オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　背景及びアンメット・メディカル・ニーズ 4
2.5.1.1.1　病態と疫学 4
2.5.1.1.2　現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ 4
2.5.1.2　開発の科学的根拠 5
2.5.1.2.1　作用機序 5
2.5.1.2.2　海外の開発状況 6
2.5.1.2.3　国内での開発状況 6
2.5.1.2.4　COVID-19 入院患者に対する開発計画 7
2.5.1.3　規制当局からの助言の経緯 7
2.5.1.4　臨床データパッケージ 7
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　試験デザイン 18
2.5.4.1.1　対象患者集団 19
2.5.4.1.2　目的及び評価項目 20
2.5.4.1.3　副腎皮質ステロイドの使用 23
2.5.4.1.4　統計解析 23
2.5.4.1.4.1　解析対象集団 24
2.5.4.1.4.2　被験者数の決定 24
2.5.4.1.4.3　評価項目の解析 24
2.5.4.1.4.4　多重性の調整 24
2.5.4.1.4.5　層別化 25
2.5.4.1.4.6　欠測データの取り扱い 25
2.5.4.1.4.7　感度分析 25
2.5.4.1.4.8　SAP 補遺 26
2.5.4.2　試験対象集団 27
2.5.4.2.1　被験者の内訳 27
2.5.4.2.2　人口統計学的特性及び臨床的特性 28
2.5.4.3　有効性の結果の要約 30
2.5.4.3.1　主要評価項目（主要 SAP） 30
2.5.4.3.2　副次評価項目及びその他の評価項目（主要 SAP） 33
2.5.4.3.2.1　Day 15 時点での NIAID-OS 33
2.5.4.3.2.2　入院期間 36
2.5.4.3.2.3　全死因死亡率 37
2.5.4.3.3　SAP 補遺で設定した評価項目 38
2.5.4.3.3.1　主要評価項目（SAP 補遺） 40
2.5.4.3.3.2　多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺） 43
2.5.4.3.3.2.1　死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合 43
2.5.4.3.3.2.2　Day 15 時点での NIAID-OS 44
2.5.4.3.3.2.3　全死因死亡率 49
2.5.4.3.3.2.4　人工呼吸を使用しない日数 51
2.5.4.3.3.2.5　入院期間 52
2.5.4.3.3.2.6　NIAID-OS が 1 カテゴリー以上改善又は生存退院した被験者の割合 52
2.5.4.3.4　日本人被験者の結果 52
2.5.4.3.5　小児患者に対する試験結果の外挿 52

2.5.4.4　推奨用法・用量設定の根拠 53
2.5.4.5　有効性の結論 55
2.5.5　安全性の概括評価 56
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験 56
2.5.5.1.1　安全性の評価方法 56
2.5.5.1.2　治験薬への曝露 57
2.5.5.2　有害事象の評価結果 57
2.5.5.2.1　有害事象の概要 57
2.5.5.2.2　有害事象 59
2.5.5.2.3　死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象 61
2.5.5.2.3.1　死亡に至った有害事象 61
2.5.5.2.3.2　重篤な有害事象 62
2.5.5.2.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象 64
2.5.5.2.4　副腎皮質ステロイド使用有無別の TEAE の発現割合 65
2.5.5.2.5　特に注目すべき有害事象 67
2.5.5.2.6　小児を対象とした試験の安全性データ 74
2.5.5.2.7　日本人被験者の結果 76
2.5.5.3　臨床検査値 76
2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性 76
2.5.5.4.1　体重、性別、人種、民族 76
2.5.5.4.2　腎機能障害 76
2.5.5.4.3　肝機能障害 78
2.5.5.4.4　薬物相互作用 78
2.5.5.4.5　妊婦及び授乳中の女性 78
2.5.5.4.6　高齢患者 79
2.5.5.4.7　小児患者 79
2.5.5.4.8　その他 79
2.5.5.5　安全性の結論 80
2.5.5.6　市販後データ 80
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 82
2.5.6.1　治療の背景 82
2.5.6.1.1　疾患又は症状 82
2.5.6.1.2　現行の治療 82
2.5.6.2　ベネフィット 82
2.5.6.3　リスク 83
2.5.6.4　ベネフィットとリスクの結論 83
2.5.7　参考文献 84

2.5　臨床に関する概括評価

略語及び定義一覧

AA	円形脱毛症（alopecia areata）
AAK1	AP2 関連プロテインキナーゼ 1（AP2-associated protein kinase 1）
AD	アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis）
AE	有害事象（adverse event）
AGS	エカルディ・グティエール症候群（Aicardi-Goutières syndrome）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ARDS	急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
[redacted]	[redacted]
BIKE	BMP2-inducible kinase
CANDLE	chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CTD	コモンテクニカルドキュメント（common technical document）
CYP	チトクロム P450（cytochrome P450）
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
ECMO	体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation）
EU	欧州連合（European Union）
eGFR	推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GAK	サイクリン G 関連キナーゼ（cyclin G-associated kinase）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GM-CSF	顆粒球単球コロニー刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor)
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
ICU	集中治療室（intensive care unit）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IFN	インターフェロン（interferon）
IL-6/IL-2/IL-7/IL-10	インターロイキン-6/-2/-7/-10（interleukin-6/-2/-7/-10）
IP-10	インターフェロンガンマ誘導たんぱく質 10（interferon gamma-induced protein 10）

ITT	intent-to-treat
IWRS	interactive web response system
JAK	ヤヌスキナーゼ（Janus kinase）
JDM	若年性皮膚筋炎（juvenile dermatomyositis）
JIA	若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis）
MACCE	脳心血管系の有害事象（major adverse cardiovascular and cerebrovascular event）
MCP-1	単球走化性促進因子（monocyte chemotactic protein-1）
MIP-1α	マクロファージ炎症性タンパク質 1α（macrophage inflammatory protein 1α）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MERS	中東呼吸器症候群（Middle East respiratory syndrome）
MTX	メトトレキサート（methotrexate）
NAK	numb-associated kinase
NEWS	National Early Warning Score
NFKB	nuclear factor kappa-B cells
NIAID-OS	National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale
NIH	アメリカ国立衛生研究所（National Institute of Health）
NNS	中條-西村症候群（Nakajo-Nishimura syndrome）
OAT3	有機アニオントランスポーター3（organic anion transporter 3）
PBO	プラセボ（placebo）
[redacted]	[redacted]
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
Pr.V	proportion of patients who progress to ventilation or death by Day 29
RA	関節リウマチ（rheumatoid arthritis）
RDV	レムデシビル（remdesivir）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SARS-CoV-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2）
SAVI	乳児発症性 STING 関連血管炎（血管症）（STING-associated vasculopathy with onset in infancy）
SLE	全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus）
SpO_2	経皮的動脈血酸素飽和度（saturation pulse oxygen）
TEAE	treatment-emergent adverse event
TE-SAE	treatment emergent-serious adverse event
TNFα	腫瘍壊死因子 α（tumor necrosis factor α）
TTR	回復までの期間（time to recovery）

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
ACTT-2	I4V-MC-K001
JADN	I4V-JE-JADN
JAHV	I4V-MC-JAHV
JAIP	I4V-MC-JAIP
JAGA	I4V-MC-JAGA
JADL	I4V-MC-JADL
KHAA	I4V-MC-KHAA

2.5.1　製品開発の根拠

本承認申請（以下、本申請）の目的は、酸素吸入を要する SARS-CoV-2 による肺炎に対して、バリシチニブとレムデシビルの併用療法を使用可能とすることである。

2.5.1.1　背景及びアンメット・メディカル・ニーズ

2.5.1.1.1　病態と疫学

世界的に SARS-CoV-2 による COVID-19 パンデミックが引き起こされている。SARS-CoV-2 による感染後、患者の多くが軽度の呼吸器疾患を通常下気道に発症する。しかし、一部の患者は、肺病変を伴う過炎症状態（発熱持続、炎症マーカーの上昇、多臓器不全）の臨床症状を呈する、サイトカインストームを発症する。重症例では、呼吸不全、ARDS、及び死亡に進行する可能性がある。

国内でも同様に COVID-19 が拡大している。2020 年 12 月 9 日の時点で、国内の累計 COVID-19 患者は 165,840 例、死亡例は 2,420 例である。また、22,550 例が入院治療等を要している（厚生労働省. 2020）。

2.5.1.1.2　現在の治療選択肢及びアンメット・メディカル・ニーズ

COVID-19 による主要な死因は ARDS による呼吸不全であり、治療は支持療法となる。治療薬としては、2020 年 10 月に 12 歳以上で体重 40 kg 以上の入院を必要とする COVID-19 患者に対して、米国でレムデシビルが承認された。また、2020 年 11 月 1 日時点で、FDA の緊急使用許可により以下の薬剤が使用可能である。

- 12 歳未満で体重 3.5 kg 以上の小児入院患者、又は体重 3.5 kg 以上で 40 kg 未満の COVID-19 が疑われるもしくは検査により確定した小児入院患者に対するレムデシビルの使用
- COVID-19 入院患者に対する回復期血漿投与

国内では、2020 年 11 月 1 日時点で、SARS-CoV-2 による感染症を適応として、成人並びに体重 40 kg 以上の小児、及び体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児に対して、レムデシビルが特例承認されている（ベクルリー点滴静注液添付文書. 2020）。また、2020 年 11 月 1 日時点で抗インフルエンザウイルス薬であるファビピラビルの COVID-19 に対する適応が承認審査中である。

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会による COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 2.2 版によると、酸素投与／入院加療を必要とする中等症の患者、ならびに人工呼吸管理／集中治療を必要とする重症の患者には、重症感染症の適応をもつデキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、及びヒドロコルチゾンなどのステロイドを投与することを強く推奨しており、また酸素投与／入院加療を必要とする中等症の患者にはレムデシビルの投与を弱く推奨している（日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 2020）。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 3 版によると、呼吸不全のある中等症の患者では肺の浸潤影が拡大進行するなど急速に増悪する場合があり、このような場合にはステロイド薬を早期に使用すべきであり、さらにレムデシビルの使用も考慮するとしている（診療の手引き検討委員会. 2020）。

しかし、現在使用可能とされている薬剤で治療に関する満足度は十分に満たされていないのが現状である。

2.5.1.2　開発の科学的根拠

2.5.1.2.1　作用機序

COVID-19 患者でのサイトカイン活性化

COVID-19 患者は、SARS-CoV-2 への感染及びそれに伴うサイトカイン活性化を原因とした死亡リスクが高い。COVID-19 の治療は支持療法であり、主要な死因は ARDS による呼吸不全である。COVID-19 は複数のサイトカインの発現亢進を特徴とする高度の炎症状態により呼吸不全を引き起こす。中国武漢市で集中治療室に入室した COVID-19 患者は、集中治療室に入室しなかった患者と比較して、IL-2、IL-7、IL-10、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1α、TNFα の血漿中濃度が増加していたと報告されている（Huang et al. 2020）。IL-6 の上昇及び高フェリチン血症は、COVID-19 患者の死亡の予測因子であった（Ruan et al. 2020; Zhou et al. 2020）。

バリシチニブの抗炎症作用

バリシチニブは、JAK1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤であり、RA に対する治療薬として既承認の薬剤である。バリシチニブは抗炎症作用を有し、COVID-19 患者での炎症マーカーの調整不良を回復させると期待され、酸素補充、侵襲的人工呼吸管理、又は ECMO を必要とする COVID-19 患者の治療選択肢の一つとなる可能性がある（McInnes et al. 2019; Sims et al. 2020）。実際に、バリシチニブ 4 mg の投与により COVID-19 入院患者の血漿中 IL-6 濃度が低下し、この結果は RA 患者でも再現が認められたと報告されている（Bronte et al. 2020; Sims et al. 2020; Stebbing et al. 2020）。

また、バリシチニブの強力な抗炎症作用は、ステロイド依存性の慢性炎症性疾患である CANDLE 及び SAVI に罹患した小児患者に対し、バリシチニブ 0.1～17 mg/日の投与により血清中の IFN-γ、IP-10、GM-CSF、及び MCP-1 濃度が低下し、疾患活動性のコントロールが得られたこと及びステロイドの離脱又は減量が可能になったことからも示されている（Sanchez et al. 2018）。さらに、これらの小児患者では、IFN バイオマーカーの用量依存的な減少から、I 型 IFN シグナルに対するバリシチニブの in vivo での有効性が確認された（Kim et al. 2018）。

バリシチニブの抗ウイルス宿主作用

SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスを促進するヒト NAK ファミリー（AAK1、BIKE、及び GAK）をバリシチニブがナノモルレベルで阻害することが最近報告された（Stebbing et al. 2020）。また、中等症から重症の COVID-19 入院患者では、一部の血漿マーカーが調節不全となっており、形質細胞様樹状細胞を提示する抗原の減少と共に、骨髄の調節障害、内皮細胞及び心血管系の炎症を示していたが、これらはバリシチニブの投与により経時的に正常化した（Sims et al. 2020）。

副腎皮質ステロイドとバリシチニブの抗炎症作用の違い

SARS-CoV-2 以外のウイルス性肺炎、特に SARS 及び MERS に対する副腎皮質ステロイドの先行試験では、ウイルスクリアランスの遅延との関連が示され、SARS-CoV-2 に対しても、副腎皮

質ステロイドが宿主反応を損なう可能性があるという懸念が再度強まった（Lee et al. 2004; Arabi et al. 2018）。これに対して、バリシチニブを投与した 2 つの異なる臨床症例集積研究より、SARS CoV-2 特異的スパイク蛋白に対する IgG 抗体の産生を担う適応免疫応答はバリシチニブ投与後も損なわれていないことが示されている（Bronte et al. 2020; Stebbing et al. 2020）。副腎皮質ステロイド投与が適応免疫に及ぼす影響は、非古典的なシグナル伝達経路を介して生じると考えられている。副腎皮質ステロイドが NFKB シグナルを標的とするのに対し、バリシチニブは異なる免疫調節経路である JAK1/JAK2 シグナルを標的としている。このようなステロイドとの抗炎症作用との違いも、COVID-19 患者の回復に重要な作用が示唆された理由と考えられる。

入院加療を必要とする中等症の患者、ならびに人工呼吸管理／集中治療を必要とする重症の患者には、重症感染症の適応をもつデキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、及びヒドロコルチゾンなどのステロイドを投与することを強く推奨されているが（日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 2020）、バリシチニブとデキサメタゾンとの生物学的な違いに注意することも重要である。デキサメタゾンなどの糖質コルチコイド受容体に作用する薬剤は、炎症を抑制する広範な経路を有するが、強い免疫抑制状態、二次的な院内感染、胃腸出血、高血糖、及び入院による神経・筋の衰弱と関連することが知られている。バリシチニブなどの JAK 阻害薬は、炎症を抑制する複数の重要な経路に作用するが、過剰な生物学的作用を最小限に抑え、また PK 特性が良好で免疫抑制作用がより少ない（Stebbing et al. 2020）。

2.5.1.2.2 海外の開発状況

バリシチニブは、2017 年 2 月に EU で関節リウマチに対して世界で最初に承認された。続いて、2018 年 5 月に米国で関節リウマチに対して承認を取得した。2020 年 11 月時点で、バリシチニブは、関節リウマチの適応について、米国、EU を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得し、販売されている。

また、2020 年 11 月時点で、AD の適応について EU で承認されており、米国で審査中である。

このほか、2020 年 8 月時点で、SLE、JIA 及び AA に対する臨床開発並びにまれな自己免疫疾患に対する拡大治験・人道的使用プログラムが進行中である。

2.5.1.2.3 国内での開発状況

国内では、2017 年 7 月 3 日に、既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する治療薬として承認されている（既提出申請資料［RA］）。承認事項は以下のとおりである。

- 効能又は効果：既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 用法及び用量：通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2 mg に減量すること。

また、2020 年 11 月時点で、AD の適応について申請中である。

このほか、SLE、JIA、AA 並びに NNS/CANDLE、SAVI、及び AGS を対象とした臨床開発が進行中である。

2.5.1.2.4　COVID-19 入院患者に対する開発計画

COVID-19 入院患者に対する臨床試験

バリシチニブの COVID-19 に対する適応追加を目的とした、承認事項一部変更承認申請を裏付ける実質的なエビデンスを得るため、以下の第 3 相試験を実施している。

試験名	概要
ACTT-2 試験	• NIAID 主導 • COVID-19 入院患者を対象に、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法の安全性及び有効性をレムデシビル（プラセボ併用）と比較評価する、第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験 • 2020 年 5 月 8 日に最初の被験者が組み入れられた • 2020 年■月■■日データベースロック
KHAA 試験	• Eli Lilly and Company が主導 • COVID-19 入院患者を対象に、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する、第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験 • 2020 年 6 月 12 日に最初の被験者の投与を開始し、現在進行中である

Eli Lilly and Company は、ACTT-2 試験の結果に基づき、米国でバリシチニブの COVID-19 に対する以下の緊急使用許可を申請し、2020 年 11 月 19 日に許可された。

- 成人及び 2 歳以上の小児で酸素補充、侵襲的人工呼吸管理、又は ECMO を必要とする COVID-19 入院患者に対する治療を目的とした、バリシチニブ 4 mg（2×2 mg 錠）1 日 1 回投与（米国では未承認用量）の緊急使用許可

小児 COVID-19 患者に対する開発

本申請にあたり、小児の COVID-19 患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、小児患者に対するバリシチニブの使用について得られているエビデンス及び小児での COVID-19 の病態を総合的に考慮し、申請者は 2 歳以上の小児患者に対するバリシチニブの使用を提案する。本提案は以下に基づく。

- 有効性の外挿の根拠：成人及び小児での SARS-CoV-2 感染の病態の比較（第 2.5.4.3.5 項）
- 用量選択の根拠：2 歳以上の小児での薬物曝露量（PK）の実測値及び予測値（第 2.5.3 項）

2.5.1.3　規制当局からの助言の経緯

本申請にあたり、医薬品医療機器総合機構との対面助言は実施していない。

2.5.1.4　臨床データパッケージ

本申請では、COVID-19 入院患者を対象とした国際共同第 3 相試験である ACTT-2 試験を評価資料とした。また、用量設定根拠として活動性 RA 患者を対象とした国内第 2b 相試験である JADN 試験を参考資料とした。概要を表 2.5.1-1 に示す。

本試験に含めた臨床試験は、GCP 及び各国の規制要件に従って実施した。

上述の試験以外で、2020 年 10 月 8 日時点で ClinicalTrials.gov に登録されている、本申請に含めなかったバリシチニブの COVID-19 に対する臨床試験については、表 2.5.1-2 に記載した。

ACTT-2 試験

本申請は、ACTT-2 試験を主要な臨床試験と位置づける。

COVID-19 入院患者に対する治療薬の有効性及び安全性を評価するため、ACTT 試験が NIH により実施された。ACTT 試験はアダプティブデザインを採用し、科学的及び公衆衛生上の要件に従って新たな治療薬を比較する治療群を導入可能とした。ある治療法が有効であることが判明した場合、その治療法を新たな試験治療と比較する対照群とすることを可能とした。ACTT 試験の最初の相としてレムデシビルの有効性をプラセボと比較して評価する ACTT-1 試験が実施された。

ACTT-2 試験は ACTT 試験のアダプティブ相であり、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法の安全性及び有効性をレムデシビル（プラセボ併用）と評価した。2020 年■月■日、ACTT-2 試験が完了し、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用投与が、レムデシビル（プラセボ併用）と比較して、主要評価項目である回復までの期間を短縮したことが示された。この結果に基づき、Eli Lilly and Company はバリシチニブの COVID-19 に対する緊急使用許可を米国で申請し、2020 年 11 月 19 日に許可された。

JADN 試験

JADN 試験は国内第 2b 相、用量範囲探索試験であり、MTX に効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、バリシチニブ 1、2、4、及び 8 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しプラセボと比較した。

JADN 試験の結果、バリシチニブ 12 週間の投与により IL-6 濃度が用量依存的に低下した（Stebbing et al. 2020）。ACTT-2 試験で用いたバリシチニブの用量は、本試験の結果も踏まえて設定した。

なお、JADN 試験は RA に対する承認申請時に評価資料として提出され、審査済みである（オルミエント錠審査報告書. 2017）。

表 2.5.1-1. 本申請で用いた臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	投与例数	用法・用量	主な評価項目
評価資料	国際共同	ACTT-2	3	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	COVID-19 入院患者	1016 例（日本人 1 例）	レムデシビル 100 mg を QD IV（Day 1 のみ 200 mg QD IV） バリシチニブ 4 mg QD PO（又は NG チューブを介した粉砕投与） レムデシビルは入院期間中 10 日、バリシチニブは入院期間中 14 日投与。いずれも患者の退院とともに投与終了。	有効性、安全性、
参考資料	国内	JADN	2b	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間	MTX を併用している日本人活動性 RA 患者	Part A：145 例 Part B：142 例	Part A（12 週間）： バリシチニブ 8 mg QD PO 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 Part B（52 週間）： バリシチニブ 8 mg QD PO [a] バリシチニブ 4 mg QD PO	有効性、安全性、忍容性

略語：COVID-19 = coronavirus disease 2019; IV = intravenous; MTX =メトトレキサート; NG = Nasogastric; PO = 経口投与; QD = 1 日 1 回投与; RA = 関節リウマチ.
Part B で 8 mg 群の患者は、試験途中から 4 mg QD PO に変更された。

表 2.5.1-2. 本申請に含めなかったバリシチニブの COVID-19 に対する臨床試験（2020 年 10 月 8 日時点で ClinicalTrials.gov に登録されている試験）

	NCT Number	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1	NCT04340232	Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Baricitinib
2	NCT04421027	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Baricitinib Drug: Placebo
3	NCT04373044	Baricitinib, Placebo and Antiviral Therapy for the Treatment of Patients With Moderate and Severe COVID-19	Recruiting	No Results Available	Symptomatic COVID-19 Infection Laboratory-Confirmed	Drug: Baricitinib Drug: Hydroxychloroquine Drug: Placebo Administration
4	NCT04362943	Clinical-epidemiological Characterization of COVID-19 Disease in Hospitalized Older Adults	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Baricitinib or Anakinra
5	NCT04358614	Baricitinib Therapy in COVID-19	Completed	No Results Available	COVID Pneumonia	Drug: Baricitinib 4 mg Oral Tablet
6	NCT04393051	Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19	Not yet recruiting	No Results Available	Covid-19 SARS-CoV 2 SARS Pneumonia	Drug: Baricitinib Oral Tablet
7	NCT04401579	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2)	Active, not recruiting	No Results Available	COVID-19	Other: Placebo Drug: Remdesivir Drug: Baricitinib
8	NCT04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	Recruiting	No Results Available	COVID-19 Pneumonia	Drug: Hydroxychloroquine Drug: Lopinavir/ritonavir Drug: Imatinib tablets Drug: Baricitinib Oral Tablet
9	NCT04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients	Recruiting	No Results Available	COVID-19	Drug: Baricitinib (Janus kinase inhibitor)
10	NCT04390464	Multi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICU Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)	Recruiting	No Results Available	COVID19	Drug: Ravulizumab Drug: Baricitinib Other: Standard of care
11	NCT04320277	Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study.	Not yet recruiting	No Results Available	Pharmacological Action	Drug: Baricitinib
12	NCT04399798	Baricitinib for Corona Virus pneumonia (COVID-19): a Therapeutic Trial	Not yet recruiting	No Results Available	Corona Virus Infection	Drug: Baricitinib
13	NCT04366206	Factors Associated With Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Covid-19 in GHT-93 Est	Recruiting	No Results Available	COVID SARS-CoV 2	
14	NCT04365764	Effect of Treatments in Patients Hospitalized for Severe COVID-19 Pneumonia: a Multicenter Cohort Study	Recruiting	No Results Available	Covid-19 ARDS Pneumonia	

略語：ARDS = acute respiratory distress syndrome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus.
Source: U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

バリシチニブの生物薬剤学に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.5.2 項から変更はない。また、既提出申請資料（RA）第 2.5.2 項（本 CTD 第 1.13.1 項）から承認された市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）に変更はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

バリシチニブの臨床薬理に関する評価は、RA を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.5.3 項（本 CTD 第 1.13.1 項）から変更はなく、本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。

本申請にあたり、小児の COVID-19 患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、第 2.5.1.2.4 項に述べたように、申請者は 2 歳以上の小児患者に対するバリシチニブの使用を提案する。小児での用量（第 2.5.4.4 項）については、薬物曝露量（PK）の実測値及び予測値に基づいて設定した。以下に詳細を述べる。

小児での薬物動態

バリシチニブの消失メカニズムはよく知られており、成人（RA 及び AD 患者、健康被験者及び様々な程度の腎機能障害患者）での PK はこれまでに詳細に検討されている。このメカニズムから、COVID-19 患者での PK は他の疾患と異ならないと考えられる。また、成人患者と小児患者で得られた PK の関係性についても、COVID-19 患者と他の疾患の患者に違いはないと考えられる。

小児患者を対象とした臨床試験から得られた PK データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、小児の JIA、AD 及び I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患患者を対象とした実施中の 3 試験から、小児患者での PK データが得られている。

小児 JIA 患者を対象とした実施中の JAHV 試験では、[redacted]を用いて成人 RA 患者に対する[redacted]用量を選択した。[redacted]（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

小児 AD 患者を対象とした実施中の JAIP 試験でも、用量選択に同様の方法を適用した。

I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患に対する拡大治験・人道的使用プログラム（JAGA 試験）では、被験者は[redacted]し、[redacted]した。[redacted]時の投与量は、全被験者で[redacted]の範囲であった（平均投与量は[redacted]）。

これらの実施中の試験から利用可能な小児 PK データを表 2.5.3-1 に要約する。

表 2.5.3-1. 実施中の試験から利用可能な小児 PK データ

試験名	疾患名	年齢（n）	投与量
JAHV	JIA	[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]
		[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]
		[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]
JAIP	AD	[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]
		[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]
JAGA	I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患	[redacted]歳（n =[redacted]）	[redacted]

略号：AD=アトピー性皮膚炎、JIA=若年性特発性関節炎、[redacted]

小児（[redacted]、[redacted]）及び成人での[redacted]

[redacted]及び[redacted]の JIA 患者に[redacted]投与後及び[redacted]の JIA 患者に[redacted]投与後の血漿中バリシチニブ濃度推移は、[redacted]であった（図 2.5.3-1）。

同様に、[redacted]の AD 患者に[redacted]投与後及び[redacted]の AD 患者に[redacted]投与後の血漿中バリシチニブ濃度推移は、[redacted]であった（図 2.5.3-2）。

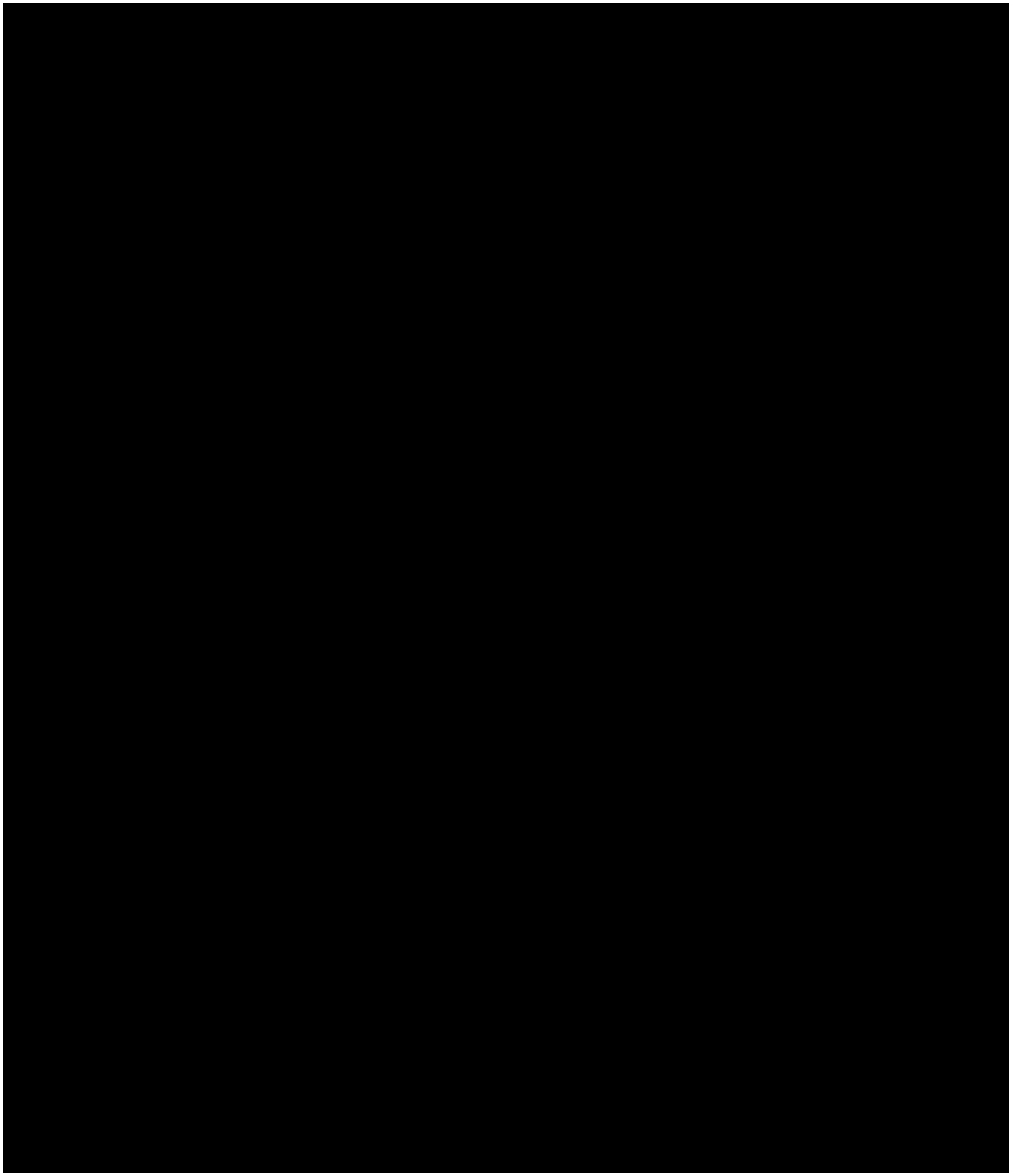


図 2.5.3-1.

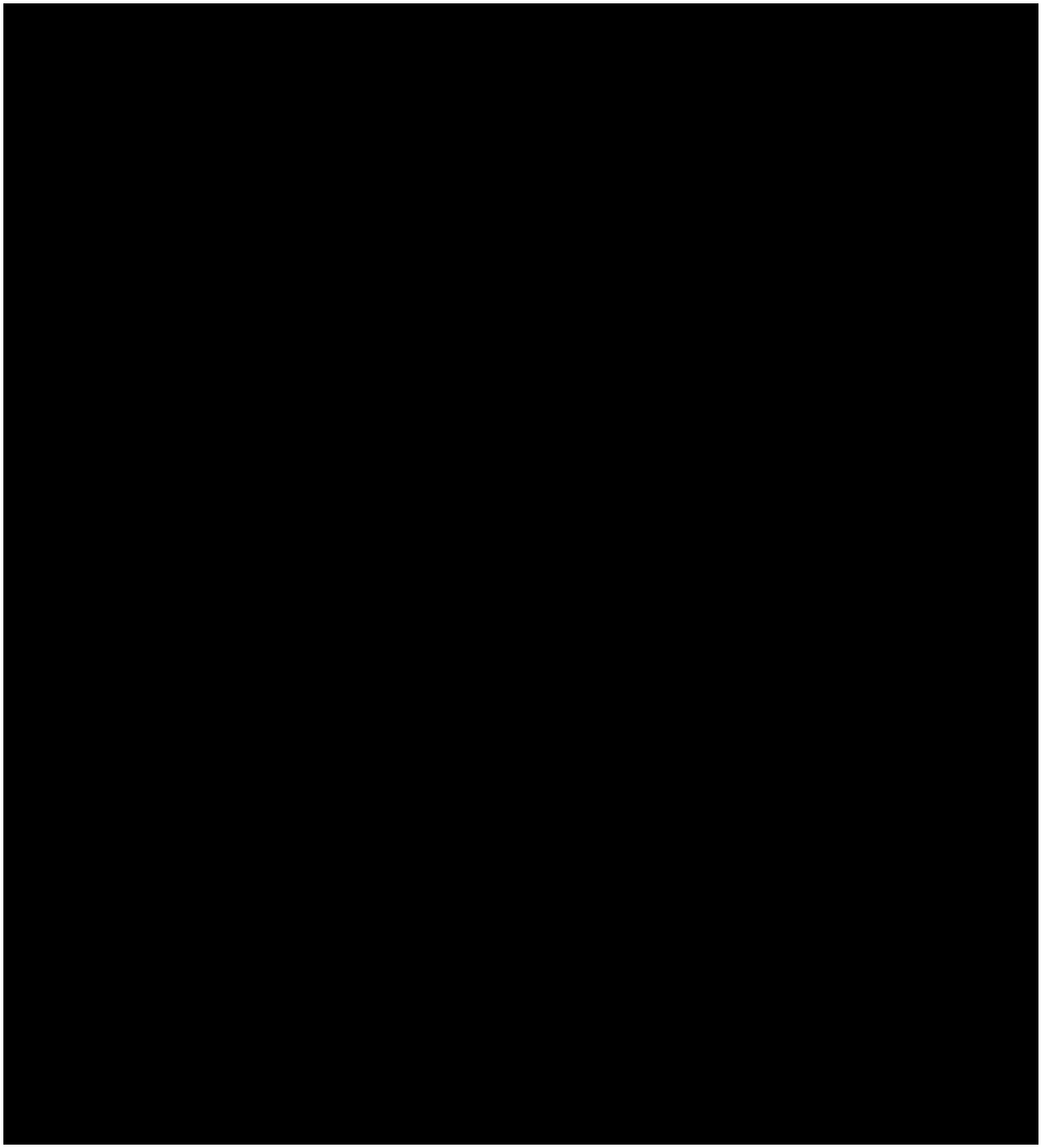


図 2.5.3-2.

小児（　　）及び成人での

　　の小児患者の PK データは JIA 及び AD を対象とした試験のいずれからも得られていない。このため、　　の小児患者での使用を裏付ける PK データを、I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患に対する JAGA 試験から得た。JAGA 試験の被験者のデータを用いて、

[redacted]解析を行った。被験者数は計[redacted]例（[redacted]歳）、[redacted]であった。

様々な年齢群の各被験者の[redacted]を用いて、[redacted]投与後の AUC を推定した。[redacted]PK パラメータの推定値を、表 2.5.3-2 に示す。

[redacted]では、[redacted]と予測された。[redacted]であることから、[redacted]。

表 2.5.3-2. [redacted]（JAGA 試験）

[redacted]

PK Parameters
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng*hr/mL)
$C_{max\text{-}ss}$ (ng/mL)
CL/F (L/h)
V/F (L)
$t_{1/2}$ (h)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24,ss}$ = area under the concentration time curve over 24 hours at steady state; [redacted] CL/F = apparent clearance; $C_{max\text{-}ss}$ = steady-state maximum concentration; [redacted] PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; TDD = total daily dose; V/F = apparent volume of distribution.

[redacted]

小児患者に対する曝露量の予測値と実測値の比較、及び成人の曝露量の実測値との比較

図 2.5.3-3 に、成人の RA 又は AD 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験で[redacted]投与後の[redacted]の分布を緑色の箱で示した。また、[redacted]投与後の[redacted]の分布を[redacted]、灰色の箱で示した。さらに、様々な疾患（JIA 患者［青丸］、AD 患者［赤丸］、I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患［緑丸］）での個々の患者の[redacted]を併せて示した。

全体として、小児患者の曝露量の[redacted]予測値及び実測値は、それぞれの年齢群でよく一致した。すべての疾患について、検討した用量で得られた小児の曝露量も、[redacted]。

[redacted]

図 2.5.3-3. [redacted]

2.5.4　有効性の概括評価

本項には ACTT-2 試験の有効性の結果を要約する。用量設定根拠とした JADN 試験のデザインと結果は、第 2.7.6.2 項を参照。

2.5.4.1　試験デザイン

ACTT-2 試験は、COVID-19 入院患者を対象に、バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回投与とレムデシビルの併用療法（BARI+RDV）の安全性及び有効性をレムデシビル（プラセボ併用、PBO+RDV）と評価する、第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。本試験は NIAID によって実施された。

主要評価項目を Day 29 時点での回復までの期間とした。被験者は BARI+RDV 群又は PBO+RDV 群のいずれかの投与群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。疾患の重症度（中等症［NIAID-OS 4/5］又は重症［NIAID-OS 6/7］）を層別因子とした。

ACTT-2 試験デザインを表 2.5.4-1 に示す。詳細は第 2.7.6.1 項及び ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）第 9 項を参照。

表 2.5.4-1. ACTT-2 試験デザイン

Design	Adaptive, randomized, double-blind, active-controlled
Population	Hospitalized, COVID-19 positive, includes ventilated patients.
Sample Size	1032 to attain 732 recoveries
Treatment groups	BARI+RDV PBO+RDV
Dose	baricitinib 4 mg orally up to Day 14 remdesivir 200-mg IV loading dose on Day 1, then 100 mg IV for up to Day 10
Evaluation period	28 days with final data collected on Day 29
Countries	Majority of patient will come from United States, with additional global sites
Primary endpoint	Day of Recovery defined as the first day on which the subject achieves Category 1 to 3 on the NIAID-OS (0 to 29 days)
Main secondary endpoints	• Overall improvement on the NIAID-OS • All-cause mortality (0 to 29 days) • Duration of hospitalization (0 to 29 days)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; COVID-19 = coronavirus disease 2019; IV = intravenous; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

試験デザインの妥当性

COVID-19 入院患者に対する治療薬の有効性及び安全性を評価する ACTT 試験は、アダプティブデザインを採用し、科学的及び公衆衛生上の要件に従って新たな治験治療薬を比較する治療群を導入可能とした。ACTT 試験の最初の相としてレムデシビルの有効性をプラセボと比較して評価する ACTT-1 試験が実施された。ACTT-2 試験は ACTT 試験のアダプティブ相であり、BARI+RDV の安全性及び有効性を PBO+RDV と評価した。

アウトブレイクが起こっている状況下で COVID-19 患者に対する安全で有効な治療薬を特定する効率を高めるため、ACTT 試験ではアダプティブデザインを採用した。このアダプティブデザインを採用することで、特定され試験準備が整った新たな薬剤を臨床試験で評価することが可能となる。

ACTT 試験は多施設、国際共同、無作為化比較試験であり、治験薬の COVID-19 に対する、一般化可能なエビデンスとなる安全性及び有効性に関する厳格なデータを取得可能である。新たな薬剤の有効性を確立するために、無作為化は必須である。また、臨床データ及びウイルス学上のデータを標準化されたタイムラインと手法を用いて収集することにより、多様な成人入院患者での COVID-19 の臨床経過及び合併症に関する情報を得ることが可能である。

ACTT-2 試験のデザインは、すべての被験者にレムデシビルを投与した上で JAK 阻害薬による炎症経路の遮断の寄与を具体的に評価するものであった。

2.5.4.1.1　対象患者集団

ACTT-2 試験の主な組み入れ基準は以下であった。PCR 法又は同等の臨床検査で COVID-19 と診断された

- 18 歳以上の男性及び妊娠していない女性入院患者
- 以下のいずれかを 1 つ以上有する
  - 胸部 X 線、CT スキャンなどで浸潤影を認める
  - SpO_2≤94%である
  - 酸素吸入を必要とする
  - 人工呼吸管理又は ECMO を必要とする

この患者集団は、2020 年 5 月に発出された FDA COVID-19 ガイダンス（FDA. 2020）で中等症、重症、又は重篤とされる患者集団である。

以下の患者は本試験から除外した。

- ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超の患者
- スクリーニング時に eGFR が 30 mL/min 未満又は血液透析もしくは血液ろ過を受けている患者
- 本試験以外に、COVID-19 に対する緊急使用許可等でレムデシビルの 3 回以上（負荷用量を含む）の投与歴のある患者
- 現在罹患中の COVID-19 に対する回復期血漿投与又は静脈内免疫グロブリン投与を受けたことがある患者
- スクリーニング前の 1 週間に、小分子チロシンキナーゼ阻害薬（バリシチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブなど）の投与を受けた患者
- スクリーニング前の 4 週間に、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体（TNF 阻害剤、IL-1 阻害薬、IL-6 阻害薬［トシリズマブ又はサリルマブ］など）、又は T 細胞標的療法（アバタセプトなど）の投与を受けた患者
- スクリーニング前の 3 ヵ月間に、B 細胞標的療法（リツキシマブや B 細胞を含む多細胞標的療法など）の投与を受けた患者
- スクリーニング前の 4 週間に他の免疫抑制剤の投与を受け、バリシチニブによる免疫抑制のリスクが COVID-19 のリスクを上回ると治験担当医師が判断した患者

- スクリーニング前の 4 週間に、14 日以上連続で、20 mg/日（プレドニゾロン換算）以上の副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者

組み入れ基準及び除外基準の詳細は ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）第 9.2 項を参照。

2.5.4.1.2　目的及び評価項目

ACTT-2 試験の主要評価項目及び副次評価項目は、2020 年 5 月に発出された FDA ガイダンス（FDA. 2020）の評価項目など、臨床的に重要な評価項目として設定した。

第 2.5.4.1.4 項及び第 2.5.4.1.4.8 項に述べるように、本試験では NIAID が作成した主要な SAP に加えて、Eli Lilly and Company が SAP 補遺をデータベースロック前に作成し、解析内容を事前に規定した。SAP 補遺は重要な副次評価項目の定義と主要評価項目も含めた項目間での多重性調整の実施及びその他の追加解析の実施を目的とした。本項には、主要な SAP 及び SAP 補遺に規定した評価項目をそれぞれ記載する。

主要目的及び評価項目（主要 SAP）

主要 SAP で規定した主要目的及び評価項目は以下のとおりであった。主要評価項目の結果を第 2.5.4.3.1 項に示す。

なお、NIAID-OS の説明は「副次目的及び評価項目」の項を参照。

主要目的	主要評価項目
治療群と対照群の回復までの期間を比較することで、治療群の臨床的有効性を評価すること	Day 29（投与開始日を Day 1）での回復までの期間 回復とは NIAID-OS が 1～3 となることと定義した

副次目的及び評価項目（主要 SAP）

主要 SAP で規定した副次目的及び評価項目は以下のとおりであった。副次評価項目の結果を第 2.5.4.3.2 項に示す。

副次目的	副次評価項目
治療群と対照群の Day 15 の臨床状態（8 ポイントの順序尺度）を比較することで、治療群の臨床的有効性を評価すること	Day 15 での臨床状態 臨床状態を NIAID-OS を用いて評価した

NIAID-OS の基準は以下であった。

NIAID-OS	
1	入院しておらず、活動も制限されない
2	入院していないが、活動が制限される、及び／又は在宅での酸素補充が必要
3	入院中であるが、酸素補充は不要 - 治療の継続を必要としない
4	入院中であるが、酸素補充は不要 - 治療の継続を必要とする（COVID-19 関連又はそれ以外）
5	入院中であり、酸素吸入が必要
6	入院中であり、非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用している
7	入院中であり、ECMO を含む侵襲的人工呼吸管理を行っている
8	死亡

その他の目的及び評価項目（主要 SAP）

治験群の臨床的有効性を対照群と比較するため、表 2.5.4-2 に示すその他の評価項目を、主要 SAP で設定した。

第 2.5.4.3.2 項には、主要 SAP で設定したその他の評価項目のうち、入院期間及び全死亡の結果を示す。これらは米国緊急使用許可申請資料に SAP 補遺に基づく解析結果を含めた評価項目である。第 2.5.4.3.2 項に示さなかったその他の評価項目の結果は第 2.7.6.1 項を参照。

表 2.5.4-2. 有効性のその他の評価項目

副次評価項目			評価方法
臨床的重症度	NIAID-OS	• Day 1（ベースライン）から NIAID-OS が 1 及び 2 カテゴリー改善するまでの期間 • Day 3、5、8、11、15、22 及び 29 の NIAID-OS • Day 3、5、8、11、15、22 及び 29 の NIAID-OS の Day 1 からの平均変化量	入院中は 1 日 1 回、並びに Day 15、22 及び 29 に評価
	NEWS [a]	• 退院までの期間又は NEWS が 2 以下となり 24 時間維持されるまでの期間のいずれか早い方 • Day 3、5、8、11、15 及び 29 の NEWS の Day 1 からの平均変化量	入院中は 1 日 1 回、並びに Day 15 及び 29（入院中又は来院した場合）に評価
	酸素吸入	• Day 29 までの酸素吸入期間 • 試験中の新たな酸素吸入の実施及び期間	Day 29 までの酸素吸入の実施日数（該当する場合）を評価
	非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用	• Day 29 までの非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用期間 • 試験中の新たな非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用及び期間	Day 29 までの非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用日数（該当する場合）を評価
	侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用	• Day 29 までの侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用期間 • 試験中の新たな侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用及び期間	Day 29 までの侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用日数（該当する場合）を評価
入院	入院期間		Day 29 までの入院日数を評価
死亡	全死亡	• 14 日間（Day 15 時点）の死亡率 • 28 日間（Day 29 時点）の死亡率	死亡日と死亡原因を評価（該当する場合）

Abbreviations: ECMO=extracorporeal membrane oxygenation; NEWS=National Early Warning Score; NIAID-OS= National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale.
a: 以下の説明を参照。

＜NEWS＞

NEWS は、急性疾患患者の重症度の変化を検出、記録するために用いられる。スコアは、入院患者で経時的測定が容易な 7 つの生理学的パラメータから算出する。パラメータ及びスコアの算出は以下の表を参照。

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P, or U

Abbreviations: ECMO=extracorporeal membrane oxygenation; HR = heart rate; NEWS=National Early Warning Score; RR = respiration rate.
Level of consciousness = alert (A), and non-alert and arousable only to voice (V) or pain (P), and unresponsive (U).
If the subject is on ECMO or invasive mechanical ventilation, they will be given score of 3 (≤8 RR) for respiratory rate regardless of ventilator setting. For subjects on ECMO, they will also receive a score of 3 (≤40 HR) for heart rate.

SAP 補遺で設定した評価項目

主要 SAP とは別に、SAP 補遺（第 2.5.4.1.4 項及び第 2.5.4.1.4.8 項）を作成し、以下の評価項目をデータベースロック前に事前規定した。

主要評価項目（SAP 補遺）

回復までの期間（TTR）とした。

評価項目及び評価方法は主要 SAP と同じとした。

主な副次評価項目（SAP 補遺）

多重性を調整した主な副次評価項目（SAP 補遺）を表 2.5.4-3 に示す。

これらの評価項目の結果を第 2.5.4.3.3 項に示す。

表 2.5.4-3. 主な副次評価項目（SAP 補遺）

主な副次評価項目（SAP 補遺）	
Pr.V Day 29 までに死亡、又は非侵襲的人工呼吸管理／高流量酸素機器使用、もしくは侵襲的人工呼吸管理（ECMO を含む）を必要とした被験者の割合	ベースラインで NIAID-OS が 6（非侵襲的人工呼吸管理／高流量酸素機器の使用）又は NIAID-OS が 7（侵襲的人工呼吸管理［ECMO を含む］）の被験者では、Day 29 までに NIAID-OS で 1 カテゴリー以上症状が悪化した場合を対象とした
NIAID-OS D11/15 Day 11 及び 15 での NIAID-OS	
VFD 人工呼吸管理を実施しない日数	Day 1～29 までの期間
All-cause mortality 全死亡	Day 1～29 までの期間
DOH 入院期間	Day 1～29 までの期間
Pr.1.D15 Day 15 での NIAID-OS が 1 カテゴリー以上改善又は生存退院した被験者の割合	

Abbreviation: DOH= duration of hospitalization; ECMO=Extracorporeal Membrane Oxygenation; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Diseases Ordinal Scale; Pr.V= proportion of patients who died or required noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation (including ECMO); Pr.1.D15=proportion of patients with at least 1 point improvement on the NIAIDOS or live discharge from the hospital at Day 15; VFD= Ventilatory free days.

2.5.4.1.3 副腎皮質ステロイドの使用

COVID-19 に対して、デキサメタゾンを含む複数の治療法を評価した大規模無作為化非盲検試験である RECOVERY 試験の結果、デキサメタゾンを使用した群では、通常の治療群と比較して生存についてのベネフィットが示された（死亡率の比：0.83）（Horby et al. 2020）。人工呼吸管理又は酸素吸入を受けた患者で特にベネフィットが得られ、ガイドラインでも推奨されている。

RECOVERY 試験の結果は 2020 年 6 月 16 日に University of Oxford によるプレスリリースにて公表された。しかし、ACTT-2 試験への組み入れは 2020 年 6 月 30 日に終了したため、RECOVERY 試験の結果公表後の組み入れ期間はわずかであった。

ACTT-2 試験の治験実施計画書第 6.5.2 項では、COVID-19 の治療を目的とした副腎皮質ステロイドの使用を禁止している。しかし、その他の適応（喘息増悪、ARDS、慢性閉塞性肺疾患、喉頭浮腫、副腎機能不全、ショックなど）に対しては副腎皮質ステロイドの使用を可能とした。副腎皮質ステロイドの使用が ACTT-2 試験で報告された有効性及び安全性データに及ぼす影響については、第 2.5.4.3.3.1 項及び第 2.5.5.2.4 項で考察する。

2.5.4.1.4 統計解析

本試験では、以下の SAP をデータベースロック前に作成し、解析を実施した。いずれも第 5.3.5.1.1 項に添付した。

主要 SAP に従った解析結果を ACTT-2 試験 CSR に使用した。SAP 補遺に従った解析については、第 2.5.4.1.4.8 項を参照。

- SAP 第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、NIAID が作成）（以下、主要 SAP）
- SAP 補遺第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成、Eli Lilly and Company が作成）（以下、SAP 補遺）

2.5.4.1.4.1　解析対象集団

本試験では、ITT 集団及び As Treated 集団を定義した（表 2.5.4-4）。

有効性評価項目の解析を ITT 集団及び As Treated 集団を用いて実施した。なお、ITT 集団を用いた解析を主要な解析とした。

安全性評価項目の解析を As Treated 集団を用いて実施した。

表 2.5.4-4. 解析対象集団

集団	定義	説明
ITT 集団	無作為化されたすべての被験者	**有効性評価項目の解析** 被験者は、無作為化された投与群及び無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に分類される。
As Treated 集団	無作為化されたすべての被験者のうち、バリシチニブ又はプラセボを投与された被験者。1 錠のみの投与も含める。	**有効性評価項目の解析** 被験者は、実際に投与された投与群及び無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に分類される。 **安全性評価項目の解析** 実際に投与された投与群及び実際の疾患の重症度に分類される。

Abbreviation: NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Diseases Ordinal Scale; ITT=intent-to-treat.

2.5.4.1.4.2　被験者数の決定

主要評価項目である回復までの期間に基づき設定した。

ACTT-1 試験の結果から、ACTT-2 試験での治療群と対照群の回復率の比を 1.25 と仮定した。この場合、Log-rank 検定による検出力を 85%とするために必要な回復症例数は 723 例となる。被験者の約 70%が回復すると仮定し、必要な組み入れ被験者数を 1032 例とした。

2.5.4.1.4.3　評価項目の解析

本試験では、主要評価項目である回復までの期間が被験薬群と対照群とで異なるかどうかを検定した。また、Day 15 時点での NIAID-OS の分布が 2 群間で同様であるという帰無仮説を検定した。この検定では、重症度のオッズ比が 1 超である場合を改善したとみなした。

主要評価項目について、ベースラインの疾患の重症度（中等症又は重症）を層とした層別 log-rank 検定を実施した。被験者が死亡した場合は、Day 29 で打ち切りとした。

副次評価項目である Day 15 時点での NIAID-OS については、治療群とベースラインの疾患の重症度をモデルに含めた比例オッズモデルを用いて解析した。

有意水準を両側 0.05%として検定を実施した。

治療効果（投与群間の差、ハザード比、オッズ比）は、回帰モデルに投与群を共変量として含め、PBO+RDV 群を基準として算出した。

解析方法の詳細については、主要 SAP（第 5.3.5.1.1 項）第 8.1 項から第 8.2 項を参照。

2.5.4.1.4.4　多重性の調整

本試験では、主要評価項目として 1 つの項目のみを設定した。副次評価項目及び探索的な解析では、多重性の調整を実施しなかった。

2.5.4.1.4.5　層別化

ベースラインの疾患の重症度に基づき、層別無作為化を行った。NIAID-OS の内訳については第 2.5.4.1.2 項を参照。

- 中等症：NIAID-OS 4 又は 5
- 重症：NIAID-OS 6 又は 7

本試験では、ベースラインの疾患の重症度を以下の 2 種類の方法で収集した。

- IWRS で入力した重症度（無作為化時に層別化に使用した重症度）
- 症例報告書での重症度（実際の重症度）

主要 SAP に基づく解析では、無作為化時に層別化に使用した重症度をモデルに入れた解析を実施することと規定した（表 2.5.4-4）。しかし、実際には 44 例で無作為化時に層別化エラーが生じ、実際に中等症であった 42 例が重症に層別化され、実際に重症であった 2 例が中等症に層別化された。したがって、有効性評価項目の解析について、実際の重症度に基づいた追加の解析を ITT 集団及び As-Treated 集団を対象に実施した。主要 SAP に基づく解析結果を示す第 2.5.4.3.1 項及び第 2.5.4.3.2 項には、無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づいた結果を主に示す。

2.5.4.1.4.6　欠測データの取り扱い

Time to event の評価項目については、被験者が Day 29 までに追跡不能又は試験を中止し、イベント発生前であった場合、最後の評価時で打ち切りとした。イベント発生前に被験者が死亡した場合は、Day 29 で打ち切りとした。

副次評価項目については、被験者が NIAID-OS を報告せず退院後、Day 15 までに再度入院した場合、カテゴリー7 を補完した。カテゴリー7 は入院患者の最重症カテゴリーである。

NIAID-OS に関連する副次評価項目（Time to event を含む）について、被験者が現在又は過去にカテゴリー1 又は 2 と評価されずに退院した場合、退院時のカテゴリーはカテゴリー2 で補完した。カテゴリー2 は入院していない患者の最重症カテゴリーである。

被験者が入院中に試験を中止、又は入院中に試験を完了した場合には、最後の評価時のカテゴリーを最終評価とした。

項目ごとの詳細は、主要 SAP（第 5.3.5.1.1 項）第 6.5 項を参照。

2.5.4.1.4.7　感度分析

主要な解析の感度分析として、As Treated 集団を対象とした解析を実施した。

また、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定した。まず、ITT 集団を対象とし、Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルで回復前に死亡した被験者を競合リスクとして扱った。次に、投与群、疾患の重症度（層別化に使用された疾患の重症度と実際の疾患の重症度を区別する）、及び投与群と疾患の重症度の交互作用を因子として Cox モデルを当てはめた。

感度分析の詳細は主要 SAP（第 5.3.5.1.1 項）第 8.1.2 項を参照。

2.5.4.1.4.8　SAP 補遺

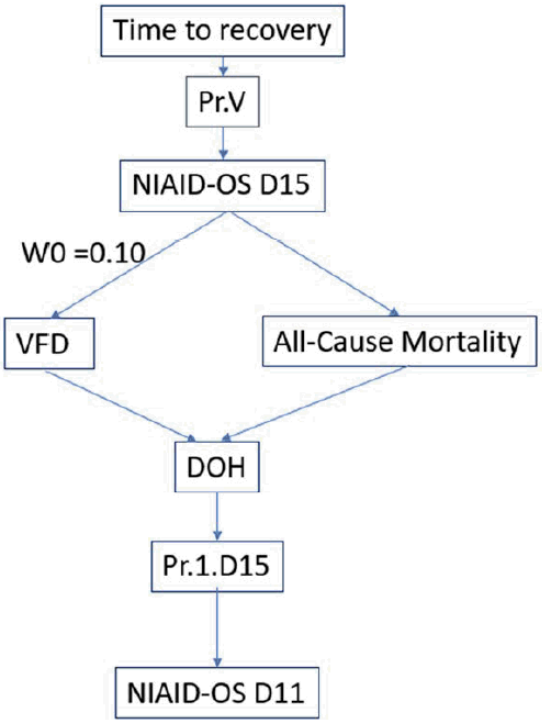
主要 SAP とは別に、SAP 補遺を作成した。SAP 補遺で定めた評価項目は第 2.5.4.1.2 項を参照。

SAP 補遺に記載した主要評価項目及び主な副次評価項目（SAP 補遺）の解析では、主要 SAP で規定したものと同じ解析方法及び欠測データの補完法に従った。解析方法の詳細は、SAP 補遺（第 5.3.5.1.1 項）第 5.4 項を参照。

SAP 補遺に定めた主な点は以下であった。いずれもデータベースロック前に規定した。

- SAP 補遺では、多重性を調整した評価項目の解析を As-Treated 集団を用いて実施する。
- 主要 SAP では多重性の調整方法を規定しなかったが、SAP 補遺では graphical testing scheme（図 2.5.4-1）による多重検定法を As-Treated 集団を用いて実施する。
- 本試験では、ベースラインの疾患の重症度を、第 2.5.4.1.4.5 項に述べたように 2 種類の方法で収集した。SAP 補遺に基づく解析では、無作為化時に層別化に使用した重症度をモデルに入れた解析を実施した。

SAP 補遺に基づく解析結果を第 2.5.4.3.3 項に示す。



Abbreviations: DOH = duration of hospitalization; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; NIAID OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; Pr.1D15 = proportion of patients with at least 1-point improvement on the NIAID OS or live discharge from the hospital at Day 15; Pr.V = proportion of patients who died or required noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation (including ECMO) by Day 29; VFD = ventilator-free days; W = Weight.

図 2.5.4-1. Graphical Testing Procedure

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　被験者の内訳

ACTT-2 試験には 1033 例が無作為化された（ITT 集団）。このうち、1017 例が少なくとも 1 回レムデシビルを投与された。また、このうち 1016 例が少なくとも 1 回バリシチニブ又はプラセボを投与された（As Treated 集団）。

Day 29 までの投与中止及び試験の早期中止はいずれも、PBO+RDV 群で BARI+RDV 群より多かった。投与期間はバリシチニブが最長 14 日、レムデシビルが最長 10 日であったため、本来はすべての被験者が Day 14 以降はバリシチニブを投与中止し、Day 10 以降はレムデシビルを投与中止すると考えられる。このため、Day 29 までの投与中止割合は Day 14 までの投与中止割合と同様であると考えられた。

Day 29 までの期間の被験者の内訳を、ベースラインの重症度別に表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5. Day 29 までの期間のベースラインの疾患重症度別の被験者の内訳の要約

	全体		中等症		重症	
	PBO+RDV	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**
無作為化された被験者数（N）	518	515	327	339	191	176
死亡及び退院以外の投与中止 n(%)	94 (18)	66 (13)	40 (12)	32 (9)	54 (28)	34 (19)
試験の早期中止 n(%)	110 (21)	84 (16)	58 (18)	50 (15)	52 (27)	34 (19)
死亡	36 (7)	23 (4)	11 (3)	5 (1)	25 (13)	18 (10)
追跡不能例	41 (8)	40 (8)	31 (9)	30 (9)	10 (5)	10 (6)
被験者の自発的な中止	16 (3)	8 (2)	9 (3)	6 (2)	7 (4)	2 (<1)
治験担当医師による中止	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	–
組み入れ後に不適格となった	1 (<1)	1 (<1)	–	1 (<1)	1 (<1)	–
組み入れられたが投与されなかった	9 (2)	7 (1)	5 (1)	6 (2)	4 (2)	1 (<1)
死亡以外の重篤な有害事象又は有害事象	1 (<1)	2 (<1)	–	–	1 (<1)	2 (1)
転院	1 (<1)	–	–	–	1 (<1)	–
その他	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)

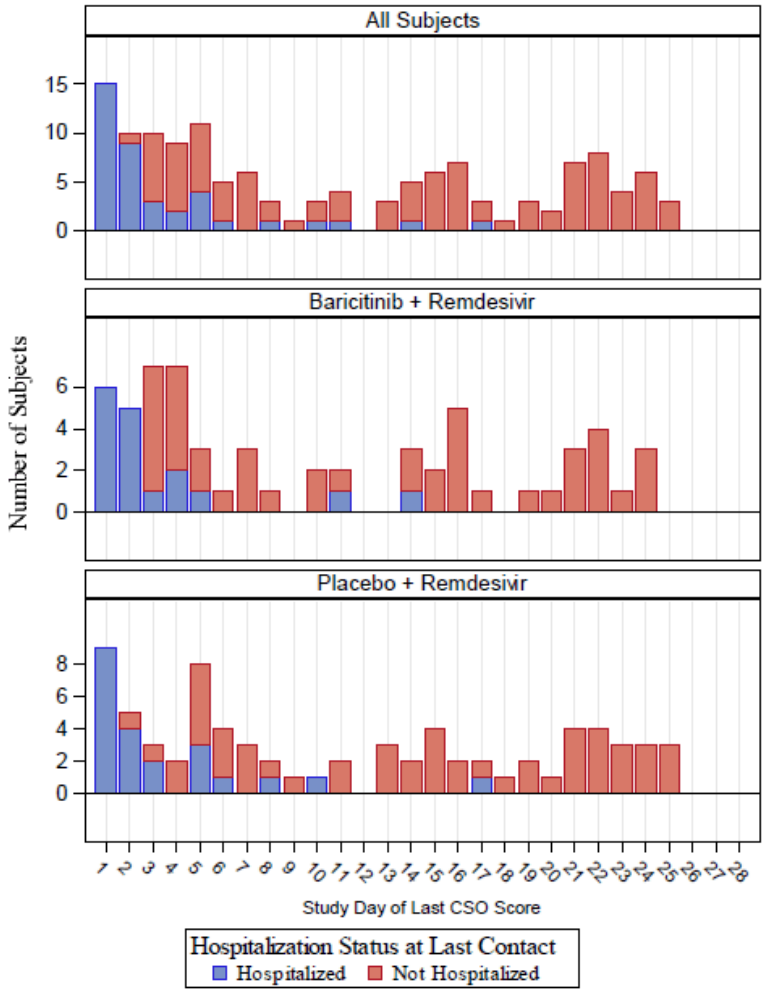
Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = number of subjects in the specified treatment group; n = number discontinued or withdrew; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

One BARI+RDV subject completed the study on Day 29 but died the same day. One PBO+RDV subject terminated the study early and died the same day. Both deaths are included in mortality analyses as deaths but included in this table based on completion or withdrawal.

欠測データの影響

試験を早期中止した被験者について、最後に連絡をとった時点で入院していた被験者と入院していなかった被験者の分布は、両投与群で同様であった（図 2.5.4-2）。したがって、欠測データは投与群に対して同程度の影響があるはずであり、主要評価項目及び主な副次的評価項目について得られたデータの解釈に影響を及ぼすことはないと考えられる。

欠測データの取り扱いについては第 2.5.4.1.4.6 項を参照。



Abbreviation: CSO = clinical status ordinal.

図 2.5.4-2. 最後に連絡をとった時点で入院していた被験者と入院していなかった被験者の分布

2.5.4.2.2　人口統計学的特性及び臨床的特性

人口統計学的特性及びベースラインの臨床的特性は、両投与群で同様であった（表 2.5.4-6 及び表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-6. ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団）

特性	全被験者 (N = 1033)	BARI+RDV 群 (N = 515)	PBO+RDV 群 (N = 518)
年齢、平均値 ± SD（歳）	55.4 ± 15.7	55.0 ± 15.4	55.8 ± 16.0
年齢カテゴリー、n (%)			
<40 歳	173 (16.7)	87 (16.9)	86 (16.6)
40 歳～64 歳	555 (53.7)	281 (54.6)	274 (52.9)
≥65 歳	305 (29.5)	147 (28.5)	158 (30.5)
性別、n (%)			
女性	381 (36.9)	196 (38.1)	185 (35.7)
男性	652 (63.1)	319 (61.9)	333 (64.3)
人種又は民族、n (%)			
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	10 (1.0)	2 (0.4)	8 (1.5)
アジア人	101 (9.8)	49 (9.5)	52 (10.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	156 (15.1)	77 (15.0)	79 (15.3)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民	11 (1.1)	4 (0.8)	7 (1.4)
白人	496 (48.0)	251 (48.7)	245 (47.3)
不明	259 (25.1)	132 (25.6)	127 (24.5)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系	531 (51.4)	263 (51.1)	268 (51.7)
非ヒスパニック系又はラテン系	486 (47.0)	246 (47.8)	240 (46.3)
報告なし	4 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
不明	12 (1.2)	4 (0.8)	8 (1.5)
BMI（平均値 ± SD）	32.2 ± 8.3	32.2 ± 8.2	32.3 ± 8.4
地域／国、n（%）			
アジア	67 (6.5)	33 (6.4)	34 (6.6)
欧州	13 (1.3)	6 (1.2)	7 (1.4)
北米	953 (92.3)	476 (92.4)	477 (92.1)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; BMI = body mass index; N = number of subjects in the specified treatment group; n = number of subjects within the category; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; SD= standard deviation.

表 2.5.4-7. ベースラインの臨床的特性（ITT 集団）

特性	全被験者 (N = 1033)	BARI+RDV 群 (N = 515)	PBO+RDV 群 (N = 518)
症状発現から無作為割付までの期間（日数）中央値（Min, Max）	n=1017 8.0 (0, 35)	n=509 8.0 (0, 35)	n=508 8.0 (1, 32)
疾患重症度、n(%)			
中等症	706 (68.3)	358 (69.5)	348 (67.2)
重症	327 (31.7)	157 (30.5)	170 (32.8)
合併症の要約、例数（%）			
なし	155 (15.0)	64 (12.4)	91 (17.6)
1	270 (26.1)	148 (28.7)	122 (23.6)
2 以上	569 (55.1)	284 (55.1)	285 (55.0)
不明	39 (3.8)	19 (3.7)	20 (3.9)
合併症、例数（%）			
喘息	97 (9.4)	53 (10.3)	44 (8.5)
癌	37 (3.6)	20 (3.9)	17 (3.3)
心臓弁膜症	22 (2.1)	10 (1.9)	12 (2.3)
慢性腎臓病	64 (6.2)	31 (6.0)	33 (6.4)
慢性肝疾患	28 (2.7)	13 (2.5)	15 (2.9)
長期酸素療法	17 (1.6)	8 (1.6)	9 (1.7)
慢性呼吸器疾患	69 (6.7)	39 (7.6)	30 (5.8)
凝固障害	7 (0.7)	3 (0.6)	4 (0.8)
うっ血性心不全	62 (6.0)	31 (6.0)	31 (6.0)
冠動脈疾患	101 (9.8)	50 (9.7)	51 (9.8)
I 型糖尿病	10 (1.0)	5 (1.0)	5 (1.0)
II 型糖尿病	370 (35.8)	195 (37.9)	175 (33.8)
高血圧	522 (50.5)	258 (50.1)	264 (51.0)
免疫不全症（後天性又は先天性）	30 (2.9)	17 (3.3)	13 (2.5)
肥満	567 (54.9)	295 (57.3)	272 (52.5)
深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往	22 (2.1)	11 (2.1)	11 (2.1)
NIAID-OS カテゴリー、n (%)			
4. 入院中であるが、酸素補充は不要 - 治療の継続を必要とする（COVID-19 関連又はそれ以外）	142 (13.7)	70 (13.6)	72 (13.9)
5. 入院中であり、酸素吸入が必要	564 (54.6)	288 (55.9)	276 (53.3)
6. 入院中であり、非侵襲的人工呼吸管理又は高流量酸素機器を使用している	216 (20.9)	103 (20.0)	113 (21.8)
7. 入院中であり、侵襲的人工呼吸管理又は ECMO を使用している	111 (10.7)	54 (10.5)	57 (11.0)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; N = number of subjects in the specified treatment group; n = number of subjects within the category; Max = maximum; Min = minimum; NIAID-OS= National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

2.5.4.3 有効性の結果の要約

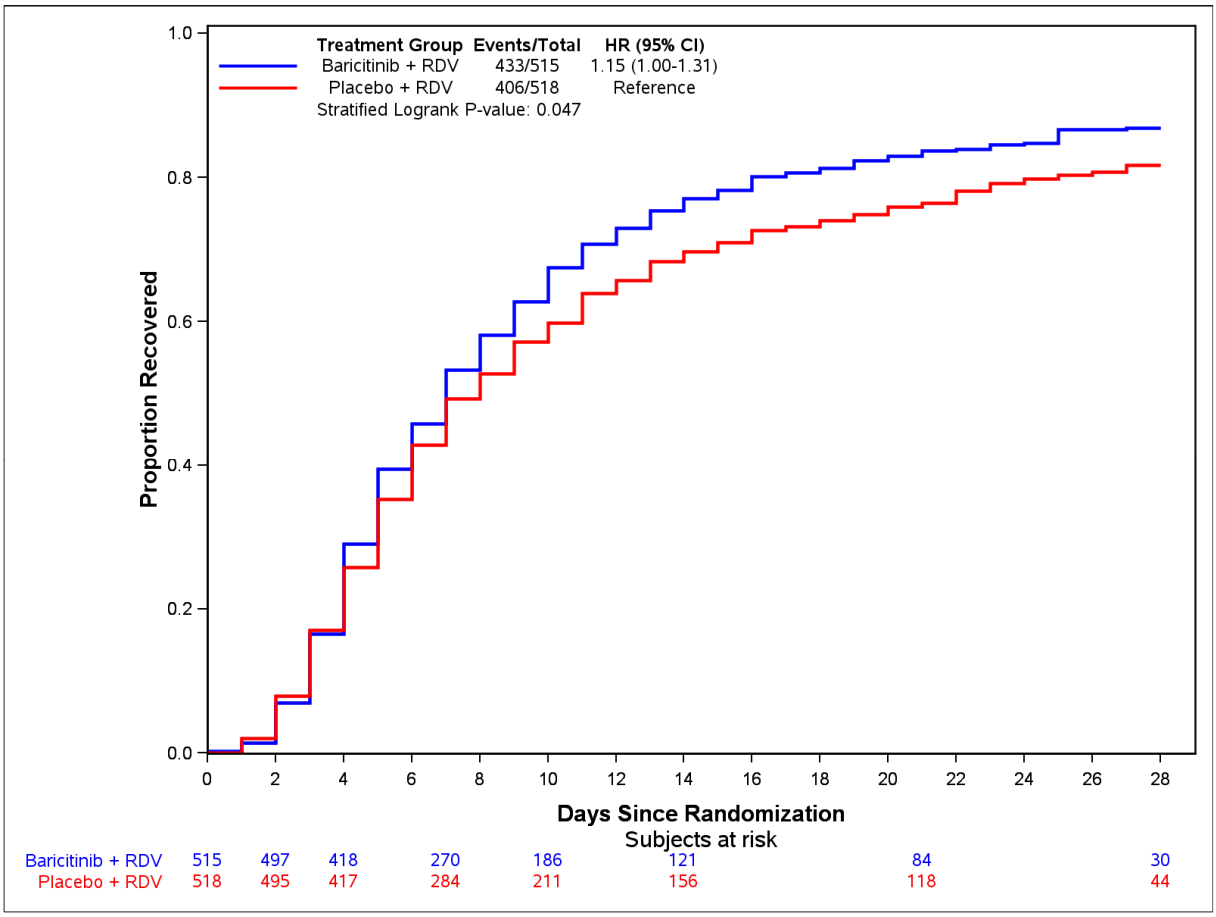
2.5.4.3.1 主要評価項目（主要 SAP）

回復までの期間の中央値は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して短く、回復のハザードが 15%増加した（ハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.31、p=0.047）（表 2.5.4-8）。

Kaplan-Meier 曲線は、Day 5 以降に BARI+RDV 群が PBO+RDV 群より良好であることを示す乖離が認められ、Day 8 から Day 28 にかけて乖離が維持されていることを示す（図 2.5.4-3）。

ベースラインの疾患の重症度別（中等症／重症）では、重症の被験者（ハザード比：1.29、95%信頼区間：1.00～1.66）で中等症の被験者（ハザード比：1.10、95%信頼区間：0.93～1.29）より、BARI+RDV 群と PBO+RDV 群との差が大きかった（表 2.5.4-8）。

As-Treated 集団を対象とした解析でも、ITT 集団と同様の結果であった（表 2.5.4-8）。



Abbreviation: ITT = intent-to-treat; RDV = remdesivir.

図 2.5.4-3. 回復までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）

表 2.5.4-8. 回復までの期間の中央値（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団及び As-Treated 集団）

				First Quartile Time to Recovery		Median Time to Recovery		Third Quartile Time to Recovery		HR		
Analysis Population	**Treatment Group**	**Disease Severity**	**n**	**Estimate**	**95% CI**	**Estimate**	**95% CI**	**Estimate**	**95% CI**	**Estimate**	**95% CI**	**p-Value**
ITT Population	PBO + RDV (N = 327)	Moderate	292	3.0	3.0, 4.0	6.0	5.0, 6.0	10.0	9.0, 11.0	1.10	0.93, 1.29	–
	BARI + RDV (N = 339)		311	4.0	3.0, 4.0	5.0	5.0, 6.0	9.0	8.0, 10.0			
	PBO + RDV (N = 191)	Severe	114	9.0	6.0, 11.0	20.0	15.0, 23.0	NE	NE	1.29	1.00, 1.66	–
	BARI + RDV (N = 176)		122	7.0	6.0, 9.0	13.0	10.0, 16.0	NE	25.0, NE			
	PBO + RDV (N = 518)	Any Severity	406	4.0	4.0, 5.0	8.0	7.0, 9.0	20.0	16.0, 23.0	1.15	1.00, 1.31	0.047
	BARI + RDV (N = 515)		433	4.0	NE	7.0	6.0, 8.0	13.0	12.0, 16.0			
As-Treated Population	PBO + RDV (N = 322)	Moderate	292	3.0	3.0, 4.0	6.0	5.0, 6.0	10.0	9.0, 11.0	1.10	0.93, 1.29	–
	BARI + RDV (N = 333)		311	4.0	3.0, 4.0	5.0	5.0, 6.0	9.0	8.0, 10.0			
	PBO + RDV (N = 187)	Severe	114	9.0	6.0, 11.0	20.0	15.0, 23.0	NE	NE	1.30	1.01, 1.68	–
	BARI + RDV (N = 174)		122	7.0	6.0, 9.0	13.0	10.0, 16.0	NE	25.0, NE			
	PBO + RDV (N = 509)	Any Severity	406	4.0	4.0, 5.0	8.0	7.0, 9.0	20.0	16.0, 23.0	1.15	1.00, 1.32	0.043
	BARI + RDV (N = 507)		433	4.0	NE	7.0	6.0, 8.0	13.0	12.0, 16.0			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; Moderate = OS4 and 5 at baseline; N = number of subjects in the specified treatment group, disease severity, and analysis population; n = number of recovered subjects; NE = not estimated; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Severe = OS6 and 7 at baseline.

HR is the ratio of the hazard of recovery in each treatment group estimated from the Cox model. The ratio is BARI+RDV to PBO+RDV.

HR for the “Any Severity” group is the HR from the stratified Cox model.

p-Value calculated using the stratified log-rank test.

ベースラインの NIAID-OS 別の回復までの期間

回復までの期間をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 5 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して回復までの期間が 1 日短かった（ハザード比：1.17、95%信頼区間：0.98～1.39）（表 2.5.4-9）。

また、ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して回復までの期間が 8 日短かった（ハザード比：1.51、95%信頼区間：1.10～2.08）（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9. ベースラインの NIAID-OS 別の回復までの期間（実際の疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

Baseline NIAID-OS	投与群	n	中央値（日）	95%CI	HR（95% CI）
Baseline Clinical Status Score 7	BARI+RDV (N=54)	22	NE	25.0, NE	1.08 (0.59, 1.97)
	PBO+RDV (N=57)	21	NE	26.0, NE	
Baseline Clinical Status Score 6	BARI+RDV (N=103)	82	10.0	9.0, 13.0	1.51 (1.10, 2.08)
	PBO+RDV (N=113)	73	18.0	13.0, 21.0	
Baseline Clinical Status Score 5	BARI+RDV (N=288)	262	5.0	5.0, 6.0	1.17 (0.98, 1.39)
	PBO+RDV (N=276)	243	6.0	5.0, 6.0	
Baseline Clinical Status Score 4	BARI+RDV (N=70)	67	5.0	4.0, 6.0	0.88 (0.62, 1.23)
	PBO+RDV (N=72)	69	4.0	4.0, 6.0	

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; HR=hazard ratio; N = Number of subjects in the specified subgroup category, treatment group and analysis population, with data; n = number of recovered subjects; NE = Not Estimated; NIAID-OS=National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

感度分析

事前に規定した感度分析の結果、概して主要解析の結果と一致していた。

詳細は ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）第 11.4.4.1.1 項を参照。

2.5.4.3.2　副次評価項目及びその他の評価項目（主要 SAP）

本項には、米国緊急使用許可申請資料に SAP 補遺に基づく結果を含めた評価項目（第 2.5.4.3.3 項に）の結果を示す。本項に示さなかったその他の評価項目の結果は第 2.7.6.1 項を参照。

2.5.4.3.2.1　Day 15 時点での NIAID-OS

副次評価項目である Day 15 時点での NIAID-OS 改善のオッズは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して高かった（オッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.57、p=0.044）（表 2.5.4-10）。

Day 15 時点での NIAID-OS の分布を表 2.5.4-11 に示す。

表 2.5.4-10. Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（ITT 集団）

		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Main Analysis of Key Secondary Endpoint				
Analysis of Key Secondary Endpoint - Randomized Disease Severity[a]	BARI+RDV (N=515)	1.26	1.01, 1.57	0.044
	PBO+RDV (N=518)			
Analysis of Key Secondary Endpoint - Actual Disease Severity[a]	BARI+RDV (N=515)	1.26	1.01, 1.58	0.042
	PBO+RDV (N=518)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
[a] Analysis of key secondary endpoint using the full ITT population with disease severity as a model covariate.

表 2.5.4-11. Day 15 時点での NIAID-OS（ITT 集団）

		BARI+RDV (N=515)			PBO+RDV (N=518)		
Study Visit	**Ordinal Scale Measure**	**n**	**%**	**95% CI**	**n**	**%**	**95% CI**
Day 15	Death at or before Study Visit (8)	11	2	1, 4	17	3	2, 5
	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO (7)	44	9	6, 11	76	15	12, 18
	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices (6)	16	3	2, 5	15	3	2, 5
	Hospitalized, requiring supplemental oxygen (5)	36	7	5, 10	43	8	6, 11
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) (4)	30	6	4, 8	15	3	2, 5
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care (3)	8	2	1, 3	3	1	0, 2
	Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen (2)	138	27	23, 31	123	24	20, 28
	Not hospitalized, no limitations on activities (1)	177	34	30, 39	165	32	28, 36
	No clinical status score reported – Hospitalized subjects	0	0	0, 1	0	0	0, 1
	No clinical status score reported – Discharged subjects	20	4	3, 6	26	5	3, 7
	No clinical status score reported – Discontinued from study	35	7	5, 9	35	7	5, 9

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; COVID-19= coronavirus disease 2019 ; ECMO= extracorporeal membrane oxygen; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the ITT Population; n = Number of subjects who reported the respective score; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
95% CI calculated using Wilson CIs.
Refer to Section 11.4.2.2 of the ACTT-2 Study Clinical Study Report for details regarding imputations.

ベースラインの NIAID-OS 別の Day 15 時点での NIAID-OS

Day 15 時点での NIAID-OS をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して NIAID-OS 改善のオッズが高かった（オッズ比：2.25、95%信頼区間：1.39～3.64）（表 2.5.4-12）。

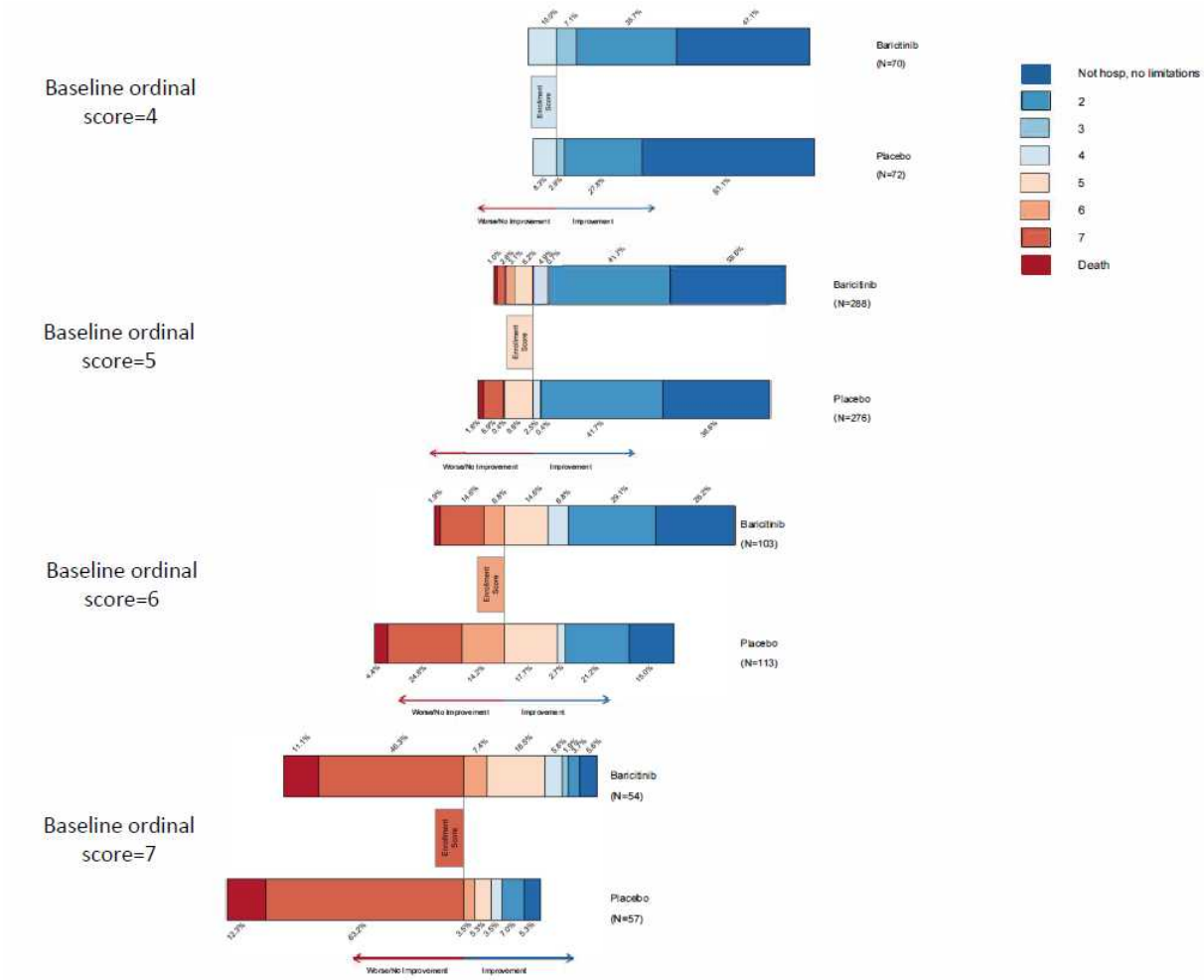
ベースラインの NIAID-OS が 5～7 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して改善が認められた被験者が多く、また悪化した被験者は少なかった。特にベースラインの NIAID-OS が 6 及び 7 の被験者で悪化した被験者が少なかった（図 2.5.4-4）。

ベースラインの NIAID-OS 別の Day 15 時点での NIAID-OS の分布を ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Table 45 に示す。

表 2.5.4-12. ベースラインの NIAID-OS 別の Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（実際の疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Subgroup Analyses of Key Secondary Endpoint				
Baseline Clinical Status Score 4	BARI+RDV (N=70)	0.58	0.31, 1.10	--
	PBO+RDV (N=72)			
Baseline Clinical Status Score 5	BARI+RDV (N=288)	1.19	0.88, 1.62	--
	PBO+RDV (N=276)			
Baseline Clinical Status Score 6	BARI+RDV (N=103)	2.25	1.39, 3.64	--
	PBO+RDV (N=113)			
Baseline Clinical Status Score 7	BARI+RDV (N=54)	1.67	0.82, 3.42	--
	PBO+RDV (N=57)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.



Abbreviations: ITT = intent-to-treat.

図 2.5.4-4. Day 15 時点でのベースライン別の NIAID-OS の Shift Bar Plot（ITT 集団）

2.5.4.3.2.2　入院期間

入院日数の中央値は、死亡した被験者を補完して含めた集団では BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群ともに 8 日であり、死亡しなかった被験者の集団でも両投与群ともに 8 日であった（表 2.5.4-13）。

表 2.5.4-13. 入院日数（ITT 集団）

			Treatment Group	
Analysis Population	**Hospitalization Summary**	**Statistic**	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**
ITT Population	Days of Hospitalization (Including imputations for subjects who died)[a]	N	515	518
		Q1	5	5
		Median	8	8
		Q3	15	20
	Days of Hospitalization (Among subjects who did not die)	N	491	481
		Q1	5	5
		Median	8	8
		Q3	13	15

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = Number of subjects in the specified analysis population; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Q1=quartile 1; Q3= quartile 3.
a Subjects who died were imputed as 28 days.

ベースラインの NIAID-OS 別の入院期間

入院期間をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 4 の被験者では、入院日数の中央値は BARI+RDV 群で 6 日、PBO+RDV 群で 5 日（以下同順）であり、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群よりわずかに長かった（表 2.5.4-14）。

ベースラインの NIAID-OS が 5 の被験者では、入院日数の中央値はそれぞれ 6 日及び 7 日であり、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群よりわずかに短かった（表 2.5.4-14）。

ベースライン時の OS が 6 の被験者では、入院日数の中央値は、死亡した被験者を補完して含めた集団では BARI+RDV 群で 11 日、PBO+RDV 群で 17 日であり、死亡しなかった被験者の集団ではそれぞれ 11 日及び 14 日であった（表 2.5.4-14）。

表 2.5.4-14. ベースラインの NIAID-OS 別の入院日数（ITT 集団）

			Treatment Group	
Grouping Variable	**Hospitalization Summary**	**Statistic**	**Baricitinib + RDV**	**Placebo + RDV**
Baseline ordinal scale category (4)	Days of Hospitalization (Including imputations for subjects who died)[a]	N	70	72
		Q1	5	4
		Median	6	5
		Q3	10	9.5
	Days of Hospitalization (Among subjects who did not die)	N	70	72
		Q1	5	4
		Median	6	5
		Q3	10	9.5
Baseline ordinal scale category (5)	Days of Hospitalization (Including imputations for subjects who died)[a]	N	288	276
		Q1	5	5
		Median	6	7
		Q3	10	12
	Days of Hospitalization (Among subjects who did not die)	N	283	264
		Q1	4	5
		Median	6	7
		Q3	10	10
Baseline ordinal scale category (6)	Days of Hospitalization (Including imputations for subjects who died)[a]	N	103	113
		Q1	8	9
		Median	11	17
		Q3	23	28
	Days of Hospitalization (Among subjects who did not die)	N	96	100
		Q1	8	8
		Median	11	14
		Q3	18.5	24.5
Baseline ordinal scale category (7)	Days of Hospitalization (Including imputations for subjects who died)[a]	N	54	57
		Q1	17	21
		Median	28	28
		Q3	28	28
	Days of Hospitalization (Among subjects who did not die)	N	42	45
		Q1	16	13
		Median	26	27
		Q3	28	28

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified analysis population; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3; RDV=remdesivr.
Q1 and Q3 are the first and third quartiles, respectively.
a Subjects who died were imputed as 28 days.

2.5.4.3.2.3　全死因死亡率

Day 15 及び Day 29 時点での死亡率は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して数値的に低かった（表 2.5.4-15）。

Day 15 までの死亡リスクは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より数値的に低かった（ハザード比：0.55、95%信頼区間：0.23～1.29、p=0.161）。同様に Day 29 までの死亡リスクは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より数値的に低かった（ハザード比：0.65、95%信頼区間：0.39～1.09、p=0.102）（表 2.5.4-16）。

表 2.5.4-15. Day 15 及び 29 時点までの死亡率
（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

		Baricitinib + RDV (N= 515)				Placebo + RDV (N= 518)			
Study Day	Randomized Disease Severity	N	n	Mortality Rate[a]	Rate 95% CI	N	n	Mortality Rate[a]	Rate 95% CI
Day 15	Moderate	339	3	0.01	0.00, 0.03	327	4	0.01	0.00, 0.03
	Severe	176	5	0.03	0.01, 0.07	191	11	0.06	0.03, 0.11
	Any Severity	515	8	0.02	0.01, 0.03	518	15	0.03	0.02, 0.05
Day 29	Moderate	339	5	0.02	0.01, 0.04	327	12	0.04	0.02, 0.07
	Severe	176	19	0.12	0.08, 0.18	191	25	0.14	0.10, 0.20
	Any Severity	515	24	0.05	0.03, 0.08	518	37	0.08	0.06, 0.11

Abbreviations: CI = confidential interval; N = Number of Subject in the specified treatment group and analysis population; n = Number of subjects in a given treatment group who died by the given timepoint; RDV = remdesivir.
a Mortality Rate is the Kaplan Meier estimate.

表 2.5.4-16. Day 15 及び 29 時点までの死亡までの期間
（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

				Median Time		HR		
Study Day	Treatment Group	Randomized Disease Severity	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	P-value [b]
Day 15	Baricitinib + RDV (N=339)	Moderate	3	NE	NE	0.72	0.16, 3.23	--
	Placebo + RDV (N=327)		4	NE	NE			
	Baricitinib + RDV (N=176)	Severe	5	NE	NE	0.48	0.17, 1.38	--
	Placebo + RDV (N=191)		11	NE	NE			
	Baricitinib + RDV (N=515)	Any Severity [a]	8	NE	NE	0.55	0.23, 1.29	0.161
	Placebo + RDV (N=518)		15	NE	NE			
Day 29	Baricitinib + RDV (N=339)	Moderate	5	NE	NE	0.40	0.14, 1.13	--
	Placebo + RDV (N=327)		12	NE	NE			
	Baricitinib + RDV (N=176)	Severe	19	NE	NE	0.78	0.43, 1.42	--
	Placebo + RDV (N=191)		25	NE	NE			
	Baricitinib + RDV (N=515)	Any Severity[a]	24	NE	NE	0.65	0.39, 1.09	0.102
	Placebo + RDV (N=518)		37	NE	NE			

Abbreviations: CI= confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the specified treatment group and analysis population; n = number of subjects who died by the specified study day; NE = not estimated; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; RDV = remdesivir.
P-value calculated using the stratified log-rank test.
HR is the ratio of the hazard of Death in each treatment group estimated from the Cox model. The ratio is Baricitinib + RDV to Placebo + RDV.
a HR estimates are from the Cox model stratified by disease severity.
b 検定は全体集団についてのみ実施した。

2.5.4.3.3　SAP 補遺で設定した評価項目

本項には、SAP 補遺に基づく解析結果を示す。

ITT 集団及び As-Treated 集団のいずれも、主要評価項目（TTR）及び多重性を調整した評価項目（Pr.V 及び NIAID-OS D15）について、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して統計学的に有意な改善が報告された（表 2.5.4-17 及び図 2.5.4-5）。

死亡率は BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より死亡率が数値的に低かった。

表 2.5.4-17. SAP 補遺に基づく主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の結果
（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団及び As-Treated 集団）

	ITT 集団			As-Treated 集団		
回復までの期間						
	PBO + RDV N = 518	BARI + RDV N = 515	HR[a]（95% CI） p 値 [b]	PBO + RDV N = 509	BARI + RDV N = 507	HR[a]（95% CI） p 値 [b]
回復までの期間（日）の中央値（95% CI）	8.0 (7.0, 9.0)	7.0 (6.0, 8.0)	1.15 (1.00, 1.31) p=0.047	8.0 (7.0, 9.0)	7.0 (6.0, 8.0)	1.15 (1.00, 1.32) p=0.043
Day 29 までに死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合						
	PBO + RDV N = 518	BARI + RDV N = 515	OR（95% CI） p 値 [c]	PBO + RDV N = 509	BARI + RDV N = 507	OR（95% CI） p 値 [c]
推定割合（95% CI）	28.4 (24.7, 32.4)	22.5 (19.1, 26.3)	0.74 (0.56, 0.99) p=0.040	28.9 (25.1, 33.0)	22.7 (19.3, 26.5)	0.73 (0.55, 0.97) p=0.030
Day 15 時点での NIAID-OS 改善						
			OR（95% CI） p 値 [d]			OR（95% CI） p 値 [d]
NIAID-OS の比例オッズ（95% CI）			1.26 (1.01, 1.57) p=0.044			1.26 (1.01, 1.58) p=0.041
Day 29 の全死因死亡						
	PBO + RDV N = 518	BARI + RDV N = 515	HR[e]（95% CI） p 値 [b]	PBO + RDV N = 509	BARI + RDV N = 507	HR[e]（95% CI） p 値 [b]
死亡数	37 (7.1)	24 (4.7)	0.65 (0.39, 1.09) p=0.102	37	23	0.63 (0.37, 1.05) p=0.075

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = number of subjects in the specified treatment group, disease severity, and analysis population; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; OR = odds ratio; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

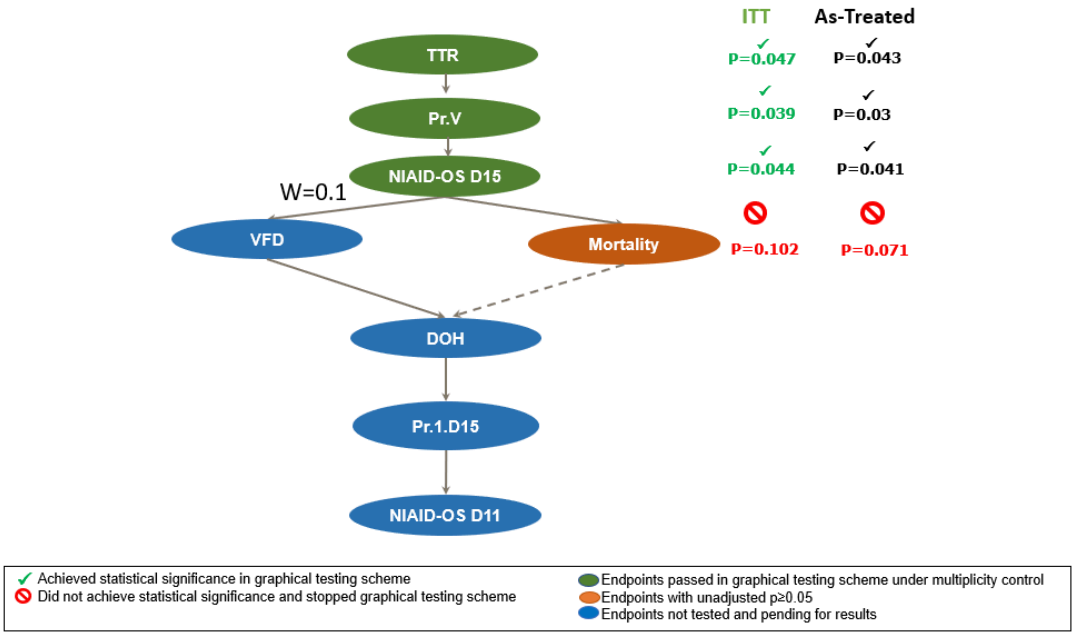
a HR is the ratio of the hazard of recovery in each treatment group estimated from the Cox model. The ratio is BARI+RDV to PBO+RDV. Recovery rate ratios were calculated from the Cox model stratified by randomized disease severity.

b P-value were calculated from logrank test stratified by randomized disease severity.

c Logistic regression analysis with treatment and randomized disease severity at baseline as factors.

d Odds ratio and p-values are calculated using proportional odds model analysis with treatment, randomized disease severity at baseline as covariate.

e Hazard ratios were calculated from the Cox model stratified by randomized disease severity.



Abbreviations: ITT = intent to treat; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale.
TTR: Time to recovery, where recovery is defined as clinical status in states 1, 2, or 3 of the 8-point ordinal scale, censored at Day 29;
Pr.V: proportion of patients who progress to ventilation or death by Day 29.
Pr.1.D15: proportion of patients with at least 1-point improvement on the NIAID-OS or live discharge from the hospital at Day 15.
VFD: number of ventilator-free days (Day 1 to Day 29).
NIAID-OS D11/15: overall improvement on the NIAID-OS evaluated at Day 11, and Day 15.
DOH: duration of hospitalization (Day 1 to Day 29).
Mortality: All-cause mortality (Day 1 to Day 29).
注：本図に示した As-Treated 集団での Day 29 の全死因死亡の p 値は実際の重症度に基づく結果である。無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく結果の p 値は p=0.075 である（表 2.5.4-17）。

図 2.5.4-5. Graphical Testing Scheme を用いた解析結果（ITT 集団及び As-Treated 集団）

2.5.4.3.3.1　主要評価項目（SAP 補遺）

ITT 集団を対象とした回復までの期間は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して統計学的に有意に短かかった（ハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.31、p=0.047）（表 2.5.4-8）。

As-Treated 集団を対象とした解析でも ITT 集団と同様の結果であった（ハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.32、p=0.043）（表 2.5.4-8）。

ベースラインの疾患の重症度別（中等症／重症）、及びベースラインの NIAID-OS 別の結果は、第 2.5.4.3.1 項を参照。As-Treated 集団を対象としたベースラインの NIAID-OS 別の結果を補足表 2.5.4-1 に示す。

補足表 2.5.4-1. ベースラインの NIAID-OS 別の回復までの期間（実際の疾患の重症度に基づく）（As-Treated 集団）

Baseline NIAID-OS	投与群	n	中央値（日）	95%CI	HR[a]（95% CI） P 値 [b]
Baseline Clinical Status Score 7	BARI+RDV (N=52)	22	NR	25.0, NR	1.11 (0.61, 2.02)
	PBO+RDV (N=55)	21	NR	26.0, NR	p=0.736
Baseline Clinical Status Score 6	BARI+RDV (N=103)	82	10.0	9.0, 13.0	1.51 (1.10, 2.08)
	PBO+RDV (N=111)	73	18.0	13.0, 21.0	p=0.010
Baseline Clinical Status Score 5	BARI+RDV (N=283)	262	5.0	5.0, 6.0	1.17 (0.98, 1.39)
	PBO+RDV (N=273)	243	6.0	5.0, 6.0	p=0.079
Baseline Clinical Status Score 4	BARI+RDV (N=69)	67	5.0	4.0, 6.0	0.88 (0.62, 1.23)
	PBO+RDV (N=70)	69	4.0	4.0, 6.0	p=0.441

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; HR=hazard ratio; N = Number of subjects in the specified subgroup category, treatment group and analysis population, with data; n = number of recovered subjects; NR = Not Reached; NIAID-OS=National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
a Recovery rate ratios were calculated from the Cox model.
b P-value were calculated from logrank test.

回復までの期間についての制限付き平均生存時間解析の結果

治療効果をさらに検討するために実施した、Day 29 時点までの回復までの期間についての制限付き平均生存時間解析の結果、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して回復までの平均期間の短縮が認められた（表 2.5.4-18）。

表 2.5.4-18. 回復までの期間の制限付き平均生存時間解析（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

				RMST		RMST Difference	
Analysis Population	Treatment Group	Disease Severity	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
ITT Population	PBO + RDV (N = 327)	Moderate	292	8.37	7.52, 9.22	-0.74	-1.86, 0.38
	BARI + RDV (N = 339)		311	7.63	6.90, 8.36		
	PBO + RDV (N = 191)	Severe	114	18.89	17.41, 20.36	-2.46	-4.57, -0.35
	BARI + RDV (N = 176)		122	16.43	14.93, 17.93		
	PBO + RDV (N = 518)	Any Severity	406	12.21	11.33, 13.09	-1.54	-2.73, -0.36
	BARI + RDV (N = 515)		433	10.67	9.87, 11.46		
As-Treated Population	PBO + RDV (N = 322)	Moderate	292	8.37	7.52, 9.22	-0.74	-1.86, 0.38
	BARI + RDV (N = 333)		311	7.63	6.90, 8.36		
	PBO + RDV (N = 187)	Severe	114	18.89	17.41, 20.36	-2.54	-4.65, -0.43
	BARI + RDV (N = 174)		122	16.35	14.85, 17.85		
	PBO + RDV (N = 509)	Any Severity	406	12.21	11.33, 13.09	-1.58	-2.77, -0.40
	BARI + RDV (N = 507)		433	10.63	9.83, 11.42		

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=Confidence Interval; ITT = intent to treat; N = number of subjects in the specified treatment group, disease severity, and analysis population; n = number of recovered subjects; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; RMST = restricted mean survival time.
Difference is the difference in the restricted mean recovery time between BARI+RDV and PBO+RDV.

副腎皮質ステロイド使用有無別の回復までの期間

ACTT-2 試験では、副腎皮質ステロイドの使用については無作為化せず、また使用法は標準化されていなかった。約 20%の被験者に全身性副腎皮質ステロイドが使用された。副腎皮質ステロイドの種類、用量、使用期間、又は投与時の重症度に関する詳細は得られていない。解釈に限界はあるものの、以下の結果が示された（表 2.5.4-19）。

- 副腎皮質ステロイドを使用した被験者の割合は、BARI+RDV 群（20.6%）で PBO+RDV 群（22.8%）より数値的に低かった。
- 副腎皮質ステロイドを使用した被験者の回復割合は、BARI+RDV 群（62.3%）で PBO+RDV 群（58.5%）より数値的に高かった。

副腎皮質ステロイドの使用にかかわらず、回復までの期間に対する BARI+RDV 群の PBO+RDV 群と比較した数値的なベネフィットが認められた（表 2.5.4-19）。

- 副腎皮質ステロイドの使用あり：ハザード比 1.22、95%信頼区間 0.87～1.72
- 副腎皮質ステロイドの使用なし：ハザード比 1.13、95%信頼区間 0.97～1.30

副腎皮質ステロイドを使用した被験者では、回復期間の中央値の両投与群の差は 9 日であった（BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群でそれぞれ 13 日及び 22 日）（表 2.5.4-19）。この結果は、ステロイドの抗炎症作用に加えてバリシチニブの更なる作用を示唆している可能性がある。しかし、本解析は事後解析であり、被験者数が少なく無作為化が行われていないことから、解釈は限定的である。

表 2.5.4-19. 全身性副腎皮質ステロイドの使用有無別の回復までの期間及び回復割合
（ITT 集団）

		Use of Corticosteroids			Recovery Outcome			
Randomized Group	**Number in Group**	**Y/N**	**n**	**%**	**Number of Recoveries**	**% (of n)**	**Median Time to Recovery**	**95% CI for Median**
Overall								
BARI+RDV	515	Y	106	20.6	66	62.3	13	10, 23
		N	409	79.4	367	89.7	6	6, 7
PBO+RDV	518	Y	118	22.8	69	58.5	22	15, 27
		N	400	77.2	337	84.3	6	6, 7
Baseline NIAID-OS 4								
BARI+RDV	70	Y	8	11.4	8	100	4	2, 8
		N	62	88.6	59	95.2	5	4, 6
PBO+RDV	72	Y	4	5.6	4	100	5.5	2, 10
		N	68	94.4	65	95.6	4	4, 6
Baseline NIAID-OS 5								
BARI+RDV	288	Y	54	18.8	40	74.1	9	7, 12
		N	234	81.2	222	94.9	5	4, 5
PBO+RDV	276	Y	49	17.8	34	69.4	9	6, 16
		N	227	82.2	209	92.1	6	5, 6
Baseline NIAID-OS 6								
BARI+RDV	103	Y	21	20.4	11	52.4	25	10, NA
		N	82	79.6	71	86.6	10	8, 12
PBO+RDV	113	Y	39	34.5	19	48.7	27	20, NA
		N	74	65.5	54	73	12	10, 16
Baseline NIAID-OS 7								
BARI+RDV	54	Y	23	42.6	7	30.4	NA	25, NA
		N	31	57.4	15	48.4	NA	20, NA
PBO+RDV	57	Y	26	45.6	12	46.2	NA	24, NA
		N	31	54.4	9	29.0	NA	23, NA

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; ITT = intent-to-treat; N = no; n = number of subjects in the specified category; NA = not available; NIAID-OS=National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Y = yes.

2.5.4.3.3.2　多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺）

2.5.4.3.3.2.1　死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合

死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合は、ITT 集団及び As-Treated 集団のいずれも、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して統計学的に有意に低かった（ITT 集団のオッズ比：0.74、95%信頼区間：0.56～0.99、p=0.040、As-Treated 集団のオッズ比：0.73、95%信頼区間：0.55～0.97、p=0.030）（表 2.5.4-17）。

死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合は、疾患の重症度にかかわらず BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より低かった（表 2.5.4-20 及び付録表 2.7.3.6-1［ITT 集団］、表 2.5.4-21 及び付録表 2.7.3.6-2［As-Treated 集団］）。BARI+RDV 群に無作為化され、投与を受ける前に死亡した被験者は 1 例であった。この被験者の死亡は ITT 集団には含まれたが、As-Treated 集団には含まれていない。

表 2.5.4-20. Day 29 までに死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合（ITT 集団）

	PBO+RDV				BARI+RDV			
Subgroup	**N**	**n[a]**	**%**	**95% CI**	**N**	**n[a]**	**%**	**95% CI**
All Subjects	518	147	28	25, 32	515	116	23	19, 26
Randomized Disease Severity – Moderate	327	79	24	20, 29	339	65	19	15, 24
Randomized Disease Severity – Severe	191	68	36	29, 43	176	51	29	23, 36
Actual Disease Severity – Moderate	348	88	25	21, 30	358	72	20	16, 25
Actual Disease Severity - Severe	170	59	35	28, 42	157	44	28	22, 36
Baseline Clinical Status Score 4	72	2	3	1, 10	70	1	1	0, 8
Baseline Clinical Status Score 5	276	86	31	26, 37	288	71	25	20, 30
Baseline Clinical Status Score 6	113	47	42	33, 51	103	32	31	23, 41
Baseline Clinical Status Score 7	57	12	21	12, 33	54	12	22	13, 35

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI= confidence interval; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the specified subgroup and treatment group; n = number of subjects who died or were placed on noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation/ECMO at any point through Day 29; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

a Subjects who enrolled while on noninvasive ventilation/high-flow oxygen are included in the count (n) only if they died or were placed on invasive mechanical ventilation/ECMO during follow-up through Day 29 and subjects who enrolled while on invasive mechanical ventilation/ECMO are included in the count (n) only if they died during follow-up through Day 29.

表 2.5.4-21. Day 29 までに死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合（As-Treated 集団）

	PBO+RDV				BARI+RDV			
Subgroup	**N**	**n[a]**	**%**	**95% CI**	**N**	**n[a]**	**%**	**95% CI**
All Subjects	509	147	29	25, 33	507	115	23	19, 27
Randomized Disease Severity – Moderate	322	79	25	20, 30	333	65	20	16, 24
Randomized Disease Severity – Severe	187	68	36	30, 43	174	50	29	23, 36
Actual Disease Severity – Moderate	343	88	26	21, 31	352	72	20	17, 25
Actual Disease Severity – Severe	166	59	36	29, 43	155	43	28	21, 35
Baseline Clinical Status Score 4	70	2	3	1, 10	69	1	1	0, 8
Baseline Clinical Status Score 5	273	86	32	26, 37	283	71	25	20, 30
Baseline Clinical Status Score 6	111	47	42	34, 52	103	32	31	23, 41
Baseline Clinical Status Score 7	55	12	22	13, 34	52	11	21	12, 34

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; n = number of subjects who died or were placed on noninvasive ventilation/high-flow oxygen or invasive mechanical ventilation/ECMO at any point through Day 29; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

a Subjects who enrolled while on noninvasive ventilation/high-flow oxygen are included in the count (n) only if they died or were placed on invasive mechanical ventilation/ECMO during follow-up through Day 29 and subjects who enrolled while on invasive mechanical ventilation/ECMO are included in the count (n) only if they died during follow-up through Day 29.

2.5.4.3.3.2.2　Day 15 時点での NIAID-OS

ITT 集団を対象とした Day 15 時点での NIAID-OS 改善のオッズは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して高かった（オッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.57、p=0.044）（表 2.5.4-22）。

As-Treated 集団を対象とした Day 15 時点での NIAID-OS 改善のオッズは、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して高かった（オッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.58、p=0.041）（補足表 2.5.4-2）。

Day 15 時点での NIAID-OS の分布を付録表 2.7.3.6-3（ITT 集団）及び付録表 2.7.3.6-4（As-Treated 集団）に示す。

表 2.5.4-22. Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（ITT 集団）

		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Main Analysis of Key Secondary Endpoint				
Analysis of Key Secondary Endpoint - Randomized Disease Severity[a]	BARI+RDV (N=515)	1.26	1.01, 1.57	0.044
	PBO+RDV (N=518)			
Analysis of Key Secondary Endpoint - Actual Disease Severity[a]	BARI+RDV (N=515)	1.26	1.01, 1.58	0.042
	PBO+RDV (N=518)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
[a] Analysis of key secondary endpoint using the full ITT population with disease severity as a model covariate.

補足表 2.5.4-2. Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（As-Treated 集団）

		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Analysis of Key Secondary Endpoint - Randomized Disease Severity	BARI+RDV (N=507)	1.26	1.01, 1.58	0.041
	PBO+RDV (N=509)			
Analysis of Key Secondary Endpoint - Actual Disease Severity	BARI+RDV (N=507)	1.27	1.01, 1.59	0.039
	PBO+RDV (N=509)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

ベースラインの NIAID-OS 別の Day 15 時点での NIAID-OS

Day 15 時点での NIAID-OS をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 4 の被験者では改善が認められなかった。

ベースラインの NIAID-OS が 5 及び 6 の被験者（併合）では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して改善が認められた（オッズ比：1.46、95% 信頼区間：1.13～1.88、p=0.004）。

ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して最も改善した（ITT 集団のオッズ比：2.25、95%信頼区間：1.39～3.64、p=0.001、As-Treated 集団のオッズ比：2.20、95%信頼区間：1.36～3.57、p=0.001）（表 2.5.4-23 及び補足表 2.5.4-3）。

ベースラインの NIAID-OS が 5～7 の被験者（併合）では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して改善が認められた被験者が多く、また悪化した被験者は少なかった。特にベースラインの NIAID-OS が 6 及び 7 の被験者で悪化した被験者が少なかった（図 2.5.4-4 及び図 2.5.4-6）。

表 2.5.4-23. Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（実際の疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

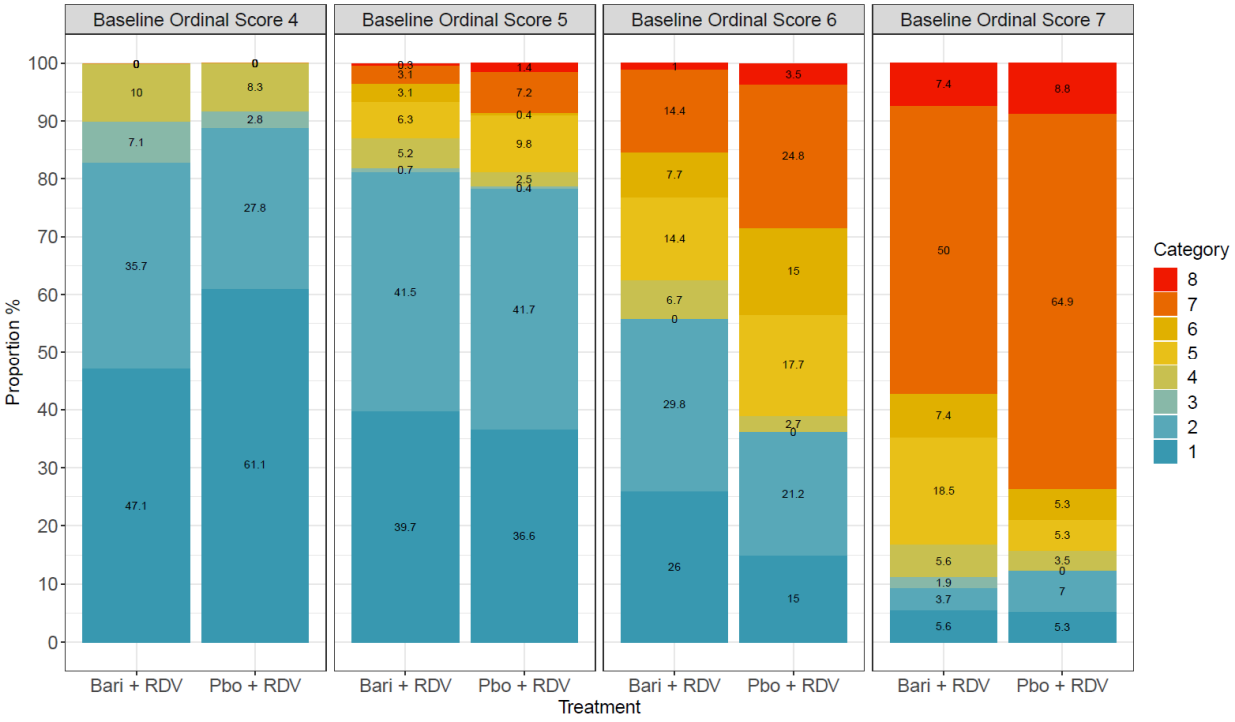
		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Subgroup Analyses of Key Secondary Endpoint				
Baseline Clinical Status Score 4	BARI+RDV (N=70)	0.58	0.31, 1.10	0.098
	PBO+RDV (N=72)			
Baseline Clinical Status Score 5	BARI+RDV (N=288)	1.19	0.88, 1.62	0.269
	PBO+RDV (N=276)			
Baseline Clinical Status Score 6	BARI+RDV (N=103)	2.25	1.39, 3.64	0.001
	PBO+RDV (N=113)			
Baseline Clinical Status Score 7	BARI+RDV (N=54)	1.67	0.82, 3.42	0.159
	PBO+RDV (N=57)			
Baseline Clinical Status Score 4, 5, or 6	BARI+RDV (N=461)	1.28	1.01, 1.62	0.039
	PBO+RDV (N=461)			
Baseline Clinical Status Score 5 or 6	BARI+RDV (N=391)	1.46	1.13, 1.88	0.004
	PBO+RDV (N=389)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
Odds ratio and p-values are calculated using proportional odds model analysis with treatment as covariate.

補足表 2.5.4-3. Day 15 時点での NIAID-OS の比例オッズモデルを用いたオッズ比（実際の疾患の重症度に基づく）（As-Treated 集団）

		Odds Ratio		
Analysis/Subgroup	**Treatment Group**	**Estimate**	**95% CI**	**P-value**
Baseline Clinical Status Score 4	BARI+RDV (N=69)	0.54	0.28, 1.03	0.063
	PBO+RDV (N=70)			
Baseline Clinical Status Score 5	BARI+RDV (N=283)	1.21	0.89, 1.65	0.222
	PBO+RDV (N=273)			
Baseline Clinical Status Score 6	BARI+RDV (N=103)	2.20	1.36, 3.57	0.001
	PBO+RDV (N=111)			
Baseline Clinical Status Score 7	BARI+RDV (N=52)	1.78	0.86, 3.69	0.120
	PBO+RDV (N=55)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; N = Number of subjects in the specified subgroup and treatment group; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
Odds ratio and p-values are calculated using proportional odds model analysis with treatment as covariate.



Abbreviations: Bari+RDV = baricitinib plus remdesivir; Pbo+RDV = placebo plus remdesivir.

図 2.5.4-6. Day 15 時点でのベースラインの NIAID-OS 別の NIAID-OS

ベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者

最も重症であるベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較した回復までの期間（第 2.5.4.3.1 項）のハザード比は 1.08（95%信頼区間：0.59～1.97）であった（表 2.5.4-9）。また、Day 29 までの死亡率（第 2.5.4.3.3.2.3 項）のハザード比は 1.00（95%信頼区間：0.45～2.22）であった（表 2.5.4-26）。

しかし、Day 15 までに人工呼吸器から離脱（抜管）し、低流量酸素療法を使用している被験者（NIAID-OS 5）及び高流量酸素機器を使用している被験者（NIAID-OS 6）は、BARI+RDV 群で

PBO+RDV 群よりも多かった（表 2.5.4-24 及び補足表 2.5.4-4）。また、Day 29 の時点で退院していた被験者（NIAID-OS 1 又は 2）は、BARI+RDV 群の方が多かった（表 2.5.4-25）。

これらのデータを総合すると、人工呼吸管理を必要とする患者の治療にバリシチニブが有効である可能性を示唆している。

表 2.5.4-24. ベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者の Day 15 時点での NIAID-OS（データ補完）（ITT 集団）

		BARI+RDV (N=54)			PBO+RDV (N=57)		
Study Visit	**Ordinal Scale Measure**	**n**	**%**	**95% CI**	**n**	**%**	**95% CI**
Day 15	Death at or before Study Visit (8)	6	11	5, 22	7	12	6, 23
	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO (7)	25	46	34, 59	36	63	50, 74
	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices (6)	4	7	3, 18	2	4	1, 12
	Hospitalized, requiring supplemental oxygen (5)	10	19	10, 31	3	5	2, 14
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) (4)	3	6	2, 15	2	4	1, 12
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care (3)	1	2	0, 10	0	0	0, 6
	Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen (2)	2	4	1, 13	4	7	3, 17
	Not hospitalized, no limitations on activities (1)	3	6	2, 15	3	5	2, 14

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; COVID-19= coronavirus disease 2019 ; ECMO= extracorporeal membrane oxygen; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the ITT Population; n = Number of subjects who reported the respective score; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
95% CI calculated using Wilson CIs.

表 2.5.4-25. ベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者の Day 29 時点での NIAID-OS（ITT 集団）

		BARI+RDV (N=54)			PBO+RDV (N=57)		
Study Visit	**Ordinal Scale Measure**	**n**	**%**	**95% CI**	**n**	**%**	**95% CI**
Day 29	Death at or before Study Visit (8)	12	22	13, 35	12	21	12, 33
	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO (7)	9	17	9, 29	14	25	15, 37
	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices (6)	2	4	1, 13	3	5	2, 14
	Hospitalized, requiring supplemental oxygen (5)	4	7	3, 18	5	9	4, 19
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) (4)	4	7	3, 18	1	2	0, 9
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care (3)	0	0	0, 7	0	0	0, 6
	Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen (2)	9	17	9, 29	10	18	10, 29
	Not hospitalized, no limitations on activities (1)	11	20	12, 33	6	11	5, 21

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; COVID-19= coronavirus disease 2019 ; ECMO= extracorporeal membrane oxygen; ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the ITT Population; n = Number of subjects who reported the respective score; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
95% CI calculated using Wilson CIs.

補足表 2.5.4-4. ベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者の Day 15 時点での NIAID-OS（As-Treated 集団）

		BARI+RDV (N=52)	PBO+RDV (N=55)
Study Visit	**Ordinal Scale Measure**	**n (%)**	**n (%)**
Day 15	Death at or before Study Visit (8)	5 (9.6)	7 (12.7)
	Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO (7)	24 (46.2)	34 (61.8)
	Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices (6)	4 (7.7)	2 (3.6)
	Hospitalized, requiring supplemental oxygen (5)	10 (19.2)	3 (5.5)
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise) (4)	3 (5.8)	2 (3.6)
	Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care (3)	1 (1.9)	0
	Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen (2)	2 (3.8)	4 (7.3)
	Not hospitalized, no limitations on activities (1)	3 (5.8)	3 (5.5)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI=confidence interval; COVID-19= coronavirus disease 2019 ; ECMO= extracorporeal membrane oxygen; N = Number of subjects in the As-Treated Population; n = Number of subjects who reported the respective score; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

2.5.4.3.3.2.3　全死因死亡率

本試験には投与群間の死亡率の差を検出する検出力がなかったが、BARI+RDV 群では PBO+RDV 群と比較して、生存率は数値的に良好であった。

ITT 集団の Day 29 までの死亡率の Kaplan-Meier 推定値は、BARI+RDV 群で 5.1%、PBO+RDV 群で 7.8%であった（表 2.5.4-26）。Day 29 までの死亡リスクのハザード比は、ITT 集団で 0.65（95%信頼区間：0.39～1.09、p=0.102、As-Treated 集団で 0.63（95%信頼区間：0.37～1.05、p=0.075）であった（表 2.5.4-17）。

ITT 集団の Day 15 までの死亡率の Kaplan-Meier 推定値は、BARI+RDV 群で 1.6%、PBO+RDV 群で 3.0%であった（表 2.5.4-26）。

ベースラインの重症度及び NIAID-OS 別の死亡率

死亡率をベースラインの NIAID-OS 別に評価した結果、ベースラインの NIAID-OS が 4 であった被験者の死亡例はなかった。BARI+RDV 群と PBO+RDV 群の死亡率に最大の差が認められたのは、ベースラインの NIAID-OS が 5 及び 6 の被験者であった（表 2.5.4-26）。

ベースラインの NIAID-OS 別の Day 29 までの死亡リスクのハザード比を付録表 2.7.3.6-5（ITT 集団）及び付録表 2.7.3.6-6（As-Treated 集団）に示す。

表 2.5.4-26. Day 15 及び 29 時点までの死亡率（無作為化時に層別化に使用された疾患の重症度に基づく）（ITT 集団）

	Overall		Moderate (actual severity)				Severe (actual severity)			
			4 Not on Oxygen		5 Low-Flow Oxygen		6 High-Flow Oxygen/NIMV		7 Mechanical Ventilation/ECMO	
Mortality by Day 15										
	PBO+RDV	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**	**PBO+RDV**	**BARI+RDV**
HR (95% CI) over entire study period	0.55 (0.23, 1.29) p=0.161		1 (1, 1)		0.73 (0.16, 3.26)		0.21 (0.02, 1.8)		0.69 (0.19, 2.44)	
Number of deaths by Day 15	15	8	0	0	4	3	5	1	6	4
Kaplan-Meier estimate of mortality by Day 15 – % (95% CI)	3.0 (1.8, 5.0)	1.6 (0.8, 3.2)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	1.5 (0.6, 3.9)	1.1 (0.4, 3.4)	4.6 (2.0, 10.8)	1.0 (0.1, 6.7)	11.3 (5.3,23.5)	7.6 (2.9,19.1)
Mortality by Day 29										
Hazard ratio (95% CI) over entire study period	0.65 (0.39, 1.09) p=0.102		1.00 (1.00, 1.00)		0.4 (0.14, 1.14)		0.55 (0.22, 1.38)		1.00 (0.45, 2.22)	
Number of deaths by Day 29	37	24	0	0	12	5	13	7	12	12
Kaplan-Meier estimate of mortality by Day 29 – % (95% CI)	7.8 (5.7, 10.6)	5.1 (3.5, 7.6)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)	4.7 (2.7, 8.1)	1.9 (0.8 ,4.4)	12.9 (7.7,21.3)	7.5 (3.6, 15.2)	22.6 (13.5,36.4)	23.1 (13.8,37.1)
HR (95% CI) over entire study period for Baseline Disease Severity	0.65 (0.39, 1.09) p=0.102		0.4 (0.14, 1.13)				0.78 (0.43, 1.42)			

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI= confidence interval; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the specified treatment group and analysis population; n = number of subjects who died by the specified study day; NE = not estimated; NIAID-OS = National Institute of Allergy and Infectious Disease – Ordinal Scale; NIMV = noninvasive mechanical ventilation; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
HR is the ratio of the hazard of death in each treatment group estimated from the stratified Cox model. The ratio is BARI+RDV to PBO+RDV.

2.5.4.3.3.2.4　人工呼吸を使用しない日数

人工呼吸を使用しない日数について、多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺）の統計解析の結果は CSR 補遺（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.2.4 項を参照。人工呼吸を使用した日数の記述的要約について本項に述べる。

ベースラインの NIAID-OS が 4 又は 5 の被験者では、BARI+RDV 群と PBO+RDV 群で差は認められなかった（いずれも中央値 0）（表 2.5.4-27）。

ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者では、人工呼吸を使用した日数の中央値は、死亡した被験者を補完した場合及び死亡していない被験者のいずれも BARI+RDV 群で PBO+RDV 群よりも短かかった。ベースラインの NIAID-OS が 7 の被験者でも同様であった（表 2.5.4-27）。

これらのデータは、ベースライン時の疾患重症度が高い（NIAID-OS が 6 又は 7）被験者では、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より人工呼吸を使用した日数が短いという、臨床的に意味のある傾向を示している。

表 2.5.4-27. 人工呼吸を使用した日数（ITT 集団）

			Treatment Group	
Grouping Variable	**Ventilation Summary**	**Statistic**	**Baricitinib + RDV**	**Placebo + RDV**
Baseline ordinal scale category (4)	Days on Ventilation (Including imputations for subjects who died)	N	70	72
		Q1	0	0
		Median	0	0
		Q3	0	0
	Days on Ventilation (Among subjects who did not die)	N	70	72
		Q1	0	0
		Median	0	0
		Q3	0	0
Baseline ordinal scale category (5)	Days on Ventilation (Including imputations for subjects who died)	N	288	276
		Q1	0	0
		Median	0	0
		Q3	1	3
	Days on Ventilation (Among subjects who did not die)	N	283	264
		Q1	0	0
		Median	0	0
		Q3	1	2
Baseline ordinal scale category (6)	Days on Ventilation (Including imputations for subjects who died)	N	103	113
		Q1	4	4
		Median	6	12
		Q3	17	28
	Days on Ventilation (Among subjects who did not die)	N	96	100
		Q1	3	4
		Median	6	9
		Q3	14	20
Baseline ordinal scale category (7)	Days on Ventilation (Including imputations for subjects who died)	N	54	57
		Q1	10	15
		Median	21.5	28
		Q3	28	28
	Days on Ventilation (Among subjects who did not die)	N	42	45
		Q1	8	8
		Median	16	25
		Q3	28	28

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = Number of subjects in the specified analysis population and death category; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3; RDV=remdesivr.
Q1 and Q3 are the first and third quartiles, respectively.

2.5.4.3.3.2.5　　入院期間

入院期間について、多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺）の統計解析の結果は CSR 補遺（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.2.5 項を参照。入院期間の記述的要約については、第 2.5.4.3.2.2 項を参照。

2.5.4.3.3.2.6　　NIAID-OS が 1 カテゴリー以上改善又は生存退院した被験者の割合

NIAID-OS が 1 カテゴリー以上改善した又は生存して退院した被験者の割合について、多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺）の統計解析の結果は CSR 補遺（第 5.3.5.1.1 項）第 5.1.2.6 項を参照。

2.5.4.3.4　　日本人被験者の結果

本試験は日本からも参加した国際共同試験であり、日本人被験者が 1 例含まれた。

日本人被験者は 6[redacted]歳の男性であり、PBO+RDV 群に無作為化された。ベースラインの疾患の重症度は重症（NIAID-OS 6）であったが、Day 15 には NIAID-OS 2 に回復した。

2.5.4.3.5　　小児患者に対する試験結果の外挿

本申請にあたり、小児の COVID-19 患者を対象とした臨床試験は実施していない。しかし、第 2.5.1.2.4 項に述べたように、申請者は 2 歳以上の小児患者に対するバリシチニブの使用を提案する。小児に対する効果については、成人での試験結果を外挿可能と考える。以下に根拠を述べる。

小児での COVID-19 の病態

COVID-19 では、小児でも成人と同様の呼吸器症状が現れる。小児患者では一般的に軽症であるが、割合は低いものの ICU での治療及び長期の人工呼吸管理を要する重症例も認められている（Götzinger et al. 2020）。成人と同様に小児でも、発熱、空咳、咽頭発赤（da Silva et al. 2020）、IL-6 などの炎症マーカーの上昇（Huang et al. 2020）の可能性がある。

小児では入院を必要とする割合（全小児症例の 0.3～8.3%）及び死亡（全小児症例の 0～0.2%）は少ない（AAP/CHO 2020）。2020 年 2 月 12 日から 2020 年 7 月 31 日に米国疾病対策予防センターに報告された SARS-CoV-2 に関連する米国での小児の死亡 121 件のうち、70%が 10～20 歳であり、とくに 18～20 歳の若年成人に偏っていた（Bixler et al. 2020）。成人と同様に、肥満などの基礎疾患は小児の転帰を悪化させると報告されている（Shekerdemian et al. 2020；Zachariah et al. 2020）。

ACTT-2 試験の試験デザインに関連して、18 歳未満の小児では成人と比較して累積入院率は低いものの、COVID-19 関連入院サーベイランスネットワークに報告された入院患者の ICU 入室率は、小児（33.2%）と成人（32.0%）で同程度であった。しかし、侵襲的人工呼吸管理が必要となる割合は、小児（5.8%）の方が成人（18.6%）よりも低かった（Kim et al. 2020a、Kim et al. 2020b）。

10 歳以上の小児に対するバリシチニブの効果の外挿

成人と小児での COVID-19 呼吸器感染症の病態生理の類似点及び相違点は、まだ十分に解明されていない。小児の気道でのアンジオテンシン変換酵素-2 の発現、防御性 2 型ヘルパーT 細胞の発現、炎症性サイトカインの濃度低下、及び小児期の頻回の感染に伴う交差反応性免疫の亢進といった違いが、疾患重症度の違いを一部説明するという仮説が立てられている（Steinman et al. 2020）。

しかし、成人と同様に COVID-19 による高度の呼吸器系の臨床症状を呈する、典型的には高年齢児／青年の少数のサブセットが依然として存在する。最近、[redacted]に相談した。その結果、[redacted]との結論を得た。

したがって、10 歳までの患者に対して、成人の COVID-19 及び関連するバリシチニブの効果を外挿することとした。

2 歳以上 10 歳未満の小児に対するバリシチニブの効果の外挿

2 歳以上 10 歳未満の患者では、COVID-19 の病態生理及び COVID-19 の治療に対する反応に関するデータが限られているため、[redacted]有効性の外挿を推奨していない。しかし、COVID-19 の治療に対するアンメットニーズ、病態生理の比較、及び得られているバリシチニブ使用時の安全性データを考慮し、Eli Lilly and Company はこの患者集団を米国での緊急使用許可に含めることを提案し、FDA により許可された。10 歳未満の小児患者で得られた安全性及び PK データに基づき、本患者集団に対する用量は、成人 COVID-19 患者に対する有効用量である 4 mg 1 日 1 回投与での曝露量と一致するよう選択された（第 2.5.4.4 項）。

2.5.4.4　推奨用法・用量設定の根拠

本申請では、入院中の酸素吸入、人工呼吸管理、又は ECMO を必要とする患者に対し、COVID-19 の治療を目的として、以下の用量を提案する。

- 成人及び 9 歳以上の小児：バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回
- 2 歳以上 9 歳未満の小児：バリシチニブ 2 mg 1 日 1 回

設定の根拠

中国武漢市の ICU に入院した COVID-19 患者で複数の炎症性サイトカインの発現亢進が示されており、IL-6 の上昇は、中国で実施された別の試験では COVID-19 患者の死亡の予測因子であった（Ruan et al. 2020; Zhou et al. 2020、第 2.5.1.2.1 項）。したがって、本申請の主要な臨床試験である ACTT-2 試験のバリシチニブの 1 日投与量は、RA 患者を対象とした JADN 試験で 12 週間の投与により IL-6 濃度が用量依存的に低下したこと（Stebbing et al. 2020）、及び、RA 患者を対象とした第 2 相並びに第 3 相試験の結果に基づき、4 mg 1 日 1 回投与が選択された。ACTT-2 試験の結果を踏まえ、米国での緊急使用許可では 4 mg 1 日 1 回投与を提案した。

COVID-19 患者への 4 mg 1 日 1 回投与の更なる裏付けとして、ワクチン反応試験及び両側性 COVID-19 肺炎患者 4 例の症例集積研究が報告されている。ワクチン反応試験では、バリシチニブ 4 mg を投与された被験者が肺炎球菌ワクチンに対して適切な免疫反応を示したことから、バリシチニブへの一過性の曝露は、獲得免疫に臨床的に意味のある変化をもたらさないことが示唆された（Winthrop et al. 2019）。また、症例集積研究では、両側性 COVID-19 肺炎患者 4 例のうち 3 例でバリシチニブ投与中にセロコンバージョンが起こり、SARS-CoV-2 に対する中和活性を有する免疫グロブリン抗体が出現したと報告されている（Stebbing et al. 2020）。

慢性自己免疫疾患に対するバリシチニブの長期使用が、臨床試験で検討されている。バリシチニブ 4 mg 1 日 1 回の投与は、日本を含む世界中の複数の地域で RA の治療薬として承認されており、欧州では AD に対しても承認されている。また、[redacted]検討されている。

臨床検査値に関連する用量調節

RA を対象としてバリシチニブを長期投与した臨床試験では、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、肝酵素上昇及び脂質上昇が認められた。臨床検査値異常が基礎疾患の状態に起因する可能性が高い場合は、バリシチニブを同一用量で又は減量して継続投与することのリスク及びベネフィットを検討すべきである。

申請者は、バリシチニブ投与開始前及び投与期間を通して肝酵素及び全血球数を評価するよう注意喚起する予定である。

2 歳以上 18 歳未満の小児患者及び肝酵素及び全血球数に異常値がみられる成人患者では、以下に示す推奨事項に従ってバリシチニブの投与を回避、中断又は中止する。

その他特別な患者での用量調節については、第 2.5.5.4 項を参照。

臨床検査項目	臨床検査値	推奨事項
リンパ球絶対数（ALC）	≥200 cells/μL	用量を維持
	<200 cells/μL	ALCが≥200 cells/μLとなるまで中断する
好中球絶対数（ANC）	≥500 cells/μL	用量を維持
	<500 cells/μL	≥ANCが500 cells/μLとなるまで中断する
ALT又はAST	ALT又はASTの増加が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合は、薬物性肝障害の診断が否定されるまでバリシチニブの投与を中断する。	

Abbreviations: ALC= absolute lymphocyte count; ALT= alanine aminotransferase; ANC=absolute neutrophil count; AST= aspartate aminotransferase.

小児患者に対する推奨用量

第 2.5.3 項に示したように、様々な小児患者集団の PK データは、実施中の小児を対象とした 3 試験の安全性データ（第 2.5.5.2.6 項）と共に、COVID-19 の治療を目的とした、9 歳以上 18 歳未満の患者に 4 mg を 1 日 1 回投与、2 歳以上 9 歳未満の患者には 2 mg を 1 日 1 回投与とするバリシチニブの使用を裏付けている。

2.5.4.5　有効性の結論

ACTT-2 試験の結果、COVID-19 入院患者の治療に BARI+RDV が PBO+RDV よりも優れていることが示された。BARI+RDV の良好な効果は、主要評価項目（回復までの期間）と、2 つの多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺に基づく Pr.V 及び NIAID-OS D15）の両方で認められた。

ITT 集団及び As-Treated 集団のいずれも、回復までの期間の中央値は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して短く、回復のハザードが 15%増加した（ITT 集団のハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.31、p=0.047、As-Treated 集団のハザード比：1.15、95%信頼区間：1.00～1.32、p=0.043）。

ITT 集団及び As-Treated 集団のいずれも、死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して低かった（ITT 集団のオッズ比：0.74、95%信頼区間：0.56～0.99、p=0.039、As-Treated 集団のオッズ比：0.73、95%信頼区間：0.55～0.97、p=0.030）。

順序尺度（NIAID-OS）で評価した Day 15 までの臨床的改善のオッズは、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも高かった（ITT 集団のオッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.57、p=0.044、As-Treated 集団のオッズ比：1.26、95%信頼区間：1.01～1.58、p=0.041）。

本試験には投与群間の死亡率の差を検出する検出力がなかったが、Day 29 までの死亡率には、BARI+RDV 群（5.1%）で PBO+RDV 群（7.8%）より低下傾向が認められた（ITT 集団のハザード比：0.65、95%信頼区間：0.39～1.09、p=0.102、As-Treated 集団のハザード比：0.62、95%信頼区間：0.37～1.05、p=0.071）。なお、本試験では BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して絶対死亡率は約 2.5%低下し、相対死亡率は約 35%低下したが、死亡率に対する検出力を有する、非盲検の RECOVERY 試験（第 2.5.4.1.3 項）で標準治療と比較してデキサメタゾンを投与した被験者では、絶対死亡率の低下が 2.8%、相対死亡率の低下は 17%であったと報告されている。

本試験では、ベースラインの NIAID-OS が 5 及び 6 の被験者でより治療効果が認められたことから、酸素補充、侵襲的人工呼吸管理、又は ECMO を必要とする入院被験者に対するバリシチニブの使用が支持されると考える。

ベースラインの NIAID-OS が 4 であり、酸素補充を必要としないが治療の継続を必要とする入院被験者に対しては、回復までの期間について BARI+RDV が PBO+RDV よりも優れるというエビデンスは得られなかった。このため、現時点では、申請者はこれらの被験者に対するバリシチニブの投与を推奨しない。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

本項には ACTT-2 試験の安全性の結果を要約する。用量設定根拠とした JADN 試験の安全性の結果は、第 2.7.6.2 項を参照。

2.5.5.1.1　安全性の評価方法

AE として収集した事象

スクリーニング時にすでに発現していた症状はベースラインとし、AE とはしなかった。しかし、ベースラインから重症度がグレード 3 又は 4 に悪化した場合には、AE として報告した。

対象とする疾患の重篤性を考慮すると、被験者は多くの症状及びバイタルサインや臨床検査値異常を示すと考えられる。したがって、ACTT-2 試験では、グレード 3 又は 4 の事象、及び以下の事象のみを AE として収集した。

- 治験薬との関連があると判断された、グレード 2 以上の薬剤関連過敏症反応
- 試験期間中に報告された静脈血栓塞栓関連事象

AE に対する判断

重篤／非重篤、重症度、及び治験薬との関連性の判断は、治験担当医師が医学的判断に基づき実施した。

重篤な事象とは以下とした。

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院の延長
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

<u>重症度の分類</u>

すべての AE の重症度を、DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2.1（DAIDS. 2017）を用いて決定した。

DAIDS Table に記載がない事象については、以下の基準を使用した。AE に関連したすべての死亡を DAIDS Table に従ってグレード 5 とした。

グレード 2（中等度）	通常は特定の治療的介入の追加により軽減する事象。日常生活活動に影響し、不快感の原因となるが、被験者に重大又は永続的な危害を及ぼすリスクはない。
グレード 3（高度）	日常生活活動を営むことができない、臨床状態に重大に影響する、又は集中的治療介入が必要な事象。通常は、正常な機能が奪われる。
グレード 4（生命を脅かす）	生命を脅かす可能性のある事象。
グレード 5（死亡）	AE に関連したすべての死亡（DAIDS Table に準拠）。

Abbreviations: AE= adverse event; DAIDS= Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome.

治験薬との関連

治験薬との関連を、以下の 2 段階で判断した。

- 関連あり
- 関連なし

AE の収集期間

本試験では、同意取得から Day 29 までに発現した AE（「AE として収集した事象」の項を参照）を収集した。

AE の解析

AE の解析は、As Treated 集団を用いて実施した。

収集した AE を MedDRA のバージョン 23.0 を用いて集計した。

発現割合の集計にあたっては、複数の AE を発現した被験者は 1 度のみ集計した。つまり、分母は As Treated 集団の人数であった。

2.5.5.1.2 治験薬への曝露

投与量及び投与期間は以下であった。

レムデシビル

BARI+RDV 群又は PBO+RDV 群のいずれも、Day 1 に 200 mg、その後は 100 mg を 1 日 1 回静脈内投与される。投与期間は入院期間中、最長で 10 日間とする。

バリシチニブ

BARI+RDV 群の被験者は、4 mg を 1 日 1 回経口投与（又は経鼻胃管チューブを介した粉砕投与）される。投与期間は入院期間中、最長で 14 日間とする。eGFR が 60 mL/min 未満の被験者では 2 mg 1 日 1 回とする。

安全性の解析対象とした As Treated 集団には、バリシチニブ又はプラセボを少なくとも 1 回投与された 1016 例が含まれた。

- BARI+RDV 群：507 例
- PBO+RDV 群：509 例

2.5.5.2 有害事象の評価結果

2.5.5.2.1 有害事象の概要

ACTT-2 試験の安全性の結果は、バリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

全体として、TEAE、TE-SAE、死亡に至った TE-SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった（表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1. TEAE 又は転帰が死亡の有害事象の概要（As-Treated 集団）

	Baricitinib + RDV (N=507)		Placebo + RDV (N=509)		Risk Difference
Subjects[a] with at least one:	**n**	**%**	**n**	**%**	**(95% CI)**
Adverse event (serious or non-serious)	211	42	242	48	-6 (-12, 0)
Related adverse event (serious or non-serious)	26	5	31	6	-1 (-4, 2)
Grade 3-4 adverse event (serious or non-serious)	207	41	238	47	-6 (-12, 0)
Grade 3-4 related adverse event (serious or non-serious)	25	5	28	6	-1 (-3, 2)
Serious adverse event	81	16	107	21	-5 (-10, 0)
Related serious adverse event	6	1	5	1	0 (-1, 2)
Serious adverse event with fatal outcome	23	5	37	7	-3 (-6, 0)
Related serious adverse event with fatal outcome	-	-	-	-	- (-,-)
Adverse event (serious or non-serious) leading to discontinuation of study drug	34	7	60	12	-5 (-9, -2)
Related adverse event (serious or non-serious) leading to discontinuation of study drug	7	1	15	3	-2 (-4, 0)
New infection (serious or non-serious)	30	6	57	11	-5 (-9, -2)
Opportunistic infection (serious or non-serious)	4	1	6	1	0 (-2, 1)
VTE adverse event (serious or non-serious)	21	4	16	3	1 (-1, 3)

Abbreviations: CI = confidential interval; N = Number of subjects in the As Treated Population; n = Number of subjects with a TEAE or any fatal AE; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event; VTE= venous thromboembolic event.

a Subjects are counted once for each category regardless of the number of events.

All Grade 3+ AEs are captured as AEs. In addition, any grade venous thrombosis or any Grade 2 or higher suspected drug-related hypersensitivity reaction is reported as an AE.

補足表 2.5.5-1. TEAE の概要（As-Treated 集団）

	Baricitinib + RDV (N=507)		Placebo + RDV (N=509)		Risk Difference
Subjects[a] with at least one:	**n**	**%**	**n**	**%**	**(95% CI)**
TEAE (serious or non-serious)	210	41	242	48	-6 (-12, 0)
Related TEAE (serious or non-serious)	26	5	31	6	-1 (-4, 2)
Grade 3-4 TEAE (serious or non-serious)	207	41	238	47	-6 (-12, 0)
Grade 3-4 related TEAE (serious or non-serious)	25	5	28	6	-1 (-3, 2)
Serious TEAE	77	15	103	20	-5 (-10, 0)
Related serious TEAE	6	1	5	1	0 (-1, 2)
Serious TEAE with fatal outcome	19	4	31	6	-2 (-5, 0)
Related serious TEAE with fatal outcome	-	-	-	-	- (-,-)
TEAE (serious or non-serious) leading to discontinuation of study drug	34	7	59	12	-5 (-8, -1)
Related TEAE (serious or non-serious) leading to discontinuation of study drug	7	1	15	3	-2 (-4, 0)
Treatment-emergent New infection (serious or non-serious)	30	6	56	11	-5 (-9, -2)
Treatment-emergent opportunistic infection (serious or non-serious)	4	1	6	1	0 (-2, 1)
Treatment-emergent VTE adverse event (serious or non-serious)	21	4	16	3	1 (-1, 3)

Abbreviations: CI = confidential interval; N = Number of subjects in the As Treated Population; n = Number of subjects in specified category; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event; VTE= venous thromboembolic event.

a Subjects are counted once for each category regardless of the number of events.

All Grade 3+ AEs are captured as AEs. In addition, any grade venous thrombosis or any Grade 2 or higher suspected drug-related hypersensitivity reaction is reported as an AE.

2.5.5.2.2　有害事象

重篤又は非重篤の TEAE 又は転帰が死亡の有害事象を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群（42%）で PBO+RDV 群（48%）よりも低かった（表 2.5.5-1）。

TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 41.4%、PBO+RDV 群で 47.5%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-2）。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した非重篤の TEAE は以下であった。

表 2.5.5-2. いずれかの投与群で 5%以上に発現した非重篤の TEAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)			Placebo + RDV (N=509)		
	n	%	Events	n	%	Events
糸球体濾過率減少	49	10	51	42	8	43
高血糖	25	5	30	40	8	47
ヘモグロビン減少	30	6	32	30	6	31
リンパ球数減少	23	5	26	35	7	35
貧血	24	5	27	31	6	40
血中ブドウ糖増加	22	4	22	27	5	27
急性腎障害	15	3	16	27	5	28

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events = Total frequency of events reported.
MedDRA version 23.0

いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE は以下であった。

補足表 2.5.5-2. いずれかの投与群で 2%超に発現した TEAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
TEAE 発現例数（%）	**210 (41.4)**	**242 (47.5)**
糸球体濾過率減少	49 (9.7)	42 (8.3)
ヘモグロビン減少	30 (5.9)	30 (5.9)
高血糖	25 (4.9)	40 (7.9)
貧血	25 (4.9)	33 (6.5)
呼吸不全	24 (4.7)	39 (7.7)
リンパ球数減少	24 (4.7)	35 (6.9)
血中ブドウ糖増加	22 (4.3)	27 (5.3)
急性腎障害	20 (3.9)	36 (7.1)
急性呼吸不全	16 (3.2)	15 (2.9)
呼吸窮迫	13 (2.6)	15 (2.9)
肺炎	12 (2.4)	21 (4.1)
深部静脈血栓症	12 (2.4)	10 (2.0)
リンパ球減少症	11 (2.2)	24 (4.7)
高血圧	11 (2.2)	6 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.8)	18 (3.5)
低血圧	9 (1.8)	18 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.2)	12 (2.4)
敗血症	4 (0.8)	11 (2.2)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連があると判断された重篤又は非重篤の TEAE 又は転帰が死亡の有害事象を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群（5%）及び PBO+RDV 群（6%）で同様であった（表 2.5.5-1）。

治験薬と関連があると判断された転帰が死亡の有害事象はなく、治験薬と関連があると判断された TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群（5.1%）及び PBO+RDV 群（6.1%）であった（補足表 2.5.5-1）。

治験薬と関連があると判断された重篤又は非重篤の TEAE は以下であった。いずれの投与群でも、2%以上に認められた事象（基本語）はなかった。

表 2.5.5-3. 治験薬と関連のある重篤又は非重篤の TEAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)			Placebo + RDV (N=509)		
	n	%	Events	n	%	Events
Any preferred term	**26**	**5**	**33**	**31**	**6**	**40**
リンパ球数減少	6	1	6	5	1	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	1	7	3	1	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	1	4	3	1	3
深部静脈血栓症	1	<1	1	6	1	6
トランスアミナ―ゼ上昇	2	<1	2	4	1	4
肺塞栓症	4	1	4	-	-	-
悪心	2	<1	2	1	<1	1
急性腎障害	1	<1	1	1	<1	1
プロトロンビン時間延長	1	<1	1	1	<1	1
糸球体濾過率減少	-	-	-	2	<1	2
嘔吐	-	-	-	2	<1	2
抱合ビリルビン増加	1	<1	1	-	-	-
椎間板炎	1	<1	1	-	-	-
肝機能検査値上昇	1	<1	1	-	-	-
血小板数減少	1	<1	1	-	-	-
発熱	1	<1	1	-	-	-
腋窩静脈血栓症	-	-	-	1	<1	1
腕頭静脈血栓症	-	-	-	1	<1	1
肝炎	-	-	-	1	<1	1
過敏症	-	-	-	1	<1	1
肺膿瘍	-	-	-	1	<1	1
リンパ球減少症	-	-	-	1	<1	1
好中球減少症	-	-	-	1	<1	1
末梢性浮腫	-	-	-	1	<1	1
末梢性虚血	-	-	-	1	<1	1
肺炎	-	-	-	1	<1	1
発疹	-	-	-	1	<1	1
血栓症	-	-	-	1	<1	1

Abbreviations: Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Events = Total frequency of events reported.
MedDRA version 23.0

2.5.5.2.3　死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.2.3.1　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった（表 2.5.5-1）。

ITT 集団で死亡として報告された事象（基本語）は以下であった。治験薬との関連ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった。

死亡症例一覧表を第 5.3.7.3.1 項に添付する。

表 2.5.5-4. 死亡に至った有害事象（ITT 集団）

	BARI+RDV N=515	**PBO+RDV N=518**
Deaths; Preferred Terms	**n (%)**	**n (%)**
Total Deaths n (%)	**24 (4.7)**	**37 (7.1)**
呼吸不全	7 (1.4)	7 (1.4)
急性呼吸不全	5 (1)	9 (1.7)
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0
呼吸停止	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	5 (1)
肺塞栓症	0	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)	2 (0.4)
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.2)
無脈性電気活動停止	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0
左室不全	0	1 (0.2)
敗血症性ショック	2 (0.4)	1 (0.2)
敗血症	0	1 (0.2)
胃腸出血	1 (0.2)	0
急性腎障害	1 (0.2)	0
多臓器機能不全症候群	0	3 (0.6)
硬膜出血	0	1 (0.2)
脳症	0	1 (0.2)
ショック	0	1 (0.2)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; ITT = intent-to-treat; N=Number of subjects in specified treatment group; n = number discontinued or withdrew; PBO+RDV = placeboplus remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

死亡に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 3.7%、PBO+RDV 群で 6.1%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-3）。

As Treated 集団で死亡に至った TEAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-3. 死亡に至った TEAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
死亡に至った TEAE 発現例数（%）	**19 (3.7)**	**31 (6.1)**
呼吸不全	5 (1.0)	7 (1.4)
急性呼吸不全	3 (0.6)	5 (1.0)
敗血症性ショック	2 (0.4)	1 (0.2)
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸停止	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸窮迫	1 (0.2)	1 (0.2)
心停止	1 (0.2)	2 (0.4)
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.2)
無脈性電気活動	1 (0.2)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.2)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	4 (0.8)
多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.2)
左室不全	0 (0.0)	1 (0.2)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.2)
脳症	0 (0.0)	1 (0.2)
ショック	0 (0.0)	1 (0.2)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

2.5.5.2.3.2　重篤な有害事象

TE-SAE 又は転帰が死亡の有害事象を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった（表 2.5.5-1）。

全被験者の 5 例以上に発現した TE-SAE（基本語）は以下であった。

SAE 発現症例一覧表を第 5.3.7.3.1 項に添付する。治験薬との関連ありと判断された TE-SAE の叙述を ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）第 12.4.2 項に添付する。

呼吸不全及び ARDS に関連する TE-SAE として、4 事象（基本語：呼吸不全、急性呼吸不全、急性呼吸窮迫及び呼吸窮迫）が報告された。4 事象の合計で、BARI+RDV 群では 49 件、PBO+RDV 群では 62 件の事象が発現した（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5. 全被験者の 5 例以上に発現した TE-SAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)			Placebo + RDV (N=509)		
	n	%	Events	n	%	Events
呼吸不全	24	5	24	37	7	38
急性呼吸不全	16	3	16	9	2	9
急性腎障害	5	1	5	11	2	11
急性呼吸窮迫	4	1	4	9	2	9
敗血症性ショック	4	1	4	8	2	8
低血圧	5	1	5	5	1	5
呼吸窮迫	4	1	5	6	1	6
肺炎	2	<1	2	8	2	8
多臓器不全	1	<1	1	6	1	6
肺塞栓症	5	1	5	1	<1	1
低酸素症	3	1	3	3	1	4
ショック	2	<1	2	4	1	4
心停止	2	<1	2	3	1	3
呼吸困難	1	<1	1	4	1	4
気胸	1	<1	1	4	1	4
敗血症	1	<1	1	4	1	4
腎不全	-	-	-	5	1	5

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk);
Number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
Events = Total frequency of events reported.
MedDRA version 23.0

TE-SAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 15.2%、PBO+RDV 群で 20.2%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-4）。

いずれかの投与群で 5 例以上に発現した TE-SAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-4. いずれかの投与群で 5 例以上に発現した TE-SAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
TE-SAE 発現例数（%）	**77 (15.2)**	**103 (20.2)**
呼吸不全	24 (4.7)	37 (7.3)
急性呼吸不全	16 (3.2)	9 (1.8)
急性腎障害	5 (1.0)	11 (2.2)
低血圧	5 (1.0)	5 (1.0)
肺塞栓症	5 (1.0)	1 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	4 (0.8)	9 (1.8)
敗血症性ショック	4 (0.8)	8 (1.6)
呼吸窮迫	4 (0.8)	6 (1.2)
肺炎	2 (0.4)	8 (1.6)
多臓器機能不全症候群	1 (0.2)	6 (1.2)
腎不全	0 (0.0)	5 (1.0)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA version 23.0

治験薬と関連があると判断された TE-SAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 1.2%、PBO+RDV 群で 1.0%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-5）。

治験薬と関連があると判断された TE-SAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-5. 治験薬と関連があると判断された TE-SAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
治験薬と関連があると判断された TE-SAE 発現例数（%）	**6 (1.2)**	**5 (1.0)**
肺塞栓症	4 (0.8)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (0.2)	0 (0.0)
椎間板炎	1 (0.2)	0 (0.0)
肺膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
MedDRA version 23.0

2.5.5.2.3.3　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 TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 6.7%、PBO+RDV 群で 11.6%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-6 補足表 2.5.5-5）。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-6. いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
治験薬の投与中止に至った TEAE 発現例数（%）	**34 (6.7)**	**59 (11.6)**
急性腎障害	7 (1.4)	18 (3.5)
深部静脈血栓症	6 (1.2)	6 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	3 (0.6)
呼吸不全	2 (0.4)	3 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)
敗血症性ショック	2 (0.4)	2 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	3 (0.6)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.4)
腎不全	0 (0.0)	3 (0.6)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群で 1.4%、PBO+RDV 群で 2.9%であった（補足表 2.5.5-1 及び補足表 2.5.5-7）。

治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-7. 治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE
（As-Treated 集団）

Preferred Term	Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
治験薬と関連があると判断された治験薬の投与中止に至った TEAE 発現例数（%）	**7 (1.4)**	**15 (2.9)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0 (0.0)
肺塞栓症	2 (0.4)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎障害	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	5 (1.0)
腋窩静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (0.2)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.2)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)
発疹	0 (0.0)	1 (0.2)

Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

2.5.5.2.4　副腎皮質ステロイド使用有無別の TEAE の発現割合

本項の記載は、米国での緊急使用許可申請資料に基づく。

TEAE 及び TE-SAE を発現した被験者の割合は、投与群にかかわらず、副腎皮質ステロイドを使用した被験者で使用しなかった被験者よりも高かった（表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-7）。詳細は付録表 2.7.4.7-1、付録表 2.7.4.7-2、付録表 2.7.4.7-3、及び付録表 2.7.4.7-4 を参照。

この結果は、全身性副腎皮質ステロイドの使用が長期になるにつれて、重篤な感染症のリスクが上昇することを示した試験結果と一致している。感染リスクは用量に関連しており、投与量が平均 5 mg/日未満（プレドニゾロン換算）の試験では相対リスクは 1.37（95%信頼区間：1.18～1.58）であったのに対し、平均が 5～10 mg/日（プレドニゾロン換算）の試験では相対リスクは 1.93（95%信頼区間：1.67～2.23）であったと報告されている（Dixon et al. 2012；review by Youssef et al. 2016）。

ACTT-2 試験では、デキサメタゾンを投与された被験者数が少なかったため（BARI+RDV 群 41 例、PBO+RDV 群 56 例）、デキサメタゾンの使用に関して、本試験の結果からは確定的な結論は得られなかった。

表 2.5.5-6. 副腎皮質ステロイドの使用有無別の非重篤な TEAE の発現割合（As-Treated 集団）

組入れ後に副腎皮質ステロイドを使用		組入れ後に副腎皮質ステロイドを使用していない	
BARI+RDV （N=105） n（%）	PBO+RDV （N=118） n（%）	BARI+RDV （N=402） n（%）	PBO+RDV （N=391） n（%）
66 (62.9)	77 (65.3)	121 (30.1)	143 (36.6)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = number of subjects in the As-Treated Population; n = number of subjects reporting at least 1 event; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

表 2.5.5-7. 副腎皮質ステロイドの使用有無別の重篤な TEAE の発現割合（As-Treated 集団）

組入れ後に副腎皮質ステロイドを使用		組入れ後に副腎皮質ステロイドを使用していない	
BARI+RDV （N=105） n（%）	PBO+RDV （N=118） n（%）	BARI+RDV （N=402） n（%）	PBO+RDV （N=391） n（%）
42 (40.0)	57 (48.3)	35 (8.7)	46 (11.8)

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = number of subjects in the As-Treated Population; n = number of subjects reporting at least 1 event; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

副腎皮質ステロイドの使用有無別の TEAE の概要及びいずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（基本語）は以下であった。

補足表 2.5.5-8. 副腎皮質ステロイドの使用有無別の TEAE の概要
及びいずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE（As-Treated 集団）

	副腎皮質ステロイドの使用あり		副腎皮質ステロイドの使用なし	
	Baricitinib + RDV（N=105）	**Placebo + RDV（N=118）**	**Baricitinib + RDV（N=402）**	**Placebo + RDV（N=391）**
全 TEAE	**75 (71.4)**	**89 (75.4)**	**135 (33.6)**	**153 (39.1)**
死亡に至った TEAE	**11 (10.5)**	**20 (16.9)**	**8 (2.0)**	**11 (2.8)**
重篤な TEAE	**42 (40.0)**	**57 (48.3)**	**35 (8.7)**	**46 (11.8)**
治験薬の投与中止に至った TEAE	**14 (13.3)**	**27 (22.9)**	**20 (5.0)**	**32 (8.2)**
いずれかの群で発現割合が 5%以上の TEAE				
呼吸不全	17 (16.2)	23 (19.5)	7 (1.7)	16 (4.1)
リンパ球数減少	17 (16.2)	22 (18.6)	7 (1.7)	13 (3.3)
糸球体濾過率減少	16 (15.2)	10 (8.5)	33 (8.2)	32 (8.2)
貧血	14 (13.3)	18 (15.3)	11 (2.7)	15 (3.8)
高血糖	13 (12.4)	17 (14.4)	12 (3.0)	23 (5.9)
ヘモグロビン減少	13 (12.4)	14 (11.9)	17 (4.2)	16 (4.1)
血中ブドウ糖増加	12 (11.4)	14 (11.9)	10 (2.5)	13 (3.3)
リンパ球減少症	9 (8.6)	12 (10.2)	2 (0.5)	12 (3.1)
急性呼吸不全	9 (8.6)	9 (7.6)	7 (1.7)	6 (1.5)
呼吸窮迫	9 (8.6)	8 (6.8)	4 (1.0)	7 (1.8)
急性腎障害	7 (6.7)	18 (15.3)	13 (3.2)	18 (4.6)
深部静脈血栓症	7 (6.7)	5 (4.2)	5 (1.2)	5 (1.3)
肺炎	6 (5.7)	15 (12.7)	6 (1.5)	6 (1.5)
敗血症性ショック	6 (5.7)	8 (6.8)	1 (0.2)	2 (0.5)
低血圧	2 (1.9)	11 (9.3)	7 (1.7)	7 (1.8)
敗血症	2 (1.9)	6 (5.1)	2 (0.5)	5 (1.3)
多臓器機能不全症候群	1 (1.0)	6 (5.1)	1 (0.2)	1 (0.3)
腎不全	0 (0.0)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）
Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 23.0

2.5.5.2.5　特に注目すべき有害事象

本項には、静脈血栓塞栓関連事象、感染症関連事象、及びその他の注目すべき事象について述べる。

静脈血栓塞栓関連事象

本項に述べる静脈血栓塞栓症は、NIH の医学専門家のレビューにより判定された。含まれた事象（基本語）は以下であった。

- 腋窩静脈血栓症
- 腕頭静脈血栓症
- 脳血管発作
- 深部静脈血栓症
- 静脈塞栓症
- 末梢動脈閉塞
- 肺塞栓症

- 血栓症

Treatment-emergent 静脈血栓塞栓症の概要を補足表 2.5.5-9 に示す。

重篤及び非重篤の静脈血栓塞栓関連事象が BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群のいずれにも報告された（それぞれ 4%及び 3%、表 2.5.5-8）。肺塞栓症は BARI+RDV 群で 5 件、PBO+RDV 群で 2 件報告され、このうち PBO+RDV 群の 1 件は死亡に至った（表 2.5.5-4）。本事象は治験薬との関連はないと判断された。

試験間の異同のため比較は困難であるものの、少数のメタアナリシスで ACTT-2 試験の結果と比較して高い COVID-19 患者での静脈血栓塞栓関連事象の発現割合が報告されている。Porfidia らは、成人の COVID-19 入院患者 3487 例での全静脈血栓塞栓関連事象の発現割合を 26%（95%信頼区間：6～66%）と推定した（Porfidia et al. 2020）。また、Di Minno らは、成人の COVID-19 患者 1988 例での全静脈血栓塞栓関連事象の発現割合を 31.3%（95%信頼区間：24.3～39.2%）と算出した。Di Minno らによると、この割合は ICU 入室患者での発現割合 32.7%（95%信頼区間：21.9～45.7%）と同程度であった。また、抗血栓の予防投与を実施した場合の発現割合は 23.9%（95%信頼区間：15.9～34.4%）に低下すると報告した（Di Minno et al. 2020）。

補足表 2.5.5-9. Treatment-Emergent 静脈血栓塞栓関連事象の概要（As-Treated 集団）

	Baricitinib + RDV (N=507)	**Placebo + RDV (N=509)**
全 TEAE	21 例 (4.1%)	16 例 (3.1%)
死亡に至った TEAE	0 例	1 例 (0.2%)
重篤な TEAE	7 例 (1.4%)	4 例 (0.8%)
治験薬の投与中止に至った TEAE	10 例(2.0%)	9 例(1.8%)

例数（%）
Abbreviations: N = Number of subjects in the As Treated Population (number of subjects at risk); RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.5.5-8. Treatment-Emergent 静脈血栓塞栓関連事象（As-Treated 集団）

基本語	**PBO+RDV（N = 509）**			**BARI+RDV（N = 507）**		
	n	**%**	**件数**	**n**	**%**	**件数**
治験薬の投与開始後に発現したすべての VTE	**16**	**3**	**20**	**21**	**4**	**22**
深部静脈血栓症	10	2	11	12	2	12
肺塞栓症	2[a]	<1	2	5	1	5
血栓症	2	<1	3	2	<1	2
脳血管発作	1	<1	1	1	<1	1
静脈塞栓症	1	<1	1	1	<1	1
末梢動脈閉塞	–	–	–	1	<1	1
腋窩静脈血栓症	1	<1	1	–	–	–
腕頭静脈血栓症	1	<1	1	–	–	–

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = number of subjects in the As-Treated Population; n = number of subjects reporting at least 1 event; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; VTE = venous thromboembolic events.
Events = Total frequency of events reported.
a One pulmonary embolism report was nonserious.
MedDRA version 23.0

重篤な静脈血栓塞栓関連事象は、BARI+RDV 群で肺塞栓症（5 例）、深部静脈血栓症及び脳血管発作（各 1 例）、PBO+RDV 群で深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管発作、及び静脈血栓症

（各 1 例）であり、うち、BARI+RDV 群の肺塞栓症の 4 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は、BARI+RDV 群で深部静脈血栓症（6 例）、肺塞栓症（2 例）、静脈塞栓症及び脳血管発作（各 1 例）、PBO+RDV 群で深部静脈血栓症（6 例）、静脈塞栓症、腋窩静脈血栓症及び血栓症（各 1 例）であり、うち BARI+RDV 群の肺塞栓症の 2 例、深部静脈血栓症の 1 例、PBO+RDV 群の深部静脈血栓症の 5 例、腋窩静脈血栓症及び血栓症の各 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

血栓症のリスク因子有無別の静脈血栓塞栓関連事象の発現状況は以下であった。

補足表 2.5.5-10. 血栓症のリスク因子有無別の静脈血栓塞栓関連事象（As-Treated 集団）

リスク因子	リスク因子あり [a]		リスク因子なし [a]	
	Baricitinib + RDV	**Placebo + RDV**	**Baricitinib + RDV**	**Placebo + RDV**
いずれかのリスク因子	**21/428（4.9）**	**16/416（3.8）**	**0/79**	**0/93**
肥満	11/293（3.8）	10/271（3.7）	10/214（4.7）	6/238（2.5）
年齢（65 歳以上）	10/144（6.9）	5/155（3.2）	11/363（3.0）	11/354（3.1）
喫煙	2/18（11.1）	3/29（10.3）	19/489（3.9）	13/480（2.7）
長期の不動	0/11	0/13	21/496（4.2）	16/496（3.2）
VTE の既往歴	0/11	0/11	21/496（4.2）	16/498（3.2）
VTE の合併症	1/11（9.1）	0/18	20/496（4.0）	16/491（3.3）
がんの合併症	1/19（5.3）	0/17	20/488（4.1）	16/492（3.3）
冠動脈疾患	3/49（6.1）	2/51（3.9）	18/458（3.9）	14/458（3.1）
うっ血性心不全	5/31（16.1）	1/30（3.3）	16/476（3.4）	15/479（3.1）
慢性呼吸器疾患	4/39（10.3）	1/30（3.3）	17/468（3.6）	15/479（3.1）
2 型糖尿病	10/193（5.2）	7/174（4.0）	11/314（3.5）	9/335（2.7）
免疫不全	0/17	0/13	21/490（4.3）	16/496（3.2）

例数（%）
a：年齢以外のリスク因子は、既往歴が YES を因子あり、その他を因子なしと取り扱った。

本試験では、治験実施計画書に基づき、禁忌でない限り何らかの抗凝固療法が行われていたすべての患者に VTE の予防を行うことを推奨した。ベースライン時又は試験期間中の予防目的を含む抗血栓薬の投与は BARI+RDV 群の 495/507 例（97.6%）、PBO+RDV 群の 498/509 例（97.8%）で実施されており、主にヘパリン（低分子ヘパリンを含む）が使用されていた（補足表 2.5.5-11）。また、抗凝固薬が投与されたのは、BARI+RDV 群で 492/507 例（97.0%）PBO+RDV 群で 496/509 例（97.4%）であった。なお、集計上の区別が困難であったため、集計した薬剤には予防目的及び治療目的のものが含まれる。

補足表 2.5.5-11. ベースライン時に投与されていた又は試験期間中に投与された抗血栓薬 a
（As-Treated 集団）

	Baricitinib + RDV	Placebo + RDV
抗血栓薬を投与された患者	**495（97.6）**	**498（97.8）**
組入れ前から抗血栓薬が投与されていた患者	**398（78.5）**	**413（81.1）**
エノキサパリン	314（61.9）	325（63.9）
アセチルサリチル酸	79（15.6）	82（16.1）
ヘパリン b	32（6.3）	48（9.4）
Nadroparin	22（4.3）	21（4.1）
アピキサバン	12（2.4）	14（2.8）
クロピドグレル	11（2.2）	12（2.4）
組入れ後に有害事象の治療以外の目的で抗血栓薬が投与された患者	**97（19.1）**	**84（16.5）**
エノキサパリン	92（18.1）	72（14.1）
ヘパリン b	9（1.8）	20（3.9）

例数（%）
a：いずれかの群で 2%以上の患者で使用された薬剤
b：未分化ヘパリン及び低分子ヘパリン（薬剤名が記載されていない場合）

感染症関連事象

感染症

重篤な（生命を脅かす、又は死亡に至る）感染症の報告は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群よりも少なかった（表 2.5.5-9）。

BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群のいずれも、原因不明のカンジダ、アスペルギルス及びその他の真菌感染症が非重篤な（生命を脅かすものではない、又は死亡に至るものではない）有害事象として報告され、明らかな傾向は認められなかった（ACTT-2 試験 CSR［第 5.3.5.1.1 項］Table 79）。

非重篤の尿路感染の報告は BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より多く、バリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた（表 2.5.5-9）。

表 2.5.5-9. 感染症（病原菌を問わない）の発現割合（As-Treated 集団）

	BARI+RDV (N=507)									PBO+RDV (N=509)								
	Severe			Life-Threatening			Death			Severe			Life-Threatening			Death		
Anatomical Location	n	%	Evs.	n	%	Evs.	n	%	Evs.	n	%	Evs.	n	%	Evs.	n	%	Evs.
Any Location	**34**	**7**	**53**	**4**	**<1**	**6**	**1**	**<1**	**1**	**42**	**8**	**70**	**21**	**4**	**43**	**1**	**<1**	**1**
Blood	9	2	12	2	<1	2	-	-	-	14	3	21	8	2	12	1	<1	1
Bone	1	<1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esophagus	1	<1	1	-	-	-	-	-	-	1	<1	1	-	-	-	-	-	-
Gastrointestinal Tract	1	<1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Genitourinary System	6	1	7	-	-	-	-	-	-	5	<1	7	1	<1	2	-	-	-
Large Intestine	1	<1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lip	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<1	1	-	-	-	-	-	-
Lower Respiratory System	16	3	22	2	<1	4	1	<1	1	19	4	27	13	3	25	-	-	-
Oral Cavity	1	<1	1	-	-	-	-	-	-	1	<1	3	-	-	-	-	-	-
Skin And Soft Tissue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	<1	1	-	-	-	-	-	-
Upper Respiratory System	4	<1	7	-	-	-	-	-	-	6	1	9	1	<1	4	-	-	-

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; Evs. = events; N=Number of participants randomized to Treatment group; n=Number of participants with infection; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; VTE = venous thromboembolic events.

Note: Percents may not add to 100 because participants may have infections with multiple pathogens. All Grade 3 or 4 infections are also reported as AEs. Multiple culture results may apply to a single infection.

感染症および寄生虫症（基本語）

感染症および寄生虫症の発現割合は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群で同様であった。

感染症および寄生虫症は BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群（以下同順）でそれぞれ 9%及び 12%に認められた。最も多く報告されたのは、肺炎であり、それぞれ 2%及び 4%に認められた（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-10. 感染症および寄生虫症（基本語）の発現割合（ad hoc 解析）（As-Treated 集団）

Preferred Term	BARI+RDV (N=507)			PBO+RDV (N=509)		
	n	%	Events	n	%	Events
Any preferred term	**48**	**9**	**59**	**60**	**12**	**88**
肺炎	12	2	12	21	4	22
敗血症性ショック	7	1	7	10	2	11
敗血症	4	1	4	11	2	11
細菌性肺炎	3	1	3	9	2	9
尿路感染	6	1	6	2	<1	2
菌血症	2	<1	2	5	1	5
誤嚥性肺炎	4	1	5	2	<1	2
血管デバイス感染	2	<1	2	1	<1	1
ブドウ球菌性肺炎	-	-	-	3	1	3
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	<1	2	-	-	-
アスペルギルス感染	1	<1	1	1	<1	1
気管支肺アスペルギルス症	1	<1	1	1	<1	1
ブドウ球菌感染	1	<1	1	1	<1	1
細菌性上気道感染	-	-	-	2	<1	2
細菌検査陽性	1	<1	1	-	-	-
カンジダ感染	1	<1	1	-	-	-
カンジダ検査陽性	1	<1	1	-	-	-
真菌血症	1	<1	1	-	-	-
真菌感染	1	<1	1	-	-	-
ギラン・バレー症候群	1	<1	1	-	-	-
椎間板炎	1	<1	1	-	-	-
下気道感染	1	<1	1	-	-	-
肺浸潤	1	<1	1	-	-	-
食道カンジダ症	1	<1	1	-	-	-
前立腺膿瘍	1	<1	1	-	-	-
喀痰培養陽性	1	<1	1	-	-	-
真菌性尿路感染	1	<1	1	-	-	-
膿瘍	-	-	-	1	<1	1
カンジダ性敗血症	-	-	-	1	<1	1
腸球菌感染	-	-	-	1	<1	1
ヘモフィルス検査陽性	-	-	-	1	<1	1
クレブシエラ感染	-	-	-	1	<1	1
肺膿瘍	-	-	-	1	<1	1
乳様突起炎	-	-	-	1	<1	1
大腸菌性肺炎	-	-	-	1	<1	1
クレブシエラ菌性肺炎	-	-	-	1	<1	1
レンサ球菌性肺炎	-	-	-	1	<1	1
細菌性気道感染	-	-	-	1	<1	1
セラチア検査陽性	-	-	-	1	<1	1
副鼻腔炎	-	-	-	1	<1	1
ブドウ球菌性菌血症	-	-	-	1	<1	1
全身性カンジダ	-	-	-	1	<1	1
尿路性敗血症	-	-	-	1	<1	1
外陰膣真菌感染	-	-	-	1	<1	1

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; N = number of subjects in the As-Treated Population (number of subjects at risk); n = number of subjects reporting event; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; VTE = venous thromboembolic events.

Events = Total frequency of events reported.

本表の集計には、MedDRA 器官別大分類の感染症および寄生虫症に以下の基本語を加えた"Bacterial test positive", "Candida test positive", "Haemophilus test positive", "Serratia test positive", "Sputum culture positive", "Guillain-Barre syndrome", "Lung infiltration", "Pneumonia aspiration".

MedDRA version 23.0

MedDRA 器官別大分類の感染症および寄生虫症は BARI+RDV 群 40/507 例（7.9%）、PBO+RDV 群 60/509 例（11.8%）で認められた。5 例以上に認められた事象（基本語）は、BARI+RDV 群で肺炎 12 例、敗血症性ショック 7 例、尿路感染 6 例、PBO+RDV 群で肺炎 21 例、敗血症 11 例、敗血症性ショック 10 例、細菌性肺炎 9 例、菌血症 5 例であった。

また、MedDRA 器官別大分類の感染症および寄生虫症に含まれる基本語かつ重篤性を満たした事象を「重篤な感染症および寄生虫症」として集計した。重篤な感染症および寄生虫症の概要は以下であった。

補足表 2.5.5-12. 重篤な感染症および寄生虫症（器官別大分類）の概要（As-Treated 集団）

	Baricitinib + RDV (N=507)	**Placebo + RDV (N=509)**
全 TEAE	11 例 (2.2%)	19 例(3.7%)
死亡に至った TEAE	2 例(0.4%)	1 例(0.2%)
重篤な TEAE	11 例(2.2%)	19 例(3.7%)
治験薬の投与中止に至った TEAE	3 例(0.6%)	5 例(1.0%)

Abbreviations: RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.

その他の注目すべき事象

その他、注目すべき事象の概要を補足表 2.5.5-13 に示す。注目すべき事象の定義は以下であった。

本試験では、帯状疱疹、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、及び間質性肺炎は認められなかった。

帯状疱疹	帯状疱疹（PT）及び水痘帯状疱疹（LLT）
消化管穿孔	消化管の穿孔（SMQ（狭域））
B 型肝炎ウイルスの再活性化	PT の無症候性ウイルス性肝炎、慢性 B 型肝炎、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、B 型肝炎、B 型肝炎抗原、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗原、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗原、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎再活性化、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス検査陽性、A 型肝炎、輸血後肝炎、ウイルス性肝炎及び投薬中断後肝炎
間質性肺炎	間質性肺疾患（PT）
好中球数減少	好中球数減少（PT）
リンパ球数減少	リンパ球数減少（PT）
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少（PT）
肝機能障害	肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（SMQ）並びに急性肝不全（PT）、慢性肝不全（PT）、肝不全（PT）及び亜急性肝不全（PT）

補足表 2.5.5-13. その他の注目すべき事象の概要（As-Treated 集団）

		Baricitinib + RDV (N=507)	Placebo + RDV (N=509)
好中球数減少	全TEAE	1例(0.2%)	0例
	死亡に至ったTEAE	0例	0例
	重篤なTEAE	0例	0例
	治験薬の投与中止に至ったTEAE	0例	0例
リンパ球数減少	全TEAE	24例 (4.7%)	35例 (6.9%)
	死亡に至ったTEAE	0例	0例
	重篤なTEAE	1例 (0.2%)	0例
	治験薬の投与中止に至ったTEAE	0例	0例
ヘモグロビン値減少	全TEAE	30例(5.9%)	30例(5.9%)
	死亡に至ったTEAE	0例	0例
	重篤なTEAE	0例	1例 (0.2%)
	治験薬の投与中止に至ったTEAE	0例	0例
肝機能障害	全TEAE	22例(4.3%)	37例 (7.3%)
	死亡に至ったTEAE	0例	0例
	重篤なTEAE	0例	4例(0.8%)
	治験薬の投与中止に至ったTEAE	6例 (1.2%)	7例 (1.4%)

Abbreviations: RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.2.6　小児を対象とした試験の安全性データ

現在、小児の COVID-19 患者にバリシチニブを投与したときの安全性データは得られていない。以下に 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で小児で得られているデータを示す。

小児 JIA 患者での安全性：I4V-MC-JAHV 試験

進行中の JAHV 試験では、安全性モニタリング時に[redacted]投与で試験を開始した小児 JIA 患者（年齢の中央値は[redacted]歳［[redacted]歳］）[redacted]例の安全性を評価した。総曝露量は[redacted]（中央値[redacted]、範囲 [redacted]）であった。

データカットオフ時点で、[redacted]例（[redacted]%）に TEAE が 1 件以上報告され、そのほとんどは[redacted]であった。高頻度に報告された TEAE の器官別大分類は、[redacted]であった。成人でのバリシチニブの既知のプロファイルと一致して、最も多く報告された TEAE は、[redacted]であった（付録表 2.7.4.7-6）。

[redacted]被験者はいなかった。[redacted]は報告されなかった。新たな安全性所見は認められなかった。詳細を付録表 2.7.4.7-6 に示す。

小児 AD 患者での安全性：I4V-MC-JAIP 試験

進行中の JAIP 試験では、[redacted]にバリシチニブの投与を受けた小児 AD 患者[redacted]例（[redacted]）の安全性を評価した。小児 AD 患者への投与量は、成人 AD 患者への[redacted]用量とした。

高頻度に報告された TEAE は、[redacted]であった。[redacted]被験者はいなかった。[redacted]

[redacted]は報告されなかった。新たな安全性所見は認められなかった。詳細を付録表 2.7.4.7-7 及び付録表 2.7.4.7-8 に示す。

小児 I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患（CANDLE、CANDLE 様未分類疾患、JDM、SAVI 及び AGS）患者での安全性：I4V-MC-JAGA 試験

JAGA 試験では、[redacted]例に、[redacted]から、[redacted]した。通常[redacted]で投与し、[redacted]にわたりモニタリングした。平均投与量は[redacted]、被験者あたりの平均曝露期間は[redacted]であった。

観察された TEAE は[redacted]していた。また、[redacted]小児 I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患集団の過去のデータで観察された合併症に基づくと、観察された TEAE は[redacted]であった。

TEAE は[redacted]例（[redacted]%）で報告された。高頻度（[redacted]%以上）に報告された TEAE は、[redacted]であった。発現割合が[redacted]%以上であった TEAE は、[redacted]であった。これらの TEAE は[redacted]は特定されなかった。

TE-SAE は[redacted]例（[redacted]%）で報告された。[redacted]TEAE は、[redacted]例で報告された（基本語：[redacted]）。

20[redacted]年[redacted]月時点で[redacted]例の[redacted]が本試験で報告されている。[redacted]であった。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

2.5.5.2.7　日本人被験者の結果

本試験は日本からも参加した国際共同試験であり、日本人被験者が 1 例含まれた。

日本人被験者は 6[redacted]歳の男性であり、PBO+RDV 群に無作為化された。本被験者には TE-SAE は発現しなかった。グレード 3 の糸球体濾過率減少の TEAE を発現したが回復した。本事象は非重篤であり、持続期間は 10 日、治験薬との関連ありと判断された。

2.5.5.3　臨床検査値

本項の記載は、米国での緊急使用許可申請資料に基づく。

各評価時点での血球数及び生化学検査値を含む臨床検査値の絶対値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値を付録表 2.7.4.7-5 に示す。

本試験での臨床検査値に関連する投与中断の基準は以下であった。

- 総白血球数 1000 cells/μL 未満
- 好中球絶対数 500 cells/μL 未満
- リンパ球絶対数 200 cells/μL 未満
- ALT/AST が基準範囲上限の 5 倍超
- eGFR が 30 mL/min 未満

中止基準により投与を中断した被験者数は、治験実施計画書に従って特別には収集されておらず、現時点ではデータが得られていない。

2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1　体重、性別、人種、民族

体重、性別、人種、及び民族がバリシチニブの AUC 及び C_{max} に与える変化の程度は小さく、バリシチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。したがって、これらの要因に対するバリシチニブの用量調整は不要であると判断した（既提出申請資料［RA］第 2.5.3.1.2 項）。

2.5.5.4.2　腎機能障害

バリシチニブの曝露量は腎機能の低下に伴い増加する（JADL 試験）。詳細は既提出申請資料（RA）第 2.7.2.2.2.2.1 項を参照。申請者は、バリシチニブ投与開始前及び投与期間を通じて eGFR を評価するよう注意喚起する予定である。PK プロファイルに基づき、バリシチニブの推奨用量は以下である。

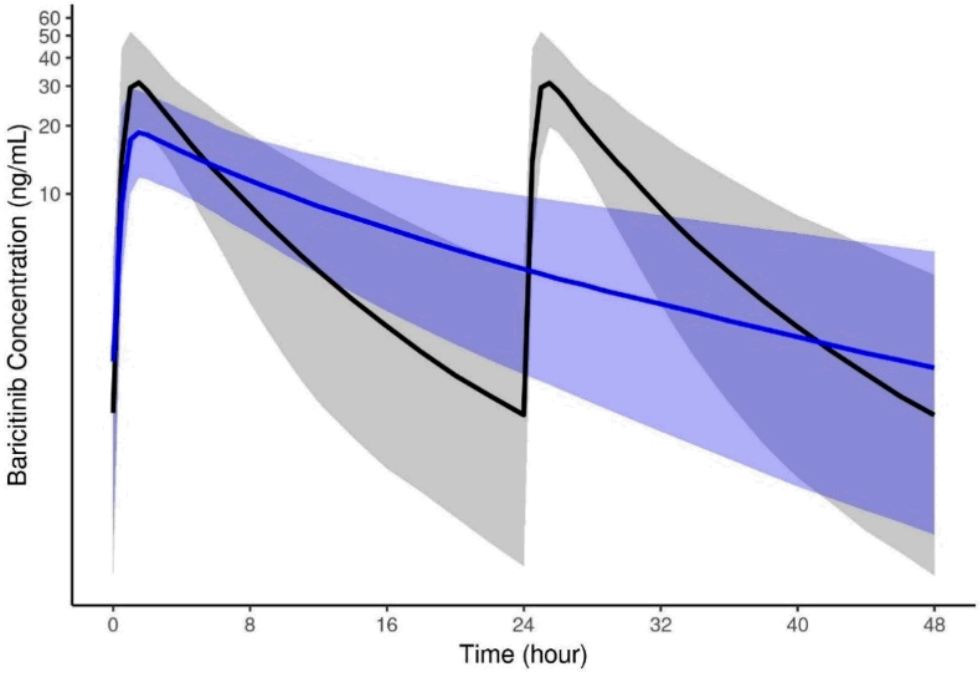
- eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以上の[redacted]成人患者：用量調節は不要
- 中等度腎機能障害（eGFR が 30～60 mL/min/1.73m^2 未満）を有する[redacted]成人患者：2 mg を 1 日 1 回投与

重度腎機能障害での推奨用量

JADL 試験から得られたデータから、重度腎機能障害（eGFR が 15～30 mL/min/1.73m^2 未満）ではバリシチニブの AUC に約 4 倍の増加が認められ、C_{max} への影響は小さい（1.4 倍）ことが示

された。したがって、重度腎機能障害患者に 2 mg を 48 時間ごとに投与すると、正常な腎機能の患者に 4 mg 1 日 1 回投与した場合と同程度の平均 1 日曝露量が得られる。

腎機能障害患者を対象とした試験（JADL 試験）を含む 5 つの第 1 相及び第 2a 相試験のデータを用いて構築した PK モデルにより、腎機能障害の影響について予測した。JADL 試験には、腎機能正常、並びに軽度、中等度、及び重度の腎機能障害及び末期腎疾患を有する成人被験者が含まれた。正常な腎機能の被験者に 4 mg 1 日 1 回、重度腎機能障害被験者に 2 mg を 48 時間ごとに投与したときのモデルから予測された PK プロファイルを図 2.5.5-1 に示す。



Note: Black line and gray band are predicted mean PK profile with 90% prediction interval for 4 mg once daily in patients with normal renal function; blue line and blue band are predicted mean PK profile with 90% prediction interval for 2 mg given every 48 hours in patients with severe renal impairment.

図 2.5.5-1. 正常な腎機能の被験者に 4 mg 1 日 1 回、重度腎機能障害被験者に 2 mg を 48 時間ごとに投与後の PK プロファイルの比較

上記の PK プロファイルの結果から、以下の患者に対するバリシチニブの短期間投与については、潜在的なベネフィットが潜在的リスクを上回る場合には 2 mg の 48 時間ごとの投与が適切な用量であると考えられる。

- 重度の腎機能障害（eGFR が 15～30 mL/min/1.73m^2 未満）を有する[redacted]成人患者
- [redacted]

以下の患者にはバリシチニブの投与は推奨されない。腎機能障害を有する小児患者での用量調節については、第 2.5.5.4.7 項を参照。

- 透析患者、末期腎障害（eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 未満）、又は急性腎障害を発現している患者

- [redacted]

腎機能障害を有する被験者での TEAE

ベースライン時の腎機能障害別の TEAE の概要を以下に示す。

補足表 2.5.5-14. ベースライン時の腎機能障害別の TEAE の概要（As-Treated 集団）

	30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
	本剤群（56 例）	プラセボ群（58 例）	本剤群（149 例）	プラセボ群（147 例）	本剤群（298 例）	プラセボ群（303 例）
全有害事象	34 (60.7)	37 (63.8)	65 (43.6)	76 (51.7)	109 (36.6)	128 (42.2)
死亡に至った有害事象	5 (8.9)	12 (20.7)	7 (4.7)	10 (6.8)	6 (2.0)	9 (3.0)
重篤な有害事象	18 (32.1)	22 (37.9)	26 (17.4)	36 (24.5)	32 (10.7)	45 (14.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (17.9)	12 (20.7)	13 (8.7)	26 (17.7)	10 (3.4)	21 (6.9)

例数（%）
Abbreviations: RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
ベースライン時の eGFR 値が欠損していた患者が本剤群で 4 例、ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m2 未満の患者がプラセボ群で 1 例認められた。

2.5.5.4.3　肝機能障害

RA 患者を対象とした母集団 PK 解析から、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節は不要であることが示唆される（既提出申請資料［RA］第 2.7.2.3.1.9.7 項）。重度の肝機能障害を有する患者を対象としたバリシチニブの試験は実施されていない。したがって、申請者は、潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回る場合に限り、重度の肝機能障害を有する患者にバリシチニブを使用すべきであると注意喚起する予定である。重度の肝機能障害を有する患者で用量調節が必要かどうかは不明である。

2.5.5.4.4　薬物相互作用

強力な OAT3 阻害薬

バリシチニブをプロベネシドなどの強力な OAT3 阻害薬と併用投与すると、バリシチニブの曝露量が増加する（既提出申請資料［RA］第 2.7.2.2.2.3.1.4 項）。申請者は、強力な OAT3 阻害薬と併用する際にはバリシチニブの用量調節をすることを推奨する予定である。

他の JAK 阻害薬又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

バリシチニブと他の JAK 阻害薬又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬との併用投与は検討されていない。

2.5.5.4.5　妊婦及び授乳中の女性

妊婦及び授乳中の COVID-19 女性患者を対象としたバリシチニブの投与は検討されていない。妊婦及び授乳中の女性に対しては、潜在的ベネフィットが母子に対する潜在的リスクを上回る場合にのみ使用するべきである（既提出申請資料［RA］第 2.5.5.12.7 項）。

作用機序に一致して、ヒトの最大曝露量を超えて投与された動物で骨格異常及び受胎能低下を含む胚・胎児毒性が認められた。胎児に対するバリシチニブの影響及び母乳中のバリシチニブの有無は不明である。

2.5.5.4.6　高齢患者

バリシチニブは大部分が腎臓より排泄されることが知られており、腎機能障害を有する患者では副作用のリスクが高くなる可能性がある。高齢患者では腎機能が低下している可能性が高いため、用量選択には注意が必要であり、腎機能のモニタリングが有用となる可能性がある。

RA を対象とした第 3 相試験 4 試験で投与された 3100 例のうち、65 歳以上の RA 患者は計 537 例であり、そのうち 75 歳以上は 71 例であった。安全性又は有効性について、これらの被験者と若年被験者との間で全体的に差は認められていない。また、他の臨床使用報告でも高齢被験者と若年被験者との間で反応に差は認められていない。しかし、一部の高齢者で感受性が高まる可能性は否定できない。

2.5.5.4.7　小児患者

9 歳以上 18 歳未満の小児患者

用量調節は不要である。

2 歳以上 9 歳未満の小児患者

バリシチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与する（第 2.5.3 項及び第 2.5.4.3.5 項）。

腎機能障害を有する小児患者

以下に示す用量調節が推奨される。

<u>9 歳以上 18 歳未満の小児患者</u>

- eGFR が 30～60 mL/min/1.73m^2 未満：2 mg を 1 日 1 回投与
- eGFR が 15～30 mL/min/1.73m^2 未満：2 mg を 48 時間ごとに 1 回投与

<u>2 歳以上 9 歳未満の小児患者</u>

- eGFR が 30～60 mL/min/1.73m^2 未満：2 mg を 48 時間ごとに 1 回投与
- eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満：投与しない

2.5.5.4.8　その他

リンパ球数が 200～500 /mm^3 の被験者での TEAE

ベースライン時のリンパ球数別の TEAE の概要を以下に示す。

補足表 2.5.5-15. ベースライン時のリンパ球数別の TEAE の概要（As-Treated 集団）

	リンパ球数 200～500/mm^3		リンパ球数が 500/mm^3 以上	
	Baricitinib+RDV（39 例）	**Placebo+RDV（33 例）**	**Baricitinib+RDV（460 例）**	**Placebo+RDV（473 例）**
全 TEAE	21 (53.8)	25 (75.8)	186 (40.4)	214 (45.2)
死亡に至った TEAE	3 (7.7)	5 (15.2)	15 (3.3)	25 (5.3)
重篤な TEAE	9 (23.1)	12 (36.4)	67 (14.6)	90 (19.0)
治験薬の投与中止に至った TEAE	5 (12.8)	7 (21.2)	28 (6.1)	50 (10.6)
感染症に関連する TEAE	7 (17.9)	7 (21.2)	33 (7.2)	50 (10.6)
感染症に関連する重篤な TEAE	3 (7.7)	3 (9.1)	8 (1.7)	15 (3.2)

例数（%）
Abbreviations: RDV = remdesivir; TEAE = treatment-emergent adverse event.
リンパ球数のベースライン値が欠損していた患者が本剤群で 8 例、プラセボ群で 1 例、ベースライン時のリンパ球数が 200/mm^3 未満の患者がプラセボ群で 2 例認められた。

ヘモグロビン値 8 g/dL 未満の被験者での TEAE

本試験では、ベースライン時にヘモグロビン値 8 g/dL 未満の被験者が BARI+RDV 群 6 例、PBO+RDV 群 8 例含まれた。BARI+RDV 群の 6 例中 3 例で有害事象の発現（糸球体濾過率減少、貧血及び血中クレアチニン増加各 1 例）が認められたが、いずれも非重篤な事象であった

2.5.5.5 安全性の結論

バリシチニブは半減期が約 12 時間であり、投与中止後のウォッシュアウト期間が短い。また、CYP 阻害活性が低いため、薬物相互作用のリスクが低い。これらの特徴により、COVID-19 に対する使用ではバリシチニブと基礎療法との併用が可能であると考える。

RA 患者に対しては、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を長期使用時の安全性プロファイルを評価した。COVID-19 患者に対するバリシチニブの投与期間は最長 14 日間と短い。したがって、バリシチニブへの曝露は限定的であると考えられる。

ACTT-2 試験の安全性の結果は、バリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

全体として、TEAE、TE-SAE、死亡に至った TE-SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった。

COVID-19 患者に対するバリシチニブの安全性データは、レムデシビルとバリシチニブ 4 mg 1 日 1 回を併用投与された 507 例に限られている。しかし、これらのデータはバリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致している。

RA 患者に対するバリシチニブ 2 mg 1 日 1 回投与及び 4 mg 1 日 1 回投与で確立された安全性プロファイル及び ACTT-2 試験の安全性データに基づき、申請者は用量調節を行うことでリスクを軽減するよう推奨する予定である。これにより、COVID-19 患者に対するバリシチニブ投与の良好なベネフィット／リスクプロファイルが得られると考える。

2.5.5.6 市販後データ

最新の市販後安全性データとして、以下を第 5.3.6 項に添付する。

- 第 7 回 periodic safety update report（調査期間 20■年■月■■日～20■■年■月■■日）（第 5.3.6.1 項）

- 第 5 回国内安全性定期報告（調査期間 20■年■月■■日～20■年■月■■日）（第 5.3.6.2 項）

バリシチニブは治験薬として臨床試験で 10,034 例に投与されている。また、市販後調査から世界中で 222,700 例に投与されていると推定される。

なお、RA の特定使用成績調査（全例調査）の中間解析時の副作用発現割合は 19.5%（670/3445 例）であり、RA 承認申請時の臨床試験の副作用発現割合（24 週時）（併合解析［All BARI RA］の全体集団 39.9%）を超えるものではなかった。また市販後の安全性プロファイルは臨床試験で確認されたものの範囲内と考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

SARS-CoV-2 への感染により、重篤又は生命を脅かす疾患である COVID-19 を引き起こす。一部の患者では、肺病変を伴う過炎症状態（発熱持続、炎症マーカーの上昇、多臓器不全）の臨床症状を呈する、サイトカインストームを発症し、重症例では呼吸不全、ARDS、及び死亡に進行する可能性がある。

2.5.6.1.2　現行の治療

COVID-19 による主要な死因は ARDS による呼吸不全であり、治療は支持療法となる。国内ではレムデシビル及びデキサメタゾンが使用可能である。また、2020 年 11 月 1 日時点で、ファビピラビルが承認審査中である。

呼吸不全のある中等症の患者ではステロイド薬を早期に使用し、さらにレムデシビルの使用も考慮される（診療の手引き検討委員会. 2020）。しかし、現在使用可能とされている薬剤で治療に関する満足度は十分に満たされていない（第 2.5.1.1.2 項）。

作用機序の妥当性

JAK1/2 阻害薬であるバリシチニブは、抗炎症作用及び十分に確立された安全性プロファイルが示されている（Smolen et al. 2019; Stebbing et al. 2020）。また、潜在的な抗ウイルス宿主活性及び SARS-CoV-2 感染に関連した炎症亢進状態及びサイトカインストームの軽減作用が期待される。

非臨床試験のデータから、バリシチニブ 4 mg は COVID-19 患者での呼吸不全に関与するサイトカインシグナルを阻害すること、また NAKs を阻害することにより SARS-CoV-2 のウイルス感染力を低下させる可能性が示されている（Stebbing et al. 2020）。さらに、より良い治療反応性を示す可能性のある血管内皮マーカーの変化と共に、サイトカインストームを説明する可能性のある血漿バイオマーカーのサブセットが COVID-19 患者で確認された（Sims et al. 2020）。重要な点として、バリシチニブを投与した患者（4 例）では、炎症亢進性内皮バイオマーカー濃度（その一部は臨床状態の順序尺度の改善と相関する）が経時的に回復に転じ、関連して 84 のバイオマーカーの一部に健康時の値への回復が認められた（Sims et al. 2020）。

先行する開発プログラムで得られたバリシチニブの既知の抗炎症作用メカニズムに加えて、前臨床の検証試験はバリシチニブの潜在的な抗ウイルス活性を支持している。NIAID は、複数の分子の中から、バリシチニブが潜在的な 2 つの機序により、COVID-19 の治療に独自の役割を果たす可能性があると判断し、ACTT-2 試験で評価する被験薬に選択した。

2.5.6.2　ベネフィット

無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である ACTT-2 試験では、COVID-19 入院患者 1033 例を対象とした。本試験の結果、BARI+RDV の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が、主要評価項目である回復までの期間の短縮で示された。回復までの期間は、BARI+RDV でこれまでに実証されたレムデシビルより 1 日短縮（12.5%の改善）した。また、BARI+RDV の効果は 2 つの多重性を調整した副次評価項目（SAP 補遺）でも示された。

死亡又は人工呼吸管理を必要とした被験者の割合は BARI+RDV 群（23%）で PBO+RDV 群（28%）より 5%低く、Day 15 までの NIAID-OS で評価した臨床的改善のオッズは BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より高かった（オッズ比 1.26）。Day 29 までの死亡率には、BARI+RDV 群（5.1%）で PBO+RDV 群（7.8%）より低下傾向が認められた（約 35%の低下）。さらに、人工呼吸を使用しない日数及び入院期間は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より短縮傾向にあった。

すべての評価項目について、ベースラインの疾患重症度が高い被験者ほど治療効果が顕著であった。レムデシビルにバリシチニブを追加することによるベネフィットが最も認められたのは、ベースラインの NIAID-OS が 6 の被験者群であった。Day 15 時点での NIAID-OS の改善はベースラインの NIAID-OS が 5～7 の被験者で認められた。疾患重症度がより軽症であるベースラインの NIAID-OS が 4 の被験者では、レムデシビルにバリシチニブを追加することによるベネフィットは示されなかった。

小児患者を対象とした試験は実施していないが、成人及び小児での SARS-CoV-2 感染の病態生理の比較、並びに適切な用量選択を裏付ける薬剤曝露量の実測値及び予測値を考慮すると、ACTT-2 試験の結果を小児集団に外挿可能と考える。

2.5.6.3　リスク

ACTT-2 試験で得られた安全性プロファイルは、COVID-19 患者に対するバリシチニブ 4 mg の短期間の使用を支持するものであった。新たなバリシチニブの安全性シグナルは特定されなかった。全体として、TEAE、TE-SAE、死亡に至った TE-SAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった。

静脈血栓塞栓関連事象については、より重篤な事象が BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より多く報告され、バリシチニブの安全性プロファイルと一致していた。重篤な感染症の報告頻度は、BARI+RDV 群の方が PBO+RDV 群よりも低かった。

小児の COVID-19 患者を対象としたバリシチニブの試験は実施していない。しかし、他の疾患（JIA、AD 及び I 型インターフェロン関連自己炎症性疾患など）を対象とした実施中の試験で小児集団にバリシチニブが投与されており、その安全性プロファイルは成人で認められたものと類似していると考えられる。

ACTT-2 試験から得られた COVID-19 患者に対するバリシチニブの安全性データは、バリシチニブをレムデシビルと併用投与された被験者に限定されている。さらに、COVID-19 に対するバリシチニブと副腎皮質ステロイドの併用使用に関する情報は限られている。しかし、バリシチニブは世界中で 222,700 例に投与されていると推定され、RA に対する安全性プロファイルが確立されている。

2.5.6.4　ベネフィットとリスクの結論

生命を脅かす疾患である COVID-19 に対し、利用可能な治療法が少ないのが現状である。

安全性及び有効性について得られた科学的エビデンスから、COVID-19 入院患者に対するバリシチニブとレムデシビルとの併用療法のベネフィットとリスクバランスは良好であると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
[AAP/CHO] American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Children and COVID-19: State Data Report. A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Version 9/3/2020. Accessed December 14, 2020. Available at: https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP%20and%20CHA%20-%20Children%20and%20COVID-19%20State%20Data%20Report%209.3.20%20FINAL.pdf	無
Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F,et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-67.	有
Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 18;69(37):1324-9.	有
Bronte V, Ugel S, Tinazzi E,et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2020 Dec 1;130(12):6409-16.	有
[DAIDS] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. [July 2017]. Available at: https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf. Accessed December 14, 2020.	無
da Silva SJR, Silva CTAD, Guarines KM, et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS Infect Dis*. 2020 Sep 11;6(9):2319-36.	有
Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Oct;46(7):763-71.	有
Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128-33.	有
[FDA] Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. May 2020. Available at: https://www.fda.gov/media/137926/download. Accessed December 14, 2020.	無
Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A,et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep;4(9):653-61.	有
Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17:NEJMoa2021436.	有
Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.	有
Kim H, Brooks KM, Tang CC, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLE and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Aug;104(2):364-73.	有
Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2020a Jul 16:ciaa1012.	有
Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020b Aug 14;69(32):1081-8.	有
Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004 Dec;31(4):304-9.	有
McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 2;21(1):183.	有
Porfidia A, Valeriani E, Pola R, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:67-74.	有

参考文献	文献添付の有無
Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-8.	有
Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):3041-52.	有
Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):868-73.	有
Sims JT, Krishnan V, Chang CY, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep 10:S0091-6749(20)31242-2.	有
Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):7-18.	有
Stebbing J, Krishnan V, de Bono S,et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12697.	有
Steinman JB, Lum FM, Ho PP, et al. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 6;117(40):24620-6.	有
Winthrop KL, Bingham CO 3rd, Komocsar WJ, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 18;21(1):102.	有
Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):157-76, ix-x.	有
Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020 Oct 1;174(10):e202430.	有
Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.	有
オルミエント錠［審査報告書］. 日本イーライリリー株式会社; 2017 年 7 月 3 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/530471000_22900AMX00582_A100_1.pdf. Accessed December 14, 2020.	無
厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について. 国内の発生状況など. Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html. Accessed December 10, 2020.	無
診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 3 版. Available at: https://www.mhlw.go.jp/content/000668291.pdf. Accessed December 14, 2020.	無
日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 2.2 版. Available at: https://www.jsicm.org/news/upload/J-SSCG2020_COVID-19_1_ver.2.2.0.pdf. Accessed December 14, 2020.	無
ベクルリー点滴静注液［添付文書］. ギリアド・サイエンシズ株式会社; 2020 年 8 月改訂. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/230867_62504A3A1029_1_02. Accessed December 14, 2020.	無