オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.6　毒性試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.6　毒性試験の概要文 1
2.6.6.1　幼若ラットを用いた毒性試験 1
2.6.6.2　考察及び結論 3
2.6.6.3　参考文献 3

2.6.6　毒性試験の概要文

小児患者を対象としたバリシチニブの投与をサポートするために、幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。その成績の概要を以下に示す。

2.6.6.1　幼若ラットを用いた毒性試験

報告書 9000868 (4.2.3.5.4.1), 9000909 (4.2.3.5.4.2)

本試験の用量は、幼若動物を用いて先に実施した予備試験（報告書 9000868）に基づき設定した（概要表 2.6.7.A.1 項参照）。予備試験では、幼若 Sprague Dawley ラットにバリシチニブを 0、1、5 及び 25 mg/kg/日の用量で、生後 10 日から 35 日まで投与した。いずれの用量においても、死亡及び一般状態の毒性変化は認められなかった。25 mg/kg/日群では離乳時（生後 21 日）頃から平均体重低下が認められ、投与期間を通して体重が低値であった。血液学的検査（生後 36 日）では、25 mg/kg/日群の雄及び雌で、白血球数、リンパ球数及び好塩基球数の減少が認められた。体重増加抑制（対照群と比較して約 8%～12%）及びリンパ球数減少（約 45%）の程度に基づき、高用量の 25 mg/kg/日は最大耐量と判断された。

幼若ラットを用いた毒性試験（報告書 9000909）において、バリシチニブを 0、1、5 又は 25 mg/kg/日の用量で生後 10 日から 90 日まで、1 日 1 回強制経口投与したところ、全般的な成長、免疫系及び骨への影響が認められた。本試験における結果を毒性試験の概要表 2.6.7.A.2 項に示す。

全般的な成長への影響として、対照群との比較で、体重低下（25 mg/kg/日で-13%～-20%、5 mg/kg/日で-4%～-11%）及び体重増加量の減少（25 mg/kg/日で-14.4%～-21.8%、5 mg/kg/日で-7.3%～-10.9%）が認められた。免疫系に関しては、5 mg/kg 以上の用量で、末梢及び組織リンパ球数の減少、リンパ系器官重量減少並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ系細胞充実性低下が見られ、それらに関連して T 細胞依存的抗体反応の低下が見られた。免疫応答の低下を示唆するこれらの所見は、バリシチニブの薬理作用から予想される変化であった。これらの所見は毒性変化と考えられたが、8 週間の休薬期間後に回復した。休薬期間中、最高驚愕反応到達時間の軽度の短縮（20%未満）が 5 及び 25 mg/kg 群で見られたが、変化が延長ではなく短縮であったこと、変化の程度が小さかったこと、他の驚愕反応の指標及び行動評価に影響が見られなかったことから、同変化は毒性変化ではないと考えられた。一般状態観察、性成熟、眼科学的検査、行動、生殖能及び雄の生殖機能評価において、バリシチニブ投与による毒性変化は認められなかった。

バリシチニブに関連した骨の毒性変化が 25 mg/kg/日群のラットのみで認められた。大腿骨頭部及び頚部の変性／萎縮並びにそれに関連する大腿骨頭部の構造圧壊及び股関節の変性性関節疾患が対照群の少数例にも見られたが、その発現頻度及び重症度は対照群に比べ 25 mg/kg/日群で高かった。25 mg/kg/日群の雄 1 例で四肢腫脹及び活動性低下が認められたため、10 日間の投与後に安楽殺した。この動物の組織学的検査で、脛骨の多巣性細菌性骨髄炎及びそれに伴う二次的な病的骨折が認められた。肉眼所見として、脛骨足根骨関節（骨折部位）の腫大を伴った右脛骨湾曲が認められた。バリシチニブの免疫系に対する薬理作用がこのラットの感染への感受性又は感染の重症度に寄与した可能性があるため、本薬の影響は否定できないものの、本試験の他の動物では骨折及びその他の骨脆弱性増加を示唆する所見は認められなかったことから、この骨折は直接的な被験物質関連の変化ではないと考えられた。

その他、1 mg/kg/日以上の群で、非毒性的な骨への影響が認められた。大腿骨及び脛骨の幅及び／又は長さが軽微からごく軽度に減少するとともに、大腿骨及び椎骨のサイズ、形状及び質量が減少したが、これらの変化は体重低下による二次的変化と考えられ、休薬期間終了時には骨サイズに対照群との差は見られず回復性が認められた。病理組織学的検査において、対照群との比較で、二次骨化中心の正常な成熟の促進が大腿骨近位部（雌で 1 mg/kg 以上、雄で 5 mg/kg 以上）及び上腕骨近位部（雄で 5 mg/kg 以上）に認められた。他の病理組織学的変化として、線維状骨（脛骨及び上腕骨骨幹部）、皮質骨（脛骨）及び骨梁骨（上腕骨遠位部）の限局的な増加が観察された。以上の所見は、特定の解剖学的部位に局在しており、重症度は主に軽微から軽度で、明らかな機能的変化は認められず、正常な成熟過程のわずかな促進を示すものであり、関連する変性性変化も認められず、対照群の少数例においても頻度高く認められたことから、毒性変化ではないと考えられた。

血液検体を初回投与（生後 10 日）及び最終投与（生後 90 日）の 0（投与前）、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に採取し、処理後、血漿試料とした。バリデートされた液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）法（報告書 8232101、成人関節リウマチを対象とした承認申請時に既提出）を用いてバリシチニブの血漿中濃度を測定した。

バリシチニブのトキシコキネティクスパラメータを、表 2.6.6-1 に示す。経口投与後のバリシチニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は投与 0.5～1 時間後の範囲であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）を指標とする生後 10 日及び生後 90 日の全身曝露量は概して用量増加に伴って増加した。曝露量の性差はわずかであった。反復投与によるバリシチニブの蓄積は認められなかったが、生後 90 日の曝露量は、いずれの用量においても生後 10 日と比較して大幅に減少（約 3 分の 1）した。生後 90 日の曝露量はラット 6 ヵ月間反復投与毒性試験（報告書 T08-04-05、成人関節リウマチを対象とした承認申請時に既提出）における値と同程度であった。ラットでは薬物代謝酵素が出生から成熟期の生後 42 日まで継続的に成熟及び増加することが知られており（ de Zwart et. al. 2008）、反復投与時に見られたバリシチニブの曝露量の減少はバリシチニブの消失に関与する薬物代謝酵素、トランスポーター、又は両方の成熟に起因する可能性が考えられた。

表 2.6.6-1.　バリシチニブを幼若ラットに生後 10 日から 90 日まで経口投与した際のバリシチニブの Composite トキシコキネティクスパラメータ（平均値）

	投与量（mg/kg/日）					
	1		5		25	
パラメータ[a]　　性：	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生後 10 日						
T_{max}（時間）	0.5	1	1	1	1	0.5
C_{max} ± SD (ng/mL)	199 ± 12.9	224 ± 27.6	1520 ± 170	1140 ± 222	4410 ± 1190	3660 ± 252
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SEM (ng•hr/mL)	916 ± 63.0	932 ± 56.2	4950 ± 302	4700 ± 332	25400 ± 2240	22200 ± 1840
生後 90 日						
T_{max}（時間）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C_{max} ± SD (ng/mL)	136 ± 31.2	92.7 ± 72.0	623 ± 314	617 ± 299	3000 ± 835	5060 ± 1870
$AUC_{0\text{-}24hr}$ ± SEM (ng•hr/mL)	286 ± 24.1	267 ± 19.5	1430 ± 139	1790 ± 204	8420 ± 584	9850 ± 1000

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 投与 0～24 時間までの濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、SD = 標準偏差、SEM = 平均値の標準誤差、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

[a] 複数のラット（1 時点につき 1 群雌雄各 3 例）から Composite AUC を算出した（生後 90 日の 5 mg/kg 群の投与 12 時間後は雌雄各 2 例）。

2.6.6.2　考察及び結論

体重及び免疫系に対する毒性変化が 5 mg/kg/日以上の用量で認められ、骨の毒性変化が高用量の 25 mg/kg/日で認められた。幼若ラットを用いた毒性試験の曝露量（AUC）と成人アトピー性皮膚炎患者（アトピー性皮膚炎患者と新型コロナウイルス感染症患者の曝露量に差はないと仮定）における 4 mg/日の用量での曝露量との比較による曝露量比を算出した（表 2.4-1 参照、小児の投与量は成人に 1 日 1 回 4 mg 投与した際の AUC と同等の AUC となるように設定）。体重及び免疫系に対する毒性変化（5 mg/kg/日以上）が認められた用量と臨床用量（4 mg）との曝露量比は 4.3～13 倍であった。骨の毒性変化が認められた用量（25 mg/kg/日）と臨床用量（4 mg）との曝露量比は 24～62 倍であった。本試験の無毒性量（no-observed-adverse-effect level：NOAEL）は 1 mg/kg/日であった。

2.6.6.3　参考文献

de Zwart L, Scholten M, Monbaliu J, Annaert P, Van Houdt J, Van den Wyngaert I, et al. The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. *Repro Tox*. 2008;26:220-230.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.6.7　毒性試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary 1
2.6.7.A.1. Juvenile Toxicity: Nonpivotal Study 1
2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats 2

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary

2.6.7.A.1. Juvenile Toxicity: Nonpivotal Study

Species Strain	Route[a]	Dosing Period	Doses (mg/kg)	#/Group	Noteworthy Findings	Document ID (Location in CTD)
Rat, Sprague Dawley	Oral	PND 10–35	0, 1, 5, 25	Main phase: 10 F, 10 M TK phase: 33 F, 33 M	1 mg/kg: no noteworthy findings 5 mg/kg: ↑ cholesterol in males 25 mg/kg: ↓ BWG in males and females (up to -8 and -12%, respectively); ↓ lymphocytes, ↓WBCs, and ↓basophils in males and females	9000868 (4.2.3.5.4.1)

Abbreviation: ↑ = increased, ↓ = decreased; # = number; BWG = body weight gain; M = male; F = female; PND = postnatal day; TK = toxicokinetics; WBC = white blood cell.

[a] Vehicle = 0.5% methylcellulose in purified water.

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats

Report title: A Neurobehavioral, Immunology, and Fertility Toxicity Study in Juvenile Sprague-Dawley Rats Given LY3009104 by Oral Gavage from Postnatal Day (PND) 10 to 90 with an 8-Week Recovery Period

Species/strain: Rat/Crl:CD(SD)
Duration of dosing: PND 10 through 90
Document ID: 9000909
(Location in CTD: 4.2.3.5.4.2)

Initial age: PND 10
Duration of reversibility: 8 weeks
GLP compliance: Yes

Date of first dose: [redacted]20[redacted]
Route: Oral Gavage
Test Article: Baricitinib

NOAEL: Males: 1 mg/kg
Females: 1 mg/kg
Vehicle: 0.5% methylcellulose in purified water

Special features: Immunophenotyping of lymphocyte populations and natural killer (NK) cell activity, T-cell-dependent antibody response (TDAR) to keyhole limpet hemocyanin (KLH) challenges (anti-KLH antibody IgM and IgG analysis); neurobehavioral assessments (motor activity, learning & memory, acoustic startle response); reproductive assessments, bone measurements (femur & tibia), radiography, and bone density analyses (pQCT)

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma　Analyte: Baricitinib　Number of animals: 3/sex/group/time point
Feeding condition: Fed　Dose frequency: Daily　Assay/Method: LC-MS/MS / 8232101

Dose (mg/kg):	1		5		25	
Sex	M	F	M	F	M	F
PND 10						
C_{max} (ng/mL)	199	224	1520	1140	4410	3660
(SD)	(12.9)	(27.6)	(170)	(222)	(1190)	(252)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	916	932	4950	4700	25400	22200
(SEM)	(63.0)	(56.2)	(302)	(332)	(2240)	(1840)
T_{max} (hr)	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5
PND 90						
C_{max} (ng/mL)	136	92.7	623	617	3000	5060
(SD)	(31.2)	(72.0)	(314)	(299)	(835)	(1870)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	286	267	1430	1790	8420	9850
(SEM)	(24.1)	(19.5)	(139)	(204)	(584)	(1000)
T_{max} (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
No. Evaluated								
Main Phase	20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery Phase	10	10	10	10	10	10	10	10
Reproductive & Behavior Phase	20	20	20	20	20	20	20	20
TDAR	14	14	14	14	14	14	14	14
Died or euthanized moribund	1	0	0	0	0	0	1[a]	1[b]
Clinical signs (n[c])	–	–	–	–	–	–	–	–
Body weight, g (% change[d])								
PND 10	30.7	29.9	0	↓2	↑1	↓1	↓1	0
PND 11	33.8	32.8	0	↓2	0	↓1	↓2	↓2
PND 12	36.8	35.8	0	↓2	↓1	↓1	↓4*	↓3
PND 13	39.9	38.7	0	↓2	↓1	↓1	↓4**	↓3
PND 14	42.9	41.6	0	↓2	↓1	↓1	↓5***	↓4
PND 15	46.0	44.6	↓1	↓2	↓1	↓2	↓6***	↓4*
PND 16	49.0	47.4	↓1	↓2	↓1	↓1	↓6***	↓4*
PND 17	52.0	50.3	↓1	↓2	↓1	↓2	↓7***	↓5**
PND 18	55.4	53.5	↓1	↓2	↓1	↓2	↓7***	↓5***
PND 19	59.3	57.3	↓1	↓2	↓1	↓2	↓8***	↓6***
PND 20	64.4	62.0	↓1	↓1	↓1	↓2	↓9***	↓8***
PND 21	70.1	67.5	↓1	↓2	↓2	↓3	↓9***	↓9***
PND 24	87.0	81.7	↓2	0	↓3	↓2	↓11***	↓10***
PND 28	121.3	108.3	↓3	0	↓6**	↓1	↓12***	↓9***
PND 35	191.6	161.3	↓2	0	↓6##	↓2	↓12###	↓10***
PND 56	416.6	271.4	↓4*	↓2	↓9***	↓5##	↓18***	↓12###
PND 87	611.8	352.8	↓5**	↓4	↓10***	↓6**	↓20***	↓13***
PND 91	621.6	359.0	↓5**	↓4*	↓9***	↓6**	↓20***	↓13***
PND 119	711.1	381.6	↓5	↓3	↓6*	↓4	↓15***	↓13###
PND 133	717.5	380.5	↓5	↓1	↓5	↓2	↓14***	↓11***
PND 150	722.8	NA	↓3	NA	↓3	NA	↓11***	NA
PND 162	775.2	NA	↓4	NA	↓2	NA	↓10*	NA

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Body Weight Gain g (% change[d])								
PND 10-21	39.3	37.6	↓2	↓2	↓4	↓4	↓15***	↓16***
PND 21-87	541.6	285.3	↓6**	↓5	↓11***	↓7**	↓22***	↓14***
PND 91-147 [males] 91-133 [females]	115.9	27.3	↑4	↑7	↑18*	↑36	↑22**	↑11
Food consumption g (% change[d])								
PND 21-84	1911.6	1317.0	↓5	↓1	↓5	↓2	↓13	↓9
PND 21-133	1428.3	888.6	↓3	↑4	↑1	↑6	↓14	↓2
Hematology [PND 91]								
White blood cell (10^3/µL)	13.629	9.898	9.722***	6.482**	8.062***	5.592***	6.073***	4.930***
Lymphocyte (10^3/µL)	11.858	8.621	8.042***	5.514**	6.374***	4.714***	4.704***	4.034***
Eosinophil (10^3/µL)	0.191	0.166	0.180	0.144	0.136	0.102	0.115	0.068**
Basophil (10^3/µL)	0.079	0.039	0.039	0.018**	0.028##	0.017***	0.014###	0.012***
Red blood cell (10^6/µL)	8.691	7.938	8.542	7.845	8.529	7.665	8.293	7.432**
Hemoglobin (g/dL)	16.16	15.02	15.76	14.92	15.69	14.66	15.11*	14.11**
Hematocrit (%)	46.84	43.19	45.48	42.75	45.97	41.84	44.22	40.54**
Reticulocyte (10^9/L)	192.58	208.89	197.72	196.97	157.32	195.07	159.12	209.62
Hematology [PND 148]	–	–	–	–	–	–	–	–
Clinical chemistry [PND 91]								
Urea (mg/dL)	17.4	16.2	16.7	15.2	17.3	16.6	21.2*	19.6**
Alkaline phosphatase (U/L)	130.0	118.0	142.6	118.9	160.3	126.6	161.0	130.2
Creatine kinase (U/L)	300.1	262.4	272.0	157.6	234.5	230.3	199.7	299.7
Glucose (mg/dL)	295.4	314.5	368.1	336.4	360.5	351.9	401.0**	320.3
Cholesterol (mg/dL)	56.0	51.7	61.0	54.5	61.3	63.0	67.3	57.0
Phosphorus (mg/dL)	6.96	7.67	7.83	7.41	7.72	8.06	8.62***	8.07
Clinical chemistry [PND 148]								
Creatine kinase (U/L)	457.6	171.3	245.7	168.0	260.1	199.7	299.3	221.6
Glucose (mg/dL)	321.4	310.3	365.2	291.6	347.8	285.5	353.7	286.7

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Sexual Maturation	–	–	–	–	–	–	–	–
Auditory Startle Response	–	–	–	–	–	–	–	–
Motor Activity	–	–	–	–	–	–	–	–
Water Maze	–	–	–	–	–	–	–	–
Ophthalmology	–	–	–	–	–	–	–	–
Immunophenotyping [PND 91]								
Blood								
Total lymphocyte count (cells/µL)	11857.7	8621.1	8042.0***	5514.0**	6374.4***	4714.0***	4704.0***	4034.0***
T-lymphocytes (cells/µL)	5556.5	4809.0	4277.3*	3211.7**	3226.1***	2804.4***	2566.4***	2347.1***
T-helper lymphocytes (cells/µL)	4109.8	3562.8	3170.7	2432.5*	2639.2**	2365.0*	2221.5***	2082.8**
T-cytotoxic lymphocytes (cells/µL)	1801.8	1521.4	1347.5	936.2***	834.1##	628.7***	459.2###	407.8***
B lymphocytes (cells/µL)	5331.6	3172.5	2991.4	1867.5	2421.6##	1481.5##	1632.8###	1346.8##
NK cells (cells/µL)	435.6	295.1	291.3	203.1	246.3	156.9#	139.2###	109.2###
T-helper:T-cytotoxic Ratio	2.328	2.388	2.401	2.722	3.193	3.937#	5.097###	5.910###
Spleen								
Total lymphocyte count (cells x10^6)	378.9	186.5	236.7	120.5**	139.9##	115.6**	84.7###	56.5***
T-lymphocytes (cells x10^6)	148.7	75.2	92.0	49.2	50.5##	41.8#	31.6###	19.6###
T-helper lymphocytes (cells x10^6)	99.0	50.6	62.1	34.1*	38.4##	31.3**	26.4###	16.6***
T-cytotoxic lymphocytes (cells x10^6)	58.9	29.0	32.8	17.7	15.3##	12.1#	6.5###	3.8###
B lymphocytes (cells x10^6)	180.3	83.4	108.0	52.9*	67.3##	55.0*	39.5###	27.0***
NK cells (cells x10^6)	19.6	9.4	13.4	6.9	7.5##	6.4	4.8###	3.4###
T-helper:T-cytotoxic Ratio	1.800	1.835	1.952	2.092	2.747	2.723	4.404***	4.866***
Thymus								
Total lymphocyte count (cells x10^6)	756.5	771.0	674.2	708.1	562.8	575.2	415.7**	437.6**
T-lymphocytes (cells x10^6)	122.5	130.8	118.7	131.8	95.1	99.8	69.1**	70.5**
T-helper lymphocytes (cells x10^6)	54.1	60.5	53.2	57.1	43.0	46.5	32.8*	31.6***
T-cytotoxic lymphocytes (cells x10^6)	21.0	19.6	17.7	19.9	15.3	13.9	9.7**	10.3**
CD3+CD4+CD8a+ (cells x10^6)	41.6	45.1	42.6	48.5	32.3	34.7	23.5*	25.2*
CD3-CD4+CD8a+ (cells x10^6)	575.9	588.9	509.2	533.6	429.0	442.0	319.0**	341.7**
T-helper:T-cytotoxic Ratio	2.687	3.130	3.134	2.889	2.836	3.515	3.765	3.172
NK Cytotoxicity Assay [PND 91]	–	–	–	–	–	–	–	–

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Immunophenotyping [PND 148]								
Blood								
Total lymphocyte count (cells x10^6)	8262.0	7248.0	8724.0	6660.0	10426.7	7304.0	9398.0	6975.0
T-lymphocytes (cells x10^6)	3938.7	3859.8	4406.8	3767.7	5387.9#	4265.4	4908.7	4172.6
T-helper lymphocytes (cells x10^6)	2688.2	2686.4	3131.5	2778.3	3893.0#	3188.4	3716.6	3164.9
Spleen								
Total lymphocyte count (cells/µL)	314.8	247.2	359.9	225.0	311.5	254.8	267.5	212.5
T-lymphocytes (cells/µL)	117.1	93.5	132.0	85.6	115.1	99.1	95.3	85.3
T-helper lymphocytes (cells/µL)	73.6	58.5	86.0	57.1	78.3	66.0	64.7	56.0
Thymus	–	–	–	–	–	–	–	–
NK Cytotoxicity Assay [PND 148]	–	–	–	–	–	–	–	–
TDAR [PND 71-91]								
Anti-KLH IgM (# responded/total)	5/7	7/7	4/7	5/7	4/7	2/7	1/7	1/6
Anti-KLH IgG (# responded/total)	5/7	7/7	3/7	5/7	2/7	4/7	1/7	0/6
TDAR [PND 128-148]								
Anti-KLH IgM (# responded/total)	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7
Anti-KLH IgG (# responded/total)	3/7	7/7	7/7	7/7	6/7	7/7	6/7	6/7
Bone Measurements								
Femur Length [PND 91] (mm)	39.48	35.94	39.25	35.46	38.08***	35.10*	36.72***	34.30***
Femur Width [PND 91] (mm)	5.33	4.45	5.22	4.27	5.00**	4.30	4.75***	4.12***
Tibia Length [PND 91] (mm)	46.15	41.11	45.75	40.94	44.61***	40.35	42.72***	39.43***
Tibia Width [PND 91] (mm)	3.51	3.03	3.47	3.02	3.34*	2.96	3.28**	2.91
Femur Length [PND 148] (mm)	42.69	37.63	41.94	37.07	41.52*	37.44	41.09**	36.59**
Femur Width [PND 148] (mm)	5.63	4.56	5.53	4.59	5.66	4.48	5.25**	4.45
Tibia Length [PND 148] (mm)	49.17	42.97	48.68	42.48	48.47	42.59	47.08***	40.98***
Tibia Width [PND 148] (mm)	3.95	3.37	4.16	3.44	3.91	3.33	3.67	3.28

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Bone Densitometry (pQCT) [PND 91]								
Right Femur – Metaphysis Site								
Total Area (mm^2)	28.16	16.59	26.39	16.20	25.68**	16.10	23.02***	15.52
Total BMC (mg/mm)	13.88	10.95	13.09	10.62	12.98	10.62	12.48**	10.13
Total BMD (mg/cm^3)	494.34	662.21	496.61	657.46	506.00	659.09	542.29***	653.32
Trabecular Area (mm^2)	16.69	7.06	15.35	6.86	14.48**	6.60	11.32***	6.05
Trabecular BMC (mg/mm)	3.78	1.94	3.45	1.87	3.51	1.81	2.91***	1.67
Trabecular BMD (mg/cm^3)	225.35	276.92	225.53	274.35	245.23	277.10	261.23**	276.64
Cortical/Subcortical Area (mm^2)	11.47	9.54	11.04	9.34	11.20	9.65	11.71	9.47
Cortical/Subcortical BMC (mg/mm)	10.11	9.02	9.65	8.75	9.46#	8.84	9.57	8.47
Cortical/Subcortical BMD (mg/cm^3)	883.29	949.39	878.48	940.43	850.96	924.29	824.99**	897.84**
Right Femur – Diaphysis Site								
Total Area (mm^2)	17.11	12.02	16.02	11.65	14.99***	11.49	13.36***	10.80**
Cortical Area (mm^2)	8.70	6.34	8.12*	6.12	7.46***	6.09	6.81***	5.63***
Cortical BMC (mg/mm)	10.65	7.54	9.90*	7.25	9.10***	7.18	8.28***	6.63***
Cortical BMD (mg/cm^3)	1224.83	1190.74	1219.80	1185.78	1218.54	1180.86	1215.39	1176.22
Cortical Thickness (mm)	0.6979	0.6127	0.6727	0.5997	0.6382***	0.6018	0.6196***	0.5726***
Periosteal circumference (mm)	14.65	12.27	14.17	12.08	13.70***	12.01	12.94***	11.63**
Endosteal circumference (mm)	10.26	8.42	9.94	8.32	9.69*	8.22	9.05***	8.04
CSMI (mm^4)	12.46	6.35	10.95	6.13	9.50***	5.84	7.67***	5.18**
L3/L4 Vertebral Bodies								
Total Area (mm^2)	10.99	8.60	10.07*	8.06	9.38***	7.79*	8.04***	6.93***
Total BMC (mg/mm)	6.74	5.50	6.25	5.16	5.86**	4.97	5.05***	4.49***
Total BMD (mg/cm^3)	611.41	636.18	620.71	639.23	623.04	637.56	628.74	647.29
Trabecular BMC (mg/mm)	1.33	1.26	1.20	1.14	1.11*	1.07*	0.94***	0.94***
Trabecular BMD (mg/cm^3)	299.16	360.44	297.77	352.75	291.21	339.87	292.04	338.94

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Bone Densitometry (pQCT) [PND 148]								
Right Femur – Metaphysis Site								
Total Area (mm^2)	27.64	15.49	27.08	15.92	27.36	15.31	25.06	14.47
Total BMC (mg/mm)	16.18	11.72	15.57	12.03	15.85	11.53	13.94**	10.67
Total BMD (mg/cm^3)	585.37	755.97	574.87	759.70	582.01	754.55	557.30	737.59
Trabecular Area (mm^2)	14.58	5.83	14.40	5.89	14.25	5.59	13.89	5.37
Trabecular BMC (mg/mm)	3.12	1.48	3.06	1.60	3.22	1.54	3.12	1.36
Trabecular BMD (mg/cm^3)	212.31	254.80	213.29	277.62	225.01	275.72	226.38	262.27
Cortical/Subcortical Area (mm^2)	13.06	9.66	12.68	10.03	13.11	9.72	11.17	9.10
Cortical/Subcortical BMC (mg/mm)	13.06	10.24	12.51	10.42	12.63	9.98	10.82**	9.31
Cortical/Subcortical BMD (mg/cm^3)	1004.64	1065.53	987.52	1040.34	971.68	1032.31	974.73	1032.47
Right Femur – Diaphysis Site								
Total Area (mm^2)	17.44	11.66	17.08	11.69	17.59	11.51	15.73#	10.84
Cortical Area (mm^2)	9.90	7.16	9.83	7.23	9.91	7.05	8.92**	6.63*
Cortical BMC (mg/mm)	12.83	9.03	12.72	9.11	12.78	8.85	11.47***	8.29*
Cortical BMD (mg/cm^3)	1296.54	1262.81	1293.97	1259.86	1289.77	1255.87	1286.71	1250.48
Cortical Thickness (mm)	0.8085	0.7305	0.8126	0.7408	0.8085	0.7246	0.7689	0.7001
Periosteal circumference (mm)	14.79	12.09	14.65	12.11	14.84	12.01	14.05#	11.67
Endosteal circumference (mm)	9.71	7.50	9.54	7.46	9.76	7.46	9.22	7.27
CSMI (mm^4)	13.94	6.41	13.37	6.58	13.99	6.22	11.08##	5.62
L3/L4 Vertebral Bodies								
Total Area (mm^2)	9.66	8.27	9.30	7.88	9.15	7.66	8.13**	7.24
Total BMC (mg/mm)	6.08	5.56	5.92	5.47	5.93	5.34	5.19**	4.90
Total BMD (mg/cm^3)	633.85	670.63	640.48	694.23	649.78	695.63	643.77	676.92
Trabecular BMC (mg/mm)	1.02	1.21	1.01	1.21	1.03	1.16	0.85	1.05
Trabecular BMD (mg/cm^3)	266.98	364.30	274.78	380.13	280.96	375.73	266.24	360.50

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Radiographic changes [PND 30±2] (n[c])								
No. of animals examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Bone, femur								
Bone loss	0	0	0	0	0	0	3	2
Bone, humerus								
Bone production	0	0	0	0	0	3	2	4
Bone, radius								
Abnormal shape; bent	0	0	0	1	0	0	0	0
Increased cortical thickness	0	0	0	1	0	0	0	0
Bone, tibia								
Bone production	0	0	0	0	0	1	4	5
Abnormal shape; bent	0	0	0	0	0	0	1	0
Cortical irregularity	0	0	0	0	0	0	0	1
Increased cortical thickness	0	0	0	0	0	0	0	1
Radiographic changes [PND 42±2] (n[c])								
No. of animals examined	6	6	0	0	0	0	10	10
Bone, femur								
Bone loss	0	0	NE	NE	NE	NE	2	1
Bone, humerus								
Bone production	0	1	NE	NE	NE	NE	8	10
Bone, tibia								
Bone production	0	0	NE	NE	NE	NE	8	9
Abnormal shape; bent	0	0	NE	NE	NE	NE	3	0

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Radiographic changes [PND 65±5] (n[c])								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	20	20
Bone, acetabulum								
Abnormal shape	0	0	0	0	0	0	3	1
Bone, femur								
Bone loss	0	0	0	0	0	0	3	3
Bone, humerus								
Bone production	0	3	0	0	2	9	10	20
Bone, tibia								
Bone production	0	0	0	0	1	2	12	17
Abnormal shape; bent	0	0	0	0	0	1	2	1
Cortical irregularity	0	0	0	0	0	0	1	0
Increased cortical thickness	0	0	0	0	0	0	6	7
Radiographic changes [PND 91] (n[c])								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Bone, acetabulum								
Abnormal shape	0	0	0	0	0	0	1	1
Bone, femur								
Bone loss	1	0	0	0	1	0	4	1
Bone, humerus								
Bone production	1	5	0	4	2	11	6	16
Abnormal shape	0	0	0	0	0	0	1	0
Bone, radius/ulna								
Increased cortical thickness	0	0	0	1	0	0	0	0
Abnormal shape; bent	0	0	0	1	0	0	0	0
Bone, tibia								
Bone production	0	0	0	1	0	2	9	14
Abnormal shape; bent	0	0	0	0	0	0	3	0
Cortical irregularity	0	0	0	0	0	0	0	1
Increased cortical thickness	0	0	0	0	0	0	2	7

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ weights (absolute) [PND 91]								
Spleen (g)	1.0491	0.7712	0.8765	0.6249***	0.6739###	0.5388***	0.5207###	0.4372***
Thymus (g)	0.4636	0.5152	0.3982*	0.4471	0.3801**	0.3892##	0.2817***	0.2987###
Adrenal gland (g)	0.0798	0.08569	0.0719	0.08104	0.0579###	0.07255***	0.0534###	0.06608***
Organ weights (% body) [PND 91]								
Spleen (%)	0.1711	0.2105	0.1489**	0.1844*	0.1224***	0.1599***	0.1081***	0.1387***
Thymus (%)	0.0764	0.1407	0.0676	0.1313	0.0692	0.1159#	0.0588***	0.0941###
Adrenal gland (%)	0.0131	0.0233	0.0122	0.0239	0.0106***	0.0217	0.0111**	0.0211
Organ weights (% brain) [PND 91]								
Spleen (%)	45.7278	36.5626	38.9436	30.0535***	29.9202###	25.5922***	23.6593###	20.9963***
Thymus (%)	20.2493	24.4469	17.7122	21.4664	16.8745**	18.4990##	12.8125***	14.3094###
Adrenal gland (%)	3.4863	4.0596	3.2099	3.8922	2.5714###	3.4522***	2.4286###	3.1818***
Organ weights [PND 148]	–	–	–	–	–	–	–	–
Macroscopic changes (n[c]) [PND 91}								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Spleen, small	0	0	0	0	0	2	3	5
Macroscopic changes [PND 148]	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology (n[c]) [PND 91]								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Bone, tibia								
Increased bone, woven								
Minimal	2	0	4	1	2	2	5	3
Mild	0	0	0	1	1	1	2	5
Moderate	0	0	1	0	1	0	0	1
Increased bone, trabecular								
Minimal	1	2	0	2	2	3	2	3
Increased bone, cortical								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	4
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (n[c]) [PND 91] (continued)								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Bone, Femur								
Persistence cartilage, proximal								
Minimal	2	3	2	2	7	4	2	4
Mild	0	1	2	8	4	9	8	4
Moderate	2	4	1	0	0	1	1	4
Marked	13	10	13	8	7	5	6	5
Degeneration/atrophy, proximal								
Mild	2	0	0	0	1	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Marked	0	0	0	0	0	0	2	1
Degenerative joint disease, proximal								
Minimal	1	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Marked	0	0	0	0	1	0	1	1
Bone, humerus								
Persistence cartilage, proximal								
Minimal	5	1	3	0	4	0	1	0
Mild	3	1	3	1	0	0	0	1
Moderate	1	0	0	1	0	0	1	0
Increased bone, woven								
Minimal	0	0	0	0	0	0	5	6
Mild	0	0	1	0	0	0	0	0
Increased bone, trabecular								
Minimal	1	6	0	3	5	12	8	10
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (n[c]) [PND 91] (continued)								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Bone marrow								
Decreased cellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	0	0	7	4	9	13
Mild	0	0	0	0	2	0	3	0
Lymph node, mandibular								
Decreased cellularity, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	0	15	11
Lymph node, mesenteric								
Decreased cellularity, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	6
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Spleen								
Decreased cellularity, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	9	9	14	15
Mild	0	0	0	0	0	0	4	0
Thymus								
Decreased cellularity, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	1	0	14	13
Mild	0	0	0	0	0	0	3	2
Cecum								
Hyperplasia/inflammation								
Minimal	7	5	9	8	8	12	6	13
Mild	0	1	1	3	5	0	3	1
Colon								
Dilatation								
Minimal	0	1	1	1	2	1	3	5
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (n[c]) [PND 91] (continued)								
No. of animals examined	20	20	20	20	20	20	19	20
Kidney								
Dilatation, tubular								
Minimal	2	4	3	3	6	7	7	9
Mild	0	0	0	1	0	2	1	2
Dilatation, pelvis								
Minimal	3	1	1	2	1	4	11	3
Mild	2	1	3	1	2	1	1	1
Histopathology (n[c]) [PND 148]								
No. of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Bone, tibia								
Increased bone, woven								
Minimal	0	0	0	0	3	1	0	2
Increased bone, trabecular								
Minimal	0	3	1	2	1	2	0	3
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Increased bone, cortical								
Minimal	0	0	0	0	0	1	0	7
Bone, Femur								
Persistence cartilage, proximal								
Minimal	0	0	1	2	0	1	3	1
Mild	1	1	3	1	4	3	2	0
Moderate	4	0	3	2	2	0	0	0
Marked	3	3	0	2	3	0	3	0
Bone, humerus								
Persistence cartilage, proximal								
Minimal	1	0	1	0	0	0	0	0
Mild	3	1	2	1	0	1	0	0
Moderate	0	0	1	0	1	1	0	0

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (n[c]) [PND 148] (continued)								
No. of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney								
Dilatation, tubular								
Minimal	2	5	3	5	4	4	7	7
Mild	0	0	2	0	3	2	0	0
Breeding Phase								
Pre-coital interval (days)	2.9	3.3	3.3	2.8	3.5	3.2	2.7	2.9
Mating index (%)	80.0	95.0	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0
Fertility index (%)	75.0	85.0	75.0	95.0	100.0	95.0	95.0	75.0
Conception rate (%)	93.8	89.5	83.3	95.0	100.0	95.0	95.0	83.3
Gestation body weight, g (% change[d])								
GD 3	NA	389.9	NA	386.9 (↓1)	NA	394.3 (↑1)	NA	359.9 (↓8)*
GD 7	NA	404.1	NA	399.0 (↓1)	NA	408.5 (↑1)	NA	372.9 (↓8)##
GD 10	NA	416.3	NA	415.5 (0)	NA	421.9 (↑1)	NA	385.1 (↓7)*
GD 13	NA	439.6	NA	433.4 (↓1)	NA	445.9 (↑1)	NA	409.8 (↓7)
Mean estrous cycle length (days)	NA	4.25	NA	4.58	NA	4.14	NA	4.39
Ovarian and uterine findings								
Total # Litters Evaluated	NA	16	NA	19	NA	18	NA	14
Mean # corpora lutea	NA	18.5	NA	18.7	NA	19.3	NA	18.4
Mean # implantation sites	NA	17.1	NA	16.6	NA	17.3	NA	17.8
Mean # live embryos	NA	16.4	NA	15.2	NA	15.8	NA	17.1
Pre-implantation loss (%)	NA	10.2	NA	11.4	NA	10.3	NA	3.1
Post-implantation loss (%)	NA	4.0	NA	8.9	NA	8.7	NA	3.7
Sperm evaluation								
Cauda epididymis weight (g)	0.32606	NA	0.33214	NA	0.32488	NA	0.32578	NA
Spermatozoa count (millions/gram)	813.899	NA	775.814	NA	716.007	NA	719.159	NA
Percent motility (%)	78.2	NA	79.8	NA	84.4	NA	79.2	NA

(continued)

2.6.7.A.2. Juvenile Toxicity Study in Rats (Concluded)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Breeding Phase (continued)								
Reproductive organ weights (absolute)								
Epididymis (g)	1.5844	NA	1.5528	NA	1.5903	NA	1.5158	NA
Testis (g)	4.1537	NA	4.0935	NA	4.1221	NA	3.9043	NA
Ovary (g)	NA	0.1400	NA	0.1444	NA	0.1455	NA	0.1309
Uterus (g)	NA	10.1917	NA	10.1128	NA	10.2665	NA	10.1644
Reproductive organ weights (% body)								
Epididymis (%)	0.2078	NA	0.2114	NA	0.2162	NA	0.2238	NA
Testis (%)	0.5447	NA	0.5588	NA	0.5598	NA	0.5790	NA
Ovary (%)	NA	0.0318	NA	0.0334	NA	0.0327	NA	0.0317
Uterus (%)	NA	2.3162	NA	2.3586	NA	2.3146	NA	2.4804
Macroscopic Findings	–	–	–	–	–	–	–	–
Histopathology	–	–	–	–	–	–	–	–

Abbreviations: ↑ = increase, ↓ = decrease, – = no important findings, AUC = area under the plasma concentration-time curve, BMC = bone mineral content, BMD = bone mineral density, BW = body weight, C_{max} = maximum plasma concentration, CSMI = cross-sectional moment of inertia in the plane of bending; F = female, M = male, NA = not applicable, NE = not evaluated, NK = natural killer cell, NOAEL = no-observed-adverse effect level, PND = postnatal day, pQCT = peripheral quantitative computed tomography, SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean, TDAR = T-cell-dependent antibody response, T_{max} = time to maximum concentration.

[a] Male No. 4012 (Main phase subset) was euthanized on PND 20 due to a suspected fracture of the right hind limb. Clinical signs prior to euthanasia included swelling of the right hindlimb, commencing on PND 18, with limited usage noted on PND 20. Radiographic examination confirmed a fracture of the right distal tibia with bone loss and also identified bone production in the left distal femur and an abnormal shape (bent) left distal ulna and radius. Macroscopic observations included a bent right tibia with enlargement of the tibiotarsal joint (fracture site) as well as a raised focus of the left distal femur. Microscopic findings of the right distal tibia (fracture site) included marked neutrophilic inflammation with bacteria and evidence of a fracture. Marked neutrophilic inflammation with bacteria and bone lysis was also noted in the left distal femur. There were no histologic correlates for the bent radius/ulna. The neutrophilic inflammation with bacteria was centered in the distal metaphysis. The morphologic features of the lesion are consistent with a multicentric bacterial osteomyelitis with secondary pathologic fracture.

[b] Female No. 4554 (25 mg/kg; Main TDAR subset) was found dead on PND 46. Prior to death, there were no Baricitinib-related clinical observations. The cause of death was attributed to the mass found in the left kidney and this was not considered to be Baricitinib-related.

[c] Number of animals or tissues.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*p≤.05; **p≤.01, ***p≤.001 (Dunnett's test); #p≤.05; ##p≤.01, ###p≤.001 (Dunn's test).