オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　若年性特発性関節炎の概要 3
2.5.1.2　若年性特発性関節炎の治療 6
2.5.1.3　若年性特発性関節炎のアンメットメディカルニーズ 7
2.5.1.4　バリシチニブを若年性特発性関節炎に対して開発する科学的背景 7
2.5.1.5　臨床開発の経緯 8
2.5.1.5.1　若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験計画 8
2.5.1.5.2　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 11
2.5.1.5.3　日本での JIA を対象とした臨床開発の経緯 11
2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言 11
2.5.1.7　本申請の臨床データパッケージ 11
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　JIA 患者での薬物動態 14
2.5.3.2　JIA 患者での投与量／曝露量－反応関係 15
2.5.3.3　JIA 患者での推奨用法用量 16
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　臨床試験デザイン 18
2.5.4.1.1　対象被験者の選択 18
2.5.4.1.2　用法及び用量 18
2.5.4.1.3　有効性評価項目 19
2.5.4.1.4　有効性評価項目の解析 19
2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.5.4.2.1　試験対象集団 20
2.5.4.2.2　全試験を通しての結果の比較検討 20
2.5.4.2.3　部分集団解析 26
2.5.4.2.3.1　全体集団の部分集団解析の結果 26
2.5.4.2.4　日本人集団の結果 26
2.5.4.3　推奨用法・用量 33
2.5.4.4　効果の持続 33
2.5.4.5　有効性の結論 33
2.5.5　安全性の概括評価 35
2.5.5.1　安全性の評価方法 35
2.5.5.2　被験者の内訳 35
2.5.5.3　曝露状況の要約 35
2.5.5.4　有害事象の要約 35
2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象 36
2.5.5.5　死亡及び重篤な有害事象 37
2.5.5.6　治験薬の投与中止に至った有害事象 38
2.5.5.7　注目すべき有害事象 39
2.5.5.8　有害事象の結論 42
2.5.5.9　臨床検査 42
2.5.5.10　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.5.5.10.1　成長への影響 43
2.5.5.11　特別な患者集団及び状況下における安全性 43
2.5.5.11.1　部分集団での検討 43
2.5.5.11.2　その他の特別な部分集団 43
2.5.5.11.3　日本人集団と全体集団の安全性比較の要約 44

2.5.5.11.4　関節リウマチ（RA）、アトピー性皮膚炎（AD）、及び円形脱毛症（AA）との安全性の比較 44
2.5.5.12　安全性の結論 44
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1　治療の背景 45
2.5.6.1.1　疾患及び病態 45
2.5.6.1.2　現行の治療法 45
2.5.6.2　ベネフィット 45
2.5.6.2.1　JIA の徴候及び症状の改善 45
2.5.6.2.1.1　経口の分子標的薬 46
2.5.6.2.1.2　ベネフィットに関連するエビデンスの強さ 46
2.5.6.2.1.3　ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性 46
2.5.6.3　リスク 47
2.5.6.3.1　リスクに関連するエビデンスの強さ 47
2.5.6.3.2　リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性 47
2.5.6.3.3　リスク管理 48
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 48
2.5.7　参考文献 50

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AA	alopecia areata：円形脱毛症
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
BMI	Body Mass Index：体格指数
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire：小児健康調査質問票
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drugs：従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
DBW	double-blind withdrawal：二重盲検治療中止
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
EAIR	exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率 観察期間での 100 人年あたりのイベントを発現した被験者数（100 patient-years at risk：PYR［リスク人年］）
ERA	enthesitis-related JIA：付着部炎関連関節炎
ESR	erythrocyte sedimentation rate：赤血球沈降速度
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein：高感度 C 反応性蛋白
ILAR	International League of Associations for Rheumatology：国際リウマチ学会
JADAS-27	Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27：若年性関節炎疾患活動性スコア 27
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
JIA	juvenile idiopathic arthritis：若年性特発性関節炎
JPsA	juvenile psoriatic arthritis：乾癬性関節炎
MACE	major adverse cardiovascular events：主要な心血管イベント
MTX	Methotrexate：メトトレキサート
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
OLLI	open-label lead-in：非盲検導入
PedACR30/50/70/90/100	Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index：米国リウマチ学会の小児における 30/50/70/90/100%改善基準
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RF	rheumatoid factor：リウマトイド因子
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis：全身型若年性特発性関節炎

略語	定義
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。
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
TYK	Tyrosine Kinase：チロシンキナーゼ
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名
JAGU	I4V-MC-JAGU
JAHV	I4V-MC-JAHV
JAHX	I4V-MC-JAHX

2.5.1　製品開発の根拠

バリシチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 に選択性を有する経口の JAK 阻害剤である。日本では、以下の効能又は効果で承認されている。

効能又は効果	承認日	申請資料
既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	2017 年 7 月 3 日	RA
既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	2020 年 12 月 25 日	AD
SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）	2021 年 4 月 23 日	COVID-19
円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）	2022 年 6 月 20 日	AA

今回、以下に示すバリシチニブの若年性特発性関節炎（JIA）を対象とした日本を含む国際共同試験を実施し、バリシチニブの JIA に対する有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

第 III 相プラセボ対照試験：I4V-MC-JAHV（JAHV）試験

長期継続試験：I4V-MC-JAHX（JAHX）試験

2.5.1.1　若年性特発性関節炎の概要

JIA の定義及び分類

JIA は、16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義されている。

国際リウマチ学会（ILAR）では JIA を以下の 7 病型に分類している（Petty et al. 2004）。

- 全身型
- リウマトイド因子（RF）陽性多関節炎
- RF 陰性多関節炎
- 持続型又は進展型少関節炎
- 付着部炎関連関節炎（ERA）
- 乾癬性関節炎（JPsA）
- 未分類関節炎

ILAR 分類による JIA 分類基準を表 2.5.1-1 に示す。この定義及び分類は国内外で同一である。JIA は病型により、その病態や治療、合併症、予後などが異なる。

表 2.5.1-1 JIA の分類基準

分類	定義	除外
全身型	1 関節以上の関節炎と 2 週間以上続く発熱（うち 3 日間は連続する）を伴い、以下の徴候を 1 つ以上伴う関節炎 1）暫時の紅斑 2）全身のリンパ節腫脹 3）肝腫大又は脾腫大 4）漿膜炎	a, b, c, d
RF 陰性多関節炎	発症 6 ヵ月以内に 5 ヵ所以上に関節炎が及ぶ型で、RF が陰性	a, b, c, d, e
RF 陽性多関節炎	発症 6 ヵ月以内に 5 ヵ所以上に関節炎が及ぶ型で、RF が 3 ヵ月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性	a, b, c, e
少関節炎	発症 6 ヵ月以内の炎症関節が 1～4 ヵ所に限局する関節炎、以下の 2 つの型を区別する 1）持続型：全経過を通して 4 関節以下の関節炎 2）進展型：発症 6 ヵ月以降に 5 関節以上に関節炎が見られる	a, b, c, d, e
付着部炎関連関節炎	以下のいずれか 1）関節炎と付着部炎 2）関節炎あるいは付着部炎を認め、少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例 （a）現在又は過去の仙腸関節の圧痛及び／又は炎症性の腰仙関節痛 （b）HLA-B27 陽性 （c）親や同胞に強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙脹関節炎、Reiter 症候群又は急性前部ぶどう膜炎のいずれかの罹患歴がある （d）しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎 （e）6 歳以上で関節炎を発症した男児	a, d, e
乾癬性関節炎	以下のいずれか 1）乾癬を伴った関節炎 2）少なくとも次の 2 項目以上を伴う例 （a）指趾炎 （b）爪の変形（点状凹窩、爪甲剥離など） （c）親や同胞に乾癬患者	b, c, d, e
未分類関節炎	6 週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎で、上記の分類基準を満たさないか、又は複数の基準に重複するもの	

除外項目：
a. 患児や親・同胞での乾癬罹患や乾癬既往歴
b. 6 歳以降に発症した HLA-B27 陽性の関節炎男児
c. 強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter 症候群又は急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、親・同胞に罹患歴がある
d. 3 ヵ月以上の期間をおいて少なくとも 2 回以上の IgM-RF 陽性
e. 全身型 JIA
出典：若年性特発性関節炎における生物学的製剤使用の手引き 2020 年版、序章 表 1

本申請に含まれる臨床試験は、JIA のうち、ILAR 分類の以下の病型を対象とし、全身型及び持続型少関節炎は対象としていない。本項では、臨床試験の対象を指す際に、以下の病型をまとめて「JIA」と記載する。

- RF 陽性又は陰性多関節炎
- 進展型少関節炎
- ERA
- JPsA

有病率

JIA は小児リウマチ性疾患の中で患者数が最も多い疾患である。日本での有病率は、小児人口 10 万人あたり 10～15 人であり（秋岡 2016）、欧米の有病率とあまり差はない。しかし、病型ごとの頻度は日本と欧米で異なり、日本では全身型と RF 陽性多関節炎の頻度が欧米に比べ高い（表 2.5.1-2）。成人期になっても約 6 割の患者は通院や治療が必要な状態であり、全体としておよそ 8000 人の患者が存在すると考えられている。

表 2.5.1-2 ILAR 分類 7 病型の頻度

病型	欧米	日本 [a]
全身型	5-15%	41.7%
RF 陽性多関節炎	3%	18.2%
RF 陰性多関節炎	17%	13.7%
少関節炎	50-80%	20.2%
付着部炎関連関節炎	1-10%	1.6%
乾癬性関節炎	0-11%	0%
未分類関節炎	11-21%	4.7%

a. 小児慢性特定疾患事業受給者の調査から得られた 2008 年のデータ
出典: 若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017、第 2 章 表 1 一部改変

診断

JIA を正確に診断する単一の検査方法は存在せず、症状が JIA の特徴的な所見であること、それが他の疾患と鑑別されることから総合的に診断される（一般社団法人日本リウマチ学会小児リ

ウマチ調査検討小委員会 2017）。診断方法は、日本とその他の地域で臨床的に重要な違いは報告されていない。

2.5.1.2　若年性特発性関節炎の治療

JIA 治療の目標を以下に示す（Ravelli et al. 2018）。

- 兆候と症状の制御
- 関節の構造的損傷の防止
- 併存疾患や薬物毒性の回避
- 身体機能、成長、発達、クオリティ・オブ・ライフ、及び社会参加の最適化

海外の状況

JIAの治療は米国リウマチ学会（ACR）により、ガイドライン及びリコメンデーションが示されている（Beukelman et al. 2011; Ringold et al. 2013; Onel et al. 2022）。

一次治療

JIA 患者に対する一次治療を以下に示す。

- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）
- 関節内及び全身性コルチコステロイド
- メトトレキサート（MTX）
- 従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）（Ringold et al. 2013）

ただし、これらの治療法では十分な効果は得られない患者も多い（Ringold et al. 2013; Hinze et al. 2015; Ravelli 2016）。

生物学的製剤

一次治療で効果不十分な場合に、生物学的製剤が適用される。以下の主な生物学的製剤は、RA の治療薬として承認され、過去 20 年以上にわたり小児に対する治療法に改善をもたらしている（Lovell et al. 2000; Ruperto et al. 2010; Brunner et al. 2015）。また、ACR の JIA ガイドラインで、これらの薬剤は JIA 治療に適していると記載されている。

- 腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤
- 共刺激シグナル阻害剤
- 抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体

これらの生物学的製剤により治療法が改善しているものの、持続的な寛解を達成していない効果不十分な患者もみられる（Hinze et al. 2015; Onel et al. 2022）。

分子標的薬

JAK 阻害剤であるトファシチニブは、それぞれ 2020 年及び 2021 年に以下の国で JIA の治療薬として承認を得ている。

- 米国：2 歳以上の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
- 欧州：2 歳以上、かつ MTX 併用の有無は問わない DMARD で効果不十分の RF 陽性又は陰性多関節炎、進展型少関節炎及び JPsA 患者

国内の状況

日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会より作成された治療アルゴリズムに従ってJIA の治療が行われる（一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会 2015）。2022 年 12 月時点で、JIA の治療薬として JAK 阻害剤は日本で承認されていないことを除き、治療の現状は国内外で概ね類似している。

例として、関節型の治療法を以下に示す（難病情報センター）。

- 関節型： MTX が用いられる。しかし、半数は難治性で関節破壊の進行がある。難治例に対しては、タクロリムス、サラゾスルファピリジン、イグラチモドなどの併用や、生物学的製剤であるエタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブなどの併用を行う。関節破壊が進行した例では関節形成術や人工関節術が考慮される。

2.5.1.3　若年性特発性関節炎のアンメットメディカルニーズ

JIA の治療に対するアンメットメディカルニーズは高い。

JIA の予後は個々の患者や疾患の病型によって異なる。JIA 患者の 25%～70%で発症から 10 年を経過しても活動性を有する関節炎が認められ、40%以上の患者では成人期を迎えた時点でも活動性を有する関節炎が認められる（Lovell 2006; 武井 2015; Selvaag et al. 2016）。JIA は、関節破壊、身体機能障害及びクオリティ・オブ・ライフの低下などの重篤な病態に至るリスクがある疾患である（Prakken et al. 2011; Gidman et al. 2015; Ringold et al. 2019）。

JIA の治療薬の進歩は臨床的な改善をもたらしたものの、かなりの数の患者でその治療効果は十分ではない。そのため、患者を層別化し、適切な次の治療を選択できるよう、疾患の進行と寛解についてさらなる知見を得る必要がある（Zaripova et al. 2021）。

日本では JIA に対する経口の分子標的薬は承認されておらず、治療選択肢が限られているため、新規作用機序を持つ経口薬への期待がある。日本で承認されている生物学的製剤の投与経路は皮下又は静脈内投与であることから、注射部位の痛みや投薬にかかる時間などの負担は治療のハードルとなっており、JIA 患者及び介護者により経口治療薬の開発が求められている。

そのため、申請者は、JIA の治療薬として日本初となる、経口分子標的薬の JAK 阻害剤を開発した。

2.5.1.4　バリシチニブを若年性特発性関節炎に対して開発する科学的背景

若年性特発性関節炎の発症機序

JIA は不均一な病態を呈する自己免疫疾患であるが詳細な発症機序は不明である（難病情報センター）。

バリシチニブの作用機序

バリシチニブは、薬理学的に JAK 阻害剤に分類される。JAK ファミリーには、JAK1、JAK2、JAK3、チロシンキナーゼ 2（TYK2）の 4 つの分子が属し、これらは造血、炎症及び免疫機能に関与する多数のサイトカイン及び成長因子の細胞表面受容体からの細胞内シグナルを伝達する酵素である（O’Shea et al. 2015）。バリシチニブは、JAK3 又は TYK2 に比べ、JAK1 及び JAK2 に対してより強い阻害活性を示す（Fridman et al. 2010）。

JIA の病因は十分に解明されていないが、RA で見られるのと同様の複数の免疫学的異常が認められる（Ravelli and Martini 2007）。例えば、RA で見られる炎症性滑膜炎に類似した炎症性滑膜炎が JIA でも認められ、関節の滑膜表層細胞の過形成及び滑膜下組織への単核細胞（T 細胞、B 細胞、マクロファージ、樹状細胞及び形質細胞等）の浸潤を伴う。また、成人 RA 患者を対象とした臨床試験で、滑液中や血清中の IL-1、IL-6 及び TNFα などの炎症性サイトカイン濃度が上昇することが示されており、JIA 患者でも同様の上昇が見られた。これらのサイトカインの変化には、C 反応性タンパク（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR）などの疾患活動性マーカーとの相関性が認められた（Lepore et al. 1994; Mangge et al. 1995; Rooney et al. 1995, 2000; De Benedetti et al. 1997）。JAK/STAT 経路を介してシグナル伝達を行う IL-6 などの炎症性サイトカイン（Rawlings et al. 2004）や、JAK1 及び JAK2 の阻害により発現が抑制される TNFα は、JIA の病態と関連していると考えられている（Ravelli and Martini 2007）。そのため、これらの経路を標的とする薬理学的介入により、JIA に対する新たな治療法を提供できる可能性がある。

2.5.1.5　臨床開発の経緯

2.5.1.5.1　若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験計画

JIA を対象とした臨床試験には、第 III 相プラセボ対照試験の JAHV 試験及び長期継続試験の JAHX 試験が含まれる（表 2.5.1-3）。

JAHV 試験は 1 種類以上の従来型 DMARD 又は生物学的製剤による治療に対して効果不十分又は不耐性の JIA 患者を対象とした、バリシチニブ経口投与の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、プラセボ対照無作為化、二重盲検、治療中止試験であった。

JAHX 試験は JIA 患者を対象とした、長期安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、長期継続投与試験である。JAHV 試験又は全身型若年性特発性関節炎（sJIA）を有する被験者を対象とした I4V-MC-JAHU 試験（本申請には含まず）に参加した患者が JAHX 試験に組み入れられる。

表 2.5.1-3 JIA を対象としたバリシチニブの臨床データパッケージ

試験番号	**JUVE-BASIS** **I4V-MC-JAHV** **N= 220**	**JUVE-X** **I4V-MC-JAHX** **N= 199**（JAHV 試験から参加した被験者）
添付資料番号	第 5.3.5.1.1 項	第 5.3.5.2.1 項
資料区分	評価資料	評価資料
試験の種類	第 III 相、プラセボ対照試験	第 III 相、非盲検試験
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照無作為化、二重盲検、治療中止試験	多施設共同、非盲検、長期継続試験
対象集団	ILAR が定義する JIA の以下の病型のいずれかと診断された 2 歳以上 18 歳未満の患者 • RF 陽性又は陰性多関節炎 • 進展型少関節炎 • ERA • JPsA	JAHV 試験及び JAHU 試験に参加した患者
治験薬（製剤の種類）投与量	年齢グループごとに規定したバリシチニブの固定用量を投与した。 • 9 歳以上：4 mg • 9 歳未満：2 mg 被験者の年齢に基づき、錠剤又は内用懸濁液を 1 日 1 回経口投与した。プラセボ群ではバリシチニブ製剤に対応するプラセボを投与した。 • 12 歳以上：錠剤 • 6 歳以上 12 歳未満：錠剤又は内用懸濁液 • 6 歳未満：内用懸濁液	年齢グループごとに規定したバリシチニブの固定用量を投与した。 • 9 歳以上：4 mg • 2 歳以上 9 歳未満：2 mg • 2 歳未満：1.5 mg（JAHU 試験から移行した被験者のみ） 被験者の年齢に基づき、錠剤又は内用懸濁液を 1 日 1 回経口投与した。 • 12 歳以上：錠剤 • 6 歳以上 12 歳未満：錠剤又は内用懸濁液 • 6 歳未満：内用懸濁液
投与期間	最長 46 週間 • 安全性／PK 評価期間：2 週間 • OLLI 期間：12 週間 • DBW 期間：最長 32 週間	最長 264 週間 • 非盲検投与期間：最長 264 週間
評価項目	有効性、安全性、薬物動態	有効性、安全性

試験番号	**JUVE-BASIS** **I4V-MC-JAHV** **N= 220**	**JUVE-X** **I4V-MC-JAHX** **N= 199**（JAHV 試験から参加した被験者）
主要目的	JIA 患者におけるバリシチニブの有効性をプラセボと比較評価する。	JIA 又は sJIA 患者におけるバリシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する。
投与群 [a]	プラセボ群：81 例；バリシチニブ群：82 例（日本人、プラセボ群：5 例；バリシチニブ群：9 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> バリシチニブ：199 例（日本人 23 例）
割付比 [a]	プラセボ群：バリシチニブ群＝1:1	該当せず
実施地域	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、中国、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、インド、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、スペイン、トルコ、英国	<JAHV 試験から参加した被験者> 同左
データカットオフ日	2022 年 1 月 26 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験実施状況	完了	継続中

略語：DBW = 二重盲検治療中止; ERA = 付着部炎関連関節炎; ILAR = 国際リウマチ学会; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎; OLLI = 非盲検導入; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; PK = 薬物動態; RF = リウマトイド因子; sJIA = 全身型若年性特発性関節炎

a　JAHV 試験での DBW 期間の開始時

2.5.1.5.2　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

JIA 患者を対象にバリシチニブの有効性及び安全性を評価したすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び実施地域での関連する規制を遵守して実施した。

2.5.1.5.3　日本での JIA を対象とした臨床開発の経緯

JIA 患者を対象とした第 III 相試験である JAHV 試験及び JAHX 試験に日本から参加し、日本人 JIA 患者でのバリシチニブの有効性及び安全性を評価した。

日本からの参加の検討にあたって、JIA 患者でのバリシチニブの外因性及び内因性の民族的要因の評価結果は以下のとおりであった。

外因性民族的要因

- 診断に関して、日本とその他の国で特筆すべき違いがない（第 2.5.1.1 項）
- 治療に関して、日本からの参加の検討時に、日本とその他の国で特筆すべき違いがなかった（第 2.5.1.2 項）

内因性民族的要因

- 以下の集団でのバリシチニブの PK プロファイルに、日本とその他の国で特筆すべき違いがなかった。
  - 健康被験者
  - RA 患者
  - AD 患者

以上より、日本人 JIA 患者と外国人 JIA 患者を同一の患者集団として国際共同治験を実施することは妥当と考えた。また、日本が参加する国際共同試験の成績から、日本人 JIA 患者での有効性及び安全性を評価することは妥当と考えた。

2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言

バリシチニブの JIA 患者を対象とした臨床開発に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と以下の相談を実施した。

[redacted]相談（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

本相談では、[redacted]を相談し、[redacted]に関し助言を得た。

2.5.1.7　本申請の臨床データパッケージ

本承認申請では、以下に示す臨床試験を評価資料とする臨床データパッケージを構築し、以下の臨床試験成績を提出する。

- JIA の患者を対象とした臨床試験 2 試験
  - JAHV 試験
  - JAHX 試験
- 健康被験者を対象とした内用懸濁液と市販錠剤の生物学的同等性試験 1 試験
  - I4V-MC-JAGU（JAGU）試験

本申請では、JAHV 試験及び JAHX 試験の被験者の以下のデータを含める。

- 有効性
  - JAHV 試験の有効性データ
  - JAHX 試験のデータカットオフ時点までの有効性データ
- 安全性
  - JAHV 試験の安全性データ
  - JAHX 試験のデータカットオフ時点までの安全性データ
  - JAHX 試験のデータカットオフ時点までの JAHV 試験及び JAHX 試験の安全性併合データ

臨床データパッケージに含まれる臨床薬理試験は JAGU 試験である。JAHV 試験では PK を評価していることから、本試験のデータを用いた母集団薬物動態（PopPK）解析の結果を提出する。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請の予定用法及び用量に 1 mg が含まれることから、既承認の市販用錠剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠に加えて 1 mg 錠を追加申請する。JIA 患者を対象とした JAHV 試験及び JAHX 試験では、市販用錠剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠に加えて 1 mg 錠も提供した。1 mg 錠と 2 mg 錠の素錠は同一組成比で含量のみが異なり、溶出試験で同等性が確認されている（第 3.2.P 項参照）。

また、JAHV 試験及び JAHX 試験では錠剤の嚥下が困難な被験者も含まれたことから、錠剤に加えて臨床試験用内用懸濁液も使用した。臨床試験用内用懸濁液は、生物薬剤学試験 JAGU 試験の結果から市販用錠剤と生物学的に同等であることが確認されている。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

バリシチニブを関節リウマチ（RA）、アトピー性皮膚炎（AD）及び円形脱毛症（AA）の成人患者に投与した後の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び臨床薬理情報は、それぞれ既提出申請資料（RA、AD 及び AA）に含まれており、評価されていることから、本項ではそれら既承認の適応に関する情報は再掲していない。

2 歳から 18 歳未満の若年性特発性関節炎（JIA）患者を対象とした第 III 相試験である I4V-MC-JAHV 試験（JAHV 試験）で、バリシチニブの PK 及び PD を評価した。本試験では、以下の用量のバリシチニブを 1 日 1 回投与した。

- 2 歳以上 9 歳未満：2 mg
- 9 歳以上 18 歳未満：4 mg

安全性／PK 評価期間では、各年齢グループのコホート（コホートあたり 5～8 例）のバリシチニブ曝露量が、成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を投与したときの曝露量に相当するかどうかを検討するために、血液検体を採取した。非盲検導入（OLLI）期間では、ベースラインより約 12 週間、一定用量のバリシチニブが 1 日 1 回経口投与された被験者から血漿検体を採取した。12 週時点に米国リウマチ学会の小児における 30%改善基準（PedACR30）を達成した被験者をプラセボ群又はバリシチニブ群に 1：1 の比率で無作為に割り付け、二重盲検治療中止（DBW）期間に再燃が認められるまで最長 32 週間投与した。バリシチニブ投与被験者 217 例の合計 1261 ポイントのバリシチニブ血漿中濃度データを PK 解析に使用した。さらに、一部の被験者のデータを、主要評価項目である再燃までの期間（163 例）、並びに副次評価項目である 44 週時点の PedACR（218 例）及び若年性関節炎疾患活動性スコア 27（JADAS-27）（160 例）を指標とした曝露量－反応関係の評価にも使用した。

2.5.3.1　JIA 患者での薬物動態

JIA 患者での PK について得られた主要な結果を以下に示す。

- 安全性／PK 評価期間に、12 歳以上 18 歳未満及び 9 歳以上 12 歳未満の JIA 患者にバリシチニブ 4 mg、あるいは 6 歳以上 9 歳未満及び 2 歳以上 6 歳未満の JIA 患者にバリシチニブ 2 mg を投与したときの血漿中濃度（実測値）は、成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量とおおむね同程度であった。
- 2 歳以上 18 歳未満の JIA 患者でのバリシチニブの PK は、以下の特徴及び因子を有するモデルで適切に表された。
  - ラグタイムを含む 0 次吸収過程
  - eGFR 比例的見かけの腎クリアランス（CLr/F）及び腎外クリアランス（CLnr/F）の和で表した 2-コンパートメントモデル
  - アロメトリックスケーリングによる CL/F 及び V/F に対する体重の影響
- 体重グループ別の CL/F、V/F、及び消失半減期（$t_{1/2}$）は以下のとおりであった。

	30 kg 未満	**30 kg 以上**
例数	29	188
年齢（歳）[c]	8 (2-16)	14 (9-17)
CL/F (L/h)	6.30 (61)	10.2 (45)
V/F (L/F)	41.9 (40)	86.8 (29)
$t_{1/2}$ (h)	7.60 (64)	8.75 (44)

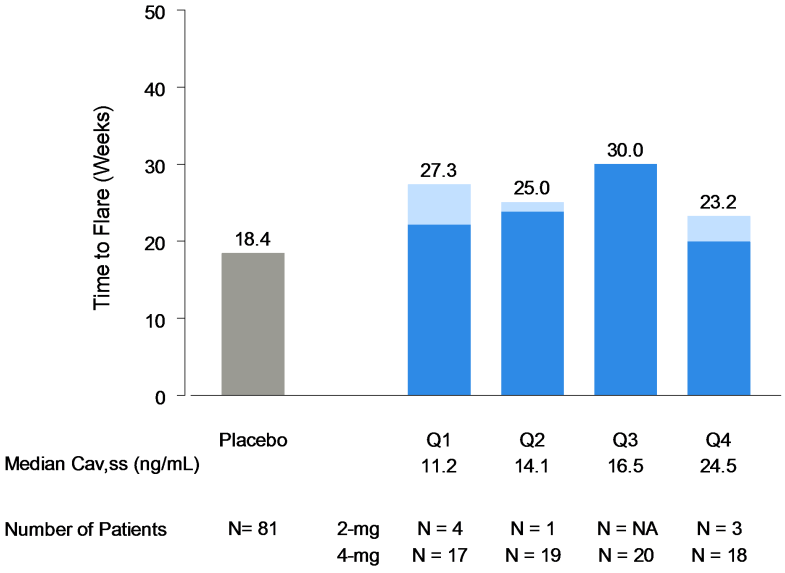
CL/F = 見かけのクリアランス; CV = 変動係数; $t_{1/2}$ = 消失半減期; V/F = 見かけの分布容積
幾何平均値（CV%）

- 体重を共変量としてモデルに組み込んだとき、年齢はバリシチニブの PK に対する共変量とは見なされなかった。
- JIA の病型、性別、人種又は民族などの内因性要因は、小児患者でのバリシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。民族（日本人／外国人の別）もバリシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。
- 腎機能は、成人 RA 患者と同様に、小児 JIA 患者においても定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）には有意な影響を及ぼさなかったが、定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）に有意な影響を及ぼした。

	軽度腎機能障害	**中等度腎機能障害**
腎機能正常患者に対する $AUC_{\tau,ss}$ の比	1.56	2.06

2.5.3.2　JIA 患者での投与量／曝露量－反応関係

JAHV 試験の用量で、主要評価項目である再燃までの期間（図 2.5.3-1）、並びに副次評価項目である 44 週時点の PedACR 及び JADAS-27 に明らかな曝露量－反応関係（曝露量を四分位で区分したときの反応）は認められなかった。本試験は、成人 RA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量範囲になることを目標としていたことから、曝露量－反応関係が認められないことは予想された結果であった。また、これらの結果により、JAHV 試験での曝露量で有効性がプラトーに達していることも示唆された。



略語：$C_{av,ss}$ = 定常状態における平均血漿中濃度; N = 解析対象被験者数; NA = 非該当; Q = 四分位

注：水色 + 青色のカラムは曝露量を四分位で区分したときの再燃までの期間で、そのうち 4 mg が投与された被験者の割合を青色カラムで示した。

図 2.5.3-1　曝露量－反応解析：プラセボ、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与された患者について、$C_{av,ss}$ を四分位で区分したときの再燃までの期間（JAHV 試験）

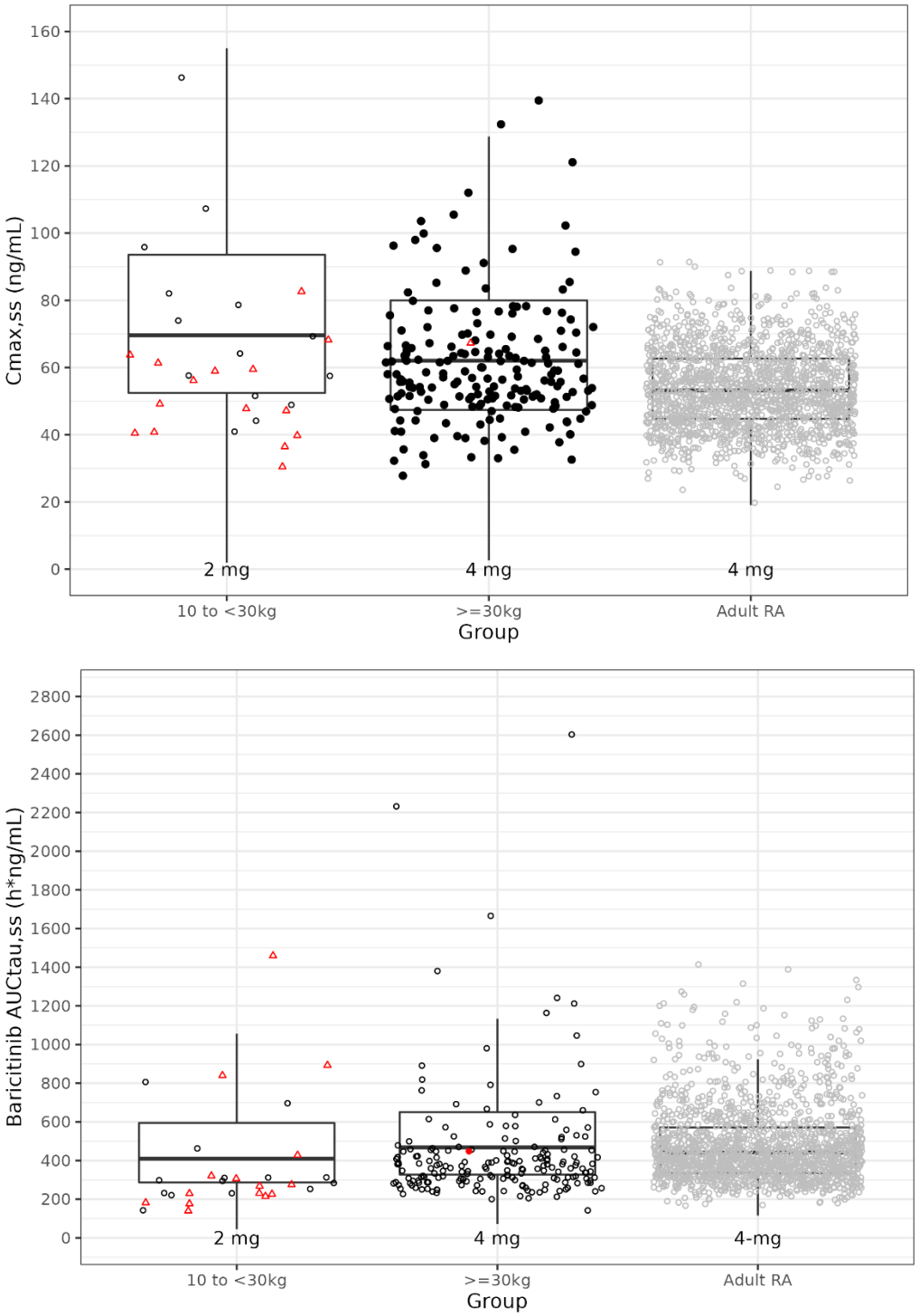
2.5.3.3　JIA 患者での推奨用法用量

母集団薬物動態解析（PopPK）モデル並びに有効性及び安全性のデータより、JIA 患者に対する以下の推奨用量が支持された（図 2.5.3-2）。

- 体重 30 kg 未満の JIA 患者：2 mg、1 日 1 回
- 体重 30 kg 以上の JIA 患者：4 mg、1 日 1 回

腎機能別の投与量の調整方針は、以下のとおりである。

- 軽度の腎機能障害を有する患者では、用量調整の必要はない。
- 中等度の腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者の推奨用量の半量とする。
- 重度の腎機能障害を有する患者への投与は推奨しない。



略語：$AUC_{tau,ss}$ = 定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; JIA = 若年性特発性関節炎; RA = 関節リウマチ

注：黒い丸は 2 mg 又は 4 mg 投与時の曝露量個別値、赤い三角は JAHV 試験で年齢グループに従い実際に投与された用量と、30 kg をカットオフとして体重グループで層別したときの用量が異なる被験者について、体重グループの用量を投与されたときの曝露量に補正した曝露量個別値を示す。成人 RA 患者の箱ひげ図は、成人 RA 患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験（JADA 試験、JADC 試験、JADN 試験、JADW 試験、JADV 試験、JADX 試験、JADZ 試験）を併合したデータに基づく。灰色の丸は、4 mg 投与時に補正した成人 RA 患者の事後的に推定した曝露量個別値を示す。

図 2.5.3-2　体重 30 kg 未満の JIA 患者にバリシチニブ 2 mg 又は 30 kg 以上の JIA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したときと成人 RA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$（上段）及び $AUC_{tau,ss}$（下段）のシミュレーションの比較

2.5.4　有効性の概括評価

本申請には、以下に示す 2 試験でバリシチニブの投与を受けた JIA 患者の有効性データを含めた。

- 国際共同第 III 相二重盲検プラセボ対照 JAHV 試験
- 国際共同第 III 相非盲検長期継続 JAHX 試験

本項では、以下の被験者での有効性評価の結果を示す。

- JAHV 試験の被験者
- JAHX 試験の被験者のうち JAHV 試験から移行した被験者

2.5.4.1　臨床試験デザイン

試験デザインの概要は表 2.7.3.1-1 を参照すること。

2.5.4.1.1　対象被験者の選択

以下に JAHV 試験の主な選択基準を示す。

- 16 歳未満で発症し国際リウマチ学会（ILAR）が定義する JIA の以下の病型のいずれかと診断され、以下の選択基準を満たす 2 歳以上 18 歳未満の患者。

病型	選択基準
RF 陽性又は陰性多関節炎	スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも 5 関節以上の関節に進展している場合
進展型少関節炎	スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも 5 関節以上の関節に進展している場合
ERA	以下のいずれかに当てはまる場合 スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも 3 関節以上の関節に進展している場合 少なくとも 1 関節以上の仙腸関節に病変があり、かつ 21-circle numeric rating scale の評価による医師の総合評価が 3 以上の場合
JPsA	スクリーニング及びベースラインの関節炎が少なくとも 3 関節以上の関節に進展している場合

2.5.4.1.2　用法及び用量

JAHV 試験の安全性／PK 評価期間で、小児被験者にバリシチニブを投与したときの曝露量が、成人関節リウマチ患者にバリシチニブ 4 mg を投与したときの曝露量に相当するかを年齢グループごとに検討した。結果に基づき、JAHV 試験の非盲検導入（OLLI）期間及び二重盲検治療中止（DBW）期間の投与量を以下のとおり設定した。JAHX 試験でも同じ投与量とした。

年齢	バリシチニブ投与量（投与頻度）a
12 歳以上 18 歳未満	4 mg（1 日 1 回）
9 歳以上 12 歳未満	
6 歳以上 9 歳未満	2 mg（1 日 1 回）
2 歳以上 6 歳未満	

a　ベースライン時に腎機能障害又は腎機能未発達（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満と定義）が認められた被験者は、バリシチニブの用量を 50%減量することとした。

2.5.4.1.3　有効性評価項目

JAHV 試験で用いた主要評価項目と主な副次評価項目は以下のとおりである。各評価項目の詳細は第 2.7.3.1.2 項を参照すること。

有効性の評価項目		評価項目の詳細
OLLI 期間	**DBW 期間**	
主要評価項目		
該当なし	DBW 期間の開始から DBW 期間終了時点までに認められた再燃までの期間	第 2.7.3.1.2.1 項
主な副次評価項目（全体集団での評価）		
該当なし	再燃が認められる被験者の割合	第 2.7.3.1.2.2.1 項
米国リウマチ学会の小児における 30/50/70/90/100%改善基準（PedACR30/50/70/90/100）		第 2.7.3.1.2.2.2 項
PedACR コアセットの 6 つの各評価項目におけるベースラインからの変化量		第 2.7.3.1.2.2.3 項
JADAS-27 のベースラインからの変化量		第 2.7.3.1.2.2.4 項

2.5.4.1.4　有効性評価項目の解析

有効性解析対象集団

JAHV 試験での有効性解析対象集団の定義を表 2.5.4.1-1 に示す。

表 2.5.4.1-1 有効性解析対象集団（JAHV 試験）

有効性解析対象集団	定義
Safety/PK population	安全性／PK 評価期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
OLLI population	安全性／PK 評価期間を経ずに直接 OLLI 期間に組み入れられ、PK 評価に基づき年齢グループごとに規定した固定用量の治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
OLLI2 population	OLLI 期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
Safety/PK and OLLI population	安全性／PK 評価及び OLLI 期間に組み入れられたすべての被験者
DBW population	DBW 期間に無作為割付けされたすべての被験者

略語：DBW = 二重盲検治療中止; OLLI = 非盲検導入; OLLI2 = 非盲検導入 2; PK = 薬物動態
Source: CSR Table JAHV 4.2

統計の全般的考察

統計学的解析手法は第 2.7.3.1.3.1 項を参照すること。

2.5.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析

バリシチニブの有効性の検証は JAHV 試験で行ったため、本項では JAHV 試験の OLLI 期間及び DBW 期間に得られた主な有効性の結果を示す。

2.5.4.2.1　試験対象集団

被験者の内訳

JAHV 試験の被験者数の内訳は表 2.7.3.3-1 を参照すること（詳細は表 2.7.3.1-1 及び第 2.7.6.3.2.1 項を参照）。

人口統計学的特性及び疾患特性

JAHV 試験の全体集団でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、それぞれ表 2.7.4.1-6 及び表 2.7.4.1-7 に示す。JAHV 試験 DBW 期間の日本人集団でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、それぞれ表 2.7.6.3-18 及び表 2.7.3.6-1 に示す。

全体集団では DBW 期間の投与群間で以下の違いが認められたが、その他のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、おおむね均衡がとれていた。

- ベースライン時のコルチコステロイド治療がある被験者の割合がバリシチニブ群で高い：プラセボ群 27.2%、バリシチニブ群 42.7%
- ベースライン時の MTX 使用がある被験者の割合がバリシチニブ群で高い：プラセボ群 51.9%、バリシチニブ群 67.1%

DBW 期間のバリシチニブ群の日本人集団では全体集団と比べて以下の違いが認められたが、その他のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団と同様であった。

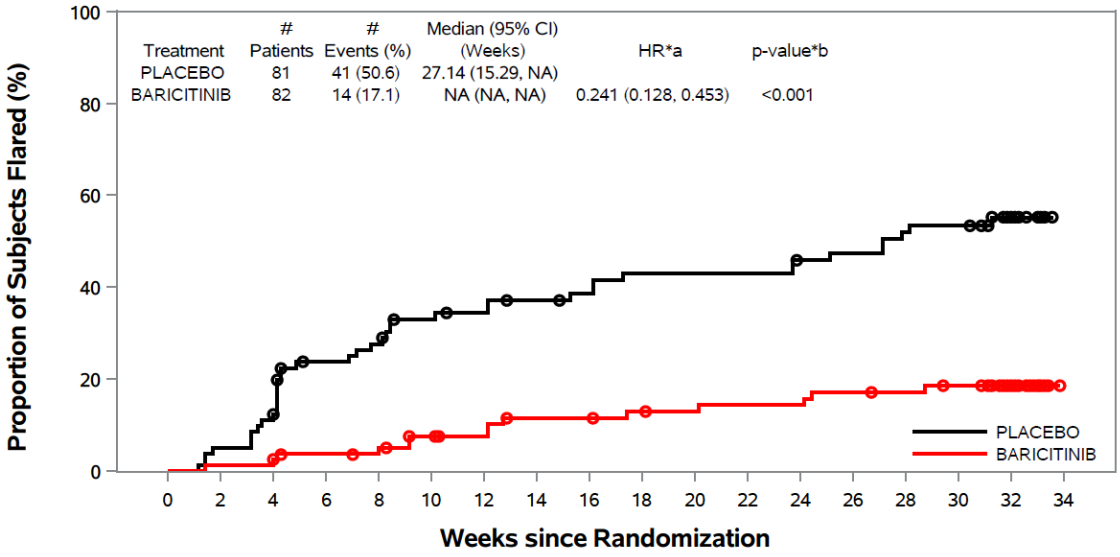
- 体重が軽い：全体 48.5 kg、日本人 40.86 kg
- 身長が低い：全体 153.34 cm、日本人 137.64 cm
- 生物学的製剤の前治療がある被験者の割合が高い：全体 59.8%、日本人 88.9%
- ベースライン時のコルチコステロイド治療がある被験者の割合が高い：全体 42.7%、日本人 77.8%

2.5.4.2.2　全試験を通しての結果の比較検討

主要評価項目

DBW 期間中に認められた再燃までの期間

再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（$p<0.001$、HR：0.241［95% CI：0.13、0.45］）。



No. of Subjects at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITINIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

略語：CI = 信頼区間; DBW = 二重盲検治療中止; ERA = 付着部炎関連関節炎; HR = ハザード比; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎; NA = 非該当
注：DBW 期間に試験を中止した被験者のデータ、及び疾患が再燃することなく DBW 期間を完了した被験者のデータは、試験中止日又は試験完了日に打ち切りとして扱い、丸印で示した。
注：再燃した被験者数は、No. of Subjects at risk の括弧内の数で示した。
a JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子として、ハザード比を調整した。
b JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子とした層別ログランク検定により p 値を算出した。
Source: CSR Figure JAHV 5.1

図 2.5.4.2-1 DBW 期間中に認められた再燃までの期間（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

主な副次評価項目

DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合

44 週までに再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 50.6%（41 例）、バリシチニブ群で 17.1%（14 例）であり、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で統計学的に有意に低かった（p<0.001、オッズ比：0.19［95% CI：0.09, 0.41］）。

表 2.5.4.2-1 DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合（44 週時点）（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW Period	DBW population						p-value vs. PBO*
Treatment	PBO			BARI			
	N	n	%	N	n	%	
JIA	81	41	50.6	82	14	17.1	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JIA = juvenile idiopathic arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients; n = number of patients flared;; PBO = placebo
*投与群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、及び治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）を因子としたロジスティック回帰分析を用いた。
Source: [redacted]

PedACR30/50/70/90/100 の評価

12 週時点で PedACR30 を達成した被験者の割合は 76.3%であった。44 週時点に PedACR が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で概して高く、バリシチニブの良好な有効性が認められた。

表 2.5.4.2-2 PedACR を達成した被験者の割合（12 週時点、44 週時点）（NRI、OLLI2 Population、DBW Population、全体）（JAHV 試験）

	OLLI2 population		DBW population					p-value vs. PBO[b]
Treatment	**BARI**		**PBO**		**BARI**			
N	219		81		82			
PedACR Response rate[a]	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**OR (95%CI)***	
PedACR 30	167	76.3	31	38.3	55	67.1	3.27 (1.65, 6.50)	<0.001
PedACR 50	139	63.5	30	37.0	52	63.4	2.87 (1.46, 5.66)	0.002
PedACR 70	101	46.1	29	35.8	44	53.7	1.93 (0.99, 3.74)	0.052
PedACR 90	44	20.1	19	23.5	35	42.7	2.32 (1.15, 4.71)	0.019
PedACR 100	23	10.5	13	16.0	24	29.3	2.23 (1.02, 4.84)	0.043

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients; n = number of patients who showed a response in that category; NRI = nonresponder imputation; OLLI2 = open-label lead-in 2; OR = Odds Ratio; PBO = placebo; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology
a. OLLI2 population は 12 週時、DBW population は 44 週時の結果を示した。
b. 投与群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、及び治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）を因子としたロジスティック回帰分析を用いた。
Source: CSR Table JAHV 5.12, [redacted]

PedACR コアセットの 6 つの各評価項目におけるベースラインからの変化量

12 週時点での PedACR コアセットのうち、以下に示す評価項目でベースラインから統計学的に有意な改善が示された。44 週時点では、プラセボ群に比べバリシチニブ群で、同じく以下の評価項目で統計学的に有意な改善が示された（表 2.5.4.2-3）。

- 活動性を有する関節数
- 可動域制限のある関節数

- 医師による疾患活動性の総合評価
- 保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価
- CHAQ を評価指標とする身体機能

JADAS-27 のベースラインからの変化量

12 週時点での JADAS-27 スコアの変化量は、ベースラインから統計学的に有意な改善を示した。44 週時点でのベースラインからの JADAS-27 の変化量は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.5.4.2-4）。

表 2.5.4.2-3 PedACR コアセットのベースラインからの変化量（12 週時点、44 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、DBW Population 全体）（JAHV 試験）

	OLLI2 population						DBW population									
Treatment	**BARI**						**PBO**					**BARI**				
N	219						81					82				
	Baseline		**Change from Baseline at Week 12**				**Baseline**		**Change from Baseline at Week 44**			**Baseline**		**Change from Baseline at Week 44**		
PedACR コアセット	**n**	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**Within treatment p-value[a]**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**p-value vs PBO[b]**
活動性を有する関節数	219	12.79 (11.1)	217	-8.02	0.4	<0.001	81	10.93 (8.4)	79	-6.19	0.7	82	13.00 (9.5)	82	-10.04	0.7	<0.001
可動域制限のある関節数	219	8.82 (9.6)	217	-4.36	0.4	<0.001	81	8.33 (9.1)	79	-2.93	0.7	82	8.78 (8.0)	82	-6.34	0.7	<0.001
医師による疾患活動性の総合評価	219	6.51 (1.9)	217	-3.72	0.2	<0.001	81	6.27 (1.9)	79	-2.96	0.3	82	6.60 (1.8)	82	-4.32	0.3	0.002
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	217	53.60 (25.1)	215	-24.42	1.6	<0.001	81	53.17 (24.8)	79	-18.94	3.2	82	55.63 (24.4)	82	-29.43	3.3	0.015
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	217	1.15 (0.7)	215	-0.46	0.04	<0.001	81	1.17 (0.7)	79	-0.38	0.1	82	1.16 (0.7)	82	-0.66	0.1	0.004
ESR	216	27.27 (24.6)	214	-8.39	1.1	<0.001	81	25.91 (24.3)	78	-6.57	2.1	80	26.39 (21.2)	80	-8.99	2.2	0.396

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; OLLI2 = open-label lead-in 2; PBO = placebo; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; SD = standard deviation; SE = standard error

a. ベースライン値と治療群を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

b. 治療群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）及びベースライン値を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

Source: CSR Table JAHV 5.3, Table JAHV 8.22, CSR Table JAHV 5.14, Table JAHV 8.43

表 2.5.4.2-4 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（12 週時点、44 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、DBW Population、全体）（JAHV 試験）

	OLLI2 population						DBW population									
Treatment	**BARI**						**PBO**					**BARI**				
N	219						81					82				
	Baseline		**Change from Baseline at Week 12**				**Baseline**		**Change from Baseline at Week 44**			**Baseline**		**Change from Baseline at Week 44**		
	n	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**Within treatment p-value[a]**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**mean (SD)**	**n**	**LSM**	**SE**	**p-value vs PBO[b]**
JADAS-27 score	214	21.71 (8.8)	212	-12.37	0.5	<0.001	81	20.25 (8.6)	78	-9.91	1.0	80	22.52 (8.0)	80	-14.24	1.0	0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JADAS-27 = Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; OLLI = open-label lead-in; OLLI2 = open-label lead-in 2; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error

a. ベースライン値と治療群を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

b. 治療群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）及びベースライン値を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

Source: CSR Table JAHV 5.6, [redacted], CSR Table JAHV 5.19, [redacted]

2.5.4.2.3　部分集団解析

2.5.4.2.3.1　全体集団の部分集団解析の結果

主要評価項目及び主な副次評価項目で以下の部分集団解析を実施した。それぞれの結果を以下に示す（詳細は第 2.7.3.3.2.1.2 項参照）。

主要評価項目

DBW 期間中に認められた再燃までの期間

主要評価項目の部分集団解析結果を表 2.7.3.3-10 に示す。

ベースライン時点で MTX の使用がなかった被験者又は生物学的製剤の使用歴がある被験者でもバリシチニブの有効性が認められた。また、性別、年齢、体重、地域、JIA 分類、及び治験薬投与前 ESR 分類による部分集団間で、各評価項目の結果に大きな違いは認められなかった。

主な副次評価項目

DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合

DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合の部分集団解析結果を図 2.7.3.3-2 に示す。

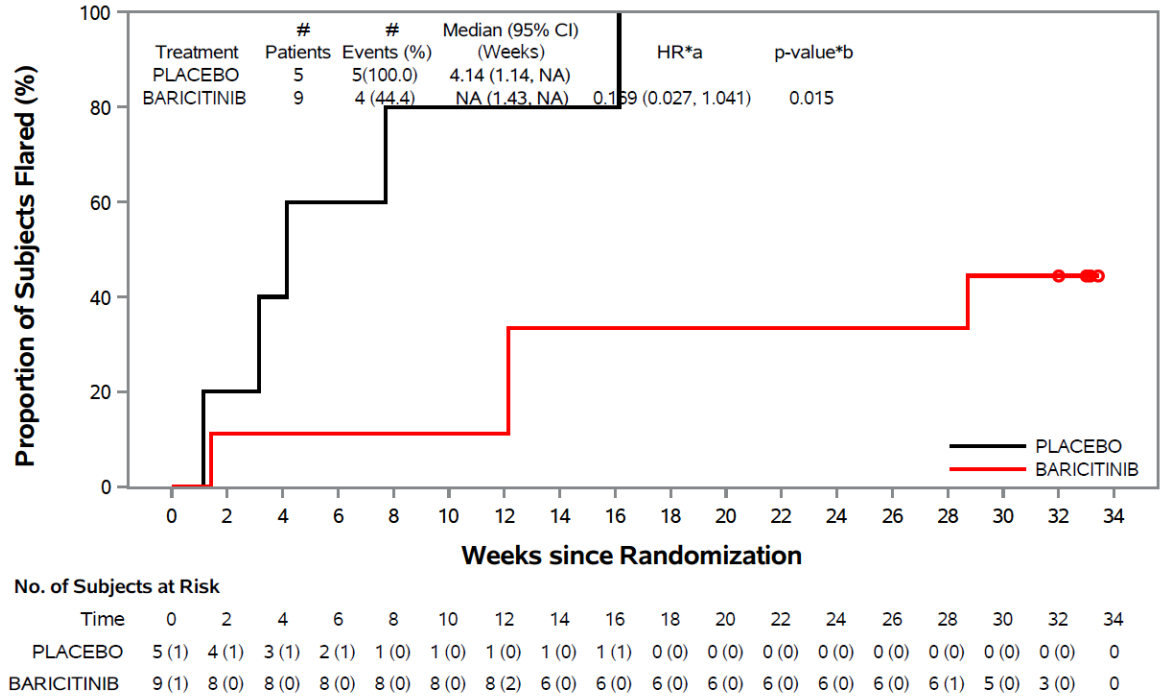
部分集団の結果も、JIA 被験者全体の結果で認められた投与群間の結果と一貫しており、バリシチニブの治療効果が認められない又は好ましくない部分集団の存在は示唆されなかった。

2.5.4.2.4　日本人集団の結果

日本人集団の被験者数は限られていたものの、JAHV 試験の日本人集団では、ほとんどの有効性評価項目で全体集団と同様に、プラセボ群に対するバリシチニブ群の有効性が示された。なお、日本人集団の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性については、それぞれ第 2.7.3.3.1.1 項及び第 2.7.3.3.1.2 項に記載した。

主要評価項目

全体集団と同様に、日本人集団における再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で長かった（p=0.015、HR：0.169［95% CI：0.027、1.041］）。



略語：CI = 信頼区間; DBW = 二重盲検治療中止; ERA = 付着部炎関連関節炎; ESR = 赤血球沈降速度; HR = ハザード比; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎; NA = 非該当;
ハザード比とその 95%CI は、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子、治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）、及び生物学的製剤による前治療の有無を共変量とした Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて算出した。
*a JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子として、ハザード比を調整した。
*b JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子とした層別ログランク検定により p 値を算出した。
Source: [redacted]

図 2.5.4.2-2 DBW 期間中に認められた再燃までの期間（DBW Population、日本人）（JAHV 試験）

主な副次評価項目

DBW 期間中に認められた再燃までの期間

日本人集団の被験者数は限られていたものの、44 週時点で再燃が認められた被験者の割合は、全体集団と同様に、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で低かった。

表 2.5.4.2-5 DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合（44 週時点）（LOCF、DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

DBW Period	DBW population											
	All						Japanese					
Treatment	PBO			BARI			PBO			BARI		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
JIA	81	41	50.6	82	14	17.1	5	5	100	9	4	44.4

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JIA =Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients flared; PBO = placebo
Source: [redacted]

PedACR30/50/70/90/100 の評価

日本人集団の被験者数は限られていたものの、12 週時点の日本人集団の PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合は、全体集団と同様の傾向が認められた。12 週時点で日本人集団の 64.0%が PedACR30 を達成した。44 週時点では、プラセボ群に比べバリシチニブ群で高く、全体集団と同様にバリシチニブの良好な有効性が認められた（表 2.5.4.2-6）。

PedACR コアセットの 6 つの各評価項目におけるベースラインからの変化量

日本人集団の被験者数は限られていたものの、12 週時点の PedACR コアセットのベースラインからの変化量は、全体集団と同様の傾向が認められた。44 週時点の PedACR コアセットのベースラインからの変化量は、保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価及び ESR を除き、全体集団と同様の傾向が認められたうえ、プラセボ群に比べバリシチニブ群で大きな改善が認められた（表 2.5.4.2-7）。

JADAS-27 のベースラインからの変化量

日本人集団の被験者数は限られていたものの、12 週時点でのベースラインからの JADAS-27 スコアの変化量は、全体集団と同様に、改善を示した。44 週時点でのベースラインからの JADAS-27 スコアの変化量は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で、全体集団と同様に、改善を示した（表 2.5.4.2-8）。

表 2.5.4.2-6 PedACR を達成した被験者の割合（12 週時点、44 週時点）（NRI、OLLI2 Population、DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

	OLLI2 population				DBW population									
	All		Japanese		All						Japanese			
Treatment	**BARI**		**BARI**		**PBO**		**BARI**				**PBO**		**BARI**	
N	219		25		81		82				5		9	
PedACR Response rate[a]	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**OR (95% CI)[b]**	**p-value vs. PBO**	**n**	**%**	**n**	**%**
PedACR30	167	76.3	16	64.0	31	38.3	55	67.1	3.27 (1.65, 6.50)	<0.001	0	0.0	5	55.6
PedACR50	139	63.5	13	52.0	30	37.0	52	63.4	2.87 (1.46, 5.66)	0.002	0	0.0	5	55.6
PedACR70	101	46.1	8	32.0	29	35.8	44	53.7	1.93 (0.99, 3.74)	0.052	0	0.0	3	33.3
PedACR90	44	20.1	2	8.0	19	23.5	35	42.7	2.32 (1.15, 4.71)	0.019	0	0.0	2	22.2
PedACR100	23	10.5	1	4.0	13	16.0	24	29.3	2.23 (1.02, 4.84)	0.043	0	0.0	1	11.1

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; CI = confidence interval; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients who showed a response in that category; NRI = nonresponder imputation; OLLI = open-label lead-in; OLLI2 = open-label lead-in 2; OR = Odds Ratio; PBO = placebo; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index

a. OLLI2 population は 12 週時、DBW population は 44 週時の結果を示した。

b. 投与群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、及び治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）を因子としたロジスティック回帰分析を用いた。

Source: [redacted]

表 2.5.4.2-7 PedACR コアセットのベースラインからの変化量（12 週時点、44 週時点）（LOCF、OLLI2 Population 、DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

	OLLI2 population				DBW population									
	BARI				PBO		BARI				PBO		BARI	
Treatment	All		Japanese		All						Japanese			
N	219		25		81		82				5		9	
	Change from Baseline at Week 12				Change from Baseline at Week 44						Change from Baseline at Week 44			
PedACR コアセット	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	Difference vs. PBO (95%CI)	p-value vs. PBO*	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	Difference vs. PBO (95%CI)
活動性を有する関節数	217	-8.02 (0.4)	25	-7.20 (0.8)	79	-6.19 (0.7)	82	-10.04 (0.7)	-3.85 (-5.71, -1.99)	<0.001	5	-3.41 (7.8)	9	-7.41 (4.5)	-4.00 (-19.13, 11.13)
可動域制限のある関節数	217	-4.36 (0.4)	25	-3.24 (0.7)	79	-2.93 (0.7)	82	-6.34 (0.7)	-3.41 (-5.19, -1.63)	<0.001	5	8.41 (6.3)	9	-1.93 (4.1)	-10.34 (-23.39, 2.72)
医師による疾患活動性の総合評価	217	-3.72 (0.2)	25	-3.08 (0.5)	79	-2.96 (0.3)	82	-4.32 (0.3)	-1.36 (-2.19, -0.53)	0.002	5	2.06 (2.5)	9	-1.65 (1.6)	-3.71 (-8.74, 1.31)
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	215	-24.4 (1.6)	25	-18.8 (5.3)	79	-18.94 (3.2)	82	-29.43 (3.3)	-10.50 (-18.93, -2.06)	0.015	5	-32.61 (26.9)	9	-31.40 (16.8)	1.20 (-53.96, 56.37)
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	215	-0.46 (0.04)	25	-0.28 (0.1)	79	-0.38 (0.1)	82	-0.66 (0.1)	-0.28 (-0.47, -0.09)	0.004	5	0.16 (0.4)	9	-0.44 (0.3)	-0.60 (-1.44, 0.24)
ESR	214	-8.39 (1.1)	25	-10.80 (3.8)	78	-6.57 (2.1)	80	-8.99 (2.2)	-2.42 (-8.04, 3.20)	0.396	5	-11.30 (20.7)	9	-7.28 (14.0)	4.02 (-42.83, 50.86)

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; CI = confidence interval; DBW = double-blind withdrawal; ESR = erythrocyte sedimentation rate; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; OLLI = open-label lead-in; OLLI2 = open-label lead-in 2; PBO = placebo; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology ; SE = standard error

*治療群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）及びベースライン値を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

Source: [redacted]

表 2.5.4.2-8 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（12 週時点、44 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

	OLLI2 population						**DBW population**											
	All			**Japanese**			**All**						**Japanese**					
Treatment	**BARI**						**PBO**			**BARI**			**PBO**			**BARI**		
N	219			25			81			82			5			9		
Baseline	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**mean**	**SD**
JADAS-27 score	214	21.71	8.8	25	22.18	8.3	81	20.25	8.6	80	22.52	8.0	5	23.82	9.2	9	25.89	8.9
	n	**LSM**	**SE**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**LSM**	**SE**	**n**	**LSM**	**SE**
Change from baseline[a]	212	-12.37	0.5	25	-10.13	1.52	78	-9.91	1.0	80	-14.24	1.0	5	0.20	9.6	9	-8.77	6.6
Difference vs PBO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-4.33	1.3	-	-	-	-	-8.97	8.2
p-value vs PBO[b]	-	-	-	-	-	-	-			0.001			-			0.306		

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; ERA = enthesitis-related JIA; ESR = erythrocyte sedimentation rate; JADAS-27 = Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; OLLI = open-label lead-in; OLLI2 = open-label lead-in 2; PBO = placebo; SD = standard deviation; SE = standard error

a. OLLI2 population は 12 週時、DBW population は 44 週時の結果を示した。

b. 治療群、JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）、生物学的製剤による前治療の有無、治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）及びベースライン値を共変量とする ANCOVA により p 値を算出した。

Source: [redacted]

結論

JAHV 試験では、ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果は同様であった。

2.5.4.3　推奨用法・用量

以下に示した有効性、安全性及び母集団 PK 解析の結果より、体重が 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児 JIA 患者に対するバリシチニブの推奨用量として、それぞれ 2 mg 及び 4 mg の 1 日 1 回投与が支持された。

- 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果で、統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が示された。
- JIA 患者に認められたバリシチニブの安全性プロファイルは、成人の適応症で確立された安全性プロファイルと一貫していた。安全性の懸念は新たに特定されず、安全性プロファイルは許容可能なものであった。
- 体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児 JIA 患者にそれぞれバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を 1 日 1 回投与したときの推定曝露量（AUC 及び C_{max}）は、成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量とおおむね同程度であった。体重グループ別の投与は、JAHV 試験及び JAHX 試験で行われた年齢グループ別の投与よりも、成人 RA 患者の曝露量により類似していた。
- 体重別の有効性は、臨床試験で用いられた年齢別と同様の有効性が示されていると考える。

2.5.4.4　効果の持続

本項では JAHV 試験から JAHX 試験にわたり、52 週間以上バリシチニブを投与した被験者を含む、有効性の結果を示す。詳細は第 2.7.3.5 項を参照すること。

長期有効性

JAHV 試験から JAHX 試験にわたり、バリシチニブを継続投与した被験者の有効性結果を図 2.7.3.5-1、表 2.7.3.5-1 に示す。

本部分集団は、JAHV 試験の DBW 期間（32 週）を完遂せず、DBW 期間の途中で JAHX 試験へ移行した被験者も含まれるため、曝露期間は JAHX 試験 0～60 週の各々の時点で被験者によって異なる。

曝露期間が不均一な集団ではあるものの、JAHV 試験から JAHX 試験に移行し、バリシチニブを継続投与している被験者でバリシチニブの効果は維持されていることが示唆された。

2.5.4.5　有効性の結論

JAHV 試験の被験者及び JAHX 試験の被験者のうち JAHV 試験から移行した被験者を対象に有効性を評価した。

JAHV 試験の結果、主要評価項目である DBW 期間に認められた再燃までの期間で、バリシチニブはプラセボと比較して統計学的に有意で、臨床的に意味のある有効性を示した。また JAHV 試験及び JAHX 試験の PedACR の結果で、バリシチニブによる疾患活動性の低下が認められた。

JAHX 試験の JAHV 試験から移行した被験者では、効果が持続していることが示された。バリシチニブを継続した場合、再燃が認められた被験者の割合が低く保たれ、PedACR では改善の維持も認められた。

これらの結果は、JIA 患者に対する治療でバリシチニブの治療ベネフィット及び臨床的有用性を支持するものであった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

JIA に対するバリシチニブの安全性評価では、日本を含むプラセボ対照国際共同第 III 相試験 1 試験（JAHV 試験）及び国際共同第 III 相長期継続投与試験 1 試験（JAHX 試験）を評価資料とした（表 2.5.1-3）。

安全性解析対象集団は、JAHV 試験及び JAHX 試験のいずれかで治験薬を 1 回以上投与され、かつ治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止しなかったすべての被験者とした。

本安全性評価には JAHV 試験の DBW safety population （DBW safety）及び併合解析セット All JIA safety analysis set（All JIA safety）を用いた（第 2.7.4.1.1.2 項）。

2.5.5.2　被験者の内訳

DBW safety には、JAHV 試験の参加に適格性が確認された 220 例のうち、DBW 期間に移行した 163 例の被験者が含まれた。All JIA safety には、JAHV 試験に参加した 220 例及び JAHV 試験から JAHX 試験に参加した 199 例が含まれる。JAHX 試験のデータカットオフ時点で、173 例がバリシチニブの投与を継続中である（図 2.7.4.1-1）。

2.5.5.3　曝露状況の要約

All JIA safety では、JIA 患者 220 例が年齢グループで規定した用量のバリシチニブを 1 回以上投与された。バリシチニブの総曝露量は 325.7 人年に相当し、このうち 171 例が 52 週以上バリシチニブを投与された（表 2.7.4.1-5）。

2.5.5.4　有害事象の要約

JIA 患者での有害事象の発現状況を DBW safety 及び All JIA safety で評価した（表 2.5.5-1）。なお、有害事象及び TEAE の発現率は、観察期間での 100 PYR（リスク人年）あたりのイベントを発現した被験者数（EAIR）として算出し、各イベントの発現日を観察期間の打ち切りとした。

DBW safety では、

- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合及び発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ群 1 例、プラセボ群 2 例と少数であった。
- TEAE の発現割合及び発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かったが、TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。

All JIA safety では、

- 死亡は報告されなかった。
- 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。

- TEAE の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。

JIA 患者での有害事象の発現状況は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験の成績で認められた有害事象の発現状況と同様であった。

表 2.5.5-1　有害事象の概要（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV						IDB		
	DBW safety						All JIA safety		
Treatment	**PBO**			**BARI**			**All BARI**		
N	81			82			220		
PYE	29.4			41.4			325.7		
	n	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	38	46.9	214.6	54	65.9	254.7	195	88.6	241.8
TEAEs by severity [a]									
Mild	24	29.6	107.1	31	37.8	98.2	89	40.5	39.4
Moderate	12	14.8	45.4	21	25.6	60.8	89	40.5	38.7
Severe	2	2.5	6.8	2	2.4	4.8	17	7.7	5.4
Death	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0
SAEs	3	3.7	10.2	4	4.9	9.7	22	10.0	7.1
AEs leading to discontinuation of study intervention (including death)	2	2.5	6.8	1*	1.2	2.4	9	4.1	2.8

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

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

* One additional patient discontinued study drug during the DBW period due to headache that lead to hospitalization. Although the discontinuation happened in the DBW period, the AE of headache was first reported in the PK/Safety and OLLI period.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象は、バリシチニブ投与又はプラセボ投与のいずれかで 1.0%以上（四捨五入前）の被験者に認められた TEAE と定義した。

JIA 患者で比較的よく見られる TEAE の発現状況を DBW safety 及び All JIA safety で評価した。

DBW safety のバリシチニブ群で発現率が高かった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.2-3）。

- バリシチニブ群：
  - 頭痛：11.0%（EAIR 23.3）
  - 上気道感染：11.0%（EAIR 22.9）
  - 関節痛：7.3%（EAIR 15.0）
  - 上咽頭炎：7.3%（EAIR 15.3）
  - 口腔咽頭痛：6.1%（EAIR 12.5）

これら TEAE の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

All JIA safety で発現率が高かった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.2-4）。

- バリシチニブ投与：
  - COVID-19：19.5%（EAIR 13.8）
  - 上咽頭炎：17.7%（EAIR 13.6）
  - 頭痛：15.0%（EAIR 11.3）

COVID-19 を除き、これら TEAE の発現率は、DBW safety バリシチニブ群と比べて同程度又は低値であった。COVID-19 の発現率が DBW safety と比べて高かったが、各地域での検疫措置、パンデミックの継続など、複数要因の影響と考える。

JIA 患者で比較的よく見られる有害事象は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で認められたものと同様であり、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.5　死亡及び重篤な有害事象

死亡

JIA を対象とした臨床試験では、データカットオフまでに死亡は報告されなかった（表 2.5.5-1）。

重篤な有害事象

JIA 患者での重篤な有害事象の発現状況を DBW safety 及び All JIA safety で評価した。

DBW safety では、

- 重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 9.7）とプラセボ群（EAIR 10.2）で同程度であった（表 2.5.5-1）。
- DBW safety での重篤な有害事象は、以下のとおり（表 2.7.6.3-10）。
  - バリシチニブ群：4 例
    - COVID-19
    - 胃腸炎
    - 頭痛
    - 肺塞栓症（第 2.7.4.2.1.3.1 項）
  - プラセボ群：3 例
    - 気管支痙攣
    - 若年性特発性関節炎
    - 自殺企図（第 2.7.4.2.1.7.12 項）

通常、静脈血栓塞栓関連事象（VTE）は、思春期の患者のリスクとは考えられないが、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む VTE は、バリシチニブの重要な特定されたリスクであり、確立されたバリシチニブの安全性プロファイルで既知の副作用である。被験者は、複数のリスク因子を有し、肺塞栓症の発現につながった可能性が考えられる（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。

JIA 患者にバリシチニブを投与する場合でも、個々のリスク因子と有益性を考慮する必要がある。

All JIA safety では、

- 1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者は、22 例（10.0%、EAIR 7.1）であった（表 2.5.5-1）。
- 最も多く認められた重篤な有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）9 例（4.1%、EAIR 2.8）であり、大部分は、原疾患に関連した事象であった（表 2.7.4.2-7）。
- 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、以下のとおり。
  - バリシチニブ投与：
    - 関節痛：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
    - 関節滲出液：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
    - 若年性特発性関節炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 重篤な有害事象の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群の値と同程度であった。

2.5.5.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

JIA 患者で治験薬の投与中止に至った有害事象を DBW safety 及び All JIA safety で評価した。

DBW safety では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ群 1 例（1.2%、EAIR 2.4）、プラセボ群 2 例（2.5%、EAIR 6.8）に認められた（表 2.5.5-1）。DBW safety での投与中止に至った有害事象は、以下のとおり（表 2.7.6.3-11）。
  - バリシチニブ群：1 例
    - 肺塞栓症：1 例（第 2.7.4.2.1.3.1 項）
  - プラセボ群：2 例
    - 気管支痙攣：1 例（第 2.7.4.2.1.7.13 項）
    - 自殺企図：1 例（第 2.7.4.2.1.7.12 項）
- このほか、バリシチニブ群の被験者 1 例が安全性／PK 評価及び OLLI 期間に発現した頭痛のため、DBW 期間に治験薬の投与を中止した（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。

All JIA safety では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、9 例（4.1%、EAIR 2.8）に認められた（表 2.5.5-1）。
- 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、若年性特発性関節炎 2 例（0.9%、EAIR 0.6）であった（表 2.7.4.2-8）。若年生特発性関節炎は、原疾患の悪化と考える。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。

2.5.5.7　注目すべき有害事象

文献で知られている情報、バリシチニブの作用機序、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者でのバリシチニブの安全性プロファイルに基づき、注目すべき有害事象として事前に設定し、評価した（第 2.7.4.2.1.7 項）。

以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、DBW safety 及び All JIA safety で認められなかった。

- 感染症のうち、結核、B 型肝炎ウイルスの再活性化
- 主要心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント
- 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）
- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍
- 消化管穿孔

潜在的な日和見感染を含む感染症（第 2.7.4.2.1.7.1 項）

DBW safety では、

- 感染症の発現率は、バリシチニブ群（37.8%、EAIR 102.1）でプラセボ群（18.5%、EAIR 59.0）と比較して高かった（表 2.5.5-2）。
- バリシチニブ群で多く認められた感染症は、上気道感染（9 例、11.0%、EAIR 22.9）及び上咽頭炎（6 例、7.3%、EAIR 15.3）であった（表 2.7.4.2-3）。
- 重篤な感染症は、バリシチニブ群 2 例で認められ、プラセボ群では認められなかった。
  - バリシチニブ群：2 例（2.4%、EAIR 4.9）
    - COVID-19：1 例（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）
    - 胃腸炎：1 例（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）
- 治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。
- 日和見感染と判定された感染症は認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。
- 帯状疱疹（症候群別）は認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.1.4 項）。

All JIA safety では、

- 感染症の発現率（62.7%、EAIR 75.8）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.5.5-2）。
- 多く認められた感染症は、以下のとおり（表 2.7.4.2-4）。
  - バリシチニブ投与：
    - COVID-19（43 例、19.5%、EAIR 13.8）
    - 上咽頭炎（39 例、17.7%、EAIR 13.6）
    - 上気道感染（29 例、13.2%、EAIR 9.6）
- コロナウイルス感染（HLT）の発現率（EAIR 14.6）は、DBW safety のバリシチニブ群 と比べて高値であった。コロナウイルス感染（HLT）の発現率増加は、各地域での検疫措置、パンデミックの継続など、複数要因の影響と考える。
- 重篤な感染症は 5 例で認められた。重篤な感染症の発現率（2.3%、EAIR 1.5）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった。

- 治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。
- 日和見感染と判定された感染症は認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。
- 帯状疱疹（症候群別）は、4 例で認められ、いずれも帯状疱疹（PT）であった（第 2.7.4.2.1.7.1.4 項）。

表 2.5.5-2　感染症の概要（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV						IDB		
	DBW safety						All JIA safety		
Treatment group	**PBO**			**BARI**			**All BARI**		
N	81			82			220		
PYE	29.4			41.4			325.7		
Infection AEs	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	15	18.5	59.0	31	37.8	102.1	138	62.7	75.8
SAE	0	-	0.0	2	2.4	4.9	5	2.3	1.5
Permanent discontinuation from study drug due to AE	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0
Temporary interruption from study drug due to AE	4	4.9	14.0	4	4.9	9.9	35	15.9	11.6
Potential opportunistic infection	1	1.2	3.4	1	1.2	2.4	10	4.5	3.1
Herpes zoster	0	-	0.0	0	-	0.0	4	1.8	1.2
Herpes simplex	2	2.5	6.8	1	1.2	2.4	4	1.8	1.2
Tuberculosis	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0
Viral hepatitis	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0
Coronavirus infection (HLT)	0	-	0.0	1	1.2	2.4	45	20.5	14.6

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; HLT = high level term; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

VTE

VTE は、DBW safety のバリシチニブ群で 1 例（肺塞栓症）のみ認められた（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。

臨床検査値異常

DBW safety 及び All JIA safety で注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値を評価した結果、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。

血液学的変化（第 2.7.4.2.1.7.2 項）

JIA 患者にバリシチニブを投与したときの血液学的変化は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。

- DBW safety では、好中球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群（23.8%）とプラセボ群（21.4%）で同程度であった。All JIA safety で好中球数減少の CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者は 4 例（1.8%）、グレード 4 への悪化は、1 例（0.5%）にのみ認められた。
- DBW safety では、リンパ球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群（17.9%）でプラセボ群（6.7%）と比較して高かった。All JIA safety でリンパ球数の CTCAE グレードが 3 へ悪化した被験者は 2 例（0.9%）であった。
- DBW safety では、ヘモグロビン減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。All JIA safety でヘモグロビンの CTCAE グレードが悪化した被験者は、すべてグレード 1 又は 2 への悪化であった。
- DBW safety では、血小板数が 400 × 10^9 /L 超となった被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。All JIA safety で血小板数が 600 × 10^9 /L 超となった被験者は、10 例（4.8%）であった。
- 好中球数減少、リンパ球数減少、及びヘモグロビン減少は、バリシチニブの重要な特定されたリスクである。

脂質レベルへの影響（第 2.7.4.2.1.7.3 項）

- バリシチニブ群では、ベースライン値からの LDL 及び HDL の増加並びにそれに伴う総コレステロールの増加が認められた。バリシチニブ群で総コレステロール、LDL、及び HDL の NCEP 基準の区分が“High”又は“Acceptable”に上昇した被験者の割合は、プラセボ群と同程度又は低かった。
- トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて低かった。
- DBW safety での高脂血症に関連する有害事象の発現割合は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。MACE 及びその他の心血管系イベントは認められず、脂質レベルの変化と MACE 及びその他の心血管系イベントの関連は示唆されなかった。

CPK 増加（第 2.7.4.2.1.7.7 項）

- DBW safety で CPK 増加の CTCAE グレードが悪化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った。All JIA safety で CPK 増加の CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は 9 例、グレード 4 以上に悪化した被験者は、3 例であった。
- 筋肉症状に関連する有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。また、バリシチニブ群で横紋筋融解症は認められなかった。CPK 増加はほとんど無症候性であり、総じて筋肉関連の症状との関連性は認められなかった。

肝機能検査値（第 2.7.4.2.1.7.9 項）

バリシチニブの投与が肝障害に関連する有害事象のリスク増加と関連するエビデンスは認められなかった。

- DBW safety 及び All JIA safety で Hy’s Law の基準に合致した被験者は認められなかった。

- DBW safety のバリシチニブ群で ALT が ULN の 3 倍以上及び 5 倍以上となった被験者が 1 例（2.4%）認められた。AST が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。All JIA safety で ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者は 9 例（4.1%）、ULN の 5 倍以上となった被験者は 6 例（2.7%）、10 倍以上となった被験者は 1 例（0.5%）であった。
- ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者 1 例は、肝酵素の増加に基づく治験薬投与の中止基準に合致したため、治験薬の投与を中止した。本被験者では、非重篤の肝損傷（中等度）が認められた（第 2.7.4.2.1.7.9.1 項）。
- DBW safety のバリシチニブ群で ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者は 3 例（7.9%）であった。All JIA safety で ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者は 9 例（4.1%）であった。ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被検者で肝障害に関連する有害事象は認められず、ALP の上昇と肝障害の関連を示唆するエビデンスは認められなかった。

2.5.5.8　有害事象の結論

JIA 患者に対する安全性プロファイルは、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。

- 総じて、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
- 発現割合の高かった TEAE は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者で認められた事象と同様であり、長期投与で TEAE の発現率に増加は認められなかった。
- 注目すべき有害事象の発現状況から、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

以上から、バリシチニブの JIA 患者への投与で、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.9　臨床検査

事前に規定した注目すべき有害事象で言及していない臨床検査項目を DBW safety 及び All JIA safety で評価した（第 2.7.4.3 項）。

- 生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査が高値、低値又は異常となった被験者の割合に関して、いくつかの項目でプラセボ群とバリシチニブ群の間で差が認められたものの、臨床的に意味のある差ではなかった。
- 生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査のベースラインからの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

以上から、バリシチニブの JIA 患者への投与で、臨床検査値に関して、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

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

DBW safety 及び All JIA safety で血圧及び脈拍数の変化を評価した（第 2.7.4.4.1 項）。

収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数について、バリシチニブ投与で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.5.5.10.1　成長への影響

バリシチニブの幼若ラットを用いた毒性試験において、全般的な成長、免疫系及び骨への影響がみられた（SARS-Cov-2 申請資料：既提出申請資料［COVID-19］第 2.4.4 項）。非臨床毒性試験結果のヒトへの外挿性には限界があるため、All JIA safety で成長及び骨格の発達のデータを評価した（第 2.7.4.4.2 項）

All JIA safety では、

- 被験者の身長、体重、及び BMI の増加が認められた（表 2.7.4.4-3、表 2.7.4.4-4、表 2.7.4.4-5）。また、z スコアのベースラインからの変化量は、大部分の被験者で身長及び体重の増加が標準成長データと同じか、上回っていること、並びに BMI の増加が標準成長データを上回っていることを示した（図 2.7.4.4-2、図 2.7.4.4-4、図 2.7.4.4-6）。
- 画像検査での骨年齢は実年齢とおおむね一致した。また、膝関節の画像検査で異常は報告されなかった。

バリシチニブ投与の成長への影響は、JAHX 試験で引き続き注意深く評価する必要がある。

2.5.5.11　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.11.1　部分集団での検討

内因性要因、外因性要因別に All JIA safety での比較的よく見られる有害事象（1%以上で認められる TEAE）を評価した（第 2.7.4.5.1 項及び第 2.7.4.5.2 項）。

- 内因性要因：年齢、性別、民族、ベースライン時の体重、ベースライン時の BMI
- 外因性要因：地域、生物学的製剤の前治療、ベースライン時の MTX の使用

年齢

低年齢層（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 9 歳未満、9 歳以上 12 歳未満）の被験者数が少なかったため、データの解釈には限界があるが、年齢グループ間で有害事象の発現状況は同様であり、特定の年齢層での安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-1）。

ベースライン時の体重

体重が 30 kg 未満の被験者数が少なかったため、データの解釈には限界があるが、体重別部分集団間で有害事象の発現状況は同様であった（表 2.7.4.5-2）。

検討した内因性要因及び外因性要因の部分集団では、部分集団の例数が少ないか、多くの TEAE で発現例数が少ないため、部分集団間の比較が困難であった。1%以上に認められる TEAE のいくつかで発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11.2　その他の特別な部分集団

薬物相互作用（第 2.7.4.5.4 項）、妊娠及び授乳時の使用（第 2.7.4.5.5 項）、過量投与（第 2.7.4.5.6 項）、薬物乱用（第 2.7.4.5.7 項）、離脱症状及び反跳現象（第 2.7.4.5.8 項）、自動車運

転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害（第 2.7.4.5.9 項）に関して、JIA 患者を対象とした臨床試験で新たな安全性の知見は認められず、現状の注意喚起内容を変更する必要はないと考える。

2.5.5.11.3　日本人集団と全体集団の安全性比較の要約

本申請に含まれる JIA 患者を対象とした評価資料 2 試験で、25 例の日本人 JIA 患者がバリシチニブを投与された。総曝露量は、38.0 人年であり、21 例が 52 週間以上バリシチニブを投与された（表 2.7.4.5-4）。

All JIA safety での被験者特性について全体集団と日本人集団との間にいくつかの項目で数値的な不均衡が認められたものの、安全性データの解釈に影響するものではなかった（表 2.7.4.5-5 及び表 2.7.4.5-6）。

日本人集団に死亡は認められなかった。日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるものの、All JIA safety で TEAE、TEAE の重症度、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況に、全体集団と日本人集団で大きな差はなかった（第 2.7.4.5.3.4 項）。

注目すべき有害事象のうち、代表的な事象である感染症の発現状況に、All JIA safety で全体集団と日本人集団で大きな差はなかった。また、日本人集団では帯状疱疹（症候群別）、単純ヘルペス（症候群別）、高脂血症に関連する有害事象、VTE、筋肉症状に関連する有害事象、うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象、及び光線過敏性に関連する有害事象は認められなかった（第 2.7.4.5.3.5 項）。

以上、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

2.5.5.11.4　関節リウマチ（RA）、アトピー性皮膚炎（AD）、及び円形脱毛症（AA）との安全性の比較

JIA 患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象の発現率は、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった（関節リウマチ申請資料：既提出申請資料［RA］、アトピー性皮膚炎申請資料：既提出資料［AD］、円形脱毛症申請資料：既提出資料［AA］）。

JIA 患者を対象とした臨床試験結果から、新たに注意が必要な事象は特定されなかった。

2.5.5.12　安全性の結論

以上より、JIA 患者を対象とした臨床試験で安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブの安全性プロファイルは許容可能なものであった。

- JIA 患者での安全性プロファイルは、RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと同様であった。
- バリシチニブを長期投与した JIA 患者で、新たな安全性の懸念は特定されなかった。
- バリシチニブ投与の成長への影響は認められなかった。
- 全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患及び病態

JIA の定義及び分類

JIA は、16 歳未満で発症し、6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義されている。

国際リウマチ学会（ILAR）では JIA を以下の 7 病型に分類している（Petty et al. 2004）。

- 全身型
- リウマトイド因子（RF）陽性多関節炎
- RF 陰性多関節炎
- 持続型又は進展型少関節炎
- 付着部炎関連関節炎（ERA）
- 乾癬性関節炎（JPsA）
- 未分類関節炎

ILAR 分類による JIA 分類基準を表 2.5.1-1 に示す。この定義及び分類は国内外で同一である。JIA は病型により、その病態や治療、合併症、予後などが異なる。JIA は、関節破壊、身体機能障害及びクオリティ・オブ・ライフの低下などの重篤な病態に至るリスクがある疾患である（Prakken et al. 2011; Gidman et al. 2015; Ringold et al. 2019）。詳細は第 2.5.1.1 項を参照のこと。

2.5.6.1.2　現行の治療法

第 2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　JIA の徴候及び症状の改善

バリシチニブの投与によって、JIA の徴候及び症状に臨床的に意味のある改善が認められた。

- 再燃までの期間はプラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（第 2.5.4.2.2 項）。
- 44 週時点で再燃が認められた被験者の割合はプラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に低かった（第 2.5.4.2.2 項）。
- 44 週時点で PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で概して高かった（第 2.5.4.2.2 項）。
- 44 週時点の PedACR コアセットの 6 つの各評価項目におけるベースラインからの変化量では、プラセボ群に比べバリシチニブ群で、大半の評価項目で統計学的に有意な改善が示された（第 2.5.4.2.2 項）。
- 44 週時点でのベースラインからの JADAS-27 の変化量は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意な改善が認められた（第 2.5.4.2.2 項）。
- JAHV 試験から JAHX 試験にわたり、バリシチニブを継続投与した被験者の長期有効性結果より、バリシチニブの効果は持続的であることが示された（第 2.7.3.5.2 項）。

2.5.6.2.1.1　経口の分子標的薬

バリシチニブは JIA の治療に対するアンメットメディカルニーズにこたえることができる経口分子標的薬の JAK 阻害剤である。

JIA 患者を対象とした臨床試験では、既承認バリシチニブ 2 mg 錠、4 mg 錠、及び市販予定バリシチニブ 1 mg 錠に加え、バリシチニブ 4 mg 錠と生物学的に同等な内用懸濁液を投与した。本効能追加申請では、既承認バリシチニブ 2 mg 錠及び 4 mg 錠に加え、用量調整を必要とする場合に用いる 1 mg 錠を申請製剤とした。[redacted]

小児患者における経口治療薬へのニーズ及び臨床的有用性の高さを鑑みると、経口投与であるバリシチニブ錠剤はアンメットメディカルニーズにこたえることができる。国内で実施された小児の錠剤受け入れ可否の状況に関する調査によると、6 歳以上では概ね錠剤の服用は可能であり、一部の 3～5 歳でも服用可能な状況であると思われる（Saito et al. 2019）。また、一般的に錠剤の服用が困難な 2～5 歳の JIA 患者は、全体の 8～9%と推定される（武井 2015）。これらの報告を踏まえると、総じてバリシチニブの錠剤の服用が可能な患者は JIA 患者の 90%以上と推定される。

2.5.6.2.1.2　ベネフィットに関連するエビデンスの強さ

バリシチニブの有効性は、適切に計画された臨床開発プログラムにより示された。

非盲検導入期間にすべての被験者が実薬投与を受けることで、プラセボ投与を受ける JIA 患者又は期間を最小限に抑え、通常の無作為化試験に比べより実臨床に近い試験デザインでの評価を可能とした。

JIA 患者を対象とした臨床試験の結果、無効例又は効果不十分な患者数が少なかった。さらに、これまでの治療に対し不耐性又は効果不十分な反応を示した患者に臨床的ベネフィットが認められた。これらの結果から、バリシチニブの有効性が示された。また、部分集団解析の結果、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に関わらずバリシチニブのベネフィットが確認された。

JIA 患者を対象とした臨床試験に参加した日本人患者は限られていたものの、有効性の主要評価項目及びほとんどの副次評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果は同様であった。

2.5.6.2.1.3　ベネフィットに関連するエビデンスの限界及び不確実性

バリシチニブ投与に関する有効性の評価にはいくつかの限界がある。

JIA 患者を対象とした臨床試験では、長期にわたりプラセボを投与することは倫理的に許容できないため、プラセボ投与を受ける期間を最小限に抑えた試験デザインが用いられている。このことから、バリシチニブ投与によるベースラインからの臨床徴候又は症状の改善をプラセボと比較できていない。

また、JIA 患者を対象とした臨床試験の主要及び副次評価項目で一貫した有効性の結果が得られた一方で、被験者数が限られた部分集団で統計学的有意差を実証するような試験デザインの設定をしなかった。

2.5.6.3　リスク

JIA 患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラムで実施した安全性の解析では、既に承認されている RA 患者、AD 患者、及び AA 患者で特定されているものと異なる安全性上のリスクは認められていない。

JIA の治療に対するバリシチニブの総合的なベネフィット・リスク評価で重要なリスクは、感染症、重篤な感染症、及び静脈血栓塞栓関連事象（深部静脈血栓症、肺塞栓症）である。これらの重要なリスクは、既に添付文書で注意喚起を行っている。

感染症

感染症の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、バリシチニブの長期投与で感染症の発現率に増加は認められなかった。感染症の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。重篤な感染症は、バリシチニブの長期投与で 5 例に認められた。いずれにおいても治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

静脈血栓塞栓症（VTE）

肺塞栓症がバリシチニブ群で 1 例のみ認められた。VTE の発現率は成人と比べて子供で低く、小児の VTE の約 90%～95%がリスク因子と関連していると報告されている（Georgopoulos et al. 2016）。肺塞栓症が認められた被験者は、肺塞栓症の既知のリスク因子である血小板数の増加が認められた。バリシチニブを投与する場合、個々のリスク因子と有益性を考慮する必要がある。

2.5.6.3.1　リスクに関連するエビデンスの強さ

JIA 患者を対象とした臨床試験では、疾患特性を有する 2 歳～18 歳の患者が組み入れられた。JIA 患者 220 例がバリシチニブを投与され、データカットオフ時点で 173 例がバリシチニブの投与を継続していた。バリシチニブに関連するリスクは、DBW safety で最長 32 週間にわたりプラセボと比較評価した。また、バリシチニブを長期投与したときのリスクも All JIA safety で評価した。

JIA 患者を対象とした臨床試験の安全性データベースには、バリシチニブの投与を受けた 220 例の JIA 患者（総曝露量 325.7 人年）が含まれた。このうちバリシチニブを 52 週以上投与された JIA 患者は 171 例であった。臨床試験では、MACE、VTE 又は ATE の可能性のある事象を外部判定委員会で評価した。さらに、悪性腫瘍、脂質レベル、血液学的検査、肝機能検査など厳密にモニタリングした。また、バリシチニブに関連する安全性のトピックを包括的に評価した。

2.5.6.3.2　リスクに関連するエビデンスの限界及び不確実性

JIA 患者を対象とした臨床試験では、同意取得時に 2 歳未満の患者を組み入れず、治験薬投与による可能性のあるリスクを最小限とするため、妊婦、授乳婦は臨床試験から除外した。また、コントロール不良の重篤な病状が認められた被験者も臨床試験から除外した。これらの集団におけるバリシチニブの安全性評価には限界があると考える。

一般的に稀な有害事象を検出するにはより多くの曝露が必要とされるため、現在進行中の試験で、さらに評価を継続する予定である。

2.5.6.3.3　リスク管理

JIA 患者でも感染症、重篤な感染症及び VTE が重要なリスクである。JIA 患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラムで実施した安全性の解析では、既に承認されている対象疾患で特定されているものと異なる安全性上のリスクは認められていない。JIA 患者のリスクはこれまでに特定されているものの範囲内であり、既に注意喚起を行っている。したがって、現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで、リスクは十分管理できると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

第 2.5.1 項及び第 2.5.6.1.1 項で述べたように、JIA は、関節破壊、身体機能障害及びクオリティ・オブ・ライフの低下などの重篤な病態に至るリスクがある疾患である（Prakken et al. 2011; Gidman et al. 2015; Ringold et al. 2019）。

生物学的製剤により治療法が改善しているものの、持続的な寛解を達成していない効果不十分な患者もみられる（Hinze et al. 2015; Onel et al. 2022）。さらに、一部の生物学的製剤では、注射部位反応、重篤な過敏症、結核やウイルス感染を含む感染症などのリスクを伴うことや、患者の病歴を踏まえると、これらの治療法がすべての患者に適しているとはいえない（Chatzidionysiou and van Vollenhoven 2011; Yun et al. 2017）。

日本では JIA に対する経口の分子標的薬は承認されておらず、治療選択肢が限られているため、新規作用機序を持つ経口薬への期待がある。日本で承認されている生物学的製剤の投与経路は皮下又は静脈内投与であることから、注射部位の痛みや投薬にかかる時間などの負担は治療のハードルとなっており、JIA 患者及び介護者により経口治療薬の開発が求められている。

バリシチニブは、JIA 治療に対するアンメットメディカルニーズにこたえることができる日本で初めての経口分子標的薬の JAK 阻害剤となり得ると考える。

バリシチニブ投与のベネフィット

バリシチニブの投与によって、JIA の徴候及び症状に臨床的に意味のある改善が認められた。また、バリシチニブを継続投与した被験者の結果から、効果は持続的であることが示された。

- 再燃までの期間がバリシチニブ群で長く、44 週時点で再燃が認められた割合がバリシチニブ群で低かった。
- 44 週時点で PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合は、バリシチニブ群で概して高く、JIA の徴候及び症状の改善が認められた。
- 44 週時点の PedACR コアセット及び JADAS-27 の変化量の結果から、JIA の徴候及び症状の改善が認められた。
- JIA の徴候及び症状の改善は、いずれのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性による部分集団でも一貫して認められた。
- バリシチニブを継続投与した被験者の長期有効性結果より、バリシチニブの効果は持続的であることが示された。
- 経口投与であるバリシチニブは JIA の治療に対するアンメットメディカルニーズにこたえることができる。

バリシチニブ投与のリスク

JIA 患者では、既承認の対象疾患で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。

- JIA 患者を対象とした臨床試験に基づくバリシチニブの安全性プロファイルは、既承認の対象疾患を対象とした臨床試験で確立されたバリシチニブの安全性プロファイルと一貫しており、新たな安全性の知見は認められなかった。
- バリシチニブを長期投与した JIA 患者で新たな安全性の懸念は特定されなかった。
- JIA 患者でも、主要なリスクとして感染症が特定されたが、管理可能なものであり、既に添付文書でも注意喚起されている。
- その他、既承認疾患の患者で特定されている主要なリスクのいくつかは、JIA 患者でも認められたが、既に添付文書で注意喚起されている。

上記 JIA 患者におけるバリシチニブのリスクは、現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで十分管理できると考える。

結論

JIA 患者を対象とした臨床試験（第 2.5.4.3 項）及び母集団薬物動態解析（第 2.5.3.3 項）の結果から、JIA 患者の体重に応じてバリシチニブ 4 mg 又は 2 mg を基本用量とし、用量調整が必要な患者では半量投与（2 mg 又は 1 mg）とする用法用量で、臨床的ベネフィットを提供できると考えられる。バリシチニブは、JIA 治療に対して良好なベネフィットリスクプロファイルを有し、経口分子標的薬の JAK 阻害剤として重要な治療選択肢となりうると考える。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):465-482	有
Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation PRINTO; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a Phase 3, randomised, doubleblind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-1117.	有
Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. When to initiate and discontinue biologic treatments for rheumatoid arthritis? *J Intern Med*. 2011; 269(6): 614-625.	有
De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(5):428-433.	有
Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-5307.	有
Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, et al. Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the elective pediatric orthopaedic patient. *J Pediatr Orthop*. 2016;36(1):101-109.	有
Gidman W, Meacock R, Symmons D. The humanistic and economic burden of juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic medication. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17:31.	有
Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(5): 290-300.	有
難病情報センター 若年性特発性関節炎（指定難病１０７）. Accessed July 05, 2022. https://www.nanbyou.or.jp/entry/3946	無
Lepore L, Pennesi M, Saletta S, et al. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(5):561-565.	有
Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763-769.	有
Lovell DJ. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006; 64(1-2): 72-76.	有
Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):211-220.	有
Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritic, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):553-569.	有
O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311-328.	有
Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-392	有
Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138-2149.	有
Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778.	有
Ravelli A. Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis. 1st ed. *Adis Cham*. 2016	有

参考文献	文献添付の有無
Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):819-828.	有
Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004;117(8):1281-1283.	有
Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(3):2499-2512	有
Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):846-863.	有
Rooney M, David J, Symons J, et al. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(5):454-460.	有
Rooney M, Varsani H, Martin K, et al. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):432-438.	有
Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1792-1802.	有
Saito J, Akabane M, Komura M, et al. Age-Appropriate Pediatric Dosage Forms in Japan: Insights into End-User Perceptions From an Observational Cross-Sectional Survey Assessing the Acceptability of Oral Formulation. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2019;53(4):455-471.	有
Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):190-195.	有
Yun H, Xie F, Beyl R, et al. The Risk of Hypersensitivity Associated with Biologic Use among Medicare Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526-1534.	有
Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):135.	有
秋岡親司. 若年性特発性関節炎 －病型分類からみた JIA の正しい理解－. 日本臨床免疫学会会誌. 2016;39(6):513-521.	有
一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会（編）. 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルビュー社. 2015.	無
一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会（編）. 若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017. メディカルビュー社. 2017.	無
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化研究班（編）. 若年性特発性関節炎における生物学的製剤使用の手引き 2020 年版. 羊土社. 2020.	無
武井修治. 成人期移行直前の JIA の臨床像とその特性. 平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業の在り方に関する研究」分担研究報告書. 2015.	有