V, Vicente V. Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden: enigma or paradox. Haematologica. 2010;95(6):863-866.

Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. J Clin Pharmacol. 2013;53(5):463-474.

Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudiano M, Chiesa N, Di Giacomo F, Spaccarotella E, Barbarossa L, Ercole E, Todaro M, Boi M, Acquaviva A, Ficarra E, Novero D, Rinaldi A, Tousseyn T, Rosenwald A, Kenner L, Cerroni L, Tzankov A, Ponzoni M, Paulli M, Weisenburger D, Chan WC, Iqbal J, Piris MA, Zamo' A, Ciardullo C, Rossi D, Gaidano G, Pileri S, Tiacci E, Falini B, Shultz LD, Mevellec L, Vialard JE, Piva R, Bertoni F, Rabadan R, Inghirami G; European T-Cell Lymphoma Study Group, T-Cell Project: Prospective Collection of Data in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma and the AIRC 5xMille Consortium “Genetics-Driven Targeted Management of Lymphoid Malignancies”. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. Cancer Cell. 2015;27(4):516-32.

[CTCAE] Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0. Published 09 August 2006. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf. Accessed 07 November 2019.

[CTCAE] Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03. Published 14 June 2010. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed 07 November 2019.

Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: an analysis using the National Health and Wellness Survey. J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):274-279.e3.

Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, Legedza A, Hoock T, Kinnman N. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):334-343.

Gadina M, Le MT, Schwartz DM, Silvennoinen O, Nakayamada S, Yamaoka K, O'Shea JJ. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2019;58(suppl 1):i4-i16.

[ICH] International Conference on Harmonisation. Harmonised Tripartite Guideline: Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety. E1. 1995. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf. Accessed 13 November 2019.

[ICH] International Conference on Harmonisation. Harmonised Tripartite Guideline: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. E2A. 1995. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf. Accessed 13 November 2019.

Ishida M, Hodohara K, Yoshii M, Okuno H, Horinouchi A, Shirakawa A, Harada A, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Yoshida T, Okabe H. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma occurring in an atopic dermatitis patient: a case report with review of the literature with emphasis on their association. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(4):1735-1741.

Kavanaugh A, Ponce L, Cseuz R, Reshetko O, Stanislavchuk MA, Greenwald M, Van der Aa A, Vanhoutte F, Tasset C, Harrison P. Filgotinib (GLPG0634), an oral JAK1 selective inhibitor is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results

from a phase 2B dose ranging study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015;67(suppl 10). Abstract 1049.

Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PLoS One. 2014;9(12):e114195.

Kwon HJ, Bang DW, Kim EN, Wi CI, Yawn BP, Wollan PC, Lahr BD, Ryu E, Juhn YJ. Asthma as a risk factor for zoster in adults: a population-based case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(5):1406-1412.

Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, Hoffstad O, Margolis DJ. Increased risk of cutaneous and systemic infections in atopic dermatitis-a cohort study. J Invest Dermatol. 2017;137(6):1375-1377.

Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):992-1002.

Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, Höche D, Queisser W, Jahn-Eder M, Burkhardt R, Reiter A, Ansari H, Hehlmann R. Should a platelet limit of 600 x 10(9)/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. Br J Haematol. 1998;100(1):15-23.

Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1087-1093.

Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med. 2014;127(12):1208-1232.

Monreal M, Ruíz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. a systematic study. Chest. 1992;102(3):677-681.

[NCEP] National Cholesterol Education Program. Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215. September 2002. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf. Accessed 08 November 2019.

Olesen AB, Engholm G, Storm HH, Thestrup-Pedersen K. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2005;125(3):445-449.

Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):329-337.

Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, Tofte S, Dunn JD, Feldman SR, Clark AR, Schwartz G, Eichenfield LF. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):821-838.

Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, Langley R, Luger T, Thaci D, Buonanno M, Gupta P, Proulx J, Lan S, Wolk R; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. Br J Dermatol. 2015;173(4):949-961.

Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:511-520.

Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-1277.

Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):448-456.e30.

Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Simpson EL, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):340-347.

Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, Smeeth L, Langan SM. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. BMJ. 2018;361:k1786.

Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1057-1064.

ten Berge O, van Weelden H, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS, Sigurdsson V. Throwing a light on photosensitivity in atopic dermatitis: a retrospective study. Am J Clin Dermatol. 2009;10(2):119-123.

Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, Wu JJ, Egeberg A. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy. 2018;73(1):214-220.

Traidl S, Kienlin P, Begemann G, Jing L, Koelle DM, Werfel T, Roesner LM. Patients with atopic dermatitis and history of eczema herpeticum elicit herpes simplex virus-specific type 2 immune responses. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):1144-1147.e5.

Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Adler SG, Kretzler M, Mehta RL, Tumlin JA, Tanaka Y, Haneda M, Liu J, Silk ME, Cardillo TE, Duffin KL, Haas JV, Macias WL, Nunes FP, Janes JM. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a phase 2 randomized controlled clinical trial. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(11):1950-1959.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, Bartalesi F, Lipman M, Mariette X, Lortholary O, Weinblatt ME, Saag M, Smolen J. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-2116.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41(5):837-852.

Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(49):e13512.

Zhang Y, Warren MS, Zhang X, Diamond S, Williams B, Punwani N, Huang J, Huang Y, Yeleswaram S. Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. Drug Metab Dispos. 2015;43(4):485-489.

アクテムラ®点滴静注用添付文書第 21 版. 2019. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_6399421A1020_1_17. Accessed 13 November 2019.

オルミエント®錠添付文書第 2 版. 2019. Available at: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_3999043F1020_1_06. Accessed 13 November 2019.

ジャカビ®錠添付文書第 5 版. 2018. Available at: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_4291034F1029_1_08. Accessed 13 November 2019.

ゼルヤンツ®錠添付文書第 3 版. 2019. Available at: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/671450_3999034F1020_1_13. Accessed 13 November 2019.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

該当なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5) 2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照