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 3
2.7.6.1 臨床試験一覧 3
2.7.6.2 I4V-MC-JAHO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項） 5
2.7.6.2.1 試験方法 5
2.7.6.2.2 JAHO 試験第 II 相部分の結果 12
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 12
2.7.6.2.2.2 被験者背景 13
2.7.6.2.2.3 有効性 18
2.7.6.2.2.3.1 用量選択のための中間解析の結果 18
2.7.6.2.2.3.2 Week 36 中間解析の結果 19
2.7.6.2.2.3.2.1 Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主要評価項目） 20
2.7.6.2.2.3.2.2 Week 16、Week 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主な副次評価項目） 21
2.7.6.2.2.3.2.3 Week 12 での SALT スコアのベースラインからの変化率（主な副次評価項目） 22
2.7.6.2.2.3.2.4 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目） 23
2.7.6.2.2.3.2.5 Week 24、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目） 24
2.7.6.2.2.3.2.6 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（主な副次評価項目） 25
2.7.6.2.2.3.2.7 Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目） 26
2.7.6.2.2.3.2.8 Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率（その他の副次評価項目） 27
2.7.6.2.2.3.2.9 AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成するまでの期間（その他の副次評価項目） 28
2.7.6.2.2.3.2.10 Week 24、Week 36 に AA-IGA がベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合（その他の副次評価項目） 29
2.7.6.2.2.3.2.11 Week 24、Week 36 に AA-IGA 0 を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目） 30
2.7.6.2.2.3.2.12 Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目） 31
2.7.6.2.2.3.2.13 Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目） 32
2.7.6.2.2.3.2.14 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目） 33
2.7.6.2.2.3.2.15 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目） 34
2.7.6.2.2.4 安全性 36
2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況 36
2.7.6.2.2.4.2 有害事象 38
2.7.6.2.2.4.3 事前に規定した注目すべき有害事象 41
2.7.6.2.2.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン 42
2.7.6.2.2.5 結論 44

2.7.6.2.3 JAHO 試験 第 III 相部分の結果 71
2.7.6.2.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団 71
2.7.6.2.3.2 被験者背景 72
2.7.6.2.3.3 有効性 76
2.7.6.2.3.3.1 主要評価項目 78
2.7.6.2.3.3.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 78
2.7.6.2.3.3.2 重要な副次評価項目 79
2.7.6.2.3.3.2.1 Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 79
2.7.6.2.3.3.2.2 Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 80
2.7.6.2.3.3.2.3 Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率 81
2.7.6.2.3.3.2.4 Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合 82
2.7.6.2.3.3.2.5 Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合 83
2.7.6.2.3.3.2.6 Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合 84
2.7.6.2.3.3.2.7 Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 85
2.7.6.2.3.3.2.8 Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 86
2.7.6.2.3.3.3 その他の副次評価項目 87
2.7.6.2.3.3.3.1 Week 16、Week 24、Week 36 に SALT50 を達成した被験者の割合 87
2.7.6.2.3.3.3.2 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合 88
2.7.6.2.3.3.3.3 Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合 89
2.7.6.2.3.3.3.4 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量 90
2.7.6.2.3.3.3.5 Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率 91
2.7.6.2.3.3.3.6 SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間 92
2.7.6.2.3.3.3.7 Week 24、Week 36 に SALT スコアのベースラインからの 100%の改善（$SALT_{100}$）を達成した被験者の割合 93
2.7.6.2.3.3.3.8 Week 16、Week 24 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 94
2.7.6.2.3.3.3.9 Week 16、Week 24 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 95
2.7.6.2.3.3.3.10 Week 12、Week 24 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 96
2.7.6.2.3.3.3.11 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 97
2.7.6.2.3.3.3.12 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 98
2.7.6.2.3.3.3.13 Week 24、Week 36 での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量 99

2.7.6.2.3.3.3.14 Week 24、Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量 100
2.7.6.2.3.4 安全性 102
2.7.6.2.3.4.1 治験薬の曝露状況 102
2.7.6.2.3.4.2 有害事象 102
2.7.6.2.3.4.3 事前に規定した注目すべき有害事象 111
2.7.6.2.3.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン 113
2.7.6.2.3.5 薬物動態 117
2.7.6.2.3.6 結論 118
2.7.6.3 I4V-MC-JAIR 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 168
2.7.6.3.1 試験方法 168
2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団 174
2.7.6.3.3 被験者背景 175
2.7.6.3.4 有効性 180
2.7.6.3.4.1 主要評価項目 182
2.7.6.3.4.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 182
2.7.6.3.4.2 重要な副次評価項目 182
2.7.6.3.4.2.1 Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 182
2.7.6.3.4.2.2 Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 183
2.7.6.3.4.2.3 Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率 184
2.7.6.3.4.2.4 Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合 185
2.7.6.3.4.2.5 Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合 186
2.7.6.3.4.2.6 Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合 186
2.7.6.3.4.2.7 Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 187
2.7.6.3.4.2.8 Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 188
2.7.6.3.4.3 その他の副次評価項目 189
2.7.6.3.4.3.1 Week 16、Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合 189
2.7.6.3.4.3.2 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$（SALT スコアのベースラインから 75%以上の改善）を達成した被験者の割合 190
2.7.6.3.4.3.3 Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合 191
2.7.6.3.4.3.4 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量 192
2.7.6.3.4.3.5 Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率 193
2.7.6.3.4.3.6 SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間 193
2.7.6.3.4.3.7 Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$（SALT スコアのベースラインから 100%の改善）を達成した被験者の割合 194
2.7.6.3.4.3.8 Week 16、Week 24 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者割合 195
2.7.6.3.4.3.9 Week 16、Week 24 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 196
2.7.6.3.4.3.10 Week 12、Week 24 に、PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 197
2.7.6.3.4.3.11 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 198

2.7.6.3.4.3.12 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合 199
2.7.6.3.4.3.13 Week 24、Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量 200
2.7.6.3.4.3.14 Week 24、Week 36 での Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量 202
2.7.6.3.5 安全性 203
2.7.6.3.5.1 治験薬の曝露状況 203
2.7.6.3.5.2 有害事象 205
2.7.6.3.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象 216
2.7.6.3.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン 218
2.7.6.3.5.5 その他の安全性評価 222
2.7.6.3.6 結論 223

略号一覧

略　　号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AA-IGA	Alopecia Areata Investigator Global Assessment：治験責任医師又は治験分担医師による円形脱毛症の総合評価
AGA	androgenetic alopecia：男性型脱毛症
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓関連事象
BMI	body mass index
CI	confidence interval：信頼区間
ClinRO	clinician-reported outcome：医療者評価アウトカム
CL/F	apparent total body clearance：見かけのクリアランス
CL_{nr}/F	apparent non-renal clearance：見かけの腎外クリアランス
CL_r/F	apparent renal clearance：見かけの腎クリアランス
CPK	creatinine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide-Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A：3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA
IAS	interim analysis set：中間解析対象集団
JAK	Janus Kinase：ヤヌスキナーゼ
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
LSM	least squares mean value：最小二乗平均値
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
mFAS	modified full analysis set：修正された最大の解析対象集団
mLOCF	modified last observation carried forward：最終観測値の代入（修正版）
MMRM	mixed-effects model of repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
NRI	nonresponder imputation
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
QD	once daily administration：1 日 1 回投与

略　　号	用語の説明
SALT	Severity of Alopecia Tool
$SALT_{30}$	SALT スコアのベースラインからの 30%以上の改善
$SALT_{50}$	SALT スコアのベースラインからの 50%以上の改善
$SALT_{75}$	SALT スコアのベースラインからの 75%以上の改善
$SALT_{90}$	SALT スコアのベースラインからの 90%以上の改善
$SALT_{100}$	SALT スコアのベースラインからの 100%の改善
Skindex-16 AA	Skindex-16 Adapted for Alopecia Areata：円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版
SOC	system organ class：器官別大分類
TBL	total bilirubin level：総ビリルビン値
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
V_1/F	apparent central volume of distribution：見かけの中央コンパートメントの分布容積
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数（日本人被験者数）	患者の診断例	試験の進行状況報告書の種類
第 II/III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHO	第 5.3.5.1.1 項	**第 II 相部分** Week 12 の中間解析の結果から第 III 相部分でのバリシチニブの用量を決定する。 決定した第 III 相部分のバリシチニブの用量の適切性を Week 36 での解析により確認する。	アダプティブ Operationally シームレスデザイン 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	**第 II 相部分** 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	二重盲検期間：36 週間 長期投与期間（Week 52 以降の無作為化治療中止デザイン [a] を含む）：68 週間 ブリッジング投与期間：96 週間	**第 II 相部分** バリシチニブ 4 mg 群：27 例（3 例） バリシチニブ 2 mg 群：27 例（3 例） バリシチニブ 1 mg 群：28 例（3 例） プラセボ群：28 例（3 例）	重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95 以上）の AA 患者	実施中 中間報告書
		第 5.3.5.1.2 項	**第 III 相部分** Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。		**第 III 相部分** バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO プラセボ QD PO		**第 III 相部分** バリシチニブ 4 mg 群：281 例 バリシチニブ 2 mg 群：184 例 プラセボ群：189 例		実施中 中間報告書、中間報告書補遺
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAIR	第 5.3.5.1.3 項	Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO プラセボ QD PO	二重盲検期間：36 週間 長期投与期間（Week 52 以降の無作為化用量漸減デザイン [a] を含む）：68 週間 ブリッジング投与期間：96 週間	バリシチニブ 4 mg 群：234 例（20 例） バリシチニブ 2 mg 群：156 例（11 例） プラセボ群：156 例（10 例）	重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95 以上）の AA 患者	実施中 中間報告書、中間報告書補遺

略号：AA = 円形脱毛症、PO = 経口投与、QD = 1 日 1 回、SALT = Severity of Alopecia Tool

[a] 試験参加時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割り付けられ、Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者を対象とした。

2.7.6.2 I4V-MC-JAHO 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項、第 5.3.5.1.2 項）

2.7.6.2.1 試験方法

項目	内容
標題	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata BRAVE-AA1
実施医療機関数及び実施国	第 II 相部分：24 施設（米国、日本） 第 III 相部分：70 施設（米国、メキシコ、韓国）
試験実施期間	2018 年 9 月 24 日から進行中 第 II 相部分、Week 36 の中間解析のデータカットオフ日：20■年■月 ■日 第 III 相部分、Week 36 の中間解析のデータカットオフ日：20■年■月■日 第 III 相部分、Week 52 の長期投与データカットオフ日：20■年■月 ■日
開発の相	第 II/III 相
試験デザイン	本試験は、重症（Severity of Alopecia Tool [SALT]スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症（alopecia areata：AA）を有する成人患者を対象としてバリシチニブの有効性及び安全性を評価するアダプティブ、Operationally シームレスデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II/III 相試験であった。 第 II 相部分には被験者約 100 例を組み入れ、第 III 相部分には被験者約 625 例を組み入れる計画とした。 第 II 相部分では、すべての被験者が Week 12 を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を実施し、第 III 相部分で用いるバリシチニブの用量を特定した。用量選択した時点をディシジョンポイントとし、ディシジョンポイントの前後で本試験での被験者の組み入れを Stage1 と Stage2 に分類した（図 2.7.6.2-1）。 無作為割付時に、地域（北米及び日本）及びベースライン時点での AA 罹患期間（現在の重症又は極めて重症の AA が 4 年未満の被験者と、4 年以上の被験者）で被験者を層別化した。 本試験の第 II 相部分及び第 III 相部分は、それぞれ以下の 5 つの Period で構成された（図 2.7.6.2-2）。 <u>Period 1：スクリーニング期間（3 日間～35 日間）</u> 無作為割付前に中止又はウォッシュアウトが必要な AA 療法は以下のとおり。 • 全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口 JAK 阻害剤、フィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］及びミノキシジル註）は 8 週間。ただし、生物学的製剤は 5 半減期、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アプレミラスト及びヒドロキシクロロキンは 4 週間 • 外用治療薬（外用コルチコステロイド）は 1 週間。ただし、外用 JAK 阻害剤は 4 週間、ミノキシジル註は 8 週間 • 局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）は 8 週間 • 自己多血小板血漿療法は 8 週間 • 局所免疫療法は 4 週間 • 光線療法は 4 週間 • 冷却療法は 4 週間 註：フィナステリド（又はその他の 5α 還元酵素阻害薬）もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12 ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ Week 36 まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。 <u>Period 2：二重盲検投与期間（36 週間）</u> すべての適格基準を満たす患者は無作為割付へと進み、36 週間の二重盲検投与期間を開始した。 投与期間中の主要有効性評価時点を Week 36 とした。 **第 II 相部分（Week 36 まで）** Stage 1 ベースライン時に被験者約 100 例をプラセボ、もしくはバリシチニブ 1、2 又は 4 mg 1 日 1 回投与（QD）のいずれかの群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、治験薬を連日投与した。 すべての被験者が Week 12 を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を実施し、バリシチニブの 3 用量から第 III 相部分で用いる適格な用量を決定した。 中間解析の結果、バリシチニブ 2 及び 4 mg QD の 2 用量が選択された。

項目	内容
	ベースライン時にバリシチニブ 1 mg 群に割り付けられた被験者は、ディシジョンポイント以降、バリシチニブ 4 mg 投与に変更して試験を継続した。 ベースライン時にプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群に割り付けた被験者は、群を変更せず試験を継続した。 **第 III 相部分（Week 36 まで）** Stage 1 第 II 相部分がディシジョンポイントに達するまで、被験者約 200 例をプラセボ、もしくはバリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 2:2:3 の比で無作為に割り付け、治験薬を連日投与した。 Stage 2 第 II 相部分のディシジョンポイント以降は、被験者が約 625 例となるまで、被験者をプラセボ、もしくはバリシチニブの 2 又は 4 mg QD のいずれかの群に 2:2:3 の比で無作為に割り付け、治験薬を連日投与した。 <u>Period 3：長期投与期間（68 週間）＜継続中＞</u> 36 週間の二重盲検投与期間を完了した被験者は、長期投与期間に移行した。 Week 52 の有効性に基づき、一部の被験者は、無作為化治療中止デザインに移行した。 **第 II 相部分、第 III 相部分共通（Week 36 から Week 52 まで）** 二重盲検投与期間を完了した被験者は、以下のように Week 52 まで治験薬を連日投与した。 ベースライン時にプラセボ群に割り付けられた被験者 • Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、治験期間中プラセボ群を継続した。 • Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかの投与に 1:1 の比で無作為に割り付けた。 ベースライン時にバリシチニブ群に割り付けられた被験者は、同じ用量での投与群を継続した。ただし、第 II 相部分に組み入れられた被験者のうち、ディシジョンポイント前に長期投与期間を開始したバリシチニブ 1 mg 群の被験者は、ディシジョンポイント後の最初の来院時にバリシチニブ 4 mg QD の投与に変更された。 **第 II 相部分、第 III 相部分共通（Week 52 から Week 104 まで）** ベースライン時にプラセボ群に割り付けられた被験者 • Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、治験期間中プラセボ群を継続した。 • Week 36 にプラセボ群からバリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかの投与に無作為割付された被験者は、同じ用量のバリシチニブの投与を継続した。 ベースライン時にバリシチニブ群に割り付けられた被験者 • 第 II 相部分に組み入れられた被験者のうち、ディシジョンポイント以降にバリシチニブ 1 mg 群からバリシチニブ 4 mg 投与に変更された被験者は、バリシチニブ 4 mg QD を継続した。 • ベースライン時にバリシチニブ 2 又は 4 mg 群に割り付けられた被験者は、Week 52 の有効性に基づき、以下のように Week 104 まで治験薬を連日投与した。 ➢ Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者 ✧ 無作為化治療中止デザインに適格とし、同じ用量のバリシチニブ又はプラセボのいずれかの群に 3:1 の比で無作為に割り付けて試験を継続した。 ▪ バリシチニブの投与を継続し、Week 52 の後に治療ベネフィットが消失（SALT 総スコアで 20 ポイント超の絶対的悪化）した被験者は、ベースライン時に割り付けられたバリシチニブの用量での投与を継続した。 ▪ プラセボに無作為割付され、Week 52 の後に治療ベネフィットが消失（SALT 総スコアで 20 ポイント超の絶対的悪化）した被験者は、ベースライン時に割り付けられたバリシチニブの用量での投与を再開した。 ➢ Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者 ✧ ベースライン時にバリシチニブ 4 mg 群に割り付けられた被験者 ▪ Week 52 までに SALT スコア 20 以下を達成できず、かつ Week 52 の医療者評価アウトカム（clinician-reported outcome：ClinRO）による眉毛又は睫毛の脱毛に関する評価でベースラインから 2 ポイント以上の改善が認められなかった被験者は、プラセボに変更した。 ▪ Week 52 より前に SALT スコア 20 以下を達成したが、治療効果が消失

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>（Alopecia Areata Investigator Global Assessment [AA-IGA] ≥2 = SALT スコア 20 超）した被験者は、バリシチニブ 4 mg QD を継続した。
✧　ベースライン時にバリシチニブ 2 mg 群に割り付けられた被験者は、バリシチニブ 4 mg QD に変更した。
Week 52 及び Week 76 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、ClinRO による眉毛又は睫毛の脱毛に関する評価でベースラインから 2 ポイント以上の改善が認められた場合を除き、Week 76 に治験中止とした。

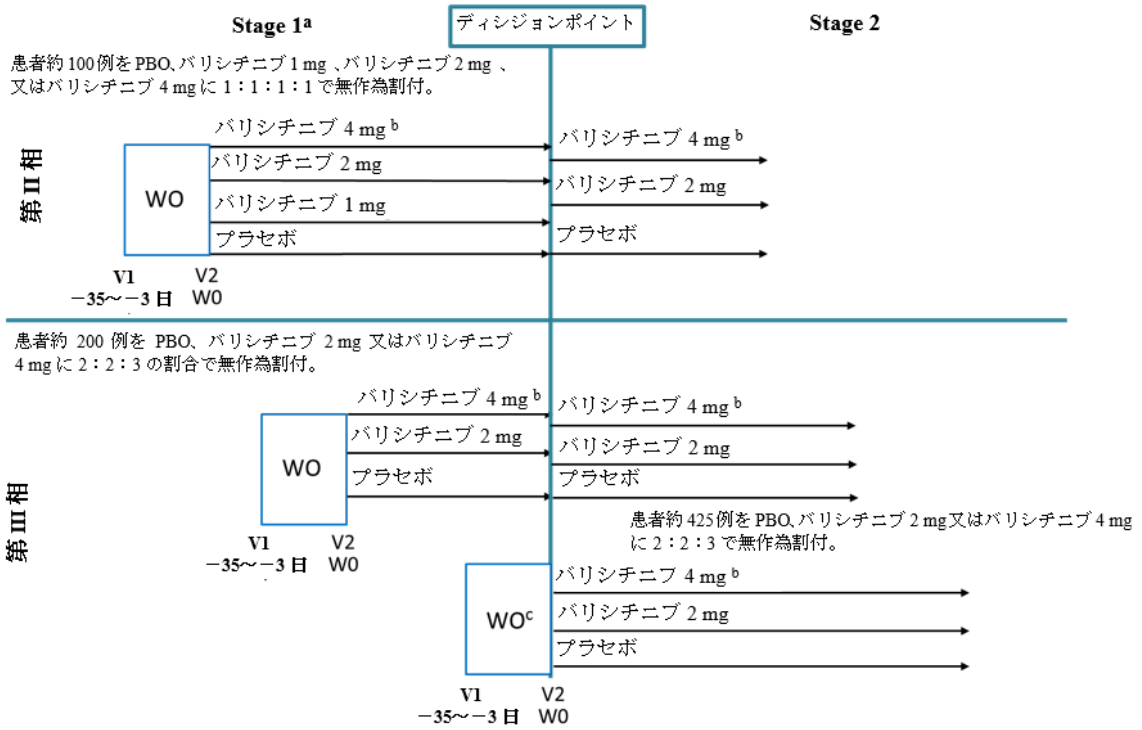
<u>Period 4：ブリッジング投与期間（96 週間）＜継続中＞</u>
104 週間の二重盲検投与期間及び長期投与期間を完了し、永続的な中止基準に該当しない被験者は、ブリッジング投与期間に移行する。
ブリッジング投与期間では、以下の投与群で 200 週時まで治験薬を連日投与する。
• 長期投与期間での投与群を継続する。
• 無作為化治療中止デザインに適格となり、プラセボに割り付けられた被験者のうち、治療効果の消失（SALT 総スコアの 20 ポイント超の絶対的悪化）が認められた被験者は、ベースライン時に割り付けられたバリシチニブ 2 又は 4 mg QD で再治療を行う。

<u>Period 5：追跡調査期間（4 週間）＜継続中＞</u>
以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院する。
• 200 週間の投与期間を完了した被験者
• 試験を早期に中止した被験者
以下の被験者は、追跡調査来院の必要はない。
• 200 週間の投与期間以降は市販薬で治療を継続する被験者
• 治験薬投与を中止したが治験薬投与を受けないまま 28 日間を超えて治験参加を継続し、その後中止時来院を実施した被験者</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目（第 III 相部分）</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td>重症又は極めて重症の AA の治療において、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。</td><td>• Week 36でSALTスコア20以下を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">重要な副次目的（二重盲検、プラセボ対照投与期間）</td></tr>
<tr><td>医師の評価による AA の徴候及び症状の改善を指標に、二重盲検投与期間中のバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の有効性をプラセボと比較する。</td><td>• Week 16、Week 24においてSALTスコア20以下を達成した被験者の割合
• Week 36におけるSALTスコアのベースラインからの変化率
• Week 12においてSALTスコアのベースラインからの50%以上の改善（$SALT_{50}$）を達成した被験者の割合
• Week 36においてSALTスコアのベースラインからの90%以上の改善（$SALT_{90}$）を達成した被験者の割合
• Week 24、Week 36においてSALTスコア10以下を達成した被験者の割合
• （ベースラインでClinROによる眉毛脱毛評価が2以上であった被験者のうち）Week 36においてClinROによる眉毛脱毛評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合
• （ベースラインでClinROによる睫毛脱毛評価が2以上であった被験者のうち）Week 36においてClinROによる睫毛脱毛評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>1であった被験者の割合</td></tr>
<tr><td>患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）を指標に、二重盲検投与期間中の AA でのバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の有効性をプラセボと比較する。</td><td>• ベースラインでPROによる頭髪評価のスコアが3以上であった被験者のうち、Week 36において、PROによる頭髪評価がベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合</td></tr>
</table>
上記を含むその他の目的及び評価項目は JAHO 試験第 III 相部分治験総括報告書（clinical study report：CSR）（第 5.3.5.1.2 項）Section 2 に示す。</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th>第 II 相
部分</th><th>プラセボ
群</th><th>バリシチニブ
1 mg 群</th><th>バリシチニブ
2 mg 群</th><th>バリシチニブ
4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>100</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>28</td><td>28</td><td>27</td><td>27</td><td>110</td></tr>
<tr><td>Week 12 完了</td><td>26</td><td>27</td><td>26</td><td>26</td><td>105</td></tr>
<tr><td>Week 36 完了</td><td>25</td><td>26</td><td>25</td><td>25</td><td>101</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>第 III 相
部分</th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ
2 mg 群</th><th>バリシチニブ
4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>625</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>189</td><td>184</td><td>281</td><td>654</td></tr>
<tr><td>Week 36 完了</td><td>168</td><td>168</td><td>262</td><td>598</td></tr>
</table>
Week 52 長期投与時の評価対象
<table>
<tr><th>第 III 相
部分</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th></tr>
<tr><td>有効性</td><td>184</td><td>281</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>183</td><td>280</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>被験者数の設定根拠</td><td>本試験では、Stage 1 及び Stage 2 合わせて被験者約 725 例を組み入れる計画とした。
第 II 相部分に組み入れた約 100 例の被験者は、プラセボ QD、バリシチニブ 1 mg QD、バリシチニブ 2 mg QD、又はバリシチニブ 4 mg QD のいずれかに 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。第 II 相部分で無作為割付され、治験薬の投与を受け、Week 12（Visit 5）を完了するか、又は早期中止した被験者約 100 例が第 II 相 Week 12 の中間解析に用いられた。この中間解析の目的は、バリシチニブの最大 2 用量を選択するか、事前に規定した基準に基づいて本治験を無効中止とすることであった。約 100 例の症例数は、上記の事前に規定した基準に基づいて、80%以上の確率で有効な用量を 1 つ以上選択するのに十分である。
第 III 相部分で無作為割付されたすべての被験者を主要有効性解析の対象とした。約 625 例が主要有効性解析に適格となる。この症例数は、主要評価項目（Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合）について、初回の有意水準をバリシチニブ 4 mg 群 0.04、バリシチニブ 2 mg 群 0.01 とする、グラフによる検定計画を用いた Fisher の両側直接確率計算に基づき、バリシチニブ 4 mg 群のプラセボ群に対する優越性又はバリシチニブ 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性について 90%を超える検出力が得られるように設定された。バリシチニブ 4 mg 群の反応率を 30%、バリシチニブ 2 mg 群の反応率を 20%、プラセボの反応率を 5%と仮定して、検出力を算出した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準及び除外基準</td><td>以下の基準のすべてを満たす患者を適格とした。
• 同意取得時に 18 歳以上であり、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の患者
• スクリーニング（Visit 1）前に 6 ヵ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit 1 及び Visit 2）の時点で、50%以上の頭皮病変が認められ、過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然再生が認められない（SALT スコアで 10 ポイント以下の改善）。
• 現在の重症又は極めて重症の AA の症状が持続している期間が 8 年を超える患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本治験の組み入れ基準に適格とならない。
以下の基準のいずれかに合致する患者は不適格とした。</td></tr>
</table>

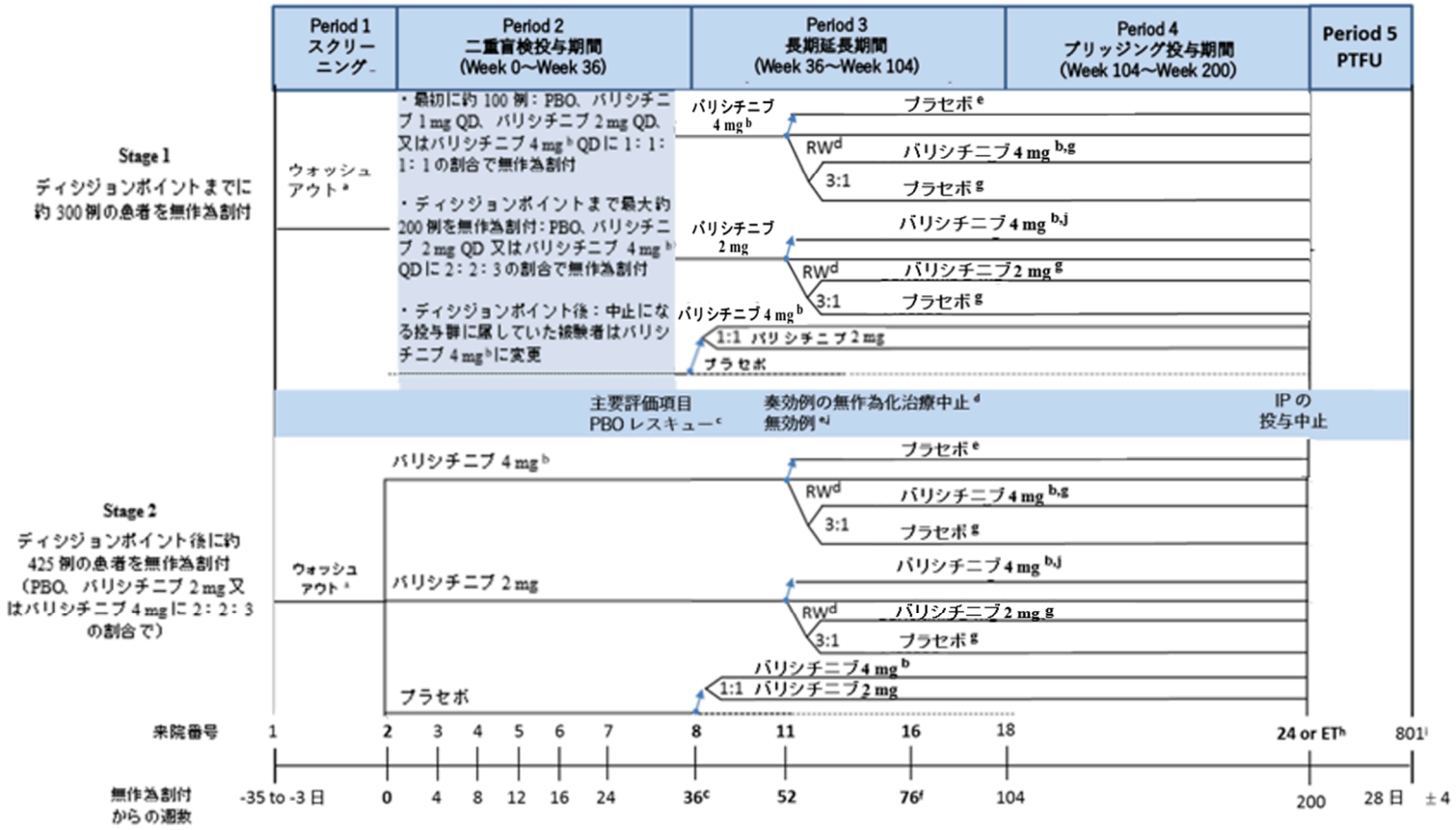
項目	内容
	• 主にびまん性の AA（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する患者。 • 現在、他の形態の脱毛症を有する患者。以下に事例を示すが、これに限定されない。 ➢ 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood 分類でグレード 4 以上の男性型、又は女性型） ➢ 抜毛症 ➢ 休止期脱毛症 ➢ 化学療法による脱毛又は本試験における AA の効果の評価を妨げると考えられるその他の併存疾患（例、頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第 2 期梅毒）を有する患者 これらを含むすべての選択・除外基準を JAHO 試験第 II 相部分 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Protocol (b)及び JAHO 試験第 III 相部分 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Protocol (e)に示す。
治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間	第 II 相部分：ディシジョンポイントまでは、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、連日経口投与した。ディシジョンポイント以降は、バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、連日経口投与した。 第 III 相部分：バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、連日経口投与した。 共通：バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate：eGFR］が 40～<60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。
解析方法	**主な解析方法** 第 III 相部分で用いるバリシチニブの用量を特定するための中間解析は、第 II 相 Week 12 中間解析対象集団（interim analysis set：IAS）を対象として実施した。2 回目の中間解析は第 II 相 Week 36 IAS を対象として実施した。第 III 相部分の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の有効性の解析は、最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象として実施した。安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて行った。 特に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施した。有効性の離散変数及びヘルスアウトカム変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4 年未満と 4 年以上）、ベースライン値、及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比の p 値及び 95%信頼区間（CI）を用いた。データの不足によりロジスティック回帰モデルで統計的結果が得られない場合、Fisher の直接確率計算を使用した。 有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の主要解析には、地域、ベースライン時点での症状の持続期間（4 年未満と 4 年以上）、投与群、ベースライン値をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値（LSM）の Type III 検定を用い、LSM の差、標準誤差、p 値、95% CI を示した。 経時的な有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の解析には、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いた。モデルには、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4 年未満と 4 年以上）、投与群、来院、治療－来院の交互作用を離散型の固定効果、及びベースライン値／ベースライン値－来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。被験者間及び被験者内の誤差をモデル化するために非構造化された共分散構造を用いた。統計学的比較には LSM の Type III 検定を用い、LSM の差、標準誤差、p 値、95% CI を示した。 ログランク検定を用いて、生存時間解析を実施し、解析を行った。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。 • non-responder imputation（NRI）：離散変数及びヘルスアウトカム変数の NRI 解析では、臨床効果の基準を満たさない被験者、試験又は治験薬投与を中止したすべての被験者を無効例と定義した。 • 最終観測値の代入（修正版）（modified last observation carried forward：mLOCF）：連続変数については、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値を mLOCF 法で補完した ANCOVA により行った。mLOCF では、治験薬投与の永続的な中止後

項目	内容
	のデータを代入しなかった。 • MMRM：連続変数は、欠測値の扱いにランダム欠損を想定した MMRM 解析を行った。データの欠測と、繰り返し測定値の相関の両方を考慮に入れた。試験又は治験薬投与を中止した被験者について、中止後のデータを除外した。 **多重性の調整** 第 III 相部分に組み入れられたすべての被験者から収集されたデータは盲検性を維持し、FAS を用いて主要有効性解析を実施した。 両側有意水準 5%で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次的評価項目について、グラフによる多重検定法（グラフィカルアプローチ）を用いて多重性を調整した解析を行った。



略号： V = 来院、WO = ウォッシュアウト
Source : JAHO 試験治験実施計画書(e) Figure JAHO.1

図 2.7.6.2-1　無作為割付の方法、及びディシジョンポイント前後の 2 つの Stage における組入れ



略号： ET = 早期中止、IP = 治験薬、PTFU = 追跡調査、QD = 1 日 1 回投与、RW = 無作為化治療中止デザイン

Source : JAHO 試験治験実施計画書(e) Figure JAHO.2

図 2.7.6.2-2　I4V-MC-JAHO 試験の治験デザイン

2.7.6.2.2 JAHO 試験 第 II 相部分の結果

主な試験結果を示す。

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

JAHO 試験の第 II 相部分には、適格性が確認された 110 例が無作為に割り付けられた（プラセボ群 28 例、バリシチニブ 1 mg 群 28 例、バリシチニブ 2 mg 群 27 例、バリシチニブ 4 mg 群 27 例）。Week 36 中間解析のデータカットオフ時点で試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群 7.1%、バリシチニブ 1 mg 群 10.7%、バリシチニブ 2 mg 群 7.4%、及びバリシチニブ 4 mg 群 3.7%であった（図 2.7.6.2.2-1）。101 例の被験者が Week 36 の投与を完了した。

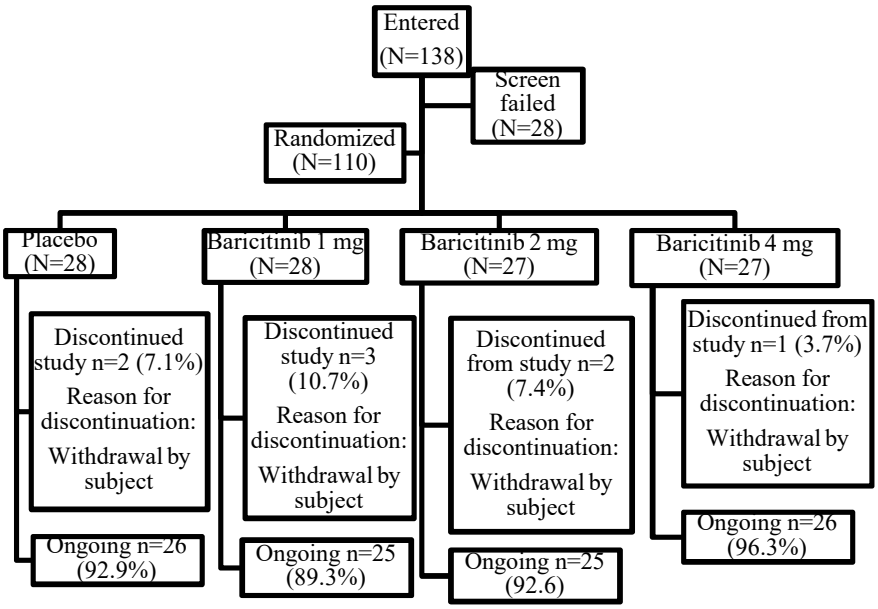
Week 12 及び Week 36 の有効性解析対象には、無作為割付された 110 例が含まれた。また、安全性解析対象には、無作為割付され、少なくとも 1 回以上治験薬を投与された 110 例が含まれた。

解析対象集団の定義は以下のとおり。

Population	Description
Phase 2, Week 12 Interim Analysis Set (IAS)	The first approximately 100 randomized and treated patients in Phase 2 portion within Stage 1 who completed Visit 5 (Week 12) assessment or discontinued early. Patients will be analyzed according to the IP to which they were randomized at Baseline (Visit 2).
Phase 2, Week 36 Interim Analysis Set (IAS)	The first approximately 100 randomized and treated patients in Phase 2 portion who completed Visit 8 (Week 36) assessment or discontinued early. Patients will be analyzed according to the IP to which they were randomized at Baseline (Visit 2).
Safety Population	The safety population is defined as all randomized patients who receive at least 1 dose of investigational product (IP) and who did not discontinue from the study for the reason ‘Lost to Follow-up’ at the first postbaseline visit. Patients will be analyzed according to the IP to which they were assigned.

日本人集団

適格性が確認された 12 例が無作為に割り付けられた（プラセボ群 3 例、バリシチニブ 1 mg 群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 3 例、バリシチニブ 4 mg 群 3 例）。無作為割付された 12 例の被験者は Week 36 の投与を完了した。



Abbreviations: N = number of patients in the group; n = number of patients in the subgroup.
註：Ongoing は、Week 36 中間解析のデータカットオフ時点で試験を実施中の被験者数を示す。

図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳（Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

2.7.6.2.2.2 被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.2.2-1）。人口統計学的特性では、女性被験者の割合がプラセボ群でバリシチニブ群と比較して低かった。疾患特性では、AA-IGA 4 の被験者の割合がバリシチニブ 4 mg 群で他の群と比較して低かった。

また、全体集団では、前治療の状況も投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.2.2-2）。局所免疫療法の割合がプラセボ群でバリシチニブ群と比較して低かった。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2.2-1 に示す。日本人集団の前治療の状況を表 2.7.6.2.2-2 に示す。

表 2.7.6.2.2-1　主な人口統計学的特性及び疾患特性（Week 36 IAS、全体、日本人）（JAHO 試験 第 II 相部分）

	全体集団					日本人集団				
Demography and baseline disease characteristics	**PBO (N=28)**	**BARI 1 mg (N=28)**	**BARI 2 mg (N=27)**	**BARI 4 mg (N=27)**	**Total (N=110)**	**PBO (N=3)**	**BARI 1 mg (N=3)**	**BARI 2 mg (N=3)**	**BARI 4 mg (N=3)**	**Total (N=12)**
Age (years), mean (SD)	40.5 (14.23)	38.6 (11.26)	42.5 (13.75)	42.4 (14.91)	41.0 (13.50)	36.0 (7.94)	46.3 (11.85)	37.3 (15.53)	45.7 (14.22)	41.3 (11.90)
Female, %	57.1	64.3	85.2	92.6	74.5	66.7	100	66.7	100	83.3
Race, %										
American Indian or Alaska Native	0	0	0	3.7	0.9	0	0	0	0	0
Asian	10.7	14.3	11.5	14.8	12.8	100	100	100	100	100
Black or African American	14.3	7.1	11.5	11.1	11.0	0	0	0	0	0
White	75.0	78.6	76.9	70.4	75.2	0	0	0	0	0
Weight (kg), mean (SD)	77.53 (25.004)	83.80 (25.855)	74.16 (16.805)	73.98 (18.799)	77.43 (22.093)	59.93 (14.886)	58.03 (10.722)	65.93 (4.970)	50.60 (4.204)	58.63 (10.079)
Body mass index, mean (SD)	26.89 (6.698)	29.12 (7.485)	26.41 (5.181)	26.3 (7.245)	27.19 (6.726)	23.09 (2.836)	22.11 (3.644)	23.54 (2.817)	19.13 (1.642)	21.97 (3.006)
Geographic region, %										
United Stated	89.3	89.3	88.9	88.9	89.1	0	0	0	0	0
Japan	10.7	10.7	11.1	11.1	10.9	100	100	100	100	100
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	16.77 (12.996)	12.47 (12.459)	16.87 (12.827)	12.27 (10.105)	14.59 (12.202)	16.87 (3.731)	15.67 (12.688)	13.87 (10.229)	12.67 (17.712)	14.77 (10.522)
Duration of the current episode of AA (years), mean (SD)	3.49 (2.749)	4.22 (4.221)	4.44 (5.628)	3.96 (3.460)	4.02 (4.102)	7.77 (4.306)	5.70 (4.943)	10.40 (12.610)	3.97 (2.732)	6.96 (6.661)

Demography and baseline disease characteristics	全体集団 PBO (N=28)	BARI 1 mg (N=28)	BARI 2 mg (N=27)	BARI 4 mg (N=27)	Total (N=110)	日本人集団 PBO (N=3)	BARI 1 mg (N=3)	BARI 2 mg (N=3)	BARI 4 mg (N=3)	Total (N=12)
Age of onset of AA categories in years, n (%)										
<18	15 (53.6)	11 (39.3)	10 (37.0)	10 (37.0)	46 (41.8)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	4 (33.3)
≥18	13 (46.4)	17 (60.7)	17 (63.0)	17 (63.0)	64 (58.2)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	8 (66.7)
Atopic Background, n (%)										
Yes	7 (25.0)	7 (25.0)	6 (22.2)	6 (22.2)	26 (23.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (50.0)
No	21 (75.0)	21 (75.0)	21 (77.8)	21 (77.8)	84 (76.4)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	6 (50.0)
Disease Severity, n (%)										
IGA of 3 for AA	11 (39.3)	8 (28.6)	10 (37.0)	15 (55.6)	44 (40.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	4 (33.3)
IGA of 4 for AA	17 (60.7)	20 (71.4)	17 (63.0)	12 (44.4)	66 (60.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	8 (66.7)
SALT Score, mean (SD)	90.0 (15.69)	89.3 (17.65)	86.1 (19.32)	83.4 (17.52)	87.3 (17.53)	82.7 (25.01)	94.0 (6.56)	99.3 (0.58)	91.0 (15.59)	91.8 (14.33)
Clinician-reported Outcome Measure for Eyebrow Hair Loss, n (%)										
0	2 (7.1)	4 (14.3)	3 (11.1)	1 (3.7)	10 (9.1)	0	0	0	0	0
1	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (11.1)	3 (11.1)	12 (10.9)	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
2	11 (39.3)	6 (21.4)	8 (29.6)	14 (51.9)	39 (35.5)	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	8 (66.7)
3	12 (42.9)	15 (53.6)	13 (48.1)	9 (33.3)	49 (44.5)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	3 (25.0)
Clinician-reported Outcome Measure for Eyelash Hair Loss, n (%)										
0	9 (32.1)	4 (14.3)	4 (14.8)	4 (14.8)	21 (19.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3 (25.0)
1	2 (7.1)	6 (21.4)	3 (11.1)	3 (11.1)	14 (12.7)	0	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
2	3 (10.7)	6 (21.4)	8 (29.6)	13 (48.1)	30 (27.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (41.7)
3	14 (50.0)	12 (42.9)	12 (44.4)	7 (25.9)	45 (40.9)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	3 (25.0)

Demography and baseline disease characteristics	全体集団 PBO (N=28)	BARI 1 mg (N=28)	BARI 2 mg (N=27)	BARI 4 mg (N=27)	Total (N=110)	日本人集団 PBO (N=3)	BARI 1 mg (N=3)	BARI 2 mg (N=3)	BARI 4 mg (N=3)	Total (N=12)
PRO for Scalp Hair Assessment, n (%)										
0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1 (3.7)	1 (0.9)	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	8 (28.6)	8 (28.6)	10 (37.0)	12 (44.4)	38 (34.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3 (25.0)
4	19 (67.9)	19 (67.9)	17 (63.0)	14 (51.9)	69 (62.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	9 (75.0)
PRO Measure for Eyebrows, n (%)										
0	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (11.1)	2 (7.4)	11 (10.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (16.7)
1	3 (10.7)	3 (10.7)	4 (14.8)	1 (3.7)	11 (10.0)	0	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
2	4 (14.3)	4 (14.3)	2 (7.4)	6 (22.2)	16 (14.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	2 (16.7)
3	18 (64.3)	18 (64.3)	18 (66.7)	18 (66.7)	72 (65.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100)	6 (50.0)
PRO Measure for Eyelashes, n (%)										
0	6 (21.4)	4 (14.3)	6 (22.2)	4 (14.8)	20 (18.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	3 (25.0)
1	5 (17.9)	4 (14.3)	3 (11.1)	4 (14.8)	16 (14.5)	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)
2	3 (10.7)	3 (10.7)	1 (3.7)	6 (22.2)	13 (11.8)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
3	14 (50.0)	17 (60.7)	17 (63.0)	13 (48.1)	61 (55.5)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	5 (41.7)

Abbreviations: AA = alopecia areata; IGA = Investigator's Global Assessment; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Source: [redacted]

表 2.7.6.2.2-2　前治療の概要（Week 36 IAS、全体、日本人）（JAHO 試験 第 II 相部分）

	全体集団					日本人集団				
Prior therapy, n (%)	**PBO (N=28)**	**BARI 1 mg (N=28)**	**BARI 2 mg (N=27)**	**BARI 4 mg (N=27)**	**Total (N=110)**	**PBO (N=3)**	**BARI 1 mg (N=3)**	**BARI 2 mg (N=3)**	**BARI 4 mg (N=3)**	**Total (N=12)**
Topical Therapies	26 (96.3)	21 (87.5)	24 (92.3)	20 (87.0)	91 (91.0)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	12 (100)
Topical Immunotherapy	2 (7.4)	7 (29.2)	6 (23.1)	5 (21.7)	20 (20.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	10 (83.3)
Intralesional Therapy	23 (85.2)	19 (79.2)	21 (80.8)	20 (87.0)	83 (83.0)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	12 (100)
Systemic Agents	23 (85.2)	20 (83.3)	23 (88.5)	19 (82.6)	85 (85.0)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	11 (91.7)
Phototherapy	3 (11.1)	3 (12.5)	2 (7.7)	2 (8.7)	10 (10.0)	1 (33.3)	3 (100)	0	2 (66.7)	6 (50.0)
Other	14 (51.9)	13 (54.2)	14 (53.8)	9 (39.1)	50 (50.0)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	10 (83.3)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Source: [redacted]

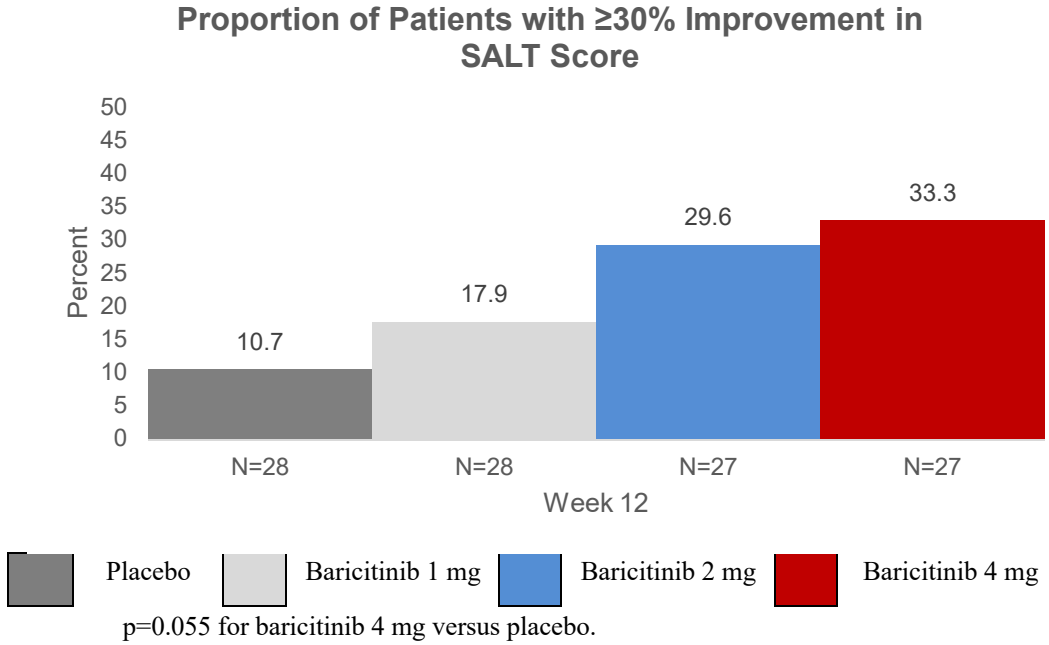
2.7.6.2.2.3　有効性

2.7.6.2.2.3.1　用量選択のための中間解析の結果

すべての被験者が Week12 を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を行い、第 III 相部分で用いる用量を選択した。用量選択した時点をディシジョンポイントとした。評価指標には、Week 12 に SALT スコアのベースラインからの 30%以上の改善（$SALT_{30}$）を達成した被験者の割合及び Week 16 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合を用いた。

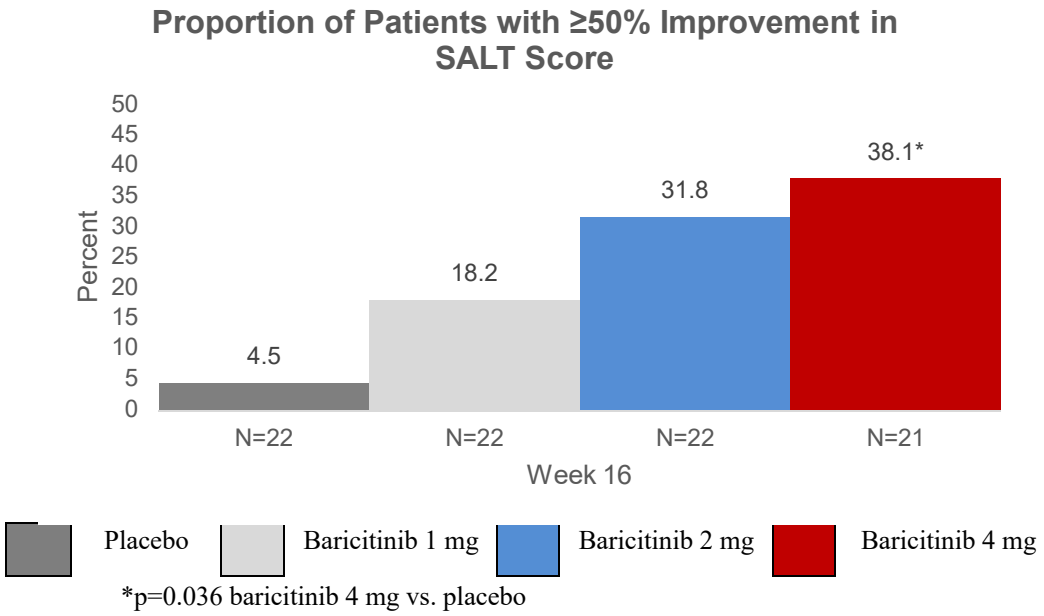
Week 12 に $SALT_{30}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でバリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群と比較して高い値を示した（図 2.7.6.2.2-2）。また、Week 16 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でバリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群と比較して高い値を示し、バリシチニブ 4 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（図 2.7.6.2.2-3）。

バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群は、バリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群と比較して優れた有効性を示し、新たな安全性所見は認められなかったことから、第 III 相部分で継続してバリシチニブ 2 mg QD 及び 4 mg QD を検討することとした。



Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{30}$ = at least 30% improvement from baseline in SALT score.

図 2.7.6.2.2-2　Week 12 に $SALT_{30}$ を達成した被験者の割合（NRI、Week 12 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）



Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50}$ = at least 50% improvement from baseline in SALT score.

図 2.7.6.2.2-3　Week 16 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、Week 16 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

2.7.6.2.2.3.2　Week 36 中間解析の結果

第 II 相部分の Week 36 中間解析で得られた有効性結果を示す。日本人集団の結果は、第 2.7.6.2.2.6.2 項に示す。

Week 36 中間解析で計画された有効性評価指標は以下のとおりである。

主要評価項目

- Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合

主な副次評価項目

- Week 16、Week 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合
- Week 12 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 24、Week 36 に SALT スコアのベースラインからの 75%以上の改善（$SALT_{75}$）を達成した被験者の割合
- Week 24、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
- Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合

その他の副次評価項目

- Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合
- Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率

- AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成するまでの期間
- Week 24、Week 36 に AA-IGA がベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合
- Week 24、Week 36 に AA-IGA 0 を達成した被験者の割合
- Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（ベースラインで評価が 2 以上であった被験者を対象）
- Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（ベースラインで評価が 2 以上であった被験者を対象）
- Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（ベースラインで評価が 2 以上であった被験者を対象）
- Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（ベースラインで評価が 2 以上であった被験者を対象）

AA-IGA

本試験の第 II 相部分 Week 36 中間解析で用いた AA-IGA には、以下のように 5 つのカテゴリーがある。AA-IGA は、治験責任医師又は治験分担医師による SALT スコア（小数第一位四捨五入）から判定された。

0 = 脱毛なし（SALT スコア 0）
1 = 軽症（SALT スコア 1～20）
2 = 中等症（SALT スコア 21～49）
3 = 重症（SALT スコア 50～94）
4 = 極めて重症（SALT スコア 95～100）

2.7.6.2.2.3.2.1 Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主要評価項目）

Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.2-3）。

表 2.7.6.2.2-3 Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

AA-IGA (0,1) Response Rates with a ≥ 2 points improvement	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (3.6) (0.6, 17.7)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	9 (33.3) (18.6, 52.2)	14 (51.9) (34.0, 69.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-3.6 (-17.7, 8.8)	29.8 (9.4, 48.8)	48.3 (25.5, 65.9)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.34 (0.01, 8.38)	9.88 (1.54, 63.38)	22.20 (3.42, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.510	0.016	0.001

Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment; IGA = Investigator's Global Assessment; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline IGA score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.1

2.7.6.2.2.3.2.2 Week 16、Week 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）

Week 16、Week 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高い値であったが、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2.2-4）。

表 2.7.6.2.2-4 Week 16、Week 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

AA-IGA (0,1) Response Rates with a ≥ 2 points improvement	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)[a]	2 (7.1) (2.0, 22.6)	4 (14.3) (5.7, 31.5)	5 (18.5) (8.2, 36.7)	7 (25.9) (13.2, 44.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.1 (-10.6, 25.1)	11.4 (-7.3, 30.3)	18.8 (-1.3, 38.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.26 (0.40, 12.88)	2.41 (0.44, 13.17)	3.54 (0.66, 18.90)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.359	0.312	0.138
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)[a]	2 (7.1) (2.0, 22.6)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	8 (29.6) (15.9, 48.5)	7 (25.9) (13.2, 44.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (-16.3, 16.3)	22.5 (1.7, 42.0)	18.8 (-1.3, 38.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.10 (0.17, 7.20)	4.84 (0.97, 24.15)	3.55 (0.70, 18.07)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.925	0.054	0.128

Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment; IGA = Investigator's Global Assessment; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline IGA score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.2

2.7.6.2.2.3.2.3 Week 12 での SALT スコアのベースラインからの変化率（主な副次評価項目）

Week 12 における SALT スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して SALT スコアの改善が大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2.2-5）。

表 2.7.6.2.2-5 Week 12 における SALT スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA mLOCF、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

SALT Percent Change from Baseline	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 12				
Number of patients	28	28	26	27
LSM (SE)	-11.09 (5.682)	-18.38 (5.657)	-22.93 (5.759)	-22.82 (5.682)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-7.28 (6.708)	-11.84 (6.859)	-11.73 (6.854)
95% CI vs. PBO	NA	(-20.59, 6.02)	(-25.44, 1.77)	(-25.32, 1.87)
p-Value vs. PBO	NA	0.280	0.087	0.090

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Diff = difference; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Baseline is defined as the last nonmissing assessment recorded on or prior to the date of first IP administration. Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose. The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and baseline SALT score as fixed factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.3

2.7.6.2.2.3.2.4 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）

Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-6）。Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-6 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

$SALT_{75}$ Response Rates	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	3 (10.7) (3.7, 27.2)	6 (22.2) (10.6, 40.8)	6 (22.2) (10.6, 40.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.1 (-8.6, 23.9)	18.7 (0.4, 37.4)	18.7 (0.4, 37.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.52 (0.34, 18.83)	4.90 (0.74, 32.60)	5.23 (0.78, 35.15)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.368	0.101	0.089
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	8 (29.6) (15.9, 48.5)	13 (48.1) (30.7, 66.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-3.6 (-17.7, 8.8)	26.1 (6.3, 45.1)	44.6 (22.2, 62.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.29 (0.01, 7.24)	7.12 (1.08, 46.94)	20.61 (3.08, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.448	0.041	0.002

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{75}$ = at least 75% improvement from baseline in SALT score .

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline total SALT ~~s~~core as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.4

2.7.6.2.2.3.2.5 Week 24、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）

Week 24、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-7）。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-7 Week 24、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

$SALT_{90}$ Response Rates	**PBO (N = 28)**	**BARI 1 mg (N = 28)**	**BARI 2 mg (N = 27)**	**BARI 4 mg (N = 27)**
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	3 (11.1) (3.9, 28.1)	6 (22.2) (10.6, 40.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (-14.4, 14.4))	7.5 (-8.4, 24.7)	18.7 (0.4, 37.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.98 (0.09, 10.15)	2.29 (0.30, 17.39)	5.60 (0.81, 38.71)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.986	0.424	0.081
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	5 (18.5) (8.2, 36.7)	11 (40.7) (24.5, 59.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (0.0, 0.0)	18.5 (2.6, 36.7)	40.7 (20.5, 59.3)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.97 (0.02, 43.65)	12.29 (0.70, >99.99)	46.17 (2.68, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.985	0.086	0.008

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{90}$ = at least 90% improvement from baseline in SALT score.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline total SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.5

2.7.6.2.2.3.2.6 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（主な副次評価項目）

Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-8）。Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-8 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

PRO for Scalp Hair Assessment Score of 0 or 1 Response Rates	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	3 (11.1) (3.9, 28.1)	6 (22.2) (10.6, 40.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (-14.4, 14.4)	7.5 (-8.4, 24.7)	18.7 (0.4, 37.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.01 (0.10, 9.78)	2.50 (0.35, 18.00)	5.72 (0.88, 37.01)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.995	0.364	0.067
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	6 (22.2) (10.6, 40.8)	4 (14.8) (5.9, 32.5)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (-16.3, 16.3)	15.1 (-4.3, 34.3)	7.7 (-10.2, 26.1)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.00 (0.15, 6.71)	3.39 (0.65, 17.59)	2.11 (0.37, 12.09)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.998	0.146	0.400
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6%) (0.6%, 17.7%)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	9 (33.3) (18.6, 52.2)	10 (37.0) (21.5, 55.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	3.6 (-11.5, 19.3)	29.8 (9.4, 48.8)	33.5 (12.5, 52.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.74 (0.21, 14.20)	9.86 (1.56, 62.41)	12.67 (1.99, 80.56)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.606	0.015	0.007

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = patient-reported outcome.
Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.
[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.
[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO for Scalp Hair Assessment score as factors.
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.6

2.7.6.2.2.3.2.7 Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目）

Week 12、Week 16 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-9）。Week 16 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。Week 24 及び Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-9 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

$SALT_{50}$ Response Rates	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 12				
Response, n (%) (95% CI)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	4 (14.3) (5.7, 31.5)	6 (22.2) (10.6, 40.8)	7 (25.9) (13.2, 44.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.1 (-10.6, 25.1)	15.1 (-4.3, 34.3)	18.8 (-1.3, 38.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.05 (0.33, 12.76)	2.75 (0.47, 16.09)	3.88 (0.68, 22.13)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.443	0.262	0.127
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	6 (21.4) (10.2, 39.5)	7 (25.9) (13.2, 44.7)	11 (40.7) (24.5, 59.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	14.3 (-4.8, 33.1)	18.8 (-1.3, 38.2)	33.6 (11.2, 52.8)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.49 (0.62, 19.73)	3.54 (0.63, 19.71)	7.83 (1.48, 41.40)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.157	0.149	0.015
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	4 (14.3) (5.7, 31.5)	11 (40.7) (24.5, 59.3)	11 (40.7) (24.5, 59.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.1 (-10.6, 25.1)	33.6 (11.2, 52.8)	33.6 (11.2, 52.8)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.93 (0.33, 11.10)	7.56 (1.49, 38.42)	7.44 (1.48, 37.43)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.463	0.015	0.015
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	13 (48.1) (30.7, 66.0)	18 (66.7) (47.8, 81.4)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-3.6 (-17.7, 8.8)	44.6 (22.2, 62.7)	63.1 (39.5, 78.1)
Odds Ratio (95% r CI) vs PBO[b]	NA	0.26 (< .01, 7.06)	19.10 (2.78, >99.99)	44.68 (6.32, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.425	0.003	<0.001

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50}$ = at least 50% improvement from baseline in SALT score.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline total SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.7

2.7.6.2.2.3.2.8 Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率（その他の副次評価項目）

Week 16 における SALT スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して大きく、SALT スコアが改善した（表 2.7.6.2.2-10）。また、Week 24、Week 36 における SALT スコアのベースラインからの変化率は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して大きく、SALT スコアが改善した。

Week 16、Week 24 及び Week 36 で、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

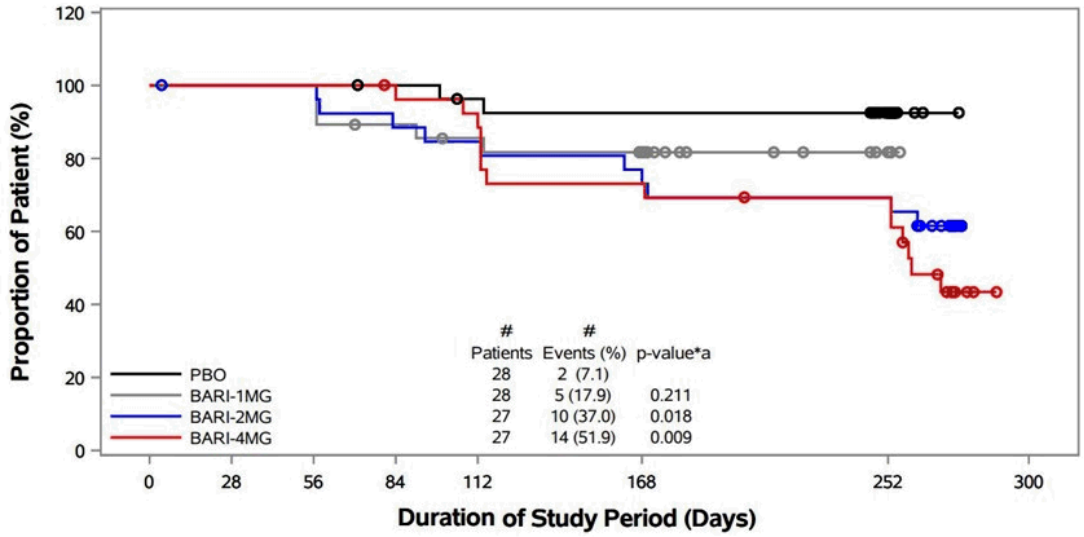
表 2.7.6.2.2-10 Week 16、Week 24、Week 36 における SALT スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA mLOCF、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

SALT Percent Change from Baseline	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 16				
Number of patients	28	28	26	27
LSM (SE)	-13.17 (6.646)	-25.14 (6.617)	-32.48 (6.736)	-32.71 (6.646)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-11.97 (7.846)	-19.31 (8.023)	-19.53 (8.017)
95% CI vs. PBO	NA	(-27.53, 3.60)	(-35.22, -3.39)	(-35.43, -3.63)
p-Value vs. PBO	NA	0.130	0.018	0.017
Week 24				
Number of patients	28	28	26	27
LSM (SE)	-16.00 (7.717)	-21.02 (7.683)	-41.38 (7.821)	-41.86 (7.717)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-5.03 (9.110)	-25.38 (9.315)	-25.87 (9.309)
95% CI vs. PBO	NA	(-23.10, 13.05)	(-43.86, -6.91)	(-44.33, -7.40)
p-Value vs. PBO	NA	0.582	0.008	0.007
Week 36				
Number of patients	28	28	26	27
LSM (SE)	-11.69 (7.812)	-19.14 (7.777)	-48.21 (7.917)	-58.06 (7.812)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-7.45 (9.223)	-36.52 (9.430)	-46.37 (9.424)
95% CI vs. PBO	NA	(-25.74, 10.85)	(-55.23, -17.82)	(-65.06, -27.67)
p-Value vs. PBO	NA	0.421	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Diff = difference; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.
Baseline is defined as the last nonmissing assessment recorded on or prior to the date of first IP administration. The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and baseline SALT score as fixed factors. Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.8

2.7.6.2.2.3.2.9 AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成するまでの期間（その他の副次評価項目）

被験者が AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成するまでの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 2.7.6.2.2-4）。レスポンダーは、バリシチニブ 2 mg 群で Week 8 から、バリシチニブ 4 mg 群で Week 12 から観察された。



Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment.
*a p-Value (2 sided) – logrank test for comparison with PBO.

図 2.7.6.2.2-4　AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線　（Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

2.7.6.2.2.3.2.10　Week 24、Week 36 に AA-IGA がベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合（その他の副次評価項目）

Week 24、Week 36 に AA-IGA がベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-11）。Week 24 では、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-11 Week 24、Week 36 に AA-IGA がベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Response Rates ≥2 Point Improvement from Baseline in AA-IGA	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	2 (7.1) (2.0, 22.6)	3 (10.7) (3.7, 27.2)	9 (33.3) (18.6, 52.2)	8 (29.6) (15.9, 48.5)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	3.6 (-13.4, 20.8)	26.2 (4.8, 45.7)	22.5 (1.7, 42.0)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.58 (0.28, 8.91)	5.45 (1.16, 25.54)	4.32 (0.91, 20.63)
p-Value[b] vs. PBO	NA	0.604	0.031	0.066
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (3.6) (0.6, 17.7)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	12 (44.4) (27.6, 62.7)	15 (55.6) (37.3, 72.4)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-3.6 (-17.7, 8.8)	40.9 (18.9, 59.4)	52.0 (28.9, 69.1)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.34 (0.01, 8.18)	14.76 (2.42, 90.07)	23.41 (3.75, >99.99)
p-Value[b] vs. PBO	NA	0.504	0.004	<0.001

Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline IGA score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.9

2.7.6.2.2.3.2.11 Week 24、Week 36 に AA-IGA 0 を達成した被験者の割合（その他の副次評価項目）

Week 24 に AA-IGA 0 を達成した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみであった（表 2.7.6.2.2-12）。Week 36 に AA-IGA 0 を達成した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 3 例、4 mg 群で 7 例認められた。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-12 Week 24、Week 36 において AA-IGA 0 を達成した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

AA-IGA 0 Response Rates	PBO (N = 28)	BARI 1 mg (N = 28)	BARI 2 mg (N = 27)	BARI 4 mg (N = 27)
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	0 (0.0) (0.0, 12.5)	1 (3.7) (0.7, 18.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	3.7 (-8.7, 18.3)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.08 (0.04, 29.23)	0.96 (0.03, 27.98)	2.56 (0.16, 39.88)
p-Value[b] vs. PBO	NA	0.961	0.982	0.502
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	0 (0.0) (0.0, 12.1)	3 (11.1) (3.9, 28.1)	7 (25.9) (13.2, 44.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.0 (0.0, 0.0)	11.1 (-3.0, 28.1)	25.9 (8.4, 44.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.03 (0.02, 43.61)	7.48 (0.42, >99.99)	20.55 (1.25, >99.99)
p-Value[b] vs. PBO	NA	0.986	0.169	0.035

Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment; IGA = Investigator's Global Assessment; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline IGA score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.10

2.7.6.2.2.3.2.12 Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目）

ベースライン時に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者を対象として、Week 16、Week 24 及び Week 36 において ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-13）。Week 16 及び Week 24 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-13 Week 16、Week 24、Week 36 において ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

ClinRO Measures for EB Hair Loss 0 or 1 Response Rates	PBO (N = 23)	BARI 1 mg (N = 21)	BARI 2 mg (N = 21)	BARI 4 mg (N = 23)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	2 (8.7) (2.4, 26.8)	0 (0.0) (0.0, 15.5)	6 (28.6) (13.8, 50.0)	9 (39.1) (22.2, 59.2)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-8.7 (-26.8, 8.0)	19.9 (-3.5, 42.2)	30.4 (5.6, 51.5)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.29 (0.01, 7.50)	5.75 (0.84, 39.48)	7.40 (1.24, 44.12)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.459	0.075	0.028
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	2 (8.7) (2.4, 26.8)	1 (4.8) (0.8, 22.7)	6 (28.6) (13.8, 50.0)	10 (43.5) (25.6, 63.2)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-3.9 (-22.5, 15.0)	19.9 (-3.5, 42.2)	34.8 (9.4, 55.5)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.17 (0.11, 12.08)	6.66 (0.91, 48.55)	9.47 (1.53, 58.61)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.896	0.061	0.016
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (4.3) (0.8, 21.0)	1 (4.8) (0.8, 22.7)	6 (28.6) (13.8, 50.0)	9 (39.1) (22.2, 59.2)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.4 (-16.7, 18.7)	24.2 (2.0, 45.9)	34.8 (11.0, 55.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.79 (0.13, 24.76)	11.12 (1.20, >99.99)	14.99 (1.80, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.662	0.034	0.012

Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.
[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.
[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline ClinRO Measure for EB Hair Loss as factors.
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.11

2.7.6.2.2.3.2.13 Week 16、Week 24、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目）

ベースライン時に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者を対象として、Week 16、Week 24 及び Week 36 において ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-14）。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-14 Week 16、Week 24、Week 36 において ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

ClinRO Measures for EL Hair Loss 0 or 1 Response Rates	PBO (N = 17)	BARI 1 mg (N = 18)	BARI 2 mg (N = 20)	BARI 4 mg (N = 20)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 18.4)	1 (5.6) (1.0, 25.8)	7 (35.0) (18.1, 56.7)	7 (35.0) (18.1, 56.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	5.6 (-13.4, 25.8)	35.0 (10.0, 56.7)	35.0 (10.0, 56.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.54 (0.07, 94.94)	21.72 (0.73, >99.99)	11.72 (0.41, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.614	0.076	0.150
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 18.4)	3 (16.7) (5.8, 39.2)	7 (35.0) (18.1, 56.7)	10 (50.0) (29.9, 70.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	16.7 (-4.7, 39.2)	35.0 (10.0, 56.7)	50.0 (22.8, 70.1)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	7.07 (0.27, >99.99)	17.83 (0.73, >99.99)	21.04 (0.88, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.241	0.077	0.060
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	1 (5.9) (1.0, 27.0)	1 (5.6) (1.0, 25.8)	8 (40.0) (21.9, 61.3)	12 (60.0) (38.7, 78.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	-0.3 (-21.9, 20.4)	34.1 (6.3, 56.0)	54.1 (24.1, 72.9)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	0.67 (0.04, 11.02)	8.64 (0.83, 89.70)	11.39 (1.10, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.777	0.071	0.041

Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; IP = investigational product; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline ClinRO Measure for EL Hair Loss as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.12

2.7.6.2.2.3.2.14 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目）

ベースライン時に PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者を対象として、Week 16、Week 24 及び Week 36 において PRO による眉毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-15）。Week 24 ではバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が

認められた。Week 36 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-15 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、ベースラインで PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

PRO Measures for EB 0 or 1 Response Rates	PBO (N = 22)	BARI 1 mg (N = 22)	BARI 2 mg (N = 20)	BARI 4 mg (N = 24)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	1 (4.5) (0.8, 21.8)	3 (13.6) (4.7, 33.3)	4 (20.0) (8.1, 41.6)	6 (25.0) (12.0, 44.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	9.1 (-10.3, 29.1)	15.5 (-5.5, 37.4)	20.5 (-1.1, 40.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.70 (0.35, 21.04)	4.56 (0.60, 34.34)	4.87 (0.72, 32.92)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.344	0.141	0.104
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	1 (4.5) (0.8, 21.8)	3 (13.6) (4.7, 33.3)	7 (35.0) (18.1, 56.7)	7 (29.2) (14.9, 49.2)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	9.1 (-10.3, 29.1)	30.5 (6.3, 52.5)	24.6 (2.2, 45.0)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.68 (0.35, 20.73)	9.23 (1.32, 64.51)	5.88 (0.89, 38.86)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.345	0.025	0.066
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 14.9)	1 (4.5) (0.8, 21.8)	8 (40.0) (21.9, 61.3)	11 (45.8) (27.9, 64.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	4.5 (-10.8, 21.8)	40.0 (16.6, 61.3)	45.8 (22.5, 64.9)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.26 (0.12, 85.58)	40.08 (2.06, >99.99)	47.05 (2.54, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.479	0.015	0.010

Abbreviations: EB = eyebrow; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = patient-reported outcome.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO Measure for EB score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.13

2.7.6.2.2.3.2.15 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（その他の副次評価項目）

ベースライン時に PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者を対象として、Week 16 及び Week 24 において PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.2.2-16）。

また、Week 36 において PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

Week 16 及び Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-16 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（NRI、Week 36 IAS、ベースラインで PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

PRO Measures for EL 0 or 1 Response Rates	PBO (N = 17)	BARI 1 mg (N = 20)	BARI 2 mg (N = 18)	BARI 4 mg (N = 19)
Week 16				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 18.4)	5 (25.0) (11.2, 46.9)	2 (11.1) (3.1, 32.8)	8 (42.1) (23.1, 63.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	25.0 (2.0, 46.9)	11.1 (-9.0, 32.8)	42.1 (15.7, 63.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	12.06 (0.57, >99.99)	5.80 (0.24, >99.99)	20.49 (1.03, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.109	0.282	0.048
Week 24				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 18.4)	3 (15.0) (5.2, 36.0)	5 (27.8) (12.5, 50.9)	7 (36.8) (19.1, 59.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	15.0 (-5.9, 36.0)	27.8 (3.8, 50.9)	36.8 (11.3, 59.0)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.62 (0.29, >99.99)	16.29 (0.71, >99.99)	16.62 (0.80, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.239	0.080	0.069
Week 36				
Response, n (%) (95% CI)	0 (0.0) (0.0, 18.4)	1 (5.0) (0.9, 23.6)	5 (27.8) (12.5, 50.9)	11 (57.9) (36.3, 76.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	5.0 (-13.9, 23.6)	27.8 (3.8, 50.9)	57.9 (29.5, 76.9)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.22 (0.11, >99.99)	26.42 (0.79, >99.99)	64.64 (2.16, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.436	0.068	0.016

Abbreviations: EL = eyelash; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = patient-reported outcome.

Data are censored after permanent IP discontinuation or dose change after the Decision Point for patients randomized initially to BARI 1-mg dose.

[a] Confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO Measure for ELs score as factors.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.14

2.7.6.2.2.4 安全性

2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況

データカットオフ時点における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.2-17 に示す。データカットオフ時点で Week 52 を超える曝露は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の 3 例のみで認められた。なお、バリシチニブ 1 mg 群の被験者は、ディシジョンポイント以降、バリシチニブ 4 mg 群に割り付けられた。プラセボ群の被験者は、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成しなかった場合、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg QD のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。このため、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の総曝露量は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群と比較して大きかった。

本項では、データカットオフ時点で得られた Week 52 までの安全性について示す。プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群に対するバリシチニブの用量変更後の安全性データは、解析に含めていない。

表 2.7.6.2.2-17　治験薬の曝露状況（Safety、全体、日本人）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Exposure by Treatment Group	全体集団					日本人集団				
	PBO (N=28)	**BARI 1 mg (N=28)**	**BARI 2 mg (N=27)**	**BARI 4 mg (N=27)**	**Pooled BARI (N=82)**	**PBO (N=3)**	**BARI 1 mg (N=3)**	**BARI 2 mg (N=3)**	**BARI 4 mg (N=3)**	**Pooled BARI (N=9)**
Mean weeks of exposure (SD)	34.63 (6.320)	27.14 (7.035)	42.66 (10.105)	42.13 (8.059)	37.19 (11.096)	35.86 (0.286)	28.10 (6.352)	46.29 (2.583)	46.00 (2.441)	40.13 (9.731)
Weeks of Exposure, n (%)										
>0	28 (100)	28 (100)	27 (100)	27 (100)	82 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥4	28 (100)	28 (100)	26 (96.3)	27 (100)	81 (98.8)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥8	28 (100)	28 (100)	26 (96.3)	27 (100)	81 (98.8)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥12	27 (96.4)	27 (96.4)	26 (96.3)	26 (96.3)	79 (96.3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥16	26 (92.9)	26 (92.9)	26 (96.3)	26 (96.3)	78 (95.1)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥24	26 (92.9)	23 (82.1)	26 (96.3)	26 (96.3)	75 (91.5)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
≥36	21 (75.0)	6 (21.4)	25 (92.6)	25 (92.6)	56 (68.3)	1 (33.3)	0	3 (100)	3 (100)	6 (66.7)
≥40	0	0	20 (74.1)	19 (70.4)	39 (47.6)	0	0	3 (100)	3 (100)	6 (66.7)
≥44	0	0	13 (48.1)	11 (40.7)	24 (29.3)	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (44.4)
≥52	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (3.7)	0	0	0	0	0
Total patient-years	18.58	14.57	22.08	21.80	58.44	2.06	1.62	2.66	2.64	6.92

Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in the specified category.
Source: [redacted]

2.7.6.2.2.4.2 有害事象

有害事象の要約

データカットオフ時点で死亡、又は重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（自殺念慮）であった。

治験薬投与後、かつ、有害事象の集計期間中の最終来院日以前に発現した事象又は治験薬投与前と比較して重症度が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。

1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 70.4%（19/27 例）及び 4 mg 群で 77.8%（21/27 例）であり、プラセボ群の 60.7%（17/28 例）と比較して高かった。バリシチニブ 1 mg 群では 53.6%（15/28 例）であり、プラセボ群と比較して低かった（表 2.7.6.2.2-18）。また、日本人集団で 1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合を表 2.7.6.2.2-19 に示す。

TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、高度の TEAE はバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（自殺念慮）のみに認められた。

表 2.7.6.2.2-18 有害事象の概要（0-52wk、Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Summary of Adverse Events	全体集団				
	PBO (N=28) n (%) PYR [IR]	BARI 1 mg (N=28) n (%) PYR [IR]	BARI 2 mg (N=27) n (%) PYR [IR]	BARI 4 mg (N=27) n (%) PYR [IR]	Pooled BARI (N=82) n (%) PYR [IR]
Patients with ≥ 1 TEAE	17 (60.7) 9.5 [179.6]	15 (53.6) 8.8 [170.5]	19 (70.4) 8.5 [224.2]	21 (77.8) 8.6 [244.5]	55 (67.1) 25.9 [212.7]
Mild*a	8 (28.6) 14.7 [54.5]	9 (32.1) 10.9 [82.9]	14 (51.9) 11.6 [120.5]	14 (51.9) 13.1 [107.1]	37 (45.1) 35.6 [104.1]
Moderate*a	9 (32.1) 14.6 [61.8]	6 (21.4) 12.6 [47.5]	5 (18.5) 19.3 [25.9]	6 (22.2) 18.7 [32.1]	17 (20.7) 50.6 [33.6]
Severe*a	0	0	0	1 (3.7) 21.8 [4.6]	1 (1.2) 58.7 [1.7]
Deaths	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0
AEs leading to permanent discontinuation of IP	0	0	0	1 (3.7) 21.8 [4.6]	1 (1.2) 58.7 [1.7]
AEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0	0
TEAE related to IP	3 (10.7) 17.6 [17.1]	5 (17.9) 13.1 [38.1]	8 (29.6) 17.0 [47.1]	11 (40.7) 15.5 [70.9]	24 (29.3) 45.6 [52.6]

Abbreviations: IP = investigational product; IR = incidence rate; N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category; PYR = patient-years at risk.
*a = patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.16, Table JAHO 8.22

表 2.7.6.2.2-19 有害事象の概要（0-52wk、Safety、日本人）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Summary of Adverse Events in the Japanese Population	日本人集団				
	PBO (N=3) n (%)	BARI 1 mg (N=3) n (%)	BARI 2 mg (N=3) n (%)	BARI 4 mg (N=3) n (%)	Pooled BARI (N=9) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	8 (88.9)
Mild*a	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (55.6)
Moderate*a	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
Severe*a	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0
AEs leading to permanent discontinuation of IP	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0	0
TEAE related to IP	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category.
*a = patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity
Source: [redacted]

有害事象の分析

バリシチニブ群（バリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群の合計）の 2%以上の被験者で報告された TEAE を表 2.7.6.2.2-20 に示す。バリシチニブ群で比較的よく見られた有害事象は、上気道感染、ざ瘡、上咽頭炎、悪心であった。すべての因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.2.2-34（全体集団）及び表 2.7.6.2.2-35（日本人集団）に示す。

表 2.7.6.2.2-20 バリシチニブ群の 2%以上の被験者で報告された TEAE（0-52wk、Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Summary of TEAEs by PT: 2% or More	PBO (N = 28) n (%) PYR [IR]	BARI 1 mg (N = 28) n (%) PYR [IR]	BARI 2 mg (N = 27) n (%) PYR [IR]	BARI 4 mg (N = 27) n (%) PYR [IR]	Pooled BARI (N = 82) n (%) PYR [IR]
上気道感染	5 (17.9) 15.9 [31.4]	1 (3.6) 14.3 [7.0]	3 (11.1) 20.9 [14.3]	6 (22.2) 19.2 [31.2]	10 (12.2) 54.4 [18.4]
ざ瘡	0 18.6 [0.0]	2 (7.1) 13.7 [14.5]	2 (7.4) 21.0 [9.5]	3 (11.1) 19.9 [15.1]	7 (8.5) 54.7 [12.8]
悪心	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.2 [7.0]	2 (7.4) 20.8 [9.6]	2 (7.4) 20.3 [9.9]	5 (6.1) 55.3 [9.0]
上咽頭炎	0 18.6 [0.0]	2 (7.1) 14.1 [14.2]	2 (7.4) 20.7 [9.7]	1 (3.7) 21.3 [4.7]	5 (6.1) 56.1 [8.9]
口腔ヘルペス	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.5 [6.9]	3 (11.1) 20.1 [14.9]	0 22.0 [0.0]	4 (4.9) 56.5 [7.1]
背部痛	3 (10.7) 17.8 [16.9]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 21.4 [9.3]	1 (3.7) 21.2 [4.7]	3 (3.7) 57.3 [5.2]
高コレステロール血症	1 (3.6) 18.4 [5.4]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 21.8 [9.2]	1 (3.7) 21.5 [4.7]	3 (3.7) 58.0 [5.2]
インフルエンザ	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 20.7 [9.7]	1 (3.7) 21.8 [4.6]	3 (3.7) 57.1 [5.3]
気管支炎	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.4 [6.9]	2 (7.4) 21.0 [9.5]	0 22.0 [0.0]	3 (3.7) 57.4 [5.2]
筋骨格痛	1 (3.6) 18.1 [5.5]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	2 (7.4) 20.6 [9.7]	2 (2.4) 57.5 [3.5]
好中球減少症	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	2 (7.4) 21.0 [9.5]	2 (2.4) 57.9 [3.5]
便秘	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.2 [7.1]	0 22.2 [0.0]	1 (3.7) 21.7 [4.6]	2 (2.4) 58.1 [3.4]
帯状疱疹	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	1 (3.7) 21.4 [4.7]	1 (3.7) 21.9 [4.6]	2 (2.4) 58.0 [3.4]
高血圧	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.2 [7.0]	0 22.2 [0.0]	1 (3.7) 21.4 [4.7]	2 (2.4) 57.9 [3.5]
アレルギー性鼻炎	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	1 (3.7) 21.6 [4.6]	1 (3.7) 21.8 [4.6]	2 (2.4) 58.0 [3.4]
うつ病	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 21.4 [9.3]	0 22.0 [0.0]	2 (2.4) 58.0 [3.4]
皮膚炎	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 21.5 [9.3]	0 22.0 [0.0]	2 (2.4) 58.1 [3.4]
湿疹	0 18.6 [0.0]	1 (3.6) 14.2 [7.0]	1 (3.7) 21.8 [4.6]	0 22.0 [0.0]	2 (2.4) 57.9 [3.5]
副鼻腔炎	1 (3.6) 18.0 [5.6]	1 (3.6) 14.5 [6.9]	1 (3.7) 21.6 [4.6]	0 22.0 [0.0]	2 (2.4) 58.0 [3.4]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYR = patient-years at risk.
Preferred term is sorted in decreasing frequency in the BARI Pooled group.
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.17

死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（自殺念慮）のみで報告された。

本被験者は、4[redacted] 歳の白人[redacted]であり、20[redacted]年 1 月 14 日にバリシチニブ 4 mg 群に無作為割付された。関連する病歴には、2013 年以来、中等度の不安が含まれており、セルトラリン、トラゾドン及びアルプラゾラムが投与されていた。有害事象報告の直前の来院は ＊同年 7 月 2 日であった。＊同年 7 月 22 日から自殺願望を生じ、＊同年 8 月 5 日に治験薬の投与を自己中断した旨、＊同年 9 月 12 日に被験者から実施医療機関に連絡があった。治験薬の投与を中止した後、自殺念慮は消失し、現れなかった。被験者は、以前の来院時には、自殺願望や自殺行動を報告しなかった。被験者は、＊同年 8 月 19 日に自殺念慮から回復し、＊同年 9 月 24 日に治験薬の投与を永続的に中止した。

治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ 2 mg 群の 2 例（帯状疱疹及び上気道感染）及びバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（帯状疱疹）で報告され、すべて「感染症および寄生虫症」器官別大分類（SOC）に該当する事象であった。

2.7.6.2.2.4.3 事前に規定した注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象は、以下のとおり。

- 感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）
- 悪性腫瘍
- 肝関連事象
- 主要心血管イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）
- 血栓関連事象（静脈血栓塞栓関連事象［venous thromboembolic event：VTE］及び動脈血栓塞栓関連事象［arterial thromboembolic event：ATE］など）

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

治験薬投与後に 1 件以上の感染症が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かったが、バリシチニブ 1 mg 群及び 4 mg 群ではプラセボ群と同程度であった（表 2.7.6.2.2-21）。

重篤な感染症、日和見感染及び結核は認められなかった。治験薬投与後に比較的よく見られた感染症は、上気道感染及び上咽頭炎であった。

単純ヘルペス（症候群別）は、バリシチニブ群では 6 例に認められ、プラセボ群では認められなかった。単純ヘルペス（症候群別）の基本語は、口腔ヘルペス（4 例）、単純ヘルペス（1 例）、眼部単純ヘルペス（1 例）であった。いずれも重症度は軽度であり、すべての被験者が回復した。

帯状疱疹は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例（1 分節 [C7]）及びバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（2 分節 [T9-T10]）で認められた。いずれも重症度は軽度であった。

表 2.7.6.2.2-21 感染症に関連する注目すべき有害事象の概要（0-52wk、Safety、全体）
（JAHO 試験 第 II 相部分）

Overview of Infections	PBO (N = 28) n (%) PYR [IR]	BARI 1 mg (N = 28) n (%) PYR [IR]	BARI 2 mg (N = 27) n (%) PYR [IR]	BARI 4 mg (N = 27) n (%) PYR [IR]	Pooled BARI (N = 82) n (%) PYR [IR]
Patients with ≥1 TE infection	10 (35.7) 14.3 [70.1]	10 (35.7) 11.8 [84.5]	13 (48.1) 13.1 [98.9]	10 (37.0) 16.9 [59.1]	33 (40.2) 41.9 [78.8]
SAE	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	0 22.0 [0.0]	0 58.9 [0.0]
TE opportunistic infection	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	0 22.0 [0.0]	0 58.9 [0.0]
TE herpes zoster	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	1 (3.7) 21.4 [4.7]	1 (3.7) 21.9 [4.6]	2 (2.4) 58.0 [3.4]
TE herpes simplex	0 18.6 [0.0]	2 (7.1) 14.3 [13.9]	3 (11.1) 20.1 [14.9]	1 (3.7) 21.8 [4.6]	6 (7.3) 56.2 [10.7]
TE tuberculosis	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	0 22.0 [0.0]	0 58.9 [0.0]
Led to IP interruption	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	2 (7.4) 21.1 [9.5]	1 (3.7) 21.9 [4.6]	3 (3.7) 57.7 [5.2]
Led to IP discontinuation	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	0 22.2 [0.0]	0 22.0 [0.0]	0 58.9 [0.0]
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	0 18.6 [0.0]	0 14.7 [0.0]	1 (3.7) 21.9 [4.6]	0 22.0 [0.0]	1 (1.2) 58.6 [1.7]

Abbreviations: IP = investigational product; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYR = patient-years at risk.
Percentages are calculated by n/N×100%; IR are calculated by n/PYR×100.
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.20

その他の注目すべき有害事象

悪性腫瘍、MACE、VTE 及び ATE は、いずれの投与群においても認められなかった。

バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（3.7%）で重症度が軽度の肝関連事象（トランスアミナーゼ上昇）が認められた（表 2.7.6.2.2-34）。被験者は回復した。

2.7.6.2.2.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値

ベースラインからの有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）グレードの変動について示す。

クレアチンホスホキナーゼ

バリシチニブ 4 mg 群でクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加を示した被験者の割合がプラセボ群、バリシチニブ 1 mg 群及び 2 mg 群と比較して高かった。バリシチニブ 2 mg 群の 3 例で CTCAE グレード 4 の CPK 増加が認められたが、他のバリシチニブ群では CTCAE グレード 1 又は 2 の CPK 増加であった（表 2.7.6.2.2-22）。プラセボ群でも、1 例で CTCAE グレード 4 の CPK 増加が認められた。これらの CPK 増加に筋損傷を示す有害事象との関連は認められなかった。なお、日本人集団で CPK 増加を示した被験者の割合は、表 2.7.6.2.2-36 に示す。

表 2.7.6.2.2-22 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加が認められた被験者の割合（0-52wk、Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Elevations in CPK by CTCAE Grading	PBO n/NAR (%)	BARI 1 mg n/NAR (%)	BARI 2 mg n/NAR (%)	BARI 4 mg n/NAR (%)	Pooled BARI n/NAR (%)
Any CTCAE grade increase	6/27(22.2)	7/28 (25.0)	7/27 (25.9)	9/26 (34.6)	23/81 (28.4)
Increase to Grade ≥1	3/22 (13.6)	6/23 (26.1)	7/25 (28.0)	8/23 (34.8)	21/71(29.6)
Increase to Grade ≥2	3/27 (11.1)	2/27 (7.4)	3/26 (11.5)	1/25 (4.0)	6/78 (7.7)
Increase to Grade ≥3	1/27 (3.7)	0/28	3/27 (11.1)	0/26	3/81 (3.7)
Increase to Grade ≥4	1/27 (3.7)	0/28	3/27 (11.1)	0/26	3/81 (3.7)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded).
Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.21

その他の臨床検査値

バリシチニブの作用機序と臨床的に関連すると考えられる臨床検査値を対象として、ベースラインからのカテゴリーの変化を表 2.7.6.2.2-23 に示す。

認められた臨床検査値異常に、投与群間で臨床的に問題となるような不均衡は見られなかった。

血液学的検査値のベースラインからのカテゴリー変化は概して小さく、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（3.7%）でグレード 3 の好中球数減少が認められたものの、バリシチニブを投与された被験者で血液学的検査値がグレード 4 の被験者はいなかった。

血小板増加（>600 x 10^9 cells/L）を示した被験者はいなかった。

バリシチニブ投与群では、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロールのカテゴリーが high となった被験者の割合が高く、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロールのカテゴリーが high 又は very high となった被験者も少数認められた。

バリシチニブ 2 mg 群の 1 例（3.7%）及びプラセボ群の 1 例（3.6%）でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（≥3 x ULN）が認められた。これらの肝酵素の上昇に関連する肝障害を示す事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-23 バリシチニブの作用機序と臨床的に関連する臨床検査値のカテゴリー変化（0-52wk、Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分）

Clinically Relevant Changes in Laboratory Analytes	Category	PBO n/NAR (%)	BARI 1 mg n/NAR (%)	BARI 2 mg n/NAR (%)	BARI 4 mg n/NAR (%)	Pooled BARI n/NAR (%)
Platelets	Thrombocytosis ≤600 billion cells/L to >600 billion cells/L	0/28	0/28	0/27	0/27	0/82
Hemoglobin	Increase to ≥Grade 3 (<8 g/dL and ≥6.5 g/dL)	0/28	0/28	0/27	0/27	0/82
Neutrophils	Increase to ≥Grade 3 (<1000/μL and ≥500/μL)	0/28	0/28	0/27	1/27 (3.7)	1/82 (1.2)
Leukocytes	Increase to ≥Grade 3 (<2000/μL and ≥1000/μL)	1/28 (3.6)	0/28	0/27	0/27	0/82
Lymphocytes	Increase to ≥Grade 3 (<500/μL and ≥200/μL)	0/28	0/28	0/27	0/27	0/82
Triglycerides	Increase to “high” or “very high”	2/25 (8.0)	5/22 (22.7)	3/24 (12.5)	1/24 (4.2)	9/70 (12.9)
	Increase to “very high”	0/26	0/25	0/26	0/25	0/76
Cholesterol	Increase to “high”	2/25 (8.0)	1/22 (4.5)	3/24 (12.5)	4/23 (17.4)	8/69 (11.6)
LDL cholesterol	Increase to “high” or “very high”	0/24	0/21	0/25	3/25 (12.0)	3/71 (4.2)
	Increase to “very high”	1/26 (3.8)	0/23	0/26	1/25 (4.0)	1/74 (1.4)
HDL cholesterol	Increase to “high”	0/14	4/20 (20.0)	5/12 (41.7)	4/6 (66.7)	13/38 (34.2)
Serum ALT	≥5 x ULN	0/28	0/28	0/27	0/27	0/82
	≥3 x ULN	1/28 (3.6)	0/28	1/27 (3.7)	0/27	1/82 (1.2)
Serum bilirubin	≥2 x ULN	1/28 (3.6)	0/28	0/27	0/27	0/82
Creatinine	Increase to ≥Grade 3 (>3 x ULN and ≤6 x ULN)	0/28	0/28	0/27	0/26	0/81

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); ULN = upper limit of normal.

Source: CSR JAHO Ph2 Table JAHO 5.22

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.5 結論

有効性

JAHO 試験の第 II 相部分の Week 12 の中間解析の結果から、第 II 相部分でのバリシチニブの用量として 2 mg 及び 4 mg が選択された。また、第 III 相部分を継続することが決定された。この中間解析の結果は、バリシチニブが円形脱毛症患者での発毛を回復する可能性を示唆した。また、この中間解析の結果は、以下の JAHO 試験の第 II 相部分の Week 36 中間解析の結果により確認された。

36 週間のバリシチニブの投与によって、AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合は、第 III 相部分の主要目的である SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合と同義であ

る。また、頭髪脱毛に関連する評価指標（患者報告アウトカムによる頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合）でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

さらに、バリシチニブ 4 mg 群では、Week 36 に以下の ClinRO 及び PRO による評価指標でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合
- ClinRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合
- PRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合
- PRO による睫毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg 群では Week 36 に以下の ClinRO 及び PRO による評価指標でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- ClinRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合
- PRO による眉毛脱毛の評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合

安全性

本試験で観察されたバリシチニブの安全性プロファイルは、関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA 患者において、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で報告された有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して高かったが、死亡、重篤な有害事象、MACE、VTE、ATE、悪性腫瘍及び日和見感染は報告されなかった。

結論

JAHO 試験第 II 相部分の予備的知見は、AA 患者を対象とする試験でバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を検討することを支持した。第 II 相部分の中間解析結果は、バリシチニブが重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA 患者に対する治療選択肢となりうる許容可能なベネフィット/リスクプロファイルを有することを示した。

2.7.6.2.3 JAHO 試験 第 III 相部分の結果

第 III 相部分、Week 36 中間解析の主な試験結果を示す。また、Week 52 の長期投与データカットオフで得られたバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の結果を示す。

2.7.6.2.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

JAHO 試験の第 III 相部分には、適格性が確認された 654 例（プラセボ群 189 例、バリシチニブ 2 mg 群 184 例、及びバリシチニブ 4 mg 群 281 例）が無作為に各群に割り付けられた。Week 36 中間解析のデータカットオフ時点までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群 11.1%、バリシチニブ 2 mg 群 8.7%、及びバリシチニブ 4 mg 群 6.8%であった。598 例の被験者が Week 36 の投与を完了した（図 2.7.6.2.3-1）。

なお、バリシチニブ群で Week 52 の来院までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群 11.4%及びバリシチニブ 4 mg 群 10.3%であった。415 例の被験者が Week 52 の投与を完了した（表 2.7.6.2.3-37）。

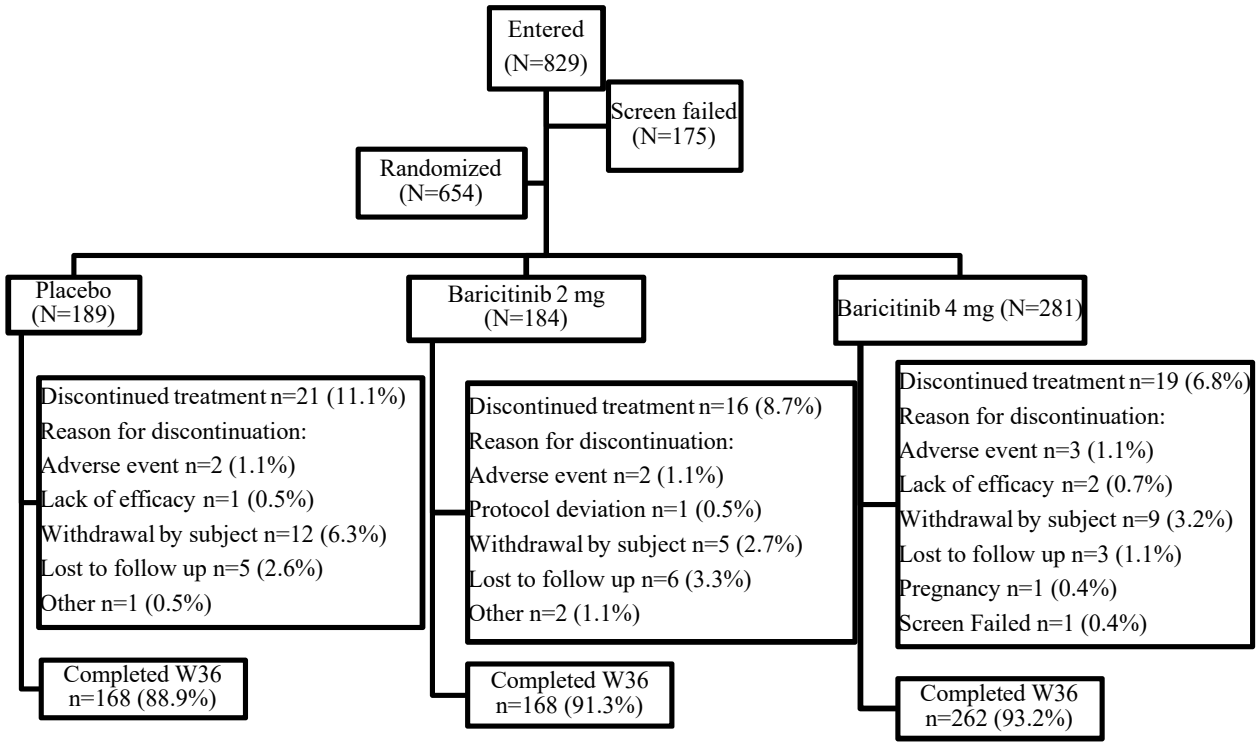
第 III 相部分の主要評価項目及び主な副次的評価項目の有効性の解析は、FAS を対象として実施した。その他の有効性解析及びヘルスアウトカム解析は、目的により FAS 又はその他の解析集団を対象として実施した。

解析対象集団の定義は以下のとおり。

Full Analysis Set (FAS)	All patients enrolled in the Phase 3 portion, and who are randomized to baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, and placebo treatment arms in both Stages 1 and 2 will be included in the FAS. Patients will be analyzed according to the study intervention to which they were randomized at Baseline (Visit 2).
Safety Population	The safety population is defined as all randomized patients who receive at least 1 dose of study intervention and who did not discontinue from the study for the reason 'Lost to Follow-Up' at the first postbaseline visit. Patients will be analyzed according to the study intervention to which they were assigned.

なお、Week 52 の長期投与データカットオフで得られた有効性及び安全性データの解析対象は以下のとおり。

Pooled Week 52 Efficacy Population Analysis Set (Week 52 data cut-off)	This analysis set was defined as all participants who were enrolled and randomized to baricitinib 2 mg or 4 mg QD at Week 0 in the Phase 3 portion of Study JAHO and in Study JAIR (excluding the ME2 cohort), and completed the Week 52 visit by the cut-off date. Participants discontinued from the study before completing their Week 52 visit before the data cut-off date were included in the population if they met the criterion below: *Duration in days between the first dose date and the cut-off date ≥365 days - 15 days (buffer).* Only the Phase 3 portion in JAHO study sub population is used.
Extended BARI 2-mg and 4-mg AA dose comparison Analysis Set (Week 52 data cut-off)	This analysis set focused on evaluating the long-term safety profile of the BARI 4 mg dose and the BARI 2 mg dose. This analysis set included the dataset from 36-week PBO-controlled portion, with long-term extension portions of Studies JAHO and JAIR up to the Week 52 data cut-off date. Only the Phase 3 portion in JAHO study sub population is used.



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

図 2.7.6.2.3-1　Week 36 までの被験者の内訳（FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

2.7.6.2.3.2　被験者背景

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.2.3-1）。人口統計学的特性では、女性被験者の割合がすべての投与群で高かった。

また、全体集団では、前治療の状況も投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.2.3-2）。

表 2.7.6.2.3-1　主な人口統計学的特性及び疾患特性（FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Demography and baseline disease characteristics (Ph3)	PBO (N=189)	BARI 2 mg (N=184)	BARI 4 mg (N=281)	Total (N=654)
Age (years), mean (SD)	37.4 (12.91)	38.0 (12.78)	36.3 (13.27)	37.1 (13.03)
Female, n (%)	109 (57.7)	109 (59.2)	165 (58.7)	383 (58.6)
Race, n (%)				
White	83 (44.1)	93 (50.8)	123 (43.9)	299 (45.9)
Asian	78 (41.5)	76 (41.5)	114 (40.7)	268 (41.2)
Black or African American	17 (9.0)	7 (3.8)	28 (10.0)	52 (8.0)
American Indian or Alaska Native	8 (4.3)	5 (2.7)	8 (2.9)	21 (3.2)
Native Hawaiian or Other	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (0.5)

Demography and baseline disease characteristics (Ph3)	PBO (N=189)	BARI 2 mg (N=184)	BARI 4 mg (N=281)	Total (N=654)
Pacific Islander				
Multiple	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.1)	8 (1.2)
Weight (kg), mean (SD)	75.15 (19.318)	74.30 (17.768)	74.69 (17.017)	74.71 (17.894)
Body mass index (kg/m2), mean (SD)	26.32 (6.014)	26.03 (5.440)	26.41 (5.492)	26.28 (5.627)
Country, n (%)				
United States	103 (54.5)	102 (55.4)	153 (54.4)	358 (54.7)
South Korea	70 (37.0)	70 (38.0)	107 (38.1)	247 (37.8)
Mexico	16 (8.5)	12 (6.5)	21 (7.5)	49 (7.5)
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	12.64 (11.23)	12.10 (9.79)	11.81 (11.09)	12.13 (10.77)
Duration of current AA episode (years)				
Mean (SD)	3.53 (3.65)	3.86 (4.69)	3.46 (3.37)	3.59 (3.86)
<4, n (%)	134 (70.9)	127 (69.0)	189 (67.3)	450 (68.8)
≥4, n (%)	55 (29.1)	57 (31.0)	92 (32.7)	204 (31.2)
Age of onset of AA categories in years, n (%)				
<18	77 (40.7)	59 (32.1)	108 (38.4)	244 (37.3)
≥18	112 (59.3)	125 (67.9)	173 (61.6)	410 (62.7)
Atopic background[a], n (%)				
Yes	73 (38.6)	67 (36.4)	97 (34.5)	237 (36.2)
No	116 (61.4)	117 (63.6)	184 (65.5)	417 (63.8)
Disease severity				
SALT score, mean (SD)	84.7 (17.82)	86.8 (18.01)	85.3 (18.18)	85.5 (18.02)
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	92 (48.7)	77 (41.8)	133 (47.3)	302 (46.2)
Very Severe (SALT Score of 95-100), n (%)	97 (51.3)	107 (58.2)	148 (52.7)	352 (53.8)
ClinRO Measure for EB Hair Loss, n (%)				
0	32 (17.1)	29 (15.8)	55 (19.8)	116 (17.9)
1	31 (16.6)	19 (10.3)	35 (12.6)	85 (13.1)
2	53 (28.3)	46 (25.0)	73 (26.3)	172 (26.5)
3	71 (38.0)	90 (48.9)	115 (41.4)	276 (42.5)
ClinRO Measure for EL Hair Loss, n (%)				
0	49 (26.2)	53 (28.8)	77 (27.7)	179 (27.6)
1	42 (22.5)	20 (10.9)	34 (12.2)	96 (14.8)
2	38 (20.3)	35 (19.0)	74 (26.6)	147 (22.7)
3	58 (31.0)	76 (41.3)	93 (33.5)	227 (35.0)
ClinRO Measure for Nail Appearance, n (%)				
0	75 (40.1)	78 (42.4)	132 (47.5)	285 (43.9)
1	77 (41.2)	78 (42.4)	90 (32.4)	245 (37.8)
2	28 (15.0)	22 (12.0)	41 (14.7)	91 (14.0)
3	7 (3.7)	6 (3.3)	15 (5.4)	28 (4.3)
PRO for Scalp Hair Assessment, n (%)				

Demography and baseline disease characteristics (Ph3)	PBO (N=189)	BARI 2 mg (N=184)	BARI 4 mg (N=281)	Total (N=654)
0	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	4 (0.6)
1	1 (0.5)	3 (1.6)	0	4 (0.6)
2	5 (2.6)	5 (2.7)	4 (1.4)	14 (2.1)
3	72 (38.1)	57 (31.0)	102 (36.4)	231 (35.4)
4	109 (57.7)	118 (64.1)	173 (61.8)	400 (61.3)
PRO Measure for EBs, n (%)				
0	30 (16.0)	24 (13.0)	50 (17.9)	104 (16.0)
1	28 (14.9)	19 (10.3)	45 (16.1)	92 (14.1)
2	34 (18.1)	30 (16.3)	36 (12.9)	100 (15.4)
3	96 (51.1)	111 (60.3)	148 (53.0)	355 (54.5)
PRO Measure for ELs, n (%)				
0	55 (29.3)	47 (25.5)	78 (28.0)	180 (27.6)
1	33 (17.6)	25 (13.6)	40 (14.3)	98 (15.1)
2	27 (14.4)	26 (14.1)	41 (14.7)	94 (14.4)
3	73 (38.8)	86 (46.7)	120 (43.0)	279 (42.9)
PRO Measure for Eye Irritation, n (%)				
0	107 (56.9)	93 (50.5)	148 (53.0)	348 (53.5)
1	62 (33.0)	58 (31.5)	85 (30.5)	205 (31.5)
2	17 (9.0)	32 (17.4)	38 (13.6)	87 (13.4)
3	2 (1.1)	1 (0.5)	8 (2.9)	11 (1.7)
PRO Measure for Nail Appearance, n (%)				
0	85 (45.2)	71 (38.8)	126 (45.3)	282 (43.5)
1	61 (32.4)	73 (39.9)	87 (31.3)	221 (34.1)
2	32 (17.0)	31 (16.9)	49 (17.6)	112 (17.3)
3	10 (5.3)	8 (4.4)	16 (5.8)	34 (5.2)
Hospital Anxiety and Depression Scale, mean (SD)				
Anxiety Total score	6.7 (3.92)	6.2 (3.74)	6.1 (3.80)	6.3 (3.82)
Depression Total score	4.0 (3.15)	4.2 (3.66)	4.0 (3.39)	4.0 (3.40)
Skindex-16 baseline domains scores, mean (SD)				
Symptoms	20.8 (21.27)	19.1 (22.60)	18.3 (19.33)	19.3 (20.81)
Emotions	67.3 (23.44)	66.1 (26.87)	66.0 (30.19)	66.4 (27.39)
Functioning	48.2 (30.12)	48.9 (32.07)	53.0 (33.99)	50.5 (32.37)

Abbreviations: AA = alopecia areata; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool.

[a] Atopic background is defined as medical history of, or ongoing, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, or allergic asthma.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 4.3, Table JAHO 4.4

表 2.7.6.2.3-2 前治療の概要（FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Prior therapy (Ph3), n (%)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**	**Total (N = 654)**
Topical therapies[a]	108 (57.1)	102 (55.4)	173 (61.6)	383 (58.6)
Topical immunotherapy	45 (23.8)	57 (31.0)	84 (29.9)	186 (28.4)
Intralesional therapy	101 (53.4)	92 (50.0)	152 (54.1)	345 (52.8)
Systemic agents[b]	101 (53.4)	84 (45.7)	138 (49.1)	323 (49.4)
Corticosteroids	68 (36.0)	51 (27.7)	103 (36.7)	222 (33.9)
JAK inhibitor	12 (6.3)	7 (3.8)	15 (5.3)	34 (5.2)
Others	57 (30.2)	55 (29.9)	88 (31.3)	200 (30.6)
Other systemic (non-immunosuppressant)	17 (9.0)	20 (10.9)	28 (10.0)	65 (9.9)
Phototherapy	23 (12.2)	34 (18.5)	54 (19.2)	111 (17.0)
Procedures[c]	30 (15.9)	41 (22.3)	65 (23.1)	136 (20.8)

Abbreviations: AA = alopecia areata; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.

[a] Topical therapies excluding immunotherapy.

[b] All immunosuppressant and immunomodulator agents; including corticosteroids, JAK inhibitor, and other.

[c] Procedures include cryotherapy, microneedling and platelet rich plasma injections.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 4.5

2.7.6.2.3.3 有効性

主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定では、事前に規定したグラフィカルアプローチにより多重性を調整した。検定の結果を図 2.7.6.2.3-2 に示す。

主要評価項目

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.6.2.3-2）。

重要な副次評価項目

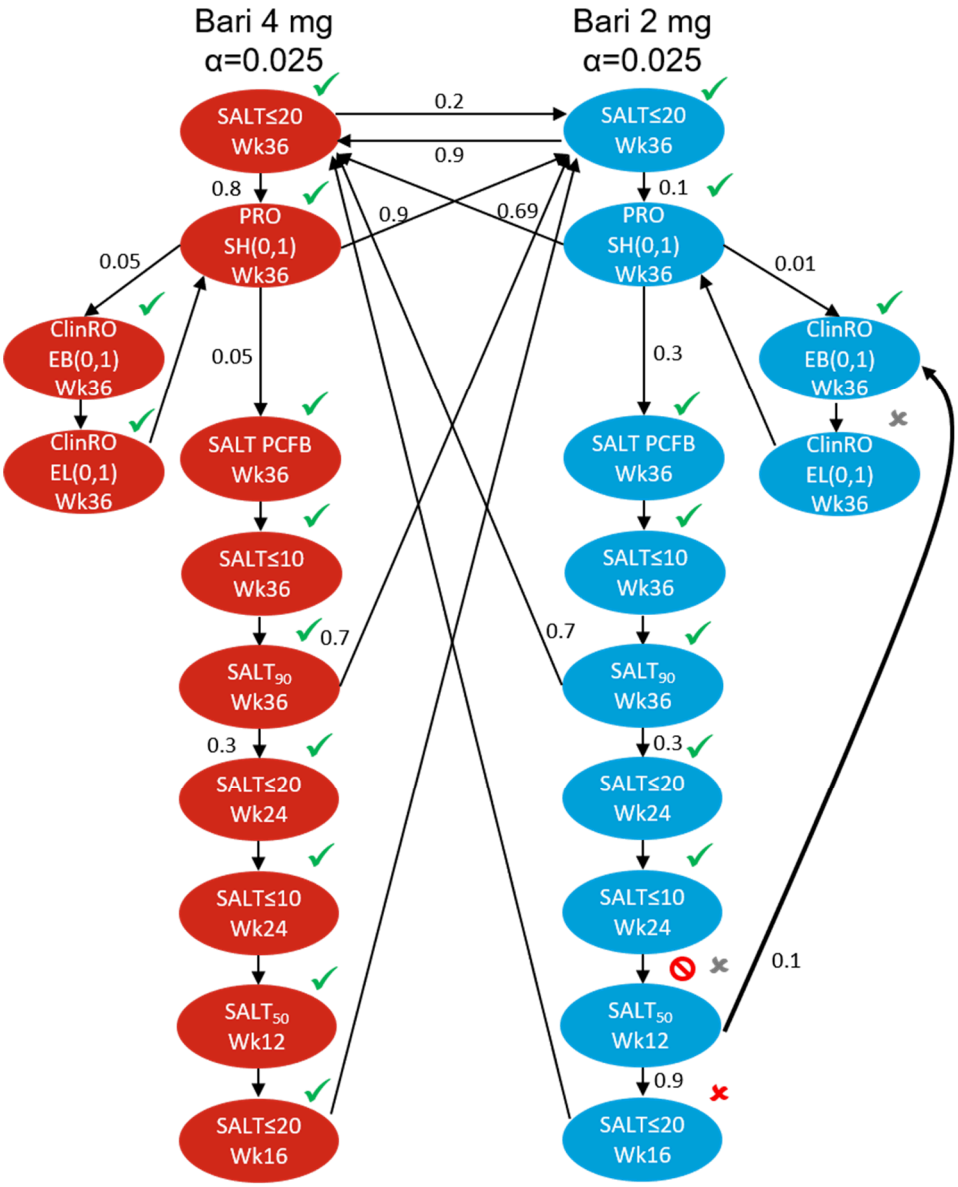
グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 4 mg 群ではすべての重要な副次評価項目でプラセボ群に対する有意な改善が認められた（図 2.7.6.2.3-2）。

バリシチニブ 2 mg 群では、重要な副次評価項目 10 項目のうち、以下に示す 7 項目でバリシチニブ 2 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.6.2.3-2）。

- Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
- Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

なお、多重性を調整しないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、バリシチニブ 2 mg 群は、以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合



Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash;
PCFB = percent change from Baseline; PRO = patient-reported outcome;
SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from Baseline in SALT score; SH = scalp hair; Wk = week.
✓ Achieved statistical significance after adjustment for multiplicity
⃠ Did not achieve statistical significance after adjustment for multiplicity and stopped graphical testing scheme
✗ p≤0.05, without adjustment for multiplicity
✗ Not statistically significant, p>0.05.

図 2.7.6.2.3-2　グラフィカルアプローチによる有効性評価項目の検定結果（FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

2.7.6.2.3.3.1 主要評価項目

2.7.6.2.3.3.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-3）。

表 2.7.6.2.3-3 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

SALT ≤20 Response Rate (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	10 (5.3) (2.9, 9.5)	40 (21.7) (16.4, 28.2)	99 (35.2) (29.9, 41.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	16.4 (9.7, 23.4)	29.9 (23.2, 36.2)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	5.75 (2.75, 12.02)	11.80 (5.89, 23.62)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Areata Tool.

a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.1

2.7.6.2.3.3.2 重要な副次評価項目

2.7.6.2.3.3.2.1 Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースライン時に PRO による頭髪評価が 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-4）。

表 2.7.6.2.3-4 Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による頭髪評価が 3 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

PRO for Scalp Hair Assessment Score of 0 or 1 with a ≥2-point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 181)**	**BARI 2 mg (N = 175)**	**BARI 4 mg (N = 275)**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	9 (5.0) (2.6, 9.2)	28 (16.0) (11.3, 22.2)	91 (33.1) (27.8, 38.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	11.0 (4.7, 17.6)	28.1 (21.4, 34.3)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.92 (1.81, 8.51)	10.26 (5.05, 20.87)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = Patient Reported Outcome.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline patient-reported scalp hair measurement as factors.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.2

2.7.6.2.3.3.2.2 Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-5）。

表 2.7.6.2.3-5 Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

SALT ≤ 20 Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	8 (4.2) (2.2, 8.1)	12 (6.5) (3.8, 11.1)	52 (18.5) (14.4, 23.5)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	2.3 (-2.5, 7.3)	14.3 (8.6, 19.6)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.64 (0.66, 4.09)	5.58 (2.58, 12.04)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.288	**<0.001**
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	9 (4.8) (2.5, 8.8)	21 (11.4) (7.6, 16.8)	75 (26.7) (21.9, 32.2)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.7 (1.1, 12.5)	21.9 (15.6, 27.8)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.83 (1.25, 6.43)	8.90 (4.26, 18.58)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**0.013**	**<0.001**

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Areata Tool.

a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors

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

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.3

2.7.6.2.3.3.2.3 Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 における SALT スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-6）。

表 2.7.6.2.3-6 Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA mLOCF、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

SALT Percent Change from Baseline (Ph3)	PBO (N = 189)	BARI 2 mg (N = 184)	BARI 4 mg (N = 281)
Week 36			
Number of patients	185	180	278
LSM (SE)	-8.13 (3.100)	-31.23 (3.157)	-45.79 (2.663)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-23.10 (3.806)	-37.65 (3.447)
95% CI vs. PBO	NA	(-30.57, -15.63)	(-44.42, -30.89)
p-Value vs. PBO	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; diff = difference; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and Baseline SALT score as fixed factors.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.4

2.7.6.2.3.3.2.4 Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった。

なお、多重性を調整しない両側有意水準 5%で検定した場合、Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-7）。

表 2.7.6.2.3-7 Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{50}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 12			
Response, n (%) (95% CI)[a]	9 (4.8) (2.5, 8.8)	18 (9.8) (6.3, 14.9)	61 (21.7) (17.3, 26.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	5.0 (-0.3, 10.6)	16.9 (11.0, 22.6)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.31 (1.01, 5.29)	6.03 (2.91, 12.51)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.047	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50}$ = at least 50% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

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

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.5

2.7.6.2.3.3.2.5 Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-8）。

表 2.7.6.2.3-8 Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{90}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	6 (3.2) (1.5, 6.8)	21 (11.4) (7.6, 16.8)	63 (22.4) (17.9, 27.6)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	8.2 (3.0, 13.9)	19.2 (13.5, 24.7)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.06 (1.63, 10.09)	9.47 (4.09, 21.93)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**0.003**	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{90}$ = at least 90% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

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

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.6

2.7.6.2.3.3.2.6 Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-9）。

表 2.7.6.2.3-9 Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Absolute SALT ≤10 Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	5 (2.6) (1.1, 6.0)	14 (7.6) (4.6, 12.4)	51 (18.1) (14.1, 23.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	5.0 (0.4, 10.0)	15.5 (10.2, 20.7)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.13 (1.14, 8.65)	8.74 (3.50, 21.79)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**0.027**	**<0.001**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	7 (3.7) (1.8, 7.4)	23 (12.5) (8.5, 18.1)	73 (26.0) (21.2, 31.4)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	8.8 (3.3, 14.7)	22.3 (16.2, 28.0)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.98 (1.68, 9.47)	10.48 (4.72, 23.24)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**0.002**	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.7

2.7.6.2.3.3.2.7 Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースライン時に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-10）。

表 2.7.6.2.3-10 Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

ClinRO Measures for EB Hair Loss 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 124)**	**BARI 2 mg (N = 136)**	**BARI 4 mg (N = 188)**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	4 (3.2) (1.3, 8.0)	26 (19.1) (13.4, 26.5)	59 (31.4) (25.2, 38.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.60 (2.34, 18.62)	13.58 (5.01, 36.81)
p-Value vs. PBO[b]	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: ClinRO = Clinician-Reported Outcome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EB = eyebrows; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline ClinRO Measure for EB Hair Loss as factors.

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

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.8

2.7.6.2.3.3.2.8 Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースライン時に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

なお、多重性を調整しない両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-11）。

表 2.7.6.2.3-11 Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

ClinRO Measure for EL Hair Loss 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 96)**	**BARI 2 mg (N = 111)**	**BARI 4 mg (N = 167)**
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	3 (3.1) (1.1, 8.8)	15 (13.5) (8.4, 21.1)	56 (33.5) (26.8, 41.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.63 (1.41, 15.27)	14.42 (4.73, 43.93)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.012	**<0.001**

Abbreviations: ClinRO = Clinician-Reported Outcome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline ClinRO measure for EL Hair Loss as factors.

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

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.9

2.7.6.2.3.3.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、グラフィカルアプローチによる多重性の調整の対象外であり、両側有意水準 5%で検定した結果を示す。なお、Week 52 の長期投与データカットオフ時点で得られた Week 52 までの有効性を、第 2.7.6.2.3.7.2.2 項に示す。

2.7.6.2.3.3.3.1 Week 16、Week 24、Week 36 に SALT50 を達成した被験者の割合

Week 16、Week 24、及び Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-12）。

表 2.7.6.2.3-12 Week 16、Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{50}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	15 (7.9) (4.9, 12.7)	27 (14.7) (10.3, 20.5)	77 (27.4) (22.5, 32.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.7 (0.3, 13.3)	19.5 (12.7, 25.8)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.14 (1.09, 4.21)	4.75 (2.61, 8.63)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.027	<0.001
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	15 (7.9) (4.9, 12.7)	41 (22.3) (16.9, 28.8)	110 (39.1) (33.6, 45.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	14.3 (7.1, 21.6)	31.2 (23.9, 37.8)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.88 (2.02, 7.45)	9.10 (4.98, 16.61)
p-Value vs. PBO[b]	NA	<0.001	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	24 (12.7) (8.7, 18.2)	56 (30.4) (24.2, 37.4)	130 (46.3) (40.5, 52.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	17.7 (9.5, 25.8)	33.6 (25.6, 40.7)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.38 (1.96, 5.84)	6.77 (4.09, 11.22)
p-Value vs. PBO[b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50}$=at least 50% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.10

2.7.6.2.3.3.3.2 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合

Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-13）。

表 2.7.6.2.3-13 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{75}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	7 (3.7) (1.8, 7.4)	20 (10.9) (7.1, 16.2)	72 (25.6) (20.9, 31.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.2 (1.9, 12.8)	21.9 (15.9, 27.7)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.31 (1.38, 7.94)	9.73 (4.41, 21.46)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.007	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	9 (4.8) (2.5, 8.8)	35 (19.0) (14.0, 25.3)	95 (33.8) (28.5, 39.5)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	14.3 (7.8, 20.9)	29.0 (22.4, 35.2)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.97 (2.33, 10.61)	11.06 (5.45, 22.46)
p-Value vs. PBO[b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{75}$ = at least 75% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.11

2.7.6.2.3.3.3.3 Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-14）。

表 2.7.6.2.3-14 Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{90}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	5 (2.6) (1.1, 6.0)	7 (3.8) (1.9, 7.6)	40 (14.2) (10.6, 18.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	1.2 (-2.8, 5.3)	11.6 (6.6, 16.4)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.49 (0.49, 4.54)	6.10 (2.45, 15.16)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.482	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{90}$ = at least 90% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.12

2.7.6.2.3.3.3.4 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量

Week 12、Week 16、Week 24、及び Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-15）。

表 2.7.6.2.3-15 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA mLOCF、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Change from Baseline in SALT Score (Ph3)	PBO (N = 189)	BARI 2 mg (N = 184)	BARI 4 mg (N = 281)
Week 12			
Number of patients	184	180	277
LSM (SE)	-3.18 (1.659)	-10.72 (1.678)	-16.91 (1.417)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-7.54 (2.019)	-13.73 (1.831)
95% CI vs. PBO	NA	(-11.50, -3.57)	(-17.33, -10.14)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 16			
Number of patients	184	180	277
LSM (SE)	-5.39 (2.019)	-14.01 (2.042)	-22.85 (1.724)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-8.62 (2.457)	-17.46 (2.228)
95% CI vs. PBO	NA	(-13.45, -3.80)	(-21.84, -13.09)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 24			
Number of patients	184	180	278
LSM (SE)	-6.06 (2.318)	-18.73 (2.344)	-29.35 (1.979)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-12.66 (2.821)	-23.28 (2.556)
95% CI vs. PBO	NA	(-18.20, -7.12)	(-28.30, -18.26)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 36			
Number of patients	185	180	278
LSM (SE)	-6.51 (2.560)	-25.08 (2.608)	-36.98 (2.199)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-18.57 (3.144)	-30.47 (2.847)
95% CI vs. PBO	NA	(-24.74, -12.40)	(-36.06, -24.88)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Diff = difference; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and Baseline SALT score as fixed factors.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.13

2.7.6.2.3.3.3.5 Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率

Week 12、Week 16、Week 24 における SALT スコアのベースラインからの変化率は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-16）。

表 2.7.6.2.3-16 Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率（ANCOVA mLOCF、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

SALT Percent Change from Baseline (Ph3)	PBO (N = 189)	BARI 2 mg (N = 184)	BARI 4 mg (N = 281)
Week 12			
Number of patients	184	180	277
LSM (SE)	-4.35 (2.152)	-13.53 (2.177)	-21.98 (1.838)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-9.18 (2.620)	-17.63 (2.375)
95% CI vs. PBO	NA	(-14.33, -4.04)	(-22.29, -12.97)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 16			
Number of patients	184	180	277
LSM (SE)	-7.04 (2.545)	-17.60 (2.574)	-29.17 (2.174)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-10.55 (3.097)	-22.13 (2.808)
95% CI vs. PBO	NA	(-16.63, -4.47)	(-27.64, -16.62)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 24			
Number of patients	184	180	278
LSM (SE)	-7.83 (2.842)	-23.73 (2.874)	-36.96 (2.426)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-15.90 (3.459)	-29.13 (3.134)
95% CI vs. PBO	NA	(-22.69, -9.11)	(-35.28, -22.98)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Diff = difference; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

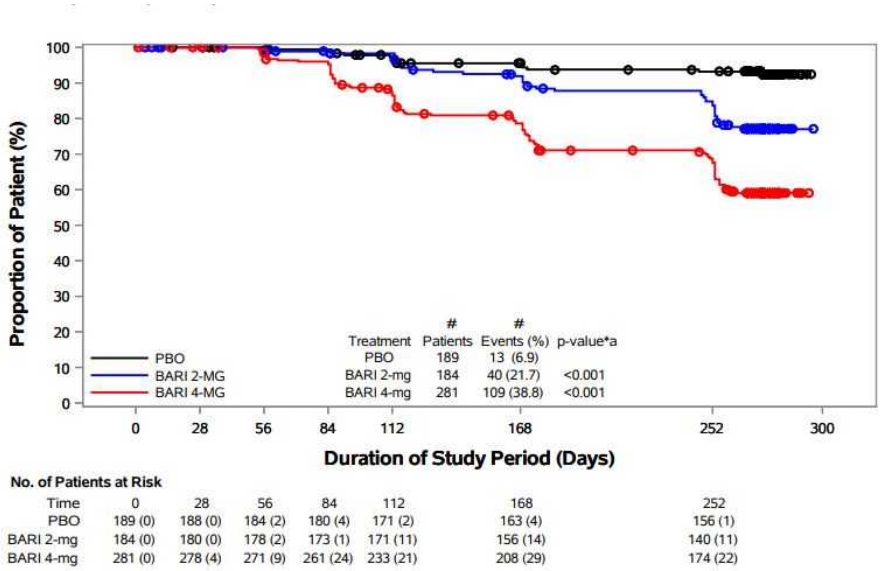
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and Baseline SALT score as fixed factors.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.14

2.7.6.2.3.3.3.6　　SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間

被験者が SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間を Kaplan-Meier 曲線で示す。SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間の解析において、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計的な有意差が認められた。Week 36 までの累積発現率がバリシチニブ 4 mg 群で 38.8%であることを踏まえると、この解析は主要評価の解析結果を支持するものである。累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.3-3 に示す。



Abbreviation: SALT = Severity of Alopecia Tool.
*a P-value (2-sided) - log-rank test for comparison with placebo.

図 2.7.6.2.3-3　SALT スコア 20 以下を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

2.7.6.2.3.3.3.7 Week 24、Week 36 に SALT スコアのベースラインからの 100%の改善（$SALT_{100}$）を達成した被験者の割合

Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-17）。

表 2.7.6.2.3-17 Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

$SALT_{100}$ Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 184)**	**BARI 4 mg (N = 281)**
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (0.5) (0.1, 2.9)	3 (1.6) (0.6, 4.7)	15 (5.3) (3.3, 8.6)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	1.1 (-1.5, 4.2)	4.8 (1.6, 8.1)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.51 (0.39, 16.04)	8.02 (1.58, 40.75)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.330	0.012
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	3 (1.6) (0.5, 4.6)	6 (3.3) (1.5, 6.9)	22 (7.8) (5.2, 11.6)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	1.7 (-1.8, 5.5)	6.2 (2.3, 10.1)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	2.03 (0.56, 7.41)	4.97 (1.61, 15.31)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.284	0.005

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{100}$ = at least 100% improvement from Baseline in total SALT score.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. vs. ≥4 years), and Baseline SALT score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.15

2.7.6.2.3.3.3.8 Week 16、Week 24 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

ベースライン時に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-18）。

表 2.7.6.2.3-18 Week 16、Week 24 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

ClinRO Measure for EB Hair Loss 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	PBO (N = 124)	BARI 2 mg (N = 136)	BARI 4 mg (N = 188)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (0.8) (0.1, 4.4)	10 (7.4) (4.0, 13.0)	28 (14.9) (10.5, 20.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.5 (1.6, 12.2)	14.1 (8.4, 19.9)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.82 (1.24, 37.49)	15.48 (3.01, 79.54)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.027	0.001
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	2 (1.6) (0.4, 5.7)	17 (12.5) (8.0, 19.1)	39 (20.7) (15.6, 27.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	10.9 (4.8, 17.6)	19.1 (12.5, 25.6)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	7.37 (1.92, 28.32)	14.37 (3.91, 52.75)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.004	<0.001

Abbreviations: ClinRO = Clinician-Reported Outcome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EB = eyebrows; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline ClinRO measure for EB Hair Loss as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.16

2.7.6.2.3.3.3.9 Week 16、Week 24 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

ベースライン時に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、Week 16 ではバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-19）。Week 24 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.2.3-19 Week 16、Week 24 に ClinRO による睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

ClinRO Measure for EL Hair Loss 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	PBO (N = 96)	BARI 2 mg (N = 111)	BARI 4 mg (N = 167)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (1.0) (0.2, 5.7)	9 (8.1) (4.3, 14.7)	24 (14.4) (9.9, 20.5)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.1 (1.1, 13.7)	13.3 (6.9, 19.5)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.00 (1.08, 33.23)	10.69 (2.08, 54.89)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.040	0.005
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	3 (3.1) (1.1, 8.8)	11 (9.9) (5.6, 16.9)	37 (22.2) (16.5, 29.0)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.8 (-0.3, 14.0)	19.0 (11.0, 26.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.08 (0.91, 10.43)	7.47 (2.44, 22.80)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.070	<0.001

Abbreviations: ClinRO = Clinician-Reported Outcome; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EL = eyelashes; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline ClinRO Measure for EL Hair Loss as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.17

2.7.6.2.3.3.3.10 Week 12、Week 24 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

ベースライン時に PRO による頭髪評価が 3 以上であった被験者のうち、PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、Week 12 ではバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-20）。Week 24 では、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.6.2.3-20 Week 12、Week 24 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による頭髪評価が 3 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

PRO for Scalp Hair Assessment score of 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	**PBO (N = 181)**	**BARI 2 mg (N = 175)**	**BARI 4 mg (N = 275)**
Week 12			
Response, n (%) (95% CI)[a]	5 (2.8) (1.2, 6.3)	6 (3.4) (1.6, 7.3)	22 (8.0) (5.3, 11.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	0.7 (-3.3, 4.8)	5.2 (0.8, 9.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	1.28 (0.41, 3.97)	2.90 (1.14, 7.39)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.670	0.025
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	8 (4.4) (2.3, 8.5)	23 (13.1) (8.9, 18.9)	62 (22.5) (18.0, 27.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	8.7 (2.9, 14.9)	18.1 (12.0, 23.8)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	3.44 (1.52, 7.79)	6.45 (3.06, 13.62)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.003	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = Patient Reported Outcome.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline patient reported Scalp Hair Measurement as factors.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.18

2.7.6.2.3.3.3.11 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

ベースライン時に PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24、及び Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-21）。

表 2.7.6.2.3-21 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

PRO Measure for EB 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	PBO (N = 130)	BARI 2 mg (N = 141)	BARI 4 mg (N = 184)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (0.8) (0.1, 4.2)	10 (7.1) (3.9, 12.6)	26 (14.1) (9.8, 19.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.3 (1.6, 11.8)	13.4 (7.8, 19.2)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.65 (1.23, 36.00)	14.04 (2.77, 71.17)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.028	0.001
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	3 (2.3) (0.8, 6.6)	17 (12.1) (7.7, 18.5)	38 (20.7) (15.4, 27.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	9.7 (3.6, 16.3)	18.3 (11.6, 24.9)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.96 (1.55, 15.87)	9.48 (3.12, 28.74)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.007	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	4 (3.1) (1.2, 7.6)	23 (16.3) (11.1, 23.3)	59 (32.1) (25.7, 39.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	13.2 (6.3, 20.5)	29.0 (21.2, 36.3)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	5.58 (1.97, 15.83)	14.34 (5.30, 38.83)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; EB = eyebrow; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = Patient Reported Outcome.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline PRO EB Assessment as score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.19

2.7.6.2.3.3.3.12 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

ベースライン時に PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24 及び Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.2.3-22）。

表 2.7.6.2.3-22 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

PRO Measure for EL 0 or 1 with ≥2-Point Improvement from Baseline Response Rates (Ph3)	PBO (N = 100)	BARI 2 mg (N = 112)	BARI 4 mg (N = 161)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)[a]	2 (2.0) (0.6, 7.0)	11 (9.8) (5.6, 16.7)	22 (13.7) (9.2, 19.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.8 (1.3, 14.9)	11.7 (5.0, 18.0)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.36 (1.11, 17.14)	6.23 (1.69, 22.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.035	0.006
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)[a]	1 (1.0) (0.2, 5.4)	17 (15.2) (9.7, 23.0)	38 (23.6) (17.7, 30.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	14.2 (7.1, 22.0)	22.6 (15.2, 29.8)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	11.88 (2.24, 63.00)	20.32 (3.98, >99.99)
p-Value vs. PBO[b]	NA	0.004	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)[a]	2 (2.0) (0.6, 7.0)	22 (19.6) (13.3, 28.0)	48 (29.8) (23.3, 37.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	17.6 (9.6, 26.1)	27.8 (19.6, 35.4)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	10.34 (2.72, 39.30)	18.47 (5.04, 67.68)
p-Value vs. PBO[b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PRO = Patient Reported Outcome.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

*a Difference confidence intervals are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), and Baseline PRO EL Assessment score as factors.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.20

2.7.6.2.3.3.3.13 Week 24、Week 36 での Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量

HADS-A 総スコアのベースラインからの変化量

Week 24 にバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 36 にバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.2.3-23）。

HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量

Week 24 にバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.2.3-23）。

表 2.7.6.2.3-23 Week 24、Week 36 での HADS-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA mLOCF、FAS、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Mean change from Baseline in HADS-A and HADS-D total scores (Ph3)	PBO (N = 189)	BARI 2 mg (N = 184)	BARI 4 mg (N = 281)
HADS Anxiety Total Score			
Week 24			
Number of patients	173	170	268
LSM (SE)	-0.59 (0.241)	-1.19 (0.242)	-1.03 (0.203)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-0.59 (0.295)	-0.44 (0.267)
95% CI vs. PBO	NA	(-1.17, -0.01)	(-0.96, 0.09)
p-Value vs. PBO	NA	0.045	0.100
Week 36			
Number of patients	177	174	272
LSM (SE)	-0.40 (0.234)	-1.22 (0.236)	-0.93 (0.199)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-0.82 (0.288)	-0.54 (0.261)
95% CI vs. PBO	NA	(-1.38, -0.25)	(-1.05, -0.02)
p-Value vs. PBO	NA	0.005	0.040
HADS Depression Total Score			
Week 24			
Number of patients	173	170	268
LSM (SE)	-0.01 (0.217)	-0.56 (0.220)	-0.39 (0.184)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-0.55 (0.267)	-0.38 (0.241)
95% CI vs. PBO	NA	(-1.07, -0.02)	(-0.85, 0.10)
p-Value vs. PBO	NA	0.041	0.118
Week 36			
Number of patients	177	174	272
LSM (SE)	0.04 (0.210)	-0.38 (0.213)	-0.28 (0.179)
LSM diff (SE) vs. PBO	NA	-0.42 (0.259)	-0.32 (0.234)
95% CI vs. PBO	NA	(-0.93, 0.09)	(-0.78, 0.14)
p-Value vs. PBO	NA	0.107	0.174

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; Diff = difference; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and Baseline value as fixed factors.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.21

2.7.6.2.3.3.3.14　Week 24、Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量

Skindex-16 AA スコア（症状）のベースラインからの変化量

Week 36 において、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 4 mg 群は、いずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2.3-24）。

Skindex-16 AA（感情）スコアのベースラインからの変化量

Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でも、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.2.3-24）。

Skindex-16 AA（機能）スコアのベースラインからの変化量

Week 36 において、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群は、いずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.2.3-24）。

表 2.7.6.2.3-24　Week 24、Week 36 での Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA mLOCF、FAS、Skindex-16 AA スコアのベースライン値が得られた被験者、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

Mean change from baseline in Skindex-16 AA domain scores (Ph3)	PBO (N = 119)	BARI 2 mg (N = 108)	BARI 4 mg (N = 171)
Skindex-16 AA domain score (Symptoms)			
Week 24			
Number of patients	106	98	161
LSM (SE)	-1.47 (1.534)	-3.69 (1.588)	-3.83 (1.263)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-2.23 (2.035)	-2.36 (1.819)
95% CI vs. PBO	NA	(-6.23, 1.77)	(-5.94, 1.21)
p-Value vs. PBO	NA	0.274	0.195
Week 36			
Number of patients	110	102	165
LSM (SE)	0.02 (1.673)	-4.74 (1.738)	-2.73 (1.390)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-4.76 (2.221)	-2.75 (1.993)
95% CI vs. PBO	NA	(-9.13, -0.40)	(-6.67, 1.17)
p-Value vs. PBO	NA	0.033	0.168
Skindex-16 AA domain score (Emotions)			
Week 24			
Number of patients	106	98	161
LSM (SE)	-9.49 (2.368)	-20.77 (2.455)	-20.09 (1.955)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-11.27 (3.135)	-10.60 (2.801)
95% CI vs. PBO	NA	(-17.44, -5.11)	(-16.10, -5.09)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Mean change from baseline in Skindex-16 AA domain scores (Ph3)	PBO (N = 119)	BARI 2 mg (N = 108)	BARI 4 mg (N = 171)
Week 36			
Number of patients	110	102	165
LSM (SE)	-11.96 (2.381)	-23.46 (2.476)	-22.97 (1.989)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-11.50 (3.156)	-11.01 (2.828)
95% CI vs. PBO	NA	(-17.71, -5.30)	(-16.57, -5.45)
p-Value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Skindex-16 AA domain score (Functioning)			
Week 24			
Number of patients	106	98	161
LSM (SE)	-12.11 (2.249)	-15.63 (2.330)	-14.56 (1.850)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-3.53 (2.980)	-2.46 (2.668)
95% CI vs. PBO	NA	(-9.39, 2.33)	(-7.70, 2.79)
p-Value vs. PBO	NA	0.237	0.358
Week 36			
Number of patients	110	102	165
LSM (SE)	-10.12 (2.250)	-15.19 (2.340)	-17.16 (1.870)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-5.07 (2.985)	-7.04 (2.681)
95% CI vs. PBO	NA	(-10.94, 0.80)	(-12.31, -1.77)
p-Value vs. PBO	NA	0.090	0.009

Abbreviations: AA = Alopecia Areata; ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; Diff = difference; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; Skindex-16 AA = Skindex-16 Adapted for Alopecia Areata.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and Baseline value as fixed factors.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.22, Table JAHO 5.23, Table JAHO 5.24

2.7.6.2.3.4 安全性

Week 36 までの安全性結果を示す。また、Week 52 の長期投与データカットオフで得られたバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の安全性結果を示す。

2.7.6.2.3.4.1 治験薬の曝露状況

Week 36 までの投与群ごとの治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.3-25（A：Week 36）に示す。また、Week 52 の長期投与データカットオフまでのバリシチニブ群の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.3-25（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-25 治験薬の曝露状況（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
Exposure by Treatment Group (Ph3)	**PBO (N = 189)**	**BARI 2 mg (N = 183)**	**BARI 4 mg (N = 280)**	**Pooled BARI (N = 463)**
Mean weeks of exposure (SD)	34.23 (7.533)	34.55 (7.326)	35.17 (5.777)	34.92 (6.433)
Total patient-years[a]	123.98	121.18	188.71	309.89

B	Week 52 data cut-off	
Exposure by Treatment Group (Ph3)	**BARI 2 mg (N = 183)**	**BARI 4 mg (N = 280)**
Mean days of exposure (SD)	395.0 (161.32)	502.9 (198.71)
Total patient-years[a]	197.9	385.5

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population.

a Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Source: [redacted]

2.7.6.2.3.4.2 有害事象

有害事象の要約

Week 36 までに認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2.3-26（A：Week 36）に示す。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象を報告した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 4 例（2.2%）、バリシチニブ 4 mg 群 6 例（2.1%）、プラセボ群 3 例（1.6%）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群 3 例（1.6%）、バリシチニブ 4 mg 群 5 例（1.8%）、プラセボ群 2 例（1.1%）であった。重篤な有害事象及び有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数にバリシチニブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はなかった。

1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群 50.8%（93/183 例）、バリシチニブ 4 mg 群 59.6%（167/280 例）、プラセボ群 51.3%（97/189 例）であった。1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かったが、臨床的に意味のある差ではなかった。

TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。高度の TEAE は、バリシチニブ 2 mg 群 2 例（1.1%）、バリシチニブ 4 mg 群 7 例（2.5%）、プラセボ群 7 例（3.7%）で認められたが、同一の投与群内で 2 例以上に認められた高度の TEAE はなかった。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2.3-26（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-26 有害事象の概要（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
Summary of Adverse Events (Ph3)	**PBO (N=189) n (%)**	**BARI 2 mg (N=183) n (%)**	**BARI 4 mg (N=280) n (%)**	**Pooled BARI (N=463) n (%)**
Patients with ≥1 TEAE	97 (51.3)	93 (50.8)	167 (59.6)	260 (56.2)
Mild	49 (25.9)	60 (32.8)	106 (37.9)	166 (35.9)
Moderate	41 (21.7)	31 (16.9)	54 (19.3)	85 (18.4)
Severe	7 (3.7)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)
Deaths	0	0	0	0
SAEs	3 (1.6)	4 (2.2)	6 (2.1)	10 (2.2)
AEs leading to permanent discontinuation of study intervention	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.8)	8 (1.7)
AEs leading to discontinuation from study	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (1.4)	7 (1.5)
TEAE related to study intervention	13 (6.9)	22 (12.0)	59 (21.1)	81 (17.5)

B	Week 52 data cut-off	
Summary of Adverse Events (Ph3)	**BARI 2 mg (N=183) n (%)**	**BARI 4 mg (N=280) n (%)**
Patients with ≥1 TEAE	107 (58.5)	195 (69.6)
Mild	59 (32.2)	101 (36.1)
Moderate	43 (23.5)	81 (28.9)
Severe	5 (2.7)	13 (4.6)
Deaths	0	0
SAEs	5 (2.7)	11 (3.9)
AEs leading to permanent discontinuation of study intervention	4 (2.2)	8 (2.9)
AEs leading to discontinuation from study	2 (1.1)	8 (2.9)
TEAE related to study intervention	25 (13.7)	69 (24.6)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
Source: [redacted]

有害事象の分析

プラセボを含むいずれかの投与群の 2%以上の被験者で報告された TEAE を、比較的よく見られた TEAE と定義して表 2.7.6.2.3-27（A：Week 36）に示す。バリシチニブ群で比較的よく見られた TEAE のうち、バリシチニブ群の 5%（小数第一位を四捨五入）以上に認められた事象は、上咽頭炎、上気道感染、ざ瘡、及び頭痛であった。ざ瘡を報告した被験者の割合はプ

ラセボ群と比較してバリシチニブ群で高かったが、上咽頭炎及び上気道感染を報告した被験者の割合は投与群間で数値的にわずかな差がみられた。

Week 36 までに認められたすべての因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.2.3-35 に示す。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で比較的よく見られた TEAE を表 2.7.6.2.3-27（B：Week 52 data cut-off）に示す。 Week 52 までに認められたすべての因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.2.3-45 に示す。

表 2.7.6.2.3-27 いずれかの群の 2%以上の被験者で報告された TEAE（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
Summary of TEAEs by PT: 2% or More (Ph3)	**PBO (N = 189) n (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n (%)**
上咽頭炎	12 (6.3)	12 (6.6)	21 (7.5)	33 (7.1)
上気道感染	10 (5.3)	9 (4.9)	21 (7.5)	30 (6.5)
ざ瘡	1 (0.5)	10 (5.5)	16 (5.7)	26 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	3 (1.6)	16 (5.7)	19 (4.1)
頭痛	9 (4.8)	8 (4.4)	14 (5.0)	22 (4.8)
インフルエンザ	3 (1.6)	2 (1.1)	10 (3.6)	12 (2.6)
尿路感染	3 (1.6)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)
ウイルス性上気道感染	3 (1.6)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)
疲労	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (2.1)	7 (1.5)
毛包炎	1 (0.5)	3 (1.6)	6 (2.1)	9 (1.9)
高血圧	6 (3.2)	1 (0.5)	6 (2.1)	7 (1.5)
背部痛	4 (2.1)	2 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.3)
下痢	4 (2.1)	1 (0.5)	4 (1.4)	5 (1.1)
悪心	4 (2.1)	4 (2.2)	4 (1.4)	8 (1.7)
そう痒症	4 (2.1)	0	4 (1.4)	4 (0.9)
外陰部腟カンジダ症*a	0	4 (3.7)	1 (0.6)	5 (1.8)
うつ病	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)

B	Week 52 data cut-off	
Summary of TEAEs by PT: 2% or More (Ph3)	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	26 (9.3)
上気道感染	12 (6.6)	24 (8.6)
上咽頭炎	13 (7.1)	23 (8.2)
ざ瘡	13 (7.1)	19 (6.8)
頭痛	11 (6.0)	18 (6.4)
尿路感染	5 (2.7)	13 (4.6)
インフルエンザ	3 (1.6)	12 (4.3)
毛包炎	3 (1.6)	9 (3.2)
疲労	2 (1.1)	9 (3.2)
関節痛	4 (2.2)	8 (2.9)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	8 (2.9)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	8 (2.9)

B	Week 52 data cut-off	
Summary of TEAEs by PT: 2% or More (Ph3)	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
体重増加	3 (1.6)	7 (2.5)
背部痛	3 (1.6)	7 (2.5)
高血圧	1 (0.5)	7 (2.5)
副鼻腔炎	2 (1.1)	7 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	7 (2.5)
COVID-19	3 (1.6)	6 (2.1)
そう痒症	1 (0.5)	6 (2.1)
悪心	4 (2.2)	5 (1.8)
湿疹	4 (2.2)	4 (1.4)
四肢痛	4 (2.2)	4 (1.4)
咳嗽	4 (2.2)	3 (1.1)
外陰部膣カンジダ症*a	4 (3.7)	2 (1.2)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Preferred term is sorted in decreasing frequency in the BARI 4 mg group.
MedDRA-J: ver 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off)
*a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 109 (PBO), N = 108 (BARI 2 mg), N = 164 (BARI 4 mg).
Source: [redacted]

死亡及び重篤な有害事象

Week 52 data cut-off までに死亡は報告されなかった。

Week 36 までに重篤な有害事象を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群 2.2%（4/183 例）、及びバリシチニブ 4 mg 群 2.1%（6/280 例）であり、プラセボ群の 1.6%（3/189 例）と比較して臨床的に意味のある差ではなかった（表 2.7.6.2.3-26［A：Week 36］）。

Week 36 及び Week 52 データカットオフ時点までに認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.2.3-28（A：Week 36；B：Week 52 data cut-off）に示す。Week 36 及び Week 52 データカットオフ時点までに本試験で報告された重篤な有害事象を発現した症例一覧をそれぞれ、表 2.7.6.2.3-36 及び表 2.7.6.2.3-46 に示す。また、Week 36 までの重篤な有害事象の叙述を JAHO 試験第 III 相部分 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives に示す。

表 2.7.6.2.3-28　重篤な有害事象の要約（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	**Week 36**			
Summary of SAEs (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**PBO** **(N=189)** **n (%)**	**BARI 2 mg** **(N=183)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N=280)** **n (%)**	**Pooled BARI** **(N=463)** **n (%)**
心臓障害	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食中毒	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
胸痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
無力症	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	3 (0.6)
顔面骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
足関節部骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
足骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
手骨折	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	0	0	1(0.4)	1 (0.2)
ギラン・バレー症候群	0	0	1(0.4)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
*稽留流産*a*	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	0	0
横紋筋融解症	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	0	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	0

B	**Week 52 data cut-off**	
Summary of SAEs (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**BARI 2 mg** **(N=183)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N=280)** **n (%)**
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6)	4 (1.4)
足関節部骨折	1 (0.5)	1 (0.4)
顔面骨骨折	0	2 (0.7)
足骨折	1 (0.5)	0
鎖骨骨折	0	1 (0.4)
手骨折	1 (0.5)	0
橈骨骨折	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	2 (0.7)
無力症	1 (0.5)	0
胸痛	0	1 (0.4)
嚢胞	0	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.4)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
心室性頻脈	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.4)
食中毒	0	1 (0.4)

B	Week 52 data cut-off	
Summary of SAEs (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**BARI 2 mg** **(N=183)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N=280)** **n (%)**
神経系障害	0	1 (0.4)
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)
急性肝炎	0	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)
*稽留流産*a*	0	1 (0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
*a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=109 (PBO), N=108 (BARI 2 mg), N=164 (BARI 4 mg).
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off)
Source: [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 36 までに治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ 2 mg 群 3/183 例（1.6%）、バリシチニブ 4 mg 群 5/280 例（1.8%）、プラセボ群 2/189 例（1.1%）で報告された（表 2.7.6.2.3-29 ［A：Week 36］）。

治験薬の投与中止に至った有害事象を報告した被験者の割合にバリシチニブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はなかった。また、2 例以上で認められた基本語はなかった。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.3-29（B：Week 52 data cut-off）に示す。

Week 36 までに本試験で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を JAHO 試験第 III 相部分 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Patient Narratives に示す。

表 2.7.6.2.3-29 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**PBO** **(N = 189)** **n (%)**	**BARI 2 mg** **(N = 183)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N = 280)** **n (%)**	**Pooled BARI** **(N = 463)** **n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.8)	8 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
体重増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.5)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

A	Week 36			
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**PBO (N = 189) n (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n (%)**
滑液包炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
無力症	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
不安	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)

B	Week 52 data cut-off	
AEs leading to permanent discontinuation from study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to permanent discontinuation from study treatment	4 (2.2)	8 (2.9)
臨床検査	2 (1.1)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.5)	0
体重増加	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)
乳癌	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)
貧血	0	1 (0.4)
心臓障害	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	1 (0.4)
内分泌性障害	0	1 (0.4)
甲状腺腫瘤	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)
急性肝炎e	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)
滑液包炎	0	1 (0.4)
神経系障害	0	1 (0.4)
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	0
無力症	1 (0.5)	0
精神障害	1 (0.5)	0
不安	1 (0.5)	0

Abbreviations: AE = Adverse Event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the BARI 4-mg group.

MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off)

Source: [redacted]

治験薬の投与中断に至った有害事象

Week 36 までに治験薬の投与中断に至った有害事象を報告した被験者の割合は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であり、バリシチニブ 2 mg 群 4.4%（8/183 例）、バリシチニブ 4 mg 群 4.3%（12/280 例）、プラセボ群 3.7%（7/189 例）であった（表 2.7.6.2.3-30［A：Week 36］）。

バリシチニブ群で 2 例以上に報告された治験薬の投与中断に至った事象（基本語）は、インフルエンザ（バリシチニブ 4 mg 群、3 例）及び肺炎（バリシチニブ 2 mg 群、2 例）であった。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.6.2.3-30（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-30 治験薬の投与中断に至った有害事象の要約（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	**Week 36**			
AEs leading to temporary interruption of study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**PBO (N = 189) n (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to temporary interruption of study treatment	7 (3.7)	8 (4.4)	12 (4.3)	20 (4.3)
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.3)
インフルエンザ	0	0	3 (1.1)	3 (0.6)
帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.5)	0	0	0
肺炎	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)
顔面骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肉離れ	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
突発性難聴	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
食中毒	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
下痢	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
悪心	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医薬品副作用	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
コロナウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.2)

A	Week 36			
AEs leading to temporary interruption of study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**PBO (N = 189) n (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n (%)**
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
滑液包炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
関節痛	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
発疹	1 (0.5)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
*子宮摘出*a*	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
股関節形成	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
心臓障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	0	0
*子宮出血*a*	1 (0.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.1)	0	2 (0.4)
喘息	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)

B	Week 52 data cut-off	
AEs leading to temporary interruption of study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to temporary interruption of study treatment	11 (6.0)	24 (8.6)
感染症および寄生虫症	3 (1.6)	8 (2.9)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.5)	2 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	3 (1.1)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.4)
中耳炎	0	1 (0.4)
肺炎	2 (1.1)	0
上気道感染	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処理合併症	2 (1.1)	3 (1.1)
肉離れ	1 (0.5)	1 (0.4)
足関節部骨折	0	1 (0.4)
顔面骨骨折	0	1 (0.4)
橈骨骨折	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.1)
リンパ球減少症	0	2 (0.7)
貧血	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.1)
接触皮膚炎	0	2 (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.4)
臨床検査	2 (1.1)	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
糸球体濾過率減少	1 (0.5)	0
好中球数減少	1 (0.5)	0

B	Week 52 data cut-off	
AEs leading to temporary interruption of study treatment (Ph3) **器官別大分類** ***基本語***	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.7)
医薬品副作用	0	1 (0.4)
嚢胞	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.4)
下痢	1 (0.5)	0
食中毒	0	1 (0.4)
悪心	1 (0.5)	0
外科および内科処置	1 (0.5)	1 (0.4)
股関節形成	1 (0.5)	0
*子宮摘出*a*	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)
突発性難聴	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	1 (0.4)
関節痛	1 (0.5)	0
滑液包炎	0	1 (0.4)
精神障害	0	1 (0.4)
不安障害	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0
喘息	1 (0.5)	0
鼻中隔弯曲	1 (0.5)	0
心臓障害	1 (0.5)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0

Abbreviations: AE = Adverse Event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the BARI 4 mg group.
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off)
*a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=109 (PBO), N=108 (BARI 2 mg), N=164 (BARI 4 mg).
Source: [redacted]

2.7.6.2.3.4.3 事前に規定した注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象は、以下のとおり。

- 感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）
- 悪性腫瘍
- 肝関連事象
- 消化管穿孔
- MACE
- 血栓関連事象（VTE 及び ATE など）

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

Week 36 までに認められたすべての感染症の重症度及び転帰の詳細を表 2.7.6.2.3-31（A：Week 36）に示す。

治験薬投与後に 1 件以上の感染症が認められた被験者の割合は、投与群間で数値的にわずかな差がみられた。治験薬投与後に比較的よく見られた感染症は、上気道感染及び上咽頭炎であった。

治験薬投与後に認められた感染症はいずれも重篤ではなく、日和見感染、又は結核は報告されなかった。

治験薬投与後に帯状疱疹が認められた被験者の割合は、各投与群で同程度であった。帯状疱疹はいずれも局所に限局し多皮膚分節にまたがってはおらず軽症であった。いずれも重篤ではなく、重症度はプラセボ群の 1 例（中等度）を除いて軽度であり、すべての被験者が回復した。

治験薬投与後に単純ヘルペス（症候群別）が認められた被験者の割合は、プラセボ群とバリシチニブ 4 mg 群で同程度であり、バリシチニブ 2 mg 群では認められなかった。単純ヘルペス（症候群別）の基本語は、口腔ヘルペス、単純ヘルペス（プラセボ群のみ）で、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象は認められず、すべての被験者が回復した。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められたすべての感染症の重症度及び転帰の詳細を表 2.7.6.2.3-31（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-31 感染症に関連する注目すべき有害事象の概要（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
Overview of Infections (Ph3)	**PBO (N = 189) n (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n (%)**
Patients with ≥1 TE infection	53 (28.0)	46 (25.1)	88 (31.4)	134 (28.9)
Serious infections	0	0	0	0
TE opportunistic infection	0	0	0	0
TE herpes zoster	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)
TE herpes simplex	4 (2.1)	0	5 (1.8)	5 (1.1)
TE tuberculosis	0	0	0	0
AE Led to study drug interruption	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.3)
AE Led to study drug discontinuation	0	0	0	0

B	Week 52 data cut-off	
Overview of Infections (Ph3)	**BARI 2 mg (N = 183) n (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n (%)**
Patients with ≥1 TE infection	57 (31.1)	111 (39.6)
Serious infections	0	0
TE opportunistic infection	0	0
TE herpes zoster	2 (1.1)	2 (0.7)
TE herpes simplex	1 (0.5)	9 (3.2)
TE tuberculosis	0	0
AE Led to study drug interruption	3 (1.6)	8 (2.9)
AE Led to study drug discontinuation	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; TE = treatment emergent.

Source: [redacted]

その他の注目すべき有害事象

Week 36 までに認められたその他の注目すべき有害事象の結果は、以下のとおり（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］ Table JAHO.5.40.）。

VTE、ATE、悪性腫瘍、非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancer：NMSC）、及び消化管穿孔と外部判定委員会で判定された事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

バリシチニブ 2 mg 群の 1/183 例（0.5%）で MACE が認められた。バリシチニブ 2 mg 群の 1 例（4[redacted] 歳、[redacted]）で、投与開始から約 9 ヵ月後に急性心筋梗塞が報告された。被験者には喫煙歴、肥満（BMI 34）、高コレステロール血症、心房細動、高血圧（リシノプリルを服用）といった複数のリスクファクターがあった。被験者は、当該事象の 84 日前の時点で、低 HDL コレステロール（0.7 mmol/L：基準範囲下限は 1.03 mmol/L）及び高トリグリセリド（4.0 mmol/L：基準範囲上限は 1.68 mmol/L）であった。被験者は事象発現後から治験薬の投与を 2 日間中断し、その後投与を再開した。被験者は MACE から回復し、当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

薬剤性肝障害スクリーニングプロットの右上の象限（ALT > 3 ×ULN、TBL > 2 ×ULN）に該当した被験者は認められなかった。薬剤性肝障害、肝細胞損傷、肝損傷、肝障害に関連する事象及び肝臓関連の重篤な有害事象の報告はなかった。大部分の TEAE がトランスアミナーゼ上昇などの肝機能検査値異常であった。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められたその他の注目すべき有害事象を表 2.7.6.2.3-44 に示す。

2.7.6.2.3.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

ベースラインからの CTCAE グレードの変動又はカテゴリーの変化について示す。

<u>クレアチンホスホキナーゼ</u>

Week 36 までにバリシチニブ群で CPK 増加を示した被験者の割合は、プラセボ群と比較して高かった。バリシチニブ群でみられた CPK 増加は、ほとんど CTCAE グレード 1 又は 2 の CPK 増加であった。CTCAE グレード 3 又は 4 の CPK 増加は、バリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群で同程度であり、バリシチニブ 2 mg 群では少なかった（表 2.7.6.2.3-32［A：Week 36］）。

- バリシチニブ 2 mg 群の 1 例で、投与 450 日目に CPK の 1635 U/L（ULN 308 U/L）への増加が一度みられ、軽度の筋肉痛が報告された。本事象は CPK 増加の 1 年 2 ヵ月前より報告され、CPK が正常値の範囲内に戻った後も継続した。
- バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で、CPK が 212 U/L（ULN 192 U/L）へ増加した 24 日後に、軽度の筋痙縮が報告された。本事象は CPK が正常値の範囲内に戻った後も継続した。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.2.3-32（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-32　試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分）

A	Week 36			
Elevations in CPK by CTCAE Grading (Ph3)	**PBO (N = 189) n/NAR (%)**	**BARI 2 mg (N = 183) n/NAR (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n/NAR (%)**	**Pooled BARI (N = 463) n/NAR (%)**
Any CTCAE grade increase	33/184 (17.9)	39/181 (21.5)	97/276 (35.1)	136/457 (29.8)
Increase to Grade ≥1	28/160 (17.5)	34/167 (20.4)	91/238 (38.2)	125/405 (30.9)
Increase to Grade ≥2	18/178 (10.1)	13/179 (7.3)	30/271 (11.1)	43/450 (9.6)
Increase to Grade ≥3	10/182 (5.5)	5/180 (2.8)	15/274 (5.5)	20/454 (4.4)
Increase to Grade ≥4	4/184 (2.2)	2/181 (1.1)	8/276 (2.9)	10/457 (2.2)

B	Week 52 data cut-off	
Elevations in CPK by CTCAE Grading (Ph3)	**BARI 2 mg (N = 183) n/NAR (%)**	**BARI 4 mg (N = 280) n/NAR (%)**
Any CTCAE grade increase	55/181 (30.4)	140/276 (50.7)
Increase to Grade ≥1	50/167 (29.9)	129/238 (54.2)
Increase to Grade ≥2	17/179 (9.5)	50/271 (18.5)
Increase to Grade ≥3	6/180 (3.3)	26/274 (9.5)
Increase to Grade ≥4	2/181 (1.1)	15/276 (5.4)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded).

Source: [redacted]

その他の臨床検査値

バリシチニブの作用機序と臨床的に関連すると考えられる臨床検査値を対象として、カテゴリーの変化を表 2.7.6.2.3-33 に示す。

Week 36 までに認められた臨床検査値異常に、投与群間で臨床的に問題となるような不均衡はみられなかった。

血液学的検査値のグレード 3 以上へのカテゴリー変化が認められた被験者の割合は、概して小さかった（表 2.7.6.2.3-33［A：Week 36］）。バリシチニブ 4 mg 群の 1 例に、グレード 4 のヘモグロビン低下が認められた。本被験者はベースライン時にヘモグロビン値が低く（7.14 mmol/L、基準範囲下限は 8.07 mmol/L）、Day 57 に 3.91 mmol/L まで低下した。被験者は治験薬の投与を中断し、ヘモグロビン値の改善が認められた。しかし治験薬の投与再開により再度ヘモグロビン値が低下し、被験者は治験薬の投与を中止した。バリシチニブ 2 mg 群の 1 例及びバリシチニブ 4 mg 群の 2 例に 600 x 10^9 cells/L 超となる血小板増加が認められたが、いずれも単回の血小板増加であり、血栓塞栓症はみられなかった。

HDL コレステロール及び LDL コレステロールのカテゴリーの上昇といったコレステロール値の変化が認められた。これらの変化は、臨床的に有意な LDL/HDL 比率の変化をもたらさなかった。MACE と関連した脂質の変化はみられなかった。バリシチニブ 2 mg 群の 1 例に心筋梗塞がみられたが、試験組み入れ時に HDL コレステロール値が低く、治験薬投与中に悪化したものではない。

肝機能検査値のカテゴリーの上昇は、バリシチニブ群、及びプラセボ群で少数の被験者に認められた。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められた臨床検査値のカテゴリー変化を表 2.7.6.2.3-33（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.2.3-33 バリシチニブの作用機序と臨床的に関連する臨床検査値のカテゴリー変化
（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）
（JAHO 試験 第 III 相部分）

A		**Week 36**			
Clinically Relevant Changes in Laboratory Analytes (Ph3)	**Category**	**PBO n/NAR (%)**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**	**Pooled BARI n/NAR (%)**
Platelets	Thrombocytosis ≤600 billion cells/L to >600 billion cells/L	0/186	1/181 (0.6)	2/279 (0.7)	3/460 (0.7)
Hemoglobin	Increase to ≥Grade 3 (<8 g/dL)	0/186	0/181	1/279 (0.4)	1/460 (0.2)
Neutrophils	Increase to ≥Grade 3 (<1000/μL)	0/186	0/181	1/278 (0.4)	1/459 (0.2)
Leukocytes	Increase to ≥Grade 3 (<2000/μL)	0/186	0/181	0/279	0/460
Lymphocytes	Increase to ≥Grade 3 (<500/μL)	0/186	0/181	0/279	0/460
Triglycerides	Increase to “very high”	3/173 (1.7)	1/169 (0.6)	4/268 (1.5)	5/437 (1.1)
Cholesterol	Increase to “high”	12/159 (7.5)	26/155 (16.8)	49/245 (20.0)	75/400 (18.8)
LDL cholesterol	Increase to “borderline high”, “high” or “very high”	19/132 (14.4)	27/132 (20.5)	57/206 (27.7)	84/338 (24.9)
HDL cholesterol	Increase to “high”	14/104 (13.5)	41/97 (42.3)	68/163 (41.7)	109/260 (41.9)
Serum ALT	≥5 x ULN	3/186 (1.6)	1/181 (0.6)	0/279	1/460 (0.2)
	≥3 x ULN	5/186 (2.7)	3/181 (1.7)	3/279 (1.1)	6/460 (1.3)
Serum AST	≥5 x ULN	4/186 (2.2)	0/181	1/279 (0.4)	1/460 (0.2)
	≥3 x ULN	5/186 (2.7)	4/181 (2.2)	3/279 (1.1)	7/460 (1.5)
Serum ALP	≥1.5 x ULN	1/186 (0.5)	2/181 (1.1)	0/279	2/460 (0.4)
Serum bilirubin	≥2 x ULN	1/186 (0.5)	0/181	2/279 (0.7)	2/460 (0.4)
Creatinine	Increase to Grade ≥3 (>3 x ULN and ≤6 x ULN)	0/186	0/181	0/279	0/460

B		Week 52 data cut-off	
Clinically Relevant Changes in Laboratory Analytes (Ph3)	**Category**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**
Platelets	Thrombocytosis ≤600 billion cells/L to >600 billion cells/L	1/181 (0.6)	3/279 (1.1)
Hemoglobin	Increase to ≥Grade 3 (<8 g/dL)	0/181	1/279 (0.4)
Neutrophils	Increase to ≥Grade 3 (<1000/μL)	1/181 (0.6)	3/278 (1.1)
Leukocytes	Increase to ≥Grade 3 (<2000/μL)	0/181	0/279
Lymphocytes	Increase to ≥Grade 3 (<500/μL)	0/181	1/279 (0.4)
Triglycerides	Increase to “very high”	2/169 (1.2)	5/269 (1.9)
Cholesterol	Increase to “high”	30/155 (19.4)	69/246 (28.0)
LDL cholesterol	Increase to “borderline high”, “high” or “very high”	31/132 (23.5)	80/207 (38.6)
HDL cholesterol	Increase to “high”	43/97 (44.3)	81/163 (49.7)
Serum ALT	≥5 x ULN	3/181 (1.7)	3/279 (1.1)
	≥3 x ULN	4/181 (2.2)	9/279 (3.2)
Serum AST	≥5 x ULN	2/181 (1.1)	3/279 (1.1)
	≥3 x ULN	6/181 (3.3)	8/279 (2.9)
Serum ALP	≥1.5 x ULN	4/181 (2.2)	1/279 (0.4)
Serum bilirubin	≥2 x ULN	0/181	5/279 (1.8)
Creatinine	Increase to Grade ≥3 (>3 x ULN and ≤6 x ULN)	0/181	0/279

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); ULN = upper limit of normal.

Source: [redacted]

バイタルサイン

バイタルサインの結果に臨床的に意味がある変化を示す所見は認められなかった。

Week 36 まで、バリシチニブ群とプラセボ群の間に、治験薬投与後に数値的な差が認められたが、ベースラインからの差（平均値）は小さかった（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Figure JAHO.8.9）。バリシチニブ群で治験薬投与後に体重の増加が報告された被験者の割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かった。Week 36 におけるベースラインからの体重増加の最小二乗平均値は、バリシチニブ 2 mg 群（+1.19 kg）及び 4 mg 群（+1.43 kg）でプラセボ群（+0.62 kg）と比較して高かった。加えて、体重の減少が報告された被験者の割合は、プラセボ群でバリシチニブ群と比較して高かった（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Figure JAHO.8.9）。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められたバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重）で高値又は低値を示した被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分 CSR Addendum ［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.44 に示す。

コロンビア自殺評価スケール

Week 36 までのコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。ベースライン時に自殺念慮が認められなかった被験者のうち、6 例（プラセボ群：2 例 1.1%、バリシチニブ 2 mg 群：2 例 1.1%、バリシチニブ 4 mg 群：2 例 0.7%）の被験者が試験期間中に自殺念慮を報告した（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.64）。

C-SSRS に基づく自殺行為又は自殺企図を伴わない自傷行動を報告した被験者はみられなかった（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.65）。また、自殺行動又は自傷行動の TEAE の報告はなかった。うつ病を報告した被験者の割合は、プラセボ群（2.1%）と比較して、バリシチニブ群（バリシチニブ 2 mg 群：0.5%、バリシチニブ 4 mg 群：0.4%）で増加はみられなかった（表 2.7.6.2.3-35）。

Week 52 データカットオフまでのコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）について、バリシチニブ群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。ベースライン時に自殺念慮が認められなかった被験者のうち、バリシチニブ群で 6 例（バリシチニブ 2 mg 群：2 例 1.1%、バリシチニブ 4 mg 群：4 例 1.4%）の被験者が試験期間中に自殺念慮を報告した（JAHO 試験第 III 相部分 CSR Addendum［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.45.）。

C-SSRS に基づく自殺行為を報告したバリシチニブ群の被験者は、いなかった。自殺企図を伴わない自傷行動は、バリシチニブ 4 mg 群の被験者 1 例にのみ報告された（JAHO 試験第 III 相部分 CSR［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.46）。

自殺行動又は自傷行動の TEAE が認められたバリシチニブ群の被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分 CSR Addendum ［第 5.3.5.1.2 項］Table JAHO.8.38.に示す。うつ病を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 0.5%、バリシチニブ 4 mg 群で 0.4%であった（表 2.7.6.2.3-45）。

2.7.6.2.3.5 薬物動態

PopPK 解析には、Week 36 までに得られた被験者 546 例の血漿中バリシチニブ濃度データ 2685 点を用いた。バリシチニブの PK は、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を仮定し、見かけのクリアランス（apparent total body clearance：CL/F）を見かけの腎クリアランス（apparent renal clearance：CL_r/F）と見かけの腎外クリアランス（apparent non-renal clearance：CL_{nr}/F）に semi-mechanistic に分割した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。

構築された PopPK 解析最終モデルから被験者別に post hoc 推定した PK パラメータの平均値（変動係数［coefficient of variation：CV］）を以下に示す。

- CL/F：11.0 L/h（36%）
- 見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V/F）：127 L（19%）
- 消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）：15.8 時間（35%）

バリシチニブ 1 mg、2 mg 及び 4 mg1 日 1 回投与での定常状態での推定曝露量を表 2.7.6.2.3-34 に示す。バリシチニブの曝露量は投与量に応じて増加した。

表 2.7.6.2.3-34 定常状態での推定曝露量の平均値（CV%）（JAHO 試験）

Estimated Mean (CV%) for C_{max} and AUC at a Dosing Interval at Steady State Dose (mg)	**Number of Patients**	**$C_{max,ss}$ (ng/mL)**	**$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)**
1	28	10.9 (24)	102 (42)
2	211	23.8 (21)	217 (48)
4	307	47.7 (24)	438 (59)

Abbreviations: $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve at a dosing interval at steady state of dosing; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state of dosing; CV% = percent coefficient of variation.
Source: CSR JAHO Ph3 Table JAHO 5.47

PopPK 解析最終モデルでは、CLr/F に対する統計学的に有意な共変量として eGFR、見かけの中央コンパートメントの分布容積（apparent central volume of distribution：V_1/F）に対する統計学的に有意な共変量として体重及び性別が特定された。

2.7.6.2.3.6 結論

有効性

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

重要な副次評価項目のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合について、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した。

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 4 mg 群では、すべての重要な副次評価項目でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群では、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合以外のその他の重要な副次評価項目について、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、以下に示す項目でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。

- SALT 関連項目
  - Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
  - Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
  - Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
  - Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
  - Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

安全性

本試験の Week 36 までに観察されたバリシチニブの安全性プロファイルは、関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルと一致した。新たな安全性所見は認められなかった。重症及び極めて重症の AA 患者で、バリシチニブ 4 mg 群で報告された重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較して数値的に高かったが、その差は臨床的に問題とならない程度であった。本試験では、死亡、重篤な感染症、日和見感染、VTE、ATE 及び悪性腫瘍は報告されなかった。バリシチニブ 2 mg 群の 1 例で MACE が報告されたが、MACE に関して複数のリスク因子を有する被験者での事象であった。

Week 52 長期投与のデータカットオフ時点までにバリシチニブ群で得られた安全性のデータは、Week 36 の安全性データと同様であり、新たな安全性所見は認められなかった。

結論

JAHO 試験験結果から、バリシチニブが重症及び極めて重症の AA 患者に対する治療選択肢となりうる許容可能なベネフィット/リスクプロファイルを有することが示された。

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

2.7.6.3.1　試験方法

項目	内容
標題	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata BRAVE-AA2
実施医療機関数及び実施国	84 施設（米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン、イスラエル）
試験実施期間	2019 年 7 月 8 日から進行中 Week 36 のデータカットオフ日：20■年■月 ■ 日 Week 52 のデータカットオフ日：20■年■月 ■ 日
開発の相	第 III 相
試験デザイン	本試験は、重症（Severity of Alopecia Tool［SALT］スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の円形脱毛症（alopecia areata：AA）を有する成人患者を対象としてバリシチニブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。 本試験には被験者 546 例を組み入れた。 無作為割付時に、地域（北米、アジア、その他の諸国）及びベースライン時点での AA 罹病期間（現在の重症又は極めて重症の AA が 4 年未満の被験者と、4 年以上の被験者）で被験者を層別化した。 本試験は以下の 5 つの Period で構成された（図 2.7.6.3-1）。 <u>Period 1：スクリーニング期間（3 日間～35 日間）</u> 無作為割付前に中止又はウォッシュアウトが必要な AA 療法は以下のとおり。 • 全身治療薬（免疫抑制剤、コルチコステロイド、経口 JAK 阻害剤及びフィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］、ミノキシジル註）は 8 週間。ただし、生物学的製剤は 5 半減期、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アプレミラスト、及びヒドロキシクロロキンは 4 週間 • 外用治療薬（外用コルチコステロイド）は 1 週間。ただし、外用 JAK 阻害剤は 4 週間、ミノキシジルは 8 週間註 • 局所治療薬（コルチコステロイド局所注射又は関節内注射）は 8 週間 • 自己多血小板血漿療法は 8 週間 • 局所免疫療法は 4 週間 • 光線療法は 4 週間 • 冷却療法は 4 週間 註：フィナステリド［又はその他の 5α 還元酵素阻害薬］もしくはミノキシジル（外用又は経口）は、12 ヵ月以上一定用量で使用しており、かつ Week 36 まで一定用量での使用を継続することが予測される場合を除く。 <u>Period 2：二重盲検投与期間（36 週間）</u> すべての適格基準を満たす患者は無作為割付へと進み、36 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間を開始した。 被験者 546 例を、プラセボ、バリシチニブ 2 mg、又は 4 mg 1 日 1 回投与（once daily：QD）のいずれかの群に 2:2:3 の比で無作為に割り付け、治験薬を連日投与した。 有効性の主要評価項目は Week 36 に評価した。 <u>Period 3：長期投与期間（68 週間）＜継続中＞</u> 36 週間の二重盲検投与期間を完了した被験者は、長期投与期間に移行した。 Week 52 の有効性に基づき、一部の被験者は無作為化用量漸減デザインに移行した。 **Week 36 から Week 52 まで** 二重盲検期間を完了した被験者は、以下のように Week 52 まで治験薬を連日投与した。 • ベースライン時（Visit 2）にバリシチニブ群に無作為割り付けされた被験者は、同じ用量で Week 52 まで治験薬を連日投与した。 • ベースライン時にプラセボ群に無作為割り付けされた被験者は、Week 36 の有効性に基づき、以下のように投与群を割り付けて Week 52 まで治験薬を連日投与した。 　➢ Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、プラセボ群を継続した。

	➢ Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 又は 4 mg QD のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。 **Week 52 から Week 104 まで** ベースライン時にバリシチニブ 4 mg 群に割り付けられた被験者 • ベースライン時から用量を変更しておらず、Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成したバリシチニブ 4 mg 群の被験者は、無作為化用量漸減デザインに適格とした。無作為化用量漸減デザインに適格な被験者は、バリシチニブ 4 mg 継続群又はバリシチニブ 2 mg 群のいずれかの群に 1:1 の比で無作為に割り付けて試験を継続した。ただし、Week 52 の後に SALT 総スコアの 20 ポイント超の絶対的悪化（治療効果の消失）が認められた被験者は以下のように試験を継続した。 ➢ 無作為化用量漸減デザインのバリシチニブ 4 mg 継続群に無作為割り付けされた被験者で、Week 52 の後に治療効果の消失が認められた被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を継続した。 ➢ 無作為化用量漸減デザインのバリシチニブ 2 mg 群に無作為割り付けされた被験者で、Week 52 の後に治療効果の消失が認められた被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を再開した。 • Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、以下のように試験を継続した。 ➢ Week 52 より前に SALT スコア 20 以下を達成したが、治療効果が消失した被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を継続した。 ➢ Week 52 までに SALT スコア 20 以下を達成できず、かつ Week 52 の医療者評価アウトカム（clinician-reported outcome：ClinRO）による眉毛又は睫毛の脱毛の評価でベースラインから 2 ポイント以上の改善が認められなかった被験者は、プラセボ投与に変更した。 ベースライン時にバリシチニブ 2 mg 群に割り付けられた被験者 • Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、同じ投与群で投与を継続した。ただし、Week 52 の後に治療効果の消失が認められた被験者はバリシチニブ 4 mg 投与へのレスキューを行った。 • Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 4 mg 投与へのレスキューを行った。 ベースライン時にプラセボ群に割り付けられ、プラセボ群を継続していた被験者 • Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、同じ投与群で投与を継続した。ただし、Week 52 の後に治療効果の消失が認められた被験者はバリシチニブ 2 mg 投与へのレスキューを行った。 • Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 mg 投与へのレスキューを行った。 ベースライン時にプラセボ群に割り付けられ、Week 36 にプラセボ群からバリシチニブ投与に変更された被験者は、Week 52 の有効性に関わらず同じ投与群を継続した。 治験責任医師又は治験分担医師は、Week 64 までに AA の病変の改善が見られない被験者の中止を検討した。 なお、Week 52 及び Week 76 の両時点に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、ClinRO による眉毛又は睫毛の脱毛評価でベースラインから 2 ポイント以上の改善が認められない限り、Week 76 に自動的に治験中止とした。 <u>Period 4：ブリッジング投与期間（96 週間）＜継続中＞</u> 二重盲検投与期間及び長期投与期間を完了し、永続的な中止基準に該当しない被験者は、ブリッジング投与期間に移行する。 ブリッジング投与期間では、以下の投与群で Week 200 まで治験薬を連日投与する。 • 長期投与期間での投与群を継続する。 • ベースライン時にプラセボ群に割り付けられ、Week 36 又は長期投与期間中にプラセボ群からバリシチニブ 2 又は 4 mg 群に割り付けられなかった被験者は、SALT 総スコアの 20 ポイント超の絶対的悪化（治療効果の消失）が認められた場合、バリシチニブ 2 mg 投与へのレスキューを行うことができる。 • ベースライン時にバリシチニブ 4 mg 群に割り付けられ、Week 52 で無作為化用量漸減デザインに適格となり、バリシチニブ 2 mg 群に無作為割り付けされた被験者で、ブリッジング投与期間に治療効果の消失が認められた場合は、バリシチニブ 4 mg の

<table>
<tr><td></td><td>投与を再開できる。

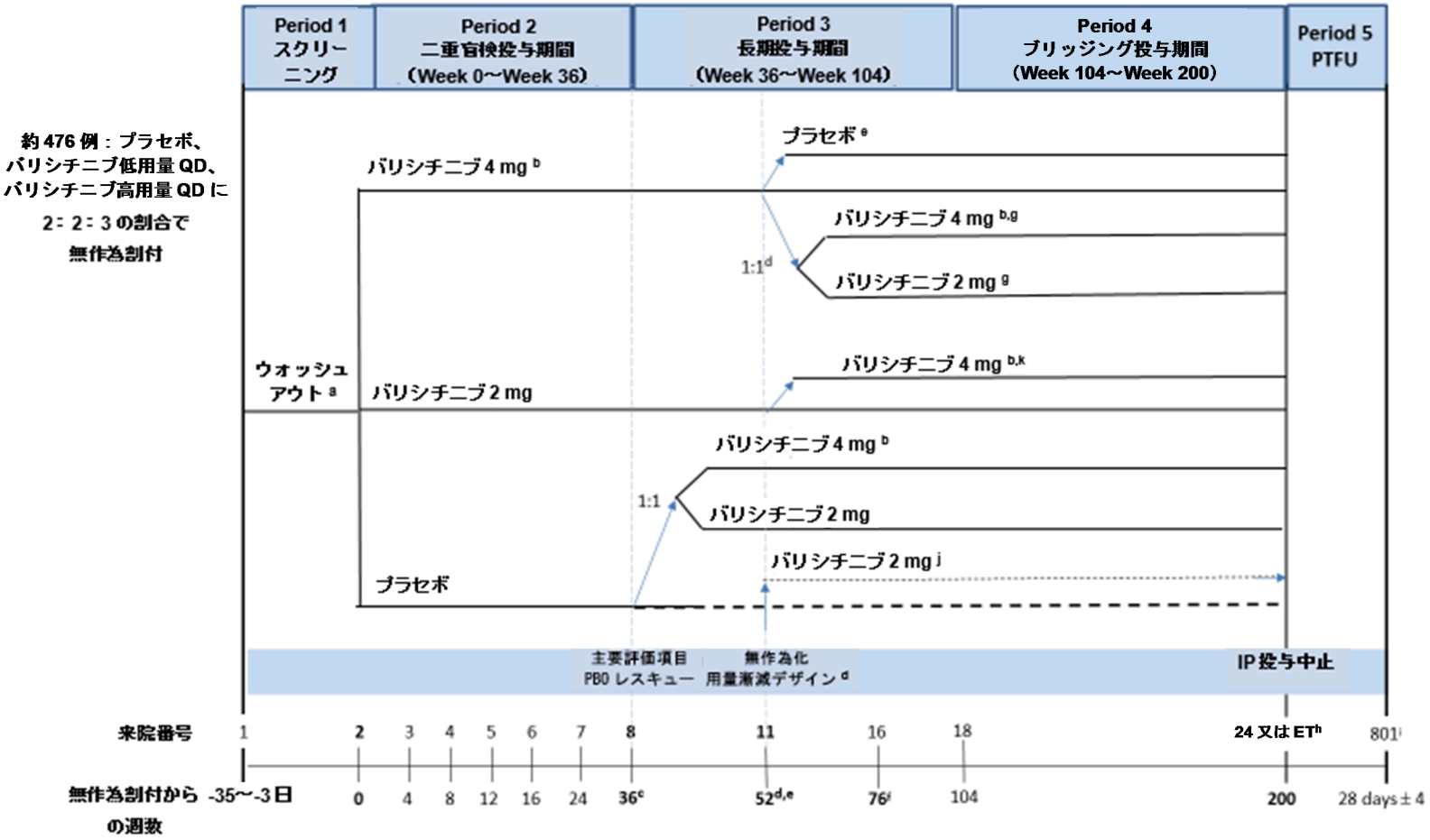
<u>Period 5：追跡調査期間（4 週間）＜継続中＞</u>
以下の被験者は、治験薬の最終投与から約 28 日後に追跡調査のために来院する。
• Week 200 まで完了した被験者
• 治験薬を少なくとも 1 回投与し、試験を早期に中止した被験者
以下の被験者は、追跡調査来院の必要はない。
• 200 週間の投与期間以降は市販薬で治療を継続する被験者
• 治験薬投与を中止したが治験薬投与を受けないまま 28 日間を超えて治験参加を継続し、その後中止時来院を実施した被験者</td></tr>
<tr><td>目的及び評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要目的</td></tr>
<tr><td>重症又は極めて重症の AA の治療で、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。</td><td>Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">重要な副次目的（二重盲検、プラセボ対照投与期間）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">医師の評価による AA の徴候及び症状の改善を指標に、二重盲検投与期間中のバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の有効性をプラセボと比較する。</td><td>Week 16、Week 24 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率</td></tr>
<tr><td>Week 12 で $SALT_{50}$（SALT スコアのベースラインから 50%以上の改善）を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>Week 36 に $SALT_{90}$（SALT スコアのベースラインから 90%以上の改善）を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合</td></tr>
<tr><td>ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合</td></tr>
<tr><td>患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）を指標に、二重盲検投与期間中の AA でのバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の有効性をプラセボと比較する。</td><td>ベースラインで PRO による頭髪評価のスコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合</td></tr>
</table>

上記を含むその他の目的及び評価項目は JAIR 試験治験総括報告書（clinical study report：CSR）（第 5.3.5.1.3 項）Section 2 に示す。</td></tr>
<tr><td>被験者数（例）</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>476</td></tr>
<tr><td>割付</td><td>156</td><td>156</td><td>234</td><td>546</td></tr>
<tr><td>Week 36 完了</td><td>135</td><td>139</td><td>216</td><td>490</td></tr>
</table>

Week 52 長期投与時の評価対象
<table>
<tr><th></th><th>バリシチニブ 2 mg 群</th><th>バリシチニブ 4 mg 群</th></tr>
<tr><td>有効性</td><td>156</td><td>234</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>155</td><td>233</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

被験者数の設定根拠	無作為割付されたすべての被験者を主要有効性解析の対象とした。約 476 例が主要有効性解析に適格となる。この症例数は、主要評価項目（Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合）で、初回の有意水準をバリシチニブ 4 mg 群 0.04、バリシチニブ 2 mg 群 0.01 とする、グラフによる検定計画を用いた Fisher の両側直接確率計算に基づき、バリシチニブ 4 mg 群のプラセボ群に対する優越性又はバリシチニブ 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性を、90%を超える検出力が得られるように設定された。バリシチニブ 4 mg 群の反応率を 30%、バリシチニブ 2 mg 群の反応率を 20%、プラセボ群の反応率を 5%と仮定して、検出力を算出した。
主な選択基準及び除外基準	以下の基準のすべてを満たす患者を適格とした。 • 同意取得時に 18 歳以上であり、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の患者 • スクリーニング（Visit 1）前に 6 ヵ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング及びベースライン（Visit 1 及び Visit 2）の時点で、50%以上の頭皮病変が認められ、過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然再生が認められない（SALT スコアで 10 ポイント以下の改善）。 • 現在の重症又は極めて重症の AA の症状が持続している期間が 8 年を超える患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められない限り、本治験の組み入れ基準に適格とならない。 以下の基準のいずれかに合致する患者は不適格とした。 • 主にびまん性の AA（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有する患者。 • 現在、他の形態の脱毛症を有する患者。以下に事例を示すが、これに限定されない。 ➢ 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood 分類でグレード 4 以上の男性型、又は女性型） ➢ 抜毛症 ➢ 休止期脱毛症 ➢ 化学療法による脱毛又は本試験で AA の効果の評価を妨げると考えられるその他の併存疾患（例、頭部白癬、尋常性乾癬、エリテマトーデス、第 2 期梅毒）を有する患者 これらを含むすべての選択・除外基準を JAIR 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Section 3.3.1 に示す。
治験薬の用量、投与方法、並びに投与期間	バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回、連日経口投与した。 バリシチニブ 4 mg に割り付けられた被験者のうち、腎機能障害（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate：eGFR］が 40～<60 mL/分/1.73 m^2 と定義）のある被験者には、バリシチニブ 2 mg を投与した。
解析方法	**主な解析方法** 特に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は、両側有意水準 5%で実施した。 有効性の離散変数及びヘルスアウトカム変数の主要解析には、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4 年未満対 4 年以上）、ベースライン値、及び投与群をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比の p 値及び 95%信頼区間（confidence interval：CI）を用いた。データが少ないためにロジスティック回帰モデルによって統計学的な結果が得られない場合は、Fisher の直接確率計算を用いた。特に記載のない限り、便宜上、連続補正を行わない Newcombe-Wilson 法による割合差、割合差の 95% CI を用いた。 有効性の連続変数及びヘルスアウトカム変数の主要解析では、地域、ベースライン時点での症状の持続期間（4 年未満対 4 年以上）、投与群、及びベースライン値をモデルに含めた共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いた。投与群間の統計学的比較には、最小二乗平均値（least-squares mean value：LSM）の Type III 検定を用い、LSM の差、標準誤差、p 値、95% CI を示した。 経時的な連続変数の評価では、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model for repeated measures：MMRM）を使用した。本モデルには、地域、現在の症状のベースライン時点での持続期間（4 年未満対 4 年以上）、投与群、来院、治療－来院の交互作用を離散型の固定効果、及びベースライン値／ベースライン値－来院の交互作用を連続型の固定効果として含めた。被験者間及び被験者内の誤差をモデル化するために非構造化された共分散構造を用いた。統計学的比較には LSM の Type III 検定を用い、LSM の差、標準誤差、p 値、95% CI を示した。 ログランク検定を用いて、生存時間解析を実施し、解析を行った。 **欠測値の取り扱い** 欠測値は以下のとおり取り扱った。

	• nonresponder imputation（NRI）：離散変数の NRI 解析では、臨床効果の基準を満たさない被験者、又はいずれかの時期に何らかの理由で本治験又は治験薬投与を永続的に中止した被験者を、無効例と定義した。 • 最終観測値の代入（修正版）（modified last observation carried forward：mLOCF）：連続変数については、最も直近の非欠測ベースライン後評価を用いて欠測値を mLOCF 法で補完した ANCOVA により行った。mLOCF では、治験薬投与の永続的な中止後のデータを代入しなかった。 • MMRM：連続変数は、欠測値の扱いにランダム欠損を想定した MMRM 解析を行った。データの欠測と、繰り返し測定値の相関の両方を考慮に入れた。本治験又は治験薬投与を中止した被験者について、中止後のデータを除外した。 **多重性の調整** 両側有意水準 5%で全体的な family-wise の第 1 種の過誤確率をコントロールするために、主要評価項目及び重要な副次評価項目について、Bretz らが報告したグラフによる多重検定法（グラフィカルアプローチ）（Bretz et al. 2011）を用いて多重性を調整した解析を行った（第 5.3.5.1.3 項統計解析計画書第■版 Figure JAIR.6.1.及び Figure JAIR.6.2.）。



略号： ET = 早期中止、IP = 治験薬、PTFU = 追跡調査、QD = 1 日 1 回投与
Source : JAIR 試験治験実施計画書(d) Figure JAIR.1.

図 2.7.6.3-1. JAIR 試験の治験デザイン

2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団

全体集団

適格性が確認された 546 例（プラセボ群 156 例、バリシチニブ 2 mg 群 156 例、バリシチニブ 4 mg 群 234 例）が無作為に割り付けられた。490 例の被験者が Week 36 を完了し、長期投与期間へ移行した。無作為割付された 546 例を FAS、1 回以上の治験薬投与を受けて、投与後初回の Visit で「Lost to Follow-up」の理由で試験を中止していない 542 例を Safety population とした。二重盲検投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった（図 2.7.6.3-2）。

- プラセボ群：13.5%
- バリシチニブ 2 mg 群：10.9%
- バリシチニブ 4 mg 群：7.7%

なお、バリシチニブ群で Week 52 の投与を完了した被験者は 343 例であった。Week 52 の来院までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は以下のとおりであった（表 2.7.6.3-51）。

- バリシチニブ 2 mg 群：14.1%
- バリシチニブ 4 mg 群：10.7%

解析対象集団の定義は以下のとおり。

Population	Description
Full Analysis Set (FAS)	All patients randomized in Study JAIR will be included in the FAS. Patients will be analyzed according to the IP to which they were randomized at baseline (Visit 2). Of note, FAS is essentially the ITT population.
Safety Population	The safety population is defined as all patients who were randomized in Study JAIR, received at least 1 dose of IP, and did not discontinue from the study for the reason “Lost to Follow-up” at the first postbaseline visit. Patients will be analyzed according to the IP to which they were actually assigned.

なお、Week 52 の長期投与データカットオフで得られた有効性及び安全性データの解析対象は以下のとおり。

Population	Description
Pooled Week 52 Efficacy Population Analysis Set (Week 52 data cut-off)	This analysis set was defined as all participants who were enrolled and randomized to baricitinib 2 mg or 4 mg QD at Week 0 in the Phase 3 portion of Study JAHO and in Study JAIR (excluding the ME2 cohort), and completed the Week 52 visit by the cut-off date. Participants discontinued from the study before completing their Week 52 visit before the data cut-off date were included in the population if they met the criterion below: *Duration in days between the first dose date and the cut-off date ≥365 days - 15 days (buffer).* Only the JAIR study sub population is used.
Extended BARI 2-mg and 4-mg AA dose comparison Analysis Set (Week 52 data cut-off)	This analysis set focused on evaluating the long-term safety profile of the BARI 4 mg dose and the BARI 2 mg dose. This analysis set included the dataset from 36-week PBO-controlled portion, with long-term extension portions of Studies JAHO and JAIR up to the Week 52 data cut-off date. Only the JAIR study sub population is used.

日本人集団

適格性が確認された 41 例が無作為に割り付けられた（プラセボ群 10 例、バリシチニブ 2 mg 群 11 例、バリシチニブ 4 mg 群 20 例）。二重盲検投与期間中に治験薬の投与を中止した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（5.0%）のみであった。本被験者は有害事象により治験薬の投与を中止した。40 例の被験者が Week 36 を完了し、長期投与期間に移行した。

なお、Week 52 までに治験薬の投与を中止した被験者は、前述のバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（5.0%）のみであった。バリシチニブ 2 mg 群 11 例及びバリシチニブ 4 mg 群の 19 例の被験者が Week 52 の投与を完了した（表 2.7.6.3-51）。

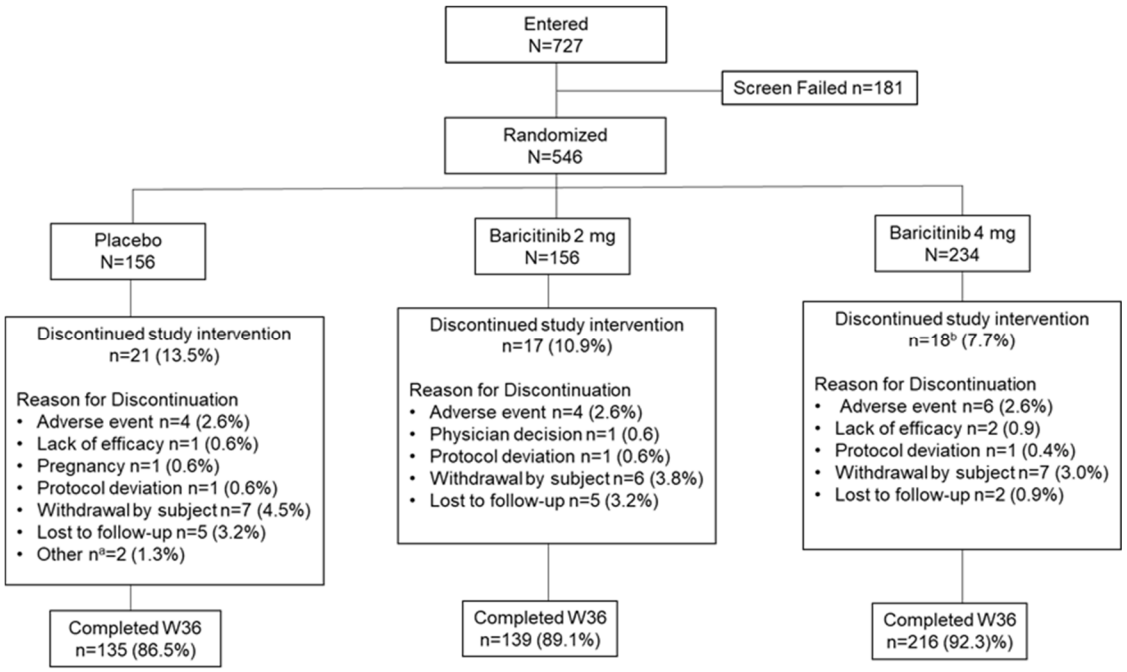
2.7.6.3.3 被験者背景

全体集団

全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.6.3-1）。また、前治療の状況も投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.6.3-2）。

日本人集団

全体集団と比較した日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3-1 に、前治療の状況を表 2.7.6.3-2 に示す。



Abbreviations: N = number of patients in the group; n = number of patients in the subgroup; W = week

a For placebo, the other reasons included lack of adherence to study intervention and screening failure due to Criteria 3 but randomized by mistake (this patient never received study intervention).

b One patient interrupted study intervention prior to Week 36, did not resume study intervention, and permanently discontinued after Week 52.

Source: [redacted]

図 2.7.6.3-2. Week 36 までの被験者の内訳（FAS、全体）（JAIR 試験）

表 2.7.6.3-1.　主な人口統計学的特性及び疾患特性（FAS、全体及び日本人）（JAIR 試験）

	全体集団				日本人集団			
Attribute	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)	Total (N=546)	PBO (N=10)	BARI 2 mg (N=11)	BARI 4 mg (N=20)	Total (N=41)
Age (years), mean (SD)	37.1 (12.35)	39.0 (12.99)	38.0 (12.65)	38.0 (12.66)	39.5 (12.04)	36.8 (9.22)	42.6 (8.64)	40.3 (9.76)
Female, %	62.8	66.0	61.5	63.2	70.0	72.7	55.0	63.4
Race, %								
American Indian or Alaska Native, %	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian, %	32.7	31.4	28.6	30.6	100	100	100	100
Black or African American, %	10.3	7.7	7.7	8.4	0	0	0	0
White, %	54.5	59.0	61.5	58.8	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, %	0	0.6	0	0.2	0	0	0	0
Weight (kg), mean (SD)	73.74 (17.457)	72.30 (16.145)	74.00 (15.719)	73.44 (16.339)	59.98 (8.274)	58.63 (14.162)	67.29 (11.196)	63.18 (11.907)
Body mass index, mean (SD)	26.16 (5.496)	26.18 (5.149)	26.40 (4.898)	26.27 (5.138)	21.99 (2.333)	22.47 (4.643)	25.21 (3.631)	23.69 (3.892)
Geographic region, %								
United States, %	34.6	34.6	35.0	34.8	0	0	0	0
Asia[a], %	26.9	26.9	26.9	26.9	100	100	100	100
Rest of World[b]	38.5	38.5	38.0	38.3	0	0	0	0
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	11.79 (10.190)	13.08 (11.795)	11.89 (11.122)	12.20 (11.058)	12.57 (12.690)	14.15 (8.719)	12.67 (13.985)	13.04 (12.190)
Age of onset of AA categories in years, n (%)								
<18	57 (36.5)	55 (35.3)	74 (31.6)	186 (34.1)	4 (40.0)	3 (27.3)	4 (20.0)	11 (26.8)
≥18	99 (63.5)	101 (64.7)	160 (68.4)	360 (65.9)	6 (60.0)	8 (72.7)	16 (80.0)	30 (73.2)
Duration of the current episode of AA (years) Mean (SD)	4.68 (5.490)	4.39 (6.088)	3.94 (3.353)	4.28 (4.900)	3.40 (2.549)	3.26 (2.405)	3.43 (1.951)	3.38 (2.172)

Attribute	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)	Total (N=546)	PBO (N=10)	BARI 2 mg (N=11)	BARI 4 mg (N=20)	Total (N=41)
Duration of the current episode of AA in years, n (%)								
< 4	94 (60.3)	103 (66.0)	140 (59.8)	337 (61.7)	7 (70.0)	6 (54.5)	13 (65.0)	26 (63.4)
≥ 4	62 (39.7)	53 (34.0)	94 (40.2)	209 (38.3)	3 (30.0)	5 (45.5)	7 (35.0)	15 (36.6)
Atopic Background[c], n (%)								
Yes	67 (42.9)	63 (40.4)	87 (37.2)	217 (39.7)	8 (80.0)	7 (63.6)	16 (80.0)	31 (75.6)
No	89 (57.1)	93 (59.6)	147(62.8)	329 (60.3)	2 (20.0)	4 (36.4)	4 (20.0)	10 (24.4)
Disease Severity, n (%)								
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	74 (47.7)	70 (44.9)	115 (49.1)	259 (47.5)	3 (30.0)	5 (45.5)	3 (15.0)	11 (26.8)
Very severe (SALT score of 95-100), n (%)	81 (52.3)	86 (55.1)	119 (50.9)	286 (52.5)	7 (70.0)	6 (54.5)	17 (85.0)	30 (73.2)
SALT score, Mean (SD)	85.0 (17.79)	85.6 (18.08)	84.8 (18.08)	85.1 (17.97)	94.0 (8.49)	87.7 (15.52)	95.7 (11.12)	93.1 (12.11)
Clinician-Reported Outcome Measure for Eyebrow Hair Loss, n (%)								
0	21 (13.7)	34 (21.8)	45 (19.3)	100 (18.5)	0	3 (27.3)	4 (20.0)	7 (17.1)
1	20 (13.1)	18 (11.5)	27 (11.6)	65 (12.0)	2 (20.0)	0	1 (5.0)	3 (7.3)
2	46 (30.1)	35 (22.4)	49 (21.0)	130 (24.0)	4 (40.0)	4 (36.4)	6 (30.0)	14 (34.1)
3	66 (43.1)	69 (44.2)	112 (48.1)	247 (45.6)	4 (40.0)	4 (36.4)	9 (45.0)	17 (41.5)
Clinician-Reported Outcome Measure for Eyelash Hair Loss, n (%)								
0	40 (26.1)	44 (28.2)	70 (30.0)	154 (28.4)	3 (30.0)	3 (27.3)	4 (20.0)	10 (24.4)
1	23 (15.0)	23 (14.7)	23 (9.9)	69 (12.7)	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (5.0)	4 (9.8)
2	31 (20.3)	26 (16.7)	43 (18.5)	100 (18.5)	1 (10.0)	2 (18.2)	6 (30.0)	9 (22.0)
3	59 (38.6)	63 (40.4)	97 (41.6)	219 (40.4)	5 (50.0)	4 (36.4)	9 (45.0)	18 (43.9)
PRO for Scalp Hair Assessment, n (%)								
0	0	0	4 (1.7)	4 (0.7)	0	0	0	0
1	2 (1.3)	1 (0.6)	6 (2.6)	9 (1.6)	0	0	0	0
2	3 (1.9)	6 (3.8)	9 (3.8)	18 (3.3)	0	0	0	0

Attribute	全体集団 PBO (N=156)	全体集団 BARI 2 mg (N=156)	全体集団 BARI 4 mg (N=234)	全体集団 Total (N=546)	日本人集団 PBO (N=10)	日本人集団 BARI 2 mg (N=11)	日本人集団 BARI 4 mg (N=20)	日本人集団 Total (N=41)
3	60 (38.5)	56 (35.9)	78 (33.3)	194 (35.5)	1 (10.0)	4 (36.4)	2 (10.0)	7 (17.1)
4	91 (58.3)	93 (59.6)	137 (58.5)	321 (58.8)	9 (90.0)	7 (63.6)	18 (90.0)	34 (82.9)
PRO Measure for Eyebrows, n (%)								
0	21 (13.6)	22 (14.1)	41 (17.5)	84 (15.4)	0	1 (9.1)	4 (20.0)	5 (12.2)
1	26 (16.9)	26 (16.7)	28 (12.0)	80 (14.7)	3 (30.0)	2 (18.2)	2 (10.0)	7 (17.1)
2	27 (17.5)	21 (13.5)	34 (14.5)	82 (15.1)	1 (10.0)	4 (36.4)	1 (5.0)	6 (14.6)
3	80 (51.9)	87 (55.8)	131 (56.0)	298 (54.8)	6 (60.0)	4 (36.4)	13 (65.0)	23 (56.1)
PRO Measure for Eyelashes, n (%)								
0	40 (26.0)	39 (25.0)	71 (30.3)	150 (27.6)	3 (30.0)	3 (27.3)	4 (20.0)	10 (24.4)
1	25 (16.2)	27 (17.3)	30 (12.8)	82 (15.1)	1 (10.0)	3 (27.3)	2 (10.0)	6 (14.6)
2	20 (13.0)	11 (7.1)	19 (8.1)	50 (9.2)	0	1 (9.1)	1 (5.0)	2 (4.9)
3	69 (44.8)	79 (50.6)	114 (48.7)	262 (48.2)	6 (60.0)	4 (36.4)	13 (65.0)	23 (56.1)
Skindex-16, mean (SD)								
Emotions Domain	69.6 (27.62)	70.5 (25.61)	68.0 (30.08)	69.2 (28.13)	68.1 (29.53)	78.4 (17.41)	77.6 (20.06)	75.5 (21.94)
Functioning Domain	52.9 (31.83)	48.4 (31.87)	49.1 (31.76)	50.0 (31.81)	60.3 (27.01)	50.0 (28.56)	68.3 (22.88)	61.5 (26.01)
Symptoms Domain	18.8 (20.49)	18.0 (19.33)	16.4 (19.33)	17.6 (19.66)	24.2 (17.21)	21.2 (18.01)	16.0 (18.20)	19.4 (17.81)
HADS, mean (SD)								
Anxiety Scale	5.9 (4.01)	6.2 (3.88)	6.4 (3.95)	6.2 (3.94)	2.7 (2.54)	5.1 (3.36)	4.9 (4.00)	4.4 (3.58)
Depression Scale	3.7 (3.46)	3.8 (3.27)	3.8 (3.49)	3.8 (3.42)	1.4 (1.90)	2.0 (1.84)	3.4 (2.54)	2.5 (2.34)

Abbreviations: AA = alopecia areata; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; SD = standard deviation.

a Includes China, Japan, South Korea and Taiwan.

b Includes Argentina, Australia, Brazil and Israel.

c Atopic background is defined as medical history of or on-going atopic dermatitis, or allergic rhinitis, or allergic asthma.

Source: [redacted]

表 2.7.6.3-2.　前治療の概要（FAS、全体及び日本人）（JAIR 試験）

Prior therapy, n (%)	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**	**Total (N=546)**	**PBO (N=10)**	**BARI 2 mg (N=11)**	**BARI 4 mg (N=20)**	**Total (N=41)**
Topical Therapies[a]	98 (62.8)	97 (62.2)	148 (63.2)	343 (62.8)	8 (80.0)	9 (81.8)	18 (90.0)	35 (85.4)
Topical Immunotherapy	41 (26.3)	31 (19.9)	63 (26.9)	135 (24.7)	4 (40.0)	4 (36.4)	13 (65.0)	21 (51.2)
Intralesional Therapy	88 (56.4)	82 (52.6)	104 (44.4)	274 (50.2)	3 (30.0)	3 (27.3)	8 (40.0)	14 (34.1)
Systemic Agents[b]	97 (62.2)	89 (57.1)	124 (53.0)	310 (56.8)	7 (70.0)	4 (36.4)	16 (80.0)	27 (65.9)
Corticosteroids	77 (49.4)	77 (49.4)	102 (43.6)	256 (46.9)	7 (70.0)	3 (27.3)	16 (80.0)	26 (63.4)
JAK Inhibitors	9 (5.8)	6 (3.8)	10 (4.3)	25 (4.6)	0	0	0	0
Others	54 (34.6)	32 (20.5)	52 (22.2)	138 (25.3)	0	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Other Systemic (non-immunosuppressant)	15 (9.6)	16 (10.3)	18 (7.7)	49 (9.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.0)	4 (9.8)
Phototherapy	28 (17.9)	24 (15.4)	37 (15.8)	89 (16.3)	8 (80.0)	9 (81.8)	10 (50.0)	27 (65.9)
Procedures	35 (22.4)	31 (19.9)	47 (20.1)	113 (20.7)	8 (80.0)	9 (81.8)	12 (60.0)	29 (70.7)

Abbreviations: AA = alopecia areata; JAK = janus kinase; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.

a　Topical therapies excluding immunotherapy.

b　Includes all immunosuppressant and immunomodulator agents.

Note: Procedures には cryotherapy、microneedling、platelet rich plasma 等を含む。

Source: [redacted]

2.7.6.3.4 有効性

主要目的及び重要な副次目的の検定では、事前に規定したグラフィカルアプローチにより多重性を調整した。検定の結果を図 2.7.6.3-3 に示す。

<u>主要評価項目</u>

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（図 2.7.6.3-3）。

<u>重要な副次評価項目</u>

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 4 mg 群は、重要な副次評価項目のうち、以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 2.7.6.3-3）。

- Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.1 項）
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.7 項）
- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.8 項）
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率（第 2.7.6.3.4.2.3 項）
- Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.6 項）
- Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.5 項）
- Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（第 2.7.6.3.4.2.2 項）

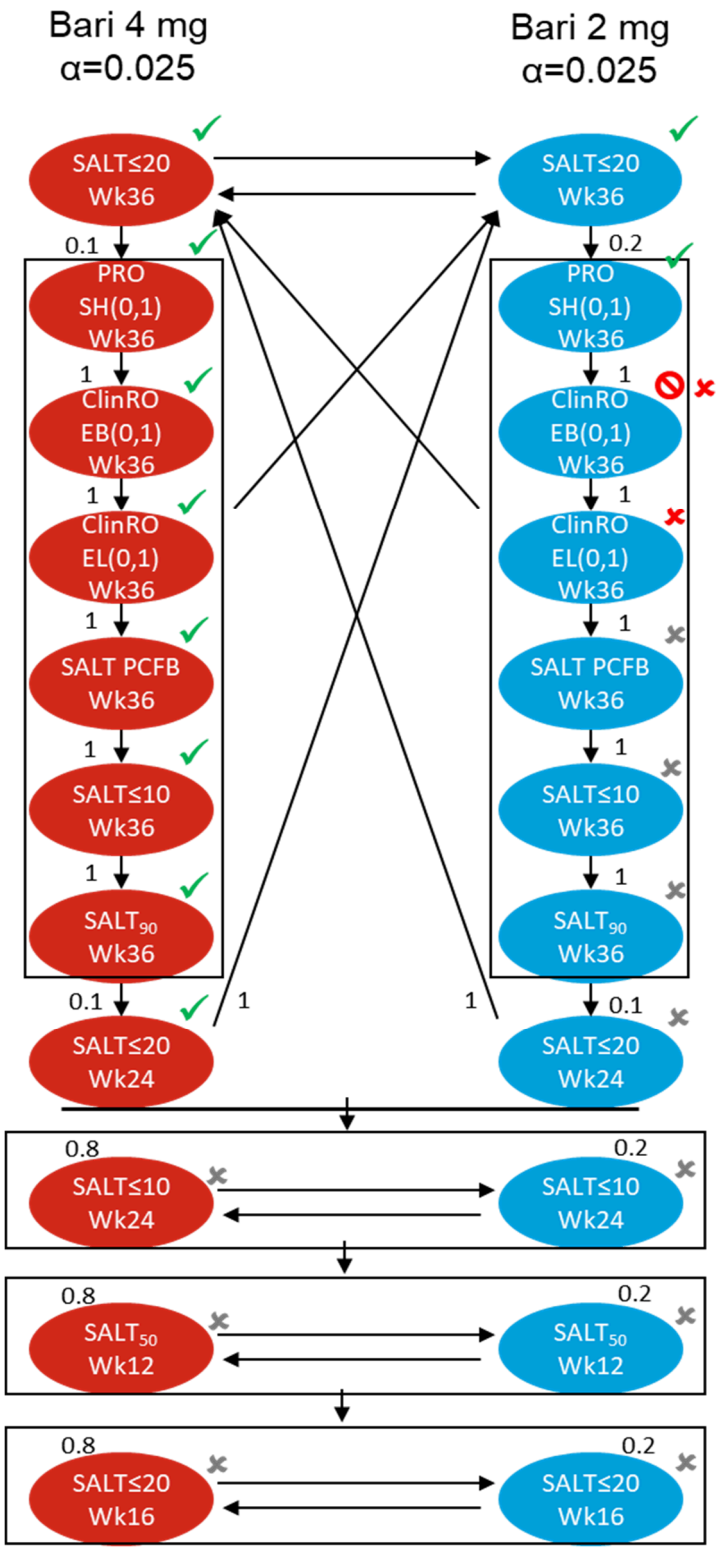
グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 2 mg 群では、重要な副次評価項目のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.6.3-3、第 2.7.6.3.4.2.1 項）。

また、多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、バリシチニブ 4 mg 群は、以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

- Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合
- Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

同様に、多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、バリシチニブ 2 mg 群は、以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
- Week 16 及び 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合



Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; PCFB = percent change from baseline; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; Wk = week.

✓ Achieved statistical significance after adjustment for multiplicity

⃠ Did not achieve statistical significance after adjustment for multiplicity, and stopped graphical testing scheme

× p≤0.05, without adjustment for multiplicity

× Not statistically significant, p>0.05.

図 2.7.6.3-3. グラフィカルアプローチによる検定の結果（FAS）（JAIR 試験）

2.7.6.3.4.1 主要評価項目

2.7.6.3.4.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-3）。

日本人集団

Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 3/11 例（27.3%）、バリシチニブ 4 mg 群で 9/20 例（45.0%）であった（表 2.7.6.3-35）。

表 2.7.6.3-3. Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	4 (2.6) (1.0, 6.4)	27 (17.3) (12.2, 24.0)	76 (32.5) (26.8, 38.7)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	14.7 (8.3, 21.6)	29.9 (23.1, 36.3)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	7.86 (2.79, 22.17)	19.72 (7.30, 53.30)
p-value vs. PBO [b]	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Note: Results in bold were statistically significant after adjustment for multiplicity.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.1

2.7.6.3.4.2 重要な副次評価項目

2.7.6.3.4.2.1 Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースライン時に PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-4）。

日本人集団

ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 2/11 例（18.2%）、バリシチニブ 4 mg 群で 5/20 例（25.0%）であった（表 2.7.6.3-41）。

表 2.7.6.3-4. ベースラインで PRO による頭髪評価のスコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による頭髪評価のスコアが 3 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	PBO (N=151)	BARI 2 mg (N=149)	BARI 4 mg (N=215)
Response, n (%) (95% CI) [a]	6 (4.0) (1.8, 8.4)	24 (16.1) (11.1, 22.8)	74 (34.4) (28.4, 41.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	12.1 (5.4, 19.2)	30.4 (23.0, 37.4)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	4.36 (1.77, 10.74)	13.37 (5.75, 31.10)
p-value vs. PBO [b]	NA	**0.001**	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; PRO = patient-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline patient-reported scalp hair measurement as factors
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.2

2.7.6.3.4.2.2 Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。同様に、多重性は調整せず、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-5）。

日本人集団

Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 1/11 例（9.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 3/20 例（15.0%）であった（表 2.7.6.3-35）。

Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 1/11 例（9.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 5/20 例（25.0%）であった（表 2.7.6.3-35）。

表 2.7.6.3-5. Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	2 (1.3) (0.4, 4.6)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	41 (17.5) (13.2, 22.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.1 (2.3, 12.5)	16.2 (10.8, 21.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	6.57 (1.65, 26.21)	17.61 (4.71, 65.84)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.008	<0.001
Week 24:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	2 (1.3) (0.4, 4.6)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	66 (28.2) (22.8, 34.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	9.6 (4.5, 15.5)	26.9 (20.6, 33.1)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	8.47 (2.19, 32.76)	30.65 (8.38, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.002	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Note: Results in bold were statistically significant after adjustment for multiplicity.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.3

2.7.6.3.4.2.3 Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 4 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 36 でのベースラインからの変化率は、バリシチニブ 2 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.3-6）。

日本人集団

Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ群で 3.79%増加、バリシチニブ 2 mg 群で 42.52%減少、バリシチニブ 4 mg 群で 53.25%減少であった（表 2.7.6.3-36）。

表 2.7.6.3-6. Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率（mLOCF、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Baseline mean	84.98	85.62	84.77
Number of patients	153	151	230
LSM (SE)	-2.96 (2.723)	-28.21 (2.770)	-47.45 (2.229)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-25.25 (3.834)	-44.49 (3.482)
95% CI vs PBO	NA	(-32.78, -17.72)	(-51.33, -37.65)
p-value vs PBO	NA	<0.001	**<0.001**

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; Diff = difference; IP = investigational product; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.
Baseline is defined as the last non missing assessment recorded on or prior to the date of first IP administration. Data are censored after permanent IP discontinuation.
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), treatment group, and baseline SALT score as fixed factors.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.4

2.7.6.3.4.2.4 Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

全体集団

多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合、Week 12 で $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-7）。

日本人集団

Week 12 で $SALT_{50}$ を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 2/11 例（18.2%）、バリシチニブ 4 mg 群で 4/20 例（20.0%）であった（表 2.7.6.3-37）。

表 2.7.6.3-7. Week 12 $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 12:	PBO (N =156)	BARI 2 mg (N =156)	BARI 4 mg (N =234)
Response, n (%) (95% CI) [a]	4 (2.6) (1.0, 6.4)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)
Difference (95% CI) vs PBO [a]	NA	8.3 (2.8, 14.4)	20.9 (14.7, 27.0)
Odds Ratio (95% CI) vs PBO [b]	NA	4.63 (1.58, 13.60)	12.94 (4.72, 35.44)
p-Value vs. PBO [b]	NA	0.005	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT50 = at least 50% improvement from Baseline in total SALT score; IP = investigational product; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.

Source: JAIR Table JAIR. 5.5

2.7.6.3.4.2.5 Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-8）。

日本人集団

Week 36 で $SALT_{90}$ を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 2/11 例（18.2%）、バリシチニブ 4 mg 群で 5/20 例（25.0%）であった（表 2.7.6.3-37）。

表 2.7.6.3-8. Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.6) (0.1, 3.5)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	50 (21.4) (16.6, 27.1)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.7 (3.2, 13.1)	20.7 (15.1, 26.4)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	9.90 (1.83, 53.64)	32.55 (6.39, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.008	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT=Severity of Alopecia Tool; SALT90=at least 90% improvement from baseline in total SALT score. N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.6

2.7.6.3.4.2.6 Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。同様に、多重性は調整せず、両側有意水準 5%で検定した場合に、Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でも、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-9）。

日本人集団

Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 1/11 例（9.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 3/20 例（15.0%）であった（表 2.7.6.3-38）。

Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者数は、プラセボ群で 0/10 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 2/11 例（18.2%）、バリシチニブ 4 mg 群で 5/20 例（25.0%）であった（表 2.7.6.3-38）。

表 2.7.6.3-9. Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 24:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.6) (0.1, 3.5)	12 (7.7) (4.5, 13.0)	44 (18.8) (14.3, 24.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.1 (2.7, 12.3)	18.2 (12.8, 23.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	9.38 (1.72, 51.17)	28.21 (5.51, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.010	<0.001
Week 36:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.6) (0.1, 3.5)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	10.3 (5.3, 16.1)	22.9 (17.1, 28.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	13.86 (2.59, 74.23)	38.75 (7.56, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.002	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Note: Results in bold were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.7

2.7.6.3.4.2.7 Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意差は認められなかったが、数値的な改善が認められた（表 2.7.6.3-10）。

日本人集団

ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者数はプラセボ群で 0/8 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 3/8 例（37.5%）、バリシチニブ 4 mg 群で 9/15 例（60.0%）であった（表 2.7.6.3-39）。

表 2.7.6.3-10. ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	PBO (N=112)	BARI 2 mg (N=104)	BARI 4 mg (N=161)
Response, n (%) (95% CI) [a]	5 (4.5) (1.9, 10.0)	12 (11.5) (6.7, 19.1)	56 (34.8) (27.9, 42.4)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	2.56 (0.91, 7.24)	10.30 (4.12, 25.77)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.076	**<0.001**

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category ; NA = not applicable.
Note: Results in bold were statistically significant after adjustment for multiplicity
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyebrow hair loss as factors
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.8

2.7.6.3.4.2.8 Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群で統計学的に有意に高かった。

ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意差は見られなかったが、数値的な改善が認められた（表 2.7.6.3-11）。

日本人集団

ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者数はプラセボ群

で 0/6 例（0%）、バリシチニブ 2 mg 群で 3/6 例（50.0%）、バリシチニブ 4 mg 群で 8/15 例（53.3%）であった（表 2.7.6.3-40）。

表 2.7.6.3-11. ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 36:	PBO (N=90)	BARI 2 mg (N=89)	BARI 4 mg (N=140)
Response, n (%) (95% CI) [a]	5 (5.6) (2.4, 12.4)	9 (10.1) (5.4, 18.1)	48 (34.3) (26.9, 42.5)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	1.88 (0.63, 5.62)	8.10 (3.18, 20.66)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.260	**<0.001**

Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Note: Results in bold were statistically significant after adjustment for multiplicity
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyelash hair loss as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.9

2.7.6.3.4.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、グラフィカルアプローチによる多重性の調整の対象外であり、両側有意水準 5%で検定した結果を示す。なお、Week 52 の長期投与データカットオフ時点で得られた Week 52 までの有効性を、第 2.7.6.3.7.4.2 項に示す。

2.7.6.3.4.3.1 Week 16、Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

全体集団

Week 16、Week 24、及び Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-12）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-37 に示す。

表 2.7.6.3-12.Week 16、Week 24、Week 36 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	7 (4.5) (2.2, 9.0)	24 (15.4) (10.6, 21.9)	70 (29.9) (24.4, 36.1)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	10.9 (4.3, 17.8)	25.4 (18.3, 32.0)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	3.93 (1.65, 9.35)	9.91 (4.43, 22.15)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.002	<0.001
Week 24:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	5 (3.2) (1.4, 7.3)	30 (19.2) (13.8, 26.1)	101 (43.2) (37.0, 49.6)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	16.0 (9.2, 23.2)	40.0 (32.5, 46.6)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	6.98 (2.71, 17.98)	24.17 (9.80, 59.62)
p-value vs. PBO [b]	NA	<0.001	<0.001
Week 36:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	8 (5.1) (2.6, 9.8)	44 (28.2) (21.7, 35.7)	110 (47.0) (40.7, 53.4)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	23.1 (15.1, 31.0)	41.9 (34.0, 48.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	7.47 (3.39, 16.44)	18.22 (8.54, 38.85)
p-value vs. PBO [b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; SALT50 = at least 50% improvement from Baseline in total SALT score; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.10

2.7.6.3.4.3.2 Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$（SALT スコアのベースラインから 75%以上の改善）を達成した被験者の割合

全体集団

Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-13）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-37 に示す。

表 2.7.6.3-13. Week 24、Week 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 24:	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Response, n (%) (95% CI) [a]	2 (1.3) (0.4, 4.6)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	63 (26.9) (21.6, 32.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.1 (2.3, 12.5)	25.6 (19.4, 31.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	5.87 (1.51, 22.91)	25.18 (7.01, 90.47)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.011	<0.001
Week 36:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	2 (1.3) (0.4, 4.6)	26 (16.7) (11.6, 23.3)	75 (32.1) (26.4, 38.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	15.4 (9.4, 22.1)	30.8 (24.2, 37.1)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	13.24 (3.55, 49.46)	33.48 (9.29, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT=Severity of Alopecia Tool; SALT75=at least 75% improvement from baseline in total SALT score; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.11

2.7.6.3.4.3.3 Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

全体集団

Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に高かった（表 2.7.6.3-14）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-37 に示す。

表 2.7.6.3-14. Week 24 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 24:	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.6) (0.1, 3.5)	12 (7.7) (4.5, 13.0)	39 (16.7) (12.4, 22.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	7.1 (2.7, 12.3)	16.0 (10.9, 21.4)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	9.27 (1.71, 50.35)	23.64 (4.63, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.010	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT=Severity of Alopecia Tool; SALT90=at least 90% improvement from baseline in total SALT score; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.12

2.7.6.3.4.3.4 Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量

全体集団

Week 12、Week 16、Week 24、及び Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に大きく、SALT スコアが改善した（表 2.7.6.3-15）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-42 に示す。

表 2.7.6.3-15. Week 12、Week 16、Week 24、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS、全体）（JAIR 試験）

	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Baseline mean	84.98	85.62	84.77
Week 12:			
Number of patients	153	151	229
LSM (SE)	-0.51 (1.553)	-9.78 (1.580)	-19.18 (1.273)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-9.27 (2.186)	-18.67 (1.987)
95% CI vs. PBO	NA	(-13.57, -4.98)	(-22.58, -14.77)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 16:			
Number of patients	153	151	229
LSM (SE)	-1.22 (1.845)	-13.09 (1.877)	-26.05 (1.512)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-11.87 (2.597)	-24.84 (2.361)
95% CI vs. PBO	NA	(-16.98, -6.77)	(-24.98, -20.20)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 24:			
Number of patients	153	151	230
LSM (SE)	-1.66 (2.108)	-17.41 (2.144)	-34.60 (1.725)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-15.75 (2.967)	-32.93 (2.695)
95% CI vs. PBO	NA	(-21.58, -9.92)	(-38.23, -27.64)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 36:			
Number of patients	153	151	230
LSM (SE)	-1.89 (2.268)	-22.13 (2.307)	-38.97 (1.856)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-20.24 (3.192)	-37.08 (2.899)
95% CI vs. PBO	NA	(-26.51, -13.97)	(-42.78, -31.39)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: SALT = Severity of Alopecia Tool; Diff = difference; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.13

2.7.6.3.4.3.5 Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率

全体集団

Week 12、Week 16、及び Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率は、いずれの時点でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.3-16）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-36 に示す。

表 2.7.6.3-16. Week 12、Week 16、Week 24 での SALT スコアのベースラインからの変化率（mLOCF、FAS、全体）（JAIR 試験）

	PBO (N = 156)	BARI 2 mg (N = 156)	BARI 4 mg (N = 234)
Baseline mean	84.98	85.62	84.77
Week 12:			
Number of patients	153	151	229
LSM (SE)	-0.83 (1.991)	-13.70 (2.025)	-23.62 (1.632)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-12.87 (2.802)	-22.79 (2.547)
95% CI vs. PBO	NA	(-18.38, -7.37)	(-27.80, -17.79)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 16:			
Number of patients	153	151	229
LSM (SE)	-1.91 (2.292)	-17.99 (2.332)	-32.10 (1.879)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-16.08 (3.226)	-30.19 (2.933)
95% CI vs. PBO	NA	(-22.42, -9.74)	(-35.95, -24.43)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001
Week 24:			
Number of patients	153	151	230
LSM (SE)	-2.47 (2.558)	-23.00 (2.602)	-42.20 (2.093)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-20.53 (3.601)	-39.73 (3.271)
95% CI vs. PBO	NA	(-27.60, -13.45)	(-46.16, -33.31)
p-value vs. PBO	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; Diff = difference; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), treatment group, and baseline SALT score as fixed factors.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.14

2.7.6.3.4.3.6 SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間

全体集団

SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間の解析で、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。Week 36 までの累積発現率がバリシチ

ニブ 4 mg 群で 37.6%であることを踏まえると、この解析は主要評価の解析結果を支持するものである。累積発現率及び Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-4 に示す。

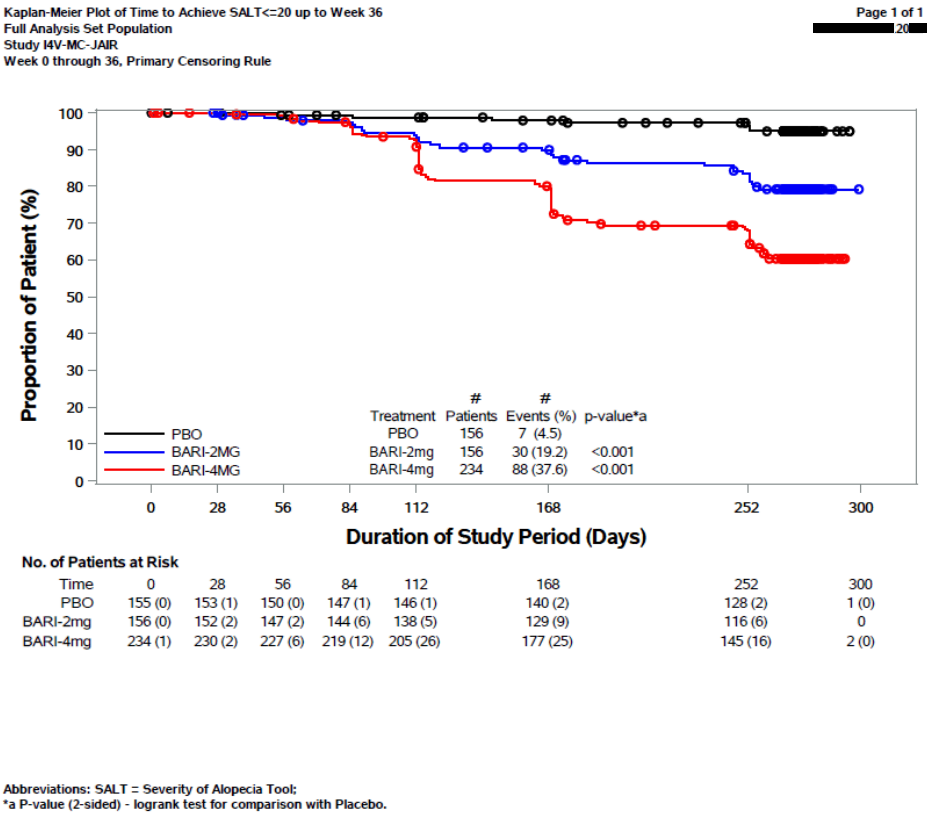


図 2.7.6.3-4. SALT スコア 20 以下を達成するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、全体）（JAIR 試験）

2.7.6.3.4.3.7　Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$（SALT スコアのベースラインから 100%の改善）を達成した被験者の割合

全体集団

Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$ を達成した被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

Week 36 に $SALT_{100}$ を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かったが、Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でも、バリシチニブ 2 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.3-17）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-37 に示す。

表 2.7.6.3-17. Week 24、Week 36 に $SALT_{100}$ を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体）（JAIR 試験）

Week 24:	PBO (N=156)	BARI 2 mg (N=156)	BARI 4 mg (N=234)
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.6) (0.1, 3.5)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	14 (6.0) (3.6, 9.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	0.0 (-2.9, 2.9)	5.3 (1.6, 9.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	0.99 (0.11, 8.69)	7.47 (1.47, 38.09)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.994	0.016
Week 36:	**PBO (N=156)**	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	0(0.0) (0.0, 2.4)	5 (3.2) (1.4, 7.3)	24 (10.3) (7.0, 14.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	3.2 (0.2, 7.3)	10.3 (6.2, 14.8)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	11.08 (0.66, >99.99)	37.85 (2.49, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.094	0.009

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; SALT = Severity of Alopecia Tool; SALT100= 100% improvement from baseline in total SALT score; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR. 5.15

2.7.6.3.4.3.8 Week 16、Week 24 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者割合

全体集団

ベースライン時に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16 及び Week 24 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

ベースライン時に ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16 及び Week 24 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かったが、統計学的に有意な改善を示さなかった（表 2.7.6.3-18）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-39 に示す。

表 2.7.6.3-18. ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=112)**	**BARI 2 mg (N=104)**	**BARI 4 mg (N=161)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	6 (5.4) (2.5, 11.2)	9 (8.7) (4.6, 15.6)	30 (18.6) (13.4, 25.4)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	3.3 (-3.8, 10.8)	13.3 (5.4, 20.6)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	1.61 (0.58, 4.47)	3.70 (1.54, 8.90)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.364	0.003
Week 24:	**PBO (N=112)**	**BARI 2 mg (N=104)**	**BARI 4 mg (N=161)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	3 (2.7) (0.9, 7.6)	8 (7.7) (3.9, 14.4)	46 (28.6) (22.2, 36.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	5.0 (-1.2, 12.0)	25.9 (17.8, 33.5)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	2.62 (0.74, 9.23)	11.98 (3.97, 36.19)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.134	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable. Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.

b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyebrow hair loss as factors.

Source: CSR JAIR Table JAIR.5.16

2.7.6.3.4.3.9 Week 16、Week 24 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16 及び Week 24 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

バリシチニブ 4 mg 群は Week 16 及び Week 24 でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示したが、バリシチニブ 2 mg 群は Week 16 及び Week 24 ともに統計学的に有意な改善は示さなかった（表 2.7.6.3-19）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-40 に示す。

表 2.7.6.3-19. ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=90)**	**BARI 2 mg (N=89)**	**BARI 4 mg (N=140)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	4 (4.4) (1.7, 10.9)	5 (5.6) (2.4, 12.5)	29 (20.7) (14.8, 28.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	1.2 (-6.0, 8.6)	16.3 (7.6, 24.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	1.26 (0.35, 4.49)	5.03 (1.80, 14.07)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.725	0.002
Week 24:	**PBO (N=90)**	**BARI 2 mg (N=89)**	**BARI 4 mg (N=140)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	4 (4.4) (1.7, 10.9)	5 (5.6) (2.4, 12.5)	37 (26.4) (19.8, 34.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	1.2 (-6.0, 8.6)	22.0 (12.8, 30.3)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	1.27 (0.36, 4.53)	6.89 (2.49, 19.06)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.714	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable. Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.

b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyelash hair loss as factors.

Source: CSR JAIR Table JAIR.5.17

2.7.6.3.4.3.10 Week 12、Week 24 に、PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 12、Week 24 に PRO による頭髪評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

バリシチニブ 4 mg 群は Week 12 及び Week 24 でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示したが、バリシチニブ 2 mg 群では Week 24 のみで統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.3-20）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-41 に示す。

表 2.7.6.3-20. ベースラインで PRO による頭髪評価のスコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 12、Week 24 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による頭髪評価のスコアが 3 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 12:	**PBO (N=151)**	**BARI 2 mg (N=149)**	**BARI 4 mg (N=215)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	0 (0.0) (0.0, 2.5)	6 (4.0) (1.9, 8.5)	18 (8.4) (5.4, 12.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	4.0 (0.7, 8.5)	8.4 (4.5, 12.8)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	13.52 (0.84, >99.99)	28.40 (1.89,>99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.066	0.015
Week 24:	**PBO (N=151)**	**BARI 2 mg (N=149)**	**BARI 4 mg (N=215)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.7) (0.1, 3.7)	16 (10.7) (6.7, 16.7)	56 (26.0) (20.6, 32.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	10.1 (5.1, 16.1)	25.4 (19.2, 31.7)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	12.26 (2.30, 65.31)	39.74 (7.83, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.003	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; PRO = patient-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline patient-reported scalp hair measurement as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR.5.18

2.7.6.3.4.3.11 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

ベースライン時に PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24、及び Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.3-21）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-43 に示す。

表 2.7.6.3-21.ベースラインで PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による眉毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=107)**	**BARI 2 mg (N=108)**	**BARI 4 mg (N=165)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (0.9) (0.2, 5.1)	8 (7.4) (3.8, 13.9)	29 (17.6) (12.5, 24.1)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	6.5 (1.0, 13.1)	16.6 (10.1, 23.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	5.98 (1.07, 33.55)	15.55 (3.05, 79.28)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.042	<0.001
Week 24:	**PBO (N=107)**	**BARI 2 mg (N=108)**	**BARI 4 mg (N=165)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	3 (2.8) (1.0, 7.9)	13 (12.0) (7.2, 19.5)	48 (29.1) (22.7, 36.4)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	9.2 (2.2, 16.9)	26.3 (18.1, 33.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	4.21 (1.27, 13.96)	12.24 (4.04, 37.04)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.019	<0.001
Week 36:	**PBO (N=107)**	**BARI 2 mg (N=108)**	**BARI 4 mg (N=165)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	5 (4.7) (2.0, 10.5)	16 (14.8) (9.3, 22.7)	59 (35.8) (28.8, 43.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	10.1 (2.2, 18.5)	31.1 (22.1, 39.1)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	3.43 (1.25, 9.40)	10.85 (4.32, 27.25)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.017	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; PRO = patient-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline PRO eyebrow assessment score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR.5.19

2.7.6.3.4.3.12 Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

全体集団

ベースライン時に PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、いずれの時点でもバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。

バリシチニブ 4 mg 群は Week 12、Week 24、及び Week 36 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示したが、バリシチニブ 2 mg 群では Week 36 のみで統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.3-22）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-44 に示す。

表 2.7.6.3-22.ベースラインで PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者のうち、Week 16、Week 24、Week 36 に PRO による睫毛評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛評価が 2 以上であった被験者、全体）（JAIR 試験）

Week 16:	**PBO (N=89)**	**BARI 2 mg (N=90)**	**BARI 4 mg (N=133)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (1.1) (0.2, 6.1)	4 (4.4) (1.7, 10.9)	25 (18.8) (13. 1, 26.3)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	17.7 (10.1, 25.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	2.99 (0.48, 18.52)	13.18 (2.59, 66.92)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.238	0.002
Week 24:	**PBO (N=89)**	**BARI 2 mg (N=90)**	**BARI 4 mg (N=133)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (1.1) (0.2, 6.1)	4 (4.4) (1.7, 10.9)	34 (25.6) (18.9, 33.6)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	24.4 (16.1, 32.5)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	2.88 (0.46, 18.06)	19.41 (3.82, 98.62)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.258	<0.001
Week 36:	**PBO (N=89)**	**BARI 2 mg (N=90)**	**BARI 4 mg (N=133)**
Response, n (%) (95% CI) [a]	1 (1.1) (0.2, 6.1)	17 (18.9) (12.1, 28.2)	46 (34.6) (27.0, 43.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI) [a]	NA	17.8 (9.4, 27.1)	33.5 (24.4, 41.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI) [b]	NA	14.63 (2.73, 78.42)	30.37 (5.93, >99.99)
p-value vs. PBO [b]	NA	0.002	<0.001

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; PRO = patient-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline PRO eyelash assessment score as factors.
Source: CSR JAIR Table JAIR.5.20

2.7.6.3.4.3.13 Week 24、Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量

全体集団

Skindex-16 AA（症状）スコアのベースラインからの変化量

バリシチニブ 4 mg 群では Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

バリシチニブ 2 mg 群では Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められなかった（表 2.7.6.3-23）。

Skindex-16 AA（感情）スコアのベースラインからの変化量

バリシチニブ 4 mg 群では Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でも、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが、バリシチニブ 2 mg 群では Week 36 でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-23）。

Skindex-16 AA（機能）スコアのベースラインからの変化量

バリシチニブ 4 mg 群では Week 36 でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが、バリシチニブ 2 mg 群では Week 24 及び Week 36 ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められなかった（表 2.7.6.3-23）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-45 に示す。

表 2.7.6.3-23. Week 24、Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS、Skindex-16 AA スコアのベースライン値が得られた被験者、全体）（JAIR 試験）

Skindex-16 AA Score for Symptoms:			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Baseline mean	18.80	18.03	16.42
Week 24:			
Number of patients	144	146	226
LSM (SE)	0.40 (1.263)	-2.10 (1.266)	-3.37 (1.011)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-2.50 (1.764)	-3.77 (1.603)
95% CI vs. PBO	NA	(-5.97, 0.96)	(-6.92, -0.62)
p-value vs. PBO	NA	0.157	0.019
Week 36:			
Number of patients	146	147	227
LSM (SE)	1.17 (1.415)	-1.85 (1.425)	-3.04 (1.138)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-3.02 (1.981)	-4.21 (1.799)
95% CI vs. PBO	NA	(-6.91, 0.88)	(-7.75, -0.68)
p-value vs. PBO	NA	0.129	0.020
Skindex-16 AA Score for Emotions:			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Baseline mean	69.56	70.45	68.03
Week 24:			
Number of patients	144	146	226
LSM (SE)	-13.35 (2.085)	-17.09 (2.091)	-25.11 (1.667)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-3.74 (2.912)	-11.76 (2.642)
95% CI vs. PBO	NA	(-9.46, 1.98)	(-16.95, -6.57)
p-value vs. PBO	NA	0.199	<0.001
Week 36:			
Number of patients	146	147	227
LSM (SE)	-11.98 (2.154)	-18.73 (2.171)	-25.40 (1.732)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-6.75 (3.017)	-13.42 (2.737)
95% CI vs. PBO	NA	(-12.68, -0.82)	(-18.80, -8.04)
p-value vs. PBO	NA	0.026	<0.001
Skindex-16 AA Score for Functioning:			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Baseline mean	52.88	48.40	49.13
Week 24:			
Number of patients	144	146	226
LSM (SE)	-11.91 (1.879)	-10.84 (1.883)	-16.52 (1.501)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	1.07 (2.625)	-4.61 (2.380)
95% CI vs. PBO	NA	(-4.09, 6.23)	(-9.29, 0.07)
p-value vs. PBO	NA	0.683	0.053

Week 36:			
Number of patients	146	147	227
LSM (SE)	-9.67 (1.913)	-14.05 (1.925)	-18.00 (1.535)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-4.38 (2.680)	-8.33 (2.429)
95% CI vs. PBO	NA	(-9.65, 0.88)	(-13.10, -3.56)
p-value vs. PBO	NA	0.103	<0.001

Abbreviations: AA = Alopecia Areata; ANCOVA = analysis of covariance; Diff = difference; COVID-19 = coronavirus disease 2019; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; Skindex-16 AA = Skindex-16 Adapted for Alopecia Areata.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), treatment group, and baseline value as fixed factors.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Source: CSR JAIR Table JAIR.5.21, Table JAIR.5.22, Table JAIR.5.23

2.7.6.3.4.3.14 Week 24、Week 36 での Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団

HADS-A 総スコアのベースラインからの変化量

バリシチニブ 4 mg 群では、Week 36 でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群では、Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.3-24）。

HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量

バリシチニブ 4 mg 群では、Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群では、Week 24 及び Week 36 のいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった（表 2.7.6.3-24）。

日本人集団

日本人集団の結果は表 2.7.6.3-46 に示す。

表 2.7.6.3-24. Week 24、Week 36 での HADS-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS、全体）（JAIR 試験）

HADS Anxiety Total Score:			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Baseline mean	5.90	6.22	6.37
Week 24:			
Number of patients	144	146	226
LSM (SE)	-0.48 (0.215)	-0.68(0.215)	-1.00(0.172)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-0.20 (0.300)	-0.52 (0.272)
95% CI vs. PBO	NA	(-0.79, 0.39)	(-1.06, 0.01)
p-value vs. PBO	NA	0.498	0.055

Week 36:			
Number of patients	146	147	227
LSM (SE)	-0.47 (0.225)	-0.67 (0.227)	-1.19 (0.181)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-0.20 (0.315)	-0.72 (0.286)
95% CI vs. PBO	NA	(-0.82, 0.42)	(-1.28, -0.16)
p-value vs. PBO	NA	0.518	0.012
HADS Depression Total Score:			
	PBO (N=156)	**BARI 2 mg (N=156)**	**BARI 4 mg (N=234)**
Baseline mean	3.69	3.78	3.83
Week 24:			
Number of patients	144	146	226
LSM (SE)	0.20 (0.202)	-0.22 (0.203)	-0.49 (0.162)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-0.42 (0.283)	-0.68 (0.257)
95% CI vs. PBO	NA	(-0.97, 0.14)	(-1.19,-0.18)
p-value vs. PBO	NA	0.140	0.008
Week 36:			
Number of patients	146	147	227
LSM (SE)	0.29 (0.208)	-0.22 (0.210)	-0.39 (0.167)
LSM Diff (SE) vs. PBO	NA	-0.51 (0.291)	-0.68 (0.264)
95% CI vs. PBO	NA	(-1.08, 0.07)	(-1.20, -0.16)
p-value vs. PBO	NA	0.083	0.010

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; COVID-19 = coronavirus disease 2019; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; Diff = difference; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration. If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
The ANCOVA model includes geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), treatment group, and baseline score as fixed factors.
Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
Source: CSR JAIR CSR Table JAIR.5.24

2.7.6.3.5 安全性

Week 36 までの安全性結果を示す。また、Week 52 の長期投与データカットオフで得られたバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の安全性結果を示す。

2.7.6.3.5.1 治験薬の曝露状況

Week 36 データカットオフ時点における治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3-25（A：Week 36）に示す。36 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間開始時に、被験者はプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、又はバリシチニブ 4 mg 群のいずれかに 2:2:3 の比で無作為に割り付けられた。また、Week 52 の長期投与データカットオフ時点におけるバリシチニブ投与群の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3-25（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.3-25.　治験薬の曝露状況（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体及び日本人）（JAIR 試験）

A	**Week 36**							
	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=154)	**BARI 2 mg (N=155)**	**BARI 4 mg (N=233)**	**Pooled BARI (N=388)**	**PBO (N=10)**	**BARI 2 mg (N=11)**	**BARI 4 mg (N=20)**	**Pooled BARI (N=31)**
Mean weeks of exposure (SD)	34.09 (6.697)	34.17 (7.031)	35.03 (5.479)	34.69 (6.152)	36.14 (0.457)	36.26 (0.325)	35.82 (1.304)	35.98 (1.076)
Total patient-years	100.62	101.51	156.44	257.95	6.93	7.64	13.73	21.37

B	**Week 52 data cut-off**			
	全体集団		日本人集団	
	BARI 2 mg (N=155)	**BARI 4 mg (N=233)**	**BARI 2 mg (N=11)**	**BARI 4 mg (N=20)**
Mean days of exposure (SD)	397.6 (149.55)	446.5 (154.46)	478.0 (131.35)	486.0 (155.50)
Total patient-years	168.7	284.8	14.4	26.6

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; SD = standard deviation.
Source: [redacted]

2.7.6.3.5.2 有害事象

有害事象の要約

データカットオフ時点で死亡は報告されなかった。重篤な有害事象を報告した被験者割合はバリシチニブ 2 mg 群で 2.6%（4/155 例）、及びバリシチニブ 4 mg 群で 3.4%（8/233 例）であり、バリシチニブ群ではプラセボ群の 1.9%（3/154 例）より数値的に高かったが、その差は臨床的に問題とならない程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を報告した被験者割合は、各群で同じ（2.6%）であった（表 2.7.6.3-26［A：Week 36］）。

1 件以上の TEAE を報告した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群で 68.4%（106/155 例）及び 4 mg 群で 66.1%（154/233 例）であり、プラセボ群の 63.0%（97/154 例）と比べて数値的に高かった（表 2.7.6.3-26［A：Week 36］）が、TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、その差は臨床的に問題とならない程度であった。重症度が高度の TEAE はバリシチニブ 4 mg 群で 5.6%（13/233 例）に認められ、プラセボ群の 2.6%（4/154 例）及びバリシチニブ 2 mg 群の 2.6%（4/155 例）と比較して数値的に高かった（表 2.7.6.3-26［A：Week 36］）。重症度が高度であった TEAE のうち、バリシチニブ群の 2 例以上で認められた事象（基本語）は頭痛（バリシチニブ 4 mg 群 2 例）、急性胆嚢炎（プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、及びバリシチニブ 4 mg 群、各 1 例）、腎盂腎炎（バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群、各 1 例）であった。

日本人集団では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、重症度が高度の TEAE は認められなかった。バリシチニブ 4 mg 群の 1 例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象により治験薬の投与を中止した。事前に規定した注目すべき有害事象について、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で帯状疱疹が認められたが、重篤な有害事象ではなく、重症度は中等度であった。その他の注目すべき有害事象として、主要心血管イベント（major adverse cardiovascular event：MACE）、静脈血栓塞栓関連事象（venous thromboembolic event：VTE）及び動脈血栓塞栓関連事象（arterial thromboembolic event：ATE）は認められなかった。

Week 52 データカットオフ時点までにバリシチニブ群で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.3-26（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.3-26.　有害事象の概要（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体、日本人）（JAIR 試験）

A	Week 36							
	全体集団				日本人集団			
	PBO (N=154) n (%)	**BARI 2 mg (N=155) n (%)**	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**	**Pooled BARI (N=388) n (%)**	**PBO (N=10) n (%)**	**BARI 2 mg (N=11) n (%)**	**BARI 4 mg (N=20) n (%)**	**Pooled BARI (N=31) n (%)**
Patients with ≥ 1 TEAE	97 (63.0)	106 (68.4)	154 (66.1)	260 (67.0)	7 (70.0)	6 (54.5)	16 (80.0)	22 (71.0)
Mild[a]	65 (42.2)	60 (38.7)	81 (34.8)	141 (36.3)	7 (70.0)	6 (54.5)	12 (60.0)	18 (58.1)
Moderate[a]	28 (18.2)	42 (27.1)	60 (25.8)	102 (26.3)	0	0	4 (20.0)	4 (12.9)
Severe[a]	4 (2.6)	4 (2.6)	13 (5.6)	17 (4.4)	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	3 (1.9)	4 (2.6)	8 (3.4)	12 (3.1)	0	0	0	0
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (2.6)	10 (2.6)	0	0	1 (5.0)	1 (3.2)
AEs leading to discontinuation from study	4 (2.6)	4 (2.6)	3 (1.3)	7 (2.8)	0	0	1 (5.0)	1 (3.2)
TEAE related to study treatment	26 (16.9)	46 (29.7)	60 (25.8)	106 (27.3)	1 (10.0)	1 (9.1)	10 (50.0)	11 (35.5)

B	Week 52 data cut-off			
	全体集団		日本人集団	
	BARI 2 mg (N=155) n (%)	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**	**BARI 2 mg (N=11) n (%)**	**BARI 4 mg (N=20) n (%)**
Patients with ≥ 1 TEAE	115 (74.2)	180 (77.3)	7 (63.6)	18 (90.0)
Mild[a]	57 (36.8)	90 (38.6)	7 (63.6)	13 (65.0)
Moderate[a]	54 (34.8)	73 (31.3)	0	5 (25.0)
Severe[a]	4 (2.6)	17 (7.3)	0	0
Deaths	0	0	0	0
SAEs	4 (2.6)	13 (5.6)	0	0
AEs leading to permanent	4 (2.6)	10 (4.3)	0	2 (10.0)

discontinuation of study treatment				
AEs leading to discontinuation from study	4 (2.6)	9 (3.9)	0	1 (5.0)
TEAE related to study treatment	51 (32.9)	76 (32.6)	2 (18.2)	11 (55.0)

Abbreviations: N = number of patients in group; n = number of patients in the specified category; AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Source: [redacted]

有害事象の分析

Week 36 のデータカットオフ時点で、いずれかの群（プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、又は 4 mg 群）の 2%以上の被験者で報告された TEAE を比較的よく見られた TEAE と定義して表 2.7.6.3-27（A：Week 36）に示す。

比較的よく見られた TEAE のうち、バリシチニブ群の 5%以上に認められた事象（基本語）は、頭痛、上気道感染、尿路感染、及びざ瘡であった。尿路感染及びざ瘡は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で多く認められたが、頭痛及び上気道感染はいずれの群でも同程度認められた（表 2.7.6.3-27［A：Week 36］）。すべての因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.3-47（全体集団）及び表 2.7.6.3-48（日本人集団）に示す。

Week 52 データカットオフ時点までにバリシチニブ群で比較的よく見られた TEAE を表 2.7.6.3-27（B：Week 52 data cut-off）に示す。また、すべての因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.6.3-59（全体集団）及び表 2.7.6.3-60（日本人集団）に示す。

表 2.7.6.3-27. いずれかの群で 2%以上の被験者で報告された TEAE（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A	**Week 36**			
基本語	**PBO (N=154) n (%)**	**BARI 2 mg (N=155) n (%)**	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**	**Pooled BARI (N=388) n (%)**
頭痛	10 (6.5)	12 (7.7)	21 (9.0)	33 (8.5)
上咽頭炎	7 (4.5)	2 (1.3)	15 (6.4)	17 (4.4)
上気道感染	11 (7.1)	12 (7.7)	15 (6.4)	27 (7.0)
ざ瘡	3 (1.9)	9 (5.8)	11 (4.7)	20 (5.2)
尿路感染	2 (1.3)	12 (7.7)	11 (4.7)	23 (5.9)
咳嗽	4 (2.6)	2 (1.3)	10 (4.3)	12 (3.1)
そう痒症	4 (2.6)	1 (0.6)	9 (3.9)	10 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)	0	7 (3.0)	7 (1.8)
脂質異常症	2 (1.3)	0	7 (3.0)	7 (1.8)
高血圧	3 (1.9)	1 (0.6)	7 (3.0)	8 (2.1)
消化不良	1 (0.6)	2 (1.3)	6 (2.6)	8 (2.1)
背部痛	5 (3.2)	3 (1.9)	5 (2.1)	8 (2.1)
下痢	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (2.1)	6 (1.5)
疲労	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.1)	7 (1.8)
毛包炎	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (2.1)	7 (1.8)
悪心	2 (1.3)	4 (2.6)	5 (2.1)	9 (2.3)
口腔咽頭痛	2 (1.3)	4 (2.6)	5 (2.1)	9 (2.3)
インフルエンザ	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (1.7)	6 (1.5)
関節痛	3 (1.9)	4 (2.6)	3 (1.3)	7 (1.8)
不規則月経 [a]	0	0	3 (2.1)	3 (1.2)
外陰部腟カンジダ症 [a]	0	2 (2.0)	3 (2.1)	5 (2.0)
胃腸炎	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (0.9)	6 (1.5)
口腔ヘルペス	6 (3.9)	3 (1.9)	2 (0.9)	5 (1.3)
鼻漏	0	4 (2.6)	1 (0.4)	5 (1.3)
ウイルス性上気道感染	3 (1.9)	5 (3.2)	1 (0.4)	6 (1.5)

B	Week 52 data cut-off	
基本語	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
頭痛	15 (9.7)	29 (12.4)
上気道感染	17 (11.0)	20 (8.6)
尿路感染	16 (10.3)	14 (6.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (2.6)	13 (5.6)
ざ瘡	9 (5.8)	13 (5.6)
上咽頭炎	5 (3.2)	20 (8.6)
そう痒症	4 (2.6)	11 (4.7)
関節痛	8 (5.2)	4 (1.7)
背部痛	3 (1.9)	11 (4.7)
悪心	6 (3.9)	6 (2.6)
咳嗽	3 (1.9)	10 (4.3)
帯状疱疹	6 (3.9)	8 (3.4)
高血圧	2 (1.3)	9 (3.9)
高コレステロール血症	4 (2.6)	5 (2.1)
発熱	2 (1.3)	5 (2.1)
口腔咽頭痛	6 (3.9)	6 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	8 (3.4)
脂質異常症	0	10 (4.3)
血中コレステロール増加	5 (3.2)	5 (2.1)
浮動性めまい	4 (2.6)	4 (1.7)
消化不良	2 (1.3)	6 (2.6)
毛包炎	3 (1.9)	6 (2.6)
胃腸炎	6 (3.9)	3 (1.3)
鼻漏	6 (3.9)	4 (1.7)
高脂血症	5 (3.2)	4 (1.7)
インフルエンザ	2 (1.3)	5 (2.1)
下痢	2 (1.3)	7 (3.0)
咽頭炎	2 (1.3)	6 (2.6)
接触皮膚炎	3 (1.9)	5 (2.1)
疲労	2 (1.3)	6 (2.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	6 (2.6)
麦粒腫	4 (2.6)	2 (0.9)
上腹部痛	5 (3.2)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	6 (2.6)
ウイルス性上気道感染	5 (3.2)	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症 [a]	2 (2.0)	4 (2.8)
腟感染 [a]	3 (2.9)	2 (1.4)
体重増加	4 (2.6)	1 (0.4)
月経困難症 [a]	0	3 (2.1)
不規則月経 [a]	0	3 (2.1)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off).
a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=97 (PBO), N=102 (BARI 2 mg), N=144 (BARI 4 mg).
Source: [redacted]

死亡及び重篤な有害事象

Week 52 データカットオフまでに死亡は報告されなかった。

Week 36 までに重篤な有害事象はプラセボ群の 3/154 例（1.9%）、バリシチニブ 2 mg 群の 4/155 例（2.6%）、及びバリシチニブ 4 mg 群の 8/233 例（3.4%）で報告され、発現割合はプラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かったが、その差は臨床的に問題とならない程度であった。2 例以上の被験者で認められた事象（基本語）は急性胆嚢炎及び腎盂腎炎であり、前者はプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の各 1 例、後者はバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の各 1 例に認められた（表 2.7.6.3-28［A：Week 36］、表 2.7.6.3-49）。

Week 36 及び Week 52 データカットオフ時点までに認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.3-28（A：Week 36；B：Week 52 data cut-off）に示す。

Week 36 及び Week 52 データカットオフ時点までに本試験で報告された重篤な有害事象を発現した症例一覧を、それぞれ表 2.7.6.3-49 及び表 2.7.6.3-61 に示す。また、Week 36 までに報告された重篤な有害事象の叙述を第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Patient Narratives に示す。

表 2.7.6.3-28. 重篤な有害事象（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A	**Week 36**			
器官別大分類 ***基本語***	**PBO** **(N=154)** **n (%)**	**BARI 2 mg** **(N=155)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N=233)** **n (%)**	**Pooled BARI** **(N=388)** **n (%)**
Patients with at least 1 SAE	3 (1.9)	4 (2.6)	8 (3.4)	12 (3.1)
胃腸障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	0	0	1(0.4)	1 (0.3)
絞扼性臍ヘルニア	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.3)	1 (0.4)	3 (0.8)
腎盂腎炎	0	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
足関節部骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	1(0.4)	1 (0.3)
前立腺癌[a]	1 (1.8)	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
医療機器位置異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血管障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)

A	Week 36			
器官別大分類 *基本語*	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
高血圧	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
心臓障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

B	Week 52 data cut-off	
器官別大分類 *基本語*	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
Patients with at least 1 SAE	4 (2.6)	13 (5.6)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	4 (1.7)
虫垂炎	0	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6)	0
腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.4)
帯状疱疹	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.4)
足関節部骨折	1 (0.6)	0
腰椎骨折	0	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.4)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.6)	0
胃腸障害	0	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.4)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	1 (0.4)
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	2 (0.9)
Ｂ細胞性リンパ腫	0	1(0.4)
子宮平滑筋腫[b]	0	1(0.7)
眼障害	0	1(0.4)
緑内障	0	1(0.4)
神経系障害	0	1(0.4)
坐骨神経痛	0	1(0.4)
製品の問題	0	1 (0.4)
医療機器位置異常	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.4)
高血圧	0	1 (0.4)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; SAE = Serious Adverse Event; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off).
a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=57 (PBO), N=53 (BARI 2 mg), N=89 (BARI 4 mg).
b Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=102 (BARI 2 mg), N=144 (BARI 4 mg).
Source: [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 36 までに治験薬の投与中止に至った有害事象は各投与群に同程度の割合（2.6%）で報告された。2 例以上で認められた事象（基本語）はなかった（表 2.7.6.3-29［A：Week 36］）。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3-29（B：Week 52 data cut-off）に示す。

Week 36 までに本試験で報告された治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Patient Narratives に示す。

表 2.7.6.3-29. 治験薬の投与中止に至った有害事象（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A	**Week 36**			
器官別大分類 ***基本語***	**PBO (N=154) n (%)**	**BARI 2 mg (N=155) n (%)**	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**	**Pooled BARI (N=388) n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to permanent DC of study intervention	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (2.6)	10 (2.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (0.9)	2 (0.5)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
体重増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
B 細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
前立腺癌[a]	1 (1.8)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0
便秘	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
下気道感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.6)	0	0	0
頭痛	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	1 (0.6)	0	0	0
うつ病	1 (0.6)	0	0	0

B	Week 52 data cut-off	
器官別大分類 *基本語*	**BARI 2 mg (N=155) n (%)**	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to permanent DC of study intervention	4 (2.6)	10 (4.3)
臨床検査	1 (0.6)	3 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)
体重増加	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)
白血球減少症	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.4)
下気道感染	1 (0.6)	0
心臓障害	1 (0.6)	0
うっ血性心不全	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)
急性胆嚢炎	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0
背部痛	1 (0.6)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.4)
B 細胞性リンパ腫	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.4)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the BARI 4 mg group.
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off).
a Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=57 (PBO), N=53 (BARI 2 mg), N=89 (BARI 4 mg).
Source: [redacted]

治験薬の投与中断に至った有害事象

Week 36 までに治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低かった（表 2.7.6.3-30［A：Week 36］）。

治験薬の投与中断に至った有害事象で最も発現割合が高かったのは「感染症および寄生虫症」器官別大分類（system organ class：SOC）に該当する事象であった。バリシチニブ群の 2 例以上で報告された事象（基本語）は帯状疱疹（プラセボ群：1 例 0.6%、バリシチニブ 2 mg 群：3 例 1.9%、バリシチニブ 4 mg 群：2 例 0.9%）であった（表 2.7.6.3-30［A：Week 36］）。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.6.3-30（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.3-30. 治験薬の投与中断に至った有害事象（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A	**Week 36**			
器官別大分類 ***基本語***	**PBO** **(N=154)** **n (%)**	**BARI 2 mg** **(N=155)** **n (%)**	**BARI 4 mg** **(N=233)** **n (%)**	**Pooled BARI** **(N=388)** **n (%)**
Patients with ≥ 1 AEs leading to temporary interruption of study intervention	13 (8.4)	8 (5.2)	16 (6.9)	24 (6.2)
感染症および寄生虫症	7 (4.5)	8 (5.2)	6 (2.6)	14 (3.6)
帯状疱疹	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (0.9)	5 (1.3)
咽頭炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
上気道感染	2 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
COVID-19 肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
デング熱	1 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.6)	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
COVID-19 の疑い	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	0	0	5 (2.1)	5 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
コロナウイルス検査陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
好中球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
白血球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (0.9)	2 (0.5)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
神経系障害	2 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
顔面麻痺	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	0	0
頭痛	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
妄想症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
喘息	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.6)	0	0	0
白内障	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	0	0	0

A	Week 36			
器官別大分類 *基本語*	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	0	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	1 (0.6)	0	0	0
高血圧	1 (0.6)	0	0	0

B	Week 52 data cut-off	
器官別大分類 *基本語*	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
Patients with ≥ 1 AEs leading to temporary interruption of study intervention	12 (7.7)	28 (12.0)
感染症および寄生虫症	11 (7.1)	14 (6.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (1.3)
帯状疱疹	5 (3.2)	6 (2.6)
虫垂炎	0	1 (0.4)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.4)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6)	0
外耳炎	1 (0.6)	0
咽頭炎	0	1 (0.4)
上気道感染	0	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.6)	0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	0
耳下腺炎	0	1 (0.4)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.6)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.6)	0
腎盂腎炎	0	1 (0.4)
歯感染	1 (0.6)	0
臨床検査	1 (0.6)	4 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.6)	1 (0.4)
糖鎖抗原１９－９増加	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.3)
好中球減少症	0	1 (0.4)
貧血	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	1 (0.4)
心臓障害	0	1 (0.4)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)
神経系障害	0	1 (0.4)

B	Week 52 data cut-off	
器官別大分類 *基本語*	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
ベル麻痺	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.9)
喘息	0	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4)
外科および内科処置	0	1 (0.4)
乳房被膜拘縮解除術	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)
筋損傷	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.4)
精神障害	0	1 (0.4)
妄想症	0	1 (0.4)
血管障害	0	1 (0.4)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.
System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the BARI 4 mg group.
MedDRA-J: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off).
Source: [redacted]

2.7.6.3.5.3 事前に規定した注目すべき有害事象

本項では、本治験で事前に規定した以下の注目すべき有害事象の結果を示す。

- 感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）
- 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［non-melanoma skin cancer ：NMSC］、NMSC 以外の悪性腫瘍）
- 肝関連事象
- 消化管穿孔
- MACE
- 血栓関連事象（VTE 及び ATE など）

感染症（結核、帯状疱疹、日和見感染を含む）

Week 36 までに治験薬投与後に 1 件以上の感染症が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ 2 mg 群で高かったが、4 mg 群ではプラセボ群と同程度であった（表 2.7.6.3-31［A：Week 36］）。

日和見感染及び結核は認められなかった。治験薬投与後に比較的よく認められた感染症は、上気道感染、尿路感染、及び上咽頭炎であった。重篤な感染症はバリシチニブ 2 mg 群の 2/155 例（腎盂腎炎及び COVID-19 肺炎、各 1 例）、及びバリシチニブ 4 mg 群の 1/233 例（腎盂腎炎）で報告された。有害事象の転帰はいずれも回復であり、重篤な感染症によって治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。バリシチニブ 2 mg 群の 1 例は、肺炎からの回復が認められた約 9 週間後、軽度の下気道感染の発現により治験薬の投与を中止した。

単純ヘルペス（症候群別）は、プラセボ群の 8/154 例（5.2%）、バリシチニブ 2 mg 群の 6/155 例（3.9%）、及びバリシチニブ 4 mg 群の 2/233 例（0.9%）で報告された。単純ヘルペス（症候群別）の基本語は以下に示すとおり認められたが、いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した。

- 口腔ヘルペス
  - プラセボ群：6 例
  - バリシチニブ 2 mg 群：3 例
  - バリシチニブ 4 mg 群：2 例
- 陰部単純ヘルペス
  - プラセボ群：1 例
  - バリシチニブ 2 mg 群：2 例
  - バリシチニブ 4 mg 群：1 例
- 単純ヘルペス
  - プラセボ群：1 例
  - バリシチニブ 2 mg 群：1 例
  - バリシチニブ 4 mg 群：0 例

帯状疱疹は、プラセボ群の 1/154 例（0.6%）、バリシチニブ 2 mg 群の 3/155 例（1.9%）、バリシチニブ 4 mg 群の 3/233 例（1.3%、うち 1 例は日本人被験者）で報告された。いずれも皮疹は局所に限局し、軽度又は中等度の重症度で、多皮膚分節にまたがるものではなかった。いずれも重篤ではなく、重症度は軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した。

Week 52 データカットオフ時点までにバリシチニブ群で認められたすべての感染症の重症度及び転帰の詳細を表 2.7.6.3-31（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.3-31. 感染症に関連する注目すべき有害事象の概要（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

	Week 36			
	PBO (N=154) n (%)	**BARI 2 mg (N=155) n (%)**	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**	**Pooled BARI (N=388) n (%)**
Patients with ≥1 TE infection	45 (29.2)	58 (37.4)	69 (29.6)	127 (32.7)
Serious infections	0	2 (1.3)	1(0.4)	3 (0.8)
TE opportunistic infection	0	0	0	0
TE herpes zoster	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.3)	6 (1.5)
TE herpes simplex	8 (5.2)	6 (3.9)	2 (0.9)	8 (2.1)
TE tuberculosis	0	0	0	0
Led to study intervention interruption	7 (4.5)	8 (5.2)	6 (2.6)	14 (3.6)
Led to study intervention discontinuation	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

	Week 52 data cut-off	
	BARI 2 mg (N=155) n (%)	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**
Patients with ≥1 TE infection	75 (48.4)	101 (43.3)
Serious infections	2 (1.3)	4 (1.7)

	Week 52 data cut-off	
	BARI 2 mg (N=155) n (%)	**BARI 4 mg (N=233) n (%)**
TE opportunistic infection	0	0
TE herpes zoster	6 (3.9)	8 (3.4)
TE herpes simplex	7 (4.5)	4 (1.7)
TE tuberculosis	0	0
Led to study intervention interruption	11 (7.1)	14 (6.0)
Led to study intervention discontinuation	1 (0.6)	1 (0.4)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; TE = treatment-emergent.
MedDRA: Version 23.1 (Week 36), Version 24.0 (Week 52 data cut-off).
Source: [redacted]

その他の注目すべき有害事象

Week 36 までに認められたその他の注目すべき有害事象の結果は、以下のとおり（JAIR 試験 CSR [第 5.3.5.1.3 項] Table JAIR.5.40.）。MACE、VTE、及び ATE は、いずれの投与群でも認められなかった。また、NMSC 及び消化管穿孔が確認された被験者は認められなかった。

プラセボ群の 1 例で精密検査後に消化管穿孔とは関連のない腹膜炎が確認されたことが報告された。本被験者は、急性胆嚢炎及び胆石症に関連した中等度の腹膜炎を発現し、3 日後に本事象は消失した。コンピューター断層撮影検査では、消化管穿孔の兆候は認められなかった。

NMSC 以外の悪性腫瘍が、プラセボ群の 1 例（前立腺癌）及びバリシチニブ 4 mg 群の 1 例（B 細胞性リンパ腫）に認められた。バリシチニブ 4 mg 群の 1 例は飲酒／喫煙歴があり、治験薬の投与開始から約 4 ヵ月後に頸部リンパ節の痛みを報告した。生検後、被験者は B 細胞性リンパ腫と診断された。被験者は治験薬の投与の中止及び本試験を中止し、他の医療機関に転院した。診断後 5 ヵ月の時点で、被験者は寛解していることが報告された。

薬剤性肝障害スクリーニングプロットの右上の象限（ALT ＞3 ×基準範囲上限［upper limit of normal：ULN］、TBL ＞2 ×ULN）に該当した被験者は認められなかった。薬剤性肝障害、肝細胞損傷、肝損傷、肝障害に関連する事象及び肝臓関連の重篤な有害事象の報告はなかった。大部分の TEAE がトランスアミナーゼ上昇などの肝機能検査値異常であった。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められたその他の注目すべき有害事象を表 2.7.6.3-58 に示す。

2.7.6.3.5.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査

ベースラインからの有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）グレードの変動について示す。

クレアチンホスホキナーゼ

Week 36 までにバリシチニブ 4 mg 群ではクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加のグレードが悪化した被験者の割合がプラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。バリシチニブ 4 mg 群の 4 例で CPK 増加のグレードが 4 に悪化したが、バリシチニブ 2 mg 群では CPK 増加

のグレードの悪化は 1 又は 2 のみであった（表 2.7.6.3-32［A：Week 36］）。プラセボ群では、2 例で CPK 増加のグレードが 4 に悪化した。CPK 増加のグレードの悪化が 3 又は 4 であった被験者割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かったが、バリシチニブ 2 mg 群ではグレードの悪化が 3 又は 4 であった被験者はいなかった。CPK 増加のグレードが 4 に悪化した（> 10 ×ULN）被験者のうち、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例では、それぞれ以下の筋骨格系および結合組織障害関連の有害事象が報告された。

- CPK の最大値：2155 U/L（ULN 192 U/L）、軽度の筋痙縮を
- CPK の最大値：12220 U/L（ULN 308 U/L）、軽度の筋肉痛を報告（これらが認められた 7 日後の来院では、CPK は正常値の範囲内であった）

なお、Week 36 までに日本人集団で CPK 増加を示した被験者の割合を、表 2.7.6.3-50 に示す。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.3-32（B：Week 52 data cut-off）に示す。なお、日本人集団で CPK 増加を示した被験者の割合を、表 2.7.6.3-62 に示す。

表 2.7.6.3-32. 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A	Week 36			
CTCAE Grade Increase	**PBO n/NAR (%)**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**	**Pooled BARI n/NAR (%)**
Any CTCAE grade increase	26/153 (17.0)	36/154 (23.4)	81/229 (35.4)	117/383 (30.5)
Increase to Grade ≥1	25/133 (18.8)	34/142 (23.9)	71/204 (34.8)	105/346 (30.3)
Increase to Grade ≥2	9/147 (6.1)	3/154 (1.9)	23/222 (10.4)	26/376 (6.9)
Increase to Grade ≥3	2/150 (1.3)	0/154	12/228 (5.3)	12/382 (3.1)
Increase to Grade ≥4	2/153 (1.3)	0/154	4/229 (1.7)	4/383 (1.0)

B	Week 52 data cut-off	
CTCAE Grade Increase	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**
Any CTCAE grade increase	55/154 (35.7)	105/229 (45.9)
Increase to Grade ≥1	51/142 (35.9)	92/204 (45.1)
Increase to Grade ≥2	11/154 (7.1)	30/222 (13.5)
Increase to Grade ≥3	4/154 (2.6)	16/228 (7.0)
Increase to Grade ≥4	2/154 (1.3)	6/229 (2.6)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded).
Source: CSR JAIR Table JAIR 5.43,

<u>その他の臨床検査値</u>

バリシチニブの作用機序と臨床的に関連すると考えられる臨床検査値を対象として、ベースラインからの CTCAE カテゴリーの変化を表 2.7.6.3-33 に示す。Week 36 までのこれらの臨床検査値について、臨床的に問題となる投与群間での不均衡は認められなかった。

血液学的検査値でグレード 3 以上へのカテゴリカルな増加が認められた被験者数は、全体としては少なかった（表 2.7.6.3-33［A：Week 36］）。バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の各 1 例で好中球数に関連するグレード 4 への変化が確認されたが、これらの被験者で前後に実施した検査では正常値が確認された。血小板数 600 x 10^9 cells/L 以下から 600 x 10^9 cells/L 超への血小板増加が認められた被験者はなかった。

高比重リポ蛋白（HDL）の「高値」へのコレステロール値の変化及び低比重リポ蛋白（LDL）の「高値」又は「極めて高値」へのコレステロール値の変化が認められた。これらの変化は、臨床的に有意な LDL/HDL 比率の変化をもたらさなかった。MACE は報告されておらず、脂質の変化は MACE とは関連していなかった。

プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の被験者で肝機能検査値のカテゴリーの上昇が認められた被験者は少なかった（表 2.7.6.3-33［A：Week 36］）。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められた臨床検査値のカテゴリー変化を表 2.7.6.3-33（B：Week 52 data cut-off）に示す。

表 2.7.6.3-33. バリシチニブの作用機序と臨床的に関連する臨床検査値のカテゴリー変化（A：0-36wk、Safety；B：Week 52 data cut-off、Ext BARI AA、全体）（JAIR 試験）

A		**Week 36**			
Analyte	**Category**	**PBO n/NAR (%)**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**	**Pooled BARI n/NAR (%)**
Platelets	**Thrombocytosis ≤600 billion cells/L to >600 billion cells/L**	0/153	0/152	0/231	0/383
Hemoglobin	**Increase to ≥Grade 3 (<8 g/dL)**	0/154	0/153	1/231 (0.4)	1/384 (0.3)
Neutrophils	**Increase to ≥Grade 3 (<1000/μL)**	0/154	2/151 (1.3)	3/230 (1.3)	5/381 (1.3)
Leukocytes	**Increase to ≥Grade 3 (<2000/μL)**	0/154	0/153	0/230	0/383
Lymphocytes	**Increase to ≥Grade 3 (<500/μL)**	0/154	0/151	2/229 (0.9)	2/380 (0.5)
Triglycerides	**Increase to “high” or “very high”**	12/134 (9.0)	24/125 (19.2)	19/202 (9.4)	43/327 (13.1)
	Increase to “very high”	0/145	0/138	0/226	0/364
Total Cholesterol	**Increase to “high”**	11/133 (8.3)	22/127 (17.3)	38/210 (18.1)	60/337 (17.8)
LDL cholesterol	**Increase to “high” or “very high”**	8/137 (5.8)	14/132 (10.6)	26/212 (12.3)	40/344 (11.6)
	Increase to “Borderline high”, “high” or “Very high”	20/113 (17.7)	27/109 (24.8)	54/178 (30.3)	81/287 (28.2)
HDL cholesterol	**Increase to “high”**	11/83 (13.3)	31/87 (35.6)	58/135 (43.0)	89/222 (40.1)
Serum ALT	**≥5 x ULN**	0/154	0/154	0/231	0/385
	≥3 x ULN	4/154 (2.6)	3/154 (1.9)	4/231 (1.7)	7/385 (1.8)

A		Week 36			
Analyte	**Category**	**PBO n/NAR (%)**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**	**Pooled BARI n/NAR (%)**
Serum AST	**≥5 x ULN**	0/154	0/154	1/231 (0.4)	1/385 (0.3)
	≥3 x ULN	1/154 (0.6)	0/154	3/231 (1.3)	3/385 (0.8)
Serum ALP	**≥1.5 x ULN**	1/154 (0.6)	3/154 (1.9)	1/231 (0.4)	4/385 (1.0)
Serum bilirubin	**≥2 x ULN**	0/154	0/154	1/231 (0.4)	1/385 (0.3)
Creatinine	**Increase to ≥Grade 3 (>3 x ULN)**	0/77	0/61	0/100	0/161

B		Week 52 data cut-off	
Analyte	**Category**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**
Platelets	**Thrombocytosis ≤600 billion cells/L to >600 billion cells/L**	1/152 (0.7)	0/231
Hemoglobin	**Increase to ≥Grade 3 (<8 g/dL)**	0/153	1/231 (0.4)
Neutrophils	**Increase to ≥Grade 3 (<1000/µL)**	2/151 (1.3)	5/230 (2.2)
Leukocytes	**Increase to ≥Grade 3 (<2000/µL)**	0/153	0/230
Lymphocytes	**Increase to ≥Grade 3 (<500/µL)**	0/151	2/229 (0.9)
Triglycerides	**Increase to “high” or “very high”**	29/127 (22.8)	33/203 (16.3)
	Increase to “very high”	0/140	0/227
Total Cholesterol	**Increase to “high”**	24/129 (18.6)	54/211 (25.6)
LDL cholesterol	**Increase to “high” or “very high”**	17/134 (12.7)	35/213 (16.4)
	Increase to “Borderline high”, “high” or “Very high”	37/111 (33.3)	63/178 (35.4)
HDL cholesterol	**Increase to “high”**	33/88 (37.5)	63/135 (46.7)
Serum ALT	**≥5 x ULN**	0/154	1/231 (0.4)
	≥3 x ULN	6/154 (3.9)	7/231 (3.0)
Serum AST	**≥5 x ULN**	0/154	2/231 (0.9)
	≥3 x ULN	1/154 (0.6)	6/231 (2.6)
Serum ALP	**≥1.5 x ULN**	3/154 (1.9)	1/231 (0.4)

B		Week 52 data cut-off	
Analyte	**Category**	**BARI 2 mg n/NAR (%)**	**BARI 4 mg n/NAR (%)**
Serum bilirubin	**≥2 x ULN**	0/154	2/231 (0.9)
Creatinine	**Increase to ≥Grade 3 (>3 x ULN)**	0/154	0/231

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase ; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); ULN = upper limit of normal.
Source: [redacted]

バイタルサイン及び身体所見

Week 36 までのバイタルサインについて、プラセボ群とバリシチニブ群の間には、治験薬投与後に数値的な差が認められたが、その差は臨床的に有意な変化ではなく、ベースラインからの変化量は小さかった（JAIR 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Figure JAIR.8.7）。

治験薬投与後に体重の増加が報告された被験者の割合は、各群で同程度であった（JAIR 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Figure JAIR.8.7）。

Week 52 データカットオフまでにバリシチニブ群で認められたバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重）で高値又は低値を示した被験者の割合を、JAIR 試験 CSR Addendum（第 5.3.5.1.3 項）Table JAIR.8.83 及び Table JAIR.8.84 に示す。

2.7.6.3.5.5 その他の安全性評価

本項ではコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の結果を示す。

Week 36 までの C-SSRS について、試験期間中に臨床的に問題となる変化は認められなかった。ベースライン時に自殺念慮が認められなかった被験者のうち、4 例（プラセボ群：2/154 例 1.3%、バリシチニブ 2 mg 群：2/153 例 1.3%）の被験者が Week 36 までに自殺念慮を報告した（JAIR 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table JAIR.8.63）。

自殺行動又は自傷行動が認められた被験者（JAIR 試験 CSR［第 5.3.5.1.3 項］Table JAIR.8.64）及び自殺行動又は自傷行動の TEAE の報告はなかった。また、バリシチニブ群（バリシチニブ 2 mg 群：1.3%、バリシチニブ 4 mg 群：0.4%）でのうつ病（基本語）の TEAE の発現割合はプラセボ群（1.3%）と比較して高くなかった（表 2.7.6.3-47）。

自殺念慮が認められた被験者の叙述を第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Patient Narratives に示す。

Week 52 データカットオフまでの C-SSRS について、バリシチニブ群ではに臨床的に問題となる変化は認められなかった。ベースライン時に自殺念慮が認められなかったバリシチニブ群の被験者のうち、バリシチニブ 2 mg 群で 2 例（2/153 例 1.3%）の被験者が Week 52 までに自殺念慮を報告した（JAIR 試験 CSR Addendum［第 5.3.5.1.3 項］Table JAIR.8.85）。

C-SSRS に基づく自殺行為を報告したバリシチニブ群の被験者は、いなかった。自殺企図を伴わない自傷行動は、バリシチニブ 4 mg 群の被験者 1 例にのみ報告された（JAIR 試験 CSR Addendum［第 5.3.5.1.3 項］Table JAIR.8.87）。

自殺行動又は自傷行動の TEAE が認められた被験者の割合は、JAIR 試験 CSR Addendum［第 5.3.5.1.3 項］Table JAIR.8.71 に示す。また、うつ病（基本語）の TEAE の発現割合はバリシチニブ 2 mg 群で 1.3%、バリシチニブ 4 mg 群で 0.9%であった（表 2.7.6.3-59）。

2.7.6.3.6 結論

有効性

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

重要な副次評価項目のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合について、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した。また、その他の重要な副次評価項目について、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、バリシチニブ 4 mg 群は以下の項目でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した。

- SALT 関連項目
  - Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
  - Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
  - Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
  - Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

バリシチニブ 2 mg 群では、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では、重要な副次評価項目のうち 1 項目のみ（Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合）でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められ、それ以外での重要な副次評価項目では統計学的な有意差は認められなかった。

安全性

本試験の Week 36 までに観察されたバリシチニブの安全性プロファイルは、関節リウマチ及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。重症及び極めて重症の AA 患者で、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で報告された有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して高かったが、その差は臨床的に問題とならない程度であった。死亡、MACE、VTE、ATE、NMSC、及び日和見感染は報告されなかった。NMSC 以外の悪性腫瘍が 2 例に認められた。プラセボ群の 1 例では前立腺癌が、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例では B 細胞性リンパ腫が認められた。

Week 52 長期投与のデータカットオフ時点までにバリシチニブ群で得られた安全性のデータは、Week 36 の安全性データと同様であり、新たな安全性所見は認められなかった。

結論

JAIR 試験結果から、バリシチニブが重症及び極めて重症の AA 患者に対する治療選択肢となりうる許容可能なベネフィット/リスクプロファイルを有することが示された。