オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

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、関節リウマチ（RA）を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項（本 CTD 第 1.13.1 項）から変更はない。また、既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項から承認された市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）に変更はない。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験..... 1

2.7.2 臨床薬理試験

バリシチニブの臨床薬理に関する評価は、関節リウマチ（RA）を対象とした既提出申請資料（RA）第 2.7.2 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。

なお、申請者は、小児及び青少年集団にバリシチニブを投与したときの現時点で利用可能な薬物動態データ及び母集団薬物動態解析による曝露量の推定値から、2 歳以上の患者集団に対するバリシチニブの投与量を設定している。根拠を第 2.5.3 項に述べる。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 1
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 1
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 1
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 1
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 1

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

第 2.5.4.1 項を参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

第 2.5.4.2 項及び第 2.5.4.3 項を参照。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

第 2.5.4.2 項及び第 2.5.4.3 項を参照。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 2.5.4.4 項を参照。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当なし。

2.7.3.6 付録

付録表 2.7.3.6-1. 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）
付録表 2.7.3.6-2. 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）
付録表 2.7.3.6-3. Day 15 時点での NIAID-OS（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）
付録表 2.7.3.6-4. Day 15 時点での NIAID-OS（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）（AS-Treated 集団）
付録表 2.7.3.6-5. Day 29 時点までの全死因死亡（ITT 集団）
付録表 2.7.3.6-6. Day 29 時点までの全死因死亡（As-Treated 集団）

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 1
2.7.4.2　有害事象 1
2.7.4.3　臨床検査値の評価 1
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 1
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 1
2.7.4.6　市販後データ 1

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

第 2.5.5.1 項を参照。

2.7.4.2 有害事象

第 2.5.5.2 項を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

第 2.5.5.3 項を参照。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインは、脈拍、収縮期血圧、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和、及び体温を測定し、National Early Warning Score（NEWS）として評価した。結果は第 2.7.6.1.2.2 項を参照。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

第 2.5.5.4 項を参照。

2.7.4.6 市販後データ

第 2.5.5.6 項を参照。

2.7.4.7 付録

付録表 2.7.4.7-1. 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（ACTT-2 試験、As Treated 集団）
付録表 2.7.4.7-2. デキサメタゾンの使用有無別の非重篤な TEAE の発現割合（ACTT-2 試験、As Treated 集団）
付録表 2.7.4.7-3. 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（ACTT-2 試験、As Treated 集団）
付録表 2.7.4.7-4. デキサメタゾンの使用有無別の重篤な TEAE の発現割合（ACTT-2 試験、As Treated 集団）
付録表 2.7.4.7-5. 各評価時点の臨床検査値の要約（ACTT-2 試験、As Treated 集団）
付録表 2.7.4.7-6. JAHV 試験での TEAE の発現割合（全試験期間、追跡調査期間を含む）
付録表 2.7.4.7-7. JAIP 試験での TEAE の発現割合（[redacted]）
付録表 2.7.4.7-8. JAIP 試験での TEAE の発現割合（[redacted]）

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

該当なし

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 I4V-MC-K001（ACTT-2）試験（評価資料） 3
2.7.6.1.1 試験方法 3
2.7.6.1.2 試験成績 7
2.7.6.1.2.1 被験者集団 7
2.7.6.1.2.2 有効性 7
2.7.6.1.2.3 安全性 10
2.7.6.1.3 結論 12
2.7.6.2 I4V-JE-JADN 試験（参考資料） 17
2.7.6.2.1 試験方法 17
2.7.6.2.2 試験成績 26
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 26
2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳 26
2.7.6.2.2.1.1.1 Part A 26
2.7.6.2.2.1.1.2 Part B 29
2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団 34
2.7.6.2.2.1.2.1 Part A 34
2.7.6.2.2.1.2.2 Part B 34
2.7.6.2.2.2 被験者背景 34
2.7.6.2.2.2.1 Part A 34
2.7.6.2.2.2.2 Part B 37
2.7.6.2.2.3 有効性 41
2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目：ACR20 改善基準（Part A） 41
2.7.6.2.2.3.1.1 主要解析：ACR20 改善基準（投与 12 週時） 41
2.7.6.2.2.3.1.2 副次解析：ベイズの用量反応モデルを適用した ACR20 改善率 41
2.7.6.2.2.3.1.3 副次解析：ACR20 改善に関する Cochran-Armitage 傾向検定 43
2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目（Part A） 46
2.7.6.2.2.3.2.1 ACR50/70/N 改善基準：投与 12 週時 46
2.7.6.2.2.3.2.2 ACR20/50/70 改善基準：投与 2～12 週時の経時推移 46
2.7.6.2.2.3.2.3 ACR コアセットの各項目：投与 12 週時 52
2.7.6.2.2.3.2.4 疾患活動性スコア（DAS28、SDAI）：投与 12 週時 54
2.7.6.2.2.3.2.5 EULAR 改善基準：投与 12 週時 55
2.7.6.2.2.3.2.6 ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時 55
2.7.6.2.2.3.3 副次評価項目（Part B） 62
2.7.6.2.2.4 薬力学 66
2.7.6.2.2.4.1 Part A 66
2.7.6.2.2.4.2 Part B 66
2.7.6.2.2.5 薬物動態 66
2.7.6.2.2.6 曝露量反応関係 68
2.7.6.2.2.7 安全性 69
2.7.6.2.2.7.1 治験薬の曝露状況 69
2.7.6.2.2.7.2 有害事象 70
2.7.6.2.2.7.2.1 Part A 70
2.7.6.2.2.7.2.2 Part B 70
2.7.6.2.2.7.3 死亡及びその他重篤な有害事象 71
2.7.6.2.2.7.4 その他の重要な有害事象 73
2.7.6.2.2.7.4.1 試験中止に至った有害事象 73
2.7.6.2.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象 76
2.7.6.2.2.7.4.3 注目すべき有害事象 80
2.7.6.2.2.7.5 臨床検査値 82

2.7.6.2.2.7.5.1 Part A 82
2.7.6.2.2.7.5.2 Part B 82
2.7.6.2.2.7.6 バイタルサイン 82
2.7.6.2.2.7.7 心電図 83
2.7.6.2.3 結論 83

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を 投与された 被験者数	健康被験者 又は 患者の 診断名	試験の 進行状況、 報告書の種類
国際共同第 3 相試験 （日本人を含む） （評価資料）	I4V-MC-K001 （ACTT-2）	第 5.3.5.1.1 項	ACTT 試験 [a] の目的は、種々の治療群の有効性及び安全性を評価すること ACTT-2 試験では、バリシチニブとレムデシビルの併用群とレムデシビル群を比較した	アダプティブ、 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	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最長 10 日、バリシチニブは入院期間中最長 14 日投与。いずれも患者の退院とともに投与終了。	1016 例 （日本人 1 例）	COVID-19 入院患者	完了 完全な報告書
国内第 2b 相試験 （参考資料）	I4V-JE-JADN	第 5.3.5.4.1 項	有効性、安全性及び忍容性の検討並びに用量範囲探索 投与 12 週時の ACR20 改善率	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量範囲探索 並行群間	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 バリシチニブ 4 mg QD PO	Part A： 割付：145 例 投与：145 例 完了：142 例 Part B： 割付：142 例 投与：142 例 完了：109 例	MTX を併用している日本人活動性 RA 患者	完了 完全な報告書

略語：ACTT=Adaptive COVID-19 Treatment Trial; COVID-19 = coronavirus Disease 2019; IV=intravenous; MTX=メトトレキサート; NG=Nasogastric; RA=関節リウマチ; PO=経口投与; QD=1 日 1 回投与

a ACTT 試験は COVID-19 と診断された成人入院患者を対象に新規治療薬の安全性及び有効性を評価する、アダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。ACTT-2 試験は、ACTT 試験のアダプティブ相である。

2.7.6.1 I4V-MC-K001（ACTT-2）試験（評価資料）

標題

COVID-19 と診断された成人入院患者を対象に新規治療薬の安全性及び有効性を評価する、アダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（Adaptive COVID-19 Treatment Trial; ACTT 試験）ACTT-2: バリシチニブとレムデシビルの併用群とレムデシビル群の比較

2.7.6.1.1 試験方法

実施医療機関数及び実施国

78 施設（日本、米国ほか）

試験実施期間

2020 年 5 月 8 日（最初の被験者の組入れ日）～2020 年 7 月 31 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 3 相

目的

ACTT 試験の目的は、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019; COVID-19）と診断された成人入院患者を対象に種々の治療群の有効性及び安全性を対照群との比較によって評価することであった。ACTT-2 試験では、バリシチニブとレムデシビルの併用群とレムデシビル群を比較した。

主要目的：

- 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。
  - 回復までの期間は、Day 29 まで評価

副次目的：

- 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（8 ポイントの順序尺度）

その他の目的：

- 治療群と対照群の臨床的有効性を比較すること。
- 治療群と対照群の安全性を比較すること。

探索的目的：

- 治療群と対照群のウイルス学的有効性を比較すること。

試験デザイン

ACTT 試験は、COVID-19 と診断された成人入院患者を対象に新規治療薬の安全性及び有効性を評価する、アダプティブ、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。ACTT-2 試験では、

バリシチニブとレムデシビルの併用群（BARI+RDV 群）とレムデシビル群（プラセボ併用、PBO+RDV 群）を比較した。

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。以下に示す疾患の重症度を層別因子とした。

- 中等症（National Institute of Allergy and Infectious Diseases-ordinal scale［NIAID-OS］4/5）
- 重症（NIAID-OS 6/7）

被験者の入院期間中、毎日評価を実施した。被験者が退院した場合、Day 15、22 及び 29 に規定来院を設定した。Day 15 及び 29 は可能な限り来院し、臨床検査、口腔咽頭スワブ、探索的目的用の採血（血清のみ）及び臨床転帰の評価を行った。

感染症の予防又はその他の理由で被験者の来院が制限された場合、電話による来院を実施し、臨床転帰の評価のみを行った。

被験者数

無作為化例数：1033 例

Intent-to-treat（ITT）集団：1033 例（BARI+RDV 群 515 例、PBO+RDV 群 518 例）

As Treated 集団：1016 例（BARI+RDV 群 507 例、PBO+RDV 群 509 例）

主な組み入れ基準

ACTT-2 試験には、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase Chain Reaction；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で、以下のいずれかを 1 つ以上有する患者を組み入れた。

- 胸部 X 線、CT スキャンなどで浸潤影を認める
- 経皮的動脈血酸素飽和度（saturation pulse oxygen；SpO_2）≤94%である
- 酸素吸入を必要とする
- 人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation；ECMO）を必要とする

治験薬の用量及び投与方法

<u>レムデシビル</u>

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。退院時には中止する。

試験組み入れ前に緊急使用許可等によりレムデシビルの負荷用量を投与されていた被験者では 100 mg 1 日 1 回から開始する。緊急使用許可等による試験組み入れ前のレムデシビルの投与は併用薬として記録し、投与回数に含め、組み入れ前の投与と試験期間中の投与をあわせて最大 10 回とする。

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（2 mg 錠を 2 錠）、又は粉砕して経鼻胃管チューブにより投与される。投与期間は入院期間中、最長で 14 日間とする。退院時には中止する。

推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate; eGFR）が 60 mL/min 未満の被験者では 2 mg 1 日 1 回投与とする。

プラセボ

PBO+RDV 群の被験者は、1 日 1 回、2 錠経口投与又は粉砕して経鼻胃管チューブにより投与される。投与期間は入院期間中、最長で 14 日間とする。退院時には中止する。

eGFR が 60 mL/min 未満の被験者では 1 日 1 回、1 錠投与とする。

併用禁止薬

治験期間中、以下の薬剤の使用を禁止した。

- COVID-19 の治療を目的とした治験薬又は市販薬剤の適応外使用（COVID-19 又は SARS-CoV-2 による感染症に対する標準治療として各国のガイドライン又はポリシーが書面で定められている場合を除く）
- 以下を含む生物学的療法（各国の標準治療として書面で定められている場合を除く）
  - COVID-19 に対する、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体（腫瘍壊死因子阻害剤、インターロイキン［interleukin ; 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）、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）、バリシチニブを除くヤヌスキナーゼ阻害剤、インターフェロン、血漿療法、免疫グロブリン療法
- プロベネシドなどの強力な有機アニオントランスポーター3 阻害薬
- COVID-19 の治療を目的とした副腎皮質ステロイドの使用。ただし、その他の適応（喘息増悪、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、喉頭浮腫、副腎機能不全、ショックなど）に対しては使用可能

投与期間

治験薬の用量及び投与方法の項を参照。

評価項目

主要目的及び評価項目

Day 29（投与開始日を Day 1）時点での回復までの期間

回復とは NIAID-OS（以下参照）が 1～3 となることと定義した。

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 感染症関連又はそれ以外）
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

副次目的及び評価項目

Day 15 時点での臨床状態

臨床状態を NIAID-OS を用いて評価した。

その他の目的及び評価項目

その他の評価項目は以下であった。

副次評価項目		
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 時点の NIAID-OS • Day 3、5、8、11、15、22 及び 29 時点の NIAID-OS の Day 1 からの平均変化量
	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 時点の NEWS の Day 1 からの平均変化量
	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
	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
	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
入院	入院期間	
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
安全性 [b]	SAE の発現割合	• Day 29 時点まで
	グレード 3 又は 4 の AE の発現割合	• Day 29 時点まで
	治験薬の投与中止又は一時的な中断（理由を問わない）	
	臨床検査値の変動	• Day 1、3、5、8、11、15 及び 29 時点の以下の評価（入院中又は来院した場合）に評価 • 白血球数及び白血球分画、ヘモグロビン、血小板、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、ALT、AST、及びプロトロンビン時間（INR として報告）、d-dimer、CRP

Abbreviations: ECMO=extracorporeal membrane oxygenation; NEWS=National Early Warning Score; NIAID-OS= National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale; SAE= serious adverse events; AE= adverse events.

a: 詳細は第 2.5.4.1.2 項を参照。

b: AE 及び SAE の定義、AE 収集期間、重症度分類については、第 2.5.5.1.1 項を参照。詳細は ACTT-2 試験治験実施計画書第 8.3 項を参照。

統計解析方法

＜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。

- ITT 集団：無作為化されたすべての被験者
- 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

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。

＜評価項目の解析＞

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 Day 29 以前に回復せずに死亡した場合は、回復までの期間の解析では Day 29 で打ち切りとした。詳細及び副次評価項目の解析については、主要 SAP（第 5.3.5.1.1 項）第 8.1 項及び第 8.2 項を参照。

有意水準を両側 0.05%として検定を実施した。カテゴリーデータ及び連続データに対して、それぞれ適切な要約統計量を用いて記述した。

信頼区間については、主要評価項目の解析では、信頼水準は本試験の群逐次デザインを考慮した。副次評価項目の解析では 95%信頼区間を示した。ハザード比及びオッズ比の推定値には Wald 信頼区間を用いた。その他の項目には Wilson 又は Score 信頼区間を用いた。安全性評価項目については、Clopper-Pearson などの正確な信頼区間を用いた。

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。

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。

2.7.6.1.2 試験成績

本項には、有効性及び安全性評価項目の結果を示す。

2.7.6.1.2.1 被験者集団

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）。

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。ITT 集団の年齢の平均値±標準偏差は 55.4±15.7 歳、36.9%が女性、63.1%が男性であった。ベースラインの疾患の重症度は 68.3%が中等症、31.7%が重症であった。

2.7.6.1.2.2 有効性

ITT 集団を対象とした有効性の結果を以下に示す。

主要評価項目

回復までの期間は、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）。回復までの期間の中央値は以下であった。

投与群	中央値	95% CI	HR（95% CI）p 値
BARI+RDV（515 例）	7 日	6.0, 8.0 日	1.15 (1.00, 1.31) p=0.047
PBO+RDV（518 例）	8 日	7.0, 9.0 日	

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; HR = hazard ratio; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

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）。

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）。

副次評価項目

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）。これらは無作為化時に層別化に使用された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決定した。

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 群と比較してより 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）。

その他の評価項目

退院又は NEWS が 2 以下となるまでの期間

退院又は NEWS が 2 以下となるまでの期間の中央値は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群と比較して短かった（ハザード比：1.24、95%信頼区間：1.07～1.44、p=0.003）。退院又は NEWS が 2 以下となるまでの期間の中央値は以下であった。

対象	投与群	中央値	95% CI	HR（95% CI）p 値
組み入れ時に NEWS が 2 超（872 例）	BARI+RDV（434 例）	6 日	6.0～7.0 日	1.24 (1.07, 1.44) p=0.003
	PBO+RDV（438 例）	7 日	6.0～9.0 日	

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; HR = hazard ratio; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
HR is the ratio of the hazard of Discharge or NEWS ≤ 2 in each treatment group estimated from the Cox model. The ratio is BARI+RDV to PBO+RDV.
P-value is calculated using the Log-rank test.

酸素吸入

酸素吸入を実施した日数の中央値は以下であった。

対象	投与群	中央値	Q1、Q3
組み入れ時に NIAID-OS が 5～7（891 例）	BARI+RDV（455 例）	10 日	4、27 日
	PBO+RDV（446 例）	12 日	4、28 日

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3.
Subjects who died were imputed as 28 days.

新たに酸素吸入を実施した被験者の割合は以下であった。

対象	投与群	割合	95% CI
組み入れ時に NIAID-OS が 4（142 例）	BARI+RDV（70 例）	23%	15, 34%
	PBO+RDV（72 例）	40%	30, 52%

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用

非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器の使用日数の中央値は以下であった。

対象	投与群	中央値	Q1、Q3
組み入れ時に NIAID-OS が 6（216 例）	BARI+RDV（103 例）	4 日	3、9 日
	PBO+RDV（113 例）	5 日	2、12 日
組み入れ時に NIAID-OS が 4 又は 5（154 例）	BARI+RDV（70 例）	6 日	3、15 日
	PBO+RDV（84 例）	4.5 日	2、11 日

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3.Subjects who died were imputed as 28 days.

新たに非侵襲的人工呼吸又は高流量酸素機器を使用した被験者の割合は以下であった。

対象	投与群	割合	95% CI
組み入れ時に NIAID-OS が 4 又は 5（706 例）	BARI+RDV（358 例）	20%	16, 24%
	PBO+RDV（348 例）	24%	19, 28%

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用

侵襲的人工呼吸又は ECMO の使用日数の中央値は以下であった。

対象	投与群	中央値	Q1、Q3
組み入れ時に NIAID-OS が 7（111 例）	BARI+RDV（54 例）	19.5 日	9、28 日
	PBO+RDV（57 例）	25 日	11、28 日
組み入れ時に NIAID-OS が 4～6（128 例）	BARI+RDV（51 例）	16 日	8、28 日
	PBO+RDV（77 例）	27 日	12、28 日

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3.
Subjects who died were imputed as 28 days.

新たに侵襲的人工呼吸又は ECMO を使用した被験者の割合は以下であった。

対象	投与群	割合	95% CI
組み入れ時に NIAID-OS が 4～6（922 例）	BARI+RDV（461 例）	10%	8, 13%
	PBO+RDV（461 例）	15%	12, 19%

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

入院期間

入院日数の中央値は以下であった。

投与群	中央値	Q1、Q3
BARI+RDV（515 例）	8 日	5、15 日
PBO+RDV（518 例）	8 日	5、20 日

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; PBO+RDV = placebo plus remdesivir; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3.
Subjects who died were imputed as 28 days.

全死亡

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少なかった。死亡率は以下であった。

時点	投与群	死亡率	95% CI
Day 15	BARI+RDV（515 例）	2%	1, 3%
	PBO+RDV（518 例）	3%	2, 5%
Day 29	BARI+RDV（515 例）	5%	3, 8%
	PBO+RDV（518 例）	8%	6, 11%

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; CI = confidential interval; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.

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）。

2.7.6.1.2.3 安全性

As Treated 集団を対象とした安全性の結果を以下に示す。

ATCC-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、treatment-emergent adverse event（TEAE）、treatment emergent-serious adverse event（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。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した非重篤の TEAE の発現割合を付録表 2.7.6.1-1 に、治験薬との関連ありと判断された TEAE を付録表 2.7.6.1-2 に示す。

死亡に至った TE-SAE

死亡に至った TE-SAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群（4.7%）の方が PBO+RDV 群（7.1%）よりも低かった。

治験薬との関連ありと判断された死亡に至った TE-SAE はなかった。

As Treated 集団での Day 29 時点での死亡被験者数は、ベースラインの重症度が重症の被験者で中等症の被験者よりも多かった。As Treated 集団での Day 29 時点での死亡被験者数は以下であった。

	BARI+RDV (N= 507)				PBO+RDV (N= 509)			
Actual Disease Severity	**N**	**n**	**Mortality Rate[a]**	**Rate 95% CI**	**N**	**n**	**Mortality Rate[a]**	**Rate 95% CI**
Moderate	352	5	0.01	0.01, 0.04	343	12	0.04	0.02, 0.06
Severe	155	18	0.12	0.08, 0.19	166	25	0.16	0.11, 0.23
Any Severity	507	23	0.05	0.03, 0.07	509	37	0.08	0.06, 0.11

Abbreviations: BARI+RDV = baricitinib plus remdesivir; 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; PBO+RDV = placebo plus remdesivir.
a Mortality Rate is the Kaplan Meier estimate.

死亡症例一覧表を第 5.3.7.3.1 項に添付する。

TE-SAE

TE-SAE を発現した被験者の割合は、BARI+RDV 群（16%）の方が PBO+RDV 群（21%）よりも低かった。

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。

TEAE

TEAE 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。

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%）及び PBO+RDV 群（6%）で同様であった。いずれの投与群でも、2%以上に認められた治験薬と関連があると判断された事象（基本語）はなかった。

静脈血栓塞栓関連事象

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%）。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。本事象は治験薬との関連はないと判断された。

感染症関連事象

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。

疾患の重症度が中等症であった被験者では、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群（以下同順）でそれぞれ 4%及び 6%に高度又は生命を脅かす感染症が報告された。また、疾患の重症度が重症であった被験者では、それぞれ 15%及び 27%に高度又は生命を脅かす感染症が報告され、それぞれ 1 例（1%未満）に死亡に至る感染症が報告された。日和見感染症の発現割合は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群で同様であった。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）日和見感染症の発現割合はいずれの投与群でも 1%未満であった。重篤な（生命を脅かす）日和見感染症（下気道のアスペルギルス症）が PBO+RDV 群の 1 例に認められた。

腎臓関連及び肝臓関連の TEAE

腎臓関連及び肝臓関連の TEAE の全体的な発現傾向及び発現した事象は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群で同様であった。

腎臓関連の TEAE は BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群（以下同順）でそれぞれ 15%及び 17%に認められた。最も多く報告されたのは、糸球体濾過率減少であり、それぞれ 10%及び 8%に認められた。

肝臓関連の TEAE は BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群（以下同順）でそれぞれ 5%及び 9%に認められた。最も多く報告されたのは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、それぞれ 2%及び 4%に認められた。

臨床検査値異常

＜グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常＞

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常の割合は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群で同様であった。ベースライン後の最悪グレードが 3 又は 4 の臨床検査値異常の割合は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群（以下同順）でそれぞれ 40%及び 45%に認められた。

グレード 4 の臨床検査値異常の割合は、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より低かった。ベースライン後の最悪グレードが 4 の臨床検査値異常の割合は、それぞれ 9%及び 17%に認められた。

＜Treatment-emergent な臨床検査値異常＞

ベースラインより臨床検査値異常のグレードが悪化した、又はベースラインが欠測でベースライン後に異常値が認められた被験者は、両投与群ともに 85%の被験者で認められた。

いずれかのグレードの treatment-emergent な臨床検査値異常が認められた被験者の割合は、投与群間の検査値異常発現割合の差が 5%以上であったリンパ球、グルコース、ビリルビンを除き、両投与群で同様であった。リンパ球、グルコース、ビリルビンの検査値異常発現割合は、BARI+RDV 群及び PBO+RDV 群でそれぞれ 10%及び 20%、36%及び 42%、5%及び 10%であった。

本試験で認められた主な安全性の結果を、ACTT-2 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）の以下の箇所に示す。

SAE	Table 64
静脈血栓塞栓関連事象	Table 72（ad hoc）
感染症	Table 73（ad hoc）及び Table 79
日和見感染症	Table 80
腎臓関連の TEAE	Table 70
肝臓関連の TEAE	Table 71
グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常	Table 95
Treatment-emergent な臨床検査値異常	Table 98

2.7.6.1.3 結論

本試験の結果、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。

回復までの期間の中央値は、BARI+RDV 群（7 日）で PBO+RDV 群（8 日）と比較して短く、回復のハザードが 15%増加した（95%信頼区間：1.00～1.31、p=0.047）。

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）。

Day 29 までの死亡率には、BARI+RDV 群で PBO+RDV 群より低下傾向が認められた（35%の低下、p=0.102）。

BARI+RDV の PBO+RDV と比較したベネフィットは、非侵襲的人工呼吸管理又は高流量酸素機器を必要とする患者（NIAID-OS が 6）でより認められた。また、侵襲的人工呼吸管理又は ECMO を必要とする患者（NIAID-OS が 7）でも認められた。

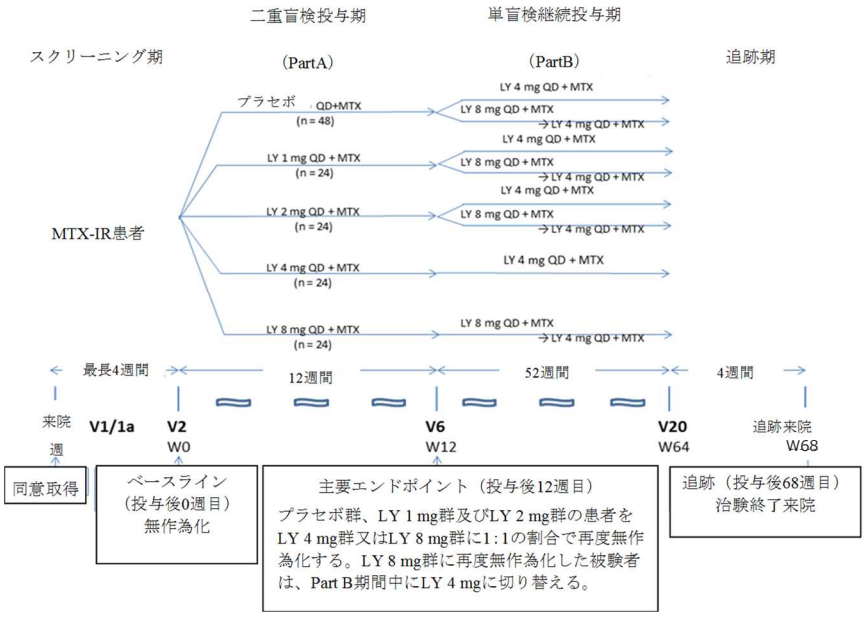
安全性の結果、バリシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

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。

2.7.6.2　I4V-JE-JADN 試験（参考資料）

2.7.6.2.1　試験方法

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

	る。 • 核磁気共鳴法（Nuclear Magnetic Resonance：NMR）を用いてbaricitinibが脂質に及ぼす影響を探索する。
試験デザイン	本試験は、MTX を併用している日本人活動性 RA 患者を対象とした、外来、無作為化、プラセボ対照、用量範囲探索、並行群間、二重盲検投与期及びその後の単盲検継続投与期からなる第 IIb 相試験であった。baricitinib を MTX（6～16 mg/週）と併用し、二重盲検投与期（Part A：1、2、4、8 mg/日又はプラセボ）は 12 週間、単盲検継続投与期（Part B：4、8 mg/日）は 52 週間、1 日 1 回経口投与した。Part A でプラセボ、baricitinib 1 又は 2 mg 投与群に割り付けられた被験者は、Part B で baricitinib 4 又は 8 mg 投与群に無作為に割り付けられた。 試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。なお、JADC 試験及び JADN 試験と同時に進行していた JADA 試験の有効性、安全性及び薬物動態の結果から、Part B における投与量の見直しが行われた。[redacted]、Part B で baricitinib 8 mg 投与群に割り付けられた被験者は、試験途中［治験実施計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）以降］から baricitinib 4 mg の 1 日 1 回投与に切り替えられた。JADC 試験及び JADA 試験は外国で実施した第 II 相試験である。  LY=Baricitinib、MTX=メトトレキサート、 MTX-IR=MTX 効果不十分、n=被験者数、QD=1 日 1 回、V=来院、W=週. **図 2.7.6.2-1. 試験デザイン（JADN 試験）** （JADN CSR Figure JADN.9.1.）
被験者数	計画：Part A ではプラセボ投与群 48 例、baricitinib 各投与群 24 例 Part A 割付：145 例（プラセボ投与群 49 例、baricitinib 1、2、4 及び 8 mg 投与群各 24 例） Part A 完了：142 例（プラセボ投与群 48 例、baricitinib 1 mg 投与群 24 例、2 mg 投与群 23 例、4 mg 投与群 23 例、8 mg 投与群 24 例）

	Part B 再割付：142 例（baricitinib 4 mg 投与群 71 例、8 mg 投与群 71 例） Part A 及び B 完了：109 例（baricitinib 4 mg 投与群 55 例、8 mg 投与群 54 例）
選択基準	本試験に参加する患者は、以下のすべての基準を満たしていなければならない。 ［1］同意取得時に年齢が 20 歳以上 75 歳以下で、歩行可能な男性又は女性患者 ［1a］男性患者：妊娠の可能性がある女性パートナーに対して、Visit 1 から治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヵ月間まで、2 種類の医学的に確実な避妊方法*を行うことに同意している男性 ［1b］女性患者：妊娠中又は授乳中でなく、試験参加中に妊娠する可能性がない女性 妊娠する可能性がある女性患者は、Visit 1 の血清妊娠検査によって妊娠していないことが確認されており、治験薬の最終投与後から少なくとも 1 月経周期は 2 種類の医学的に確実な避妊方法*を行うか、禁欲することに同意していること。 又は、以下に定義される妊娠の可能性がない女性患者 • 不妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けた女性 • 60 歳以上の女性 • 40 歳以上 60 歳未満で、少なくとも 12 ヵ月間月経が無い状態が続いており、卵胞刺激ホルモン（FSH）検査によって妊娠の可能性がない（FSH≥40 mIU/mL）ことが確認されている女性 • マイヤー・ロキタンスキー・キュスター・ハウザー症候群（MRKH）［先天性子宮膣欠損症（CAUV）とも呼ばれる］の女性 *以下のそれぞれの方法を、1 種類の医学的に確実な避妊方法とみなす（2 種類選択する）。 • 経口避妊薬 • 殺精子剤を含有するコンドーム • 子宮内避妊器具 • 精管切除術を受けた男性（精液中に精子が含まれていないことを示す精管切除術後の適切な記録があること）［試験に参加する女性患者については、精管切除術を受けた男性がその患者の唯一のパートナーであること］ ［2］2010 年度の ACR/EULAR の RA 分類基準に従って、成人発症型の RA（診断日から 6 ヵ月以上、かつスクリーニング時 15 年を超えてはならない）と診断されている患者 ［3］66/68 関節数に基づき、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 以上と定義される活動性 RA を有する患者 ［4］MTX を 12 週間以上日常的に使用しており、Visit 2 前 8 週間以上、6～16 mg/週（週 2～3 回）の安定用量で投与されている患者。MTX の用量は試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可能である。葉酸の併用投与については、標準的治療に従う。 ［5］コルチコステロイド使用中の患者は、プレドニゾン換算で投与量が 10 mg/日を超えてはならず、Visit 2 前 6 週間以上、同じ用量で継続していなければならない。

	［6］ACR の機能分類がクラス I、II 又は III の患者 ［7］C 反応性タンパク（CRP）の測定値が 0.5 mg/dL を超えるか、赤血球沈降速度（ESR）が 28 mm/時を超える患者。CRP 及び ESR は、治験担当医師の判断でスクリーニング期間中に 1 回再検査が可能で、再検査の結果が基準を満たせば、患者を試験に登録可能である。 ［8］臨床検査値より、治験担当医師が、治験薬を投与しても患者に許容できないリスクが生じないと判断した患者 ［9］治験実施計画書に従って、静脈から十分な量の採血が可能な患者 ［10］信頼でき、試験期間を通じて試験に参加し、治験手順に従う意思がある患者 ［11］ 治験依頼者など及び実施医療機関を統括する治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を読んで理解し、同意することが可能で、来院時に提供されるすべての質問表を読んで理解することが可能な患者
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、本試験から除外する。 ［12］治験実施医療機関の担当者（治験担当医師、治験協力者など）、又は担当者の近親者である。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関係なく、配偶者、親、子、及び兄弟姉妹である。 ［13］治験依頼者又は Incyte の社員などである。 ［14］未承認薬剤又はデバイスの適用外使用（本試験にて使用する治験薬を除く）の試験に現在参加している。又は、試験に参加していたが過去 30 日以内に終了している。もしくは、医学的及び科学的に本試験と同時に参加すべきではないと判断された医学的研究に参加している。 ［15］Visit 2 前 6 週間以内に非経口コルチコステロイドの関節内投与、筋肉内投与又は静脈内投与を受けた患者 ［16］Visit 2 前に NSAID の使用開始が 4 週間未満の患者。既に NSAID を使用している場合、Visit 2 前 4 週間以上薬剤を安定用量で使用し、試験期間を通じて安定用量の使用を継続しなければならない。 ［17］過去に生物学的 DMARD による治療を受け、かつ有効性が不十分であったため治療を中止した患者 ［18］Visit 2 前の投与期間がエタネルセプトは 28 日未満、インフリキシマブ、トシリズマブ又はアダリムマブは 56 日未満、アバタセプトは 90 日未満、その他の生物学的 DMARD は薬剤の 5 半減期未満である患者 ［19］過去に本試験もしくは baricitinib の他の臨床試験に割り付けられたことがある患者 ［20］時期を問わず、JAK 阻害剤の経口投与を過去に受けたことがある患者 ［21］Visit 2 前 8 週間以内に安定用量の MTX やスルファサラジン（3,000 mg/日以下）以外の DMARD（金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、その他の免疫抑制剤など）を使用した患者 ［22］Visit 2 前 4 週間以内にタクロリムス水和物を使用した患者 ［23］レフルノミドを Visit 2 前 12 週間以内に使用した患者（コレスチラミンの標準的な 11 日間の投与によってレフルノミドをウォッ

	シュアウトした場合は、Visit 2 前に少なくとも 4 週間必要である） ［24］本試験で RA の活動性を適切に評価することが困難になるような活動性の線維筋痛症を有するか、若年性慢性関節炎、脊椎関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎などの RA 以外の全身性免疫疾患の診断を受けている患者。RA に伴う続発性シェーグレン症候群の患者は除外しない。 ［25］活動性血管炎の所見を有する患者 ［26］フェルティ症候群と診断されている患者 ［27］Visit 2 前 2 ヵ月以内に、試験で評価する対象の関節を手術した、もしくは試験中に手術が必要になると考えられる患者 ［28］12 誘導 ECG にて異常があり、治験担当医師が本試験への参加により危険性が増すと判断した患者［例：バゼット法の補正 QT 間隔（QTc）が男性では 450 msec、女性では 470 msec を超える］ ［29］スクリーニング来院中に 2 回測定した収縮期血圧が 160 mmHg を超えるか、拡張期血圧が 100 mmHg を超える、コントロールされていない動脈性高血圧の患者 ［30］スクリーニング前 5 年以内にリンパ腫、白血病又は悪性腫瘍を呈した患者。ただし、再発や転移の所見が認められない切除された子宮頸部上皮内癌や、スクリーニング前 3 年以上再発の兆候が認められない完全に切除された基底細胞又は扁平上皮皮膚癌は除く。 ［31］治験担当医師が治験薬の投与による危険があるか、データの解釈を妨げる可能性があると判断した心血管、呼吸器、肝、腎、胃腸、内分泌、血液、神経疾患の既往があるか、現在併発している患者。ただし、Visit 2 前 6 ヵ月以内に安定用量の甲状腺ホルモン補充療法を受け、臨床的又は生化学的に甲状腺機能が正常である患者は、試験に登録可能である。 ［32］重要な活動性の神経精神疾患の所見が認められると治験担当医師が判断した患者 ［33］現在又は最近（スクリーニング前 30 日未満）、ウイルス、細菌、真菌又は寄生虫に感染した患者 ［34］スクリーニング前 6 ヵ月以内に重篤な感染症（例：肺炎、蜂巣炎、骨又は関節の感染）又は非結核性抗酸菌症に感染した患者 ［35］Visit 2 前 90 日以内に症候性帯状疱疹又は単純ヘルペスに感染した患者 ［36］播種性又は複雑性帯状疱疹（例：複数の皮膚分節の感染、眼部帯状疱疹、中枢神経系の感染）の既往がある患者 ［37］ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の所見が認められるか、ヒト HIV 抗体陽性の患者 ［38］C 型肝炎ウイルス（HCV：HCV の存在が確認されている抗 C 型肝炎抗体陽性）を有する患者 ［39］B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性（HBsAg+）患者、又は B 型肝炎ウイルス表面抗原陰性（HBsAg-）であるが、HBs 抗体と HBc 抗体のいずれか、あるいは両方陽性（HBcAb+ and/or HBsAb+）でかつ HBV-DNA 陽性［ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて≥2.1 の Log copy/mL］の患者 注：HBsAg-患者で、HBs 抗体と HBc 抗体のいずれか、あるいは両方が陽性であるものの、HBV-DNA 陰性の患者は、試験参加可能とするが、少なくとも 1 ヵ月ごとに HBV-DNA をモニタリングし、陽性化が認められた場合は速やかに試験を中止し、肝臓専門医に紹介す

	る。 ［40］クォンティフェロン®TB ゴールド検査の結果が陽性の患者。結果が判読不能の場合、再検査が可能である。再検査も判読不能の場合は患者を試験から除外する。クォンティフェロン®TB ゴールド検査を用いない場合は、精製ツベルクリン（PPD）検査を使用してもよい。 - 結核の予防接種歴がない患者は、 スクリーニング時に PPD 検査を行い、約 2～3 日後に 5 mm 以上の硬結が 認められる。 - カルメット・ゲラン桿菌（BCG）などの結核の予防接種歴がある患者は、 PPD 検査、既往歴、胸部 X 線、その他の評価に基づいて、患者が活動性又は潜伏性結核を有すると治験担当医師が判断した場合、患者を試験から除外する。 *例外には、適切に治療した記録がある活動性又は潜伏性 TB の既往を有する患者が含まれる。 *患者が投与前 3 ヵ月以内に上記の評価を受けたが当該基準を満たさず、評価以降結核感染のリスクがなかった場合、クォンティフェロン®TB ゴールド検査又は PPD 検査を再度実施する必要はない。 ［41］Visit 2 前 12 週間以内に生ワクチンを接種したか、試験期間中に生ワクチン（帯状疱疹ワクチンを含む）を接種する予定又は必要性がある患者。治験担当医師は患者のワクチン接種状況を確認し、治療前の感染を予防するための生ワクチン以外のワクチンについては、各国の成人予防接種指針に従う。 ［42］以下のいずれかの重要な血液学的異常を有する患者 • ヘモグロビン 10.0 g/dL 未満 • 総血小板数 100,000 /μL 未満 • 総白血球（WBC）数 2,500 /μL 未満 • 好中球数 1,200 /μL 以下 • リンパ球数 750/μL 以下 • β-D-グルカン陽性 • KL6 500 U/mL 以上 注：技術的な問題が発生した可能性があり、そのために臨床検査値の異常が認められたと治験担当医師が判断した場合は、臨床検査を 1 度だけ繰り返してもよい。 ［43］Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）法を用いて、血清クレアチニンから推定される糸球体濾過速度（GFR）が 50 mL/min 未満の患者 ［44］低γグロブリン血症の既往を有する患者 ［45］慢性肝疾患の既往を有するか、現在血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）濃度が基準値上限の 3 倍を超えるか、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上である患者。AST 及び ALT は、初回測定の 1 週間以内に 1 度再検査することが可能で、再検査で低い値が得られ、基準を満たした患者は登録可能である。 ［46］スクリーニング前 4 ヵ月以内に献血を行った患者
治験薬の用量及び投与方法	以下に示す投与量で、1 日 1 回経口投与した。 Part A では、各被験者に Visit 2（投与 0 週）から投与 12 週まで毎

<table>
<tr><td></td><td>日、盲検化した治験薬（プラセボ又は baricitinib 1、2、4 又は 8 mg）を経口投与した。盲検性を維持するため、各被験者に 1 日 2 カプセル／錠の baricitinib 又はプラセボ、もしくは baricitinib 及びプラセボ 1 カプセル／錠ずつを投与し、2 カプセル／錠の合計用量が被験者に割り当てられた 1 日の総投与量となるようにした。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>プラセボカプセル</th><th>Baricitinib
1-mg カプセル</th><th>Baricitinib
4-mg カプセル</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 1 mg QD</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 2 mg QD</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 4 mg QD</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Baricitinib 8 mg QD</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
</table>
略語：QD=1 日 1 回
（JADN Protocol Table JADN 9.2）

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

＜ヘルスアウトカム＞
• HAQ-DI

＜安全性＞
• 有害事象（試験中止に至った有害事象、死亡を含む重篤な有害事象、重要な有害事象）
• 医師の診察
• バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
• 胸部X線
• 心電図
• 臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、尿検査）</td></tr>
</table>

	＜生体試料測定＞ 試験期間中に採取した血漿検体は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて、baricitinib の血漿中濃度を分析した。 ＜薬物動態＞ 母集団薬物動態解析のため、規定した来院時に baricitinib 濃度を測定するための血液検体を採取した。 ＜暴露量反応関係＞ 以下の有効性及び安全性評価項目に関して、投与量（曝露量）と反応との関係を評価した。 • ACR20/50/70改善率 • DAS28 • 好中球数 • ヘモグロビン ＜薬力学＞ （1）骨マーカー • オステオカルシン • I型コラーゲンCテロペプチド（CTX-I） • I型コラーゲンカルボキシ末端テロペプチド（ICTP） • II型コラーゲンCテロペプチド（CTX-II） • プロコラーゲンI型N末端プロペプチド（PINP） • プロコラーゲンIII型N末端プロペプチド（PIIINP） • マトリックスメタロプロテイナーゼ3（MMP-3） • 骨型アルカリホスファターゼ（BAP） （2）全身性炎症マーカー • IL-6 • TNFα
解析方法	統計解析手法： <有効性> 有効性の解析は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象に実施した。割り付けられた治験薬の投与を一度でも受けたすべての無作為化された被験者の集団を FAS と定義した。治験実施計画書からの重大な違反が認められた被験者及び治験薬の投与に重大な不遵守が認められた被験者を除外した治験実施計画書に適合した被験者の集団を PPS と定義した。 ACR 改善基準を用いた主要及び副次的解析の治療効果の検定には、片側有意水準 0.05 を用いた。 本試験では、以下の 2 つのベースラインを定義した。 • ベースラインAは、Part Aの治験薬初回投与直前値とした。 • ベースラインBは、Part Bの治験薬投与直前値とした。 投与 12 週前に中止した被験者又は投与 12 週時に試験を継続しているがデータが欠測している被験者に対して、最終観測値の代入（Last Observation Carried Forward：LOCF）を用いた。投与 12 週時の ACR20、ACR50 及び ACR70 の解析については、投与 12 週前に中止した被験者に対して、non-responder imputation（NRI）法を用いた。

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

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

2.7.6.2.2　試験成績

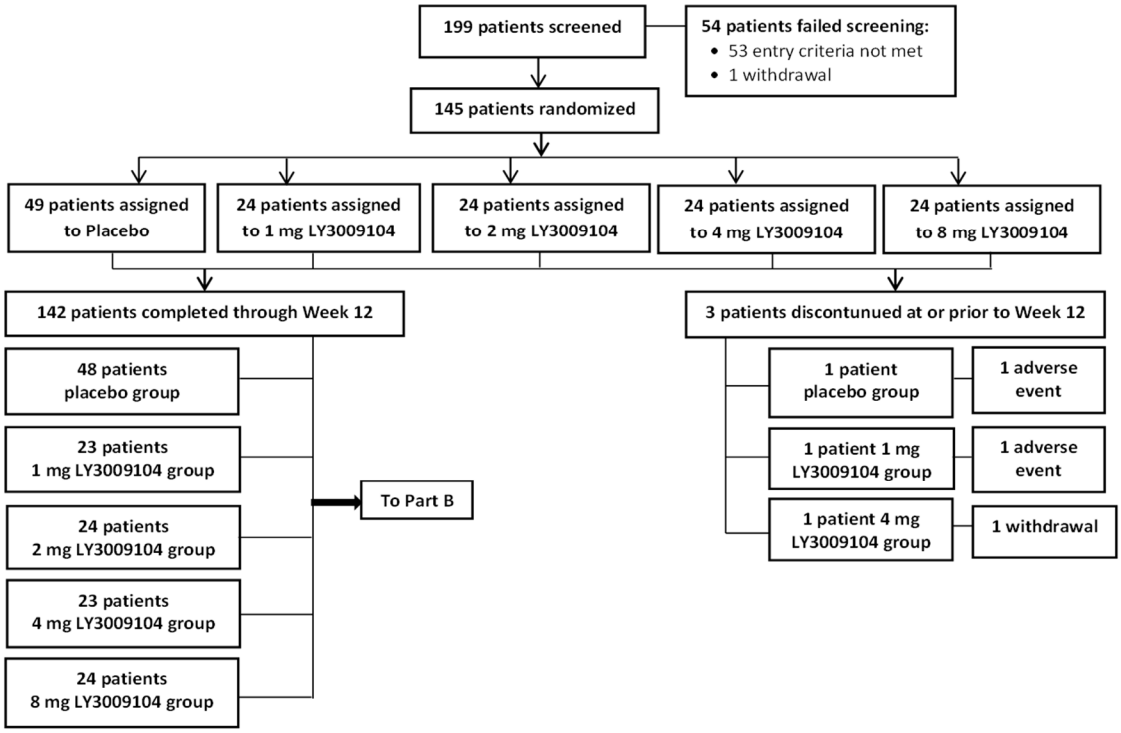
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.2.2.1.1　被験者の内訳

2.7.6.2.2.1.1.1　Part A

Part A での被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-1 に示す。

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



LY3009104 = Baricitinib

図 2.7.6.2-2. 被験者の内訳（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.10.1.）

表 2.7.6.2-1. 被験者の内訳（Part A：JADN 試験）

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

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

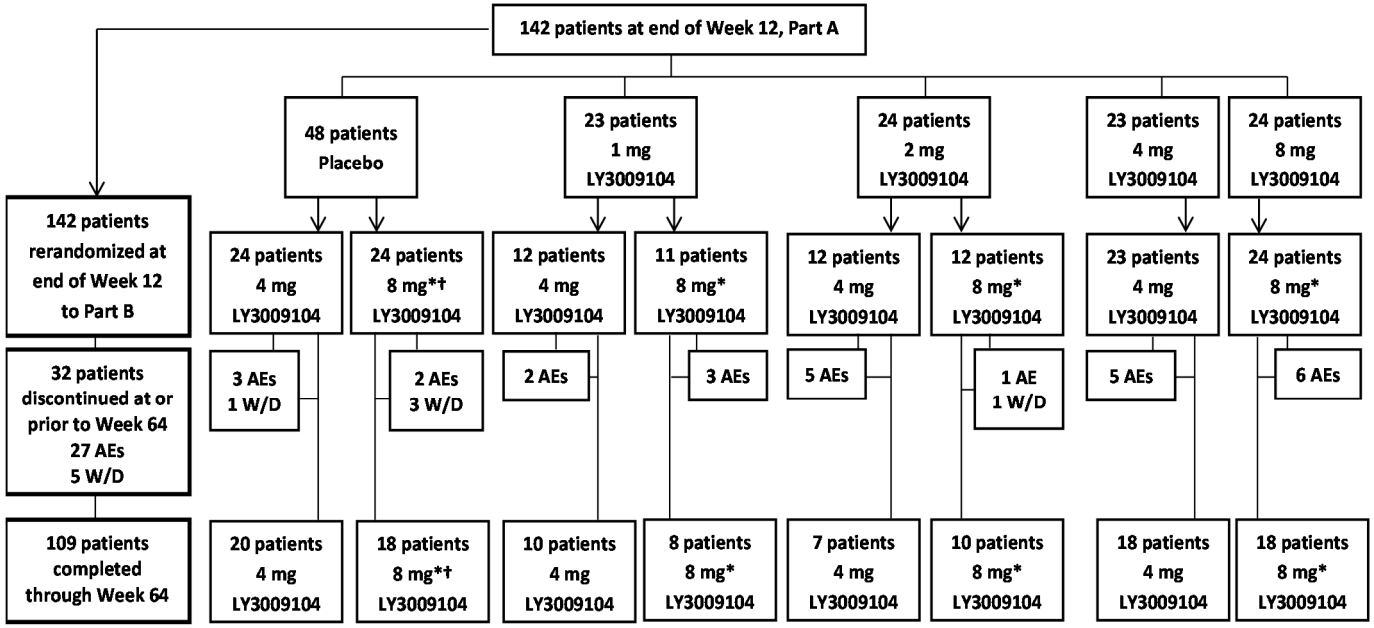
（JADN CSR Table JADN.10.1.）

2.7.6.2.2.1.1.2 Part B

Part B の被験者の内訳を図 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-2 に示す。また、baricitinib 8 mg から 4 mg への切り替え時期の要約を表 2.7.6.2-3 に示す。

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

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



*　The patients who were assigned to the 8-mg dosing group in Part B switched their dose to 4 mg during Part B as per Protocol Amendment (d).

†　One patient from the 8-mg baricitinib group withdrew from Part B due to an adverse event before receiving study medication; this patient received placebo during Part A.

Abbreviations: AE = adverse event; LY3009104 = Baricitinib; W/D =withdrawal.

図 2.7.6.2-3. 被験者の内訳（Part B：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.10.2.）

表 2.7.6.2-2. 被験者の内訳（Part B：JADN 試験）

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

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.10.2.）

表 2.7.6.2-3. Baricitinib 8 mg から 4 mg への切り替え時期の要約（FAS）（Part B：JADN 試験）

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.12.3.）

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

2.7.6.2.2.1.2.1 Part A

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

2.7.6.2.2.1.2.2 Part B

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

2.7.6.2.2.2 被験者背景

2.7.6.2.2.2.1 Part A

Part A での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的特性（FAS）（Part A：JADN 試験）

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

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

表 2.7.6.2-5. ベースラインの疾患特性（FAS）（Part A：JADN 試験）

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

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

2.7.6.2.2.2.2 Part B

Part B での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-6. 人口統計学的特性（FAS）（Part B：JADN 試験）

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

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

表 2.7.6.2-7. ベースラインの疾患特性（FAS）（Part B：JADN 試験）

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

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.14.12.）

2.7.6.2.2.3 有効性

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

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

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

2.7.6.2.2.3.1.2 副次解析：ベイズの用量反応モデルを適用した ACR20 改善率

ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析結果を表 2.7.6.2-8 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-8. ベイズの用量反応モデルを適用した投与 12 週時の ACR20 改善率の解析（FAS）（JADN 試験）

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

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

（JADN CSR Table JADN.11.5.）

2.7.6.2.2.3.1.3 副次解析：ACR20 改善に関する Cochran-Armitage 傾向検定

投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移を表 2.7.6.2-9 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-9. 投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移（FAS）（JADN 試験）

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.11.6.）

2.7.6.2.2.3.2 副次評価項目（Part A）

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

投与 12 週時の ACR50、ACR70 及び ACR-N 改善基準を表 2.7.6.2-12 に示す。

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

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

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

2.7.6.2.2.3.2.2 ACR20/50/70 改善基準：投与 2～12 週時の経時推移

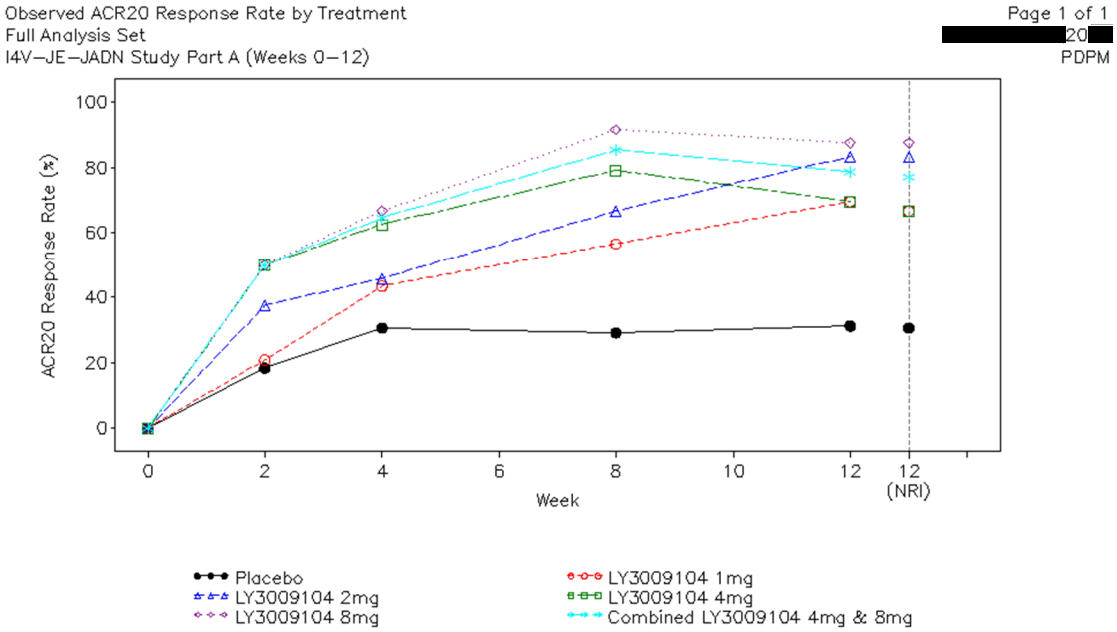
投与 2～12 週時の ACR20 改善率の経時推移を表 2.7.6.2-9 及び図 2.7.6.2-4 に示す。また、投与 2～12 週時の ACR50 及び ACR70 改善率の経時推移を表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示す。

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

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

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

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



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

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

LY3009104=Baricitinib.

図 2.7.6.2-4. 投与 12 週時までの ACR20 改善率の経時推移（FAS）
（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.1.）

表 2.7.6.2-10. 投与 2～12 週時の ACR50 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.14.16.）

表 2.7.6.2-11. 投与 2～12 週時の ACR70 改善率の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.14.17.）

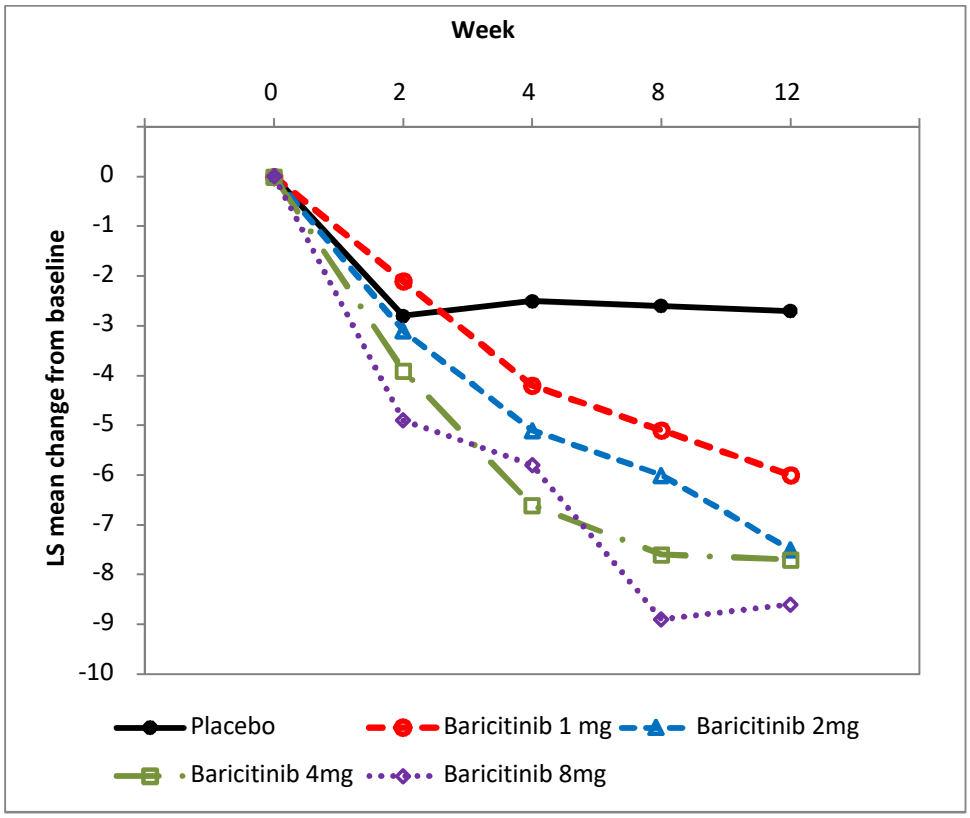
2.7.6.2.2.3.2.3　　ACR コアセットの各項目：投与 12 週時

投与 12 週時の ACR コアセットの各項目の結果を表 2.7.6.2-12 に示す。

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

圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移を図 2.7.6.2-5 に示す。

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



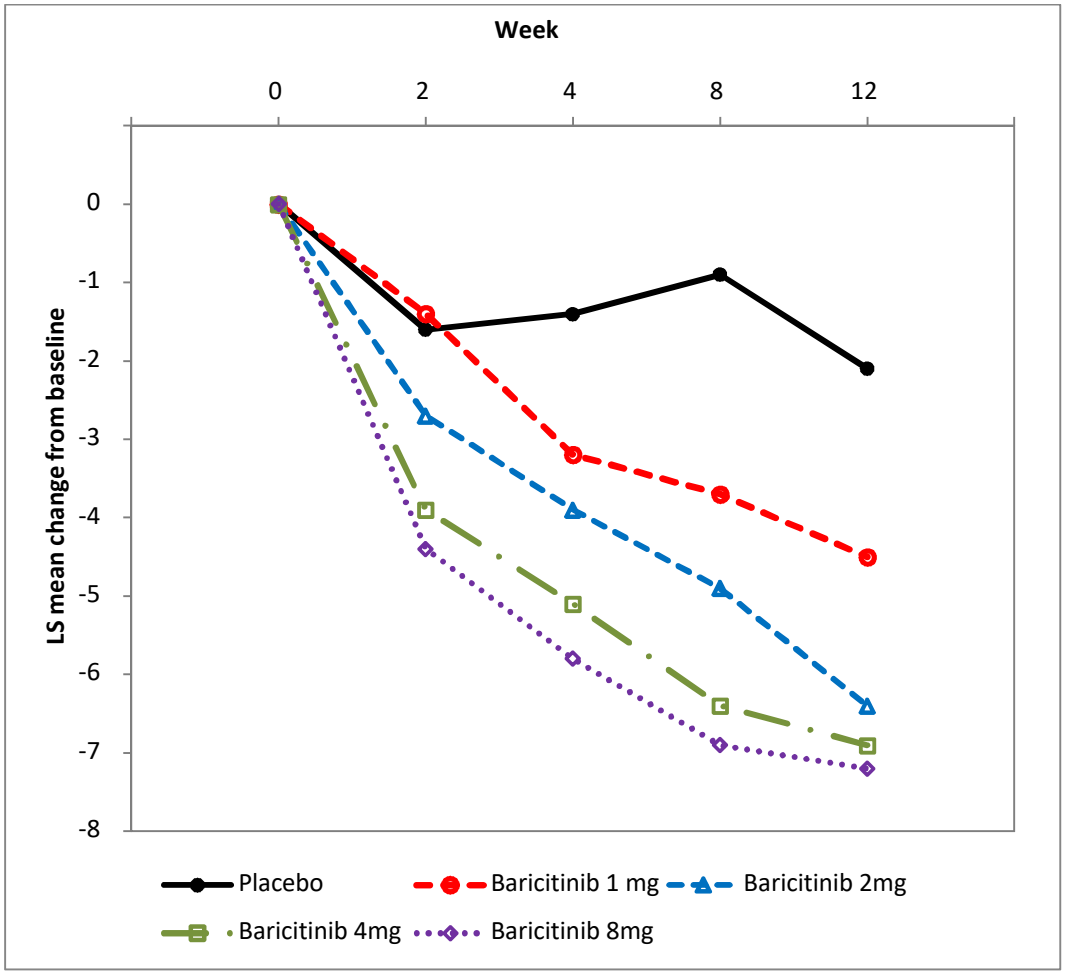
LS Mean=Least Square Mean.

図 2.7.6.2-5. 圧痛関節数（68 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Table JADN.14.25.）

腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移を図 2.7.6.2-6 に示す。

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



LS Mean=Least Square Mean.

図 2.7.6.2-6. 腫脹関節数（66 関節数）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移（FAS）（Part A：JADN 試験）

（JADN CSR Table Table JADN.14.42）

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

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

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

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

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

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

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

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

疾患活動性スコアの結果を表 2.7.6.2-12 に示す。

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

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.3.2.5　　EULAR 改善基準：投与 12 週時

EULAR 改善基準の結果を表 2.7.6.2-12 に示す。

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

2.7.6.2.2.3.2.6　　ACR/EULAR 寛解基準：投与 12 週時

ACR/EULAR 寛解基準の結果を表 2.7.6.2-12 に示す。

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

表 2.7.6.2-12. 投与 12 週時の ACR コアセットの各項目並びに疾患活動性スコアの結果（Part A：JADN 試験）

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

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

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

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

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

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

[a] Assessment at Week 12 in Part A.

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

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

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

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

[f] Assessment at last observation in Part A.

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

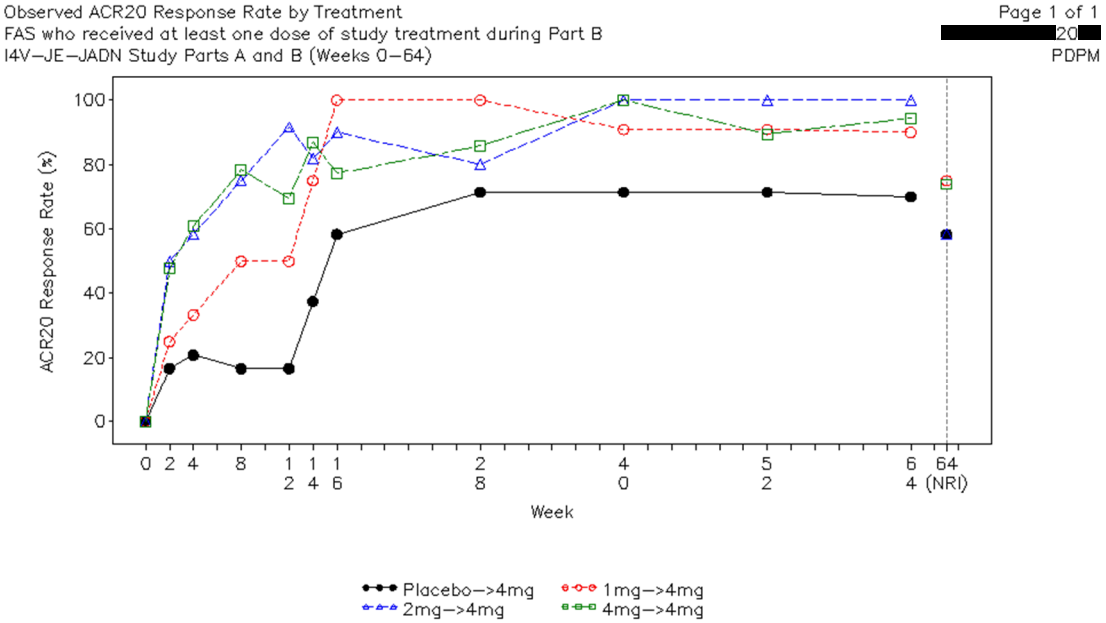
[h] 2-sided analysis of covariance by using contrast statements with treatment as the fixed factor and Baseline A value as a covariate for pairwise comparisons of each baricitinib dose level vs. placebo

i All 4 of these criteria must be met (at the same visit): TJC28 ≤ 1 / SJC28 ≤ 1 / CRP ≤ 1 mg/dL (10 mg/L) / Patient Global Assessment of Disease Activity (mm) / 10 ≤ 1 cm.
j Index-based Definition of Remission: SDAI ≤3.3 (SDAI = TJC28 + SJC28 + PtGA (cm) + PhGA (cm) + CRP (mg/dL).
k Cochran-Mantel-Haenszel test comparison of the superiority of the baricitinib dose level vs. placebo for the ordinal levels of response (p-value for the alternative hypothesis "Row Mean Scores Differ").
Abbreviations: ACR = American College of Rheumatology; ACR20/50/70 = American College of Rheumatology 20/50/70 responder index; ACR-N = Continuous measure of clinical, laboratory and functional measures in RA that characterizes the percentage of improvement from baseline in RA disease activity; DAS28-CRP = Disease Activity Score 28 using C-reactive protein; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index; MCID = minimum clinical important difference; LOCF = Last observation carried forward (at Week 12); NRI = nonresponder imputation, meaning patients who discontinue the study before the designated time point are treated as nonresponders; SDAI=Simplified Disease Activity Index; SJC28 = Swollen oint count (28 joints); TJC28 = Tender joint count (28 joints); SJC66 = Swollen joint count (66 joints); TJC68 = Tender joint count (68 joints); CCP = Cyclic Citrullinated peptide antibody; ACR/EULAR = American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Responder Index; EULAR28 = European League Against Rheumatism Responder Index based on the 28 joint count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; RA = rheumatoid arthritis; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.
（JADN CSR Table JADN.11.7.）

2.7.6.2.2.3.3　副次評価項目（Part B）

Part B（投与 64 週時）の有効性評価項目の結果を表 2.7.6.2-13 に示す。投与 64 週時までの ACR20 改善率の経時推移を図 2.7.6.2-7 に示す。

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



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

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

LY3009104=Baricitinib.

図 2.7.6.2-7. 投与 64 週時までの ACR20 改善率の経時推移（FAS）
（Part B：JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.14.16.）

表 2.7.6.2-13. 投与 64 週時の ACR コアセットの各項目並びに疾患活動性スコアの結果
（Part B：JADN 試験）

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

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

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

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

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

[b] Assessment at Week 64 in Part B.

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

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

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

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

（JADN CSR Table JADN.11.9.）

2.7.6.2.2.4 薬力学

2.7.6.2.2.4.1 Part A

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

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.4.2 Part B

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

2.7.6.2.2.5 薬物動態

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

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

本試験の母集団薬物動態モデルにおいて、性別及び体重は V1/F に対する統計学的に有意な共変量として特定された。しかし、これらの共変量が、V1/F に与える影響は軽微であり、AUC への影響は認められなかったため、臨床的に影響を与える因子でないと考えられた。eGFR に依存した CLr/F は、主にベースラインの eGFR によって決定され、経時的な eGFR の変化量により大きな影響を受けないと推定された。baricitinib の薬物動態に対する体重及び製剤の影響をさらに検討した結果、製剤のみが吸収期間に対して統計学的に有意な共変量として特定され、カプセル剤と比較して錠剤では 0 次吸収による吸収期間が 41%低下することが推定された。baricitinib 4 mg を反復経口投与したときの定常状態での baricitinib 濃度推移をシミュレーションした結果、C_{max} はカプセル剤と比べて錠剤でわずかに高かったが、2 製剤間の薬物動態プロファイルの違いは極めて小さく（図 2.7.6.2-8）、臨床的に重要な差ではないと考えられた。

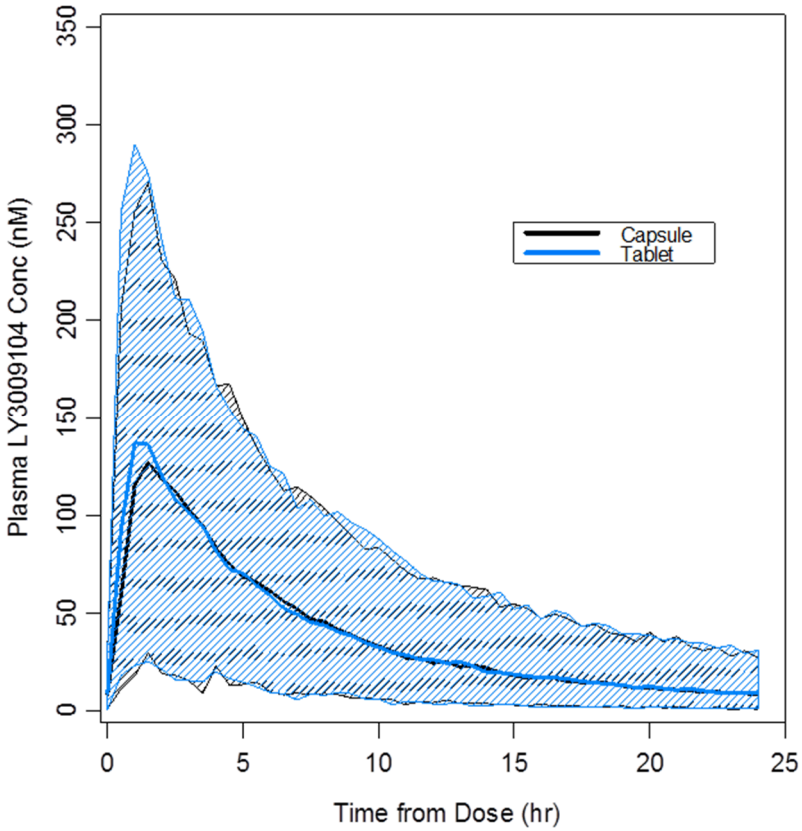


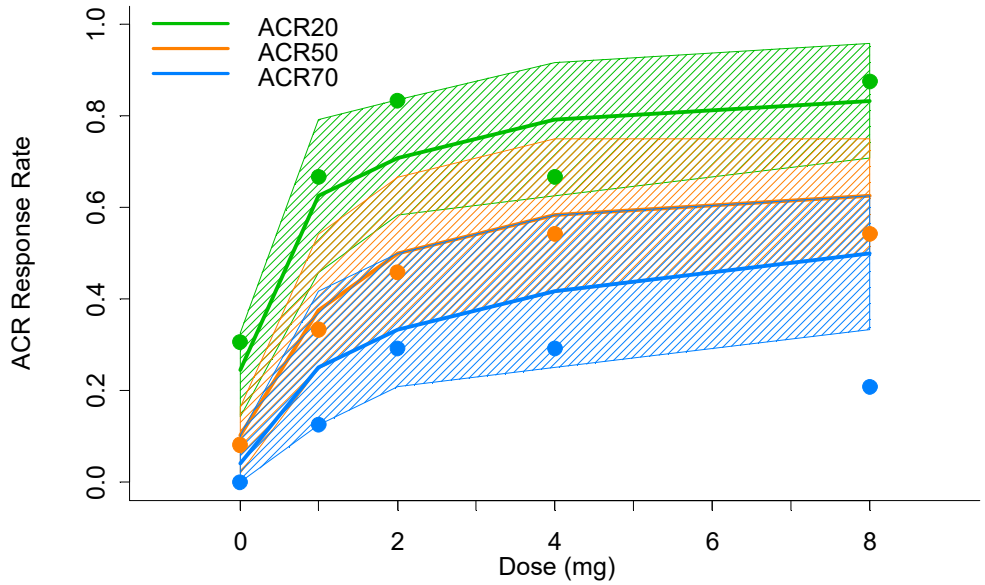
図 2.7.6.2-8. Baricitinib 4 mg をカプセル剤又は錠剤で反復投与したときの定常状態における血漿中 baricitinib 濃度推移の推定（中央値±90%予測区間）（JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.4.）

2.7.6.2.2.6　曝露量反応関係

ACR モデルの ACR20/50/70 改善率（平均値）の時間的経過から、ACR20/50/70 改善率は、baricitinib 投与 12 週後にプラトーに到達すると推定された（JADN CSR Figure JADN.11.6.）。Baricitinib の投与量 0～8 mg の範囲で推定した用量反応曲線から、baricitinib 4 mg の投与量で、ACR20/50/70 に関する用量反応曲線がプラトーな状態に到達した（図 2.7.6.2-9）。

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



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

図 2.7.6.2-9. Baricitinib 投与 12 週後の ACR20/50/70 改善率の実測値及び用量反応性の推定（JADN 試験）

（JADN CSR Figure JADN.11.7.）

2.7.6.2.2.7　安全性

2.7.6.2.2.7.1　治験薬の曝露状況

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.7.2 有害事象

2.7.6.2.2.7.2.1 Part A

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

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

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 27%（13/49 例）、baricitinib 1 mg 投与群 29%（7/24 例）、2 mg 投与群 21%（5/24 例）、4 mg 投与群 54%（13/24 例）及び 8 mg 投与群 63%（15/24 例）であり、用量依存的な増加が認められた。

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

2.7.6.2.2.7.2.2 Part B

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

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

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、baricitinib 4 mg 投与群で 70%（50/71 例）及び 8 mg 投与群で 83%（58/70 例）の計 77%（108/141 例）であった。各 baricitinib 投与群の間で、Part A の baricitinib 用量の違いによる、明らかな違いは認められなかった。

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

2.7.6.2.2.7.3　死亡及びその他重篤な有害事象

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

Part A 及び Part B で発現した重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示す。

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

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

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

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

表 2.7.6.2-14. 重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

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

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

表 2.7.6.2-15. 重篤な有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

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

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

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

2.7.6.2.2.7.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.7.4.1 試験中止に至った有害事象

Part A 及び Part B で試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に示す。

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

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

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

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

表 2.7.6.2-16. . 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

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

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

表 2.7.6.2-17. 試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

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

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

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

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

2.7.6.2.2.7.4.2 治験薬投与中断に至った有害事象

Part A 及び B で治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-18 及び表 2.7.6.2-19 に示す。

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

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

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

表 2.7.6.2-18. 治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合
（Part A：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo (n=49)	Baricitinib Treatment Group			
		1 mg (n=24)	2 mg (n=24)	4 mg (n=24)	8 mg (n=24)
Any Adverse Event Leading to Interruption of Study Drug	3(6%)	2(8%)	3(13%)	6(25%)	5(21%)
Blood and lymphatic system disorders （血液およびリンパ系障害）	1(2%)	0	1(4%)	0	1(4%)
Lymphopenia （リンパ球減少症）	1(2%)	0	1(4%)	0	1(4%)
Gastrointestinal disorders	0	0	1(4%)	0	0

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

MedDRA version 15.1.
（JADN CSR Table JADN.14.85.）

表 2.7.6.2-19. 治験薬投与中断に至った有害事象の発現例数及び割合

（Part B：JADN 試験）

System Organ Class（日本語） Preferred Term（日本語）	Placebo→ 4 mg (n=24)	1 mg→ 4 mg (n=12)	2 mg→ 4 mg (n=12)	4 mg→ 4 mg (n=23)	Combined 4 mg (n=71)
Any Adverse Event Leading to Interruption of Study Drug	8(33%)	3(25%)	1(8%)	6(26%)	18(25%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	2(8%)	0	0	2(9%)	4(6%)
Lymphopenia（リンパ球減少症）	2(8%)	0	0	1(4%)	3(4%)
Anaemia（貧血）	0	0	0	1(4%)	1(1%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1(4%)	0	0	1(4%)	2(3%)

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.7.4.3 注目すべき有害事象

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

Part A での注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-20 に示す。

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

Part B の注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-21 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-20. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part A：JADN 試験）

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

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

表 2.7.6.2-21. 注目すべき有害事象の発現例数及び割合（Part B：JADN 試験）

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

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

2.7.6.2.2.7.5 臨床検査値

2.7.6.2.2.7.5.1 Part A

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.7.5.2 Part B

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

2.7.6.2.2.7.6 バイタルサイン

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

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

2.7.6.2.2.7.7　　心電図

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

Part B において、各投与群間で顕著な差は認められなかった。

2.7.6.2.3　　結論

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

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

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