オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 2
2.7.1.1.1.1　市販予定錠剤 1 mg 錠 2
2.7.1.1.1.2　市販用錠剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠 3
2.7.1.1.1.3　臨床試験用内用懸濁液（内用懸濁液） 3
2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の方法と根拠 3
2.7.1.1.2.1　市販予定錠剤 1 mg 錠 3
2.7.1.1.2.2　臨床試験用内用懸濁液（内用懸濁液） 3
2.7.1.1.3　分析方法の概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.1.2.1　JAGU 試験：生物学的同等性試験及び食事の影響試験 3
2.7.1.2.1.1　パート A：内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性 4
2.7.1.2.1.2　パート B：内用懸濁液を投与したときのバリシチニブの PK に及ぼす食事の影響 4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1　内用懸濁液とその他の製剤の比較 7
2.7.1.3.1.1　生物学的同等性 7
2.7.1.3.1.2　食事の影響 7

略語一覧

略語	定義
AD	atopic disease：アトピー性皮膚炎
AUC	area under the plsama drug concentration versus time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma drug concentration versus time curve from zero to infinity：0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration：0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
JIA	juvenile idiopathic arthritis：若年性特発性関節炎
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
PK	pharmacokinetics：薬物動態
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
t_{max}	time of maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
内用懸濁液	臨床試験用内用懸濁液

試験名一覧

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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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。若年性特発性関節炎（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（表 2.7.1.1-1）。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（以下、内用懸濁液）も使用した（表 2.7.1.1-1）。内用懸濁液は、生物薬剤学試験 JAGU 試験（表 2.7.1.1-2）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。

各試験で用いた治験薬のロット番号を第 3.2.P 項に示す。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に提供されたバリシチニブ製剤

製剤	用量（mg）	第 III 相 JAHV	第 III 相 JAHX	第 I 相 JAGU
市販予定錠剤	1	○	○	
市販用錠剤	2	○	○	
市販用錠剤	4	○	○	○
内用懸濁液	2 mg/mL	○	○	○

表 2.7.1.1-2　バリシチニブの生物薬剤学試験一覧

試験名	目的	対象	用法用量
JAGU			
パート A	内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性	健康被験者	すべての被験者に、以下の 3 つの用法及び用量でバリシチニブを投与した（クロスオーバーデザイン）： • バリシチニブ 4 mg（2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL）を水なしで経口投与 • バリシチニブ 4 mg（2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL）を 240 mL の水とともに経口投与 • バリシチニブ 4 mg（市販用錠剤 1 錠）を 240 mL の水とともに経口投与
パート B	内用懸濁液を投与したときのバリシチニブの PK に及ぼす食事の影響	健康被験者	すべての被験者に、以下の 2 つの用法及び用量でバリシチニブを投与した（クロスオーバーデザイン）： • バリシチニブ 4 mg（2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL）を空腹時に水なしで経口投与 • バリシチニブ 4 mg（2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL）を高脂肪高カロリー食後に水なしで経口投与

2.7.1.1.1　製剤開発過程概観

2.7.1.1.1.1　市販予定錠剤 1 mg 錠

市販予定錠剤 1 mg 錠はアトピー性皮膚炎（AD）申請資料第 2.7.1 項に示した海外市販用錠剤 1 mg 錠から変更はない（既提出申請資料［AD］）。市販予定錠剤 1 mg 錠と市販用錠剤 2 mg 錠の素錠は同一組成比で含量のみが異なる。市販予定錠剤 1 mg 錠の組成を第 3.2.P 項に示す。

2.7.1.1.1.2　市販用錠剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠

本製剤は、関節リウマチ（RA）申請資料第 2.7.1 項に示した市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）から変更はない（既提出申請資料［RA］）。

2.7.1.1.1.3　臨床試験用内用懸濁液（内用懸濁液）

内用懸濁液は 2 mg/mL のバリシチニブを含む。内用懸濁液の組成を第 3.2.P 項に示す。

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の方法と根拠

2.7.1.1.2.1　市販予定錠剤 1 mg 錠

1 mg 錠と 2 mg 錠の素錠は同一組成比で含量のみが異なることから、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（MHLW 2020）に従い溶出試験を実施し、両製剤の同等性が確認された。溶出試験の結果を第 3.2.P 項に示す。

2.7.1.1.2.2　臨床試験用内用懸濁液（内用懸濁液）

内用懸濁液を既承認の市販用錠剤と比較する生物学的同等性試験を実施した（JAGU 試験）。水とともに投与することで原薬を含む液量が増加し、それによって吸収性が向上する可能性も予想された。そのため、JAGU 試験では内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの生物学的同等性を評価した。

また、内用懸濁液を投与したときのバリシチニブの PK に及ぼす高脂肪高カロリー食の影響は、FDA ガイダンス（FDA 2002）に従って評価した。

2.7.1.1.3　分析方法の概観

JAHV 試験、JAHX 試験、及び JAGU 試験で採取した血漿中のバリシチニブ濃度を、バリデーションされた LC-MS/MS 法で分析した。LC-MS/MS 法は、既提出申請資料（RA）に示した生体試料中薬物濃度分析法から変更はない。加えて、毛細血管から採血した微量血液を用いて、血液中のバリシチニブ濃度を、バリデーションされた LC-MS/MS 法で分析した。

バリシチニブの各試験で使用した分析法に関する情報の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

JAHV 試験、JAHX 試験、及び JAGU 試験で使用したバリシチニブ濃度分析法のバージョン、バリデーションされた検量線の範囲、測定間の精度、測定間の真度、及び安定性を表 2.7.1.4-2 に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　JAGU 試験：生物学的同等性試験及び食事の影響試験

JAGU 試験は、健康被験者を対象とした単施設、非盲検試験であり、以下の 2 つのパートで構成された。

- パート A：内用懸濁液と市販用錠剤との生物学的同等性
- パート B：内用懸濁液を投与したときのバリシチニブの PK に及ぼす食事の影響

生物学的同等性の結果を第 2.7.1.2.1.1 項に、食事の影響を第 2.7.1.2.1.2 項に示す。

2.7.1.2.1.1　パート A：内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性

JAGU 試験のパート A は、無作為化、3 期クロスオーバーデザインであり、バリシチニブ 4 mg を内用懸濁液（試験製剤：2 mg/mL 懸濁液を 2 mL）又はバリシチニブ市販用錠剤（標準製剤：4 mg 錠）で単回投与したときの生物学的同等性を評価した。被験者は以下の 3 つの投与方法でバリシチニブを投与された。

- 内用懸濁液を水とともに投与
- 内用懸濁液を水なしで投与
- 市販用錠剤を水とともに投与

C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比の 95%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれる場合、内用懸濁液服用時の摂水の有無にかかわらず、内用懸濁液が市販用錠剤と生物学的に同等であると結論づけることとした。同等性の評価では、Holm のステップダウン法を用いて、内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときと市販用錠剤の比較を行うため、両側 95%信頼区間を用いた。この手順により、ファミリーワイズ第 I 種の過誤確率 0.1 を維持するよう多重性を調整している。

結果及び結論

内用懸濁液は、摂水の有無にかかわらず市販用錠剤と生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1.2-1）。すなわち、内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の市販用錠剤に対する比の 95%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。また、内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの t_{max} の中央値は市販用錠剤と同程度であった。

内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与しても、バリシチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響はなかった（表 2.7.1.2-1）。すなわち、内用懸濁液を水なしで投与したときの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の水とともに投与したときに対する比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、統計学的有意差は認められなかった。

2.7.1.2.1.2　パート B：内用懸濁液を投与したときのバリシチニブの PK に及ぼす食事の影響

JAGU 試験のパート B は、無作為化、2 期クロスオーバーデザインであり、バリシチニブ 4 mg 内用懸濁液を水なしで空腹時又は食後に単回投与したときの PK に及ぼす高脂肪高カロリー食の影響を評価した。被験者は以下の 2 つの投与方法でバリシチニブを投与された。

- 内用懸濁液を水なしで空腹時に投与
- 内用懸濁液を水なしで高脂肪高カロリー食後に投与

結果及び結論

内用懸濁液を食後に単回投与したとき、空腹時投与したときと比較して C_{max} は 32.5%低く、t_{max} は 2 時間遅延した（表 2.7.1.2-2）。バリシチニブの全身曝露量（AUC）は、食後に投与したときと空腹時に投与したときで同程度であった。

表 2.7.1.2-1　健康被験者にバリシチニブ市販用錠剤（標準製剤）を水とともに、もしくは内用懸濁液（試験製剤）を水とともに又は水なしで単回投与したときの PK パラメータ比較（JAGU 試験パート A）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Means	Comparison	Ratio	(CI for Ratio*)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	R	24	316			
	T1	24	314	T1 vs. R	0.996	(0.963, 1.03)
	T2	24	315	T2 vs. R	0.998	(0.965, 1.03)
	-	-	-	T1 vs. T2	0.998	(0.971, 1.03)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	R	24	319			
	T1	24	319	T1 vs. R	0.999	(0.966, 1.03)
	T2	24	319	T2 vs. R	0.999	(0.966, 1.03)
	-	-	-	T1 vs. T2	1.00	(0.973, 1.03)
C_{max} (ng/mL)	R	24	47.8			
	T1	24	49.8	T1 vs. R	1.04	(0.946, 1.15)
	T2	24	49.6	T2 vs. R	1.04	(0.944, 1.14)
	-	-	-	T1 vs. T2	1.00	(0.925, 1.09)
Parameter (units)	**Treatment**	**N**	**Median (Range)**	**Comparison**	**Median of Differences**	**(CI for the Difference*)**
t_{max} (h)	R	24	0.88 (0.50-3.00)			
	T1	24	1.50 (0.50-4.00)	T1 vs. R	0.417	(0, 0.750)
	T2	24	0.75 (0.50-2.00)	T2 vs. R	-0.125	(-0.250, 0)
	-	-	-	T1 vs. T2	0.625	(0.250, 1.00)

AUC(0-t_{last}) = area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to time tlast, where tlast is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma drug concentration; LS = least squares; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration; N = number of subjects studied.

R = バリシチニブ 4 mg 錠を空腹時 240 mL の水とともに経口投与

T1 = バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL を空腹時水なしで経口投与

T2 = バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL を空腹時 240 mL の水とともに経口投与

* 95% CI for T1 vs. R and T2 vs. R; 90% CI for T1 vs. T2

Source: CSR JAGU Table JAGU.7.1～7.4 より作成。

表 2.7.1.2-2　健康被験者にバリシチニブ内用懸濁液（試験製剤）を空腹時又は食後に単回投与したときの PK パラメータ比較（JAGU 試験パート B）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Means	Comparison	Ratio	(90% CI for Ratio)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	TFfasted	17	279			
	TFfed	17	271	TFfed vs. TFfasted	0.973	(0.936, 1.01)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	TFfasted	17	288			
	TFfed	18	282	TFfed vs. TFfasted	0.978	(0.941, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	TFfasted	17	48.1			
	TFfed	18	32.5	TFfed vs. TFfasted	0.675	(0.617, 0.740)
Parameter (units)	**Treatment**	**N**	**Median (Range)**	**Comparison**	**Median of Differences**	**(90% CI for the Difference)**
t_{max} (h)	TFfasted	17	1.50 (0.50-3.00)			
	TFfed	18	4.00 (0.50-6.00)	TFfed vs. TFfasted	2.00	(1.00, 3.00)

AUC(0-t_{last}) = area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to time tlast, where tlast is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the plasma drug concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma drug concentration; LS = least squares; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration; N = number of subjects studied.

TFfasted = バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL を空腹時水なしで経口投与

TFfed = バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液 2 mL を高脂肪高カロリー食後水なしで経口投与

Source: CSR JAGU Table JAGU.7.6 及び 7.7 より作成。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　内用懸濁液とその他の製剤の比較

2.7.1.3.1.1　生物学的同等性

内用懸濁液は、市販用錠剤と生物学的に同等であることが示された。

内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与しても、バリシチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響はなかった。

2.7.1.3.1.2　食事の影響

内用懸濁液を高脂肪高カロリー食後投与したときのバリシチニブの C_{max} は空腹時投与したときと比較して統計学的に有意に低下した。バリシチニブの AUC に食事摂取は影響しなかった。これらの結果は、高脂肪高カロリー食が PK に及ぼす影響を評価した既提出申請資料（RA）に示した錠剤での食事の影響試験の結果と同様であった。

【参考文献】

[FDA]. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002. https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf. Accessed on 14 September 2022.

[MHLW]. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について. 薬生薬審発 0319 第 1 号. 令和 2 年 3 月 19 日. https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T200323I0010.pdf. Accessed on 14 September 2022.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的 3
2.7.2.1.2 結果の要約 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 JAHV 試験 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.2.4 特別な試験 18

略語一覧

略語	定義
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
AUC	area under the plasma drug concentration versus time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma drug concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：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
CL/F	apparent (total body/systemic) clearance：見かけのクリアランス
CLnr/F	apparent non-renal clearance：見かけの腎外クリアランス
CLr/F	apparent renal clearance：見かけの腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady stat：定常状態における最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
DBW	double-blind withdrawal：二重盲検治療中止
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
JADAS-27	Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27：若年性関節炎疾患活動性スコア 27
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis：若年性特発性関節炎
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	pharmacodynamics：薬力学
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

試験名一覧

本項で使用する試験略名	正式な試験名
JAHV	I4V-MC-JAHV

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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 ポイントの血漿中バリシチニブ濃度データを 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。詳細な結果は「Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Study: I4V-MC-JAHV」に示した（第 5.3.3.5.1 項参照）。

小児患者の曝露量調節は一般的に体重に基づくことが多いことから、小児 JIA 患者での母集団薬物動態（PopPK）最終モデルは、成人 RA 患者でバリシチニブの PK 特性の評価に用いたモデルに、全身クリアランス（CL）及び分布容積（V）に関連するパラメータに対しアロメトリックスケーリングにより体重を組み込んだモデルを用いた。解析結果から、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）は、小児 JIA 患者では体重が軽い患者ほど低いことが示された。体重 30 kg 未満の JIA 患者にバリシチニブ 2 mg、又は 30 kg 以上の患者に 4 mg を 1 日 1 回投与すると、成人 RA 患者に対して 4 mg を 1 日 1 回投与したときとおおむね同等の曝露量が得られるものと考えられた。また、主要評価項目である再燃までの期間、並びに副次評価項目である 44 週時点の PedACR 及び JADAS-27 を指標とした曝露量－反応関係の評価では、各反応に曝露量の四分位間で明らかな差は認められず、試験用量で曝露量－反応関係は確認できなかった。

日本人か日本人以外かは、バリシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。

PK 及び有効性評価による曝露量－反応関係の結果は、以下の推奨用量を支持するものであった。

- 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

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的

JIA 患者でのバリシチニブの PopPK 解析及び曝露量－反応解析の目的は、推奨用量を支持することである。具体的な目的を以下に示す。

- JIA 患者でのバリシチニブの PK 特性を明らかにすること
- バリシチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因を特定すること
- バリシチニブの曝露量と以下に示す有効性の主要評価項目との関係を明らかにすること
  - JIA 患者の疾患再燃までの期間
- バリシチニブの曝露量と以下に示す有効性の副次評価項目との関係を明らかにすること
  - PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合
  - JADAS-27 のベースラインからの変化量

2.7.2.1.2 結果の要約

臨床薬理評価より以下のような知見が得られた。

<u>JIA 患者での薬物動態</u>

JIA 患者での PK に関し得られた主要な結果を以下に示す。

- 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。
- 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

- 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。

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、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。

推奨用量

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。

- 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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。JIA 患者を対象とした臨床試験の PK の結果を以下に示す。

2.7.2.2.1 JAHV 試験

試験の概要

本試験は、1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬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 患者を対象とした第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、治療中止試験であり、3 つの期間（安全性／PK 評価期間、OLLI 期間、DBW 期間）からなる。

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）におけるバリシチニブの曝露量が、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目的で、血液検体を採取した。

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。

OLLI 期間の 12 週時点に 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、DBW 期間に再燃が認められるまで最長 32 週間投与した。なお、バリシチニブ群では OLLI 期間と同じ固定用量で投与した。本試験では、2 歳以上 9 歳未満の被験者にはバリシチニブを 2 mg、9 歳以上 18 歳未満の被験者にはバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与した。

JAHV 試験の用量設定

本試験の JIA 患者集団に投与するバリシチニブの用量は、成人 RA 患者を対象とした第 II 相及び III 相試験で、バリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときに良好なベネフィット／リスクプロファイルが示されたことから、そのときと同様の曝露量が得られるように設定した。本試験では小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンス（MHLW 2000、MHLW 2017）に基づき年齢グループごとに組入れ、年齢グループごとに投与量を設定した。生理学的 PK モデルを用いたシミュレーションにより成人 RA 患者での濃度推移を予測した（既提出資料 COVID-19）。このモデルを用いた予測により、6 歳以上の JIA 患者でのバリシチニブの濃度は成人 RA 患者とおおむね同程度になると予測されたため、この年齢群には 4 mg の 1 日 1 回で投与する計画としていた。一方、6 歳未満の JIA 患者ではバリシチニブ濃度は成人患者で観察された高濃度域に近くなると予測されたため、この年齢群には 2 mg の 1 日 1 回投与とする計画としていた。各年齢グループの安全性／PK 評価の中間解析で、曝露量が目標とする成人患者のプロファイルと一致しないことが確認された場合、目標とする成人患者の曝露量と一致するまで調整し、調整後のバリシチニブの用量を検討することとした。その結果、バリシチニブの投与量を、9 歳以上には 4 mg の 1 日 1 回投与、9 歳未満には 2 mg の 1 日 1 回投与とすることが、より適切であることが判明した。

薬物動態評価検体の採取

薬物動態評価用検体をスパースサンプリング法で採取し、血漿中バリシチニブ濃度を評価した。

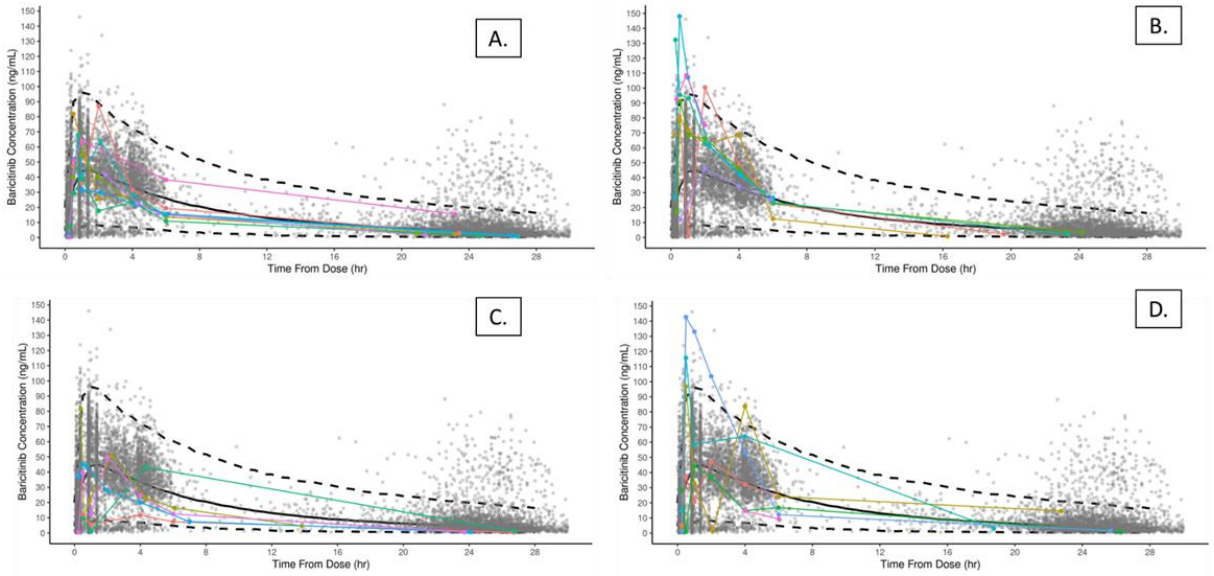
- 安全性／PK 評価期間（14 日目まで）の PK 検体の採取
  - 1 日目（投与 15 分及び 1 時間後）
  - 4 日目（投与 2 及び 4 時間後）
  - 14 日目（投与 30 分及び 6 時間後）
- OLLI 期間（12 週時点まで）の PK 検体の採取
  - 0 週時点（投与 15 分及び 1 時間後）。本試験の安全性／PK 評価期間に参加している被験者からは採取しない。
  - 2 週時点（投与 2 及び 4 時間後）
  - 4 週時点（投与 4 及び 6 時間後）
  - 8 週時点及び 12 週時点（投与前）

結果及び結論

薬物動態

安全性／PK 評価期間：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（図 2.7.2.2-1）。この結果に基づいて、OLLI 期間及び DBW 期間では 9 歳以上は 4 mg、9 歳未満は 2 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与した。



A = 12 歳以上 18 歳未満の小児 JIA 患者（8 例）にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与
B = 9 歳以上 12 歳未満の小児 JIA 患者（7 例）にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与
C = 6 歳以上 9 歳未満の小児 JIA 患者（5 例）にバリシチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与
D = 2 歳以上 6 歳未満の小児 JIA 患者（6 例）にバリシチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与

略語：JIA = 若年性特発性関節炎; PopPK = 母集団薬物動態; RA = 関節リウマチ
注：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、血漿中濃度個別観測値を灰色の点で、PopPK 解析モデルに基づく血漿中濃度推定値の中央値及び 90%予測区間をそれぞれ黒色の実線及び破線で示す。
JAHV 試験の小児 JIA 患者の血漿中濃度個別値は有彩色の線及び記号で示す。なお、治験実施計画書で規定された用量よりも高用量又は低用量が投与された患者のデータは除外した。

図 2.7.2.2-1　各年齢グループの小児 JIA 患者の血漿中バリシチニブ濃度（実測値、JAHV 試験）と成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度比較

PopPK 解析：患者 217 例の合計 1261 ポイントの血漿中バリシチニブ濃度を用いて、小児 JIA 患者での PK 特性を評価した。PopPK 最終モデルは、ラグタイムを含む 0 次吸収過程を伴う、CL/F を eGFR 比例的 CLr/F 及び CLnr/F の和として表されると semi-mechanistic に仮定した 2-コンパートメントモデルであり、成人 RA 患者の popPK 解析のために開発した構造モデルと同様であった。小児患者集団での PK に及ぼす体重の影響を考慮するため、CL/F（CLr/F 及び CLnr/F）、V/F（V1/F 及び V2/F）にアロメトリックスケーリングを適用し、クリアランスに関するパラメータ［CL/F 及びコンパートメント間クリアランス（Q）］ではアロメトリック指数を 0.75 に、中心及び末梢コンパートメントの分布容積ではアロメトリック指数を 1 と仮定した。PopPK 最終モデルから得られた主要な PK パラメータ推定値を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 PopPK 最終モデルから推定した JIA 患者でのバリシチニブの PK 及び共分散パラメータ

パラメータ（Unit）	母集団推定値（%SEE）	被験者間変動 [a]（%SEE）	Bootstrap 平均（95% CI）
D_1 (h)	0.457 (2.76)	138.4 (13.1)	0.452 (0.373 – 0.512)
Box-Cox transformation parameter for D_1 [b]	0.501 (1.40)	—	0.538 (0.323 – 0.847)
CLnr/F(L/h) [c]	3.36 (4.76)	84.6 (10.3)	3.32 (3.20 – 3.46)
CLr/F (L/h) [c]	6.34 (2.49)	39.5 (5.30)	6.41 (6.23 – 6.52)
V_1/F (L) [d]	92.6 (1.89)	33.8 (23.2)	92.6 (90.1 – 94.5)
Q (L/h) [e]	2.67 (7.64)	15.1 (FIX)	2.76 (2.62 – 2.88)
V_2/F (L) [f]	25.6 (12.1)	56.5 (25.2)	25.1 (21.2 – 30.1)
LAG (h)	0.147 (2.64)	—	0.147 (0.144 – 0.150)
Allometric Scaling CL [c]	0.75 (FIX)	—	—
Allometric Scaling V [d,f]	1 (FIX)	—	—
Covariate for change in eGFR on CLr/F [g]	0.00586 (29.0)	—	0.00589 (0.00349 – 0.00852)
Covariance for CLnr/F and CLr/F [h]	0.272 (9.41)	—	0.267 (0.193 – 0.349)
Covariance for CLr/F and V_1/ F [h]	-0.00706 (129)	—	-0.00299 (-0.0422 – 0.0374)
Proportional error [i]	0.361 (2.07)	—	0.360 (0.346 – 0.377)

略語：BSV = 被験者間のばらつき; CI = 信頼区間; CLnr/F = 見かけの腎外クリアランス; CLr/F = 見かけの腎クリアランス; CV = 変動係数; D_1 = 吸収時間; ΔeGFR = ベースラインからの eGFR の変化; eGFR = 推算糸球体濾過量; EXP = 指数関数; FIX = 固定; JIA = 若年性特発性関節炎; LAG = 吸収ラグタイム; PopPK = 母集団薬物動態; Q = コンパートメント間クリアランス; %SEE = 推定標準誤差率; SQRT = 平方根; V_1/F = 見かけの中心コンパートメントの分布容積; V_2/F = 見かけの末梢コンパートメントの分布容積; WTE = weight at entry

a 被験者間変動は%CV で示した。%CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))-1))*100.

b 右歪曲分布する D1 の個体間変動を正規分布確率密度パラメータ（eta）を用いて記述するため、Box-Cox 変換を行って個体間変動をモデルした。

c CL/F = (CLnr/F+CLr/F)*((WTE/74)^0.75).

d V_1/F = 92.6* (0.108)*((WTE/74)^1.00).

e Q = 2.67* (0.0225)*((WTE/74)^0.75).

f V_2/F = 25.6* (1.1)*((WTE/74)^1.00).

g eGFR は Bedside Schwartz の推算式で算出した。CLr/F = (Apparent renal clearance * ((baseline eGFR/93) + Covariate for change in eGFR on apparent eGFR-dependent clearance * (ΔeGFR)) where 93 is median eGFR in mL/min/1.73 m^2 from the previous PopPK analysis

h ω^2 間の共分散

i 標準偏差

JIA 患者の事後的に推定した個体別 PK パラメータ推定値を年齢グループごとに要約し、表 2.7.2.2-2 に示す。

各年齢グループで検討された用量での曝露量（AUC 及び C_{max}）の推定値は、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。

表 2.7.2.2-2 小児 JIA 患者（年齢グループ別）と成人 RA 患者の PopPK パラメータ推定値及び所定の投与量での推定曝露量（幾何平均値［変動係数%］）の比較

パラメータ	小児 JIA 患者 [a]						成人 RA 患者 [b]
年齢（歳）	2 to <6	6 to <9	2 to <9	9 to <12	12 to <18	9 to <18	成人
例数	6	10	**16**	29	172	**201**	**2393**
投与量（mg）	2	2	**2**	4	4	**4**	**4**
CL/F (L/hr)[c]	4.87 (57)	6.53 (66)	**5.85 (62)**	8.11 (55)	10.3 (45)	**9.98 (47)**	**8.85 (37)**
V/F (L)[c]	27.5 (43)	41.2 (28)	**35.4 (39)**	62.1 (24)	88.3 (30)	**83.9 (32)**	**106 (19)**
$t_{1/2}$ (h)	6.39 (61)	8.10 (79)	**7.41 (71)**	8.47 (47)	8.73 (45)	**8.69 (45)**	**12.2 (24)**
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	410 (57)	254 (27)[d]	**312 (48)[d]**	500 (57)[e]	386 (45)	**400 (48)[e]**	**451 (37)[f]**
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	87.4 (38)	56.8 (22)[d]	**68.3 (37)[d]**	79.0 (33) [e]	57.7 (28)	**60.2 (31)[e]**	**52.0 (23)[f]**

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; CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; CLnr/F = 見かけの腎外クリアランス; CLr/F = 見かけの腎クリアランス; $C_{max,ss}$ = 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; $t_{1/2}$ = 消失半減期; V/F = 見かけの分布容積; V_1/F = 見かけの中枢コンパートメントの分布容積; V_2/F = 見かけの末梢コンパートメントの分布容積

a 小児 JIA 患者を対象とした解析データに基づく個体別パラメータ推定値

b 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個体別パラメータ推定値

c CL/F 及び V/F の推定値は、個体別パラメータ推定値に基づいて算出した。CL/F = CLnr/F + CLr/F、V/F = V_1/F + V_2/F

d 誤った用量を服用した 2 例の患者の用量に依存するパラメータは除外した。

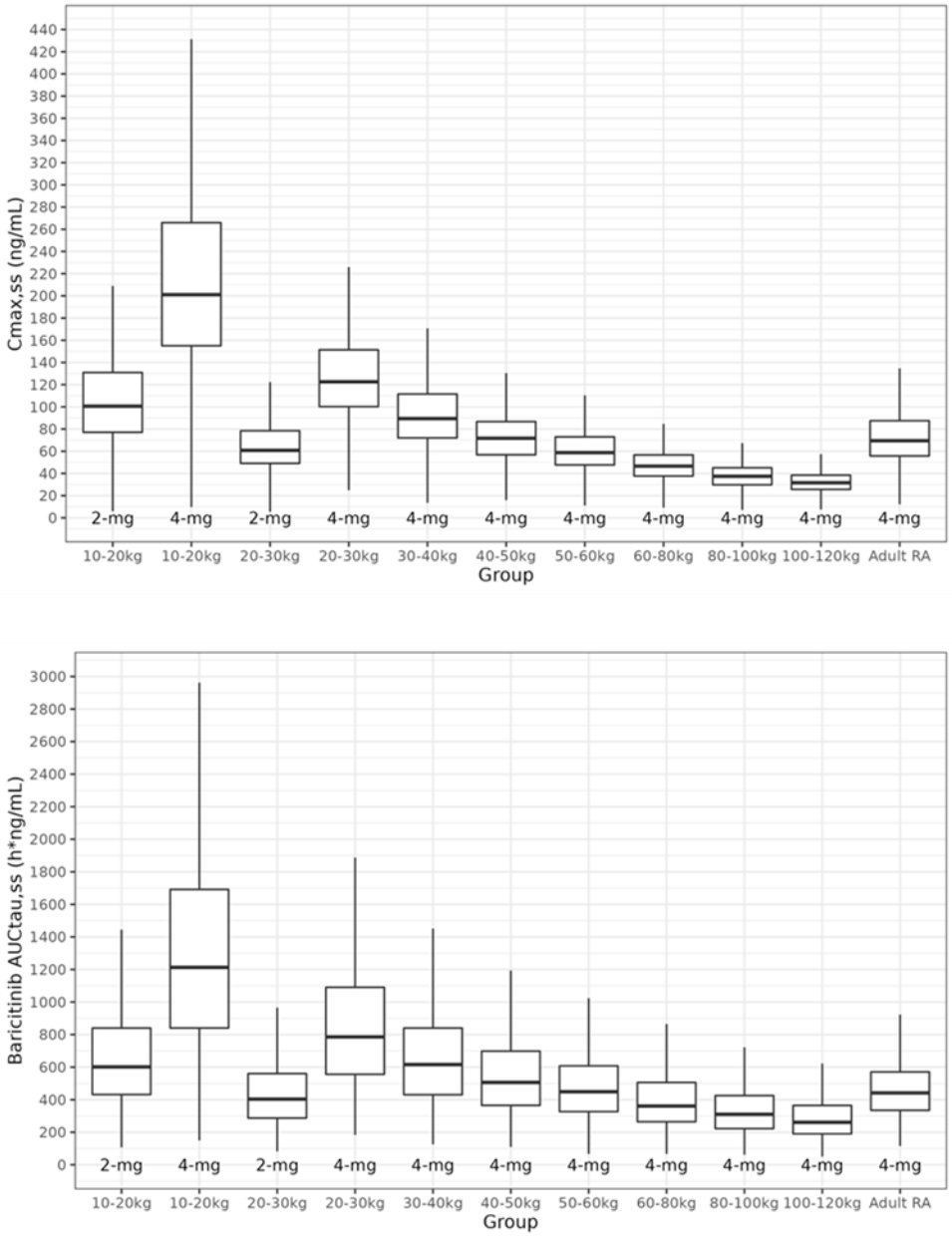
e 誤った用量を服用した 2 例の患者の用量に依存するパラメータは除外した。

f 各解析データセットの全患者のデータに基づき、4 mg を 1 日 1 回投与したときの値を示した。

PopPK 最終モデルには、体重及び腎機能が組み込まれた。その他に検討した内因性要因（JIA の病型、年齢、性別、人種及び民族）はバリシチニブの PK に対する有意な共変量ではなかった。民族（日本人／外国人の別）もバリシチニブの PK に対する有意な共変量ではなかった。

PK に対する体重の影響

JAHV 試験では年齢グループ別に投与量を調整したが、体重は、特に 2 歳以上の小児では単独でクリアランスの変化を説明し得る共変量として広く受け入れられており（Holford. et al. 2013）、小児患者の体格差に依存した曝露量変動の調節に用いられることが多い。したがって、JAHV 試験の PK データを用いて C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を改めて評価し、投与量調整の最適な体重カットオフ値を検討した。PopPK 最終モデルに基づきシミュレーションした、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの体重別の C_{max} 及び AUC の推定値を図 2.7.2.2-2 に示す。なお、eGFR の範囲は試験範囲に固定し、体重は 10～60 kg では 10 kg 幅、60～120 kg では 20 kg 幅で示した。この図から、用量調整のカットオフ値として、体重 30 kg が妥当であることが想定された。

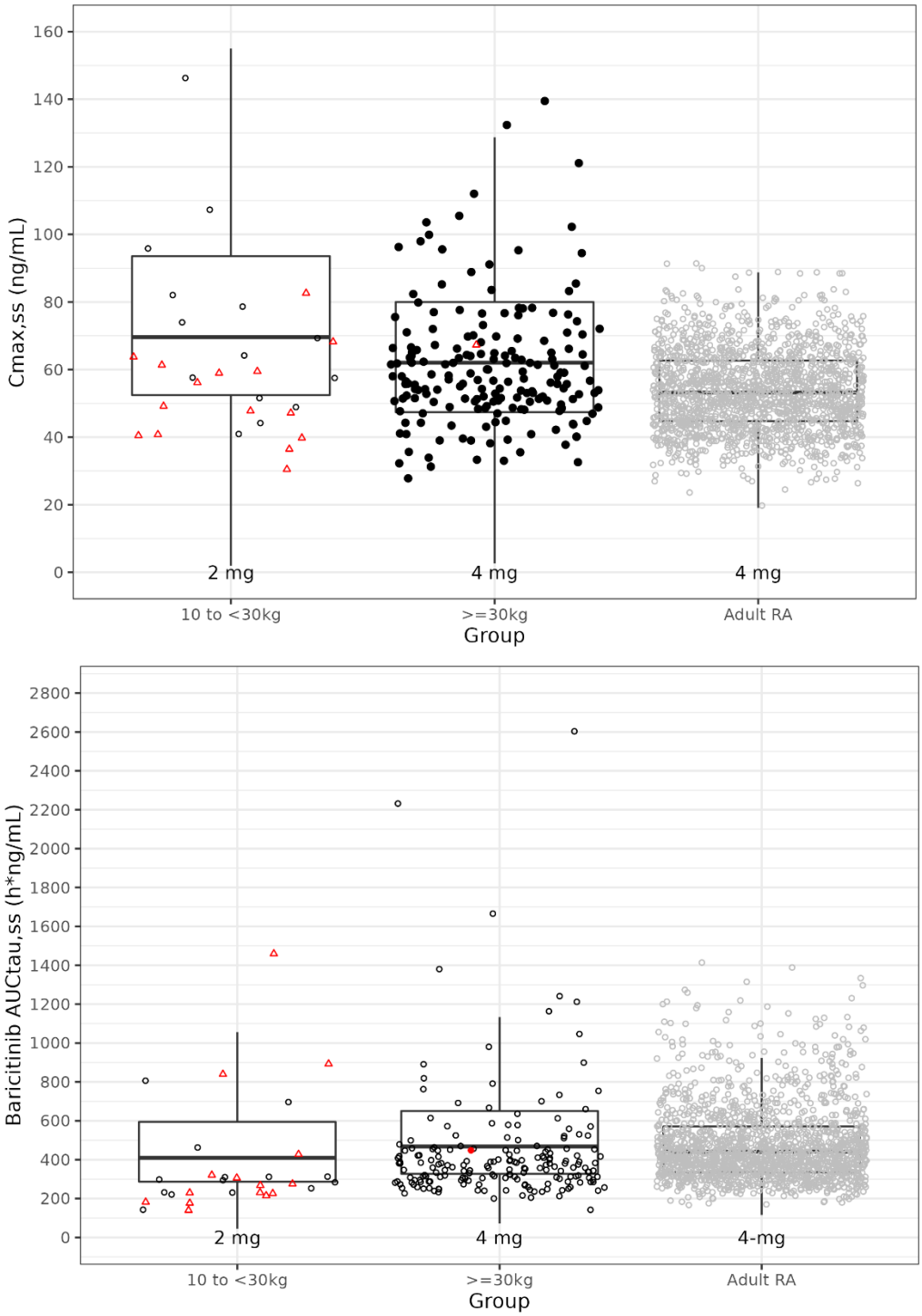


略語：$AUC_{tau,ss}$ = 定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; JIA = 若年性特発性関節炎; RA = 関節リウマチ

注：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。

図 2.7.2.2-2　小児 JIA 患者（体重別）にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg、もしくは成人 RA 患者にバリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{max,ss}$（上段）及び $AUC_{tau,ss}$ のシミュレーション（下段）

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 回投与したときの C_{max}（上段）及び AUC（下段）を図 2.7.2.2-3 に示す。小児 JIA 患者の曝露量は、成人 RA 患者に 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と推測された（図 2.7.2.2-3）。

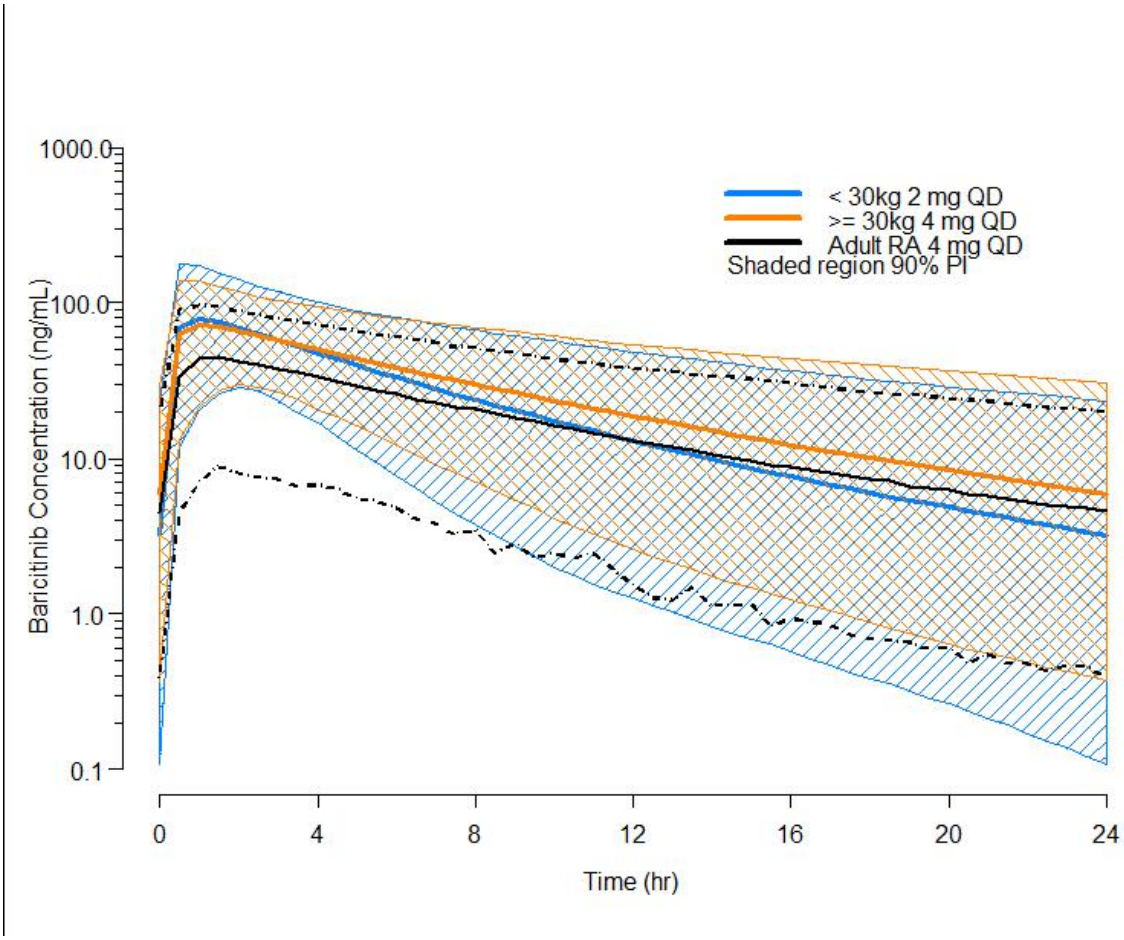


略語：$AUC_{tau,ss}$ = 定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; JIA = 若年性特発性関節炎; RA = 関節リウマチ

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 2.7.2.2-3　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

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 回投与したときの PK プロファイルをシミュレーションし、成人 RA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したときの PK プロファイルとともに図 2.7.2.2-4 に示す。



略語：JIA = 若年性特発性関節炎; PI = 予測区間; QD = 1 日 1 回; RA = 関節リウマチ

注：成人 RA 患者の濃度推移は、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。黒＝成人 RA 患者に 4 mg を投与時、オレンジ＝体重 30 kg 以上の JIA 患者に 4 mg を投与時、青＝体重 30 kg 未満の JIA 患者に 2 mg を投与時、実線＝平均値、黒破線並びにオレンジ及び青の影付き部分＝90%PI。

図 2.7.2.2-4　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 の用量で 1 日 1 回投与したときと成人 RA 患者に 4 mg を 1 日 1 回投与したときの投与後 24 時間までのモデル予測に基づく血漿中バリシチニブ濃度推移の比較

JAHV 試験で事後的に推定した個体別 PK パラメータ推定値を体重のカットオフ値を 30 kg としたときの体重グループ別に要約し、成人 RA 患者の推定値と比較した（表 2.7.2.2-3）。その結果、体重 30 kg 未満及び 30 kg 以上の小児 JIA 患者にそれぞれ 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 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り、年齢に基づく用量で投与したときよりも、成人 RA 患者の曝露量により類似していた。

表 2.7.2.2-3　小児 JIA 患者（体重グループ別）と成人 RA 患者の PopPK パラメータ推定値及び所定の投与量での推定曝露量（幾何平均値［%CV］）の比較

パラメータ	小児 JIA 患者 [a]				成人 RA 患者 [b]
体重グループ（kg）	**<30**		**>=30**		**-**
体重（kg）[c]	22 (11.0-29.8)		54.5 (30.3-111)		73.3 (31.6-181)
例数	29		188		2393
年齢（歳）[d]	8 (2-16)		14 (9-17)		54 (18-82)
投与量（mg）	2		4		4
CL/F (L/h) [e]	6.30 (61)		10.2 (45)		8.85 (37)
V/F (L) [e]	41.9 (40)		86.8 (29)		106 (19)
$t_{1/2}$ (h)	7.60 (64)		8.75 (44)		12.2 (24)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/mL)	464 (76) [f]	317 (61) [g]	388 (45) [f]	390 (45) [g]	451 (37) [h]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	85.7 (40) [f]	58.4 (36) [g]	58.1 (28) [f]	58.3 (28) [g]	52.0 (23) [h]

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; CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; CV = 変動係数; JIA = 若年性特発性関節炎; RA = 関節リウマチ; $t_{1/2}$ = 消失半減期; V/F = 見かけの分布容積

a 小児 JIA 患者を対象とした解析データに基づく個体別パラメータ推定値

b 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個体別パラメータ推定値

c 平均値（最小値–最大値）

d 中央値（範囲）

e CL/F 及び V/F の推定値は、個体別パラメータ推定値に基づいて算出した。CL/F = CLnr/F + CLr/F、V/F = V_1/F + V_2/F

f 年齢グループに従い実際に投与された用量での曝露量を要約した。

g 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は、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要約した。

h 各解析データセットの全患者のデータに基づき、4 mg を 1 日 1 回投与したときの値を示した。

PK に対する腎機能の影響

成人 RA 患者での評価と同様に小児 JIA 患者においても、腎機能は $C_{max,ss}$ には有意な影響を及ぼさなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ に有意な影響を及ぼした。腎機能正常患者に対する腎機能障害患者の $AUC_{\tau,ss}$ 推定値の平均比は、中等度及び軽度の腎機能障害患者でそれぞれ 2.06 及び 1.56 と推定された（表 2.7.2.2-4）。

表 2.7.2.2-4　軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者での $AUC_{tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ 推定値の平均比

腎機能障害	**eGFR[a] (mL/min/1.73 m²)**	**Mean Ratio[b] (90% CI) for $AUC_{tau,ss}$**	**Mean Ratio[b] (90% CI) for $C_{max,ss}$**
軽度	60-<90	1.56 (1.31 – 1.77)	1.10 (1.07 – 1.10)
中等度	30-<60	2.06 (1.79 –2.26)	1.19 (1.18 – 1.20)

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; CI = 信頼区間; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; eGFR = 推算糸球体濾過量; JIA = 若年性特発性関節炎

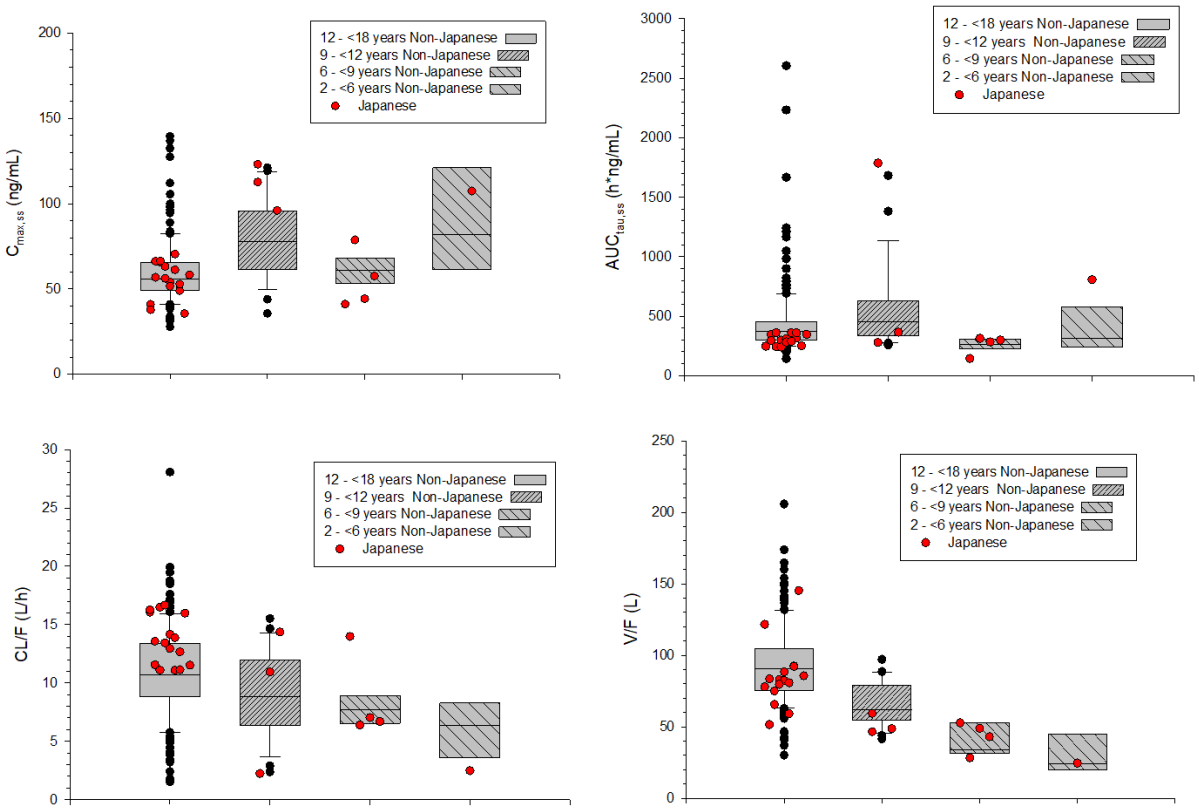
a　eGFR は Bedside Schwartz の推算式で算出した。

b　腎機能正常患者に対する腎機能障害患者のパラメータ推定値の平均比

日本人と外国人小児 JIA 患者の PK 比較

日本人小児 JIA 患者 24 例を含む JAHV 試験で日本人と外国人小児 JIA 患者の PK を比較した。JAHV 試験の PopPK 解析の結果、民族（日本人／外国人の別）はバリシチニブの PK に対する有意な共変量ではなかった。PopPK 解析により事後的に推定した日本人小児 JIA 患者の個体別パラメータ推定値と外国人小児 JIA 患者の個体別パラメータ推定値の分布の比較を、年齢グループ別（図 2.7.2.2-5）又は体重グループ別（図 2.7.2.2-6）に示した。また、日本人及び外国人小児 JIA 患者の個体別パラメータ推定値を年齢グループ別（表 2.7.2.2-5）又は体重グループ別（表 2.7.2.2-6）に要約した。日本人小児 JIA 患者の個体別パラメータ推定値は外国人小児 JIA 患者の分布と大きく重なっており、年齢グループを通じ明らかな分布の偏り及び傾向は認められず、全体として日本人と外国人小児 JIA 患者の PK に顕著な違いは認められなかった。体重グループ別の場合も同様であった。

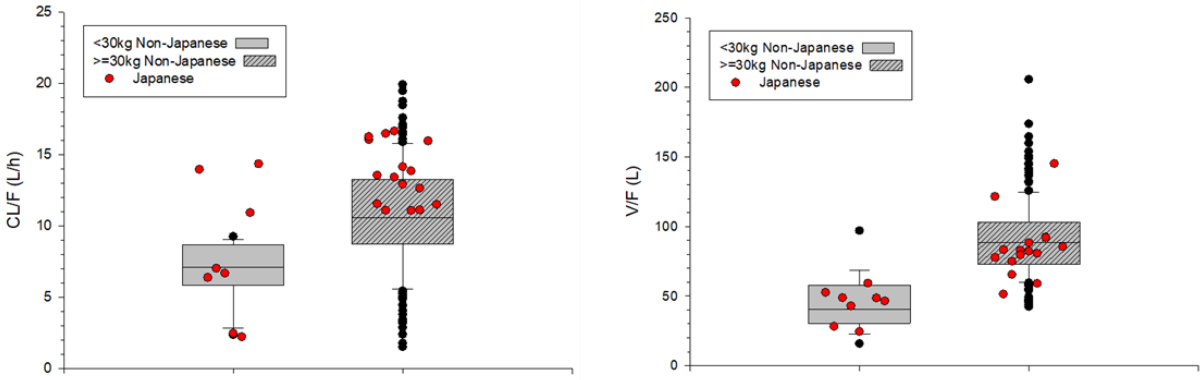
以上のことから、日本人と外国人小児 JIA 患者の PK に顕著な差は認められなかった。



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; CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; V/F = 見かけの分布容積

注：箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイルを示し、ひげの下端及び上端はそれぞれ 10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルを示している。ひげの外にある点は外れ値を示している。誤った用量を服用した被験者のデータは集計から除外した。

図 2.7.2.2-5　日本人及び外国人小児 JIA 患者における $C_{max,ss}$（左上図）、$AUC_{tau,ss}$（右上図）、CL/F（左下図）及び V/F（右下図) の年齢グループ別の比較



略語：CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; V/F = 見かけの分布容積

注：箱の下端、中央、上端はそれぞれ 25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイルを示し、ひげの下端及び上端はそれぞれ 10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルを示している。ひげの外にある点は外れ値を示している。誤った用量を服用した被験者のデータは集計から除外した。

図 2.7.2.2-6　日本人及び外国人小児 JIA 患者における CL/F（左図）及び V/F（右図）の体重グループ別の比較

表 2.7.2.2-5　日本人及び外国人小児 JIA 患者における母集団薬物動態パラメータ推定値及び所定の投与量での推定曝露量（幾何平均値［CV%］）の年齢グループ別の比較

パラメータ	日本人				外国人			
年齢（歳）	**2 - <6**	**6-<9**	**9-<12**	**12-<18**	**2 - <6**	**6-<9**	**9-<12**	**12-<18**
例数	1	4	3	16	5	4[a]	24[a]	156
投与量（mg）	2	2	4	4	2	2	4	4
CL/F (L/hr)[b]	2.47	8.05 (38)	7.05 (132)	13.5 (15)	5.57 (48)	7.63 (17)	8.10 (51)	10.1 (46)
V/F (L)[b]	24.5	42.0 (28)	51.1 (13)	82.7 (25)	28.2 (48)	37.9 (31)	63.5 (24)	88.9 (31)
$t_{1/2}$ (h)	9.22	8.50 (56)	9.54 (70)	6.31 (34)	5.94 (65)	6.45 (65)	8.41 (47)	9.02 (44)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	806	248 (38)	565 (132)	295 (15)	358 (48)	261 (17)	492 (51)	397 (46)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	107	53.5 (30)	110 (13)	54.3 (21)	83.9 (41)	60.3 (16)	75.8 (32)	58.0 (29)

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; CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; CLnr/F = 見かけの腎外クリアランス; CLr/F = 見かけの腎クリアランス; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; CV = 変動係数; JIA = 若年性特発性関節炎; QD = 1 日 1 回投与; $t_{1/2}$ = 消失半減期; V/F = 見かけの分布容積; V_1/F = 見かけの中枢コンパートメントの分布容積; V_2/F = 見かけの末梢コンパートメントの分布容積

a　誤った用量を服用した 2 例の被験者のデータは集計から除外した。

b　CL/F 及び V/F の推定値は、個体別パラメータ推定値に基づいて算出した。CL/F = CLnr/F + CLr/F、V/F = V_1/F + V_2/F

表 2.7.2.2-6　日本人及び外国人小児 JIA 患者における母集団薬物動態パラメータ推定値及び所定の投与量での推定曝露量（幾何平均値［CV%］）の体重グループ別の比較

パラメータ	日本人				外国人			
体重グループ（kg）	<30		>=30		<30		>=30	
例数	8		16		18[a]		171[b]	
年齢（歳）[c]	7.5 (3-11)		15 (12-17)		8.5 (2-16)		14 (9-17)	
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	134 (19)		124 (25)		128 (28)		113 (21)	
CL/F (L/hr)[d]	6.61 (81)		13.5 (15)		6.45 (41)		9.99 (46)	
V/F (L)[d]	42.3 (32)		82.7 (25)		40.5 (46)		87.3 (30)	
$t_{1/2}$ (h)	8.97 (51)		6.31 (34)		6.75 (59)		9.03 (44)	
$AUC_{\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	391 (91)[e]	302 (81)[f]	295 (15)[e]	295 (15)[f]	437 (57)[e]	309 (41)[f]	399 (46)[e]	399 (46)[f]
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	76.4 (45)[e]	58.9 (33)[f]	54.3 (21)[e]	54.3 (21)[f]	83.5 (35)[e]	59.0 (38)[f]	58.7 (29)[e]	58.7 (29)[f]

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; CL/F = 血管外投与後の見かけの全身クリアランス; CLnr/F = 見かけの腎外クリアランス; CLr/F = 見かけの腎クリアランス; $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度; CV = 変動係数; eGFR = 推算糸球体濾過量; JIA = 若年性特発性関節炎; $t_{1/2}$ = 消失半減期; V/F = 見かけの分布容積; V_1/F = 見かけの中枢コンパートメントの分布容積; V_2/F = 見かけの末梢コンパートメントの分布容積

a　誤った用量を服用した 3 例の患者は集計から除外した。

b　誤った用量を服用した 1 例の患者は集計から除外した。c　中央値（範囲）

d　CL/F 及び V/F の推定値は、個体別パラメータ推定値に基づいて算出した。CL/F = CLnr/F + CLr/F、V/F = V_1/F + V_2/F

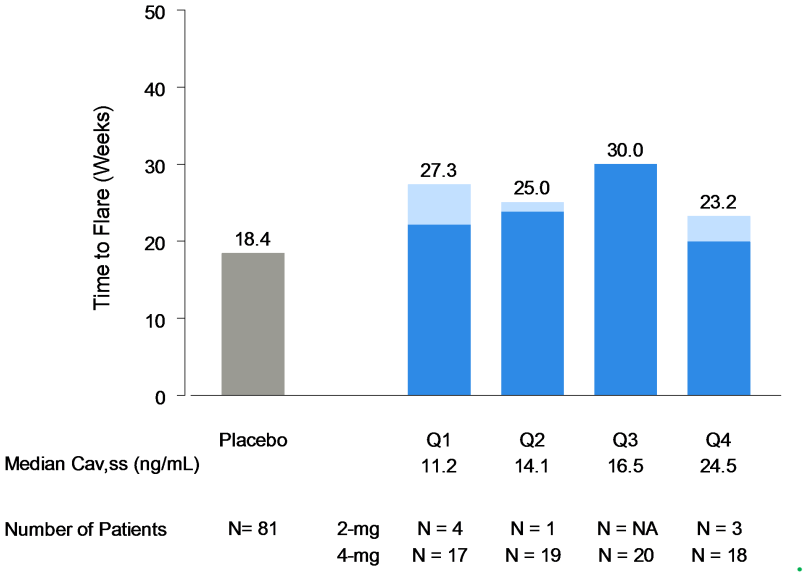
e　年齢グループに従い実際に投与された用量での曝露量を要約した。

f　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は、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要約した。

曝露量－反応関係

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 JADAS-27（160 例）の評価結果を、曝露量－反応関係（曝露量を四分位で区分したときの各有効性指標の反応）の評価に用いた。

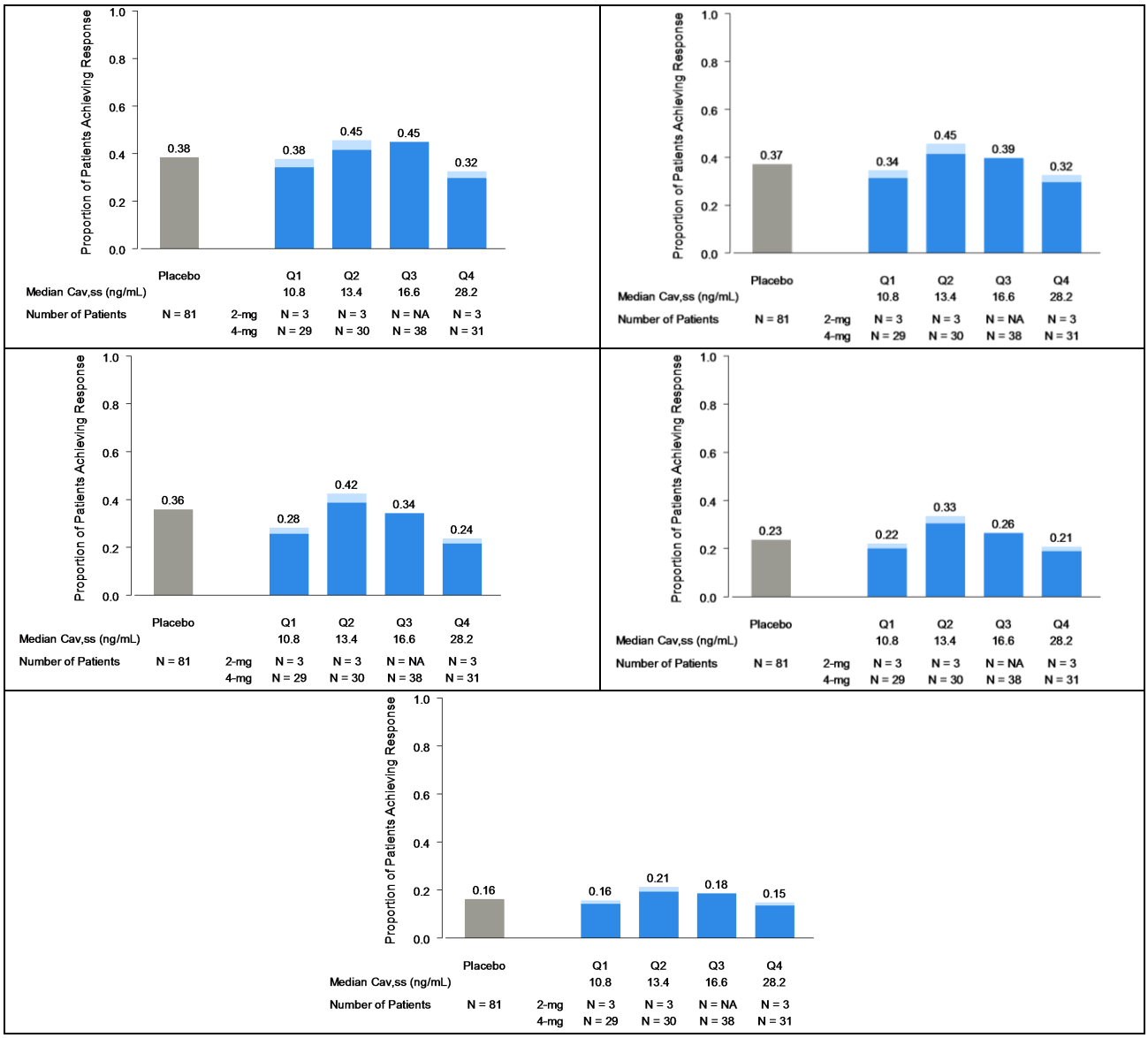
主要評価項目である再燃までの期間（図 2.7.2.2-7）、並びに副次評価項目である 44 週時点の PedACR 反応割合（図 2.7.2.2-8）及び JADAS-27 のベースラインからの変化量（図 2.7.2.2-9）のいずれについても、各反応に曝露量の四分位間で明らかな差は認められず、試験用量で曝露量－反応関係は確認できなかった。



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。

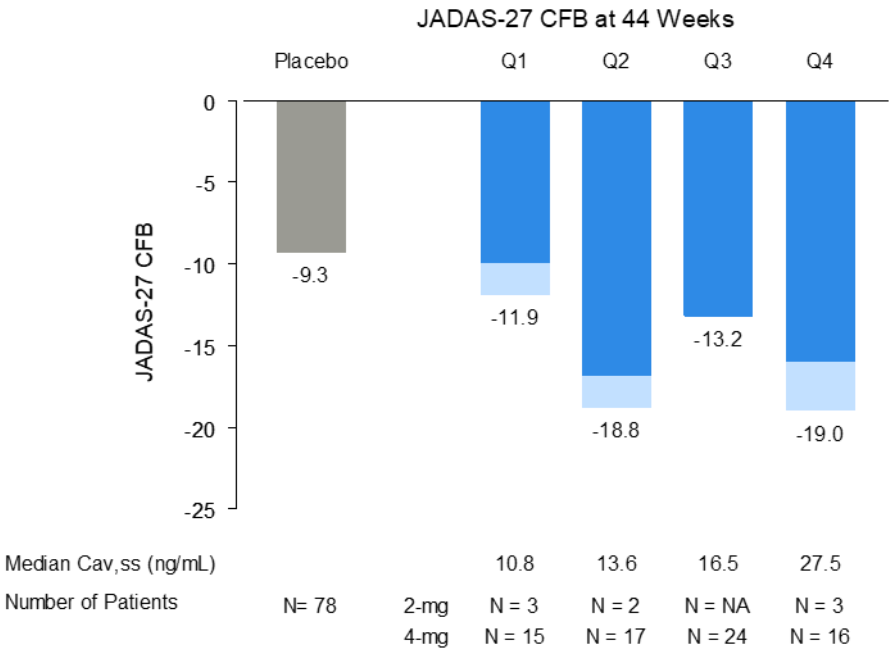
図 2.7.2.2-7　曝露量－反応解析：プラセボ、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与したときの $C_{av,ss}$ 四分位区分別の再燃までの期間（JAHV 試験）



略語：PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準; $C_{av,ss}$=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：上段左側は PedACR30、上段右側は PedACR50、中段左側は PedACR70、中段右側は PedACR90、下段は PedACR100 の曝露量－反応関係。水色＋青色のカラムは曝露量を四分位で区分したときの PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合、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 2.7.2.2-8　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 44 週間投与したときの $C_{av,ss}$ 四分位区分別の PedACR 反応割合（JAHV 試験）



略語：$C_{av,ss}$ = 定常状態における平均血漿中濃度; CFB = ベースラインからの変化量; N = 解析対象被験者数; NA = 非該当; Q = 四分位; JADAS-27 = 若年性関節炎疾患活動性スコア 27

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 JADAS-27 のベースラインからの変化量、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 2.7.2.2-9　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 44 週間投与したときの $C_{av,ss}$ 四分位区分別の JADAS-27 のベースラインからの変化量（JAHV 試験）

推奨用量の結論

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。

- 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。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では、JAHV 試験 1 試験で PK 及び曝露量－反応関係を検討した。結果及び結論は前項に記載した。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

【参考文献】

Holford N, Heo Y, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952.

[MHLW] 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. 医薬審第 1334 号. 平成 12 年 12 月 15 日. https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf. Accessed on 30 September 2022.

[MHLW] 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について. 薬生薬審発 1227 第 5 号. 平成 29 年 12 月 27 日. https://www.pmda.go.jp/files/000222107.pdf. Accessed on 30 September 2022.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 2
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　臨床開発プログラムの概観 2
2.7.3.1.1.1　試験デザイン 5
2.7.3.1.1.1.1　対象集団 5
2.7.3.1.1.1.1.1　主な選択基準 5
2.7.3.1.1.1.1.2　主な除外基準 6
2.7.3.1.1.1.2　用法・用量 6
2.7.3.1.1.1.3　使用可能な併用療法 6
2.7.3.1.2　有効性評価項目 6
2.7.3.1.2.1　主要評価項目 7
2.7.3.1.2.2　主な副次評価項目 8
2.7.3.1.2.2.1　再燃が認められた被験者の割合 8
2.7.3.1.2.2.2　PedACR30/50/70/90/100 8
2.7.3.1.2.2.3　PedACR コアセットのベースラインからの変化量 8
2.7.3.1.2.2.4　JADAS-27 8
2.7.3.1.3　有効性評価項目の解析 9
2.7.3.1.3.1　統計の全般的考察 9
2.7.3.1.3.2　有効性解析対象集団 10
2.7.3.1.3.3　部分集団解析 11
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1　試験対象集団 11
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 11
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及び疾患特性 12
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 12
2.7.3.3.2.1　JAHV 試験（第 III 相プラセボ対照試験） 12
2.7.3.3.2.1.1　全体集団 12
2.7.3.3.2.1.2　部分集団 21
2.7.3.3.2.1.3　日本人集団の結果 25
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.4.1　推奨用法・用量 32
2.7.3.4.2　推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果 32
2.7.3.4.2.1　有効性 32
2.7.3.4.2.2　安全性 32
2.7.3.4.2.3　母集団薬物動態解析 32
2.7.3.4.2.4　申請用量の設定根拠 33
2.7.3.4.3　推奨用法・用量の結論 33
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.5.1　JAHX 試験（長期継続試験） 34
2.7.3.5.2　PedACR30/50/70/90/100 の評価 35

略語一覧

略語	定義
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the plasma concentration versus time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire：小児健康調査質問票
CHQ-PF50	Child Health Questionnaire-Parent Form 50：小児の健康評価に関する質問票－保護者の回答フォーム 50
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma drug concentration：最高血漿中濃度
DBW	double-blind withdrawal：二重盲検治療中止
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過速度
ERA	enthesitis-related JIA：付着部炎関連関節炎
ESR	erythrocyte sedimentation rate：赤血球沈降速度
HR	hazard ratio：ハザード比
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
ITT	Intent-to-Treat
JADAS-27	Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27：若年性関節炎疾患活動性スコア 27
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis：若年性特発性関節炎
JPsA	juvenile psoriatic arthritis：乾癬性関節炎
LOCF	last observation carried forward：最終観測値の代入
MTX	methotrexate：メトトレキサート
NRI	non responder imputation
OLLI	open-label lead-in：非盲検導入
PASI	Psoriasis Area and Severity Index：乾癬の面積と重症度の指標
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
PK	pharmacokinetics：薬物動態
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RF	rheumatoid factor：リウマトイド因子
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis：全身型若年性特発性関節炎
VAS	Visual Analog Scale

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観

若年性特発性関節炎（JIA）に対するバリシチニブの有効性を、以下の試験結果から評価した。

- 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

バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。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

臨床試験で有効性及び安全性評価の対象とした被験者には、国際リウマチ学会（ILAR）分類の 7 病型のうち、以下の病型が含まれる。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。

- リウマトイド因子（RF）陽性又は陰性多関節炎
- 進展型少関節炎
- 付着部炎関連関節炎（ERA）
- 乾癬性関節炎（JPsA）

表 2.7.3.1-1　バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	I4V-MC-JAHV	I4V-MC-JAHX
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
投与期間 [a]	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
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。
組み入れた被験者数	220 例（日本人 25 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> 199 例（日本人 23 例）
被験者数： 年齢別グループ	2 歳以上 6 歳未満：6 例（日本人 1 例） 6 歳以上 9 歳未満：9 例（日本人 4 例） 9 歳以上 12 歳未満：30 例（日本人 3 例） 12 歳以上 18 歳未満：175 例（日本人 17 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> 2 歳以上 6 歳未満：3 例（日本人 1 例） 6 歳以上 9 歳未満：12 例（日本人 4 例） 9 歳以上 12 歳未満：14 例（日本人 2 例） 12 歳以上 18 歳未満：160 例（日本人 15 例） 18 歳以上：10 例（日本人 1 例）
被験者数： JIA の病型	RF 陽性又は陰性多関節炎：144 例（日本人 16 例） 進展型少関節炎：16 例（日本人 0 例） ERA：50 例（日本人 8 例） JPsA：10 例（日本人 1 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> RF 陽性又は陰性多関節炎：129 例（日本人 14 例） 進展型少関節炎：13 例（日本人 0 例） ERA：47 例（日本人 8 例） JPsA：10 例（日本人 1 例）
投与群 [b]	プラセボ群：81 例；バリシチニブ群：82 例（日本人、プラセボ 5 例；バリシチニブ 9 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> バリシチニブ群：199 例（日本人 23 例）
割付比 [b]	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、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、イスラエル、インド、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、及びトルコ	<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; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎; OLLI = 非盲検導入; 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　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：2 歳以上 6 歳未満、2 mg；6 歳以上 9 歳未満、2 mg；9 歳以上 12 歳未満、4 mg；12 歳以上 18 歳未満、4 mg

b　JAHV 試験での DBW 期間の開始時

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

本申請に含めたJAHV試験（第III相プラセボ対照試験）及びJAHX試験（長期継続試験）の試験デザインの特徴を要約する。

JAHV試験

安全性／PK評価期間（2週間）

安全性／PK 評価期間では、各年齢グループの少数の被験者に、年齢グループごとに規定した用量のバリシチニブを 1 日 1 回約 2 週間投与し、小児被験者でのバリシチニブの曝露量が、成人にバリシチニブ 4 mg を投与したときの曝露量に相当することを確認した。

安全性／PK評価期間を完了した被験者は非盲検導入（OLLI）期間に移行した。

OLLI期間（12週間）

OLLI期間では、被験者に年齢グループで規定した用量のバリシチニブを1日1回12週間投与した。

OLLI期間のWeek 12に米国リウマチ学会の小児における30%改善基準（PedACR30）を達成した被験者は、二重盲検治療中止（DBW）期間に移行した。

DBW期間（最長32週間）

DBW期間では、被験者をプラセボ投与又はバリシチニブ継続投与に1：1の割合で無作為割付し、治験薬を1日1回32週間投与した。

JAHX試験

JAHV試験のOLLI期間でPedACR30を達成せずJAHV試験を早期中止した被験者は、JAHX試験に参加できることとした。

JAHV試験のDBW期間を完了した被験者及びDBW期間に再燃が認められJAHV試験を早期中止した被験者は、JAHX試験に参加できることとした。

2.7.3.1.1.1.1 対象集団

JAHX試験では、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）を完了した患者、又はそれらの試験で早期中止し追跡調査来院を完了していない患者を組入れ対象とした。本項では、JAHV 試験から JAHX 試験へ移行した患者の有効性評価の結果を述べるため、以下にJAHV試験の主な選択除外基準を示す。

2.7.3.1.1.1.1.1 主な選択基準

16歳未満で発症し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

2.7.3.1.1.1.1.2 主な除外基準

ILAR が定義する JIA の以下の病型のいずれかと診断された患者。

- sJIA
- 持続型少関節炎

2.7.3.1.1.1.2 用法・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 4mg 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。安全性／PK 評価期間で検討した以下のバリシチニブ用量を、JAHV 試験で投与し、DBW 期間にプラセボと比較した。JAHX 試験でも同様に年齢グループで規定した用量のバリシチニブを投与した。

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 m2 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。

2.7.3.1.1.1.3 使用可能な併用療法

バリシチニブの有効性の検証を行った JAHV 試験では、併用薬を限定し、治験実施計画書で規定されている条件を満たす場合にのみ許容した。JAHX 試験で規定されていた条件の詳細は第 2.7.6.4 項を参照すること。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

JAHV 試験の OLLI 期間及び DBW 期間でバリシチニブの有効性を評価した。各評価項目と結果の記載箇所を以下に示す。

OLLI 期間：バリシチニブの有効性評価	DBW 期間：バリシチニブの有効性をプラセボと比較評価	記載箇所
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	第 2.7.3.3.2.1.1 項

	までに認められた再燃までの期間	
副次評価項目（全体集団での評価）		
該当なし	再燃が認められた被験者の割合	第 2.7.3.3.2.1.1 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）		
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		
若年性関節炎疾患活動性スコア 27（JADAS-27）のベースラインからの変化量		
非活動性の JIA を有する被験者の割合		表 2.7.6.3-5
低疾患活動性が認められた被験者の割合		
寛解している被験者の割合		
小児の健康評価に関する質問票 - 保護者の回答フォーム 50（CHQ-PF50）の身体的健康スコア及び心理社会的健康スコアのベースラインからの変化量		
CHQ-PF50 の保護者の時間的負担及び保護者の感情的負担の尺度を評価指標とする介護者負担のベースラインからの変化量		
小児健康調査質問票（CHAQ）の疼痛重症度 Visual Analog Scale（VAS）項目を評価指標とする関節炎に伴う疼痛重症度のベースラインからの変化量		
副次評価項目（JPsA 患者での評価）		
PASI スコアのベースラインからの変化量		表 2.7.6.3-6
副次評価項目（ERA 又は JPsA 患者での評価）		
Spondyloarthritis Research Consortium of Canada enthesitis index のベースラインからの変化量		表 2.7.6.3-7
若年性脊椎関節炎疾患活動性指標スコアのベースラインからの変化量		

2.7.3.1.2.1　主要評価項目

JAHV 試験の主要評価項目は、無作為割付した被験者の疾患が DBW 期間に再燃するまでの時間とした。再燃は、12 週時点の状況を基準に、JIA に関する以下 6 つの PedACR のコアセットのうち 3 つ以上が 30%以上悪化し、30%以上改善した基準が 1 つ以下である場合と定義した。

表 2.7.3.1-2　主要評価項目（JAHV 試験）

評価項目	再燃を判断する場合の注意事項
活動性を有する関節数	少なくとも 2 関節以上の活動性を有する関節における悪化、又は 2 つ以上の関節における可動域制限が認められなければならないとした。
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	少なくとも統計解析計画書で規定した VAS の悪化が認められなければならないとした（Brunner et al.2002）。
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評価	該当せず
hsCRP 及び ESR	12 週時点での PedACR30 及び DBW 期間中の「再燃」を、実施医療機関において速やかに判定するため、PedACR コアセットの急性期反応指標として ESR を用いた。

略語：CHAQ = 小児健康調査質問票; DBW = 二重盲検治療中止; ESR = 赤血球沈降速度; hsCRP = 高感度 C 反応性蛋白; PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準; VAS = Visual Analog Scale
Source: JAHV Protocol section 9.1.1

再燃のベースラインは、DBW 期間へ無作為割付された日の測定値又は 12 週時点までに得られた最後の測定値と定義した。

JAHV 試験の 12 週時点で PedACR30 以上の改善を達成し、DBW 期間へ無作為割付された被験者を評価の対象とした。

2.7.3.1.2.2 主な副次評価項目

2.7.3.1.2.2.1 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を算出した。再燃の定義は第 2.7.3.1.2.1 項に示す。

2.7.3.1.2.2.2 PedACR30/50/70/90/100

PedACR30 は、第 2.7.3.1.2.1 項に示した 6 つのコアセットから構成され、PedACR30 は以下のように定義した。

- PedACR の 6 つのコアセットのうち 3 つ以上が 30%以上改善する。
- 残りの項目のうち 30%を超えて悪化した基準が 1 つ以下である。

PedACR30 は米国リウマチ学会の小児における 30%の改善基準である。PedACR50、PedACR70、PedACR90、及び PedACR100 は、PedACR コアセットの値の少なくとも 50%、70%、90%、及び 100%の改善として算出される有効性評価項目である。

JAHV 試験では、OLLI 及び DBW 期間の PedACR30/50/70/90/100 を評価した。

2.7.3.1.2.2.3 PedACR コアセットのベースラインからの変化量

6 つの PedACR コアセットを第 2.7.3.1.2.1 項に示す。PedACR コアセットのベースラインは、治験薬の初回投与日又はそれまでに得られた最後の測定値と定義した。安全性／PK 評価期間に参加した被験者は、1 日目までに、OLLI 期間に参加した被験者は、0 週時点までに測定された値である。

JAHV 試験では、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 OLLI 及び DBW 期間終了時点までの変化量を評価した。

2.7.3.1.2.2.4 JADAS-27

JADAS-27 は、JIA の疾患活動性を複合的に評価するためのバリデートされたスコアである（Consolaro et al. 2012）。最近では、27 関節の評価（Bazso et al. 2009）、及び炎症マーカーの評価として hsCRP 又は ESR（Nordal et al. 2012）が取り入れられた。

JADAS-27 では、以下の関節を評価する。

- 頸椎
- 肘
- 手関節
- 中手指節関節（第 1～第 3）

- 近位指節間関節
- 股関節
- 膝
- 足首

評価には、以下 4 つの項目による評価スコアが用いられる。

- 医師による疾患活動性の総合評価
- 家族又は被験者による全身状態総合評価
- 活動性を有する関節炎数（27 関節の評価）
- hsCRP 又は ESR（該当する場合）

JAHV 試験では、JADAS-27 のベースラインから OLLI 及び DBW 期間終了時点までの変化量を評価した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目の解析

2.7.3.1.3.1 統計の全般的考察

主要評価項目の解析方法

JAHV 試験の主要評価項目は、無作為割付した被験者において DBW 期間に疾患が再燃するまでの時間とした。DBW 期間中に再燃することなく DBW 期間を中止又は完了した被験者のデータは、打ち切りとして扱った。再燃までの期間の生存曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。治療群間の比較は JIA 患者の病型（多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA）を層別因子とした層別ログランク検定で実施した。また、同様の層別因子と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）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて治療群間のハザード比を推定した。

有効性及びヘルスアウトカムの評価指標の解析方法

OLLI 期間中の解析対象集団を対象に解析を行い、記述統計量を用いて要約した。治療の比較は、DBW 期間の解析対象集団を対象として行った。

連続変数の解析方法

有効性評価項目及びヘルスアウトカム評価項目の連続データは、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び中央値を用いて要約した。連続変数は、治療、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）及びベースラインスコアをモデルに含む共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。

カテゴリカル変数の解析方法

カテゴリカルデータは、頻度及び割合により要約した。割合については、その 95%CI も算出した。有効性のカテゴリカル変数は、治療、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）をモデルに含むロジスティック回帰分析モデルを用いて評価した。

統計学的有意水準

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。

欠測値の補完

以下の方法を用いて欠測値を補完した。

- Nonresponder imputation（NRI）：カテゴリ変数の NRI 解析では、本試験を中止したすべての被験者を、その中止時点以降、無効例と定義した。
- 最終観測値の代入（LOCF）：特に断りのない限り、LOCF 法を用いて連続変数の評価項目を解析した。本試験を中止した被験者は、それ以降の時点に最終観測値を代入して評価した。

なお、PedACR30/50/70/90/100 と再燃に関しては、以下の方法を用いて欠測値を補完した。

- PedACR30/50/70/90/100：PedACR コアセットがすべて欠測だった場合、その来院日のレスポンスは無効とみなした。PedACR コアセットが少なくとも 1 つ観測されていた来院日では、PedACR コアセットの欠測を LOCF 法を用いて補完した上でレスポンスの有無を判断した。コアセットの欠測を補完してもレスポンスの有無を判断できない場合、その来院日のレスポンスは無効とみなした。
- 再燃：PedACR コアセットがすべて欠測だった場合、その来院日には再燃なしとみなした。PedACR コアセットが少なくとも 1 つ観測されていた来院日では、PedACR コアセットの欠測を LOCF 法を用いて補完した上で再燃の有無を判断した。コアセットの欠測を補完しても再燃の有無を判断できない場合、その来院日には再燃なしとみなした。

2.7.3.1.3.2 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 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 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

2.7.3.1.3.3 部分集団解析

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。

- 性別（男性、女性）
- 年齢グループ（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 9 歳未満、9 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満）
- 地域（アジア、南米、欧州、その他）
- JIA 分類
  - 多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA
  - 多関節炎、進展型少関節炎、ERA、JPsA
- 治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）
- 生物学的製剤の使用歴（有、無）
- ベースライン時点での MTX 使用（有、無）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性の検証試験である JAHV 試験の OLLI 期間及び DBW 期間で得られた主な有効性結果は、第 2.7.3.3 項に示す。JAHV 試験及び JAHX 試験の有効性結果は、それぞれ第 2.7.6.3 項及び第 2.7.6.4 項に示す。

2.7.3.3 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。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

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

表 2.7.3.3-1 被験者数の内訳（JAHV 試験）

	OLLI Period	DBW Period	
		PBO	BARI
登録	219 例（日本人 25 例）	81 例（日本人 5 例）	82 例（日本人 9 例）
試験完了	163 例（日本人 14 例）	32 例（日本人 0 例）	56 例（日本人 5 例）

略語：BARI = バリシチニブ; DBW = 二重盲検治療中止; OLLI = 非盲検導入; PBO = プラセボ
Source: CSR Figure JAHV 4.1, [redacted]

2.7.3.3.1.2 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%

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 JAHV 試験（第 III 相プラセボ対照試験）

2.7.3.3.2.1.1 全体集団

主要評価項目

DBW 期間中に認められた再燃までの期間

再燃までの期間の中央値は、プラセボ群で 27.14 週間であったのに対し、バリシチニブ群では再燃した被験者の割合が 50%に到達しなかったため算出されなかった（表 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-1）。

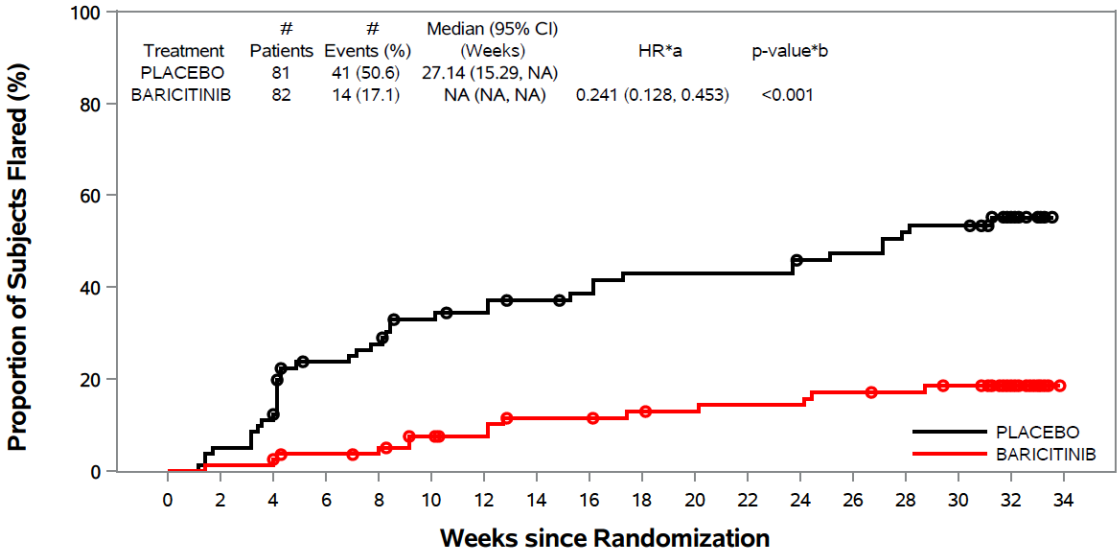
再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で統計学的に有意に長かった（p<0.001、HR：0.241［95% CI：0.13、0.45］）。

表 2.7.3.3-2 再燃までの期間（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW Period	**DBW population**				**p-value vs. PBO**
Treatment	**PBO**		**BARI**		
N	81		82		
	median	**95%CI**	**median**	**95%CI**	
Time to Flare (weeks)	27.14	15.29, NA	NA	-	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo

Source: CSR Figure JAHV 5.1



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 2.7.3.3-1　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 週時点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］）。JPsA 被験者では再燃が認められなかった。その他の JIA の病型で再燃が認められた被験者の割合は、プラセボ群及びバリシチニブ群のいずれでも JIA 患者全体の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3　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**			
Form of JIA	**N**	**n**	**%**	**N**	**n**	**%**	
JIA	81	41	50.6	82	14	17.1	<0.001[a]
Polyarticular JIA	51	26	51.0	57	10	17.5	<0.001[b]

Extended oligoarticular JIA	7	5	71.4	5	1	20.0	0.242 [b]
ERA	20	10	50.0	16	3	18.8	0.083 [b]
JPsA	3	0	-	4	0	-	NA

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; NA = Not Applicable; PBO = placebo

a. 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。

b. p-value is from the Fisher's exact test.

Source: [redacted]

PedACR30/50/70/90/100 の評価

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

12 週時点で PedACR を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-4 に示す。

OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成した被験者は DBW 期間に移行した。OLLI 期間終了時で、全体の 76.3%が PedACR30 を達成した。

表 2.7.3.3-4 PedACR を達成した被験者の割合（12 週時点）（NRI、OLLI2 Population、全体）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period		**OLLI2 population**									
Treatment		**BARI**									
		PedACR 30		**PedACR 50**		**PedACR 70**		**PedACR 90**		**PedACR 100**	
Form of JIA	**N**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
JIA	219	167	76.3	139	63.5	101	46.1	44	20.1	23	10.5
Polyarticular JIA	143	113	79.0	89	62.2	63	44.1	26	18.2	12	8.4
Extended oligoarticular JIA	16	11	68.8	11	68.8	9	56.3	4	25.0	1	6.3
ERA	50	37	74.0	33	66.0	27	54.0	13	26.0	9	18.0
JPsA	10	6	60.0	6	60.0	2	20.0	1	10.0	1	10.0

Abbreviation: BARI = baricitinib; ERA = enthesitis-related JIA; JIA = juvenile idiopathic arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; NRI = nonresponder imputation; OLLI = open-label lead-in; OLLI2 = open-label lead-in 2; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; PK = pharmacokinetics

Source: CSR Table JAHV 5.2, [redacted]

DBW 期間

44 週時点で PedACR を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-5 に示す。DBW 集団は、プラセボ群 81 例、バリシチニブ群 82 例で合計 163 例であった。

DBW 期間に 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 2.7.3.3-5 PedACR を達成した被験者の割合（44 週時点）（NRI、DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW period	DBW population					p-value vs. PBO*
Treatment	PBO		BARI			
N	81		82			
PedACR Response rate	n	%	n	%	OR (95%CI)*	
PedACR 30	31	38.3	55	67.1	3.27 (1.65, 6.50)	<0.001
PedACR 50	30	37.0	52	63.4	2.87 (1.46, 5.66)	0.002
PedACR 70	29	35.8	44	53.7	1.93 (0.99, 3.74)	0.052
PedACR 90	19	23.5	35	42.7	2.32 (1.15, 4.71)	0.019
PedACR 100	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; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = juvenile psoriatic arthritis; N = number of patients; n = number of patients who showed a response in that category; NRI = nonresponder imputation; OR = Odds Ratio; PBO = placebo; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology

*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

OLLI 期間

PedACR コアセットの 6 つの各評価項目でのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-6 に示す。

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。

- 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

表 2.7.3.3-6 PedACR コアセットのベースラインからの変化量（12 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、全体）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period	**OLLI2 population**						
Treatment	**BARI**						
N	219						
	Baseline			**Change from Baseline at Week 12**			
PedACR コアセット	**n**	**mean**	**SD**	**n**	**LSM**	**SE**	**Within treatment p-value***
活動性を有する関節数	219	12.79	11.1	217	-8.02	0.4	<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
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
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
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
ESR	216	27.27	24.6	214	-8.39	1.1	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; 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; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; SE = standard error

*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。

Source: CSR Table JAHV 5.3, Table JAHV 8.17, Table JAHV 8.18, Table JAHV 8.19, Table JAHV 8.20, Table JAHV 8.21, Table JAHV 8.22

DBW 期間

PedACR コアセットの 6 つの各評価項目でのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-7 に示す。プラセボ群に比べバリシチニブ群では、以下の評価項目で統計学的に有意な改善が示された。

- 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

表 2.7.3.3-7　PedACR コアセットのベースラインからの変化量（44 週時点）（LOCF、DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW Period	**DBW population**													
Treatment	**PBO**						**BARI**							
N	**81**						**82**							
	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	n	mean	SD	n	LSM	SE	**Difference vs. PBO (95%CI)**	**p-value vs. PBO***
活動性を有する関節数	81	10.93	8.4	79	-6.19	0.7	82	13.00	9.5	82	-10.04	0.7	-3.85 (-5.71, -1.99)	<0.001
可動域制限のある関節数	81	8.33	9.1	79	-2.93	0.7	82	8.78	8.0	82	-6.34	0.7	-3.41 (-5.19, -1.63)	<0.001
医師による疾患活動性の総合評価	81	6.27	1.9	79	-2.96	0.3	82	6.60	1.8	82	-4.32	0.3	-1.36 (-2.19, -0.53)	0.002
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	81	53.17	24.8	79	-18.94	3.2	82	55.63	24.4	82	-29.43	3.3	-10.50 (-18.93, -2.06)	0.015
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	81	1.17	0.7	79	-0.38	0.1	82	1.16	0.7	82	-0.66	0.1	-0.28 (-0.47, -0.09)	0.004
ESR	81	25.91	24.3	78	-6.57	2.1	80	26.39	21.2	80	-8.99	2.2	-2.42 (-8.04, -3.20)	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; n = number of patients with baseline value and at least one postbaseline value; PBO = placebo; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; SD = standard deviation; 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: CSR Table JAHV 5.14, Table JAHV 8.38, Table JAHV 8.39, Table JAHV 8.40, Table JAHV 8.41, Table JAHV 8.42, Table JAHV 8.43

JADAS-27 のベースラインからの変化量

安全性／PK 評価及びOLLI 期間

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（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-8 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（12 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、全体）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period	**OLLI2 population**						
Treatment	**BARI**						
N	219						
	Baseline			**Change from Baseline at Week 12**			
	n	**mean**	**SD**	**n**	**LSM**	**SE**	**Within treatment p-value***
JADAS-27 score	214	21.71	8.8	212	-12.37	0.5	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; JADAS-27 = Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27; 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; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; SE = standard error

*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。

Source: CSR Table JAHV 5.6, [redacted]

DBW 期間

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 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（44 週時点）（LOCF、DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW Period	**DBW population**					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
Baseline	n	mean	SD	n	mean	SD
JADAS-27 score	81	20.25	8.6	80	22.52	8.0
Week 44	n	LSM	SE	n	LSM	SE
Change from baseline	78	-9.91	1.0	80	-14.24	1.0
Difference vs PBO	-	-	-	-	-4.33	1.3
p-value vs PBO*	-			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; n = number of patients that showed a response in that category; PBO = placebo; SD = standard deviation; 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: CSR Table JAHV 5.19, [redacted]

2.7.3.3.2.1.2 部分集団

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。

- 性別（男性、女性）
- 年齢グループ
  - 主要評価項目の場合：9 歳以上 18 歳未満、2 歳以上 9 歳未満
  - 副次評価項目の場合：12 歳以上 18 歳未満、9 歳以上 12 歳未満、6 歳以上 9 歳未満、2 歳以上 6 歳未満
- 体重グループ
  - 主要評価項目の場合：30 kg 以上、30 kg 未満
- 地域（アジア、南米、欧州、その他）
- JIA 分類
  - 多関節炎及び進展型少関節炎対 ERA 及び JPsA
  - 多関節炎、進展型少関節炎、ERA、JPsA
- 治験薬投与前 ESR 分類（上昇あり［>20 mm/時間］、上昇なし）
- 生物学的製剤の使用歴（有、無）
- ベースライン時点での MTX 使用（有、無）

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。

表 2.7.3.3-10 再燃までの期間の部分集団解析結果（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

DBW Period	**DBW population**			
Treatment	**PBO**	**BARI**		
	Median (95% CI)	**Median (95% CI)**	**HR (95%CI)**	**p-value vs. PBO**
性別:				
男性	27.9 (8.4, NA)	NA (NA, NA)	0.216 (0.065, 0.721)	0.004
女性	25.1 (10.1, NA)	NA (NA, NA)	0.252 (0.118, 0.537)	<0.001
年齢区分:				
2 歳以上 9 歳未満	11.9 (1.4, NA)	NA (1.4, NA)	0.153 (0.018, 1.291)	0.108
9 歳以上 18 歳未満	27.9 (16.1, NA)	NA (NA, NA)	0.244 (0.123, 0.481)	<0.001
体重区分:				
30 kg 未満	NA (1.43, NA)	NA (9.1, NA)	0.277 (0.051, 1.490)	0.172
30 kg 以上	27.1 (16.1, NA)	NA (NA, NA)	0.225 (0.111, 0.456)	<0.001
地理的地域:				
アジア	14.1 (4.1, NA)	NA (NA, NA)	0.248 (0.099, 0.619)	<0.001
欧州	27.1 (10.1, NA)	NA (NA, NA)	0.229 (0.078, 0.671)	<0.001
南米	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA
その他の国又は地域	NA (4.3, NA)	NA (4.1, NA)	0.000 (0.000, NA)	0.186
JIA 分類*:				
多関節炎及び進展型少関節炎	17.3 (8.4, NA)	NA (NA, NA)	0.228 (0.111, 0.470)	<0.001
ERA 及び JPsA	NA (23.7, NA)	NA (NA, NA)	0.330 (0.090, 1.217)	0.072
治験薬投与前の ESR:				
上昇	16.1 (4.3, NA)	NA (NA, NA)	0.302 (0.132, 0.689)	<0.001
非上昇	NA (23.7, NA)	NA (NA, NA)	0.211 (0.078, 0.571)	0.001
生物学的製剤の前治療歴:				
なし	NA (27.9, NA)	NA (NA, NA)	0.260 (0.092, 0.737)	0.006
あり	8.4 (4.3, 23.7)	NA (28.7, NA)	0.263 (0.118, 0.584)	<0.001
ベースライン時の MTX の使用:				

なし	15.3 (7.7, 31.3)	NA (NA, NA)	0.240 (0.091, 0.636)	0.001
あり	NA (23.7, NA)	NA (NA, NA)	0.275 (0.116, 0.651)	0.002

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DBW = double-blind withdrawal; ESR = erythrocyte sedimentation rate; ERA = enthesitis-related JIA; HR = Hazard Ratio; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; JPsA = Juvenile Psoriatic Arthritis; MTX = methotrexate; NA = Not Applicable; PBO = placebo

*ハザード比は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）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。p 値はログランク検定により算出した。

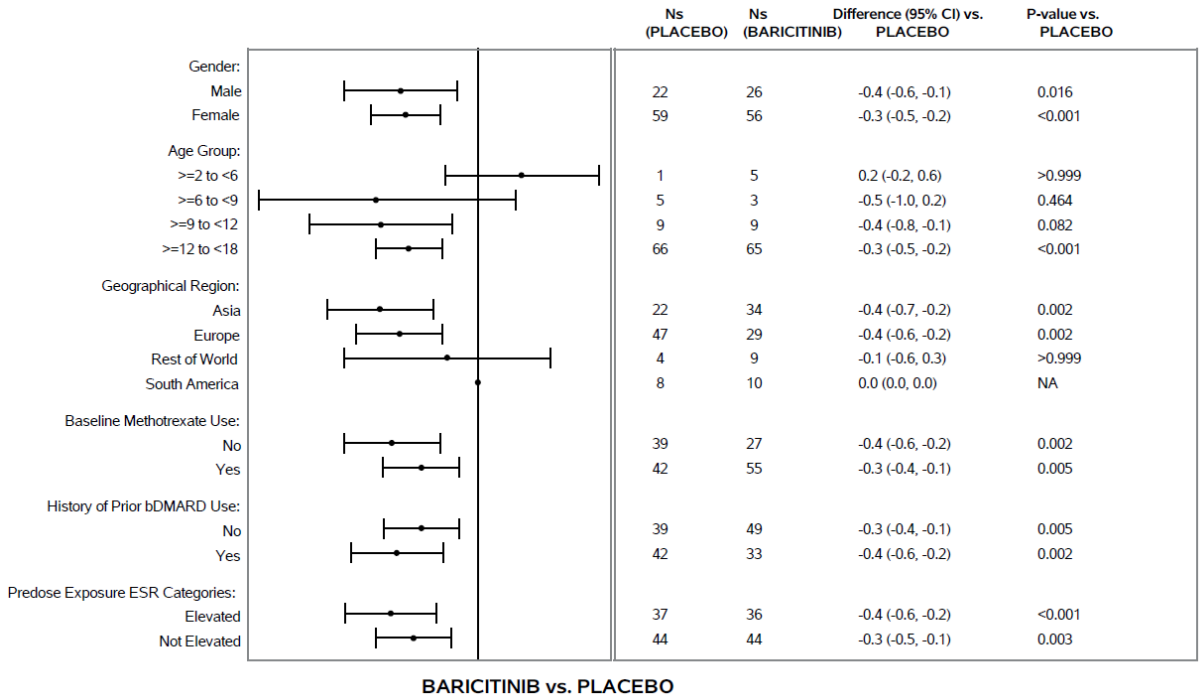
Source: [redacted]

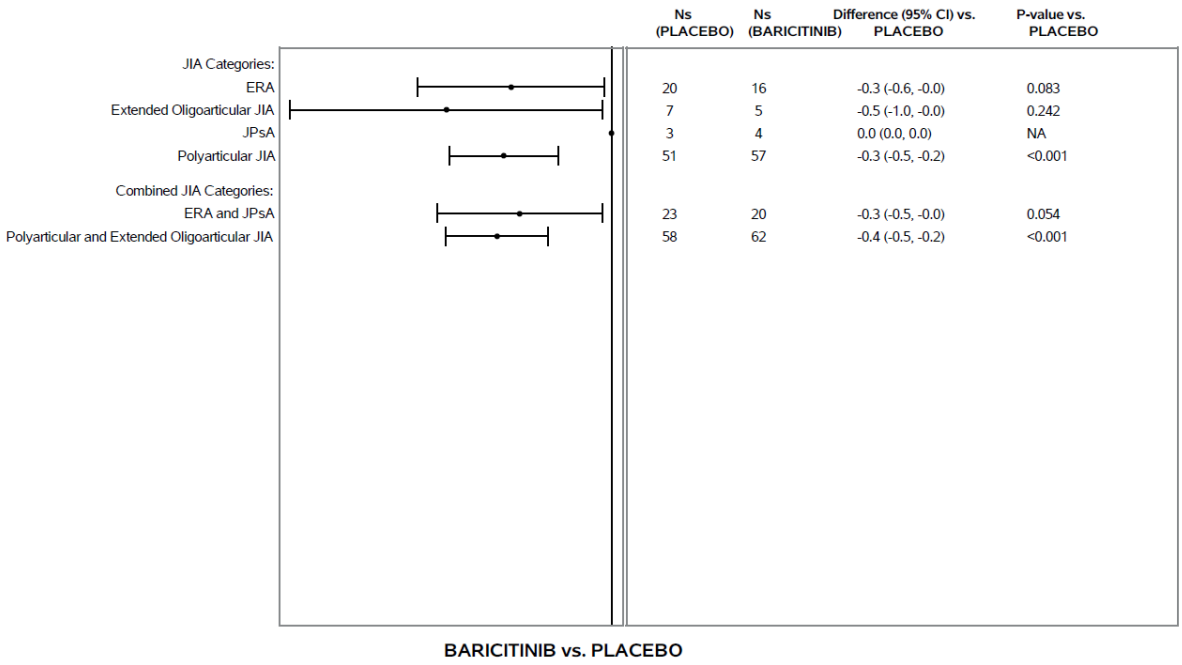
主な副次評価項目

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。





略語：bDMARD = 生物学的製剤; 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; Ns = 被験者数 ; JIA = 若年性特発性関節炎; JPsA = 乾癬性関節炎
注：p 値は Fisher の直接確率計算により算出した。
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-2　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（DBW Population、全体）（JAHV 試験）

PedACR30/50/70/90/100 の評価

PedACR30/50/70/90/100 の評価の部分集団解析結果を表 2.7.3.6-2 に示す。

OLLI 期間終了時の部分集団の PedACR30 は、全体集団と一貫していた。

2.7.3.3.2.1.3　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。日本人集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を以下に示す。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

全体集団及び日本人集団の DBW 期間中に認められた再燃までの期間を表 2.7.3.3-11 に示す。

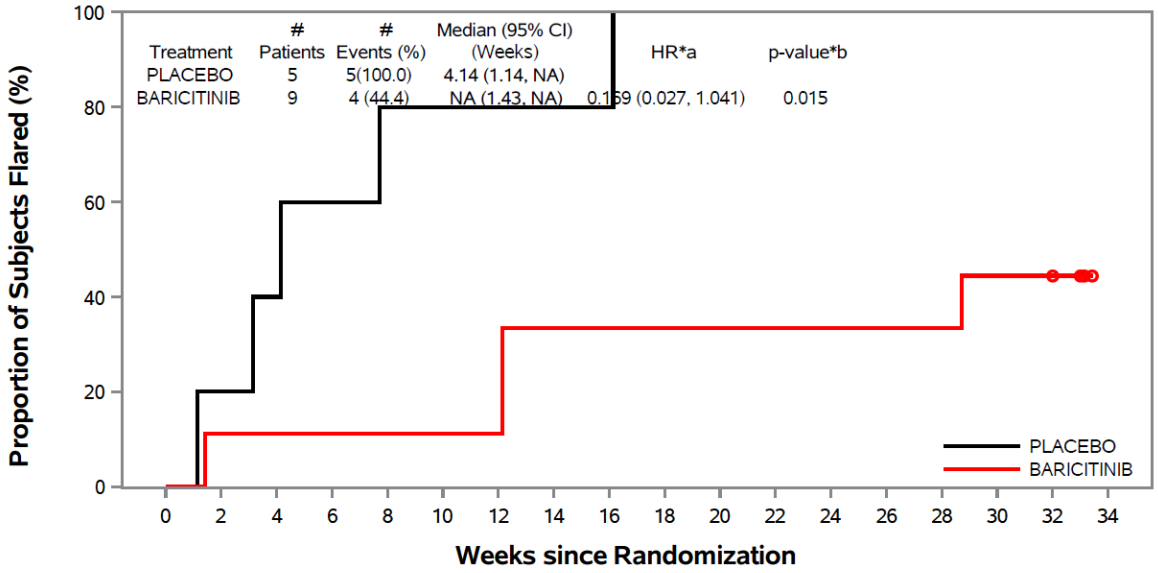
全体集団及び日本人集団のいずれも、再燃した被験者の割合がバリシチニブ群で 50%に到達しなかったため、再燃までの期間の中央値は算出されなかった。全体集団と同様に、日本人集団における再燃までの期間は、プラセボ群に比べバリシチニブ群で長かった（p=0.015、HR：0.169［95% CI：0.027、1.041］）。

表 2.7.3.3-11　再燃までの期間（DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

DBW Period	**DBW population**							
	All				**Japanese**			
Treatment	**PBO**		**BARI**		**PBO**		**BARI**	
N	81		82		5		9	
	median	**95%CI**	**median**	**95%CI**	**median**	**95%CI**	**median**	**95%CI**
Time to Flare (weeks)	27.14	15.29, NA	NA	-	4.14	1.14, NA	NA	1.43, NA

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; NA = Not Applicable; PBO = placebo

Source: [redacted]



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	5 (1)	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
BARICITINIB	9 (1)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (2)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (1)	5 (0)	3 (0)	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; 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 2.7.3.3-3　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 期間に再燃が認められた被験者の割合

全体集団及び日本人集団の DBW 期間に再燃が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-12 に示す。

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 2.7.3.3-12　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; LOCF = last observation carried forward; 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

OLLI 期間

12 週時点で PedACR を達成した日本人集団の被験者の割合を表 2.7.3.3-13 に示す。

日本人集団の被験者数は限られていたものの、OLLI 期間終了時の日本人集団の 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。

OLLI期間終了時にPedACR30を達成した被験者はDBW期間に移行した。OLLI期間終了時で、日本人集団の 64.0%が PedACR30 を達成した。

表 2.7.3.3-13 PedACR を達成した被験者の割合（12 週時点）（NRI、OLLI2 Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period	**OLLI2 population**			
	All		**Japanese**	
Treatment	**BARI**		**BARI**	
N	219		25	
	n	**%**	**n**	**%**
PedACR30	167	76.3	16	64.0
PedACR50	139	63.5	13	52.0
PedACR70	101	46.1	8	32.0
PedACR90	44	20.1	2	8.0
PedACR100	23	10.5	1	4.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index; PK = pharmacokinetics
Source: [redacted]

DBW 期間

44 週時点で PedACR を達成した日本人集団の被験者の割合を表 2.7.3.3-14 に示す。

日本人集団の被験者数は限られていたものの、DBW 期間に日本人集団で 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 2.7.3.3-14 PedACR を達成した被験者の割合（44 週時点）（NRI、DBW Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

DBW Period	DBW population									
	All						Japanese			
Treatment	PBO		BARI				PBO		BARI	
N	81		82				5		9	
	n	%	n	%	OR (95% CI)*	p-value vs. PBO	n	%	n	%
PedACR30	31	38.3	55	67.1	3.27 (1.65, 6.50)	<0.001	0	0.0	5	55.6
PedACR50	30	37.0	52	63.4	2.87 (1.46, 5.66)	0.002	0	0.0	5	55.6
PedACR70	29	35.8	44	53.7	1.93 (0.99, 3.74)	0.052	0	0.0	3	33.3
PedACR90	19	23.5	35	42.7	2.32 (1.15, 4.71)	0.019	0	0.0	2	22.2
PedACR100	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; OR = Odds Ratio; PBO = placebo; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index

* 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]

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

OLLI 期間

日本人集団の被験者数は限られていたものの、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。

表 2.7.3.3-15 PedACR コアセットのベースラインからの変化量（12 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period	OLLI2 population					
Treatment	BARI					
	All			Japanese		
N	219			25		
PedACR コアセット Change from baseline at Week12	n	LSM	SE	n	LSM	SE
活動性を有する関節数	217	-8.02	0.42	25	-7.20	0.80
可動域制限のある関節数	217	-4.36	0.38	25	-3.24	0.71
医師による疾患活動性の総合評価	217	-3.72	0.16	25	-3.08	0.54

保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	215	-24.42	1.63	25	-18.84	5.30
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	215	-0.46	0.04	25	-0.28	0.09
ESR	214	-8.39	1.13	25	-10.80	3.77

Abbreviations: BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; 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; PedACR = Pediatric American College of Rheumatology; PK = pharmacokinetics; SE = standard error

Source: [redacted]

DBW 期間

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。

プラセボ群との差が認められなかった、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 でも、日本人集団の被験者数が限られていたなか、バリシチニブ群でベースラインからの改善が認められた。

表 2.7.3.3-16 PedACR コアセットのベースラインからの変化量（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	81			82				5			9			
PedACR コアセット Change from baseline at Week44	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	79	-6.19	0.72	82	-10.04	0.72	-3.85 (-5.71, -1.99)	<0.001	5	-3.41	7.75	9	-7.41	4.55	-4.00 (-19.13, 11.13)
可動域制限のある関節数	79	-2.93	0.68	82	-6.34	0.69	-3.41 (-5.19, -1.63)	<0.001	5	8.41	6.33	9	-1.93	4.10	-10.34 (-23.39, 2.72)
医師による疾患活動性の総合評価	79	-2.96	0.32	82	-4.32	0.32	-1.36 (-2.19, -0.53)	0.002	5	2.06	2.54	9	-1.65	1.59	-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	79	-18.94	3.21	82	-29.43	3.28	-10.50 (-18.93, -2.06)	0.015	5	-32.61	26.90	9	-31.40	16.80	1.20 (-53.96, 56.37)
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	79	-0.38	0.07	82	-0.66	0.07	-0.28 (-0.47, -0.09)	0.004	5	0.16	0.42	9	-0.44	0.29	-0.60 (-1.44, 0.24)
ESR	78	-6.57	2.13	80	-8.99	2.19	-2.42 (-8.04, 3.20)	0.396	5	-11.30	20.68	9	-7.28	14.00	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; 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; 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]

JADAS-27 のベースラインからの変化量

OLLI 期間

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（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（12 週時点）（LOCF、OLLI2 Population、全体、日本人）（JAHV 試験）

Safety/PK and OLLI Period	**OLLI2 population**											
Treatment	**BARI**											
	All						**Japanese**					
N	219						25					
	Baseline			Change from Baseline at Week 12			Baseline			Change from Baseline at Week 12		
	n	mean	SD	n	LSM	SE	n	mean	SD	n	LSM	SE
JADAS-27 score	214	21.71	8.8	212	-12.37	0.5	25	22.18	8.3	25	-10.13	1.52

Abbreviations: BARI = baricitinib; JADAS-27 = Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27; 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; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; SE = standard error

Source: [redacted]

DBW 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 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18 JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量（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	81			82			5			9		
Baseline	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
JADAS-27 score	81	20.25	8.6	80	22.52	8.0	5	23.82	9.2	9	25.89	8.9
Week 44	n	LSM	SE	n	LSM	SE	n	LSM	SE	n	LSM	SE
Change from baseline	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*	-			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; PBO = placebo; SD = standard deviation; 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]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

申請した用法及び用量（案）（第 1.8.3 項）を裏付ける有効性の結果を以下に示す。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果

2.7.3.4.2.1 有効性

全体集団で、JAHV 試験の主要評価項目である DBW 期間中に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。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。このように、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。また、これらの結果では、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。

日本人集団では、被験者数は少なかったものの、全体集団と同様に、JAHV 試験の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、バリシチニブ群はプラセボ群と比較して臨床的に意味のある有効性を示した。主な副次評価項目でも、全体集団と同様に、バリシチニブ群で症状の改善が認められた。

2.7.3.4.2.2 安全性

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。

また、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。

詳細は第 2.7.4 項を参照すること。

2.7.3.4.2.3 母集団薬物動態解析

JAHV 試験の安全性／PK 評価期間に得られた結果に基づき、JAHV 試験（OLLI 期間及び DBW 期間）並びに JAHX 試験では、2 歳以上 9 歳未満の被験者にはバリシチニブを 2 mg、9 歳以上 18 歳未満の被験者にはバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与し、そのときに得られた血漿中バリシチニブ濃度を解析した（第 2.7.2.2.1 項参照）。

JAHV 試験及び JAHX 試験では年齢グループ別に投与量を調整したが、体重は、特に 2 歳以上の小児では単独でクリアランスの変化を説明し得る共変量として広く受け入れられていることから（Holford. et al. 2013）、小児患者で曝露量調節のために用量を調整する場合には、体重に基づくことが一般的である。したがって、JAHV 試験の PK データを用いて C_{max} 及び AUC に対する体重の影響を改めて評価し、投与量を調整した。その結果、用量調整のカットオフ値として、体重 30 kg が妥当であることが示された（図 2.7.2.2-2）。

JAHV 試験で事後的に個体別 PK パラメータ推定し、体重のカットオフ値を 30 kg としたときの推定曝露量を体重グループ別に要約し、成人 RA 患者のそれと比較した（表 2.7.2.2-3）。その結果、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り、年齢に基づく用量で投与したときよりも、成人 RA 患者の曝露量により類似していた。

詳細は第 2.7.2 項を参照すること。

2.7.3.4.2.4　申請用量の設定根拠

臨床試験で、2 歳以上 9 歳未満の被験者にはバリシチニブを 2 mg、9 歳以上 18 歳未満の被験者にはバリシチニブ 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回投与した結果、有効性が認められた。有効性を年齢及び体重グループ別で比較したところ、主要評価項目の結果に大きな違いは認められなかった（表 2.7.3.3-10）。さらに、JAHV 試験 DBW 期間のバリシチニブ群のうち、年齢グループで規定した用量が、体重グループ別の推奨用量と異なる症例は、74 例中 4 例のみであった。

- DBW 期間のバリシチニブ群
  - 9 歳未満 8 例中で体重 30 kg 以上：0 例
  - 9 歳以上 74 例中で体重 30 kg 未満：4 例

以上のことから、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。

2.7.3.4.3　推奨用法・用量の結論

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。

なお、以下の患者で体重が 30kg 未満は 1mg の 1 日 1 回投与、30kg 以上は 2mg の 1 日 1 回投与とする。

- eGFR 30～60 mL/min/1.73 m2 の腎機能障害を有する患者
- プロベネシド等の、Organic Anion Transporter 3 を強力に阻害する性質を有する薬剤を併用する患者

また、重度の腎機能障害患者を有する患者への投与は推奨しない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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。

2.7.3.5.1 JAHX 試験（長期継続試験）

JAHV 試験及び JAHX 試験の相違点

併用薬

JAHX 試験へ移行後は、JAHV 試験で行われていた JIA に対する併用療法を継続でき、併用薬の投与調整が許容された（第 2.7.6.4.1 項）。

評価者

JAHV 試験では治験担当医師とは別の独立した関節評価者を任命し、関節評価者は患者の病歴を知らされない状態で評価した。一方 JAHX 試験では、独立した評価者の任命や記録類へのアクセス制限といった治験実施施設の負担を考慮し、独立した関節評価者の任命の条件を解除し、治験担当医師自身が関節を評価できることとした。

そのため、JAHX 試験で専任の関節評価者を任命しなかったことが、両試験での評価結果に違いを生みだす可能性は否定できない。ただし、JAHX 試験の評価結果の妥当性が疑われるような違いではない。

来院間隔

JAHV 試験で来院間隔は約 4 週間であるのに対し、JAHX 試験では約 12 週間である。そのため、JAHV 試験と同じ頻度で疾患活動性の変動をみることはできない。ただし、JAHX 試験の来院間隔は長期継続試験として適切である。

有効性解析対象集団

JAHX 試験での有効性解析対象集団の定義を以下に示す。

- Intent-to-Treat (ITT) population：JAHX 試験に登録されたすべての被験者

被験者の内訳

計 199 例が JAHX 試験に組み入れられた（図 2.7.6.4-2）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、174 例が試験を継続中であった。

治験薬の主な投与中止理由は、以下のとおりである。

- 有効性の欠如：9 例（36.0%）
- 被験者による中止：9 例（36.0%）
- 有害事象：5 例（20.0%）

2.7.3.5.2　PedACR30/50/70/90/100 の評価

有効性評価項目

JAHV 試験の Week 0 をベースラインとして、PedACR を達成した被験者の割合を以下 3 種類の集団で評価した。なお、PedACR の欠測値の補完は行わなかった。

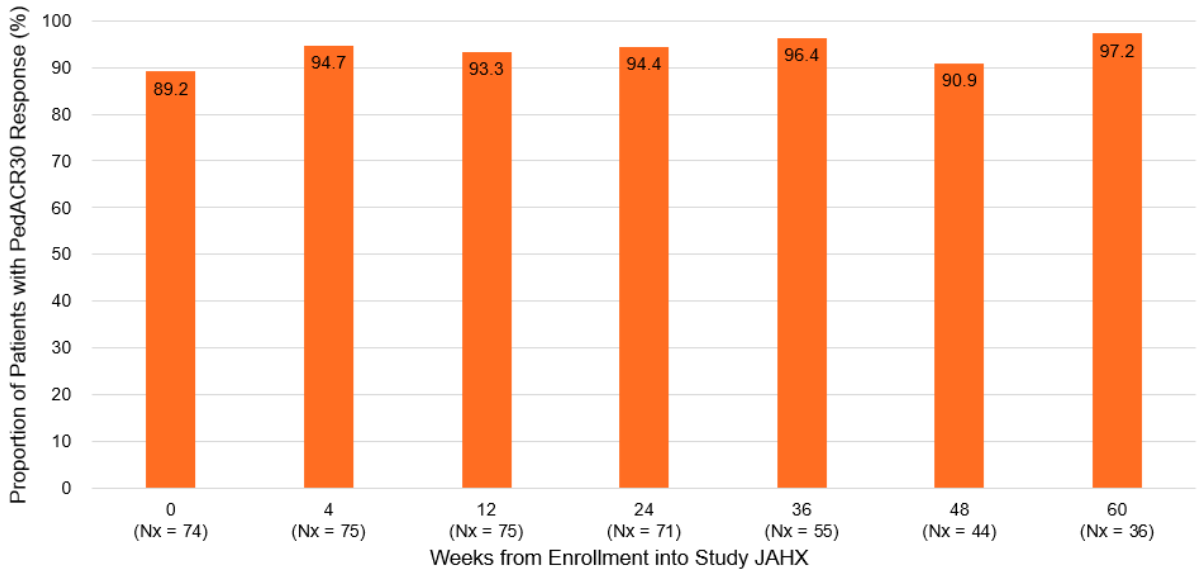
評価項目	集団
長期有効性	JAHV 試験から JAHX 試験に移行し、バリシチニブを継続投与した被験者
バリシチニブ再投与による有効性	JAHV 試験の DBW 期間にプラセボ投与を受け、JAHX 試験へ移行後にバリシチニブ投与を受けた被験者
ノンレスポンダーに対する臨床効果	JAHV 試験の OLLI 期間で PedACR30 を達成せず JAHV 試験を早期中止し、JAHX 試験に移行した被験者

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以下に示す。

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。



略語：PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準；Nx = 欠測値のない被験者数

Source: [redacted]

図 2.7.3.5-1　DBW 期間のバリシチニブ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR30 を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

表 2.7.3.5-1　DBW 期間のバリシチニブ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

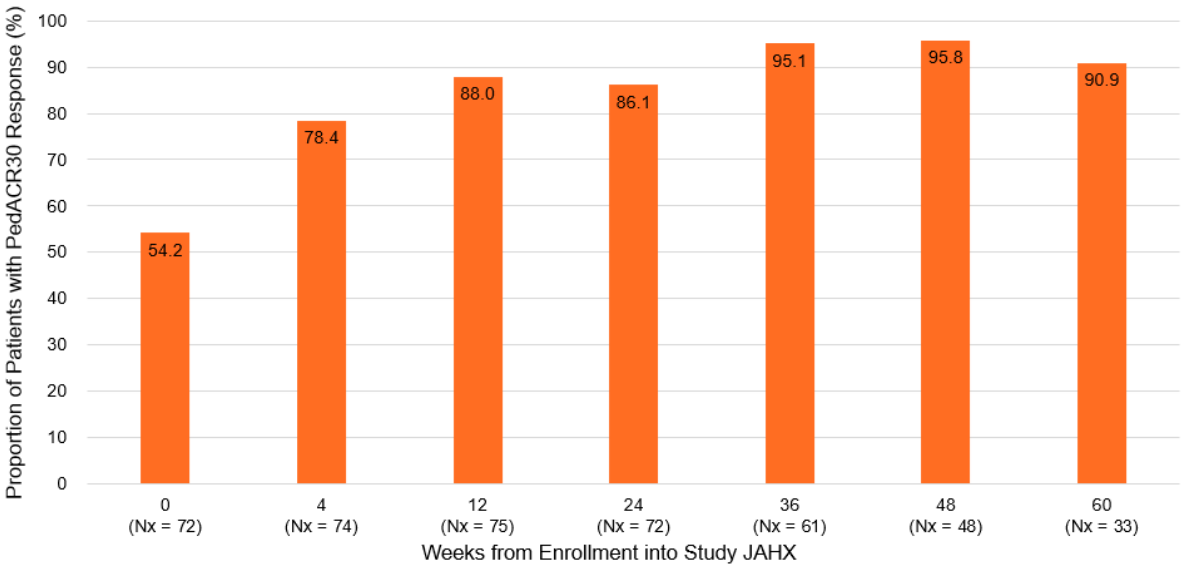
Response	Week 0 n (%)	Week 4 n (%)	Week 12 n (%)	Week 24 n (%)	Week 36 n (%)	Week 48 n (%)	Week 60 n (%)
	BARI Nx = 74	BARI Nx = 75	BARI Nx = 75	BARI Nx = 71	BARI Nx = 55	BARI Nx = 44	BARI Nx = 36
Observed							
PedACR30	66 (89.2)	71 (94.7)	70 (93.3)	67 (94.4)	53 (96.4)	40 (90.9)	35 (97.2)
PedACR50	59 (79.7)	65 (86.7)	66 (88.0)	64 (90.1)	48 (87.3)	39 (88.6)	32 (88.9)
PedACR70	49 (66.2)	56 (74.7)	60 (80.0)	57 (80.3)	42 (76.4)	36 (81.8)	31 (86.1)
PedACR90	36 (48.6)	41 (54.7)	39 (52.0)	41 (57.7)	33 (60.0)	26 (59.1)	23 (63.9)
PedACR100	25 (33.8)	26 (34.7)	27 (36.0)	35 (49.3)	27 (49.1)	21 (47.7)	18 (50.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = Double-Blind Withdrawal; ITT = intent to treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients who showed a response in that category; Nx = number of patients with non-missing values; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index

Source: [redacted]

JAHX 試験移行後のバリシチニブ再投与による有効性

JAHV 試験の DBW 期間にプラセボ投与を受け、JAHX 試験へ移行後にバリシチニブ投与を受けた被験者の結果を以下に示す。



略語：PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準；Nx = 欠測値のない被験者数

Source: [redacted]

図 2.7.3.5-2　DBW 期間のプラセボ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR30 を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

表 2.7.3.5-2　DBW 期間のプラセボ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

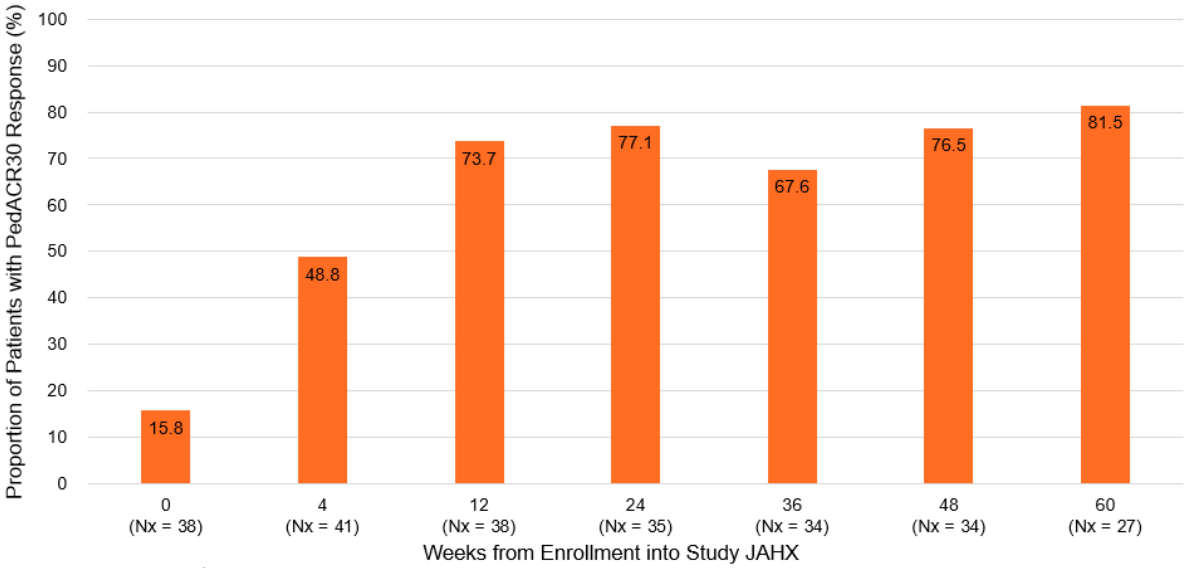
Response	Week 0 n (%)	Week 4 n (%)	Week 12 n (%)	Week 24 n (%)	Week 36 n (%)	Week 48 n (%)	Week 60 n (%)
	PBO Nx = 72	PBO Nx = 74	PBO Nx = 75	PBO Nx = 72	PBO Nx = 61	PBO Nx = 48	PBO Nx = 33
Observed							
PedACR30	39 (54.2)	58 (78.4)	66 (88.0)	62 (86.1)	58 (95.1)	46 (95.8)	30 (90.9)
PedACR50	34 (47.2)	54 (73.0)	59 (78.7)	60 (83.3)	53 (86.9)	44 (91.7)	30 (90.9)
PedACR70	30 (41.7)	40 (54.1)	48 (64.0)	53 (73.6)	49 (80.3)	34 (70.8)	27 (81.8)
PedACR90	17 (23.6)	23 (31.1)	33 (44.0)	36 (50.0)	31 (50.8)	27 (56.3)	22 (66.7)
PedACR100	13 (18.1)	18 (24.3)	28 (37.3)	32 (44.4)	29 (47.5)	19 (39.6)	18 (54.5)

Abbreviations: DBW = Double-Blind Withdrawal; ITT = intent to treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients who showed a response in that category; Nx = number of patients with non-missing values; PBO = placebo; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index

Source: [redacted]

ノンレスポンダーに対するバリシチニブの臨床効果

JAHV 試験の OLLI 期間で PedACR30 を達成せず JAHV 試験を早期中止し、JAHX 試験に移行した被験者の結果を以下に示す。



略語：PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準；Nx = 欠測値のない被験者数

Source: [redacted]

図 2.7.3.5-3　OLLI 期間のバリシチニブ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR30 を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

表 2.7.3.5-3 OLLI 期間のバリシチニブ群から JAHX 試験に移行した集団：PedACR を達成した被験者の割合（0～60 週時点）（ITT Population、全体）（JAHX 試験）

Response	Week 0 n (%)	Week 4 n (%)	Week 12 n (%)	Week 24 n (%)	Week 36 n (%)	Week 48 n (%)	Week 60 n (%)
	BARI Nx = 38	BARI Nx = 41	BARI Nx = 38	BARI Nx = 35	BARI Nx = 34	BARI Nx = 34	BARI Nx = 27
Observed							
PedACR30	6 (15.8)	20 (48.8)	28 (73.7)	27 (77.1)	23 (67.6)	26 (76.5)	22 (81.5)
PedACR50	5 (13.2)	12 (29.3)	17 (44.7)	20 (57.1)	20 (58.8)	19 (55.9)	20 (74.1)
PedACR70	4 (10.5)	7 (17.1)	11 (28.9)	14 (40.0)	15 (44.1)	13 (38.2)	16 (59.3)
PedACR90	1 (2.6)	3 (7.3)	6 (15.8)	4 (11.4)	8 (23.5)	9 (26.5)	8 (29.6)
PedACR100	1 (2.6)	2 (4.9)	4 (10.5)	4 (11.4)	5 (14.7)	7 (20.6)	5 (18.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; ITT = intent to treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients who showed a response in that category; Nx = number of patients with non-missing values; OLLI = Open-Label Lead-In; PedACR30/50/70/90/100 = Pediatric American College of Rheumatology 30/50/70/90/100 responder index

Source: [redacted]

以上、PedACR の結果より、バリシチニブの効果は持続的であることが示された。

【参考文献】

Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Viola S, Magni-Manzoni S, Malattia C, Buoncompagni A, Loy A, Martini A, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2009;36(1):183-190.

Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29(5):1058-1064.

Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, Pederzoli S, Davì S, Martini A, Ravelli A. Paediatric Rheumatology International Trials Organization. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2366-2374.

Holford N, Heo Y, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-2952.

Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Peltoniemi S, Straume B, Rygg M. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1122-1127.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた解析 6
2.7.4.1.1.3 安全性の集計及び解析方法 6
2.7.4.1.1.3.1 曝露 6
2.7.4.1.1.3.2 有害事象 6
2.7.4.1.1.3.3 その他の重要な有害事象 7
2.7.4.1.1.3.4 事前に規定した注目すべき有害事象 8
2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値とバイタルサイン 9
2.7.4.1.1.3.6 解析方法 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止 14
2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 17
2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性 17
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 20
2.7.4.2.1.1.1 重症度別の有害事象 31
2.7.4.2.1.2 死亡 32
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 32
2.7.4.2.1.3.1 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象 32
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 35
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 35
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 37
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.5.1 器官別有害事象の解析 41
2.7.4.2.1.5.2 症候群別有害事象の解析 43
2.7.4.2.1.6 有害事象の結論 47
2.7.4.2.1.7 事前に規定した注目すべき有害事象 49
2.7.4.2.1.7.1 潜在的な日和見感染を含む感染症 49
2.7.4.2.1.7.1.1 感染症（全体） 49
2.7.4.2.1.7.1.2 日和見感染 53
2.7.4.2.1.7.1.3 結核 54
2.7.4.2.1.7.1.4 帯状疱疹（症候群別） 54
2.7.4.2.1.7.1.5 単純ヘルペス（症候群別） 55
2.7.4.2.1.7.1.6 ウイルスの再活性化 57
2.7.4.2.1.7.1.7 結論 57
2.7.4.2.1.7.2 血液学的変化 58
2.7.4.2.1.7.2.1 好中球数 58
2.7.4.2.1.7.2.2 リンパ球数 59
2.7.4.2.1.7.2.3 ヘモグロビン 60
2.7.4.2.1.7.2.4 血小板数 61
2.7.4.2.1.7.2.5 結論 64
2.7.4.2.1.7.3 脂質レベルへの影響 65

2.7.4.2.1.7.3.1 総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL） 65
2.7.4.2.1.7.3.2 トリグリセリド 67
2.7.4.2.1.7.3.3 脂質レベルの変化に関連する有害事象 70
2.7.4.2.1.7.3.4 結論 71
2.7.4.2.1.7.4 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント 72
2.7.4.2.1.7.5 静脈血栓塞栓関連事象（VTE） 72
2.7.4.2.1.7.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE） 73
2.7.4.2.1.7.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状 73
2.7.4.2.1.7.7.1 CPK 増加 73
2.7.4.2.1.7.7.2 筋肉症状に関連する有害事象 76
2.7.4.2.1.7.7.3 結論 77
2.7.4.2.1.7.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍 78
2.7.4.2.1.7.9 肝機能異常 78
2.7.4.2.1.7.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加 78
2.7.4.2.1.7.9.2 総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の増加 80
2.7.4.2.1.7.9.3 Hy‘s Law の基準に合致した被験者 84
2.7.4.2.1.7.9.4 肝障害に関連する有害事象 84
2.7.4.2.1.7.9.5 結論 86
2.7.4.2.1.7.10 腎機能への影響 87
2.7.4.2.1.7.10.1 クレアチニン 87
2.7.4.2.1.7.10.2 腎機能に関連する有害事象 90
2.7.4.2.1.7.10.3 結論 90
2.7.4.2.1.7.11 消化管穿孔 91
2.7.4.2.1.7.12 うつ病と自殺 91
2.7.4.2.1.7.12.1 結論 93
2.7.4.2.1.7.13 アレルギー反応／過敏症 93
2.7.4.2.1.7.13.1 結論 97
2.7.4.2.1.7.14 光線過敏性 97
2.7.4.2.1.7.14.1 結論 98
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 98
2.7.4.3 臨床検査値の評価 99
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値 99
2.7.4.3.1.1 生化学的検査 99
2.7.4.3.1.1.1 成長に関連する検査項目 100
2.7.4.3.1.2 血液学的検査 100
2.7.4.3.1.3 免疫グロブリン検査 101
2.7.4.3.1.4 尿検査 101
2.7.4.3.2 結論 102
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 106
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数の変化 107
2.7.4.4.2 成長への影響 111
2.7.4.4.2.1 体重 111
2.7.4.4.2.2 身長 115
2.7.4.4.2.3 BMI 118
2.7.4.4.2.4 骨格の発達 121
2.7.4.4.2.5 結論 122
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 123
2.7.4.5.1 内因性要因 123

2.7.4.5.1.1 年齢 123
2.7.4.5.1.2 性別 123
2.7.4.5.1.3 ベースライン時の体重 124
2.7.4.5.1.4 ベースライン時の BMI 124
2.7.4.5.1.5 結論 124
2.7.4.5.2 外因性要因 127
2.7.4.5.2.1 地域 127
2.7.4.5.2.2 生物学的製剤の前治療 127
2.7.4.5.2.3 ベースライン時のメトトレキサート（MTX）の使用 127
2.7.4.5.2.4 結論 128
2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較 129
2.7.4.5.3.1 被験者の内訳及び中止 129
2.7.4.5.3.2 曝露状況の要約 131
2.7.4.5.3.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 132
2.7.4.5.3.4 有害事象の解析 134
2.7.4.5.3.5 事前に規定した注目すべき有害事象 138
2.7.4.5.4 薬物相互作用 150
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 150
2.7.4.5.6 過量投与 152
2.7.4.5.7 薬物乱用 152
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 153
2.7.4.5.9 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 153
2.7.4.6 市販後データ 154
2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER） 154
2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告） 155

略語一覧

略　　語	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
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
AST	aspartate aminotransferase ：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓塞栓関連事象
bDMARD	biologic DMARD：生物学的製剤
BARI	baricitinib：バリシチニブ
BMI	body mass index
cDMARD	conventional DMARD：従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CDC	Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病予防管理センター
CFR	Code of Federal Regulations：米国連邦規則集
CI	confidence interval：信頼区間
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
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
DMC	data monitoring committee：データモニタリング委員会
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EAIR	exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率 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（100 patient-years at risk：PYR［リスク人年］）
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過速度
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ERA	enthesitis-related JIA：付着部炎関連関節炎
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
HLT	high-level term：高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IGF-1	insulin-like growth factor 1：インスリン様成長因子 1
IGF-BP	insulin-like growth factor-binding protein：インスリン様成長因子結合タンパク質
ILAR	International League of Associations for Rheumatology：国際リウマチ学会
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
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
LLN	lower limit of normal：基準範囲下限
LLT	lowest level term：下層語
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA-J	MedDRA/Japanese edition：MedDRA 日本語版
MMR	measles, mumps, and rubella：麻疹、流行性耳下腺炎、及び風疹

略　　語	用語の説明
MTX	methotrexate：メトトレキサート
NCEP	National Cholesterol Education Program：全米コレステロール教育プログラム
NCHS	National Center for Health Statistics：米国保健統計センター
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OLLI	open-label lead-in：非盲検導入
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
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
PK	Pharmacokinetic
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee：ファーマコビジランスリスク評価委員会
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
PYR	patient-years at risk：リスク人年
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RF	rheumatoid factor：リウマトイド因子
SD	standard deviation：標準偏差
sJIA	systemic juvenile idiopathic arthritis：全身型若年性特発性関節炎
SmPC	summary of Product Characteristics：製品概要
SMQ	standardized MedDRA queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
STAT	signal transducers and activators of transcription
TEAE	treatment-emergent adverse event
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
USPI	united states package insert：米国添付文書
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
JAHV	I4V-MC-JAHV
JAHX	I4V-MC-JAHX
JAHU	I4V-MC-JAHU

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本承認事項一部変更申請（以下、本申請）に用いた臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

若年性特発性関節炎（JIA）に対するバリシチニブの安全性は、以下の 2 試験で評価した。

- 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 相非盲検長期継続投与 JAHX 試験

試験デザインの概要を以下に要約する。試験デザイン及び方法の詳細は、各試験の第 2.7.6 項に記載する。

本項では、JAHV 試験並びに JAHV 試験及び JAHX 試験の併合解析（第 2.7.4.1.1.2 項）を用いて、JIA 患者におけるバリシチニブの安全性を評価した。

個々の試験における安全性の結果は第 2.7.6 項に示す。

対象集団

- 従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）又は生物学的製剤（bDMARD）で効果不十分又は不耐性の 2 歳以上 18 歳未満の JIA 患者。
- 国際リウマチ学会（ILAR）の基準で定義される、以下の JIA の病型の患者。
  - リウマトイド因子陽性又は陰性多関節炎
  - 進展型少関節炎
  - 付着部炎関連関節炎
  - 乾癬性関節炎

第 III 相プラセボ対照試験（JAHV 試験：完了）

JAHV 試験は、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。JAHV 試験は、スクリーニング期間、安全性／PK 評価期間、非盲検導入（OLLI）期間、二重盲検治療中止（DBW）期間、及び追跡調査期間で構成された（図 2.7.6.3-1）。

被験者には、年齢グループで規定した用量のバリシチニブ又はプラセボを投与した。

年齢	バリシチニブ投与量 [a]
12 歳以上 18 歳未満	4 mg
9 歳以上 12 歳未満	
6 歳以上 9 歳未満	2 mg
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。

投与期間

安全性／PK 評価期間（2 週間）

安全性／PK 評価期間では、各年齢グループの被験者（5～8 例）に規定した用量のバリシチニブを投与したときの曝露量が成人にバリシチニブ 4 mg を投与したときの曝露量に相当することを確認した。被験者にバリシチニブを 1 日 1 回、2 週間投与した。なお、推算糸球体濾過速度（eGFR）が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の被験者は安全性／PK 評価期間から除外した。

バリシチニブの曝露量を評価した結果に基づき用量を調整する場合、該当する年齢グループの被験者は JAHV 試験を早期中止し、JAHX 試験へ参加することができた。

安全性／PK 評価期間を完了した被験者は OLLI 期間に移行した。

非盲検導入（OLLI）期間（12 週間）

OLLI 期間では、被験者に年齢グループで規定した用量のバリシチニブを 1 日 1 回 12 週間投与した。

OLLI 期間の Week 12 に PedACR30 を達成した被験者は、DBW 期間に移行した。PedACR30 を達成しなかった被験者は JAHV 試験を早期中止し、JAHX 試験に参加することができた。

二重盲検治療中止（DBW）期間（最長 32 週間）

DBW 期間では、被験者をプラセボ群又はバリシチニブ群に 1：1 の割合で無作為割付し、治験薬を 1 日 1 回最長 32 週間投与した。DBW 期間を完了した被験者は、JAHX 試験に参加することができた。また、DBW 期間に再燃が認められた被験者は、JAHV 試験を早期中止し、JAHX 試験に参加することができた。

第 III 相非盲検長期継続投与試験（JAHX 試験：継続中）

JAHX 試験は、JIA 患者におけるバリシチニブの安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験である。JAHX 試験は、非盲検投与期間及び追跡調査期間で構成された（図 2.7.6.4-1）。

JAHV 試験又は全身型若年性特発性関節炎（sJIA）を対象とした JAHU 試験（本申請に含まず）に参加した被験者が JAHX 試験に参加することができた。

本申請では、JAHV 試験から JAHX 試験に参加した被験者の安全性評価の結果を示す。

JAHV 試験に参加した以下の被験者が JAHX 試験の対象となった。

- JAHV 試験の DBW 期間を完了した被験者
- JAHV 試験で早期中止した被験者

投与期間

非盲検投与期間（最長 264 週間）

被験者には、JAHV 試験又は JAHU 試験の安全性／PK 評価期間で決定された年齢グループごとに規定した用量のバリシチニブを 1 日 1 回最長 264 週間（約 60 ヵ月）投与した。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	I4V-MC-JAHV	I4V-MC-JAHX
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
投与期間 [a]	最長 46 週間 ● 安全性／PK 評価期間：2 週間 ● 非盲検導入（OLLI）期間：12 週間 ● 二重盲検治療中止（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
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 患者又は 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。
被験者数	220 例（日本人 25 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> 199 例（日本人 23 例）
年齢別グループ	● 2 歳以上 6 歳未満：6 例（日本人 1 例） ● 6 歳以上 9 歳未満：9 例（日本人 4 例） ● 9 歳以上 12 歳未満：30 例（日本人 3 例） ● 12 歳以上 18 歳未満：175 例（日本人 17 例）	<JAHV 試験から参加した被験者> ● 2 歳以上 6 歳未満：3 例（日本人 1 例） ● 6 歳以上 9 歳未満：12 例（日本人 4 例） ● 9 歳以上 12 歳未満：14 例（日本人 2 例） ● 12 歳以上 18 歳未満：160 例（日本人 15 例） ● 18 歳以上：10 例（日本人 1 例）
JIA の病型	● RF 陽性又は陰性多関節炎：144 例（日本人 16 例） ● 進展型少関節炎：16 例（日本人 0 例） ● 付着部炎関連関節炎：50 例（日本人 8 例） ● 乾癬性関節炎：10 例（日本人 1 例）	<JHAV 試験から参加した被験者> ● RF 陽性又は陰性多関節炎：129 例（日本人 14 例） ● 進展型少関節炎：13 例（日本人 0 例） ● 付着部炎関連関節炎：47 例（日本人 8 例） ● 乾癬性関節炎：10 例（日本人 1 例）
投与群 [b]	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> 非盲検バリシチニブ投与：199 例（日本人 23 例）
割付比 [b]	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、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、イスラエル、インド、イタリア、日本、メキシコ、ポーランド、ロシア、及びトルコ	<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（最終、併合解析）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間、併合解析）
試験実施状況	完了	継続中

略語：JIA = 若年性特発性関節炎；RF = リウマトイド因子；sJIA = 全身型若年性特発性関節炎.

a　年齢グループごとに規定したバリシチニブの用量を投与した：2 歳以上 6 歳未満、2 mg；6 歳以上 9 歳未満、2 mg；9 歳以上 12 歳未満、4 mg；12 歳以上 18 歳未満、4 mg

b　JAHV 試験での DBW 期間の開始時

2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた解析

バリシチニブの JIA に関する安全性評価は、JAHV 試験の DBW 期間の解析結果並びに JAHV 試験及び JAHX 試験の併合解析結果を用いて実施した。日本人集団での解析も実施した。

本項では、特に記載のない限り、全体集団での結果を示した。本項に示す安全性結果の解析セットの概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いた解析セットの概要

対象試験	解析対象集団又は解析セット	定義	投与
JAHV	DBW safety population（DBW safety）	JAHV 試験の DBW 期間に無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者	PBO、BARI
JAHV 及び JAHX の併合（IDB）	All JIA safety analysis set（All JIA safety）	JAHV 試験又は JAHV 試験から JAHX 試験に参加、かつバリシチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者	All BARI

2.7.4.1.1.3 安全性の集計及び解析方法

安全性の集計及び解析方法を記載した。JAHV 試験及び併合解析の安全性の集計及び解析方法は、それぞれ試験の統計解析計画書（第 5.3.5.1.1 項）及び併合解析計画書（第 5.3.5.3.1 項）を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.1 曝露

総曝露は、JAHV 試験及び JAHX 試験の試験期間を問わず、治験薬を 1 回以上投与された被験者の曝露データから算出した。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象

有害事象の定義及び集計対象期間

治験薬投与後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。TEAE の集計は、治験薬投与期間及び最長 30 日間の追跡期間を対象とした。treatment-emergent の判定には、下層語（LLT）を用いた。

有害事象の標準化に際し医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。各試験及び併合解析で用いた MedDRA の version は以下のとおり。

- JAHV 試験、JAHV 試験、及び JAHX 試験の併合解析：MedDRA version 24.1

また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition：MedDRA/J）を使用した。有害事象は、特に記載のない限り、基本語（PT）で記載し、器官別大分類（SOC）別・PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 例とカウントした。また、有害事象（SOC）の発現例については、同一の SOC 内の有害事象（PT）を複数発現した被験者は、当該 SOC の発現例としては 1 例として集計した。

有害事象の判定

すべての有害事象に対して、治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

重症度

有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

治験薬との関連

治験薬との因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価し、「なし」と判断されなかった場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

重篤性

本項では ICH E2A（ICH E2A 1995）及び 21 米国連邦規則集（CFR）312.32 (a)（[CFR] 2010）に基づき以下の基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として評価した。

- 死に至るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常／先天性欠損を来すもの
- その他の治験担当医師が医学的に重要と判断した状態

2.7.4.1.1.3.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象を評価した。

治験薬の投与中止

以下のいずれかが認められた場合は、治験薬の投与を中止することとした。

- 各試験の治験実施計画書に規定した臨床検査値異常
- 妊娠
- 悪性腫瘍
- B 型肝炎ウイルス（HBV）デオキシリボ核酸（DNA）が定量下限超
- 各試験の治験実施計画書に規定した併用禁止薬の使用
- 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）

治験薬の投与中断

治験担当医師が臨床的に必要であると判断した場合は、治験薬の投与を中断できることとした。

治験薬の投与中断に至る可能性がある臨床検査値異常は以下のとおりである。

- 白血球数<2000/μL
- 好中球絶対数<1000/μL
- リンパ球数<500/μL
- 血小板数<75000/μL

- eGFR が 40 mL/min/1.73 m2 未満（スクリーニング時に eGFR が 60 mL/min/1.73 m2 以上の場合）
- eGFR が 30 mL/min/1.73 m2 未満（スクリーニング時に eGFR が 40 mL/min/1.73 m2 以上、60 mL/min/1.73 m2 未満の場合）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）>基準範囲上限（ULN）の 5 倍
- ヘモグロビン<8 g/dL

治験薬の投与中断に至る可能性がある有害事象は以下のとおりである。

- 症状を伴う帯状疱疹
- 治験薬の投与を中断する必要があると治験担当医師が判断する感染症

詳細な治験薬の投与中断及び中止基準は、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

- JAHV 試験 CSR（第 5.3.5.1.1 項）Protocol (d)
- JAHX 試験 CSR（第 5.3.5.2.1 項）Protocol (d)

2.7.4.1.1.3.4 事前に規定した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、関節リウマチ（RA）患者、アトピー性皮膚炎（AD）患者、及び円形脱毛症（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、以下に示す有害事象を注目すべき有害事象として事前に設定し、本項で評価した。

- 潜在的な日和見感染を含む感染症
- 血液学的変化（好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数）
- 脂質レベルへの影響（総コレステロール、低比重リポ蛋白［LDL］、高比重リポ蛋白［HDL］、LDL の HDL に対する比、及びトリグリセリド）
- 主要心血管イベント（MACE）
- VTE
- 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状
- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍
- 肝機能異常（ALT、AST、ビリルビン、及びアルカリホスファターゼ［ALP］）
- 腎機能への影響（クレアチニン及び糸球体濾過量）
- 消化管穿孔
- うつ病と自殺
- アレルギー反応／過敏症
- 光線過敏性

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況を表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法を表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.1.1.3.5　臨床検査値とバイタルサイン

治験薬投与後の臨床検査値及びバイタルサインの二値変数の解析期間には、治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた。連続変数（ベースラインからの変化量など）の解析期間は、治験薬の投与期間とし、追跡調査期間は含めないこととした。これらの検査項目を連続変数として解析する場合は治験実施計画書で規定されていない測定を含めず、二値変数として解析する場合は治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含めた。

臨床検査値

血液学的検査、生化学的検査、尿検査、及び免疫グロブリン検査の結果を評価した。解析には国際単位を用いた。

一部の項目は、事前に規定した注目すべき有害事象と関連付けて検討した（表 2.7.4.7-2）。

異常値、高値及び低値を評価した。また、ベースラインからの最終観測値までの変化量（平均値）の結果も要約した。

ベースライン値及び治験薬投与後の来院が 1 回以上ある被験者を対象に、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の各来院時及び最終観測値への変化量をボックスプロットで表した。

バイタルサイン及び身体所見

バイタルサイン及び身体所見の検査項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数とし、測定値を用いて解析した。バイタルサインの評価では、治験薬投与後に認められた異常高値及び異常低値を評価した。

成長への影響

臨床検査値

成長関連障害評価のため、成長ホルモンの主要なメディエータであるインスリン様成長因子 1（IGF-1）及びその主要なキャリアタンパク質であるインスリン様成長因子結合タンパク質（IGF-BP）-3 を測定した。また、8 歳以上 18 歳未満の被験者での思春期の発達を評価するため、性腺ホルモン（女性被験者はエストラジオール、男性被験者はテストステロン）を測定した。

身長、体重及び BMI

体重、身長、及び body mass index（BMI）は、米国疾病予防管理センター（CDC）の標準的な成長データ（[CDC] 2000）と年齢別及び性別で統合され、被験者の成長を標準データと比較した。各来院時の体重、身長、BMI の CDC の標準成長データに対する Z スコア及びパーセンタイルを算出した。Z スコア及びパーセンタイルの算出は、米国保健統計センター（NCHS）から提供されるアルゴリズム及びデータに基づいて行った（[CDC] 2000）。

骨格の発達

手首、手、及び指の画像検査を半年に 1 回行い、画像検査の骨年齢と実年齢との差を経時的に評価した。

膝関節の画像検査を半年に 1 回行い、骨及び軟骨の発達を評価した。

2.7.4.1.1.3.6　解析方法

解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety population：以下 Safety）は、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。

ベースライン及び治験薬投与後の定義

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety の「ベースライン」及び「治験薬投与後」の定義を表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　各安全性指標のベースライン及び治験薬投与後の定義（併合解析セット）

解析対象	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
DBW safety population **(DBW safety)**	注目すべき有害事象を含む TEAE	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間	JAHV 試験の DBW 期間で無作為割付された日から治験薬の最終投与後 30 日まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間の最終測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	JAHV 試験の DBW 期間で無作為割付された日から治験薬の最終投与後 30 日までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインの評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間の最終測定（治験実施計画書で規定された測定のみ）	JAHV 試験の DBW 期間で無作為割付された日から治験薬最終投与までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした
All JIA safety analysis set **(All JIA safety)**	注目すべき有害事象を含む TEAE	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間	JAHV 試験のバリシチニブの初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日まで DBW 期間でプラセボ群に無作為割付された被験者は、無作為割付された日から 30 日より後以降を除く（JAHX 試験に参加した被験者は、JAHX 試験の初回来院までを除く）
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	

解析対象	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
All JIA safety analysis set **(All JIA safety)** 続き	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間の最終測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	JAHV 試験のバリシチニブの初回投与後からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの最終投与後 30 日までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） DBW 期間でプラセボ群に無作為割付された被験者は、無作為割付された日から 30 日以降を除く（JAHX 試験に参加した被験者は、JAHX 試験の初回来院までを除く）
	成長への影響（体重、身長、BMI）の評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の観測値への変化量	JAHV 試験のスクリーニングから治験薬の初回投与前の全期間の最終測定（治験実施計画書で規定された測定のみ）	JAHV 試験のバリシチニブの初回投与後から、バリシチニブ投与期間の最終来院時までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした DBW 期間でプラセボ群に無作為割付された被験者は、無作為割付された日から 30 日以降を除く（JAHX 試験に参加した被験者は、JAHX 試験の初回来院までを除く）

略号：JIA = 若年性特発性関節炎、BARI = バリシチニブ、CTCAE = 有害事象共通用語規準、DBW = 二重盲検治療中止、NCEP = 全米コレステロール教育プログラム
Source: iSAP v2 Table 4.3

統計解析方法

統計解析方法の詳細は、それぞれ JAHV 試験統計解析計画書（第 5.3.5.1.1 項）及び併合解析計画書（第 5.3.5.3.1 項）に示す。

特に指定しない限り、JAHV 試験の DBW safety を対象とした投与群間比較には、以下の解析方法を用いた。

- 二値変数の群間比較には、Fisher の直接確率計算を用いて解析し、オッズ比及び 95%CI を示した。
- 変化量の平均値の群間差は、共変量としてベースライン値を含む共分散分析モデル（ANCOVA）（Type III 平方和）で評価した。

投与群間比較の検定は、両側有意水準 5%で実施した。安全性の結果は記述的に要約することを主としており、事前に定められた仮説がない限り、検定の p 値及び信頼区間は注意すべき安全性シグナルを検出する手段として用い、結果を解釈した。

JAHV 試験の DBW safety 及び All JIA safety を対象とした有害事象、臨床検査値異常値、バイタルサイン異常値の発現率には、曝露量で調整した発現率（EAIR）を用いた。EAIR は、観察期間での 100 リスク人年（PYR）あたりのイベントを発現した被験者数として算出し、各イベントの発現日を観察期間の打ち切りとした。リスク人年は、解析対象期間として治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた曝露期間を用いて算出した。有害事象を発現した被験者の曝露期間は、有害事象の発現時点で終了とした。有害事象を発現していない被験者の曝露期間は、解析対象期間が終了するまでとした。各発現率のポアソン分布の 95% CI を算出した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳及び中止

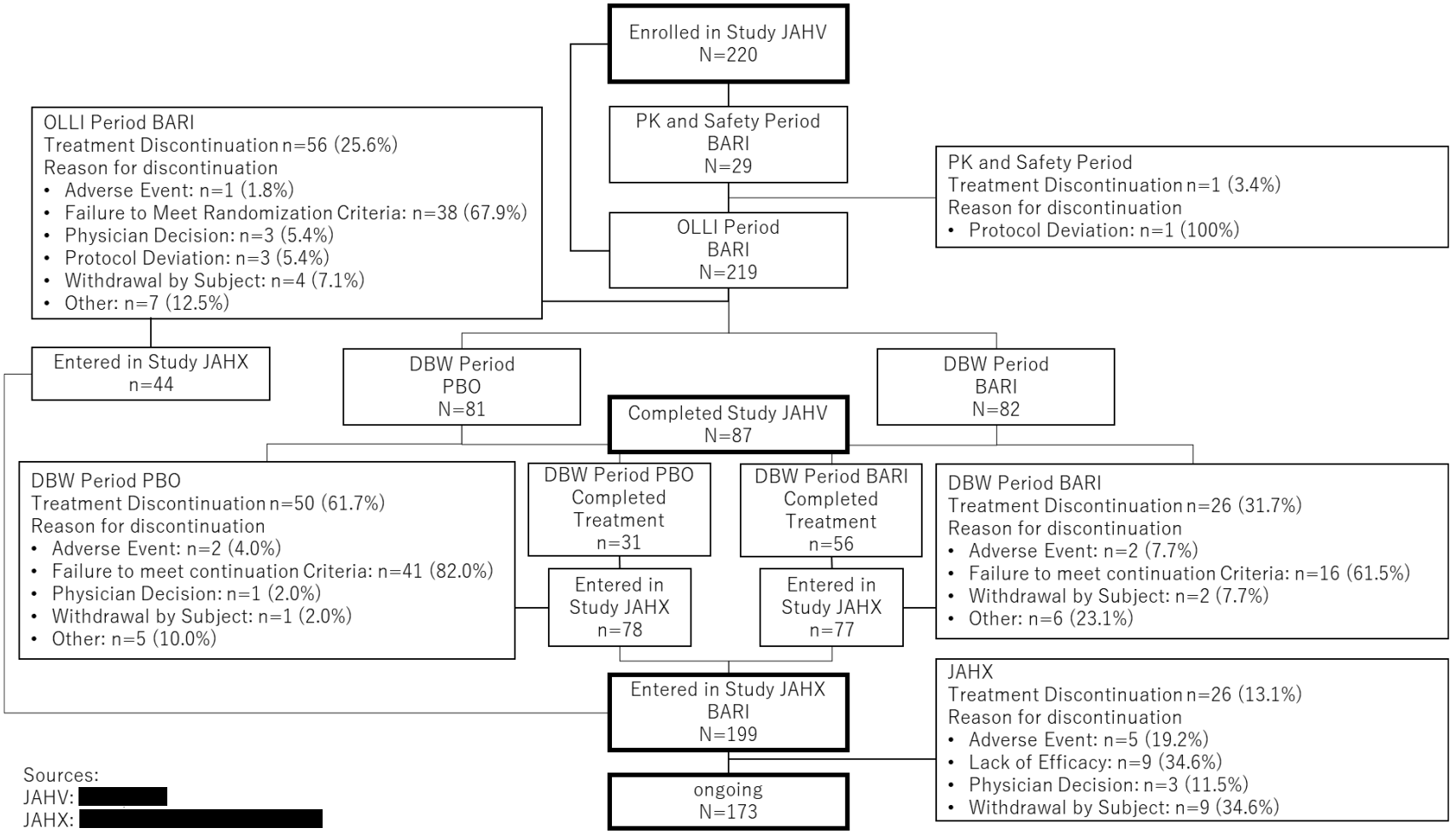
JIA を対象とした臨床試験での被験者の内訳を図 2.7.4.1-1 に示す。

適格性が確認された被験者 220 例が JAHV 試験に参加した。JAHV 試験の OLLI 期間の投与を完了し、Ped ACR30 を達成した被験者 163 例（バリシチニブ群 82 例、プラセボ群 81 例）が DBW 期間に無作為に割り付けられた。DBW 期間の投与を完了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高かった。DBW 期間に治験薬投与を中止した理由で最も多かったのは、バリシチニブ群及びプラセボ群ともに「試験の継続基準を満たさない（再燃）」であった。このほかの理由で治験薬の投与を中止した被験者の割合にバリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

JAHX 試験の参加基準に適格であった被験者 199 例が非盲検投与期間のバリシチニブの投与を開始した。

- JAHV 試験の OLLI 期間からの被験者：44 例
- JAHV 試験 DBW 期間バリシチニブ群からの被験者：77 例
- JAHV 試験 DBW 期間プラセボ群からの被験者：78 例

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。



Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; OLLI = open-label lead-in; PBO = placebo; PK = Pharmacokinetic

図 2.7.4.1-1　JIA を対象とした臨床試験での被験者の内訳（Safety、全体）（JAHV 試験、JAHX 試験）

2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での治験薬の曝露状況の概要は、以下のとおり（表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5）。

併合解析セット 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 人年であった。

バリシチニブを 52 週間以上投与された被験者は、171 例であった。

表 2.7.4.1-4 曝露状況の要約（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		**82**	
Weeks of exposure, mean, SD	18.91	12.305	26.34	9.970
Weeks of exposure, n, %				
>0	81	100	82	100
≥8	58	71.6	76	92.7
≥16	43	53.1	65	79.3
≥32	18	22.2	40	48.8
Total patient-years	29.35		41.39	

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.

Notes: Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time. Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.1-5 曝露状況の要約（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	**220**	
Days of exposure, mean, SD	540.7	248.2
Weeks of exposure, n, %		
≥4	218	99.1
≥8	216	98.2
≥12	212	96.4
≥16	204	92.7
≥24	197	89.5
≥32	185	84.1
≥52	171	77.7
≥76	115	52.3
≥104	62	28.2
≥156	0	0
Total patient-years	325.7	

Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Notes: Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time. Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Sources: [redacted]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での人口統計学的特性の概要は、以下のとおり（表 2.7.4.1-6）。

JAHV 試験 DBW safety での人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

表 2.7.4.1-6 主な人口統計学的特性（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	
Attribute	**mean**	**SD**	**mean**	**SD**	**mean**	**SD**
Age (years)	13.4	2.9	13.0	3.4	13.3	3.0
Weight (kg)	51.16	18.33	48.5	16.69	50.1	17.48
Height (cm)	155.51	17.38	153.34	20.19	154.63	17.59
BMI (kg/m2)	20.37	4.53	19.91	4.17	20.27	4.57
Gender	**n**	**%[a]**	**n**	**%[a]**	**n**	**%[a]**
Female	59	72.8	56	68.3	152	69.1
Male	22	27.2	26	31.7	68	30.9
Race	**n**	**%[a]**	**n**	**%[a]**	**n**	**%[a]**
White	62	77.5	56	70.0	152	71.0
Asian	12	15.0	22	27.5	48	22.4
Black or African American	2	2.5	0	-	5	2.3
American Indian or Alaska Native	4	5.0	2	2.5	7	3.3
Multiple	0	-	0	-	2	0.9
Missing [b]	1	NC	2	NC	6	NC

Abbreviations: BARI = baricitinib; BMI = body mass index; DBW = double-blind withdrawal; IDB = integrated database; JIA = Juvenile Idiopathic Arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NC = not calculated; PBO = placebo; SD = standard deviation.

a Number of subjects with non-missing data, used as denominator.

b Missing data due to certain geographic areas not allowing the collection of this information.

Sources: [redacted]

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety でのベースラインの疾患特性の概要は以下のとおり（表 2.7.4.1-7）。

JAHV 試験 DBW safety でのベースライン疾患特性は、投与群間で以下の違いが認められたが、おおむね均衡していた。被験者が JIA と診断されてからの期間は 4 年であった。被験者の大半をリウマトイド因子（RF）陽性又は RF 陰性多関節炎の患者が占めた。

- 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%

表 2.7.4.1-7 主なベースラインの疾患特性（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	
JIA Sub-diagnosis	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Polyarticular JIA	51	63.0	57	69.5	144	65.5
Extended Oligoarticular JIA	7	8.6	5	6.1	16	7.3
Enthesitis-related JIA	20	24.7	16	19.5	50	22.7
Juvenile Psoriatic Arthritis	3	3.7	4	4.9	10	4.5
Baseline Parameter	**mean**	**SD**	**mean**	**SD**	**mean**	**SD**
Time Since JIA Diagnosis (years)	4.6	3.96	3.3	3.22	4.0	3.65
Age at JIA Diagnosis (years)	8.7	4.54	9.6	4.35	9.3	4.36
Number of Active Joints	10.9	8.41	13.0	9.52	12.8	11.03
Number of Joints with Limited Range of Motion	8.3	9.07	8.8	7.98	8.8	9.56
Physicians Global Assessment	6.3	1.86	6.6	1.84	6.5	1.85
Parents Global Assessment	53.2	24.80	55.6	24.36	53.6	25.01
JADAS-27 (score)	20.2	8.63	22.5	7.96	21.8	8.79
CHAQ Physical Function (score)	1.2	0.72	1.2	0.71	1.1	0.72
ESR (mm/hr)	25.9	24.32	26.4	21.15	27.9	26.26
Prior Therapy	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Prior Biologic JIA Therapy						
Never Used, n (%)	39	48.1	49	59.8	104	47.3
Ever Use, n (%)	42	51.9	33	40.2	116	52.7
Prior Biologics Used						
0, n (%)	39	48.1	49	59.8	104	47.3
1, n (%)	17	21.0	15	18.3	51	23.2
2, n (%)	14	17.3	14	17.1	36	16.4
>2, n (%)	11	13.6	4	4.9	29	13.2
Baseline Use of Methotrexate						
No, n (%)	39	48.1	27	32.9	93	42.3
Yes, n (%)	42	51.9	55	67.1	127	57.7
Baseline use of corticosteroid						
No	59	72.8	47	57.3	148	67.3
Yes	22	27.2	35	42.7	72	32.7
Prior use of corticosteroid						
No	31	38.3	44	53.7	103	46.8
Yes	50	61.7	38	46.3	117	53.2

Abbreviations: BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; DBW = double-blind withdrawal; ESR = erythrocyte sedimentation rate; IDB = integrated database; JADAS = Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.

Source: [redacted]

2.7.4.2 有害事象

本項では、以下の安全性データを用いて JIA でのバリシチニブの有害事象を評価した。

- JAHV 試験の DBW safety population（DBW safety）
- JAHV 試験及び JAHX 試験の併合解析セット All JIA safety analysis set（All JIA safety）

個別試験の結果の詳細は、各試験の第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での有害事象の概要は、以下のとおり。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-1）。

DBW safety での重篤な有害事象の発現率は、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、バリシチニブ群で 1 例、プラセボ群で 2 例に認められた。このほか、バリシチニブ群の 1 例が安全性／PK 評価及び OLLI 期間に発現した事象のため、DBW 期間に治験薬の投与を中止した（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。

DBW safety での TEAE の発現率は、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。重症度が高度の TEAE の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
	n	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	38	46.9	214.6	54	65.9	254.7
TEAEs by severity [a]						
Mild	24	29.6	107.1	31	37.8	98.2
Moderate	12	14.8	45.4	21	25.6	60.8
Severe	2	2.5	6.8	2	2.4	4.8
Death	0	-	0.0	0	-	0.0
SAEs	3	3.7	10.2	4	4.9	9.7
AEs leading to discontinuation of study intervention (including death)	2	2.5	6.8	1*	1.2	2.4

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; 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]

併合解析 All JIA Safety

All JIA safety では、死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-2）。

All JIA safety での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。

All JIA safety での TEAE の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であり、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。

表 2.7.4.2-2 有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	195	88.6	241.8	209.1, 278.3
TEAEs by severity [a]				
Mild	89	40.5	39.4	31.7, 48.5
Moderate	89	40.5	38.7	31.1, 47.6
Severe	17	7.7	5.4	3.2, 8.7
Death	0	-	0.0	-
SAEs	22	10.0	7.1	4.4, 10.7
AEs leading to discontinuation of study intervention (including death)	9	4.1	2.8	1.3, 5.2

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; 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.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.1 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、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。

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA Safety で比較的よく見られる有害事象を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety のバリシチニブ群での発現率が 10 以上であった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.7-3）。

- 頭痛：
  - バリシチニブ群：9 例（11.0%、EAIR 23.3）

- プラセボ群：3 例（3.7%、EAIR 10.4）

- 上気道感染：
  - バリシチニブ群：9 例（11.0%、EAIR 22.9）
  - プラセボ群：1 例（1.2%、EAIR 3.4）
- 関節痛：
  - バリシチニブ群：6 例（7.3%、EAIR 15.0）
  - プラセボ群：3 例（3.7%、EAIR 10.3）
- 上咽頭炎：
  - バリシチニブ群：6 例（7.3%、EAIR 15.3）
  - プラセボ群：3 例（3.7%、EAIR 10.3）
- 口腔咽頭痛：
  - バリシチニブ群：5 例（6.1%、EAIR 12.5）
  - プラセボ群：1 例（1.2%、EAIR 3.4）

これら 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。

表 2.7.4.2-3 いずれかの群で 2 例以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	38	46.9	214.6	54	65.9	254.7
頭痛	3	3.7	10.4	9	11.0	23.3
上気道感染	1	1.2	3.4	9	11.0	22.9
関節痛	3	3.7	10.3	6	7.3	15.0
上咽頭炎	3	3.7	10.3	6	7.3	15.3
口腔咽頭痛	1	1.2	3.4	5	6.1	12.5
上腹部痛	0	-	0.0	4	4.9	9.7
咳嗽	4	4.9	14.2	4	4.9	9.9
腹痛	2	2.5	6.9	3	3.7	7.3
血中尿素増加	1	1.2	3.4	3	3.7	7.3
悪心	0	-	0.0	3	3.7	7.4
発熱	3	3.7	10.3	3	3.7	7.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	-	0.0	2	2.4	4.9
血中尿酸増加	0	-	0.0	2	2.4	4.8
気管支炎	0	-	0.0	2	2.4	4.8
下痢	1	1.2	3.4	2	2.4	4.8
月経困難症*f	1	1.7	4.8	2	3.6	7.2
好酸球数増加	0	-	0.0	2	2.4	4.8
低比重リポ蛋白増加	1	1.2	3.4	2	2.4	4.8
中耳炎	1	1.2	3.4	2	2.4	4.9
発疹	0	-	0.0	2	2.4	4.8
気道感染	0	-	0.0	2	2.4	4.9
歯感染	0	-	0.0	2	2.4	4.8

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
トランスアミナーゼ上昇	0	-	0.0	2	2.4	4.8
尿路感染	1	1.2	3.4	2	2.4	4.8
関節腫脹	2	2.5	6.8	1	1.2	2.4
咽頭炎	2	2.5	7.0	1	1.2	2.4
鼻炎	2	2.5	6.8	1	1.2	2.4
鼻漏	2	2.5	6.7	1	1.2	2.4
節足動物咬傷	2	2.5	6.8	0	-	0.0
膿痂疹	2	2.5	6.8	0	-	0.0
若年性特発性関節炎	2	2.5	6.8	0	-	0.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TEAE = treatment-emergent adverse event.
*f: Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=59 (PLACEBO), N=56 (BARICITINIB).
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

併合解析　All JIA safety

All JIA safety で発現率が 10 以上であった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.7-4）。

- COVID-19：19.5%（EAIR 13.8）
- 上咽頭炎：17.7%（EAIR 13.6）
- 頭痛：15.0%（EAIR 11.3）

概して、All JIA safety での TEAE の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて同程度又は低値であった。また、バリシチニブの投与継続に伴って TEAE の発現例数が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。All JIA safety での COVID-19 の発現割合及び発現率が DBW safety のバリシチニブ群と比べて増加したこと、発現例数がバリシチニブ投与開始後 13 ヵ月以降に多かったことは、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。

表 2.7.4.2-4　1.0%以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	195	88.6	241.8	209.1, 278.3
COVID-19	43	19.5	13.8	10.0, 18.6
上咽頭炎	39	17.7	13.6	9.7, 18.6
頭痛	33	15.0	11.3	7.8, 15.8
上気道感染	29	13.2	9.6	6.4, 13.8

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
関節痛	25	11.4	8.4	5.4, 12.4
悪心	23	10.5	7.7	4.9, 11.5
若年性特発性関節炎	22	10.0	7.2	4.5, 10.8
発熱	17	7.7	5.3	3.1, 8.6
口腔咽頭痛	16	7.3	5.1	2.9, 8.3
嘔吐	15	6.8	4.9	2.7, 8.1
咳嗽	13	5.9	4.2	2.2, 7.1
四肢痛	12	5.5	3.8	2.0, 6.7
腹痛	11	5.0	3.5	1.7, 6.3
上腹部痛	11	5.0	3.5	1.7, 6.2
尿路感染	10	4.5	3.1	1.5, 5.8
ざ瘡	9	4.1	2.8	1.3, 5.4
背部痛	9	4.1	2.8	1.3, 5.4
下痢	8	3.6	2.5	1.1, 4.9
咽頭炎	8	3.6	2.5	1.1, 4.9
貧血	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
Ｃ－反応性蛋白増加	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
挫傷	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
鼻炎	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
血中尿素増加	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
血中尿酸増加	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
気管支炎	6	2.7	1.9	0.7, 4.0
月経困難症*f	6	3.9	2.7	1.0, 5.9
低比重リポ蛋白増加	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
好中球減少症	6	2.7	1.9	0.7, 4.0
嚥下痛	6	2.7	1.9	0.7, 4.0
中耳炎	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
扁桃炎	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
関節炎	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
血中コレステロール増加	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
血中トリグリセリド増加	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
湿疹	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
転倒	5	2.3	1.6	0.5, 3.6
胃腸炎	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
高コレステロール血症	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
爪囲炎	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
発疹	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
気道感染	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
ワクチン接種合併症	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
ビタミンD欠乏	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
食欲減退	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
疲労	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
胃炎	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
帯状疱疹	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
関節腫脹	4	1.8	1.2	0.3, 3.2

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
四肢損傷	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
そう痒症	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
鼻漏	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
トランスアミナーゼ上昇	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
回転性めまい	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
体重増加	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
節足動物咬傷	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
無力症	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
血中アルカリホスファターゼ増加	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
血中鉄減少	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
浮動性めまい	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
消化不良	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
好酸球数増加	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
脂肪肝	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
麦粒腫	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
高血圧	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
鉄欠乏性貧血	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
白血球増加症	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
靭帯捻挫	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
リンパ節症	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
頚部痛	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
好中球数増加	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
側弯症	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
皮膚乳頭腫	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
口内炎	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
ウイルス感染	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
白血球数増加	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
陰嚢皮膚炎*m	1	1.5	1.0	0.0, 5.6
月経遅延*f	2	1.3	0.9	0.1, 3.2

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*m: Denominator adjusted because gender-specific event for males: N = 68 (BARI)

*f: Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 152 (BARI)

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

MedDRA-J Version 24.1.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-5　バリシチニブ投与で 1.0%以上の発現割合で認められた TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

		All BARI					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=220) n (%)	～3 か月 *c (N=220) n	4～6 か月 *c (N=209) n	7～9 か月 *c (N=198) n	10～12 か月 *c (N=190) n	13 か月～ *c (N=183) n
全有害事象	Patients with TEAE	195 (88.6)	130	30	11	11	13
死亡に至った有害事象	Patients with AE Leading to Death	0 (0.0)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	Patients with SAE other than Death	22 (10.0)	6	8	3	3	8
治験薬の中止に至った有害事象	Patients with AE Leading to Discontinuation from Study Drug	9 (4.1)	3	4	0	1	1
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	26 (11.8)	12	6	1	4	3
貧血	Anaemia	7 (3.2)	6	0	0	0	1
好中球減少症	Neutropenia	6 (2.7)	3	2	1	0	0
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	3 (1.4)	0	1	0	1	1
白血球増加症	Leukocytosis	3 (1.4)	1	1	0	1	0
リンパ節症	Lymphadenopathy	3 (1.4)	1	1	0	0	1
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	6 (2.7)	3	1	1	0	1
回転性めまい	Vertigo	4 (1.8)	2	0	1	0	1
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	61 (27.7)	33	8	5	6	9
悪心	Nausea	23 (10.5)	12	5	3	1	2
嘔吐	Vomiting	15 (6.8)	10	1	0	2	2
腹痛	Abdominal pain	11 (5.0)	5	1	2	1	2
上腹部痛	Abdominal pain upper	11 (5.0)	6	0	2	2	1
下痢	Diarrhoea	8 (3.6)	5	1	2	0	0

		All BARI					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=220) n (%)	～3 か月 *c (N=220) n	4～6 か月 *c (N=209) n	7～9 か月 *c (N=198) n	10～12 か月 *c (N=190) n	13 か月～ *c (N=183) n
嚥下痛	Odynophagia	6 (2.7)	3	1	0	1	1
胃炎	Gastritis	4 (1.8)	1	1	0	0	2
消化不良	Dyspepsia	3 (1.4)	1	2	0	0	0
口内炎	Stomatitis	3 (1.4)	2	0	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	28 (12.7)	10	5	2	4	7
発熱	Pyrexia	17 (7.7)	5	3	1	3	5
疲労	Fatigue	4 (1.8)	2	0	0	0	2
無力症	Asthenia	3 (1.4)	3	0	0	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	9 (4.1)	4	2	0	2	1
脂肪肝	Hepatic steatosis	3 (1.4)	2	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	138 (62.7)	55	25	15	10	33
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	43 (19.5)	1	1	2	4	35
上咽頭炎	Nasopharyngitis	39 (17.7)	19	6	3	4	7
上気道感染	Upper respiratory tract infection	29 (13.2)	11	3	3	2	10
尿路感染	Urinary tract infection	10 (4.5)	3	3	1	1	2
咽頭炎	Pharyngitis	8 (3.6)	1	3	0	0	4
鼻炎	Rhinitis	7 (3.2)	1	0	2	0	4
気管支炎	Bronchitis	6 (2.7)	1	0	1	2	2
中耳炎	Otitis media	6 (2.7)	0	4	2	0	0
扁桃炎	Tonsillitis	6 (2.7)	2	2	0	1	1
胃腸炎	Gastroenteritis	5 (2.3)	2	1	0	1	1
爪囲炎	Paronychia	5 (2.3)	3	0	1	0	1

		All BARI					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=220) n (%)	～3 か月 *c (N=220) n	4～6 か月 *c (N=209) n	7～9 か月 *c (N=198) n	10～12 か月 *c (N=190) n	13 か月～ *c (N=183) n
気道感染	Respiratory tract infection	5 (2.3)	0	2	0	0	3
帯状疱疹	Herpes zoster	4 (1.8)	1	0	0	0	3
麦粒腫	Hordeolum	3 (1.4)	0	0	0	0	3
ウイルス感染	Viral infection	3 (1.4)	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	37 (16.8)	13	5	2	4	13
挫傷	Contusion	7 (3.2)	2	2	0	1	2
転倒	Fall	5 (2.3)	3	1	1	0	0
ワクチン接種合併症	Vaccination complication	5 (2.3)	0	0	1	1	3
四肢損傷	Limb injury	4 (1.8)	2	0	0	1	1
節足動物咬傷	Arthropod bite	3 (1.4)	1	0	0	2	0
靭帯捻挫	Ligament sprain	3 (1.4)	1	0	0	1	1
臨床検査	Investigations	54 (24.5)	27	7	7	5	8
Ｃ－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	7 (3.2)	5	1	1	0	0
血中尿素増加	Blood urea increased	6 (2.7)	3	1	2	0	0
血中尿酸増加	Blood uric acid increased	6 (2.7)	4	1	0	1	0
低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	6 (2.7)	3	0	1	1	1
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	5 (2.3)	2	0	1	0	2
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	5 (2.3)	2	0	1	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	4 (1.8)	1	1	0	1	1
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	4 (1.8)	2	1	1	0	0
体重増加	Weight increased	4 (1.8)	3	0	0	0	1

		All BARI					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=220) n (%)	～3か月 *c (N=220) n	4～6か月 *c (N=209) n	7～9か月 *c (N=198) n	10～12か月 *c (N=190) n	13か月～ *c (N=183) n
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (1.4)	2	0	0	0	1
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	3 (1.4)	0	1	1	0	1
血中鉄減少	Blood iron decreased	3 (1.4)	1	1	1	0	0
好酸球数増加	Eosinophil count increased	3 (1.4)	1	1	1	0	0
好中球数増加	Neutrophil count increased	3 (1.4)	2	0	0	1	0
白血球数増加	White blood cell count increased	3 (1.4)	2	0	0	1	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	17 (7.7)	6	1	1	5	4
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	5 (2.3)	1	0	0	3	1
ビタミンD欠乏	Vitamin D deficiency	5 (2.3)	0	0	1	2	2
食欲減退	Decreased appetite	4 (1.8)	4	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	68 (30.9)	24	21	6	6	11
関節痛	Arthralgia	25 (11.4)	11	7	1	1	5
若年性特発性関節炎	Juvenile idiopathic arthritis	22 (10.0)	1	15	1	2	3
四肢痛	Pain in extremity	12 (5.5)	3	3	2	1	3
背部痛	Back pain	9 (4.1)	2	1	1	1	4
関節炎	Arthritis	5 (2.3)	1	0	0	2	2
関節腫脹	Joint swelling	4 (1.8)	1	1	2	0	0
頚部痛	Neck pain	3 (1.4)	0	1	0	0	2
側弯症	Scoliosis	3 (1.4)	2	0	0	1	0

		All BARI					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=220) n (%)	～3か月 *c (N=220) n	4～6か月 *c (N=209) n	7～9か月 *c (N=198) n	10～12か月 *c (N=190) n	13か月～ *c (N=183) n
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (1.8)	0	0	1	1	2
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	3 (1.4)	0	0	1	1	1
神経系障害	Nervous system disorders	41 (18.6)	19	8	2	4	8
頭痛	Headache	33 (15.0)	15	8	2	2	6
浮動性めまい	Dizziness	3 (1.4)	0	0	1	1	1
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	9 (4.1)	4	0	1	2	2
月経困難症 *b	Dysmenorrhoea *b	6 (3.9)	3	0	1	1	1
陰嚢皮膚炎 *a	Scrotal dermatitis *a	1 (1.5)	0	0	0	1	0
月経遅延 *b	Menstruation delayed *b	2 (1.3)	2	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (20.0)	15	11	4	5	9
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	16 (7.3)	3	4	1	2	6
咳嗽	Cough	13 (5.9)	4	4	2	1	2
鼻漏	Rhinorrhoea	4 (1.8)	2	1	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	38 (17.3)	17	8	1	1	11
ざ瘡	Acne	9 (4.1)	3	0	1	1	4
湿疹	Eczema	5 (2.3)	2	0	0	0	3
発疹	Rash	5 (2.3)	1	2	0	1	1
そう痒症	Pruritus	4 (1.8)	1	1	0	1	1
血管障害	Vascular disorders	5 (2.3)	1	0	1	1	2
高血圧	Hypertension	3 (1.4)	0	0	1	0	2

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名：MedDRA/J ver24.1
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。重篤な有害事象の発現時期は、重篤として収集されたレコードの発現日をもとに集計する。
同一事象 ID の中で複数の重篤レコードがある場合には最初の発現日を用いる。TEAE の発現時期は、同一被験者で同一の有害事象(PT)が複数回発現した際は、初発のみ集計する。
各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=68(All BARI).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=152(All BARI).
*c: ～3 か月は、1～90 日の期間を、4～6 か月は、91～180 日の期間を、7～9 か月は、181～270 日の期間を、10～12 か月は 271～360 日の期間を、13 か月～は、361 日～の期間を集計対象とした。
ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヵ月の期間に含めた。
全体集団において 1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

2.7.4.2.1.1.1 重症度別の有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA Safety で 1%以上に認められた TEAE の重症度別発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety で重症度が高度であった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.7-5）。

バリシチニブ群：

- COVID-19： 1 例（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）肺塞栓症： 1 例（第 2.7.4.2.1.3.1 項）

プラセボ群：

- 気管支痙攣：1 例（第 2.7.4.2.1.7.13 項）
- 過量投与及び自殺企図：1 例（第 2.7.4.2.1.7.12 項）

併合解析 All JIA safety

All JIA safety で 1%以上に認められた TEAE で重症度が高度であった事象を表 2.7.4.2-6 に示す。いずれの TEAE でも重症度が高度であった被験者は 1 例であり、重症度が高度の TEAE の発現状況に特定の傾向は認められなかった。

重症度別 TEAE の詳細は、Table APP.2.7.4.7.4.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

表 2.7.4.2-6 1.0%以上に認められた TEAE での高度の有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
COVID-19	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
頭痛	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
関節痛	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
発熱	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
口腔咽頭痛	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
関節炎	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
トランスアミナーゼ上昇	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	0.3	0.0, 1.7

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

MedDRA-J Version 24.1.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.2 死亡

JIA を対象とした臨床試験では、データカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA Safety で認められた重篤な有害事象（SOC、PT）の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety で 1 件以上の重篤な有害事象が報告された被験者は、バリシチニブ群 4 例（4.9%、EAIR 9.7）、プラセボ群 3 例（3.7%、EAIR 10.2）であった（表 2.7.4.2-1）。重篤な有害事象の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。DBW safety での重篤な有害事象の発現状況は、以下のとおり（表 2.7.6.3-10）。

- 「感染症および寄生虫症」（SOC）：
  - バリシチニブ群：2 例（COVID-19、胃腸炎、各 1 例、第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）
- 「神経系障害」（SOC）：
  - バリシチニブ群：1 例（頭痛、第 2.7.4.2.1.4.1 項）
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（SOC）：
  - バリシチニブ群：1 例（肺塞栓症）
  - プラセボ群：1 例（気管支痙攣、第 2.7.4.2.1.7.13 項）
- 「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）：
  - プラセボ群：1 例（若年性特発性関節炎）
- 「精神障害」（SOC）：
  - プラセボ群：1 例（自殺企図）（第 2.7.4.2.1.7.12 項）

DBW safety のバリシチニブ群で報告された重篤な有害事象のうち、治験担当医師により、バリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された事象は、肺塞栓症 1 例のみであった。

バリシチニブ群：

- 肺塞栓症：1 例
  - 1[redacted] 歳[redacted]被験者は、Study Day 162 に肺塞栓症（重篤な有害事象）が認められた。被験者は、本事象のため入院し、Study Day 163 にバリシチニブの投与を中止した。被験者は、入院後 2 日目に肺炎の疑いで抗生物質を投与された。血小板数は、ベースライン時（500 × 10^9/L）、事象発現前後（Study Day 148：464 × 10^9/L、Study Day 177：603 × 10^9/L）に ULN 以上の値であった（第 2.7.4.2.1.7.2.4 項）。被験者は、肺塞栓症のリスク因子（過体重［BMI：[redacted] kg/m^2］、脂質異常症、及び血小板増加症）を有していた。治験担当医師は、被験者が肺塞栓症を発現する前の数週間、ほとんどの日がリモート授業であったため、ベッドで過ごしていたことを報告した。被験者から、RF 陽性及び抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性、炎症指数が高い、前治療では 2

剤の生物学的製剤で効果不十分、といった JIA の予後不良因子が特定された。被験者は事象から回復した。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety で 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 2.7.4.2-2）。All JIA safety での重篤な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。

All JIA safety で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）。次いで、「感染症および寄生虫症」（SOC）5 例（2.3%、EAIR 1.5）、「胃腸障害」（SOC）4 例（1.8%、EAIR 1.2）が多かった。All JIA safety で 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。

- 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）

All JIA safety での重篤な有害事象のうち、治験担当医師によりバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された事象は、肺塞栓症 1 例、関節痛 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、及び軟部組織膿瘍 1 例であった。

- 肺塞栓症： 1 例（DBW safety バリシチニブ群の被験者）
- 関節痛：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 50（安全性／PK 評価及び OLLI 期間）に膝の外傷性関節痛による関節痛（中等度）が認められ、Study Day 56 に入院し（重篤な有害事象）、回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。被験者は、膝痛の既往はなく、本事象の 1 週間前に自宅及び学校で高い階段の上り下りを繰り返したと報告した。CPK 値は基準範囲であった。
- バルトリン腺膿瘍：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 194 にバルトリン腺膿瘍（中等度）が認められ、入院した（重篤な有害事象）。バリシチニブの投与は中断され、被験者は事象から回復した。
- 軟部組織膿瘍：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 430 に軟部組織膿瘍（中等度）が認められ、入院した（重篤な有害事象）。バリシチニブの投与は中断され、被験者は事象から回復した。

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象の発現例数、発現割合及び発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 SAE	22	10.0	7.1	4.4, 10.7
筋骨格系および結合組織障害	9	4.1	2.8	1.3, 5.3
関節痛	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
関節滲出液	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
若年性特発性関節炎	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
関節炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
背部痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
関節破壊	1	0.5	0.3	0, 1.7
筋骨格系胸痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
四肢痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
感染症および寄生虫症	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
軟部組織膿瘍	1	0.5	0.3	0, 1.7
虫垂炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
バルトリン腺膿瘍*f	1	0.7	0.4	0, 2.4
COVID-19	1	0.5	0.3	0, 1.7
胃腸炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
胃腸障害	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
便秘	1	0.5	0.3	0, 1.7
齲歯	1	0.5	0.3	0, 1.7
血便排泄	1	0.5	0.3	0, 1.7
イレウス	1	0.5	0.3	0, 1.7
傷害、中毒および処置合併症	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
転位骨折	1	0.5	0.3	0, 1.7
処置による疼痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
気管支痙攣	1	0.5	0.3	0, 1.7
肺塞栓症	1	0.5	0.3	0, 1.7
眼障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
睫毛乱生	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝胆道系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝細胞融解	1	0.5	0.3	0, 1.7
代謝および栄養障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
食欲減退	1	0.5	0.3	0, 1.7
神経系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
頭痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
精神障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
ストレス	1	0.5	0.3	0, 1.7
皮膚および皮下組織障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
類乾癬	1	0.5	0.3	0, 1.7

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk; SAE = serious adverse event.
*f: Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 152 (BARI)
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA Safety で治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety で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 2.7.4.2-1）。これらの事象は、いずれも重篤な有害事象であった。治験薬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。

バリシチニブ群：

- 頭痛： 1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 59（安全性／PK 評価及び OLLI 期間）に頭痛が認められ、Study Day 111（DBW 期間）に持続性の頭痛（軽度）のため、バリシチニブの投与を中止した。被験者は、本事象のため、Study Day 115 に入院した（重篤な有害事象）。被験者は、頭痛の症状が改善し、退院しており、事象は回復した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。被験者に頭痛の既往はなかった。なお、被験者は、事象の約 14 日前に上咽頭炎（軽度）及び発熱（軽度）が認められ、イブプロフェンの投与を受けた。治験担当医師の報告から、頭痛は副鼻腔炎に起因した可能性が考えられる。

併合解析　All JIA safety

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（表 2.7.4.2-2）、その発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。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）のみであった（表 2.7.4.2-8）。All JIA safety で治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、以下のとおり。

- 気管支痙攣：1 例（DBW safety プラセボ群の被験者）（第 2.7.4.2.1.7.13 項）
  安全性／PK 評価及び OLLI 期間のバリシチニブ最終投与後 30 日以内（Study Day 109）に発現した事象であり、All JIA safety に含まれる（表 2.7.4.1-3）。
- 頭痛：1 例（DBW safety バリシチニブ群の被験者）（第 2.7.4.2.1.4.1 項）
- 肺塞栓症：1 例（DBW safety バリシチニブ群の被験者）（第 2.7.4.2.1.3.1 項）
- 若年性特発性関節炎：2 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 97 に若年性特発性関節炎の再燃（中等度）が認められ、未回復のため、Study Day 110 にバリシチニブの投与を中止した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。
  - [redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 109 に若年性特発性関節炎の再燃（中等度）が認められ、Study Day 345 にバリシチニブの投与を中止した。事象の転帰は軽快であった。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。
- 喘息：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 344 に喘息（中等度）が認められた。事象は回復せず、Study Day 359 にバリシチニブの投与を中止した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。
- 好中球減少症：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 85 に好中球減少症（中等度）（0.92 × 10^9/L）が認められ、Study Day 89 にバリシチニブの投与を中止し、軽快した。被験者のベースライン時の好中球数は低値（0.99 × 10^9/L）であった。被験者は、Study Day 14 及び 57 にも好中球減少症（中等度）が認められ、それぞれバリシチニブの投与は中断された。いずれも、事象は回復し、バリシチニブの投与が再開された。バリシチニブ投与中止後、Study Day 141 に好中球数は基準範囲に回復した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。
- 肝損傷：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 28 に右上腹部痛を伴う非重篤の肝損傷（中等度）が認められた。肝酵素の増加に基づく治験薬の投与中止基準に合致したため、Study Day 32 にバリシチニブの投与を中止した（第 2.7.4.2.1.7.9.1 項）。事象は回復した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。被験者は、本事象の 1 週間前（Study Day 21）に上気道感染（軽度）が認められた。
- 乾癬：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 422 に乾癬の悪化（中等度）が認められ、バリシチニブの投与を中止した。事象は未回復である。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-8 治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 AE	9	4.1	2.8	1.3, 5.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
喘息	1	0.5	0.3	0, 1.7
気管支痙攣	1	0.5	0.3	0, 1.7
肺塞栓症	1	0.5	0.3	0, 1.7
筋骨格系および結合組織障害	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
若年性特発性関節炎	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
血液およびリンパ系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
好中球減少症	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝胆道系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝損傷	1	0.5	0.3	0, 1.7
神経系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
頭痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
皮膚および皮下組織障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
乾癬	1	0.5	0.3	0, 1.7

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での治験薬の投与中断に至った有害事象を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety で治験薬の投与中断に至った有害事象は、バリシチニブ群 6 例（7.3%）、プラセボ群 4 例（4.9%）に認められた（表 2.7.4.2-9）。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、バリシチニブ群及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」（SOC）（バリシチニブ群 4 例［7.3%］、プラセボ群 4 例［4.9%］）であった（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）。

表 2.7.4.2-9 治験薬の投与中断に至った有害事象（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**n**	**%**
AEs leading to temporary interruption of study drug (patients with ≥1 AE)	4	4.9	6	7.3
感染症および寄生虫症	4	4.9	4	4.9
陰部ヘルペス	1	1.2	0	-
咽頭炎	1	1.2	0	-
歯髄炎	1	1.2	0	-
尿路感染	1	1.2	0	-
ウイルス性上気道感染	1	1.2	0	-
COVID-19	0	-	1	1.2
胃腸炎	0	-	1	1.2
中耳炎	0	-	1	1.2
気道感染	0	-	1	1.2
血液およびリンパ系障害	0	-	2	2.4
リンパ球減少症	0	-	1	1.2
好中球減少症	0	-	1	1.2
胃腸障害	0	-	1	1.2
胃炎	0	-	1	1.2
肝胆道系障害	0	-	1	1.2
高トランスアミナーゼ血症	0	-	1	1.2

Abbreviations: AE = adverse events; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients; n = number of patients in specified category; PBO = placebo.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、治験薬の投与中断に至った有害事象は、57 例（25.9%、EAIR 20.3）で認められた（表 2.7.4.2-10）。

All JIA safety で治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象で、35 例（15.9%、EAIR 11.6）に認められた（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）。内訳は、COVID-19 16 例（7.3%、EAIR 5.0）が最も多く、次いで帯状疱疹 4 例（1.8%、EAIR 1.2）、及び気道感染 3 例（1.4%、EAIR 0.9）の順であった。このほか、多く認められた治験薬の投与中断に至った有害事象（PT）は、好中球減少症 5 例（2.3%、EAIR 1.5）及び発熱 4 例（1.8%、EAIR 1.2）であった。

表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中断に至った有害事象（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 AE	57	25.9	20.3	15.4, 26.3
感染症および寄生虫症	35	15.9	11.6	8.1, 16.2
COVID-19	16	7.3	5.0	2.8, 8.1
帯状疱疹	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
気道感染	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
エプスタイン・バーウイルス感染	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
胃腸炎	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
上咽頭炎	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
扁桃炎	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
尿路感染	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
軟部組織膿瘍	1	0.5	0.3	0, 1.7
虫垂炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
バルトリン腺膿瘍 [a]	1	0.7	0.4	0, 2.4
耳感染	1	0.5	0.3	0, 1.7
感染性腸炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
陰部ヘルペス	1	0.5	0.3	0, 1.7
ヘルペスウイルス感染	1	0.5	0.3	0, 1.7
帯状疱疹再燃	1	0.5	0.3	0, 1.7
インフルエンザ	1	0.5	0.3	0, 1.7
口腔ヘルペス	1	0.5	0.3	0, 1.7
中耳炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
COVID-19 の疑い	1	0.5	0.3	0, 1.7
上気道感染	1	0.5	0.3	0, 1.7
ウイルス感染	1	0.5	0.3	0, 1.7
ウイルス性上気道感染	1	0.5	0.3	0, 1.7
胃腸障害	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
嚥下痛	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
嘔吐	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
腹痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
下痢	1	0.5	0.3	0, 1.7
胃炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
イレウス	1	0.5	0.3	0, 1.7
臨床検査	7	3.2	2.2	0.9, 4.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	0.3	0, 1.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	0.3	0, 1.7
血中アルカリホスファターゼ異常	1	0.5	0.3	0, 1.7
コロナウイルス検査陽性	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝酵素異常	1	0.5	0.3	0, 1.7
リンパ球数減少	1	0.5	0.3	0, 1.7
SARS-CoV-2 検査偽陰性	1	0.5	0.3	0, 1.7
トランスアミナーゼ上昇	1	0.5	0.3	0, 1.7

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
血液およびリンパ系障害	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
好中球減少症	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
リンパ球減少症	1	0.5	0.3	0, 1.7
一般・全身障害および投与部位の状態	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
発熱	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
傷害、中毒および処置合併症	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
過量投与	1	0.5	0.3	0, 1.7
製品適用過誤	1	0.5	0.3	0, 1.7
ワクチン接種合併症	1	0.5	0.3	0, 1.7
筋骨格系および結合組織障害	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
関節痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
関節破壊	1	0.5	0.3	0, 1.7
若年性特発性関節炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
神経系障害	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
頭痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
片頭痛	1	0.5	0.3	0, 1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
喘息	1	0.5	0.3	0, 1.7
肺臓炎	1	0.5	0.3	0, 1.7
皮膚および皮下組織障害	2	0.9	0.3	0, 1.7
類乾癬	1	0.5	0.3	0, 1.7
そう痒性皮疹	1	0.5	0.3	0, 1.7
外科および内科処置	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
滑膜切除	1	0.5	0.3	0, 1.7
抜歯	1	0.5	0.3	0, 1.7
肝胆道系障害	1	0.5	0.3	0, 1.7
高トランスアミナーゼ血症	1	0.5	0.3	0, 1.7

Abbreviations: AE =adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk.

a Denominator adjusted because gender-specific event for females: N = 152 (BARI)

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

MedDRA-J Version 24.1.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別有害事象の解析

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で認められた TEAE の SOC 別の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety のバリシチニブ群で発現率が 10 以上であった TEAE（SOC）は、以下のとおり（表 2.7.4.2-11）。TEAE（SOC、PT）の詳細は、表 2.7.6.3-22 に示した。

- 「感染症および寄生虫症」
- 「臨床検査」
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」
- 「筋骨格系および結合組織障害」
- 「胃腸障害」
- 「神経系障害」
- 「皮膚および皮下組織障害」
- 「傷害、中毒および処置合併症」
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」

これらの TEAE（SOC）の多くで、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（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-11 SOC 別の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
System Organ Class	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	38	46.9	214.6	54	65.9	254.7
感染症および寄生虫症	15	18.5	59.0	31	37.8	102.1
臨床検査	2	2.5	6.9	14	17.1	37.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	13.6	41.4	14	17.1	37.7
筋骨格系および結合組織障害	8	9.9	28.4	13	15.9	34.0
胃腸障害	5	6.2	17.6	12	14.6	31.1
神経系障害	4	4.9	14.1	10	12.2	26.0
皮膚および皮下組織障害	3	3.7	10.4	7	8.5	17.5
傷害、中毒および処置合併症	6	7.4	20.7	6	7.3	15.0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	7.4	21.2	5	6.1	12.3
血液およびリンパ系障害	3	3.7	10.3	4	4.9	9.7
肝胆道系障害	0	-	0.0	3	3.7	7.3
代謝および栄養障害	2	2.5	6.9	2	2.4	4.8
生殖系および乳房障害	3	3.7	10.3	2	2.4	4.8
耳および迷路障害	1	1.2	3.4	1	1.2	2.4
眼障害	1	1.2	3.4	1	1.2	2.4
精神障害	2	2.5	6.8	1	1.2	2.4

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
System Organ Class	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
腎および尿路障害	0	-	0.0	1	1.2	2.4
外科および内科処置	0	-	0.0	1	1.2	2.4
免疫系障害	1	1.2	3.4	0	-	0.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

併合解析　All JIA safety

All JIA safety で発現率が 10 以上であった TEAE（SOC）は、以下のとおり（表 2.7.4.2-12）。TEAE（SOC、PT）の詳細は、Table APP.2.7.4.7.3.（第 5.3.5.3.2 項）に示した。

- 「感染症および寄生虫症」
- 「筋骨格系および結合組織障害」
- 「胃腸障害」
- 「臨床検査」
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」
- 「神経系障害」
- 「皮膚および皮下組織障害」
- 「傷害、中毒および処置合併症」

All JIA safety でのこれらの TEAE（SOC）の発現率は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-12）。

表 2.7.4.2-12　SOC 別の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	**All BARI**			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	195	88.6	241.8	209.1, 278.3
感染症および寄生虫症	138	62.7	75.8	63.7, 89.6
筋骨格系および結合組織障害	68	30.9	27.3	21.2, 34.6
胃腸障害	61	27.7	24.0	18.4, 30.8
臨床検査	54	24.5	20.6	15.5, 26.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	20.0	15.8	11.5, 21.3

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	**All BARI**			
N	220			
PYE	325.7			
System Organ Class	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
神経系障害	41	18.6	14.4	10.4, 19.6
皮膚および皮下組織障害	38	17.3	13.4	9.5, 18.4
傷害、中毒および処置合併症	37	16.8	12.6	8.8, 17.3
一般・全身障害および投与部位の状態	28	12.7	9.1	6.0, 13.1
血液およびリンパ系障害	26	11.8	8.6	5.6, 12.6
代謝および栄養障害	17	7.7	5.4	3.2, 8.7
眼障害	12	5.5	3.8	2.0, 6.7
肝胆道系障害	9	4.1	2.8	1.3, 5.3
生殖系および乳房障害	9	4.1	2.8	1.3, 5.4
精神障害	8	3.6	2.5	1.1, 4.9
外科および内科処置	8	3.6	2.5	1.1, 4.9
耳および迷路障害	6	2.7	1.9	0.7, 4.1
血管障害	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
免疫系障害	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
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）	4	1.8	1.2	0.3, 3.2
内分泌障害	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
腎および尿路障害	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
社会環境	1	0.5	0.3	0.0, 1.7

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.5.2 症候群別有害事象の解析

SOC 別の解析に加え、類似する PT と特定の臨床症状に関連する事象をまとめて集計し、JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での症候群別の解析を行った。

有害事象の症候群グループ化には、MedDRA 標準検索式（SMQ）、高位語（HLT）、医学的な判断に基づく PT の症候群グループ化、又は RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験に基づき安全性プロファイルを確立した際に使用した有害事象グループの定義を用いた。

以下に示す有害事象のグループに対して解析を実施した。いくつかの有害事象グループは、事前に規定した有害事象に含まれる。

- 上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛
- ざ瘡（HLT）
- 発疹（アレルギー反応／過敏症：第 2.7.4.2.1.7.13 項）
- 単純ヘルペス（第 2.7.4.2.1.7.1.5 項）

- 腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）
- 帯状疱疹（第 2.7.4.2.1.7.1.4 項）
- 顔面腫脹（アレルギー反応／過敏症：第 2.7.4.2.1.7.13 項）
- 骨折
- コロナウイルス感染（HLT）（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項）

本項では、事前に規定した注目すべき有害事象に記載していない、上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛、ざ瘡（HLT）、腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）、並びに骨折を評価した。

症候群別 TEAE の解析結果の詳細は、表 2.7.4.7-6 及び Table APP.2.7.4.7.8.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

JAHV 試験　DBW safety

上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛：

DBW safety での上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.4.2-13）。上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛のうち、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて発現率が高かった TEAE（PT）は、以下のとおり（表 2.7.4.7-6）。

- 上気道感染：
  - バリシチニブ群：9 例（11.0%、EAIR 22.9）
  - プラセボ群：1 例（1.2%、EAIR 3.4）
- 上咽頭炎：
  - バリシチニブ群：6 例（7.3%、EAIR 15.3）
  - プラセボ群：3 例（3.7%、EAIR 10.3）
- 口腔咽頭痛：
  - バリシチニブ群：5 例（6.1%、EAIR 12.5）
  - プラセボ群：1 例（1.2%、EAIR 3.4）

ざ瘡（HLT）：

DBW safety では、バリシチニブ群の 1 例（ざ瘡［PT］）にのみ認められた（表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.7-6）。

腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）：

DBW safety での腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.4.2-13）。腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の内訳は、以下のとおり（表 2.7.4.7-6）。

- 上部腹痛：
  - バリシチニブ群：4 例（4.9%、EAIR 9.7）
- 腹痛：
  - バリシチニブ群：3 例（3.7%、EAIR 7.3）
  - プラセボ群：2 例（2.5%、EAIR 6.9）

骨折：

DBW safety で骨折に関連する TEAE は、バリシチニブ群で 2 例（関節損傷［左足関節外傷］、手首関節骨折 、各 1 例）、プラセボ群で 1 例（関節損傷［左足関節損傷］）に認められた（表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.7-6）。骨折に関連する TEAE の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.4.2-13 症候群別 TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Cluster	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Upper Respiratory Tract Infection (HLT) and Oropharyngeal Pain	9	11.1	33.2	18	22.0	52.0
Acne (HLT)	0	-	0.0	1	1.2	2.4
Abdominal pain (3 PTs of abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower)	2	2.5	6.9	7	8.5	17.2
Fractures	1	1.2	3.4	2	2.4	4.9

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; 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.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

併合解析 All JIA safety

上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛：

All JIA safety での上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛の発現率は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-14）。上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛のうち、発現率が 5 以上であった事象（PT）は、以下のとおり（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 上咽頭炎：39 例（17.7%、EAIR 13.6）
- 上気道感染：29 例（13.2%、EAIR 9.6）
- 口腔咽頭痛：16 例（7.3%、EAIR 5.1）

ざ瘡（HLT）：

All JIA safety でのざ瘡（HLT）の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-14）。ざ瘡（HLT）（11 例、5.0%、EAIR 3.5）のほとんどが、ざ瘡（PT）（9 例、4.1%、EAIR 2.8）であった（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。

腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）：

All JIA safety での腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の発現率は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-14）。腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の内訳は、以下のとおり（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 上部腹痛：11 例（5.0%、EAIR 3.5）
- 腹痛：11 例（5.0%、EAIR 3.5）

骨折：

All JIA safety での骨折に関連する TEAE の発現率は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-14）。

骨折に関連する TEAE は 9 例で認められ、2 例以上に認められた TEAE は、関節損傷 2 例及び足骨折 2 例であった（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。また、関節損傷に関連する TEAE は 2 例、特定の部位の骨折に関連する TEAE は 7 例で認められた。

- 関節損傷に関連する TEAE：2 例
  - 関節損傷（左足関節外傷）：1 例（軽度、DBW safety の被験者）
  - 関節損傷（左足関節損傷及び転倒による左肘損傷）：1 例（いずれも軽度）
- 骨折に関連する TEAE：7 例
  - 足骨折：2 例（いずれも軽度）
  - 剥離骨折：1 例（軽度）
  - 脛骨・腓骨複合骨折：1 例（中等度）
  - 転位骨折：1 例（高度、重篤な有害事象）（表 2.7.4.2-7）
  - 上肢骨折：1 例（軽度）
  - 手首関節骨折：1 例（中等度）

骨折に関連する TEAE が認められた被験者を精査した結果、

- 骨折が認められた被験者の年齢は、12～15 歳であり、健康な小児集団で骨折発生率が高い年齢相（Wasserman and Gordan. 2017）と一致した。
- 骨折の半数以上が上肢骨折であり、健康な小児集団で骨折が最もよく認められる部位（Wasserman and Gordan. 2017）と一致した。JIA と診断されてからの期間は、骨折が認められた被験者で全体集団と比べて長かった。JIA を含む全身性結合組織疾患では、骨量が減少すると考えられている（Burnham et al. 2006）。低骨量はグルココルチコイドの副作用の 1 つであり（De Nijs 2008）、骨折のリスクを高める可能性がある（Weldon 2009）。グルココルチコイドの曝露がなくても、JIA 患者では骨減少症及び骨粗鬆症が発現する可能性がある（Henderson et al. 2001）。JIA などの慢性炎症疾患では、罹病期間が長くなると、慢性的な炎症、併存疾患、及び薬物療法などにより骨折のリスクが高まる可能性が考えられる。骨折が認められた被験者では、慢性炎症疾患である JIA のほかに、少なくとも一つ以上の骨折のリスク因子を有した。
  - グルココルチコイドの使用歴、又は併用

- 骨粗鬆症
- 骨折の既往
- 低 BMI

以上のこと及び総曝露量が DBW safety より大きい All JIA safety で骨折の発現率は増加しなかったことから、バリシチニブの投与と骨折の関連を示すエビデンスは認められなかった。

表 2.7.4.2-14 症候群別 TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Cluster	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Upper Respiratory Tract Infection (HLT) and Oropharyngeal Pain	86	39.1	36.4	29.1, 44.9
Acne (HLT)	11	5.0	3.5	1.7, 6.2
Abdominal pain (3 PTs of abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower)	22	10.0	7.3	4.6, 11.0
Fractures	9	4.1	2.8	1.3, 5.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.6 有害事象の結論

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で有害事象を評価した。

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、バリシチニブ投与の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

死亡（第 2.7.4.2.1.2 項）

JIA 患者を対象とした臨床試験では、データカットオフ日までに死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象（第 2.7.4.2.1.3.1 項）

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。All JIA safety での重篤な有害事象の発現率（EAIR 7.1）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

All JIA safety で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）（EAIR 2.8）であり、大部分は、原疾患に関連した事象であった。

治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象（第 2.7.4.2.1.4 項）

DBW safety で治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は、バリシチニブ群 1 例（EAIR 2.4）、プラセボ群 2 例（EAIR 6.8）と少なかった。All JIA safety では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（EAIR 2.8）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

DBW safety 及び All JIA safety では、治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、「感染症および寄生虫症」（SOC）の事象であった。

TEAE（第 2.7.4.2.1.1 項）

DBW safety では、TEAE の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 254.7）でプラセボ群（EAIR 214.6）と比べて高かった。All JIA safety では、TEAE の発現率（EAIR 241.8）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。重症度が高度の有害事象の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。

DBW safety 及び All JIA safety で共通して多く認められた事象（PT）は、頭痛、上気道感染、関節痛、上咽頭炎、及び口腔咽頭痛であった。

All JIA safety で DBW safety のバリシチニブ群と比べて多く認められた事象（PT）は、COVID-19 及び若年性特発性関節炎であった。

- COVID-19 の発現率の増加は、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られる。
- 若年性特発性関節炎（再燃）の発現率の増加は、原疾患の経過、JAHX 試験の非盲検投与期間で、治験実施計画書で医師による併用薬の調整を許可していることなどの影響と考えられる。

2.7.4.2.1.7 事前に規定した注目すべき有害事象

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況は表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法は表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.2.1.7.1 潜在的な日和見感染を含む感染症

2.7.4.2.1.7.1.1 感染症（全体）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で感染症の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety での感染症の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.4.2-15）。

重篤な感染症：

DBW safety では、バリシチニブ群の 2 例で重篤な感染症が報告されたが、治験薬の投与中止には至らなかった（表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.6.3-10）。いずれの事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

バリシチニブ群：2 例

- COVID-19： 1 例
  - 1[redacted]歳の[redacted]被験者は、Study Day 232 に嘔吐のため入院し、COVID-19（高度、重篤な有害事象）が認められた。Study Day 234 から 244 までバリシチニブの投与を中断した。被験者は退院し、事象は回復した。治験担当医師により、本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。
- 胃腸炎： 1 例
  - 1[redacted]歳の[redacted]被験者は、Study Day 111 にびまん性腹痛、再発性嘔吐、及び下痢虫垂炎の疑いで入院し、急性胃腸炎（中等度、重篤な有害事象）が認められた。Study Day 111 から 112 までバリシチニブの投与を中断し、被験者は適切な処置を受けた。バリシチニブの投与を再開し、被験者は退院し、事象から回復した。治験担当医師により、本事象は治験薬投与との因果関係はないと判断された。

治験薬の投与中止又は中断に至った感染症：

DBW safety で治験薬の投与中止に至った感染症は、報告されなかった（表 2.7.4.2-15）。治験薬の投与中断に至った感染症は、バリシチニブ群 4 例、プラセボ群 4 例に認められた（表 2.7.4.2-9）。

バリシチニブ群：4 例

- COVID-19：1 例（高度、重篤な有害事象）
- 胃腸炎：1 例（中等度、重篤な有害事象）
- 中耳炎：1 例（中等度）
- 気道感染：1 例（軽度）

プラセボ群：4 例

- 陰部ヘルペス及び尿路感染：1 例（ともに中等度）
- 咽頭炎：1 例（軽度）
- 歯髄炎：1 例（中等度）
- ウイルス性上気道感染：1 例（軽度）

感染症：

DBW safety の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 及び表 2.7.6.3-22）。上気道感染及び上咽頭炎の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.4.2-3）。コロナウイルス感染（HLT）は、バリシチニブ群 1 例（COVID-19）のみ認められた（表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.7-6）。

重症度が高度の感染症：

DBW safety では、ほとんどの感染症で重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-7）。高度の感染症は、バリシチニブ群 1 例（COVID-19）のみであった。

表 2.7.4.2-15 感染症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment group	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Infection AEs	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	15	18.5	59.0	31	37.8	102.1
SAE	0	-	0.0	2	2.4	4.9
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	0	-	0.0
Temporary interruption from study drug due to AE	4	4.9	14.0	4	4.9	9.9
Potential opportunistic infection	1	1.2	3.4	1	1.2	2.4
Herpes zoster	0	-	0.0	0	-	0.0
Herpes simplex	2	2.5	6.8	1	1.2	2.4
Tuberculosis	0	-	0.0	0	-	0.0
Viral hepatitis	0	-	0.0	0	-	0.0
Coronavirus infection (HLT)	0	-	0.0	1	1.2	2.4

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

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources : [redacted]

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、感染症の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-16）。

重篤な感染症：

All JIA safety の 5 例で重篤な感染症が報告されたが、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった（表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-7）。All JIA safety での重篤な感染症の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった。重篤な感染症のうち、軟部組織膿瘍及びバルトリン腺膿瘍を除き、治験担当医師により、バリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

- COVID-19： 1 例（DBW safety の被験者）
- 胃腸炎： 1 例（DBW safety の被験者）
- 虫垂炎：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 597 に虫垂炎（高度）が認められ、入院した（重篤な有害事象）。Study Day 612 から 613 までバリシチニブの投与は中断された。データカットオフ時点で事象は軽快した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。
- 軟部組織膿瘍：1 例（第 2.7.4.2.1.3.1 項）
- バルトリン腺膿瘍：1 例（第 2.7.4.2.1.3.1 項）

治験薬の投与中止又は中断に至った感染症：

All JIA safety で治験薬の投与中止に至った感染症は、報告されなかった（表 2.7.4.2-16）。治験薬の投与中断に至った感染症は、35 例で認められた。2 例以上で認められた治験薬の投与中断に至った感染症は、以下のとおり（表 2.7.4.2-10）。

- COVID-19：16 例（7.3%、EAIR 5.0）
- 帯状疱疹：4 例（1.8%、EAIR 1.2）
- 気道感染：3 例（1.4%、EAIR 0.9）
- エプスタイン・バーウイルス感染：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 胃腸炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 上咽頭炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 扁桃炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 尿路感染：2 例（0.9%、EAIR 0.6）

感染症：

All JIA safety で多く認められた感染症は、COVID-19 43 例（19.5%、EAIR 13.8）、上咽頭炎 39 例（17.7%、EAIR 13.6）、及び上気道感染 29 例（13.2%、EAIR 9.6）であった（表 2.7.4.2-4 及び Table APP.2.7.4.7.3.［第 5.3.5.3.2 項］）。

All JIA safety での上咽頭炎及び上気道感染の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と比べてそれぞれ同程度及び低値であった（表 2.7.4.2-4）。

All JIA safety での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（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。All JIA safety での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。

重症度が高度の感染症：

All JIA safety のほとんどの感染症で重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-8）。高度の感染症は、COVID-19 1 例（重篤な有害事象、DBW safety の被験者）、虫垂炎 1 例（重篤な有害事象）のみであった。

表 2.7.4.2-16 感染症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
Infection AE	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	138	62.7	75.8	63.7, 89.6
SAE	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	35	15.9	11.6	8.1, 16.2
Potential opportunistic infection	10	4.5	3.1	1.5, 5.8
Herpes zoster	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
Herpes simplex	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
Tuberculosis	0	-	0.0	-
Viral hepatitis	0	-	0.0	-
Coronavirus infection (HLT)	45	20.5	14.6	10.6, 19.5

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DC = discontinuation; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient-years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.1.2 日和見感染

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での日和見感染の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、日和見感染の可能性のある TEAE は、バリシチニブ群 1 例（カンジダ感染）、プラセボ群 1 例（ヘルペスウイルス感染）で報告された（表 2.7.4.2-15）。社内の判定委員会によって、バリシチニブ群の 1 例（カンジダ感染）は、日和見感染ではないと判定された。

プラセボ群：1 例

- ヘルペスウイルス感染： 1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 198 に左眼瞼のヘルペスウイルス感染（軽度）が認められ、回復した。社内の判定委員会によって、本事象は、眼の病変を伴う 2 つの近接していない皮膚分節の帯状疱疹のため、日和見感染と判定された。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety で日和見感染の可能性のある TEAE は、10 例に認められた（表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17）。社内の判定委員会によって、いずれの事象も日和見感染ではないと判定された。

なお、All JIA safety の日和見感染の可能性のある TEAE で、

- 重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（表 2.7.4.2-17）。
- 治験薬の投与中断に至った事象は、8 例に認められたが、いずれも、治験薬の投与を再開した。
- 事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7-8）。

表 2.7.4.2-17 日和見感染の可能性のある TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE of Potential Opportunistic Infections	10	4.5	3.1	1.5, 5.8
SAE	0	-	0.0	-
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	8	3.6	2.5	1.1, 4.9
Herpes zoster (any form)	5	2.3	1.5	0.5, 3.6
Herpes zoster	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
Herpes zoster reactivation	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Post-transplant lymphoproliferative disorder	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Epstein-Barr virus infection	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Herpes simplex (invasive disease only)	1	0.5	0.3	0.0, 1.7

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Herpes virus infection	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Cytomegalovirus disease	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Cytomegalovirus infection	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Candidiasis (invasive disease or oral not limited to the tongue)	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Candida infection	1	0.5	0.3	0.0, 1.7

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DC = discontinuation; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.1.3 結核

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で結核は認められなかった（表 2.7.4.2-15 及び 表 2.7.4.2-16）。

2.7.4.2.1.7.1.4 帯状疱疹（症候群別）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での帯状疱疹（症候群別）の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety で、帯状疱疹（症候群別）は、報告されなかった（表 2.7.4.2-15）。

なお、DBW safety のプラセボ群で認められたヘルペスウイルス感染（1 例）が、社内の判定委員会によって、多神経分節性の帯状疱疹のため、日和見感染と判定された（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項及び第 2.7.4.2.1.7.1.5 項）。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、帯状疱疹（症候群別）は、4 例で認められた（表 2.7.4.2-16）。いずれも帯状疱疹（PT）であった（表 2.7.4.2-18 及び Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。重篤又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹（PT）は認められなかった。治験薬の投与中断に至った帯状疱疹（PT）は 4 例に認められ、そのうち 3 例は回復し、バリシチニブの投与を再開した（表 2.7.4.2-18）。残りの 1 例は、データカットオフ時点で未回復である。

All JIA safety の帯状疱疹（PT）は、重症度が軽度又は中等度であった。帯状疱疹（PT）4 例のうち 1 例は、限局性の帯状疱疹であり、多神経分節性ではなかった。残り 3 例の詳細情報は、データカットオフ時点で得られていない。

このほか、1 例で帯状疱疹再燃（軽度）が認められたが、限局性であった。バリシチニブの投与を中断し、事象は回復した。

表 2.7.4.2-18 帯状疱疹（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment group	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE of Herpes zoster	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
SAE	0	-	0.0	-
AE severity				
Mild	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Moderate	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Severe	0	-	0.0	-
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
Resolved	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
Ongoing	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Preferred terms				
Herpes zoster	4	1.8	1.2	0.3, 3.1

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DC = discontinuation; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.1.5 単純ヘルペス（症候群別）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での単純ヘルペス（症候群別）の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、単純ヘルペス（症候群別）は、バリシチニブ群 1 例（口腔ヘルペス）、プラセボ群 2 例（陰部ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、各 1 例）で報告された（表 2.7.4.2-15、表 2.7.4.2-19、及び表 2.7.4.7-6）。重篤又は治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は認められなかった。

DBW safety の単純ヘルペス（症候群別）の重症度は、軽度又は中等度であり、すべて回復した（表 2.7.4.2-19）。なお、プラセボ群で報告されたヘルペスウイルス感染（1 例）は、社内の判定委員会によって、日和見感染（多神経分節性の帯状疱疹）と判定された（第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。

表 2.7.4.2-19 単純ヘルペス（症候群別）の発現例数及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
Infection AEs	**n**	**%**	**n**	**%**
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex	2	2.5	1	1.2
SAE	0	-	0	-
AE severity				
Mild	1	1.2	1	1.2
Moderate	1	1.2	0	-
Severe	0	-	0	-
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	1	1.2	0	-
Resolved	2	2.5	1	1.2
Ongoing	0	-	0	-
Preferred terms				
Oral herpes	0	-	1	1.2
Genital herpes	1	1.2	0	-
Herpes virus infection	1	1.2	0	-

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; DC = discontinuation; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

Sources: [redacted]

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、単純ヘルペス（症候群別）は、4 例（口腔ヘルペス 2 例、陰部ヘルペス 1 例、ヘルペスウイルス感染 1 例）で認められた（表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-20、及び Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。重篤又は治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は認められなかった。

All JIA safety の単純ヘルペス（症候群別）の重症度は、軽度又は中等度であり、すべて回復した（表 2.7.4.2-20）。

表 2.7.4.2-20 単純ヘルペス（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
SAE	0	-	0.0	-
AE severity				
Mild	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Moderate	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Severe	0	-	0.0	-

	All JIA safety			
	All BARI			
N	220			
PYE	325.7			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	3	1.4	0.9	0.2, 2.7
Resolved	4	1.8	1.2	0.3, 3.1
Ongoing	0	-	0.0	-
Preferred terms				
Oral herpes	2	0.9	0.6	0.1, 2.2
Genital herpes	1	0.5	0.3	0.0, 1.7
Herpes virus infection	1	0.5	0.3	0.0, 1.7

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DC = discontinuation; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.1.6 ウイルスの再活性化

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で HBV DNA は検出されず、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった（表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16）。

2.7.4.2.1.7.1.7 結論

感染症

DBW safety での感染症の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.4.2-15）。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety で、感染症の発現率に低下が認められた（表 2.7.4.2-16）。DBW safety 及び All JIA safety での感染症の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

DBW safety 及び All JIA safety で共通して多く認められた感染症は、上気道感染及び上咽頭炎であった。

重篤な感染症、治験薬の投与中止又は中断に至った感染症

DBW safety での重篤な感染症は、バリシチニブ群の 2 例のみで認められた。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety で、重篤な感染症の発現率に低下が認められた。

JIA を対象とした臨床試験で、バリシチニブの投与中止に至った感染症は認められなかった。

DBW safety で治験薬の投与中断に至った感染症は、バリシチニブ群 4 例、プラセボ群 4 例に認められた。All JIA safety で治験薬の投与中断に至った感染症は、35 例に認められたが、その発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった。

注目すべき感染症

DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety で日和見感染は認められなかった。

JIA を対象とした臨床試験で結核は認められなかった。

DBW safety で帯状疱疹（症候群別）は、認められなかったが、All JIA safety では 4 例（EAIR 1.2）に認められた。

DBW safety で単純ヘルペス（症候群別）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 2.7.4.7-6）。All JIA safety では、単純ヘルペス（症候群別）は 4 例（1.8%、EAIR 1.2）に認められたが、単純ヘルペス（症候群別）の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

JIA を対象とした臨床試験で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.2 血液学的変化

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety を用いて、以下の評価を行った。

- 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードの悪化が認められた被験者の割合。
- 治験薬投与後のいずれかの時点で血液学的検査の異常値、高値又は低値が認められた被験者の割合。
- 血液学的検査値の最終観測値のベースライン値からの変化量（JAHV DBW safety のみ）。

2.7.4.2.1.7.2.1 好中球数

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で好中球数減少を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

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（表 2.7.6.3-13）。CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.7-10）。CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ群で 1 例（2.4%）にのみ認められ、プラセボ群では認められなかった。バリシチニブ群でもグレード 4 への悪化は、認められなかった。

DBW safety での好中球数低値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 17.7）とプラセボ群（EAIR 14.7）で同程度であった（表 2.7.4.2-21）。

DBW safety のバリシチニブ群での好中球数の最終観測値は、ベースライン値から低下した（表 2.7.4.2-21）。好中球数のベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（-1.041 × 10^9/L）で、プラセボ群（0.007 × 10^9/L）と比べて大きかった。DBW safety の各来院時での好中球数の値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety で好中球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合（27.4%）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.2-22）。CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 又は 2 への悪化であった（Table APP.2.7.4.7.33.［第 5.3.5.3.2 項］）。CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は、4 例（1.8%）認められた。グレード 4 への悪化は、1 例（0.5%）にのみ認められた。

- グレード 4 への悪化：1 例
  - 1[redacted] 歳[redacted]被験者は、Study Day 160 に好中球数の CTCAE グレードが 4（好中球数：0.46 x 10^9/L）に悪化した。本被験者では、Study Day 143 及び 160 に好中球減少症が認められ、バリシチニブの投与は、Study Day 144 から 152 まで、及び Study Day 165 から 169 まで中断された。バリシチニブの投与は再開され、Study Day 234 に好中球数は基準範囲に回復した。

All JIA safety での好中球数低値の発現率（EAIR 17.4）は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群の値と同程度であった（表 2.7.4.2-23）。

2.7.4.2.1.7.2.2　リンパ球数

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety でリンパ球数の変動を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

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%）と比べて高かった（表 2.7.6.3-13）。CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 への悪化であった（表 2.7.4.7-10）。グレード 2 以上への悪化は、バリシチニブ群で 3 例（5.4%）に認められた。グレード 3 へ悪化した被験者はいなかった。

DBW safety でのリンパ球数低値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 30.3）でプラセボ群（EAIR 17.9）と比べて高かった（表 2.7.4.2-21）。

DBW safety のバリシチニブ群でのリンパ球数の最終観測値は、ベースライン値からわずかに低下した（表 2.7.4.2-21）。リンパ球数のベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（-0.073 × 10^9 cells/L）でプラセボ群（-0.160 × 10^9 cells/L）と比べて小さかった。

DBW safety の各来院時でのリンパ球数の値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety でリンパ球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合（19.2%）は、JAHV 試験 DBW safety と同程度であった（表 2.7.4.2-22）。CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 又は 2 への悪化であった（Table APP.2.7.4.7.33.［第 5.3.5.3.2 項］）。グレ

ード 3 へ悪化した被験者は 2 例（0.9%）であり、グレード 4 へ悪化した被験者は認められなかった。

All JIA safety でのリンパ球数低値の発現率（EAIR 11.4）は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-23）。

2.7.4.2.1.7.2.3 ヘモグロビン

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All BARI JIA でヘモグロビン低下（貧血）を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

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（28.2%）でプラセボ群（22.2%）と比べて高かった（表 2.7.6.3-13）。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（表 2.7.4.7-10）。

DBW safety でのヘモグロビン低値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 36.2）とプラセボ群（EAIR 34.2）で同程度であった（表 2.7.4.2-21）。

DBW safety のバリシチニブ群でのヘモグロビンの最終観測値は、ベースライン値からわずかに増加した（表 2.7.4.2-21）。ヘモグロビンのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で 0.148 mmol/L-Fe、プラセボ群で-0.041 mmol/L-Fe であった。DBW safety の各来院時でのヘモグロビンの値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

DBW safety で貧血に関連した TEAE は、バリシチニブ群の 1 例（鉄欠乏性貧血）及びプラセボ群の 2 例（貧血、鉄欠乏性貧血、各 1 例）に認められた（表 2.7.4.7-3）。貧血に関連した TEAE で重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象は、認められなかった。プラセボ群

- 貧血 ：軽度 1 例（1.2%、EAIR 3.4）
- 鉄欠乏性貧血：中等度 1 例（1.2%、EAIR 3.4）

バリシチニブ群

- 鉄欠乏性貧血：中等度 1 例（1.2%、EAIR 2.4）

併合解析 All JIA safety

All JIA safety で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（23.3%）は、JAHV 試験 DBW safety の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-22）。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（Table APP.2.7.4.7.33.［第 5.3.5.3.2 項］）。

All JIA safety でのヘモグロビン低値の発現率（EAIR 23.2）は、JAHV 試験 DBW safety の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-23）。

All JIA safety で貧血に関連した TEAE は、11 例（貧血 7 例、鉄欠乏性貧血 3 例、小球性貧血 1 例）に認められた（表 2.7.4.7-4）。貧血に関連した重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。

- 貧血 ：軽度 6 例（2.7%、EAIR 1.9）、中等度 1 例（0.5%、EAIR 0.3）
- 鉄欠乏性貧血：軽度 1 例（0.5%、EAIR 0.3）、中等度 2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- 小球性貧血：軽度 1 例（0.5%、EAIR 0.3）

2.7.4.2.1.7.2.4 血小板数

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All BARI JIA で血小板数の増加を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

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（30.0%）でプラセボ群（8.3%）と比べて高かった（表 2.7.6.3-13）。血小板数が 600 × 10^9 /L 超となった被験者は、バリシチニブ群で 1 例（2.9%）、プラセボ群で 1 例（6.7%）に認められた。DBW safety での血液学的検査値の詳細は、表 2.7.4.7-10 に示す。

バリシチニブ群：

- 血小板数 600 × 10^9 /L 超：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 162 に肺塞栓症（重篤な有害事象）を発現し、Study Day 163 にバリシチニブの投与を中止した（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。血小板数は、ベースライン時（500 × 10^9/L）、事象発現前後（Study Day 148：464 × 10^9/L、Study Day 177：603 × 10^9/L）に ULN 以上の値であった。バリシチニブの投与中止約 1 ヵ月後（Study Day 196）に、血小板数は基準範囲（342 × 10^9/L）に回復した。

DBW safety での血小板数高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 21.2）でプラセボ群（EAIR 4.2）と比べて高かった（表 2.7.4.2-21）。

DBW safety のバリシチニブ群での血小板数の最終観測値は、ベースライン値から増加した（表 2.7.4.2-21）。血小板数のベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で 12.1 × 10^9/L、プラセボ群で-11.5 × 10^9/L であった。

DBW safety の各来院時での血小板数の値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety で血小板数が 400 × 10^9/L 超となった被験者の割合（33.1%）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-22）。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。All JIA safety での血液学的検査値の詳細は、Table APP.2.7.4.7.33.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety での血小板数高値の発現率（EAIR 15.8）は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-23）。

表 2.7.4.2-21 血液学的検査値のベースラインから最終観測値の変化量及び試験期間中のいずれかの時点で低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Hematology	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High
	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
BLOOD Neutrophils, Segmented (10^9/L)	80 0.007 (1.9813)	4/75 (5.3) [14.7]	7/70 (10.0) [26.9]	81 -1.041 (2.3234)	7/80 (8.8) [17.7]	6/62 (9.7) [20.4]
BLOOD Lymphocytes (10^9/L)	80 -0.160 (0.7480)	5/77 (6.5) [17.9]	2/76 (2.6) [7.3]	81 -0.073 (0.8526)	11/77 (14.3) [30.3]	10/75 (13.3) [29.1]
BLOOD Hemoglobin (mmol/L-Fe)	80 -0.041 (0.5461)	6/52 (11.5) [34.2]	0/80 (-) [0.0]	82 0.148 (0.6136)	9/54 (16.7) [36.2]	0/81 (-) [0.0]
BLOOD Platelets (10^9/L)	78 -11.5 (70.64)	2/78 (2.6) [6.9]	1/67 (1.5) [4.2]	81 12.1 (69.29)	0/81 (-) [0.0]	7/68 (10.3) [21.2]

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; n-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-22 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
Haematological Change	**n/NAR**	**%**
Neutrophil count decreased		
Any CTCAE Grade increase	60/219	27.4
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<1.0 × 10^9/L)	4/218	1.8
Lymphocyte count decreased		
Any CTCAE Grade increase	42/219	19.2
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<0.5 × 10^9/L)	2/219	0.9
Haemoglobin decreased		
Any CTCAE Grade increase	51/219	23.3
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<8.0 g/dL)	0/219	0
Platelet count increased		
Thrombocytosis (>400 × 10^9/L)	53/160	33.1
Thrombocytosis (>600 × 10^9/L)	10/208	4.8

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; 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)

Notes: Percentages for CTCAE increases are based on number of patients at risk for specified abnormality

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-23 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値の低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
PYE	325.7	
Hematology	TE-Low	TE-High
	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
BLOOD Neutrophils, Segmented (10^9/L)	46/209 (22.0) [17.4]	30/175 (17.1) [13.1]
BLOOD Lymphocytes (10^9/L)	32/206 (15.5) [11.4]	54/207 (26.1) [22.8]
BLOOD Hemoglobin (mmol/L-Fe)	43/154 (27.9) [23.2]	3/218 (1.4) [0.9]
BLOOD Platelets (10^9/L)	1/218 (0.5) [0.3]	38/186 (20.4) [15.8]

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.2.5 結論

好中球数

DBW safety で好中球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。All JIA safety で試験期間中のいずれかの時点で好中球数減少の CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は、4 例認められたが、グレード 4 に悪化した被験者は 1 例のみであった。

DBW safety での好中球数低値の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。All JIA safety での好中球数低値の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

DBW safety のバリシチニブ群では、好中球数の最終観測値のベースラインからの低下がみられたが、臨床的に重大な変化量ではなかった。

リンパ球数

DBW safety でリンパ球数減少の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった。All JIA safety で試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数減少の CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は 2 例のみであった。

DBW safety でのリンパ球数低値の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety でのリンパ球数低値の発現率に低下が認められた。

DBW safety のバリシチニブ群では、リンパ球数の最終観測値のベースラインからの変化量は、わずかであった。

ヘモグロビン

DBW safety で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べて高かった。All JIA safety で試験期間中のいずれかの時点でヘモグロビン減少の CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。

DBW safety でのヘモグロビン低値の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety でのヘモグロビン低値の発現率に低下が認められた。

DBW safety のバリシチニブ群では、ヘモグロビンの最終観測値のベースラインからの変化量は、わずかであった。

血小板数

DBW safety で血小板数が 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べて高かった。All JIA safety で試験期間中のいずれかの時点で血小板数が 600 × 10^9 /L 超となった被験者は、10 例（4.8%）であった。

DBW safety での血小板数高値の発現率は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かった。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety での血小板数高値の発現率に低下が認められた。

DBW safety のバリシチニブ群では、血小板数の最終観測値のベースラインからの増加がみられたが、臨床的に意味のある変化量ではなかった。

2.7.4.2.1.7.3 脂質レベルへの影響

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety を用いて、以下の評価を行った。

- 試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの全米コレステロール教育プログラム（NCEP）基準（表 2.7.4.7-11）の区分の上昇が認められた被験者の割合。
- 治験薬投与後のいずれかの時点で脂質レベルの異常値、高値又は低値が認められた被験者の割合。
- 脂質レベルの最終観測値のベースライン値からの変化量（DBW safety のみ）。
- 脂質レベルの変化に関連する有害事象。

2.7.4.2.1.7.3.1 総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で総コレステロール、LDL、及び HDL の増加を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

総コレステロール：

DBW safety では、総コレステロールの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群（47.2%）でプラセボ群（31.8%）と比べて高かった（表 2.7.6.3-14）。総コレステロールの NCEP 基準の区分が“High”に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群（14.6%）とプラセボ群（11.5%）で同程度であった。DBW safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、表 2.7.4.7-12 に示す。

DBW safety での総コレステロール高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 79.3）でプラセボ群（EAIR 56.6）と比べて高かった（表 2.7.4.2-24）。

DBW safety のバリシチニブ群での総コレステロールの最終観測値は、ベースライン値から増加した（表 2.7.4.2-24）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（0.434 mmol/L）でプラセボ群（0.139 mmol/L）と比べて大きかった。

DBW safety の各来院時での総コレステロールの値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

LDL コレステロール：

DBW safety では、LDL コレステロールの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”及び“High”に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群（16.7%及び 11.6%）とプラセボ群（17.2%及び 9.4%）で同程度であった（表 2.7.6.3-14）。DBW safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、表 2.7.4.7-12 に示す。

DBW safety での LDL コレステロール高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 23.4）とプラセボ群（EAIR 24.7）で同程度であった（表 2.7.4.2-24）。

DBW safety のバリシチニブ群での LDL コレステロールの最終観測値は、ベースライン値から増加した（表 2.7.4.2-24）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（0.28 mmol/L）でプラセボ群（0.06 mmol/L）と比べて大きかった。

DBW safety の各来院時での LDL コレステロールの値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

HDL コレステロール：

DBW safety では、HDL コレステロールの NCEP 基準の区分が“Acceptable”に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群（70.6%）でプラセボ群（75.0%）と比べて低かった（表 2.7.6.3-14）。DBW safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、表 2.7.4.7-12 に示す。

DBW safety で HDL コレステロール高値となった被験者は、バリシチニブ群及びプラセボ群ともに認められなかった（表 2.7.4.2-24）。

DBW safety のバリシチニブ群での HDL コレステロールの最終観測値は、ベースライン値から増加した（表 2.7.4.2-24）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（0.177 mmol/L）でプラセボ群（0.061 mmol/L）と比べて大きかった。

DBW safety の各来院時での LDL コレステロールの値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析　All JIA safety

総コレステロール：

All JIA safety では、総コレステロールの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”及び“High”に上昇した被験者の割合（45.7%及び 15.0%）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-25）。All JIA safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、Table APP.2.7.4.7.34.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety での総コレステロール高値の発現率（EAIR 42.9）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-26）。

LDL コレステロール：

All JIA safety では、LDL コレステロールの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”及び“High”に上昇した被験者の割合（18.8%及び 9.3%）は、DBW safety のバリシチニブ群 と同程度であった（表 2.7.4.2-25）。All JIA safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、Table APP.2.7.4.7.34.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety での LDL コレステロール高値の発現率（EAIR 13.2）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-26）。

HDL コレステロール：

All JIA safety では、HDL コレステロールの NCEP 基準の区分が“Acceptable”に上昇した被験者の割合（73.4%）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-25）。All JIA safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、Table APP.2.7.4.7.34.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety で HDL コレステロール高値となった被験者は、認められなかった（表 2.7.4.2-26）。

LDL の HDL に対する比：

DBW safety での LDL の HDL に対する比は、バリシチニブ群及びプラセボ群ともに試験期間を通して安定していた。各来院時での LDL の HDL に対する比は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

2.7.4.2.1.7.3.2 トリグリセリド

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety でトリグリセリドの増加を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、トリグリセリドの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”及び“High”に上昇した被験者の割合は、バリシチニブ群（37.5%及び 13.9%）でプラセボ群（48.4%及び 23.1%）と比べて低かった（表 2.7.6.3-14）。DBW safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、表 2.7.4.7-12。

DBW safety でのトリグリセリド高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 61.9）でプラセボ群（EAIR 111.6）と比べて低かった（表 2.7.4.2-24）。

DBW safety のバリシチニブ群でのトリグリセリドの最終観測値は、ベースライン値からわずかに低下した（表 2.7.4.2-24）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で-0.019 mmol/L、プラセボ群で 0.034 mmol/L であった。

DBW safety の各来院時でのトリグリセリドの値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、トリグリセリドの NCEP 基準の区分が“Borderline high or high”及び“High”に上昇した被験者の割合（51.6%及び 23.8%）は、それぞれ、DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.2-25）。All JIA safety での脂質レベルの NCEP 基準の区分の変化の詳細は、Table APP.2.7.4.7.34.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety でのトリグリセリド高値の発現率（EAIR 43.0）は、DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて低値であった（表 2.7.4.2-26）。

表 2.7.4.2-24 脂質レベルのベースラインから最終観測値の変化量及び試験期間中のいずれかの時点で低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Lipid Change	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High
	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Cholesterol (mmol/L)	50 0.139 (0.5698)	0/50 (-) [0.0]	9/39 (23.1) [56.6]	63 0.434 (0.5527)	0/64 (-) [0.0]	21/53 (39.6) [79.3]
SERUM LDL Cholesterol Pooled FRIEDWALD CALC & ROCHE/HITACHI (mmol/L)	50 0.06 (0.441)	0/50 (-) [0.0]	5/44 (11.4) [24.7]	63 0.28 (0.454)	0/64 (-) [0.0]	7/55 (12.7) [23.4]
SERUM HDL Cholesterol 3RD GENERATION, ENZYMATIC (mmol/L)	50 0.061 (0.2508)	4/33 (12.1) [24.6]	0/50 (-) [0.0]	63 0.177 (0.2701)	5/41 (12.2) [21.6]	0/64 (-) [0.0]
SERUM Triglycerides (mmol/L)	50 0.034 (0.5504)	0/50 (-) [0.0]	15/35 (42.9) [111.6]	63 -0.019 (0.4286)	0/64 (-) [0.0]	11/34 (32.4) [61.9]

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; n-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-25 試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
Lipid Change	**n/NAR**	**%**
Total cholesterol NCEP Criterion Borderline high (170 - 199 mg/dL) or High (≥200 mg/dL)	75/164	45.7
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥200 mg/dL)	28/187	15.0
LDL cholesterol NCEP Criteria borderline High (110 to 129 mg/dL) or High (≥130 mg/dL)	33/176	18.8
LDL-C NCEP Criteria High (≥130 mg/dL)	18/193	9.3
HDL cholesterol NCEP Criteria Acceptable (>45 mg/dL)	58/79	73.4
Triglycerides NCEP Criterion borderline High (0-9 years of age: 75-99 mg/dL, 10-19 years of age: 90-129 mg/dL) or High (0-9 years of age: ≥100 mg/dL, 10-19 years of age: ≥130 mg/dL)	66/128	51.6
Triglycerides NCEP Criteria High (0-9 years of age: ≥100 mg/dL, 10-19 years of age: ≥130 mg/dL)	43/181	23.8

Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; 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)； NCEP = National Cholesterol Education Program.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-26　試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
PYE	325.7	
Lipid Change	TE-Low	TE-High
	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Cholesterol (mmol/L)	0/202 (-) [0.0]	72/164 (43.9) [42.9]
SERUM LDL Cholesterol Pooled FRIEDWALD CALC & ROCHE/HITACHI (mmol/L)	0/202 (-) [0.0]	31/176 (17.6) [13.2]
SERUM HDL Cholesterol 3RD GENERATION, ENZYMATIC (mmol/L)	17/130 (13.1) [9.1]	0/202 (-) [0.0]
SERUM Triglycerides (mmol/L)	0/202 (-) [0.0]	57/128 (44.5) [43.0]

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.
Notes: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.3.3　　脂質レベルの変化に関連する有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での高脂血症に関連する有害事象の発現状況を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety では、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（3.7%）とプラセボ群（2.5%）で同程度であった（表 2.7.4.2-27）。DBW safety で 2 例以上に認められた高脂血症に関連する有害事象は、バリシチニブ群の低比重リポ蛋白増加 2 例（2.4%、EAIR 4.8）のみであった（表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.7-3）。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety では、高脂血症に関連する有害事象の発現割合（7.7%）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.2-28）。発現率が 1 以上であった高脂血症に関連する有害事象は、以下のとおり。

- 低比重リポ蛋白増加：6 例（2.7%、EAIR: 1.9）
- 血中コレステロール増加：5 例（2.3%、EAIR: 1.5）
- 血中トリグリセリド増加：5 例（2.3%、EAIR: 1.5）
- 高コレステロール血症：5 例（2.3%、EAIR: 1.5）

表 2.7.4.2-27 MedDRA SMQ に基づき特定された高脂血症に関連する有害事象の発現例数、及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
Patients ≥ 1 TEAE	2	2.5	3	3.7
Low density lipoprotein increased	1	1.2	2	2.4
Blood cholesterol increased	1	1.2	1	1.2
Blood triglycerides increased	1	1.2	1	1.2
Dyslipidaemia	0	-	1	1.2
High density lipoprotein decreased	0	-	1	1.2
Hypertriglyceridaemia	1	1.2	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment emergent adverse event.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-28 MedDRA SMQ に基づき特定された高脂血症に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	**All BARI**		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
Patients ≥ 1 TEAE	17	7.7	5.5
Low density lipoprotein increased	6	2.7	1.9
Blood cholesterol increased	5	2.3	1.5
Blood triglycerides increased	5	2.3	1.5
Hypercholesterolaemia	5	2.3	1.5
High density lipoprotein decreased	2	0.9	0.6
Hypertriglyceridaemia	2	0.9	0.6
Dyslipidaemia	1	0.5	0.3
Lipids increased	1	0.5	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with adverse event; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.3.4 結論

総コレステロール、LDL、HDL

DBW safety の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。

より総曝露量が大きい All JIA safety で総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールの NCEP 基準の区分が変動した被験者の割合は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

トリグリセリド

DBW safety のバリシチニブ群では、トリグリセリドのベースライン値からの増加はみられず、NCEP 基準の区分が変動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。

より曝露量が大きい All JIA safety では、DBW safety のバリシチニブ群と比べてトリグリセリドの NCEP 基準の区分が変動した被験者の割合は増加したが、トリグリセリド高値の発現率は低下した。

高脂血症に関連する有害事象

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。

なお、JIA を対象とした臨床試験で MACE 及びその他の心血管系イベントは認められず（第 2.7.4.2.1.7.4 項）、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。

2.7.4.2.1.7.4　主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で MACE 及びその他の心血管系イベントは認められなかった（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.8.90.［第 5.3.5.1.1 項］、Table APP.2.7.4.7.36.［第 5.3.5.3.2 項］）。

結論

JIA を対象とした臨床試験で、MACE 及びその他の心血管イベントのリスク上昇を示唆するデータは認められなかった。

2.7.4.2.1.7.5　静脈血栓塞栓関連事象（VTE）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での VTE の発現状況を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety では、VTE は、バリシチニブ群 1 例（肺塞栓症）にのみ認められた（表 2.7.4.7-13）。本事象は、重篤な有害事象であり、治験担当医師により、バリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。

- 肺塞栓症：バリシチニブ群 1 例（1.2%、EAIR 2.4）（第 2.7.4.2.1.3.1 項）

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、VTE は 1 例（肺塞栓症、DBW safety の被験者）にのみ認められた（Table APP.2.7.4.7.37.［第 5.3.5.3.2 項］）。

結論

JIA を対象とした臨床試験で、VTE は 1 例（肺塞栓症）のみ認められた。通常、静脈血栓塞栓症は、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。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。

2.7.4.2.1.7.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で ATE は報告されなかった（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.8.94.［第 5.3.5.1.1 項］、Table APP.2.7.4.7.38.［第 5.3.5.3.2 項）。

結論

JIA を対象とした臨床試験では、ATE のリスク上昇を示唆するデータは認められなかった。

2.7.4.2.1.7.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety を用いて、以下の評価を行った。

- 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合。
- 治験薬投与後のいずれかの時点で CPK の異常値、高値又は低値が認められた被験者の割合。
- CPK の最終観測値のベースライン値からの変化量（DBW safety のみ）。
- CPK 増加に関連する有害事象

2.7.4.2.1.7.7.1 CPK 増加

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で、CPK 増加を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、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（23.6%）とプラセボ群（25.0%）で同程度であった（表 2.7.6.3-15）。CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 又は 2 の悪化であった。CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ群 1 例（グレード 3）、プラセボ群 2 例（グレード 4）であった。DBW safety での CPK の CTCAE グレードの悪化の詳細は、表 2.7.4.7-15 に示す。

DBW safety での CPK 高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 38.8）とプラセボ群（EAIR 37.0）で同程度であった（表 2.7.4.2-29）。

DBW safety のバリシチニブ群での CPK の最終観測値は、ベースライン値から増加した（表 2.7.4.2-29）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群（29.7 U/L）でプラセボ群（3.0 U/L）と比べて大きかった。

DBW safety の各来院時での CPK の値及びベースライン値からの変化量は、JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety では、CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合（33.8%）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.2-30）。CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の大部分は、グレード 1 又は 2 の悪化であった。CTCAE グレードが 3 以上に悪化した被験者は、9 例であった。グレード 4 以上に悪化した被験者は、3 例であった。

- グレード 4 以上への悪化：3 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 112（DBW 期間、プラセボ群）に臨床症状を伴わずグレード 4 の CPK 値の上昇（4583 U/L）が認められたが、治験薬の投与中断は行われず、Study Day 141 に基準範囲に回復した。また、Study Day 433 にもグレード 2 の CPK 値の上昇（1063 U/L）が認められたが、バリシチニブの投与中断は行われず、Study Day 504 に回復した。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 477 に臨床症状を伴わずグレード 4 の CPK 値の上昇（3389 U/L）が認められたが、Study Day 497 に CPK 値は基準範囲に回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わず一過性の CPK 値の上昇が 2 回認められた。Study Day 86 にグレード 3 の CPK 値の上昇（1090 U/L）が認められ、Study Day 114 に回復した。Study Day 359 にグレード 4 の CPK 値の上昇（2395 U/L）が認められ、Study Day 430 に回復した。いずれも、バリシチニブの投与中断は行われなかった。

All JIA safety での CPK 増加の CTCAE グレードの詳細は、Table APP.2.7.4.7.40.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety では、CPK の高値の発現率（EAIR 31.5）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-31）。

表 2.7.4.2-29 CPK のベースラインから最終観測値の変化量及び試験期間中のいずれかの時点で低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
CPK	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High
	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Creatine Kinase (U/L)	79 3.0 (43.39)	1/78 (1.3) [3.5]	9/72 (12.5) [37.0]	82 29.7 (48.83)	1/82 (1.2) [2.4]	14/79 (17.7) [38.8]

Abbreviations: BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; n-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-30 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（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	**All BARI**		
N	220		
CPK Change	**NAR**	**n**	**%**
Any CTCAE increase	219	74	33.8
Increase to CTCAE Grade ≥1 (>1 × ULN)	207	71	34.3
Increase to CTCAE Grade ≥2 (>2.5 × ULN)	219	19	8.7
Increase to CTCAE Grade ≥3 (>5 × ULN)	219	9	4.1
Increase to CTCAE Grade ≥4 (>10 × ULN)	219	3	1.4

Abbreviations: BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; 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.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-31　試験期間中のいずれかの時点で CPK の低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	All BARI	
N	220	
PYE	325.7	
CPK	TE-Low	TE-High
	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Creatine Kinase (U/L)	2/216 (0.9) [0.6]	72/207 (34.8) [31.5]

Abbreviations: BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.
Notes: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.7.2　　筋肉症状に関連する有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で、筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合、及び曝露量で調整した発現率を評価した。

なお、横紋筋融解症／ミオパチー（SMQ）を用いて特定された TEAE については、発現前後で CPK の増加がなかったかどうかを確認した。CPK の増加が認められていることが明らかになった場合には、その事象が CPK の増加と明らかに関連しているかどうかを医学的にレビューした。

JAHV 試験　DBW safety

DBW では、筋肉症状に関連する有害事象は、バリシチニブ群 1 例（筋痙縮）、プラセボ群 1 例（筋肉痛）に認められた（表 2.7.4.2-32）。CPK の増加が認められているときに報告された筋肉症状に関連する有害事象はなかった。

併合解析　All JIA safet

All JIA safety では、筋肉症状に関連する有害事象の発現割合は 1%未満と低く、1 例（筋痙縮及び筋肉痛）にのみ認められた（表 2.7.4.2-33）。

CPK の増加が認められているときに報告された筋肉症状に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-32 筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
Patients with ≥1 TEAE	1	1.2	1	1.2
Muscle spasms	0	-	1	1.2
Myalgia	1	1.2	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment emergent adverse event.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-33 筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment group	**All BARI**		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	1	0.5	0.3
Muscle spasms	1	0.5	0.3
Myalgia	1	0.5	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient-years at risk; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.7.3 結論

CPK 増加

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 例であった。グレード 4 以上に悪化した被験者は、3 例であった。

DBW safety で CPK 高値の発現率は、バリシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。DBW safety より曝露量が大きい All JIA safety で、CPK 高値の発現率に低下が認められた。

筋肉症状に関連する有害事象

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。

2.7.4.2.1.7.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で、NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象は、認められなかった（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.8.86.［第 5.3.5.1.1 項］、表 2.7.4.7-16）。

結論

JIA を対象とした臨床試験で、バリシチニブは最長 1010 日（中央値 546 日）投与されているが、悪性腫瘍及び NMSC の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.9 肝機能異常

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で、以下の評価を行った。

- 試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合。
- 治験薬投与後のいずれかの時点で肝機能検査値の異常値、高値又は低値が認められた被験者の割合。
- 肝機能検査値の最終観測値のベースライン値からの変化量（DBW safety のみ）。
- 肝障害に関連する有害事象。

2.7.4.2.1.7.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で ALT 及び AST を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety で ALT が ULN の 3 倍以上及び 5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ群で 1 例（2.4%）のみ認められた（表 2.7.6.3-16）。AST が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。

バリシチニブ群：

- ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者：1 例
  - [redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 321 に ALT が ULN の 5 倍以上（154 U/L）、AST が ULN 以上（99 U/L）となり、高トランスアミナーゼ血症が認められた。バリシチニブの投与中断は行われなかった。ALT 値は、4 週間以内に回復し、その後、基準範囲であった。被験者は、Study Day 173 に MMR ワクチン、Study Day 271 にインフルエンザワクチンを接種していた。

DBW safety での肝機能検査値の上昇の詳細は、表 2.7.4.7-17 に示す。

DBW safety での ALT 高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 25.6）とプラセボ群（EAIR 23.4）で同程度であった（表 2.7.4.2-35）。AST 高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 23.4）でプラセボ群（EAIR 15.3）と比べて高かった。

DBW safetyのバリシチニブ群でALT及びASTの最終観測値は、ベースライン値と比べてわずかに増加した（表 2.7.4.2-35）。ALT及びASTのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群でそれぞれ1.4 U/L及び2.1 U/L、プラセボ群でそれぞれ0.0 U/L及び-0.0 U/Lであった。

併合解析　All JIA safety

All JIA safetyでは、ALTがULNの3倍以上となった被験者は9例、ULNの5倍以上となった被験者は6例、10倍以上となった被験者は1例であった（表 2.7.4.2-34）。ASTがULNの3倍以上となった被験者は3例、5倍以上となった被験者は2例であった。これら被験者の内訳は以下のとおり。

- ALTがULNの3倍以上となった被験者：3例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 163にALTがULNの3倍以上（96 U/L）となった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。Study Day 301までにALTは基準範囲に回復した。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 511にALTがULNの3倍以上（130 U/L）、ASTがULN以上（50 U/L）となった。被験者は、原因調査及び経過観察のため入院し、肝細胞溶解（高度、重篤な有害事象）と診断された（表 2.7.4.2-7、第2.7.4.2.1.7.9.4項）。バリシチニブの投与中断は行われなかった。Study Day 595にALT及びASTは基準範囲に回復した。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 71にALTがULNの3倍以上（127 U/L）、ASTがULN以上（69 U/L）となり、肝酵素上昇（軽度）が認められた。バリシチニブの投与中断は行われなかった。Study Day 94にALT及びASTは基準範囲に回復し、事象は回復した。
- ALTがULNの5倍以上となった被験者：5例（1例はDBW safetyの被験者）
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わずStudy Day 63にALTがULNの5倍以上（153 U/L）、ASTがULN以上（AST: 90 U/L）となり、Study Day 64にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（高度）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（中等度）が報告され、バリシチニブは投与中断された。Study Day 93にALT及びASTは低下（ALT：56 U/L、AST：34 U/L）し、バリシチニブの投与は再開された。その後、ALTはULNの3倍付近からULN付近まで低下し、ASTはULN付近まで低下した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は未回復、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は回復した。被験者は、Study Day 115に脂肪肝（軽度）が認められた。事象は未回復である。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わずStudy Day 802にALTがULNの5倍以上（246 U/L）となった。Study Day 823にALTは基準範囲に回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。被験者は、ALT上昇が認められる前に、Study Day 767からパラセタモールを使用しており、Study Day 791に発熱及びエプスタイン・バーウイルス感染が認められた。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わずStudy Day 29にALTがULNの5倍以上（167 U/L）、ASTがULNの3倍以上（126 U/L）となった。ALTのベースライン値は高か

った（46 U/L）が、AST のベースライン値は基準範囲であった。Study Day 57 にトランスアミナーゼ上昇（軽度）が認められた。バリシチニブの投与中断は行われなかった。ALT は Study Day 169、AST は Study Day 143 に基準範囲に回復し、その後、基準範囲であった。トランスアミナーゼ上昇は回復した。

- 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 57 に ALT が ULN の 5 倍以上（206 U/L）、AST が ULN の 5 倍以上（283 U/L）となり、トランスアミナーゼ上昇（高度）が認められた。バリシチニブの投与が中断され、事象は回復した。また、被験者は、Study Day 69 に脂肪肝（軽度）が認められ、軽快した。ALT は Study Day 127 に、AST は Study Day 183 に基準範囲に回復した。

- ALT が ULN の 10 倍以上かつ AST が ULN の 5 倍以上となった被験者：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 28 に ALT が ULN の約 14 倍（437 U/L）、AST が ULN の約 6 倍（220 U/L）となった。被験者は、Study Day 28 に非重篤の肝損傷（中等度）が認められた（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。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、Study Day 32 にバリシチニブの投与を中止した。NSAID、MTX（7.5 mg/week）、及びバリシチニブの投与を中止し、Study Day 55 に ALT は ULN 付近、AST は基準範囲に回復した。

All JIA safety での肝機能検査値の上昇の詳細は、Table APP.2.7.4.7.44.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety では、ALT 高値及び AST 高値の発現率（それぞれ EAIR 16.8 及び EAIR 11.7）は、それぞれ、DBW safety のバリシチニブ群 と比べて低値であった（表 2.7.4.2-36）。

2.7.4.2.1.7.9.2　総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の増加

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で総ビリルビン及び ALP を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety では、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は、バリシチニブ群及びプラセボ群ともにいなかった（表 2.7.6.3-16）。ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者は、バリシチニブ群で 3 例（7.9%）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：3 例

- ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者：3 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 169 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（286 U/L）、ALT が ULN 以上（65 U/L）、AST が ULN 以上（58 U/L）となり、肝機能異常（軽度）が認められた。バリシチニブの投与中断は行われなかった。事象は回復した。ALP は Study Day 333 に、ALT 及び AST は Study Day 197 に基準範囲に回復した。被験者は、既往歴に骨密度の低下があった。なお、被験者は Study Day 106 から 127 に上気道感染（軽度）が認められた。
  - [redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 225 に血中アルカリホスファターゼ増加（中等度）が認められた（ALP：416 U/L）。Study Day 316 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（466 U/L）となった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。ALP はその後も高値を示し、

データカットオフ時に 515 U/L であった。血中アルカリホスファターゼ増加は未回復である。被験者は、Study Day 225 にビタミン D 欠乏症（中等度）が認められ、未回復である。

- 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 96 に血中アルカリホスファターゼ増加（軽度）が認められた（ALP：325 U/L）。Study Day 147 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（372 U/L）となった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。Study Day 728 に ALP は ULN 付近（199 U/L）となった。血中アルカリホスファターゼ増加は未回復である。被験者は、骨盤変形の既往歴があった。

DBW safety での肝機能検査値の上昇の詳細は、表 2.7.4.7-17 に示す。

DBW safety では、総ビリルビン高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 18.7）でプラセボ群（EAIR 3.6）と比べて高かった（表 2.7.4.2-35）。ALP 高値の発現率は、バリシチニブ群（EAIR 40.6）でプラセボ群（EAIR 31.1）と比べて高かった。

DBW safety のバリシチニブ群で総ビリルビンの最終観測値は、ベースライン値と比べてわずかに増加した（表 2.7.4.2-35）。総ビリルビンのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で 0.9 µmol/L、プラセボ群で-0.3 µmol/L であった。

DBW safety のバリシチニブ群で ALP の最終観測値は、ベースライン値と比べて増加した（表 2.7.4.2-35）。ALP のベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で 14.0 U/L、プラセボ群で -0.5 U/L であった。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety では、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は、いなかった（表 2.7.4.2-34）。ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者は、9 例認められた。DBW safety の被験者 1 例を除き、ALT 及び AST は基準範囲であった。

- ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者：9 例（3 例は、DBW safety の被験者）
  - [redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わず Study Day 73 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（638 U/L）となり、血中アルカリホスファターゼ異常（軽度）が認められた。Study Day 101 に ALP は 3160 U/L となった。バリシチニブの投与を中断した。血中アルカリホスファターゼ異常は回復した。Study Day 164 に ALP は基準範囲に回復した。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、臨床症状を伴わず Study Day 85 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（565 U/L）となった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。Study Day 345 に ALP は基準範囲に回復した。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、ベースライン時の ALP が 225 U/L であり、Study Day 15 から 477 まで ALP が ULN 以上又は ULN の 1.5 倍以上（201 - 334 U/L）であった。Study Day 561 に ALP は基準範囲に回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 26 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（280 U/L）となった。被験者は、ベースライン時の ALP が 229 U/L であり、Study Day 15 から 197 まで ALP が ULN 以上（233 – 280 U/L）であった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。

Study Day 287 に ALP は基準範囲に回復した。被験者は、Study Day 43、55、290 に関節痛（Study Day 43 及び 55 は高度、Study Day290 は軽度）が認められ、いずれも回復した。

- 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 32 に ALP が ULN の 1.5 倍以上（291 U/L）となった。被験者は、ベースライン時の ALP が 262 U/L であり、Study Day 15 から 285 まで ALP が ULN 以上（221 - 291 U/L）であった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。被験者は、Study Day 176 に若年性特発性関節炎（軽度）が認められ、未回復である。また、Study Day 279 に関節炎（高度）が認められ、回復した。
- 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 595 に ALP が ULN 以上（151 U/L）となり、データカットオフである Study Day 763 に ALP がの 1.5 倍以上（159 U/L）であった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。被験者は、Study Day 543 に COVID-19（中等度）、Study Day 655 に尿路感染（中等度）及び性器膿瘍（軽度）が認められ、いずれの事象も回復した。

All JIA safety での肝機能検査値の上昇の詳細は、Table APP.2.7.4.7.44.（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety では、総ビリルビン高値の発現率（EAIR 4.1）は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.2-36）。ALP 高値の発現率（EAIR 18.5）は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて低値であった。

表 2.7.4.2-34 試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment group	**All BARI**		
N	220		
PYE	325.7		
Abnormal Hepatic Test	**Nb**	**n**	**%**
ALT ≥3× ULN	219	9	4.1
ALT ≥5× ULN	219	6	2.7
ALT ≥10× ULN	219	1	0.5
AST ≥3× ULN	218	3	1.4
AST ≥5× ULN	218	2	0.9
AST ≥10× ULN	218	0	-
Bilirubin ≥2× ULN	219	0	-
ALP ≥1.5× ULN	218	9	4.1

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; Nb = number of patients in the in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; n = number of patients in the specified category; PYR = patient-years at risk; ULN = upper limit of normal.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-35 肝機能検査値のベースラインから最終観測値の変化量及び試験期間中のいずれかの時点で低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Abnormal Hepatic Test	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High
	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Alanine Aminotransferase (U/L)	79 0.0 (6.62)	3/78 (3.8) [10.5]	6/75 (8.0) [23.4]	82 1.4 (18.28)	2/82 (2.4) [4.9]	9/74 (12.2) [25.6]
SERUM Aspartate Aminotransferase (U/L)	79 -0.0 (4.51)	0/79 (-) [0.0]	4/76 (5.3) [15.3]	81 2.1 (10.54)	0/81 (-) [0.0]	9/79 (11.4) [23.4]
SERUM Bilirubin (umol/L)	79 -0.3 (3.37)	0/79 (-) [0.0]	1/76 (1.3) [3.6]	81 0.9 (4.38)	0/81 (-) [0.0]	7/76 (9.2) [18.7]
SERUM Alkaline Phosphatase (U/L)	79 -0.5 (50.06)	1/79 (1.3) [3.4]	8/74 (10.8) [31.1]	82 14.0 (60.36)	0/82 (-) [0.0]	14/78 (17.9) [40.6]

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; n-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-36 試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
PYE	325.7	
Hematology	TE-Low	TE-High
	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Alanine Aminotransferase (U/L)	6/218 (2.8) [1.9]	42/200 (21.0) [16.8]
SERUM Aspartate Aminotransferase (U/L)	0/219 (-) [0.0]	33/210 (15.7) [11.7]
SERUM Bilirubin (umol/L)	1/219 (0.5) [0.3]	12/209 (5.7) [4.1]
SERUM Alkaline Phosphatase (U/L)	1/219 (0.5) [0.3]	47/204 (23.0) [18.5]

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.9.3 Hy's Law の基準に合致した被験者

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で薬物性肝障害スクリーニングプロット（ALT が ULN の 3 倍以上又は AST が ULN の 3 倍以上で総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上）の Hy's Law の基準に合致した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.9.4 肝障害に関連する有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での肝障害に関連する有害事象の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、肝障害に関連する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は、認められなかった（表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.4.2-1）。

肝障害に関連する有害事象（SMQ）は、バリシチニブ群で 7 例に認められた（表 2.7.4.2-37）。ほとんどの TEAE は、肝機能検査値の異常であった。バリシチニブ群で肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）に該当する事象は、1 例のみ認められた（表 2.7.4.7-18）。プラセボ群で、肝障害に関連する有害事象（SMQ）は、認められなかった。

バリシチニブ群：

- 脂肪肝： 1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 115 に脂肪肝（軽度）が認められた。事象は未回復である。治験担当医師により、本事象は治験薬投与との因果関係はないと判断された。本被験者は、Study Day 63 に ALT が ULN の 5 倍以上となった（第 2.7.4.2.1.7.9.1 項、All JIA safety の被験者）。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、肝障害に関連する重篤な有害事象は、1 例（肝細胞融解）のみ認められた（表 2.7.4.2-7）。

- 肝細胞融解：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 511 に入院し、肝細胞融解（高度、重篤な有害事象）と診断された。Study Day 511 の ALT は ULN の 3 倍以上（130 U/L）、AST は ULN 以上（50 U/L）であった（第 2.7.4.2.1.7.9.1 項）。バリシチニブの投与は中断されなかった。肝細胞融解は、データカットオフ時点（Study Day 756）で未回復であった。被験者は、MTX、プレドニゾロン、及びシクロスポリンを併用していた。治験担当医師は、MTX の使用が本事象と関連する可能性を報告した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

All JIA safety では、肝障害に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例（肝損傷）のみ認められた（表 2.7.4.2-8）。

- 肝損傷：1 例（第 2.7.4.2.1.4.1 項）

All JIA safety では、肝障害に関連する有害事象（SMQ）は、バリシチニブ群で 22 例に認められた（表 2.7.4.2-38）。ほとんどの TEAE は、肝機能検査値の異常であった。肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）に該当する事象は、6 例で認められた。

- 肝損傷：1 例（治験薬の投与中止に至った有害事象、第 2.7.4.2.1.4.1 項）
- 肝細胞融解：2 例（1 例は重篤な有害事象）
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 15 に肝細胞融解（中等度）が認められたが、事象は回復した。Study Day 15 に ALT は ULN 以上（52 U/L）、AST は ULN 以上（33 U/L）であった。バリシチニブの投与中断は行われなかった。ALT は Study Day 60 に、AST は Study Day 32 に基準範囲に回復した。ALP 及び総ビリルビンは、基準範囲であった。被験者は、NSAID、グルココルチコイド、及びホスホマイシンを併用していた。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。
- 脂肪肝：3 例（1 例は DBW safety の被験者）
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 69 に脂肪肝（軽度）が認められた。事象は軽快した。被験者は、Study Day 57 に ALT が ULN の 5 倍以上（206 U/L）、AST が ULN の 5 倍以上（283 U/L）となり、事象発現時、治験薬の投与は中断していた（第 2.7.4.2.1.7.9.1 項、All JIA safety）。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 71 に脂肪肝（軽度）が認められた。事象は未回復である。バリシチニブの投与中断は行われなかった。ALT、AST 及び総ビリルビンは基準範囲であった。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-37 MedDRA SMQ に基づき特定された肝障害に関連する有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
Patients ≥ 1 TEAE	0	-	7	8.5
Blood alkaline phosphatase increased	0	-	2	2.4
Transaminases increased	0	-	2	2.4
Hepatic function abnormal	0	-	1	1.2
Hepatic steatosis	0	-	1	1.2
Hypertransaminasaemia	0	-	1	1.2

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TEAE = treatment emergent adverse event.

Sources:[redacted]

表 2.7.4.2-38 MedDRA SMQ に基づき特定された肝障害に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
Patients ≥ 1 TEAE	22	10.0	7.2
Blood alkaline phosphatase abnormal	1	0.5	0.3
Blood alkaline phosphatase increased	3	1.4	0.9
Alanine aminotransferase increased	3	1.4	0.9
Aspartate aminotransferase increased	2	0.9	0.6
Blood bilirubin abnormal	1	0.5	0.3
Blood bilirubin increased	1	0.5	0.3
Hepatic cytolysis	2	0.9	0.6
Hepatic enzyme abnormal	1	0.5	0.3
Hepatic enzyme increased	1	0.5	0.3
Hepatic function abnormal	2	0.9	0.6
Hepatic steatosis	3	1.4	0.9
Hypertransaminasaemia	1	0.5	0.3
Liver injury	1	0.5	0.3
Transaminases increased	4	1.8	1.2

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk; TEAE = treatment emergent adverse event; SMQ = Standardized MedDRA queries.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.9.5 結論

ALT 及び AST

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は、1 例（2.4%）のみ認められた。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%）、ULN の 10 倍以上となった被験者は 1 例（0.5%）であった。AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は 3 例（1.4%）、ULN の 5 倍以上となった被験者は 2 例（0.9%）であった。

ALT が ULN の 10 倍以上となった被験者で非重篤な肝損傷（中等度）が認められたが、バリシチニブ及び MTX を含む併用薬の投与中止後、事象は回復した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。

総ビリルビン及び ALP

DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety で総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者はいなかった。バリシチニブ群での総ビリルビン高値の発現率は、プラセボ群と比べて高かったが、7 例と少なく、総ビリルビンのベースライン値からの増加もわずかであった。

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。

- 3 例は、ベースライン時から試験期間を通して ALP が高値であった。
- 8 例は、ALP の増加時に ALT 及び AST は基準範囲であった。

いずれの被験者も成長期であること、2 例では ALP 増加の前に感染症が認められたことが、ALP 増加と関連した可能性が考えられた。

ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被検者で肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ）に該当する事象は認められず、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。

2.7.4.2.1.7.10 腎機能への影響

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety を用いて、以下の評価を行った。

- 試験期間中のいずれかの時点で腎機能検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合。
- 治験薬投与後のいずれかの時点で腎機能検査値の異常値、高値又は低値が認められた被験者の割合。
- 腎機能検査値の最終観測値のベースライン値からの変化量（DBW safety のみ）。
- 腎障害に関連する有害事象。

2.7.4.2.1.7.10.1 クレアチニン

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety でクレアチニンを評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者は、バリシチニブ群で 3 例（6.1%）、プラセボ群で 2 例（7.1%）であり、いずれもグレード 1 の悪化であった（表 2.7.6.3-17 及び表 2.7.4.7-19）。

DBW safety では、クレアチニンの高値が認められた被験者は、バリシチニブ群 3 例（3.7%、EAIR 7.2）、プラセボ群 2 例（2.6%、EAIR 7.1）であった（表 2.7.4.2-39）。

DBW safety のバリシチニブ群でクレアチニンの最終観測値は、ベースライン値からわずかに増加した（表 2.7.4.2-39）。ベースライン値からの変化量は、バリシチニブ群で 6.2 µmol/L、プラセボ群で 2.0 µmol/L であった。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者は 17 例であり、大部分はグレード 1 の悪化であった（表 2.7.4.2-40）。グレード 2 以上への悪化は、1 例（グレード 3）のみであった。クレアチニンの CTCAE グレードが 3 に悪化した被験者で、腎障害に関連する TEAE は認められなかった。

All JIA safety では、クレアチニン高値の発現率（EAIR 5.9）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度であった（表 2.7.4.2-41）。

糸球体濾過量

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で糸球体濾過量を評価した。

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で eGFR 低値の被験者は、認められなかった（表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-41）。

表 2.7.4.2-39 腎機能検査値のベースラインから最終観測値の変化量及び試験期間中のいずれかの時点で低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
Renal Abnormality	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High	Endpoint *a change from baseline	TE-Low	TE-High
	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]	n-obs mean (SD)	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Creatinine RATE BLANKED METHOD (umol/L)	79 2.0 (7.55)	1/68 (1.5) [3.8]	2/78 (2.6) [7.1]	82 6.2 (7.42)	3/63 (4.8) [9.2]	3/82 (3.7) [7.2]
SERUM Glomerular Filtration Rate Adj for BSA MDRD CALCULATION (mL/min/1.73m2)	5 -18.31 (23.946)	0/5 (-) [0.0]	0/5 (-) [0.0]	9 -17.14 (36.316)	0/9 (-) [0.0]	0/9 (-) [0.0]

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; n-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-40 試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
Renal Abnormailty	**n/NAR**	**%**
Any CTCAE increase	17/219	7.8
Increase to CTCAE Grade ≥1 (>ULN)	17/218	7.8
Increase to CTCAE Grade ≥2 (>1.5 × ULN)	1/219	0.5
Increase to CTCAE Grade ≥3 (>3 × ULN)	1/219	0.5
Increase to CTCAE Grade ≥4 (>6 × ULN)	0/219	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; 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); ULN = upper limit of normal.

CTCAE Version 5.0.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-41 試験期間中のいずれかの時点で腎機能検査値の低値、高値が認められた被験者の割合（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
PYE	325.7	
Renal Abnormality	TE-Low	TE-High
	n/NAR (%) [EAIR]	n/NAR (%) [EAIR]
SERUM Creatinine RATE BLANKED METHOD (umol/L)	19/185 (10.3) [7.4]	18/218 (8.3) [5.9]
SERUM Glomerular Filtration Rate Adj for BSA MDRD CALCULATION (mL/min/1.73m^2)	0/25 (-) [0.0]	0/25 (-) [0.0]

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.

Notes: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.10.2 腎機能に関連する有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で認められた、腎機能に関連する有害事象の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE について、バリシチニブ群で重篤な有害事象（表 2.7.6.3-10）、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE（表 2.7.6.3-11）は認められなかった。

「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE は、バリシチニブ群で 1 例（腎機能障害、軽度）にのみ認められた（表 2.7.4.2-42 及び表 2.7.6.3-22）。本被験者でクレアチニン値の異常は認められなかった。また、糸球体濾過量の低下と関連する TEAE は認められなかった。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE について、バリシチニブ投与で重篤な有害事象（表 2.7.4.2-7）、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE（表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-10）は認められなかった。

「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE は、1 例（腎機能障害、軽度）（DBW safety の被験者）のみ認められた（表 2.7.4.2-42 及び Table APP.2.7.4.7.3.［第 5.3.5.3.2 項］）。糸球体濾過量の低下と関連する TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.2-42 腎機能に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（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		
SOC PT	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Renal and urinary disorders	0	-	0.0	1	1.2	2.4	1	0.5	0.3
Renal impairment	0	-	0.0	1	1.2	2.4	1	0.5	0.3

Abbreviations: 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; PYE = patient-year exposure; PYR = patient-years at risk.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.10.3 結論

DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety でのクレアチニンの CTCAE グレードの悪化は、大部分がグレード 1 の悪化であった。グレード 2 以上に悪化した被験者は、All JIA safety で 1 例

（グレード 3）のみであった。クレアチニンの CTCAE グレードが 3 に悪化した被験者で、腎障害に関連する TEAE は認められなかった。

All JIA safety でのクレアチニン高値の発現率は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で、増加は認められなかった。

バリシチニブ投与が腎機能障害のリスクの増加と関連するエビデンスは認められなかった。

2.7.4.2.1.7.11 消化管穿孔

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は認められなかった（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.8.83.［第 5.3.5.1.1 項］及び Table APP.2.7.4.7.46.［第 5.3.5.3.2 項］。

結論

JIA を対象とした臨床試験で消化管穿孔は認められなかった。バリシチニブ投与と消化管穿孔との因果関係を示すデータはない。

2.7.4.2.1.7.12 うつ病と自殺

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety でうつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する有害事象の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（自殺企図）で認められた（表 2.7.6.3-10）。うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する TEAE が認められた被験者は、バリシチニブ群 1 例、プラセボ群 2 例であった（表 2.7.4.2-43）。バリシチニブ群：1 例

- 希死念慮を有するうつ病 ：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 229 に希死念慮を有するうつ病（中等度）が認められ、軽快した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。被験者は、パニック発作の既往を有した。治験担当医師により、本事象はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

プラセボ群：2 例

- 気分変化及び記憶障害：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 197 に気分変化（軽度）が認められた。事象は未回復である。また、Study Day 208 に記憶障害（軽度）が認められたが、回復した。治験薬の投与中断は行われなかった。治験担当医師により、気分変化及び記憶障害は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 自殺企図：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 305 に自殺企図（高度、重篤な有害事象）が認められた。事象は軽快した。治験担当医師は、被験者は家族と口論後に治験薬を 4 錠服用し

たと報告した。治験担当医師は、治験薬の投与中止及び試験の中止を決定した。治験担当医師により、本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。

併合解析 All JIA safety

All JIA safety では、うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-7）。うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する TEAE が認められた被験者は、3 例であった（表 2.7.4.2-44）。

- 希死念慮を有するうつ病：1 例（DBW safety の被験者）
- 抑うつ気分及び故意の自傷行為：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 18 に抑うつ気分（軽度）、Study Day 29 に故意の自傷行為（中等度）が認められた。バリシチニブの投与中断は行われなかった。いずれの事象も未回復である。治験担当医師により、抑うつ気分及び故意の自傷行為は治験薬との因果関係はないと判断された。
- 大うつ病：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 448 に大うつ病（高度）が認められた。事象は未回復である。バリシチニブの投与中断は行われなかった。治験担当医師により、本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。被験者は、うつ病の既往及びベースライン時に持続性抑うつ障害を有した。

表 2.7.4.2-43 うつ病および自殺／自傷（SMQ）に関連する有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
TE depression and suicide/self injury (SMQ)	2	2.5	1	1.2
Patients with TEAEs by Preferred Term				
Broadly-defined terms	1	1.2	0	-
Memory impairment	1	1.2	0	-
Mood altered	1	1.2	0	-
Narrowly-defined terms	1	1.2	1	1.2
Depression suicidal	0	-	1	1.2
Suicide attempt	1	1.2	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-44 うつ病および自殺／自傷（SMQ）に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
TE depression and suicide/self injury (SMQ)	3	1.4	0.9
Patients with TEAEs by Preferred Term			
Broadly-defined terms	0	-	0.0
Narrowly-defined terms	3	1.4	0.9
Depressed mood	1	0.5	0.3
Depression suicidal	1	0.5	0.3
Intentional self-injury	1	0.5	0.3
Major depression	1	0.5	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PYE = patient years of exposure; PYR = patient-years at risk; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.12.1 結論

JIA 患者の 22.9% に不安／うつ病が認められるとの報告がある（Kyllönen et al. 2021; Barth. 2016)。JIA 患者では、うつ病及びうつ病に関連する症状が増加すると報告されている（Shaw et al. 2006; Krause et al. 2017）。

DBW safety では、うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する TEAE は、バリシチニブ群 1 例（1.2%）、プラセボ群 2 例（2.5%）で認められた。All JIA safety のバリシチニブ投与で、うつ病および自殺／自傷（SMQ）に該当する TEAE が認められた被験者は、3 例（1.4%、EAIR 0.9）と少なかった。

JIA 患者を対象とした臨床試験で、バリシチニブ投与でうつ病又は自殺／自傷行為のリスクが増加するリスクを示すエビデンスは認められなかった。

2.7.4.2.1.7.13 アレルギー反応／過敏症

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で認められたアレルギー反応／過敏症の発現状況を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

アレルギー反応／過敏症：

DBW safety では、アレルギー反応／過敏症（3 つの SMQ の併合）の発現割合は、バリシチニブ群（6.1%）とプラセボ群（4.9%）で同程度であった（表 2.7.4.2-45）。アレルギー反応／過敏症に該当する重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（気管支痙攣）のみ認められた（表 2.7.6.3-10）。プラセボ群の気管支痙攣を除き、アレルギー反応／過敏症に該当する治験薬の投与中止又

は中断に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.3-11）。プラセボ群の気管支痙攣を除き、アレルギー反応／過敏症に該当する TEAE の重症度は、軽度であった（表 2.7.4.7-5）。DBW safety でのアレルギー反応／過敏症に関する有害事象の詳細は、表 2.7.4.7-20 に示す。

DBW safety でアナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する TEAE はバリシチニブ群及びプラセボ群ともに認められなかった（表 2.7.4.2-45）。

DBW safety での過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE の発現割合は、バリシチニブ群（6.1%）とプラセボ群（4.9%）で同程度であった（表 2.7.4.2-45）。DBW safety で過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する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は、プラセボ群の気管支痙攣 1 例のみであった（表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11）。

プラセボ群：1 例

- 気管支痙攣：1 例
  - 1[redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 27 及び 33（安全性／PK 評価及び OLLI 期間、バリシチニブ投与）にアレルギー性気管支痙攣（軽度）が認められた。その後、Study Day 109（DBW 期間、プラセボ群）に本事象の重症度は高度となり、被験者は入院した（重篤な有害事象）。Study Day 120 に治験薬の投与は中止され、事象は回復した。治験担当医師により、本事象は治験薬との因果関係はないと判断された。被験者は、アレルギー性気管支痙攣の既往を有した。

DBW safety で過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.7-20）。

バリシチニブ群：5 例

- 発疹：2 例
- アレルギー性鼻炎：1 例
- 接触皮膚炎：1 例
- 斑状丘疹状皮疹：1 例

プラセボ群：4 例

- アレルギー性鼻炎：1 例
- 気管支痙攣：1 例（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）
- 皮膚炎及び湿疹：1 例顔面腫脹：1 例

DBW safety での血管浮腫の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は、プラセボ群 1 例（顔面腫脹）のみであった（表 2.7.4.7-20）。

発疹（症候群）：

DBW safety での発疹（症候群）に該当する TEAE は、バリシチニブ群 4 例、プラセボ群 1 例に認められた（表 2.7.4.2-45 及び表 2.7.4.7-6）。

バリシチニブ群：4 例

- 発疹：2 例
- 接触皮膚炎：1 例

- 斑状丘疹状皮疹：1 例

プラセボ群：1 例

- 皮膚炎及び湿疹：1 例

顔面腫脹（症候群）：

DBW safety での顔面腫脹（症候群）に該当する TEAE は、プラセボ群 1 例（顔面腫脹）のみであった（表 2.7.4.2-45 及び表 2.7.4.7-6）。

併合解析　All JIA safety

アレルギー反応／過敏症：

All JIA safety では、アレルギー反応／過敏症（3 つの SMQ の併合）の発現割合（11.4%）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.2-46）。アレルギー反応／過敏症に該当する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は、1 例（気管支痙攣：DBW safety でプラセボ群の被験者、安全性／PK 評価及び OLLI 期間のバリシチニブ最終投与後 30 日以内に発現した事象）にのみ認められた（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8）。アレルギー反応／過敏症に該当する治験薬の投与中断に至った有害事象は、1 例（そう痒性皮疹）のみ認められた（表 2.7.4.2-10）。気管支痙攣 1 例（DBW safety でプラセボ群の被験者）を除き、アレルギー反応／過敏症に該当する事象の重症度は、軽度又は中等度であった（Table APP.2.7.4.7.4.［第 5.3.5.3.2 項］）。

All JIA safety でアナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する TEAE は認められなかった（表 2.7.4.2-46）。

All JIA safety での過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE の発現割合（11.4%）は、DBW safety のバリシチニブ群の値と比べて高値であった（表 2.7.4.2-46）。All JIA safety で過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する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は、気管支痙攣 1 例（DBW safety のプラセボ群の被験者）のみであった（表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8）。本事象は、安全性／PK 評価及び OLLI 期間のバリシチニブ最終投与後 30 日以内（Study Day 109）に発現した事象であり、All JIA safety に含まれる（表 2.7.4.1-3）。

All JIA safety で過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は、25 例で認められた。このうち、2 例以上で認められた TEAE は、以下のとおり（Table APP.2.7.4.7.49.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 湿疹：5 例（2.3%、EAIR 1.5）
- 発疹：5 例（2.3%、EAIR 1.5）
- ざ瘡様皮膚炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- アトピー性皮膚炎：2 例（0.9%、EAIR 0.6）
- そう痒性皮疹：2 例（0.9%、EAIR 0.6）

All JIA safety で血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は、2 例のみ認められた（表 2.7.4.2-46 及び Table APP.2.7.4.7.49.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 眼部腫脹及び咽頭腫脹：1 例

- 口唇浮腫：1 例

発疹（症候群）：

All JIA safety での発疹（症候群）の発現割合は、All JIA safety（6.8%）と DBW safety のバリシチニブ群（4.9%）で同程度であった（表 2.7.4.2-46）。発疹（症候群）に該当する TEAE は、15 例で認められた。このうち、2 例以上で認められた TEAE は、以下のとおり（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 湿疹：5 例（2.3%、EAIR 1.5）
- 発疹：5 例（2.3%、EAIR 1.5）
- そう痒性皮疹：2 例（0.9%、EAIR 0.6）

顔面腫脹（症候群）：

All JIA safety で顔面腫脹（症候群）に該当する事象は、1 例（眼部腫脹）のみであった（Table APP.2.7.4.7.8.［第 5.3.5.3.2 項］）。

- 眼部腫脹：1 例
  - 1[redacted] 歳[redacted]被験者は、Study Day 228 に眼部腫脹（軽度）及び眼の炎症（軽度）が認められたが、回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。治験担当医師により、眼部腫脹及び眼の炎症はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。なお、本被験者では、Study Day 297 に咽頭腫脹（軽度）及び上咽頭炎（軽度）が認められたが、いずれも回復した。バリシチニブの投与中断は行われなかった。治験担当医師により、咽頭腫脹及び上咽頭炎はバリシチニブ投与との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-45 アレルギー反応／過敏症の発現例数及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment group	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
Narrow search and anaphylactic reaction	4	4.9	5	6.1
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	0	-	0	-
Hypersensitivity (narrow)	4	4.9	5	6.1
Angioedema (narrow)	1	1.2	0	-
Rash (cluster)	1	1.2	4	4.9
Face swelling (cluster)	1	1.2	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-46 アレルギー反応／過敏症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
Narrow search and anaphylactic reaction	25	11.4	8.3
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	0	-	0.0
Hypersensitivity (narrow)	25	11.4	8.3
Angioedema (narrow)	2	0.9	0.6
Rash (cluster)	15	6.8	4.9
Face swelling (cluster)	1	0.5	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PYE = patient-years at exposure; PYR = patient-years at risk.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.13.1 結論

JIA を対象とした臨床試験では、アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象は、認められなかった。

DBW safety での過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE の発現割合は、バリシチニブ群（6.1%）とプラセボ群（4.9%）で同程度であった。All JIA safety での過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する TEAE の発現割合は 11.4%（EAIR 8.3）であった。

DBW safety のバリシチニブ群で血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は認められなかった。All JIA safety で血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する TEAE は 2 例（0.9%、EAIR 0.6）のみ認められた。

DBW safety での発疹（症候群）の発現割合は、バリシチニブ群（4.9%）でプラセボ群（1.2%）と比べて高かった。All JIA safety での発疹（症候群）の発現割合（6.8%）は、DBW safety のバリシチニブ群と同程度で増加は認められなかった。

DBW safety のバリシチニブ群で顔面腫脹（症候群）に該当する TEAE は認められなかった。All JIA safety で顔面腫脹（症候群）に該当する事象は、1 例（眼部腫脹）のみであった。

2.7.4.2.1.7.14 光線過敏性

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で認められた光過敏性に関連する有害事象の発現状況を評価した。

DBW safety では、光線過敏性に関連する有害事象は、バリシチニブ群の 1 例（光線過敏性反応）にのみ認められた（表 2.7.4.2-47）。All JIA safety で DBW safety から新たな光線過敏性に関連する有害事象は、認められなかった（表 2.7.4.2-48）。

表 2.7.4.2-47 光線過敏性に関連する有害事象の発現例数及び発現割合（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment group	**PBO**		**BARI**	
N	81		82	
	n	**%**	**n**	**%**
Patients with ≥ 1 TEAE	0	-	1	1.2
Photosensitivity reaction	0	-	1	1.2

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
Sources: [redacted]

表 2.7.4.2-48 光線過敏性に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	**All BARI**		
N	220		
PYE	325.7		
	n	**%**	**EAIR**
Patients with ≥ 1 TEAE	1	0.5	0.3
Photosensitivity reaction	1	0.5	0.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; PYE = patient-years at exposure; PYR = patient-years at risk.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

2.7.4.2.1.7.14.1 結論

JIA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で光線過敏性に関連する有害事象は、光線過敏性反応 1 例にのみ認められた。皮膚の光線過敏性に関連する有害事象であり、眼の光線過敏性に関連する有害事象は認められなかった。

バリシチニブ投与と光線過敏性との因果関係を示唆するデータは得られなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、表 2.7.4.7-1 で定義した注目すべき有害事象を発現した被験者の症例経過を各試験の治験総括報告書（第 5.3 項）に示した。

- JAHV 試験
- JAHX 試験

2.7.4.3 臨床検査値の評価

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の結果は、第 2.7.4.2.1.7 項に記載した。本項では、これら以外の臨床検査値の結果を示した。臨床検査項目の基準範囲の一覧は第 5.3.5.3.2 項 Table APP.2.7.4.7.9.に添付した。

注目すべき有害事象	項番号
血液学的変化	第 2.7.4.2.1.7.2 項
脂質レベルへの影響	第 2.7.4.2.1.7.3 項
CPK 増加	第 2.7.4.2.1.7.7.1 項
肝機能異常	第 2.7.4.2.1.7.9 項
腎機能への影響	第 2.7.4.2.1.7.10 項

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値

バリシチニブ又はプラセボを投与された被験者を対象に、治験薬投与後のいずれかの時点で臨床検査の異常値、高値又は低値が認められた被験者の例数と割合を要約した。臨床検査項目の基準範囲の一覧（Table APP.2.7.4.7.9.［第 5.3.5.3.2 項］）を用いて、ULN 及び基準範囲下限（LLN）を規定した。

異常値、高値、低値の定義は以下のとおりである。また、臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値を要約した。

項目	定義
治験薬投与後に認められた定性的な臨床検査項目の異常値	すべてのベースライン来院時での基準範囲内の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での基準範囲外の値への変化
治験薬投与後に認められた高値	すべてのベースライン来院時での ULN 以下の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での ULN 超の値への変化
治験薬投与後に認められた低値	すべてのベースライン来院時での LLN 以上の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での LLN 未満の値への変化

臨床検査値のボックスプロット

各臨床検査項目のベースラインからの変化量の平均値を Week 12 以降の来院別にボックスプロットで表した（JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.［第 5.3.5.1.1 項］）。規定外来院時の測定は除外した。投与群ごとのボックスプロットにはノッチを付け、外れ値も表示した。また、記述統計量の表をボックスプロットの下に示した。

2.7.4.3.1.1 生化学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.7 項）で言及していない生化学的検査項目について述べる。JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で生化学的検査を評価した。

治験薬投与後に生化学的検査の高値又は低値が認められた被験者の発現率に、一部の項目でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められたが（表 2.7.4.3-2、表 2.7.4.7-21、表 2.7.4.3-3、及び Table APP.2.7.4.7.10.［第 5.3.5.3.2 項］）、ベースライン値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（JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.［第 5.3.5.1.1 項］）。

2.7.4.3.1.1.1 成長に関連する検査項目

JAHV 試験 DBW safety で成長に関連する以下の検査項目について、最終観測値のベースラインからの変化量を評価した。

- IGF-1
- IGF-BP-3
- 性ホルモン（8～18 歳未満）：女性被験者はエストラジオール、男性被験者はテストステロン

JAHV 試験 DBW safety

IGF-1、IGFBP-3、及び性ホルモンに臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.4.3-1）。

表 2.7.4.3-1 成長に関連する生化学的検査値のベースラインからの変化量（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

Change from Baseline	JAHV	
Treatment	DBW safety	
Analyte	PBO N=81	BARI N=82
SERUM Insulin-like Growth Factor-1 CHEMILUMINESCENT (nmol/L), mean (SD)	n=36	n=49
	2.406 (10.7740)	1.097 (9.0695)
SERUM Insulin-Like Growth Factor Binding Prot3 IMMUNOCHEMILUMINOMETRIC (nmol/L), mean (SD)	n=35	n=53
	13.7520 (21.19633)	11.8185 (27.87381)
Gonadal Hormone (8 to <18 years of age)		
Female SERUM Estradiol (pmol/L), mean (SD)	n=22	n=25
	-18.2 (421.05)	80.6 (314.70)
Male SERUM Testosterone LC-MS/MS (nmol/L), mean (SD)	n=7	n=12
	1.41 (7.422)	3.48 (3.787)

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SD = standard deviation.

Source: [redacted]

2.7.4.3.1.2 血液学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.7 項）で言及していない血液学的検査項目について述べる。JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で血液学的検査を評価した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety では、治験薬投与後に血液学的検査の高値又は低値が認められた被験者の発現率に、一部の項目でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められたが（表 2.7.4.3-2 及び表 2.7.4.7-21）、ベースライン値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（JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.4.［第 5.3.5.1.1 項］）。

DBW safety では、単球数低値の発現率がバリシチニブ群（18 例、24.7%、EAIR 55.9）でプラセボ群（8 例、10.4%、EAIR 29.4）と比べて高かったが、バリシチニブ群での単球数のベースラ

イン値からの変化量（-0.070 × 10^9/L）は小さく、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。また、単球数低値に関連する TEAE は認められなかった。

併合解析セット　All JIA safety

All JIA safety で血液学的検査の高値又は低値が認められた被験者の発現率は、概して DBW safety のバリシチニブ群と同程度又は低値であった（表 2.7.4.3-3 及び Table APP.2.7.4.7.10.［第 5.3.5.3.2 項］）。

All JIA safety では、単球数低値の発現率（57 例、28.4%、EAIR 25.4）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった。また、単球数低値に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.3.1.3　免疫グロブリン検査

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で免疫グロブリンを評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety では、IgG 高値はバリシチニブ群で 1 例（2.1%、EAIR 3.6）、プラセボ群で 1 例（2.9%、EIAR 6.0）に認められた（表 2.7.4.3-2）。IgA 高値はバリシチニブ群で 3 例（6.8%、EIAR 11.5）、IgM 高値はバリシチニブ群 1 例（2.1%、EAIR 3.6）で認められ、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.7-21）。免疫グロブリン高値に関連する安全性上の懸念は認められなかった。

併合解析セット　All JIA safety

All JIA safety では、IgG 高値は 16 例（9.6%、EAIR 6.5）、IgA 高値は 13 例（8.1%、EAIR 5.6）、IgM 高値は 5 例（2.9%、EAIR 1.9）で認められた（表 2.7.4.3-3 及び Table APP.2.7.4.7.10.［第 5.3.5.3.2 項］）。免疫グロブリン高値に関連する安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.3.1.4　尿検査

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で尿検査を評価した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety では、治験薬投与後に尿検査の高値又は異常が認められた被験者の発現率に、一部の項目でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められたが（表 2.7.4.3-2 表 2.7.4.7-21）、安全性上の懸念は認められなかった。

併合解析　All JIA safety

All JIA safety での尿検査の高値又は異常値の発現率は、概して DBW safety のバリシチニブ群と比べて同程度又は低値であり（Table APP.2.7.4.7.10.［第 5.3.5.3.2 項］）、安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.3.2　結論

生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査の結果について、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。

表 2.7.4.3-2　臨床検査値の変化の概略（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
	Endpoint *a change from baseline	**TE-Low**	**TE-High**	**Endpoint *a change from baseline**	**TE-Low**	**TE-High**
	n mean (SD)	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n mean (SD)**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**
Chemistry						
SERUM Albumin (g/L)	79 -0.3 (2.86)	1/78 (1.3) [3.5]	0/78 (-) [0.0]	82 1.4 (3.15)	0/81 (-) [0.0]	2/80 (2.5) [5.0]
SERUM Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	79 0.08 (1.283)	1/77 (1.3) [3.5]	10/72 (13.9) [43.6]	82 0.0090 (1.163)	0/82 (-) [0.0]	17/75 (22.7) [52.4]
Fasting SERUM Glucose (mmol/L)	46 0.0097 (0.452)	1/44 (2.3) [4.8]	3/46 (6.5) [14.0]	58 0.14 (0.818)	2/56 (3.6) [6.1]	4/57 (7.0) [12.4]
SERUM Protein (g/L)	79 -1.6 (4.43)	1/79 (1.3) [3.4]	2/70 (2.9) [7.7]	82 -1.3 (4.69)	0/82 (-) [0.0]	3/69 (4.3) [8.7]
SERUM Potassium (mmol/L)	79 -0.04 (0.325)	0/79 (-) [0.0]	2/77 (2.6) [7.0]	82 -0.04 (0.328)	0/82 (-) [0.0]	3/81 (3.7) [7.4]
Hematology						
BLOOD Hematocrit (fraction of 1)	80 -0.0006 (0.02693)	7/62 (11.3) [32.0]	1/78 (1.3) [3.5]	81 0.0032 (0.02901)	7/67 (10.4) [21.8]	0/78 (-) [0.0]
BLOOD Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	80 0.7 (4.03)	5/75 (6.7) [18.6]	7/78 (9.0) [24.8]	81 2.6 (4.83)	1/62 (1.6) [3.2]	9/78 (11.5) [24.6]
BLOOD Monocytes (10^9/L)	80 -0.035 (0.1756)	8/77 (10.4) [29.4]	5/71 (7.0) [18.9]	81 -0.070 (0.1802)	18/73 (24.7) [55.9]	7/72 (9.7) [20.5]
BLOOD Erythrocytes (10^12/L)	80 -0.036 (0.2944)	8/75 (10.7) [30.5]	1/78 (1.3) [3.5]	82 -0.104 (0.2942)	7/80 (8.8) [18.2]	0/79 (-) [0.0]
BLOOD Leukocytes (10^9/L)	80 -0.228 (2.2862)	5/75 (6.7) [18.6]	7/66 (10.6) [28.9]	81 -1.230 (2.3963)	5/79 (6.3) [12.7]	4/54 (7.4) [15.7]

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
	Endpoint *a change from baseline	**TE-Low**	**TE-High**	**Endpoint *a change from baseline**	**TE-Low**	**TE-High**
	n mean (SD)	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n mean (SD)**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**
Immunoglobulins						
SERUM Immunoglobulin G NEPHELOMETRY (g/L)	40 -1.255 (2.8494)	1/39 (2.6) [5.1]	1/34 (2.9) [6.0]	57 -1.218 (2.5782)	0/57 (-) [0.0]	1/47 (2.1) [3.6]

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the DBW safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; SD = standard deviation; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.3-3　臨床検査値の変化の概略（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	All BARI	
N	220	
PYE	325.7	
	TE-Low	**TE-High**
	n/NAR (%) [EAIR]	**n/NAR (%) [EAIR]**
Chemistry		
SERUM Albumin (g/L)	3/215 (1.4) [0.9]	13/215 (6.0) [4.2]
SERUM Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	4/217 (1.8) [1.2]	55/203 (27.1) [24.2]
Fasting SERUM Glucose (mmol/L)	12/177 (6.8) [4.6]	39/178 (21.9) [17.2]
SERUM Protein (g/L)	2/219 (0.9) [0.6]	31/190 (16.3) [12.1]
SERUM Potassium (mmol/L)	0/219 (-) [0.0]	13/216 (6.0) [4.2]
Hematology		
BLOOD Hematocrit (fraction of 1)	43/182 (26.3) [19.1]	4/214 (1.9) [1.3]
BLOOD Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	17/188 (9.0) [6.4]	30/213 (14.1) [10.9]
BLOOD Monocytes (10^9/L)	57/201 (28.4) [25.4]	30/195 (15.4) [11.4]
BLOOD Erythrocytes (10^12/L)	33/211 (15.6) [11.8]	4/213 (1.9) [1.3]
BLOOD Leukocytes (10^9/L)	40/206 (19.4) [14.3]	32/165 (19.4) [15.3]
Immunoglobulins		
SERUM Immunoglobulin G NEPHELOMETRY (g/L)	2/200 (1.0) [0.7]	16/166 (9.6) [6.5]

Abbreviations: BARI = baricitinib; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Source: [redacted]

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与後に認められた血圧、脈拍数、及び体重の異常値の基準を以下に示す。

項目（単位）	年齢	低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	2 – 4 歳	75 mmHg 以下かつ ベースラインから 15 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 75 mmHg 超）	110 mmHg 以上かつ ベースラインから 15 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 110 mmHg 未満）
	5 – 9 歳	80 mmHg 以下かつ ベースラインから 15 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 80 mmHg 超）	119 mmHg 以上かつ ベースラインから 15 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 119 mmHg 未満）
	10 – 12 歳	85 mmHg 以下かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 85 mmHg 超）	126 mmHg 以上かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 126 mmHg 未満）
	13 – 17 歳	90 mmHg 以下かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 90 mmHg 超）	129 mmHg 以上かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 129 mmHg 未満）
拡張期血圧（mmHg）	2 – 4 歳	40 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 40 mmHg 超）	76 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 76 mmHg 未満）
	5 – 9 歳	45 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 45 mmHg 超）	78 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 78 mmHg 未満）
	10 – 12 歳	50 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 50 mmHg 超）	82 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 82 mmHg 未満）
	13 – 17 歳	50 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下 （ベースラインは 50 mmHg 超）	86 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇 （ベースラインは 86 mmHg 未満）
脈拍数（bpm）	2 – 4 歳	60 bpm 未満かつ ベースラインから 25 bpm 以上の減少 （ベースラインは 60 bpm 以上）	160 bpm 超かつ ベースラインから 25 bpm 以上の増加 （ベースラインは 160 bpm 以下）
	5 – 9 歳	60 bpm 未満かつ ベースラインから 25 bpm 以上の減少 （ベースラインは 60 bpm 以上）	150 bpm 超かつ ベースラインから 25 bpm 以上の増加 （ベースラインは 150 bpm 以下）
	10 – 12 歳	60 bpm 未満かつ ベースラインから 25 bpm 以上の減少 （ベースラインは 60 bpm 以上）	140 bpm 超かつ ベースラインから 25 bpm 以上の増加 （ベースラインは 140 bpm 以下）
	13 – 17 歳	50 bpm 未満かつ ベースラインから 15 bpm 以上の減少 （ベースラインは 50 bpm 以上）	120 bpm 超かつ ベースラインから 15 bpm 以上の増加 （ベースラインは 120 bpm 以下）

2.7.4.4.1　　血圧及び脈拍数の変化

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で血圧及び脈拍数の変化を評価した。

収縮期血圧

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety で収縮期血圧が高値であった被験者は、バリシチニブ群で 6 例（14.0%、EAIR：27.2）、プラセボ群で 2 例（5.7%、EAIR：12.0）であった（表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.7-22）。

DBW safety では、収縮期血圧の最終観測値のベースラインからの変化量は、バリシチニブ群で 2.4 mmHg 及びプラセボ群で 0.8 mmHg であった（表 2.7.4.4-1 及び JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.6.［第 5.3.5.1.1 項］）。

併合解析　All JIA Safety

All JIA safety での収縮期血圧高値の発現率（EAIR 11.0）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低かった（表 2.7.4.4-2 及び Table APP.2.7.4.7.12.［第 5.3.5.3.2 項］）。

拡張期血圧

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety で拡張期血圧が低値であった被験者は、バリシチニブ群で 9 例（22.0%、EAIR：46.9）、プラセボ群で 3 例（9.1%、EAIR：20.9）であった（表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.7-22）。

DBW safety では、拡張期血圧の最終観測値のベースラインからの変化量は、バリシチニブ群で -0.5 mmHg 及びプラセボ群で 1.0 mmHg であった（表 2.7.4.4-1 及び JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.6.［第 5.3.5.1.1 項］）。

併合解析　All JIA Safety

All JIA safety での拡張期血圧低値の発現率（EAIR 9.3）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低かった（表 2.7.4.4-2 及び Table APP.2.7.4.7.12.［第 5.3.5.3.2 項］）。

脈拍数

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety で脈拍数が低値となった被験者は、バリシチニブ群 2 例（4.7%、EAIR 8.9）のみであった（表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.7-22）。

DBW safety では、脈拍数の最終観測値のベースラインからの変化量は、バリシチニブ群で -1.0 bpm 及びプラセボ群で 1.4 bpm であった（表 2.7.4.4-1 及び JAHV 試験治験総括報告書 Figure JAHV.8.6.［第 5.3.5.1.1 項］）。

併合解析　All JIA Safety

All JIA safety での脈拍数低値の発現率（EAIR 0.9）は、DBW safety のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.4-2 及び Table APP.2.7.4.7.12.［第 5.3.5.3.2 項］）。

血圧に関連する有害事象

DBW safety での収縮期血圧高値の発現割合がバリシチニブ群でプラセボ群と比べて高かったことから、高血圧の発現状況を評価した。

DBW safety のバリシチニブ群では、高血圧は認められなかった。All JIA safety では、3 例に高血圧（軽度 2 例、中等度 1 例）が認められた。しかし、3 例のうち、2 例の収縮期血圧及び拡張期血圧は、基準範囲内の値であった。高血圧が認められた被験者でバリシチニブの投与中断は行われなかった。高血圧は、2 例で軽快、1 例は回復した。

結論

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。

DBW safety では、治験薬投与後に認められた収縮期血圧高値及び拡張期血圧低値の発現率にバリシチニブ群とプラセボ群で差がみられたが、最終観測値のベースラインからの変化量はわずかであり、臨床的に意味のある差ではなかった。

表 2.7.4.4-1　血圧及び脈拍数の変化の概略（Safety、全体）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	81			82		
PYE	29.4			41.4		
	Endpoint *a change from baseline	**TE-Low**	**TE-High**	**Endpoint *a change from baseline**	**TE-Low**	**TE-High**
	n mean (SD)	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n mean (SD)**	**n/NAR (%) [EAIR]**	**n/NAR (%) [EAIR]**
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	79 0.8 (11.69)	2/22 (9.1) [19.2]	2/35(5.7) [12.0]	82 2.4 (12.44)	2/39 (5.1) [8.9]	6/43 (14.0) [27.2]
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	79 1.0 (9.84)	3/33 (9.1) [20.9]	3/27 (11.1) [29.6]	82 -0.5 (8.25)	9/41 (22.0) [46.9]	9/41 (22.0) [38.3]
Pulse Rate (bpm)	79 1.4 (11.39)	0/28 (-) [0.0]	1/38 (2.6) [6.1]	82 -1.0 (12.49)	2/43(4.7) [8.9]	1/44 (2.3) [4.1]

Abbreviations: BARI = baricitinib; bpm = beats per minute; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PBO = placebo; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.

*a 'endpoint' is the final post baseline value for each subject/parameter.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.4-2　血圧及び脈拍数の変化の概略（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	220	
PYE	325.7	
	TE-Low	**TE-High**
	n/NAR (%) **[EAIR]**	**n/NAR (%)** **[EAIR]**
Systolic Blood Pressure (mm Hg)	11/212 (5.2) [3.6]	31/203 (15.3) [11.0]
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)	27/213 (12.7) [9.3]	39/209 (18.7) [13.7]
Pulse Rate (bpm)	3/217 (1.4) [0.9]	6/216 (2.8) [1.9]

Abbreviations: BARI = baricitinib; bpm = beats per minute; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; PYE = patient years of exposure; PYR = patient years at risk; TE = treatment emergent.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Source: [redacted]

2.7.4.4.2 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、小児患者を対象とした臨床試験で得られた成長及び骨格の発達のデータを米国疾病管理予防センターの標準成長データ（CDC 標準成長データ）と比較評価した。

JIA を対象とした臨床試験では、以下の安全性評価項目を評価した。

- 身長及び体重：ベースライン時、OLLI 期間及び DBW 期間では、身長を 12 週毎、体重を 4 週毎に測定した。
  - 個々の被験者及び年齢グループごとの身長及び体重の変化は社外の独立したデータモニタリング委員会（DMC）によりモニタリングされた。
- 左手 X 線検査：スクリーニング時及び半年ごとに左手 X 線撮影を行い、骨年齢を評価した。
- 膝 X 線検査：スクリーニング時及び半年ごとに膝の X 線検査を実施し、骨の成長をモニタリングした。
- 骨形成状態の指標：血清中カルシウム、無機リン、及び骨型 ALP を評価した（生化学的検査の一部として実施）。
- IGF-1 及び IGF-BP-3 を測定し、成長関連障害を評価した。
- 8 歳以上 18 歳未満の被験者では性腺ホルモンを測定した。男性被験者ではテストステロン、女性被験者ではエストラジオールを測定し、性成熟度を評価した。

なお、以下の評価項目による成長及び発達への影響評価は行わなかった。

頭部の前後径周囲：JIA を対象とした試験では、2 歳の被験者で頭部の前後径周囲を測定する計画であったが、該当年齢の被験者からデータが得られていない。

2.7.4.4.2.1 体重

併合解析セット All JIA safety で体重を評価した。

標準成長データに対する被験者体重のパーセンタイル

All JIA safety で CDC 標準成長データに対する被験者体重のパーセンタイルを経時的に検討した（図 2.7.4.4-1）。被験者体重の中央値は、概して標準成長データ中央値と同程度又は高かった。標準体重に対する被験者体重のパーセンタイルの詳細は、Table APP.2.7.4.7.14（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

体重の推移

All JIA safety で被験者体重は経時的に増加した（表 2.7.4.4-3）。また、体重の z スコアのベースライン値からの変化量は、わずかではあるが、プラスの値を示した（図 2.7.4.4-2）。これらのことは、大部分の被験者で体重の増加が標準成長データと同じか、それをわずかに上回っていることを示している。被験者体重及び被験者体重の z スコアの詳細は、Table APP.2.7.4.7.13 及び Table APP.2.7.4.7.15（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

表 2.7.4.4-3 体重のベースライン値からの変化量（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

Body Weight (kg)	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
Timepoint (Weeks)	n	Mean	SD
Baseline	220	50.10	17.48
Change from Baseline			
2	216	0.37	0.89
4	217	0.67	1.19
8	213	1.33	1.73
12	210	1.87	2.10
16	182	2.32	2.34
20	105	2.61	2.76
24	118	3.14	3.12
28	96	3.29	3.10
32	85	3.93	3.35
36	101	3.87	3.72
40	96	4.34	3.96
44	107	4.32	3.97
48	129	4.66	4.23
52	34	4.94	4.57
56	104	5.28	4.47
60	46	6.01	5.30
64	30	6.43	4.91
68	94	6.34	5.15

Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
Source: [redacted]

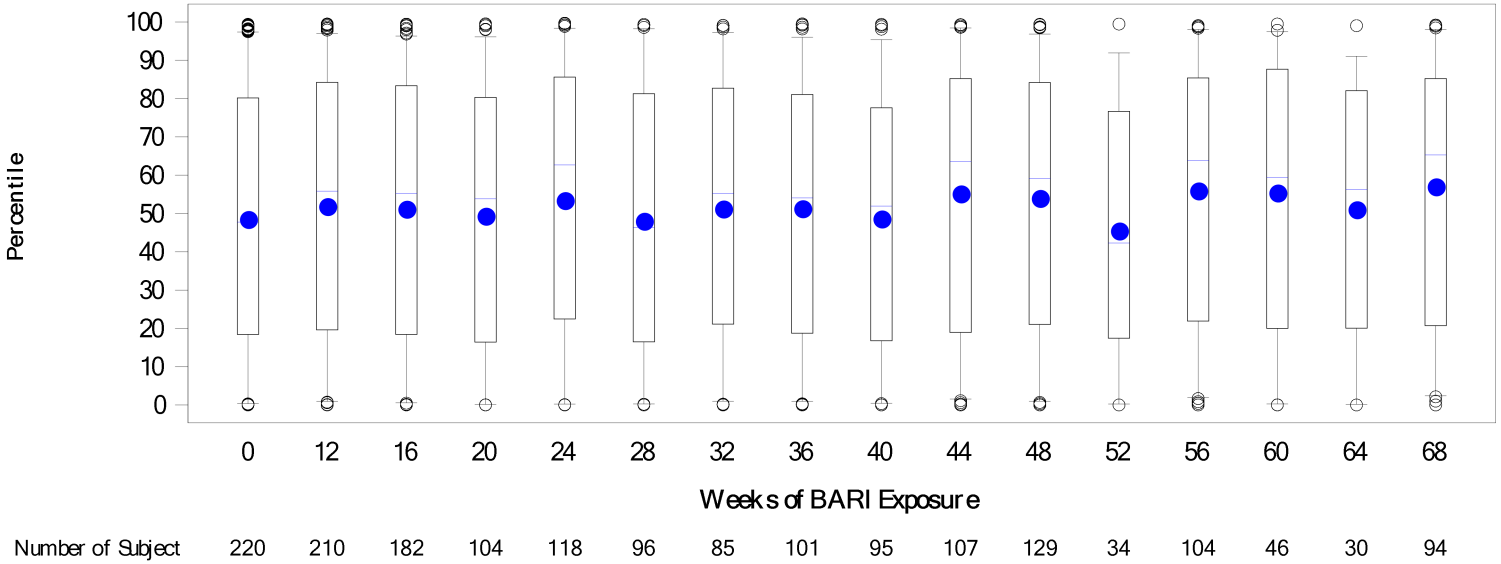
体重の変化

以下の基準で治験薬投与後に認められた体重増加及び体重減少を評価した。

項目（単位）	低値
体重（kg）	ベースラインの最小値から 7%以上の減少

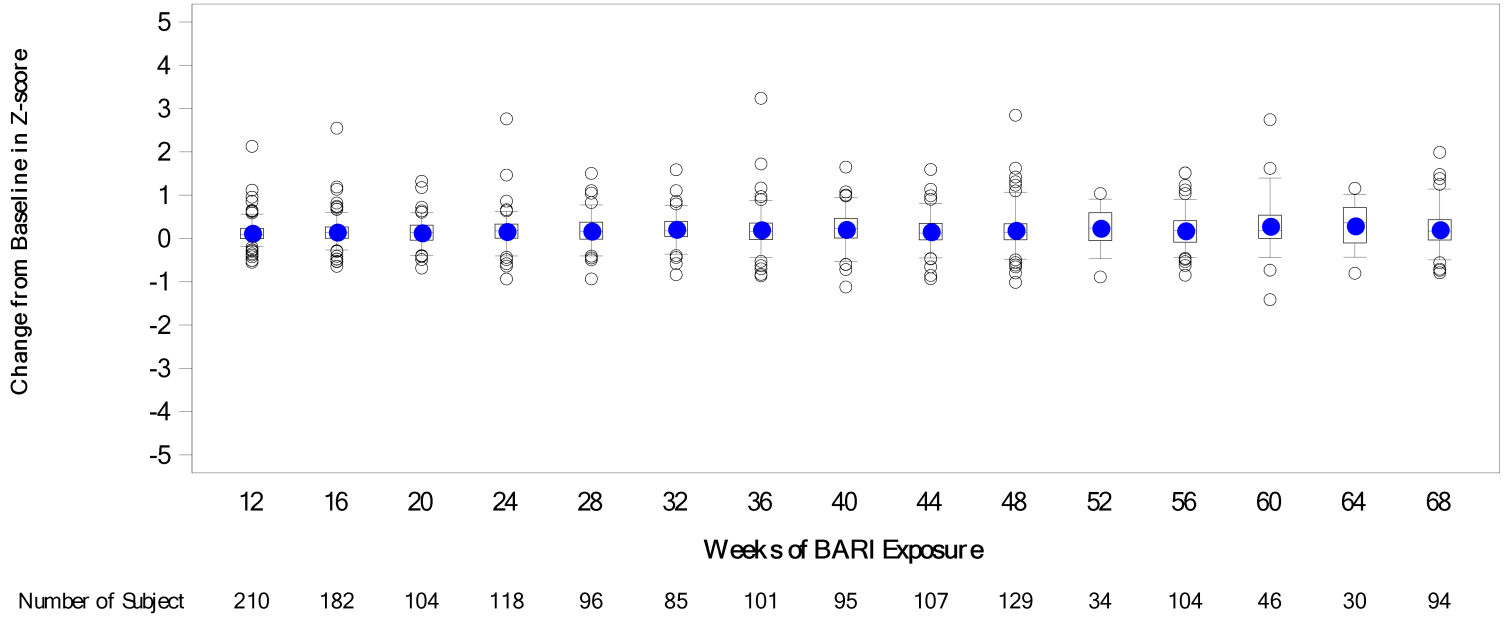
All JIA safety で体重がベースラインから 7%以上減少した被験者は、7 例（3.2%、EAIR 2.2）であった（Table APP.2.7.4.7.12.［第 5.3.5.3.2 項］）。

All JIA safety で体重増加の TEAE が認められた被験者は、4 例（1.8%、EAIR 1.2）であった（Table APP.2.7.4.7.3.［第 5.3.5.3.2 項］）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-1　CDC 標準成長データに対する被験者体重のパーセンタイル（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）



Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-2　体重のｚスコアのベースライン値からの変化量（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

2.7.4.4.2.2 身長

併合解析セット All JIA safety で身長を評価した。

標準成長データに対する被験者身長のパーセンタイル

All JIA safety で CDC 標準成長データに対する被験者身長のパーセンタイルを経時的に検討した（図 2.7.4.4-3）。被験者身長の中央値は、標準成長データ中央値に対し一貫して低かった。標準身長に対する被験者身長のパーセンタイルの詳細は、Table APP.2.7.4.7.14（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

All JIA safety での被験者身長の中央値が標準成長データと比べて低いことは、文献報告と一致していた。すなわち、JIA 患者は概して身長が低く、発症後の 3 年間は成長速度が顕著に低下すると報告されている（McErlane et al. 2018）。All JIA Safety では、標準成長データに対する被験者身長のパーセンタイルがベースラインから Week 52 まで同程度の範囲で推移しており、成長速度は、標準成長データと同様であることが示された。

身長の推移

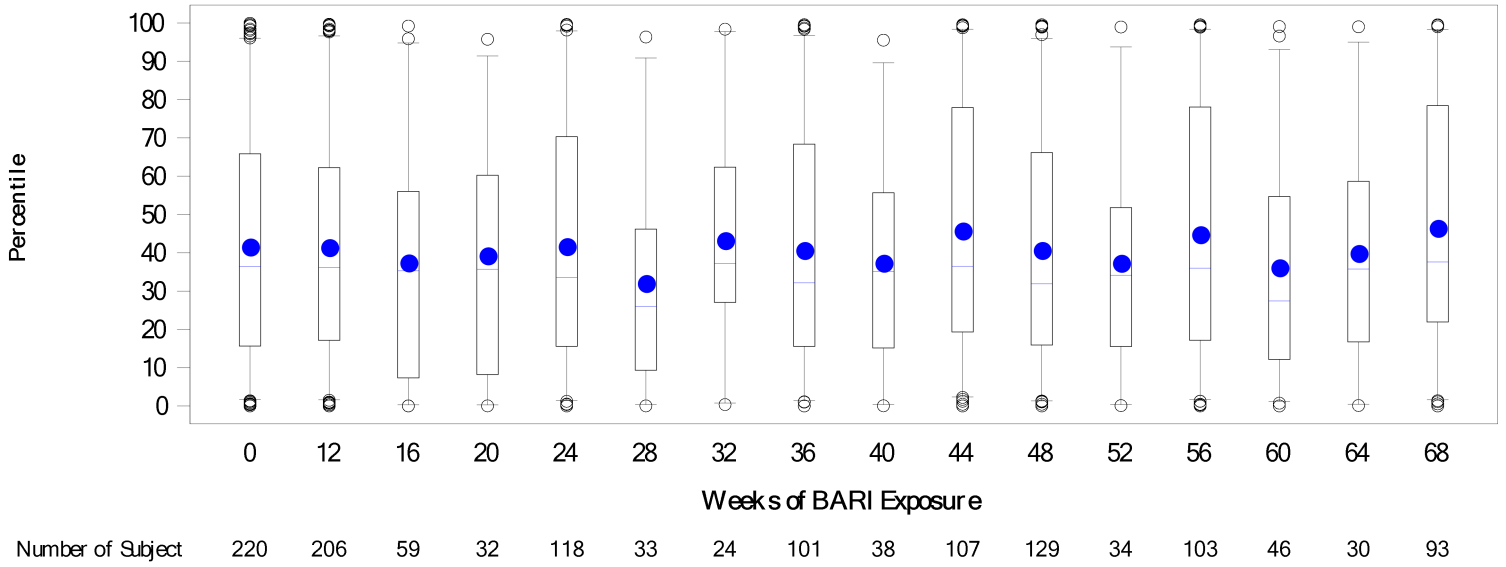
概して、All JIA safety で被験者身長は経時的に増加した（表 2.7.4.4-4）。また、身長の z スコアのベースライン値からの変化量は、わずかであった（図 2.7.4.4-4）。これらのことは、大部分の被験者で身長の増加が標準成長データと同じであることを示している。被験者身長及び被験者身長の z スコアの詳細は、Table APP.2.7.4.7.13 及び Table APP.2.7.4.7.15（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

表 2.7.4.4-4 身長のベースライン値からの変化量（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

Height (cm)	**All JIA safety**		
Treatment	**All BARI**		
Timepoint (Weeks)	**n**	**Mean**	**SD**
Baseline	220	154.63	17.59
Change from Baseline			
8	3	-0.43	0.51
12	206	0.70	1.22
16	59	0.87	1.17
20	32	0.79	0.93
24	118	1.47	1.73
28	33	1.58	1.96
32	24	2.34	2.67
36	101	2.12	2.21
40	38	2.55	2.49
44	107	2.91	2.80
48	129	2.88	2.93
52	34	2.69	3.35
56	103	3.50	3.56
60	46	2.64	2.99
64	30	3.24	3.20
68	93	3.85	3.75

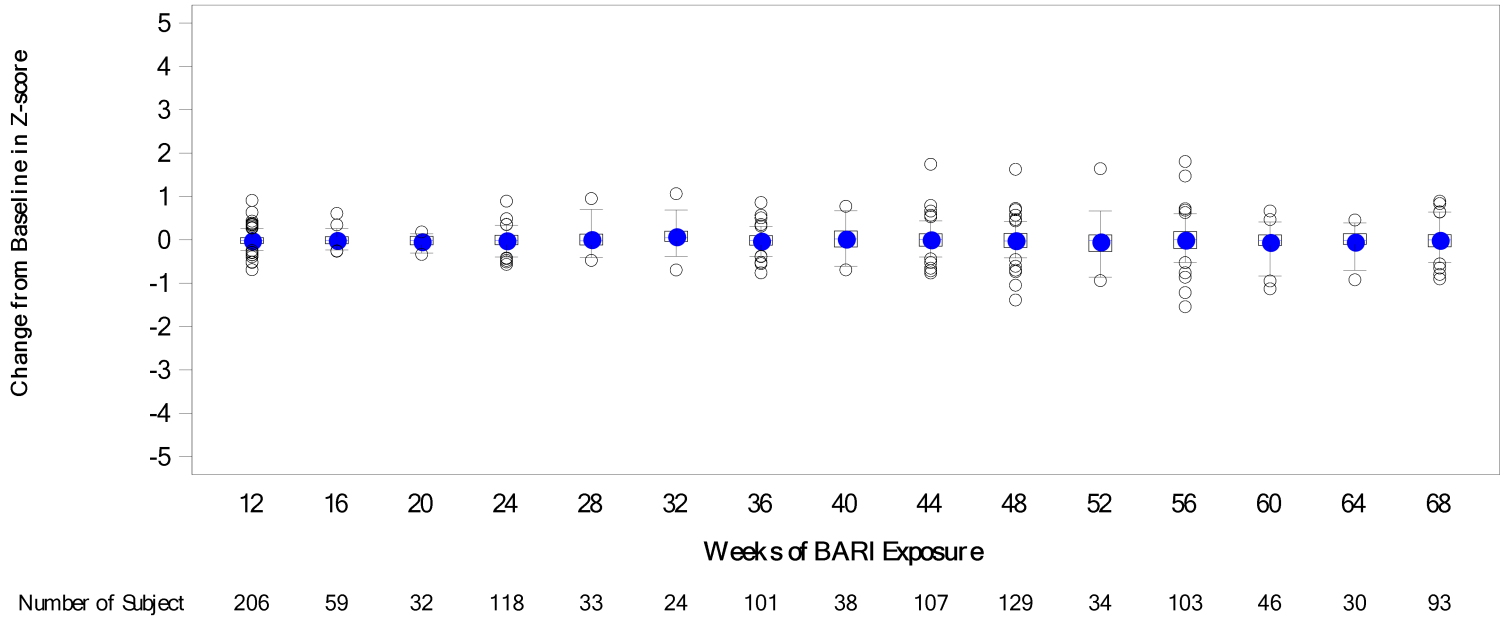
Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Source: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-3　CDC 標準成長データに対する被験者身長のパーセンタイル（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）



Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-4　身長のｚスコアのベースライン値からの変化量（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

2.7.4.4.2.3 BMI

併合解析セット All JIA safety で BMI を評価した。

標準成長データに対する被験者 BMI のパーセンタイル

All JIA safety で CDC 標準成長データに対する被験者 BMI のパーセンタイルを経時的に検討した（図 2.7.4.4-5）。被験者 BMI の中央値は、総じて標準成長データ中央値と比べて高かった。標準体重に対する被験者 BMI のパーセンタイルの詳細は、Table APP.2.7.4.7.14（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

BMI の推移

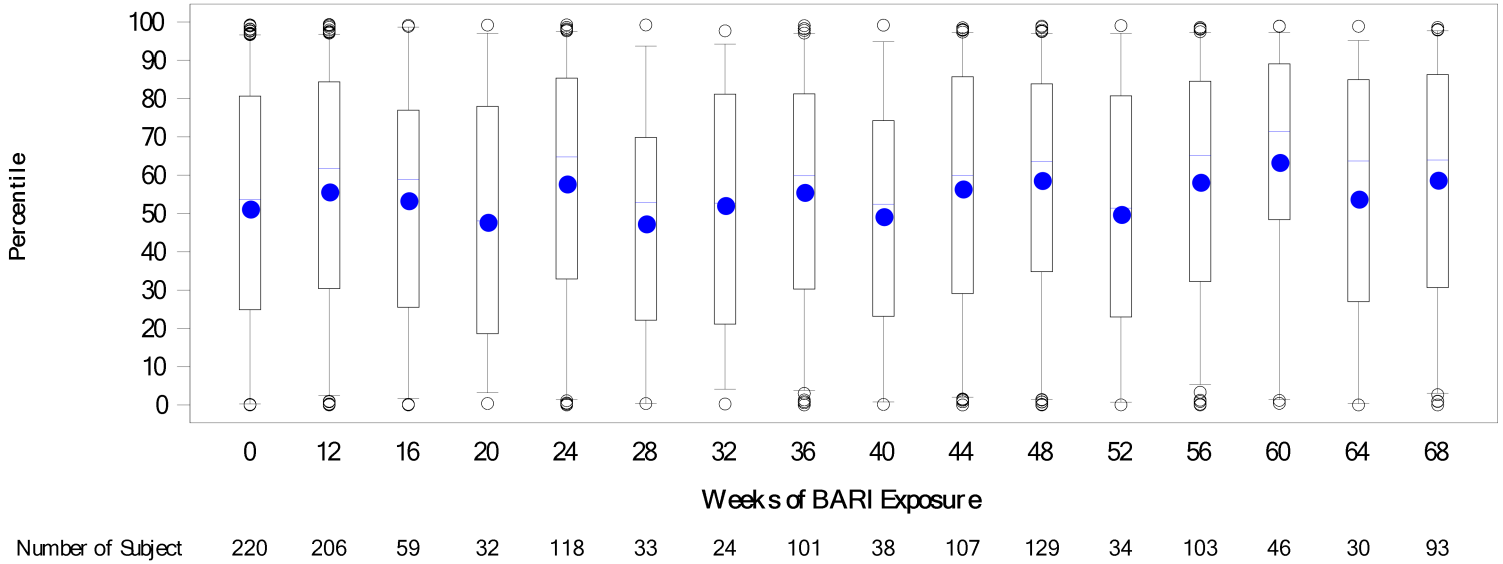
概して、All JIA safety で被験者 BMI は経時的に増加した（表 2.7.4.4-5）。また、BMI の z スコアのベースライン値からの変化量は、プラスの値を示した（図 2.7.4.4-6）。これらのことは、大部分の被験者で BMI の増加が標準成長データを上回っていることを示している。被験者 BMI 及び被験者 BMI の z スコアの詳細は、Table APP.2.7.4.7.13 及び Table APP.2.7.4.7.15（第 5.3.5.3.2 項）に示す。

表 2.7.4.4-5 BMI の変化量の平均値の経時的推移（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

BMI (kg/m²)	**All JIA safety**		
Treatment	**All BARI**		
Timepoint (Weeks)	**n**	**Mean**	**SD**
Baseline	220	20.27	4.57
Change from Baseline			
8	3	0.38	0.20
12	206	0.57	0.83
16	59	0.58	0.95
20	32	0.64	0.96
24	118	0.87	1.16
28	33	0.75	1.17
32	24	1.08	1.20
36	101	1.03	1.38
40	38	1.15	1.57
44	107	1.02	1.41
48	129	1.17	1.52
52	34	1.36	1.73
56	103	1.27	1.53
60	46	1.73	2.11
64	30	1.80	1.81
68	93	1.58	1.71

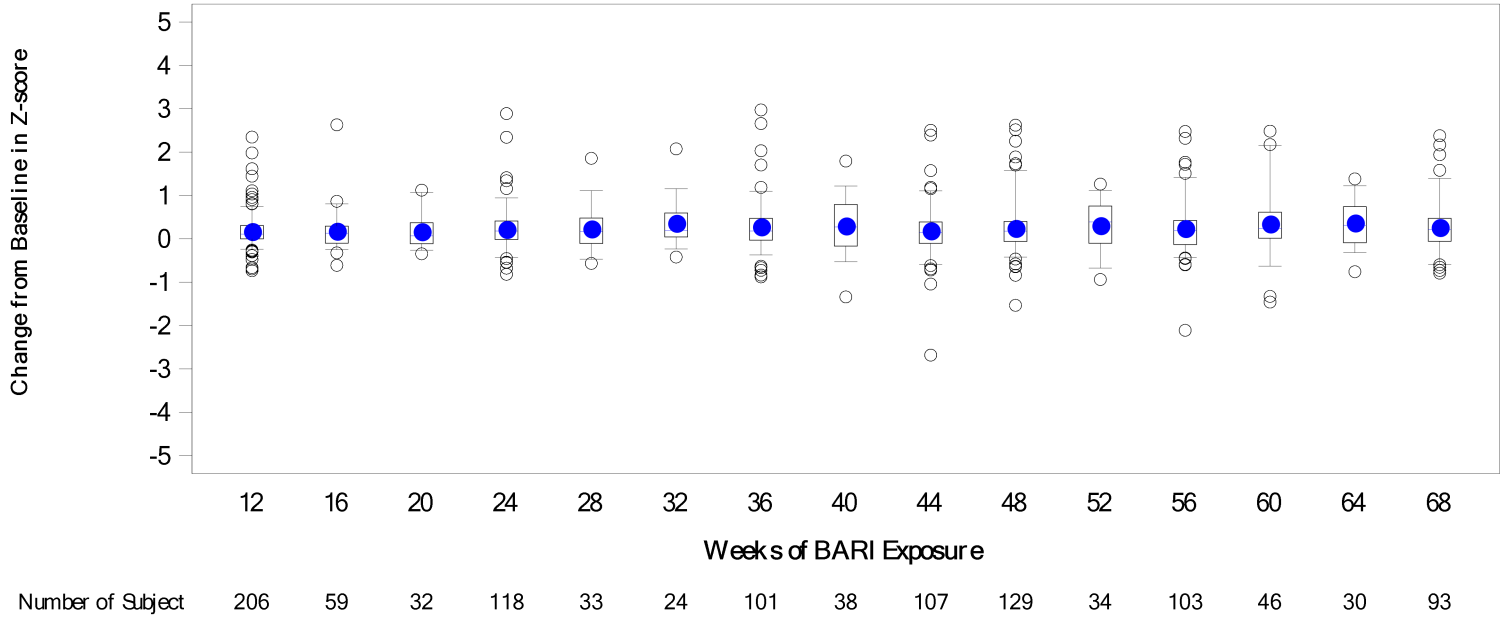
Abbreviations: BARI = baricitinib; BMI = body mass index; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Source: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-5　CDC 標準成長データに対する被験者 BMI のパーセンタイル（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）



Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis
Note: ● = mean (including outlier); ○ = outlier; Boxes represent median, 25th and 75th percentiles, whiskers represent 5th and 95th percentiles.
Source: [redacted]

図 2.7.4.4-6　BMI のｚスコアのベースライン値からの変化量（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

2.7.4.4.2.4 骨格の発達

併合解析セット All JIA safety で骨格の発達を評価した。

実年齢と画像検査での骨年齢の差

手首、手、及び指の画像検査を半年に 1 回行い、All JIA safety で画像検査の骨年齢と実年齢との差を経時的に評価した。

実年齢と画像検査での骨年齢の差の平均値は、ベースラインでみられた差と同程度であった。骨年齢は成長板閉鎖と関連があるが、画像検査での骨年齢は実年齢とおおむね一致していることが示された（表 2.7.4.4-6）。

表 2.7.4.4-6 実年齢と画像検査の骨年齢の差（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

Mean Difference between Chronological Age and Radiographic Bone Age (years)	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
Timepoint (Weeks)	n	mean	SD
0 (Baseline)	80	-0.28	1.17
12	2	-1.63	1.12
16	6	-0.36	1.33
20	3	-1.44	0.34
24	6	-0.26	0.75
28	6	-0.08	1.30
32	4	2.02	1.06
36	3	-0.61	0.13
40	2	-0.08	0.23
44	22	-0.29	0.99
48	5	-0.22	0.87
52	2	-0.45	0.53
56	3	-0.22	0.82
60	8	-0.40	1.45
64	3	-0.17	0.55
68	9	-0.09	1.29

Abbreviations: BARI = baricitinib; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
Source: [redacted]

膝関節画像検査

膝関節の画像検査を半年に 1 回行い、All JIA safety で骨及び軟骨の発達を評価した。なお、一部の被験者では、画像検査で外部脛骨長も評価した。

膝関節の画像検査で異常は報告されなかった（Table APP.2.7.4.7.16［第 5.3.5.3.2 項］）。

脛骨長

All JIA safety で膝関節の画像検査を行った被験者の一部で脛骨長も測定した。

身長の増加に比例した脛骨長の増加が認められた。

2.7.4.4.2.5　結論

All JIA safety で成長への影響を評価した結果、被験者の身長、体重、及び BMI の増加が認められた。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、標準成長データを上回っていること、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。

All JIA safety で画像検査での骨年齢は実年齢とおおむね一致していることが示された。また、膝関節の画像検査で異常は報告されなかった。

被験者の成長については、JAHX 試験で引き続き注意深く評価する必要がある。