2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因別に併合解析セット All JIA safety での比較的よく見られる有害事象（1%以上で認められる TEAE）を評価した。

以下の要因を検討した。

- 年齢（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）
- 性別（男性、女性）
- 民族（American Indian or Alaska Native、Asian、Black or African American、White、Multi Racial、Missing）
- ベースライン時の体重（30 kg 未満、30 kg 以上）
- ベースライン時の BMI（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）

以下に各部分集団での 1%以上で認められる TEAE（PT）の比較結果を示す。民族の部分集団は、アジア人及び白人以外の民族部分集団の例数が少なく、比較が困難であった（Table APP.2.7.4.7.26［第 5.3.5.3.2 項］。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合解析セット All JIA safety での年齢別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- 2 歳以上 6 歳未満：6 例（2.7%）
- 6 歳以上 9 歳未満：9 例（4.1%）
- 9 歳以上 12 歳未満：30 例（13.6%）
- 12 歳以上 18 歳未満：175 例（79.5%）

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

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合及び発現率に年齢別部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった（Table APP.2.7.4.7.18.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.1.2 性別

併合解析セット All JIA safety での性別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- 男性：68 例（30.9%）
- 女性：152 例（69.1%）

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。（ Table APP.2.7.4.7.20.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.1.3 ベースライン時の体重

併合解析セット All JIA safety での体重別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- 30 kg 未満：29 例（13.2%）
- 30 kg 以上：191 例（86.8%）

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

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合及び発現率に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった Table APP 2.7.4.7.21.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.1.4 ベースライン時の BMI

併合解析セット All JIA safety での BMI 別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- 18.5 kg/m^2 未満：85 例（38.6%）
- 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満：101 例（45.9%）
- 25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満：26 例（11.8%）
- 30.0 kg/m^2 以上：8 例（3.6%）

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。（Table APP.2.7.4.7.25.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.1.5 結論

検討した内因性要因の部分集団では、部分集団の例数が少ないか、多くの TEAE で発現例数が少ないため、部分集団間の比較が困難であった。1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。

表 2.7.4.5-1　年齢別部分集団での有害事象の概要（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB											
	All JIA safety											
Treatment	All BARI											
Age group	**2 to <6 years**			**6 to <9 years**			**9 to <12 years**			**12 to <18 years**		
N	6			9			30			175		
PYE	6.4			13.0			37.1			269.1		
	n	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Subject with >= 1 TEAE	6	100	373.3	8	88.9	183.9	25	83.3	231.5	156	89.1	244.2
TEAE by severity												
Mild	5	83.3	181.4	4	44.4	45.6	11	36.7	47.0	69	39.4	36.2
Moderate	1	16.7	16.3	3	33.3	28.8	12	40.0	45.3	73	41.7	39.0
Severe	0	-	0.0	1	11.1	8.1	2	6.7	5.4	14	8.0	5.4
SAE	0	-	0.0	1	11.1	8.1	3	10.0	8.3	18	10.3	7.0
Deaths	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0	0	-	0.0
Discontinuation from study drug due to AE	0	-	0.0	1	11.1	8.1	2	6.7	5.3	6	3.4	2.2

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-2　体重別部分集団での有害事象の概要（Safety、全体）（All JIA safety、IDB）

	IDB					
	All JIA safety					
Treatment	All BARI					
Weight	**<30 kg**			**≥30 kg**		
N	29			191		
PYE	38.9			286.8		
	N	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Subject with >= 1 TEAE	25	86.2	225.2	170	89.0	244.5
TEAE by severity						
Mild	18	62.1	92.6	71	37.2	34.4
Moderate	6	20.7	18.0	83	43.5	42.2
Severe	1	3.4	2.6	16	8.4	5.8
SAE	1	3.4	2.6	21	11.0	7.7
Deaths	0	-	0.0	0	-	0.0
Discontinuation from study drug due to AE	1	3.4	2.6	8	4.2	2.8

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因別に併合解析セット All JIA safety での比較的よく見られる有害事象（1%以上で認められる TEAE）を評価した。検討した要因は、以下のとおり。

- 地域（Europe、Asia、South America、Rest of the World）
- 生物学的製剤の前治療（有、無）
- ベースライン時のメトトレキサートの使用（有、無）

以下に各部分集団での有害事象の概要及び 1%以上で認められる TEAE（PT）の比較結果を示す。

2.7.4.5.2.1 地域

併合解析セット All JIA safety での地域別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- ヨーロッパ：104 例（47.3%）
- アジア：64 例（29.1%）
- 南アメリカ：22 例（10.0%）
- その他の地域：30 例（13.6%）

南アメリカ及びその他の地域の被験者数が少なく、地域別部分集団の結果を解釈することは困難であった（ Table APP.2.7.4.7.27.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.2.2 生物学的製剤の前治療

併合解析セット All JIA safety での生物学的製剤の前治療有無別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- 生物学的製剤前治療　有：116 例（52.7%）
- 生物学的製剤前治療　無：104 例（47.3%）

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に生物学的製剤前治療の有無で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった（Table APP.2.7.4.7.28.［第 5.3.5.3.2 項］）。

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

併合解析セット All JIA safety でのベースライン時の MTX の使用有無別部分集団の内訳は、以下のとおり。

- ベースライン時の MTX の使用　有：127 例（57.7%）
- ベースライン時の MTX の使用　無：93 例（42.3%）

1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に MTX の併用有無で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった（Table APP.2.7.4.7.29.［第 5.3.5.3.2 項］）。

2.7.4.5.2.4　結論

検討した外因性要因の部分集団では、部分集団の例数が少ないか、多くの TEAE で発現例数が少ないため、部分集団間の比較が困難であった。1%以上に認められる TEAE（PT）のいくつかで発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった。

2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較

本項では、JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での日本人集団の安全性データを評価した。

2.7.4.5.3.1 被験者の内訳及び中止

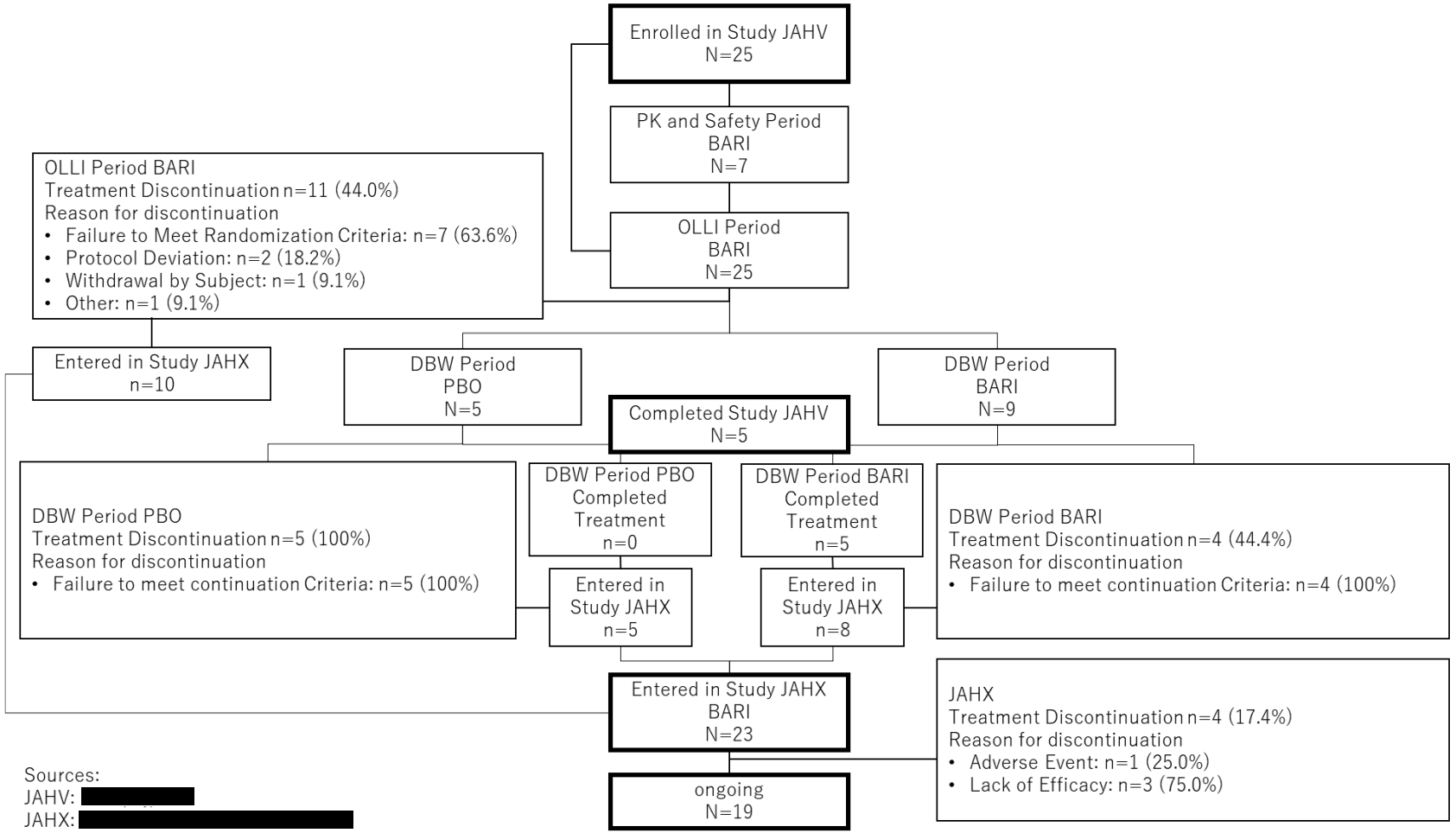
JIA を対象とした臨床試験での日本人被験者の内訳を図 2.7.4.5-1 に示す。

適格性が確認された日本人被験者 25 例が JAHV 試験に参加した。JAHV 試験の OLLI 期間の投与を完了し、PedACR30 を達成した日本人被験者 14 例（バリシチニブ群 9 例、プラセボ群 5 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は、バリシチニブ群の 5 例のみであった。DBW 期間に治験薬投与を中止した理由は、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。

JAHX 試験の参加基準に適格であった日本人被験者 23 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：10 例
- JAHV 試験 DBW 期間バリシチニブ群からの被験者：8 例
- JAHV 試験 DBW 期間プラセボ群からの被験者：5 例

データカットオフ時点で 19 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 2.7.4.5-1　JIA を対象とした臨床試験での日本人被験者の内訳（Safety、日本人）（JAHV 試験、JAHX 試験）

2.7.4.5.3.2 曝露状況の要約

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での日本人被験者の治験薬の曝露状況の概要は、以下のとおり（表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4）。

併合解析セット All JIA safety では、日本人 JIA 患者 25 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 38.0 人年であった。

バリシチニブを 52 週間以上投与された日本人被験者は、21 例であった。

表 2.7.4.5-3 曝露状況の要約（Safety、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment	**PBO**		**BARI**	
N	5		9	
Weeks of exposure, mean, SD	6.40	5.871	24.11	12.195
Weeks of exposure, n, %				
>0	5	100	9	100
≥8	1	20.0	8	88.9
≥16	1	20.0	6	66.7
≥32	0	-	4	44.4
Total patient-years	0.61		4.16	

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; 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 2.7.4.5-4 曝露状況の要約（Safety、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	25	
Days of exposure, mean, SD	555.0	229.70
Weeks of exposure, n, %		
≥4	25	100
≥8	25	100
≥12	24	96.0
≥16	23	92.0
≥24	23	92.0
≥32	22	88.0
≥52	21	84.0
≥76	13	52.0
≥104	6	24.0
≥156	0	-
Total patient-years	38.0	

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; 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]

2.7.4.5.3.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

併合解析セット All JIA safety での人口統計学的特性及び疾患特性の概要は、以下のとおり。

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（表 2.7.4.5-5 及び表 2.7.4.5-6）。

- 体重が軽い：全体 50.1 kg、日本人 44.1 kg
- 身長が低い：全体 154.63 cm、日本人 147.08 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 52.7%、日本人 84.0%
- 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 32.7%、日本人 52.0%

併合解析セット All JIA safety での全体集団の主な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 safety での日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、表 2.7.6.3-18 及び表 2.7.6.3-19 に示す。

表 2.7.4.5-5 主な人口統計学的特性（Safety、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	25	
Attribute	**mean**	**SD**
Age (years)	12.2	3.9
Weight (kg)	44.14	19.71
Height (cm)	147.08	23.22
BMI (kg/m^2)	19.263	4.876
Gender	**n**	**%**
Female	17	68.0
Male	8	32.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; BMI = body mass index; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number subjects in population; n = number subjects; SD = Standard Deviation.
Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-6 主なベースラインの疾患特性（Safety、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB	
	All JIA safety	
Treatment	**All BARI**	
N	25	
JIA Sub-diagnosis	**n**	**%**
Polyarticular JIA	16	64.0
Extended Oligoarticular JIA	0	-
Enthesitis-related JIA	8	32.0
Juvenile Psoriatic Arthritis	1	4.0
Baseline Parameter	**mean**	**SD**
Time Since JIA Diagnosis (years)	2.8	2.54
Age at JIA Diagnosis (years)	9.5	4.11
Number of Active Joints	11.9	9.54
Number of Joints with Limited Range of Motion	6.2	8.28
Physicians Global Assessment	6.6	1.87
Parents Global Assessment	60.5	23.41
JADAS-27 (score)	22.2	8.34
CHAQ Physical Function (score)	1.0	0.73
ESR (mm/hr)	33.1	26.94
Prior Therapy	**n**	**%**
Prior Biologic JIA Therapy		
Never Used, n (%)	4	16.0
Ever Use, n (%)	21	84.0
Prior Biologics Used		
0, n (%)	4	16.0
1, n (%)	7	28.0
2, n (%)	10	40.0
>2, n (%)	4	16.0
Baseline Use of Methotrexate		
No, n (%)	9	36.0
Yes, n (%)	16	64.0
Baseline use of corticosteroid		
No	12	48.0
Yes	13	52.0
Prior use of corticosteroid		
No	13	52.0
Yes	12	48.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; 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; SD = standard deviation.

Source: [redacted]

2.7.4.5.3.4 有害事象の解析

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での日本人集団の有害事象の概要を評価した。

日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるものの、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況並びに TEAE の重症度に日本人集団と全体集団で大きな差はないと考える。

DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety での日本人集団で認められた TEAE の発現例数、発現割合、及び発現率を評価した。総じて、日本人集団で認められた TEAE の種類、発現割合、及び発現率に、全体集団と比較して臨床的に意味のある差はなかった。

全体集団での結果は、第 2.7.4.2.1.1 項から第 2.7.4.2.1.6 項に示した。

JAHV 試験 DBW safety

DBW safety の日本人集団で死亡、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.5-7）。

DBW safety の日本人集団での 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、重症度が高度の TEAE は認められなかった（表 2.7.4.5-7 及び Table APP JP 2.7.4.7.2.5［第 5.3.5.3.3 項］）。日本人集団のバリシチニブ群で 2 例以上に認められた TEAE は、関節痛（2 例、22.2%、EAIR 55.2）、気管支炎（2 例、22.2%、EAIR 51.5）のみであった（表 2.7.4.5-8 及び表 2.7.6.3-24）。

表 2.7.4.5-7 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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）

	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	5			9		
PYE	0.6			4.2		
	n	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	1	20.0	185.4	6	66.7	353.5
TEAEs by severity [a]						
Mild	0	-	0.0	5	55.6	230.6
Moderate	1	20.0	161.6	1	11.1	26.5
Severe	0	-	0.0	0	-	0.0
Death	0	-	0.0	0	-	0.0
SAEs	0	-	0.0	0	-	0.0
AEs leading to discontinuation of study intervention (including death)	0	-	0.0	0	-	0.0

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; N = number of subjects in analysis population; n = number of subjects with adverse event; PBO = placebo; PYE = patient years of 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]

表 2.7.4.5-8 TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Safety、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）

	DBW safety					
Treatment	**PBO**			**BARI**		
N	5			9		
PYE	0.6			4.2		
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	1	20.0	185.4	6	66.7	353.5
関節痛	0	-	0.0	2	22.2	55.2
気管支炎	0	-	0.0	2	22.2	51.5
上腹部痛	0	-	0.0	1	11.1	24.0
咳嗽	0	-	0.0	1	11.1	27.2
ヘルパンギーナ	0	-	0.0	1	11.1	25.2
爪損傷	0	-	0.0	1	11.1	24.2
上咽頭炎	0	-	0.0	1	11.1	26.2
悪心	0	-	0.0	1	11.1	26.5
発熱	0	-	0.0	1	11.1	24.4
腎機能障害	0	-	0.0	1	11.1	27.1
アレルギー性鼻炎	0	-	0.0	1	11.1	25.5
上気道感染	0	-	0.0	1	11.1	24.3
上気道の炎症	0	-	0.0	1	11.1	27.3
鉄欠乏性貧血	1	20.0	161.6	0	-	0.0
口内炎	1	20.0	185.4	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 では、日本人集団で死亡は認められなかった（表 2.7.4.5-9）。重篤な有害事象は 3 例（12.0%、EAIR 8.5）で認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、「胃腸障害」（SOC）3 例（12.0%、EAIR 8.4）であった（表 2.7.4.5-10）。重篤な有害事象（PT）は、いずれも 1 例にのみ認められるものであった。また、いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

- 齲歯、ストレス、及び睫毛乱生：1 例
- イレウス：1 例
- 骨格筋系胸痛及び血便排泄：1 例

All JIA safety の日本人集団で治験薬投与の中止に至った有害事象は 1 例（若年性特発性関節炎）で認められた（表 2.7.4.5-9 及び Table APP JP 2.7.4.7.2.8［第 5.3.5.3.3 項］）。

All JIA safety の日本人集団での TEAE の発現率は、JAHV 試験 DBW safety の日本人集団のバリシチニブ群と比べて低値であった（表 2.7.4.5-9）。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 は 2 例（血便排泄、イレウス、各 1 例）で認められた（Table APP JP 2.7.4.7.2.6［第 5.3.5.3.3 項］）。

All JIA safety での日本人集団で発現率が 10 以上であった TEAE は、以下のとおり（表 2.7.4.5-11 及び Table APP JP 2.7.4.7.2.4［第 5.3.5.3.3 項］）。

- 若年性特発性関節炎：8 例（32.0%、EAIR 27.2）
- 上咽頭炎：8 例（32.0%、EAIR 25.2）
- 上気道感染：6 例（24.0%、EAIR 18.2）
- ざ瘡：4 例（16.0%、EAIR 11.9）
- 挫傷：4 例（16.0%、EAIR 11.8）
- 悪心：4 例（16.0%、EAIR 11.2）

表 2.7.4.5-9 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、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	25			
PYE	38.0			
	n	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	23	92.0	306.4	194.2, 459.7
TEAEs by severity [a]				
Mild	11	44.0	43.8	21.9, 78.4
Moderate	10	40.0	37.3	17.9, 68.6
Severe	2	8.0	5.6	0.7, 20.1
Death	0	-	0.0	-
SAEs	3	12.0	8.5	1.8, 24.9
AEs leading to discontinuation of study intervention (including death)	1	4.0	2.6	0.1, 14.6

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with adverse event; PYE = patient years of 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]

表 2.7.4.5-10 重篤な有害事象の発現例数、発現割合及び発現率（Safety、日本人）（All JIA safety、IDB）

	All JIA safety			
Treatment	**All BARI**			
N	25			
PYE	38.0			
System Organ Class Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 SAE	3	12.0	8.5	1.8, 24.9
胃腸障害	3	12.0	8.4	1.7, 24.5
齲歯	1	4.0	2.6	0.1, 14.6
血便排泄	1	4.0	2.7	0.1, 15.1
イレウス	1	4.0	2.7	0.1, 14.9
眼障害	1	4.0	2.6	0.1, 14.6
睫毛乱生	1	4.0	2.6	0.1, 14.6
筋骨格系および結合組織障害	1	4.0	2.7	0.1, 15.2
筋骨格系胸痛	1	4.0	2.7	0.1, 15.2
精神障害	1	4.0	2.6	0.1, 14.7
ストレス	1	4.0	2.6	0.1, 14.7

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; SAE = Serious Adverse Event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

MedDRA-J Version 24.1.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-11 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、日本人）（All JIA Safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	**All BARI**			
N	25			
PYE	38.0			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	23	92.0	306.4	194.2, 459.7
若年性特発性関節炎	8	32.0	27.2	11.8, 53.7
上咽頭炎	8	32.0	25.2	10.9, 49.7
上気道感染	6	24.0	18.2	6.7, 39.6
ざ瘡	4	16.0	11.9	3.2, 30.4
挫傷	4	16.0	11.8	3.2, 30.1
悪心	4	16.0	11.2	3.0, 28.6
上腹部痛	3	12.0	8.1	1.7, 23.8
関節痛	3	12.0	9.3	1.9, 27.2
気管支炎	3	12.0	8.6	1.8, 25.1
靭帯捻挫	3	12.0	8.6	1.8, 25.1
四肢痛	3	12.0	8.6	1.8, 25.2

	IDB			
	All JIA safety			
Treatment	All BARI			
N	25			
PYE	38.0			
Preferred Term	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
発熱	3	12.0	8.1	1.7, 23.7
口内炎	3	12.0	8.4	1.7, 24.7
COVID-19	2	8.0	5.4	0.7, 19.5
湿疹	2	8.0	5.4	0.7, 19.7
麦粒腫	2	8.0	5.3	0.6, 19.1
中耳炎	2	8.0	5.8	0.7, 20.9
そう痒症	2	8.0	5.5	0.7, 19.7
上気道の炎症	2	8.0	5.5	0.7, 19.7

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; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
MedDRA-J Version 24.1.
Sources: [redacted]

2.7.4.5.3.5 事前に規定した注目すべき有害事象

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety での日本人集団及び全体集団の事前に規定した注目すべき有害事象を評価した。

以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、DBW safety 及び All JIA safety の全体集団で認められなかった（第 2.7.4.2.1.7 項）。

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

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

- 感染症のうち、帯状疱疹（症候群）、単純ヘルペス（症候群）
- 高脂血症に関連した有害事象
- 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）
- 筋肉症状に関連した有害事象
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象
- 光線過敏性

DBW safety 及び All JIA safety の日本人集団で認められた事前に規定した注目すべき有害事象の結果は、以下のとおり。

潜在的な日和見感染を含む感染症

DBW safety 及び All JIA safety の日本人集団での感染症の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお、全体集団での結果は、第 2.7.4.2.1.7.1 項に示した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety の日本人集団では、感染症はバリシチニブ群 2 例にのみ認められた（表 2.7.4.5-12）。重篤な感染症、治験薬の投与中止又は投与中断に至った感染症は認められなかった。

DBW safety の日本人集団のバリシチニブ群 2 例で認められた感染症は、以下のとおり（Table APP JP2.7.4.7.2.10［第 5.3.5.3.3 項］）。重症度が高度の感染症は認められなかった（Table APP JP2.7.4.7.2.5［第 5.3.5.3.3 項］）。

- 気管支炎：1 例
- 気管支炎、ヘルパンギーナ、上咽頭炎、及び上気道感染：1 例

表 2.7.4.5-12　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV					
	DBW safety					
Treatment group	**PBO**			**BARI**		
N	5			9		
PYE	0.6			4.2		
Infection AEs	**n**	**%**	**EAIR**	**n**	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	0	-	0.0	2	22.2	56.9
SAE	0	-	0.0	0	-	0.0
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	0	-	0.0
Temporary interruption from study drug due to AE	0	-	0.0	0	-	0.0
Potential opportunistic infection	0	-	0.0	0	-	0.0
Herpes zoster	0	-	0.0	0	-	0.0
Herpes simplex	0	-	0.0	0	-	0.0
Tuberculosis	0	-	0.0	0	-	0.0
Viral hepatitis	0	-	0.0	0	-	0.0
Coronavirus infection (HLT)	0	-	0.0	0	-	0.0

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

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

併合解析セット　All JIA safety

All JIA safety の日本人集団での感染症の発現率は、JAHV 試験 DBW safety のバリシチニブ群と比べて高値であった（表 2.7.4.5-13）。重篤な感染症、治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。治験薬の投与中断に至った感染症は、1 例（エプスタイン・バーウイルス感染）

にのみ認められた（Table APP JP 2.7.4.7.2.9［第 5.3.5.3.3 項］）。本事象は、日和見感染の可能性のある TEAE であったが、社内の判定委員会により、日和見感染ではないと判断された。

All JIA safety の日本人集団で認められた感染症のうち、2 例以上で認められた事象は、以下のとおり（Table APP JP 2.7.4.7.2.11［第 5.3.5.3.3 項］）。重症度が高度の感染症は認められなかった（Table APP JP 2.7.4.7.2.6［第 5.3.5.3.3 項］）。

- 上咽頭炎：8 例（32.0%、EAIR 25.2）
- 上気道感染：6 例（24.0%、EAIR 18.2）
- 気管支炎：3 例（12.0%、EAIR 8.6）
- COVID-19：2 例（8.0%、EAIR 5.4）
- 麦粒腫：2 例（8.0%、EAIR 5.3）
- 中耳炎：2 例（8.0%、EAIR 5.8）

表 2.7.4.5-13 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、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB			
	All JIA safety			
	All BARI			
N	25			
PYE	38.0			
Infection AE	**n**	**%**	**EAIR**	
			Estimate	**95% CI**
Patients with ≥1 TEAE	16	64.0	75.8	43.3, 123.0
SAE	0	-	0.0	-
Permanent DC from study drug due to AE	0	-	0.0	-
Temporary interruption from study drug due to AE	1	4.0	2.6	0.1, 14.8
Potential opportunistic infection	1	4.0	2.6	0.1, 14.8
Herpes zoster	0	-	0.0	-
Herpes simplex	0	-	0.0	-
Tuberculosis	0	-	0.0	-
Viral hepatitis	0	-	0.0	-
Coronavirus infection (HLT)	2	8.0	5.4	0.7, 19.5

Abbreviations: AE = adverse event; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; DC = discontinuation; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; HLT = high-level term; 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; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

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 の日本人集団での肝障害に関連する有害事象の発現は、少なく、日本人集団に特有の安全性状の懸念は認められなかった。

なお、全体集団での結果は、第 2.7.4.2.1.7.9.4 項に示した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety の日本人集団で、肝障害に関連する有害事象は、認められなかった。

併合解析セット　All JIA safety

All JIA safety の日本人集団で、肝障害に関連する有害事象は、1 例（肝機能異常）にのみ認められた（表 2.7.4.5-14）。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、認められなかった（Table APP JP 2.7.4.7.3.4［第 5.3.5.3.3 項］）。

表 2.7.4.5-14　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、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
N	25		
PYE	38.0		
	n	**%**	**EAIR**
Patients with ≥1 TEAE	1	4.0	2.6
Hepatic function abnormal	1	4.0	2.6

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 exposure; PYR = patient-years at risk; TEAE = treatment emergent adverse event.

Note: EAIRs are calculated based on PYR.

Sources: [redacted]

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 の日本人集団でのアレルギー反応／過敏症（狭域検索）の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお、全体集団での結果は、第 2.7.4.2.1.7.13 項に示した。

JAHV 試験　DBW safety

DBW safety の日本人集団でアレルギー反応／過敏症に該当する事象は、バリシチニブ群 1 例（アレルギー性鼻炎）にのみ認められた（表 2.7.4.5-15 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.5［第 5.3.5.3.3 項］）。アレルギー反応／過敏症の重篤な有害事象、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。アレルギー反応／過敏症に該当する事象の重症度は、軽度であった（Table APP JP 2.7.4.7.2.5［第 5.3.5.3.3 項］）。

DBW safety の日本人集団で発疹（症候群）及び顔面腫脹（症候群）に該当する事象は、認められなかった（表 2.7.4.5-15）。

表 2.7.4.5-15　アレルギー反応／過敏症の発現例数及び発現割合（Safety、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）

	JAHV			
	DBW safety			
Treatment group	**PBO**		**BARI**	
N	5		9	
	n	**%**	**n**	**%**
Narrow search and anaphylactic reaction	0	-	1	11.1
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	0	-	0	-
Hypersensitivity (narrow)	0	-	1	11.1
Angioedema (narrow)	0	-	0	-
Rash (cluster)	0	-	0	-
Face swelling (cluster)	0	-	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.
Sources: [redacted]

併合解析セット　All JIA safety

All JIA safety の日本人集団でアレルギー反応／過敏症に該当する事象が、バリシチニブ群 6 例に認められた（表 2.7.4.5-16）。いずれも過敏症の SMQ（狭域検索）の事象であり、2 例以上で認められた事象は、湿疹（2 例）のみであった（Table APP JP 2.7.4.7.3.6［第 5.3.5.3.3 項］）。

アレルギー反応／過敏症の重篤な有害事象、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。アレルギー反応／過敏症の重症度は、軽度又は中等度であった（Table APP JP 2.7.4.7.2.6［第 5.3.5.3.3 項］）。

All JIA safety の日本人集団で発疹（症候群）に該当する事象は、3 例（湿疹 2 例、皮膚炎 1 例）に認められた（表 2.7.4.5-16 及び Table APP JP 2.7.4.7.2.13［第 5.3.5.3.3 項］）。顔面腫脹（症候群）に該当する事象は、認められなかった。

表 2.7.4.5-16　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、日本人）（All JIA safety、IDB）

	IDB		
	All JIA safety		
Treatment	All BARI		
N	25		
PYE	38.0		
	n	**%**	**EAIR**
Narrow search and anaphylactic reaction	6	24.0	18.5
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	0	-	0.0
Hypersensitivity (narrow)	6	24.0	18.5
Angioedema (narrow)	0	-	0.0
Rash (cluster)	3	12.0	8.7
Face swelling (cluster)	0	-	0.0

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.
Note: EAIRs are calculated based on PYR.
Sources: [redacted]

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値異常

JAHV 試験 DBW safety 及び併合解析セット All JIA safety で注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値を評価した結果、日本人集団で臨床検査値が悪化又は上昇した被験者の割合は、おおむね全体集団と比べて低く、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお、全体集団の結果は、第 2.7.4.2.1.7.2 項、第 2.7.4.2.1.7.3 項、第 2.7.4.2.1.7.7 項、第 2.7.4.2.1.7.9 項、及び第 2.7.4.2.1.7.10 項に示した。

血液学的変化

DBW safety 及び All JIA safety での血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合から、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-17、Table APP JP 2.7.4.7.3.7 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.8［第 5.3.5.3.3 項］）。

- **好中球数減少**：DBW safety 及び All JIA safety 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、認められなかった。
- **リンパ球数減少**：DBW safety では、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、認められなかった。All JIA safety では、リンパ球数のグレードが 3 以上に悪化した被験者は、1 例（グレード 3）のみであった。
- **ヘモグロビン減少（貧血）**： DBW safety 及び All JIA safety では、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、認められなかった。
- **血小板数増加**： DBW safety では、血小板数上昇の評価対象となる被験者がいなかった。All JIA safety では、血小板数が 400 × 10^9/L 超に増加した被験者は 7 例認められたが、血小板数が 600 × 10^9/L 超に増加した被験者はいなかった。

脂質レベルへの影響

DBW safety 及び All JIA safety での日本人被験者における脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇の状況は、評価対象となる被験者数に限りがあり、解釈に限界はあるが、全体集団と同様にバリシチニブ投与で総コレステロールの増加が認められた。脂質レベル変化の状況から、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-18、Table APP JP 2.7.4.7.3.9 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.10［第 5.3.5.3.3 項］）。

CPK 増加

DBW safety 及び 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いなかった（表 2.7.4.5-19、Table APP JP 2.7.4.7.3.11 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.12［第 5.3.5.3.3 項］）。

肝機能異常

DBW safety 及び All JIA safety での肝機能検査値の増加の状況から、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-20、Table APP JP 2.7.4.7.3.13 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.14［第 5.3.5.3.3 項］）。

- **ALT、AST の増加**：DBW safety のバリシチニブ群で ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者は認められなかった。All JIA safety で ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者は、1 例（4.0%）のみであった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者は、1 例（4.0%）のみであった。

  DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety で AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は、認められなかった。
- **総ビリルビン、ALP の増加：** DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety でビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は、認められなかった。また ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者は、認められなかった。

腎機能への影響

DBW safety のバリシチニブ群及び All JIA safety でクレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者は、認められなかった（表 2.7.4.5-21、Table APP JP 2.7.4.7.3.15 及び Table APP JP 2.7.4.7.3.16［第 5.3.5.3.3 項］）。

表 2.7.4.5-17　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV				IDB	
	DBW safety				All JIA safety	
Treatment	**PBO**		**BARI**		**All BARI**	
N	5		9		25	
Haematological Change	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**
Neutrophil count decreased						
Any CTCAE Grade increase	0/0	-	1/8	12.5	6/25	24.0
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<1.0 × 10^9/L)	0/0	-	0/8	-	0/25	-
Lymphocyte count decreased						
Any CTCAE Grade increase	1/3	33.3	3/7	42.9	8/25	32.0
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<0.5 × 10^9/L)	0/3	-	0/7	-	1/25	4.0
Haemoglobin decreased						
Any CTCAE Grade increase	0/3	-	2/4	50.0	8/25	32.0
Increase to CTCAE Grade ≥3 (<8.0 g/dL)	0/3	-	0/4	-	0/25	-
Platelet count increased						
Thrombocytosis (>400 × 10^9/L)	0/0	-	0/0	-	7/16	43.8
Thrombocytosis (>600 × 10^9/L)	0/1	-	0/0	-	0/23	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DBW = double-blind withdrawal; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); PBO = placebo.

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

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-18　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV				IDB	
	DBW safety				All JIA safety	
Treatment	**PBO**		**BARI**		**All BARI**	
N	5		9		**25**	
Lipid Change: Increase	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**
Total cholesterol NCEP Criterion Borderline high (170 - 199 mg/dL) or High (≥200 mg/dL)	0/1	-	4/5	80.0	14/20	70.0
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥200 mg/dL)	0/1	-	1/5	20.0	6/24	25.0
LDL cholesterol NCEP Criteria borderline High (110 to 129 mg/dL) or High (≥130 mg/dL)	0/1	-	1/5	20.0	5/22	22.7
LDL-C NCEP Criteria High (≥130 mg/dL)	0/1	-	0/5	-	2/24	8.3
HDL cholesterol NCEP Criteria Borderline High (40 to 45 mg/dL) or Acceptable	0/0	-	0/0	-	0/0	-
HDL cholesterol NCEP Criteria Acceptable	1/1	100	0/0	-	7/7	100
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)	0/1	-	1/5	20.0	12/21	57.1
Triglycerides NCEP Criteria High (0-9 years of age: ≥100 mg/dL, 10-19 years of age: ≥130 mg/dL)	0/2	-	1/5	20.0	9/25	36.0

Abbreviations: BARI = baricitinib; 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; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); NCEP = National Cholesterol Education Program; PBO = placebo.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-19　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV				IDB	
	DBW safety				All JIA safety	
Treatment	**PBO**		**BARI**		**All BARI**	
N	5		9		25	
CPK Change	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**
Any CTCAE increase	0/2	-	2/6	33.3	7/25	28.0
Increase to CTCAE Grade ≥1 (>1 × ULN)	0/1	-	2/6	33.3	7/23	30.4
Increase to CTCAE Grade ≥2 (>2.5 × ULN)	0/2	-	0/6	-	1/25	4.0
Increase to CTCAE Grade ≥3 (>5 × ULN)	0/2	-	0/6	-	0/25	-
Increase to CTCAE Grade ≥4 (>10 × ULN)	0/2	-	0/6	-	0/25	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; NAR = number of patients at risk for the specified; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-20　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV						IDB		
	DBW safety						All JIA safety		
Treatment	**PBO**			**BARI**			**All BARI**		
N	5			9			25		
Abnormal Hepatic Test	**Nb**	**n**	**%**	**Nb**	**n**	**%**	**Nb**	**n**	**%**
ALT ≥3× ULN	0	0	-	7	0	-	25	1	4.0
ALT ≥5× ULN	0	0	-	7	0	-	25	1	4.0
ALT ≥10× ULN	0	0	-	7	0	-	25	0	-
AST ≥3× ULN	0	0	-	7	0	-	24	0	-
AST ≥5× ULN	0	0	-	7	0	-	24	0	-
AST ≥10× ULN	0	0	-	7	0	-	24	0	-
Bilirubin ≥2× ULN	0	0	-	6	0	-	25	0	-
ALP ≥1.5× ULN	1	0	-	5	0	-	24	0	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; DBW = double-blind withdrawal; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; Nb = number of patients in the baseline category and that have at least one post baseline measurement; PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

Sources: [redacted]

表 2.7.4.5-21　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、日本人）（DBW safety、JAHV 試験）（All JIA safety、IDB）

	JAHV				IDB	
	DBW safety				All JIA safety	
Treatment	**PBO**		**BARI**		**All BARI**	
N	5		9		25	
Renal Abnormailty	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**	**n/NAR**	**%**
Any CTCAE increase	0/1	-	0/5	-	0/25	-
Increase to CTCAE Grade ≥1 (>1 × ULN)	0/1	-	0/5	-	0/25	-
Increase to CTCAE Grade ≥2 (>1.5 × ULN)	0/1	-	0/5	-	0/25	-
Increase to CTCAE Grade ≥3 (>3 × ULN)	0/1	-	0/5	-	0/25	-
Increase to CTCAE Grade ≥4 (>6 × ULN)	0/1	-	0/5	-	0/25	-

Abbreviations: BARI = baricitinib; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DBW = double-blind withdrawal; IDB = integrated database; JIA = juvenile idiopathic arthritis; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group (missing excluded); PBO = placebo; ULN = upper limit of normal.

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

Sources: [redacted]

2.7.4.5.4 薬物相互作用

JIA 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、薬物相互作用を評価する追加の試験は実施していない。

知られている薬物相互作用は、プロベネシドなど強力な阻害作用を示す有機アニオントランスポーター（OAT）3 阻害剤であり（オルミエント添付文書 2022）、バリシチニブと併用することにより、バリシチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある（関節リウマチ申請資料：既提出申請資料［RA］第 2.7.4.5.3 項）。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

JAK-STAT 経路は、早期の胚発生に影響を及ぼす細胞接着及び細胞極性に関連していることが示されている。バリシチニブがヒト胎児の発達に与える影響は明らかになっていないが、ラット及びウサギを用いた試験で催奇形性が認められた。骨格異常等の胎児毒性（ヒトでの最大曝露量よりも高い曝露量でみられた）が認められたことから、バリシチニブは子宮での骨形成に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

JIA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外された。JIA 患者での潜在的なリスクを管理するため、妊娠可能な女性及びそのパートナーは、試験期間中及び治験薬の最終投与から少なくとも 1 週間後まで確実な避妊法を実施することとした。バリシチニブのすべての臨床試験で「妊娠」を試験中止基準とした。

妊娠が報告された場合の追跡調査方法

臨床試験に参加する被験者の妊娠又はそのパートナーの妊娠が報告された場合、治験依頼者は報告のあった出産予定日又は出産推定日の約 1 ヵ月後に妊娠アウトカムフォームを実施医療機関に送付し、以下を含む関連情報の提供を要請した。

- 過去の妊娠歴及びその転帰
- 有害な妊娠転帰に対する既知のリスク因子
- 併用薬
- 妊娠合併症及び介入処置
- 新生児／乳児のデータ（分娩日、在胎期間、人口統計学的データ、アプガー指数、合併症、及び介入処置を含む）
- 治験担当医師による治験薬との因果関係の判定

先天異常が報告された場合は、追跡調査を実施して追加で詳細情報を入手し、転帰を記録することとした。妊娠／乳児に関する情報は重要であると考え、追跡調査を実施して転帰情報を入手することとした。

先天性欠損症及び流産の背景リスク

発現した集団に対する主要な先天性欠損症及び流産の背景となるリスクの予測は不明であるが、すべての妊娠には、先天性欠損、欠損、又はその他の有害事象の背景リスクがある。 米国一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主な先天性欠損症及び流産の背景リスクの推定

値は、それぞれ 3% 及び 10% ～ 20% と推定される（[CDC] 2008; [ACOG] 2018; Nybo Anderson et al. 2000; Surette and Dunham 2019）。

バリシチニブの臨床開発プログラム期間中の妊娠

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、RA、AD、AA などの患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラム期間中に妊娠した女性は 68 例、試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナーの妊娠が 19 例報告されている。

JIA 患者を対象とした臨床試験期間中の妊娠

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、JIA を対象とした臨床試験期間中に妊娠した女性は報告されていない。また、試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナーの妊娠は報告されていない。

JIA 以外の疾患を対象とした臨床試験期間中の妊娠

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、JIA 以外の疾患を対象とした臨床試験期間中に妊娠した女性は 68 例報告されている。妊娠の転帰は、以下のとおり。

- 出生：21 例（30.9%）
  - 正期産：18 例
    - 健康：15 例
    - 転記不明（合併症の報告なし）：2 例
    - 合併症を伴う：1 例（生後 3 日に新生児黄疸及び生後 1 ヵ月に湿疹）
  - 未熟児：3 例
- 妊娠中又は追跡不能：16 例（23.5%）
- 選択的中絶：13 例（19.1%）
- 自然流産：17 例（25.0%）
- 子宮内胎児死亡：1 例（1.5%）

また、試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナー19 例の妊娠が報告されている。パートナーの妊娠の転帰は以下のとおり。

- 出生：10 例
  - 正期産：9 例
    - 健康：6 例
    - 羊水感染/羊膜腔感染：2 例
    - 心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、及び肺高血圧症（軽度）：1 例
  - 転帰不明（合併症の報告なし）の双生児未熟児：1 例
- 妊娠中又は追跡不能：6 例
- 自然流産：3 例

JIA 患者を対象とした臨床試験期間中の授乳

JIA 患者を対象とした試験で授乳期間中の女性にバリシチニブを投与した症例は報告されていない。

JIA 患者を対象とした臨床試験から、妊娠又は授乳に関する新たな安全性上の知見は認められなかった。他の疾患を対象としたバリシチニブの臨床試験又は市販後の自発報告から、妊娠に関する新たな安全性上の知見は認められなかった。

2.7.4.5.6 過量投与

バリシチニブの 40 mg までの単回投与試験及び 20 mg を 1 日 1 回投与までの 10 日間反復投与試験の結果、用量制限毒性は認められなかった。健康被験者を対象にバリシチニブ 40 mg を単回投与したときの薬物動態の結果から、24 時間以内に投与量の 90%超が排泄されると予測された。

JIA 患者を対象とした臨床試験では、過量投与が 2 例に認められた。

- 過量投与及び自殺企図：1 例（DBW safety のプラセボ群の被験者、第 2.7.4.2.1.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.12 項）
- 過量投与：1 例（All JIA safety の被験者）
  - [redacted]歳[redacted]被験者は、Study Day 1 から 42 の間、意図しない患者又は保護者の投与ミスによる過量投与（軽度）が認められ、バリシチニブの投与は中断された。過量投与に関連する他の有害事象は認められなかった。

JIA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で、治験実施計画書からの逸脱として、誤投与が数例で報告されたが、過量投与による有害事象は報告されていない。

バリシチニブの 40 mg までの単回投与試験で認められた忍容性及び非臨床試験の安全域の結果から、バリシチニブの過量投与が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。JIA 患者を対象とした臨床試験では、過量投与に関する新たな安全性上の知見は認められなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

動物及び薬物乱用患者を対象とした依存性試験は実施していない。これまでに実施したバリシチニブの臨床試験で、バリシチニブの身体的又は精神的依存性を示唆する結果は得られていない。バリシチニブは血液脳関門を通過しないため、バリシチニブによる薬物乱用はないと推測される。JIA 患者を対象とした臨床試験の安全性のデータから薬物乱用の事象は特定されなかった。併合解析セット All JIA safety において、「薬物乱用および依存 SMQ（20000101）」に該当する有害事象に薬物乱用又は薬物依存を示唆する事象は、2 例に認められた。

- 過量投与：2 例（第 2.7.4.5.6 項）

非合法な目的でバリシチニブが乱用される可能性はリスクとみなさなかった。他の JAK 阻害剤が嗜癖症に至った薬物乱用又は薬物依存性を生じたという報告はない（ゼルヤンツ添付文書 2022; リンヴォック添付文書 2022; ジャカビ添付文書 2021）。RA 患者、AD 患者、AA 患者、及び JIA 患者を対象とした臨床試験のデータから薬物乱用又は薬物依存のリスクは特定されなかった。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

離脱は身体的依存を引き起こした可能性のある薬物の突然の断薬又は大幅な減量と定義される。身体的依存とは、薬物の反復使用に対する生理学的適応により生じる状態のことであり、離脱徴候及び症状として現れる。反跳現象は、実薬投与中止後に、投与中止が原因で発現する事象又は重症度が悪化する事象と定義される。

JIA 患者を対象とした JAHV 試験では、OLLI 期間終了時（12 週時）に PedACR30 を達成した被験者は、最長 32 週間の DBW 期間に移行した。この DBW 期間にプラセボ群に無作為化された被験者がバリシチニブの投与中断後にベースライン時の JIA の症状と比べて悪化していないか確認した。JAHV 試験の DBW 期間の有効性及び安全性の結果から、離脱症状又は反跳現象は示されなかった。

JAHV 試験 DBW safety での離脱症状及び反跳症状に関連する TEAE を「薬物離脱 SMQ（20000102）」を用いて特定した。その結果、バリシチニブの離脱症状及び反跳現象に関連する安全性上の懸念は報告されていない。

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

バリシチニブが自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は知られていない。RA 患者、AD 患者、及び AA 患者を対象とした臨床試験で、自動車運転又は機械操作能力に影響を及ぼすことを示唆するシグナルは認められず、精神機能の障害を示した所見もなかった。

DBW safety 及び All JIA safety を用いて、自動車運転及び機械操作能力への影響を示唆する TEAE を評価した。その結果、疲労、浮動性めまい、不眠症、失神、倦怠感、無力症、回転性めまい、痙攣発作が認められたが、バリシチニブの投与による自動車運転又は機械操作能力への影響を示唆するシグナルは認められなかった。

本結果は、バリシチニブの確立された安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.6 市販後データ

バリシチニブは、2017 年 2 月 13 日に欧州（中央審査方式）で中等症から重症の関節リウマチ（RA）患者に対する治療薬として初めて承認された。日本では、2022 年 12 月時点で、RA、アトピー性皮膚炎（AD）、SARS-Cov-2 による肺炎（COVID-19）、及び円形脱毛症（AA）の治療薬として承認されている。世界での承認状況は以下のとおり。

- RA：欧州、米国、及び日本を含む 70 ヵ国以上
- AD：欧州及び日本を含む 60 ヵ国以上
- COVID-19：米国及び日本を含む 10 ヵ国以上（緊急使用許可含む）
- AA：米国、欧州、及び日本を含む 40 ヵ国以上

RA 治療での市販以降に得られたデータを総合的に評価した。

欧州、米国、日本のコホートを利用したマルチデータベース観察コホート研究（I4V-MC-B023 試験）から、以下の知見が得られた（第 5.3.6.1 項）。

- バリシチニブは、TNF 阻害薬と比較して VTE リスク上昇に関して有意差を認めた。
- バリシチニブは、TNF 阻害薬と比較して MACE 及び重篤な感染症ではリスクを上昇させる傾向を示したが、有意差は認められなかった。

これらの知見に基づく添付文書改訂相談の結果、現在の添付文書で既に注意喚起していること、I4V-MC-B023 の結果は添付文書改訂に至るエビデンスレベルではないと考えられたことから、現時点で添付文書での新たな注意喚起は行わないこととした。

最新の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）の調査単位期間中に、EMA のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）によって「慢性炎症性疾患の治療に使用されるすべての JAK 阻害剤に対する安全性レビュー（Article 20 procedure）」が開始された。PRAC によって「慢性炎症性疾患に対する JAK 阻害剤による重篤な副作用のリスク最小化措置追加」の勧告がまとめられ、欧州薬品委員会により採択された。

この勧告は、最新の PSUR／PBRER の作成後に採択されたが、勧告に含まれるリスク最小化措置は、USPI では注意喚起済みであり、SmPC は改訂して注意喚起する予定である。日本では、オルミエント錠に係る医薬品リスク管理計画書に静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象を安全性検討事項として設定済みである。

最新の PSUR／PBRER 及び国内安全性情報 は、以下のとおり。

- 第 11 回 PSUR（調査期間 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（第 5.3.6.1 項）
- 第 8 回国内安全性定期報告（調査期間 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（第 5.3.6.2 項）

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）

最新の PSUR／PBRER では、1,322,100 人（303,600 人年）の患者にバリシチニブが投与されたと推定される。調査単位期間中に得られたデータ及び蓄積された情報を検討した結果、承認され

ているすべての適応症について、確立されたバリシチニブの良好なベネフィット・リスクバランスが維持されたと結論付けた。

2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告）

最新の国内安全性定期報告に含まれるデータは、以下のとおり。

なお、第 8 回国内安全性定期報告での、AA 以外の適応症に関する一般使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果は、第 7 回定期安全性報告と同一の報告内容である。

RA：

- 市販直後調査（20[redacted]年[redacted]月報告済み）
- 特定使用成績調査（実施中）
  中間解析時の副作用発現割合は 20.9%（992/4746 例）であり、主な副作用（上位 3 位）は帯状疱疹が 2.95%（140/4746 例）、上気道の炎症が 1.16%（55/4746 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1.05%（50/4746 例）であった。
- 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JADY 試験）（20[redacted]年[redacted]月報告済み）

AD：

- 市販直後調査（20[redacted]年[redacted]月報告済み）
- 特定使用成績調査（実施中）
  前回調査単位期間終了までに 103 例が登録された。
- 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAHN 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、前回調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 180 例であり、副作用の発現割合は 15.56%（28 例）であった。主な副作用（2 例以上）は、帯状疱疹が 2.22%（4/180 例）、足部白癬、単純ヘルペス、伝染性軟属腫、蜂巣炎及び皮膚乳頭腫が各 1.11%（2/180 例）であった。
- 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAIN 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、前回調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 60 例であり、副作用の発現割合は 8.33%（5 例）であった。主な副作用（2 例以上）は、口腔ヘルペスが 3.33%（2/60 例）であった。

COVID-19：

- 市販直後調査（20[redacted]年[redacted]月報告済み）
- 一般使用成績調査（実施中）
  前回調査単位期間終了までに 11 例が登録された。

AA：

- 特定使用成績調査（20[redacted]年[redacted]月開始）

- 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAHO 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、当該調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 8 例であり、副作用の発現は認められなかった。
- 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAIR 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、当該調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 30 例であり、副作用の発現割合は 6.67%（2 例）であった。副作用は麦粒腫及び COVID-19 が各 1 件であった。

【参考文献】

[ACOG] American College of Obstetricians and Gynecologists. Early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin No. 200. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197-e207.

Barth S, Haas J-P, Schlichtiger J, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153267.

Burnham JM, Shults J, Weinstein R, et al. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1074-1079.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. CDC growth charts. Standard growth data [released in 2000]. Available at: https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm. Accessed 6 January, 2023.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall prevalence of major birth defects – Atlanta, Georgia, 1978-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(1):1-5. Available at: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm. Accessed 6 January, 2023.

[CFR] Code of Federal Regulations. US National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register and Government Publishing Office. Electronic Code of Federal Regulations; Title 21 Food and Drugs, Part 312 Investigational New Drug Application, Subpart B Investigational New Drug Application (IND), Section 312.32 IND safety reporting. 75 FR 59961. September 29, 2010. Available at https://www.ecfr.gov/cgi-bin/textidx?SID=d9706c2cdaf6365971bafe5fea482ada&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5#se21.5.312_132. Accessed 6 January, 2023.

Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71-80.

Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(5):463-474.

[CTCAE] Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0. Published November 27, 2017. Available at https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed 25 June 2021.

Davis AM, Rubinstein TB, Rodriguez M, et al. Mental health care for youth with rheumatologic diseases – bridging the gap. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):85.

De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med*. 2008;99(1):23-43.

Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):334-343.

Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(suppl 1):i4-i16.

Henderson C, Specker BL, Sierra RI, et al. Total-body bone mineral content in non–corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum*. 2001;43(3):531-540.

[ICH] International Conference on Harmonisation. Harmonised Tripartite Guideline: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. E2A. 1995. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf. Accessed 12 September 2022.

Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1009-1019.

Krause ML, Zamora-Legoff JA, Crowson CS et al. Population-based study of outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) compared to non-JIA subjects. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):439-443.

Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-981.

Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, Stappenbeck TS. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLoS One*. 2014;9(12):e114195.

Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, et al. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):105.

Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, et al. Should a platelet limit of 600 x 10(9)/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol*. 1998;100(1):15-23.

McErlane F, Carrasco F, Kearsley-Fleet L, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: results from the childhood arthritis Prospective Study (CAPS). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018;48(1): 53-60.

Mercer LK, Lunt M, Low AL, et al.; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1087 1093.

Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127(12):1208-1232.

[NCEP Expert Panel] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(suppl 5):S213-S256.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712.

Papp KA, Menter MA, Abe M, et al.; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):949-961.

Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, et al. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheum*. 2006;55(2):199-207.

Surette A, Dunham SM. Early Pregnancy Risks. In: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS, editors. CURRENT Diagnosis & Treatment: Obstetrics & Gynecology, 12e. McGraw Hill; 2019:1-9.

Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1057-1064.

Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-1158.

Wasserman H and Gordon CM. Bone mineralization and fracture risk assessment in the paediatric population. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):389-396.

Weldon D. The effects of corticosteroids on bone growth and bone density. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):3-15.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2107-2116.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837-852.

Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al. Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(4):485-489.

アクテムラ®点滴静注用添付文書第 2 版. 2022. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/450045_6399421A1020_1_19. Accessed 6 January, 2023.

オルミエント®錠添付文書第 7 版. 2022. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/530471_3999043F1020_1_11. Accessed 6 January, 2023.

ジャカビ®錠添付文書第 1 版. 2021. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/300242_4291034F1029_1_09. Accessed 6 January, 2023.

ゼルヤンツ®錠添付文書第 5 版. 2022. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/672212_3999034F1020_2_03. Accessed 6 January, 2023.

リンヴォック®錠添付文書第 9 版. 2022. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/112130_3999048G2024_1_11. Accessed 6 January, 2023.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献
第 2.7.1 項【参考文献】参照

(2) 2.7.2 で引用した文献
第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3) 2.7.3 で引用した文献
第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献
第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ
オルミエント錠１ｍｇ

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1　臨床試験一覧 2
2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧 3
2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性） 3
2.7.6.2　I4V-MC-JAGU 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 4
2.7.6.2.1　試験成績 7
2.7.6.2.1.1　被験者背景 7
2.7.6.2.1.2　PK 7
2.7.6.2.1.3　安全性 12
2.7.6.2.2　結論 12
2.7.6.3　I4V-MC-JAHV 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 16
2.7.6.3.1　試験方法 16
2.7.6.3.2　試験結果 21
2.7.6.3.2.1　被験者の内訳 21
2.7.6.3.2.2　解析対象集団 24
2.7.6.3.2.3　被験者背景 24
2.7.6.3.2.4　有効性 27
2.7.6.3.2.4.1　主要評価項目 27
2.7.6.3.2.4.2　副次評価項目 28
2.7.6.3.2.5　安全性 30
2.7.6.3.2.5.1　有害事象 30
2.7.6.3.2.5.2　事前に規定した注目すべき有害事象 37
2.7.6.3.2.5.3　バイタルサイン及び身体的所見 43
2.7.6.3.2.6　薬物動態 44
2.7.6.3.3　結論 44
2.7.6.4　I4V-MC-JAHX 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 73
2.7.6.4.1　試験方法 73
2.7.6.4.2　試験結果 76
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳 76
2.7.6.4.2.2　被験者背景 77
2.7.6.4.2.3　安全性 79
2.7.6.4.2.3.1　有害事象 79
2.7.6.4.2.3.2　事前に規定した注目すべき有害事象 84
2.7.6.4.2.3.3　その他の重要な有害事象 85
2.7.6.4.2.4　有効性 85
2.7.6.4.2.4.1　PedACR30/50/70/90/100 85
2.7.6.4.3　結論 90

略語一覧

略語	定義
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the concentration versus time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the 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 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
BMI	body mass index
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum plasma drug concentration：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
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ERA	enthesitis-related JIA：付着部炎関連関節炎
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
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
NRI	nonresponder imputation
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
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PT	preferred term：基本語
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RF	rheumatoid factor：リウマトイド因子
SMQ	standardized MedDRA queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
t_{max}	time of maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数（日本人被験者数）	健康被験者又は患者の診断例	試験の進行状況報告書の種類
第 I 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAGU	第 5.3.1.2.1 項	バリシチニブ臨床試験用内用懸濁液と市販用錠剤の生物学的同等性を検証すること。	単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	治験薬 • バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液製剤 • バリシチニブ 4 mg 錠 投与量 • バリシチニブ 4 mg	単回投与	完了 • パート A：24 例 • パート B：18 例 （日本人を含まない）	健康被験者	完了 最終報告書

2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性）

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬（製剤の種類）投与量	投与期間	被験者数（日本人被験者数）	健康被験者又は患者の診断例	試験の進行状況報告書の種類
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHV	第 5.3.5.1.1 項	JIA 患者でのバリシチニブの有効性をプラセボと比較評価すること。	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 OLLI 期間：対照なし DBW 期間：プラセボ	治験薬 • バリシチニブ 1、2、4 mg 錠 • バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液製剤 • 上記のプラセボ 投与量（基本投与量） • 9 歳以上 18 歳未満：4 mg • 2 歳以上 9 歳未満：2 mg	OLLI 期：12 週間 DBW 期：32 週間	OLLI • 組入れ：219 例（25 例） • 完了：163 例（14 例） DBW • 割付：163 例（14 例） • 完了：87 例（5 例）	JIA 患者	完了 最終報告書
第 III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHX	第 5.3.5.2.1 項	JIA 又は sJIA 患者でのバリシチニブの長期安全性及び忍容性を評価すること。	多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	治験薬 • バリシチニブ 1、2、4 mg 錠 • バリシチニブ 2 mg/mL 内用懸濁液製剤 投与量（基本投与量） • 9 歳以上 18 歳未満：4 mg • 2 歳以上 9 歳未満：2 mg • 1 歳以上 2 歳未満：1.5 mg	最長 264 週間	• 組入れ：199 例（23 例）	JIA 患者及び sJIA 患者	実施中 簡易報告書

2.7.6.2　I4V-MC-JAGU 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

標題

A Bioequivalence and Food Effect Study in Healthy Subjects Comparing Baricitinib Suspension and Commercial Tablet Formulations

実施医療機関数及び実施国

1 施設（シンガポール）

試験実施期間

2017 年 6 月 27 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- バリシチニブ 4 mg を、臨床試験用内用懸濁液（試験製剤：2 mg/mL 懸濁液を 2 mL、以下、内用懸濁液）又は市販用錠剤（標準製剤：4 mg 錠）の 2 種類の製剤で単回投与したときの生物学的同等性を検証すること。

副次目的：

- 健康成人被験者にバリシチニブを単回投与したときの忍容性を評価すること。
- 内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること。
- 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 に与える高脂肪高カロリー食の影響を検討すること。

試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であり、2 つのパートからなる（図 2.7.6.2-1）。

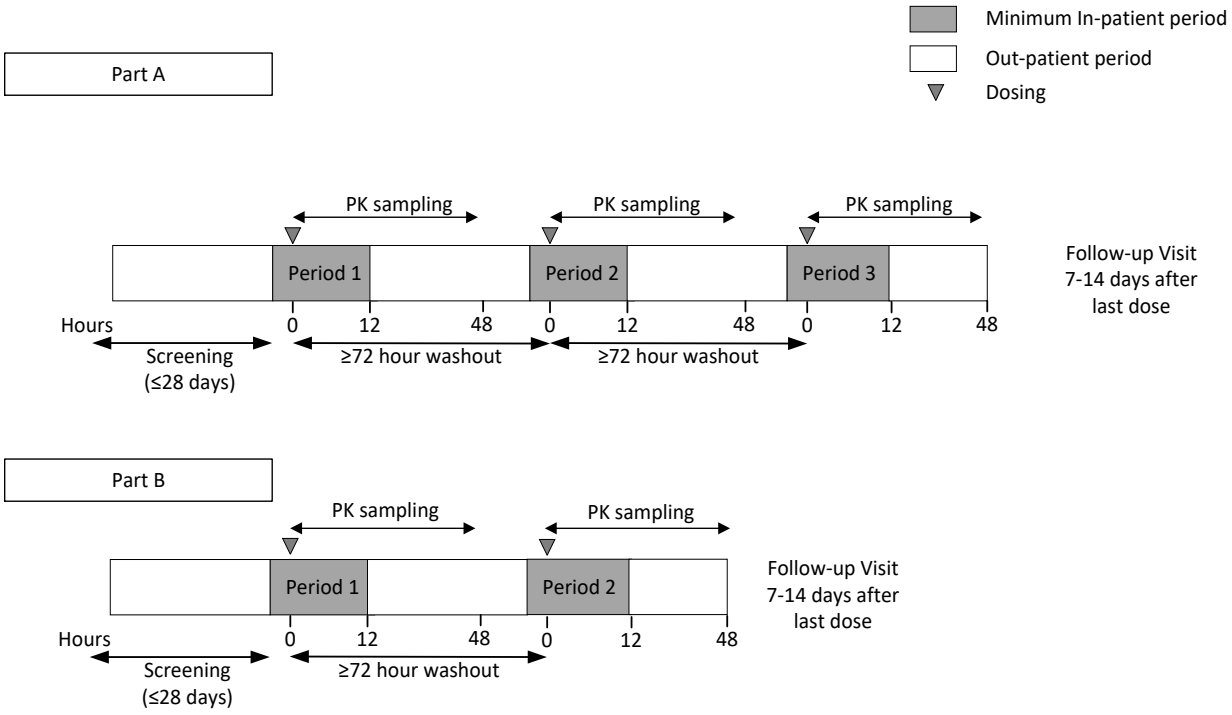


図 2.7.6.2-1　試験デザイン

<u>パート A</u>

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（2 mg/mL 懸濁液を 2 mL）又はバリシチニブ 4 mg 市販用錠剤（4 mg 錠）の 2 種類の製剤で単回投与したときの生物学的同等性を評価した。

	第 1 期	第 2 期	第 3 期
コホート 1	内用懸濁液 水なし（T1）	内用懸濁液 水あり（T2）	市販用錠剤 水あり（R）
コホート 2	内用懸濁液 水あり（T2）	市販用錠剤 水あり（R）	内用懸濁液 水なし（T1）
コホート 3	市販用錠剤 水あり（R）	内用懸濁液 水なし（T1）	内用懸濁液 水あり（T2）

<u>パート B</u>

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。

	第 1 期	第 2 期
コホート 1	空腹時（TFfasted）	食後（TFfed）
コホート 2	食後（TFfed）	空腹時（TFfasted）

各期とも、治験薬投与前及び投与後 48 時間（Day 3）の規定の採血ポイントで血液検体を経時的に採取し、バリシチニブの PK を評価するための血漿中バリシチニブ濃度を測定した。

対象被験者

健康成人

被験者数

	パートA	パートB
目標登録例数	26	18
目標完了例数	20	14
登録例数	43	
投与例数	24	18
完了例数	24	18

被験者数設定根拠

C_{max} の被験者間変動を 16%と仮定した場合、20 例の被験者を設定すれば 90%の検出力で最小二乗幾何平均の比の 95%信頼区間が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 に含まれると想定された。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の被験者間変動を 7.8%及び 7.6%と仮定した場合、20 例の被験者を設定すれば 99%超の検出力で 95%信頼区間が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 に含まれると想定された。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場合と市販用錠剤の比較が行えるよう、本被験者設定では両側 95%信頼区間を用いた。この手順は、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。

パート A 及びパート B を完了する被験者をそれぞれ 20 例以上及び約 14 例とするため、無作為に割付けられたパートの全ての期間が終了する前に試験を中止した被験者の入れ替えが出来ることとした。

治験薬の用量及び投与方法

<u>パートA</u>

- バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時に水なしで経口投与
- バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時に 240 mL の水とともに経口投与
- バリシチニブ市販用錠剤 4 mg 錠 1 錠を空腹時に 240 mL の水とともに経口投与

<u>パートB</u>

- バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時に水なしで経口投与
- バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL）を高脂肪高カロリー食後に水なしで経口投与

評価項目

＜PK＞

主要な PK パラメータを以下に示す。

- C_{max}
- AUC_{0-t}
- $AUC_{0-\infty}$
- t_{max}

＜安全性＞

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体所見

解析方法

＜PK＞

パート A では、対数変換した C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$を算出し、製剤、期、シーケンスを固定効果、被験者（シーケンス）を変量効果として線形混合効果モデルで評価した。対照製剤投与時と試験製剤投与時の PK を比較するため、逆対数変換して最小二乗幾何平均の比及びその信頼区間を示した。Holm のステップダウン法を用い、検定全体のα有意水準 0.1 を維持するようにした。

内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均の市販用錠剤に対する比の両側 95%信頼区間がいずれも 0.80～1.25 に含まれる場合、市販用錠剤と水とともに及び水なしで投与した内用懸濁液が生物学的に同等であると判断した。また、少なくともいずれかの投与方法で C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均の市販用錠剤に対する比の両側 95%信頼区間がいずれも 0.80～1.25 に含まれる場合、もう 1 つの投与方法の C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均の市販用錠剤に対する比の両側 90%信頼区間がいずれも 0.80～1.25 に含まれていれば、市販用錠剤と水とともに及び水なしで投与した内用懸濁液が生物学的に同等であると判断した（Holm のステップダウン法）。

同じモデルを用いて、内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの相対的バイオアベイラビリティを有意水準 0.1 で評価した。

パート B では、内用懸濁液を空腹時及び食後に投与したときの C_{max}、AUC_{0-t}、及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均の比を評価した。空腹時か食後か、期、シーケンスを固定効果、被験者（シーケンス）を変量効果とした線形混合モデルを用いた。空腹時投与及び食後投与の PK を比較するため、逆対数変換し、最小二乗幾何平均の比及びその 90%信頼区間を示した。

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を投与したときの t_{max}、並びに空腹時と食後に投与したときの t_{max} を比較するため、ウィルコクソンの符号付検定を用いて解析した。t_{max} の中央値の差、90%又は 95%信頼区間、及びウィルコクソン検定による p 値を算出した。

＜安全性＞

心電図以外の結果を一覧にした。TEAEs を、投与群、重症度、及び治験薬との因果関係の有無により要約した。

2.7.6.2.1 試験成績

2.7.6.2.1.1 被験者背景

本試験の被験者背景は JAGU 試験治験総括報告書第 6.1 項参照。

2.7.6.2.1.2 PK

<u>パート A</u>

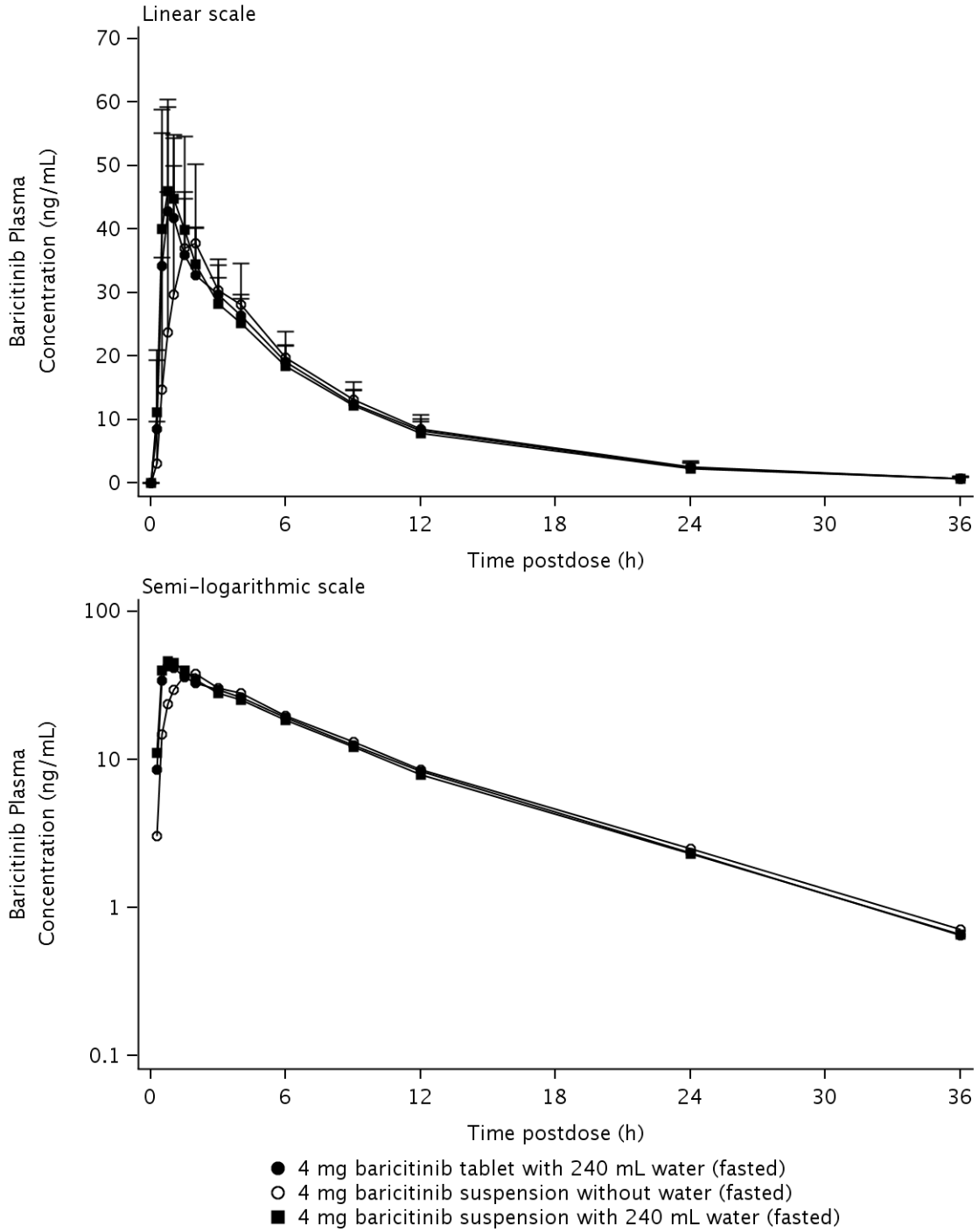
内用懸濁液は、摂水の有無にかかわらず市販用錠剤と生物学的に同等であることが示された（表 2.7.6.2-1）。すなわち、内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の市販用錠剤に対する比の 95%信頼区間は生物学的同等性の基準である

0.80～1.25 の範囲内であった。また、内用懸濁液を水なしで投与したときの t_{max} の中央値は、市販用錠剤を投与したときと比較して 0.42 時間遅延した（p=0.0133）。内用懸濁液を水とともに投与したときの t_{max} の中央値は市販用錠剤を投与したときと差がなかった（表 2.7.6.2-1）。

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 2.7.6.2-1、図 2.7.6.2-2）。内用懸濁液を水なしで投与したときの t_{max} の中央値は、水とともに投与したときと比較して 0.63 時間遅延した（p=0.0003）（表 2.7.6.2-1）。

<u>パート B</u>

内用懸濁液を食後に投与したとき、空腹時に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 2.7.6.2-2）。バリシチニブの 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 2.7.6.2-2）。



Source = JAGU CSR Figure JAGU 7.1

図 2.7.6.2-2　バリシチニブ 4 mg 単回投与後の平均血漿中バリシチニブ濃度推移（上図：片側標準偏差） - JAGU 試験 パート A

表 2.7.6.2-1　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 Least Square Means	Comparison	Ratio	(Confidence Interval for Ratio*)
AUC_{0-t} (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)
$AUC_{0-\infty}$ (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[a]**	**N**	**Median (Range)**	**Comparison**	**Median of Differences**	**Confidence Interval 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)

R = バリシチニブ市販用錠剤 4 mg 錠 1 錠を空腹時 240 mL の水とともに経口投与
T1 = バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時水なしで経口投与
T2 = バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時 240 mL の水とともに経口投与
* 95% Confidence Interval for T1 vs. R and T2 vs. R; 90% Confidence Interval for T1 vs. T2
Source: CSR JAGU; Table JAGU.7.1-7.4.

表 2.7.6.2-2　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 Least Square Means	Comparison	Ratio	(90% Confidence Interval for Ratio)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	TFfasted	17	279			
	TFfed	17	271	TFfasted vs. TFfed	0.973	(0.936, 1.01)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	TFfasted	17	288			
	TFfed	18	282	TFfasted vs. TFfed	0.978	(0.941, 1.02)
C_{max} (ng/mL)	TFfasted	17	48.1			
	TFfed	18	32.5	TFfasted vs. TFfed	0.675	(0.617, 0.740)
Parameter (units)	**Treatment[a]**	**N**	**Median (Range)**	**Comparison**	**Median of Differences**	**90% Confidence Interval for the Difference**
t_{max} (h)	TFfasted	17	1.50 (0.50-3.00)			
	TFfed	18	4.00 (0.50-6.00)	TFfasted vs. TFfed	2.00	(1.00, 3.00)

TFfasted = バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×2 mL を空腹時水なしで経口投与
TFfed = バリシチニブ内用懸濁液 2 mg/mL×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 and 7.7.

2.7.6.2.1.3　安全性

健康被験者に内用懸濁液及び市販用錠剤を投与したとき、死亡、その他の重篤な有害事象、及び有害事象による治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。いずれの TEAE も重症度は軽度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された。いずれのバリシチニブ製剤の投与でも忍容性が認められた（表 2.7.6.2-3、表 2.7.6.2-4）。臨床検査値の評価、バイタルサイン、及び心電図に対する安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.2　結論

＜PK＞

- 内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときと、市販用錠剤を投与したときの AUC 及び C_{max} を比較した結果、内用懸濁液の投与条件によらず市販錠剤との生物学的同等性が示された。
- 市販用錠剤、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} の差は臨床的に意味がないと考えられることから、同程度であると結論づけた。
- 空腹時に内用懸濁液を水とともに又は水なしで投与したときのバリシチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）に、統計的に有意な差は認められなかった。内用懸濁液を水なしで投与したときの t_{max} は、水とともに投与したときと比較して 0.63 時間と、わずかではあるが統計学的に有意（p=0.0003）な遅延が認められた。
- 内用懸濁液を高脂肪高カロリー食後に投与したときのバリシチニブの C_{max} は、空腹時に投与したときと比較して 32.5%低かった。食後に投与したときのバリシチニブの t_{max} の中央値は、空腹時に投与したときと比較して 2 時間遅延した。内用懸濁液投与時のバリシチニブの AUC は、空腹時と食後で同程度であった。

＜安全性＞

- 健康被験者にバリシチニブ 4 mg を以下の条件で単回投与したときの忍容性は良好であった。
  - 市販用錠剤を水とともに、もしくは内用懸濁液を水とともに又は水なしで空腹時投与
  - 内用懸濁液を食後及び空腹時投与

表 2.7.6.2-3　TEAE の発現例数及び割合（JAGU 試験パート A）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) R (N=24)	T1 (N=24)	T2 (N=24)	All (N=24)
General disorders and administration site conditions（一般・全身症状および投与部位の状態）				
Catheter site swelling（カテーテル留置部位腫脹）	2 [2] (8.3%)	1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)	4 [3] (12.5%)
Catheter site erythema（カテーテル留置部位紅斑）	1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)		2 [2] (8.3%)
Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛）	2 [2] (8.3%)			2 [2] (8.3%)
Catheter site pruritus（カテーテル留置部位そう痒感）	1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)	2 [2] (8.3%)
Catheter site bruise（カテーテル留置部位内出血）			2 [1] (4.2%)	2 [1] (4.2%)
Vessel puncture site bruise（血管穿刺部位内出血）			1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)
Total	6 [3] (12.5%)	2 [2] (8.3%)	5 [3] (12.5%)	13 [6] (25.0%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）				
Abdominal distension（腹部膨満）		1 [1] (4.2%)		1 [1] (4.2%)
Abdominal pain（腹痛）			1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)
Total		1 [1] (4.2%)	1 [1] (4.2%)	2 [2] (8.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）				
Musculoskeletal pain（筋骨格痛）			2 [2] (8.3%)	2 [2] (8.3%)
Total			2 [2] (8.3%)	2 [2] (8.3%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of subjects studied
Treatment abbreviations:
R = 4 mg baricitinib tablet with 240 mL water (fasted); T1 = 4 mg baricitinib suspension without water (fasted)
T2 = 4 mg baricitinib suspension with 240 mL water (fasted)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 2

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) R (N=24)	T1 (N=24)	T2 (N=24)	All (N=24)
Nervous system disorders（神経系障害）				
Headache（頭痛）	1 [1] (4.2%)			1 [1] (4.2%)
Total	1 [1] (4.2%)			1 [1] (4.2%)
Overall Total	7 [4] (16.7%)	3 [3] (12.5%)	8 [5] (20.8%)	18 [10] (41.7%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of subjects studied
Treatment abbreviations:
R = 4 mg baricitinib tablet with 240 mL water (fasted); T1 = 4 mg baricitinib suspension without water (fasted)
T2 = 4 mg baricitinib suspension with 240 mL water (fasted)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 2 of 2

Source = JAGU CSR Table 8.1

表 2.7.6.2-4　TEAE の発現例数及び割合（JAGU 試験パート B）

System organ class MedDRA preferred term	Number of adverse events* [number of subjects with adverse events] (percentage of subjects with adverse events) TFfasted (N=18)	TFfed (N=18)	All (N=18)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）			
Catheter site bruise（カテーテル留置部位内出血）		1 [1] (5.6%)	1 [1] (5.6%)
Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛）		1 [1] (5.6%)	1 [1] (5.6%)
Catheter site swelling（カテーテル留置部位腫脹）		1 [1] (5.6%)	1 [1] (5.6%)
Pain（疼痛）		1 [1] (5.6%)	1 [1] (5.6%)
Pyrexia（発熱）		1 [1] (5.6%)	1 [1] (5.6%)
Total		5 [2] (11.1%)	5 [2] (11.1%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）			
Upper respiratory tract infection（上気道感染）		4 [4] (22.2%)	4 [4] (22.2%)
Total		4 [4] (22.2%)	4 [4] (22.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）			
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1 [1] (5.6%)		1 [1] (5.6%)
Total	1 [1] (5.6%)		1 [1] (5.6%)
Overall Total	1 [1] (5.6%)	9 [5] (27.8%)	10 [6] (33.3%)

* Adverse events with a change in severity are only counted one time at the highest severity
MedDRA version 19.1
N = Number of subjects studied
Treatment abbreviations:
TFfasted = 4 mg baricitinib suspension (fasted)
TFfed = 4 mg baricitinib suspension (high-fat meal)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

Source = JAGU CSR Table 8.2

2.7.6.3 I4V-MC-JAHV 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

標題

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

2.7.6.3.1 試験方法

実施医療機関数及び実施国

75 施設（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、トルコ）

試験実施期間

2018 年 12 月 17 日（最初の被験者の来院日）～2022 年 1 月 26 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 若年性特発性関節炎（JIA）患者に対するバリシチニブの有効性をプラセボと比較評価する。

副次目的

- JIA 患者でのバリシチニブの有効性を評価する。
  - 乾癬性関節炎（JPsA）患者でのバリシチニブの有効性を評価する。
  - 付着部炎関連関節炎（ERA）又は JPsA 患者でのバリシチニブの有効性を評価する。
- 細胞及び液性免疫系に対するバリシチニブの影響を評価する。
- JIA 患者集団でのバリシチニブの薬物動態（PK）を明らかにし、バリシチニブの曝露量と治験の評価項目の関連性を探索する。
- バリシチニブの錠剤及び内用懸濁液に対する被験者の許容性及び嗜好性を評価する。
- JIA 患者でのバリシチニブの安全性をプラセボと比較評価する。

試験デザイン

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、以下の 3 つの期間からなる（図 2.7.6.3-1）。

安全性／PK 評価期間

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 週間経口投与し、小児被験者でのバリシチニブの曝露量が、成人での曝露量と一致するかを評価した。安全性／PK 評価期間を完了した被験者は、引き続き非盲検導入期間に移行した。

非盲検導入（OLLI）期間

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 12 週間経口投与し、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。PedACR30 は、以下の 2 つの条件のいずれも満たす場合と定義した。

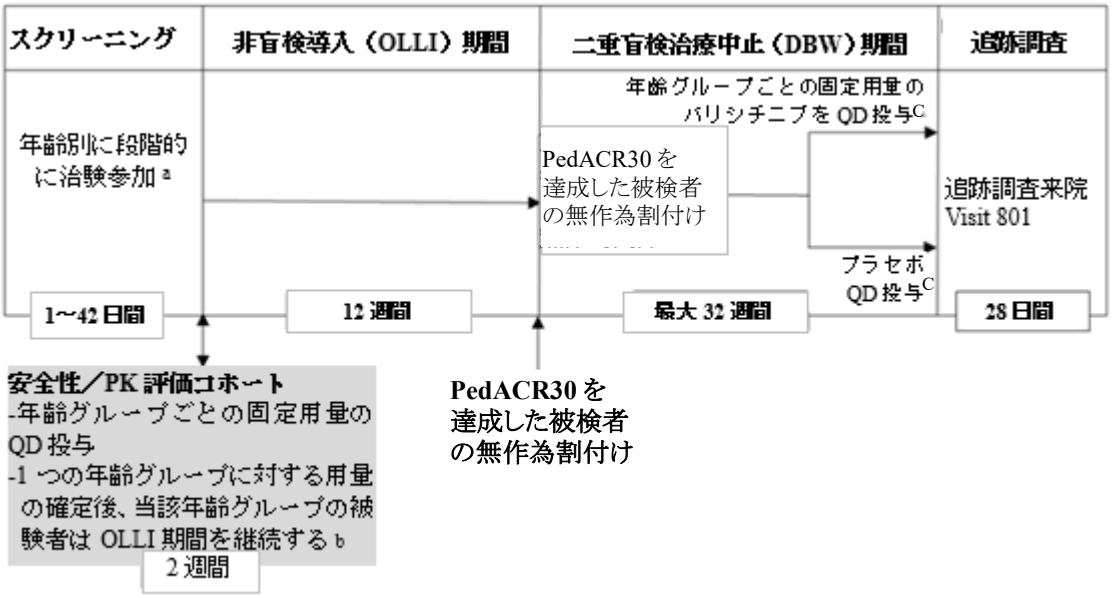
- PedACR コアセット 6 項目のうち、3 項目以上で 30%以上の改善
- PedACR コアセット 6 項目のうち、30%を超えた悪化が 1 項目以下

PedACR30 を達成しなかった被験者は無効例とみなし、非盲検長期継続投与試験（JAHX 試験）へ移行することを可能とした。

DBW 期間

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 の比で無作為に割り付け、DBW 期間に再燃がみられるまで最長 32 週間投与した。なお、バリシチニブ群は OLLI 期間と同じ用量を継続した。

再燃は、JIA に関する PedACR コアセット 6 項目のうち、3 項目以上が 30%以上悪化し、30%以上の改善が 1 項目以下である場合と定義した。



略語: DBW = 二重盲検治療中止; OLLI = 非盲検導入; PedACR30 = 米国リウマチ学会の小児における30%改善基準; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; RA = 関節リウマチ

a 年齢グループごとに段階的に患者を組み入れ（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）、高年齢グループが安全性／PK 評価を完了してから低年齢グループを組み入れることとした。

b 1 つの年齢グループの PK 及び安全性プロファイルが確認された時点で、当該年齢グループの以降の被験者を OLLI 期間に直接組み入れることを可能とした。1 つの年齢グループの安全性／PK 評価期間での曝露量が、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と同程度ではなく、当該年齢グループに対してバリシチニブの用量調整が必要な場合、曝露量が同程度でない用量群の被験者は本治験を中止し、JAHX 試験に参加することを可能とした。

c DBW 期間中に再燃が認められた被験者は本治験を中止し、JAHX 試験に直接移行することを可能とした。

Source: Protocol Figure JAHV 1

図 2.7.6.3-1　治験デザイン（JAHV 試験）

被験者数

DBW 期間に 128 例を無作為割り付けするために、OLLI 期間に 197 例を組み入れることとした。実際の被験者数は 2.7.6.3.2.1 項及び 2.7.6.3.2.2 項を参照のこと。

主な組入れ基準

主な組入れ基準を以下に示す。選択基準及び除外基準の詳細は治験実施計画書を参照のこと。

本治験に組み入れる患者は、以下のすべての基準を満たすこととした。

- 2 歳以上 18 歳未満の患者
- 16 歳未満で発症し国際リウマチ学会が定義する JIA の以下の病型のいずれかと診断された患者

病型	組入れ基準
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

- 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 12 週間以上の治療に対して効果不十分又は不耐性の患者

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

- 全身型 JIA を有する患者
- 持続型少関節炎を有する患者

治験薬の用量及び投与方法

用量

成人関節リウマチ（RA）患者にバリシチニブ 4 mg を投与したときの血中濃度と同程度になるように、以下の年齢グループごとに初回用量を設定した。

- 9 歳以上：4 mg
- 9 歳未満：2 mg

安全性／PK 評価期間終了後の中間解析で、PK プロファイルが目標とする成人患者の PK プロファイルと同程度でないことが確認された場合には、目標とする成人患者の PK プロファイルと同程度になるまで調整することを可能とした。

実際には調整は不要であった。

投与方法

バリシチニブは、被験者の年齢に基づき、錠剤（4 mg 錠、2 mg 錠、又は 1 mg 錠）又は内用懸濁液（2 mg/mL）の 1 日 1 回経口投与とした。プラセボ群ではバリシチニブ製剤に対応するプラセボを投与した。

- 12 歳以上：錠剤
- 6 歳以上 12 歳未満：錠剤又は内用懸濁液
- 6 歳未満：内用懸濁液

統計学的解析手法

特に断りのない限り、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。

主要評価項目

主要評価項目は、無作為割り付けした被験者の疾患が DBW 期間に再燃するまでの期間とした。DBW 期間中に疾患が再燃することなく 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に関する副次評価項目

有効性及びヘルスアウトカムに関する副次評価項目を、OLLI 期間中の解析対象集団を対象に解析し、記述統計量を用いて要約した。投与群間の比較は、DBW 期間での解析対象集団を対象として行った。

有効性及びヘルスアウトカムに関する連続変数

有効性及びヘルスアウトカムに関する連続変数は、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。投与群間の比較は、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、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、投与群間の最小二乗平均値の差とその 95% CI を報告した。

有効性及びヘルスアウトカムに関するカテゴリ変数

有効性及びヘルスアウトカムに関するカテゴリ変数は、頻度及び割合により要約した。投与群間の比較は、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）をモデルに含むロジスティック回帰分析を用いて評価し、オッズ比とその 95% CI を報告した。

無益性

無益性の解析は、OLLI 期間を終了した最初の 100 例で観察された PedACR30 を用いて行い、OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成した被験者の割合が 50%であることを基準とした。OLLI 期間を終了した最初の 100 例のうち、PedACR30 を達成した被験者が 50%未満である場合、治験の継続は無益であると判断し中止することとした。

無益性を解析した結果、本基準には該当しなかった。

安全性

すべての安全性データは、該当する集団を対象として投与期間ごとに記述統計量により要約した。投与群間の比較は、DBW 期間の安全性解析対象集団を対象として実施した。Fisher の直接確率計算を用いて、DBW 期間の有害事象、試験中止、及びその他の安全性のカテゴリ変数を投与群間で比較した。バイタルサイン、体重、及び臨床検査値などのその他の安全性の連続変数は、投与群及びベースライン値をモデルに含めた ANCOVA で解析した。

有害事象は、MedDRA version 24.1 に基づいて分類した。また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版を使用した。

ベースラインの定義

主要評価項目での再燃のベースラインは、DBW 期間へ無作為割付された日又は 12 週時点までに得られた最後の測定と定義した。有効性及びヘルスアウトカムに関する連続変数のベースラインは、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と定義した。有害事象のベースラインは、治験薬の初回投与前の全期間と定義した。

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。

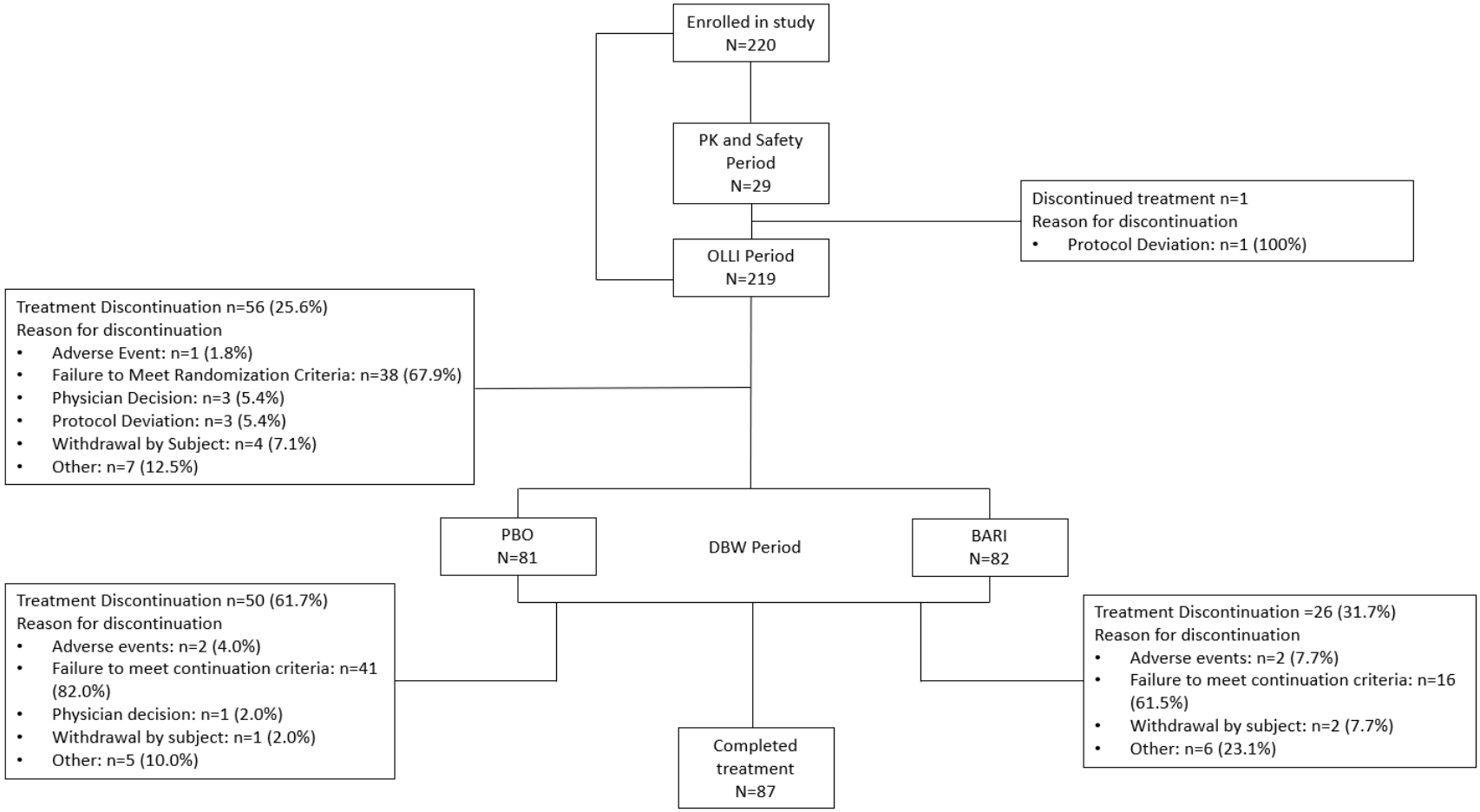
2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

計 220 例が本試験の安全性／PK 評価及び OLLI 期間に組み入れられた（図 2.7.6.3-2）。29 例が安全性／PK 評価期間に、191 例が直接 OLLI 期間に組み入れられた。OLLI 期間を完了した 163 例のうち、82 例がバリシチニブ群に、81 例がプラセボ群に、DBW 期間に無作為割り付けされた。計 87 例が治験薬の投与を完了した。

治験薬の主な投与中止理由は、以下のとおりである。

- OLLI 期間終了時の無作為割付け基準に非該当：38 例
- DBW 期間の投与継続基準に非該当：57 例
- その他：18 例



略語: BARI = バリシチニブ; DBW = 二重盲検治療中止; N = 解析対象集団の被験者数; n = 被験者数; OLLI = 非盲検導入; PBO = プラセボ; PK = 薬物動態
Source: CSR Figure JAHV 4.1

図 2.7.6.3-2　　症例構成図（JAHV 試験）

2.7.6.3.2.2 解析対象集団

表 2.7.6.3-1 解析対象集団（JAHV 試験）

	Population	説明	全被験者数	プラセボ群の被験者数
Efficacy Analysis Population	Safety/PK	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	29	NA
	OLLI	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	191	NA
	OLLI2	OLLI 期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者	219	NA
	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	220	NA
	DBW population	DBW 期間に無作為割り付けされたすべての被験者	163	81
Safety Analysis Population	DBW safety	DBW 期間に無作為割り付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者	163	81
	General safety	治験薬（バリシチニブ）を 1 回以上投与されたすべての被験者	220	81

略語: DBW = 二重盲検治療中止; NA = 非該当; OLLI = 非盲検導入; OLLI2 = 非盲検導入 2; PK = 薬物動態

Source: CSR Table JAHV 4.2

2.7.6.3.2.3 被験者背景

DBW 集団の人口統計学的特性は、投与群間で均衡していた（表 2.7.6.3-2）。

安全性／PK 評価及び OLLI 集団のベースライン疾患特性として、JIA の平均罹病期間は 4.0 年であり（表 2.7.6.3-3）、大部分の被験者は多関節炎と診断された。

日本人集団の被験者背景を表 2.7.6.3-18 及び表 2.7.6.3-19 に示す。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的特性（Efficacy Analysis Population）（JAHV 試験）

Population	**Safety/PK and OLLI Population**		**DBW Population**			
投与群	バリシチニブ		プラセボ		バリシチニブ	
解析対象集団の被験者数	220		81		82	
	被験者数	**%b**	**被験者数**	**%b**	**被験者数**	**%b**
性別						
女性	152	69.1	59	72.8	56	68.3
男性	68	30.9	22	27.2	26	31.7
人種						
白人	152	71.0	62	77.5	56	70.0
アジア人	48	22.4	12	15.0	22	27.5
黒人又はアフリカ系米国人	5	2.3	2	2.5	0	0
米国先住民又はアラスカ先住民	7	3.3	4	5.0	2	2.5
混血	2	0.9	0	0	0	0
欠測 a	6	-	1	-	2	-
民族						
ヒスパニック系又はラテン系	43	19.6	15	18.5	16	19.8
ヒスパニック系及びラテン系以外	133	60.7	53	65.4	51	63.0
報告なし	43	19.6	13	16.0	14	17.3
欠測 a	1	-	0	-	1	-
	平均値	**標準偏差**	**平均値**	**標準偏差**	**平均値**	**標準偏差**
年齢, 歳	13.3	3.0	13.4	2.9	13.0	3.4
体重, kg	50.10	17.48	51.16	18.33	48.50	16.69
身長, cm	154.63	17.59	155.51	17.38	153.34	20.19
BMI, kg/m^2	20.27	4.57	20.37	4.53	19.91	4.17

略語: BMI = body mass index; DBW = 二重盲検治療中止; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

a 特定の地域で情報収集が許可されていないことによる欠測

b 割合は、欠測のない被験者数を分母として算出した。

Source: CSR Table JAHV 4.3, Table JAHV 8.5, Table JAHV 8.6

表 2.7.6.3-3 ベースライン疾患特性（Efficacy Analysis Population）（JAHV 試験）

	Safety/PK and OLLI Population				
	全被験者	**多関節炎**	**進展型少関節炎**	**ERA**	**JPsA**
解析対象集団の被験者数	220	144	16	50	10
ベースライン時の指標	**平均値（標準偏差）**				
JIA 罹病期間（年）	4.0 (3.7)	3.8 (3.5)	7.9 (4.5)	3.1 (2.9)	4.3 (4.2)
JIA 診断時の年齢（歳）	9.3 (4.4)	9.2 (4.6)	4.9 (4.1)	10.8 (2.7)	8.9 (3.4)
活動性を有する関節数	12.8 (11.0)	15.1 (10.9)	10.4 (8.4)	8.0 (11.3)	7.7 (4.8)
可動域制限のある関節数	8.8 (9.6)	10.4 (10.8)	10.6 (8.1)	4.7 (4.2)	4.0 (2.1)
医師による疾患活動性の総合評価	6.5 (1.9)	6.9 (1.7)	6.6 (2.1)	5.5 (1.8)	5.9 (1.8)
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	53.6 (25.0)	56.4 (25.4)	50.1 (20.6)	47.3 (23.2)	49.2 (31.3)
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	1.1 (0.7)	1.3 (0.7)	0.9 (0.5)	0.9 (0.6)	0.9 (0.6)
ESR (mm/時間)	27.9 (26.3)	30.7 (26.9)	29.1 (21.2)	21.0 (26.1)	21.4 (20.1)
JADAS-27	21.8 (8.8)	24.6 (8.4)	19.9 (6.9)	15.2 (6.4)	16.5 (6.2)
	被験者数（%）				
生物学的製剤の前治療歴					
なし	104 (47.3)	68 (47.2)	4 (25.0)	28 (56.0)	4 (40.0)
あり	116 (52.7)	76 (52.8)	12 (75.0)	22 (44.0)	6 (60.0)
過去に使用した生物学的製剤の数					
0	104 (47.3)	68 (47.2)	4 (25.0)	28 (56.0)	4 (40.0)
1	51 (23.2)	29 (20.1)	6 (37.5)	15 (30.0)	1 (10.0)
2	36 (16.4)	25 (17.4)	4 (25.0)	4 (8.0)	3 (30.0)
>2	29 (13.2)	22 (15.3)	2 (12.5)	3 (6.0)	2 (20.0)
ベースライン時のメトトレキサートの使用					
なし	93 (42.3)	52 (36.1)	9 (56.3)	26 (52.0)	6 (60.0)
あり	127 (57.7)	92 (63.9)	7 (43.8)	24 (48.0)	4 (40.0)
ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用					
なし	148 (67.3)	88 (61.1)	14 (87.5)	43 (86.0)	3 (30.0)
あり	72 (32.7)	56 (38.9)	2 (12.5)	7 (14.0)	7 (70.0)
副腎皮質ステロイドの前治療歴					
なし	103 (46.8)	63 (43.8)	7 (43.8)	28 (56.0)	5 (50.0)
あり	117 (53.2)	81 (56.3)	9 (56.3)	22 (44.0)	5 (50.0)

略語: CHAQ = 小児健康調査質問票; ESR = 赤血球沈降速度; ERA = 付着部炎関連関節炎; JADAS = 若年性関節炎疾患活動性スコア; 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

Source: CSR Table JAHV 4.4, Table JAHV 8.7

曝露

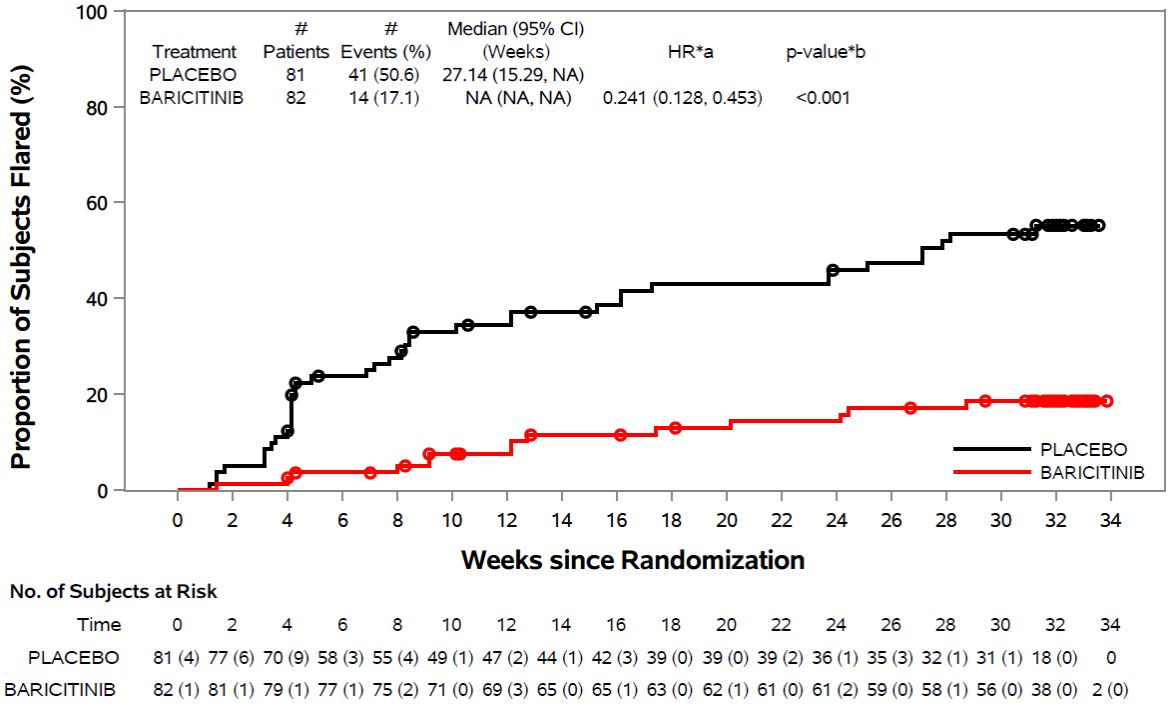
表 2.7.6.3-4　バリシチニブの曝露（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Period	**Safety/PK and OLLI Period**	**DBW Period**	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
平均曝露期間，週（標準偏差）	12.37 (1.59)	18.91 (12.31)	26.34 (9.97)
総人年	52.15	29.35	41.39

略語: DBW = 二重盲検治療中止; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態
Source: CSR Table JAHV 4.5

2.7.6.3.2.4　有効性

2.7.6.3.2.4.1　主要評価項目



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; HR = ハザード比; NA = 非該当
注: DBW 期間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、DBW 期間の中止日又は完了日に打ち切りとして扱い、丸印で示した。
[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 2.7.6.3-3　主要評価項目の結果（Efficacy Analysis Population、DBW 期間）（JAHV 試験）

2.7.6.3.2.4.2　副次評価項目

JIA 患者での有効性

表 2.7.6.3-5 副次評価項目の結果（Efficacy Analysis Population）（JAHV 試験）

	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period		
	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ	
解析対象集団の被験者数	219	81	82	
Endpoint	**%（被験者数）**			**オッズ比（95%信頼区間）**
再燃した被験者の割合	NA	50.6 (41)	17.1 (14)	0.19 (0.09, 0.41)
PedACR を達成した被験者の割合				
PedACR30	76.3 (167)	38.3 (31)	67.1 (55)	3.27 (1.65, 6.50)
PedACR50	63.5 (139)	37.0 (30)	63.4 (52)	2.87 (1.46, 5.66)
PedACR70	46.1 (101)	35.8 (29)	53.7 (44)	1.93 (0.99, 3.74)
PedACR90	20.1 (44)	23.5 (19)	42.7 (35)	2.32 (1.15, 4.71)
PedACR100	10.5 (23)	16.0 (13)	29.3 (24)	2.23 (1.02, 4.84)
非活動性 JIA を達成した被験者の割合	7.3 (16)	13.6 (11)	23.2 (19)	1.96 (0.85, 4.50)
低疾患活動性 JIA を達成した被験者の割合	28.8 (63)	27.2 (22)	43.9 (36)	1.96 (0.98, 3.90)
寛解した被験者の割合	NA	3.7 (3)	3.7 (3)	NA
Endpoint	**LSM（標準誤差、被験者数）**			**プラセボとの差（95%信頼区間）**
PedACR コアセットのベースラインからの変化量				
活動性を有する関節数	-8.02 (0.4, 217)	-6.19 (0.7, 79)	-10.04 (0.7, 82)	-3.85 (-5.71, -1.99)
可動域制限のある関節数	-4.36 (0.4, 217)	-2.93 (0.7, 79)	-6.34 (0.7, 82)	-3.41 (-5.19, -1.63)
医師による疾患活動性の総合評価	-3.72 (0.2, 217)	-2.96 (0.3, 79)	-4.32 (0.3, 82)	-1.36 (-2.19, -0.53)
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	-24.42 (1.6, 215)	-18.94 (3.2, 79)	-29.43 (3.3, 82)	-10.50 (-18.93, -2.06)
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	-0.46 (0.04, 215)	-0.38 (0.1, 79)	-0.66 (0.1, 82)	-0.28 (-0.47, -0.09)
急性期反応指標（ESR）	-8.39 (1.1, 214)	-6.57 (2.1, 78)	-8.99 (2.2, 80)	-2.42 (-8.04, 3.20)
CHQ-PF50 スコアのベースラインからの変化量				
身体的健康スコア	13.07 (0.86, 213)	10.46 (1.7, 79)	16.50 (1.7, 82)	6.04 (1.55, 10.52)
心理社会的健康スコア	5.45 (0.55, 213)	4.73 (1.1, 79)	6.09 (1.1, 82)	1.36 (-1.53, 4.25)
保護者の時間的負担スコア	12.31 (1.63, 213)	12.83 (2.7, 79)	16.51 (2.8, 82)	3.68 (-3.44, 10.80)
保護者の感情的負担スコア	18.94 (1.71, 213)	16.18 (3.0, 79)	20.94 (3.1, 82)	4.76 (-3.32, 12.84)
JADAS-27 スコアのベースラインからの変化量	-12.37 (0.5, 212)	-9.91 (1.0, 78)	-14.24 (1.0, 80)	-4.33 (-6.95, -1.70)
CHAQ 疼痛重症度のベースラインからの変化量	-25.15 (1.6, 215)	-16.68 (3.2, 79)	-29.65 (3.3, 82)	-12.97 (-21.39, -4.55)

略語: CHAQ = 小児健康調査質問票; CHQ-PF50 = 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; DBW = 二重盲検治療中止; ESR = 赤血球沈降速度; JADAS-27 = 若年性関節炎疾患活動性スコア 27; JIA = 若年性特発性関節炎; LSM = 最小二乗平均値; NA = 非該当; OLLI = 非盲検導入; PedACR30/50/70/90/100 = 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 = 薬物動態

注: Safety/PK and OLLI Period は 12 週時点、DBW Period は 44 週時点の数値を示している。

Sources: CSR synopsis, CSR Table JAHV5.3, Table JAHV 5.14, Table JAHV.8.34, Table JAHV.8.37, Table JAHV.8.40, Table JAHV.8.41, Table JAHV.8.42, Table JAHV.8.43, Table JAHV.8.44, Table JAHV.8.45, Table JAHV.8.46, Table JAHV.8.47, Table JAHV.8.48, Table JAHV.8.49, [redacted]

JPsA 患者での有効性

表 2.7.6.3-6 副次評価項目の結果（Efficacy Analysis Population、JPsA 患者）（JAHV 試験）

Endpoint	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
	LSM（標準誤差、被験者数）		
PASI スコアのベースラインからの変化量	-0.65 (0.3, 10)	-0.79 (0.4, 3)	-1.14 (0.3, 4)

略語: DBW = 二重盲検治療中止; JPsA = 乾癬性関節炎; LSM = 最小二乗平均値; OLLI = 非盲検導入; PASI = 乾癬の面積と重症度の指標; PK = 薬物動態

注: Safety/PK and OLLI Period は 12 週時点、DBW Period は 44 週時点の数値を示している。

Sources: CSR synopsis

ERA 又は JPsA 患者での有効性

表 2.7.6.3-7 副次評価項目の結果（Efficacy Analysis Population、ERA 又は JPsA 患者）（JAHV 試験）

Endpoint	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
	LSM（標準誤差、被験者数）		
SPARCC スコアのベースラインからの変化量	-1.02 (0.3, 58)	-1.95 (0.2, 22)	-1.51 (0.3, 19)
JSpADA スコアのベースラインからの変化量	-1.21 (0.2, 53)	-1.47 (0.3, 18)	-2.56 (0.3, 15)

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; JSpADA = 若年性脊椎関節炎疾患活動性指標; LSM = 最小二乗平均値; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態; SPARCC = spondyloarthritis research consortium of Canada

注: Safety/PK and OLLI Period は 12 週時点、DBW Period は 44 週時点の数値を示している。

Source: CSR synopsis

日本人での主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.3-20 に示す。その他の日本人の結果は第 5.3.5.1.1 項を参照のこと。

2.7.6.3.2.5 安全性

2.7.6.3.2.5.1 有害事象

本試験で死亡は認められなかった。

安全性／PK 評価及び OLLI 期間では、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。

DBW 期間では、TEAE の曝露量で調整した発現率（以下、発現率）は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かった。いずれの投与群でも、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。発現割合が高かった TEAE は、上気道感染、頭痛、上咽頭炎、及び関節痛であった。

DBW 期間では、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類似していた。いずれの投与群でも、DBW 期間に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少なかった。

表 2.7.6.3-8 有害事象の発現例数、発現割合及び発現率（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Period	**Safety/PK and OLLI Period**	**DBW Period**	
投与群	**バリシチニブ**	**プラセボ**	**バリシチニブ**
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数（%）	**被験者数（%）［EAIR[a]］**	
TEAE（1 件以上発現した被験者）	126 (57.3)	38 (46.9) [214.6]	54 (65.9) [254.7]
重症度別の TEAE [a]			
軽度	83 (37.7)	24 (29.6) [107.1]	31 (37.8) [98.2]
中等度	39 (17.7)	12 (14.8) [45.4]	21 (25.6) [60.8]
高度	4 (1.8)	2 (2.5) [6.8]	2 (2.4) [4.8]
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	6 (2.7)	3 (3.7) [10.2]	4 (4.9) [9.7]
治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）[b]	2 (0.9)	2 (2.5) [6.8]	1 (1.2) [2.4]

略語: DBW = 二重盲検治療中止; EAIR = 曝露量で調整した発現率; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] 同じ事象が同じ被験者に複数回発現した場合は 1 件として集計し、その重症度は最も高い重症度で集計した。

[b] 1 例は、後に入院に至った持続性の軽度の頭痛により、DBW 期間に治験薬の投与を中止したが、該当事象は発現時の安全性／PK 評価及び OLLI 期間の事象として集計された。

注: 曝露量で調整した発現率はリスク人年に基づき算出した。

Source: CSR Table JAHV 5.26

比較的よく見られる有害事象

<u>安全性／PK 評価及び OLLI 期間</u>

バリシチニブ群で発現割合が高かった TEAE は、以下のとおりである（表 2.7.6.3-21）。

- 上咽頭炎：19 例（8.6%）
- 頭痛：14 例（6.4%）
- 関節痛：12 例（5.5%）
- 悪心：11 例（5%）
- 上気道感染：11 例（5%）
- 嘔吐：10 例（4.5%）

DBW 期間

バリシチニブ群で発現割合が高かった TEAE は、以下のとおりである（表 2.7.6.3-22）。

- 上気道感染：9 例（11%）
- 頭痛：9 例（11%）
- 上咽頭炎：6 例（7.3%）
- 関節痛：6 例（7.3%）

プラセボ群と比較してバリシチニブ群で発現率が高かった TEAE は、上気道感染、口腔咽頭痛、及び頭痛であった（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-9 DBW 期間にプラセボ群と比較してバリシチニブ群で発現率が高かった TEAE（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

period	DBW Period		IRR
	プラセボ	バリシチニブ	
	被験者数（%）［EAIR］		
感染症および寄生虫症			
上気道感染	1 (1.2) [3.4]	9 (11) [22.9]	6.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛	1 (1.2) [3.4]	5 (6.1) [12.5]	3.7
神経系障害			
頭痛	3 (3.7) [10.4]	9 (11.0) [23.3]	2.2

略語: DBW = 二重盲検治療中止; EAIR = 曝露量で調整した発現率; IRR = 発現率の比
注: 曝露量で調整した発現率はリスク人年に基づき算出した。
Source: CSR Table JAHV 5.27

日本人での TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.3-23 及び表 2.7.6.3-24 に示す。

重症度別の有害事象

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

大部分の TEAE は軽度又は中等度であった（表 2.7.6.3-8）。以下の高度な TEAE が 4 例に認められた。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- トランスアミナーゼ上昇
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加
- 関節痛

DBW 期間

大部分の TEAE は軽度又は中等度であった（表 2.7.6.3-8）。高度の TEAE は 4 例に 5 件認められた。各投与群で認められた高度の TEAE は、以下のとおりである。

バリシチニブ群（2 例 2 件）：

- COVID-19
- 肺塞栓症（重篤な有害事象の項参照）

プラセボ群（2 例 3 件）：

- 気管支痙攣
- 過量投与、自殺企図

死亡

本試験では、死亡は認められなかった（表 2.7.6.3-8）。

重篤な有害事象

<u>安全性／PK 評価及び OLLI 期間</u>

重篤な有害事象は 6 例（2.7%）に認められた（表 2.7.6.3-10、表 2.7.6.3-25）。

<u>DBW 期間</u>

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類似していた。DBW 期間に重篤な有害事象は 7 例（バリシチニブ群：4 例、プラセボ群：3 例）に認められた（表 2.7.6.3-10、表 2.7.6.3-26）。いずれの投与群でも、2 件以上の PT は報告されなかった。

バリシチニブ群で報告された重篤な有害事象のうち、肺塞栓症は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できない事象と判断された。肺塞栓症の症例を以下に要約する。

- 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/m2］、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。

表 2.7.6.3-10重篤な有害事象（器官別大分類、基本語）の発現例数、発現割合及び発現率（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Period	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
器官別大分類 基本語	被験者数（%）	被験者数（%）［EAIR］	
重篤な有害事象（1 件以上発現した被験者）	**6 (2.7)**	**3 (3.7) [10.2]**	**4 (4.9) [9.7]**
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**2 (2.4) [4.9]**
COVID-19	0	0	1 (1.2) [2.4]
胃腸炎	0	0	1 (1.2) [2.4]
神経系障害	**0**	**0**	**1 (1.2) [2.4]**
頭痛	0	0	1 (1.2) [2.4]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (1.2) [3.4]**	**1 (1.2) [2.4]**
肺塞栓症	0	0	1 (1.2) [2.4]
気管支痙攣	0	1 (1.2) [3.4]	0
筋骨格系および結合組織障害	**5 (2.3)**	**1 (1.2) [3.4]**	**0**
関節痛	1 (0.5)	0	0
関節破壊	1 (0.5)	0	0
関節滲出液	1 (0.5)	0	0
若年性特発性関節炎	1 (0.5)	1 (1.2) [3.4]	0
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	**1 (0.5)**	**0**	**0**
食欲減退	1 (0.5)	0	0
精神障害	**0**	**1 (1.2) [3.4]**	**0**
自殺企図	0	1 (1.2) [3.4]	0

略語: COVID-19: Coronavirus-19; DBW = 二重盲検治療中止; EAIR = 曝露量で調整した発現率; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

注: 曝露量で調整した発現率はリスク人年に基づき算出した。

Source: CSR Table JAHV 5.28

治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.3-11）。

- 肝損傷
- 頭痛*

* 本被験者は、後に入院に至った持続性の軽度の頭痛により、DBW 期間に治験薬の投与を中止したが、該当事象は発現時の安全性／PK 評価及び OLLI 期間の事象として集計された。

DBW 期間

3 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.3-11）。各投与群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、以下のとおりである。

バリシチニブ群（1 例）：

- 肺塞栓症（重篤な有害事象の項参照）

プラセボ群（2 例）：

- 気管支痙攣
- 自殺企図

治験薬の投与中断に至った有害事象

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

治験薬の投与中断に至った有害事象の SOC のうち、発現割合が 1%以上の SOC を以下に示す。また、2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象も以下に示す（表 2.7.6.3-11）

- 感染症および寄生虫症：7 例（3.2%）
  - 扁桃炎：2 例（0.9%）
- 臨床検査：4 例（1.8 %）
- 血液およびリンパ系障害：3 例（1.4%）
  - 好中球減少症：3 例（1.4%）

DBW 期間

いずれの投与群でも、治験薬の投与中断に至った有害事象の SOC のうち、最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（バリシチニブ群：4 例［4.9%］、プラセボ群：4 例［4.9%］）（表 2.7.6.3-11）。2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.3-11治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象（Safety Analysis Population）
（JAHV 試験）

Period	**Safety/PK and OLLI Period**	**DBW Period**	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数（%）	**被験者数（%）［EAIR］**	
治験薬の投与中止に至った有害事象（1 件以上発現した被験者）	2 (0.9)	2 (2.5) [6.8]	1 (1.2) [2.4]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (1.2)**	**1 (1.2)**
気管支痙攣	0	1 (1.2)	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.2)
精神障害	**0**	**1 (1.2)**	**0**
自殺企図	0	1 (1.2)	0
肝胆道系障害	**1 (0.5)**	**0**	**0**
肝損傷	1 (0.5)	0	0
神経系障害	**1 (0.5)**	**0**	**0**
頭痛 [a]	1 (0.5)	0	0
治験薬の投与中断に至った有害事象（1 件以上発現した被験者）	18 (8.2)	4 (4.9)	6 (7.3)
感染症および寄生虫症	**7 (3.2)**	**4 (4.9)**	**4 (4.9)**
陰部ヘルペス	0	1 (1.2)	0
咽頭炎	0	1 (1.2)	0
歯髄炎	0	1 (1.2)	0
尿路感染	0	1 (1.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.2)	0
COVID-19	0	0	1 (1.2)
胃腸炎	1 (0.5)	0	1 (1.2)
中耳炎	0	0	1 (1.2)
気道感染	0	0	1 (1.2)
扁桃炎	2 (0.9)	0	0
感染性腸炎	1 (0.5)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	0
上咽頭炎	1 (0.5)	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	0	0
血液およびリンパ系障害	**3 (1.4)**	**0**	**2 (2.4)**
リンパ球減少症	0	0	1 (1.2)
好中球減少症	3 (1.4)	0	1 (1.2)
胃腸障害	**2 (0.9)**	**0**	**1 (1.2)**
胃炎		0	1 (1.2)
下痢	1 (0.5)	0	0
嚥下痛	1 (0.5)	0	0
嘔吐	1 (0.5)	0	0
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)

Period	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
臨床検査	**4 (1.8)**	**0**	**0**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0
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	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.5)	0	0
SARS-CoV-2 検査偽陰性	1 (0.5)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (0.9)**	**0**	**0**
関節痛	1 (0.5)	0	0
関節破壊	1 (0.5)	0	0
神経系障害	**2 (0.9)**	**0**	**0**
頭痛	1 (0.5)	0	0
片頭痛	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.5)**	**0**	**0**
発熱	1 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.5)**	**0**	**0**
過量投与	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.5)**	**0**	**0**
肺臓炎	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.5)**	**0**	**0**
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0	0

略語: DBW = 二重盲検治療中止; EAIR = 曝露量で調整した発現率; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

[a] 1 例は、後に入院に至った持続性の軽度の頭痛により、DBW 期間に治験薬の投与を中止したが、該当事象は発現時の安全性／PK 評価及び OLLI 期間の事象として集計された。

注: 曝露量で調整した発現率はリスク人年に基づき算出した。

Source: CSR Table JAHV 5.29, [redacted]

器官別又は症候群別有害事象の解析

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

バリシチニブ群で発現割合が 10%以上の SOC を以下に示す。また、その SOC で最も発現割合が高かった PT も以下に示す。

- 感染症および寄生虫症：25%
  - 上咽頭炎：19 例（8.6%）
- 胃腸障害：14.5%
  - 悪心：11 例（5%）
- 臨床検査：12.3%
  - C-反応性蛋白増加：5 例（2.3%）
- 筋骨格系および結合組織障害：11.4%
  - 関節痛：12 例（5.5%）

DBW 期間

プラセボ群と比較してバリシチニブ群で発現率が高かった SOC（発現率の比：2 倍超）を以下に示す。また、その SOC で最も発現率が高かった PT も以下に示す。

- 臨床検査（発現率：37.5、発現率の比：5.4）
  - 血中尿素増加（発現率：7.3、発現率の比：2.1）

2.7.6.3.2.5.2 事前に規定した注目すべき有害事象

潜在的な日和見感染を含む感染症

治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。本試験で結核は認められず、ベースライン後にB型肝炎ウイルスのDNAも検出されなかった。

安全性／PK評価及びOLLI期間

重篤な感染症、及び治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。25%の被験者に治験薬投与下の感染症が認められた。治験薬投与下の感染症は、いずれも軽度（発現割合：20.9%）又は中等度（発現割合：4.1%）であり、高度の事象は認められなかった。

DBW期間

感染症の発現率は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で数値的に高かった（発現率の比：1.7）（表2.7.6.3-12）。重篤な感染症はバリシチニブ群の2例に認められた。

- COVID-19
- 胃腸炎

プラセボ群には重篤な感染症は認められなかった。

表 2.7.6.3-12 日和見感染を含む感染症の発現状況（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Period	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数（%）	被験者数（%） ［EAIR］	
治験薬投与下の感染症（1 件以上発現した被験者）	55 (25.0)	15 (18.5) [59.0]	31 (37.8) [102.1]
重篤な感染症	0	0	2 (2.4) [4.9]
結核	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.5)[a]	2[b] (2.5) [6.8]	1 (1.2) [2.4]
帯状疱疹	1 (0.5)	0[b]	0
日和見感染の可能性がある事象	2 (0.9)[a]	1 (1.2) [3.4]	1[c](1.2) [2.4]
治験薬の投与中止に至った感染症	0	0	0

略語: DBW = 二重盲検治療中止; EAIR = 曝露量で調整した発現率; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態
[a] 1 例に軽度のヘルペスウイルス感染が認められ、メディカルレビューにより日和見感染ではないと判断された。
[b] プラセボ群の 1 例に左眼瞼の軽度のヘルペスウイルス感染が認められた。メディカルレビュー後、眼疾患及び隣接しない 2 ヵ所の皮膚分節を伴う帯状疱疹の日和見感染と判断された。
[c] バリシチニブ群の 1 例に軽度のカンジダ感染が認められた。カンジダ症は舌部に限局していたため、メディカルレビュー期間に本事象は日和見感染ではない事象に分類された。
注: 曝露量で調整した発現率はリスク人年に基づき算出した。
Source: CSR Table JAHV 5.30

血液学的変化

血液学的変化はおおむね小さく、グレード 3 以上のカテゴリに重症度が上昇した被験者は少なかった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-13 血液学的変化の発現状況（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Period	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数/Nb (%)		
血液学的変化			
ヘモグロビン減少			
CTCAE グレード上昇	24/144 (16.7)	8/36 (22.2)	11/39 (28.2)
CTCAE グレード 3 以上に上昇（8.0 g/dL 未満）	0/144	0/36	0/39
好中球数減少			
CTCAE グレード上昇	28/149 (18.8)	6/28 (21.4)	10/42 (23.8)
CTCAE グレード 3 以上に上昇（1.0×10^9/L 未満)	2/148 (1.4)	0/28	1/42 (2.4)
リンパ球数減少			
CTCAE グレード上昇	14/103 (13.6)	4/60 (6.7)	10/56 (17.9)
CTCAE グレード 3 以上に上昇（0.5×10^9/L 未満)	1/103 (1.0)	0/60	0/56
血小板数増加			

Period	Safety/PK and OLLI Period	DBW Period	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
血小板増加症（400 × 10^9/L 以下から 400 × 10^9/L 超に増加）	30/118 (25.4)	1/12 (8.3)	9/30 (30.0)
血小板増加症（600 × 10^9/L 以下から 600 × 10^9/L 超に増加）	5/158 (3.2)	1/15 (6.7)	1/35 (2.9)

略語: CTCAE = 有害事象共通用語規準; DBW = 二重盲検治療中止; Nb = ベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の測定値を有するベースライン時の被験者数; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態
注: CTCAE グレードが上昇した被験者の割合は、規定した異常値に対するリスク人数に基づいている。
Source: CSR Table JAHV 5.31

脂質レベルへの影響

表 2.7.6.3-14 脂質レベルへの影響（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Treatment Period	Safety/PK & OLLI	DBW	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数/NAR (%)		
NCEP 判定区分に基づく脂質レベルへの影響			
総コレステロール：高値境界域（170-199 mg/dL）又は高値（200 mg/dL 以上）	26/98 (26.5)	7/22 (31.8)	17/36 (47.2)
総コレステロール：高値（200 mg/dL 以上）	8/112 (7.1)	3/26 (11.5)	6/41 (14.6)
中性脂肪：高値境界域（75-99 mg/dL）又は高値（0-9 歳：100 mg/dL 以上、10-19 歳：130 mg/dL 以上）	16/68 (23.5)	15/31 (48.4)	9/24 (37.5)
中性脂肪：高値（0-9 歳：100 mg/dL 以上、10-19 歳：130 mg/dL 以上）	6/98 (6.1)	9/39 (23.1)	5/36 (13.9)
LDL-コレステロール：高値境界域（110-129 mg/dL）又は高値（130 mg/dL 以上）	11/103 (10.7)	5/29 (17.2)	6/36 (16.7)
LDL-コレステロール：高値（130 mg/dL 以上）	7/110 (6.4)	3/32 (9.4)	5/43 (11.6)
HDL-コレステロール：適正域（45 mg/dL 超）	32/49 (65.3)	6/8 (75.0)	12/17 (70.6)

略語: DBW = 二重盲検治療中止; HDL = 高比重リポ蛋白; LDL = 低比重リポ蛋白; NAR = 各投与群での規定した異常値に対するリスク人数; NCEP = National Cholesterol Education Program; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態
Source: CSR Table JAHV 5.32, Table JAHV 8.109, Table JAHV 8.110

主要な心血管系イベント

本試験では、臨床事象判定委員会により主要な心血管イベントと判定された事象は認められなかった。

静脈血栓塞栓関連事象

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

静脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。

DBW 期間

バリシチニブ群の 1 例に肺塞栓症が認められた（重篤な有害事象の項参照）。

動脈血栓塞栓関連事象

本試験では、動脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋肉症状

表 2.7.6.3-15 クレアチンホスホキナーゼ増加の発現状況、及び筋肉症状に関連する可能性がある TEAE の発現状況（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Treatment Period	**Safety/PK & OLLI**	**DBW**	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数/NAR（%）		
ベースライン後に CTCAE グレードが上昇したクレアチンホスホキナーゼ	30/136 (22.1)	7/28 (25.0)	13/55 (23.6)
グレード 1 以上に上昇（基準範囲上限の 1 倍超）	28/130 (21.5)	7/24 (29.2)	13/53 (24.5)
グレード 2 以上に上昇（基準範囲上限の 2.5 超）	8/136 (5.9)	3/28 (10.7)	2/55 (3.6)
グレード 3 以上に上昇（基準範囲上限の 5 倍超）	5/136 (3.7)	2/28 (7.1)	1/55 (1.8)
グレード 4 以上に上昇（基準範囲上限の 10 倍超）	0	2/28 (7.1)	0
治験薬投与下の筋肉症状	0	1/81[a] (1.2)	1/82[a] (1.2)

略語: CTCAE = 有害事象共通用語規準; DBW = 二重盲検治療中止; NAR = 各投与群での規定した異常値に対するリスク人数; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

[a] 解析対象集団の被験者数

Source: CSR Table JAHV 5.33, [redacted]

悪性腫瘍

本試験では、悪性腫瘍は認められなかった。

肝機能異常

表 2.7.6.3-16 肝機能検査値異常の発現状況（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Treatment Period	Safety/PK & OLLI	DBW	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	被験者数/Nb (%)		
ベースライン後の肝機能検査値異常			
基準範囲上限の 3 倍以上の ALT	5/145 (3.4)	0	1/42 (2.4)
基準範囲上限の 5 倍以上の ALT	4/145 (2.8)	0	1/42 (2.4)
基準範囲上限の 10 倍以上の ALT	1/145 (0.7)	0	0
基準範囲上限の 3 倍以上の AST	3/149 (2.0)	0	0
基準範囲上限の 5 倍以上の AST	2/149 (1.3)	0	0
基準範囲上限の 10 倍以上の AST	0	0	0
基準範囲上限の 1.5 倍以上の ALP	5/156 (3.2)	0	3/38 (7.9)
基準範囲上限の 2 倍以上の総ビリルビン	0	0	0

略語: ALP = アルカリホスファターゼ; ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; DBW = 二重盲検治療中止; Nb = ベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の測定値を有するベースライン時の被験者数; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

Source: CSR Table JAHV 5.34

腎機能への影響

表 2.7.6.3-17 クレアチニン上昇の発現状況（Safety Analysis Population）（JAHV 試験）

Treatment Period	Safety/PK & OLLI	DBW	
投与群	バリシチニブ	プラセボ	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	220	81	82
	n (%)	n/NAR (%)	n/NAR (%)
腎機能			
クレアチニン			
CTCAE グレード 1 以上に上昇（基準範囲上限の 1 倍超）	9 (4.1)	2/28 (7.1)	3/49 (6.1)
CTCAE グレード 2 以上に上昇（基準範囲上限の 1.5 倍超）	0	0/28	0/49
CTCAE グレード 3 以上に上昇（基準範囲上限 3 倍超）	0	0/28	0/49
CTCAE グレード 4 に上昇（基準範囲上限 6 倍超）	0	0/28	0/49

略語: CTCAE = 有害事象共通用語規準; DBW = 二重盲検治療中止; NAR = 各投与群での規定した異常値に対するリスク人数; OLLI = 非盲検導入; PK = 薬物動態

注: CTCAE グレードが上昇した被験者の割合は、規定された異常値に対するリスク人数に基づいている。

Source: CSR Table JAHV 5.35

消化管穿孔

本試験では、消化管穿孔は認められなかった。

うつ病と自殺／自傷行為

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

1 例にうつ病と自殺／自傷行為に関連する TEAE が認められた。

- 抑うつ気分、故意の自傷行為

DBW 期間

3 例にうつ病と自殺／自傷行為に関連する TEAE が認められた。各投与群で認められたうつ病と自殺／自傷行為に関連する TEAE は、以下のとおりである。

バリシチニブ群（1 例）：

- 希死念慮を有するうつ病：1 例

プラセボ群（2 例）：

- 軽度の気分変化、記憶障害：1 例
- 重篤な自殺企図：1 例

アレルギー反応／過敏症反応

バリシチニブを投与された被験者では、アナフィラキシー反応（SMQ：アルゴリズム、狭域）及び血管浮腫（SMQ：狭域）は認められなかった。

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

7 例（3.2%）に過敏症（SMQ：狭域）が認められた。

- 湿疹：2 例（0.9%）
- 気管支痙攣：1 例（0.5%）
- 皮膚炎：1 例（0.5%）
- アレルギー性皮膚炎：1 例（0.5%）
- 発疹：1 例（0.5%）
- そう痒性皮疹：1 例（0.5%）

DBW 期間

9 例に過敏症（SMQ：狭域）が認められた。各投与群で認められた過敏症（SMQ：狭域）は、以下のとおりである。

バリシチニブ群（5 例［6.1%］）：

- 発疹：2 例（2.4%）
- アレルギー性鼻炎：1 例（1.2%）

- 接触性皮膚炎：1 例（1.2%）
- 斑状丘疹状皮疹：1 例（1.2%）

プラセボ群（4 例［4.9%］）：
- アレルギー性鼻炎：1 例（1.2%）
- 気管支痙攣：1 例（1.2%）
- 皮膚炎*：1 例（1.2%）
- 湿疹*：1 例（1.2%）
- 顔面腫脹：1 例（1.2%）

* 皮膚炎及び湿疹は、同一被験者に発現した。

光線過敏性

安全性／PK 評価及び OLLI 期間

光線過敏性反応は認められなかった。

DBW 期間

バリシチニブ群の 1 例（1.2%）に軽度の光線過敏性反応（PT）（光毒性発赤）が認められた。

2.7.6.3.2.5.3 バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサイン

DBW 期間では、血圧及び脈拍数にバリシチニブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

身体的成長

全期間

本試験に組み入れられたすべての被験者を対象として、体重、身長、及びBMIの変化を解析した。

- 体重：概して、本被験者集団の体重は経時的に増加した。体重の z スコアのベースライン値からの変化量の平均値は、ごく小さかったか、プラスの値を示した。このことは、大部分の被験者で体重の増加がベースライン時のパーセンタイルと同じか、それを上回っていることを示している（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.5.36、第 5.3.5.1.1 項）。
- 身長：概して、本被験者集団の身長は経時的に上昇した。身長の z スコアはベースラインから変化しなかった。このことは、大部分の被験者で身長の上昇がベースライン時のパーセンタイルと同じであることを示している（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.5.37、第 5.3.5.1.1 項）。
- BMI：概して、本被験者集団の BMI は経時的に上昇した。BMI の z スコアのベースライン値からの変化量の平均値は、プラスの値を示した。このことは、大部分の被験者でBMIの上昇がベースライン時のパーセンタイルを上回っていることを示している（JAHV 試験治験総括報告書 Table JAHV.5.38、第 5.3.5.1.1 項）。

骨成長

被験者の手首、手、及び手指の画像を用いて骨年齢を推定し、実年齢と比較した。バリシチニブを投与された被験者では、画像で推定した骨年齢と実年齢の間に大きな差は認められなかった。

被験者の大腿骨の画像を用いて成長軟骨版に関連する可能性がある異常を評価したところ、異常は特定されなかった。1 例に大腿骨外顆の骨手術の形跡が認められた。

2.7.6.3.2.6　薬物動態

本試験では、0 次吸収 2-コンパートメントモデルによりバリシチニブの薬物動態が適切に示された。見かけのクリアランス及び見かけの分布容積は体重及び年齢が低いほど小さかった。本試験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 回投与したときの曝露量の推定値（AUC、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一致していた。

2.7.6.3.3　結論

有効性

本試験の主要評価項目は達成され、再燃までの期間はバリシチニブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かったことが示された。

安全性

JIA 被験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。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

薬物動態

安全性／PK 評価期間では、各年齢グループで選択した初回用量が評価された。母集団 PK 解析では、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積は体重及び年齢が低いほど小さいことが示された。本試験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 回投与したときの 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一致していた。

結論

本試験では、バリシチニブが JIA 患者に対する治療選択肢となり得る許容可能なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

2.7.6.4 I4V-MC-JAHX 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

標題

A Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients from 1 Year to <18 Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)

2.7.6.4.1 試験方法

実施医療機関数及び実施国

67 施設（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、トルコ）

試験実施期間

2019 年 4 月 5 日（最初の被験者の来院日）～（試験進行中）

データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 若年性特発性関節炎（JIA）又は全身型若年性特発性関節炎（sJIA）患者でのバリシチニブの長期安全性及び忍容性を評価する。

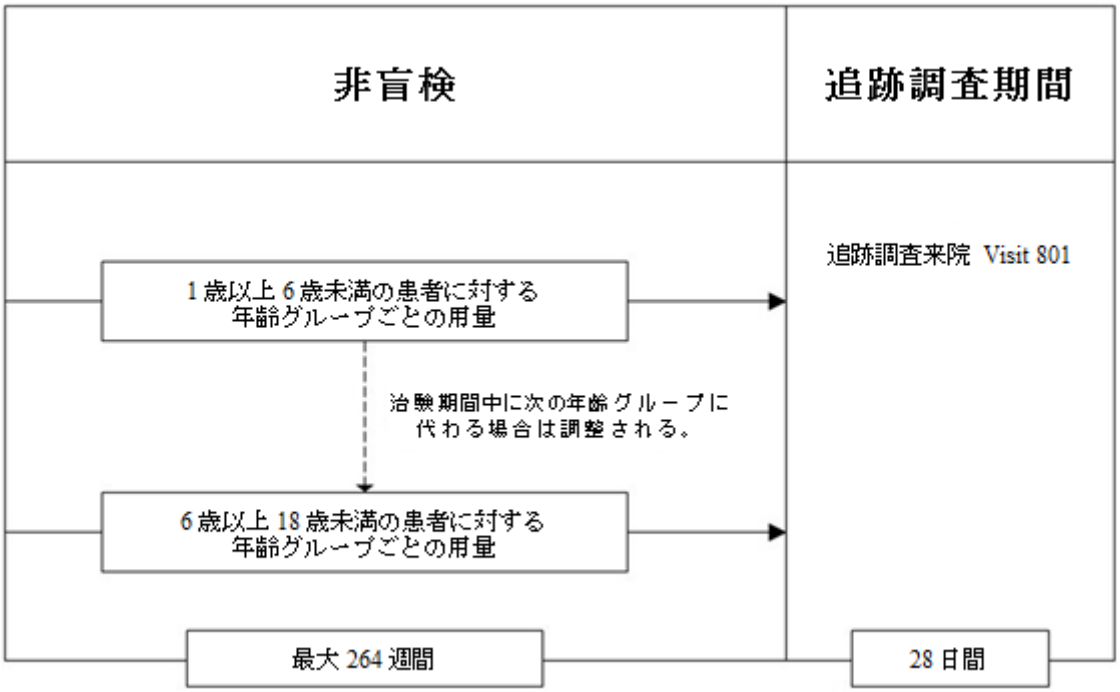
副次目的

- JIA 又は sJIA 患者でのバリシチニブの長期有効性を評価する。
  - 乾癬性関節炎（JPsA）患者でのバリシチニブの長期有効性を評価する。
  - 付着部炎関連関節炎（ERA）患者又は JPsA 患者でのバリシチニブの長期有効性を評価する。
- 細胞及び液性免疫系に対するバリシチニブの影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、JIA 患者での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、長期継続投与試験であり、先行する JAHV 試験又は JAHU 試験（sJIA 患者を対象とした試験）に参加した患者を組み入れた（図 2.7.6.4-1）。

最長 264 週間の投与期間及び 28 日間の追跡調査期間からなる。



Source: Protocol Figure JAHX.1

図 2.7.6.4-1.　治験デザイン（JAHX 試験）

被験者数

2.7.6.4.2.1 項を参照。

主な組入れ基準

JAHV 試験又は JAHU 試験を完了した、もしくは早期中止した被験者とした。

治験薬の用量及び投与方法

用量

先行試験の PK 比較評価で決定した以下の年齢グループごとの用量とした。

- 9 歳以上：4 mg
- 2 歳以上 9 歳未満：2 mg
- 2 歳未満：1.5 mg（JAHU 試験から移行した被験者のみ）

投与方法

バリシチニブは、被験者の年齢に基づき、錠剤（4 mg 錠、2 mg 錠、又は 1 mg 錠）又は内用懸濁液（2 mg/mL）の 1 日 1 回経口投与とした。

- 12 歳以上：錠剤
- 6 歳以上 12 歳未満：錠剤又は内用懸濁液
- 6 歳未満：内用懸濁液

併用療法

必要に応じて以下の併用薬を使用し、用量を調整することができることとした。

- メトトレキサート又は他の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
- 鎮痛剤及び非ステロイド性抗炎症薬
- 経口コルチコステロイド

以下の薬剤は併用禁止とした。

- 生物学的製剤
- 本剤を除くヤヌスキナーゼ阻害薬

解析対象集団

Population	**説明**
Intent-to-Treat Population	• JAHX 試験に組み入れられたすべての被験者 • 有効性及びヘルスアウトカムに関する要約は、特に断りのない限り、本解析対象集団を対象として実施した
Safety Population	• JAHX 試験で治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の初回来院日に「追跡不能」のため治験を中止しなかったすべての被験者 • 安全性に関する要約は、特に断りのない限り、本解析対象集団を対象として実施した

統計学的解析手法

仮説検定が必要な場合には、特に断りのない限り両側有意水準 0.05 で検定した。

比較が必要な場合は、統計的比較を行った。比較法は、特に断りのない限り、Fisher の直接確率計算、t 検定、及び共分散分析のうち適切なものを選択した。

主要評価項目

主要解析では、JIA 又は sJIA 患者でのバリシチニブの長期安全性及び忍容性を評価することとした。

TEAE、注目すべき有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインなどの安全性データは記述統計量により要約した。

有害事象は、MedDRA version 24.1 に基づいて分類した。また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版を使用した。

有効性及びヘルスアウトカムに関する評価項目

有効性及びヘルスアウトカムに関する連続変数は、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。

有効性及びヘルスアウトカムに関するカテゴリ変数は、頻度及び割合により要約した。

再燃までの期間の生存曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

ベースラインの定義

ベースラインから評価時点までの変化量を評価するときのベースラインは、先行試験のベースライン（治験薬の初回投与前の最終測定値）とした。先行試験で二重盲検治療中止（DBW）期間に参加した被験者は、DBW 期間の開始からの再燃を算出した。DBW 期間に参加しなかった被験者では、治験薬の初回投与を受けた来院日からの再燃を算出した。

欠測値の補完

カテゴリカル変数の評価項目及び連続変数の評価項目の解析では、欠測値の補完は行わなかった。再燃までの期間の解析では、再燃の定義に用いる PedACR コアセットの欠測値を最終観測値の代入法で補完した上で再燃の有無を判断した。PedACR コアセットの欠測値を補完しても再燃の有無を判断できない場合、再燃なしとみなした。

2.7.6.4.2　試験結果

データカットオフ日時点で得られたデータを基に、JAHV 試験から本試験に移行した JIA 患者の結果を以下に示す。

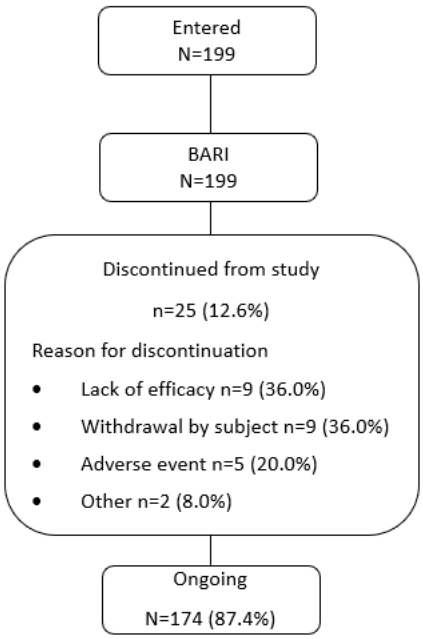
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

199 例が JAHV 試験から本試験に移行した。データカットオフ日時点で、174 例が本試験を継続中である（図 2.7.6.4-2）。

主な中止理由は以下のとおりであった。

- 効果不十分：9 例
- 同意撤回：9 例
- 有害事象：5 例

199 例全例が Intent-to-Treat 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。



略語: BARI = バリシチニブ; N = 解析対象集団の被験者数; n = 被験者数
Source: CSR Figure JAHX 4.1

図 2.7.6.4-2 症例構成図（JAHX 試験）

2.7.6.4.2.2 被験者背景

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

	全体集団	日本人集団
解析対象集団の被験者数	199	23
	被験者数（%[a]）	
性別		
女性	137 (68.8)	15 (65.2)
男性	62 (31.2)	8 (34.8)
人種		
白人	134 (70.2)	0
アジア人	44 (23.0)	22 (95.7)
黒人又はアフリカ系米国人	2 (1.0)	0
米国先住民又はアラスカ先住民	8 (4.2)	0
混血	3 (1.6)	1 (4.3)
欠測	8	0
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	42 (21.1)	0
ヒスパニック系及びラテン系以外	115 (57.8)	11 (47.8)
報告なし	42 (21.1)	12 (52.2)
欠測	0	0
	平均値（標準偏差）	
年齢, 歳	13.9 (3.1)	12.3 (3.9)
体重, kg	49.96 (17.11)	43.91 (20.56)
身長, cm	154.78 (17.95)	146.57 (24.18)
BMI, kg/m^2	20.173 (4.342)	19.198 (5.072)

略語: BMI = body mass index
[a] 割合は、欠測のない被験者数を分母として算出した。
Sources: CSR Table JAHX 8.3, [redacted]

表 2.7.6.4-2　ベースライン疾患特性（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

	全体集団	日本人集団
解析対象集団の被験者数	199	23
	平均値（標準偏差）	
JIA 罹病期間（年）	4.6 (3.67)	3.4 (2.66)
JIA 診断時の年齢（歳）	9.2 (4.35)	9.1 (3.98)
活動性を有する関節数	12.8 (10.97)	10.7 (6.85)
可動域制限のある関節数	8.7 (9.59)	5.5 (7.74)
医師による疾患活動性の総合評価	6.5 (1.86)	6.5 (1.93)
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価	53.8 (24.97) [a]	59.5 (22.74)
CHAQ を評価指標とする身体機能評価	1.2 (0.71) [a]	1.0 (0.75)
ESR (mm/時間)	26.7 (23.96) [a]	31.3 (27.40)
JADAS-27	21.7 (8.87) [b]	21.5 (8.20)
	被験者数（%）	
生物学的製剤の前治療歴		
なし	100 (50.3)	4 (17.4)
あり	99 (49.7)	19 (82.6)

略語: CHAQ = 小児健康調査質問票; ESR = 赤血球沈降速度; JADAS = 若年性関節炎疾患活動性スコア; JIA = 若年性特発性関節炎
[a] 被験者数 = 197
[b] 被験者数 = 195
Sources: CSR Table JAHX 8.4, [redacted]

<u>併用療法</u>

190 例（95.5%）が併用療法を受けた。併用割合が高かった治療薬又はワクチンは以下のとおりであった。

- メトトレキサート：96 例（48.2%）
- 葉酸：92 例（46.2%）
- イブプロフェン：53 例（26.6%）
- COVID-19 ワクチン：52 例（26.1%）

<u>曝露</u>

表 2.7.6.4-3　バリシチニブへの曝露（Safety Population）（JAHX 試験）

解析対象集団の被験者数	**199**
平均曝露期間，週（標準偏差）	59.35 (29.714)
総人年	226.35

Source: CSR Table JAHX 8.6

2.7.6.4.2.3 安全性

2.7.6.4.2.3.1 有害事象

TEAE を 1 件以上発現した被験者は 153 例（76.9%）であった（表 2.7.6.4-4）。大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者は 14 例（7.0%）であった。死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた被験者は 5 例（2.5%）であった。

表 2.7.6.4-4 有害事象の発現例数及び発現割合（Safety Population）（JAHX 試験）

	バリシチニブ
解析対象集団の被験者数	**199**
	被験者数（%）
TEAE（1 件以上発現した被験者）	153 (76.9)
重症度別の TEAE	
軽度	87 (43.7)
中等度	57 (26.8)
高度	9 (4.5)
死亡	0
重篤な有害事象	14 (7.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (2.5)
治験薬の投与中断に至った有害事象	41 (20.6)

略語: TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: CSR Table JAHX 5.6

比較的よく見られる有害事象

発現割合が高かった SOC は、以下のとおりであった（表 2.7.6.4-14）。

- 感染症および寄生虫症：97 例（48.7%）
- 筋骨格系および結合組織障害：42 例（21.1%）
- 胃腸障害：35 例（17.6%）

発現割合が高かった TEAE（PT）は、以下のとおりであった（表 2.7.6.4-14）。

- COVID-19：41 例（20.6 %）
- 上咽頭炎：20 例（10.1%）
- 頭痛：17 例（8.5%）
- 上気道感染：15 例（7.5%）

日本人での TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-15 に示す。

重症度別の有害事象

大部分の TEAE は軽度又は中等度であった（表 2.7.6.4-4）。以下の高度な TEAE が 9 例（4.5%）に認められた。

- 頭痛：1 例（0.5%）
- 発熱：1 例（0.5%）
- 口腔咽頭痛：1 例（0.5%）
- 関節炎：1 例（0.5%）
- 疼痛：1 例（0.5%）
- 虫垂炎：1 例（0.5%）
- 血便排泄：1 例（0.5%）
- 眼痛：1 例（0.5%）
- 転位骨折：1 例（0.5%）
- 肝細胞融解：1 例（0.5%）
- イレウス：1 例（0.5%）
- 大うつ病：1 例（0.5%）
- 類乾癬：1 例（0.5%）

高度な TEAE を 2 件以上発現した被験者は 2 例であった。この 2 例に認められた高度な TEAE を被験者ごとに以下に示す。

- 疼痛、類乾癬
- 眼痛、発熱、頭痛、口腔咽頭痛

死亡

本試験では、データカットオフ日時点で死亡は認められなかった（表 2.7.6.4-4）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は 14 例（7.0%）に認められた（表 2.7.6.4-5、表 2.7.6.4-16）。重篤な有害事象の SOC のうち、最も発現割合が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」（5 例［2.5%］）であり、次いで「胃腸障害」（4 例［2.0%］）であった。いずれの重篤な有害事象も発現件数は 1 件であった。

表 2.7.6.4-5　重篤な有害事象（器官別大分類、基本語）の発現例数及び発現割合（Safety Population）（JAHX 試験）

器官別大分類 基本語	**バリシチニブ（N = 199）** **被験者数（%）**
重篤な有害事象（1 件以上発現した被験者）	**14 (7.0)**
筋骨格系および結合組織障害	**5 (2.5)**
関節痛	1 (0.5)
関節炎	1 (0.5)
背部痛	1 (0.5)
関節破壊	1 (0.5)
関節滲出液	1 (0.5)
四肢痛	1 (0.5)
胃腸障害	**4 (2.0)**
便秘	1 (0.5)
齲歯	1 (0.5)
血便排泄	1 (0.5)
イレウス	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**3 (1.5)**
バルトリン腺膿瘍*	1 (0.7)
軟部組織膿瘍	1 (0.5)
虫垂炎	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (1.0)**
転位骨折	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.5)
眼障害	**1 (0.5)**
睫毛乱生	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.5)**
肝細胞融解	1 (0.5)
精神障害	**1 (0.5)**
ストレス	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.5)**
類乾癬	1 (0.5)

略語: N = 解析対象集団の被験者数
* 女性特異的な事象のため調整した分母：N = 137（バリシチニブ）
Source: CSR Table JAHX 5.7

治験薬の投与中止に至った有害事象

5 例（2.5%）が有害事象により治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.4-6）。

表 2.7.6.4-6 治験薬の投与中止に至った有害事象（Safety Population）（JAHX 試験）

器官別大分類 基本語	**バリシチニブ** **（N = 199）** **被験者数（%）**
治験薬の投与中止に至った有害事象（1 件以上発現した被験者）	5 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (1.0)**
若年性特発性関節炎	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (0.5)**
好中球減少症	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.5)**
喘息	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.5)**
乾癬	1 (0.5)

略語: N = 解析対象集団の被験者数
Source: CSR Table JAHX 5.8

治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象の SOC のうち、最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。

2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を以下に示す（表 2.7.6.4-7）。

- COVID-19
- 帯状疱疹
- エプスタイン・バーウイルス感染
- 気道感染
- 発熱
- 好中球減少症

表 2.7.6.4-7　治験薬の投与中断に至った有害事象（Safety Population）（JAHX 試験）

器官別大分類 基本語	バリシチニブ **(N = 199)** **被験者数（%）**
治験薬の投与中断に至った有害事象（1 件以上発現した被験者）	41 (20.6)
感染症および寄生虫症	**28 (14.1)**
COVID-19	15 (7.5)
帯状疱疹	3 (1.5)
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (1.0)
気道感染	2 (1.0)
バルトリン腺膿瘍*	1 (0.7)
軟部組織膿瘍	1 (0.5)
虫垂炎	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5)
帯状疱疹再燃	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.5)
上咽頭炎	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (0.5)
COVID-19 の疑い	1 (0.5)
上気道感染	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)
胃腸障害	**3 (1.5)**
腹痛	1 (0.5)
嚥下痛	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.5)**
発熱	3 (1.5)
臨床検査	**3 (1.5)**
コロナウイルス検査陽性	1 (0.5)
肝酵素異常	1 (0.5)
リンパ球数減少	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	**2 (1.0)**
好中球減少症	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (1.0)**
関節破壊	1 (0.5)
若年性特発性関節炎	1 (0.5)
外科および内科処置	**2 (1.0)**
滑膜切除	1 (0.5)
抜歯	1 (0.5)

略語: N = 解析対象集団の被験者数

* 女性特異的な事象のため調整した分母：N = 137（バリシチニブ）

Source: CSR Table JAHX 5.9

2.7.6.4.2.3.2 事前に規定した注目すべき有害事象

潜在的な日和見感染を含む感染症

感染症を 1 件以上発現した被験者は 97 例（48.7%）であった。

発現割合が高かった治験薬投与下の感染症は、以下のとおりであった。

- COVID-19：41 例（20.6%）
- 上咽頭炎：20 例（10.1%）
- 上気道感染：15 例（7.5%）

重篤な感染症は 3 例に認められた（表 2.7.6.4-8）。

- バルトリン腺膿瘍：1 例（0.7%）
- 軟部組織膿瘍：1 例（0.5%）
- 虫垂炎：1 例（0.5%）

上記 3 件いずれの重篤な感染症も、治験薬の投与中断に至り、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は認められなかった。また、治験薬投与下の結核も認められなかった。

社内の判定委員会によって日和見感染と判定された事象はなかった。

表 2.7.6.4-8 日和見感染を含む感染症の発現状況（Safety Population）（JAHX 試験）

感染症の概要	**バリシチニブ (N = 199) 被験者数（%）**
治験薬投与下の感染症（1 件以上発現した被験者）	97 (48.7)
重篤な感染症	3 (1.5)
帯状疱疹（症候群別）	4 (2.0)
単純ヘルペス（症候群別）	3 (1.5)
社内の判定委員会によって日和見感染と判定された事象	0
結核	0
治験薬の投与中止に至った感染症	0

略語: N = 解析対象集団の被験者数

Source: CSR Table JAHX 5.10

その他の注目すべき有害事象

バリシチニブ投与下で、主要な心血管イベントと判定された事象、静脈血栓塞栓関連事象、及び動脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。また、悪性腫瘍、マクロファージ活性化症候群、及び消化管穿孔（SMQ）に該当する事象も認められなかった。

ベースライン後に、アラニンアミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上増加した被験者は 4 例、そのうち基準範囲上限の 5 倍以上増加した被験者は 2 例であった（JAHX 試験総括報告書 Table JAHX.8.44、第 5.3.5.2.1 項）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上増加した被験者、及び総ビリルビン値が基準範囲上限の 2 倍以上増加した被験者

は認められなかった。アルカリホスファターゼが基準範囲上限の 1.5 倍以上増加した被験者は 6 例であった。

2.7.6.4.2.3.3　その他の重要な有害事象

高脂血症の可能性がある TEAE を 1 件以上発現した被験者は 7 例（3.5%）であった（JAHX 試験総括報告書 Table JAHX.8.46、第 5.3.5.2.1 項）。

筋肉症状に関連した TEAE を 2 件発現した被験者は 1 例（0.5%）であり、その PT は筋痙縮及び筋肉痛であった（JAHX 試験総括報告書 Table JAHX.8.47、第 5.3.5.2.1 項）。本被験者では、筋肉症状に関連した TEAE とクレアチンホスホキナーゼ高値の併発は認められなかった。

アナフィラキシー反応（SMQ：狭域、アルゴリズム）は認められなかった（JAHX 試験総括報告書 Table JAHX.8.48、第 5.3.5.2.1 項）。

血管浮腫（SMQ：狭域）が 2 例に 3 件認められた。その内訳は、眼部腫脹及び咽頭腫脹が 1 例、口唇浮腫が 1 例であった。これらの事象は、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。いずれの事象も、治験薬の投与中断には至らず、転帰は回復であった。

2.7.6.4.2.4　有効性

本データカットオフでは、バリシチニブの JIA 患者での長期有効性を以下により評価した。

2.7.6.4.2.4.1　PedACR30/50/70/90/100

有効性評価項目	対象被験者	ベースライン	
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）を達成した被験者の割合	すべての被験者	先行試験開始時	表 2.7.6.4-9
PedACR30/50/70/90/100 を維持した被験者の割合	本試験開始時に PedACR30/50/70/90/100 を達成していた被験者	先行試験開始時	表 2.7.6.4-10
PedACR30/50/70/90/100 を持続した被験者の割合	先行試験の非盲検導入（OLLI）期間終了時に PedACR30/50/70/90/100 を達成していて、DBW 期間にバリシチニブ群に無作為割り付けされた被験者	先行試験開始時	表 2.7.6.4-11
再燃した被験者の割合	先行試験の OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成していて、DBW 期間に無作為割り付けされた被験者	先行試験の DBW 期間開始時	表 2.7.6.4-12
再燃までの期間	先行試験の OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成していて、DBW 期間に無作為割り付けされた被験者	先行試験の DBW 期間開始時	図 2.7.6.4-3
PedACR コアセットのベースラインからの変化量	すべての被験者	先行試験開始時	表 2.7.6.4-13

表 2.7.6.4-9　PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者の割合（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

	n（%）											
(N=199)	0 週時 (Nx=184)	4 週時 (Nx=190)	12 週時 (Nx=188)	24 週時 (Nx=178)	36 週時 (Nx=150)	48 週時 (Nx=126)	60 週時 (Nx=96)	72 週時 (Nx=64)	84 週時 (Nx=47)	96 週時 (Nx=32)	108 週時 (Nx=7)	120 週時 (Nx=1)
PedACR30	111 (60.3)	149 (78.4)	164 (87.2)	156 (87.6)	134 (89.3)	112 (88.9)	87 (90.6)	60 (93.8)	42 (89.4)	27 (84.4)	5 (71.4)	0
PedACR50	98 (53.3)	131 (68.9)	142 (75.5)	144 (80.9)	121 (80.7)	102 (81.0)	82 (85.4)	58 (90.6)	38 (80.9)	26 (81.3)	4 (57.1)	0
PedACR70	83 (45.1)	103 (54.2)	119 (63.3)	124 (69.7)	106 (70.7)	83 (65.9)	74 (77.1)	45 (70.3)	29 (61.7)	20 (62.5)	4 (57.1)	0
PedACR90	54 (29.3)	67 (35.3)	78 (41.5)	81 (45.5)	72 (48.0)	62 (49.2)	53 (55.2)	33 (51.6)	21 (44.7)	12 (37.5)	3 (42.9)	0
PedACR100	39 (21.2)	46 (24.2)	59 (31.4)	71 (39.9)	61 (40.7)	47 (37.3)	41 (42.7)	24 (37.5)	17 (36.2)	7 (21.9)	3 (42.9)	0

略語: N = 解析対象集団の被験者数; Nx = 欠測のない被験者数; n = PedACR30/50/70/90/100 を達成した被験者数; PedACR30/50/70/90/100 = 米国リウマチ学会の小児における 30/50/70/90/100%改善基準

Source: CSR Table JAHX 5.1

表 2.7.6.4-10　PedACR30/50/70/90/100 を維持した被験者の割合（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

	n/Nx（%）											
	0 週時	4 週時	12 週時	24 週時	36 週時	48 週時	60 週時	72 週時	84 週時	96 週時	108 週時	120 週時
PedACR30	111/111 (100.0)	106/111 (95.5)	108/111 (97.3)	100/103 (97.1)	78/79 (98.7)	59/62 (95.2)	46/48 (95.8)	28/28 (100.0)	13/15 (86.7)	4/5 (80.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
PedACR50	98/98 (100.0)	94/98 (95.9)	94/98 (95.9)	88/90 (97.8)	65/68 (95.6)	52/54 (96.3)	40/43 (93.0)	22/23 (95.7)	10/12 (83.3)	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)
PedACR70	83/83 (100.0)	76/83 (91.6)	80/83 (96.4)	74/77 (96.1)	54/57 (94.7)	43/47 (91.5)	37/39 (94.9)	20/21 (95.2)	10/10 (100.0)	2/2 (100.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR90	54/54 (100.0)	49/54 (90.7)	48/54 (88.9)	44/50 (88.0)	31/35 (88.6)	24/28 (85.7)	24/26 (92.3)	11/12 (91.7)	8/8 (100.0)	1/1 (100.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR100	39/39 (100.0)	31/39 (79.5)	34/39 (87.2)	31/36 (86.1)	23/26 (88.5)	17/21 (81.0)	16/20 (80.0)	8/10 (80.0)	7/7 (100.0)	1/1 (100.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)

略語: NA = 非該当; Nx = 欠測のない被験者数; n = PedACR30/50/70/90/100 を維持した被験者数; PedACR30/50/70/90/100 = 米国リウマチ学会の小児における 30/50/70/90/100%改善基準

注: 本試験開始時に PedACR30/50/70/90/100 を達成していた被験者を対象とした。

Source: CSR Table JAHX 5.2

表 2.7.6.4-11　PedACR30/50/70/90/100 を持続した被験者の割合（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

	n/Nx（%）											
	0 週時	**4 週時**	**12 週時**	**24 週時**	**36 週時**	**48 週時**	**60 週時**	**72 週時**	**84 週時**	**96 週時**	**108 週時**	**120 週時**
PedACR30	65/72 (90.3)	71/73 (97.3)	70/73 (95.9)	67/70 (95.7)	53/54 (98.1)	40/43 (93.0)	34/35 (97.1)	21/21 (100.0)	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR50	51/60 (85.0)	57/61 (93.4)	59/61 (96.7)	55/57 (96.5)	41/45 (91.1)	36/38 (94.7)	30/31 (96.8)	16/17 (94.1)	9/9 (100.0)	5/5 (100.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR70	32/43 (74.4)	37/44 (84.1)	42/44 (95.5)	40/42 (95.2)	32/36 (88.9)	29/33 (87.9)	26/28 (92.9)	14/15 (93.3)	6/8 (75.0)	4/5 (80.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR90	10/17 (58.8)	12/17 (70.6)	12/17 (70.6)	15/16 (93.8)	14/15 (93.3)	11/14 (78.6)	10/11 (90.9)	5/5 (100.0)	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)
PedACR100	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)	7/7 (100.0)	7/7 (100.0)	7/7 (100.0)	3/6 (50.0)	5/6 (83.3)	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	0/0 (NA)	0/0 (NA)	0/0 (NA)

略語: DBW = 二重盲検治療中止; NA = 非該当; Nx = 欠測のない被験者数; n = PedACR30/50/70/90/100 を持続した被験者数; OLLI = 非盲検導入; PedACR30/50/70/90/100 = 米国リウマチ学会の小児における 30/50/70/90/100%改善基準

注: 先行試験の OLLI 期間終了時に PedACR30/50/70/90/100 を達成していて、DBW 期間にバリシチニブ群に無作為割り付けされた被験者を対象とした。

Source: CSR Table JAHX 5.3

表 2.7.6.4-12　再燃した被験者の割合（Intent-to-Treat Population、LOCF）（JAHX 試験）

	n（%）											
	0 週時	**4 週時**	**12 週時**	**24 週時**	**36 週時**	**48 週時**	**60 週時**	**72 週時**	**84 週時**	**96 週時**	**108 週時**	**120 週時**
DBW PBO (N=78)	40 (51.3)	41 (52.6)	42 (53.8)	42 (53.8)	42 (53.8)	42 (53.8)	42 (53.8)	43 (55.1)	43 (55.1)	43 (55.1)	43 (55.1)	43 (55.1)
DBW BARI (N=77)	13 (16.9)	13 (16.9)	13 (16.9)	13 (16.9)	16 (20.8)	17 (22.1)	17 (22.1)	17 (22.1)	17 (22.1)	17 (22.1)	17 (22.1)	17 (22.1)

略語: BARI = バリシチニブ; DBW = 二重盲検治療中止; LOCF = 最終観測値の代入; N = 解析対象集団の被験者数; n = 再燃した被験者数; OLLI = 非盲検導入; PBO = プラセボ; PedACR30 = 米国リウマチ学会の小児における 30%改善基準

注: 先行試験の OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成していて、DBW 期間に無作為割り付けされた被験者を対象とした。

Source: CSR Table JAHX 5.4

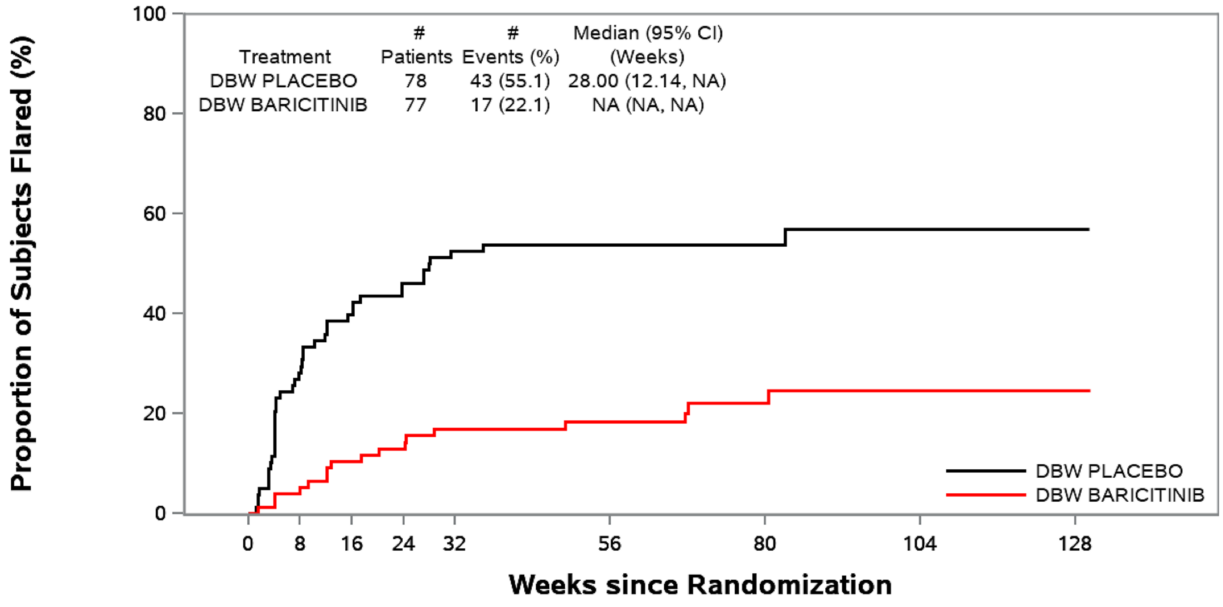
表 2.7.6.4-13　PedACR コアセットのスコア及びベースラインからの変化量（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

PedACRコアセットのベースラインからの変化量		ベースライン	0週時	4週時	12週時	24週時	36週時	48週時	60週時	72週時	84週時	96週時	108週時	120週時
活動性を有する関節数 N=199	n	199	178	182	184	171	147	125	94	62	43	32	7	1
	mean (SD)	12.81 (10.97)	5.76 (9.90)	4.13 (8.49)	2.73 (5.36)	2.12 (4.36)	2.11 (4.66)	2.25 (5.63)	1.74 (4.79)	0.98 (2.21)	1.98 (4.75)	1.66 (3.64)	0.71 (0.95)	0 (NA)
	n		178	182	184	171	147	125	94	62	43	32	7	1
	Chg LSM（SE）		-7.37 (0.55)	-9.05 (0.51)	-10.28 (0.32)	-10.65 (0.27)	-10.48 (0.31)	-10.75 (0.39)	-10.22 (0.42)	-11.42 (0.27)	-11.07 (0.53)	-11.41 (0.53)	-10.00 (0.39)	10.00 (0.00)
可動域制限のある関節数 N=199	n	199	178	182	184	171	147	125	94	62	43	32	7	1
	mean (SD)	8.74 (9.59)	4.95 (8.08)	3.82 (7.39)	2.99 (5.84)	2.77 (6.51)	2.55 (6.12)	2.42 (6.91)	2.15 (5.53)	2.42 (7.41)	3.09 (7.16)	2.81 (6.31)	0.57 (1.13)	0 (NA)
	n		178	182	184	171	147	125	94	62	43	32	7	1
	Chg LSM（SE）		-3.96 (0.44)	-5.37 (0.45)	-5.87 (0.34)	-6.07 (0.39)	-5.93 (0.41)	-5.59 (0.50)	-5.44 (0.51)	-4.74 (0.70)	-4.30 (0.76)	-4.56 (0.73)	-5.14 (0.45)	-2.00 (0.00)
医師による疾患活動性の総合評価 N=199	n	197	184	185	184	174	146	126	95	62	45	31	7	1
	mean (SD)	6.44 (1.85)	3.02 (2.95)	2.31 (2.55)	1.79 (2.24)	1.60 (2.19)	1.67 (2.27)	1.49 (2.03)	1.42 (2.06)	1.16 (1.71)	1.39 (1.98)	1.92 (2.44)	2.43 (3.15)	7.00 (NA)
	n		184	185	184	174	146	126	95	62	45	31	7	1
	Chg LSM（SE）		-3.38 (0.21)	-4.12 (0.18)	-4.64 (0.16)	-4.89 (0.16)	-4.86 (0.18)	-5.04 (0.18)	-5.15 (0.21)	-5.44 (0.21)	-5.52 (0.29)	-5.05 (0.44)	-4.14 (1.28)	-0.50 (0.00)
保護者又は未成年後見人による全身状態総合評価 N=199	n	197	180	184	183	171	148	126	95	63	46	32	7	1
	mean (SD)	53.82 (24.97)	33.07 (28.95)	26.99 (25.00)	24.92 (26.20)	20.26 (22.10)	19.49 (22.20)	21.63 (23.36)	18.36 (24.52)	18.05 (21.28)	19.91 (21.16)	17.56 (20.76)	20.57 (21.59)	55.00 (NA)
	n		178	182	181	169	146	124	93	61	45	31	7	1
	Chg LSM（SE）		-20.65 (2.06)	-27.12 (1.78)	-29.35 (1.88)	-34.51 (1.64)	-36.10 (1.74)	-33.30 (2.01)	-39.34 (2.36)	-37.87 (2.46)	-35.09 (3.04)	-37.58 (3.71)	-40.00 (8.92)	4.00 (0.00)
CHAQを評価指標とする身体機能評価 N=199	n	197	180	184	183	171	148	126	95	63	46	32	7	1
	mean (SD)	1.16 (0.71)	0.70 (0.75)	0.59 (0.67)	0.52 (0.61)	0.47 (0.58)	0.45 (0.58)	0.47 (0.56)	0.37 (0.51)	0.41 (0.56)	0.41 (0.50)	0.48 (0.58)	0.55 (0.59)	0.88 (NA)
	n		178	182	181	169	146	124	93	61	45	31	7	1
	Chg LSM（SE）		-0.46 (0.05)	-0.56 (0.04)	-0.63 (0.04)	-0.69 (0.04)	-0.71 (0.04)	-0.71 (0.04)	-0.82 (0.05)	-0.74 (0.06)	-0.76 (0.07)	-0.68 (0.09)	-0.77 (0.24)	0

PedACRコアセットのベースラインからの変化量		ベースライン	0週時	4週時	12週時	24週時	36週時	48週時	60週時	72週時	84週時	96週時	108週時	120週時
急性期反応指標（ESR） N=199	n	182	180	180	182	170	148	125	95	62	45	32	7	1
	mean (SD)	26.60 (24.15)	21.86 (23.31)	19.71 (22.17)	16.95 (17.74)	16.10 (19.17)	15.58 (15.30)	16.33 (18.30)	16.13 (16.96)	15.53 (16.45)	14.96 (15.77)	19.72 (21.61)	9.57 (3.99)	9.00 (NA)
	n		165	166	168	156	139	118	89	58	42	30	6	1
	Chg LSM（SE）		-5.56 (1.53)	-7.08 (1.49)	-9.27 (1.26)	-10.38 (1.26)	-9.45 (1.23)	-8.94 (1.51)	-9.16 (1.67)	-11.29 (2.02)	-13.64 (2.30)	-6.57 (3.24)	-11.50 (1.36)	7.00 (0.00)

略語: CHAQ = 小児健康調査質問票; Chg = ベースラインからの変化量; ESR = 赤血球沈降速度; LSM = 最小二乗平均値; N = 解析対象集団の被験者数; n = 欠測のない被験者数; NA = 非該当; PedACR = 米国リウマチ学会の小児における改善基準; SD = 標準偏差; SE = 標準誤差

Source: CSR Table JAHX 5.5



No. of Subjects at Risk

Time	0	4	8	12	16	20	24	28	32	44	56	68	80	92	104	116	128	140
DBW PLACEBO	78 (10)	68 (12)	56 (6)	50 (3)	47 (3)	44 (2)	42 (3)	39 (2)	37 (1)	36 (0)	34 (0)	26 (0)	16 (1)	12 (0)	9 (0)	6 (0)	1 (0)	0
DBW BARICITINIB	77 (2)	75 (2)	73 (1)	72 (3)	69 (1)	68 (1)	67 (2)	65 (1)	64 (0)	64 (1)	58 (1)	42 (1)	30 (1)	25 (0)	17 (0)	8 (0)	1 (0)	0

略語: CI = 信頼区間; DBW = 二重盲検治療中止; NA = 非該当; OLLI = 非盲検導入; PedACR30 = 米国リウマチ学会の小児における 30%改善基準
注: 先行試験の OLLI 期間終了時に PedACR30 を達成していて、DBW 期間に無作為割り付けされた被験者を対象とした。
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。
Source: CSR Figure JAHX 5.1

図 2.7.6.4-3　再燃までの期間（Intent-to-Treat Population）（JAHX 試験）

2.7.6.4.3　結論

安全性

本試験では、76.9%の被験者が TEAE を 1 件以上発現し、大部分の TEAE は軽度又は中等度であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 14 例（7.0%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（2.5%）に認められた。

本試験では、主要な心血管イベントと判定された事象、静脈血栓塞栓関連事象、及び動脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。また、悪性腫瘍、マクロファージ活性化症候群、消化管穿孔（SMQ）に該当する事象、結核、及び社内の判定委員会によって日和見感染と判定された事象も認められなかった。

長期継続投与試験である本試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルは、先行試験である JAHV 試験で認めら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なかった。

有効性

バリシチニブを投与された被験者では、再燃した被験者の割合は継続して低く、PedACR を達成した被験者の割合に基づく治療反応性も良好のまま維持された。JAHV 試験から本試験に移行した被験者では、バリシチニブのベネフィットは評価期間を通して維持された。