オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 臨床試験一覧 2
2.7.6.2 I4V-MC-JAHG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 7
2.7.6.2.1 試験方法 7
2.7.6.2.2 被験者の内訳及び解析対象集団 9
2.7.6.2.3 被験者背景 11
2.7.6.2.4 有効性 13
2.7.6.2.4.1 主要評価項目：16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合 13
2.7.6.2.4.2 副次評価項目 13
2.7.6.2.4.2.1 EASI 13
2.7.6.2.4.2.2 IGA 14
2.7.6.2.4.2.3 SCORAD 14
2.7.6.2.4.2.4 Itch NRS 15
2.7.6.2.4.2.5 DLQI 15
2.7.6.2.5 薬物動態 16
2.7.6.2.6 安全性 17
2.7.6.2.6.1 治験薬の曝露状況 17
2.7.6.2.6.2 有害事象 17
2.7.6.2.6.3 事前に規定した注目すべき有害事象 18
2.7.6.2.6.4 臨床検査値及びバイタルサイン 24
2.7.6.2.7 結論 24
2.7.6.3 I4V-MC-JAHL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 35
2.7.6.3.1 試験方法 35
2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団 39
2.7.6.3.3 被験者背景 40
2.7.6.3.4 有効性 45
2.7.6.3.4.1 IGA 48
2.7.6.3.4.2 EASI 48
2.7.6.3.4.3 Itch NRS 49
2.7.6.3.4.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合 50
2.7.6.3.4.3.2 Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量 51
2.7.6.3.4.4 SCORAD 52
2.7.6.3.4.5 Skin Pain NRS 52
2.7.6.3.4.6 ADSS Item 2 53
2.7.6.3.4.7 その他の評価項目 54
2.7.6.3.5 薬物動態 55
2.7.6.3.6 安全性 55
2.7.6.3.6.1 治験薬の曝露状況 55
2.7.6.3.6.2 有害事象 56
2.7.6.3.6.3 事前に規定した注目すべき有害事象 57
2.7.6.3.6.4 臨床検査値及びバイタルサイン 62
2.7.6.3.7 結論 62
2.7.6.4 I4V-MC-JAHM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 90
2.7.6.4.1 試験方法 90
2.7.6.4.2 被験者の内訳及び解析対象集団 94
2.7.6.4.3 被験者背景 95
2.7.6.4.4 有効性 100
2.7.6.4.4.1 IGA 103
2.7.6.4.4.2 EASI 103

2.7.6.4.4.3 Itch NRS 104
2.7.6.4.4.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合 105
2.7.6.4.4.3.2 Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量 106
2.7.6.4.4.4 SCORAD 107
2.7.6.4.4.5 Skin Pain NRS 107
2.7.6.4.4.6 ADSS Item 2 108
2.7.6.4.4.7 その他の評価項目 109
2.7.6.4.5 薬物動態 110
2.7.6.4.6 安全性 110
2.7.6.4.6.1 治験薬の曝露状況 111
2.7.6.4.6.2 有害事象 111
2.7.6.4.6.3 事前に規定した注目すべき有害事象 112
2.7.6.4.6.4 臨床検査値及びバイタルサイン 118
2.7.6.4.7 結論 118
2.7.6.5 I4V-MC-JAIY 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.4 項） 149
2.7.6.5.1 試験方法 149
2.7.6.5.2 被験者の内訳及び解析対象集団 152
2.7.6.5.3 被験者背景 153
2.7.6.5.4 有効性 158
2.7.6.5.4.1 IGA 159
2.7.6.5.4.2 EASI 160
2.7.6.5.4.3 Itch NRS 161
2.7.6.5.4.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合 161
2.7.6.5.4.3.2 Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量 163
2.7.6.5.4.4 SCORAD 164
2.7.6.5.4.5 Skin Pain NRS 164
2.7.6.5.4.6 ADSS Item 2 165
2.7.6.5.4.7 その他の評価項目 166
2.7.6.5.5 安全性 167
2.7.6.5.5.1 治験薬の曝露状況 167
2.7.6.5.5.2 有害事象 168
2.7.6.5.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象 169
2.7.6.5.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン 175
2.7.6.5.6 結論 175
2.7.6.6 I4V-MC-JAHN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5.1 項及び第 5.3.5.1.5.2 項） 192
2.7.6.6.1 試験方法 192
2.7.6.6.2 被験者の内訳及び解析対象集団 198
2.7.6.6.3 被験者背景 200
2.7.6.6.4 有効性 213
2.7.6.6.4.1 単剤試験（Responder/partial responder） 213
2.7.6.6.4.1.1 IGA 214
2.7.6.6.4.1.2 EASI 216
2.7.6.6.4.1.3 Itch NRS 217
2.7.6.6.4.1.4 その他の評価項目 218
2.7.6.6.4.2 単剤試験（Baricitinib 1-mg Nonresponder） 219
2.7.6.6.4.2.1 IGA 220
2.7.6.6.4.2.2 EASI 223
2.7.6.6.4.2.3 Itch NRS 225
2.7.6.6.4.2.4 その他の評価項目 227
2.7.6.6.4.3 単剤試験（Baricitinib 2-mg Nonresponder） 228
2.7.6.6.4.3.1 IGA 229

2.7.6.6.4.3.2 EASI ... 232
2.7.6.6.4.3.3 Itch NRS ... 234
2.7.6.6.4.3.4 その他の評価項目 ... 235
2.7.6.6.4.4 単剤試験（Baricitinib 4-mg Nonresponder） ... 237
2.7.6.6.4.4.1 IGA ... 237
2.7.6.6.4.4.2 EASI ... 239
2.7.6.6.4.4.3 Itch NRS ... 240
2.7.6.6.4.4.4 その他の評価項目 ... 241
2.7.6.6.4.5 単剤試験（Placebo Nonresponder） ... 242
2.7.6.6.4.5.1 IGA ... 243
2.7.6.6.4.5.2 EASI ... 247
2.7.6.6.4.5.3 Itch NRS ... 249
2.7.6.6.4.5.4 その他の評価項目 ... 251
2.7.6.6.4.6 TCS 併用試験（Responder/partial responder） ... 252
2.7.6.6.4.6.1 IGA ... 252
2.7.6.6.4.6.2 EASI ... 253
2.7.6.6.4.6.3 Itch NRS ... 253
2.7.6.6.4.6.4 その他の評価項目 ... 254
2.7.6.6.4.7 TCS 併用試験（Baricitinib 2-mg Nonresponder） ... 255
2.7.6.6.4.7.1 IGA ... 255
2.7.6.6.4.7.2 EASI ... 257
2.7.6.6.4.7.3 Itch NRS ... 258
2.7.6.6.4.7.4 その他の評価項目 ... 258
2.7.6.6.4.8 TCS 併用試験（Baricitinib 4-mg Nonresponder） ... 259
2.7.6.6.4.8.1 IGA ... 260
2.7.6.6.4.8.2 EASI ... 261
2.7.6.6.4.8.3 Itch NRS ... 261
2.7.6.6.4.8.4 その他の評価項目 ... 262
2.7.6.6.4.9 TCS 併用試験（Placebo Nonresponder） ... 262
2.7.6.6.4.9.1 IGA ... 263
2.7.6.6.4.9.2 EASI ... 264
2.7.6.6.4.9.3 Itch NRS ... 265
2.7.6.6.4.9.4 その他の評価項目 ... 266
2.7.6.6.4.10 52 週におけるサブスタディ：無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量 ... 267
2.7.6.6.4.10.1 IGA ... 268
2.7.6.6.4.10.2 EASI ... 272
2.7.6.6.4.10.3 Itch NRS ... 274
2.7.6.6.4.10.4 サブスタディ中に再投与される被験者の割合 ... 276
2.7.6.6.4.11 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺 ... 279
2.7.6.6.4.11.1 IGA ... 280
2.7.6.6.4.11.2 EASI ... 281
2.7.6.6.4.11.3 Itch NRS ... 282
2.7.6.6.5 安全性 ... 283
2.7.6.6.5.1 治験薬の曝露状況 ... 284
2.7.6.6.5.2 有害事象 ... 286
2.7.6.6.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象 ... 290
2.7.6.6.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン ... 306
2.7.6.6.5.5 52 週におけるサブスタディ：無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量 ... 306
2.7.6.6.6 結論 ... 307
2.7.6.7 I4V-MC-JAIN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項） ... 528
2.7.6.7.1 試験方法 ... 528
2.7.6.7.2 被験者の内訳及び解析対象集団 ... 533
2.7.6.7.3 被験者背景 ... 534

2.7.6.7.4 有効性 539
2.7.6.7.4.1 主要評価項目 540
2.7.6.7.4.1.1 EASI 540
2.7.6.7.4.2 副次評価項目 543
2.7.6.7.4.2.1 IGA 543
2.7.6.7.4.2.2 SCORAD 545
2.7.6.7.4.2.3 Itch NRS 546
2.7.6.7.4.2.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合 546
2.7.6.7.4.2.3.2 Itch NRS のベースラインからの平均変化量及び平均変化率 550
2.7.6.7.4.2.4 ADSS Item 2 551
2.7.6.7.4.2.5 Skin Pain NRS 553
2.7.6.7.4.2.6 POEM 555
2.7.6.7.4.2.7 DLQI 556
2.7.6.7.5 安全性 557
2.7.6.7.5.1 治験薬の曝露状況 557
2.7.6.7.5.2 有害事象 558
2.7.6.7.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象 560
2.7.6.7.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン 566
2.7.6.7.6 結論 566

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration versus time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
BSA	body surface area：体表面積
CI	confidence interval：信頼区間
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
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
C_{max}	maximum observed plasma drug concentration：最高血漿中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
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
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
IR	incidence rate：発現率
Itch NRS	Itch Numeric Rating Scale：かゆみの点数評価スケール
ITT	intent to treat
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LOCF	last observation carried forward：最終観測値の代入
LS-Mean	least-squares mean value：最小二乗平均値
MDRD	modification of diet in renal disease
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
mITT	modified ITT
MMRM	mixed effects model with repeated measurements：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
NRI	non responder imputation
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
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	preferred term：基本語
QD	once daily：1 日 1 回（投与）

略　　号	用語の説明
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
Skin Pain NRS	Skin Pain Numeric Rating Scale：皮膚疼痛の点数評価スケール
SOC	system organ class：器官別大分類
TCS	topical corticosteroid：ステロイド外用剤
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VAS	visual analog scale：視覚的アナログ尺度
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
WPAI-AD	The Work Productivity and Activity Impairment–Atopic Dermatitis

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数（日本人被験者数）	健康被験者又は患者の診断例	試験の進行状況報告書の種類
第 II 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHG	第 5.3.5.1.1 項	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。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO プラセボ QD PO TCS 併用あり	16 週間	バリシチニブ 4 mg 群：38 例（6 例） バリシチニブ 2 mg 群：37 例（6 例） プラセボ群：49 例（8 例）	外用治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	完了 完全な報告書
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHL	第 5.3.5.1.2 項	IGA (0,1)、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。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO バリシチニブ 1 mg QD PO プラセボ QD PO TCS 併用なし（単剤療法）	16 週間	バリシチニブ 4 mg 群：125 例（22 例） バリシチニブ 2 mg 群：123 例（21 例） バリシチニブ 1 mg 群：127 例（23 例） プラセボ群：249 例（45 例）	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	完了 完全な報告書
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHM	第 5.3.5.1.3 項	IGA (0,1)、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。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO バリシチニブ 1 mg QD PO プラセボ QD PO TCS 併用なし（単剤療法）	16 週間	バリシチニブ 4 mg 群：123 例（23 例） バリシチニブ 2 mg 群：123 例（22 例） バリシチニブ 1 mg 群：125 例（22 例） プラセボ群：244 例（45 例）	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	完了 完全な報告書
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAIY	第 5.3.5.1.4 項	IGA (0,1)、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。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO プラセボ QD PO TCS 併用あり	16 週間	バリシチニブ 4 mg 群：111 例（22 例） バリシチニブ 2 mg 群：109 例（20 例） プラセボ群：109 例（21 例）	外用治療で効果不十分な中等症から重症の AD 患者	完了 完全な報告書

試験の種類 （評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 （製剤の種類） 投与量	投与期間	被験者数 （日本人被験者数）	健康被験者 又は 患者の診断例	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相試験 （評価資料）	I4V-MC-JAHN	第 5.3.5.1.5.1 項（申請時） 第 5.3.5.1.5.2 項（52 週時）	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。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： 非盲検	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO バリシチニブ 1 mg QD PO プラセボ QD PO TCS 併用あり 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： バリシチニブ 2 mg QD PO TCS 併用あり	最長 200 週間 [b] 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： 52 週間	申請時 バリシチニブ 4 mg 群：579 例（118 例） バリシチニブ 2 mg 群：405 例（64 例） バリシチニブ 1 mg 群：45 例（3 例） プラセボ群：52 例（6 例） 52 週時 バリシチニブ 4 mg 群：730 例（141 例） バリシチニブ 2 mg 群：512 例（89 例） バリシチニブ 1 mg 群：45 例（3 例） プラセボ群：86 例（11 例） 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： 申請時 バリシチニブ 2 mg 群：211 例（0 例） 52 週時 バリシチニブ 2 mg 群：247 例（0 例）	JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験を完了した AD 患者 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺： 先行試験に参加しておらず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	実施中 中間報告書（申請時） 実施中 中間報告書（52 週時）
第 III 相試験 （参考資料）	I4V-MC-JAIN	第 5.3.5.1.6 項	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	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO バリシチニブ 1 mg	最長 200 週間	バリシチニブ 4 mg 群：92 例（16 例） バリシチニブ 2 mg 群：185 例（32 例） バリシチニブ 1 mg 群：93 例	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	実施中 中間報告書

			+ TCS よりも優れている という仮説を検証する。		QD PO プラセボ QD PO TCS 併用あり		（16 例） プラセボ群：93 例 （15 例）	スポリン治療不適格 である中等症から重 症の AD 患者	

略号：AD = アトピー性皮膚炎、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、PO = 経口、QD = 1 日 1 回、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 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。

第 2.7.6 項では、一部のデータは全体集団に加えて日本人集団のデータも提示する。提示するデータの詳細は、以下のとおりである。

項目	第 2.7.6 項で掲載するデータ	日本人集団のデータの掲載場所の説明
被験者の内訳	全体集団 日本人集団	各試験の日本人集団のデータは、本項に掲載する。
被験者背景	全体集団 日本人集団	各試験の日本人集団のデータは、本項に掲載する。
有効性	全体集団のみ（JAHN 試験 52 週、JAIN 試験以外） JAHN 試験 52 週及び JAIN 試験については、全体集団及び日本人集団	本項に日本人集団のデータを掲載しない試験については、第 2.7.3.3.4 項にて日本人集団のデータを提示し、日本人集団での有効性を評価する。
薬物動態	全体集団のみ	第 2.7.2.3 項にて、JAHG 試験、JAHL 試験及び JAHM 試験を用いた母集団薬物動態解析において、日本人集団での薬物動態を評価する。
安全性	全体集団 日本人集団	各試験の日本人集団のデータは、本項に掲載する。 さらに、第 2.7.4.5.3.2 項にて、併合解析での日本人集団のデータも提示し、日本人集団での安全性を評価する。

【参考文献】

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.

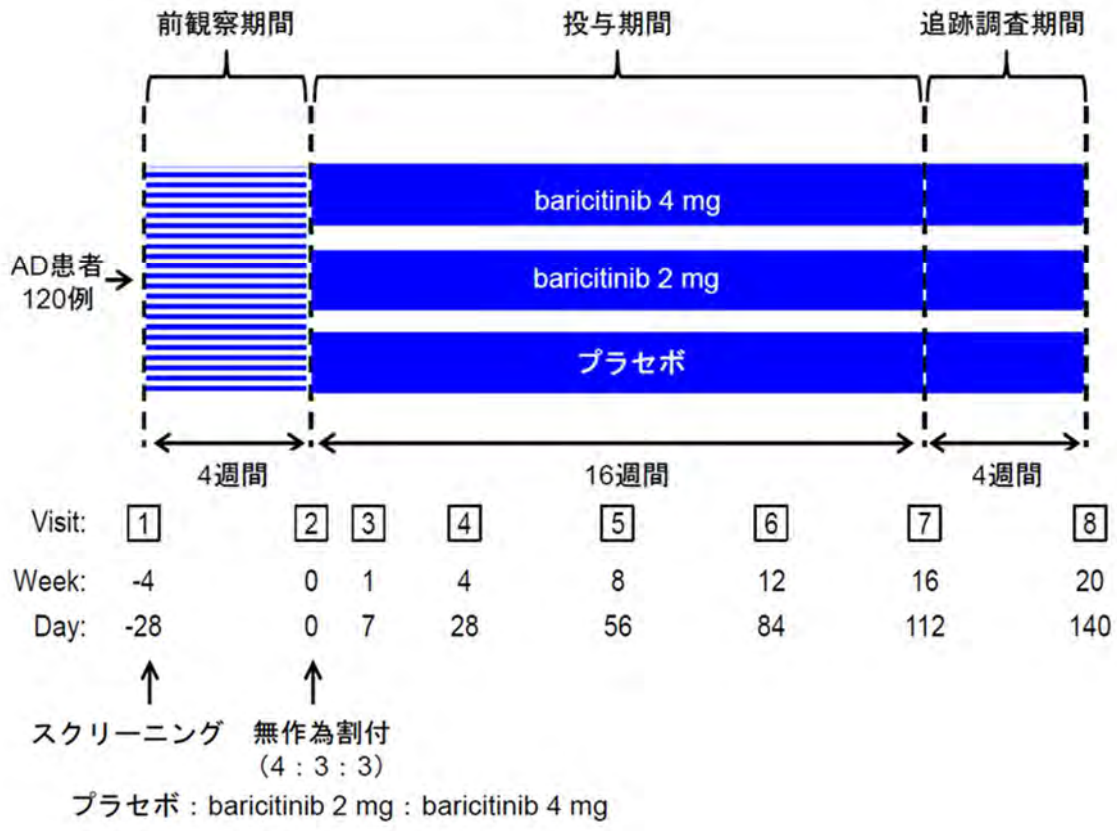
2.7.6.2　I4V-MC-JAHG 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.2.1　試験方法

項目	内容
標題	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis
実施医療機関数及び実施国	13 施設（日本、米国）
試験実施期間	2016 年 2 月■日～2017 年 3 月 ■ 日
開発の相	第 II 相
試験デザイン	本試験は、中等症から重症のアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を有する外来患者を対象にバリシチニブ 2 及び 4 mg 1 日 1 回投与（once daily：QD）の安全性及び有効性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照第 II 相試験であった。試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。 前治療による影響を最小限にするために、4 週間の前観察期間を設けた。その後、選択・除外基準をすべて満たす被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg のいずれかの群に 4:3:3 の比で無作為に割付け、治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回 16 週間経口投与した。無作為割付は国ごとに層別化した。16 週間の治験薬投与後、4 週間の追跡調査期間を設けた。無作為割付前の前観察期間中、被験者は基礎治療である効力が中等度のステロイド外用剤（topical corticosteroid：TCS）（トリアムシノロン 0.1%クリーム）を使用し、その後も試験期間を通して継続した。
目的及び評価項目	主要目的 • 中等症から重症の AD 患者にバリシチニブ 2 及び 4 mg QD を 16 週間投与したときの、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアでベースラインからの 50%以上の改善（EASI-50）を達成した被験者の割合をそれぞれプラセボと比較する。 副次目的 • バリシチニブを投与したときの EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率をプラセボと比較する。 • バリシチニブを投与したときの SCORing Atopic Dermatitis（SCORAD）スコアのベースラインからの平均変化量をプラセボと比較する。 • バリシチニブを投与したときの治験担当医師による総合評価（Investigator's Global Assessment：IGA）スコア[1]のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較する。 • 皮膚の状態に関するアンケート（Dermatology Life Quality Index：DLQI）に基づいたクオリティ・オブ・ライフを評価する。 • かゆみの点数評価スケール（Itch Numeric Rating Scale：Itch NRS）を用いてかゆみを評価する。 • 中等症から重症の AD 患者でのバリシチニブの薬物動態を評価する。 上記を含むその他の目的を JAHG 試験治験総括報告書（clinical study report：CSR）（第 5.3.5.1.1 項）Section 8 に、評価項目を JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Section 9.5.1 に示す。
被験者数（例）	<table><tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr><tr><td>計画</td><td>48</td><td>36</td><td>36</td><td>120</td></tr><tr><td>割付</td><td>49</td><td>37</td><td>38</td><td>124</td></tr><tr><td>投与</td><td>49</td><td>37</td><td>38</td><td>124</td></tr><tr><td>完了</td><td>29</td><td>25</td><td>26</td><td>80</td></tr></table>
被験者数の設定根拠	約 120 例の被験者を、無作為割付比 4:3:3 でプラセボ、バリシチニブ 2 及び 4 mg 投与のいずれかの群に組み入れる計画とした。脱落率が 20%を超えないと仮定すると、試験完了例は約 96 例となる。この被験者数は、有意水準 0.05 の両側カイ 2 乗検定を用いて、EASI-50 を達成した被験者の割合に関して、プラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群間の 35%の差を

[1] 消失（clear）から極めて重症（very severe disease）の 6 ポイントの重症度尺度から成る［0 = 消失（clear）、1 = ほとんど消失（almost clear）、2 = 軽症（mild disease）、3 = 中等症（moderate disease）、4 = 重症（severe disease）、5 = 極めて重症（very severe disease）］。IGA は、全般的な重症度評価のガイドラインとして、紅斑、浸潤、丘疹、出血及び痂皮を用いる。

項目	内容
	90%の検出力で検出できる。
主な選択基準及び除外基準	• 18 歳以上の男性又は女性 • 以下のすべてを満たす中等症から重症の AD 患者 - Visit 1 及び 2 の時点で EASI スコアが 12 以上 - Visit 1 及び 2 の時点で皮膚病変の割合が体表面積（body surface area：BSA）の 10%以上 - Visit 1 の 2 年以上前に AD と診断 • 以下のいずれかの治療に対して臨床的反応が不十分であった患者 - 保湿と TCS 及び／又は抗菌薬及び／又は外用免疫調整剤 - 全身性ステロイド系薬剤及び／又は光線療法 - シクロスポリン及び／又は他の免疫調整剤 これらを含むすべての選択・除外基準を JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Protocol (d)に示す。
治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間	バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、16 週間経口投与した。
解析方法	主要解析では、ステップワイズ法を用いて第一種過誤を制御した。バリシチニブ 4 mg 群で 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合をプラセボ群と比較し、次いで、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群を比較した。プラセボ群とバリシチニブ 2 又は 4 mg 群間の差の検出には、有意水準 0.05 の両側カイ 2 乗検定を用いた。本解析は無作為割付されたすべての被験者を対象とした。解析には non responder imputation（NRI）を用い、16 週時よりも前に、何らかの理由で、試験又は治験薬投与を中止した被験者を無効例と定義した。 16 週時より早い評価時点で EASI-50 を達成した被験者の割合及びその他の副次的カテゴリー変数は、同様にカイ 2 乗検定、又は必要に応じて Fisher の直接確率計算を用いて解析した。これらの副次的カテゴリー変数には、EASI スコアでベースラインからの 75%以上の改善（EASI-75）を達成した被験者の割合、EASI スコアでベースラインからの 90%以上の改善（EASI-90）を達成した被験者の割合、及び IGA スコアが 0 又は 1［IGA (0,1)］を達成した被験者の割合が含まれた。副次評価項目の解析では、第一種過誤の多重性の調整は行わなかった。 時系列的に収集した副次的連続変数（EASI、SCORAD、Itch NRS 及び DLQI スコアのベースラインからの変化量など）は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いて解析した。モデルには、投与群、来院、国、投与群ー来院の交互作用、ベースライン共変量及びベースラインー来院の交互作用を含めた。投与群間の対比較の推定値、標準誤差及び p 値を求めた。16 週時の各副次的連続変数は、最終観測値の代入（last observation carried forward：LOCF）を用い、投与群及び国を固定効果、並びにベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いて解析した。



略号：AD＝アトピー性皮膚炎
（JAHG Protocol Figure JAHG.1.）

図 2.7.6.2-1　試験デザイン（JAHG 試験）

2.7.6.2.2　被験者の内訳及び解析対象集団

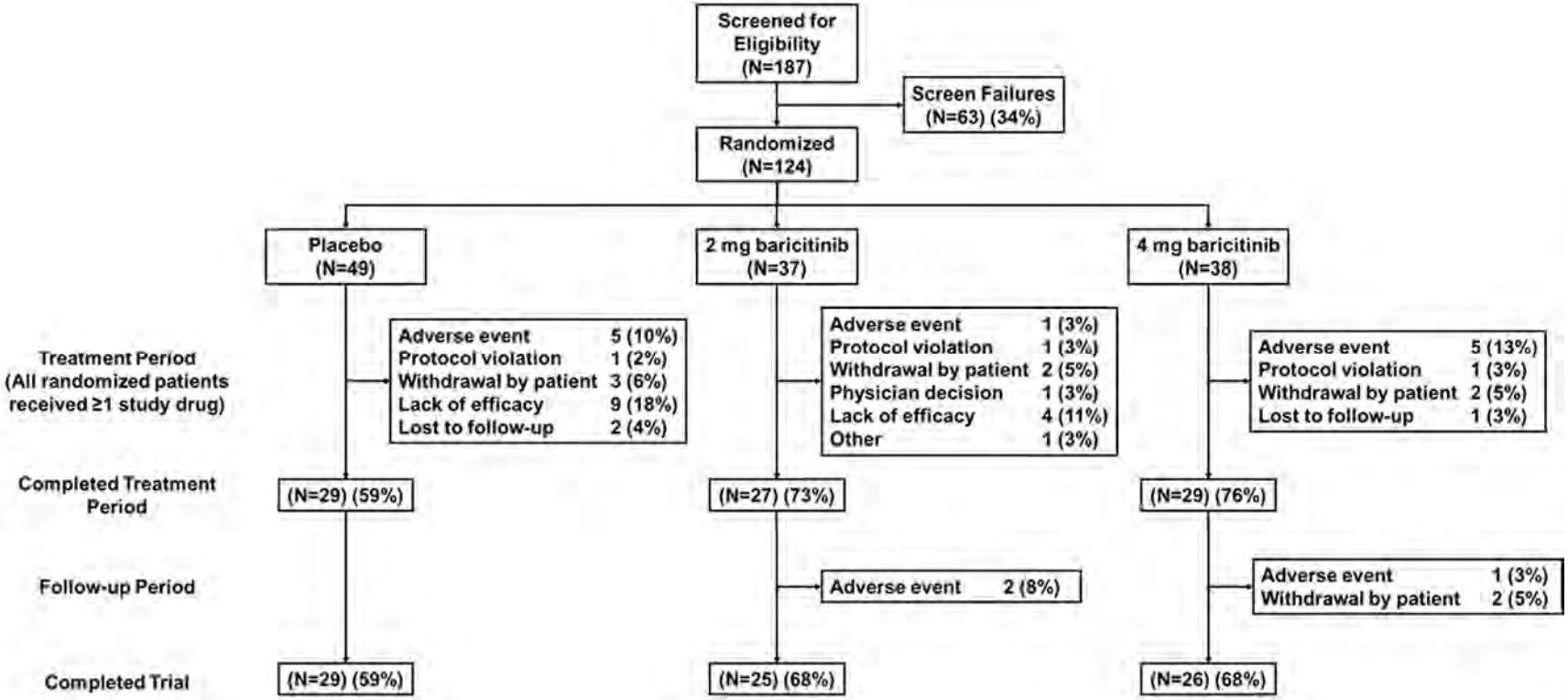
全体集団

187 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 124 例が無作為に割付けられた（プラセボ群 49 例、バリシチニブ 2 mg 群 37 例、バリシチニブ 4 mg 群 38 例）。無作為割付された全例が治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者は 44 例であり、このうち 39 例（プラセボ群 20 例、バリシチニブ 2 mg 群 10 例、バリシチニブ 4 mg 群 9 例）は投与期間中に試験を中止した［図 2.7.6.2-2、JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.3.］。

無作為割付された 124 例を intent to treat（ITT）population 及び Safety population とした。各解析対象集団の定義を JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Section 9.7.1 に示す。

日本人集団

適格性が確認された 20 例が無作為に割付けられた（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）。試験を中止した被験者は 5 例であり、このうち 3 例（プラセボ群 2 例、バリシチニブ 4 mg 群 1 例）は投与期間中に試験を中止した（表 2.7.6.2-6）。 無作為割付された 20 例を ITT population 及び Safety population とした。



Abbreviation: N = number of patients.
（JAHG CSR Figure JAHG.10.1.）

図 2.7.6.2-2　被験者の内訳（全体）（JAHG 試験）

2.7.6.2.3 被験者背景

全体集団での被験者の年齢は、プラセボ群及びバリシチニブ 4 mg 群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かった。AD 診断からの期間は、プラセボ群及びバリシチニブ 4 mg 群と比較して年齢が高かったバリシチニブ 2 mg 群で長かった。プラセボ群では、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群と比較して、女性の割合が高く、アフリカ系アメリカ人の割合が低かった。ベースラインの疾患特性は、投与群間で同様であった。全身性ステロイド薬による前治療を受けていた被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較してプラセボ群及びバリシチニブ 4 mg 群で低かった（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1　主な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び前治療薬（ITT、全体・日本）（JAHG 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Placebo (n=49)	Bari 2-mg (n=37)	Bari 4-mg (n=38)	Placebo (n=8)	Bari 2-mg (n=6)	Bari 4-mg (n=6)
Age, median (yrs)	35.0	42.0	32.5	31.5	32.0	26.0
Female (%)	51	41	42	13	17	0
Male (%)	49	59	58	88	83	100
Race						
Asian (%)	33	22	24	100	100	100
African-American (%)	14	24	24	0	0	0
Multiple (%)	4	0	0	0	0	0
Native Hawaiian/Pacific Islander (%)	2	0	5	0	0	0
White (%)	47	54	47	0	0	0
EASI total score, median (min-max)	22.1 (12.0-70.3)	22.1 (12.2-72.0)	19.5 (12.2-71.4)	16.60 (12.3-30.3)	20.0 (13.0-29.8)	23.95 (17.7-26.5)
Worst Itch NRS, median (min-max)	7.0 (1-10)	6.0 (2-10)	6.5 (2-10)	3.5 (1-8)	3.5 (2-5)	3.0 (2-4)
POEM total score, median (min-max)	20 (3-28)	17 (3-28)	20.5 (5-28)	9.0 (3-24)	9.0 (3-16)	8.5 (5-13)
Time since AD diagnosis, median (yrs)	17.7	26.4	22.0	13.0	25.8	9.2
Prior therapies						
Systemic steroids and/or phototherapy (%)	53	62	47	38	67	17
Cyclosporine and/or other immunosuppressants (%)	33	19	26	25	33	17

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; Bari = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; Itch NRS = Itch Numeric Rating Scale; ITT = intent to treat; max = maximum; min = minimum; n = number of patients in the analysis set; POEM = Patient-Oriented Eczema Measure; yrs = years.
Source: JAHG CSR Table JAHG.11.1., [redacted]

2.7.6.2.4 有効性

本試験では、多重性の調整は主要評価項目の解析でのみ行い、副次評価項目以降の解析では行わなかった。

2.7.6.2.4.1 主要評価項目：16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合（例数）である。

- プラセボ群：37%（18/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：57%（21/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：61%（23/38 例）

16 週時に EASI-50 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。バリシチニブ 2 mg 群ではプラセボ群と比較して、16 週時の 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［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.9.］。

2.7.6.2.4.2 副次評価項目

2.7.6.2.4.2.1 EASI

1、4、8 及び 12 週時に EASI-50 を達成した被験者の割合

1 週時に EASI-50 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 2 及び 4 mg 群で数値的に高かったが、有意差は認められなかった。4、8 及び 12 週時の EASI-50 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 2 及び 4 mg 群で有意に高かった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.9.］。

EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時に EASI-75 及び EASI-90 を達成した被験者の割合（例数）である。

EASI-75

- プラセボ群：20%（10/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：30%（11/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：34%（13/38 例）

EASI-90

- プラセボ群：6%（3/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：19%（7/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：21%（8/38 例）

EASI-75 又は EASI-90 を達成した被験者の割合は、4 週時以降、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で数値的に高かったが、概して有意差は認められなかった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.9.］。

EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率

以下は、ITT population での 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率（いずれも推定値）である。

ベースラインからの変化量

- プラセボ群：-10.84
- バリシチニブ 2 mg 群：-16.44
- バリシチニブ 4 mg 群：-16.04

ベースラインからの変化率

- プラセボ群：-45.87%
- バリシチニブ 2 mg 群：-64.19%
- バリシチニブ 4 mg 群：-64.69%

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群の EASI スコアは、4 週時まで低下を続け、その後は 16 週時まで一定の値を維持した［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.11.］。1 及び 12 週時のバリシチニブ 2 mg 群の結果を除き、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.12.］

2.7.6.2.4.2.2 IGA

IGA (0,1)を達成した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合（例数）である。

- プラセボ群：8%（4/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：22%（8/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：21%（8/38 例）

IGA (0,1)を達成した被験者の割合では、4 週時のバリシチニブ 4 mg 群の結果を除き有意差は認められなかったが、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群でより高い改善傾向が認められた［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.13.］。

IGA スコアのベースラインからの変化量

IGA スコアのベースラインからの変化量に関して Visit 別の被験者の割合を検討した結果、4 週時の IGA スコアの改善は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で有意に大きかった。8～16 週時までは、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群でより高い改善が認められたが、一部の評価時点でのバリシチニブ 4 mg 群の結果を除き、有意差は認められなかった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.14.］。

2.7.6.2.4.2.3 SCORAD

SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善を達成した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時に SCORAD スコアでベースラインからの 75%以上の改善（SCORAD-75）を達成した被験者の割合（例数）である。

- プラセボ群：0%（0/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：11%（4/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：11%（4/38 例）

SCORAD-75 を達成した被験者の割合では、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で、一貫しておおむね良好な反応が得られた。また、バリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高い傾向が認められた。SCORAD-75 を達成した被験者の割合は低かったが、16 週時にバリシチニブ 2 及び 4 mg 群ともにプラセボ群に対する有意差が認められた［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.18.］。

SCORAD スコアのベースラインからの変化量

以下は、ITT population での 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化量（推定値）である。

- プラセボ群：-11.89
- バリシチニブ 2 mg 群：-23.87
- バリシチニブ 4 mg 群：-26.54

バリシチニブ 2 及び 4 mg 群では、SCORAD スコアは 4 週時まで低下を続け、その後は 16 週時までほぼ一定の値を維持した。プラセボ群でも経時的な低下を認めたが、4 週時以降はバリシチニブ 2 及び 4 mg 群でプラセボ群に対する有意な低下が認められた［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.15.］。

2.7.6.2.4.2.4 Itch NRS

以下は、ITT population での 16 週時の Itch NRS スコアのベースラインからの変化量（推定値）である。

- プラセボ群：-1.72
- バリシチニブ 2 mg 群：-2.61
- バリシチニブ 4 mg 群：-2.22

1 週時から 16 週時まで、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で Itch NRS スコアのより高い改善が認められたが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群ともにプラセボ群に対する有意差が認められたのは 4 週時のみであった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.19.］。

2.7.6.2.4.2.5 DLQI

DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時に DLQI スコアが 0 又は 1［DLQI (0,1)］を達成した被験者の割合（例数）である。

- プラセボ群：4%（2/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：32%（12/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：18%（7/38 例）

DLQI (0,1)を達成した被験者の割合では、バリシチニブ 4 mg 群での 8 週時を除き、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群とも 4～16 週時のすべての評価時点でプラセボ群に対する有意差が認められた［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.20.］。

DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者の割合

以下は、ITT population で 16 週時にベースラインから 4 ポイント以上減少した被験者の割合（例数）である。

- プラセボ群：51%（25/49 例）
- バリシチニブ 2 mg 群：49%（18/37 例）
- バリシチニブ 4 mg 群：53%（20/38 例）

いずれの投与群でも、過半数の被験者が 1 週時までに DLQI スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少した。また、いずれの投与群でも経時的に明らかな改善は認められず、投与群間で有意差は認められなかった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.20.］。

DLQI スコアのベースラインからの変化量

以下は、ITT population での 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量（推定値）である。

- プラセボ群：-6.27
- バリシチニブ 2 mg 群：-6.89
- バリシチニブ 4 mg 群：-7.96

1 週時から 16 週時まで、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で DLQI スコアのより高い改善が認められたが、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群ともにプラセボ群に対する有意差が認められたのは 4 週時のみであった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.14.21.］。

2.7.6.2.5 薬物動態

母集団薬物動態解析を実施した結果、バリシチニブの薬物動態は 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適切に表された。体重は見かけのクリアランス（apparent total body clearance：CL/F）及び見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V/F）に対して、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）は CL/F に対して統計学的に有意な共変量であった。平均体重 70 kg、eGFR 90 mL/分/1.73 m^2 以上では、バリシチニブの薬物動態パラメータの推定値［95%信頼区間（confidence interval：CI）］は、CL/F は 12.3 L/h（11.3, 13.4）、V/F は 105 L（97.6, 112）であった。

2.7.6.2.6 安全性

2.7.6.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（中央値）は、プラセボ群で 112.0 日、バリシチニブ 2 mg 群で 113.0 日、バリシチニブ 4 mg 群で 112.5 日であり、投与群間で同程度であった。治験薬の曝露期間（平均値）は、各バリシチニブ群と比較してプラセボ群で約 10 日間短かった（表 2.7.6.2-2）。

表 2.7.6.2-2 治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAHG 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Placebo (N=49)	Bari 2-mg (N=37)	Bari 4-mg (N=38)	Placebo (N=8)	Bari 2-mg (N=6)	Bari 4-mg (N=6)
Extent of Exposure to Study Drug (Days)						
n	49	37	38	8	6	6
Mean (SD)	91.4 (35.52)	101.6 (25.76)	102.2 (26.10)	106.3 (12.97)	111.8 (1.60)	108.0 (11.76)

Abbreviations: Bari = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with data; SD = standard deviation.
Source: JAHG CSR Table JAHG.14.5., [redacted]

2.7.6.2.6.2 有害事象

有害事象の要約

本試験で認められた有害事象の大多数は重症度が軽度又は中等度であった。有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定された。有害事象の発現割合は、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、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群間では同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は低く、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.2-3、表 2.7.6.2-9）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合もバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で高かったが、プラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群間では同程度であった（表 2.7.6.2-3）。

試験期間中に死亡は報告されなかった。

有害事象の分析

有害事象の発現割合は、プラセボ群 51%（25/49）、バリシチニブ 2 mg 群 51%（19/37）、バリシチニブ 4 mg 群 74%（28/38）であり、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群間では同程度であったが、バリシチニブ 4 mg 群では他の投与群と比較して全般的に高かった。重症度は、バリシチニブ 2 mg 群の 2 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.2-3）。以下は、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.2-7、表 2.7.6.2-8）。

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
アトピー性皮膚炎	10%	8%	5%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2%	3%	13%
頭痛	0%	5%	13%
鼻咽頭炎	4%	3%	11%
蜂巣炎	6%	5%	0%
リンパ球減少症	6%	0%	3%

上気道感染	2%	3%	5%
処置による疼痛	2%	0%	5%
皮下組織膿瘍	2%	0%	5%
胃食道逆流性疾患	0%	5%	0%
悪心	0%	5%	0%
ブドウ球菌感染	0%	5%	0%
白血球数減少	0%	0%	5%

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/49）、バリシチニブ 2 mg 群 5%（2/37）、バリシチニブ 4 mg 群 3%（1/38）であり、いずれの群でも低かった（表 2.7.6.2-3）。バリシチニブを投与された被験者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。すべての重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.6.2-4、表 2.7.6.2-9）。

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発現割合は、プラセボ群 10%（5/49）、バリシチニブ 2 mg 群 3%（1/37）、バリシチニブ 4 mg 群 13%（5/38）であった（表 2.7.6.2-3）。バリシチニブを投与された被験者で 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白血球数減少（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった［JAHG 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table JAHG.12.4.］。

2.7.6.2.6.3 事前に規定した注目すべき有害事象

本試験では、感染症、骨髄抑制に関する事象（貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症など）、血小板増加症、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）／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 3 倍以上］及び総ビリルビン（ULN の 2 倍以上）の上昇を含む有害事象を注目すべき有害事象として事前に規定した。

感染症

「感染症および寄生虫症」［器官別大分類（system organ class：SOC）］の発現割合は、プラセボ群 22%（11/49）、バリシチニブ 2 mg 群 27%（10/37）、バリシチニブ 4 mg 群 37%（14/38）であった。各群で 2 例以上に発現した基本語（preferred term：PT）別の感染症は、プラセボ群で蜂巣炎（3 例）及び鼻咽頭炎（2 例）、バリシチニブ 2 mg 群で蜂巣炎（2 例）及びブドウ球菌感染（2 例）、バリシチニブ 4 mg 群で鼻咽頭炎（4 例）、上気道感染（2 例）、及び皮下組織膿瘍（2 例）であった（表 2.7.6.2-5）。

血管及びリンパ系

白血球数減少及び赤血球数減少は、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群では認められなかったが、バリシチニブ 4 mg 群ではそれぞれ 2 例及び 1 例に認められた（表 2.7.6.2-5）。また、治験薬の投与中止に至った血液学的事象は、プラセボ群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 1 例、バリシチニブ 4 mg 群 3 例に認められた。

肝酵素

4 週時にバリシチニブ 4 mg 群の 1 例に軽度の間接ビリルビン増加が報告された。4 週間後、本被験者は治験実施計画書からの逸脱により試験を中止した。間接ビリルビン増加は、試験中止時点で治験担当医師により、消失したと判断された。肝酵素異常により試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-3　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHG 試験）

	全体集団			日本人集団		
Treatment-Emergent Adverse Event	Placebo (N=49) n (%)	Bari 2-mg (N=37) n (%)	Bari 4-mg (N=38) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Bari 2-mg (N=6) n (%)	Bari 4-mg (N=6) n (%)
TEAE	25 (51)	19 (51)	28 (74)	4 (50)	3 (50)	6 (100)
On-treatment TEAE	24 (49)	17 (46)	27 (71)	4 (50)	2 (33)	6 (100)
TEAEs by severity						
Mild	11 (22)	9 (24)	13 (34)	3 (38)	1 (17)	5 (83)
Moderate	14 (29)	8 (22)	15 (39)	1 (13)	2 (33)	1 (17)
Severe	0	2 (5)	0	0	0	0
Study drug-related TEAE	10 (20)	8 (22)	12 (32)	0	0	1 (17)
Discontinuations due to TEAE	5 (10)	3 (8)	6 (16)	0	1 (17)	2 (33)
Study drug discontinuations due to TEAE	5 (10)	1 (3)	5 (13)	0	1 (17)	2 (33)
Serious TEAE	0 (0)	2 (5)	1 (3)	0	0	1 (17)
Death from TEAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0
On-treatment serious TEAE	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0	0	1 (17)
TEAE of special interest	11 (22)	10 (27)	17 (45)	2 (25)	2 (33)	5 (83)

Abbreviations: Bari = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with an event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: JAHG CSR Table JAHG.12.1., Table JAHG.14.32., Table JAHG.14.35., Table JAHG.14.36., [redacted]

表 2.7.6.2-4　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAHG 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体集団			日本人集団		
		Placebo (N=49) n (%)	Bari 2-mg (N=37) n (%)	Bari 4-mg (N=38) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Bari 2-mg (N=6) n (%)	Bari 4-mg (N=6) n (%)
Any SAE		0	2 (5)	1 (3)	0	0	1 (17)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (3)	0	0	1 (17)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (3)	0	0	1 (17)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	2 (5)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (3)	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3)	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	1 (3)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (3)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (3)	0	0	0	0

Abbreviations: Bari = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with an event; SAE = serious adverse event.
Events coded using MedDRA version 18.1.
Source: JAHG CSR Table JAHG.14.38., [redacted]

表 2.7.6.2-5　注目すべき有害事象（Safety、全体・日本）（JAHG 試験）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体集団			日本人集団		
		Placebo (N=49) n (%)	Bari 2-mg (N=37) n (%)	Bari 4-mg (N=38) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Bari 2-mg (N=6) n (%)	Bari 4-mg (N=6) n (%)
Any TEAE of Special Interest		11 (22)	10 (27)	17 (45)	2 (25)	2 (33)	5 (83)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (22)	10 (27)	14 (37)	2 (25)	2 (33)	4 (67)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (4)	1 (3)	4 (11)	1 (13)	1 (17)	3 (50)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (6)	2 (5)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2)	1 (3)	2 (5)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (2)	0	2 (5)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
Incision site infection	切開部位感染	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	2 (5)	0	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (2)	0	0	0	0	0
Body tinea	体部白癬	0	0	1 (3)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (3)	0	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (2)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	1 (3)	0	0	0
Ear infection	耳感染	0	0	1 (3)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3)	0	0	1 (17)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	1 (3)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2)	0	0	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	1 (3)	0	0	1 (17)	0
Paronychia	爪囲炎	1 (2)	0	0	1 (13)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (3)	0	0	0	0
Post procedural cellulitis	処置後蜂巣炎	0	1 (3)	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体集団			日本人集団		
		Placebo (N=49) n (%)	Bari 2-mg (N=37) n (%)	Bari 4-mg (N=38) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Bari 2-mg (N=6) n (%)	Bari 4-mg (N=6) n (%)
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (3)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (3)	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (3)	4 (11)	0	1 (17)	1 (17)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	2 (5)	0	0	1 (17)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3)	0	0	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	0	1 (3)	0	0	0
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (3)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (3)	0	0	1 (17)	0
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	0	1 (3)	0	0	1 (17)

Abbreviations: Bari = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with an event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events coded using MedDRA version 18.1.
Source: JAHG CSR Table JAHG.14.40., [redacted]

2.7.6.2.6.4　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

バリシチニブを投与された被験者で認められた血液学的検査値異常、並びにクレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase：CPK）及び脂質の増加は、ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害剤の薬理作用と一致していた。臨床検査値の増加の程度は、バリシチニブ 2 及び 4 mg 群間で同程度であった。報告された臨床検査値にバリシチニブの安全性に関する懸念はなかった。

バイタルサイン

バイタルサインは、試験期間中、いずれの群でもおおむね一定であった。

2.7.6.2.7　結論

中等症から重症の AD 患者を対象にバリシチニブ 2 又 4 mg を 16 週間投与したときの忍容性は良好であり、2 用量とも臨床的に意味のある有効性が認められた。本適応症でのバリシチニブ使用の妥当性を裏付けるためには、本第 II 相試験で得られた所見を、より大きな規模の第 III 相検証試験で確認する必要がある。

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

2.7.6.3.1　試験方法

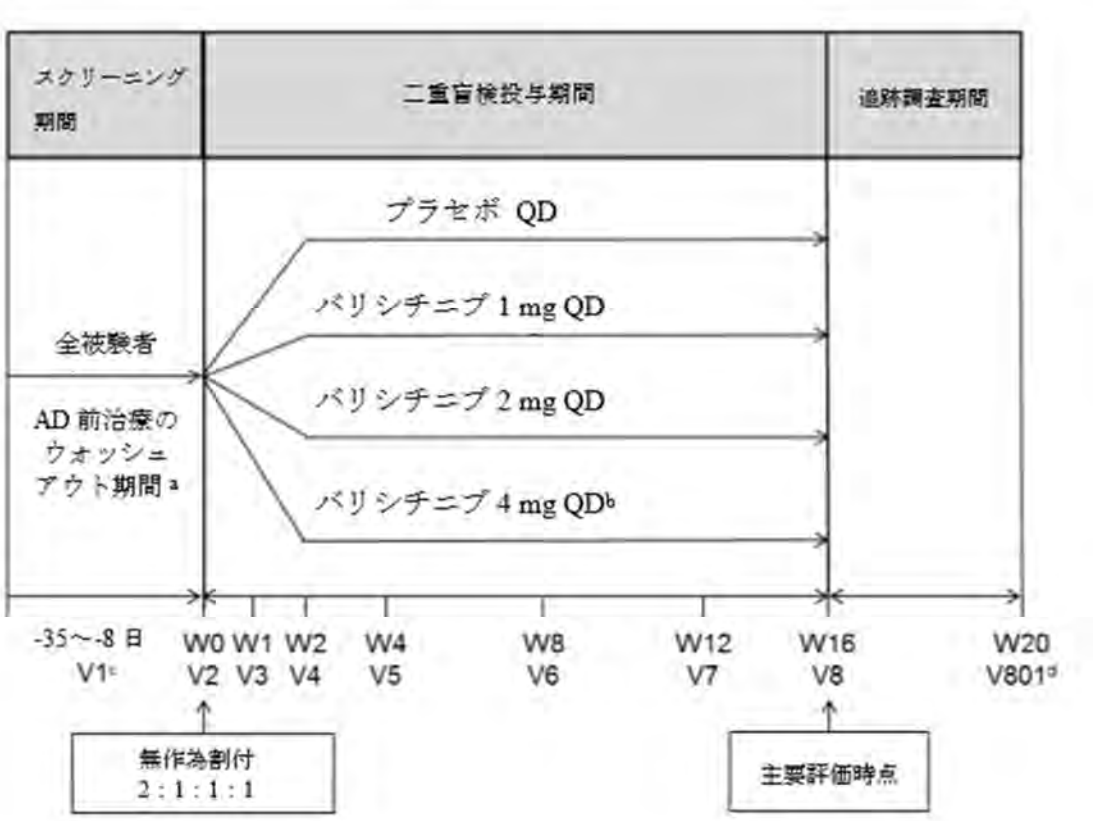
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis</td></tr>
<tr><td>実施医療機関数及び実施国</td><td>84 施設（チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、ロシア、インド、日本、台湾）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2017 年 11 月 23 日～2018 年 12 月 6 日</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 III 相</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、中等症から重症の AD を有する外来患者を対象にバリシチニブ 1、2 及び 4 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較する、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間第 III 相試験であった。本試験は、以下の 3 期から構成された（図 2.7.6.3-1）。
スクリーニング期間（8～35 日間）
• 以下の期間、AD 治療薬をウォッシュアウトした。
- 全身治療薬は 4 週間
- 外用治療薬は 2 週間（保湿剤を含まない）
• ベースラインの患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）及びその他の評価項目に関するデータを収集した。
二重盲検プラセボ対照投与期間（16 週間）
• 被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 2:1:1:1 の比で無作為に割付け、治験薬を連日投与した。
• 治験薬投与期間中は時期を問わずレスキュー治療の実施を許容し、一次レスキュー治療薬を TCS（トリアムシノロン 0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏、又は同程度の効力のもの）とした。
• 投与期間中の主要有効性評価時点を 16 週時とした。16 週間の投与期間を完了した被験者は、長期継続投与試験［I4V-MC-JAHN（JAHN）試験］（第 2.7.6.6 項）への移行を可能とした。
追跡調査期間（4 週間）
• 以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院した。
- 16 週間の投与期間を完了し JAHN 試験への移行を希望しない被験者
- 試験を早期に中止した被験者</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td rowspan="2">中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 4 又は 2 mg QD がプラセボよりも優れているという仮説を検証する。</td><td>16 週時に IGA[a] (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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な副次目的</td></tr>
<tr><td rowspan="2">中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 1 mg QD がプラセボよりも優れているという仮説を検証する。</td><td>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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AD の徴候及び症状の改善を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中のバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD の有効性をプラセボと比較する。</td><td>16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PRO を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中の AD に対するバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD の有効性をプラセボと比較する。</td><td>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</td></tr>
<tr><td>1 及び 16 週時の Atopic Dermatitis Sleep Scale（ADSS）Item 2 のスコアのベースラインからの平均変化量</td></tr>
<tr><td>16 週時の皮膚疼痛の点数評価スケール（Skin Pain Numeric Rating Scale：Skin Pain NRS）のベースラインからの平均変化量</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>a: 0［消失（clear skin）］から 4［重症（severe disease）］までの 5 ポイントから成る静的な数値スケールに基づいて治験担当医師が被験者の AD の全般的重症度についての総合評価を行う。紅斑、丘疹／硬結、出血／痂皮、苔癬化の程度の全般的評価に基づいてスコアを採点する。
b: 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。

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 2 に示す。</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 1 mg 群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>240</td><td>120</td><td>120</td><td>120</td><td>600</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>249</td><td>127</td><td>123</td><td>125</td><td>624</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>249</td><td>127</td><td>123</td><td>125</td><td>624</td></tr>
<tr><td>完了</td><td>226</td><td>116</td><td>113</td><td>120</td><td>575</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>本試験では、18 歳以上の被験者約 600 例を組み入れる計画とした。
これは、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する被験者の割合をプラセボ群で 10%、バリシチニブ 2 mg 群で 25%、バリシチニブ 4 mg 群で 30%と想定し、両側有意水準 5%として検定を行った場合、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群、及びバリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群間に 90%超の検出力で統計学的に有意な差が認められる被験者数であった。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する被験者の割合は、第 II 相試験［I4V-MC-JAHG（JAHG）試験］（第 2.7.6.2 項）の結果に基づき仮定した。
IGA (0,1)は、被験者の AD がベースラインの中等度（moderate）又は重度（severe）から、消失（clear）又はほとんど消失（almost clear）となったことを示す。効果の大きさとして、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被験者の割合はプラセボ群の 3 倍以上となることが予測され、専門家との協議で臨床的に意義のある効果量であると考えられた。
症例数と検出力の推定値は nQuery® Advisor 7.0 により算出した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>• 同意取得時に 18 歳以上の患者
• スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づき AD と診断されている患者
• スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症の AD 患者
- EASI スコアが 16 以上
- IGA スコアが 3 以上
- 皮膚病変の割合が BSA の 10%以上
• 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の記録がある患者
- 効力が中等度以上の TCS を少なくとも 4 週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に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 ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチルなどの AD に対する全身治療で効果が得られなかった
- 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

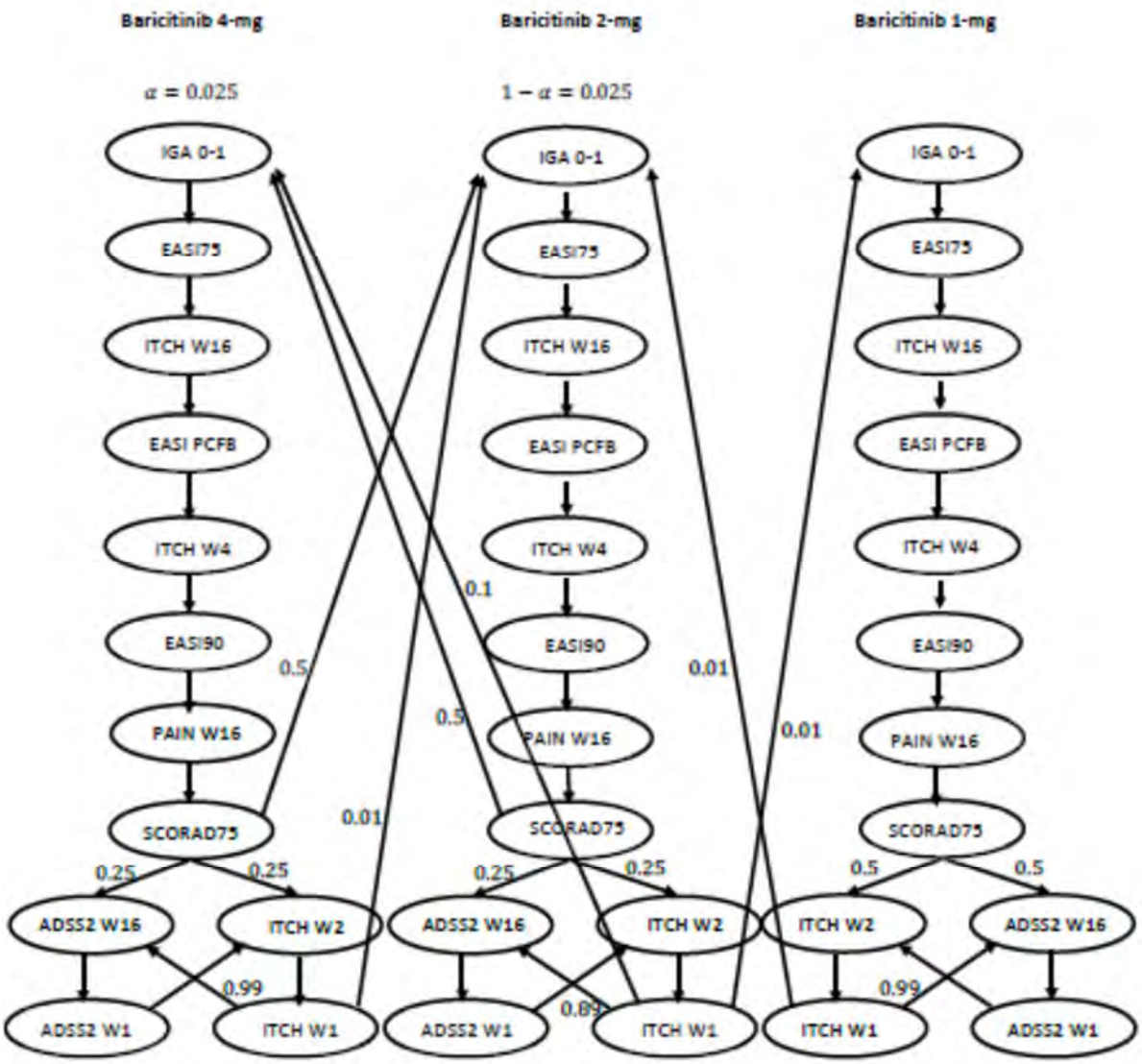
これらを含むすべての選択・除外基準を JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Protocol (a)に示す。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間</td><td>バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、16 週間経口投与した。
バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 40～<60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主な解析方法
治療効果に関する検定は、特段の記載（例えば、グラフィカルアプローチなど）がない限り、いずれも両側有意水準を 5%として実施した。地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の 95% CI を示した。
経時的な連続変数の評価では、MMRM を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベー</td></tr>
</table>

項目	内容
	スラインの重症度、来院、投与群－来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコアー来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。 有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の治療比較では、地域、疾患重症度、投与群、ベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値（least squares mean value：LS-Mean）の Type III 検定を用い、LS-Mean の差、標準誤差、p 値、95%CI を示した。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • NRI：離散変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を、中止以降、無効例と定義した。レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。 • MMRM：連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなし MMRM 解析を行った。 • LOCF：中止時、レスキュー治療時又は直前に観測した数値を使用した追加解析を行った。離散変数ではロジスティックモデル、連続変数では ANCOVA を用いた。 **多重性の調整** 両側有意水準 5%で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、Bretz らが報告したグラフによる多重検定法（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（図 2.7.6.3-2）。



略号：AD = アトピー性皮膚炎、eGFR = 推算糸球体濾過量、PPD = 精製ツベルクリン、QD = 1 日 1 回投与、V = Visit、W = Week
a スクリーニング時に外用（保湿剤は除く）又は全身性の AD 治療を受けている患者に適用した。
b 4 mg QD 群に無作為割付された被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）を有する被験者では、バリシチニブの投与量を 2 mg QD とすることとした。
c V1 に結核感染の評価のために PPD 検査を実施した被験者を、V 1（PPD 接種）後 48～72 時間に再来院させ、PPD 検査結果を判読した。
d 治験薬最終投与から約 28 日後に実施した。JAHN 試験に移行した被験者では不要とした。
（JAHL Protocol Figure JAHL.1）

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（JAHL 試験）



（JAHL SAP Figure JAHL.6.1）

図 2.7.6.3-2　グラフィカルアプローチを用いた多重検定（JAHL 試験）

2.7.6.3.2　被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

757 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 624 例が無作為に割付けられた（プラセボ群 249 例、バリシチニブ 1 mg 群 127 例、バリシチニブ 2 mg 群 123 例、バリシチニブ 4 mg 群 125 例）。全例が治験薬の投与を受け、試験を中止した被験者の割合は 4.0%（バリシチニブ 4 mg 群）～9.2%（プラセボ群）の範囲であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（図 2.7.6.3-3）。

無作為割付された 624 例を ITT population とした。ITT population のうち、611 例を Per protocol set、全例を Safety population とした。各解析対象集団の定義を JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 4.3 に示す。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者はいずれの群でも多かった。レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはプラセボ群であり、最も低かったのはバリシチニブ 4 mg 群であった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 13］。以下は、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。

- プラセボ群 66.7%（166/249）
- バリシチニブ 1 mg 群 54.3%（69/127）
- バリシチニブ 2 mg 群 53.7%（66/123）
- バリシチニブ 4 mg 群 40.8%（51/125）

日本人集団

適格性が確認された 111 例が無作為に割付けられた（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）。試験を中止した被験者の割合は 0%（バリシチニブ 4 mg 群）～9.5%（バリシチニブ 2 mg 群）の範囲であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（表 2.7.6.3-15）。

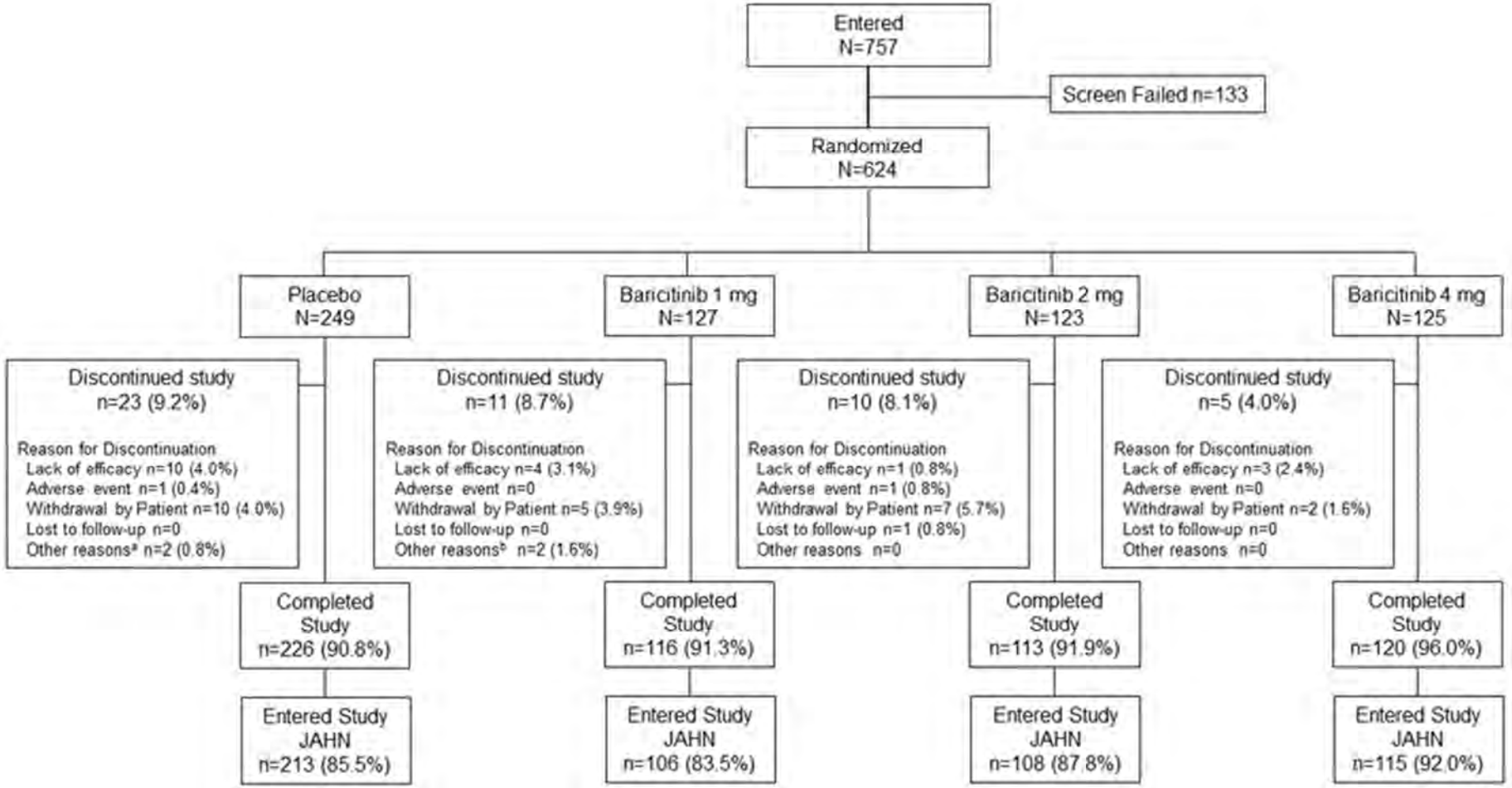
無作為割付された 111 例を ITT population とした。ITT population のうち、全例を Per protocol set 及び Safety population とした。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者はいずれの群でも多かった。レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはバリシチニブ 1 mg 群であり、最も低かったのはバリシチニブ 2 mg 群であった。以下は、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。

- プラセボ群 71.1%（32/45）
- バリシチニブ 1 mg 群 78.3%（18/23）
- バリシチニブ 2 mg 群 61.9%（13/21）
- バリシチニブ 4 mg 群 68.2%（15/22）

2.7.6.3.3 被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。（表 2.7.6.3-1）。また、本試験では、既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐の AD 患者を対象としており、前治療薬の使用状況もこれを反映したものであった（表 2.7.6.3-2）。



Abbreviations: N= number of patients in group; n= number of patients in subgroup; TB = tuberculosis.
a For placebo, the other reasons included: treatment required for a medical history event, n=1; new job, n=1.
b For baricitinib 1 mg the other reasons included: pregnancy, n=1; positive TB test at screening, n=1.
（JAHL CSR Figure 2）

図 2.7.6.3-3　被験者の内訳（全体）（JAHL 試験）

表 2.7.6.3-1 主な人口統計学的特性及び疾患特性（ITT、全体・日本）（JAHL 試験）

	全体集団				日本人集団			
Attribute	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=23)	BARI 2-mg (N=21)	BARI 4-mg (N=22)
Age (years), mean (SD)	35 (12.6)	36 (12.4)	35 (13.7)	37 (12.9)	36 (9.6)	37 (10.9)	34 (12.8)	37 (12.9)
Female, %	41	39	33	34	20	35	29	14
Race								
Caucasian, %	60	58	61	56	0	0	0	0
Asian, %	30	31	28	33	100	100	100	100
Other, %	10	11	11	11	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	26 (15.5)	27 (14.9)	25 (14.6)	25 (14.9)	26 (13.3)	28 (13.0)	20 (12.3)	24 (14.6)
Weight (kg), mean (SD)	73 (15.7)	74 (17.2)	75 (17.7)	74 (17.2)	69 (13.4)	66 (14.7)	68 (15.3)	69 (13.0)
Body mass index, mean (SD)	25 (4.5)	25 (4.6)	25 (5.1)	25 (4.3)	24 (3.9)	23 (3.7)	24 (5.5)	24 (3.3)
Geographic region								
Europe, %	54	53	55	54	0	0	0	0
Japan, %	18	18	17	18	100	100	100	100
Rest of world, %	28	29	28	28	0	0	0	0
IGA of 4, %	42	42	42	41	44	44	43	46
EASI, mean (SD)	32 (13.0)	29 (11.8)	31 (11.7)	32 (12.7)	37 (15.3)	32 (14.7)	34 (12.4)	35 (12.8)
SCORAD, mean (SD)	68 (14.0)	66 (14.4)	68 (13.0)	68 (13.0)	71 (16.2)	69 (17.7)	66 (13.6)	69 (12.7)
BSA affected, mean (SD)	53 (23.1)	47 (21.2)	50 (22.1)	52 (21.8)	68 (22.4)	55 (22.2)	59 (22.8)	62 (22.0)
POEM, mean (SD)	21 (5.6)	20 (5.6)	21 (5.6)	21 (5.6)	19 (5.5)	20 (5.5)	20 (5.6)	20 (5.5)
ADSS item 2, mean (SD)	3.4 (5.2)	2.5 (3.4)	2.3 (4.1)	3.3 (5.2)	1.9 (4.3)	1.6 (1.6)	1.1 (1.5)	0.9 (0.8)
DLQI, mean (SD)	14 (7.4)	13 (6.8)	13 (7.7)	14 (7.1)	12 (5.6)	11 (7.2)	11 (7.8)	11 (6.2)
Itch NRS, mean (SD)	7 (2.0)	6 (2.1)	6 (2.2)	6 (2.0)	7 (2.1)	6 (2.0)	6 (2.3)	6 (2.2)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6 (2.5)	5 (2.4)	6 (2.6)	6 (2.4)	6 (2.9)	6 (2.6)	5 (2.5)	5 (2.7)
PGI-S-AD, mean (SD)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.9)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	6 (4.1)	6 (4.1)	6 (4.3)	6 (4.1)	5 (3.8)	6 (4.2)	4 (3.8)	4 (3.0)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=23)	BARI 2-mg (N=21)	BARI 4-mg (N=22)
HADS depression, mean (SD)	5 (4.0)	5 (4.0)	5 (4.2)	5 (3.7)	4 (4.2)	6 (5.6)	5 (5.1)	3 (3.4)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; 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.
Source: JAHL CSR Table 90, Table 91; [redacted]

表 2.7.6.3-2　前治療薬（ITT、全体・日本）（JAHL 試験）

	全体集団				日本人集団			
Prior therapy, n (%)	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=23)	BARI 2-mg (N=21)	BARI 4-mg (N=22)
Prior topical corticosteroid therapy [a,b]	226 (90.8)	115 (90.6)	113 (91.9)	117 (93.6)	44 (97.8)	21 (91.3)	21 (100)	22 (100)
Prior topical calcineurin inhibitor use	134 (53.8)	72 (56.7)	68 (55.3)	69 (55.2)	27 (60.0)	16 (69.6)	13 (61.9)	13 (59.1)
Prior systemic therapy	134 (53.8)	69 (54.3)	67 (54.5)	65 (52.0)	8 (17.8)	5 (21.7)	5 (23.8)	4 (18.2)
Systemic corticosteroid use	98 (39.4)	51 (40.2)	39 (31.7)	47 (37.6)	2 (4.4)	2 (8.7)	2 (9.5)	3 (13.6)
Systemic immunosuppressant use	66 (26.5)	32 (25.2)	38 (30.9)	34 (27.2)	5 (11.1)	2 (8.7)	3 (14.3)	1 (4.5)
Cyclosporine use	54 (21.7)	30 (23.6)	31 (25.2)	30 (24.0)	5 (11.1)	2 (8.7)	3 (14.3)	1 (4.5)
Biologic use [c]	13 (5.2)	16 (12.6)	16 (13.0)	7 (5.6)	1 (2.2)	1 (4.3)	2 (9.5)	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
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 enroll.
b Only topical corticosteroid use in the 12 months preceding screening was recorded.
c Biologics use included 33 patients on dupilumab, 1 patient on etanercept, 3 patients on interleukin inhibitors, 9 patients on lebrikizumab, 1 patient on nemolizumab, 2 patients on omalizumab, 1 patient on reslizumab, 3 patients on tralokinumab, and 1 patient on ustekinumab.
Source: JAHL CSR Table 92; [redacted]

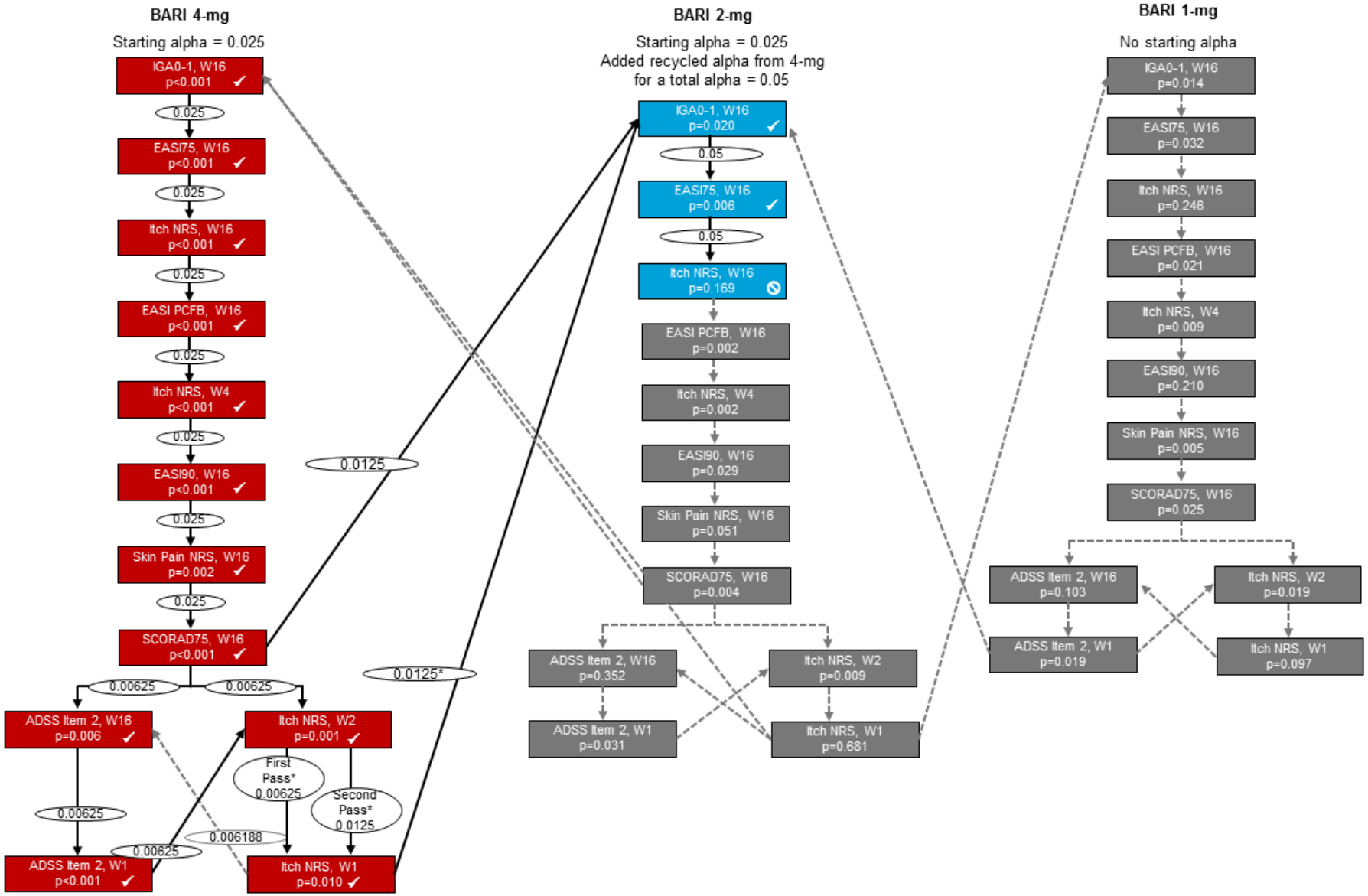
2.7.6.3.4　有効性

本試験の日本での有効性の評価では、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及び EASI-75 を達成した被験者の割合を主要評価項目（co-primary endpoint）とした。本項では、日本でのこの設定に従い、有効性の結果を提示する。

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 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、表 2.7.6.3-3、表 2.7.6.3-4）。

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。

バリシチニブ 2 mg 群では、主要評価項目である 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。しかし、グラフィカルアプローチの結果、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）。


BARI 4-mg
Starting alpha = 0.025
IGA0-1, W16 p<0.001
0.025
EASI75, W16 p<0.001
0.025
Itch NRS, W16 p<0.001
0.025
EASI PCFB, W16 p<0.001
0.025
Itch NRS, W4 p<0.001
0.025
EASI90, W16 p<0.001
0.025
Skin Pain NRS, W16 p=0.002
0.025
SCORAD75, W16 p<0.001
0.00625
0.00625
ADSS Item 2, W16 p=0.006
Itch NRS, W2 p=0.001
First Pass* 0.00625
Second Pass* 0.0125
0.00625
0.006188
0.00625
ADSS Item 2, W1 p<0.001
Itch NRS, W1 p=0.010
0.0125
0.0125*
BARI 2-mg
Starting alpha = 0.025
Added recycled alpha from 4-mg
for a total alpha = 0.05
IGA0-1, W16 p=0.020
0.05
EASI75, W16 p=0.006
0.05
Itch NRS, W16 p=0.169
EASI PCFB, W16 p=0.002
Itch NRS, W4 p=0.002
EASI90, W16 p=0.029
Skin Pain NRS, W16 p=0.051
SCORAD75, W16 p=0.004
ADSS Item 2, W16 p=0.352
Itch NRS, W2 p=0.009
ADSS Item 2, W1 p=0.031
Itch NRS, W1 p=0.681
BARI 1-mg
No starting alpha
IGA0-1, W16 p=0.014
EASI75, W16 p=0.032
Itch NRS, W16 p=0.246
EASI PCFB, W16 p=0.021
Itch NRS, W4 p=0.009
EASI90, W16 p=0.210
Skin Pain NRS, W16 p=0.005
SCORAD75, W16 p=0.025
ADSS Item 2, W16 p=0.103
Itch NRS, W2 p=0.019
ADSS Item 2, W1 p=0.019
Itch NRS, W1 p=0.097

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; W = week.
Black arrows and ovals indicate recycled alpha. Checkmarks indicate the endpoint achieved significance in the graphical testing scheme. Stop symbol indicates the endpoint did not achieve significance and stopped the graphical testing scheme.
Gray dashed arrows indicate alpha that was not recycled. For 4-mg this occurred because the ADSS Item 2 Week 16 endpoint was significant on the first pass, so there was no need for a second pass with the additional recycled alpha.
* Itch NRS Week 1 passed on the second pass, after the alpha from ADSS Item 2 Week 1 was recycled to Itch NRS week 2 for a total recycled alpha of 0.0125. This alpha was then recycled to the 2-mg dose.
（JAHL CSR Figure 3）

図 2.7.6.3-4　グラフィカルアプローチによる有効性評価項目の検定結果（全体）（JAHL 試験）

2.7.6.3.4.1 IGA

本項で示す 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、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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

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、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に高かった（表 2.7.6.3-3）。

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（表 2.7.6.3-3）。

表 2.7.6.3-3 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、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Response, n (%)	12 (4.8)	15 (11.8)	14 (11.4)	21 (16.8)
(95% CI)	(2.8, 8.2)	(7.3, 18.6)	(6.9, 18.2)	(11.3, 24.3)
Treatment difference	NA	7.0	6.6	12.0
(95% CI) vs. placebo		(1.3, 14.1)	(0.9, 13.7)	(5.5, 19.8)
Odds ratio	NA	2.72	2.61	4.10
(95% CI) vs. placebo		(1.23, 6.01)	(1.17, 5.84)	(1.93, 8.70)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.014	0.020	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented).
Source: JAHL CSR Table 15.

2.7.6.3.4.2 EASI

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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

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に高かった（表 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 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-4）。

16 週時に EASI-90 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 2.7.6.3-4）。

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。バリシチニブ 1 mg 群では有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.3-4）。

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は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 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 及び 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 16 週時の EASI（ITT、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
EASI-75				
Response, n (%)	22 (8.8)	22 (17.3)	23 (18.7)	31 (24.8)
(95% CI)	(5.9, 13.0)	(11.7, 24.8)	(12.8, 26.5)	(18.1, 33.0)
Treatment difference	NA	8.5	9.9	16.0
(95% CI) vs. placebo		(1.5, 16.6)	(2.6, 18.2)	(8.0, 24.7)
Odds ratio	NA	2.03	2.46	3.72
(95% CI) vs. placebo		(1.06, 3.88)	(1.29, 4.67)	(2.01, 6.89)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.032	0.006	<0.001
EASI-90				
Response, n (%)	12 (4.8)	11 (8.7)	13 (10.6)	20 (16.0)
(95% CI)	(2.8, 8.2)	(4.9, 14.8)	(6.3, 17.2)	(10.6, 23.4)
Treatment difference	NA	3.8	5.7	11.2
(95% CI) vs. placebo		(-1.2, 10.4)	(0.3, 12.7)	(4.8, 18.9)
Odds ratio	NA	1.73	2.50	4.13
(95% CI) vs. placebo		(0.74, 4.05)	(1.10, 5.70)	(1.91, 8.91)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.210	0.029	<0.001
EASI percent change from baseline				
Baseline mean	31.51	29.09	30.82	31.56
Change LSM	-34.82	-48.22	-51.89	-59.36
(95% CI) vs. placebo	NA	(-24.77, -2.03)	(-28.05, -6.10)	(-34.84, -14.24)
p-value [b] vs. placebo	NA	0.021	0.002	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline in Eczema Area and Severity Index; EASI-90 = improvement of at least 90% from baseline in Eczema Area and Severity Index; LSM = least square means; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented).
b p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAHL CSR Table 19, Table 20, Table 22.

2.7.6.3.4.3 Itch NRS

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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
- 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 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

2.7.6.3.4.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合

本評価項目の解析では、ITT population のうち、ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

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 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 群で有意に高かった（表 2.7.6.3-5）。

バリシチニブ 2 及び 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（表 2.7.6.3-5）。

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

4 週時の 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 2.7.6.3-5）。

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 及び 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-5）。

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

2 週時の 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 2.7.6.3-5）。

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 及び 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-5）。

1 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 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 群で有意に高かった（表 2.7.6.3-5）。

バリシチニブ 2 及び 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（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5　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、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Week 16				
Response, n/N2 (%)	16/222 (7.2)	11/105 (10.5)	12/100 (12.0)	23/107 (21.5)
95% CI	(4.5, 11.4)	(6.0, 17.8)	(7.0, 19.8)	(14.8, 30.2)
Difference	NA	3.3	4.8	14.3
(95% CI) vs. PBO		(-2.9, 11.1)	(-1.7, 13.1)	(6.4, 23.4)
Odds ratio	NA	1.55	2.09	4.80
(95% CI) vs. PBO		(0.70, 3.44)	(1.00, 4.39)	(2.47, 9.32)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.246	0.169	<0.001
Week 4				
Response, n/N2 (%)	6/222 (2.7)	10/105 (9.5)	12/100 (12.0)	24/107 (22.4)
95% CI	(1.2, 5.8)	(5.3, 16.6)	(7.0, 19.8)	(15.6, 31.2)
Difference	NA	6.8	9.3	19.7
(95% CI) vs. PBO		(1.6, 14.1)	(3.4, 17.2)	(12.2, 28.6)
Odds ratio	NA	3.84	4.60	10.00
(95% CI) vs. PBO		(1.41, 10.50)	(1.74, 12.17)	(4.07, 24.56)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.009	0.002	<0.001
Week 2				
Response, n/N2 (%)	0/222 (0.0)	6/105 (5.7)	8/100 (8.0)	17/107 (15.9)
95% CI	(0.0, 0.0)	(2.6, 11.9)	(4.1, 15.0)	(10.2, 24.0)
Difference	NA	5.7	8.0	15.9
(95% CI) vs. PBO		(2.2, 11.9)	(3.8, 15.0)	(9.9, 24.0)
Odds ratio	NA	29.04	40.14	88.26
(95% CI) vs. PBO		(1.75, >99.99)	(2.48, >99.99)	(5.67, >99.99)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.019	0.009	0.001
Week 1				
Response, n/N2 (%)	0/222 (0.0)	2/105 (1.9)	0/100 (0.0)	7/107 (6.5)
95% CI	(0.0, 0.0)	(0.5, 6.7)	(0.0, 0.0)	(3.2, 12.9)
Difference	NA	1.9	0.0	6.5
(95% CI) vs. PBO		(-0.3, 6.7)	(0.0, 0.0)	(2.8, 12.9)
Odds ratio	NA	10.69	2.13	31.93
(95% CI) vs. PBO		(0.65, >99.99)	(0.06, 78.12)	(2.29, >99.99)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.097	0.681	0.010

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; N2 = number with baseline NRS ≥4; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented).
Source: JAHL CSR Table 24, Table 25, Table 26, Table 27.

2.7.6.3.4.3.2　Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量

16 週時の Itch NRS の変化率では、いずれの群でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。また、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 1 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、バリシチニブ 2 mg 群では有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6 16 週時の Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量（ITT、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Baseline mean	6.72	6.05	6.41	6.45
Percent change from baseline				
Least squares mean	-12.04	-31.30	-29.43	-36.55
95% CI vs. placebo	NA	(-33.69, -4.81)	(-31.43, -3.35)	(-37.71, -11.30)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.009	0.015	<0.001
Mean change from baseline				
Least squares mean	-1.18	-1.96	-1.77	-2.37
95% CI vs. placebo	NA	(-1.50, -0.06)	(-1.29, 0.12)	(-1.85, -0.53)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.034	0.104	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; MMRM =mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAHL CSR Table 24.

2.7.6.3.4.4 SCORAD

本項で示す 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合

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 2.7.6.3-7）。

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 及び 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-7）。

表 2.7.6.3-7 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Response, n (%)	3 (1.2)	7 (5.5)	9 (7.3)	13 (10.4)
95% CI	(0.4, 3.5)	(2.7, 10.9)	(3.9, 13.3)	(6.2, 17.0)
Difference	NA	4.3	6.1	9.2
(95% CI) vs. PBO		(0.7, 9.8)	(2.0, 12.2)	(4.4, 15.8)
Odds ratio	NA	4.28	6.14	8.76
(95% CI) vs. PBO		(1.20, 15.24)	(1.79, 20.99)	(2.68, 28.58)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.025	0.004	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SCORAD-75 = improvement of at least 75% from baseline in SCORing Atopic Dermatitis.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented)
Source: JAHL CSR Table 29.

2.7.6.3.4.5 Skin Pain NRS

本項で示す 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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 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てバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.3-8）。

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。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 2.7.6.3-8）。

表 2.7.6.3-8　16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
（ITT、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Baseline mean	6.07	5.46	5.70	5.74
Mean change from baseline				
Least squares mean	-0.84	-1.92	-1.58	-1.93
95% CI vs. placebo	NA	(-1.84, -0.32)	(-1.48, 0.00)	(-1.79, -0.39)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.005	0.051	0.002

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values from MMRM models (not presented).
Source: JAHL CSR Table 33.

2.7.6.3.4.6　ADSS Item 2

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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

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 ADSS Item 2 スコア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てバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.3-9）。

バリシチニブ 2 及び 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（表 2.7.6.3-9）。

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

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は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.3-9）。

多重性は調整しなかったものの、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 1 mg 群ともに有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-9　ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量（ITT、全体）（JAHL 試験）

	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)
Baseline mean	3.41	2.46	2.27	3.26
Week 16				
Mean change from baseline				
Least squares mean	-0.84	-1.21	-1.04	-1.42
95% CI vs. placebo	NA	(-0.82, 0.08)	(-0.65, 0.23)	(-1.00, -0.17)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.103	0.352	0.006
Week 1				
Mean change from baseline				
Least squares mean	0.11	-0.32	-0.30	-0.91
95% CI vs. placebo	NA	(-0.79, -0.07)	(-0.77, -0.04)	(-1.38, -0.66)
p-value [a] vs. placebo	NA	0.019	0.031	<0.001

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; MMRM =mixed model for repeated measures; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo.
a p-values from MMRM models (not presented).
Source: JAHL CSR Table 35, Table 36.

2.7.6.3.4.7　その他の評価項目

上記に加えて、多重性は調整しなかったものの、プラセボ群と比較して、以下の評価項目で改善が認められた（unadjusted p-value < 0.05）。

		プラセボ群と比較した改善 認められた（Yes，unadjusted p-value < 0.05） 認められなかった（No）			参照先 （第 5.3.5.1.2 項）
		バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	
16 週時の ADSS Item 1 スコアの平均変化量		No	**Yes**	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.11
16 週時の BSA に占める AD 病変の割合の平均変化量		**Yes**	No	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.12
16 週時の POEM スコアの平均変化量		**Yes**	**Yes**	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.14
16 週時の PGI-S-AD スコアの平均変化量		No	No	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.15
16 週時の HADS 不安スコア	平均変化量	No	**Yes**	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.16
	8 ポイント未満の被験者の割合	No	No	**Yes**	
16 週時の HADS 抑うつスコア	平均変化量	No	**Yes**	**Yes**	
	8 ポイント未満の被験者の割合	No	No	**Yes**	
16 週時の DLQI スコア	平均変化量	**Yes**	**Yes**	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.17
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	**Yes**	**Yes**	**Yes**	
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	No	**Yes**	**Yes**	
16 週時の WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	No	**Yes**	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.18
	労働生産性の低下	No	No	**Yes**	
	活動障害	**Yes**	No	**Yes**	
16 週時の EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	No	No	**Yes**	JAHL 試験 CSR Section 5.1.19
	健康状態の Index Score（US アルゴリズム）	No	No	**Yes**	

	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	**Yes**	No	**Yes**	

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、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、UK = 英国、US = 米国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment–Atopic Dermatitis.

2.7.6.3.5 薬物動態

375 例の被験者から得られた血漿中バリシチニブ濃度データ 1956 点を母集団薬物動態解析に用いた。本試験の母集団薬物動態の最終モデルは、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F が eGFR に依存する見かけの腎クリアランス（apparent renal clearance : 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 に分割できると仮定した 2-コンパートメントモデルとした。CL_r/F は modification of diet in renal disease（MDRD）式で算出した eGFR に関連し、主に腎臓での濾過及び分泌を反映している。

本モデルにより推定された血漿中バリシチニブ濃度は実測値とおおむね一致しており、バリシチニブの薬物動態は本モデルで適切に表された。以下は、本モデルにより推定された、本試験の被験者の事後的に推定した個別薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）である。

- CL/F：10.6 L/h（40%）
- V/F：123 L（17%）
- 消失半減期：12.2 h（29%）

本解析の結果、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）に対して統計学的に有意な共変量であった。

事後的個別薬物動態パラメータから推定した定常状態での C_{max} 及び AUC の幾何平均値（%CV）を表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-10 定常状態でのバリシチニブの薬物動態パラメータ［幾何平均値（%CV）］（JAHL 試験）

Dose (mg)	Number of patients	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
1	127	11.3 (21)	95.4 (36)
2	123	21.9 (20)	175 (35)
4	125	46.3 (20)	401 (46)

Abbreviations: $AUC_{tau, ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma drug concentration at steady state.
Source: JAHL CSR Table 82.

2.7.6.3.6 安全性

2.7.6.3.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況は、バリシチニブ群間で同様であった。プラセボ群と各バリシチニブ群の無作為割付比が 2:1:1:1 であることから、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 2.7.6.3-11　治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAHL 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=249)	BARI 1-mg (N=127)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=125)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=23)	BARI 2-mg (N=21)	BARI 4-mg (N=22)
Mean days of exposure (SD)	105.1 (25.70)	106.7 (24.46)	107.5 (21.61)	110.8 (16.62)	104.5 (27.07)	110.3 (14.09)	105.8 (24.17)	112.5 (1.54)
Total patient-years	71.68	37.11	36.21	37.92	12.88	6.95	6.08	6.78

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; SD = standard deviation.
Source: JAHL CSR Table 95; [redacted]

2.7.6.3.6.2　有害事象

有害事象の要約

全体の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に、プラセボ群と各バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差はなかった。有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、各バリシチニブ群で数値的に高かった。しかし、重篤な有害事象は各バリシチニブ群よりもプラセボ群で多く発現した（表 2.7.6.3-12）。

有害事象により治験薬の投与を中断した被験者の割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。しかし、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と各バリシチニブ群間で同程度であった（表 2.7.6.3-12）。

試験期間中に死亡は報告されなかった（表 2.7.6.3-12）。

有害事象の分析

有害事象の発現割合は、プラセボ群 54.2%（135/249）、バリシチニブ 1 mg 群 54.3%（69/127）、2 mg 群 57.7%（71/123）、4 mg 群 58.4%（73/125）であり、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。軽度の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、各バリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.3-12）。以下は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.3-16、表 2.7.6.3-18）。

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
上咽頭炎	10.4%	17.3%	9.8%	9.6%
頭痛	6.4%	5.5%	11.4%	8.0%
下痢	2.8%	7.1%	0%	3.2%
上気道感染	2.4%	0.8%	2.4%	3.2%
単純ヘルペス	0.8%	2.4%	0.8%	3.2%
ざ瘡	1.2%	2.4%	2.4%	1.6%
尿路感染	1.6%	0.8%	1.6%	3.2%
インフルエンザ	1.6%	0.8%	3.3%	1.6%
口腔ヘルペス	0.0%	2.4%	1.6%	1.6%
上腹部痛	0.4%	0.8%	1.6%	2.4%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.8%	0.8%	0.8%	3.2%
咽頭炎	0.4%	0%	3.3%	0.8%
腹痛	0.4%	1.6%	2.4%	0%

疲労	0.4%	0.8%	0.8%	2.4%
発熱	0%	0.8%	2.4%	0.8%
外耳炎	0.4%	2.4%	0.8%	0.8%
胃腸炎	0.4%	0.8%	0%	2.4%
カポジ水痘様発疹	0%	0%	0.8%	2.4%
鼻炎	0.8%	0.8%	0%	2.4%
咳嗽	0.8%	0%	0%	3.2%
アトピー性皮膚炎	0.8%	2.4%	0.8%	0%
関節腫脹	0%	2.4%	0%	0%
接触皮膚炎	0.4%	2.4%	0%	0%
腟感染 [a]	0%	0%	2.4%	0%
月経困難症 [a]	1.0%	0%	2.4%	0%
不正子宮出血 [a]	0%	0%	0%	2.4%

a Denominator adjusted because this is a gender-specific event for females.

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.4%（6/249）、バリシチニブ 1 mg 群 0.8%（1/127）、2 mg 群 0%（0/123）、4 mg 群 1.6%（2/125）であり、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に低かった（表 2.7.6.3-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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のみであった（表 2.7.6.3-13、表 2.7.6.3-20）。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述を JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives に示す。

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発現割合は、プラセボ群 1.6%（4/249）、バリシチニブ 1 mg 群 1.6%（2/127）、2 mg 群 0.8%（1/123）、4 mg 群 0.8%（1/125）であった（表 2.7.6.3-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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なかった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 177］。

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発現割合は、プラセボ群 1.2%（3/249）、バリシチニブ 1 mg 群 2.4%（3/127）、2 mg 群 3.3%（4/123）、4 mg 群 6.4%（8/125）であり、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.3-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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なかった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Table 97］。

2.7.6.3.6.3　事前に規定した注目すべき有害事象

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

以下の有害事象では、プラセボ群と各バリシチニブ群の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.6.3-14）。

- 感染症
- 帯状疱疹
- 治験薬の投与中止に至った感染症

試験期間中に、以下の有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.3-14）。

- 重篤な感染症
- 日和見感染
- 結核

重症度、重篤度、転帰などを検討した結果、プラセボ群と各バリシチニブ群の単純ヘルペスへの感染の発現割合に、臨床的に意味のある差が認められた［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.2.1.6.1.1］。

その他の注目すべき有害事象

感染症以外で報告された注目すべき有害事象は、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍のみであり、プラセボ群の 2 例（0.8%）に報告された。静脈血栓塞栓関連事象及び消化管穿孔は報告されなかった（表 2.7.6.3-14）。

表 2.7.6.3-12　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHL 試験）

	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 (%)
Patients with at least 1 TEAE	135 (54.2)	69 (54.3)	71 (57.7)	73 (58.4)	22 (48.9)	8 (34.8)	14 (66.7)	12 (54.5)
TEAEs by severity								
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)
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)
Severe	7 (2.8)	5 (3.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	6 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	0	0
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
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

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.
Source: JAHL CSR Table 97, Table 169; [redacted]

表 2.7.6.3-13　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAHL 試験）

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Patients with at least 1 SAE		6 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	2 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Papillary thyroid cancer	乳頭様甲状腺癌	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Suicide attempt	自殺企図	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
MedDRA Version 21.1.
Source: JAHL CSR Table 175; [redacted]

表 2.7.6.3-14　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHL 試験）

	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 (%)
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)
Serious infections	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.8)	0
Opportunistic infections[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	0	0	1 (4.8)	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.8)	0
Positively adjudicated deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thrombotic events[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	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 the specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo ;TE = treatment-emergent.
a Internally adjudicated using a list of potential opportunistic infections.
b Internally adjudicated event.
Source: JAHL CSR Table 71, Table 75, Table 185; [redacted]

2.7.6.3.6.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

各バリシチニブ群で認められた CPK 増加の大部分は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）でグレード 1 又は 2 と判断され、グレード 3 及び 4 の CPK 増加を示した被験者は少数であった。また、これらの CPK 増加と筋損傷を示唆する有害事象との関連性は認められなかった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.2.2.1］。

報告されたその他の臨床検査値異常に、投与群間で臨床的に問題となる不均衡は認められなかった。バリシチニブの作用機序から、臨床的に関連があると考えられる臨床検査項目の結果を JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.2.2.2 に示す。

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。評価結果及び測定値は、各投与群で同様であった［JAHL 試験 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Section 5.2.3］。

2.7.6.3.7 結論

本試験の結果から、バリシチニブは中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

2.7.6.4　I4V-MC-JAHM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

2.7.6.4.1　試験方法

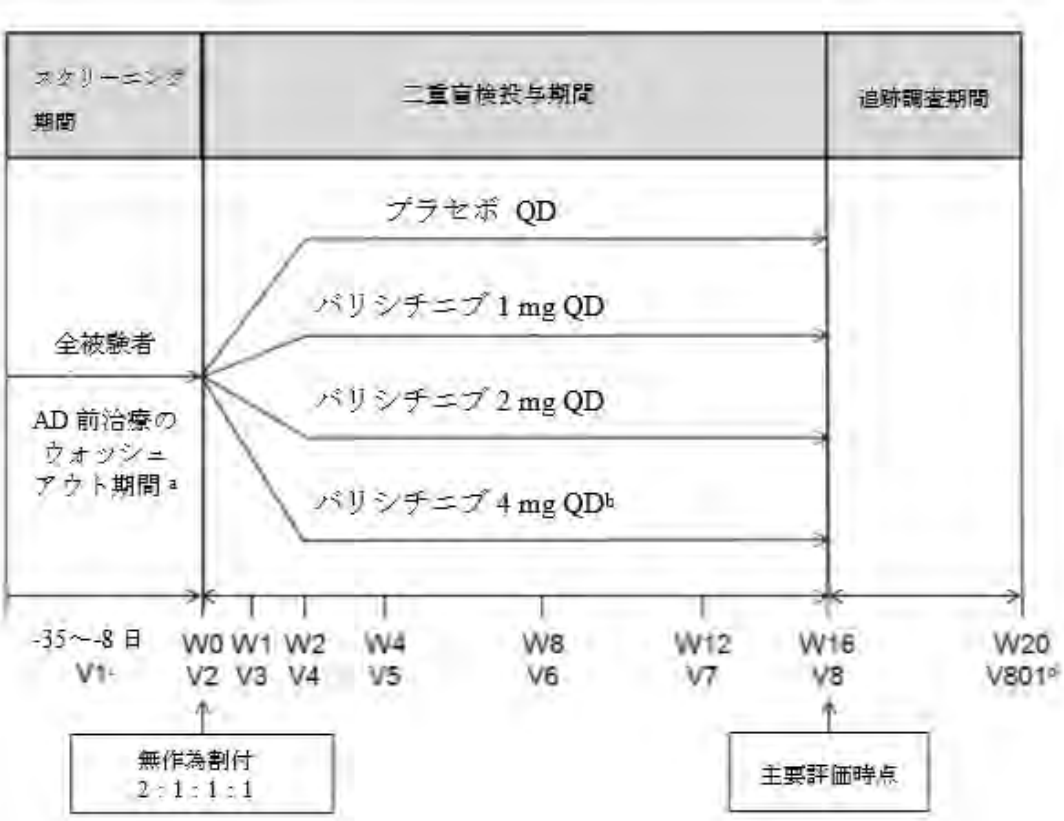
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis</td></tr>
<tr><td>実施医療機関数及び実施国</td><td>80 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ハンガリー、イスラエル、日本、韓国、ポーランド、スペイン、スイス）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2017 年 11 月 27 日～2018 年 12 月 12 日</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 III 相</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、中等症から重症の AD を有する外来患者を対象にバリシチニブ 1、2 及び 4 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較する、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間第 III 相試験であった。本試験は、以下の 3 期から構成された（図 2.7.6.4-1）。
スクリーニング期間（8～35 日間）
• 以下の期間、AD 治療薬をウォッシュアウトした。
- 全身性治療薬は 4 週間
- 外用治療薬は 2 週間（保湿剤を含まない）
• ベースラインの PRO 及びその他の評価項目に関するデータを収集した。
二重盲検プラセボ対照投与期間（16 週間）
• 被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 2:1:1:1 の比で無作為に割付け、治験薬を連日投与した。
• 治験薬投与期間中は時期を問わずレスキュー治療の実施を許容し、一次レスキュー治療薬を TCS（トリアムシノロン 0.1%クリーム、ヒドロコルチゾン 2.5%軟膏、又は同程度の効力のもの）とした。
• 投与期間中の主要有効性評価時点を投与 16 週時とした。16 週間の投与期間を完了した被験者は、長期継続投与試験（JAHN 試験）（第 2.7.6.6 項）への移行を可能とした。
追跡調査期間（4 週間）
• 以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院した。
- 16 週間の投与期間を完了し JAHN 試験への移行を希望しない被験者
- 試験を早期に中止した被験者</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td rowspan="2">中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 4 又は 2 mg QD がプラセボよりも優れているという仮説を検証する。</td><td>16 週時に IGA [a] (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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合 [b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な副次目的</td></tr>
<tr><td rowspan="2">中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 1 mg QD がプラセボよりも優れているという仮説を検証する。</td><td>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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AD の徴候及び症状の改善を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中のバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD の有効性をプラセボと比較する。</td><td>16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PRO を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中の AD に対するバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD の有効性をプラセボと比較する。</td><td>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</td></tr>
<tr><td>1、16 週時の ADSS Item 2 のスコアのベースラインからの平均変化量</td></tr>
<tr><td>16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量</td></tr>
</table>
a: 0［消失（clear skin）］から 4［重症（severe disease）］までの 5 ポイントから成る静的な数値スケールに基づいて治験担当医師が被験者の AD の全般的重症度についての総合評価を行う。紅斑、丘疹／硬結、出血／痂皮、苔癬化の程度の全般的評価に基づいてスコアを採点する。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>b: 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。

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 2 に示す。</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 1 mg 群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>240</td><td>120</td><td>120</td><td>120</td><td>600</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>244</td><td>125</td><td>123</td><td>123</td><td>615</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>244</td><td>124</td><td>123</td><td>123</td><td>614</td></tr>
<tr><td>完了</td><td>225</td><td>115</td><td>113</td><td>117</td><td>570</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>本試験では、18 歳以上の被験者約 600 例を組み入れる計画とした。
これは、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する被験者の割合をプラセボ群で 10%、バリシチニブ 2 mg 群で 25%、バリシチニブ 4 mg 群で 30%と想定し、両側有意水準 5%として検定を行った場合、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群間、及びバリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群間に 90%超の検出力で統計学的に有意な差が認められる被験者数であった。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する被験者の割合は、第 II 相試験（JAHG 試験）（第 2.7.6.2 項）の結果に基づき仮定した。
IGA (0,1)は、被験者の AD がベースラインの中等度（moderate）又は重度（severe）から、消失（clear）又はほとんど消失（almost clear）となったことを示す。効果の大きさとして、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被験者の割合は、プラセボ群の 3 倍以上となることが予測され、専門家との協議で臨床的に意義のある効果量であると考えられた。
症例数と検出力の推定値は nQuery® Advisor 7.0 により算出した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>• 同意取得時に 18 歳以上の患者
• スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づき AD と診断されている患者
• スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症の AD 患者
- EASI スコアが 16 以上
- IGA スコアが 3 以上
- 皮膚病変の割合が BSA の 10%以上
• 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の記録がある患者
- 効力が中等度以上の TCS を少なくとも 4 週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に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 ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン及びミコフェノール酸モフェチルなどの AD に対する全身治療で効果が得られなかった
- 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。

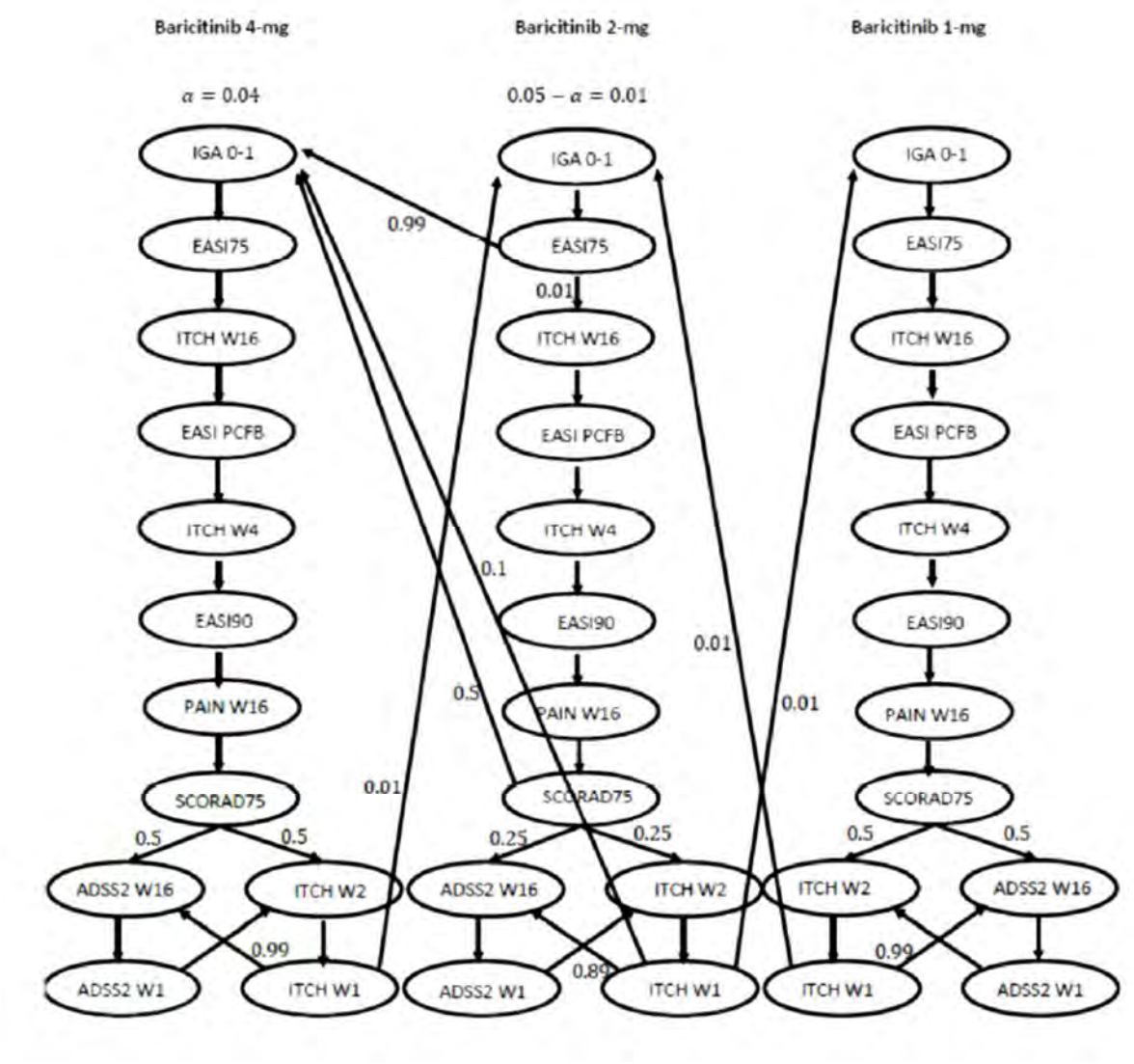
これらを含むすべての選択除外基準を JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Protocol (b)に示す。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間</td><td>バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、16 週間経口投与した。
バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 40～<60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主な解析方法
治療効果に関する検定は、特段の記載（例えば、グラフィカルアプローチなど）がない限り、いずれも両側有意水準を 5%として実施した。地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差、及び割合差の 95%CI を示した。
経時的な連続変数の評価では、MMRM を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、来院、投与群－来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインの</td></tr>
</table>

項目	内容
	スコア、ベースラインのスコアー来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。 有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の治療比較では、地域、疾患重症度、投与群、ベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。投与群間の統計学的比較には、LS-Mean の Type III 検定を用い、LS-Mean の差、標準誤差、p 値及び 95%CI を示した。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • NRI：離散変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を、中止以降、無効例と定義した。レスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療以降、無効例として解析した。 • MMRM：連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなして MMRM 解析を行った。 • LOCF：中止時、レスキュー治療時又は直前に観測した数値を使用した追加解析を行った。離散変数ではロジスティックモデル、連続変数は ANCOVA を用いた。 **多重性の調整** 両側有意水準 5%で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次的評価項目について、Bretz らが報告したグラフによる多重検定法（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（図 2.7.6.4-2）。



略号：AD＝アトピー性皮膚炎、eGFR＝推算糸球体濾過量、PPD＝精製ツベルクリン、QD＝1 日 1 回投与、V＝Visit、W＝Week
a スクリーニング時に外用（保湿剤は除く）又は全身性の AD 治療を受けている患者に適用した。
b 4 mg QD 群に無作為割付された被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）を有する被験者では、バリシチニブの投与量を 2 mg QD とすることとした。
c V1 に結核感染の評価のために PPD 検査を実施した被験者を、V1（PPD 接種）後 48～72 時間に再来院させ、PPD 検査結果を判読した。
d 治験薬最終投与から約 28 日後に実施した。JAHN 試験に移行した被験者では不要とした。
（JAHM Protocol Figure JAHM.1）

図 2.7.6.4-1　試験デザイン（JAHM 試験）



（JAHM SAP Figure JAHM.6.1）

図 2.7.6.4-2　グラフィカルアプローチを用いた多重検定（JAHM 試験）

2.7.6.4.2　被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

728 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 615 例が無作為に割付けられた（プラセボ群 244 例、バリシチニブ 1 mg 群 125 例、バリシチニブ 2 mg 群 123 例、バリシチニブ 4 mg 群 123 例）。614 例が治験薬の投与を受け、試験を中止した被験者の割合は 4.9%（バリシチニブ 4 mg 群）～8.1%（バリシチニブ 2 mg 群）の範囲であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（図 2.7.6.4-3）。

無作為割付された 615 例を ITT population とした。ITT population のうち、603 例を Per protocol set、614 例を Safety population とした。各解析対象集団の定義を JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 4.3 に示す。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者はいずれの群でも多かった。レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはプラセボ群であり、最も低かったのはバリシチニブ

4 mg 群であった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 13］。以下は、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。

- プラセボ群 76.6%（187/244）
- バリシチニブ 1 mg 群 68.0%（85/125）
- バリシチニブ 2 mg 群 65.9%（81/123）
- バリシチニブ 4 mg 群 58.5%（72/123）

日本人集団

適格性が確認された 112 例が無作為に割付けられた（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）。全例が治験薬の投与を受け、試験を中止した被験者の割合は 4.3%（バリシチニブ 4 mg 群）～9.1%（バリシチニブ 1 mg 群）の範囲であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（表 2.7.6.4-15）。

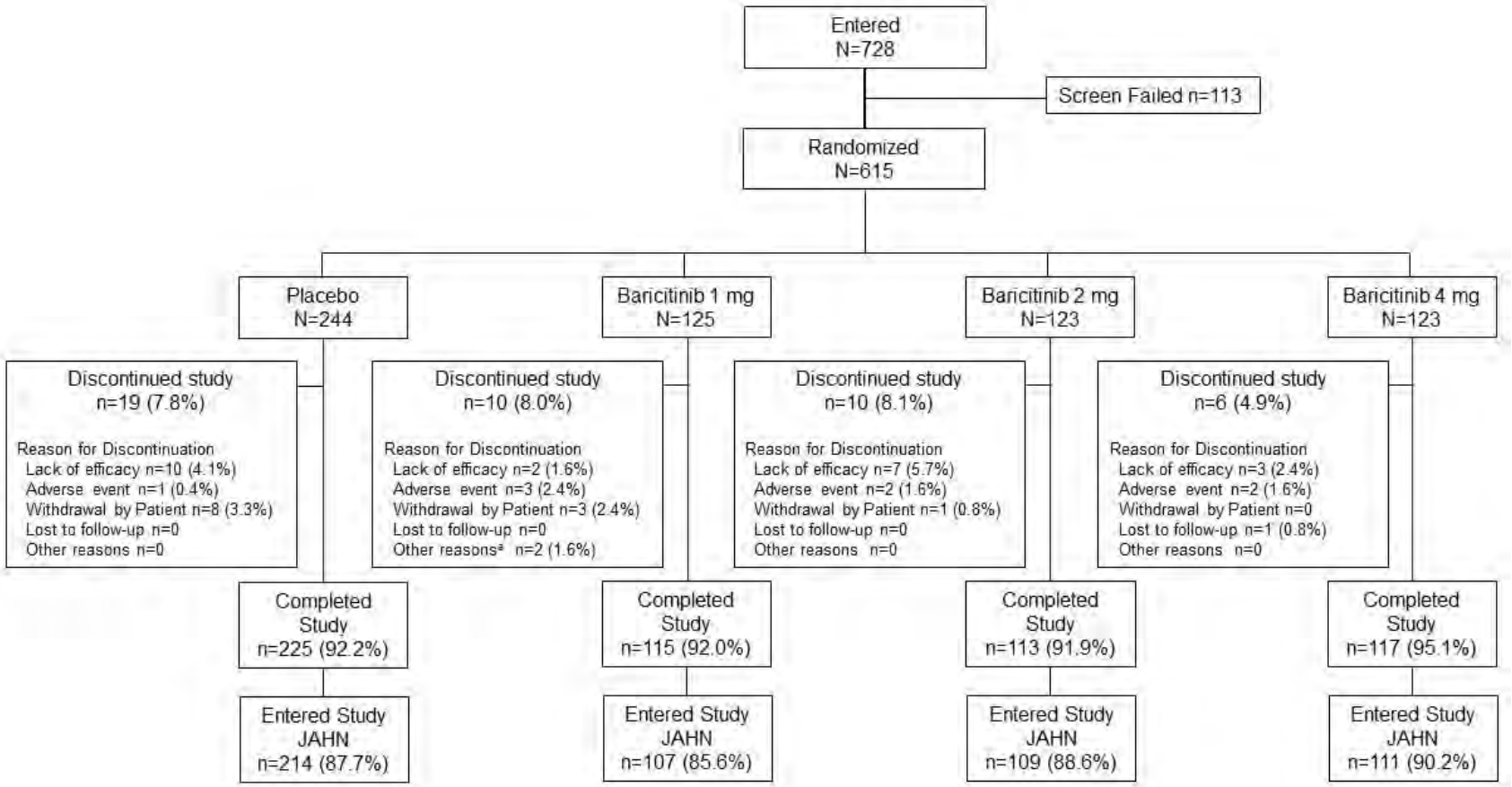
無作為割付された 112 例を ITT population とした。ITT population のうち、111 例を Per protocol set、全例を Safety population とした。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者はいずれの群でも多かった。レスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはバリシチニブ 1 及び 2 mg 群であり、最も低かったのはバリシチニブ 4 mg 群であった。以下は、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。

- プラセボ群 84.4%（38/45）
- バリシチニブ 1 mg 群 86.4%（19/22）
- バリシチニブ 2 mg 群 86.4%（19/22）
- バリシチニブ 4 mg 群 60.9%（14/23）

2.7.6.4.3 被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、女性の割合がバリシチニブ 2 mg 群でやや高かったものの、投与群間で均衡していた（表 2.7.6.4-1）。また、本試験では、既存の外用治療に対して効果不十分又は不耐の AD 患者を対象としており、前治療薬の使用状況も、これを反映したものであった（表 2.7.6.4-2）。



Abbreviations: N= number of patients in group; n= number of events or patients in indicated category or group.
a For baricitinib 1-mg, the other reasons included inability to obtain laboratory samples, n=1. pregnancy, n=1.

（JAHM CSR Figure 2）

図 2.7.6.4-3　被験者の内訳（全体）（JAHM 試験）

表 2.7.6.4-1　主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT、全体・日本）（JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
Attribute	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=22)	BARI 2-mg (N=22)	BARI 4-mg (N=23)
Age (years), mean (SD)	35 (13.0)	33 (10.0)	36 (13.2)	34 (14.1)	38 (11.5)	37 (10.4)	39 (11.7)	31 (10.1)
Female, %	37	36	47	33	38	27	23	30
Race								
Caucasian, %	69	68	69	67	0	0	0	0
Asian, %	30	29	30	31	100	100	100	100
Other, %	1	3	1	2	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	25 (13.9)	24 (12.7)	24 (13.8)	23 (14.8)	29 (13.0)	25 (13.1)	27 (12.7)	23 (11.5)
Weight (kg), mean (SD)	72 (15.5)	75 (16.6)	72 (14.7)	73 (14.9)	65 (12.5)	71 (10.6)	67 (12.1)	65 (12.0)
Body mass index (kg/m^2), mean (SD)	25 (4.3)	26 (5.2)	25 (5.0)	25 (4.2)	23 (3.8)	26 (4.9)	24 (3.7)	24 (3.8)
Geographic region								
Europe, %	46	46	46	46	0	0	0	0
Japan, %	18	18	18	19	100	100	100	100
Rest of world, %	36	37	37	36	0	0	0	0
IGA of 4, %	50	51	50	51	44	46	46	44
EASI, mean (SD)	33 (12.8)	33 (12.7)	35 (16.0)	33 (12.7)	33 (12.6)	31 (13.3)	38 (17.6)	32 (11.8)
SCORAD, mean (SD)	68 (12.7)	67 (12.9)	69 (13.3)	68 (13.6)	68 (11.4)	65 (13.6)	69 (16.1)	69 (13.2)
BSA affected, mean (SD)	52 (21.7)	55 (21.9)	55 (26.1)	54 (21.5)	57 (22.5)	59 (20.0)	68 (21.3)	58 (23.0)
POEM, mean (SD)	21 (6.3)	20 (6.5)	21 (6.0)	20 (6.3)	20 (6.1)	18 (6.3)	21 (5.3)	21 (7.0)
ADSS item 2, mean (SD)	1.8 (2.1)	1.6 (1.8)	2.1 (2.9)	1.9 (2.5)	1.1 (1.7)	1.0 (1.2)	1.4 (1.5)	1.1 (1.2)
DLQI, mean (SD)	15 (8.1)	15 (8.1)	14 (7.7)	14 (8.4)	10 (6.7)	12 (8.2)	13 (7.2)	10 (5.9)
Itch NRS, mean (SD)	6.8 (2.2)	6.4 (2.2)	6.6 (2.2)	6.6 (2.2)	6.5 (2.1)	6.1 (2.4)	7.1 (1.7)	6.4 (2.4)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6.2 (2.5)	5.7 (2.7)	6.2 (2.5)	6.0 (2.6)	5.6 (2.5)	5.2 (3.2)	6.4 (2.7)	5.6 (2.8)
PGI-S-AD, mean (SD)	3.9 (0.9)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.8)	3.6 (0.9)	3.6 (1.0)	3.9 (0.7)	3.6 (0.9)
HADS anxiety, mean (SD)	6.1 (4.2)	6.6 (4.2)	6.1 (4.3)	6.1 (4.6)	3.4 (2.7)	6.8 (5.6)	3.4 (2.9)	4.2 (3.0)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=22)	BARI 2-mg (N=22)	BARI 4-mg (N=23)
HADS depression, mean (SD)	5.2 (4.2)	5.4 (4.4)	5.1 (4.6)	4.8 (4.2)	3.0 (2.8)	4.6 (3.6)	3.6 (4.7)	3.8 (3.5)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in group; 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.
Source: JAHM CSR Table 90, Table 91; [redacted]

表 2.7.6.4-2　前治療薬（ITT、全体・日本）（JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
Prior therapy, n (%)	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=22)	BARI 2-mg (N=22)	BARI 4-mg (N=23)
Prior topical corticosteroid therapy [a, b]	221 (91)	111 (89)	111 (90)	114 (93)	45 (100)	22 (100)	22 (100)	23 (100)
Prior topical calcineurin inhibitor use	141 (58)	73 (58)	61 (50)	77 (63)	28 (62)	17 (77)	14 (64)	19 (83)
Prior systemic therapy	168 (69)	77 (62)	87 (71)	73 (59)	18 (40)	11 (50)	11 (50)	7 (30)
Systemic corticosteroid use	122 (50)	47 (38)	60 (49)	49 (40)	13 (29)	8 (36)	5 (23)	3 (13)
Systemic immunosuppressant use	112 (46)	49 (39)	64 (52)	50 (41)	7 (16)	4 (18)	6 (27)	4 (17)
Cyclosporine use	99 (41)	40 (32)	59 (48)	46 (37)	7 (16)	4 (18)	6 (27)	4 (17)
Biologic use [c]	8 (3)	5 (4)	6 (5)	5 (4)	2 (4)	2 (9)	3 (14)	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of events or patients in indicated category or group; PBO = placebo.
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 enroll.
b Only topical corticosteroid use in the 12 months preceding screening was recorded.
c Biologics use included 12 patients on dupilumab, 1 patient on lebrikizumab, 1 patient on nemolizumab, 7 patients on omalizumab, 1 patient on tralokinumab, and 2 patients on ustekinumab.
Source: JAHM CSR Table 92; [redacted]

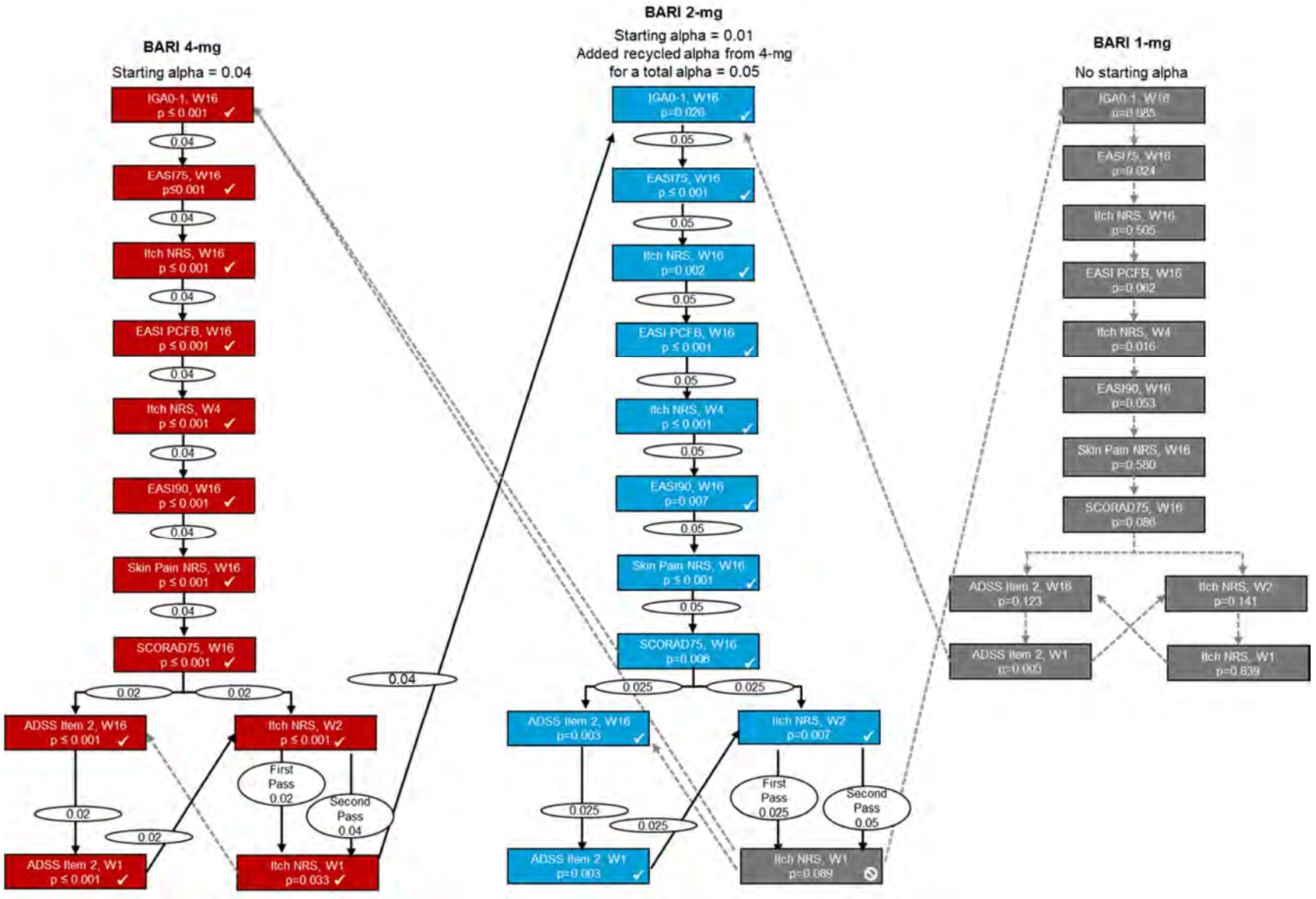
2.7.6.4.4 有効性

本試験の日本での有効性の評価では、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を主要評価項目（co-primary endpoint）とした。本項では、日本でのこの設定に従い、有効性の結果を提示する。

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、表 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-4）。

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。

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。しかし、グラフィカルアプローチの結果、1 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 1 mg 群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 2.7.6.4-4）。


BARI 4-mg
Starting alpha = 0.04
IGA0-1, W16
p ≤ 0.001
0.04
EASI75, W16
p≤0.001
0.04
Itch NRS, W16
p ≤ 0.001
0.04
EASI PCFB, W16
p ≤ 0.001
0.04
Itch NRS, W4
p ≤ 0.001
0.04
EASI90, W16
p ≤ 0.001
0.04
Skin Pain NRS, W16
p ≤ 0.001
0.04
SCORAD75, W16
p ≤ 0.001
0.02
0.02
ADSS Item 2, W16
p ≤ 0.001
Itch NRS, W2
p ≤ 0.001
First Pass 0.02
Second Pass 0.04
0.02
0.02
ADSS Item 2, W1
p ≤ 0.001
Itch NRS, W1
p=0.033
0.04
BARI 2-mg
Starting alpha = 0.01
Added recycled alpha from 4-mg
for a total alpha = 0.05
IGA0-1, W16
p=0.026
0.05
EASI75, W16
p ≤ 0.001
0.05
Itch NRS, W16
p=0.002
0.05
EASI PCFB, W16
p ≤ 0.001
0.05
Itch NRS, W4
p ≤ 0.001
0.05
EASI90, W16
p=0.007
0.05
Skin Pain NRS, W16
p ≤ 0.001
0.05
SCORAD75, W16
p=0.008
0.025
0.025
ADSS Item 2, W16
p=0.003
Itch NRS, W2
p=0.007
First Pass 0.025
Second Pass 0.05
0.025
0.025
ADSS Item 2, W1
p=0.003
Itch NRS, W1
p=0.089
BARI 1-mg
No starting alpha
IGA0-1, W16
p=0.085
EASI75, W16
p=0.024
Itch NRS, W16
p=0.505
EASI PCFB, W16
p=0.062
Itch NRS, W4
p=0.016
EASI90, W16
p=0.053
Skin Pain NRS, W16
p=0.580
SCORAD75, W16
p=0.086
ADSS Item 2, W16
p=0.123
Itch NRS, W2
p=0.141
ADSS Item 2, W1
p=0.003
Itch NRS, W1
p=0.839

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; W = week.
Black arrows indicate recycled alpha. Numbers in ovals indicate testing alpha for the endpoint indicated by the accompanying arrow. Checkmarks indicate the endpoint achieved significance and the box subsequently displayed in red or blue. Stop symbol indicates the endpoint did not achieve significance and further testing within that dose group was terminated.
Grey dashed arrows indicate alpha would have been passed along that route and one of the tests in that route had failed. Since ADSS Item 2 for Week 16 and Week 1 were significant after initial tests, the alpha from Itch NRS Week 1 was not passed through that testing route.
* Itch NRS Week 1 was significant on the second test after the alphas from ADSS Item 2 Week 1 (0.02) and Itch NRS Week 2 (0.02) were combined and passed to it for a total testing alpha of 0.04. Subsequently this alpha (0.04) was passed to the 2-mg dose resulting in an initial alpha of 0.05.
（JAHM CSR Figure 3）

図 2.7.6.4-4　グラフィカルアプローチによる有効性評価項目の検定結果（全体）（JAHM 試験）

2.7.6.4.4.1 IGA

本項で示す 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、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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

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、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に高かった（表 2.7.6.4-3）。

プラセボ群と比較してバリシチニブ 1 mg 群では有意な改善が認められなかった（表 2.7.6.4-3）。

表 2.7.6.4-3 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、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)
Response, n (%)	11 (4.5)	11 (8.8)	13 (10.6)	17 (13.8)
(95% CI)	(2.5, 7.9)	(5.0, 15.1)	(6.3, 17.2)	(8.8, 21.0)
Difference vs. PBO	NA	4.3	6.1	9.3
(95% CI)		(-0.8, 10.9)	(0.6, 13.0)	(3.3, 16.8)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.13	2.58	3.64
(95% CI)		(0.90, 5.02)	(1.12, 5.92)	(1.64, 8.05)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.085	0.026	0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of events or patients in indicated category or group; NA = not applicable; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHM CSR Table 15.

2.7.6.4.4.2 EASI

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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

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に高かった（表 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（表 2.7.6.4-4）。

16 週時に EASI-90 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に高かった（表 2.7.6.4-4）。

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（表 2.7.6.4-4）。

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に大きかった（表 2.7.6.4-4）。

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（表 2.7.6.4-4）。

表 2.7.6.4-4 16 週時の EASI（ITT、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N1=244)	BARI 1-mg (N1=125)	BARI 2-mg (N1=123)	BARI 4-mg (N1=123)
EASI-75				
Response, n (%)	15 (6.1)	16 (12.8)	22 (17.9)	26 (21.1)
(95% CI)	(3.8, 9.9)	(8.0, 19.8)	(12.1, 25.6)	(14.9, 29.2)
Difference vs. PBO, %	NA	6.7	11.7	15.0
(95% CI)		(0.6, 14.0)	(4.9, 19.8)	(7.7, 23.4)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.35	3.49	4.41
(95% CI)		(1.12, 4.93)	(1.73, 7.04)	(2.22, 8.76)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.024	<0.001	<0.001
EASI-90				
Response, n (%)	6 (2.5)	8 (6.4)	11 (8.9)	16 (13.0)
(95% CI)	(1.1, 5.3)	(3.3, 12.1)	(5.1, 15.3)	(8.2, 20.1)
Difference vs. PBO, %	NA	3.9	6.5	10.5
(95% CI)		(-0.3, 9.8)	(1.7, 13.0)	(5.0, 17.8)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.80	3.87	6.20
(95% CI)		(0.99, 7.97)	(1.44, 10.41)	(2.42, 15.91)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.053	0.007	<0.001
EASI PCFB				
N2	244	124	123	123
Baseline mean	33.09	33.05	34.68	33.39
Change, LSM	-28.91	-41.68	-54.80	-54.88
(95% CI vs. PBO)	NA	(-26.19, 0.66)	(-38.78, -12.99)	(-38.29, 13.65)
p-value [b] vs. PBO	NA	0.062	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline in EASI; EASI90 = improvement of at least 90% from baseline in EASI; LSM = least square mean; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with a baseline measure; n = number of events or patients in indicated category or group; NA = not applicable; PBO = placebo; PCFB = percent change from baseline.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
b p-values from MMRM analysis methods.
Source: JAHM CSR Table 19, Table 20, Table 22.

2.7.6.4.4.3 Itch NRS

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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
- 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 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

2.7.6.4.4.3.1　ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合

本評価項目の解析では、ITT population のうち、ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

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 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、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に高かった（表 2.7.6.4-5）。

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（表 2.7.6.4-5）。

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

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に高かった（表 2.7.6.4-5）。

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（表 2.7.6.4-5）。

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

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に高かった（表 2.7.6.4-5）。

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（表 2.7.6.4-5）。

1 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 群で有意に高かった（表 2.7.6.4-5）。

バリシチニブ 2 及び 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（表 2.7.6.4-5）。

表 2.7.6.4-5 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、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N1=244)	BARI 1-mg (N1=125)	BARI 2-mg (N1=123)	BARI 4-mg (N1=123)
N2	213	100	106	107
Week 16				
Response, n (%)	10 (4.7)	6 (6.0)	16 (15.1)	20 (18.7)
(95% CI)	(2.6, 8.4)	(2.8, 12.5)	(9.5, 23.1)	(12.4, 27.1)
Difference vs. PBO, %	NA	1.3	10.4	14.0
(95% CI)		(-3.6, 8.1)	(3.7, 18.7)	(6.7, 22.7)
Odds ratio vs. PBO	NA	1.41	3.64	4.91
(95% CI)		(0.51, 3.87)	(1.60, 8.27)	(2.22, 10.86)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.505	0.002	<0.001
Week 4				
Response, n (%)	5 (2.3)	8 (8.0)	12 (11.3)	20 (18.7)
(95% CI)	(1.0, 5.4)	(4.1, 15.0)	(6.6, 18.8)	(12.4, 27.1)
Difference vs. PBO, %	NA	5.7	9.0	16.3
(95% CI)		(0.7, 12.8)	(3.4, 16.5)	(9.4, 24.9)
Odds ratio vs. PBO	NA	3.85	5.51	9.93
(95% CI)		(1.28, 11.55)	(1.96, 15.48)	(3.74, 26.37)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.016	0.001	<0.001
Week 2				
Response, n (%)	2 (0.9)	3 (3.0)	7 (6.6)	11 (10.3)
(95% CI)	(0.3, 3.4)	(1.0, 8.5)	(3.2, 13.0)	(5.8, 17.5)
Difference vs. PBO, %	NA	2.1	5.7	9.3
(95% CI)		(-1.1, 7.6)	(1.5, 12.1)	(4.3, 16.6)
Odds ratio vs. PBO	NA	3.32	7.13	11.03
(95% CI)		(0.67, 16.47)	(1.73, 29.45)	(2.83, 42.90)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.141	0.007	<0.001
Week 1				
Response, n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.8)	4 (3.7)
(95% CI)	(0.1, 2.6)	(0.0, 0.0)	(1.0, 8.0)	(1.5, 9.2)
Difference vs. PBO, %	NA	-0.5	2.4	3.3
(95% CI)		(-2.6, 3.3)	(-0.5, 7.5)	(0.1, 8.8)
Odds ratio vs. PBO	NA	0.74	4.77	6.65
(95% CI)		(0.04, 14.31)	(0.79, 28.85)	(1.17, 37.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.839	0.089	0.033

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with an Itch NRS ≥4 points at baseline; n = number of events or patients in indicated category or group; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHM CSR Table 24, Table 25, Table 26, Table 27.

2.7.6.4.4.3.2 Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量

16 週時の Itch NRS の変化率では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、バリシチニブ 1 mg 群では有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.4-6）。また、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 群でプラセボ群に対する有意な改善が認められたが、バリシチニブ 1 mg 群では有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.4-6）。

表 2.7.6.4-6　16 週時の Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量（ITT、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N1=244)	BARI 1-mg (N1=125)	BARI 2-mg (N1=123)	BARI 4-mg (N1=123)
N2	238	120	121	121
Baseline mean	6.80	6.36	6.59	6.62
PCFB				
Change, LSM	-16.58	-31.39	-47.24	-46.87
(95% CI vs. PBO)	NA	(-31.45, 1.85)	(-46.62, -14.70)	(-45.29, -15.27)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.081	<0.001	<0.001
MCFB				
Change, LSM	-1.14	-1.48	-2.65	-2.56
(95% CI vs. PBO)	NA	(-1.13, 0.45)	(-2.27, -0.74)	(-2.15, -0.69)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.395	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with a baseline measure; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = percent change from baseline; PBO = placebo.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAHM CSR Table 24.

2.7.6.4.4.4　SCORAD

本項で示す 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合

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に高かった（表 2.7.6.4-7）。

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（表 2.7.6.4-7）。

表 2.7.6.4-7　16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)
Response, n (%)	4 (1.6)	6 (4.8)	9 (7.3)	14 (11.4)
(95% CI)	(0.6, 4.1)	(2.2, 10.1)	(3.9, 13.3)	(6.9, 18.2)
Difference vs. PBO	NA	3.2	5.7	9.7
(95% CI)		(-0.4, 8.5)	(1.4, 11.8)	(4.6, 16.6)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.90	4.95	7.40
(95% CI)		(0.86, 9.76)	(1.58, 15.49)	(2.51, 21.83)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.086	0.006	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of events or patients in indicated category or group; NA = not applicable; PBO = placebo; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SCORAD75 = improvement of at least 75% from baseline in SCORing Atopic Dermatitis.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHM CSR Table 29.

2.7.6.4.4.5　Skin Pain NRS

本項で示す 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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 Skin Pain NRS 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 群ともにプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.6.4-8）。

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（表 2.7.6.4-8）。

表 2.7.6.4-8 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量（ITT、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)
Baseline mean	6.21	5.69	6.21	5.95
MCFB, LSM	-0.86	-1.09	-2.61	-2.49
(95% CI vs. PBO)	NA	(-1.05, 0.59)	(-2.54, -0.96)	(-2.37, -0.87)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.580	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; N = number of patients in the intent-to-treat population; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAHM CSR Table 33.

2.7.6.4.4.6 ADSS Item 2

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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

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 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 及び 2 mg 群ともにプラセボ群と比較して有意に大きかった（表 2.7.6.4-9）。

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（表 2.7.6.4-9）。

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

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に大きかった（表 2.7.6.4-9）。

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（表 2.7.6.4-9）。

表 2.7.6.4-9　ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量（ITT、全体）（JAHM 試験）

	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=125)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)
Baseline mean	1.83	1.56	2.07	1.91
Week 16				
MCFB				
Change, LSM	-0.50	-0.78	-1.03	-1.13
(95% CI vs. PBO)	NA	(-0.64, 0.08)	(-0.88, -0.18)	(-0.96, -0.29)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.123	0.003	<0.001
Week 1				
MCFB				
Change, LSM	-0.02	-0.37	-0.37	-0.58
(95% CI vs. PBO)	NA	(-0.58, -0.12)	(-0.58, -0.12)	(-0.79, -0.33)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.003	0.003	<0.001

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the intent-to-treat population; NA = not applicable; PBO = placebo.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAHM CSR Table 35, Table 36.

2.7.6.4.4.7　その他の評価項目

上記に加えて、多重性は調整しなかったものの、プラセボ群と比較して、以下の評価項目で改善が認められた（unadjusted p-value < 0.05）。

		プラセボ群と比較した改善 認められた（Yes, Unadjusted p-value < 0.05） 認められなかった（No）			参照先（第 5.3.5.1.3 項）
		バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	
16 週時の ADSS Item 1 スコアの平均変化量		No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.11
16 週時の BSA に占める AD 病変の割合の平均変化量		No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.12
16 週時の POEM スコアの平均変化量		No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.14
16 週時の PGI-S-AD スコアの平均変化量		No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.15
16 週時の HADS-不安スコア	平均変化量	No	No	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.16
	8 ポイント未満の被験者の割合	No	No	**Yes**	
16 週時の HADS-抑うつスコア	平均変化量	No	No	**Yes**	
	8 ポイント未満の被験者の割合	No	**Yes**	No	
16 週時の DLQI スコア	平均変化量	No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.17
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	No	**Yes**	**Yes**	
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	**Yes**	**Yes**	**Yes**	
16 週時の WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.18
	労働生産性の低下	No	No	No	
	活動障害	No	**Yes**	**Yes**	
16 週時の EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	No	**Yes**	**Yes**	JAHM 試験 CSR Section 5.1.19
	健康状態の Index Score（US アルゴリズム）	No	**Yes**	**Yes**	

	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	No	**Yes**	**Yes**	

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、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、UK = 英国、US = 米国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis.

2.7.6.4.5 薬物動態

369 例の被験者から得られた血漿中バリシチニブ濃度データ 1873 点を母集団薬物動態解析に用いた。母集団薬物動態の最終モデルは、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、CL/F を、eGFR に依存する CL_r/F と CL_{nr}/F に semi-mechanistic に分割できると仮定した 2-コンパートメントモデルとした。CL_r/F は MDRD 式で算出した eGFR に関連し、主に腎臓での濾過及び分泌を反映している。

本モデルにより推定された血漿中バリシチニブ濃度は実測値とおおむね一致しており、バリシチニブの薬物動態は本モデルで適切に表された。以下は、本モデルにより推定された、本試験の被験者の事後的に推定した個別薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）である。

- CL/F：10.4 L/h（40%）
- V/F：124 L（15%）
- 消失半減期：12.3 h（28%）

本解析の結果、体重は V_1/F に対して統計学的に有意な共変量であった。

事後的個別薬物動態パラメータから推定した定常状態での C_{max} 及び AUC の幾何平均値（%CV）を表 2.7.6.4-10 に示す。

表 2.7.6.4-10 定常状態でのバリシチニブの薬物動態パラメータ［幾何平均値（%CV）］（JAHM 試験）

Dose (mg)	Number of patients	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
1	124	11.3 (19)	99.1 (40)
2	122	23.3 (19)	197 (43)
4	123	44.6 (18)	364 (37)

Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma drug concentration; %CV = percent coefficient of variation.
Source: JAHM CSR Table 82.

2.7.6.4.6 安全性

2.7.6.4.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況は、バリシチニブ群間で同様であった。プラセボ群と各バリシチニブ群の無作為割付比が 2:1:1:1 であることから、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 2.7.6.4-11）。

表 2.7.6.4-11　治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=244)	BARI 1-mg (N=124)	BARI 2-mg (N=123)	BARI 4-mg (N=123)	PBO (N=45)	BARI 1-mg (N=22)	BARI 2-mg (N=22)	BARI 4-mg (N=23)
Mean days of exposure (SD)	106.6 (22.89)	105.8 (26.02)	106.9 (21.33)	111.6 (12.04)	106.8 (23.39)	101.2 (31.47)	111.3 (11.19)	110.5 (12.17)
Total patient-years	71.20	35.93	35.99	37.59	13.16	6.09	6.70	6.96

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in group; PBO = placebo; SD = standard deviation.
Source: JAHM CSRTable 95; [redacted]

2.7.6.4.6.2　有害事象

有害事象の要約

全体の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に、プラセボ群と各バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボを投与された被験者とバリシチニブを投与された被験者でおおむね同程度であったものの、バリシチニブ 1 mg 群では、プラセボ群と比較して重篤な有害事象の発現割合が数値的に高かった（表 2.7.6.4-12）。

有害事象により治験薬の投与を中断又は中止した被験者の割合は、バリシチニブ 1 mg 群で最も高かった（表 2.7.6.4-12）。

試験期間中に死亡は報告されなかった（表 2.7.6.4-12）。

有害事象の分析

有害事象の発現割合は、プラセボ群 56.1%（137/244）、バリシチニブ 1 mg 群 53.2%（66/124）、2 mg 群 57.7%（71/123）、4 mg 群 53.7%（66/123）であり、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合に、プラセボ群と各バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.4-12）。以下は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.4-16、表 2.7.6.4-18）。

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
上咽頭炎	12.3%	10.5%	13.0%	8.1%
上気道感染	2.0%	4.8%	4.1%	3.3%
単純ヘルペス	0.8%	1.6%	5.7%	2.4%
毛包炎	2.9%	1.6%	1.6%	1.6%
咽頭炎	2.0%	0%	1.6%	1.6%
皮膚感染	0.4%	2.4%	0%	1.6%
口腔ヘルペス	2.5%	0.8%	0%	0.8%
細菌重複感染	0.4%	0%	2.4%	0%
上腹部痛	2.9%	2.4%	3.3%	3.3%
腹痛	1.2%	0%	0.8%	2.4%
下痢	1.6%	1.6%	2.4%	2.4%
悪心	2.0%	0.8%	1.6%	0.8%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.4%	3.2%	0.8%	5.7%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0%	0.8%	0%	2.4%
頭痛	2.0%	4.8%	7.3%	8.9%
浮動性めまい	2.9%	0%	0.8%	0.8%

そう痒症	2.0%	0.8%	0%	0.8%
血管浮腫	0.4%	2.4%	0%	0%
四肢痛	0%	2.4%	0.8%	0%
発熱	3.3%	1.6%	0.8%	0.8%
アレルギー性結膜炎	0.4%	2.4%	0.8%	0%
高血圧	2.5%	0.8%	1.6%	0.8%
月経困難症 [a]	2.2%	2.3%	0%	0%

a Denominator adjusted because gender-specific event for females.

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.7%（9/244）、バリシチニブ 1 mg 群 7.3%（9/124）、2 mg 群 2.4%（3/123）、4 mg 群 0.8%（1/123）であった（表 2.7.6.4-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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及びアトピー性皮膚炎のみであった（表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-20）。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述を JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Patient Narratives に示す。

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発現割合は、プラセボ群 0.8%（2/244）、バリシチニブ 1 mg 群 5.6%（7/124）、2 mg 群 2.4%（3/123）、4 mg 群 1.6%（2/123）であった（表 2.7.6.4-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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なかった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 177］。

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発現割合は、プラセボ群 2.0%（5/244）、バリシチニブ 1 mg 群 4.0%（5/124）、2 mg 群 2.4%（3/123）、4 mg 群 2.4%（3/123）であった（表 2.7.6.4-12）。バリシチニブを投与された被験者で 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、単純ヘルペスのみ（バリシチニブ 2 mg 群 2 例）であった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 97］。

2.7.6.4.6.3 事前に規定した注目すべき有害事象

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

以下の有害事象では、プラセボ群と各バリシチニブ群の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.6.4-14）。

- 感染症
- 重篤な感染症
- 帯状疱疹
- 治験薬の投与中止に至った感染症

試験期間中に、以下の有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.4-14）。

- 日和見感染
- 結核

重症度、重篤度、転帰などを検討した結果、プラセボ群と各バリシチニブ群の単純ヘルペスへの感染の発現割合に、臨床的に意味のある差は認められなかった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Table 73］。

その他の注目すべき有害事象

感染症以外で報告された注目すべき有害事象は非黒色腫皮膚癌のみであり、バリシチニブ 1 mg 群の 2 例（1.6%）に報告された。静脈血栓塞栓関連事象及び消化管穿孔は報告されなかった（表 2.7.6.4-14）。

表 2.7.6.4-12　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
	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	137 (56.1)	66 (53.2)	71 (57.7)	66 (53.7)	27 (60.0)	14 (63.6)	14 (63.6)	12 (52.2)
TEAEs by severity								
Mild	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	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	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
SAEs	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	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	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 events or patients in indicated category or group; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: JAHM CSR Table 97, Table 169; [redacted]

表 2.7.6.4-13　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAHM 試験）

		全体集団				日本人集団			
SOC PT	器官別大分類 基本語	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 SAE		9 (3.7)	9 (7.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (6.7)	1 (4.5)	0	1 (4.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (0.8)	4 (3.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	2 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0
Encephalitis viral	ウイルス性脳炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Peritonsillitis	扁桃周囲炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Cataract	白内障	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Diverticulum	憩室	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.4)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (4.4)	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (4.4)	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalized	全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0

Vascular disorders	血管障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
MedDRA Version 21.1.
Source: JAHM CSR Table 175; [redacted]

表 2.7.6.4-14　注目すべき有害事象（Safety、全体・日本）（JAHM 試験）

	全体集団				日本人集団			
	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	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	2 (0.8)	4 (3.2)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Herpes zoster	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Opportunistic infections[a]	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	3 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	1 (4.3)
Infections led to study treatment discontinuation	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.3)
Positively adjudicated deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated arterial thrombotic events[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the safety population; n = number of events or patients in indicated category or group; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PBO = placebo; TE = treatment-emergent.

a Internally adjudicated using a list of potential opportunistic infections.

b Internally adjudicated event.

Source: JAHM CSR Table 71, Table 75, Table 185; [redacted]

2.7.6.4.6.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

プラセボ群と比較して、各バリシチニブ群で CPK 増加を示した被験者の割合に顕著な差が認められた。いずれかの CTCAE グレードの CPK 増加を示した被験者の割合は、用量依存的に増加した。各バリシチニブ群で認められた CPK 増加の大部分は、CTCAE グレード 1 又は 2 と判断され、CTCAE グレード 3 又は 4 の CPK 増加を示した被験者は少数であった。これらの CPK 増加と筋損傷を示唆する有害事象との関連性は認められなかった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.2.1］。

報告されたその他の臨床検査値異常では、バリシチブ 2 mg 群のみで認められた 4 件の血小板増加症を除き、投与群間で臨床的に問題となる不均衡は認められなかった。バリシチニブの作用機序から、臨床的に関連があると考えられる臨床検査項目の結果を JAHM 試験 CSR （第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.2.2 に示す。

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。評価結果及び測定値は、各投与群で同様であった［JAHM 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 5.2.3］。

2.7.6.4.7 結論

本試験の結果から、バリシチニブは中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

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

2.7.6.5.1　試験方法

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis</td></tr>
<tr><td>実施医療機関数及び実施国</td><td>68 施設（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ポーランド、スペイン、台湾）</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2018 年 11 月 16 日～2019 年 8 月 22 日</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 III 相</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は、中等症から重症の AD を有する外来患者を対象に TCS 併用下のバリシチニブ 2 及び 4 mg QD の有効性及び安全性を TCS 併用下のプラセボと比較する、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間第 III 相試験であった。本試験は、以下の 3 期から構成された（図 2.7.6.5-1）。
スクリーニング期間（8～35 日間）
• 以下の期間、AD 治療薬をウォッシュアウトした。
- 全身治療薬は 4 週間
- 外用治療薬は 2 週間（保湿剤を含まない）
• ベースラインの PRO 及びその他の評価項目に関するデータを収集した。
二重盲検プラセボ対照投与期間（16 週間）
• 被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 1:1:1 の比で無作為に割付け、トリアムシノロン 0.1%クリーム（又は効力が同等の TCS）及びヒドロコルチゾン 2.5%軟膏（又は効力が同等の TCS）との併用で治験薬を連日投与した。
• AD の症状が悪化し、許容されない症状が見られた場合は、追加の外用治療薬（効力が高度又は極めて強力な TCS）及び全身性治療薬（例、コルチコステロイド、シクロスポリン及びメトトレキサート）を用いたレスキュー治療を、2 週時以降に開始可能とした。
• 投与期間中の主要有効性評価時点を 16 週時とした。16 週間の投与期間を完了した被験者は、長期継続投与試験（JAHN 試験）（第 2.7.6.6 項）への移行を可能とした。
追跡調査期間（4 週間）
• 以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院した。
- 16 週間の投与期間を完了し JAHN 試験への移行を希望しない被験者
- 試験を早期に中止した被験者</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td rowspan="2">中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 2 mg QD + TCS 又はバリシチニブ 4 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。</td><td>16 週時に IGA[a] (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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な副次目的</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AD の徴候及び症状の改善を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中のバリシチニブ 2 mg QD + TCS 又はバリシチニブ 4 mg QD + TCS の有効性をプラセボ QD + TCS と比較する。</td><td>16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PRO を指標に、16 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中の AD に対するバリシチニブ 2 mg QD + TCS 又はバリシチニブ 4 mg QD + TCS の有効性をプラセボ QD + TCS と比較する。</td><td>2 日目、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</td></tr>
<tr><td>1 及び 16 週時の ADSS Item 2 のスコアのベースラインからの平均変化量</td></tr>
<tr><td>16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量</td></tr>
</table>
a: 0［消失（clear skin）］から 4［重症（severe disease）］までの 5 ポイントから成る静的な数値スケールに基づいて治験担当医師が被験者の AD の全般的重症度についての総合評価を行う。紅斑、丘疹／硬結、出血／痂皮、苔癬化の程度の全般的評価に基づいてスコアを採点する。
b: 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</td></tr>
</table>

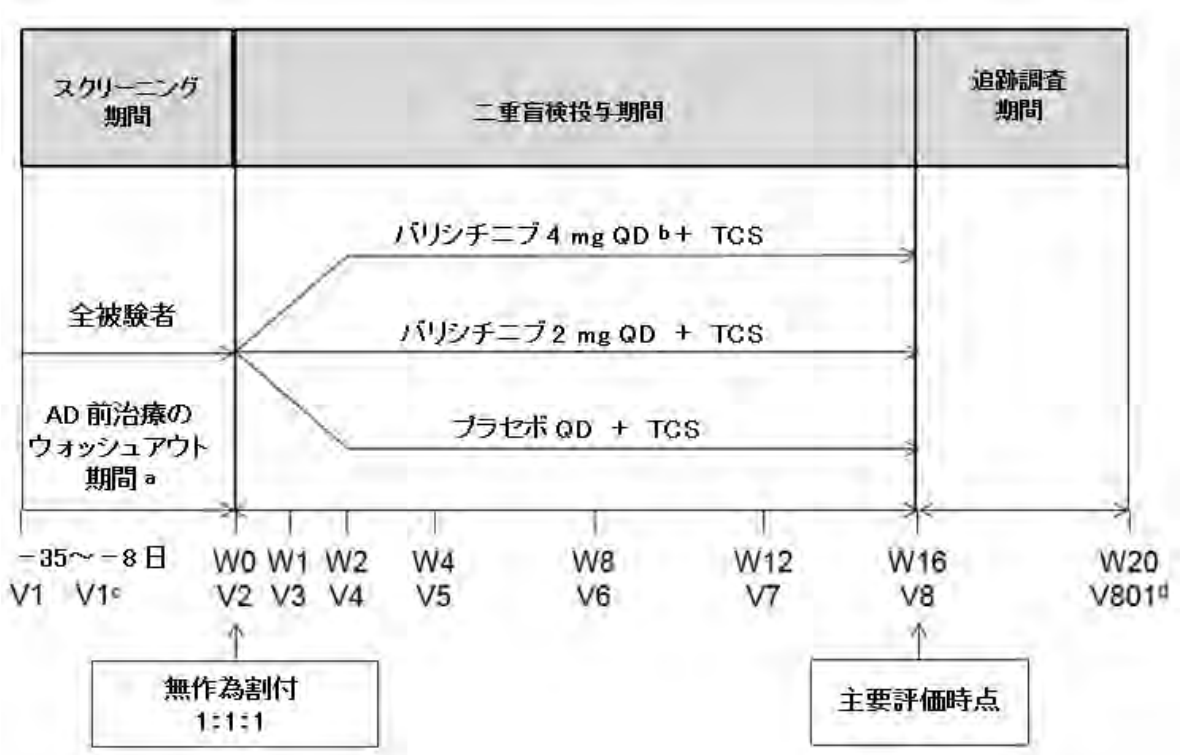
<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>上の改善を達成した被験者の割合」のみを主要評価項目とし、「EASI-75 を達成した被験者の割合」は主な副次評価項目とした。

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Section 2 に示す[1]。</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
+TCS 群</th><th>バリシチニブ
2 mg +TCS 群</th><th>バリシチニブ
4 mg +TCS 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>300</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>109</td><td>109</td><td>111</td><td>329</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>109</td><td>109</td><td>111</td><td>329</td></tr>
<tr><td>完了</td><td>102</td><td>100</td><td>107</td><td>309</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>本試験では、18 歳以上の被験者約 300 例を組み入れる計画とした。
これは、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する被験者の割合をプラセボ群で 10%と想定し、両側有意水準 2.5%として Fisher の直接確率計算を行った場合、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群、及びバリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群間の 20%の絶対差を 89%の検出力で検出できる被験者数であった。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する被験者の割合は、第 II 相試験（JAHG 試験）（第 2.7.6.2 項）の結果に基づき仮定した。
IGA (0,1)は、被験者の AD がベースラインの中等度（moderate）又は重度（severe）から、消失（clear）又はほとんど消失（almost clear）となったことを示す。効果の大きさとして、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被験者の割合はプラセボ群の 3 倍以上となることが予測され、専門家との協議で臨床的に意義のある効果量であると考えられた。
被験者数と検出力の推定値は nQuery® Advisor 7.0 により算出した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>• 同意取得時に 18 歳以上の患者
• スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づき AD と診断されている患者
• スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症の AD 患者
- EASI スコアが 16 以上
- IGA スコアが 3 以上
- 皮膚病変の割合が BSA の 10%以上
• 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の記録がある患者
- 効力が中等度以上の TCS を少なくとも 4 週間以上又は製品の処方情報で推奨された最長期間のいずれか短い期間を使用後に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 ヵ月以内のシクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、及びミコフェノール酸モフェチルなどの AD に対する全身治療で効果が得られなかった

これらを含むすべての選択・除外基準を JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Protocol (a)に示す。</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間</td><td>バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、16 週間経口投与した。
バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 40～<60 mL/分/1.73 m² と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主な解析方法
治療効果に関する検定は、特段の記載（例えば、グラフィカルアプローチなど）がない限り、いずれも両側有意水準を 5%として実施した。地域、疾患重症度及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行い、割合、割合差及び割合差の 95%CI を示した。
経時的な連続変数の評価では、MMRM を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、来院、投与群－来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインの</td></tr>
</table>

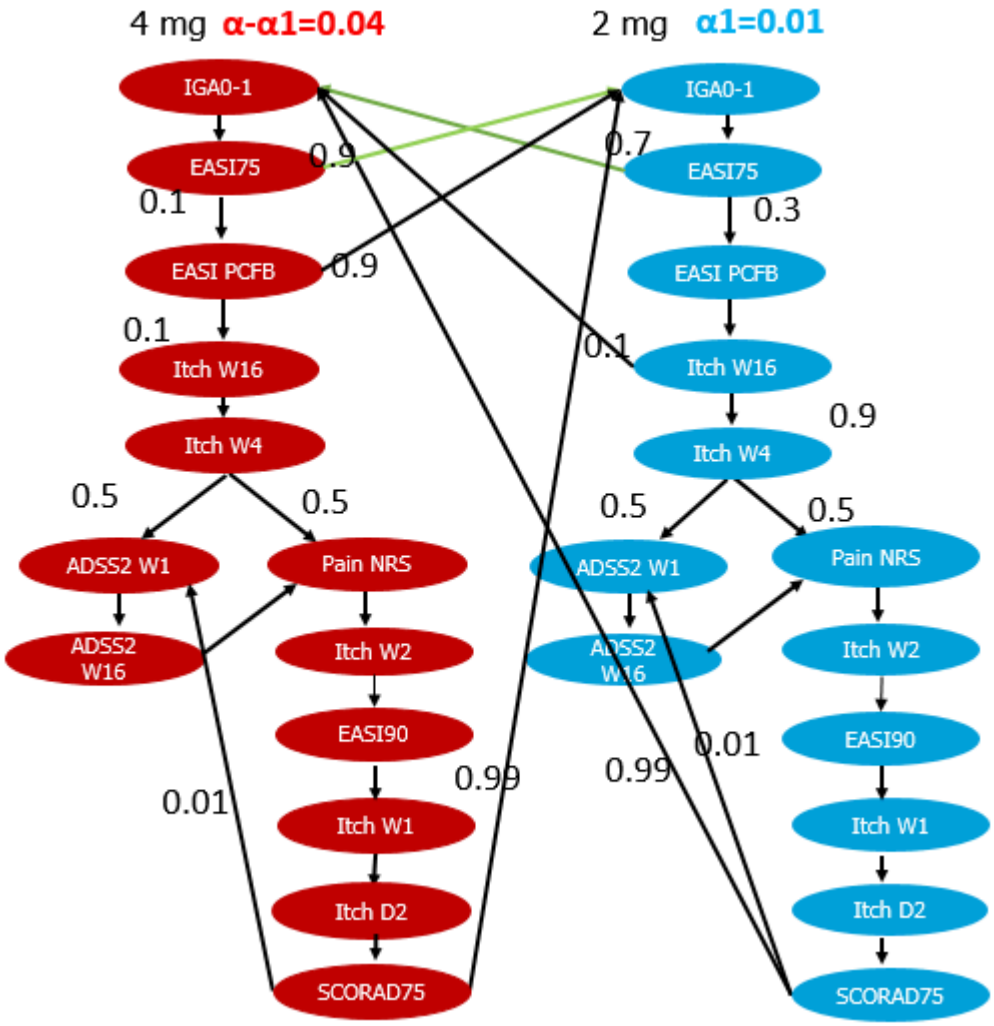
[1] 患者日誌（電子）の質問で転記による翻訳エラーが生じた。転記による翻訳エラーの影響を受けたのは副次評価項目の「background TCS を使用しなかった平均日数」である。CSR にはこのデータが掲載されているが、本項ではこのデータを用いることは適切でないと考え、掲載していない。

項目	内容
	スコア、ベースラインのスコアー来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。 有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の治療比較では、地域、疾患重症度、投与群、ベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。投与群間の統計学的比較には、LS-Mean の Type III 検定を用い、LS-Mean の差、標準誤差、p 値、95%CI を示した。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • NRI：離散変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を、中止以降、無効例と定義した。レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。 • MMRM：連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなし MMRM 解析を行った。 • LOCF：中止時、レスキュー治療時又は直前に観測した数値を使用した追加解析を行った。離散変数ではロジスティックモデル、連続変数では ANCOVA を用いた。 **多重性の調整** 両側有意水準 5%（α）で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、Bretz らが報告したグラフによる多重検定法（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（図 2.7.6.5-2）。



略号：AD＝アトピー性皮膚炎、eGFR＝推算糸球体濾過量、PPD＝精製ツベルクリン、QD＝1 日 1 回投与、TCS＝ステロイド外用剤、V＝Visit、W＝Week
a スクリーニング時に外用（保湿剤は除く）又は全身性の AD 治療を受けている患者に適用した。
b 4 mg QD 群に無作為割付された被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）のある被験者では、バリシチニブの投与量は 2 mg QD とする。
c V1 に結核感染の評価のために PPD 検査を実施した被験者を、V 1（PPD 接種）後 48～72 時間に再来院させ、PPD 検査結果を判読した。
d 治験薬最終投与から約 28 日後に実施。JAHN 試験に移行した被験者では不要とした。
（JAIY Protocol Figure JAIY.5.1）

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（JAIY 試験）



（JAIY SAP Figure JAIY.6.1）

図 2.7.6.5-2　グラフィカルアプローチを用いた多重検定（JAIY 試験）

2.7.6.5.2　被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

378 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 329 例が無作為に割付けられた［プラセボ + TCS 群（以下、プラセボ群）109 例、バリシチニブ 2 mg + TCS 群（以下、バリシチニブ 2 mg 群）109 例、バリシチニブ 4 mg + TCS 群（以下、バリシチニブ 4 mg 群）111 例。全例が治験薬の投与を受け、試験を中止した被験者の割合は 3.6%（バリシチニブ 4 mg 群）～8.3%（バリシチニブ 2 mg 群）の範囲であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（図 2.7.6.5-3）。

無作為割付された 329 例を ITT population とした。ITT population のうち、321 例を Per protocol set、328 例を Safety population とした。各解析対象集団の定義を JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Section 4.3 に示す。

本試験は TCS 併用試験であったことから、レスキュー治療を受けた被験者はいずれの群でも少なかった。16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはプラセボ

群であり、バリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群では同程度であった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 12］。以下は、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。

- プラセボ群　9.2%（10/109）
- バリシチニブ 2 mg 群　4.6%（5/109）
- バリシチニブ 4 mg 群　5.4%（6/111）

日本人集団

適格性が確認された 63 例が無作為に割付けられた（プラセボ群 21 例、バリシチニブ 2 mg 群 20 例、バリシチニブ 4 mg 群 22 例）。試験を中止した被験者の割合は 0%（プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群）～9.1%（バリシチニブ 4 mg 群）であった。大部分の被験者は投与期間完了後に JAHN 試験へ移行した（表 2.7.6.5-14）。

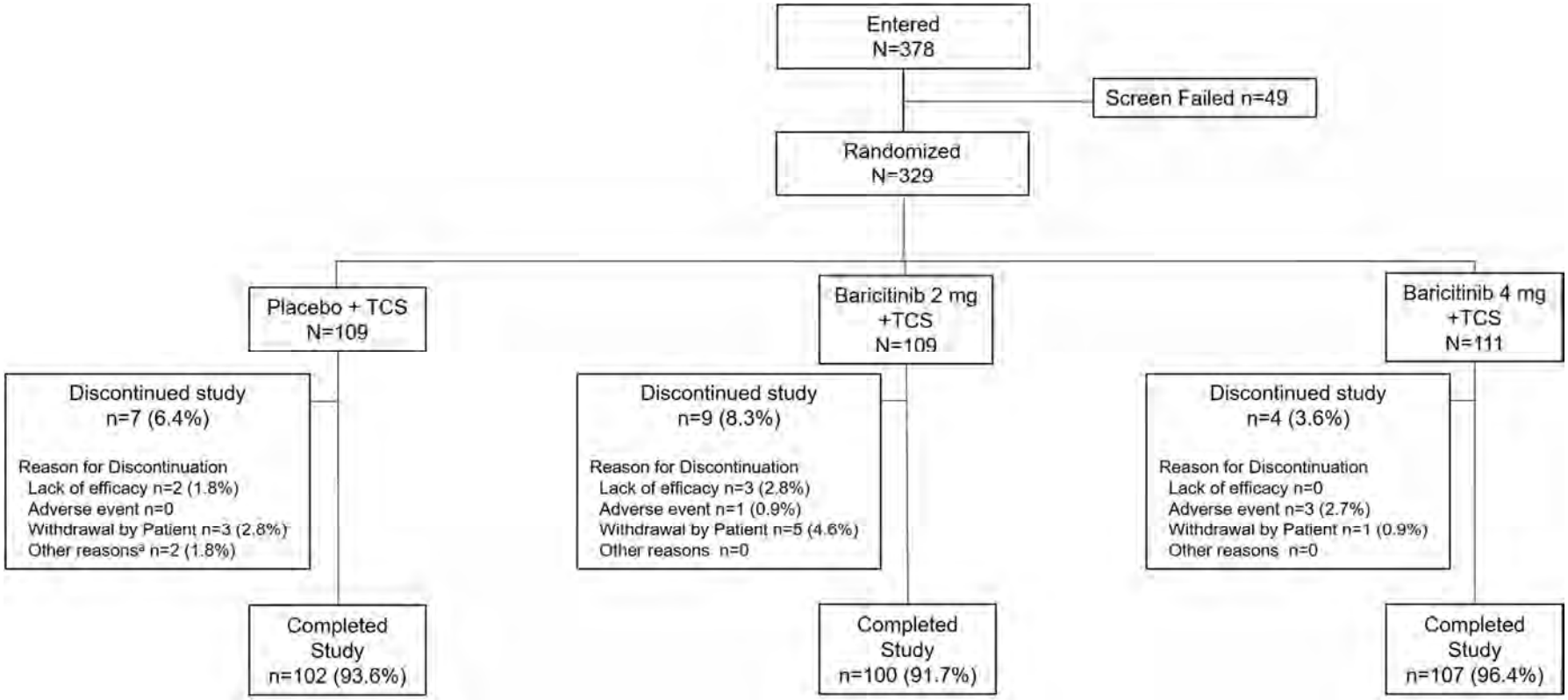
無作為割付された 63 例を ITT population とした。ITT population のうち、62 例を Per protocol set、全例を Safety population とした。

16 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、いずれの群でも同程度であった。以下は、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。

- プラセボ群　14.3%（3/21）
- バリシチニブ 2 mg 群　10.0%（2/20）
- バリシチニブ 4 mg 群　13.6%（3/22）

2.7.6.5.3　被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。（表 2.7.6.5-1）。また、本試験では、既存の外用治療に対して効果不十分の AD 患者を対象としており、前治療薬の使用状況も、これを反映したものであった（表 2.7.6.5-2）。



Abbreviations: N= number of patients in group; n= number of patients in subgroup; TCS = topical corticosteroids.
a For placebo other reasons included: Patient failed screening and was randomized in error, n=1; patient was noncompliant with study visits, n=1.
（JAIY CSR Figure 2）

図 2.7.6.5-3　被験者の内訳（全体）（JAIY 試験）

表 2.7.6.5-1　主な人口統計学的特性及び疾患特性（ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
Attribute	PBO +TCS (N=109)	BARI 2-mg +TCS (N=109)	BARI 4-mg +TCS (N=111)	PBO +TCS (N=21)	BARI 2-mg +TCS (N=20)	BARI 4-mg +TCS (N=22)
Age (years), mean (SD)	33.7 (13.2)	33.8 (12.8)	33.9 (12.4)	34.0 (12.4)	36.6 (11.6)	37.5 (10.5)
Female, %	35	36	32	29	20	9
Race						
Caucasian, %	42	46	49	0	0	0
Asian, %	52	52	49	100	100	100
Other, %	6	2	3	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	22 (12.2)	25 (14.8)	26 (13.2)	21.92 (13.8)	24.70 (16.1)	23.69 (13.1)
Weight (kg), mean (SD)	73.0 (15.8)	72.4 (15.5)	73.3 (17.8)	67.46 (14.6)	67.87 (13.5)	67.83 (12.7)
Body mass index, mean (SD)	25.5 (4.6)	25.2 (4.7)	25.1 (5.1)	24.942 (6.2)	24.250 (4.0)	23.082 (3.8)
Geographic region						
Europe, %	35	35	35	0	0	0
Japan, %	19	18	20	100	100	100
Rest of world, %	46	47	45	0	0	0
IGA of 4, %	44.4	45.9	45.0	42.9	45.0	40.9
EASI, mean (SD)	29 (12.3)	29 (11.9)	31 (12.6)	37.09 (14.9)	30.84 (9.8)	33.84 (11.3)
SCORAD, mean (SD)	67 (13.8)	67 (14.0)	68 (13.2)	72.79 (16.2)	67.10 (13.5)	68.83 (12.7)
BSA affected, mean (SD)	48 (24.4)	51 (21.6)	52 (23.3)	67.8 (18.7)	59.7 (18.5)	62.8 (19.2)
POEM, mean (SD)	21 (6.7)	21 (6.3)	21 (6.0)	20.6 (7.0)	21.0 (6.7)	20.5 (5.8)
ADSS item 2, mean (SD)	1.8 (2.0)	1.9 (2.3)	1.8 (2.3)	1.09 (1.6)	1.86 (3.3)	0.98 (1.0)
DLQI, mean (SD)	15 (7.9)	15 (7.7)	15 (7.9)	10.7 (6.4)	13.6 (6.0)	10.6 (6.3)
Itch NRS, mean (SD)	7.4 (1.7)	7.0 (2.1)	7.0 (2.0)	6.89 (1.6)	7.03 (2.2)	6.42 (2.0)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6.8 (2.3)	6.3 (2.5)	6.0 (2.5)	6.27 (2.7)	5.51 (3.0)	5.26 (2.0)
PGI-S-AD, mean (SD)	4.2 (0.8)	3.9 (0.8)	4.0 (0.8)	3.98 (0.8)	3.64 (0.9)	3.81 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	6.8 (4.3)	6.4 (4.0)	6.7 (4.4)	5.0 (4.8)	4.2 (3.4)	4.7 (3.4)

Attribute	全体集団			日本人集団		
	PBO +TCS (N=109)	BARI 2-mg +TCS (N=109)	BARI 4-mg +TCS (N=111)	PBO +TCS (N=21)	BARI 2-mg +TCS (N=20)	BARI 4-mg +TCS (N=22)
HADS depression, mean (SD)	5.8 (4.3)	5.3 (3.7)	5.5 (4.1)	4.5 (5.0)	4.4 (4.6)	4.3 (3.1)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = hospital anxiety depression scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; NRS = numerical 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 corticosteroids.
Source: JAIY CSR Table 106, Table 107, [redacted]

表 2.7.6.5-2　前治療薬（ITT、全体・日本）（JAIY 試験）

Prior therapy, n (%)	全体集団			日本人集団		
	PBO +TCS (N=109)	BARI 2-mg +TCS (N=109)	BARI 4-mg +TCS (N=111)	PBO +TCS (N=21)	BARI 2-mg +TCS (N=20)	BARI 4-mg +TCS (N=22)
Prior topical corticosteroid therapy[a]	101 (92.7)	100 (91.7)	103 (92.8)	21 (100)	20 (100)	22 (100)
Prior topical calcineurin inhibitor use	63 (57.8)	60 (55.0)	64 (57.5)	12 (57.1)	11 (55.0)	14 (63.6)
Prior systemic therapy	75 (68.8)	69 (63.3)	68 (61.3)	6 (28.6)	5 (25.0)	6 (27.3)
Systemic corticosteroid use	59 (54.1)	50 (45.9)	47 (42.3)	3 (14.3)	2 (10.0)	3 (13.6)
Systemic immunosuppressant use	43 (39.4)	40 (36.7)	37 (33.3)	2 (9.5)	3 (15.0)	3 (13.6)
Cyclosporine use	39 (35.8)	35 (32.1)	33 (29.7)	2 (9.5)	3 (15.0)	3 (13.6)
Biologic use[b]	6 (5.5)	10 (9.2)	7 (6.3)	1 (4.8)	3 (15.0)	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Only TCS use in the 12 months preceding screening was recorded.
b Biologics use included 10 patients on dupilumab, 1 patient on lebrikizumab, 4 patients on nemolizumab, 1 patient on omalizumab, and 7 patients on tralokinumab.
Source: JAIY CSR Table 110, [redacted]

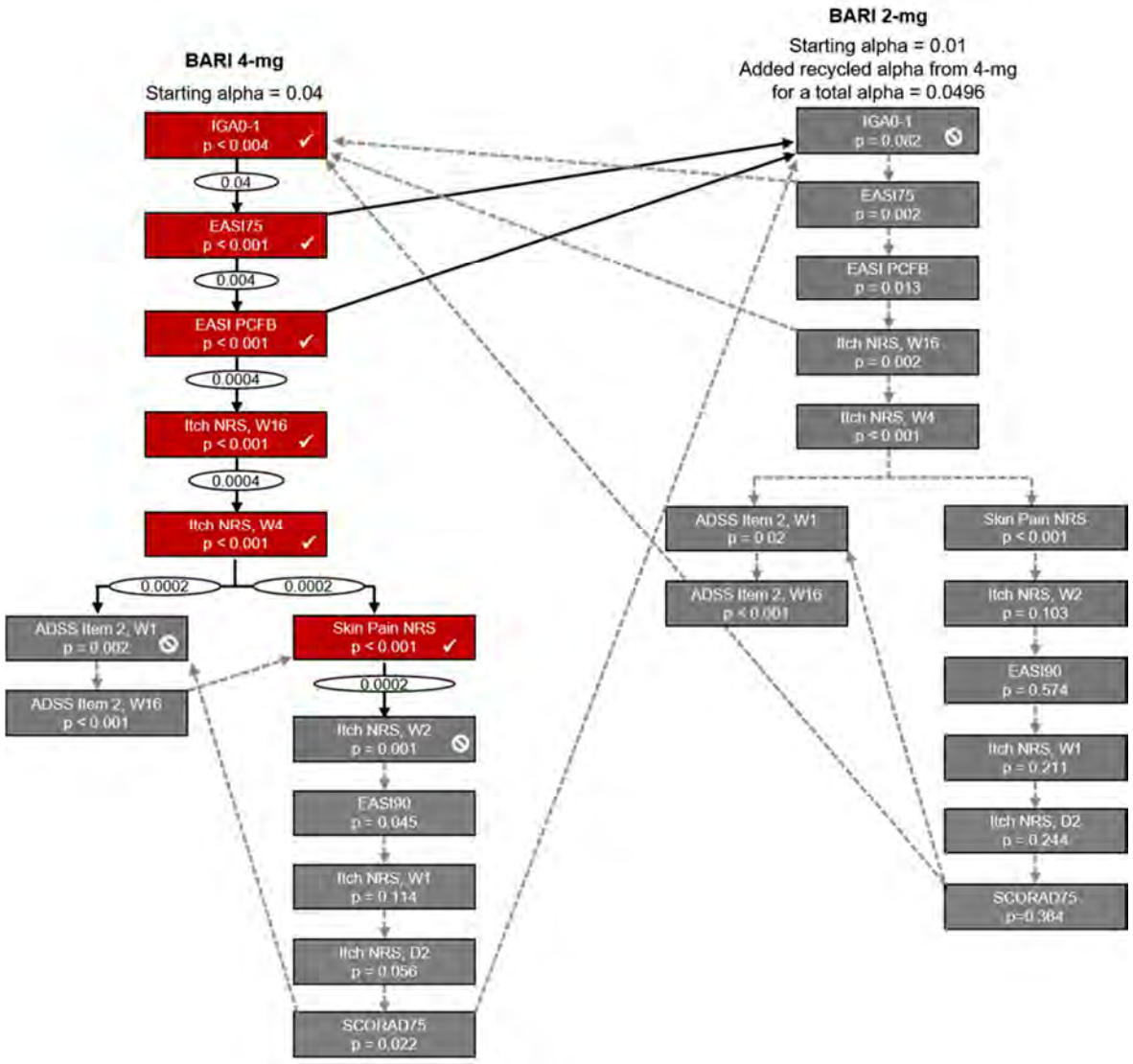
2.7.6.5.4　有効性

本試験の日本での有効性の評価では、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を主要評価項目（co-primary endpoint）とした。本項では、日本でのこの設定に従い、有効性の結果を提示する。

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、表 2.7.6.5-3、表 2.7.6.5-4）。

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）。



Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD = SCORing Atopic Detmatitis; W = Week.
Numbers in ovals indicate the testing alpha propagated to the endpoint below the accompanying arrow. Checkmarks indicate the endpoint achieved significance and the box subsequently displayed in red. Stop symbol indicates the endpoint did not achieve significance and further testing within that dose group was terminated. Grey dashed arrows indicate alpha that was not recycled. Black solid arrows indicate that alpha was recycled.
（JAIY CSR Figure 4）

図 2.7.6.5-4　グラフィカルアプローチによる有効性評価項目の検定結果（全体）（JAIY 試験）

2.7.6.5.4.1　IGA

本項で示す 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、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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

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（表 2.7.6.5-3）。

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 2.7.6.5-3）。

表 2.7.6.5-3 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、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
Response, n (%)	16 (14.7)	26 (23.9)	34 (30.6)
(95% CI)	(9.2, 22.5)	(16.8, 32.7)	(22.8, 39.7)
Difference vs. PBO, %	NA	9.2	16.0
(95% CI)		(-1.4, 19.5)	(4.9, 26.6)
Odds ratio vs. PBO	NA	1.88	2.77
(95% CI)		(0.92, 3.85)	(1.38, 5.56)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.082	0.004

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the intent-to treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented).
Source: JAIY CSR Table 14.

2.7.6.5.4.2 EASI

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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

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 2.7.6.5-4）。

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 2 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.5-4）。

16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合

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、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 2 mg 群では有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.5-4）。

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は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 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 2 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4 16 週時の EASI（ITT、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
EASI-75			
Response, n (%)	25 (22.9)	47 (43.1)	53 (47.7)
(95% CI)	(16.0, 31.7)	(34.2, 52.5)	(38.7, 57.0)
Difference vs. PBO, %	NA	20.2	24.8
(95% CI)		(7.7, 31.8)	(12.2, 36.3)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.62	3.27
(95% CI)		(1.44, 4.76)	(1.80, 5.97)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.002	<0.001
EASI-90			
Response, n (%)	15 (13.8)	18 (16.5)	27 (24.3)
(95% CI)	(8.5, 21.5)	(10.7, 24.6)	(17.3, 33.1)
Difference vs. PBO, %	NA	2.8	10.6
(95% CI)		(-6.9, 12.4)	(0.1, 20.8)
Odds ratio vs. PBO	NA	1.24	2.07
(95% CI)		(0.59, 2.62)	(1.02, 4.20)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.574	0.045
EASI PCFB			
N2	90	100	100
Baseline mean	28.53	29.34	30.94
PCFB LSM	-45.08	-58.16	-67.21
(95% CI) vs. PBO	NA	(-23.42, -2.73)	(-32.48, -11.78)
p-value [b] vs. PBO	NA	0.013	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline in Eczema Area and Severity Index; EASI-90 = improvement of at least 90% from baseline in Eczema Area and Severity Index; LSM = least square 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 patients with non-missing values; NA = not applicable; PBO = placebo; PCFB = percentage change from baseline; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
b p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAIY CSR Table 18, Table 19, Table 21.

2.7.6.5.4.3 Itch NRS

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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
- 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 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
- 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

2.7.6.5.4.3.1 ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合

本評価項目の解析では、ITT population のうち、ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

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 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 群で有意に高かった（表 2.7.6.5-5）。

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（表 2.7.6.5-5）。

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

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 2.7.6.5-5）。

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（表 2.7.6.5-5）。

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

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、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 2.7.6.5-5）。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 2.7.6.5-5）。

1 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は、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群と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 2.7.6.5-5）。

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

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では、バリシチニブ 4 及び 2 mg 群と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 2.7.6.5-5）。

表 2.7.6.5-5 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、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
N2	104	97	100
Week 16			
Response, n (%)	21 (20.2)	37 (38.1)	44 (44.0)
(95% CI)	(13.6, 28.9)	(29.1, 48.1)	(34.7, 53.8)
Difference vs. PBO, %	NA	18.0	23.8
(95% CI)		(5.4, 29.9)	(11.0, 35.6)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.88	3.84
(95% CI)		(1.48, 5.61)	(1.98, 7.46)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.002	<0.001
Week 4			
Response, n (%)	11 (10.6)	33 (34.0)	52 (52.0)
(95% CI)	(6.0, 18.0)	(25.4, 43.9)	(42.3, 61.5)
Difference vs. PBO, %	NA	23.4	41.4
(95% CI)		(12.1, 34.3)	(29.3, 52.0)
Odds ratio vs. PBO	NA	4.68	10.42
(95% CI)		(2.19, 10.00)	(4.90, 22.19)
p-value [a] vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 2			
Response, n (%)	16 (15.4)	23 (23.7)	33 (33.0)
(95% CI)	(9.7, 23.5)	(16.4, 33.1)	(24.6, 42.7)
Difference vs. PBO, %	NA	8.3	17.6
(95% CI)		(-2.7, 19.3)	(5.9, 28.9)
Odds ratio vs. PBO	NA	1.83	3.10
(95% CI)		(0.89, 3.79)	(1.54, 6.24)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.103	0.001
Week 1			
Response, n (%)	4 (3.8)	8 (8.2)	9 (9.0)
(95% CI)	(1.5, 9.5)	(4.2, 15.4)	(4.8, 16.2)
Difference vs. PBO, %	NA	4.4	5.2
(95% CI)		(-2.5, 12.0)	(-1.9, 12.7)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.12	2.53
(95% CI)		(0.65, 6.84)	(0.80, 8.02)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.211	0.114
Day 2			
Response, n (%)	2 (1.9)	5 (5.2)	8 (8.0)
(95% CI)	(0.53, 6.74)	(2.22, 11.50)	(4.11, 15.00)
Difference vs. PBO, %	NA	3.23	6.08
(95% CI)		(-2.41, 9.73)	(-0.12, 13.21)
Odds ratio vs. PBO	NA	2.40	3.91
(95% CI)		(0.55, 10.47)	(0.97, 15.80)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.244	0.056

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAIY CSR Table 23, Table 24, Table 25, Table 26, Table 27.

2.7.6.5.4.3.2 Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量

16 週時の Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量では、いずれの群でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた（表 2.7.6.5-6）。

表 2.7.6.5-6 16 週時の Itch NRS のベースラインからの変化率及び平均変化量（ITT、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
Baseline mean	7.41	6.97	6.99
MCFB			
MCFB, LSM	-1.99	-3.15	-3.68
(95% CI vs. PBO)	NA	(-1.76, -0.56)	(-2.29, -1.08)
p-value [a] vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
PCFB			
N2	89	98	94
PCFB, LSM	-27.00	-43.44	-51.22
(95% CI vs. PBO)	NA	(-25.60, -7.27)	(-33.42, -15.03)
p-value [a] vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the analysis population; N2 = number of patients with non-missing values; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; PCFB = percent change from baseline; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAIY CSR Table 23.

2.7.6.5.4.4 SCORAD

本項で示す 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合

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、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 2.7.6.5-7）。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 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-7 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
Response, n (%)	8 (7.3)	12 (11.0)	20 (18.0)
(95% CI)	(3.8, 13.8)	(6.4, 18.3)	(12.0, 26.2)
Difference vs. PBO, %	NA	3.7	10.7
(95% CI)		(-4.3, 11.8)	(1.8, 19.6)
Odds ratio vs. PBO	NA	1.53	2.70
(95% CI)		(0.61, 3.81)	(1.15, 6.34)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.364	0.022

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the intent-to treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SCORAD75 = improvement of at least 75% from baseline in SCORing Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework (not presented).
Source: JAIY CSR Table 29.

2.7.6.5.4.5 Skin Pain NRS

本項で示す 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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 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てバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.5-8）。

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（表 2.7.6.5-8）。

表 2.7.6.5-8　16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量（ITT、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
Baseline mean	6.80	6.31	6.00
MCFB			
MCFB LSM	-2.06	-3.22	-3.73
(95% CI) vs. PBO	NA	(-1.78, -0.52)	(-2.30, -1.03)
p-value [a] vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the intent-to treat population; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAIY CSR Table 33.

2.7.6.5.4.6　ADSS Item 2

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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

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

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、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 及び 2 mg 群ともに有意な改善が認められた（表 2.7.6.5-9）。

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

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、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 2.7.6.5-9）。

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 2.7.6.5-9）。

表 2.7.6.5-9　ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量（ITT、全体）（JAIY 試験）

	PBO + TCS (N=109)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)
Baseline mean	1.77	1.93	1.79
Week 16 MCFB			
MCFB LSM	-0.51	-1.33	-1.42
(95% CI) vs. PBO	NA	(-1.23, -0.41)	(-1.33, -0.51)
p-value [a] vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 1 MCFB			
MCFB LSM	-0.50	-0.73	-0.93
(95% CI) vs. PBO	NA	(-0.50, 0.04)	(-0.71, -0.17)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.089	0.002

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the intent-to treat population; NA = not applicable; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM analyses methods.
Source: JAIY CSR Table 35, Table 36.

2.7.6.5.4.7　その他の評価項目

上記に加えて、多重性は調整しなかったものの、プラセボ群と比較して、以下の評価項目で改善が認められた（unadjusted p-value < 0.05）。

		プラセボ群と比較した改善 認められた（Yes, unadjusted p-value < 0.05） 認められなかった（No）		参照先 （第 5.3.5.1.4 項）
		バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	
16 週時の ADSS Item 1 スコアの平均変化量		**Yes**	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.11
16 週時の BSA に占める AD 病変の割合の平均変化量		**Yes**	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.12
16 週時の POEM スコアの平均変化量		**Yes**	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.14
16 週時の PGI-S-AD スコアの平均変化量		**Yes**	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.15
16 週時の HADS 不安スコア	平均変化量	No	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.16
	8 ポイント未満の被験者の割合	No	No	
16 週時の HADS 抑うつスコア	平均変化量	No	**Yes**	
	8 ポイント未満の被験者の割合	**Yes**	No	
16 週時の DLQI スコア	平均変化量	**Yes**	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.17
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	No	**Yes**	
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	**Yes**	**Yes**	
16 週時の WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	No	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.18
	労働生産性の低下	No	**Yes**	
	活動障害	**Yes**	**Yes**	
16 週時の EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	No	**Yes**	JAIY 試験 CSR Section 5.1.19
	健康状態の Index Score（US アルゴリズム）	No	**Yes**	
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	No	**Yes**	

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、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、UK = 英国、US = 米国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment–Atopic Dermatitis.

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 治験薬の曝露状況

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 2.7.6.5-10　治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO + TCS (N=108)	BARI 2-mg + TCS (N=109)	BARI 4-mg + TCS (N=111)	PBO + TCS (N=21)	BARI 2-mg +TCS (N=20)	BARI 4-mg + TCS (N=22)
Mean days of exposure (SD)	107.1 (22.04)	108.9 (18.54)	110.2 (11.12)	107.8 (23.25)	113.2 (2.91)	106.2 (18.81)
Total patient-years	31.68	32.49	33.49	6.20	6.20	6.40

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCS=topical corticosteroid.
Source: JAIY CSR Table 111; [redacted]

2.7.6.5.5.2　有害事象

有害事象の要約

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。しかし、重篤な有害事象の発現割合に、プラセボ群と各バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.5-11）。

有害事象により治験薬の投与を中断した被験者の割合は、プラセボ群と各バリシチニブ群で同程度であった。有害事象により治験薬の投与を中止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 群で数値的に高かった。バリシチニブ 2 mg 群では有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.5-11）。

試験期間中に死亡は報告されなかった（表 2.7.6.5-11）。

有害事象の分析

有害事象の発現割合は、プラセボ群 38.0%（41/108）、バリシチニブ 2 mg 群 56.0%（61/109）、バリシチニブ 4 mg 群 57.7%（64/111）であり、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。以下は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.5-15、表 2.7.6.5-16）。

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
上咽頭炎	12.0%	11.0%	15.3%
毛包炎	0%	3.7%	5.4%
口腔ヘルペス	0%	3.7%	3.6%
単純ヘルペス	2.8%	0.9%	2.7%
上気道感染	1.9%	7.3%	2.7%
腟感染 [a]	0%	2.6%	0%
ざ瘡	0.9%	0.9%	3.6%
下痢	0.9%	0.9%	2.7%
口腔咽頭痛	2.8%	1.8%	1.8%
アレルギー性鼻炎	2.8%	0%	0%
背部痛	0.9%	0%	3.6%
発熱	2.8%	0%	0.9%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0%	2.8%	0%
希発月経 [a]	0%	0%	2.8%

a Denominator adjusted because this is a gender-specific event for females.

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.7%（4/108）、バリシチニブ 2 mg 群 1.8%（2/109）、バリシチニブ 4 mg 群 3.6%（4/111）であり、プラセボ群と各バリシチニブ群で同程度であった（表 2.7.6.5-11）。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。SOC 別の重篤な有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.5-12、表 2.7.6.5-17）。

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述を JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Patient Narratives に示す。

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発現割合は、プラセボ群 0.9%（1/108）、バリシチニブ 2 mg 群 0%（0/109）、バリシチニブ 4 mg 群 4.5%（5/111）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で数値的に高かった（表 2.7.6.5-11）。バリシチニブを投与された被験者で 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中毒性皮疹のみ（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 215］。

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発現割合は、プラセボ群 4.6%（5/108）、バリシチニブ 2 mg 群 3.7%（4/109）、バリシチニブ 4 mg 群 4.5%（5/111）であり、プラセボ群と各バリシチニブ群で同程度であった（表 2.7.6.5-11）。バリシチニブを投与された被験者で 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単純ヘルペス（バリシチニブ 2 mg 群 1 例、バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 207］。

2.7.6.5.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

感染症の発現割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で高かった。これは主に毛包炎、口腔ヘルペス及び上気道感染の発現割合に起因すると考えられた。

以下の有害事象では、プラセボ群と各バリシチニブ群の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.6.5-13）。

- 重篤な感染症
- 帯状疱疹
- 治験薬の投与中止又は中断に至った感染症

試験期間中に結核は報告されなかった（表 2.7.6.5-13）。

重症度、重篤度、転帰などを検討した結果、プラセボ群と各バリシチニブ群の単純ヘルペスへの感染の発現割合に、臨床的に意味のある差が認められた［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Table 208］。

その他の注目すべき有害事象

感染症以外で報告された注目すべき有害事象は、肺塞栓症のみであり、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（0.9%）に報告された。他の静脈血栓塞栓関連事象、消化管穿孔及び悪性腫瘍は報告されなかった（表 2.7.6.5-13）。

表 2.7.6.5-11　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAIY 試験）

	全体集団			日本人集団		
Treatment-Emergent Adverse Event	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 the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TCS = topical corticosteroid; TEAE = treatment emergent adverse event.
Source: JAIY CSR Table 206, Table 207; [redacted]

表 2.7.6.5-12　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAIY 試験）

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 SAE		4 (3.7)	2 (1.8)	4 (3.6)	0	0	1 (4.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.8)	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (4.5)
Cataract	白内障	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (1.9)	0	0	0	0	0
Eye infection toxoplasmal	トキソプラズマ性眼感染	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Postoperative abscess	術後膿瘍	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroid.
MedDRA Version 22.0.
Source: JAIY CSR Table 212; [redacted]

表 2.7.6.5-13　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[a]	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	0	3 (2.8)	2 (1.8)	0	0	0
Infections led to study treatment discontinuation	1 (0.9)	0	0	0	0	0
Positively adjudicated deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated pulmonary embolism	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Positively adjudicated other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0
Arterial thrombotic events[b]	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	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 the specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid; TE = treatment-emergent.
a Internally adjudicated using a list of potential opportunistic infections.
b Internally adjudicated event.
Source: JAIY CSR Table 89, Table 93, Table 223; [redacted]

2.7.6.5.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

各バリシチニブ群で認められた CPK 増加の大部分は、CTCAE でグレード 1 又は 2 と判断され、グレード 3 及び 4 の CPK 増加を示した被験者は少数であった。また、これらの CPK 増加と筋損傷を示唆する有害事象との関連性は認められなかった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Section 5.2.2.1］。

報告されたその他の臨床検査値異常に、投与群間で臨床的に問題となる不均衡は認められなかった。バリシチニブの作用機序から、臨床的に関連があると考えられる臨床検査項目の結果を JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Section 5.2.2.2 に示す。

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。評価結果及び測定値は、各投与群で同様であった［JAIY 試験 CSR（第 5.3.5.1.4 項）Section 5.2.3.1］。

2.7.6.5.6 結論

本試験の結果から、バリシチニブと TCS の併用は中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

2.7.6.6　I4V-MC-JAHN 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.5.1 項及び第 5.3.5.1.5.2 項）

2.7.6.6.1　試験方法

項目	内容
標題	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis
実施医療機関数及び実施国	185 施設（オーストリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、デンマーク、スペイン、スイス、イスラエル、メキシコ、アルゼンチン、ロシア、オーストラリア、インド、日本、台湾、韓国）
試験実施期間	2018 年 3 月 28 日～20■年■月 ■日（データカットオフ日）
開発の相	第 III 相
試験デザイン	本試験は、先行試験である JAHL 試験（第 2.7.6.3 項）、JAHM 試験（第 2.7.6.4 項）及び JAIY 試験（第 2.7.6.5 項）を完了した AD 患者を対象にバリシチニブ 1、2 及び 4 mg QD の長期安全性及び有効性を評価する、多施設共同無作為化二重盲検第 III 相試験であった。本試験は、3 期及び 1 つのサブスタディから構成された（図 2.7.6.6-1）。 **スクリーニング及びベースライン期間（最長 8 週間）** • 各先行試験の最終来院を本試験のスクリーニング／ベースラインの来院とした。先行試験で、レスキュー治療として全身治療を受けた被験者では、4 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。 先行試験での治療に対する効果判定として、被験者を以下のいずれかに分類した。 - Responder：IGA スコア[1]が 0 又は 1、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない - Partial responder：IGA スコア 2、かつ、先行試験でレスキュー治療を受けていない - Nonresponder：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 **投与期間［最長 200 週[2]まで（先行試験での投与開始後最長 216 週[2]まで）］** 投与期間は以下の 2 期から構成された。被験者は投与期間を通して保湿剤の使用を継続した。治験担当医師の判断に基づき、すべての被験者で TCS の使用を可とした。また、レスキュー治療及び再投与の際は治験実施計画書の規定に従って TCS を使用することとした。 *投与期間 1［0～52 週（先行試験での投与開始後 16～68 週まで）］* • Responder 又は partial responder と判定された被験者では、先行試験で無作為割付された治験薬の投与を継続した。治験薬投与中に IGA スコアが 3 以上となった場合は以下のレスキュー治療を行った。 - プラセボ群又はバリシチニブ 1 mg 群：TCS を併用していない被験者では TCS を開始し、バリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかに 1:1 の比で再度無作為に割付けた。 - バリシチニブ 2 又は 4 mg 群：TCS を併用していない被験者では TCS を開始し、同用量でバリシチニブの投与を継続した。 • 先行試験の完了時点でプラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg の投与を受けており、nonresponder と判定された被験者は、バリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかに 1:1 の比で再度無作為に割付けた。 • 先行試験の完了時点でバリシチニブ 4 mg の投与を受けており、nonresponder と判定された被験者では、同用量で投与を継続した。 *投与期間 2［52～200 週[2]（先行試験での投与開始後 68～216 週[2]まで）］* • 本試験開始時にバリシチニブ 2 又は 4 mg が投与された被験者のうち、52 週時の IGA スコアが 0、1 又は 2 であり、投与中断中ではない被験者、かつ 14 日以内に効

[1] 0［消失（clear skin）］から 4［重症（severe disease）］までの 5 ポイントから成る静的な数値スケールに基づいて治験担当医師が被験者の AD の全般的重症度についての総合評価を行う。紅斑、丘疹／硬結、出血／痂皮、苔癬化の程度の全般的評価に基づいてスコアを採点する。

[2] 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。

項目	内容
	力が高度の TCS を使用していない被験者はサブスタディへ移行し、以下のとおり再度無作為に割付けられた。 - バリシチニブ 4 mg 群：プラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg QD（1:1:1 の比） - バリシチニブ 2 mg 群：プラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg QD（1:1:1 の比） • サブスタディで IGA スコアが 3 以上となった場合、サブスタディ移行前に投与されていた用量でバリシチニブを再投与した。 • サブスタディへの移行に適格でない被験者では再無作為割付を行わず、本試験開始時の投与を継続した。 サブスタディへの移行の有無にかかわらず、投与期間中、AD 症状の悪化及び許容できない AD 症状が認められた場合は、当該症状のコントロールのため、時期を問わず TCS の使用を可とした。 **追跡調査期間（4 週間）** • 試験を完了した被験者又は試験を早期に中止した被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院した。 **非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺** 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺（以下、補遺）として、先行試験を完了した被験者以外の被験者を本試験に直接組み入れた。なお、日本はこの補遺に参加していない。 ● 本補遺で組入れられたすべての被験者には、投与期間 1（0～52 週）でバリシチニブ 2 mg を非盲検下で 52 週間投与した。 ● 適格性が確認された被験者は投与期間 2（52～200 週）でサブスタディへの移行を可能とし、適格でない被験者は投与を継続した。 ● 被験者は試験期間を通して保湿剤を連日使用した。治験担当医師の判断に基づき、TCS 及びその他の外用剤の使用を可とした。 ● スクリーニング後の評価時点は、先行試験を完了した被験者での評価時点と同一時点とした。 **本概要に含まれるデータ** ＜申請時＞ 本申請のためのデータベースロック時点では、投与期間 1 及び 2 とも実施中であった。投与期間 1 については、JAHL 試験及び JAHM 試験から移行した被験者の 16 週時［先行試験での投与開始後 32 週時（以下、32 週時）、以降同様］までのすべての有効性データ、並びに 36 週時（52 週時）までの利用可能な有効性データ及び 52 週時（68 週時）までの利用可能な安全性データを本概要に含めた。JAIY 試験から移行した大部分の被験者は、データカットオフ時点で有効性の最初の主な評価時点である 16 週時の来院を完了しないことが予想されたため、JAIY 試験から移行した被験者のデータは本概要に含めていない。また、投与期間 2 については、いずれの結果も本概要に含めていない。 補遺に組み入れられた被験者については、24 週時までの有効性データ及び 52 週時までの利用可能な安全性データを本概要に含めた。 ＜52 週時＞ 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申請後に追加提出した。これには、以下のデータが含まれた。 <u>有効性データ</u> ● 単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）から移行した被験者 - 先行試験で Responder/Partial Responder と判定された被験者：0 週時（16 週時）～52 週時（68 週時） - 先行試験でバリシチニブを投与されて Nonresponder と判定された後、同用量を維持又は増量した被験者：0 週時（16 週時）～52 週時（68 週時） - 先行試験でプラセボを投与され Nonresponder と判定された後、JAHN 試験でバリシチニブを投与された被験者：0 週時～24 週時 - 52 週時に減量した被験者：52 週時（再無作為割付後 0 週時）～68 週時（再無作為割付後 16 週時） ● TCS 併用試験（JAIY 試験）から移行した被験者 - 0 週時（16 週時）～16 週時（32 週時） ● 非盲検の補遺に登録された被験者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>- 0 週時～16 週時
安全性データ
● 前回の CSR のデータカットオフ時には利用できなかったデータを含めた、68 週まで</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目 [a]</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td>JAHN 試験移行時に responder 及び partial responder と判定された被験者でのバリシチニブ長期投与の効果を推定する。</td><td>16、36 及び 52 週時 [b] に IGA スコアが 0 又は 1［以下、IGA (0,1)］を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次目的（0～52 週時）[b]</td></tr>
<tr><td rowspan="4">JAHN 試験移行時にバリシチニブの投与を受けている被験者
バリシチニブの用量を増量又は維持したときの効果を、臨床評価項目及び PRO に基づき評価する。</td><td>16、36 及び 52 週時 [b] に IGA スコアが 0、1 又は 2［以下、IGA (0,1,2)］を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>JAHN 試験移行時に nonresponder と判定された被験者のうち、16、36 及び 52 週時 [b] に IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16、36 及び 52 週時に EASI-75 [c] を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時に Itch NRS が先行試験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</td></tr>
<tr><td rowspan="4">JAHN 試験移行時にプラセボの投与を受けており、nonresponder と判定された被験者
バリシチニブの開始用量を 2 mg 又は 4 mg としたときの効果を、臨床評価項目及び PRO に基づき評価する。</td><td>4、16、24 及び 52 週時 [b] に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>4、16、24 及び 52 週時 [b] に IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>4、16、24 及び 52 週時 [b] に EASI-75 [c] を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時に Itch NRS が先行試験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</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次目的（52～104 週時）[b]</td></tr>
<tr><td rowspan="4">サブスタディに移行したすべての被験者
バリシチニブの投与中止後又は減量後の臨床効果の変化を評価する。

サブスタディに移行した被験者のうち、IGA スコアが 0 又は 1 の被験者
バリシチニブの投与中止後又は減量後の臨床効果の変化を評価する。</td><td>再無作為割付から 16 週後（本試験開始後 68 週時）及び 104 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>再無作為割付から 16 週後（本試験開始後 68 週時）及び 104 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>再無作為割付から 16 週後（本試験開始後 68 週時）及び 104 週時に EASI-75 [c] を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>再投与までの時間（IGA スコアが 3 以上になるまでの時間）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">サブスタディで再投与を受けた被験者
治療によるベネフィットの消失後、有効性が再度認められるかを臨床評価項目に基づき評価する。</td><td>再投与から 16 週間以内に、IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>再投与から 16 週間以内に、IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>再投与から 16 週間以内に、EASI-75 [c] を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">サブスタディに移行しない被験者
バリシチニブの用量を維持したときの効果を、臨床評価項目に基づき評価する。</td><td>104 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>104 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>104 週時に EASI-75 [c] を達成した被験者の割合</td></tr>
</table>
a: 評価時点の 16 及び 36 週は、先行試験の投与開始から 32 及び 52 週に該当する。
b: 本概要の有効性データでは 52 週時（68 週時）までの結果を示す。安全性データでは最長 68 週時（84 週時）までのデータを示す。
c: 各先行試験のベースラインから 75%以上の改善を指す。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目 a</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td>開始用量をバリシチニブ 2 mg としたときの有効性を臨床評価項目及び PRO に基づき評価する。</td><td>16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次目的（0～52 週時）a</td></tr>
<tr><td rowspan="4">開始用量をバリシチニブ 2 mg としたときの有効性を臨床評価項目及び PRO に基づき評価する。</td><td>4、24 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>4、16、24 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>4、16、24 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>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</td></tr>
</table>
a: 本概要の有効性データでは 16 週時までの結果を示す。安全性データでは最長 68 週時までのデータを示す。

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Section 2 及び Statistical Analysis Plan に示す。
</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<申請時>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 1 mg 群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1425a</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>52</td><td>45</td><td>405</td><td>579</td><td>1081</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>52</td><td>45</td><td>405</td><td>579</td><td>1081</td></tr>
<tr><td>完了（継続中）</td><td>49</td><td>39</td><td>309</td><td>444</td><td>841</td></tr>
</table>
a: JAIY 試験から移行する被験者数を含む

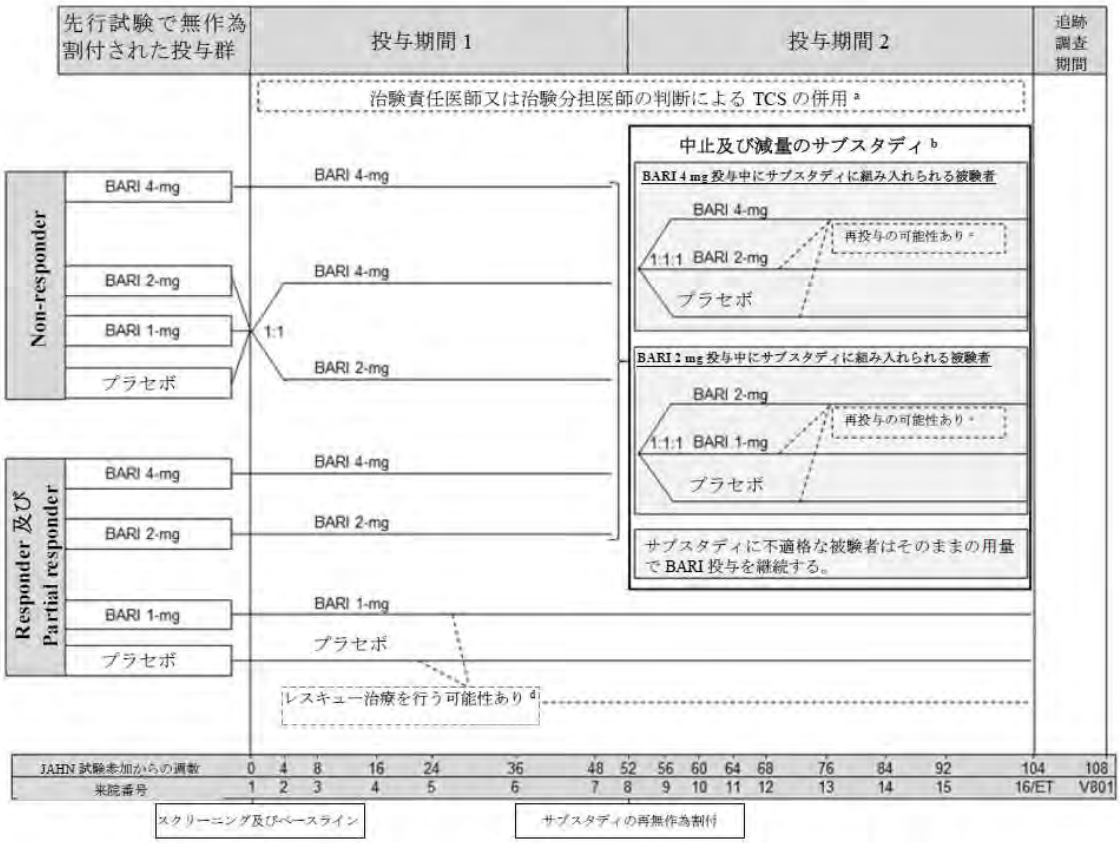
補遺では、被験者数として約 250 例を組入れる計画とした。計 211 例がバリシチニブ 2 mg を投与され、データカットオフ時点で 181 例が試験を継続中であった。

＜52 週時＞
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 1 mg 群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>1425</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>86</td><td>45</td><td>512</td><td>730</td><td>1373</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>86</td><td>45</td><td>512</td><td>730</td><td>1373</td></tr>
<tr><td>完了（継続中）</td><td>72</td><td>31</td><td>368</td><td>513</td><td>984</td></tr>
</table>
補遺では、計 247 例がバリシチニブ 2 mg を投与され、データカットオフ時点ですべての被験者が 16 週の投与を完了又は投与を中止し、209 例は 24 週の投与を完了又は投与を中止していた。
</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>先行試験である JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験に組み入れられた被験者の 90%が本試験に移行することが想定されたことから、本試験の組入れ予定被験者数を約 1425 例とした。本試験は、バリシチニブの長期投与時の効果を評価することを目的としており、統計学的手法によりバリシチニブと対照薬との差を検出するための被験者数は設定しなかった。また、サブスタディはバリシチニブの投与中止後及び用量漸減後の臨床効果の変化を評価することを目的としており、バリシチニブとプラセボ間の差を検出するために十分な被験者数であるかを検討していない。維持療法の治療ベネフィットは IGA (0,1,2)と定義した。
補遺では、組入れ予定被験者数を約 250 例とした。これにはサブスタディに移行する被験者も含まれた。補遺では、開始用量をバリシチニブ 2 mg としたときの有効性の評価を目的としており、解析は記述的であった。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>• 各先行試験の最終来院（16 週時）を完了した被験者

補遺の選択・除外基準は、JAHL 試験又は JAHM 試験と同一とした。</td></tr>
</table>

項目	内容
	上記を含むすべての選択・除外基準は JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Protocol (c)及び Protocol Addendum (7.1)に示す。
治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間	バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、最長 200 週間経口投与した。先行試験のスクリーニング時に腎機能障害（eGFR が 40～<60 mL/分/1.73 m^2 と定義）を有していた被験者で、本試験開始時にバリシチニブ 4 mg を投与されることになった被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。
解析方法	**主な解析方法** プラセボ群で治療効果がみられる被験者は極めて少ないことが想定されたことから、responder 及び partial responder を対象とした解析では正式な投与群間の治療比較は行わず、離散変数及び連続変数について投与群ごとに記述的に要約した。先行試験でプラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg を投与された nonresponder を対象とした解析では再無作為割付された投与群間で治療比較を行った。 治療効果に関する検定は、特段の記載がない限り、いずれも両側有意水準を 5%として実施した。離散変数及びヘルスアウトカム変数に関する解析では、地域、先行試験でのベースラインの疾患重症度（IGA スコア 3 又は 4）及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、p 値、割合、割合差、連続修正なしの Newcombe-Wilson 法による割合差の 100 (1-α)% CI を示した。Fisher の直接確率計算による p 値も算出した。連続変数及びヘルスアウトカム変数のすべての解析では MMRM を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの疾患重症度（IGA スコア）、来院、投与群－来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア－来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。 また、一部の連続変数及びヘルスアウトカム変数の治療比較では、地域、疾患重症度、投与群、ベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。投与群間の統計学的比較には、LS-Mean の Type III 検定を用い、LS-Mean の差、標準誤差、p 値、95%CI を示した。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • NRI：離散変数の NRI 解析では試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を、中止以降、無効例と定義した。レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療以降、無効例として解析した。 • MMRM：連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、欠測とみなし MMRM 解析を行った。 **多重性の調整** 本試験では多重性は調整しなかった。

＜申請時＞



略号：BARI = バリシチニブ、ET = 早期中止、IGA =治験担当医師による総合評価、TCS =外用ステロイド剤、V = 来院

a TCS の併用は、治験実施計画書のガイドラインに従って、治験中いつでも開始又は再開してよい。被験者の IGA スコアが 3 以上になった場合は、レスキュー治療又は再投与の一環として TCS を併用する。

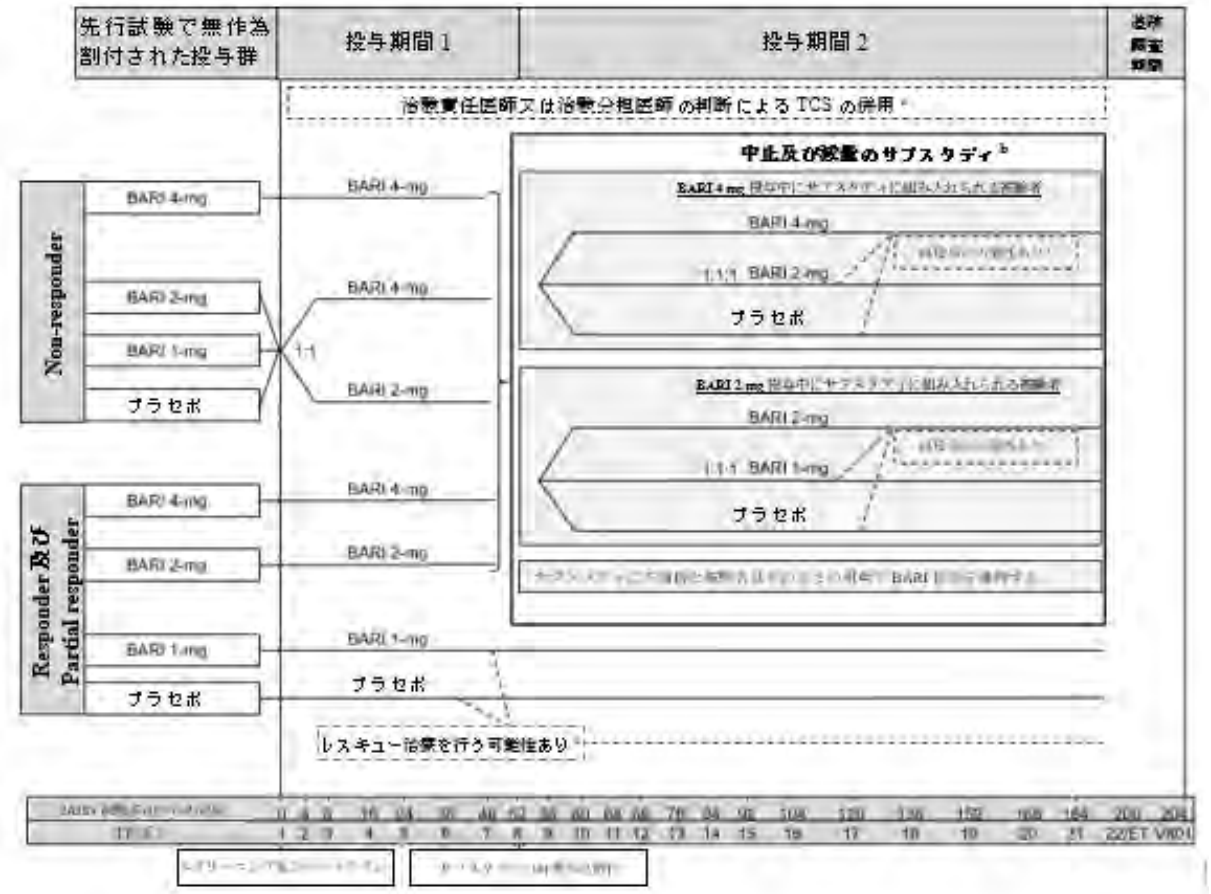
b バリシチニブの中止及び減量のサブスタディで、適格な被験者は再無作為割付される。サブスタディに移行しない被験者は本試験開始時の投与を継続する。

c サブスタディに組み入れられた被験者の IGA スコアが 3 以上になった場合は、自動的に再投与される。

d IGA スコアが 3 以上になった場合、レスキュー治療（TCS の開始かつバリシチニブ 2 又は 4 mg への再割付け）を受ける。

（JAHN Protocol Figure JAHN.1）

＜改訂後＞



略号：BARI = バリシチニブ、ET = 早期中止、IGA =治験担当医師による総合評価、TCS = 外用ステロイド剤、V = 来院

a　TCS の併用は、治験実施計画書のガイドラインに従って、治験中いつでも開始又は再開してよい。被験者の IGA スコアが 3 以上になった場合は、レスキュー治療又は再投与の一環として TCS を併用する。

b　バリシチニブの中止及び減量のサブスタディで、適格な被験者は再無作為割付される。サブスタディに組み入れられない被験者は割り付けられた投与を継続する。

c　サブスタディに組み入れられた被験者の IGA スコアが 3 以上になった場合は、自動的に再投与される。

d　IGA スコアが 3 以上になった場合、レスキュー治療（TCS の開始かつバリシチニブ 2 又は 4 mg への再割付け）を実施する。

申請時に添付した治験実施計画書では 104 週であったが、52 週時データの追加提出時に添付した治験実施計画書では 200 週に改訂された。

（JAHN Protocol amendment(c) Figure JAHN.1）

図 2.7.6.6-1　試験デザイン図（JAHN 試験）

2.7.6.6.2　被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

先行試験から移行した被験者

52 週時の CSR 補遺のデータカットオフ時点（20■年■月■日）で、JAHL 試験、JAHM 試験及び JAIY 試験から計 1375 例が移行し、適格性が確認された 1373 例が先行試験で無作為割付された投与を継続又は再無作為割付された（図 2.7.6.6-2、図 2.7.6.6-3）。以下の表に 52 週時の CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）のデータカットオフ時点のデータを示す。先行試験で Responder 又は

partial responder と判定された被験者を Responder/Partial responder、Nonresponder と判定された被験者のうちプラセボを投与された被験者を Placebo nonresponder、バリシチニブ 1 mg、2 mg、4 mg を投与された被験者をそれぞれ Baricitinib 1-mg nonresponder、Baricitinib 2-mg nonresponder、Baricitinib 4-mg nonresponder とした。

Population	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
単剤試験［JAHL 試験及び JAHM 試験］からの移行例				
Responder/partial resonder	52	45	54	70
Placebo nonresponder	0	0	180	194
Baricitinib 1-mg nonresponder	0	0	87	81
Baricitinib 2-mg nonresponder	0	0	84	78
Baricitinib 4-mg nonresponder	0	0	0	156
TCS 併用試験［JAIY 試験］からの移行例				
Responder/partial resonder	34	NA	53	63
Placebo nonresponder	0	NA	34	28
Baricitinib 1-mg nonresponder	0	NA	0	0
Baricitinib 2-mg nonresponder	0	NA	20	21
Baricitinib 4-mg nonresponder	0	NA	0	39

Source: JAHN CSR addendum Table 18, Table 334, and Table 372.

52 週時の CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）のデータカットオフ時点で、単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）から移行した 1081 例すべてが 52 週時の来院を完了又は試験を中止しており、TCS 併用試験（JAIY 試験）から移行した 292 例すべてが 16 週時の来院を完了又は試験を中止していた。

52 週時の CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）のデータカットオフ時点で JAHN 試験を中止した被験者の割合及び中止理由については、responder/partial responder の各群を図 2.7.6.6-2、nonresponder の各群を図 2.7.6.6-3 に示す。

52 週時の CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）のデータカットオフ時点での、先行試験で無作為割付された投与を継続又は再無作為割付された 1373 例を ITT population とした。ITT population のうち、全例を modified ITT（mITT）population 及び Safety population とした。また、各解析対象集団の定義及び被験者数を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Section 4.3 に示す。

Responder/partial responder のうち、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群でレスキュー治療（TCS の開始かつバリシチニブ 2 又は 4 mg への再割付け）を受けた被験者の割合はプラセボ群で 39.5%、バリシチニブ 1 mg 群で 31.1%であった。

補遺に組入れられた被験者

計 297 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 247 例が組入れられた。52 週時の CSR 補遺のデータカットオフ時点で試験を中止した被験者の割合は 30.8%であった。

組入れられた 247 例を ITT population とした。ITT population のうち、全例を mITT population 及び Safety population とした。

日本人集団

52 週時の CSR 補遺のデータカットオフ時点で適格性が確認された 244 例が先行試験で無作為割付された投与を継続又は再無作為割付された。以下の表に 52 週時の CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）のデータカットオフ時点の日本人集団のデータを示す。

Population	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
単剤試験［JAHL 試験及び JAHM 試験］からの移行例				
Responder/partial resonder	6	3	1	6
Placebo nonresponder	0	0	34	38
Baricitinib 1-mg nonresponder	0	0	12	22
Baricitinib 2-mg nonresponder	0	0	17	20
Baricitinib 4-mg nonresponder	0	0	0	32
TCS 併用試験［JAIY 試験］からの移行例				
Responder/partial resonder	5	NA	10	7
Placebo nonresponder	0	NA	11	3
Baricitinib 1-mg nonresponder	0	NA	0	0
Baricitinib 2-mg nonresponder	0	NA	4	3
Baricitinib 4-mg nonresponder	0	NA	0	10

Source: [redacted]

52 週時の CSR 補遺のデータカットオフ時点で JAHN 試験を中止した日本人被験者の割合は、responder/partial responder で 0%（バリシチニブ 1 及び 4 mg）～18.2%（プラセボ群）の範囲、nonresponder で 7.3%（プラセボ/バリシチニブ 4 mg 群）～19.0%（バリシチニブ 2 mg/2 mg 群）の範囲であった。

先行試験で無作為割付された投与を継続又は再無作為割付された 244 例を ITT population とした。ITT population のうち、全例を mITT population 及び Safety population とした。

Responder/partial responder のうち、プラセボ群でレスキュー治療（TCS の開始かつバリシチニブ 2 又は 4 mg への再割付け）を受けた被験者の割合は 36.4%であり、バリシチニブ 1 mg 群でレスキュー治療（TCS の開始かつバリシチニブ 2 又は 4 mg への再割付け）を受けた被験者はいなかった。

2.7.6.6.3 被験者背景

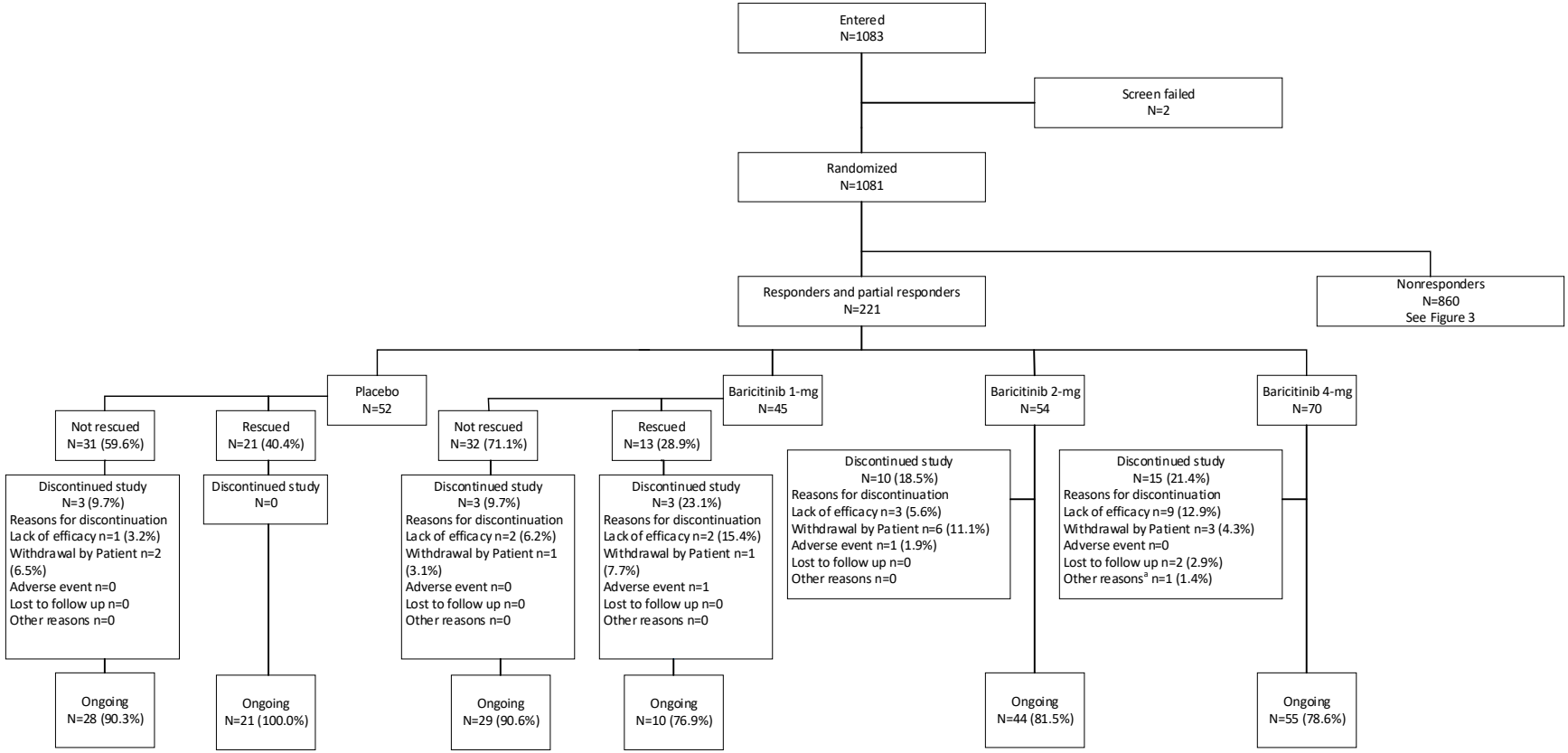
Responder/partial responder

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

Nonresponder

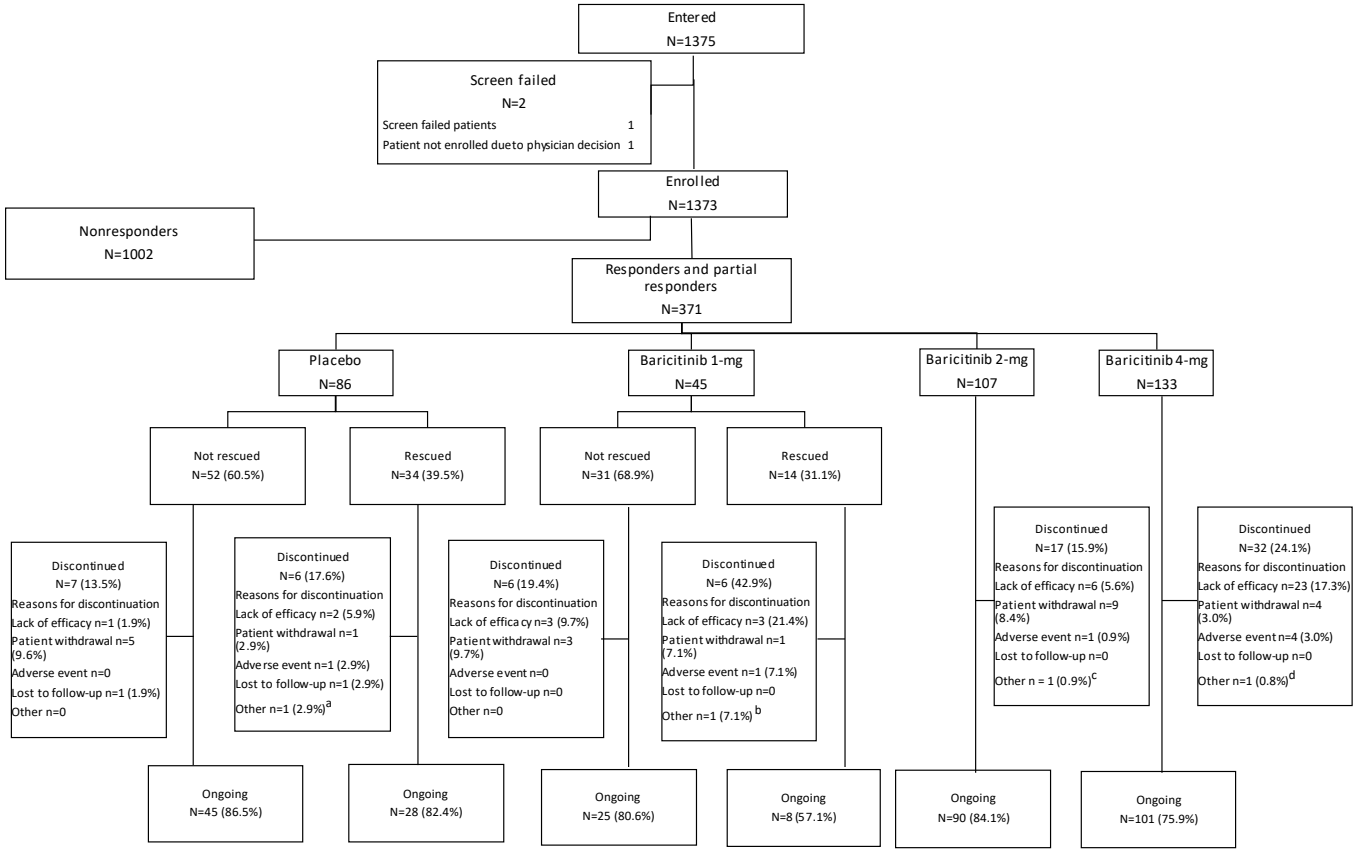
全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.6-2 に示す。

＜申請時＞



Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in subgroup.
a For baricitinib 4-mg, other reason was investigator decision due to patient's work commitments.
（JAHN CSR Figure 2）

＜52 週時（先行試験である JAIY 試験のデータを含む）＞



Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in subgroup.

[a] Pregnancy.

[b] Due to pre-existing condition of hyperbilirubinemia.

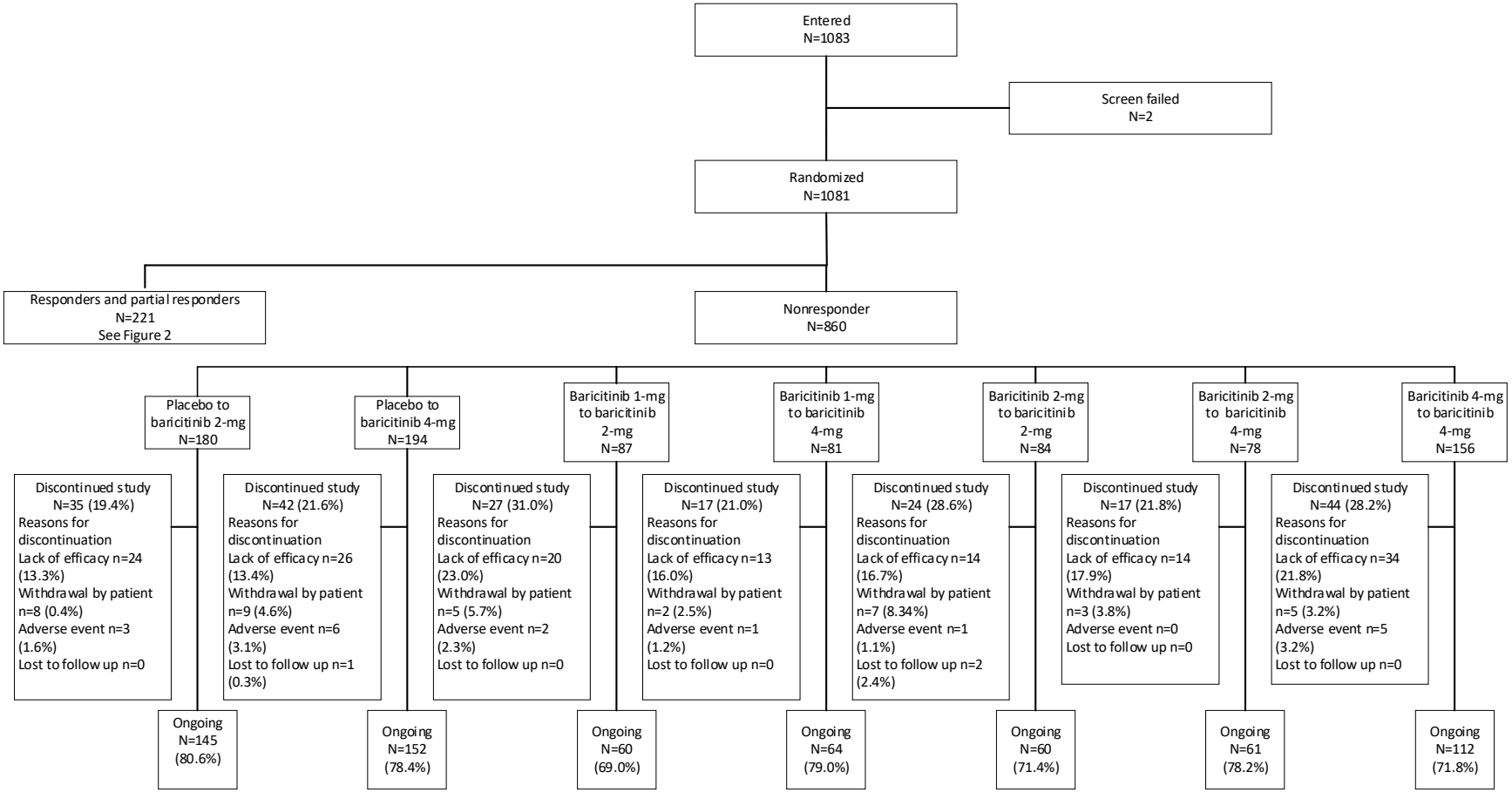
[c] Treatment with prohibited medication that required permanent discontinuation per protocol.

[d] Patient not able to attend scheduled study visits due to work.

（JAHN CSR addendum Figure 3）

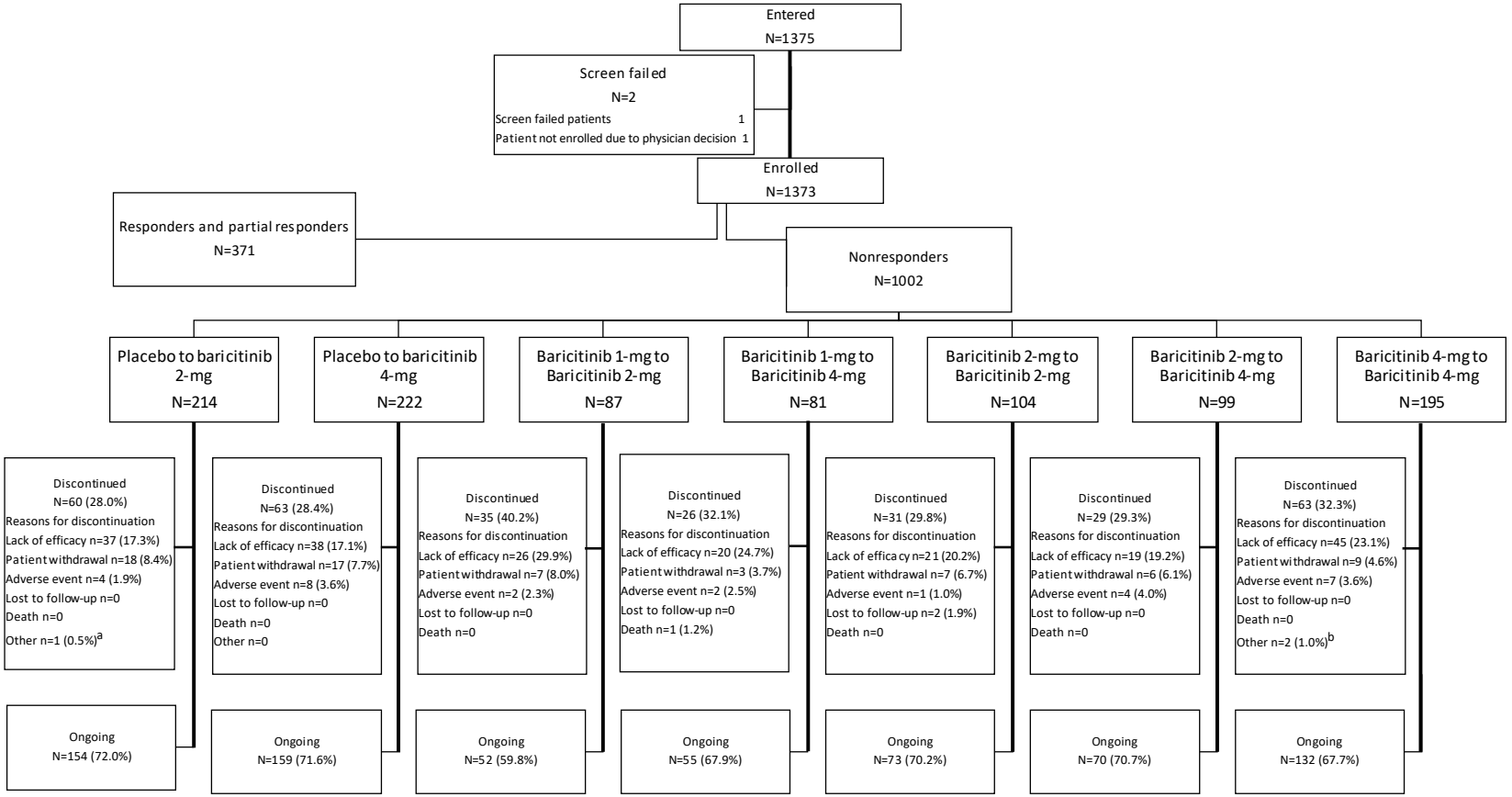
図 2.7.6.6-2　被験者の内訳（responder/partial responder、全体）（JAHN 試験）

＜申請時＞



Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in subgroup.
（JAHN CSR Figure 3）

＜52 週時（先行試験である JAIY 試験のデータを含む）＞



Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in subgroup.

[a] Poor compliance

[b] One patient had HBV DNA detected with value above limit of quantitation and one patient due to surgery; DNA = deoxyribonucleic acid; HBV = hepatitis B virus

（JAHN CSR addendum Figure 4）

図 2.7.6.6-3　被験者の内訳（nonresponder、全体）（JAHN 試験）

表 2.7.6.6-1　主な人口統計学的特性及び疾患特性［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	全体集団				日本人集団			
Attribute	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)
Age (years), mean (SD)	36 (12)	34 (9)	33 (13)	37 (16)	37 (12)	33 (11)	44 (-)	39 (17)
Female, %	52	36	48	40	33	0	0	33
Race								
Caucasian, %	65	71	83	67	0	0	0	0
Asian, %	17	16	13	26	100	100	100	100
Other, %	18	13	4	7	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	24 (15)	23 (14)	19 (12)	22 (15)	24 (17)	17 (15)	5 (0)	22 (18)
Weight (kg), mean (SD)	73 (15)	75 (16)	77 (19)	74 (15)	67 (5)	76 (21)	81 (-)	68 (15)
Body mass index, mean (SD)	26 (5)	25 (5)	27 (6)	25 (4)	24 (4)	25 (6)	28 (-)	24 (5)
Geographic region								
Europe, %	52	67	56	59	0	0	0	0
Japan, %	12	7	2	9	100	100	100	100
Rest of world, %	37	27	43	33	0	0	0	0
IGA of 4, %	27	18	33	31	33	0	0	17
EASI, mean (SD)	28 (12)	25 (9)	25 (9)	28 (11)	33 (19)	18 (0)	20 (0)	25 (9)
SCORAD, mean (SD)	63 (13)	58 (12)	62 (12)	63 (12)	70 (20)	51 (4)	48 (0)	62 (8)
BSA affected, mean (SD)	43 (22)	40 (18)	38 (18)	45 (20)	55 (32)	30 (5)	31 (0)	46 (26)
POEM, mean (SD)	18 (6)	16 (6)	18 (6)	20 (6)	16 (8)	12 (5)	9 (0)	14 (6)
ADSS item 2, mean (SD)	2.3 (3.4)	1.3 (1.8)	1.7 (3.7)	2.2 (3.5)	0.7 (0.8)	0.7 (0.9)	0 (0)	1.2 (2.0)
DLQI, mean (SD)	12.2 (7.0)	9.9 (6.4)	11.4 (6.9)	12.7 (7.3)	9.8 (7.9)	3.3 (1.5)	3.0 (0)	7.5 (4.1)
Itch NRS, mean (SD)	6.3 (2.3)	5.3 (1.9)	6.1 (2.2)	6.5 (2.1)	6.9 (3.1)	4.6 (1.9)	7.9 (0)	5.2 (2.0)
Skin Pain NRS, mean (SD)	5.9 (2.5)	4.7 (2.1)	5.8 (2.5)	5.9 (2.5)	4.8 (3.8)	4.3 (2.2)	2.9 (0)	4.0 (2.6)
PGI-S-AD, mean (SD)	3.7 (0.9)	3.3 (0.8)	3.6 (0.9)	3.8 (0.9)	3.6 (1.4)	2.8 (0.9)	2.9 (0)	3.4 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	5.6 (4.0)	6.4 (3.6)	5.8 (4.2)	5.7 (4.3)	4.3 (4.1)	7.7 (4.0)	0 (0)	3.3 (2.6)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	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)
HADS depression, mean (SD)	4.3 (4.1)	3.7 (3.2)	4.3 (3.7)	4.4 (4.2)	5.0 (6.4)	6.3 (4.0)	1.0 (0)	2.0 (1.4)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in group; 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.
Source: JAHN CSR Table 175, Table 176; [redacted]

＜52 週時（先行試験である JAIY 試験のデータを含む）＞

	全体集団				日本人集団			
Attribute	PBO (N=86)	BARI 1-mg (N=45)	BARI 2-mg (N=107)	BARI 4-mg (N=133)	PBO (N=11)	BARI 1-mg (N=3)	BARI 2-mg (N=11)	BARI 4-mg (N=13)
Age (years), mean (SD)	34 (14)	34 (8)	34 (13)	35 (14)	38 (14)	33 (11)	40 (12)	38 (13)
Female, %	48	36	40	37	27	0	27	23
Race								
Caucasian, %	56	71	64	63	0	0	0	0
Asian, %	31	16	34	32	100	100	100	100
Other, %	13	13	3	5	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	21 (14)	23 (14)	22 (14)	25 (15)	19 (18)	17 (15)	26 (18)	25 (15)
Weight (kg), mean (SD)	72 (14)	75 (16)	75 (17)	74 (17)	66 (7)	75 (20)	67 (12)	65 (12)
Body mass index, mean (SD)	25 (4)	25 (5)	26 (5)	25 (5)	23 (3)	25 (6)	23 (3)	23 (4)
Geographic region								
Europe, %	44	67	47	53	0	0	0	0
Japan, %	13	7	10	10	100	100	100	100
Rest of world, %	43	27	43	38	0	0	0	0
IGA, %								
3	67	82	65	68	73	100	55	77
4	33	18	35	32	27	0	46	23
EASI, mean (SD)	26 (11)	25 (9)	27 (9)	27 (11)	30 (15)	18 (0)	32 (8)	27 (10)
SCORAD, mean (SD)	63 (13)	58 (12)	64 (13)	64 (12)	67 (16)	51 (4)	69 (13)	65 (9)
BSA affected, mean (SD)	41 (21)	40 (18)	44 (20)	45 (20)	53 (25)	30 (5)	62 (16)	49 (23)
POEM, mean (SD)	18 (7)	16 (6)	19 (7)	20 (6)	15 (8)	12 (5)	21 (8)	17 (6)
ADSS item 2, mean (SD)	2 (2.8)	1 (1.8)	2 (3.1)	2 (3.1)	1.1 (2.1)	0.7 (0.9)	1.3 (1.0)	1.1 (1.5)
DLQI, mean (SD)	13 (7.4)	10 (6.4)	13 (7.6)	13 (7.5)	8.7 (6.2)	3.3 (1.5)	12.4 (7.0)	8.8 (5.0)
Itch NRS, mean (SD)	7 (2.2)	5 (1.9)	6 (2.2)	7 (2.1)	6.8 (2.6)	4.6 (1.9)	7.2 (2.5)	5.8 (2.0)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6 (2.4)	5 (2.1)	6 (2.5)	6 (2.6)	5.4 (3.5)	4.3 (2.2)	5.8 (3.4)	4.7 (2.1)
PGI-S-AD, mean (SD)	4 (0.9)	3 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	3.5 (1.2)	2.8 (0.9)	3.9 (1.0)	3.5 (0.8)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=86)	BARI 1-mg (N=45)	BARI 2-mg (N=107)	BARI 4-mg (N=133)	PBO (N=11)	BARI 1-mg (N=3)	BARI 2-mg (N=11)	BARI 4-mg (N=13)
HADS anxiety, mean (SD)	6 (4.4)	6 (3.6)	6 (4.2)	6 (4.0)	3.4 (3.2)	7.7 (4.0)	3.2 (3.5)	4.0 (2.4)
HADS depression, mean (SD)	5 (4.2)	4 (3.2)	5 (3.9)	5 (4.0)	3.5 (4.9)	6.3 (4.0)	4.5 (5.5)	3.2 (2.2)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in group; 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.
Source: JAHN CSR addendum Table 7, Table 11, and Table 305; [redacted]

表 2.7.6.6-2　主な人口統計学的特性及び疾患特性［mITT（nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	全体集団							日本人集団						
Attribute	PBO to BARI 2-mg (N=180)	PBO to BARI 4-mg (N=194)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=87)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=81)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=84)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=78)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=156)	PBO to BARI 2-mg (N=34)	PBO to BARI 4-mg (N=38)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=12)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=22)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=17)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=20)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=32)
Age (years), mean (SD)	36 (13)	36 (13)	33 (12)	36 (12)	34 (12)	37 (13)	35 (13)	36 (10)	39 (11)	38 (13)	38 (10)	36 (14)	35 (11)	33 (11)
Female, %	42	33	39	32	39	31	30	29	29	50	27	29	20	19
Race														
Caucasian, %	62	66	70	54	62	56	61	0	0	0	0	0	0	0
Asian, %	31	31	24	44	31	40	32	100	100	100	100	100	100	100
Other, %	7	3	6	2	7	4	7	0	0	0	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	26 (15)	26 (15)	25 (14)	26 (15)	23 (14)	29 (15)	24 (14)	30 (12)	27 (14)	28 (16)	25 (12)	24 (14)	23 (11)	25 (12)
Weight (kg), mean (SD)	71 (14)	74 (18)	74 (18)	74 (17)	75 (18)	71 (14)	75 (16)	66 (13)	65 (13)	70 (12)	66 (12)	70 (17)	66 (12)	67 (13)
Body mass index, mean (SD)	25 (4)	25 (5)	25 (5)	25 (5)	26 (5)	24 (4)	25 (4)	24 (4)	23 (3)	26 (6)	23 (3)	25 (6)	23 (4)	24 (3)
Geographic region														
Europe, %	49	50	45	44	48	50	48	0	0	0	0	0	0	0
Japan, %	19	20	14	27	20	26	21	100	100	100	100	100	100	100
Rest of world, %	32	30	41	28	32	24	32	0	0	0	0	0	0	0
IGA of 4, %	49	51	54	54	51	49	53	44	45	42	59	47	45	56
EASI, mean (SD)	33 (13)	33 (13)	32 (14)	33 (11)	34 (15)	35 (14)	35 (13)	36 (14)	36 (14)	29 (15)	37 (14)	36 (17)	38 (16)	36 (12)
SCORAD, mean (SD)	69 (13)	69 (13)	69 (14)	69 (13)	70 (14)	71 (12)	71 (13)	70 (13)	70 (14)	66 (18)	73 (14)	68 (17)	70 (13)	72 (13)
BSA affected, mean (SD)	54 (22)	54 (23)	53 (22)	54 (21)	55 (25)	58 (23)	56 (22)	64 (22)	64 (23)	60 (12)	65 (20)	67 (27)	68 (17)	62 (22)
POEM, mean (SD)	22 (6)	21 (6)	22 (5)	21 (6)	22 (5)	22 (5)	22 (5)	21 (6)	20 (5)	20 (5)	20 (6)	20 (5)	22 (4)	22 (5)
ADSS item 2, mean (SD)	3.0 (4.1)	2.7 (4.5)	2.4 (3.2)	2.1 (2.8)	2.4 (3.9)	2.5 (3.5)	2.9 (4.6)	1.4 (1.8)	2.0 (4.7)	1.2 (1.5)	1.5 (1.6)	1.5 (1.7)	1.2 (1.5)	1.0 (0.9)
DLQI, mean (SD)	16 (8)	14 (8)	16 (8)	14 (7)	15 (8)	15 (8)	14 (8)	11 (7)	11 (6)	15 (8)	11 (7)	12 (8)	13 (8)	10 (6)
Itch NRS, mean (SD)	7.1 (1.9)	6.6 (2.2)	6.8 (2.0)	6.0 (2.3)	6.8 (2.3)	6.7 (1.9)	6.7 (2.0)	7.0 (2.0)	6.3 (2.2)	7.1 (2.2)	6.3 (2.2)	6.6 (2.1)	6.9 (2.0)	6.7 (2.2)

	全体集団							日本人集団						
Attribute	PBO to BARI 2-mg (N=180)	PBO to BARI 4-mg (N=194)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=87)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=81)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=84)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=78)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=156)	PBO to BARI 2-mg (N=34)	PBO to BARI 4-mg (N=38)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=12)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=22)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=17)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=20)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=32)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6.4 (2.5)	5.9 (2.5)	6.0 (2.6)	5.6 (2.5)	6.4 (2.5)	6.0 (2.6)	6.0 (2.4)	6.3 (2.5)	5.3 (2.6)	6.2 (3.4)	5.7 (2.8)	6.4 (2.3)	5.9 (2.7)	5.9 (2.7)
PGI-S-AD, mean (SD)	4.0 (0.7)	3.9 (0.9)	4.0 (0.8)	3.8 (0.9)	3.9 (0.9)	3.9 (0.7)	4.0 (0.8)	3.8 (0.7)	3.7 (0.9)	4.1 (0.7)	3.8 (0.8)	3.7 (0.9)	3.9 (0.8)	3.8 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	6.7 (4.6)	5.8 (3.7)	6.5 (4.2)	6.1 (4.4)	7.1 (4.5)	5.4 (3.9)	6.2 (4.4)	4.1 (3.0)	4.1 (3.8)	5.9 (5.2)	5.6 (4.6)	4.8 (4.5)	3.1 (2.0)	4.0 (3.1)
HADS depression, mean (SD)	5.6 (4.2)	4.9 (4.0)	5.7 (4.2)	5.3 (4.5)	5.5 (4.9)	4.2 (3.8)	4.8 (3.8)	3.7 (2.9)	3.7 (3.9)	4.9 (4.7)	5.0 (4.9)	4.9 (6.1)	3.1 (3.3)	3.8 (3.7)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in group; 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.
Source: JAHN CSR Table 176, Table 177; [redacted]

＜52 週時（先行試験である JAIY 試験のデータを含む）＞

Attribute	全体集団							日本人集団						
	PBO to BARI 2-mg (N=214)	PBO to BARI 4-mg (N=222)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=87)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=81)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=104)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=99)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=195)	PBO to BARI 2-mg (N=45)	PBO to BARI 4-mg (N=41)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=12)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=22)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=21)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=23)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=42)
Age (years), mean (SD)	35 (13)	36 (13)	33 (12)	36 (12)	34 (12)	36 (13)	35 (13)	35 (11)	39 (11)	38 (13)	38 (10)	37 (14)	34 (10)	35 (11)
Female, %	41	33	39	32	39	32	29	29	29	50	27	24	22	17
Race														
Caucasian, %	58	63	70	54	59	52	57	0	0	0	0	0	0	0
Asian, %	35	33	24	44	35	46	37	100	100	100	100	100	100	100
Other, %	7	4	6	1	7	3	6	0	0	0	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	25 (14)	26 (15)	25 (14)	26 (15)	24 (14)	27 (14)	24 (14)	28 (12)	28 (14)	28 (16)	25 (12)	25 (14)	22 (11)	24 (13)
Weight (kg), mean (SD)	71 (13)	74 (18)	74 (18)	74 (17)	74 (16)	71 (15)	73 (16)	66 (14)	66 (14)	69 (11)	66 (12)	69 (15)	65 (12)	67 (12)
Body mass index, mean (SD)	25 (4)	25 (5)	25 (5)	25 (5)	26 (5)	24 (4)	25 (4)	24 (5)	24 (4)	26 (6)	23 (3)	25 (5)	23 (3)	24 (4)
Geographic region														
Europe, %	46	49	45	44	45	44	42	0	0	0	0	0	0	0
Japan, %	21	19	14	27	20	23	22	100	100	100	100	100	100	100
Rest of world, %	33	33	41	28	35	32	36	0	0	0	0	0	0	0
IGA, %														
3	50	50	46	46	47	49	44	51	56	58	41	52	52	43
4	51	51	54	54	53	52	56	49	44	42	59	48	48	57
EASI, mean (SD)	33 (13)	33 (13)	32 (14)	33 (11)	33 (14)	35 (14)	36 (13)	37 (14)	36 (14)	29 (15)	37 (14)	36 (16)	37 (15)	37 (12)
SCORAD, mean (SD)	69 (13)	69 (14)	69 (14)	69 (13)	70 (14)	71 (13)	72 (13)	72 (14)	70 (15)	66 (18)	73 (14)	69 (16)	69 (13)	72 (12)
BSA affected, mean (SD)	54 (22)	54 (23)	53 (22)	54 (21)	53 (24)	57 (23)	58 (22)	67 (21)	65 (23)	60 (19)	65 (20)	65 (25)	68 (17)	65 (20)
POEM, mean (SD)	22 (6)	21 (6)	22 (5)	21 (6)	22 (5)	22 (5)	22 (5)	22 (6)	20 (5)	20 (5)	20 (6)	21 (5)	22 (4)	21 (5)
ADSS item 2, mean (SD)	3 (3.9)	3 (4.3)	2 (3.2)	2 (2.8)	2 (3.8)	2 (3.1)	3 (4.2)	1.3 (1.6)	1.9 (4.5)	1.2 (1.5)	1.5 (1.6)	2.1 (3.5)	1.1 (1.4)	1.0 (0.9)
DLQI, mean (SD)	15 (8)	14 (8)	16 (8)	14 (7)	15 (8)	15 (8)	14 (8)	12 (6)	11 (6)	15 (8)	11 (7)	13 (7)	13 (7)	10 (7)
Itch NRS, mean (SD)	7 (1.9)	7 (2.1)	7 (2.0)	6 (2.3)	7 (2.2)	7 (1.9)	7 (2.0)	6.9 (1.9)	6.4 (2.1)	7.1 (2.2)	6.3 (2.2)	6.7 (1.9)	7.0 (1.9)	6.6 (2.2)

	全体集団							日本人集団						
Attribute	PBO to BARI 2-mg (N=214)	PBO to BARI 4-mg (N=222)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=87)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=81)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=104)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=99)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=195)	PBO to BARI 2-mg (N=45)	PBO to BARI 4-mg (N=41)	BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=12)	BARI 1-mg to BARI 4-mg (N=22)	BARI 2-mg to BARI 2-mg (N=21)	BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=23)	BARI 4-mg to BARI 4-mg (N=42)
Skin Pain NRS, mean (SD)	7 (2.5)	6 (2.5)	6 (2.6)	6 (2.5)	7 (2.4)	6 (2.5)	6 (2.4)	6.3 (2.6)	5.4 (2.6)	6.2 (3.4)	5.7 (2.8)	6.2 (2.1)	5.9 (2.6)	5.6 (2.6)
PGI-S-AD, mean (SD)	4 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.8)	4 (0.9)	4 (0.8)	4 (0.7)	4 (0.8)	3.9 (0.7)	3.7 (0.9)	4.1 (0.7)	3.8 (0.8)	3.7 (0.8)	3.9 (0.8)	3.8 (0.8)
HADS anxiety, mean (SD)	7 (4.5)	6 (3.9)	7 (4.2)	6 (4.4)	7 (4.3)	6 (4.0)	7 (4.6)	4.6 (3.5)	4.3 (4.3)	5.9 (5.2)	5.6 (4.6)	4.7 (4.2)	3.6 (2.4)	4.1 (3.2)
HADS depression, mean (SD)	6 (4.3)	5 (4.1)	6 (4.2)	5 (4.5)	6 (4.5)	4 (3.8)	5 (4.0)	4.2 (3.6)	3.9 (4.3)	4.9 (4.7)	5.0 (4.9)	4.9 (5.8)	3.3 (3.1)	4.0 (3.7)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = Hospital Anxiety Depression Scale; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in group; 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.

Source: JAHN CSR addendum Table 8, Table 12, and Table 305; [redacted]

2.7.6.6.4　有効性

本試験の有効性評価では、先行試験完了時の responder ステータス（responder/partial responder 又は nonreponder）に基づき、先行試験であるバリシチニブの単剤試験又は TCS 併用試験に分けて、以下の集団別に結果を提示する。

- Responder/partial responder
- Nonresponder
  - Baricitinib 1-mg nonresponder
  - Baricitinib 2-mg nonresponder
  - Baricitinib 4-mg nonresponder
  - Placebo nonresponder

また、補遺に組み入れられた被験者の結果も別途提示する（第 2.7.6.6.4.11 項）。

2.7.6.6.4.1　単剤試験（Responder/partial responder）

Responder/partial responder は、先行試験である単剤試験（JAHL 試験及び JAHM 試験）で無作為割付されたプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg の投与を継続した（以下、それぞれプラセボ群、バリシチニブ 1 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群として示す）。

＜申請時＞

主要目的とした IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 群では、0 週時（16 週時）～36 週時（52 週時）まで維持される傾向にあった。一方、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群では、36 週時（52 週時）には低下が認められた（第 2.7.6.6.4.1.1 項）。

本試験では、IGA スコアが 0、1 又は 2 でかつ先行試験でレスキュー治療を受けていない被験者を responder/partial responder としたため、IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合は 0 週時（16 週時）では 100%であった。その後、再燃しうる疾患であることから予測されるように、36 週時（52 週時）にかけて、いずれの群でも IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合は低下した（第 2.7.6.6.4.1.1 項）。

副次目的とした EASI-75 を達成した被験者の割合及び Itch NRS が先行試験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に加えてその他の評価項目でも、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 群では、0 週時（16 週時）～36 週時（52 週時）まで効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.1.2 項、第 2.7.6.6.4.1.3 項、第 2.7.6.6.4.1.4 項）。

＜52 週時＞

主要目的とした IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 群では、0 週時（16 週時）～52 週時（68 週時）まで概ね同等で、治療効果が維持されていたものの、バリシチニブ 2 mg 群では 0 週時から 52 週時までの間に僅かに増加し、バリシチニブ 4 mg 群では僅かに減少していた（第 2.7.6.6.4.1.1 項）。

副次目的とした EASI についても、0 週時（16 週時）～52 週時（68 週時）まで治療効果が維持される傾向が認められた。EASI-75 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で 0 週時（16 週時）～52 週時（68 週時）まで減少したが（第 2.7.6.6.4.1.2 項）、ベースラインか

らの EASI スコアの改善率を元に治療効果の持続性を検討した場合、バリシチニブ 2 mg 及びバリシチニブ 4 mg 群で安定しており、いずれの群においても 0 週時（16 週時）と 52 週時（68 週時）の差が 2%未満で、治療効果が維持されていた。Itch NRS が先行試験のベースラインから 4 ポイント以上改善を達成した被験者の割合は、0 週時（16 週時）～16 週時（32 週時）にいずれの投与群でも減少した（第 2.7.6.6.4.1.3 項）。その他の評価項目については、概ね改善又は効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.1.4 項）。

2.7.6.6.4.1.1 IGA

16、 36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-3 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 7 に示す。

表 2.7.6.6-3 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO N1=52	BARI 1-mg N1=45	BARI 2-mg N1=54	BARI 4-mg N1=70
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	18 (34.6)	25 (55.6)	25 (46.3)	32 (45.7)
(95% CI)	(23.2, 48.2)	(41.2, 69.1)	(33.7, 59.4)	(34.6, 57.3)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	19 (36.5)	21 (46.7)	32 (59.3)	34 (48.6)
(95% CI)	(24.8, 50.1)	(32.9, 60.9)	(46.0, 71.3)	(37.2, 60.0)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]				
N2	47	35	45	64
Response, n (%)	11 (23.4)	12 (34.3)	30 (66.7)	24 (37.5)
(95% CI)	(13.6, 37.2)	(20.8, 50.8)	(52.1, 78.6)	(26.7, 49.7)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the mITT population.
b Using NRI in the mITT Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 15.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団				日本人集団			
	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 (overall treatment Week 16) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	18 (34.6) (23.2, 48.2)	25 (55.6) (41.2, 69.1)	25 (46.3) (33.7, 59.4)	32 (45.7) (34.6, 57.3)	0 (0.0) (0.0, 39.0)	2 (66.7) (20.8, 93.9)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	2 (33.3) (9.7, 70.0)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	19 (36.5) (24.8, 50.1)	21 (46.7) (32.9, 60.9)	32 (59.3) (46.0, 71.3)	34 (48.6) (37.2, 60.0)	1 (16.7) (3.0, 56.4)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	2 (33.3) (9.7, 70.0)
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	12 (23.1) (13.7, 36.1)	14 (31.1) (19.5, 45.7)	34 (63.0) (49.6, 74.6)	26 (37.1) (26.8, 48.9)	1 (16.7) (3.0, 56.4)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	1 (16.7) (3.0, 56.4)
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	15 (28.8) (18.3, 42.3)	16 (35.6) (23.2, 50.2)	27 (50.0) (37.1, 62.9)	28 (40.0) (29.3, 51.7)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	1 (16.7) (3.0, 56.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 20; [redacted]

16、36 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-4 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 8 に示す。

表 2.7.6.6-4　IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO N1=52	BARI 1-mg N1=45	BARI 2-mg N1=54	BARI 4-mg N1=70
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	52 (100.0) (93.1, 100)	45 (100.0) (92.1, 100)	54 (100.0) (93.4, 100.0)	70 (100.0) (94.8, 100.0)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	36 (69.2) (55.7, 80.1)	35 (77.8) (63.7, 87.5)	44 (81.5) (69.2, 89.6)	51 (72.9) (61.5, 81.9)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]				
N2	47	35	45	64
Response, n (%) (95% CI)	23 (48.9) (35.3, 62.8)	21 (60.0) (43.6, 74.4)	39 (86.7) (73.8, 93.7)	37 (57.8) (45.6, 69.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population.
b Using NRI in the mITT Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 16.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団				日本人集団			
	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 (overall treatment week 16) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	52 (100.0) (93.1, 100)	45 (100.0) (92.1, 100)	54 (100.0) (93.4, 100.0)	70 (100.0) (94.8, 100.0)	6 (100.0) (61.0, 100)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	6 (100.0) (61.0, 100)
Week 16 (overall treatment week 32) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	36 (69.2) (55.7, 80.1)	35 (77.8) (63.7, 87.5)	44 (81.5) (69.2, 89.6)	51 (72.9) (61.5, 81.9)	3 (50.0) (18.8, 81.2)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	5 (83.3) (43.6, 97.0)
Week 36 (overall treatment week 52) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	25 (48.1) (35.1, 61.3)	27 (60.0) (45.5, 73.0)	44 (81.5) (69.2, 89.6)	41 (58.6) (46.9, 69.4)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	4 (66.7) (30.0, 90.3)
Week 52 (overall treatment week 68) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	24 (46.2) (33.3, 59.5)	24 (53.3) (39.1, 67.1)	39 (72.2) (59.1, 82.4)	41 (58.6) (46.9, 69.4)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	5 (83.3) (43.6, 97.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 21; [redacted]

2.7.6.6.4.1.2　EASI

16、 36 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-5 に示す。52 週時（68 週時）までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 9 に示す。

表 2.7.6.6-5　EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO N1=52	BARI 1-mg N1=45	BARI 2-mg N1=54	BARI 4-mg N1=70
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	30 (57.7)	32 (71.1)	40 (74.1)	49 (70.0)
(95% CI)	(44.2, 70.1)	(56.6, 82.3)	(61.1, 83.9)	(58.5, 79.5)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	22 (42.3)	28 (62.2)	38 (70.4)	45 (64.3)
(95% CI)	(29.9, 55.8)	(47.6, 74.9)	(57.2, 80.9)	(52.6, 74.5)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]				
N2	47	35	45	64
Response, n (%)	22 (46.8)	16 (45.7)	35 (77.8)	32 (50.0)
(95% CI)	(33.3, 60.8)	(30.5, 61.8)	(63.7, 87.5)	(38.1, 61.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N1 = number of patients in the modified intent to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the mITT population.
b Using NRI in the mITT Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 17.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団				日本人集団			
	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 (overall treatment week 16) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	30 (57.7) (44.2, 70.1)	32 (71.1) (56.6, 82.3)	40 (74.1) (61.1, 83.9)	49 (70.0) (58.5, 79.5)	1 (16.7) (3.0, 56.4)	3 (100.0) (43.9, 100)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	4 (66.7) (30.0, 90.3)
Week 16 (overall treatment week 32) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	22 (42.3) (29.9, 55.8)	28 (62.2) (47.6, 74.9)	38 (70.4) (57.2, 80.9)	45 (64.3) (52.6, 74.5)	0 (0.0) (0.0, 39.0)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	4 (66.7) (30.0, 90.3)
Week 36 (overall treatment week 52) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	23 (44.2) (31.6, 57.7)	21 (46.7) (32.9, 60.9)	40 (74.1) (61.1, 83.9)	36 (51.4) (40.0, 62.8)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	3 (50.0) (18.8, 81.2)
Week 52 (overall treatment week 68) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	20 (38.5) (26.5, 52.0)	23 (51.1) (37.0, 65.0)	35 (64.8) (51.5, 76.2)	36 (51.4) (40.0, 62.8)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	3 (100.0) (43.9, 100)	1 (100.0) (20.7, 100)	3 (50.0) (18.8, 81.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 22; [redacted]

2.7.6.6.4.1.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-6 に示す。16 週時（32 週時）までの Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 11 に示す。

表 2.7.6.6-6 Itch NRS が先行試験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・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO N=43	BARI 1-mg N=31	BARI 2-mg N=43	BARI 4-mg N=61
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	18 (41.9) (28.4, 56.7)	13 (41.9) (26.4, 59.2)	19 (44.2) (30.4, 58.9)	32 (52.5) (40.2, 64.5)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	14 (32.6) (20.5, 47.5)	8 (25.8) (13.7, 43.2)	14 (32.6) (20.5, 47.5)	25 (41.0) (29.5, 53.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points at baseline of originating study; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population.

Source: JAHN CSR Table 19.

＜16 週時まで（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団				日本人集団			
	PBO N=43	BARI 1-mg N=31	BARI 2-mg N=43	BARI 4-mg N=61	PBO N=5	BARI 1-mg N=2	BARI 2-mg N=1	BARI 4-mg N=4
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	18 (41.9) (28.4, 56.7)	13 (41.9) (26.4, 59.2)	19 (44.2) (30.4, 58.9)	32 (52.5) (40.2, 64.5)	3 (60.0) (23.1, 88.2)	0 (0.0) (0.0, 65.8)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	1 (25.0) (4.6, 69.9)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]								
Response, n (%) (95% CI)	14 (32.6) (20.5, 47.5)	8 (25.8) (13.7, 43.2)	14 (32.6) (20.5, 47.5)	25 (41.0) (29.5, 53.5)	2 (40.0) (11.8, 76.9)	0 (0.0) (0.0, 65.8)	0 (0.0) (0.0, 79.3)	1 (25.0) (4.6, 69.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points at baseline of originating study; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points change from baseline.
Source: JAHN CSR addendum Table 24; [redacted]

2.7.6.6.4.1.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、responder/partial responder での 0、16、36 及び 52 週時（16、32、52 及び 68 週時）の各バリシチニブ群の結果は、以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）	**16 週時（32 週時）**	**36 週時（52 週時）**	**52 週時（68 週時）**	**参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）**
EASI スコアの平均変化率		-79%～-82%	-74%～-83%	-72%～-86%	-81%～-92%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.2.
Itch NRS	平均変化量	-3.0～-4.1	-2.5～-3.6	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.3
	平均変化率	-56%～-65%	-41%～-56%	-	-	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	48%～62%	37%～49%	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.4
	平均変化量	-2.9～-3.8	-2.7～-3.2	-	-	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	67%～75%	60%～71%	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.5
	平均変化量	-0.8～-1.9	-0.8～-1.8	-	-	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.8～-2.9	-1.5～-2.2	-2.0～-2.6	-1.9～-2.7	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.6
	抑うつスコア	-0.9～-2.0	-0.6～-1.7	-0.6～-1.9	-1.1～-1.8	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	76%～98%	60%～79%	49%～69%	41%～61%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	33%～43%	34%～38%	27%～39%	22%～35%	
	平均変化量	-6.7～-9.6	-5.2～-7.8	-5.0～-7.8	-4.9～-8.6	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	20%～36%	26%～30%	22%～35%	27%～35%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	9%～13%	9%～11%	11%～17%	13%～17%	
	平均変化量	-8.8～-12.5	-7.1～-9.4	-7.2～-9.8	-8.0～-10.1	

POEM スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	76%～86%	56%～73%	56%～69%	42%～63%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.9
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-1.1～-1.5	-0.9～-1.2	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-15～-27	-13～-24	-11～-28	-18～-30	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.11
	Absenteeism	0.5～-1.5	2.7～-4.3	3.4～-1.4	7.2～-2.5	
	労働生産性の低下	-16～-24	-10～-26	-9～-26	-18～-24	
	活動障害	-18～-32	-18～-26	-20～-26	-21～-28	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	10.0～17.6	7.9～13.3	6.8～16.1	3.3～19.5	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.1.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.11～0.19	0.10～0.15	0.09～0.17	0.12～0.18	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life–5 Dimensions–5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment–Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.2　単剤試験（Baricitinib 1-mg Nonresponder）

Nonresponder のうち先行試験でバリシチニブ 1 mg を投与された被験者（Baricitinib 1-mg nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、それぞれ、バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

＜申請時＞

バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群ともに、再割付け後最初の評価時点である 4 週時（20 週時）には、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が増加する傾向が認められた。4 週時（20 週時）及び 8 週時（24 週時）には、バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群と比較して、バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群で有意に改善していたが、それ以降の時点では有意な差は認められなかった（第 2.7.6.6.4.2.1 項、第 2.7.6.6.4.2.2 項）。

Itch NRS が先行試験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及びその他の評価項目でも、バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群で、改善又は効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.2.3 項、第 2.7.6.6.4.2.4 項）。

＜52 週時＞

バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群ともに、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、16 週時（32 週時）までに増加しており、52 週時（68 週時）まで効果が維持される傾向が認められた（第 2.7.6.6.4.2.1 項、第 2.7.6.6.4.2.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、バリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 1 mg/バリシチニブ 4 mg 群ともに、16 週時（32 週時）までに増加した（第 2.7.6.6.4.2.3 項）。その他の評価項目についても概ね改善又は効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.2.4 項）。

2.7.6.6.4.2.1 IGA

16、 36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Baricitinib 1-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-7 に示す。申請時に示した 36 週時（52 週時）までのその他の時点を含む IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Figure 18 に示す。

表 2.7.6.6-7 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 1-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N1=87	BARI 4-mg N1=81
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	5 (5.7)	6 (7.4)
(95% CI)	(2.5, 12.8)	(3.4, 15.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	1.7
(95% CI)		(-6.4, 10.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.42
(95% CI)		(0.43, 4.71)
p-value [b]	NA	0.565
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	12 (13.8)	19 (23.5)
(95% CI)	(8.1, 22.6)	(15.6, 33.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.7
(95% CI)		(-2.1, 21.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.22
(95% CI)		(0.99, 5.01)
p-value [b]	NA	0.054
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	75	69
Response, n (%)	8 (10.7)	8 (11.6)
(95% CI)	(5.5, 19.7)	(6.0, 21.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR Table 43.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 1-mg to		BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N=87	BARI 4-mg N=81	BARI 2-mg N=12	BARI 4-mg N=22
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	5 (5.7)	6 (7.4)	0	1 (4.5)
(95% CI)	(2.5, 12.8)	(3.4, 15.2)	(0.0, 24.2)	(0.8, 21.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	1.7	NA	4.5
(95% CI)		(-6.4, 10.1)		(-20.0, 21.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.42	NA	1.81
(95% CI)		(0.43, 4.71)		(0.06, 51.48)
p-value [b]	NA	0.565	NA	0.728
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	12 (13.8)	19 (23.5)	2 (16.7)	1 (4.5)
(95% CI)	(8.1, 22.6)	(15.6, 33.8)	(4.7, 44.8)	(0.8, 21.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.7	NA	-12.1
(95% CI)		(-2.1, 21.4)		(-40.5, 8.9)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.22	NA	0.34
(95% CI)		(0.99, 5.01)		(0.04, 3.24)
p-value [b]	NA	0.054	NA	0.351
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%)	12 (13.8)	10 (12.3)	2 (16.7)	0
(95% CI)	(8.1, 22.6)	(6.8, 21.3)	(4.7, 44.8)	(0.0, 14.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-1.4 (-11.8, 9.1)	NA	-16.7
(95% CI)				(-44.8, 2.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.99 (0.40, 2.44)	NA	0.11
(95% CI)				(0.00, 2.63)
p-value [b]	NA	0.982	NA	0.172
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]				
Response, n (%)	11 (12.6)	10 (12.3)	2 (16.7)	2 (9.1)
(95% CI)	(7.2, 21.2)	(6.8, 21.3)	(4.7, 44.8)	(2.5, 27.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-0.3 (-10.5, 10.1)	NA	-7.6
(95% CI)				(-36.5, 14.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.08 (0.44, 2.69)	NA	0.55
(95% CI)				(0.08, 3.96)
p-value [b]	NA	0.864	NA	0.557

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 47; [redacted]

16、36 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Baricitinib 1-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-8 に示す。申請時に示した 36 週時（52 週時）までのその他の時点を含む IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Figure 19 に示す。

表 2.7.6.6-8 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 1-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N1= 87	BARI 4-mg N1=81
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	25 (28.7)	25 (30.9)
(95% CI)	(20.3, 39.0)	(21.9, 41.6)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	2.1
(95% CI)		(-11.5, 15.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.07
(95% CI)		(0.54, 2.11)
p-value [b]	NA	0.841
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	40 (46.0)	45 (55.6)
(95% CI)	(35.9, 56.4)	(44.7, 65.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.6
(95% CI)		(-5.4, 24.0)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.56
(95% CI)		(0.83, 2.91)
p-value [b]	NA	0.165
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	75	69
Response, n (%)	31 (41.3)	30 (43.5)
(95% CI)	(30.9, 52.6)	(32.4, 55.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR Table 44.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 1-mg to		BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N= 87	BARI 4-mg N=81	BARI 2-mg N=12	BARI 4-mg N=22
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	25 (28.7)	25 (30.9)	6 (50.0)	8 (36.4)
(95% CI)	(20.3, 39.0)	(21.9, 41.6)	(25.4, 74.6)	(19.7, 57.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	2.1	NA	-13.6
(95% CI)		(-11.5, 15.8)		(-43.3, 18.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.07	NA	0.65
(95% CI)		(0.54, 2.11)		(0.15, 2.76)
p-value [b]	NA	0.841	NA	0.558
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	40 (46.0)	45 (55.6)	6 (50.0)	11 (50.0)
(95% CI)	(35.9, 56.4)	(44.7, 65.9)	(25.4, 74.6)	(30.7, 69.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.6	NA	0.0
(95% CI)		(-5.4, 24.0)		(-31.3, 31.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.56	NA	1.17
(95% CI)		(0.83, 2.91)		(0.28, 4.94)
p-value [b]	NA	0.165	NA	0.834
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%)	35 (40.2)	35 (43.2)	7 (58.3)	7 (31.8)
(95% CI)	(30.6, 50.7)	(33.0, 54.1)	(32.0, 80.7)	(16.4, 52.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.0	NA	-26.5
(95% CI)		(-11.7, 17.5)		(-53.7, 7.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.12	NA	0.39
(95% CI)		(0.60, 2.09)		(0.09, 1.71)
p-value [b]	NA	0.727	NA	0.212
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]				
Response, n (%)	27 (31.0)	39 (48.1)	5 (41.7)	10 (45.5)
(95% CI)	(22.3, 41.4)	(37.6, 58.9)	(19.3, 68.0)	(26.9, 65.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	17.1	NA	3.8
(95% CI)		(2.3, 30.9)		(-28.5, 33.7)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.05	NA	1.27
(95% CI)		(1.09, 3.87)		(0.30, 5.32)
p-value [b]	NA	0.026	NA	0.748

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 48; [redacted]

2.7.6.6.4.2.2 EASI

16、36 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Baricitinib 1-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-9 に示す。申請時に示した 36 週時（52 週時）までのその他の時点を含む EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Figure 20 に示す。

表 2.7.6.6-9 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 1-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N1= 87	BARI 4-mg N1= 81
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	16 (18.4)	18 (22.2)
(95% CI)	(11.6, 27.8)	(14.5, 32.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.8
(95% CI)		(-8.3, 16.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.27
(95% CI)		(0.59, 2.70)
p-value [b]	NA	0.541
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	29 (33.3)	35 (43.2)
(95% CI)	(24.3, 43.8)	(33.0, 54.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.9
(95% CI)		(-4.7, 24.0)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.66
(95% CI)		(0.88, 3.13)
p-value [b]	NA	0.118
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	75	69
Response, n (%)	24 (32.0)	21 (30.4)
(95% CI)	(22.5, 43.2)	(20.8, 42.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N1 = number of patients in the modified intent to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 45.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 1-mg to		BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N= 87	BARI 4-mg N= 81	BARI 2-mg N= 12	BARI 4-mg N= 22
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	16 (18.4)	18 (22.2)	3 (25.0)	8 (36.4)
(95% CI)	(11.6, 27.8)	(14.5, 32.4)	(8.9, 53.2)	(19.7, 57.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.8	NA	11.4
(95% CI)		(-8.3, 16.1)		(-21.4, 37.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.27	NA	1.88
(95% CI)		(0.59, 2.70)		(0.39, 9.08)
p-value [b]	NA	0.541	NA	0.431
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	29 (33.3)	35 (43.2)	4 (33.3)	9 (40.9)
(95% CI)	(24.3, 43.8)	(33.0, 54.1)	(13.8, 60.9)	(23.3, 61.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.9	NA	7.6
(95% CI)		(-4.7, 24.0)		(-25.2, 35.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.66	NA	1.41
(95% CI)		(0.88, 3.13)		(0.32, 6.23)
p-value [b]	NA	0.118	NA	0.648
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%)	28 (32.2)	25 (30.9)	4 (33.3)	7 (31.8)
(95% CI)	(23.3, 42.6)	(21.9, 41.6)	(13.8, 60.9)	(16.4, 52.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-1.3	NA	-1.5
(95% CI)		(-15.1, 12.6)		(-33.2, 27.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.98	NA	1.00
(95% CI)		(0.51, 1.88)		(0.22, 4.48)
p-value [b]	NA	0.942	NA	0.999
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]				
Response, n (%)	25 (28.7)	29 (35.8)	4 (33.3)	7 (31.8)
(95% CI)	(20.3, 39.0)	(26.2, 46.7)	(13.8, 60.9)	(16.4, 52.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	7.1	NA	-1.5
(95% CI)		(-7.0, 20.8)		(-33.2, 27.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.47	NA	0.91
(95% CI)		(0.76, 2.82)		(0.20, 4.06)
p-value [b]	NA	0.250	NA	0.898

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable, NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 49; [redacted]

2.7.6.6.4.2.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Baricitinib 1-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-10 に示す。申請時に示した 36 週時（52 週時）までのその他の時点を含む Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Figure 22 に示す。

表 2.7.6.6-10 Itch NRS が先行試験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（Baricitinib 1-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N=80	BARI 4-mg N=62
Week 0 (overall treatment week 16)		
Response, n (%)	12 (15.0)	18 (29.0)
(95% CI)	(8.8, 24.4)	(19.2, 41.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	14.0
(95% CI)		(0.4, 27.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.65
(95% CI)		(1.13, 6.22)
p-value [a]	NA	0.025
Week 16 (overall treatment week 32)		
Response, n (%)	16 (20.0)	24 (38.7)
(95% CI)	(12.7, 30.0)	(27.6, 51.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	18.7
(95% CI)		(3.7, 33.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	3.04
(95% CI)		(1.39, 6.66)
p-value [a]	NA	0.006

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 47.

＜16 週時まで（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 1-mg to		BARI 1-mg to	
	BARI 2-mg N=80	BARI 4-mg N=62	BARI 2-mg N=11	BARI 4-mg N=19
Week 0 (overall treatment week 16) [a]				
Response, n (%)	12 (15.0)	18 (29.0)	2 (18.2)	5 (26.3)
(95% CI)	(8.8, 24.4)	(19.2, 41.3)	(5.1, 47.7)	(11.8, 48.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	14.0	NA	8.1
(95% CI)		(0.4, 27.8)		(-24.8, 34.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.65	NA	1.73
(95% CI)		(1.13, 6.22)		(0.26, 11.55)
p-value [b]	NA	0.025	NA	0.574
Week 16 (overall treatment week 32) [a]				
Response, n (%)	16 (20.0)	24 (38.7)	2 (18.2)	6 (31.6)
(95% CI)	(12.7, 30.0)	(27.6, 51.2)	(5.1, 47.7)	(15.4, 54.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	18.7	NA	13.4
(95% CI)		(3.7, 33.1)		(-20.3, 39.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	3.04	NA	3.00
(95% CI)		(1.39, 6.66)		(0.45, 20.15)
p-value [b]	NA	0.006	NA	0.258

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.
[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 51;

2.7.6.6.4.2.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、Baricitinib 1-mg nonresponder での 0、16、 36 及び 52 週時（16、32、 52 及び 68 週時）の各バリシチニブ群の結果は、以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		36 週時（52 週時）		52 週時（68 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-46%	-45%	-57%	-62%	-60%	-58%	-58%	-58%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.2.
Itch NRS	平均変化量	-1.8	-2.0	-2.2	-2.5	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.3
	平均変化率	-25%	-19%	-29%	-28%	-	-	-	-	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	15%	40%	25%	43%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.4
	平均変化量	-1.9	-1.9	-2.2	-2.3	-	-	-	-	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	37%	63%	49%	63%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.5
	平均変化量	-1.4	-1.3	-1.6	-1.2	-	-	-	-	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.1	-1.9	-1.7	-1.9	-1.5	-2.1	-1.1	-1.9	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.6
	抑うつスコア	-1.5	-1.5	-1.8	-1.5	-1.7	-1.5	-1.3	-1.6	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	68%	62%	62%	57%	58%	48%	46%	48%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	9%	12%	12%	20%	12%	14%	13%	16%	
	平均変化量	-6.1	-5.9	-7.2	-6.4	-6.7	-5.9	-5.6	-6.2	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	1%	4%	7%	14%	8%	10%	9%	12%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	0%	0%	1%	1%	0%	4%	2%	1%	
POEM スコア	平均変化量	-4.0	-5.3	-6.3	-7.2	-6.4	-7.1	-4.2	-7.0	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	47%	47%	58%	58%	46%	52%	35%	48%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-0.6	-0.8	-0.7	-0.9	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-11	-13	-17	-19	-12	-15	-12	-15	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.11
	Absenteeism	-4.7	-7.2	-4.4	-7.3	-7.5	-3.1	-5.1	-5.9	
	労働生産性の低下	-12	-15	-18	-20	-13	-15	-12	-17	
	活動障害	-15	-18	-20	-22	-21	-19	-16	-20	
EQ-5D-	VAS スコア	9.8	7.7	12.1	9.1	12.8	10.4	8.1	9.0	JAHN 試験

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		36 週時（52 週時）		52 週時（68 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 1 mg/ 4 mg 群	
5L の平均変化量	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.13	0.12	0.14	0.13	0.15	0.12	0.10	0.11	CSR 補遺 Section 5.1.3.2.1.12

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.3　単剤試験（Baricitinib 2-mg Nonresponder）

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（Baricitinib 2-mg nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、それぞれ、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

＜申請時＞

バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群では、IGA 及び Itch NRS に加えて Skin Pain NRS 及び ADSS などのその他の評価項目で、36 週時（52 週時）まで効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.3.1 項、第 2.7.6.6.4.3.3 項、第 2.7.6.6.4.3.4 項）。また、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群では、IGA (0,1)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 が先行試験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に加えて、Skin Pain NRS 及び ADSS などのその他の評価項目で、0 週時（16 週時）以降、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群よりも数値的に高い改善の傾向が認められた。しかし、ほとんどの時点で、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（第 2.7.6.6.4.3.1 項、第 2.7.6.6.4.3.2 項、第 2.7.6.6.4.3.3 項、第 2.7.6.6.4.3.4 項）。

＜52 週時＞

バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群ともに、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、16 週時（32 週時）までに増加しており、52 週時（68 週時）まで効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.3.1 項、第 2.7.6.6.4.3.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群では 16 週時（32 週時）までに減少したが、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群では同等であった（第 2.7.6.6.4.3.3 項）。その他の評価項目は、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群ともに、52 週時（68 週時）まで概ね効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.3.4 項）。

2.7.6.6.4.3.1 IGA

16、 36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-11 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 16 に示す。

表 2.7.6.6-11 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N1=84	BARI 4-mg N1=78
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	8 (9.5)	10 (12.8)
(95% CI)	(4.9, 17.7)	(7.1, 22.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.3
(95% CI)		(-6.7, 13.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.43
(95% CI)		(0.54, 3.83)
p-value [b]	NA	0.475
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	13 (15.5)	14 (17.9)
(95% CI)	(9.3, 24.7)	(11.0, 27.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	2.5
(95% CI)		(-9.1, 14.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.27
(95% CI)		(0.55, 2.94)
p-value [b]	NA	0.575
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	71	71
Response, n (%)	8 (11.3)	12 (16.9)
(95% CI)	(5.8, 20.7)	(9.9, 27.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR Table 71.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=84	BARI 4-mg N=78	BARI 2-mg N=17	BARI 4-mg N=20
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	8 (9.5) (4.9, 17.7)	10 (12.8) (7.1, 22.0)	0 (0.0, 18.4)	1 (5.0) (0.9, 23.6)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	3.3 (-6.7, 13.6)	NA	5.0 (-13.9, 23.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.43 (0.54, 3.83)	NA	2.67 (0.10, 72.33)
p-value [b]	NA	0.475	NA	0.559
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	13 (15.5) (9.3, 24.7)	14 (17.9) (11.0, 27.9)	2 (11.8) (3.3, 34.3)	2 (10.0) (2.8, 30.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	2.5 (-9.1, 14.2)	NA	-1.8 (-25.5, 20.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.27 (0.55, 2.94)	NA	0.82 (0.12, 5.75)
p-value [b]	NA	0.575	NA	0.840
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	9 (10.7) (5.7, 19.1)	13 (16.7) (10.0, 26.5)	0 (0.0, 18.4)	4 (20.0) (8.1, 41.6)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	6.0 (-4.8, 16.9)	NA	20.0 (-2.0, 41.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.74 (0.70, 4.33)	NA	9.73 (0.45, 211.97)
p-value [b]	NA	0.233	NA	0.148
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	16 (19.0) (12.1, 28.7)	12 (15.4) (9.0, 25.0)	2 (11.8) (3.3, 34.3)	5 (25.0) (11.2, 46.9)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-3.7 (-15.2, 8.2)	NA	13.2 (-13.2, 36.7)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.81 (0.36, 1.85)	NA	2.18 (0.40, 11.90)
p-value [b]	NA	0.620	NA	0.367

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 74; [redacted]

16、36 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-12 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 17 に示す。

表 2.7.6.6-12 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N1=84	BARI 4-mg N1=78
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	32 (38.1)	33 (42.3)
(95% CI)	(28.4, 48.8)	(32.0, 53.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	4.2
(95% CI)		(-10.7, 18.9)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.15
(95% CI)		(0.60, 2.20)
p-value [b]	NA	0.671
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	40 (47.6)	34 (43.6)
(95% CI)	(37.3, 58.2)	(33.1, 54.6)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-4.0
(95% CI)		(-18.9, 11.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.85
(95% CI)		(0.45, 1.60)
p-value [b]	NA	0.610
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	71	71
Response, n (%)	32 (45.1)	34 (47.9)
(95% CI)	(34.0, 56.6)	(36.7, 59.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR Table 72.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=84	BARI 4-mg N=78	BARI 2-mg N=17	BARI 4-mg N=20
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	32 (38.1) (28.4, 48.8)	33 (42.3) (32.0, 53.4)	7 (41.2) (21.6, 64.0)	9 (45.0) (25.8, 65.8)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	4.2 (-10.7, 18.9)	NA	3.8 (-26.0, 32.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.15 (0.60, 2.20)	NA	1.14 (0.31, 4.30)
p-value [b]	NA	0.671	NA	0.841
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	40 (47.6) (37.3, 58.2)	34 (43.6) (33.1, 54.6)	8 (47.1) (26.2, 69.0)	7 (35.0) (18.1, 56.7)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-4.0 (-18.9, 11.1)	NA	-12.1 (-39.8, 18.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.85 (0.45, 1.60)	NA	0.60 (0.15, 2.30)
p-value [b]	NA	0.610	NA	0.455
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	37 (44.0) (33.9, 54.7)	38 (48.7) (37.9, 59.6)	8 (47.1) (26.2, 69.0)	13 (65.0) (43.3, 81.9)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	4.7 (-10.5, 19.5)	NA	17.9 (-13.0, 44.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.19 (0.63, 2.22)	NA	2.02 (0.53, 7.73)
p-value [b]	NA	0.596	NA	0.303
Week 52 (overall treatment Week 68) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	37 (44.0) (33.9, 54.7)	30 (38.5) (28.4, 49.6)	8 (47.1) (26.2, 69.0)	11 (55.0) (34.2, 74.2)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-5.6 (-20.2, 9.4)	NA	7.9 (-22.3, 36.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.79 (0.42, 1.48)	NA	1.34 (0.36, 4.98)
p-value [b]	NA	0.459	NA	0.658

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.
[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 75; [redacted]

2.7.6.6.4.3.2 EASI

16、36 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-13 に示す。52 週時（68 週時）までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 18 に示す。

表 2.7.6.6-13 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N1=84	BARI 4-mg N1=78
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	22 (26.2)	21 (26.9)
(95% CI)	(18.0, 36.5)	(18.3, 37.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.7
(95% CI)		(-12.7, 14.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.04
(95% CI)		(0.52, 2.11)
p-value [b]	NA	0.905
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	32 (38.1)	30 (38.5)
(95% CI)	(28.4, 48.8)	(28.4, 49.6)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.4
(95% CI)		(-14.3, 15.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.06
(95% CI)		(0.56, 2.02)
p-value [b]	NA	0.852
Week 36 (overall treatment Week 52) [c]		
N2	71	71
Response, n (%)	24 (33.8)	31 (43.7)
(95% CI)	(23.9, 45.4)	(32.7, 55.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N1 = number of patients in the modified intent to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
c Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 73.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=84	BARI 4-mg N=78	BARI 2-mg N=17	BARI 4-mg N=20
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%)	22 (26.2)	21 (26.9)	4 (23.5)	7 (35.0)
(95% CI)	(18.0, 36.5)	(18.3, 37.7)	(9.6, 47.3)	(18.1, 56.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.7	NA	11.5
(95% CI)		(-12.7, 14.3)		(-17.7, 37.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.04	NA	1.78
(95% CI)		(0.52, 2.11)		(0.42, 7.55)
p-value [b]	NA	0.905	NA	0.436
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%)	32 (38.1)	30 (38.5)	5 (29.4)	6 (30.0)
(95% CI)	(28.4, 48.8)	(28.4, 49.6)	(13.3, 53.1)	(14.5, 51.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.4	NA	0.6
(95% CI)		(-14.3, 15.1)		(-27.7, 27.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.06	NA	1.06
(95% CI)		(0.56, 2.02)		(0.26, 4.35)
p-value [b]	NA	0.852	NA	0.933
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]				
Response, n (%)	26 (31.0)	35 (44.9)	4 (23.5)	11 (55.0)
(95% CI)	(22.1, 41.5)	(34.3, 55.9)	(9.6, 47.3)	(34.2, 74.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	13.9	NA	31.5
(95% CI)		(-1.0, 28.1)		(-0.1, 55.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.83	NA	3.69
(95% CI)		(0.96, 3.49)		(0.90, 15.15)
p-value [b]	NA	0.066	NA	0.070
Week 52 (overall treatment week 68) [a]				
Response, n (%)	29 (34.5)	27 (34.6)	3 (17.6)	9 (45.0)
(95% CI)	(25.2, 45.2)	(25.0, 45.7)	(6.2, 41.0)	(25.8, 65.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.1	NA	27.4
(95% CI)		(-14.2, 14.5)		(-2.9, 51.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.05	NA	3.43
(95% CI)		(0.54, 2.00)		(0.77, 15.18)
p-value [b]	NA	0.895	NA	0.105

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 76; [redacted]

2.7.6.6.4.3.3　Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-14 に示す。16 週時（32 週時）までの Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 20 に示す。

表 2.7.6.6-14 Itch NRS が先行試験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（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=70	BARI 4-mg N=71
Week 0 (overall treatment week 16)		
Response, n (%)	23 (32.9)	22 (31.0)
(95% CI)	(23.0, 44.5)	(21.4, 42.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-1.9
(95% CI)		(-16.9, 13.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.13
(95% CI)		(0.54, 2.38)
p-value [a]	NA	0.741
Week 16 (overall treatment week 32)		
Response, n (%)	17 (24.3)	22 (31.0)
(95% CI)	(15.8, 35.5)	(21.4, 42.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	6.7
(95% CI)		(-8.0, 21.0)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.79
(95% CI)		(0.82, 3.88)
p-value [a]	NA	0.141

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 75.

＜16 週時まで（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=70	BARI 4-mg N=71	BARI 2-mg N=14	BARI 4-mg N=18
Week 0 (overall treatment week 16) [a]				
Response, n (%)	23 (32.9)	22 (31.0)	4 (28.6)	4 (22.2)
(95% CI)	(23.0, 44.5)	(21.4, 42.5)	(11.7, 54.6)	(9.0, 45.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-1.9	NA	-6.3
(95% CI)		(-16.9, 13.3)		(-35.6, 22.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.13	NA	0.74
(95% CI)		(0.54, 2.38)		(0.14, 3.82)
p-value [b]	NA	0.741	NA	0.715
Week 16 (overall treatment week 32) [a]				
Response, n (%)	17 (24.3)	22 (31.0)	3 (21.4)	5 (27.8)
(95% CI)	(15.8, 35.5)	(21.4, 42.5)	(7.6, 47.6)	(12.5, 50.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	6.7	NA	6.3
(95% CI)		(-8.0, 21.0)		(-23.9, 33.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.79	NA	1.41
(95% CI)		(0.82, 3.88)		(0.26, 7.74)
p-value [b]	NA	0.141	NA	0.692

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; NA = not applicable; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 78; [redacted]

2.7.6.6.4.3.4 その他の評価項目

その他の評価項目について、Baricitinib 2-mg nonresponder での 0、16、 36 及び 52 週時（16、32、 52 及び 68 週時）の各バリシチニブ群の結果は、以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		36 週時（52 週時）		52 週時（68 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 2 mg/ 2mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-46%	-50%	-51%	-62%	-57%	-64%	-55%	-58%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.2
Itch NRS	平均変化量	-2.5	-2.5	-2.2	-2.4	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.3
	平均変化率	-35%	-36%	-31%	-34%	-	-	-	-	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	35%	36%	27%	41%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.4
	平均変化量	-2.4	-2.5	-2.1	-2.6	-	-	-	-	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	64%	58%	49%	49%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.5
	平均変化量	-1.6	-1.3	-1.5	-1.3	-	-	-	-	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.9	-2.0	-1.1	-2.1	-1.2	-2.0	-1.4	-2.0	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.6
	抑うつスコア	-1.5	-1.4	-1.1	-1.6	-0.8	-1.6	-0.5	-1.6	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	64%	66%	54%	67%	53%	64%	48%	63%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	13%	15%	14%	19%	11%	13%	19%	17%	
	平均変化量	-6.7	-7.2	-5.9	-7.0	-6.5	-7.8	-7.1	-8.2	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	6%	10%	4%	10%	7%	13%	10%	9%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	0%	3%	0%	3%	2%	5%	0%	4%	
POEM スコア	平均変化量	-6.8	-6.9	-6.3	-7.8	-6.3	-8.9	-6.8	-7.1	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	61%	58%	52%	55%	49%	60%	48%	54%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-1.0	-1.0	-0.8	-0.9	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-13	-17	-10	-16	-12	-19	-17	-18	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.11
	Absenteeism	-3.5	-6.6	-6.6	-6.6	-3.6	-6.0	-4.3	-3.8	
	労働生産性の低下	-13	-18	-11	-16	-14	-19	-18	-19	
	活動障害	-16	-21	-18	-19	-18	-22	-20	-22	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	11.0	13.3	11.2	15.6	7.3	19.1	12.6	17.9	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.2.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.13	0.15	0.11	0.14	0.12	0.17	0.14	0.18	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‐Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.4 単剤試験（Baricitinib 4-mg Nonresponder）

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（Baricitinib 4-mg nonresponder）は、バリシチニブ 4 mg を継続投与された（以下、バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

＜申請時＞

バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群では、IGA、EASI 及び Itch NRS に加えて Skin Pain NRS 及び ADSS などのその他の評価項目で、36 週時（52 週時）まで効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.4.1 項、第 2.7.6.6.4.4.2 項、第 2.7.6.6.4.4.3 項、第 2.7.6.6.4.4.4 項）。

＜52 週時＞

バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 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ともに 52 週時（68 週時）まで増加し、IGA 及び EASI では効果が上昇傾向を示した（第 2.7.6.6.4.4.1 項、第 2.7.6.6.4.4.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、16 週（32 週時）まで概ね効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.4.3 項）。その他の評価項目については、52 週時（68 週時）まで概ね効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.4.4 項）。

2.7.6.6.4.4.1 IGA

16、 36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-15 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 27 に示す。

表 2.7.6.6-15 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 4-mg to BARI 4-mg N1=156
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]	
Response, n (%)	20 (12.8)
(95% CI)	(8.5, 19.0)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]	
Response, n (%)	16 (10.3)
(95% CI)	(6.4, 16.0)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]	
N2	127
Response, n (%)	23 (18.1)
(95% CI)	(12.4, 25.7)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 99.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=156	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=32
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	20 (12.8)	3 (9.4)
(95% CI)	(8.5, 19.0)	(3.2, 24.2)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	16 (10.3)	2 (6.3)
(95% CI)	(6.4, 16.0)	(1.7, 20.1)
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]		
Response, n (%)	26 (16.7)	5 (15.6)
(95% CI)	(11.6, 23.3)	(6.9, 31.8)
Week 52 (overall treatment week 68) [a]		
Response, n (%)	32 (20.5)	4 (12.5)
(95% CI)	(14.9, 27.5)	(5.0, 28.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 101; [redacted]

16、 36 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-16 に示す。52 週時（68 週時）までの IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 28 に示す。

表 2.7.6.6-16 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 4-mg to BARI 4-mg N1=156
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]	
Response, n (%)	48 (30.8)
(95% CI)	(24.1, 38.4)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]	
Response, n (%)	63 (40.4)
(95% CI)	(33.0, 48.2)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]	
N2	127
Response, n (%)	49 (38.6)
(95% CI)	(30.6, 47.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N1= number of patients in the modified intent-to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 100.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=156	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=32
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	48 (30.8) (24.1, 38.4)	10 (31.3) (18.0, 48.6)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	63 (40.4) (33.0, 48.2)	11 (34.4) (20.4, 51.7)
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	61 (39.1) (31.8, 46.9)	13 (40.6) (25.5, 57.7)
Week 52 (overall treatment week 68) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	64 (41.0) (33.6, 48.9)	13 (40.6) (25.5, 57.7)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 102; [redacted]

2.7.6.6.4.4.2 EASI

16、 36 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）、36 週時（52 週時）及び 52 週時（68 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-17 に示す。52 週時（68 週時）までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 29 に示す。

表 2.7.6.6-17 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 4-mg to BARI 4-mg N1=156
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]	
Response, n (%)	37 (23.7)
(95% CI)	(17.7, 31.0)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]	
Response, n (%)	42 (26.9)
(95% CI)	(20.6, 34.4)
Week 36 (overall treatment Week 52) [b]	
N2	127
Response, n (%)	41 (32.3)
(95% CI)	(24.8, 40.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N1 = number of patients in the modified intent to-treat population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 36 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b Using NRI in the modified intent-to-treat population Week 36 Efficacy Evaluable population.
Source: JAHN CSR Table 101.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=156	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=32
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%)	37 (23.7)	5 (15.6)
(95% CI)	(17.7, 31.0)	(6.9, 31.8)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%)	42 (26.9)	5 (15.6)
(95% CI)	(20.6, 34.4)	(6.9, 31.8)
Week 36 (overall treatment Week 52) [a]		
Response, n (%)	48 (30.8)	6 (18.8)
(95% CI)	(24.1, 38.4)	(8.9, 35.3)
Week 52 (overall treatment week 68) [a]		
Response, n (%)	52 (33.3)	7 (21.9)
(95% CI)	(26.4, 41.1)	(11.0, 38.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent to-treat population; n = number of patients in the specified category.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 103; [redacted]

2.7.6.6.4.4.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-18 に示す。16 週時（32 週時）までの Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 31 に示す。

表 2.7.6.6-18 Itch NRS が先行試験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（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=138
Week 0 (overall treatment Week 16)	
Response, n (%) (95% CI)	35 (25.4) (18.8, 33.2)
Week 16 (overall treatment Week 32)	
Response, n (%) (95% CI)	31 (22.5) (16.3, 30.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NRS = Numeric Rating Scale.
Source: JAHN CSR Table 103.

＜16 週時まで（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=138	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=27
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	35 (25.4) (18.8, 33.2)	5 (18.5) (8.2, 36.7)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	31 (22.5) (16.3, 30.1)	6 (22.2) (10.6, 40.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 105; [redacted]

2.7.6.6.4.4.4 その他の評価項目

その他の評価項目について、Baricitinib 4-mg nonresponder での 0、16、 36 及び 52 週時（16、32、52 及び 68 週時）のバリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群の結果は、以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）	**16 週時（32 週時）**	**36 週時（52 週時）**	**52 週時（68 週時）**	**参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）**
		バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-50%	-50%	-53%	-58%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.2
Itch NRS	平均変化量	-2.4	-2.2	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.3
	平均変化率	-34%	-30%	-	-	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	30%	28%	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.4
	平均変化量	-2.4	-2.1	-	-	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	62%	55%	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.5
	平均変化量	-1.6	-1.7	-	-	

		0 週時（16 週時）	16 週時（32 週時）	36 週時（52 週時）	52 週時（68 週時）	参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/ 4 mg 群	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-2.0	-1.4	-1.3	-1.4	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.6
	抑うつスコア	-1.6	-1.1	-0.9	-0.9	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	70%	53%	47%	46%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	16%	12%	14%	12%	
	平均変化量	-7.2	-6.3	-6.3	-6.7	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	6%	7%	6%	7%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	0%	3%	1%	4%	
POEM スコア	平均変化量	-7.4	-6.2	-7.0	-6.7	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	64%	58%	49%	47%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-0.8	-0.8	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-14	-13	-16	-16	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.11
	Absenteeism	-7.4	-4.1	-3.8	-6.1	
	労働生産性の低下	-16	-14	-13	-17	
	活動障害	-19	-16	-18	-19	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	12.5	9.4	10.1	11.7	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.2.3.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.16	0.13	0.11	0.13	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.5　単剤試験（Placebo Nonresponder）

Nonresponder のうち先行試験でプラセボを投与された被験者（Placebo nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、それぞれ、プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

＜申請時＞

プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群ともに、再割付け後最初の評価時点である 4 週時（20 週時）には、IGA (0,1)を達成した被験者の割合、EASI-75 を達成した被験者の割合、Itch NRS が先行試験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及びその他の評価項目で改善する傾向が認められた。ほとんどの時点で統計学的有意な差は認められなかったものの、プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群と比較して、プラセボ/バリシチニブ 4 mg 群の方でより改善する傾向が認められた（第 2.7.6.6.4.5.1 項、第 2.7.6.6.4.5.2 項、第 2.7.6.6.4.5.3 項、第 2.7.6.6.4.5.4 項）。

＜52 週時＞

プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群ともに、IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、4 週時までに増加し、52 週時まで効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.5.1 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合は、プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群ともに 4 週時までに増加し、52 週時まで概ね維持していた（第 2.7.6.6.4.5.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、16 週時まで効果が改善されていた（第 2.7.6.6.4.5.3 項）。その他の評価項目についても 52 週時まで改善又は維持が認められた（第 2.7.6.6.4.5.4 項）。

2.7.6.6.4.5.1　IGA

4、16、36 及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時、16 週時、36 週時及び 52 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-19 に示す。52 週時までの IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 38 に示す。

表 2.7.6.6-19 IGA (0,1)を達成した被験者の割合
［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194
Week 0 (overall treatment week 16) [a]		
Response, n (%)	17 (9.4)	12 (6.2)
(95% CI)	(6.0, 14.6)	(3.6, 10.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-3.3
(95% CI)		(-9.0, 2.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.65
(95% CI)		(0.30, 1.39)
p-value [b]	NA	0.262
Week 4 (overall treatment week 20) [a]		
Response, n (%)	41 (22.8)	50 (25.8)
(95% CI)	(17.3, 29.4)	(20.1, 32.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.0
(95% CI)		(-5.7, 11.6)
Odds ratio vs. BARI 2 mg	NA	1.20
(95% CI)		(0.74, 1.94)
p-value [b]	NA	0.462
Week 16 (overall treatment week 32) [a]		
Response, n (%)	40 (22.2)	58 (29.9)
(95% CI)	(16.8, 28.8)	(23.9, 36.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	7.7
(95% CI)		(-1.3, 16.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.56
(95% CI)		(0.97, 2.53)
p-value [b]	NA	0.069
Week 24 (overall treatment week 40) [a]		
Response, n (%)	40 (22.2)	54 (27.8)
(95% CI)	(16.8, 28.8)	(22.0, 34.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	5.6
(95% CI)		(-3.2, 14.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.39
(95% CI)		(0.86, 2.25)
p-value [b]	NA	0.178

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 127.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=38
Week 0 [a]				
Response, n (%)	17 (9.4)	12 (6.2)	2 (5.9)	2 (5.3)
(95% CI)	(6.0, 14.6)	(3.6, 10.5)	(1.6, 19.1)	(1.5, 17.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-3.3	NA	-0.6
(95% CI)		(-9.0, 2.3)		(-14.4, 12.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.65	NA	0.89
(95% CI)		(0.30, 1.39)		(0.15, 5.47)
p-value [b]	NA	0.262	NA	0.902
Week 4 [a]				
Response, n (%)	41 (22.8)	50 (25.8)	5 (14.7)	9 (23.7)
(95% CI)	(17.3, 29.4)	(20.1, 32.4)	(6.4, 30.1)	(13.0, 39.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.0	NA	9.0
(95% CI)		(-5.7, 11.6)		(-9.8, 26.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.20	NA	1.74
(95% CI)		(0.74, 1.94)		(0.53, 5.71)
p-value [b]	NA	0.462	NA	0.359
Week 16 [a]				
Response, n (%)	40 (22.2)	58 (29.9)	3 (8.8)	9 (23.7)
(95% CI)	(16.8, 28.8)	(23.9, 36.7)	(3.0, 23.0)	(13.0, 39.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	7.7	NA	14.9
(95% CI)		(-1.3, 16.4)		(-2.9, 31.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.56	NA	3.02
(95% CI)		(0.97, 2.53)		(0.78, 11.74)
p-value [b]	NA	0.069	NA	0.111
Week 36 [a]				
Response, n (%)	37 (20.6)	50 (25.8)	4 (11.8)	4 (10.5)
(95% CI)	(15.3, 27.0)	(20.1, 32.4)	(4.7, 26.6)	(4.2, 24.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	5.2	NA	-1.2
(95% CI)		(-3.4, 13.6)		(-17.4, 14.1)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.38	NA	0.89
(95% CI)		(0.84, 2.26)		(0.21, 3.67)
p-value [b]	NA	0.199	NA	0.869
Week 52 [a]				
Response, n (%)	37 (20.6)	46 (23.7)	4 (11.8)	2 (5.3)
(95% CI)	(15.3, 27.0)	(18.3, 30.2)	(4.7, 26.6)	(1.5, 17.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	3.2	NA	-6.5
(95% CI)		(-5.3, 11.5)		(-21.8, 7.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.22	NA	0.47
(95% CI)		(0.75, 2.00)		(0.09, 2.38)
p-value [b]	NA	0.425	NA	0.358

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 128; [redacted]

4、16、36 及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時、16 週時、36 週時及び 52 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-20 に示す。52 週時までの IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 39 に示す。

表 2.7.6.6-20 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194
Week 0 (overall treatment week 16) [a]		
Response, n (%)	58 (32.2)	53 (27.3)
(95% CI)	(25.8, 39.4)	(21.5, 34.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-4.9
(95% CI)		(-14.1, 4.3)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	0.79
(95% CI)		(0.50, 1.24)
p-value [b]	NA	0.307
Week 4 (overall treatment week 20) [a]		
Response, n (%)	104 (57.8)	130 (67.0)
(95% CI)	(50.5, 64.8)	(60.1, 73.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.2
(95% CI)		(-0.6, 18.8)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	1.53
(95% CI)		(0.99, 2.35)
p-value [b]	NA	0.055
Week 16 (overall treatment week 32) [a]		
Response, n (%)	102 (56.7)	122 (62.9)
(95% CI)	(49.4, 63.7)	(55.9, 69.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	6.2
(95% CI)		(-3.7, 16.0)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	1.33
(95% CI)		(0.87, 2.03)
p-value [b]	NA	0.191
Week 24 (overall treatment week 40) [a]		
Response, n (%)	100 (55.6)	111 (57.2)
(95% CI)	(48.3, 62.6)	(50.2, 64.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	1.7
(95% CI)		(-8.3, 11.6)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	1.08
(95% CI)		(0.72, 1.64)
p-value [b]	NA	0.702

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 128.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=38
Week 0 [a]				
Response, n (%)	58 (32.2)	53 (27.3)	12 (35.3)	14 (36.8)
(95% CI)	(25.8, 39.4)	(21.5, 34.0)	(21.5, 52.1)	(23.4, 52.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-4.9	NA	1.5
(95% CI)		(-14.1, 4.3)		(-20.0, 22.6)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	0.79	NA	1.07
(95% CI)		(0.50, 1.24)		(0.40, 2.83)
p-value [b]	NA	0.307	NA	0.890
Week 4 [a]				
Response, n (%)	104 (57.8)	130 (67.0)	17 (50.0)	25 (65.8)
(95% CI)	(50.5, 64.8)	(60.1, 73.2)	(34.1, 65.9)	(49.9, 78.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.2	NA	15.8
(95% CI)		(-0.6, 18.8)		(-6.7, 36.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.53	NA	1.97
(95% CI)		(0.99, 2.35)		(0.74, 5.22)
p-value [b]	NA	0.055	NA	0.174
Week 16 [a]				
Response, n (%)	102 (56.7)	122 (62.9)	20 (58.8)	23 (60.5)
(95% CI)	(49.4, 63.7)	(55.9, 69.4)	(42.2, 73.6)	(44.7, 74.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	6.2	NA	1.7
(95% CI)		(-3.7, 16.0)		(-20.0, 23.3)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	1.33	NA	1.08
(95% CI)		(0.87, 2.03)		(0.41, 2.83)
p-value [b]	NA	0.191	NA	0.874
Week 36 [a]				
Response, n (%)	101 (56.1)	101 (52.1)	21 (61.8)	21 (55.3)
(95% CI)	(48.8, 63.2)	(45.1, 59.0)	(45.0, 76.1)	(39.7, 69.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-4.0	NA	-6.5
(95% CI)		(-14.0, 6.0)		(-27.7, 15.7)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	0.85	NA	0.77
(95% CI)		(0.56, 1.29)		(0.30, 2.00)
p-value [b]	NA	0.451	NA	0.591
Week 52 [a]				
Response, n (%)	91 (50.6)	91 (46.9)	17 (50.0)	17 (44.7)
(95% CI)	(43.3, 57.8)	(40.0, 53.9)	(34.1, 65.9)	(30.1, 60.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-3.6	NA	-5.3
(95% CI)		(-13.6, 6.4)		(-26.9, 17.0)
Odds ratio v. BARI 2-mg	NA	0.87	NA	0.81
(95% CI)		(0.58, 1.31)		(0.32, 2.08)
p-value [b]	NA	0.498	NA	0.667

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 129; [redacted]

2.7.6.6.4.5.2 EASI

4、16、36 及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時、16 週時、36 週時及び 52 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-21 に示す。52 週時までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 40 に示す。

表 2.7.6.6-21 EASI-75 を達成した被験者の割合
［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194
Week 0 (overall treatment week 16) [a]		
Response, n (%)	31 (17.2)	28 (14.4)
(95% CI)	(12.4, 23.4)	(10.2, 20.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-2.8
(95% CI)		(-10.3, 4.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.81
(95% CI)		(0.47, 1.42)
p-value [b]	NA	0.466
Week 4 (overall treatment week 20) [a]		
Response, n (%)	70 (38.9)	91 (46.9)
(95% CI)	(32.1, 46.2)	(40.0, 53.9)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	8.0
(95% CI)		(-2.0, 17.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.40
(95% CI)		(0.93, 2.12)
p-value [b]	NA	0.111
Week 16 (overall treatment week 32) [a]		
Response, n (%)	79 (43.9)	104 (53.6)
(95% CI)	(36.8, 51.2)	(46.6, 60.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.7
(95% CI)		(-0.4, 19.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.50
(95% CI)		(0.99, 2.27)
p-value [b]	NA	0.054
Week 24 (overall treatment week 40) [a]		
Response, n (%)	81 (45.0)	88 (45.4)
(95% CI)	(37.9, 52.3)	(38.5, 52.4)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	0.4
(95% CI)		(-9.6, 10.3)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.02
(95% CI)		(0.67, 1.53)
p-value [b]	NA	0.941

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR Table 129.

＜52 週時（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=180	BARI 4-mg N=194	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=38
Week 0 [a]				
Response, n (%)	31 (17.2)	28 (14.4)	7 (20.6)	10 (26.3)
(95% CI)	(12.4, 23.4)	(10.2, 20.1)	(10.3, 36.8)	(15.0, 42.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-2.8	NA	5.7
(95% CI)		(-10.3, 4.6)		(-14.1, 24.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.81	NA	1.36
(95% CI)		(0.47, 1.42)		(0.46, 4.07)
p-value [b]	NA	0.466	NA	0.576
Week 4 [a]				
Response, n (%)	70 (38.9)	91 (46.9)	16 (47.1)	17 (44.7)
(95% CI)	(32.1, 46.2)	(40.0, 53.9)	(31.5, 63.3)	(30.1, 60.3)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	8.0	NA	-2.3
(95% CI)		(-2.0, 17.8)		(-24.1, 19.7)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.40	NA	0.91
(95% CI)		(0.93, 2.12)		(0.36, 2.32)
p-value [b]	NA	0.111	NA	0.850
Week 16 [a]				
Response, n (%)	79 (43.9)	104 (53.6)	16 (47.1)	18 (47.4)
(95% CI)	(36.8, 51.2)	(46.6, 60.5)	(31.5, 63.3)	(32.5, 62.7)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	9.7	NA	0.3
(95% CI)		(-0.4, 19.6)		(-21.7, 22.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.50	NA	1.02
(95% CI)		(0.99, 2.27)		(0.40, 2.58)
p-value [b]	NA	0.054	NA	0.975
Week 36 [a]				
Response, n (%)	85 (47.2)	87 (44.8)	16 (47.1)	16 (42.1)
(95% CI)	(40.1, 54.5)	(38.0, 51.9)	(31.5, 63.3)	(27.9, 57.8)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-2.4	NA	-5.0 (-26.5, 17.2)
(95% CI)		(-12.4, 7.7)		
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.91	NA	0.83 (0.32, 2.10)
(95% CI)		(0.61, 1.37)		
p-value [b]	NA	0.664	NA	0.689
Week 52 [a]				
Response, n (%)	74 (41.1)	75 (38.7)	16 (47.1)	13 (34.2)
(95% CI)	(34.2, 48.4)	(32.1, 45.7)	(31.5, 63.3)	(21.2, 50.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-2.5	NA	-12.8
(95% CI)		(-12.3, 7.4)		(-33.6, 9.4)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.91	NA	0.60
(95% CI)		(0.60, 1.38)		(0.23, 1.54)
p-value [b]	NA	0.647	NA	0.285

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR addendum Table 130; [redacted]

2.7.6.6.4.5.3　Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Placebo nonresponder で、16 週時に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-22 に示す。16 週時までの Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 42 に示す。

表 2.7.6.6-22 Itch NRS が先行試験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（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	PBO to	
	BARI 2-mg N=165	BARI 4-mg N=171
Week 0 (overall treatment week 32)		
Response, n (%)	38 (23.0)	34 (19.9)
(95% CI)	(17.3, 30.0)	(14.6, 26.5)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-3.1
(95% CI)		(-11.9, 5.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.89
(95% CI)		(0.52, 1.52)
p-value [a]	NA	0.668
Week 16 (overall treatment week 32)		
Response, n (%)	56 (33.9)	61 (35.7)
(95% CI)	(27.2, 41.5)	(28.9, 43.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	1.7
(95% CI)		(-8.4, 11.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.20
(95% CI)		(0.75, 1.92)
p-value [a]	NA	0.454

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; NA = not applicable; n = number of patients in the specified category; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework.
Source: JAHN CSR Table 131.

＜16 週時まで（全体集団及び日本人集団）＞

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=165	BARI 4-mg N=171	BARI 2-mg N=32	BARI 4-mg N=33
Week 0 [a]				
Response, n (%)	38 (23.0)	34 (19.9)	9 (28.1)	9 (27.3)
(95% CI)	(17.3, 30.0)	(14.6, 26.5)	(15.6, 45.4)	(15.1, 44.2)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	-3.1	NA	-0.9
(95% CI)		(-11.9, 5.6)		(-22.0, 20.2)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	0.89	NA	1.11
(95% CI)		(0.52, 1.52)		(0.35, 3.50)
p-value [b]	NA	0.668	NA	0.863
Week 16 [a]				
Response, n (%)	56 (33.9)	61 (35.7)	12 (37.5)	8 (24.2)
(95% CI)	(27.2, 41.5)	(28.9, 43.1)	(22.9, 54.7)	(12.8, 41.0)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	1.7	NA	-13.3
(95% CI)		(-8.4, 11.8)		(-33.9, 9.0)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.20	NA	0.60
(95% CI)		(0.75, 1.92)		(0.19, 1.93)
p-value [b]	NA	0.454	NA	0.393

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with a baseline value; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 132; [redacted]

2.7.6.6.4.5.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、Placebo nonresponder での 0、4、16、36 及び 52 週時の各バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

		0 週時		4 週時		16 週時		36 週時		52 週時		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		プラセボ /2mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2mg 群	プラセボ /4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-40%	-36%	-63%	-67%	-65%	-68%	-68%	-65%	-66%	-62%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.2
Itch NRS	平均変化量	-2.0	-1.8	-3.0	-3.1	-2 .7	-2.9	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.3
	平均変化率	-27%	-22%	-42%	-44%	-39%	-40%	-	-	-	-	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	24%	24%	41%	46%	38%	42%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.4
	平均変化量	-1.9	-1.8	-2.9	-2.9	-2.5	-2.7	-	-	-	-	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	59%	41%	59%	64%	57%	58%	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.5
	平均変化量	-0.9	-0.8	-1.3	-1.4	-1.1	-1.2	-	-	-	-	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.5	-1.5	-2.2	-2.4	-1.9	-2.2	-1.9	-1.9	-1.8	-1.9	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.6
	抑うつスコア	-1.0	-1.0	-1.6	-2.1	-1.4	-1.8	-1.4	-1.8	-1.3	-1.6	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	61%	59%	79%	77%	68%	69%	62%	63%	58%	53%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	8%	10%	22%	35%	17%	28%	17%	25%	17%	18%	
	平均変化量	-5.7	-5.5	-8.4	-9.2	-7.5	-8.3	-7.0	-7.9	-7.1	-7.4	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	4%	2%	16%	16%	12%	17%	14%	17%	12%	17%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	1%	0%	1%	4%	3%	6%	6%	7%	6%	6%	
POEM スコア	平均変化量	-4.8	-4.7	-9.4	-11.5	-8.1	-9.6	-8.0	-9.3	-7.2	-8.3	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	52%	51%	72%	81%	66%	72%	56%	62%	54%	55%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-0.7	-0.5	-1.1	-1.1	-0.9	-1.0	-	-	-	-	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-10	-15	-21	-26	-18	-23	-18	-21	-17	-20	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.11
	Absenteeism	-4.3	-4.9	-7.3	-6.6	-6.5	-3.8	-7.4	-6.5	-4.5	-6.0	
	労働生産性の低下	-11	-15	-22	-26	-19	-24	-19	-22	-17	-22	
	活動障害	-13	-13	-25	-27	-22	-24	-23	-23	-22	-22	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	11.0	8.2	17.2	16.7	13.9	13.6	13.9	11.8	13.1	12.6	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.3.3.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.12	0.11	0.16	0.19	0.14	0.18	0.15	0.18	0.13	0.15	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS =視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.6　TCS 併用試験（Responder/partial responder）

Responder/partial responder は、先行試験である TCS 併用試験（JAIY 試験）で無作為割付されたプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg の投与を継続した（以下、それぞれプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群として示す）。

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 0 週時（16 週時）から 16 週時（32 週時）まで増加したが、バリシチニブ 4 mg 群では減少していた（第 2.7.6.6.4.6.1 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4mg 群ともに減少していた（第 2.7.6.6.4.6.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群ともに減少していた（第 2.7.6.6.4.6.3 項）。その他の評価項目については、概ね効果が維持される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.6.4 項）。

2.7.6.6.4.6.1　IGA

16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-23 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 49 に示す。

表 2.7.6.6-23　IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N=34	BARI 2-mg N=53	BARI 4-mg N=63	PBO N=5	BARI 2-mg N=10	BARI 4-mg N=7
Week 0 (overall treatment week 16)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	12 (35.3) (21.5, 52.1)	21 (39.6) (27.6, 53.1)	31 (49.2) (37.3, 61.2)	2 (40.0) (11.8, 76.9)	2 (20.0) (5.7, 51.0)	2 (28.6) (8.2, 64.1)
Week 16 (overall treatment week 32)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	16 (47.1) (31.5, 63.3)	24 (45.3) (32.7, 58.5)	20 (31.7) (21.6, 44.0)	2 (40.0) (11.8, 76.9)	4 (40.0) (16.8, 68.7)	1 (14.3) (2.6, 51.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI =nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 155; [redacted]

16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-24 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 50 に示す。

表 2.7.6.6-24 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N=34	BARI 2-mg N=53	BARI 4-mg N=63	PBO N=5	BARI 2-mg N=10	BARI 4-mg N=7
Week 0 (overall treatment week 16)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	34 (100.0) (89.8, 100)	53 (100.0) (93.2, 100)	63 (100.0) (94.3, 100)	5 (100.0) (56.6, 100)	10 (100.0) (72.2, 100)	7 (100.0) (64.6, 100)
Week 16 (overall treatment week 32)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	24 (70.6) (53.8, 83.2)	39 (73.6) (60.4, 83.6)	40 (63.5) (51.1, 74.3)	5 (100.0) (56.6, 100)	6 (60.0) (31.3, 83.2)	4 (57.1) (25.0, 84.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI =nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population

Source: JAHN CSR addendum Table 156; [redacted]

2.7.6.6.4.6.2 EASI

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-25 に示す。その他の時点を含む EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 51 に示す。

表 2.7.6.6-25 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（responder/partial responder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N=34	BARI 2-mg N=53	BARI 4-mg N=63	PBO N=5	BARI 2-mg N=10	BARI 4-mg N=7
Week 0 (overall treatment week 16)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	18 (52.9) (36.7, 68.5)	41 (77.4) (64.5, 86.5)	45 (71.4) (59.3, 81.1)	4 (80.0) (37.6, 96.4)	10 (100.0) (72.2, 100)	4 (57.1) (25.0, 84.2)
Week 16 (overall treatment week 32)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	19 (55.9) (39.5, 71.1)	36 (67.9) (54.5, 78.9)	35 (55.6) (43.3, 67.2)	4 (80.0) (37.6, 96.4)	6 (60.0) (31.3, 83.2)	4 (57.1) (25.0, 84.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population

Source: JAHN CSR addendum Table 157; [redacted]

2.7.6.6.4.6.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Responder/partial responder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-26 に示す。その他の時点を含む Itch NRS が先行

試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 53 に示す。

表 2.7.6.6-26　Itch NRS が先行試験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・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N=32	BARI 2-mg N=48	BARI 4-mg N=56	PBO N=5	BARI 2-mg N=9	BARI 4-mg N=6
Week 0 (overall treatment week 16)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	11 (34.4) (20.4, 51.7)	27 (56.3) (42.3, 69.3)	30 (53.6) (40.7, 66.0)	1 (20.0) (3.6, 62.4)	6 (66.7) (35.4, 87.9)	2 (33.3) (9.7, 70.0)
Week 16 (overall treatment week 32)[a]						
Response, n (%) (95% CI)	12 (37.5) (22.9, 54.7)	22 (45.8) (32.6, 59.7)	26 (46.4) (34.0, 59.3)	2 (40.0) (11.8, 76.9)	4 (44.4) (18.9, 73.3)	2 (33.3) (9.7, 70.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points at baseline of originating study; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points change from baseline.

Source: JAHN CSR addendum Table 159; [redacted]

2.7.6.6.4.6.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、responder/partial responder での 0 及び 16 週時（16 及び 32 週時）の各バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-81%	-81%	-81%	-73%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.2.
Itch NRS	平均変化量	-3.9	-4.0	-3.8	-3.8	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.3
	平均変化率	-57%	-58%	-54%	-54%	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	68%	61%	49%	59%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.4
	平均変化量	-4.0	-3.8	-3.7	-3.5	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	80%	85%	80%	73%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.5
	平均変化量	-1.7	-1.6	-1.8	-1.2	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-3.0	-3.1	-3.4	-2.4	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.6
	抑うつスコア	-2.9	-2.5	-3.3	-1.7	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	80%	85%	76%	67%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	26%	29%	32%	24%	
	平均変化量	-10.4	-9.7	-10.2	-8.1	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	15%	30%	23%	22%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	4%	11%	8%	3%	

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群	
POEM スコア	平均変化量	-12.3	-13.3	-11.3	-10.6	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	90%	89%	81%	69%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-1.3	-1.4	-1.1	-1.2	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-37	-27	-34	-20	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.11
	Absenteeism	-8.5	-0.2	-9.1	-2.3	
	労働生産性の低下	-38	-28	-35	-20	
	活動障害	-39	-29	-38	-25	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	21	18	21	13	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.1.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.24	0.19	0.27	0.17	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.7　TCS 併用試験（Baricitinib 2-mg Nonresponder）

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（Baricitinib 2 mg nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、それぞれ、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

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（第 2.7.6.6.4.7.1 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群と比較して高く、Itch NRS を含む皮膚の重症度に関する他の評価項目についても、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群と比較して、投与群間の統計学的有意差はないものの、臨床的に意味のある改善が認められた（第 2.7.6.6.4.7.2 項、第 2.7.6.6.4.7.3 項）。その他の評価項目については、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 4 mg 群はバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群と比較して臨床的に意味のある改善は認められなかった（第 2.7.6.6.4.7.4 項）。

2.7.6.6.4.7.1　IGA

16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-27 に示す。

表 2.7.6.6-27 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=20	BARI 4-mg N=21	BARI 2-mg N=4	BARI 4-mg N=3
Week 0 (overall treatment week 16)[a]				
Response, n (%) (95% CI)	2 (10.0) (2.8, 30.1)	1 (4.8) (0.8, 22.7)	0 (0.0, 49.0)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-5.2 (-25.7, 14.1)	NA	NA
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.34 (0.03, 3.45)	NA	1.11 (0.01, 111.03)
p-value[b]	NA	0.364	NA	0.964
Week 16 (overall treatment week 32)[a]				
Response, n (%) (95% CI)	2 (10.0) (2.8, 30.1)	6 (28.6) (13.8, 50.0)	0 (0.0, 49.0)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	18.6 (-6.4, 41.1)	NA	NA
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	2.86 (0.55, 14.81)	NA	1.11 (0.01, 111.03)
p-value[b]	NA	0.211	NA	0.964

Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 182; [redacted]

16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-28 に示す。

表 2.7.6.6-28 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=20	BARI 4-mg N=21	BARI 2-mg N=4	BARI 4-mg N=3
Week 0 (overall treatment week 16)[a]				
Response, n (%) (95% CI)	3 (15.0) (5.2, 36.0)	5 (23.8) (10.6, 45.1)	0 (0.0, 49.0)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	8.8 (-16.0, 32.2)	NA	NA
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.36 (0.28, 6.65)	NA	1.50 (0.01, 172.46)
p-value[b]	NA	0.704	NA	0.866
Week 16 (overall treatment week 32)[a]				
Response, n (%) (95% CI)	7 (35.0) (18.1, 56.7)	12 (57.1) (36.5, 75.5)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	2 (66.7) (20.8, 93.9)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	22.1 (-7.8, 47.1)	NA	16.7 (-41.1, 61.0)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	2.12 (0.58, 7.76)	NA	1.84 (0.08, 40.75)
p-value[b]	NA	0.255	NA	0.699

Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 183; [redacted]

2.7.6.6.4.7.2 EASI

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-29 に示す。

表 2.7.6.6-29 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	BARI 2-mg to		BARI 2-mg to	
	BARI 2-mg N=20	BARI 4-mg N=21	BARI 2-mg N=4	BARI 4-mg N=3
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	3 (15.0) (5.2, 36.0)	4 (19.0) (7.7, 40.0)	0 (0.0, 49.0)	1 (33.3) (6.1, 79.2)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]				
Response, n (%) (95% CI)	4 (20.0) (8.1, 41.6)	12 (57.1) (36.5, 75.5)	1 (25.0) (4.6, 69.9)	2 (66.7) (20.8, 93.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population

Source: JAHN CSR addendum Table 184; [redacted]

2.7.6.6.4.7.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Baricitinib 2-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-30 に示す。その他の時点を含む Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 60 に示す。

表 2.7.6.6-30 Itch NRS が先行試験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（Baricitinib 2-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	Bari 2-mg to		BARI 2-mg to	
	Bari 2-mg N=19	BARI 4-mg N=19	BARI 2-mg N=4	BARI 4-mg N=3
Week 0 (overall treatment week 16) [a]				
Response, n (%)	4 (21.1)	5 (26.3)	0	0
(95% CI)	(8.5, 43.3)	(11.8, 48.8)	(0.0, 49.0)	(0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	5.3	NA	NA
(95% CI)		(-21.3, 31.0)		
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.47	NA	0.89
(95% CI)		(0.31, 7.02)		(0.01, 108.78)
p-value [b]	NA	0.627	NA	0.961
Week 16 (overall treatment week 32) [a]				
Response, n (%)	6 (31.6)	7 (36.8)	1 (25.0)	0
(95% CI)	(15.4, 54.0)	(19.1, 59.0)	(4.6, 69.9)	(0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	5.3	NA	-25.0
(95% CI)		(-23.3, 32.7)		(-69.9, 34.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	1.17	NA	0.32
(95% CI)		(0.29, 4.81)		(0.01, 18.30)
p-value [b]	NA	0.824	NA	0.585

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points at baseline of originating studies; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points change from baseline.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 186; [redacted]

2.7.6.6.4.7.4 その他の評価項目

その他の評価項目について、Baricitinib 2-mg nonresponder での 0 及び 16 週時（16 及び 32 週時）の各バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 2 mg/ 2mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 2 mg 群	バリシチニブ 2 mg/ 4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-30%	-33%	-41%	-63%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.2.
Itch NRS	平均変化量	-2.4	-2.3	-2.5	-3.0	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.3
	平均変化率	-33%	-25%	-34%	-39%	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	18%	33%	29%	39%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.4
	平均変化量	-2.3	-2.3	-1.9	-2.9	

		0 週時（16 週時）		16 週時（32 週時）		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 2 mg/2mg 群	バリシチニブ 2 mg/4 mg 群	バリシチニブ 2 mg/2 mg 群	バリシチニブ 2 mg/4 mg 群	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	50%	56%	50%	67%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.5
	平均変化量	-1.3	-1.2	-1.4	-1.3	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.3	-2.5	-1.6	-3.4	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.6
	抑うつスコア	-0.9	-1.7	-1.6	-3.4	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	45%	71%	55%	81%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	5%	5%	0%	14%	
	平均変化量	-4.4	-5.7	-4.7	-9.1	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	10%	5%	5%	24%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	10%	0%	5%	0%	
POEM スコア	平均変化量	-4.8	-5.9	-4.8	-9.1	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	50%	67%	50%	86%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-1.0	-0.8	-0.7	-1.1	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-11	-12	-6	-27	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.11
	Absenteeism	2.5	-4.7	-5.6	-8.5	
	労働生産性の低下	-6	-12	-5	-28	
	活動障害	-17	-13	-18	-27	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	7	14	8	20	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.1.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.10	0.14	0.12	0.24	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.8　TCS 併用試験（Baricitinib 4-mg Nonresponder）

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（Baricitinib 4 mg nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 4 mg に再割付された（以下、バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群では、IGA (0,1)を達成した被験者の割合及び Itch NRS が先行試験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は、0 週時（16 週時）から 16 週時（32 週時）まで概ね効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.8.1 項、第 2.7.6.6.4.8.3 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合は増加し、効果が改善される傾向にあった（第 2.7.6.6.4.8.2 項）。その他の評価項目については概ね効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.8.4 項）。

2.7.6.6.4.8.1 IGA

16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-31 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 69 に示す。

表 2.7.6.6-31 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=39	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=10
Week 0 (overall treatment week 16)[a]		
Response, n (%) (95% CI)	3 (7.7) (2.7, 20.3)	1 (10.0) (1.8, 40.4)
Week 16 (overall treatment week 32)[a]		
Response, n (%) (95% CI)	2 (5.1) (1.4, 16.9)	1 (10.0) (1.8, 40.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 209; [redacted]

16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-32 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 70 に示す。

表 2.7.6.6-32 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=39	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=10
Week 0 (overall treatment week 16) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	5 (12.8) (5.6, 26.7)	2 (20.0) (5.7, 51.0)
Week 16 (overall treatment week 32) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	12 (30.8) (18.6, 46.4)	3 (30.0) (10.8, 60.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 210; [redacted]

2.7.6.6.4.8.2 EASI

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-33 に示す。その他の時点を含む EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 71 に示す。

表 2.7.6.6-33 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=39	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=10
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	7 (17.9) (9.0, 32.7)	1 (10.0) (1.8, 40.4)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	11 (28.2) (16.5, 43.8)	2 (20.0) (5.7, 51.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent-to-treat population. ; NRI = nonresponder imputation.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population

Source: JAHN CSR addendum Table 211; [redacted]

2.7.6.6.4.8.3 Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Baricitinib 4-mg nonresponder で、16 週時（32 週時）に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-34 に示す。その他の時点を含む Itch NRS が先行試験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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 73 に示す。

表 2.7.6.6-34 Itch NRS が先行試験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（Baricitinib 4-mg nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団	日本人集団
	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=35	BARI 4-mg to BARI 4-mg N=9
Week 0 (overall treatment Week 16) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	13 (37.1) (23.2, 53.7)	2 (22.2) (6.3, 54.7)
Week 16 (overall treatment Week 32) [a]		
Response, n (%) (95% CI)	11 (31.4) (18.6, 48.0)	0 (0.0, 29.9)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 213; [redacted]

2.7.6.6.4.8.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、Baricitinib 4-mg nonresponder での 0 及び 16 週時（16 及び 32 週時）の各バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

		0 週時（16 週時）	16 週時（32 週時）	参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		バリシチニブ 4 mg/4 mg 群	バリシチニブ 4 mg/4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-39%	-44%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.2.
Itch NRS	平均変化量	-3.2	-2.8	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.3
	平均変化率	-42%	-34%	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	42%	39%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.4
	平均変化量	-3.1	-2.5	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	82%	65%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.5
	平均変化量	-1.1	-0.5	
HADS スコアの平均変化量	不安スコア	-1.9	-2.0	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.6
	抑うつスコア	-1.7	-1.5	
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	75%	72%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	18%	8%	
	平均変化量	-6.6	-6.3	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	3%	5%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	3%	0%	
POEM スコア	平均変化量	-6.6	-6.4	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	62%	59%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-0.9	-0.6	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-18	-22	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.11
	Absenteeism	-8.6	-2.5	
	労働生産性の低下	-17	-23	
	活動障害	-20	-18	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	12	14	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.2.2.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.18	0.18	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS = 視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.9　TCS 併用試験（Placebo Nonresponder）

Nonresponder のうち先行試験でプラセボを投与された被験者（Placebo nonresponder）は、本試験でバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付された（以下、それぞれ、プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群として示す）。

プラセボ/バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群で、IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、0 週時から 16 週時まで増加し、特にプラセボ/バリシチニブ 4 mg 群では 4 週時で改善が認められた（第 2.7.6.6.4.9.1 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合については、いずれの投与群も 4 週時に改善し、16 週まで効果が維持されていた（第 2.7.6.6.4.9.2 項）。Itch NRS が先行試験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は、16 週時まで若干の効果の改善が認められた（第 2.7.6.6.4.9.3 項）。その他の評価項目についても 16 週時まで改善又は維持が認められた（第 2.7.6.6.4.9.4 項）。

2.7.6.6.4.9.1　IGA

16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時及び 16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-35 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 82 に示す。

表 2.7.6.6-35　IGA (0,1)を達成した被験者の割合
［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=28	BARI 2-mg N=11	BARI 4-mg N=3
Week 0 [a]				
Response, n (%)	1 (2.9)	2 (7.1)	0	0
(95% CI)	(0.5, 14.9)	(2.0, 22.6)	(0.0, 25.9)	(0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	4.2	NA	NA
(95% CI)		(-8.8, 19.9)		
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	2.23	NA	3.94
(95% CI)		(0.26, 19.39)		(0.05, 328.85)
p-value [b]	NA	0.467	NA	0.544
Week 4 [a]				
Response, n (%)	0	4 (14.3)	0	0
(95% CI)	(0.0, 10.2)	(5.7, 31.5)	(0.0, 25.9)	(0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	14.3	NA	NA
(95% CI)		(1.0, 31.5)		
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	10.77	NA	3.94
(95% CI)		(0.61, 190.25)		(0.05, 328.85)
p-value [b]	NA	0.105	NA	0.544
Week 16 [a]				
Response, n (%)	2 (5.9)	7 (25.0)	0	0
(95% CI)	(1.6, 19.1)	(12.7, 43.4)	(0.0, 25.9)	(0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, %	NA	19.1	NA	NA
(95% CI)		(1.1, 38.0)		
Odds ratio vs. BARI 2-mg	NA	3.68	NA	3.94
(95% CI)		(0.79, 17.12)		(0.05, 328.85)
p-value [b]	NA	0.097	NA	0.544

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 236; [redacted]

16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時及び 16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-36 に示す。その他の時点を含む IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 83 に示す。

表 2.7.6.6-36 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=28	BARI 2-mg N=11	BARI 4-mg N=3
Week 0 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	6 (17.6) (8.3, 33.5)	3 (10.7) (3.7, 27.2)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-6.9 (-24.3, 12.0)	NA	-9.1 (-37.7, 47.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.53 (0.12, 2.29)	NA	0.72 (0.01, 35.09)
p-value [b]	NA	0.392	NA	0.866
Week 4 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	17 (50.0) (34.1, 65.9)	13 (46.4) (29.5, 64.2)	5 (45.5) (21.3, 72.0)	1 (33.3) (6.1, 79.2)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-3.6 (-26.8, 20.3)	NA	-12.1 (-50.1, 39.8)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.82 (0.29, 2.29)	NA	0.49 (0.03, 7.94)
p-value [b]	NA	0.702	NA	0.617
Week 16 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	16 (47.1) (31.5, 63.3)	13 (46.4) (29.5, 64.2)	3 (27.3) (9.7, 56.6)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	-0.6 (-24.0, 23.0)	NA	-27.3 (-56.6, 31.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	0.86 (0.30, 2.47)	NA	0.28 (0.01, 11.39)
p-value [b]	NA	0.784	NA	0.505

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework

Source: JAHN CSR addendum Table 237; [redacted]

2.7.6.6.4.9.2 EASI

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

Placebo nonresponder で、4 週時及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-37 に示す。その他の時点を含む EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 84 に示す。

表 2.7.6.6-37　EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=28	BARI 2-mg N=11	BARI 4-mg N=3
Week 0 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	3 (8.8) (3.0, 23.0)	3 (10.7) (3.7, 27.2)	0 (0.0, 25.9)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	1.9 (-13.9, 19.4)	NA	NA
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.15 (0.22, 6.05)	NA	6.85 (0.06, 756.89)
p-value [b]	NA	0.868	NA	0.423
Week 4 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	8 (23.5) (12.4, 40.0)	11 (39.3) (23.6, 57.6)	3 (27.3) (9.7, 56.6)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	15.8 (-7.0, 37.2)	NA	-27.3 (-56.6, 31.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	2.02 (0.65, 6.25)	NA	0.46 (0.01, 18.11)
p-value [b]	NA	0.222	NA	0.677
Week 16 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	13 (38.2) (23.9, 55.0)	11 (39.3) (23.6, 57.6)	3 (27.3) (9.7, 56.6)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	1.1 (-21.9, 24.3)	NA	-27.3 (-56.6, 31.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.01 (0.34, 2.96)	NA	0.73 (0.02, 28.40)
p-value [b]	NA	0.991	NA	0.867

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

[b] p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 238; [redacted]

2.7.6.6.4.9.3　Itch NRS

16 週時に Itch NRS が先行試験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

本評価項目の解析では、先行試験のベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

Placebo nonresponder で、4 週時及び 16 週時に Itch NRS が先行試験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を表 2.7.6.6-38 に示す。

表 2.7.6.6-38　Itch NRS が先行試験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（Placebo nonresponder）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団		日本人集団	
	PBO to		PBO to	
	BARI 2-mg N=34	BARI 4-mg N=26	BARI 2-mg N=11	BARI 4-mg N=3
Week 0 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	6 (17.6) (8.3, 33.5)	6 (23.1) (11.0, 42.1)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	5.4 (-14.5, 26.6)	NA	-9.1 (-37.7, 47.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.00 (0.27, 3.72)	NA	0.39 (0.01, 27.07)
p-value [b]	NA	0.995	NA	0.661
Week 4 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	9 (26.5) (14.6, 43.1)	9 (34.6) (19.4, 53.8)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	8.1 (-14.4, 30.7)	NA	-9.1 (-37.7, 47.6)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.03 (0.32, 3.39)	NA	0.39 (0.01, 27.07)
p-value [b]	NA	0.958	NA	0.661
Week 16 [a]				
Response, n (%) (95% CI)	7 (20.6) (10.3, 36.8)	7 (26.9) (13.7, 46.1)	2 (18.2) (5.1, 47.7)	0 (0.0, 56.1)
Difference vs. BARI 2-mg, % (95% CI)	NA	6.3 (-14.6, 28.1)	NA	-18.2 (-47.7, 39.5)
Odds ratio vs. BARI 2-mg (95% CI)	NA	1.10 (0.32, 3.81)	NA	0.33 (0.01, 12.98)
p-value [b]	NA	0.881	NA	0.552

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the modified intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more at baseline; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using NRI in the modified intent-to-treat population.

b p-values testing odds ratio within logistic regression framework.

Source: JAHN CSR addendum Table 240, Table 375; [redacted]

2.7.6.6.4.9.4　その他の評価項目

その他の評価項目について、Placebo nonresponder での 0、4 及び 16 週時の各バリシチニブ群の結果は以下のとおりであった。

		0 週時		4 週時		16 週時		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		プラセボ /2mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	
EASI スコアの平均変化率		-23%	-38%	-47%	-65%	-56%	-59%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.2
Itch NRS	平均変化量	-1.7	-1.8	-3.1	-3.0	-3.0	-2.7	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.3
	平均変化率	-21%	-21%	-40%	-38%	-38%	-36%	
Skin Pain NRS	4 ポイント以上改善した被験者の割合	30%	25%	30%	38%	27%	38%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.4
	平均変化量	-2.2	-1.8	-3.2	-2.8	-3.1	-2.5	
ADSS Item 2 スコア	1.5 ポイント以上改善した被験者の割合	23%	47%	54%	71%	31%	53%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.5
	平均変化量	-0.02	-0.8	-1.2	-1.6	-0.9	-0.6	
HADS	不安スコア	-1.2	-1.5	-2.1	-2.2	-2.2	-1.8	JAHN 試験 CSR 補遺

		0 週時		4 週時		16 週時		参照先（第 5.3.5.1.5.2 項）
		プラセボ /2mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	プラセボ /2 mg 群	プラセボ /4 mg 群	
スコアの平均変化量	抑うつスコア	-2.0	-1.2	-2.1	-2.4	-2.1	-2.0	Section 5.1.4.3.6
DLQI スコア	4 ポイント以上改善した被験者の割合	47%	67%	72%	85%	72%	70%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.7
	スコアが 0 又は 1 の被験者の割合	6%	4%	12%	11%	15%	14%	
	平均変化量	-4.5	-5.2	-7.7	-9.5	-7.2	-7.6	
SCORAD スコア	SCORAD-75 を達成した被験者の割合	0%	4%	3%	11%	0%	14%	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.8
	SCORAD-90 を達成した被験者の割合	0%	4%	0%	4%	0%	11%	
POEM スコア	平均変化量	-4.4	-4.5	-9.4	-12.1	-6.7	-8.3	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.9
	4 ポイント以上改善した被験者の割合	44%	52%	85%	89%	62%	59%	
PGI-S-AD スコアの平均変化量		-0.6	-0.5	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.10
WPAI-AD スコアの平均変化量	Presenteeism	-10	-16	-16	-22	-22	-17	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.11
	Absenteeism	-5.5	-0.9	-6.1	-8.0	-7.7	-8.7	
	労働生産性の低下	-9.6	-16	-16	-22	-23	-17	
	活動障害	-14	-17	-23	-30	-23	-23	
EQ-5D-5L の平均変化量	VAS スコア	11.3	10.6	20.6	22.6	18.4	18.7	JAHN 試験 CSR 補遺 Section 5.1.4.3.12
	健康状態の Index Score（UK アルゴリズム）	0.15	0.18	0.20	0.24	0.22	0.21	

略号：ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale、DLQI =皮膚の状態に関するアンケート、EASI = Eczema Area and Severity Index、EQ-5D-5L = European Quality of Life‑5 Dimensions‑5 Levels、HADS = Hospital Anxiety Depression Scale、Itch NRS = かゆみの点数評価スケール、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-75（-90）= SCORAD スコアでベースラインからの 75%（90%）以上の改善、Skin Pain NRS =皮膚疼痛の点数評価スケール、UK = 英国、VAS =視覚的アナログ尺度、WPAI-AD = The Work Productivity and Activity Impairment‑Atopic Dermatitis.

2.7.6.6.4.10　52 週におけるサブスタディ：無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディは、52 週時（68 週時）に IGA 0、1、又は 2 である、過去 14 日間以内に効力が高度の外用コルチコステロイドの使用歴がない、及び治験薬投与の中断中ではない、JAHN 試験の登録時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割り付けられた、の基準をすべて満たす被験者が対象である。

サブスタディに参加した 359 例のうち 332 例の被験者は再無作為割付された後、サブスタディ前と同用量の投与を維持、減量又は中止を行い、少なくとも 4 週間追跡した。サブスタディにおいて、同用量の投与を維持した場合に再燃するリスク、減量した場合の効果の維持、投与中止後に再燃するリスクを評価することができる。再燃については 52 週以降に IGA スコアが 3 又は 4 になることと本試験では定義した。同用量で投与し、IGA (0,1,2)を維持した被験者の割合は約 80%で、68 週時（84 週時）までの再燃の割合は低かった（第 2.7.6.6.4.10.1 項）。バリシチニブ

4 mg から 2 mg に減量された被験者は、IGA (0,1,2)及び EASI-75 を達成した被験者の割合はいくらか減少したが、概して効果は維持していた。投与を中止したプラセボの被験者については、バリシチニブの効果は再無作為割付後 4 週目より 16 週間を通して減少していた（第 2.7.6.6.4.10.1 項、第 2.7.6.6.4.10.2 項）。サブスタディ中に再燃し、バリシチニブを再投与された被験者の大部分は症状の改善が認められた（第 2.7.6.6.4.10.4 項）。

2.7.6.6.4.10.1 IGA

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与され、サブスタディ中に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-39 に示す。

表 2.7.6.6-39 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg N=67	**BARI 2-mg** N=68	**PBO** N=67	**BARI 4-mg** N=8	**BARI 2-mg** N=3	**PBO** N=10
Week 52 (rerandomization) [a]						
Response, n (%)	33 (49.3)	34 (50.0)	33 (49.3)	2 (25.0)	0	1 (10.0)
Week 56 (4 weeks post-randomization) [b]	**BARI 4-mg** N1=62	**BARI 2-mg** N1=62	**PBO** N1=63	**BARI 4-mg** N1=8	**BARI 2-mg** N1=3	**PBO** N1=10
Response, n (%) (95% CI)	28 (45.2) (33.4, 57.5)	27 (43.5) (31.9, 55.9)	13 (20.6) (12.5, 32.2)	2 (25.0) (7.1, 59.1)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	2 (20.0) (5.7, 51.0)
Week 60 (8 weeks post-randomization) [c]	**BARI 4-mg** N2=51	**BARI 2-mg** N2=52	**PBO** N2=52	**BARI 4-mg** N2=7	**BARI 2-mg** N2=3	**PBO** N2=10
Response, n (%) (95% CI)	23 (45.1) (32.3, 58.6)	24 (46.2) (33.3, 59.5)	14 (26.9) (16.8, 40.3)	2 (28.6) (8.2, 64.1)	0 (0.0, 56.1)	2 (20.0) (5.7, 51.0)
Week 64 (12 weeks post-randomization) [d]	**BARI 4-mg** N3=39	**BARI 2-mg** N3=38	**PBO** N3=39	**BARI 4-mg** N3=6	**BARI 2-mg** N3=2	**PBO** N3=8
Response, n (%) (95% CI)	17 (43.6) (29.3, 59.0)	15 (39.5) (25.6, 55.3)	9 (23.1) (12.6, 38.3)	2 (33.3) (9.7, 70.0)	0 (0.0, 65.8)	1 (12.5) (2.2, 47.1)
Week 68 (16 weeks post-randomization) [e]	**BARI 4-mg** N4=28	**BARI 2-mg** N4=29	**PBO** N4=29	**BARI 4-mg** N4=4	**BARI 2-mg** N4=1	**PBO** N4=6
Response, n (%) (95% CI)	12 (42.9) (26.5, 60.9)	14 (48.3) (31.4, 65.6)	6 (20.7) (9.8, 38.4)	1 (25.0) (4.6, 69.9)	0 (0.0, 79.3)	0 (0.0, 39.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 269; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与され、サブスタディ中に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 2 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-40 に示す。

表 2.7.6.6-40 IGA (0,1)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg N=52	**BARI 1-mg** N=53	**PBO** N=52	**BARI 2-mg** N=3	**BARI 1-mg** N=4	**PBO** N=4
Week 52 (rerandomization) [a]						
Response, n (%)	27 (51.9)	28 (52.8)	27 (51.9)	3 (100.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
Week 56 (4 weeks post-randomization) [b]	**BARI 2-mg** N1=48	**BARI 1-mg** N1=48	**PBO** N1=49	**BARI 2-mg** N1=3	**BARI 1-mg** N1=4	**PBO** N1=3
Response, n (%) (95% CI)	26 (54.2) (40.3, 67.4)	21 (43.8) (30.7, 57.7)	15 (30.6) (19.5, 44.5)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	1 (25.0) (4.6, 69.9)	0 (0.0, 56.1)
Week 60 (8 weeks post-randomization) [c]	**BARI 2-mg** N2=39	**BARI 1-mg** N2=39	**PBO** N2=38	**BARI 2-mg** N2=3	**BARI 1-mg** N2=4	**PBO** N2=2
Response, n (%) (95% CI)	19 (48.7) (33.9, 63.8)	16 (41.0) (27.1, 56.6)	11 (28.9) (17.0, 44.8)	1 (33.3) (6.1, 79.2)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	0 (0.0, 65.8)
Week 64 (12 weeks post-randomization) [d]	**BARI 2-mg** N3=33	**BARI 1-mg** N3=32	**PBO** N3=32	**BARI 2-mg** N3=2	**BARI 1-mg** N3=4	**PBO** N3=1
Response, n (%) (95% CI)	13 (39.4) (24.7, 56.3)	12 (37.5) (22.9, 54.7)	10 (31.3) (18.0, 48.6)	1 (50.0) (9.5, 90.5)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	0 (0.0, 79.3)
Week 68 (16 weeks post-randomization) [e]	**BARI 2-mg** N4=24	**BARI 1-mg** N4=24	**PBO** N4=24	**BARI 2-mg** N4=2	**BARI 1-mg** N4=4	**PBO** N4=1
Response, n (%) (95% CI)	8 (33.3) (18.0, 53.3)	5 (20.8) (9.2, 40.5)	7 (29.2) (14.9, 49.2)	0 (0.0, 65.8)	1 (25.0) (4.6, 69.9)	0 (0.0, 79.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 270; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与され、サブスタディ中に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-41 に示す。

表 2.7.6.6-41　IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg N=67	**BARI 2-mg** N=68	**PBO** N=67	**BARI 4-mg** N=8	**BARI 2-mg** N=3	**PBO** N=10
Week 52 (rerandomization) [a]						
Response, n (%)	67 (100)	68 (100)	67 (100)	8 (100)	3 (100)	10 (100)
Week 56 (4 weeks post-randomization) [b]	**BARI 4-mg** N1=62	**BARI 2-mg** N1=62	**PBO** N1=63	**BARI 4-mg** N1=8	**BARI 2-mg** N1=3	**PBO** N1=10
Response, n (%) (95% CI)	56 (90.3) (80.5, 95.5)	46 (74.2) (62.1, 83.4)	38 (60.3) (48.0, 71.5)	7 (87.5) (52.9, 97.8)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	4 (40.0) (16.8, 68.7)
Week 60 (8 weeks post-randomization) [c]	**BARI 4-mg** N2=51	**BARI 2-mg** N2=52	**PBO** N2=52	**BARI 4-mg** N2=7	**BARI 2-mg** N2=3	**PBO** N2=10
Response, n (%) (95% CI)	41 (80.4) (67.5, 89.0)	36 (69.2) (55.7, 80.1)	27 (51.9) (38.7, 64.9)	5 (71.4) (35.9, 91.8)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	3 (30.0) (10.8, 60.3)
Week 64 (12 weeks post-randomization) [d]	**BARI 4-mg** N3=39	**BARI 2-mg** N3=38	**PBO** N3=39	**BARI 4-mg** N3=6	**BARI 2-mg** N3=2	**PBO** N3=8
Response, n (%) (95% CI)	33 (84.6) (70.3, 92.8)	22 (57.9) (42.2, 72.1)	17 (43.6) (29.3, 59.0)	5 (83.3) (43.6, 97.0)	2 (100.0) (34.2, 100.0)	3 (37.5) (13.7, 69.4)
Week 68 (16 weeks post-randomization) [e]	**BARI 4-mg** N4=28	**BARI 2-mg** N4=29	**PBO** N4=29	**BARI 4-mg** N4=4	**BARI 2-mg** N4=1	**PBO** N4=6
Response, n (%) (95% CI)	22 (78.6) (60.5, 89.8)	17 (58.6) (40.7, 74.5)	12 (41.4) (25.5, 59.3)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	1 (100.0) (20.7, 100.0)	1 (16.7) (3.0, 56.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 267; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与され、サブスタディ中に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 2 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-42 に示す。

表 2.7.6.6-42　IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg N=52	**BARI 1-mg** N=53	**PBO** N=52	**BARI 2-mg** N=3	**BARI 1-mg** N=4	**PBO** N=4
Week 52 (rerandomization) [a]						
Response, n (%)	52 (100)	53 (100)	52 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
Week 56 (4 weeks post-randomization) [b]	**BARI 2-mg** N1=48	**BARI 1-mg** N1=48	**PBO** N1=49	**BARI 2-mg** N1=3	**BARI 1-mg** N1=4	**PBO** N1=3
Response, n (%) (95% CI)	40 (83.3) (70.4, 91.3)	40 (83.3) (70.4, 91.3)	27 (55.1) (41.3, 68.1)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	4 (100.0) (51.0, 100.0)	1 (33.3) (6.1, 79.2)
Week 60 (8 weeks post-randomization) [c]	**BARI 2-mg** N2=39	**BARI 1-mg** N2=39	**PBO** N2=38	**BARI 2-mg** N2=3	**BARI 1-mg** N2=4	**PBO** N2=2
Response, n (%) (95% CI)	35 (89.7) (76.4, 95.9)	29 (74.4) (58.9, 85.4)	17 (44.7) (30.1, 60.3)	2 (66.7) (20.8, 93.9)	4 (100.0) (51.0, 100.0)	0 (0.0, 65.8)
Week 64 (12 weeks post-randomization) [d]	**BARI 2-mg** N3=33	**BARI 1-mg** N3=32	**PBO** N3=32	**BARI 2-mg** N3=2	**BARI 1-mg** N3=4	**PBO** N3=1
Response, n (%) (95% CI)	27 (81.8) (65.6, 91.4)	21 (65.6) (48.3, 79.6)	14 (43.8) (28.2, 60.7)	2 (100.0) (34.2, 100.0)	3 (75.0) (30.1, 95.4)	0 (0.0, 79.3)
Week 68 (16 weeks post-randomization) [e]	**BARI 2-mg** N4=24	**BARI 1-mg** N4=24	**PBO** N4=24	**BARI 2-mg** N4=2	**BARI 1-mg** N4=4	**PBO** N4=1
Response, n (%) (95% CI)	20 (83.3) (64.1, 93.3)	13 (54.2) (35.1, 72.1)	10 (41.7) (24.5, 61.2)	2 (100.0) (34.2, 100.0)	3 (75.0) (30.1, 95.4)	0(0.0, 79.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population.

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 268; [redacted]

2.7.6.6.4.10.2　EASI

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与され、サブスタディ中に EASI-75 を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-43 に示す。

表 2.7.6.6-43　EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 4-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg N=67	**BARI 2-mg** N=68	**PBO** N=67	**BARI 4-mg** N=8	**BARI 2-mg** N=3	**PBO** N=10
Week 52 (rerandomization) [a]						
Response, n (%)	55 (82.1)	56 (82.4)	52 (77.6)	5 (62.5)	3 (100.0)	6 (60.0)
Week 56 (4 weeks post-randomization)[b]	**BARI 4-mg** N1=62	**BARI 2-mg** N1=62	**PBO** N1=63	**BARI 4-mg** N1=8	**BARI 2-mg** N1=3	**PBO** N1=10
Response, n (%) (95% CI)	44 (71.0) (58.7, 80.8)	40 (64.5) (52.1, 75.3)	28 (44.4) (32.8, 56.7)	3 (37.5) (13.7, 69.4)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	2 (20.0) (5.7, 51.0)
Week 60 (8 weeks post-randomization)[c]	**BARI 4-mg** N2=51	**BARI 2-mg** N2=52	**PBO** N2=52	**BARI 4-mg** N2=7	**BARI 2-mg** N2=3	**PBO** N2=10
Response, n (%) (95% CI)	34 (66.7) (53.0, 78.0)	34 (65.4) (51.8, 76.8)	21 (40.4) (28.2, 53.9)	4 (57.1) (25.0, 84.2)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	3 (30.0) (10.8, 60.3)
Week 64 (12 weeks post-randomization)[d]	**BARI 4-mg** N3=39	**BARI 2-mg** N3=38	**PBO** N3=39	**BARI 4-mg** N3=6	**BARI 2-mg** N3=2	**PBO** N3=8
Response, n (%) (95% CI)	29 (74.4) (58.9, 85.4)	20 (52.6) (37.3, 67.5)	14 (35.9) (22.7, 51.6)	3 (50.0) (18.8, 81.2)	2 (100.0) (34.2, 100.0)	2 (25.0) (7.1, 59.1)
Week 68 (16 weeks post-randomization)[e]	**BARI 4-mg** N4=28	**BARI 2-mg** N4=29	**PBO** N4=29	**BARI 4-mg** N4=4	**BARI 2-mg** N4=1	**PBO** N4=6
Response, n (%) (95% CI)	19 (67.9) (49.3, 82.1)	15 (51.7) (34.4, 68.6)	10 (34.5) (19.9, 52.7)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	1 (100.0) (20.7, 100.0)	1 (16.7) (3.0, 56.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 271; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与され、サブスタディ中に EASI-75 を達成した被験者の割合

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 2 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-44 に示す。

表 2.7.6.6-44 EASI-75 を達成した被験者の割合

［mITT（Baricitinib 2-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg N=52	**BARI 1-mg** N=53	**PBO** N=52	**BARI 2-mg** N=3	**BARI 1-mg** N=4	**PBO** N=4
Week 52 (rerandomization)[a]						
Response, n (%)	43 (82.7)	41 (77.4)	45 (86.5)	3 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
Week 56 (4 weeks post-randomization)[b]	**BARI 2-mg** N1=48	**BARI 1-mg** N1=48	**PBO** N1=49	**BARI 2-mg** N1=3	**BARI 1-mg** N1=4	**PBO** N1=3
Response, n (%) (95% CI)	32 (66.7) (52.5, 78.3)	32 (66.7) (52.5, 78.3)	24 (49.0) (35.6, 62.5)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	1 (33.3) (6.1, 79.2)
Week 60 (8 weeks post-randomization)[c]	**BARI 2-mg** N2=39	**BARI 1-mg** N2=39	**PBO** N2=38	**BARI 2-mg** N2=3	**BARI 1-mg** N2=4	**PBO** N2=2
Response, n (%) (95% CI)	28 (71.8) (56.2, 83.5)	25 (64.1) (48.4, 77.3)	15 (39.5) (25.6, 55.3)	3 (100.0) (43.9, 100.0)	2 (50.0) (15.0, 85.0)	0 (0.0, 65.8)
Week 64 (12 weeks post-randomization)[d]	**BARI 2-mg** N3=33	**BARI 1-mg** N3=32	**PBO** N3=32	**BARI 2-mg** N3=2	**BARI 1-mg** N3=4	**PBO** N3=1
Response, n (%) (95% CI)	23 (69.7) (52.7, 82.6)	21 (65.6) (48.3, 79.6)	14 (43.8) (28.2, 60.7)	2 (100.0) (34.2, 100.0)	3 (75.0) (30.1, 95.4)	0 (0.0, 79.3)
Week 68 (16 weeks post-randomization)[e]	**BARI 2-mg** N4=24	**BARI 1-mg** N4=24	**PBO** N4=24	**BARI 2-mg** N4=2	**BARI 1-mg** N4=4	**PBO** N4=1
Response, n (%) (95% CI)	17 (70.8) (50.8, 85.1)	13 (54.2) (35.1, 72.1)	9 (37.5) (21.2, 57.3)	1 (50.0) (9.5, 90.5)	3 (75.0) (30.1, 95.4)	0 (0.0, 79.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; mITT = modified intent-to-treat; N= number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

a Using NRI in the mITT population

b Using NRI in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using NRI in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using NRI in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using NRI in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 272; [redacted]

2.7.6.6.4.10.3　Itch NRS

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与された被験者の、サブスタディ中の Itch NRS の平均変化量

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に Itch NRS の改善の平均値を表 2.7.6.6-45 に示す。

表 2.7.6.6-45　Itch NRS の平均変化量

［mITT（Baricitinib 4-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg N=67	**BARI 2-mg** N=68	**PBO** N=67	**BARI 4-mg** N=8	**BARI 2-mg** N=3	**PBO** N=10
Week 52, baseline mean (rerandomization)[a]	2.71	2.77	2.86	3.39	1.52	3.46
Week 56 (4 weeks post-randomization)[b]	**BARI 4-mg** N1=54	**BARI 2-mg** N1=57	**PBO** N1=56	**BARI 4-mg** N1=8	**BARI 2-mg** N1=3	**PBO** N1=10
MCFB, LSM (95% CI vs Bari 4-mg)	0.25 (NA)	0.38 (-0.28, 0.53)	1.39 (0.73, 1.54)	-0.02 (NA)	-0.65 (-2.72, 1.46)	1.59 (0.29, 2.94)
p-value	NA	0.537	<.001	NA	0.530	0.020
Week 60 (8 weeks post-randomization)[c]	**BARI 4-mg** N2=46	**BARI 2-mg** N2=49	**PBO** N2=46	**BARI 4-mg** N2=7	**BARI 2-mg** N2=3	**PBO** N2=10
MCFB, LSM (95% CI vs Bari 4-mg)	0.67 (NA)	0.52 (-0.75, 0.45)	1.32 (0.05, 1.26)	0.17 (NA)	-0.69 (-3.19, 1.48)	1.45 (-0.25, 2.81)
p-value	NA	0.628	0.035	NA	0.448	0.094
Week 64 (12 weeks post-randomization)[d]	**BARI 4-mg** N3=35	**BARI 2-mg** N3=37	**PBO** N3=35	**BARI 4-mg** N3=6	**BARI 2-mg** N3=2	**PBO** N3=8
MCFB, LSM (95% CI vs Bari 4-mg)	0.64 (NA)	0.50 (-0.90, 0.61)	1.41 (0.00, 1.54)	0.64 (NA)	-0.56 (-3.97, 1.55)	0.73 (-1.54, 1.71)
p-value	NA	0.705	0.049	NA	0.357	0.910
Week 68 (16 weeks post-randomization)[e]	**BARI 4-mg** N4=26	**BARI 2-mg** N4=28	**PBO** N4=27	**BARI 4-mg** N4=4	**BARI 2-mg** N4=1	**PBO** N4=6
MCFB, LSM (95% CI vs Bari 4-mg)	0.77 (NA)	0.77 (-0.78, 0.78)	0.98 (-0.59, 1.00)	1.06 (NA)	-0.53 (-6.45, 3.27)	0.15 (-3.77, 1.95)
p-value	NA	0.997	0.611	NA	0.454	0.465

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; mITT = modified intent-to-treat; mLOCF = modified last-observation-carried-forward; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using mLOCF in the mITT population

b Using mLOCF in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using mLOCF in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using mLOCF in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using mLOCF in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 273; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与された被験者の、サブスタディ中の Itch NRS の平均変化量

バリシチニブの中止及び減量のサブスタディの再無作為割付前に、バリシチニブ 2 mg を投与された被験者の 52、56、60、64 及び 68 週時に Itch NRS の改善の平均値を表 2.7.6.6-46 に示す。

表 2.7.6.6-46　Itch NRS の平均変化量

［mITT（Baricitinib 2-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg N=52	**BARI 1-mg** N=53	**PBO** N=52	**BARI 2-mg** N=3	**BARI 1-mg** N=4	**PBO** N=4
Week 52, baseline mean (rerandomization)[a]	2.67	3.14	2.59	0.05	2.84	3.91
Week 56 (4 weeks post-randomization)[b]	**BARI 2-mg** N1=38	**BARI 1-mg** N1=38	**PBO** N1=39	**BARI 2-mg** N1=3	**BARI 1-mg** N1=4	**PBO** N1=3
MCFB, LSM (95% CI vs. BARI 2-mg)	-0.08 (NA)	0.37 (-0.14, 1.05)	1.11 (0.60, 1.78)	-0.56 (NA)	0.32 (-2.44, 4.21)	1.22 (-1.83, 5.40)
p-value	NA	0.130	<.001	NA	0.525	0.261
Week 60 (8 weeks post-randomization)[c]	**BARI 2-mg** N2=31	**BARI 1-mg** N2=31	**PBO** N2=30	**BARI 2-mg** N2=3	**BARI 1-mg** N2=4	**PBO** N2=2
MCFB, LSM (95% CI vs. BARI 2-mg)	0.22 (NA)	0.41 (-0.48, 0.85)	1.37 (0.48, 1.81)	-0.18 (NA)	0.22 (-0.67, 1.48)	2.09 (1.10, 3.43)
p-value	NA	0.585	<.001	NA	0.358	0.006
Week 64 (12 weeks post-randomization)[d]	**BARI 2-mg** N3=26	**BARI 1-mg** N3=27	**PBO** N3=25	**BARI 2-mg** N3=2	**BARI 1-mg** N3=4	**PBO** N3=1
MCFB, LSM (95% CI vs. BARI 2-mg)	0.17 (NA)	0.42 (-0.49, 0.99)	1.53 (0.61, 2.11)	1.84 (NA)	0.42 (-7.43, 4.59)	-1.73 (-14.44, 7.29)
p-value	NA	0.499	<.001	NA	0.416	0.293
Week 68 (16 weeks post-randomization)[e]	**BARI 2-mg** N4=21	**BARI 1-mg** N4=21	**PBO** N4=20	**BARI 2-mg** N4=2	**BARI 1-mg** N4=4	**PBO** N4=1
MCFB, LSM (95% CI vs. BARI 2-mg)	0.33 (NA)	0.53 (-0.72, 1.12)	1.03 (-0.21, 1.61)	1.83 (NA)	0.33 (-5.20, 2.19)	-1.57 (-10.08, 3.28)
p-value	NA	0.665	0.128	NA	0.222	0.160

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; mITT = modified intent-to-treat; mLOCF = modified last-observation-carried-forward; N = number of patients in the modified intent-to-treat population; N1 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 56 Efficacy Evaluable population; N2 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 60 Efficacy Evaluable population; N3 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 64 Efficacy Evaluable population; N4 = number of patients in the modified intent-to-treat Week 68 Efficacy Evaluable population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.

a Using mLOCF in the mITT population

b Using mLOCF in the mITT Week 56 Efficacy Evaluable population.

c Using mLOCF in the mITT Week 60 Efficacy Evaluable population.

d Using mLOCF in the mITT Week 64 Efficacy Evaluable population.

e Using mLOCF in the mITT Week 68 Efficacy Evaluable population.

Source: JAHN CSR addendum Table 274; [redacted]

2.7.6.6.4.10.4 サブスタディ中に再投与される被験者の割合

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与が必要となった被験者の割合

バリシチニブ 4 mg を投与された後、バリシチニブの中止及び減量のサブスタディ中に再投与が必要となった被験者の割合を表 2.7.6.6-47 に示す。

表 2.7.6.6-47 サブスタディ中に再投与が必要だった被験者の割合
［mITT（Baricitinib 4-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg N1=67	**BARI 2-mg** N1=68	**PBO** N1=67	**BARI 4-mg** N1=8	**BARI 2-mg** N1=3	**PBO** N1=10
Number with Retreatment Event (%)	13 (19.4)	23 (33.8)	34 (50.7)	2 (25.0)	0	7 (70.0)
Number Requiring Retreatment byTime n/ N, (%)						
Weeks 52-56 (Days 1 to 28) [a]	2/ 67 (3.0)	9/ 68 (13.2)	17/ 67 (25.4)	1/ 8 (12.5)	0/ 3	4/ 10 (40.0)
Weeks 56-60 (Days 29-56) [a]	4/ 61 (6.6)	10/ 52 (19.2)	7/ 45 (15.6)	0/ 7	0/ 3	2/ 6 (33.3)
Weeks 60-64 (Days 57-84) [a]	4/ 47 (8.5)	3/ 38 (7.9)	6/ 33 (18.2)	1/ 5 (20.0)	0/ 3	1/ 4 (25.0)
Weeks 64-68 (Days 85-112) [a]	3/ 30 (10.0)	1/ 23 (4.3)	2/ 19 (10.5)	0/ 4	0/ 2	0/ 3
Weeks 68-72 (Days 113-140) [a]	0/ 20	0/ 17	1/ 13 (7.7)	0/ 2	0/ 1	0/ 1
Weeks 72-76 (Days 141-168) [a]	0/ 16	0/ 14	1/ 9 (11.1)	0/ 2	0/ 1	0/ 1
Weeks 76-80 (Days 169-196) [a]	0/ 9	0/ 9	0/ 4	0/ 1	0/ 0	0/ 0
Weeks 80-84 (Days 197-224) [a]	0/ 4	0/ 5	0/ 1	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Weeks 84-88 (Days 225-252) [a]	0/ 2	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Weeks 88-92 (Days 253-280) [a]	0/ 1	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N1 = number of patients randomized into withdrawal and downtitration study; n = number of patients retreated; N = number of patients who have reach the window threshold by datacut; PBO = placebo.

[a] Day expressed relative to beginning of substudy

Source: JAHN CSR addendum Table 281; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与が必要となった被験者の割合

バリシチニブ 2 mg を投与された後、バリシチニブの中止及び減量のサブスタディ中に再投与が必要となった被験者の割合を表 2.7.6.6-48 に示す。

表 2.7.6.6-48　サブスタディ中に再投与が必要となった被験者の割合
［mITT（Baricitinib 2-mg）、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg N1=52	**BARI 1-mg** N1=53	**PBO** N1=52	**BARI 2-mg** N1=3	**BARI 1-mg** N1=4	**PBO** N1=4
Number with Retreatment Event (%)	14 (26.9)	13 (24.5)	26 (50.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)
Number Requiring Retreatment byTime n/ N, (%)						
Weeks 52-56 (Days 1 to 28) [a]	4/ 52 (7.7)	4/ 53 (7.5)	15/ 52 (28.8)	0/ 3	0/ 4	1/ 4 (25.0)
Weeks 56-60 (Days 29-56) [a]	5/ 43 (11.6)	5/ 43 (11.6)	10/ 33 (30.3)	0/ 3	0/ 4	1/ 2 (50.0)
Weeks 60-64 (Days 57-84) [a]	2/ 31 (6.5)	2/ 30 (6.7)	0/ 18	1/ 3 (33.3)	1/ 4 (25.0)	0/ 0
Weeks 64-68 (Days 85-112) [a]	1/ 24 (4.2)	1/ 23 (4.3)	0/ 14	0/ 2	0/ 3	0/ 0
Weeks 68-72 (Days 113-140) [a]	0/ 17	0/ 14	0/ 11	0/ 2	0/ 3	0/ 0
Weeks 72-76 (Days 141-168) [a]	0/ 11	1/ 7 (14.3)	0/ 6	0/ 2	0/ 2	0/ 0
Weeks 76-80 (Days 169-196) [a]	1/ 10 (10.0)	0/ 4	0/ 5	0/ 2	0/ 2	0/ 0
Weeks 80-84 (Days 197-224) [a]	1/ 5 (20.0)	0/ 1	0/ 2	0/ 1	0/ 0	0/ 0
Weeks 84-88 (Days 225-252) [a]	0/ 0	0/ 0	1/ 1 (100)	0/ 0	0/ 0	0/ 0
Weeks 88-92 (Days 253-280) [a]	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N1 = number of patients randomized into withdrawal and downtitration study; n = number of patients retreated; N = number of patients who have reach the window threshold by datacut; PBO = placebo.

[a] Day expressed relative to beginning of Substudy

Source: JAHN CSR addendum Table 282; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合

バリシチニブ 4 mg を投与された後、バリシチニブの中止及び減量のサブスタディ中に再投与が必要となり、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合を表 2.7.6.6-49 に示す。

表 2.7.6.6-49　サブスタディ前にバリシチニブ 4 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合［Baricitinib 4-mg、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 4-mg					
	BARI 4-mg retreated to BARI 4-mg N=8	**BARI 2-mg retreated to BARI 4-mg** N=16	**PBO retreated to BARI 4mg** N=25	**BARI 4-mg retreated to BARI 4-mg** N=2	**BARI 2-mg retreated to BARI 4-mg** N=0	**PBO retreated to BARI 4mg** N=7
Proportion with IGA 0, 1, or 2						
Response, n (%)	6 (75.0)	14 (87.5)	20 (80.0)	1 (50.0)	0	6 (85.7)
Proportion with IGA 0 or 1 [a]						
Response, n (%)	3 (37.5)	3 (18.8)	12 (48.0)	0	0	3 (42.9)
Proportion with EASI75 [a]						
Response, n (%)	4 (50.0)	10 (62.5)	18 (72.0)	0	0	6 (85.7)

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number requiring retreatment; n = number recapturing IGA or EASI efficacy within 16 weeks of retreatment; PBO = placebo.

[a] Not all patients had an IGA 0 or 1 or EASI75 at start of substudy.

Source: JAHN CSR addendum Table 283; [redacted]

サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg を投与された後、バリシチニブの中止及び減量のサブスタディ中に再投与が必要となり、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合を表 2.7.6.6-50 に示す。

表 2.7.6.6-50 サブスタディ前にバリシチニブ 2 mg を投与された後、サブスタディ中に再燃し、再投与から 16 週以内に反応性を示した被験者の割合
［Baricitinib 2-mg、全体・日本］（JAHN 試験）

	全体集団			日本人集団		
	Patients Previously on BARI 2-mg					
	BARI 2-mg retreated to BARI 2-mg N=8	**BARI 1-mg retreated to BARI 2-mg** N=11	**PBO retreated to BARI 2-mg** N=20	**BARI 2-mg retreated to BARI 2-mg** N=1	**BARI 1-mg retreated to BARI 2-mg** N=1	**PBO retreated to BARI 2-mg** N=2
Proportion with IGA 0, 1, or 2						
Response, n (%)	6 (75.0)	6 (54.5)	19 (95.0)	0	1 (100)	2 (100)
Proportion with IGA 0 or 1 [a]						
Response, n (%)	0	4 (36.4)	10 (50.0)	0	1 (100)	1 (50.0)
Proportion with EASI75 [a]						
Response, n (%)	6 (75.0)	5 (45.5)	14 (70.0)	0	1 (100)	1 (50.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline of originating study in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number requiring retreatment; n = number recapturing IGA or EASI efficacy within 16 weeks of retreatment; PBO= placebo.

[a] Not all patients had an IGA 0 or 1 or EASI75 at start of substudy.

Source: JAHN CSR addendum Table 284; [redacted]

2.7.6.6.4.11 非盲検のバリシチニブ 2 mg 群を追加する補遺

補遺では、すべての被験者がバリシチニブ 2 mg を非盲検下で投与された［以下、バリシチニブ 2 mg（open-label）群として示す］。なお、申請時は 24 週時までの利用可能なデータを示したが、52 週時は、すべての被験者が完了している 16 週までの結果を示した。

＜申請時＞

バリシチニブ 2 mg（open-label）群の 16 週時の IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、JAIY 試験でバリシチニブ 2 mg と TCS を併用した被験者と数値的に同様であった。一方、16 週時の 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は、JAIY 試験と比較して、やや低かった（第 2.7.6.6.4.11.1 項、第 2.7.6.6.4.11.2 項、第 2.7.6.6.4.11.3 項）。

＜52 週時＞

バリシチニブ 2 mg（open-label）群の 16 週時の IGA (0,1)を達成した被験者の割合は、4 週時から 16 週時まで増加し、バリシチニブ 2 mg と TCS を併用した被験者と数値的に同等であった（第 2.7.6.6.4.11.1 項）。EASI-75 を達成した被験者の割合も増加していた（第 2.7.6.6.4.11.2 項）。その

他の皮膚重症度及び患者アウトカムは他の第Ⅲ相試験の結果と同様の傾向が認められた（第2.7.6.6.4.11.3 項）。

2.7.6.6.4.11.1 IGA

4 及び 16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg（open-label）群で、4 週時及び 16 週時に IGA (0,1)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-51 に示す。16 週時までの IGA (0,1)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 91 に示す。

表 2.7.6.6-51 IGA (0,1)を達成した被験者の割合［ITT（Baricitinib 2 mg open-label addendum）、全体］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg N=211
Week 4	
Nx	193
Response, n (%) [a]	18 (9.3)
(95% CI) [b]	(6.0, 14.3)
Week 16	
Nx	90
Response, n (%) [a]	22 (24.4)
(95% CI) [b]	(16.7, 34.2)
Week 24	
Nx	51
Response, n (%) [a]	19 (37.3)
(95% CI) [b]	(25.3, 51.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; Nx = number of patients in each subgroup; n= number of patients in the specified category.
a Percentage of response is calculated by n/Nx *100%.
b Confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction and are not adjusted by the covariates.
Source: JAHN CSR Table 263.

＜4 週時及び 16 週時＞

	BARI 2-mg N=247
Week 4 [a]	
Response, n (%)	22 (8.9)
(95% CI)	(6.0, 13.1)
Week 16 [a]	
Response, n (%)	56 (22.7)
(95% CI)	(17.9, 28.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 264.

4 及び 16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg（open-label）群で、4 週時及び 16 週時に IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-52 に示す。16 週時までの IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 90 に示す。

表 2.7.6.6-52 IGA (0,1,2)を達成した被験者の割合［ITT（Baricitinib 2 mg open-label addendum）、全体］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg N=211
Week 4	
Nx	193
Response, n (%) [a]	72 (37.3)
(95% CI) [b]	(30.8, 44.3)
Week 16	
Nx	90
Response, n (%) [a]	51 (56.7)
(95% CI) [b]	(46.4, 66.4)
Week 24	
Nx	51
Response, n (%) [a]	33 (64.7)
(95% CI) [b]	(51.0, 76.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; Nx = number of patients in each subgroup; n= number of patients in the specified category.
a Percentage of response is calculated by n/Nx *100%.
b Confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction and are not adjusted by the covariates.
Source: JAHN CSR Table 263.

＜4 週時及び 16 週時＞

	BARI 2-mg N=247
Week 4 [a]	
Response, n (%)	94 (38.1)
(95% CI)	(32.2, 44.3)
Week 16 [a,b]	
Response, n (%)	129 (52.2)
(95% CI)	(46.0, 58.4)

Abbreviations: BARI = baricitinib; IGA = Investigator's Global Assessment; CI = confidence interval; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
b Primary endpoint.
Source: JAHN CSR addendumTable 263.

2.7.6.6.4.11.2 EASI

4 及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg（open-label）群で、4 週時及び 16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-53 に示す。16 週時までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 92 に示す。

表 2.7.6.6-53 EASI-75 を達成した被験者の割合［ITT（Baricitinib 2 mg open-label addendum）、全体］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg N=211
Week 4	
Nx	193
Response, n (%) [a]	34 (17.6)
(95% CI) [b]	(12.9, 23.6)
Week 16	
Nx	89
Response, n (%) [a]	34 (38.2)
(95% CI) [b]	(28.8, 48.6)
Week 24	
Nx	50
Response, n (%) [a]	20 (40.0)
(95% CI) [b]	(27.6, 53.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline in Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; Nx = number of patients in each subgroup; n= number of patients in the specified category.
a Percentage of response is calculated by n/Nx *100%.
b Confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction and are not adjusted by the covariates.
Source: JAHN CSR Table 264.

＜4 週時及び 16 週時＞

	BARI 2-mg N=247
Week 4 [a]	
Response, n (%)	40 (16.2)
(95% CI)	(12.1, 21.3)
Week 16 [a]	
Response, n (%)	85 (34.4)
(95% CI)	(28.8, 40.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI75 = improvement of at least 75% from baseline in Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
a Using NRI in the modified intent-to-treat population.
Source: JAHN CSR addendum Table 265.

2.7.6.6.4.11.3 Itch NRS

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

本評価項目の解析では、ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

バリシチニブ 2 mg（open-label）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を表 2.7.6.6-54 に示す。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の経時推移を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Figure 93 に示す。

表 2.7.6.6-54 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［ITT（Baricitinib 2 mg open-label addendum）、全体］（JAHN 試験）

＜申請時＞

	BARI 2-mg N=211
Nx	98
Response, n (%) [a]	30 (30.6)
(95% CI) [b]	(22.4, 40.3)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; Nx = number of patients in subgroup; n= number of patients in the specified category; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
a Percentage of response is calculated by n/Nx *100%.
b Confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction and are not adjusted by the covariates.
Source: JAHN CSR Table 265.

＜16 週時＞

	BARI 2-mg N=216
Week 16 [a]	
Response, n (%)	62 (28.7)
(95% CI)	(23.1, 35.1)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the intent-to-treat population with Itch NRS score of 4 or more points at baseline; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; NRS = Numeric Rating Scale.
[a] Using NRI in the modified intent-to-treat population.

Source: JAHN CSR addendum Table 266.

2.7.6.6.5 安全性

本試験の安全性評価では、先行試験及び本試験での投与に基づき、以下の集団別に結果を提示する。各投与群の定義は JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Statistical Analysis Plan に示す。

- プラセボ群
- バリシチニブ 1 mg 群
- プラセボ又はバリシチニブ 1 mg からバリシチニブ 2 mg への再割付群（以下、バリシチニブ 2 mg への再割付群）
- バリシチニブ 2 mg 群（本投与群には補遺に組み入れられた被験者を含む）
- プラセボ、もしくはバリシチニブ 1 又は 2 mg からバリシチニブ 4 mg への再割付群（以下、バリシチニブ 4 mg への再割付群）
- バリシチニブ 4 mg 群

本項では 52 週時までの安全性の結果を中心に記載する。また、52 週の無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量のサブスタディで認められた安全性の概要は別途提示する（第 2.7.6.6.5.5 項）。

本試験の安全性の評価では、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と比較して、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群の被験者数が少なく、さらにプラセボ群の 40%、バリシチニブ 1 mg 群の 31%が、52 週時までにレスキュー治療としてバリシチニブ 2 又は 4 mg に再割付けされ

た点に注意が必要である。レスキュー治療として再割付けされた後の有害事象のデータは打ち切りとしている。

さらに、総曝露期間については、バリシチニブ 2 mg 群の 759 例で 537 人年であり、それより長期間投与されたバリシチニブ 4 mg 群の 730 例で 562 人年であった。

本試験の安全性の評価にあたっては、上記の点から数値を直接比較するには限界があることを考慮する必要がある。

2.7.6.6.5.1　治験薬の曝露状況

＜申請時及び 52 週時＞

申請時及び 52 週時の治験薬の曝露状況は表 2.7.6.6-55 のとおりであった。52 週から 104 週までの治験薬の曝露状況を、JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 17 に示す。

表 2.7.6.6-55　治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAHN 試験）

＜申請時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=52)	BARI 1-mg (N=45)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=267)	BARI 2-mg (N=616[a])	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=353)	BARI 4-mg (N=579)	PBO (N=6)	BARI 1-mg (N=3)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=46)	BARI 2-mg (N=64)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI-4 mg (N=80)	BARI 4-mg (N=118)
Mean weeks of exposure (SD)	31.1 (16.81)	33.6 (15.92)	38.7 (12.97)	30.9 (16.05)	39.5 (12.42)	38.8 (12.77)	22.2 (17.70)	47.6 (1.33)	41.6 (11.77)	41.7 (12.28)	44.3 (8.00)	44.6 (7.73)
Total patient-years	31.0	29.0	198.0	364.5	266.9	430.5	2.6	2.7	36.6	51.1	68.0	100.8

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety population; PBO = placebo; SD = standard deviation.
a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.
Source: JAHN CSR Table 181; [redacted]

＜52 週時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=86)	BARI 1-mg (N=45)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301)	BARI 2-mg (N=759[a])	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402)	BARI 4-mg (N=730)	PBO (N=11)	BARI 1-mg (N=3)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=57)	BARI 2-mg (N=89)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI-4 mg (N=86)	BARI 4-mg (N=141)
Mean weeks of exposure (SD)	28.9 (17.5)	38.9 (18.5)	42.1 (15.4)	36.9 (15.9)	42.8 (14.6)	40.2 (15.6)	25.3 (16.0)	51.7 (0.3)	43.2 (14.4)	40.9 (15.1)	48.9 (8.4)	46.5 (10.8)
Total patient-years	47.6	33.5	242.7	537.0	329.5	561.9	5.3	3.0	47.2	69.8	80.5	125.6

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety population; PBO = placebo; SD = standard deviation.
a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.
Source: JAHN CSR addendum Table 16; [redacted]
.

2.7.6.6.5.2　有害事象

有害事象の要約

＜申請時＞

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。重篤な有害事象の発現割合に、プラセボ群と各バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差はなかった。（表 2.7.6.6-56）。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群ではいなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群間で臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.6-56）。

試験期間中に 1 例の死亡が報告された（表 2.7.6.6-56）。

＜52 週時＞

有害事象の発現率（incidence rate：IR）は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で数値的に高かったものの、用量依存性は認められなかった（バリシチニブ 2 mg 群 143.3、バリシチニブ 4 mg 群 144.7）。重篤な有害事象の IR については、各群の間で臨床的に意味のある差はなく、プラセボ群で発生率が最も高かった（表 2.7.6.6-56）。

有害事象により治験薬の投与中止の IR は、バリシチニブ 2 mg 群では 3.3、バリシチニブ 4 mg 群では 4.2 で、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群では治験薬を中止した被験者は認められなかった。（表 2.7.6.6-56）。

試験期間中にバリシチニブ 4 mg 群で 1 例の死亡が報告された（表 2.7.6.6-56）。

有害事象の分析

＜申請時＞

有害事象の発現割合は、プラセボ群 44.2%（23/52）、バリシチニブ 1 mg 群 55.6%（25/45）、バリシチニブ 2 mg 群 55.5%（342/616）、バリシチニブ 4 mg 群 66.0%（382/579）であった。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（表 2.7.6.6-56）。高度の有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。以下は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.6-60、表 2.7.6.6-62）。

有害事象	プラセボ群 N=52	バリシチニブ 1 mg 群 N=45	バリシチニブ 2 mg への再割付群 N=267	バリシチニブ 2 mg 群 N=616	バリシチニブ 4 mg への再割付群 N=353	バリシチニブ 4 mg 群 N=579
上咽頭炎	9.6%	20.0%	15.7%	12.0%	18.7%	16.9%
上気道感染	1.9%	0%	6.0%	4.2%	5.7%	5.2%
口腔ヘルペス	3.8%	0%	4.5%	4.4%	4.5%	4.3%
単純ヘルペス	1.9%	2.2%	3.7%	2.6%	3.4%	3.8%
気管支炎	0%	0%	0%	0.3%	3.4%	3.6%
インフルエンザ	3.8%	0%	4.5%	3.7%	3.1%	2.9%
帯状疱疹	0%	0%	0.7%	1.3%	2.5%	2.2%
咽頭炎	1.9%	0%	2.6%	1.9%	2.3%	2.1%
毛包炎	0%	0%	3.4%	1.5%	2.0%	1.9%
副鼻腔炎	0%	0%	0%	0.6%	2.5%	1.9%
胃腸炎	0%	4.4%	1.9%	1.5%	2.3%	1.7%
結膜炎	1.9%	2.2%	2.2%	1.6%	1.4%	1.4%
膀胱炎	0%	4.4%	0.4%	0.3%	1.1%	1.2%
膿痂疹	0%	2.2%	1.9%	1.1%	0.8%	0.9%
尿路感染	0%	2.2%	1.1%	1.5%	0.3%	0.7%

有害事象	プラセボ群 N=52	バリシチニブ 1 mg 群 N=45	バリシチニブ 2 mg への再割付群 N=267	バリシチニブ 2 mg 群 N=616	バリシチニブ 4 mg への再割付群 N=353	バリシチニブ 4 mg 群 N=579
鼻炎	1.9%	2.2%	1.5%	1.0%	0.6%	0.7%
皮膚細菌感染	1.9%	2.2%	0.7%	0.6%	0%	0.2%
虫垂炎	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
ざ瘡	0%	2.2%	2.6%	1.6%	3.1%	2.6%
接触皮膚炎	1.9%	2.2%	0.4%	0.3%	0%	0.5%
脱毛症	0%	2.2%	0%	0.2%	0.3%	0.2%
紅斑	0%	2.2%	0%	0%	0.3%	0.2%
皮膚剥脱	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
下痢	1.9%	0%	1.5%	1.9%	2.5%	1.6%
腹痛	0%	2.2%	0.4%	0.8%	0.8%	0.5%
痔核	0%	2.2%	0%	0.3%	0%	0.2%
痔瘻	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0%	0%	1.1%	0.6%	2.0%	2.2%
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
咳嗽	0%	2.2%	1.9%	1.1%	1.4%	1.6%
喘息	0%	2.2%	0.7%	0.6%	0.3%	0.3%
頭痛	7.7%	2.2%	6.4%	5.2%	2.0%	2.8%
発熱	0%	4.4%	0.7%	1.6%	1.7%	1.9%
アレルギー性結膜炎	1.9%	0%	0.4%	0.5%	2.8%	2.2%
背部痛	1.9%	2.2%	1.9%	1.1%	1.4%	1.0%
高尿酸血症	0%	2.2%	0.4%	0.2%	0%	0.3%
挫傷	0%	2.2%	0%	0%	0.6%	0.5%
足骨折	0%	2.2%	0.4%	0.2%	0.3%	0.3%
うつ病	0%	2.2%	0.4%	0.2%	0.3%	0.5%
近視矯正	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
子宮頚管拡張および子宮内掻爬 [a]	3.7%	0%	0%	0%	0%	0%
ダニアレルギー	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
子宮出血 [a]	3.7%	0%	0%	0%	0%	0%

a Denominator adjusted because this is a gender-specific event for females.

＜52 週時＞

52 週時の有害事象の発現割合は、プラセボ群 45.3%（39/86）、バリシチニブ 1 mg 群 57.8%（26/45）、バリシチニブ 2 mg 群 61.0%（463/759）、バリシチニブ 4 mg 群 64.1%（468/730）であった。有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（表 2.7.6.6-56）。高度の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で高かったものの、有害事象の IR はプラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の間で臨床的に意味のある差はなかった。以下は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.6-66、表 2.7.6.6-67）。

有害事象	プラセボ群 N=86	バリシチニブ 1 mg 群 N=45	バリシチニブ 2 mg への再割付群 N=301	バリシチニブ 2 mg 群 N=759	バリシチニブ 4 mg への再割付群 N=402	バリシチニブ 4 mg 群 N=730
貧血	0%	2.2%	0.3%	0.3%	0.5%	0.4%
アレルギー性結膜炎	2.3%	0%	0.3%	0.7%	2.5%	2.2%
腹痛	0%	2.2%	0.3%	0.7%	0.7%	0.4%
痔瘻	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
下痢	2.3%	0%	1.7%	1.6%	2.7%	1.8%
胃炎	2.3%	0%	0.7%	0.7%	0.2%	0.4%
痔核	0%	2.2%	0%	0.3%	0%	0.1%
発熱	0%	4.4%	1.0%	1.6%	2.0%	2.1%
ダニアレルギー	0%	2.2%	0%	0%	0%	0.1%
虫垂炎	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
気管支炎	1.2%	0%	0%	0.8%	3.2%	3.3%
結膜炎	1.2%	2.2%	2.3%	1.3%	1.5%	1.2%
膀胱炎	0%	4.4%	0.3%	0.4%	1.2%	1.1%
毛包炎	1.2%	0%	3.3%	2.0%	2.2%	1.6%
胃腸炎	0%	4.4%	2.0%	1.7%	2.7%	2.2%
ウイルス性胃腸炎	0%	2.2%	0.3%	0.3%	0.5%	0.5%
単純ヘルペス	2.3%	2.2%	3.3%	2.4%	4.2%	4.2%
帯状疱疹	1.2%	0%	0.7%	1.3%	3.2%	2.5%
膿痂疹	0%	2.2%	2.0%	1.1%	1.0%	0.8%
インフルエンザ	2.3%	0%	4.0%	4.0%	3.2%	2.7%
上咽頭炎	9.3%	20.0%	15.6%	12.6%	16.9%	15.6%
口腔ヘルペス	2.3%	0%	4.3%	4.2%	4.7%	4.9%
咽頭炎	3.5%	0%	2.3%	2.4%	2.0%	1.9%
鼻炎	1.2%	2.2%	1.3%	1.1%	0.7%	0.8%
副鼻腔炎	0%	0%	0%	0.9%	2.2%	1.9%
皮膚細菌感染	1.2%	2.2%	0.7%	0.7%	0%	0.1%
足部白癬	0%	2.2%	0.3%	0.1%	0.2%	0.1%
上気道感染	1.2%	0%	6.0%	4.7%	5.2%	5.3%
尿路感染	0%	2.2%	1.0%	2.1%	0.2%	0.5%
腟感染*a	2.4%	0%	0%	0%	0%	0%
挫傷	0%	2.2%	0.3%	0.1%	0.7%	0.8%
足骨折	0%	2.2%	0.3%	0.1%	0.2%	0.3%
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0%	2.2%	1.7%	1.1%	2.0%)	2.3%
高尿酸血症	0%	2.2%	0.3%	0.1%	0%	0.4%
背部痛	1.2%	2.2%	1.7%	1.1%	1.2%	0.8%
頭痛	7.0%	2.2%	7.0%	5.8%	2.0%	2.6%
うつ病	0%	2.2%	0.7%	0.5%	0.5%	0.5%
子宮出血*a	2.4%	0%	0%	0%	0%	0%
喘息	0%	2.2%	0.7%	1.2%	0.2%	0.7%
咳嗽	0%	4.4%	1.7%	1.2%	1.5%	1.4%
ざ瘡	0%	2.2%	2.7%	1.6%	2.7%	2.5%
脱毛症	0%	2.2%	0%	0.1%	0.2%	0.1%
接触皮膚炎	1.2%	2.2%	0.3%	0.3%	0%	0.4%
紅斑	0%	2.2%	0%	0%	0.2%	0.1%
皮膚剥脱	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
近視矯正	0%	2.2%	0%	0%	0%	0%
子宮頚管拡張および子宮内掻爬*a	2.4%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specific category.
*a: 女性特異的な事象に対する分母：N=41(Placebo), N=16(LY3009104 1mg), N=121(Placebo/LY3009104 1mg to LY3009104 2mg), N=316(LY3009104 2mg), N=131(Placebo/LY3009104 1mg/LY3009104 2mg to LY3009104 4mg), N=237(LY3009104 4mg).
事象名：MedDRA ver22.1

Source: [redacted]

死亡及び重篤な有害事象

＜申請時＞

試験期間中に 1 例の死亡が報告された（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブ 4 mg 群の 1 例が胃腸出血により死亡した。死亡例の叙述を JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Patient Narratives に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.8%（3/52）、バリシチニブ 1 mg 群 2.2%（1/45）、バリシチニブ 2 mg 群 3.7%（23/616）、バリシチニブ 4 mg 群 5.2%（30/579）であった。重篤な有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブを投与された被験者で 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（15 例）、ヘルペス性状湿疹（8 例）、細菌重複感染及び血栓性静脈炎（各 2 例）であった（表 2.7.6.6-57、表 2.7.6.6-64）。バリシチニブを投与された患者で報告された重篤な有害事象の叙述を JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Patient Narratives に示す。

＜52 週時＞

試験期間中に 1 例の死亡が報告された（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブ 4 mg 群の 1 例が胃腸出血により死亡した。死亡例の叙述を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Patient Narratives に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 4.7%（4/86）、バリシチニブ 1 mg 群 2.2%（1/45）、バリシチニブ 2 mg 群 4.1%（31/759）、バリシチニブ 4 mg 群 4.8%（35/730）であった。重篤な有害事象の発現割合に投与群間で差はなかった（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブを投与された被験者で 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（19 例）、ヘルペス性状湿疹（8 例）、蜂巣炎、細菌重複感染、皮膚細菌感染及び血栓性静脈炎（各 2 例）であった（表 2.7.6.6-57、表 2.7.6.6-70）。バリシチニブを投与された患者で報告された重篤な有害事象の叙述を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Patient Narratives に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象

＜申請時＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/52）、バリシチニブ 1 mg 群 0%（0/45）、バリシチニブ 2 mg 群 2.4%（15/616）、バリシチニブ 4 mg 群 2.8%（16/579）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群では発現しなかった（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブを投与された被験者で 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（8 例）のみであった［JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Table 271］。

＜52 週時＞

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%（0/86）、バリシチニブ 1 mg 群 0%（0/45）、バリシチニブ 2 mg 群 2.4%（18/759）、バリシチニブ 4 mg 群 3.3%（24/730）であった（表 2.7.6.6-56）。バリシチニブを投与された被験者で 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（9 例）、アラニンアミトランスフェラーゼ増加（2 例）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（2 例）であった［JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 290］。

2.7.6.6.5.3　事前に規定した注目すべき有害事象

第 2.7.6.6.5 項に示すとおり、群間で比較することに限界があることから、第 2.7.4.2 項に併合データセットの結果を提示する。また本項では、感染症以外の注目すべき有害事象の発現割合が低かったことから、本試験で事前に規定した注目すべき有害事象のうち、感染症の結果のみを提示する。

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

事前に規定した注目すべき主要な感染症を表 2.7.6.6-58 に示す。

＜申請時＞

感染症、帯状疱疹及び治験薬の投与中断に至った感染症の発現割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で数値的に高かったものの、重篤な感染症の発現割合に差はなかった。試験期間中に、日和見感染及び結核は報告されなかった（表 2.7.6.6-58）。

単純ヘルペスへの感染の発現割合は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群と比較してバリシチニブ 2 及び 4 mg 群で数値的に高かった［JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Table 273］。

＜52 週時＞

曝露量及び投与期間の差を考慮し、有害事象の IR に基づき投与群間を比較した。しかしながら前述のとおり、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群と比較して、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群の被験者数が少なかったため、解釈には限界がある。

先行試験と同様に、治験薬の投与開始後に発現した感染症の IR は、プラセボ群（77.3）と比較して、バリシチニブ 2 mg 群（85.4）及び 4 mg 群（89.5）で高かったものの、重篤な感染症の IR は増加しなかった（プラセボ群：1.6、バリシチニブ 2mg 群：2.6、バリシチニブ 4mg 群：2.1）。

また、先行試験と同様に、単純ヘルペスへの感染は帯状疱疹より高頻度で報告された。52 週時までにバリシチニブ 4 mg 群で日和見感染（多神経分節性帯状疱疹）が 1 例報告された。結核は認められなかった。

感染症による治験薬の投与中止に至った被験者の割合は 1%未満と小さかった。また、感染症による治験薬の投与中断に至った被験者の割合は 6%未満で、投与群間に差は認められなかった。

いずれかの投与群のうち 1%以上で発現した感染症を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 292 に示す。最も多く報告された感染症は、上咽頭炎、上気道感染、口腔ヘルペス及び単純ヘルペスであった。

表 2.7.6.6-56　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 safety 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.
Source: JAHN CSR Table 266; [redacted]

＜52 週時＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO N=86 n (%) IR (PYR)	BARI 1-mg N=45 n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg N=301 n (%) IR (PYR)	BARI 2-mg N=759[a] n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg N=402 n (%) IR (PYR)	BARI 4-mg N=730 n (%) IR (PYR)	PBO N=11 n (%) IR (PYR)	BARI 1-mg N=3 n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg N=57 n (%) IR (PYR)	BARI 2-mg N=89 n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg N=86 n (%) IR (PYR)	BARI 4-mg N=141 n (%) IR (PYR)
Patients with at least 1 TEAE	39 (45.3) 118.9 (32.8)	26 (57.8) 117.0 (22.2)	189 (62.8) 131.5 (143.7)	463 (61.0) 143.3 (323.0)	268 (66.7) 146.1 (183.4)	468 (64.1) 144.7 (323.4)	3 (27.3) 70.6 (4.3)	2 (66.7) 94.6 (2.1)	41 (71.9) 143.2 (28.6)	59 (66.3) 137.4 (42.9)	60 (69.8) 139.4 (43.0)	94 (66.7) 133.1 (70.6)
TEAEs by severity												
Mild	22 (25.6) 55.2 (39.8)	12 (26.7) 42.9 (28.0)	98 (32.6) 52.2 (187.6)	254 (33.5) 60.7 (418.7)	138 (34.3) 54.5 (253.3)	236 (32.3) 54.2 (435.6)	1 (9.1) 19.9 (5.0)	1 (33.3) 47.1 (2.1)	28 (49.1) 82.2 (34.1)	44 (49.4) 89.2 (49.3)	47 (54.7) 92.1 (51.1)	71 (50.4) 85.3 (83.2)
Moderate	14 (16.3) 33.5 (41.8%)	14 (31.1) 50.0 (28.0)	75 (24.9) 36.0 (208.2)	178 (23.5) 38.6 (461.7)	109 (27.1) 39.8 (273.7)	196 (26.8) 41.6 (471.7)	1 (9.1) 20.3 (4.9)	1 (33.3) 33.8 (3.0)	11 (19.3) 25.7 (42.7)	13 (14.6) 20.1 (64.7)	13 (15.1) 17.8 (73.0)	23 (16.3) 20.2 (113.9)
Severe	3 (3.5) 6.4 (47.1%)	0 0 (33.7)	16 (5.3) 6.6 (242.0)	31 (4.1) 5.7 (539.4)	21 (5.2) 6.4 (326.9)	36 (4.9) 6.4 (561.1)	1 (9.1) 19.5 (5.1)	0 0.0 (3.0)	2 (3.5) 4.2 (47.2)	2 (2.2) 2.9 (70.1)	0 0.0 (81.0)	0 0.0 (126.5)
Deaths	0 0 (48.0)	0 0 (33.7)	0 0 (247.0)	0 0 (548.4)	1 (0.2) 0.3 (335.2)	1 (0.1) 0.2 (572.4)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	0 0.0 (81.0)	0 0.0 (126.5)
SAEs	4 (4.7) 8.6 (46.6)	1 (2.2) 3.0 (33.6)	16 (5.3) 6.6 (242.2)	31 (4.1) 5.7 (541.2)	15 (3.7) 4.5 (330.8)	35 (4.8) 6.2 (562.8)	1 (9.1) 19.5 (5.1)	0 0.0 (3.0)	1 (1.8) 2.1 (47.7)	1 (1.1) 1.4 (70.6)	1 (1.2) 1.2 (80.9)	3 (2.1) 2.4 (125.7)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	0 0 (48.0)	0 0 (33.7)	5 (1.7) 2.0 (245.9)	18 (2.4) 3.3 (545.9)	13 (3.2) 3.9 (333.8)	24 (3.3) 4.2 (570.1)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	3 (3.5) 3.7 (80.7)	5 (3.5) 4.0 (125.9)

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYR = patient years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

Source: JAHN CSR addendum Table 285, 287 and 288; [redacted]

表 2.7.6.6-57　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAHN 試験）

＜申請時＞

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 SAE		3 (5.8)	1 (2.2)	15 (5.6)	23 (3.7)	13 (3.7)	30 (5.2)	0	0	0	0	0	3 (2.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.9)	1 (2.2)	5 (1.9)	7 (1.1)	7 (2.0)	13 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Eczema herpeticum	ヘルペス性湿疹	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Superinfection bacterial	細菌重複感染	0	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Endophthalmitis	眼内炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Psoas abscess	腰筋膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Syphilis	梅毒	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	0	4 (1.5)	10 (1.6)	2 (0.6)	7 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.9)	0	3 (1.1)	8 (1.3)	2 (0.6)	7 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Parakeratosis	不全角化	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (1.5)	4 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple injuries	多発性外傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic failure	膵不全	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
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	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Bladder neoplasm	膀胱新生物	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Retinal	網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
detachment													
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cow's milk intolerance	牛乳不耐症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage[b]	子宮出血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
MedDRA Version 22.0.
a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.
b Denominator adjusted because this is a gender-specific event for females: N=27 (PBO), N=16 (BARI 1-mg), N=109 (PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg), N=263 (BARI 2-mg), N=113 (PBO/BARI 1 mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg), N=187 (BARI4-mg).
Source: JAHN CSR Table 269;. [redacted]

＜52 週時＞

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 SAE		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)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	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)
Eczema herpeticum	ヘルペス性状湿疹	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.7)	6 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Superinfection bacterial	細菌重複感染	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Endophthalmitis	眼内炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Psoas abscess	腰筋膿瘍	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.7)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Syphilis	梅毒	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Abscess jaw	顎膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.3)	0	4 (1.3)	13 (1.7)	2 (0.5)	8 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.2)	0	3 (1.0)	11 (1.4)	2 (0.5)	8 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Parakeratosis	不全角化	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0	3 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Vasculitis	血管炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic failure	膵不全	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (1.3)	4 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Multiple injuries	多発性外傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (1.8)	1 (1.1)	0	0
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	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Bladder neoplasm	膀胱新生物	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.1)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (0.7)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

SOC PT	器官別大分類 基本語	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 (%)
Hepatic failure	肝不全	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dairy intolerance	乳製品不耐症	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage[a]	子宮出血	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.MedDRA Version 22.1.

*a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=41 (PBO), N=16 (BARI 1-mg), N=121 (PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg), N=316 (BARI 2-mg), N=131(PBO/BARI 1 mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg), N=237 (BARI4-mg).
Source: [redacted]

表 2.7.6.6-58　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 [b]	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 safety 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.
b Internally adjudicated using a list of potential opportunistic infections.
Source: JAHN CSR Table 273; [redacted]

＜52 週時まで＞

	全体集団						日本人集団					
	PBO (N=86) n (%) IR (PYR)	BARI 1-mg (N=45) n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=301) n (%) IR (PYR)	BARI 2-mg (N=759 [a]) n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=402) n (%) IR (PYR)	BARI 4-mg (N=730) n (%) IR (PYR)	PBO (N=11) n (%) IR (PYR)	BARI 1-mg (N=3) n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg to BARI 2-mg (N=57) n (%) IR (PYR)	BARI 2-mg (N=89) n (%) IR (PYR)	PBO/BARI 1-mg/BARI 2-mg to BARI 4-mg (N=86) n (%) IR (PYR)	BARI 4-mg (N=141) n (%) IR (PYR)
Any TE infection	28 (32.6) 77.3 (36.2)	17 (37.8) 65.7 (25.9)	137 (45.5) 81.3 (168.4)	325 (42.8) 85.4 (380.6)	202 (50.2) 93.3 (216.4)	343 (47.0) 89.5 (383.1)	3 (27.3) 72.2 (4.2)	1 (33.3) 37.7 (2.7)	31 (54.4) 102.8 (30.1)	45 (50.6) 97.1 (46.3)	42 (48.8) 77.2 (54.4)	61 (43.3) 69.9 (87.3)
Serious infections	1 (1.2) 2.1 (47.7)	1 (2.2) 3.0 (33.6)	5 (1.7) 2.0 (246.5)	9 (1.2) 1.6 (547.5)	8 (2.0) 2.4 (332.7)	15 (2.1) 2.6 (569.2)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	1 (1.2) 1.2 (80.9)	1 (0.7) 0.8 (126.4)
Herpes zoster	1 (1.2) 2.1 (47.9)	0 0.0 (33.7)	2 (0.7) 0.8 (246.1)	10 (1.3) 1.8 (545.1)	13 (3.2) 3.9 (330.1)	18 (2.5) 3.2 (565.2)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	3 (3.5) 3.8 (79.4)	4 (2.8) 3.2 (124.6)
Herpes simplex	3 (3.5) 6.4 (46.7)	1 (2.2) 3.0 (33.6)	22 (7.3) 9.4 (234.7)	54 (7.1) 10.4 (521.3)	39 (9.7) 12.4 (315.4)	69 (9.5) 12.8 (538.8)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	3 (5.3) 6.5 (46.2)	4 (4.5) 5.8 (68.7)	4 (4.7) 5.1 (78.8)	8 (5.7) 6.6 (121.5)
Opportunistic infections [b]	0 0.0 (48.0)	0 0.0 (33.7)	0 0.0 (247.0)	0 0.0 (548.4)	1 (0.2) 0.3 (334.8)	1 (0.1) 0.2 (572.0)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	0 0.0 (81.0)	0 0.0 (126.5)
Tuberculosis	0 0.0 (48.0)	0 0.0 (33.7)	0 0.0 (247.0)	0 0.0 (548.4)	0 0.0 (335.2)	0 0.0 (572.4)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	0 0.0 (81.0)	0 0.0 (126.5)
Infections led to study treatment discontinuation	0 0.0 (48.0)	0 0.0 (33.7)	1 (0.3) 0.4 (247.0)	1 (0.1) 0.2 (548.3)	4 (1.0) 1.2 (334.9)	6 (0.8) 1.0 (572.0)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	0 0.0 (47.7)	0 0.0 (70.6)	1 (1.2) 1.2 (80.9)	1 (0.7) 0.8 (126.4)
Infections led to study treatment interruption	4 (4.7) 8.4 (47.4)	1 (2.2) 3.0 (33.6)	7 (2.3) 2.9 (245.3)	20 (2.6) 3.7 (541.0)	30 (7.5) 9.4 (320.6)	43 (5.9) 7.8 (552.9)	0 0.0 (5.4)	0 0.0 (3.0)	1 (1.8) 2.1 (47.6)	1 (1.1) 1.4 (70.5)	6 (7.0) 7.7 (77.5)	7 (5.0) 5.7 (122.6)

Abbreviations: BARI = baricitinib; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYR = patient years at risk; TE = treatment-emergent.

a Includes patients enrolled under the baricitinib 2-mg open-label addendum.

b Internally adjudicated using a list of potential opportunistic infections.

Source: JAHN CSR addendum Table 291; [redacted]

2.7.6.6.5.4　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

＜申請時＞

臨床検査項目の解析結果を JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Section 5.2.3.1 に示す。

＜52 週時＞

臨床検査項目の解析結果を JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Section 5.2.3.1 に示す。

血液学的パラメータ、生化学検査値、及び免疫グロブリンのベースラインからの平均変化量について、臨床的に意味のある所見は認められなかった。JAHL 試験、JAHM 試験、及び JAIY 試験と同様に、総コレステロール、低比重リポタンパク質コレステロール、及び高密度リポタンパク質コレステロールが上昇していたが、それらの平均変化量は、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。評価結果及び測定値は、各投与群で同様であった［JAHN 試験 CSR（第 5.3.5.1.5.1 項）Section 5.2.4（申請時）及び JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Section 5.2.4（52 週時）］。

2.7.6.6.5.5　52 週におけるサブスタディ：無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量

サブスタディの安全性は、投与量を変更した群間での比較、及び総合的な安全性データのレビューにより、評価した。バリシチニブを減量した投与群の比較については、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 1 mg 群（53 例）とバリシチニブ 2 mg/プラセボ群（53 例）との比較、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群（53 例）とバリシチニブ 2 mg/プラセボ群（53 例）との比較、バリシチニブ 4　mg/バリシチニブ 2　mg 群（67 例）とバリシチニブ 4 mg/プラセボ群（66 例）との比較、バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群（67 例）とバリシチニブ 4 mg/プラセボ群（66 例）との比較、を行った（JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 295）。

イベント数が少なく、また曝露量も限られているため、この減量期間で投与群間の臨床的に重要な差を結論付けることは難しい。しかしながら、バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 2 mg 群（IR=104.6）、バリシチニブ 4 mg/バリシチニブ 4 mg 群（IR=118.4）、及びバリシチニブ 2 mg/プラセボ群（IR=134.2）では、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 1 mg 群（IR=161.0）及びバリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 2 mg 群（IR=170.2）などの他の投与群と比較して、有害事象の発現率の数値的な差が認められた（JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 295）。サブスタディに参加しなかった被験者において、有害事象の IR はバリシチニブ 2 mg 群で 170.2、バリシチニブ 4 mg 群で 150.5 であった［JAHN 試験 CSR 補遺（第 5.3.5.1.5.2 項）Table 295］。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であったが、バリシチニブ 2 mg/バリシチニブ 1 mg 群で重症のアトピー性皮膚炎が 1 例認められた。重篤な有害事象はバリシチニブ 4 mg/プラセボ群で脳震盪が認められた。有害事象による死亡及び投与中止は認められなかった。サブスタディの期間に、ATE、VTE、MACE 又は悪性腫瘍を含む事前に規定した注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.6　結論

本試験の結果から、許容可能なバリシチニブのベネフィット・リスクプロファイルが示され、バリシチニブは中等症から重症の AD 患者に対する長期治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

2.7.6.7　I4V-MC-JAIN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.6 項）

2.7.6.7.1　試験方法

項目	内容
標題	A Phase 3, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine
実施医療機関数及び実施国	102 施設（オーストリア、ベルギー、ブラジル、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、スイス、イギリス）
試験実施期間	2018 年 5 月 15 日から進行中（データカットオフ日：20■年■月■日）
開発の相	第 III 相
試験デザイン	本試験は、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 患者を対象にバリシチニブ 1 mg QD、2 mg QD 及び 4 mg QD と TCS の併用投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験であった。本試験は、以下の 5 期から構成された（図 2.7.6.7-1）。 スクリーニング期間（8～35 日間） • 以下の期間、AD 治療薬をウォッシュアウトした。 - 全身治療薬は 4 週間 - 外用治療薬は 2 週間（保湿剤を含まない） • ベースラインの PRO 及びその他の評価項目に関するデータを収集した。 二重盲検プラセボ対照投与期間（52 週間） • 被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 1:1:2:1 の比で無作為に割付け、活動病変に対して TCS 療法（トリアムシノロン 0.1%クリーム及び／又はヒドロコルチゾン 2.5%軟膏）との併用で治験薬を連日投与した。 • 効力が高度又は極めて強力な TCS（クラス I～III）及び AD 治療に用いるすべての全身性治療は、治験責任医師又は治験分担医師の判断でレスキュー治療の一環として使用が指示された場合を除き許容されない。二重盲検プラセボ対照投与期間はバリシチニブによるレスキュー治療を実施しない。レスキュー治療については JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Protocol (e)に示す。 • 投与期間中の主要有効性評価時点を 16 週時とした。 二重盲検長期継続投与期間（52 週間） • 本試験開始時にバリシチニブ 2 又は 4 mg が投与された被験者のうち、52 週時の IGA が 0、1（Responder）又は 2（Partial Responder）であり、投与中断中ではない被験者、かつ 14 日以内に効力が高度又は極めて強力な TCS を使用していない被験者はサブスタディへ移行し、以下のとおり再度無作為に割付けられた。 - バリシチニブ 4 mg 群：バリシチニブ 2 又は 4 mg QD（割付比　1:1） - バリシチニブ 2 mg 群：バリシチニブ 1 又は 2 mg QD（割付比　1:1） • サブスタディへの参加に不適格である Responder/Partial responder はベースライン時に割付けられた投与レジメンを継続するが、被験者の症状が悪化している場合、プラセボ、バリシチニブ 1 及び 2 mg 群の被験者をバリシチニブ 2 又は 4 mg に 1:1 で再無作為割付することを可能とした。 • プラセボ、バリシチニブ 1 及び 2 mg 群の Non-responder（IGA が 3 以上）を 52 週時に 1:1 でバリシチニブ 2 mg QD 又は 4 mg QD に無作為割付する。再無作為割付後、残りの治験期間、被験者は同じ用量のバリシチニブ投与を継続することとした。バリシチニブ 4 mg 群の Non-responder は 4 mg の用量を継続する。 サブスタディへの移行の有無にかかわらず、投与期間中、AD 症状の悪化及び許容できない AD 症状が認められた場合は、当該症状のコントロールのため、時期を問わず TCS の使用を可とした。 ブリッジング継続投与期間（96 週間） • 104 週を完了し、永続的な中止基準に該当しない被験者は、さらに最長 96 週間（最長 200 週）まで治験を継続することが可能である。 • ブリッジング継続投与期間中、二重盲検長期継続投与期間で受けたのと同じ投与（バリシチニブ又はプラセボ）を継続し、二重盲検長期継続投与期間での用量変更と同じ選択をすることとした（二重盲検長期継続投与期間でまだ実施していない場合）。 追跡調査期間（4 週間） • 以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院した。 - 200 週まで完了した被験者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>- 試験を早期に中止した被験者
<u>本概要に含まれるデータ</u>
本概要は、有効性データは主要評価項目である 16 週時の結果を含む二重盲検プラセボ対照投与期間の 24 週時までの結果、安全性データは 16 週時までの結果を中心に提示した。24 週時までの安全性データは、JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）に示す。</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td>中等症から重症の AD 患者で、バリシチニブ 4 mg＋TCS 又はバリシチニブ 2 mg＋TCS がプラセボ＋TCS よりも優れているという仮説を検証する。</td><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な副次目的</td></tr>
<tr><td>中等症から重症の AD 患者の治療においてバリシチニブ 1 mg＋TCS がプラセボ＋TCS よりも優れているという仮説を検証する。</td><td>16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="4">AD の徴候及び症状の改善を指標に、二重盲検プラセボ対照投与期間中のバリシチニブ 4 mg＋TCS、バリシチニブ 2 mg＋TCS 又はバリシチニブ 1 mg＋TCS の有効性をプラセボ＋TCS と比較する。</td><td>16 週時に IGA[a] (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</td></tr>
<tr><td>16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PRO を指標に、二重盲検プラセボ対照投与期間中の AD に対するバリシチニブ 4 mg ＋TCS、バリシチニブ 2 mg＋TCS 又はバリシチニブ 1 mg＋TCS の有効性をプラセボ+ TCS と比較する。</td><td>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</td></tr>
<tr><td>1 及び 16 週時の ADSS Item 2 のスコアのベースラインからの平均変化量</td></tr>
<tr><td>16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AD の徴候及び症状の改善を指標に、二重盲検プラセボ対照投与期間中のバリシチニブ 4 mg ＋ TCS、バリシチニブ 2 mg ＋ TCS 又はバリシチニブ 1 mg ＋ TCS の有効性をプラセボ ＋ TCS と比較する。</td><td>24 週時に IGA[a] (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</td></tr>
<tr><td>24 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合</td></tr>
</table>
a: 0［消失（clear skin）］から 4［重症（severe disease）］までの 5 ポイントから成る静的な数値スケールに基づいて治験担当医師が被験者の AD の全般的重症度についての総合評価を行う。紅斑、丘疹／硬結、出血／痂皮、苔癬化の程度の全般的評価に基づいてスコアを採点する。

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Section 2 に示す[1]。</td></tr>
</table>

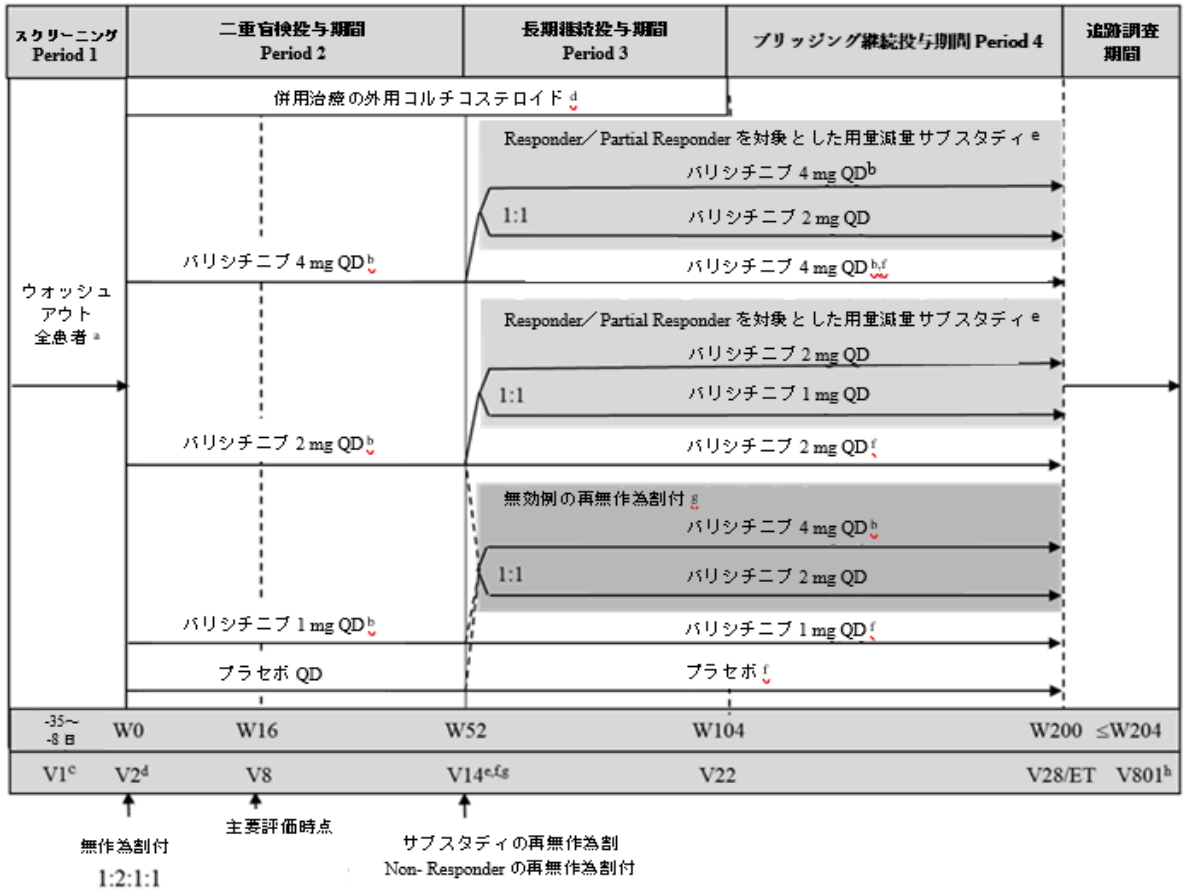
[1] 患者日誌（電子）の質問で転記による翻訳エラーが生じた。転記による翻訳エラーの影響を受けたのは副次評価項目の「background TCS を使用しなかった平均日数」である。CSR にはこのデータが掲載されているが、本項では、このデータを用いることは適切でないと考え、提示していない。
また、探索的評価項目である SF-36 でも類似のエラーがあった。エラーのあったデータは、集計の際に除いた。SF-36 に関するデータは、CSR 及び本項では結果を提示していない。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ
+TCS 群</th><th>バリシチニブ
1 mg +TCS 群</th><th>バリシチニブ
2 mg +TCS 群</th><th>バリシチニブ
4 mg +TCS 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>100</td><td>100</td><td>200</td><td>100</td><td>500</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>93</td><td>93</td><td>185</td><td>92</td><td>463</td></tr>
<tr><td>投与</td><td>93</td><td>93</td><td>184</td><td>92</td><td>462</td></tr>
<tr><td>完了（16 週）</td><td>72</td><td>80</td><td>173</td><td>85</td><td>410</td></tr>
<tr><td>完了（24 週）</td><td>61</td><td>72</td><td>154</td><td>78</td><td>365</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>本試験では、18 歳以上の被験者約 500 例を組み入れる計画とした。
これは、層別化を無視した場合、両側有意水準 2.5%、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をプラセボ群で約 20%と想定した場合に、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群間、バリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群間の約 25%の絶対差を検出するためにカイ二乗検定に基づく 90%超の検出力が確実に得られる数であった。16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合は、第 III 相試験（JAIY 試験）の所見に基づいている。
被験者数と検出力の推定値は nQuery® Advisor 7.0 により算出した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>
• 同意取得時に 18 歳以上の患者
• スクリーニングの 12 ヵ月以上前に、米国皮膚科学会の定義に基づき AD と診断されている患者
• スクリーニング（Visit 1）及び無作為割付（Visit 2）の両時点で、以下のすべてを満たす中等症から重症の AD 患者
- EASI スコアが 16 以上
- IGA が 3 以上
- 皮膚病変の割合が BSA の 10%以上
• スクリーニング前 6 ヵ月以内に、既存の外用治療に対して効果不十分であったという主治医及び／又は治験責任医師あるいは治験分担医師による記録がある、以下に定義される患者
- 効力が中等度以上の TCS を少なくとも 4 週間以上、又は製品の処方情報で推奨された最長期間（例、効力が極めて強力な TCS については 14 日間）のいずれか短い期間を使用後に良好な疾患コントロール（例えば IGA2 以下）を達成できなかった。
• 主治医及び／又は治験責任医師あるいは治験分担医師による以下のいずれかの記録がある[2]
- 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

これらを含むすべての選択・除外基準を JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Protocol (e)に示す。
</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間</td><td>バリシチニブ 1 mg、2 mg 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、最長 200 週間経口投与する。
バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主な解析方法
治療効果に関する検定は、いずれも両側有意水準を 5%として実施した。ベースラインの疾患重症度（vIGA AD）、ベースラインのスコア及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて、離散変数に関するバリシチニブ群とプラセボ群間の治療比較を行った。国ごとの計画登録例数の割当てが妥当であり、層別化により被験者が含まれない層が生じていない場合、地域を層別因子として追加する可能性がある。
経時的な連続変数の評価では、MMRM を使用した。本モデルには、投与群、地域、ベースラインの重症度、来院、治療－来院の交互作用を離散型の固定効果、ベースラインのスコア、ベースラインのスコア－来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。なお、多重性を調整した連続変数の評価項目（EASI スコアのベースラインからの変化率など）について、16 週時の推定値、信頼区間、p 値については、0 から 16 週までのデータに基づく MMRM 解析結果の値を用いた。それ以外の解析結果（カテゴリカル変数、多重性を調整していない評価項目等）については、0 から 24 週までのデータに基づく解析結果の値を用いた。</td></tr>
</table>

[2] 日本人については、患者はシクロスポリンによる治療に適格であるが、患者／家族が治療に同意していない、が選択基準として追加されている。

項目	内容
	有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の治療比較では、疾患重症度、投与群、ベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。投与群間の統計学的比較には、LS-Mean の Type III 検定を用い、LS-Mean の差、標準誤差、p 値、95%CI を示した。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • NRI：離散変数の NRI 解析では、試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を、中止以降、Non-responder と定義した。レスキュー治療を受けた被験者はレスキュー治療以降、Non-responder として解析した。 • MMRM：EASI 及び SCORAD スコアのような連続変数は、レスキュー治療後又は中止後、中止後のデータを含めず解析した。 • LOCF：中止又はレスキュー治療前に観測した数値を使用し追加解析を行った。離散変数ではロジスティックモデル、連続変数では ANCOVA を用いた。 **多重性の調整** 両側有意水準 5%（α）で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び主な副次評価項目について、Bretz らが報告したグラフによる多重検定法（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（図 2.7.6.7-2）。



略号：ET = 早期中止、QD = 1 日 1 回、V = 来院、W = 週

a　スクリーニング時に外用（保湿剤は除く）又は全身性の AD 治療を受けている患者に適用した。

b　腎機能障害（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）を有する患者に対するバリシチニブの最高用量は 2 mg QD とした。

c　V1 に結核感染の評価のために PPD 検査を実施した被験者を、V1（PPD 接種）後 48～72 時間に再来院させ、PPD 検査の判読を行った。

d　V2（W0）から V22（W104）まで、被験者に効力が低度から中等度の TCS を提供し、JAIN Protocol (e)の第 7.7.2 項のガイドラインに従い塗布することとした。

e　W 52 では、無作為割付時にバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg に割り付けられ、現在治験薬の投与を受けており（治験薬の投与が現在中断されていない）、効力が高度又は極めて強力な TCS を過去 14 日間に使用していない Responder（IGA 0 又は 1）及び Partial Responder（IGA 2）を用量減量サブスタディに組み入れることとした。Period 3 及び 4 の期間中、サブスタディの被験者の IGA が 3 以上である場合、残りの治験期間、被験者はサブスタディに参加する前の用量を自動的に再投与された。

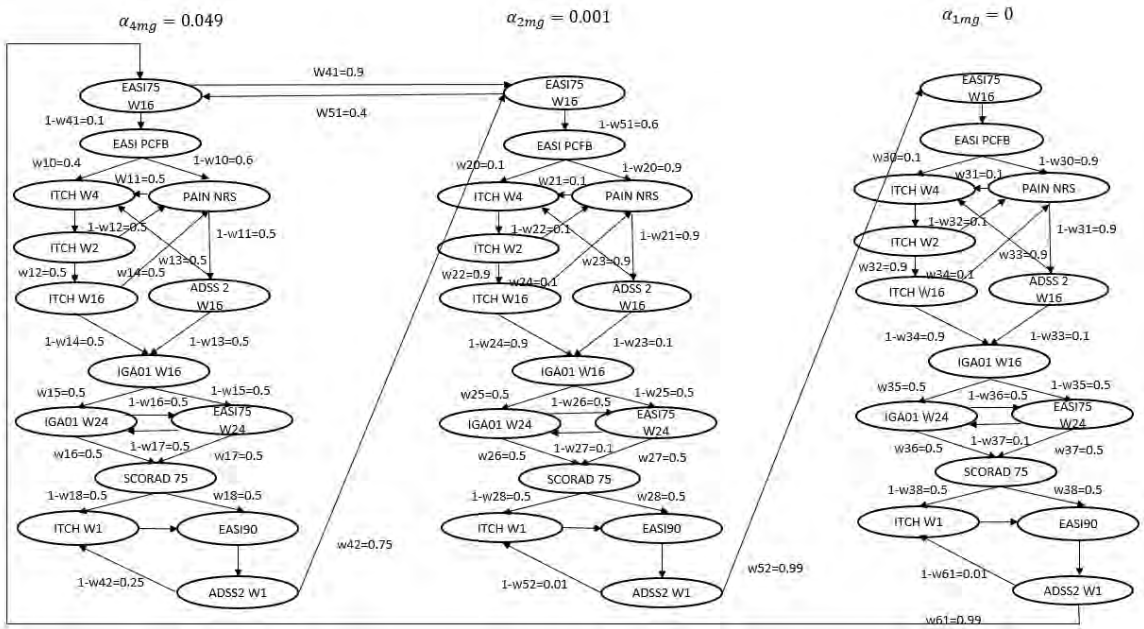
f　W 52 では、無作為化用量減量サブスタディに不適格であるバリシチニブ 4 mg 又はバリシチニブ 2 mg 投与群の Responder（IGA 0 又は 1）及び Partial responder（IGA 2）、並びにバリシチニブ 1 mg 又はプラセボ投与群の Responder 又は Partial responder は、現行の用量で治験薬の投与を継続した。Period 3 及び 4 いずれかの時点において、被験者の IGA が 3 以上になるなど AD の症状が悪化した場合、バリシチニブ 4 mg 群の被験者を除き、1：1 でバリシチニブ 2 mg QD 又はバリシチニブ 4 mg QD に自動的に再無作為割付された。再無作為割付は一回のみとした。バリシチニブ 4 mg 群の被験者は 4 mg の用量を継続した。

g　プラセボ、バリシチニブ 1 mg 又は 2 mg 投与群の Non-responder（IGA 3 以上）を V14（Week 52）から 1：1 でバリシチニブ 4 mg QD 又は 2 mg QD に再無作為割付することとした。ベースラインでバリシチニブ 4 mg に無作為割付された Non-responder は 4 mg の用量を継続した。再無作為割付後、残りの治験期間、被験者は同じ用量のバリシチニブ投与を継続した。

h　治験薬最終投与から約 28 日後に実施。最終来院時に 28 日間以上治験薬投与を受けていない被験者は不要とした。

（JAIN Protocol (e) Figure JAIN.1）

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（JAIN 試験）



（JAIN SAP version 2 Figure JAIN 6.1.）

図 2.7.6.7-2　グラフィカルアプローチを用いた多重検定（JAIN 試験）

2.7.6.7.2　被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

566 例がスクリーニングを受け、適格性が確認された 463 例が無作為に割付けられた［プラセボ + TCS 群（以下、プラセボ群）93 例、バリシチニブ 1 mg + TCS 群（以下、バリシチニブ 1 mg 群）93 例、バリシチニブ 2 mg + TCS 群（以下、バリシチニブ 2 mg 群）185 例、バリシチニブ 4 mg + TCS 群（以下、バリシチニブ 4 mg 群）92 例］。463 例のうちバリシチニブ 2 mg 群 1 例を除いた 462 例が治験薬の投与を受け、24 週時までに試験を中止した被験者の割合は 15.2%（バリシチニブ 4 mg 群）～34.4%（プラセボ群）の範囲であった（図 2.7.6.7-3）。なお、本試験の主要評価項目の評価時点は 16 週であるが、提出時点で得られている 24 週のデータを示した。

無作為割付された 463 例を ITT population とした。ITT population のうち、442 例を Per protocol set、462 例を Safety population とした。各解析対象集団の定義を JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Section 4.3 に示す。

本試験で 24 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはバリシチニブ 4 mg 群であり、バリシチニブ 1 mg 群と 2 mg 群、プラセボ群では同程度であった［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Table 7］。以下は、24 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。

- プラセボ群　　22.6%（21/93）
- バリシチニブ 1 mg 群　22.6%（21/93）
- バリシチニブ 2 mg 群　20.0%（37/185）
- バリシチニブ 4 mg 群　28.3%（26/92）

日本人集団

適格性が確認された 79 例が無作為に割付けられた（プラセボ群 15 例、バリシチニブ 1 mg 群 16 例、バリシチニブ 2 mg 群 32 例、バリシチニブ 4 mg 群 16 例）。24 週時までに試験を中止した被験者の割合は 0%（バリシチニブ 2 mg 群）～12.5%（バリシチニブ 1 mg 群）の範囲であった。

無作為割付された 79 例を ITT population とした。ITT population のうち、78 例を Per protocol set、全例を Safety population とした。

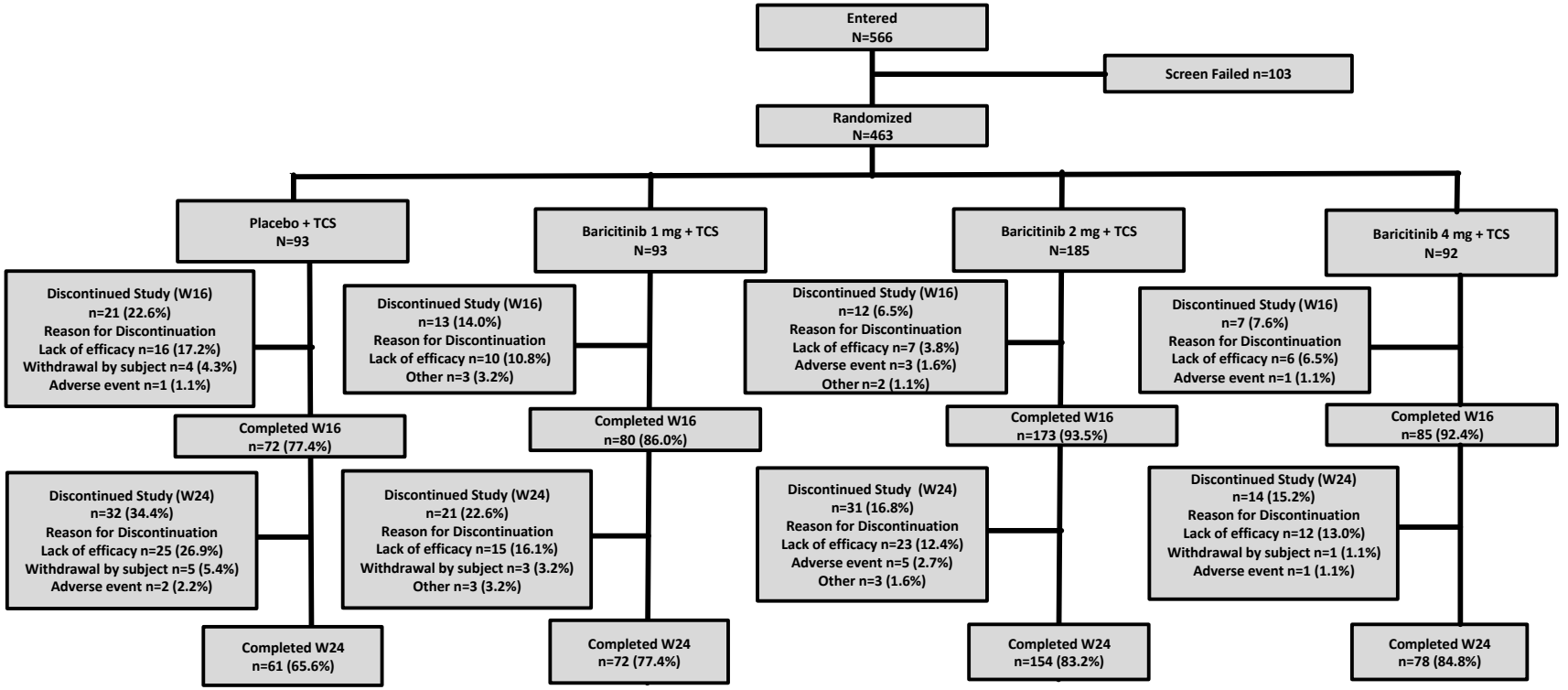
24 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合が最も高かったのはバリシチニブ 4 mg 群であり、最も低かったのはバリシチニブ 2 mg 群であった。以下は、24 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合である。

- プラセボ群 33.3%（5/15）
- バリシチニブ 1 mg 群 43.8%（7/16）
- バリシチニブ 2 mg 群 28.1%（9/32）
- バリシチニブ 4 mg 群 50.0%（8/16）

2.7.6.7.3 被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していたが、女性被験者の割合はプラセボ群で高く、バリシチニブ 2 mg 群で低かった（表 2.7.6.7-1）。日本人集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団と同様、投与群間で概ね均衡していたが、女性被験者の割合はプラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群で低く、バリシチニブ 2 mg 群で EASI 及び BSA の平均値が低かった（表 2.7.6.7-1）。

また、本試験では、既存の外用治療に対して効果不十分及び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 患者を対象としており、前治療薬の使用状況も、これを反映したものであった（表 2.7.6.7-2）。



Abbreviations: N= number of patients in group; n= number of patients in subgroup; TCS = topical corticosteroids; W = week.
（JAIN CSR Figure 2）

図 2.7.6.7-3　被験者の内訳（全体）（JAIN 試験）

表 2.7.6.7-1　主な人口統計学的特性及び疾患特性（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
Attribute	PBO +TCS (N=93)	BARI 1-mg +TCS (N=93)	BARI 2-mg +TCS (N=185)	BARI 4-mg +TCS (N=92)	PBO +TCS (N=15)	BARI 1-mg +TCS (N=16)	BARI 2-mg +TCS (N=32)	BARI 4-mg +TCS (N=16)
Age (years), mean (SD)	38.7 (14)	38.9 (14)	37.3 (14)	38.7 (13)	35.4 (12)	32.0 (10)	33.6 (9)	32.3 (10)
Female, %	47	38	28	38	20	38	19	44
Race								
Caucasian, %	80	75	78	77	0	0	0	0
Asian, %	17	20	20	20	100	100	100	100
Other, %	3	4	2	3	0	0	0	0
Duration since AD diagnosis (years), mean (SD)	27 (16)	25 (16)	25 (14)	27 (16)	23 (14)	22 (9)	22 (10)	24 (11)
Weight (kg), mean (SD)	75 (17)	72 (16)	77 (17)	77 (20)	70 (18)	58 (10)	67 (12)	61 (14)
Body mass index, mean (SD)	26 (5)	25 (5)	26 (6)	26 (6)	24 (5)	22 (3)	24 (4)	23 (3)
Prior systemic therapy	76 (81.7)	72 (77.4)	146 (78.9)	71 (77.2)	7 (46.7)	6 (37.5)	8 (25.0)	5 (31.3)
Geographic region								
Europe, %	70	70	69	70	0	0	0	0
Japan, %	16	17	17	17	100	100	100	100
Rest of world, %	14	13	14	13	0	0	0	0
Atopic dermatitis flares within past year								
None	22 (23.7)	23 (24.7)	47 (25.4)	14 (15.4)	6 (40.0)	11 (68.8)	16 (50.0)	6 (37.5)
1	18 (19.4)	17 (18.3)	31 (16.8)	18 (19.8)	6 (40.0)	5 (31.3)	6 (18.8)	4 (25.0)
2	9 (9.7)	11 (11.8)	15 (8.1)	10 (11.0)	0	0	2 (6.3)	1 (6.3)
3+	30 (32.3)	31 (33.3)	67 (36.2)	37 (40.7)	3 (20.0)	0	2 (6.3)	2 (12.5)
Immunoglobulin E (kU/I)								
Intrinsic, <200	12 (14.1)	19 (22.9)	18 (10.7)	16 (20.0)	0	1 (6.3)	3 (9.4)	3 (18.8)
Extrinsic, >=200	73 (85.9)	64 (77.1)	151 (89.3)	64 (80.0)	15 (100)	15 (93.8)	29 (90.6)	13 (81.3)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	PBO +TCS (N=93)	BARI 1-mg +TCS (N=93)	BARI 2-mg +TCS (N=185)	BARI 4-mg +TCS (N=92)	PBO +TCS (N=15)	BARI 1-mg +TCS (N=16)	BARI 2-mg +TCS (N=32)	BARI 4-mg +TCS (N=16)
IGA								
3, %	46	50	50	49	60	63	63	63
4, %	54	51	51	51	40	38	38	38
EASI, mean (SD)	31 (11.6)	34 (13.5)	31 (12.4)	33 (13.7)	33 (14.5)	40 (12.0)	33 (12.7)	39 (14.9)
SCORAD, mean (SD)	69 (13.0)	71 (14.1)	68 (13.4)	68 (13.0)	68 (15.1)	71 (12.1)	69 (14.6)	69 (15.0)
BSA affected, mean (SD)	48 (21.3)	57 (23.8)	50 (22.2)	54 (23.8)	61 (16.9)	66 (18.2)	57 (20.5)	69 (22.0)
POEM, mean (SD)	21 (5.7)	21 (6.0)	21 (5.9)	21 (6.0)	21 (6.1)	21 (6.4)	20 (6.4)	18 (7.4)
ADSS item 2, mean (SD)	1.6 (1.6)	2.2 (2.7)	1.9 (3.1)	2.1 (1.8)	0.9 (1.1)	0.8 (0.7)	1.1 (1.5)	1.0 (1.1)
DLQI, mean (SD)	14.5 (6.9)	14.3 (8.3)	13.6 (7.4)	14.0 (8.1)	12.1 (6.8)	11.6 (6.7)	10.5 (5.9)	11.9 (6.8)
Itch NRS, mean (SD)	7.1 (1.9)	6.7 (2.3)	6.7 (1.9)	6.7 (2.3)	7.1 (2.1)	6.4 (1.7)	6.7 (1.8)	6.2 (2.8)
Skin Pain NRS, mean (SD)	6.5 (2.3)	6.3 (2.7)	6.1 (2.4)	6.1 (2.6)	6.5 (2.7)	5.8 (2.3)	5.9 (2.5)	5.7 (3.1)
PGI-S-AD, mean (SD)	4.1 (0.7)	4.0 (0.8)	3.9 (0.7)	4.0 (0.9)	4.1 (0.7)	3.9 (0.8)	3.7 (0.7)	3.6 (1.1)
HADS anxiety, mean (SD)	6.9 (4.2)	6.0 (3.9)	5.9 (4.1)	6.4 (3.9)	5.7 (4.4)	4.1 (4.4)	4.3 (3.3)	5.4 (3.4)
HADS depression, mean (SD)	5.6 (4.5)	4.9 (4.0)	4.9 (4.0)	5.0 (3.6)	4.7 (5.2)	4.1 (3.9)	4.7 (4.0)	4.9 (3.3)

Abbreviations: AD = atopic dermatitis; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; HADS = hospital anxiety depression scale; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; NRS = numerical 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 corticosteroids.
Source: JAIN CSR Table 9, Table 10, Table 108, [redacted]

表 2.7.6.7-2　前治療薬（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

Prior therapy, n (%)	全体集団				日本人集団			
	PBO +TCS (N=93)	BARI 1-mg +TCS (N=93)	BARI 2-mg +TCS (N=185)	BARI 4-mg +TCS (N=92)	PBO +TCS (N=15)	BARI 1-mg +TCS (N=16)	BARI 2-mg +TCS (N=32)	BARI 4-mg +TCS (N=16)
Prior topical corticosteroid therapy[a]	72 (77.4)	74 (79.6)	148 (80.0)	74 (80.4)	14 (93.3)	15 (93.8)	32 (100)	16 (100)
Prior topical calcineurin inhibitor use	62 (66.7)	63 (67.7)	122 (65.9)	56 (60.9)	8 (53.3)	8 (50.0)	19 (59.4)	9 (56.3)
Prior systemic therapy	76 (81.7)	72 (77.4)	146 (78.9)	71 (77.2)	7 (46.7)	6 (37.5)	8 (25.0)	5 (31.3)
Systemic corticosteroid use	39 (41.9)	35 (37.6)	70 (37.8)	35 (38.0)	5 (33.3)	5 (31.3)	6 (18.8)	4 (25.0)
Systemic immunosuppressant use	60 (64.5)	64 (68.8)	134 (72.4)	64 (69.6)	2 (13.3)	3 (18.8)	4 (12.5)	2 (12.5)
Cyclosporine use	58 (62.4)	60 (64.5)	129 (69.7)	60 (65.2)	2 (13.3)	3 (18.8)	4 (12.5)	2 (12.5)
Biologic use[b]	10 (10.8)	11 (11.8)	16 (8.6)	8 (8.7)	0	0	0	0
Phototherapy	46 (49.5)	46 (49.5)	90 (48.6)	48 (52.2)	3 (20.0)	3 (18.8)	6 (18.8)	2 (12.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a Only TCS use in the 12 months preceding screening was recorded.
b For overall population, biologics use included 1 patient on adalimumab, 33 patients on dupilumab, 1 patient on etanercept, 1 patient on lebrikizumab, 2 patients on nemolizumab, 6 patients on omalizumab, 4 patients on tralokinumab, and 1 patient on ustekinumab.
Source: JAIN CSR Table 11; [redacted]

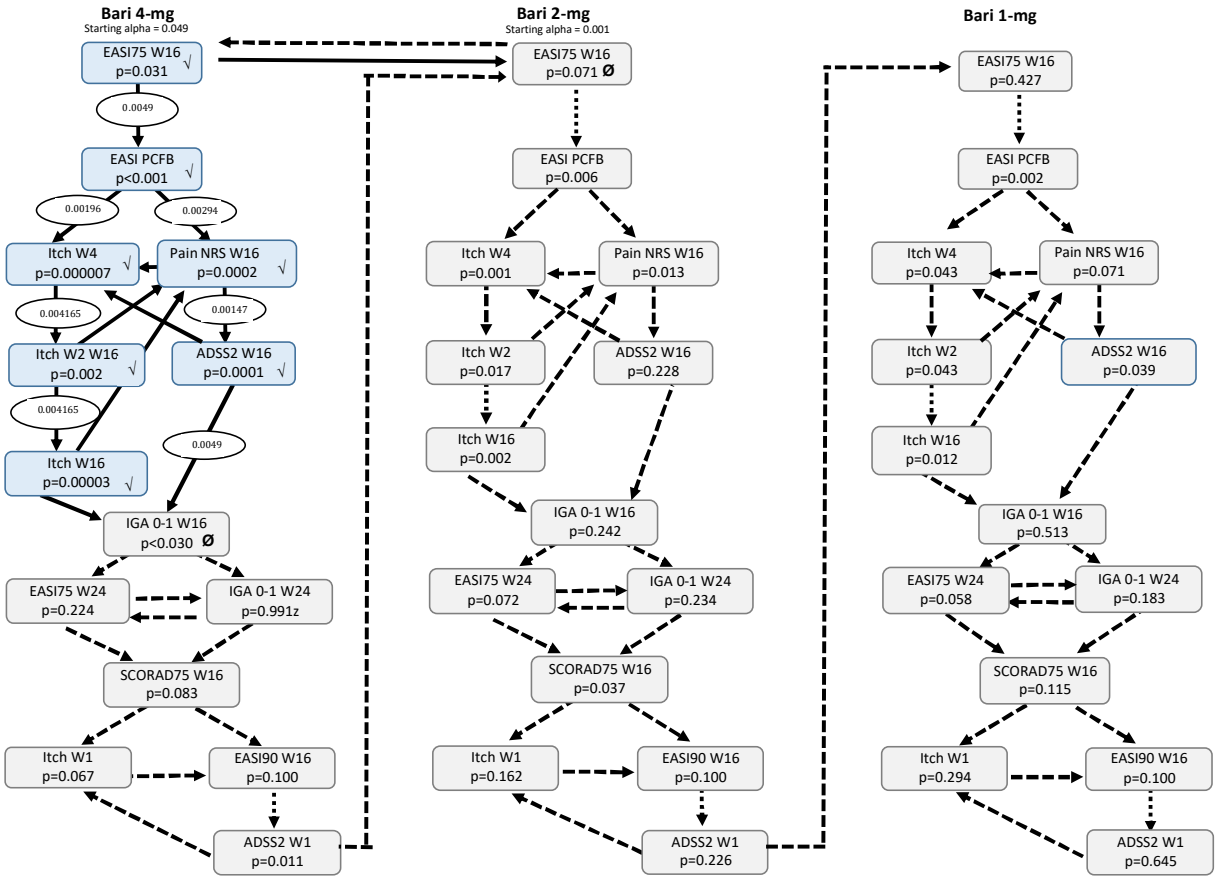
2.7.6.7.4　有効性

本試験の有効性の評価では、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た。本項では、主要評価項目の 16 週までの有効性の結果を表及び本文に述べた。なお、現時点のカットオフの 24 週時までのデータをグラフに示す。

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。

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、2 週、4 週及び 16 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。グラフィカルアプローチの結果、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を用いた検定は行わなかった（図 2.7.6.7-4）。

バリシチニブ 2 mg 群及び 1 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（図 2.7.6.7-4）。



Abbreviations: ADSS2 = Atopic Dermatitis Sleep Scale Item 2; Bari = baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI# = improvement of at least #% from baseline in EASI; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numeric Rating Scale; PCFB = percent change from baseline; SCORAD75 = improvement of at least 75% from baseline in SCORing Atopic Dermatitis; W = week.
Black arrows and ovals indicate recycled alpha. Checkmarks indicate the endpoint achieved significance in the graphical testing scheme. Stop symbol indicates the endpoint did not achieve significance and stopped the graphical testing scheme.
Dashed arrows indicate alpha that was not recycled.
（JAIN CSR Figure 3）

図 2.7.6.7-4 グラフィカルアプローチによる有効性評価項目の検定結果（全体）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.1 主要評価項目

2.7.6.7.4.1.1 EASI

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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

16 週時に EASI-75 を達成した被験者の割合

全体集団

主要評価項目である 16 週時に EASI-75 を達成したバリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 群の被験者の割合では、グラフィカルアプローチによる検定の結果、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で統計学的に有意な改善は認められなかったが、4 mg 群では統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-3）。

副次評価項目であるバリシチニブ 1 mg 群では、プラセボ群と比較して有意な改善が認められなかった（表 2.7.6.7-3）。

日本人集団

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すべてのバリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-3）。

16 週時までの EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群では、プラセボ群と比較して 2 週時に統計学的に有意な改善が認められ、12 週時を除き 16 週時まで維持されていた。バリシチニブ 2 mg 群及び 1 mg 群では、プラセボ群と比較して 2 週時に統計学的に有意な改善が認められ、8 週時まで維持されていた。（図 2.7.6.7-5）。

日本人集団

バリシチニブ 4 mg 群では、全体集団と同様に、早期に改善が認められ、16 週時までその傾向が維持されていた。バリシチニブ 2 mg 群及び 1 mg 群については、全体集団との間に大きな差が認められなかった（図 2.7.6.7-5）。

16 週時に EASI-90 を達成した被験者の割合

全体集団

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では、プラセボ群と比較していずれのバリシチニブ群でも数値的に高かったが統計学的に有意な改善が認められなかった（表 2.7.6.7-3）。

日本人集団

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群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-3）。

16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率

全体集団

副次評価項目である 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率では、グラフィカルアプローチによる検定の結果、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-3）。バリシチニブ 2 mg 群と 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（表 2.7.6.7-3）。

日本人集団

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群で全体集団と同様な改善が認められた（表 2.7.6.7-3）。

16 週時までの EASI スコアのベースラインからの変化率の経時推移

全体集団

すべてのバリシチニブ群で、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、16 週時まで維持されていた（図 2.7.6.7-6）。

日本人集団

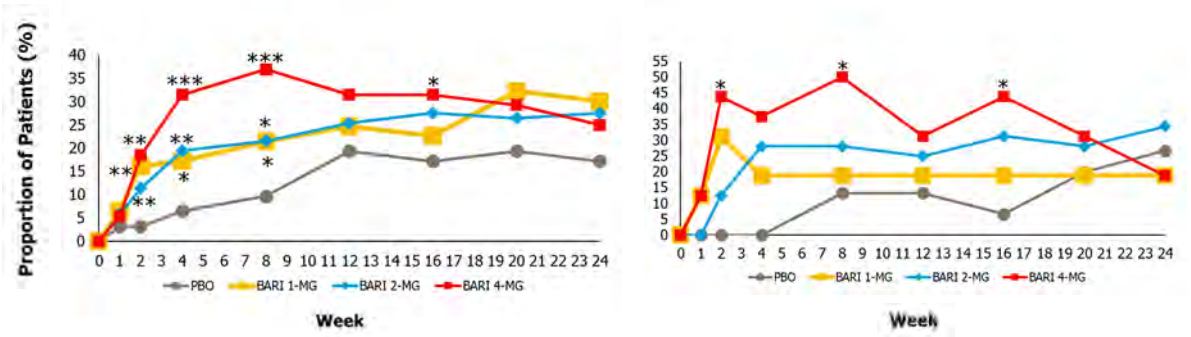
バリシチニブ各群で全体集団と同様の傾向が認められた（図 2.7.6.7-6）。

表 2.7.6.7-3 16 週時の EASI（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N1=93)	BARI 1-mg +TCS (N1=93)	BARI 2-mg + TCS (N1=185)	BARI 4-mg + TCS (N1=92)	PBO + TCS (N1=15)	BARI 1-mg +TCS (N1=16)	BARI 2-mg + TCS (N1=32)	BARI 4-mg + TCS (N1=16)
EASI-75								
Response, n (%) (95% CI)	16 (17.2) (10.9, 26.1)	21 (22.6) (15.3, 32.1)	51 (27.6) (21.6, 34.4)	29 (31.5) (22.9, 41.6)	1 (6.7) (1.2, 29.8)	3 (18.8) (6.6, 43.0)	10 (31.3) (18.0, 48.6)	7 (43.8) (23.1, 66.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	5.4 (-6.2, 16.8)	10.4 (-0.4, 19.7)	14.3 (1.9, 26.2)	NA	12.1 (-14.1, 37.0)	24.6 (-2.1, 42.7)	37.1 (6.1, 60.8)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	1.34 (0.65, 2.77)	1.78 (0.95, 3.32)	2.15 (1.07, 4.30)	NA	4.02 (0.44, 36.60)	4.88 (0.72, 33.11)	12.23 (1.47, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.427	0.071	0.031	NA	0.217	0.104	0.020
EASI-90								
Response, n (%) (95% CI)	6 (6.5) (3.0, 13.4)	8 (8.6) (4.4, 16.1)	19 (10.3) (6.7, 15.5)	13 (14.1) (8.4, 22.7)	0 (0.0) (0.0, 20.4)	2 (12.5) (3.5, 36.0)	5 (15.6) (6.9, 31.8)	4 (25.0) (10.2, 49.5)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	2.2 (-5.9, 10.4)	3.8 (-4.0, 10.1)	7.7 (-1.3, 16.9)	NA	12.5 (-9.8, 36.0)	15.6 (-6.6, 31.8)	25.0 (-0.2, 49.5)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	1.32 (0.45, 3.83)	1.59 (0.63, 3.99)	2.29 (0.85, 6.14)	NA	6.89 (0.29, >99.99)	6.15 (0.32, >99.99)	13.74 (0.64, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.611	0.325	0.100	NA	0.233	0.229	0.094
EASI PCFB								
N2	92	93	183	91	15	16	32	16
Baseline mean	30.94	34.30	30.55	32.69	33.30	39.54	32.82	38.59
N3	54	61	144	65	10	9	27	10
Week 16 PCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-42.69 (NA)	-60.34 (-28.71, -6.58)	-56.05 (-22.83, -3.87)	-63.31 (-31.54, -9.70)	-32.47 (NA)	-62.50 (-54.25, -5.82)	-60.78 (-48.29, -8.34)	-67.95 (-59.60, -11.36)
p-value [b] vs. PBO	NA	0.002	0.006	<0.001	NA	0.016	0.006	0.005

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; EASI-75 = improvement of at least 75% from baseline in Eczema Area and Severity Index; EASI-90 = improvement of at least 90% from baseline in Eczema Area and Severity Index; LSM = least square mean; MMRM = mixed model for repeated measures; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of patients with a baseline measure; N3 = number of patients with no missing or censored values at Week 16; NA = not applicable; PBO = placebo; PCFB = percentage change from baseline; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework using NRI with primary censoring rule.
b p-values from MMRM analyses methods with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 15, Table 16, Table 17; [redacted]

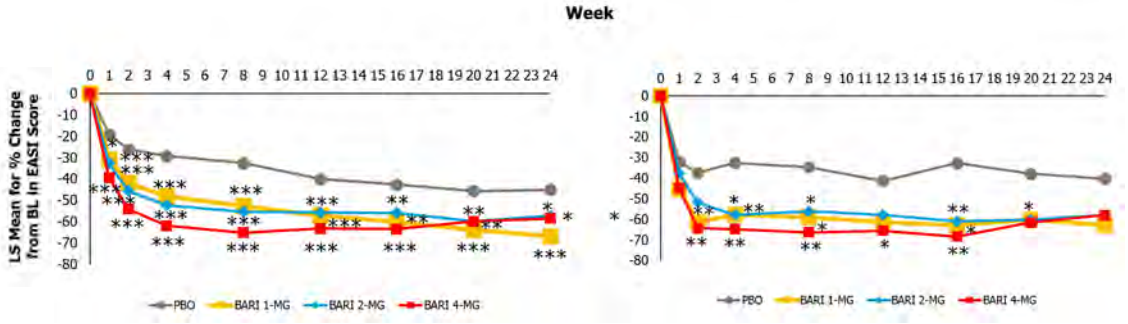
全体集団　　**日本人集団**



Abbreviations: BARI = baricitinib; PBO = placebo.
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05.
Source: JAIN（全体集団）[redacted], JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-5　EASI-75 を達成した被験者の割合の経時推移（ITT、NRI、全体・日本）（JAIN 試験）

全体集団　　**日本人集団**



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: JAIN（全体集団）[redacted] JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-6　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・日本）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.2　副次評価項目

2.7.6.7.4.2.1　IGA

本項で示す 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、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

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

<u>全体集団</u>

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、多重性を調整していなかったものの、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 群で有意に高かった（表 2.7.6.7-4）。

バリシチニブ 2 mg 群と 1 mg 群ではプラセボ群に対して数値的に高かったが有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.7-4）。

日本人集団

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は、プラセボ群と比較してすべてのバリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-4）。

16 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の割合の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群では、プラセボ群と比較して 4 週時及び 16 週時に統計学的に有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群及び 1 mg 群では、プラセボ群と比較していずれの時点においても有意な改善は認められなかった（図 2.7.6.7-7）。

日本人集団

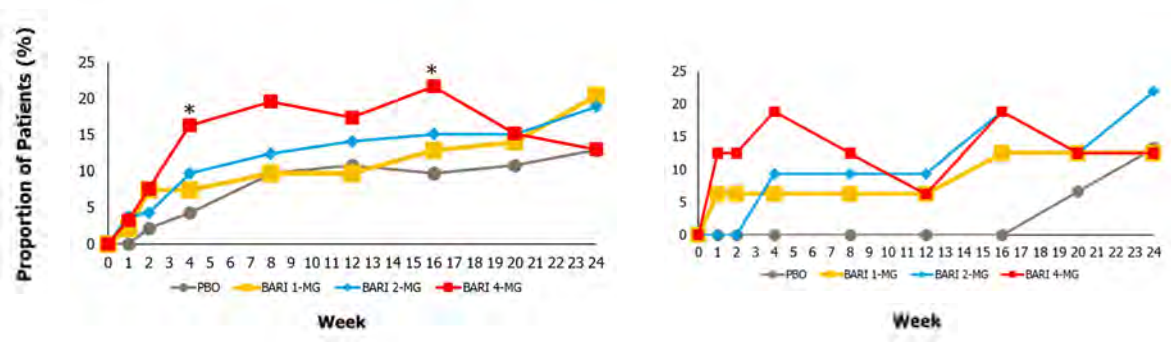
バリシチニブ 4 mg 群では 1 週時に早期の改善が認められ、その効果は 12 週時に減弱したが、16 週時に再び改善を示した。バリシチニブ 2 mg 群及び 1 mg 群では全体集団との間に大きな差が認められなかった（図 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-4 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、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=185)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
Response, n (%) (95% CI)	9 (9.7) (5.2, 17.4)	12 (12.9) (7.5, 21.2)	28 (15.1) (10.7, 21.0)	20 (21.7) (14.5, 31.2)	0 (0.0) (0.0, 20.4)	2 (12.5) (3.5, 36.0)	6 (18.8) (8.9, 35.3)	3 (18.8) (6.6, 43.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	3.2 (-6.2, 12.7)	5.5 (-3.4, 12.9)	12.1 (1.5, 22.5)	NA	12.5 (-9.8, 36.0)	18.8 (-3.9, 35.3)	18.8 (-5.0, 43.0)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	1.35 (0.55, 3.35)	1.60 (0.73, 3.53)	2.54 (1.09, 5.90)	NA	5.32 (0.22, >99.99)	7.66 (0.38, >99.99)	8.07 (0.36, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.513	0.242	0.030	NA	0.304	0.184	0.190

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework using NRI with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 25; [redacted]

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: JAIN（全体集団）[redacted], JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-7　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）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.2.2　SCORAD

本項で示す 16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチの結果、16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合は、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、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で有意に高かった（表 2.7.6.7-5）。バリシチニブ 4 mg 群と 1 mg 群ではプラセボ群に対して数値的に高かったが有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.7-5）。

日本人集団

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 2 mg 群と 1 mg 群で数値的に高かったが、バリシチニブ 4 mg 群では差は認められなかった（表 2.7.6.7-5）。

表 2.7.6.7-5　16 週時に SCORAD-75 を達成した被験者の割合（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=185)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.1) (0.2, 5.8)	6 (6.5) (3.0, 13.4)	15 (8.1) (5.0, 12.9)	6 (6.5) (3.0, 13.5)	0 (0.0) (0.0, 20.4)	2 (12.5) (3.5, 36.0)	5 (15.6) (6.9, 31.8)	0 (0.0) (0.0, 19.4)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	5.4 (-0.5, 12.3)	7.0 (1.3, 12.0)	5.4 (-0.5, 12.5)	NA	12.5 (-9.8, 36.0)	15.6 (-6.6, 31.8)	0.0 (0.0, 0.0)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	4.14 (0.71, 24.29)	5.85 (1.11, 30.88)	4.78 (0.81, 28.08)	NA	4.84 (0.22, >99.99)	5.89 (0.32, >99.99)	0.89 (0.02, 44.23)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.115	0.037	0.083	NA	0.314	0.230	0.954

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SCORAD75 = improvement of at least 75% from baseline in SCORing Atopic Dermatitis; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework using NRI with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 30; [redacted]

2.7.6.7.4.2.3　Itch NRS

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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
- 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 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

2.7.6.7.4.2.3.1　ベースラインの Itch NRS から 4 ポイント以上改善した被験者の割合

本評価項目の解析では、ITT population のうち、ベースラインの Itch NRS が 4 ポイント以上の被験者を対象とした。

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

全体集団

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 群で有意に高かった（表 2.7.6.7-6）。

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 群と 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-6）。

日本人集団

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すべてのバリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-6）。

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

全体集団

グラフィカルアプローチによる検定の結果、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 2.7.6.7-6）。

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 群と 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-6）。

日本人集団

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は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-6）。

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

全体集団

グラフィカルアプローチによる検定の結果、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 2.7.6.7-6）。

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 群と 1 mg 群で有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-6）。

日本人集団

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では、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-6）。

1 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

全体集団

1 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では、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かったが、有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.7-6）。

日本人集団

1 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 2 mg 群及び 4 mg 群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-6）。

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の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群では、プラセボ群と比較して 2 週時に統計学的に有意な改善が認められ、16 週時まで維持されていた。バリシチニブ 1 mg 群では、プラセボ群と比較して 2 週時から 7 週時、10 週時、13 週時、15 週時及び 16 週時に統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.6.7-8）。

日本人集団

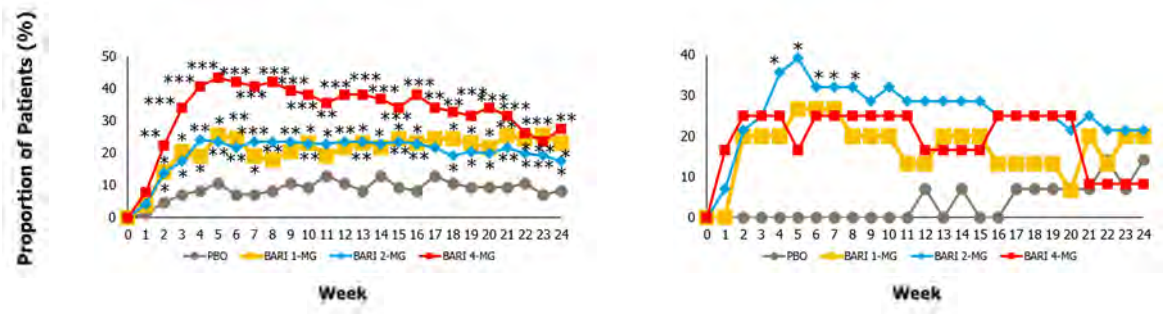
プラセボ群と比較してすべてのバリシチニブ群で早期に改善し、16 週時に数値的に高い改善を示した（図 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-6　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、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N1=93)	BARI 1-mg + TCS (N1=93)	BARI 2-mg + TCS (N1=185)	BARI 4-mg + TCS (N1=92)	PBO + TCS (N1=15)	BARI 1-mg + TCS (N1=16)	BARI 2-mg + TCS (N1=32)	BARI 4-mg + TCS (N1=16)
N2	85	78	166	76	14	15	28	12
Week 16								
Response, n (%) (95% CI)	7 (8.2) (4.0, 16.0)	18 (23.1) (15.1, 33.6)	38 (22.9) (17.2, 29.9)	29 (38.2) (28.1, 49.4)	0 (0.0) (0.0, 21.5)	2 (13.3) (3.7, 37.9)	7 (25.0) (12.7, 43.4)	3 (25.0) (8.9, 53.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	14.8 (3.7, 26.1)	14.7 (5.0, 22.8)	29.9 (17.2, 41.9)	NA	13.3 (-10.2, 37.9)	25.0 (0.2, 43.4)	25.0 (-1.9, 53.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	3.28 (1.29, 8.32)	3.71 (1.59, 8.66)	6.85 (2.79, 16.82)	NA	6.91 (0.28, >99.99)	11.76 (0.59, >99.99)	9.82 (0.43, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.012	0.002	0.00003	NA	0.238	0.106	0.152
Week 4								
Response, n (%) (95% CI)	7 (8.2) (4.0, 16.0)	15 (19.2) (12.0, 29.3)	40 (24.1) (18.2, 31.1)	31 (40.8) (30.4, 52.0)	0 (0.0) (0.0, 21.5)	3 (20.0) (7.0, 45.2)	10 (35.7) (20.7, 54.2)	3 (25.0) (8.9, 53.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	11.0 (0.4, 21.9)	15.9 (6.1, 24.1)	32.6 (19.6, 44.5)	NA	20.0 (-5.1, 45.2)	35.7 (9.5, 54.2)	25.0 (-1.9, 53.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	2.67 (1.03, 6.92)	4.03 (1.72, 9.43)	7.93 (3.22, 19.56)	NA	16.74 (0.61, >99.99)	28.65 (1.25, >99.99)	12.59 (0.48, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.043	0.001	0.000007	NA	0.095	0.036	0.128
Week 2								
Response, n (%) (95% CI)	4 (4.7) (1.8, 11.5)	11 (14.1) (8.1, 23.5)	23 (13.9) (9.4, 19.9)	17 (22.4) (14.5, 32.9)	0 (0.0) (0.0, 21.5)	3 (20.0) (7.0, 45.2)	6 (21.4) (10.2, 39.5)	3 (25.0) (8.9, 53.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	9.4 (0.3, 19.2)	9.1 (1.0, 15.9)	17.7 (7.2, 28.6)	NA	20.0 (-5.1, 45.2)	21.4 (-2.8, 39.5)	25.0 (-1.9, 53.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	3.30 (1.04, 10.49)	3.67 (1.27, 10.66)	5.73 (1.88, 17.47)	NA	11.69 (0.49, >99.99)	10.22 (0.51, >99.99)	10.61 (0.46, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.043	0.017	0.002	NA	0.127	0.130	0.140
Week 1								
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.2) (0.2, 6.4)	3 (3.8) (1.3, 10.7)	7 (4.2) (2.1, 8.4)	6 (7.9) (3.7, 16.2)	0 (0.0) (0.0, 21.5)	0 (0.0) (0.0, 20.4)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	2 (16.7) (4.7, 44.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI)	NA	2.7 (-3.1, 9.6)	3.0 (-2.6, 7.4)	6.7 (0.0, 15.1)	NA	0.0 (0.0, 0.0)	7.1 (-15.0, 22.6)	16.7 (-8.0, 44.8)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)	NA	2.77 (0.41, 18.57)	3.46 (0.61, 19.79)	5.26 (0.89, 31.19)	NA	1.32 (0.03, 65.25)	3.23 (0.15, 67.48)	6.69 (0.31, >99.99)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.294	0.163	0.067	NA	0.890	0.449	0.227

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with baseline Itch NRS of 4 or more; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values testing odds ratio within logistic regression framework using NRI with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 36; [redacted]

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: JAIN（全体集団）[redacted], JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-8　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）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.2.3.2　Itch NRS のベースラインからの平均変化量及び平均変化率

16 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化量及び変化率

全体集団

16 週時の Itch 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てすべてのバリシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.7-7）。16 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化率は、バリシチニブ 4 mg 群及び 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 2.7.6.7-7）。

日本人集団

16 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で高かった（表 2.7.6.7-7）。

表 2.7.6.7-7　16 週時の Itch NRS のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=185)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
N1	93	92	183	90	15	16	32	16
Baseline mean	7.05	6.73	6.69	6.73	7.09	6.44	6.66	6.24
MCFB								
N2	53	62	135	66	10	9	26	9
MCFB, LSM (95% CI vs. PBO)	-1.42 (NA)	-2.34 (-1.65, -0.18)	-2.27 (-1.48, -0.21)	-2.84 (-2.15, -0.68)	-1.00 (NA)	-2.15 (-2.41, 0.10)	-2.49 (-2.54, -0.45)	-2.31 (-2.60, -0.04)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.015	0.010	<0.001	NA	0.072	0.006	0.044
PCFB								
N2	53	62	135	66	10	9	26	9
PCFB, LSM (95% CI vs. PBO)	-17.48 (NA)	-28.80 (-24.33, 1.70)	-32.89 (-26.67, -4.16)	-37.24 (-32.71, -6.82)	-12.57 (NA)	-33.40 (-44.96, 3.31)	-39.25 (-46.88, -6.47)	-20.30 (-32.35, 16.90)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.088	0.007	0.003	NA	0.090	0.010	0.535

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the intent to treat population; N1 = number of patients with a baseline measure; N2 = number of patients with non-missing values at Week 16; NA = not applicaleb; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; PCFB = percentage change from baseline; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM analyses methods with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 37, Table 137, and baseline means from Table 138; [redacted]

2.7.6.7.4.2.4　ADSS Item 2

本項で示す以下の項目は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

- 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
- 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

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

全体集団

グラフィカルアプローチの結果、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、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.7-8）。

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 2.7.6.7-8）。

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（表 2.7.6.7-8）。

日本人集団

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、プラセボ群と比較してバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で数値的に大きかった（表 2.7.6.7-8）。

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

全体集団

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（表 2.7.6.7-8）。

バリシチニブ 2 mg 群と 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（表 2.7.6.7-8）。

日本人集団

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は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に大きかった（表 2.7.6.7-8）。

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の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群では、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、16 週時まで維持されていた。バリシチニブ 2 mg 群では、プラセボ群と比較して 2 週時から 4 週時、8 週時、11 週時から 13 週時で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、プラセボ群と比較して 11 週時、12 週時及び 14 週時で統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.6.7-9）。

日本人集団

すべてのバリシチニブ群で全体集団との間に大きな差が認められなかった（図 2.7.6.7-9）。なお、日本人集団の ADSS Item 2 スコアのベースラインからの平均変化量は全体集団と比較して小さかったが、これはベースラインの平均値が全体集団より低かったことによるものと考えられる。

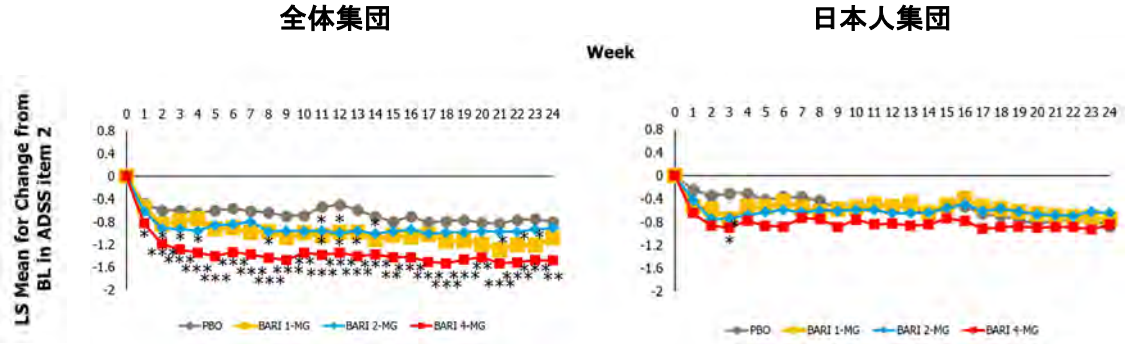
表 2.7.6.7-8　ADSS Item 2 のベースラインからの平均変化量（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N1=93)	BARI 1-mg + TCS (N1=93)	BARI 2-mg + TCS (N1=185)	BARI 4-mg + TCS (N1=92)	PBO + TCS (N1=15)	BARI 1-mg + TCS (N1=16)	BARI 2-mg + TCS (N1=32)	BARI 4-mg + TCS (N1=16)
N2	93	92	183	90	15	16	32	16
Baseline mean	1.63	2.16	1.92	2.13	0.93	0.83	1.08	0.95
Week 16								
N3	53	62	135	66	10	9	26	9
MCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-0.63 (NA)	-1.05 (-0.82, -0.02)	-0.85 (-0.56, 0.13)	-1.42 (-1.18, -0.39)	-0.31 (NA)	-0.40 (-0.75, 0.57)	-0.40 (-0.66, 0.47)	-0.75 (-1.12, 0.23)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.039	0.229	0.0001	NA	0.784	0.731	0.193
Week 1								
N4	90	92	177	86	15	16	31	14
MCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-0.48 (NA)	-0.54 (-0.32, 0.20)	-0.62 (-0.37, 0.09)	-0.82 (-0.61, -0.08)	-0.22 (NA)	-0.50 (-0.75, 0.19)	-0.38 (-0.57, 0.25)	-0.61 (-0.87, 0.09)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.645	0.226	0.011	NA	0.236	0.426	0.111

Abbreviations: ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measure; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with a baseline measure; N3 = number of patients with no missing or censored values at Week 16; N4 = number of patients with no missing or censored values at Week 1; NA = not applicable; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.

[a] p-values from MMRM models with primary censoring rule.

Source: JAIN CSR Table 44; [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; BL = baseline; ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; LS Mean = least squares mean; PBO = placebo.

p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05.

Source: JAIN（全体集団）[redacted] JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-9　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・日本）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.2.5　Skin Pain NRS

本項で示す 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量は、グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整することとした評価項目である。

16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量

全体集団

グラフィカルアプローチの結果、16 週時の 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てバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.7-9）。

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（表 2.7.6.7-9）。

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（表 2.7.6.7-9）。

日本人集団

16 週時の 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てすべてのバリシチニブ群で数値的に大きかった（表 2.7.6.7-9）。

16 週時までの Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群では、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、16 週時まで維持されていた。バリシチニブ 1 mg 群では、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、15 週時まで維持されていた（図 2.7.6.7-10）。

日本人集団

すべてのバリシチニブ群で早期の改善が認められており、全体集団と大きな差が認められなかった（図 2.7.6.7-10）。

表 2.7.6.7-9 16 週時の Skin Pain NRS のベースラインからの平均変化量
（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

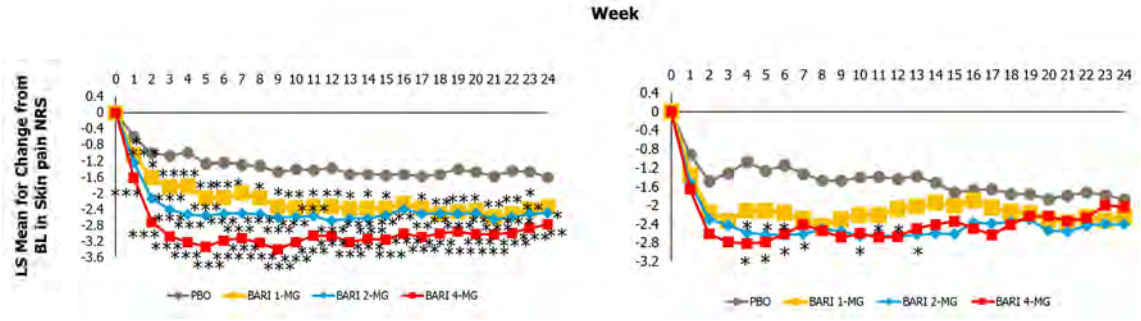
	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N1=93)	BARI 1-mg + TCS (N1=93)	BARI 2-mg + TCS (N1=185)	BARI 4-mg + TCS (N1=92)	PBO + TCS (N1=15)	BARI 1-mg + TCS (N1=16)	BARI 2-mg + TCS (N1=32)	BARI 4-mg + TCS (N1=16)
N2	93	92	183	90	15	16	32	16
Baseline mean	6.49	6.26	6.12	6.13	6.45	5.76	5.85	5.66
MCFB								
N3	53	62	135	66	10	9	26	9
MCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-1.56 (NA)	-2.27 (-1.47, 0.06)	-2.40 (-1.50, -0.17)	-3.02 (-2.21, -0.69)	-1.43 (NA)	-1.91 (-2.19, 1.23)	-2.32 (-2.34, 0.56)	-2.19 (-2.50, 0.98)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.071	0.013	0.0002	NA	0.576	0.225	0.385

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measures; N1 = number of patients in the intent-to-treat population; N2 = number of patients with a baseline measure; N3 = number of patients with no missing or censored values at Week 16; NA = not applicable; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.

[a] p-values from MMRM analyses methods with primary censoring rule.

Source: JAIN CSR Table 40; [redacted]

全体集団　　**日本人集団**



Abbreviations: BARI = baricitinib; BL = baseline; LS Mean = least squares mean; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo.
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05.
Source: JAIN （全体集団）[redacted] JAIN （日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-10　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・日本）（JAIN 試験）

2.7.6.7.4.2.6　POEM

16 週時の POEM のベースラインからの平均変化量

全体集団

16 週時の POEM 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てバリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.7-10）。

日本人集団

16 週時の POEM 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てバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で数値的に大きかったが、1 mg 群ではプラセボ群と差が認められなかった（表 2.7.6.7-10）。

表 2.7.6.7-10　16 週時の POEM のベースラインからの平均変化量
（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=185)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
N1	93	93	184	91	15	16	32	16
Baseline mean	21.34	21.35	21.30	20.80	20.53	21.44	19.88	18.13
MCFB								
N2	55	62	145	67	10	9	27	10
MCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-4.18 (NA)	-6.24 (-4.47, 0.36)	-7.27 (-5.16, -1.01)	-9.27 (-7.48, -2.70)	-3.09 (NA)	-3.05 (-5.91, 6.00)	-7.01 (-8.88, 1.04)	-6.64 (-9.60, 2.51)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.095	0.004	<0.001	NA	0.988	0.120	0.246

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the intent-to-treat population; N1 = number of patients with a baseline measure; N2 = number of patients with non-missing values at Week 16; NA = not applicable; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM models with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 55, Table 163, and baseline means from Table 164; [redacted]

2.7.6.7.4.2.7　DLQI

16 週時の DLQI のベースラインからの平均変化量

全体集団

16 週時の DLQI 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てバリシチニブ 4 mg 群で有意に大きかった（表 2.7.6.7-11）。

プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群と 1 mg 群では数値的に大きかったが有意な改善が認められなかった。

日本人集団

16 週時の DLQI 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てバリシチニブ 4 mg 群と 2 mg 群で数値的に大きかったが、1 mg 群はプラセボ群と差が認められなかった。（表 2.7.6.7-11）。

16 週時までの DLQI のベースラインからの平均変化量の経時推移

全体集団

バリシチニブ 4 mg 群では、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、16 週時まで維持されていた。バリシチニブ 2 mg 群及び 1 mg 群では、プラセボ群と比較して 1 週時に統計学的に有意な改善が認められ、12 週時まで維持されていた（図 2.7.6.7-11）。

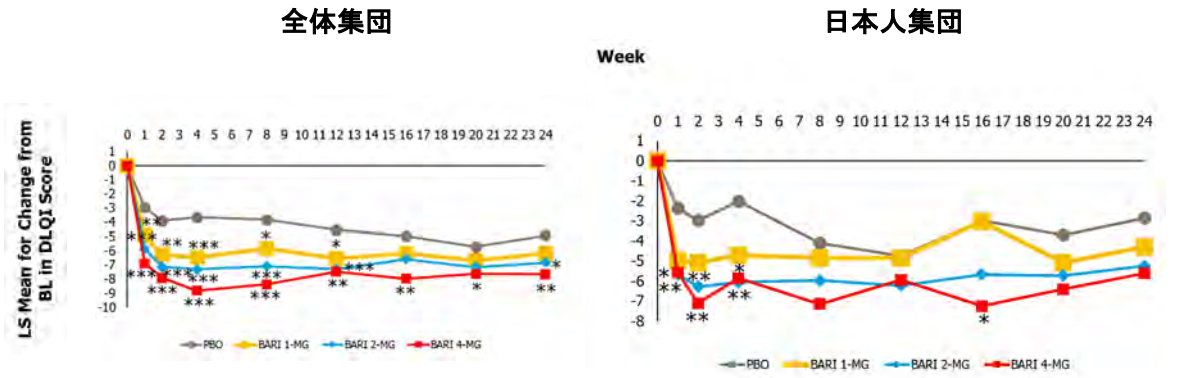
日本人集団

バリシチニブ 1 mg 群の 16 週時を除き、すべてのバリシチニブ群で、全体集団と同様の傾向が認められた（図 2.7.6.7-11）。

表 2.7.6.7-11　16 週時の DLQI のベースラインからの平均変化量（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=185)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
N1	93	93	184	91	15	16	32	16
Baseline mean	14.54	14.33	13.60	13.95	12.07	11.63	10.47	11.88
MCFB								
N2	55	62	145	67	10	9	27	10
MCFB LSM (95% CI) vs. PBO	-4.95 (NA)	-6.18 (-3.23, 0.77)	-6.57 (-3.35, 0.10)	-7.95 (-4.99, -1.02)	-2.98 (NA)	-3.01 (-4.24, 4.17)	-5.65 (-6.22, 0.88)	-7.23 (-8.49, -0.02)
p-value [a] vs. PBO	NA	0.228	0.065	0.003	NA	0.987	0.138	0.049

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LSM = least squares mean; MCFB = mean change from baseline; MMRM = mixed model for repeated measures; N = number of patients in the intent-to-treat population; N1 = number of patients with a baseline measure; N2 = number of patients with non-missing values at Week 16; NA = not applicable; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids.
a p-values from MMRM analyses methods with primary censoring rule.
Source: JAIN CSR Table 68, Table 172, and baseline means from Table 173; [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; BL = baseline; DLQI = Dermatology Life Quality Index; LS Mean = least squares mean; PBO = placebo.
p-value vs. PBO ***p≤0.001; **p≤0.01; *p≤0.05.
Source: JAIN（全体集団）[redacted] JAIN（日本人集団）[redacted]

図 2.7.6.7-11　DLQI スコアのベースラインからの変化量の経時推移（ITT、全体・日本）（JAIN 試験）

2.7.6.7.5　安全性

本項では、他の第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間（16 週）に合わせて、16 週時までの安全性データを中心に提示した。24 週時までの安全性データは、JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）に示す。

2.7.6.7.5.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況は、二重盲検プラセボ対照治療期間ではプラセボ群、バリシチニブ 1 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群又はバリシチニブ 4 mg 群の無作為割付比が 1:1:2:1 であることから、バリ

シチニブ 2 mg 群の総曝露期間はプラセボ群とその他のバリシチニブ群の約 2 倍であった（表 2.7.6.7-12）。

表 2.7.6.7-12　24 週までの治験薬の曝露状況（Safety、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=184)	BARI 4-mg + TCS (N=92)	PBO + TCS (N=15)	BARI 1-mg + TCS (N=16)	BARI 2-mg + TCS (N=32)	BARI 4-mg + TCS (N=16)
Mean days of exposure (SD)	135 (53.7)	146 (46.3)	156 (37.8)	159 (31.1)	164 (18.1)	162 (19.9)	169 (2.1)	167 (7.9)
Minimum days of exposure	4	14	2	34	99	111	165	139
Maximum days of exposure[a]	184	197	211	189	173	183	174	175
Total patient-years	34.4	37.3	78.3	40.0	6.7	7.1	14.8	7.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in group; PBO = placebo; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroids.

[a] In each treatment group, some patients performed Week 24 visit out of the acceptable windows.

Source: JAIN CSR Table 13; [redacted]

2.7.6.7.5.2　有害事象

有害事象の要約

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群とバリシチニブ 2 mg 群と比較してバリシチニブ 4 mg 群と 1 mg 群で発現割合が高かった（表 2.7.6.7-13）。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群と各バリシチニブ群で同程度であった。（表 2.7.6.7-13）。

有害事象により治験薬の投与を中断した被験者の割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった。

16 週までの試験期間中に死亡は報告されなかった（表 2.7.6.7-13）。

有害事象の分析

有害事象の発現割合は、プラセボ群 53.8%（50/93）、バリシチニブ 1 mg 群 62.4%（58/93）、バリシチニブ 2 mg 群 67.9%（125/184）、バリシチニブ 4 mg 群 75.0%（69/92）であり、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で数値的に高かった（表 2.7.6.7-13）。重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。以下の表は、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象とその発現割合である（表 2.7.6.7-17、表 2.7.6.7-19）。

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
上咽頭炎	12.9%	10.8%	14.1%	26.1%
頭痛	6.5%	8.6%	6.0%	7.6%
インフルエンザ	2.2%	3.2%	4.3%	6.5%
上腹部痛	2.2%	1.1%	1.6%	5.4%
下痢	3.2%	1.1%	3.3%	5.4%
口腔ヘルペス	3.2%	3.2%	2.2%	5.4%
単純ヘルペス	1.1%	0%	2.2%	4.3%
末梢性浮腫	0%	0%	0%	4.3%
腹痛	3.2%	1.1%	3.3%	3.3%

有害事象	プラセボ群	バリシチニブ 1 mg 群	バリシチニブ 2 mg 群	バリシチニブ 4 mg 群
背部痛	3.2%	2.2%	2.2%	3.3%
結膜炎	1.1%	1.1%	1.1%	3.3%
皮膚感染	1.1%	1.1%	0.5%	3.3%
尿路感染	0%	1.1%	2.2%	3.3%
外陰腟真菌感染*a	0%	0%	0%	2.9%
腹部膨満	1.1%	1.1%	0.5%	2.2%
ざ瘡	0%	1.1%	1.6%	2.2%
関節痛	1.1%	1.1%	2.2%	2.2%
血中免疫グロブリンＥ増加	0%	0%	0%	2.2%
アトピー性皮膚炎	1.1%	1.1%	1.1%	2.2%
消化不良	0%	2.2%	0.5%	2.2%
排尿困難	0%	0%	0%	2.2%
疲労	3.2%	2.2%	1.1%	2.2%
悪心	0%	0%	3.8%	2.2%
口腔咽頭痛	1.1%	5.4%	3.3%	2.2%
そう痒症	0%	1.1%	0%	2.2%
抜歯	0%	0%	0.5%	2.2%
上気道感染	0%	1.1%	3.3%	2.2%
蕁麻疹	1.1%	1.1%	1.1%	2.2%
喘息	3.2%	1.1%	1.1%	1.1%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.2%	3.2%	1.1%	1.1%
気管支炎	1.1%	1.1%	2.2%	1.1%
咳嗽	0%	1.1%	3.3%	1.1%
胃腸炎	0%	2.2%	1.6%	1.1%
高血圧	0%	2.2%	2.2%	1.1%
インフルエンザ様疾患	1.1%	0%	2.2%	1.1%
不眠症	1.1%	2.2%	1.6%	1.1%
四肢痛	1.1%	0%	2.2%	1.1%
咽頭炎	3.2%	0%	1.1%	1.1%
創傷感染	0%	2.2%	0%	1.1%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.1%	1.1%	2.2%	0%
脱毛症	1.1%	2.2%	0.5%	0%
血中クレアチニン増加	2.2%	0%	0%	0%
滑液包炎	0%	2.2%	0%	0%
胸痛	0%	2.2%	0%	0%
アレルギー性結膜炎	2.2%	0%	0.5%	0%
ドライアイ	3.2%	0%	0%	0%
呼吸困難	0%	3.2%	0.5%	0%
耳感染	0%	0%	2.2%	0%
外耳の炎症	2.2%	0%	0%	0%
毛包炎	1.1%	6.5%	3.3%	0%
せつ	3.2%	0%	1.1%	0%
筋肉痛	1.1%	2.2%	1.6%	0%
肺炎	0%	2.2%	0.5%	0%
副鼻腔炎	2.2%	1.1%	1.1%	0%
腟感染*a	2.3%	0%	0%	0%

a Denominator adjusted because this is a gender-specific event for females: N=44 (PBO), N=35 (BARI 1-mg), N=52 (BARI 2-mg), N=35 (BARI 4-mg).

死亡及び重篤な有害事象

死亡は報告されなかった（表 2.7.6.7-13）。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.2%（2/93）、バリシチニブ 1 mg 群 4.3%（4/93）、バリシチニブ 2 mg 群 1.6%（3/184）、バリシチニブ 4 mg 群 6.5%（6/92）であり、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群と比較して、4 mg 群及び 1 mg 群で高かった（表 2.7.6.7-13）。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（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）であった（表 2.7.6.7-14）［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Table 86］。

SOC 別の重篤な有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなかった（表 2.7.6.7-14）。PT 別の重篤な有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差はなく、重篤な有害事象の大部分は 1 例のみの報告であった。（表 2.7.6.7-14）

本試験で報告された重篤な有害事象の叙述を JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Patient Narratives に示す。

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発現割合は、プラセボ群 1.1%（1/93）、バリシチニブ 1 mg 群 0%（0/93）、バリシチニブ 2 mg 群 1.6%（3/184）、バリシチニブ 4 mg 群 1.1%（1/92）であり、プラセボ群と各バリシチニブ群で同程度であった（表 2.7.6.7-13）。バリシチニブを投与された被験者で 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なかった［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Table 215］。

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発現割合は、プラセボ群 1.1%（1/93）、バリシチニブ 1 mg 群 6.5%（6/93）、バリシチニブ 2 mg 群 8.7%（16/184）、バリシチニブ 4 mg 群 10.9%（10/92）であり、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で高かった（表 2.7.6.7-13）。バリシチニブを投与された被験者で 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単純ヘルペス（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）、帯状疱疹（バリシチニブ 2 mg 群 2 例）、尿路感染（バリシチニブ 2 mg 群 2 例）であった［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Table 89］。

2.7.6.7.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

感染症の発現割合は、プラセボ群と比較して各バリシチニブ群で高く、用量の増加とともに発現割合が増加していた。これは主に上咽頭炎、インフルエンザ及び口腔ヘルペスの発現割合に起因すると考えられた。

重篤な感染症、帯状疱疹及び治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合はプラセボ群と各バリシチニブ群で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.6.7-15）。治験薬の投与中断に至った感染症はプラセボ群と各バリシチニブ群で投与量の増加とともに発現割合が増加しており、臨床的に意味がある差が認められた（表 2.7.6.7-15）。

日和見感染については多神経分節性帯状疱疹がバリシチニブ 2 mg 群で 1 例認められた。

試験期間中に結核は報告されなかった（表 2.7.6.7-15）。

重症度、重篤度、転帰などを検討した結果、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群、バリシチニブ 1 mg 群及びバリシチニブ 2 mg 群の単純ヘルペスへの感染の発現割合に、臨床的に意味のある差が認められた［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Table 91］。

その他の注目すべき有害事象

感染症以外で報告された注目すべき有害事象は、ボーエン病のみであり、プラセボ群の 1 例（1.1%）に報告された。他の静脈血栓塞栓関連事象、消化管穿孔及び悪性腫瘍は報告されなかった（表 2.7.6.7-15）。

表 2.7.6.7-13　有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAIN 試験）

Treatment-Emergent Adverse Event	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=93) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=184) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=92) n (%)	PBO + TCS (N=15) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=16) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=32) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=16) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	50 (53.8)	58 (62.4)	125 (67.9)	69 (75.0)	5 (33.3)	5 (31.3)	13 (40.6)	9 (56.3)
TEAEs by severity								
Mild	34 (36.6)	29 (31.2)	71 (38.6)	34 (37.0)	5 (33.3)	3 (18.8)	13 (40.6)	6 (37.5)
Moderate	12 (12.9)	23 (24.7)	49 (26.6)	31 (33.7)	0	2 (12.5)	0	3 (18.8)
Severe	4 (4.3)	6 (6.5)	5 (2.7)	4 (4.3)	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	2 (2.2)	4 (4.3)	3 (1.6)	6 (6.5)	0	1 (6.3)	0	0
AEs leading to temporary interruption of study treatment	1 (1.1)	6 (6.5)	16 (8.7)	10 (10.9)	0	0	0	2 (12.5)
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	1 (1.1)	0	3 (1.6)	1 (1.1)	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroids; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: JAIN CSR Table 84, Table 85, Table 87, Table 88, [redacted]

表 2.7.6.7-14　重篤な有害事象（Safety、全体・日本）（JAIN 試験）

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体集団				日本人集団			
		PBO + TCS (N=93) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=93) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=184) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=92) n (%)	PBO + TCS (N=15) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=16) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=32) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=16) n (%)
Patients with at least 1 SAE		2 (2.2)	4 (4.3)	3 (1.6)	6 (6.5)	0	1 (6.3)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0	0	0
Pyelitis	腎盂炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Furuncle	せつ	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.2)	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Soft tissue inflammation	軟部組織の炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Ligament rupture	靭帯断裂	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective	筋骨格系および結合組織	0	2 (2.2)	0	0	0	1 (6.3)	0	0

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体集団				日本人集団			
		PBO + TCS (N=93) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=93) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=184) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=92) n (%)	PBO + TCS (N=15) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=16) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=32) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=16) n (%)
tissue disorders	障害								
Bursitis	滑液包炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (6.3)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Bowen's disease	ボーエン病	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TCS = topical corticosteroid.
MedDRA Version 22.1
Source: JAIN CSR Table 85, Table 86; [redacted]

表 2.7.6.7-15　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体・日本）（JAIN 試験）

	全体集団				日本人集団			
	PBO + TCS (N=93) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=93) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=184) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=92) n (%)	PBO + TCS (N=15) n (%)	BARI 1-mg + TCS (N=16) n (%)	BARI 2-mg + TCS (N=32) n (%)	BARI 4-mg + TCS (N=16) n (%)
Any TE infection	29 (31.2)	35 (37.6)	77 (41.8)	48 (52.2)	4 (26.7)	3 (18.8)	11 (34.4)	7 (43.8)
Serious infections	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.2)	0	0	0	0
Herpes zoster	0	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	0
Herpes simplex[a]	5 (5.4)	4 (4.3)	9 (4.9)	13 (14.1)	0	0	2 (6.3)	1 (6.3)
Opportunistic infections	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	0	3 (3.2)	9 (4.9)	7 (7.6)	0	0	0	1 (6.3)
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0
Positively adjudicated deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thrombotic events	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	1 (1.1)	0	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 the specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; TCS = topical corticosteroid; TE = treatment-emergent.
a Includes the terms oral herpes, herpes simplex, eczema herpeticum, genital herpes simplex, genital herpes, Kaposi's varicelliform eruption.
Source: JAIN CSR Table 90, Table 93; [redacted]

2.7.6.7.5.4　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

各バリシチニブ群で認められた CPK 増加の大部分は、CTCAE でグレード 1 又は 2 と判断され、グレード 3 及び 4 の CPK 増加を示した被験者は少数であった。また、バリシチニブ 2 mg を投与された 2 例の被験者で、CPK 増加と同時に筋肉痛が報告された。筋肉痛を訴えた 1 例は激しい運動によるものであった［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.2.1］。

バリシチニブの作用機序から、臨床的に関連があると考えられる臨床検査項目の結果を JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.2.2 に示す。報告されたその他の臨床検査値異常に、投与群間で臨床的に問題となる不均衡は認められなかった。

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。評価結果及び測定値は、各投与群で同様であった［JAIN 試験 CSR（第 5.3.5.1.6 項）Section 5.2.3］。

2.7.6.7.6　結論

本試験の結果から、バリシチニブと TCS の併用は中等症から重症の AD 患者に対する治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された。