

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤  
ルキシソリチニブリン酸塩製剤

ジャカビ錠 5mg

ジャカビ錠 10mg

ジャカビ内用液  
小児用 0.5%

JAKAVI® Tablets

JAKAVI® Oral Solution

剤形	素錠、経口液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ジャカビ錠 5mg : 1錠中ルキシソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキシソリチニブとして 5mg) を含有 ジャカビ錠 10mg : 1錠中ルキシソリチニブリン酸塩 13.20mg (ルキシソリチニブとして 10mg) を含有 ジャカビ内用液小児用 0.5% : 1mL 中ルキシソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキシソリチニブとして 5mg) を含有
一般名	和名 : ルキシソリチニブリン酸塩 (JAN) 洋名 : Ruxolitinib Phosphate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : ジャカビ錠 5mg : 2014年7月4日 ジャカビ錠 10mg : 2017年3月7日 ジャカビ内用液小児用 0.5% : 2024年9月24日 薬価基準収載年月日 : ジャカビ錠 5mg : 2014年9月2日 ジャカビ錠 10mg : 2017年5月31日 ジャカビ内用液小児用 0.5% : 販売開始年月日 : ジャカビ錠 5mg : 2014年9月2日 ジャカビ錠 10mg : 2017年5月31日 ジャカビ内用液小児用 0.5% :
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a>

本 IF は 2024 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ®」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443351575

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会― (2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オプ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(3)予備容量	11
I-1. 開発の経緯	1	(4)容器の材質	12
I-2. 製品の治療学的特性	4	IV-11. 別途提供される資材類	12
I-3. 製品の製剤学的特性	5	IV-12. その他	12
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	V. 治療に関する項目	13
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	V-1. 効能又は効果	13
(1)承認条件	6	V-2. 効能又は効果に関連する注意	13
(2)流通・使用上の制限事項	6	V-3. 用法及び用量	14
I-6. RMPの概要	7	(1)用法及び用量の解説	14
II. 名称に関する項目	8	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	15
II-1. 販売名	8	V-4. 用法及び用量に関連する注意	16
(1)和名	8	V-5. 臨床成績	21
(2)洋名	8	(1)臨床データパッケージ	21
(3)名称の由来	8	(2)臨床薬理試験	24
II-2. 一般名	8	(3)用量反応探索試験	26
(1)和名(命名法)	8	(4)検証的試験	28
(2)洋名(命名法)	8	1)有効性検証試験	28
(3)ステム	8	2)安全性試験	44
II-3. 構造式又は示性式	8	(5)患者・病態別試験	44
II-4. 分子式及び分子量	8	(6)治療的使用	44
II-5. 化学名(命名法)又は本質	8	1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	44
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	44
III. 有効成分に関する項目	9	(7)その他	44
III-1. 物理化学的性質	9	VI. 薬効薬理に関する項目	45
(1)外観・性状	9	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
(2)溶解性	9	VI-2. 薬理作用	45
(3)吸湿性	9	(1)作用部位・作用機序	45
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	9	(2)薬効を裏付ける試験成績	47
(5)酸塩基解離定数	9	(3)作用発現時間・持続時間	53
(6)分配係数	9	VII. 薬物動態に関する項目	54
(7)その他の主な示性値	9	VII-1. 血中濃度の推移	54
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	(1)治療上有効な血中濃度	54
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	(2)臨床試験で確認された血中濃度	54
IV. 製剤に関する項目	10	(3)中毒域	60
IV-1. 剤形	10	(4)食事・併用薬の影響	60
(1)剤形の区別	10	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	61
(2)製剤の外観及び性状	10	(1)解析方法	61
(3)識別コード	10	(2)吸収速度定数	61
(4)製剤の物性	10	(3)消失速度定数	61
(5)その他	10	(4)クリアランス	61
IV-2. 製剤の組成	10	(5)分布容積	61
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	10	(6)その他	61
(2)電解質等の濃度	10	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	62
(3)熱量	10	(1)解析方法	62
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	11	(2)パラメータ変動要因	62
IV-4. 力価	11	VII-4. 吸収	64
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	11	VII-5. 分布	65
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	11	(1)血液-脳関門通過性	65
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	11	(2)血液-胎盤関門通過性	65
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11	(3)乳汁への移行性	66
IV-9. 溶出性	11	(4)髄液への移行性	66
IV-10. 容器・包装	11	(5)その他の組織への移行性	66
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11		
(2)包装	11		

(6)血漿蛋白結合率	69	X-3. 包装状態での貯法	100
VII-6. 代謝	69	X-4. 取扱い上の注意	100
(1)代謝部位及び代謝経路	69	X-5. 患者向け資材	100
(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	70	X-6. 同一成分・同効薬	100
(3)初回通過効果の有無及びその割合	70	X-7. 国際誕生年月日	100
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	71	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	100
VII-7. 排泄	72	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	101
VII-8. トランスポーターに関する情報	72	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	101
VII-9. 透析等による除去率	72	X-11. 再審査期間	101
VII-10. 特定の背景を有する患者	73	X-12. 投薬期間制限に関する情報	101
VII-11. その他	75	X-13. 各種コード	101
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	79	X-14. 保険給付上の注意	101
VIII-1. 警告内容とその理由	79	X I. 文献	102
VIII-2. 禁忌内容とその理由	79	XI-1. 引用文献	102
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	79	XI-2. その他の参考文献	105
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	79	X II. 参考資料	106
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	80	XII-1. 主な外国での発売状況	106
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	81	XII-2. 海外における臨床支援情報	111
(1)合併症・既往歴等のある患者	81	X III. 備考	113
(2)腎機能障害患者	82	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	113
(3)肝機能障害患者	82	(1)粉碎	113
(4)生殖能を有する者	82	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	113
(5)妊婦	83	XIII-2. その他の関連資料	113
(6)授乳婦	83	〈別紙〉	
(7)小児等	83	1) 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第II相試験 [非盲検非対照試験 (A2202 試験)] における副作用の 種類別発現状況一覧	115
(8)高齢者	84	2) 骨髄線維症患者を対象とした海外第III相試験 [二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験及び A2352/COMFORT-II 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧	117
VIII-7. 相互作用	84	3) 真性多血症患者を対象とした国際共同第III相試験 [非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧	121
(1)併用禁忌とその理由	84	4) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者を対象 とした国際共同第III相試験 [非盲検無作為化比較試験 (C2301/REACH2 試験)] における副作用の種類別 発現状況一覧	123
(2)併用注意とその理由	84	5) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者を対象 とした国際共同第III相試験 [非盲検無作為化比較試験 (D2301/REACH3 試験)] における副作用の種類別 発現状況一覧	126
VIII-8. 副作用	86	6) 造血幹細胞移植後の小児急性移植片対宿主病患者を対象 とした国際共同第I / II 相試験 [非盲検単群試験 (F12201/ REACH4 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧	129
(1)重大な副作用と初期症状	86	7) 造血幹細胞移植後の小児慢性移植片対宿主病患者を対象 とした国際共同第II相試験 [非盲検単群試験 (G12201/ REACH5 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧	130
(2)その他の副作用	93		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	94		
VIII-10. 過量投与	94		
VIII-11. 適用上の注意	94		
VIII-12. その他の注意	95		
(1)臨床使用に基づく情報	95		
(2)非臨床試験に基づく情報	95		
IX. 非臨床試験に関する項目	96		
IX-1. 薬理試験	96		
(1)薬効薬理試験	96		
(2)安全性薬理試験	96		
(3)その他の薬理試験	96		
IX-2. 毒性試験	96		
(1)単回投与毒性試験	96		
(2)反復投与毒性試験	97		
(3)遺伝毒性試験	97		
(4)がん原性試験	97		
(5)生殖発生毒性試験	98		
(6)局所刺激性試験	99		
(7)その他の特殊毒性	99		
X. 管理的事項に関する項目	100		
X-1. 規制区分	100		
X-2. 有効期間	100		

## 略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
aGVHD	acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-12h</sub>	area under the drug concentration-time curve (time 0 to 12)	薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0 ～ 12）
AUC <sub>inf</sub>	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0 ～ 無限大）
AUC <sub>last</sub>	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0 ～ 最終定量可能時点）
AUC <sub>tau</sub>	area under the drug concentration-time curve during dose interval (tau)	投与間隔（tau）における薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BAT	Best Available Therapy	現状で利用可能な最良の治療
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BFU-E	burst-forming unit-erythroid	前期赤芽球系前駆細胞
CFU-M	colony forming unit-myeloid	後期赤芽球系前駆細胞
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration	最高薬物濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CR	complete response	完全奏効
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-core 30	—
EpoR	erythropoietin receptor	エリスロポエチン受容体
ET	essential thrombocythemia	本態性血小板血症
FFS	failure-free survival	治療成功生存期間
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ系組織
GGT	gamma-glutamyl-transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HDPE	High Density Polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
H SCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC <sub>50</sub>	concentration of drug producing 50% inhibition	50% 阻害濃度
IL	interleukin	インターロイキン
IWG-MRT	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment	—
JAK	Janus associated kinase	ヤヌスキナーゼ

MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	—
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合抗原複合体
mLSS	modified Lee symptom scale	修正版 LEE 症状スケール
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
NE	not evaluable	—
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET-MF	post-essential thrombocythemia myelofibrosis	本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMF	primary myelofibrosis	原発性骨髄線維症
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPV-MF	post-polycythemia vera myelofibrosis	真性多血症から移行した骨髄線維症
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	—
PV	polycythemia vera	真性多血症
QOL	quality of life	—
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
T <sub>1/2</sub>	elimination half life	消失半減期
T <sub>max</sub>	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

ルキシソリチニブ（販売名：ジャカビ錠）は米国 Incyte 社で創製された Janus キナーゼ（JAK：ヤヌスキナーゼ）1 及び JAK2 に選択性を有する JAK 阻害剤であり、骨髄増殖性腫瘍（MPN）の治療のために開発されたピロロピリミジン誘導体である。

### 骨髄増殖性腫瘍（MPN）

MPN は造血幹細胞の異常により、1 種以上の骨髄系の細胞がクローナルな増殖をきたす疾患であり、骨髄線維症（MF）、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）等が含まれる。MPN の病因は十分には解明されていないが、JAK-STAT 経路の恒常的な活性化が大きな役割を果たしていると考えられている。

ジャカビ錠は、遺伝子変異の有無にかかわらず JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤であり、薬理試験において JAK-STAT 経路のシグナル伝達の抑制が確認されたことから、MF に対しては、腫瘍化した細胞増殖の抑制とともに臨床症状を改善する可能性が期待されている。PV では、病態の中心となる JAK2 を阻害することで、PV 患者の循環赤血球量をコントロールし、さまざまな臨床症状を改善することが期待されている。

### 骨髄線維症

海外では、原発性骨髄線維症（PMF）、PV から移行した MF（PPV-MF）、ET から移行した MF（PET-MF）患者に対する 2 つの第Ⅲ相試験（351/COMFORT-I 試験、A2352/COMFORT-II 試験）において本剤の有効性及び安全性が確認された。これら試験成績に基づき、2011 年 11 月に米国で初めて承認された。

本邦では、2010 年 11 月より健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を実施した。この結果、日本人を対象とした試験と海外第Ⅰ相試験の間で安全性と薬物動態の類似性が確認されたこと、また、ルキシソリチニブは CYP3A4 によって代謝されるため日本人を含むアジア人に対しても同様の薬物動態、並びに安全性が期待されること、さらに MF の診断、治療などの医療実態は日本と欧米、あるいは日本と日本以外のアジア諸国の間で大きな違いはないと考えられた。このため、PMF、PPV-MF、PET-MF 患者を対象に日本、中国、韓国、台湾で国際共同第Ⅱ相試験（A2202 試験）を実施した。この結果、日本人とアジア人の間に臨床的大きな違いがなく、かつ海外第Ⅲ相試験成績とも大きな違いが認められなかった。これらの試験結果から「骨髄線維症」を効能又は効果として 2013 年に承認申請を行い、2014 年 7 月に製造販売承認を取得した。なお、本剤は 2011 年 9 月に MF に対して希少疾病用医薬品の指定を取得している。

### 真性多血症

海外では、最初に PV 又は ET 患者に対するルキシソリチニブの有効性、安全性、及び用法及び用量を探索する目的で、海外第Ⅱ相試験（256 試験）を実施した。この結果、PV 患者では開始用量 10mg1 日 2 回とし、患者の状態に応じて増減することで、血液学的検査項目の正常化、瀉血実施回数の減少、触知可能な脾腫の縮小がみられ、安全性は十分に管理可能なプロファイルであることが確認された。そこで、ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の PV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301/RESPONSE 試験）を実施し、ルキシソリチニブの有効性、安全性が確認された。安全性プロファイルについては、既承認の MF 患者と類似しており、PV 患者で特有の事象はみられなかった。この試験結果に基づき、本剤は PV に対する治療薬として 2014 年 12 月に米国で承認された。

本邦では、国内外の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験で、日本人と外国人で安全性及び薬物動態の類似性が確認されていたこと、及び PV の診断、治療などの医療実態は日本と欧米で違いはないと考えられたことから、B2301/RESPONSE 試験に参加した。これらの試験成績に基づき、2014 年に「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」の効能又は効果、用法及び用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 9 月承認を取得した。

### 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（GVHD）

同種造血幹細胞移植（HSCT）で多く認められる合併症である移植片対宿主病（GVHD）は、病理組織学的あるいは臨床徴候により急性及び慢性 GVHD に分類される。急性及び慢性 GVHD の発症機序の各過程において JAK-STAT 経路の活性化が認められており、ジャカビ錠は JAK1/JAK2 下流のサイトカインシグナル伝達を阻害することで、GVHD の病態形成の抑制に寄与し、移植片対腫瘍効果に影響を与えることなく急性及び慢性 GVHD 症状、並びに長期予後を改善することが期待されている。

米国では、12 歳以上のステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（271/REACH1 試験）の結果に基づき、急性 GVHD に対する治療薬として 2019 年 5 月に承認された。その後、12 歳以上のステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C2301/REACH2 試験）、12 歳以上のステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D2301/REACH3 試験）が実施され、米国では D2301/REACH3 試験の結果に基づき、慢性 GVHD に対する治療薬として 2021 年 9 月に承認された。本邦では、健康成人及び成人 MF/PV 患者対象の臨床試験で、外国人と日本人で薬物動態、有効性及び安全性に明らかな違いが認められなかったこと、急性及び慢性 GVHD とともに医療環境に国内外差がなかったことから、C2301/REACH2 試験、D2301/REACH3 試験に参加した。これらの試験結果に基づき、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」を効能又は効果とする製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 8 月に承認を取得した。また、28 日齢以上 18 歳未満の小児急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅰ / Ⅱ相試験（F12201/REACH4 試験）、28 日齢以上 18 歳未満の小児慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（G12201/REACH5 試験）が実施され、その結果に基づき、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の小児（6 歳以上 12 歳未満）患者に対する用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2024 年 9 月に承認を取得した。なお、本剤は 2020 年 12 月に HSCT 後の GVHD に対して希少疾病用医薬品の指定を取得している。

なお、国内ではジャカビ錠 5mg のみが承認されていたが、1 回に投与する錠数を減少させることにより、利便性の向上と服薬アドヒアランスの改善を目的とし、ジャカビ錠 10mg の開発を行い、2017 年 3 月に承認を取得した。また、錠剤を嚥下することが困難な小児患者への投与、より体格の小さい小児患者に体表面積での用量調整が正確にできるよう、ジャカビ内用液小児用 0.5% の開発を行い、F12201/REACH4 試験と G12201/REACH5 試験の結果に基づき、小児（12 歳未満）患者に対する「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」を効能又は効果とする承認申請を行い、2024 年 9 月に承認を取得した。

注）本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ～ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

#### <海外>

2007 年 5 月 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を開始

2007 年 6 月 PMF、PPV-MF、PET-MF を対象とした第Ⅰ / Ⅱ相試験（251 試験）を開始

2008 年 8 月 ヒドロキシカルバミド抵抗性、不耐容又はヒドロキシカルバミド禁忌の PV 又は ET を対象とした第Ⅱ相試験（256 試験）を開始

- 2009年 7月 PMF、PPV-MF、PET-MFを対象とした、Best Available Therapy (BAT) 対照海外第Ⅲ相試験 (A2352/COMFORT-II 試験) を開始 (欧州)
- 2009年 8月 PMF、PPV-MF、PET-MFを対象とした、プラセボ対照海外第Ⅲ相試験 (351/COMFORT-I 試験) を開始 (米国、カナダ、及びオーストラリア)
- 2010年 10月 ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容のPVを対象とした、BAT 対照国際共同第Ⅲ相試験 (B2301/RESPONSE 試験) を開始 (米国、ドイツ、日本等)
- 2011年 11月 米国で「中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者」の治療薬として承認
- 2012年 8月 欧州で「原発性骨髄線維症 (慢性特発性骨髄線維症)、真性多血症後の骨髄線維症又は本態性血小板血症後の骨髄線維症の成人患者における脾腫又は諸症状」の治療薬として承認
- 2014年 12月 米国で「ヒドロキシカルバミドに対して効果不十分又は不耐容の真性多血症患者」の治療薬として承認
- 2015年 3月 欧州で「ヒドロキシカルバミド抵抗性もしくは不耐容の真性多血症患者」の治療薬として承認
- 2016年 12月 12歳以上のステロイド抵抗性の急性GVHD患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (271/REACH1 試験) を開始 (米国)
- 2017年 3月 12歳以上のステロイド抵抗性の急性GVHD患者を対象としたBAT 対照国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験) を開始 (欧州、オーストラリア、カナダ、日本等)
- 2017年 6月 12歳以上のステロイド抵抗性の慢性GVHD患者を対象としたBAT 対照国際共同第Ⅲ相試験 (D2301/REACH3 試験) を開始 (米国、欧州、オーストラリア、カナダ、日本等)
- 2019年 2月 28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (F12201/REACH4 試験) を開始 (フランス、スペイン、ベルギー、イタリア、日本、カナダ、韓国、デンマーク)
- 2019年 5月 米国で「成人及び12歳以上の青少年におけるステロイド抵抗性の急性GVHD」の治療薬として承認
- 2020年 5月 28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (G12201/REACH5 試験) を開始 (インド、トルコ、日本、韓国、ブラジル、カナダ、チェコ、イタリア、ロシア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、タイ)
- 2021年 9月 米国で「成人及び12歳以上の青少年における一次治療又は二次治療が無効な慢性GVHD」の治療薬として承認
- 2022年 4月 欧州で「コルチコステロイド又はその他の全身療法に対して効果不十分な12歳以上の急性又は慢性GVHD」の治療薬として承認

<国内>

**ジャカビ錠**

- 2010年 10月 ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容のPVを対象とした、BAT 対照国際共同第Ⅲ相試験 (B2301/RESPONSE 試験) を開始 (米国、ドイツ、日本等)
- 2010年 11月 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を開始
- 2011年 7月 PMF、PPV-MF、PET-MF患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅱ相試験 (A2202 試験) を開始
- 2014年 7月 「骨髄線維症」の治療薬として承認

- 2015年 9月 「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」の治療薬として承認
- 2017年 3月 「ジャカビ錠 10mg」の剤形追加承認を取得
- 2017年 3月 12歳以上のステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者を対象とした BAT 対照国際共同第Ⅲ相試験（C2301/REACH2 試験）を開始（欧州、オーストラリア、カナダ、日本等）
- 2017年 6月 12歳以上のステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者を対象とした BAT 対照国際共同第Ⅲ相試験（D2301/REACH3 試験）を開始（米国、欧州、オーストラリア、カナダ、日本等）
- 2019年 2月 28日齢以上 18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の小児急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅰ / Ⅱ相試験（F12201/REACH4 試験）を開始（フランス、スペイン、ベルギー、イタリア、日本、カナダ、韓国、デンマーク）
- 2020年 5月 28日齢以上 18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の小児慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（G12201/REACH5 試験）を開始（インド、トルコ、日本、韓国、ブラジル、カナダ、チェコ、イタリア、ロシア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、タイ）
- 2023年 8月 「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の治療薬として承認
- 2024年 9月 「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の小児（6歳以上 12歳未満）患者に対する治療薬として承認

#### 内用液

- 2024年 9月 「ジャカビ内用液小児用 0.5%」が「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の小児（12歳未満）患者に対する治療薬として承認

## I -2. 製品の治療学的特性

- 1) JAK1及びJAK2のリン酸化を阻害する経口チロシンキナーゼ阻害剤であり、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を抑制する。（「VI -2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) 骨髄増殖性腫瘍モデルマウスにおいて脾腫の縮小及び変異型 JAK2 遺伝子（JAK2V617F）を発現した腫瘍細胞移植モデルマウスにおいて抗サイトカイン作用を示した。また、JAK2 遺伝子変異細胞移植モデルマウスにおいて、赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた。（「VI -2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 3) ステロイド未治療の急性 GVHD モデルマウスにおいて、炎症性サイトカイン制御、JAK のシグナル下流である STAT3/STAT5 リン酸化の阻害及び病変組織への T 細胞を中心とする免疫細胞浸潤を抑制した。慢性 GVHD モデルにおいて、皮膚病変を改善し、皮膚及び肺の炎症を減少させた。（「VI -2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 4) MF 患者に対しては、病理組織学的検査を行い、MF と診断された患者に使用する。PV 患者に対しては、ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適當と判断される場合に本剤の投与を考慮する。HSCT 後の GVHD 患者に対しては、ステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合に使用する。（「V -2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

- 5) MF患者を対象とした臨床試験において脾臓容積縮小効果を示した患者の割合は、プラセボ群0.7%に対し本剤投与群41.9%であり、有意に高い値を示した\*<sup>1</sup>。脾臓容積縮小効果が持続する確率は、24週超で91%、36週超で77%、48週超で67%であった。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*1 海外第Ⅲ相試験 [二重盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験)] : 24週時点の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した患者の割合 ( $p < 0.0001$ 、Fisherの正確検定)
- 6) PV患者を対象とした臨床試験において32週時の奏効率は、BAT群0.9%に対し本剤投与群22.7%であり、有意に高い値を示した\*<sup>2</sup>。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*2 国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)] : 奏効率はヘマトクリットコントロール、脾臓容積35%以上縮小 ( $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)
- 7) MF患者を対象とした臨床試験の全生存期間(OS)の解析において、本剤投与群のプラセボ群に対するハザード比は0.687\*<sup>3</sup>であった。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*3 海外第Ⅲ相試験 [二重盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験)] (追跡期間中央値144週) : 95%信頼区間0.459~1.029 ( $p = 0.0668$ 、ログランク検定)
- 8) HSCT後の急性GVHD患者を対象とした臨床試験において28日時の奏効率は、BAT群39.4%に対し本剤投与群62.3%であり、有意に高い値を示した\*<sup>4</sup>。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*4 国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (C2301/REACH2 試験)] : 奏効率は追加の全身治療がなく、国際標準基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者の割合 ( $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)
- 9) HSCT後の慢性GVHD患者を対象とした臨床試験において24週時の奏効率は、BAT群25.6%に対し本剤投与群49.7%であり、有意に高い値を示した\*<sup>5</sup>。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*5 国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (D2301/REACH3 試験)] : 奏効率は追加の全身治療がなく、NIH基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者の割合 ( $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)
- 10) HSCT後の小児急性GVHD患者を対象とした臨床試験において、28日時の奏効率は84.4%であった\*<sup>6</sup>。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*6 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 [非盲検単群試験 (F12201/REACH4 試験)] : 奏効率は追加の全身治療がなく、国際標準基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者の割合
- 11) HSCT後の小児慢性GVHD患者を対象とした臨床試験において、24週時の奏効率は40.0%であった\*<sup>7</sup>。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
  - \*7 国際共同第Ⅱ相試験 [非盲検単群試験 (G12201/REACH5 試験)] : 奏効率は追加の全身治療がなく、NIH基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者の割合
- 12) 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、出血、間質性肺疾患、肝機能障害及び心不全が報告されている。(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### I-3. 製品の製剤学的特性

錠剤を嚥下することが困難な小児患者への投与、より体格の小さい小児患者に体表面積での用量調整が正確にできるよう、内用液小児用を開発した。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資料：適正使用に関する Q&amp;A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）</li> <li>患者向け資料：ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

(2024 年 9 月時点)

本剤は「骨髄線維症」及び「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」を予定される効能又は効果として、各々平成 23 年 9 月 8 日及び令和 2 年 12 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(23 薬) 第 249 号] 及び [指定番号：(R2 薬) 第 496 号] を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p><b>21. 承認条件</b>          医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
--

(理由)

- ・ RMP に関しては「I-6. RMP の概要」の項参照
- ・ 骨髄線維症承認時、以下の承認条件が付与されていたが、2020 年 11 月に承認条件である製造販売後調査が適切に実施されていること、患者背景、安全性及び有効性に係る情報が収集されていること、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられていることから、2020 年 11 月に、骨髄線維症に承認条件として付与されていた全例調査が解除された。また、2023 年 4 月に真性多血症に承認条件として付与されていた全例調査が解除された。
- 2014 年 7 月「骨髄線維症」承認時の承認条件  
 「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」
- ・ 2015 年 9 月「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）」効能又は効果一部変更承認時の承認条件
  1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
  2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- ・ 全例調査に関しては「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

RMPの概要 (2024年9月)

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>結核</li> <li>肝機能障害患者における使用</li> <li>腎機能障害患者における使用</li> <li>肝機能障害</li> <li>出血性事象</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行性多巣性白質脳症</li> <li>ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）</li> <li>高血圧</li> <li>悪性腫瘍（二次発がん）</li> <li>心血管系事象</li> <li>ウェルニッケ脳症</li> <li>CYP3A4阻害剤との併用による過剰曝露</li> <li>ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインの血小板数が <math>10 \text{ 万} / \text{mm}^3</math> 未満の患者における安全性（骨髄線維症及び真性多血症患者）</li> <li>長期の安全性</li> <li>GVHD 小児患者における長期の安全性（特に骨への影響）</li> </ul>
1.2 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における骨髄線維症患者での有効性</li> <li>使用実態下における真性多血症患者での有効性</li> </ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>真性多血症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査</li> </ul>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>真性多血症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用に関するQ&amp;Aと臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～）の作成と提供</li> </ul>

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

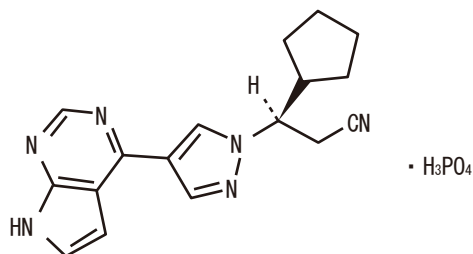
### II-1. 販売名

- (1)和名 ジャカビ錠 5mg、ジャカビ錠 10mg、ジャカビ内用液小児用 0.5%
- (2)洋名 Jakavi<sup>®</sup> Tablets、Jakavi<sup>®</sup> Oral Solution
- (3)名称の由来 Janus kinase (JAK) inhibitor に接尾語 (avi) を付けた。

### II-2. 一般名

- (1)和名 (命名法) ルキシソリチニブリン酸塩 (JAN)
- (2)洋名 (命名法) Ruxolitinib Phosphate (JAN)、ruxolitinib (r-INN)
- (3)ステム Tyrosine kinase inhibitors : - tinib

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> • H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
分子量 : 404.36

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl] propanenitrile monophosphate

### II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : INC424、INCB018424

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

緩衝液	37°Cでの溶解度 (mg/mL)
pH 1.0	≧ 0.54
pH 3.3	≧ 0.52
pH 4.3	0.35
pH 5.3	0.29
pH 7.5	0.15
pH 8.0	0.17

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：194～198°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.3 及び 11.8

(6) 分配係数

-0.057 (1-オクタノール/ pH1.0 緩衝液)

2.562 (1-オクタノール/ pH4.3 緩衝液)

2.814 (1-オクタノール/ pH7.4 緩衝液)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋に入れたものを HDPE* 容器に保存	24ヵ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋に入れたものを HDPE* 容器に保存	6ヵ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/ < 30% RH	無包装	1ヵ月	規格内であった
	50°C/75% RH	無包装	1ヵ月	規格内であった
	60°C/ < 30% RH	無包装	1ヵ月	規格内であった
	60°C/75% RH	無包装	1ヵ月	類縁物質の増加を認めた
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120万、240万 Lux・h	規格内であった

\* HDPE : High Density Polyethylene ; 高密度ポリエチレン

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量等

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (ATR 法)、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目


### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別




ジャカビ錠 5mg、10mg：素錠  
 ジャカビ内用液小児用 0.5%：経口服液剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

##### ジャカビ錠 5mg

性状	外形			大きさ (約)
	表面	裏面	側面	
白色の素錠				直径：7.5mm 厚さ：3.6mm 質量：0.16g

##### ジャカビ錠 10mg

性状	外形			大きさ (約)
	表面	裏面	側面	
白色の素錠				直径：9.3mm 厚さ：4.5mm 質量：0.32g

##### ジャカビ内用液小児用 0.5%

性状：無色～淡黄色の澄明な液で、内因性の微小な無色の粒子やわずかな沈殿物を認めることがある。

#### (3) 識別コード

錠剤本体

ジャカビ錠 5mg：片面に「NVR」、反対側に「L5」と刻印

ジャカビ錠 10mg：片面に「NVR」、反対側に「L10」と刻印

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

##### 有効成分

ジャカビ錠 5mg：1錠中ルキソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキソリチニブとして 5mg) を含有する。

ジャカビ錠 10mg：1錠中ルキソリチニブリン酸塩 13.20mg (ルキソリチニブとして 10mg) を含有する。

ジャカビ内用液小児用 0.5%：1mL 中ルキソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキソリチニブとして 5mg) を含有する。

##### 添加剤

ジャカビ錠 5mg、10mg：乳糖、セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

ジャカビ内用液小児用 0.5%：プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、無水クエン酸、香料

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある主な類縁物質は、ルキソリチニブの光学異性体である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ジャカビ錠 5mg 及び 25mg\* の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	PTP	36 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C/75% RH	PTP	6 ヶ月	類縁物質の増加を認めた
苛酷試験	50°C	PTP	1 ヶ月	規格内であった
光安定性試験	-	無包装	120 万 Lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

有効成分及び各添加剤の比率も同じである比例処方となっているため、安定性試験にはブラケットティング法を適用することとし、ジャカビ錠 5mg とジャカビ錠 25mg\* について安定性試験を実施した。

\*本邦ではジャカビ錠 25mg の製造販売承認は取得していない。

ジャカビ内用液小児用 0.5% の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	5°C	褐色ガラスボトル及びポリプロピレンキャップ	12 ヶ月 (継続中)	規格内であった
加速試験	25°C /60%RH		12 ヶ月 (継続中)	規格内であった
光安定性試験	-		120 万 Lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、定量法等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

溶出試験法 (回転バスケット法)  
試験液：0.1mol/L 塩酸試液 900mL  
回転数：100 回転 / 分  
測定方法：液体クロマトグラフィー

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ジャカビ内用液小児用 0.5% の容器のキャップは、チャイルドレジスタンス機能として、シールドディスクと不正開封防止リングで構成される。

(2) 包装

ジャカビ錠 5mg：20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]、120 錠 [10 錠 (PTP) × 12]  
ジャカビ錠 10mg：20 錠 [10 錠 (PTP) × 2]  
ジャカビ内用液小児用 0.5%：60mL [1 瓶] (シリンジ 2 本、アダプター 1 個を同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ジャカビ錠 5mg、10mg

PTP：ポリ塩化ビニル / ポリ塩化トリフルオロエチレンフィルム、及びアルミニウム箔

ジャカビ内用液小児用 0.5%

瓶：褐色ガラスボトル

キャップ：ポリプロピレン（シールディスク：低密度ポリエチレン、リング：ポリエチレン、含む）

シリンジ（バレル及びプランジャー）：ポリプロピレン

プレスインボトルアダプター：低密度ポリエチレン

IV-11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV-12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

錠 5mg・10mg

○ 骨髄線維症

○ 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

○ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

内用液

○ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

（解説）

5.1 本剤の効能又は効果は、IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）から移行した骨髄線維症（PPV-MF）又は本態性血小板血症（ET）から移行した骨髄線維症（PET-MF）患者を対象としたプラセボ対照海外第Ⅲ相試験〔二重盲検無作為化比較試験（351/COMFORT-I 試験）〕、Best Available Therapy（BAT）対照海外第Ⅲ相試験〔非盲検無作為化比較試験（A2352/COMFORT-II 試験）〕及び国際共同第Ⅱ相試験〔非盲検非対照試験（A2202 試験）〕の結果に基づき設定した。本剤の適応患者の選択にあたっては、患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、これらの臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者を選択する必要があることから、注意喚起として設定した。

5.2 351/COMFORT-I 試験、A2352/COMFORT-II 試験及び A2202 試験では、WHO 分類（2008 年）に基づき MF と診断された患者を対象とした。本剤の使用に際しては、骨髄生検等の病理組織学的検査により骨髄の線維化を確認し、MF と診断する必要があることから、注意喚起として設定した。

〈真性多血症〉

5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

（解説）

5.3 本剤の有効性及び安全性は、ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の PV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〔非盲検無作為化比較試験（B2301/RESPONSE 試験）〕の結果から確認された。本試験の結果より、ヒドロキシカルバミドによる標準的な既存治療が困難な患者が本剤の治療対象となると考えられることから設定した。

5.4 本剤の効能又は効果は、B2301/RESPONSE 試験の成績に基づき設定した。本剤の適応患者の選択にあたっては、脾臓の大きさ等について、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者を選択する必要があることから、注意喚起として設定した。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(解説)

5.5 本剤の効能又は効果は、C2301/REACH2 試験、D2301/REACH3 試験、F12201/REACH4 試験、G12201/REACH5 試験の結果に基づき設定した。本剤の適応患者の選択にあたっては、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解する必要があると考え、使用上の注意として注意喚起することとした。

V-3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

〈骨髓線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。  
通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

内用液

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。  
通常、6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4mg/m<sup>2</sup>を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(2)用法及び用量の設定  
経緯・根拠

〈骨髓線維症〉

MF患者を対象とした海外第I/II相試験(251試験)において、本剤1日2回投与時の最大耐容量(MTD)は25mg1日2回(b.i.d.)、用量制限毒性(DLT)は血小板減少症であった。また、平均投与量が高いほど、血小板減少症の発現が高い傾向が認められた。24週時の脾臓サイズの縮小率(中央値)は、いずれの開始用量でも同程度であった。一方で、平均投与量別では、高用量ほど脾臓サイズのベースラインからの縮小率が大きい傾向が認められた。血小板減少症や臨床効果に対する感受性は患者ごとに異なり、10mg b.i.d.から25mg b.i.d.が最適な用量であることが示された。この用量範囲内での用量調節により有効性と安全性の良好なバランスが得られること、ベースラインの血小板数が個々の患者の忍容性に影響を与えていることが示された。(「V-5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

この結果より、ベースラインの血小板数が少ない(10万~20万/mm<sup>3</sup>)患者では高度の血小板減少が発現するリスクの軽減を考慮して15mg b.i.d.を開始用量とし、ベースラインの血小板数が20万/mm<sup>3</sup>超の患者では20mg b.i.d.を開始用量とするのが妥当であると考え、MF患者を対象とした海外第III相試験[二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験(351/COMFORT-I試験及びA2352/COMFORT-II試験)]の開始用量とした。また、患者ごとのルキソリチニブの有効性及び安全性プロファイルに応じて、適宜投与量を調節し、用量の適正化を図っていくことが重要と考え、いずれの開始用量でも投与量を適宜増減し、効果不十分の場合は最大25mg b.i.d.まで増量してもよいこととした。これら臨床試験において、ベースラインの血小板数に基づく開始用量並びに、25mg b.i.d.を上限とした有効性及び安全性に基づく用量調節の妥当性が示されたことから、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を設定した。(「V-5.(4)検証的試験」の項参照)

〈真性多血症〉

MF患者を対象とした海外第I/II相試験(251試験)に基づき、PV患者を対象とした海外第II相試験[非盲検非対照試験(256試験)]では、開始用量(10mg b.i.d.、20mg b.i.d.、50mg q.d.)を設定し、患者ごとに安全性及び有効性に基づき用量調節を行った。256試験の用量設定期(固定用量、Day56まで)の有効性及び安全性の結果、PV患者に対するルキソリチニブ開始用量は10mg b.i.d.が妥当と考えられた。また、拡大投与期(10mg b.i.d.を開始用量とし、適宜増減可)における1日平均用量は、おおよそ10mg b.i.d.に相当していた。この256試験の結果に基づき、PV患者を対象とした第III相臨床試験[非盲検無作為化比較試験(B2301/RESPONSE試験)]の用法・用量を設定した。即ち、開始用量を10mg b.i.d.とし、第I相試験のMTDであり、かつMF患者での最大の承認用量である25mg b.i.d.を上限として、用量調節基準に従って患者ごとに適宜、用量調節をすることとした。この結果、PV患者に対しても開始用量を10mg b.i.d.とし、25mg b.i.d.を上限とした用量調節基準に従って患者ごとに適宜、用量調節することにより本剤は有効性を示し、かつ十分に管理可能なプロファイルであることが確認された。(「V-5.(4)検証的試験」の項参照)

なお、国内外の健康成人を対象とした第I相試験で日本人と外国人で安全性及び薬物動態の類似性が確認されており、日本人においてもルキソリチニブ25mg b.i.d.までの忍容性が確認されていることから、日本人PV患者に対しても外国人PV患者と同様に、開始用量を10mg b.i.d.とし、25mg b.i.d.を上限として、患者ごとに至適用量を選択するよう設定した。(「V-5.(2)臨床薬理試験」の項参照)

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

HSCT後のステロイド抵抗性の急性及び慢性GVHD患者を対象としたレトロスペクティブ調査<sup>1)</sup>の成績に基づき、国際共同第III相試験[非盲検無作為化比較試験(C2301/REACH2試験及びD2301/REACH3試験)]の成人での開始用法・用量を10mg b.i.d.とすることに決定した。青少年(12歳以上18歳未満)の患者での用法・用量は、悪性腫瘍患者を対象とした第I相試験<sup>2)</sup>の結果及びPKシミュレーションの結果に基づき、成人患者と同じ10mg b.i.d.とした。

また、日本人の用法・用量は、C2301/REACH2 試験及び D2301/REACH3 試験開始までに実施した健康成人、成人 MF 及び PV 患者対象の臨床試験の結果、外国人と日本人の間で PK、有効性及び安全性プロファイルに明らかな違いが認められなかったことから、全体集団と同じ 10mg b.i.d. とした。

C2301/REACH2 試験及び D2301/REACH3 試験の結果、10mg b.i.d. における HSCT 後の急性及び慢性 GVHD 患者に対する有効性が確認され、減量、休薬又は加療により管理可能な安全性プロファイルであることが確認された。また、日本人の有効性及び安全性の結果は全体と同様であったことから、用法及び用量を「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」と設定した。（「V -5. (4) 検証的試験」の項参照）

2 歳以上 12 歳未満の小児 GVHD 患者への開始用量は、成人及び青少年の患者に 10mg b.i.d. を投与したときと同様の曝露量が得られる用量を予測し、国際共同第 I / II 相試験 [非盲検単群試験 (F12201/REACH4 試験)] 及び国際共同第 II 相試験 [非盲検単群試験 (G12201/REACH5 試験)] における開始用量は、年齢に応じて 12 歳以上 18 歳未満の患者に 10mg b.i.d.、6 歳以上 12 歳未満の患者に 5mg b.i.d.、2 歳以上 6 歳未満の患者に 4mg/m<sup>2</sup> b.i.d. とすることに決定した。

また、F12201/REACH4 試験及び G12201/REACH5 試験では、錠剤のほかに小児用製剤としてカプセル剤\*又は経口服液剤が使用された。F12201/REACH4 試験及び G12201/REACH5 試験の 12 歳以上 18 歳未満の患者では錠剤が使用された。F12201/REACH4 試験の 6 歳以上 12 歳未満の患者では錠剤又はカプセル剤が、2 歳以上 6 歳未満の患者ではカプセル剤又は経口服液剤が使用され、G12201/REACH5 試験の 6 歳以上 12 歳未満の患者では錠剤又は経口服液剤が、2 歳以上 6 歳未満の患者では経口服液剤が使用された。カプセル剤及び経口服液剤はともに、原薬が溶解した状態で投与されており吸収に違いは生じないと考えられた。

F12201/REACH4 試験及び G12201/REACH5 試験の結果、HSCT 後の小児 (2 歳以上 12 歳未満) の急性及び慢性 GVHD 患者に対する有効性が確認され、減量、休薬又は加療により管理可能な安全性プロファイルであることが確認されたことから、用法及び用量を設定した。（「V -5. (4) 検証的試験」の項参照）

2 歳未満の小児 GVHD 患者での有効用量については、曝露量と有効性及び安全性の関係が年齢にかかわらず同様であることから、PBPK モデリングの手法を用い、2 歳以上 18 歳未満の患者で得られた本剤の曝露量と同様の曝露量が得られる用量として予測した。予測結果及び本剤の PK に個体間変動が認められることを踏まえ、2 歳未満の急性及び慢性 GVHD 患者の開始用量として 2 歳以上 6 歳未満の患者と同じ 4mg/m<sup>2</sup> b.i.d. とすることが妥当であると考え、用法及び用量を設定した。（「VII -10. 4) 2 歳未満の患者における薬物動態」の項参照）

\*国内未承認（臨床試験用の製剤であり市販予定なし）

副作用発現時の用量調節に関しては、「V -4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

#### V-4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈骨髄線維症、真性多血症〉

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4 週間は増量しないこと。

###### （解説）

7.1 国内外で実施された臨床試験では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止しており、他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検討しておらず、有効性及び安全性は確立していないことから注意喚起が必要と考え設定した。

- 7.2 本剤の臨床試験では効果不十分で血球数に基づく増量基準を満たし、かつ治療が忍容だった場合、増量が認められていた。  
当該基準に従うことにより本剤は忍容可能であったため、MF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験〔二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験（351/COMFORT-I試験及びA2352/COMFORT-II試験）〕及び国際共同第Ⅱ相試験〔非盲検非対照試験（A2202試験）〕、PV患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験〔非盲検無作為化比較試験（B2301/RESPONSE試験）〕での設定内容に準じて設定した。

#### 〈骨髄線維症〉

- 7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 <sup>注)</sup>	開始用量
20万/mm <sup>3</sup> 超	1回20mg1日2回
10万/mm <sup>3</sup> 以上20万/mm <sup>3</sup> 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避けること。

- 7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm <sup>3</sup> 以上 12.5万/mm <sup>3</sup> 未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm <sup>3</sup> 以上 10万/mm <sup>3</sup> 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm <sup>3</sup> 以上 7.5万/mm <sup>3</sup> 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm <sup>3</sup> 未満	休薬				

- 7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

#### (解説)

- 7.3 本剤の作用機序から骨髄抑制による血液学的有害事象の発現が予想され、国内外で実施された、MF患者を対象とした臨床試験では、血小板減少が認められることから注意喚起が必要と考え設定した。  
投与開始時の血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上の患者における開始用量は、MF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験〔二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験（351/COMFORT-I試験及びA2352/COMFORT-II試験）〕及び国際共同第Ⅱ相試験〔非盲検非対照試験（A2202試験）〕に従って設定した。また、血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対しても、本剤の臨床試験において、血小板数が5万/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は休薬されていたことから設定した。血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対しては、開始用量を5mg b.i.d.とし、血液学的な安全性を指標とした用量調節基準に従い、15mg b.i.d.まで漸増した場合の有効性及び安全性の評価を目的とした、MF患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（258試験<sup>3)</sup>が実施されている。この試験の中間解析の結果、一定の有効性及び安全性が示されているが、投与開始時の血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の日本人MF患者に対する投与経験はないことから、当該患者に対する本剤投与にあ

たつては、患者の状態等をふまえ、本剤投与の要否も含めて慎重に判断する必要があると考えた。これらの結果より、血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に本剤の投与が可能と判断した場合は、351/COMFORT-I試験、A2352/COMFORT-II試験及びA2202試験での最低の用法及び用量である本剤5mg b.i.d. から慎重に投与を開始する必要があると考え、投与量の調節基準を設定した。

#### 7.4～7.5

351/COMFORT-I試験、A2352/COMFORT-II試験及びA2202試験では、血小板数又は好中球数に基づく本剤の減量、休薬及び投与再開基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本剤は忍容可能であったため、本剤投与開始後の増量又は減量は、MF患者を対象とした臨床試験での設定内容に準じて設定した。

#### 〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm <sup>3</sup> 以上、10万/mm <sup>3</sup> 未満	減量
	5万/mm <sup>3</sup> 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

#### (解説)

7.6 血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の患者はPV患者を対象とした国際共同第III相試験〔非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)〕で除外されていた。これらの患者での情報は限られているが、PV患者では血小板減少症の発現率が低いことから、患者の状態に応じて慎重に漸増することとした。また、血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与経験はないことから、当該患者に投与するにあたっては患者の状態等をふまえ、本剤投与の要否も含めて慎重に判断し、低用量から投与を開始する必要があると考えたことから設定した。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対しては、本剤の臨床試験において、血小板数が5万/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合は休薬されていたことから設定した。

#### 7.7～7.8

B2301/RESPONSE試験の用量調節基準に従い忍容性が確認されたことから、B2301/RESPONSE試験の内容に準じて本剤投与後の用量調節基準を設定した。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

7.9 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。

[9.1.4 参照]

1 段階減量の基準

投与量	減量又は休薬
1回 10mg1日2回	1回 5mg1日2回
1回 5mg1日2回	1回 5mg1日1回
1回 5mg1日1回	休薬
1回 4mg/m <sup>2</sup> 1日2回	1回 2mg/m <sup>2</sup> 1日2回
1回 2mg/m <sup>2</sup> 1日2回	休薬

血小板数

1.5万/mm <sup>3</sup> 以上 2万/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm <sup>3</sup> 未満	2万/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。

好中球数

500/mm <sup>3</sup> 以上 750/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> を超えるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> を再開してもよい。

総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合

3 × ULN 超、 5 × ULN 以下	3 × ULN 以下になるまで、1段階減量する。
5 × ULN 超、 10 × ULN 以下	3 × ULN 以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3 × ULN 以下に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3 × ULN 以下に回復しない場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
10 × ULN 超	3 × ULN 以下になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。

総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合

3 × ULN 超	3 × ULN 以下になるまで、1段階減量を継続する。
-----------	-----------------------------

注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。  
ULN：基準値上限

7.10 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。

7.11 錠剤と液剤の生物学的同等性は示されていないため、可能な限り錠剤と液剤の切替を避け、やむを得ず切り替える場合には、患者の状態を慎重に観察すること。

(解説)

7.9 HSCT後の急性及び慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験(C2301/REACH2試験及びD2301/REACH3試験)]、HSCT後の小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[非盲検単群試験(F12201/REACH4試験)]、HSCT後の小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検単群試験(G12201/REACH5試験)]では、開始用量を年齢に応じて12歳以上の患者では10mg b.i.d.、6歳以上12歳未満の患者では5mg b.i.d.、2歳以上6歳未満の患者では4mg/m<sup>2</sup> b.i.d.とし、副作用が認められた場合に用量調節基準に基づき用量調整した。その結果、有効性及び管理可能な安全性プロファイルが確認されたため、同様の用量調節基準を用いて減量・休薬基準を設定した。なお、C2301/REACH2試験及びD2301/REACH3試験では、移植片対宿主病に伴う肝病変(肝GVHD)の有無にかかわらず総ビリルビン値に応じて減量・休薬基準を設定していたが、ルキシソリチニブによる急性GVHDに対する治療が既に承認されていた米国添付文書を参考に肝GVHDの有無による総ビリルビン上昇時の減量基準を設定した。

また、肝GVHD患者は治療を継続することで肝機能の改善が期待できること、急性及び慢性GVHD患者データを併合して実施した母集団薬物動態解析においてベースライン時の肝機能と薬物動態パラメータの関連は認められなかったことを踏まえ、肝GVHD患者での休薬規定は設けず減量規定のみ設定した。

7.10 C2301/REACH2試験及びD2301/REACH3試験の基準に基づき、治療効果が認められた場合の本剤の漸減はステロイドの漸減終了後に可能とした。GVHDの治療では、免疫抑制剤への曝露及びその副作用を最小限にするため、炎症症状消失後は免疫抑制剤を漸減することが一般的に推奨されている。急性及び慢性GVHDの初回治療として使用されるステロイドは、感染症や長期的な合併症のリスクを抑えるため必要最小限の投与量とすることが基本となる(急激な減量はGVHDの再燃リスクがあるため、症状の悪化を起こさない程度の速度での漸減が必要)。そのため、これら臨床試験では、GVHDの一般的な治療方針と同様に、ステロイドに関連したリスクを最小限にするため、症状改善が認められた後、早い時期にステロイドの漸減を開始することが適切であると考え、第一にステロイドの漸減を開始し、第二にステロイド中止後にカルシニューリン阻害薬及び本剤の漸減を開始することと規定し、試験を実施した。

7.11 既承認製剤と経口液剤間において生物学的同等性試験を実施していないことについて注意喚起が必要であると考えたことから設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ  
パッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下の通りである。

1) 骨髄線維症

	試験の種類 [試験番号]	対象 例数	試験 デザイン	試験概要 (目的、投与方法・経路)	資料 区分*
第 I 相 試 験	国内 生物薬剤学試験 [BA (1102 試験)]	健康成人 16 例	非盲検 2期クロスオーバー	・PK、安全性、忍容性、食事の影響 ・20mg 空腹時及び食後単回経口投与	◎
	外国 生物薬剤学試験 [BA (139 試験)]	健康成人 9 例	非盲検 無作為化 3期クロスオーバー	・徐放錠と即放錠の BA、食事の影響 ・徐放錠及び即放錠 25mg 空腹時単回経口投与、 徐放錠 25mg を高脂肪食後単回経口投与	○
	国内 PK/PD 試験 [PK 及び初期忍容性 (1101 試験)]	健康成人 40 例	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	・安全性、忍容性、PK ・10、25、50、100mg 単回経口投与、又は 10、25mg1 日 2 回 7 日間反復経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [PK 及び初期忍容性 (131 試験)]	Part1 健康成人 23 例	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	Part1 ・カプセル剤を漸増経口投与した際の安全性、 忍容性、PK ・5、10、25、50、100、200mg 空腹時単回経口 投与	◎
		Part2 健康成人 12 例		Part2 ・錠剤を単回経口投与した際の安全性、忍容性、 PK、剤形変更の影響、食事の影響 ・25mg 空腹時又は高脂肪食後単回経口投与	
	外国 PK/PD 試験 [PK 及び初期忍容性 (132 試験)]	健康成人 71 例	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	・安全性、忍容性、PK ・カプセル剤 50、100mg1 日 1 回、15、25、 50mg1 日 2 回、10 日間反復経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [PK 及び初期忍容性 (134 試験)]	健康成人 6 例	非盲検	・マシバランス評価、安全性 ・ <sup>14</sup> C-ルキソリチニブ 25mg (溶液) 空腹時単 回経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [PK 及び初期忍容性 (2101 試験)]	中国人 健康成人 36 例	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	・安全性、忍容性、PK ・10、25、50mg 単回経口投与、又は 10、25mg1 日 2 回 7 日間反復経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [内因性要因検討 PK 試験 (137 試験)]	健康成人 8 例 / 肝機能障害患者 24 例	非盲検	・安全性、忍容性、PK/PD ・25mg 単回経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [内因性要因検討 PK 試験 (142 試験)]	健康成人 8 例 / 腎機能障害患者 32 例	非盲検	・安全性、忍容性、PK/PD ・25mg 単回経口投与	◎
	外国 PK/PD 試験 [外因性要因検討 PK/ PD 試験 (133 試験)]	健康成人 31 例	非盲検	・CYP3A4 阻害剤の影響 ・10mg 単回経口投与 ・ケトコナゾール 200mg 又はエリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与後本剤 と併用	◎
	外国 PK/PD 試験 [外因性要因検討 PK/ PD 試験 (135 試験)]	健康成人 12 例	非盲検	・CYP3A4 誘導剤の影響 ・50mg 単回経口投与 ・リファンピシン 600mg1 日 1 回 10 日間反復経 口投与後本剤と併用	◎
	外国 PK/PD 試験 [外因性要因検討 PK/ PD 試験 (136 試験)]	関節リウマチ患者 18 例	非盲検	・メトトレキサートの影響 ・50mg 単回経口投与 ・メトトレキサート 7.5 ~ 30mg 週 1 回経口投 与後本剤と併用	◎

	試験の種類 [試験番号]	対象 例数	試験 デザイン	試験概要（目的、投与方法・経路）	資料 区分*
第Ⅰ相	外国 有効性及び安全性試験 [その他の試験（138試験）]	健康成人 50例	二重盲検（モキシ フロキサシン非盲 検） 無作為化 プラセボ・実薬対 照 4期クロスオーバー	・安全性、忍容性、QT間隔に対する影響をモキシ フロキサシンと比較、PK ・25、200mg 単回経口投与 ・モキシフロキサシン 400mg 経口投与	◎
第Ⅰ / Ⅱ相試験	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験（251試験）]	PMF、PPV-MF、 PET-MF患者 154例	非盲検 単群	・有効性、安全性 ----- Part1：MTD決定のための用量増量パート ・DLT及びMTD ・25、50mg1日2回経口投与 ----- Part2 ・25、50、100、200mg1日1回経口投与時の MTD、低用量（10mg）1日2回経口投与時 及び維持療法（25mg1日2回経口投与後に 10mg1日2回経口投与）の有効性と忍容性 ----- Part3 ・血小板数に基づいた用量選択と用量調節時の 安全性及び有効性 ・10、15mg1日2回経口投与	◎
第Ⅱ相試験	アジア国際共同 有効性及び安全性試験 [非対照試験（A2202 試験）]	PMF、PPV-MF、 PET-MF患者 120例 （日本人30例含む）	非盲検 単群	・有効性、安全性 ・15、20mg1日2回経口投与	◎
	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験（254試験）]	転移性前立腺癌患 者 22例	非盲検 単群	・有効性、安全性 ・25mg1日2回経口投与	○
	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験（255試験）]	再発 / 難治性多発 性骨髄腫患者 13例	非盲検 単群	・有効性、安全性、PK ・25mg1日2回単剤経口投与 ・デキサメタゾン 40mg/日経口投与との併用	○
	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験（256試験）]	ヒドロキシンカルバ ミド抵抗性 / 不耐 容又はヒドロキシ カルバミド禁忌の PV患者34例又は ET患者39例	多施設共同 非盲検 無作為化 非対照	・有効性、安全性 ・50mg1日1回、10、25mg1日2回経口投与	○
第Ⅲ相試験	外国 有効性及び安全性試験 [比較対照試験（351/ COMFORT-I試験）]	PMF、PPV-MF、 PET-MF患者 309例 （本剤155例 / プラ セボ154例）	二重盲検 無作為化 並行群間 プラセボ対照	・有効性、安全性、忍容性をプラセボと比較 ・15、20mg1日2回経口投与	◎
	外国 有効性及び安全性試験 [比較対照試験（A2352/ COMFORT-II試験）]	PMF、PPV-MF、 PET-MF患者 219例 （本剤146例 / BAT73例）	非盲検 無作為化 並行群間 BAT対照	・有効性、安全性、忍容性をBATと比較 ・15、20mg1日2回経口投与	◎

## 2) 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）

	試験の種類 [試験番号]	対象 例数	試験 デザイン	試験概要（目的、投与方法・経路）	資料 区分*
第Ⅰ相試験	外国 PK/PD試験 [外因性要因検討PK/ PD試験（A2102試験）]	健康成人女性 24例	単施設 非盲検 2投与期 反復投与	・経口避妊薬（CYP3A4誘導作用のある薬剤） との薬物相互作用 ・経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30µg 及びレボノルゲストレル 150µg）を単剤あるい は本剤 25mg1日2回10日間と併用投与	◎
	外国 PK/PD試験 [外因性要因検討PK/ PD試験（A2103試験）]	健康成人男性 23例	単施設 非盲検 2投与期 反復投与	・ミダゾラム（CYP3A4基質）との薬物相互作 用 ・ミダゾラム 4mg を単剤あるいは本剤 25mg1 日2回1日間と併用投与	◎

第II相試験	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験 (256 試験)]	ヒドロキシカルバミド抵抗性/不耐容又はヒドロキシカルバミド禁忌の PV 患者 34 例又は ET 患者 39 例	多施設共同 非盲検 無作為化 非対照	・有効性、安全性 ・開始用量：50mg1 日 1 回、10、25mg 1 日 2 回経口投与 医師判断により 1 日最高 75mg まで増量	◎
第III相試験	国際共同 有効性及び安全性試験 [比較対照試験 (B2301/RESPONSE 試験)]	ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の PV 患者 222 例 (日本人 18 例含む) (本剤 110 例 / BAT 112 例)	多施設共同 非盲検 無作為化 BAT 対照	・有効性、安全性を BAT と比較 ・開始用量 10mg1 日 2 回経口投与 事前に規定した基準に応じて 5mg 1 日 1 回から 25mg1 日 2 回の範囲で増減	◎

### 3) 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

	試験の種類 [試験番号]	対象 例数	試験 デザイン	試験概要 (目的、投与方法・経路)	資料 区分*
成人及び青少年 (12 歳以上)					
第II相試験	外国 有効性及び安全性試験 [非対照試験 (271/REACH1 試験)]	同種 HSCT 歴のあるステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者 71 例	多施設共同 非盲検 単群	・有効性、安全性、PK ・開始用量 5mg1 日 2 回経口投与 Day3 までの投与で血液学的検査値の悪化、かつ副作用がみられなかった場合には 10mg1 日 2 回に増量可	○
第III相試験	国際共同 有効性及び安全性試験 [比較対照試験 (C2301/REACH2 試験)]	同種 HSCT 歴のあるステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者 309 例 (日本人 30 例含む) (本剤 154 例 / BAT 155 例)	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間 BAT 対照	・有効性及び安全性を BAT と比較、PK ・10mg1 日 2 回経口投与	◎
	国際共同 有効性及び安全性試験 [比較対照試験 (D2301/REACH3 試験)]	同種 HSCT 歴のあるステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者 329 例 (日本人 37 例含む) (本剤 165 例 / BAT 164 例)	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間 BAT 対照	・有効性及び安全性を BAT と比較、PK ・10mg1 日 2 回経口投与	◎
小児 (28 日齢以上 18 歳未満)					
	試験の種類 [試験番号]	対象 例数	試験 デザイン	試験概要 (目的、投与方法・経路)	資料 区分*
第I / II相試験	国際共同 有効性及び安全性試験 [非対照試験 (F12201/REACH4 試験)]	同種 HSCT 歴のある 28 日齢以上 18 歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者 45 例 (日本人 6 例含む)	多施設共同 非盲検 単群	第 I 相パート：PK、推奨用量決定 第 II 相パート：推奨用量における有効性、安全性、PK ・12 歳以上 18 歳未満：10mg1 日 2 回経口投与 ・6 歳以上 12 歳未満：5mg1 日 2 回経口投与 ・2 歳以上 6 歳未満：4mg/m <sup>2</sup> 1 日 2 回経口投与 ・28 日齢以上 2 歳未満：2 歳以上の他グループから得られた PK データに基づいて決定した用量で経口投与	◎
第II相試験	国際共同 有効性及び安全性試験 [非対照試験 (G12201/REACH5 試験)]	同種 HSCT 歴のある 28 日齢以上 18 歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者 45 例 (日本人 7 例含む)	多施設共同 非盲検 単群	・有効性、安全性、PK ・12 歳以上 18 歳未満：10mg1 日 2 回経口投与 ・6 歳以上 12 歳未満：5mg1 日 2 回経口投与 ・2 歳以上 6 歳未満：4mg/m <sup>2</sup> 1 日 2 回経口投与 ・28 日齢以上 2 歳未満：F12201/REACH4 試験の結果及び 2 歳以上の他グループから得られたデータに基づいて決定した用量で経口投与	◎

\*◎：評価資料、○：参考資料

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 国内第 I 相試験 [忍容性試験; 単回・反復投与 (1101 試験)]<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性 40 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、本剤 10、25、50 及び 100mg を空腹時に単回 (q.d.) 経口投与した (各用量 10 例: 本剤 8 例、プラセボ 2 例)。10 及び 25mg 投与例ではウォッシュアウト後、それぞれの用量を空腹時に 1 日 2 回 (b.i.d.) 7 日間反復経口投与した。その結果、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査のパラメータに影響は認められなかった。本剤投与後に有害事象として報告された臨床検査値異常は、好中球数減少 (100mg q.d. 群 1/8 例、10mg b.i.d. 群 3/8 例、25mg b.i.d. 群 1/8 例) 及び ALT 増加 (25mg b.i.d. 群 1/8 例) であり、本剤との関連を否定されなかった。報告された臨床検査値異常は、いずれも Grade 1 又は 2 であった。ベースライン後の体温、収縮期血圧、拡張期血圧、仰臥位心拍数、呼吸数及び体重に臨床的に重要な変化は認められなかった。10mg q.d. 群の 1 例において、投与後 (Day1) に測定した QTcF 値が QT 延長の基準値である 450msec を超えていた (450.7msec)。しかし、この被験者のベースラインの QTcF 値は 442msec であり、10mg b.i.d. 投与時には 450msec を超える QTcF 値は測定されなかった。

試験期間又は追跡調査中に死亡例、重篤な有害事象発現例、本剤投与中止例、薬物療法又は非薬物療法を要した例は認められなかった。

### 2) 海外第 I 相試験 [忍容性試験; 単回・反復投与 (2101 試験)、外国人のデータ]<sup>5)</sup>

中国人健康成人 36 例を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、本剤 10、25 及び 50mg を空腹時に単回経口投与した (各用量 12 例: ルキシリチニブ群 9 例、プラセボ群 3 例)。10 及び 25mg 投与例ではウォッシュアウト後、それぞれの用量を空腹時に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。その結果、ルキシリチニブ群 (27 例) で 11 例 (40.7%)、プラセボ群 (9 例) で 6 例 (66.7%) に有害事象が発現した。有害事象は、いずれも Grade 1 又は 2 であり、それらのほとんどが両群で同様に観察された。ルキシリチニブ群において最も多く発現した有害事象は、好中球数減少 (25mg b.i.d. 群 3/9 例)、白血球数減少 (10mg q.d. 群 1/9 例)、血小板数減少 (10mg b.i.d. 群 1/9 例)、ALT 増加 (10mg b.i.d. 群 1/9 例、25mg b.i.d. 群 2/9 例) 及び AST 増加 (10mg b.i.d. 群 1/9 例、25mg b.i.d. 群 1/9 例)、プラセボ群においては、ALT 増加 (2/9 例)、AST 増加 (2/9 例) であった。臨床検査値異常はいずれも Grade 1 又は 2 であり、好中球数減少は試験期間中に無治療で回復した。すべての有害事象は安全性追跡調査のための来院時までには回復した。また、投与後にバイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。10mg b.i.d. 群及びプラセボ群の各 1 例が有害事象発現により試験を中止したが、試験期間中に死亡例、重篤な有害事象発現例は認められなかった。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキシリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキシリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

### 3) 海外第 I 相試験 [忍容性試験；単回投与 (131 試験)、外国人のデータ]<sup>6,7)</sup>

外国人健康成人 18 例 (5 例を補充し、総計 23 例で実施) を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、Part1 ではルキシソリチニブの 5、10、25、50、100 及び 200mg カプセル剤\* を空腹時に単回経口投与した。Part2 ではルキシソリチニブ 25mg (錠剤) を空腹時又は高脂肪食後に単回投与した。その結果、ルキシソリチニブに対する忍容性は良好であった。Part1 では有害事象が 23 例中 14 例 (60.9%) に 32 件報告され、有害事象の発現率はルキシソリチニブの用量増加に伴い上昇することはなく、ルキシソリチニブの各群及びプラセボ群で同程度であった。Part1 で発現率が最も高かった有害事象は下痢、血管穿刺部位出血及び頭痛で、いずれも各 3 例 (13.0%) に認められた。Part2 では有害事象が 8 例中 5 例 (41.7%) に 8 件報告され、有害事象の発現率は空腹時投与 (16.7%、2/12 例) と比べて食後投与 (33.3%、4/12 例) でわずかに高かった。試験期間中に死亡例はなく、重篤な有害事象として低ナトリウム血症が 1 例に認められた。

ルキシソリチニブを空腹時に単回経口投与した際、サイトカイン刺激による STAT3 リン酸化が用量及び時間依存的に阻害され、いずれの用量でも投与後 1～2 時間で最も強く阻害された。STAT3 リン酸化の最大阻害率は、最低用量 5mg で約 40%、最高用量 200mg で 90% を超えていた。STAT3 リン酸化レベルは、いずれの用量でも投与後 24 時間までにベースラインレベルに戻った。サイトカイン刺激として IL-6 又はトロンボポエチンのどちらを用いても、STAT3 リン酸化の阻害作用は同程度で IC<sub>50</sub> は 254nmol/L であった。

\*国内未承認 (臨床試験用の製剤であり市販予定なし)

### 4) 海外第 I 相試験 [忍容性試験；反復投与 (132 試験)、外国人のデータ]<sup>7,8)</sup>

外国人健康成人 72 例を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験において、ルキシソリチニブのカプセル剤\* 50 及び 100mg を 1 日 1 回又は 15、25 及び 50mg を空腹時に 1 日 2 回 12 時間毎に 10 日間反復経口投与した。71 例が組み入れられ、68 例が試験終了した (2 例が有害事象により、1 例が同意撤回により試験中止)。その結果、有害事象が 46 例 (64.8%) に 111 件報告され、有害事象発現率はルキシソリチニブ群で 67.9% (36/53 例) とプラセボ群の 55.6% (10/18 例) に比べてわずかに高かったものの、有害事象の発現件数において用量増加に伴う臨床的に意義のある傾向は認められなかった。発現頻度が高かった有害事象は、頭痛が 8 例 (11.3%)、上気道感染及び血管穿刺部位出血が各 7 例 (9.9%) であった。

ルキシソリチニブとの関連がある有害事象発現率は、50mg b.i.d. 群で 66.7% (6/9 例)、25mg b.i.d. 群で 11.1% (1/9 例) であったのに対し、50mg q.d. 群、15mg b.i.d. 群及び 100mg q.d. 群 (各 9 例) では認められなかった。発現頻度が高かったルキシソリチニブとの関連がある有害事象は好中球減少症であり、いずれも 50mg b.i.d. 群 33.3% (3/9 例) において発現した (1 例重度、2 例中等度)。また、試験期間中に死亡例は認められなかった。

サイトカイン刺激による STAT3 リン酸化が用量及び時間依存的に阻害され、いずれの用量でも投与後 2 時間で最も強く阻害された。STAT3 リン酸化の最大阻害率は、最低用量 15mg で約 65% であり、最高用量 100mg で 95% を超えていた。STAT3 リン酸化レベルは、いずれの用量でも投与後 24 時間までにベースラインレベルに戻った。サイトカイン刺激として IL-6 又はトロンボポエチンのどちらを用いても、阻害作用は同程度で IC<sub>50</sub> 値は 225nmol/L であった。

\*国内未承認 (臨床試験用の製剤であり市販予定なし)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

5) 海外第 I 相試験 [QT/QTc 評価試験 (138 試験)、外国人のデータ]<sup>9)</sup>

外国人健康成人 50 例を対象にプラセボ、ルキソリチニブ 25mg 及び 200mg、モキシフロキサシン 400mg の心拍数で補正した QT 間隔に対する影響を評価する 4 期の無作為化、クロスオーバー試験を実施した。本剤単回投与時のベースラインで補正した QTcF ( $\Delta$  QTcF) のプラセボとの差の平均値は最大で 3.28msec であり、その片側 95%信頼区間の上限値は 6.62msec で 10msec を超えなかった。これより、ルキソリチニブは QT 間隔に対して影響を及ぼさなかった。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (251 試験、外国人のデータ)<sup>10,11)</sup>

目的 : PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者を対象に、本剤の有効性、安全性、忍容性、DLT、MTD、薬物動態、臨床推奨用量、薬力学活性などを検討する。

試験デザイン	Part1、2、3 より構成された多施設共同、非盲検、非無作為化 (非対照)、用量漸増試験の評価
実施国	米国
対象	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 154 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMF、PPV-MF 又は PET-MF と診断された 18 歳以上の患者</li> <li>12 週以上の生存が期待できる患者</li> <li>MF に対する既存の治療に抵抗性又は難治性を示すか不耐容を示した患者で、MF の積極的治療が必要な患者。初回診断された患者の場合は、Lille scoring system に基づき中間又は高リスクに分類される患者、又は脾腫が季肋下 10cm 超の患者</li> <li>Part3 のみ: 触診により脾腫が季肋下 10cm 超の患者 (脾臓摘出の既往があり、肝腫大を有する患者は、触診による脾腫が季肋下 10cm 以下であっても組入れ可能)</li> </ul>
試験方法	<p>Part1 : ルキソリチニブ 25mg b.i.d. 投与より開始し、25mg b.i.d. 及び 50mg b.i.d. 投与を行い、DLT を検討</p> <p>Part2 : Schedule A ルキソリチニブ 25、50、100、200mg q.d. 投与時の MTD を検討 Schedule B 低用量 10mg b.i.d. 投与の有効性及び忍容性を検討 Schedule C 25mg b.i.d. 2 サイクル (1 サイクル : 28 日) 投与後に 10mg b.i.d. 投与する維持療法の有効性及び忍容性を検討</p> <p>Part3 : ベースラインの血小板数に基づいた用量選択と用量調節時の安全性及び有効性の詳細な検討。ベースラインの血小板数が 20 万/mm<sup>3</sup> 超であった患者には、ルキソリチニブ 15mg b.i.d. 投与より開始、ベースラインの血小板数が 20 万/mm<sup>3</sup> 以下であった患者には 10mg b.i.d. 投与より開始、有効性と安全性に基づき、最大 25mg b.i.d. まで増量可能とした。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK</li> <li>PD</li> <li>有効性 : 触診による脾臓サイズの縮小効果、MRI 又は CT による脾臓容積の縮小効果、modified MFSAF を用いた MF に関連した症状、EORTC QLQ-C30 を用いた全般的な QOL、ECOG PS を用いた全身状態</li> <li>安全性 : 有害事象</li> </ul>
結果	<p>有効性 [データカットオフ日] 2009 年 12 月 31 日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本試験の有効性評価試験において、12 週時における 50% 以上の脾臓サイズの縮小率は、15mg b.i.d. 及び 25mg b.i.d. で最も高く 52% 及び 49%、50mg q.d. で 41%、10mg b.i.d. で最も低く 30% であった。また、これらの効果は 12 ヶ月持続していた。25mg q.d. では、脾臓サイズの縮小は認められなかった。50mg b.i.d.、100mg q.d. 及び 200mg q.d. においても臨床効果は認められたが、血小板減少症のため、減量が必要であった。</li> <li>1 日 2 回の MTD は、25mg b.i.d. であり、DLT は血小板減少症であった。MTD である 25mg b.i.d. 投与では、Grade3 以上の貧血及び血小板減少症がそれぞれ 27.6% 及び 36.2% に認められ、約半数の患者で減量が必要であった。</li> </ul>

結果	有効性 [データカットオフ日] 2009年12月31日	<ul style="list-style-type: none"> <li>24週時の脾臓サイズ縮小率の中央値はいずれの開始用量でも同程度であった一方で、平均投与量別では高用量ほど脾臓サイズのベースラインからの縮小率が大きかった。また、最適な用量は10～25mg b.i.d.であり、この用量範囲内での用量調節により有効性と安全性の良好なバランスが得られること、ベースラインの血小板数が個々の患者の忍容性に影響を与えていることが示された。最も高い奏効は、15mg b.i.d.で開始し、その後、投与量を最適化した場合に認められた。</li> <li>平均投与量別では、5～10mg b.i.d.の投与を受けた患者に比べて、10～15mg b.i.d.又は15～20mg b.i.d.の投与を受けた患者の方が、ベースラインからの脾臓容積の縮小率(中央値)が大きかった。</li> </ul>
	安全性 [データカットオフ日] 2009年12月31日	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMF、PPV-MF及びPET-MF患者に対するルキシリチニブの忍容性は概して良好であった。</li> <li>安全性解析対象例における有害事象発現率は100%であった。最も高頻度に認められた有害事象は貧血及び血小板減少症であった。</li> <li>Grade3の有害事象発現率は53.9%、Grade4の有害事象発現率は21.4%であった。</li> <li>12例に死亡がみられ、2例以上にみられた死因は感染(敗血症、肺炎)、出血事象(脳出血、上部消化管出血)、疾患進行、心筋梗塞であった。</li> <li>重篤な有害事象の発現率は46.1%であった。2%以上発現した事象は、肺炎、脾腫、発熱、貧血であった。</li> <li>投与中止に至った有害事象の発現率はb.i.d.の投与を受けた患者で12.8%、q.d.の投与を受けた患者で13.5%であった。2例以上発現した事象は、血小板減少症、貧血、急性骨髄性白血病、多臓器不全であった。</li> </ul>
	薬力学	<ul style="list-style-type: none"> <li>MF患者では炎症に関連した幅広いマーカーの上昇がベースラインでみられた。本試験で検討した血漿中蛋白質マーカーのうち、半数以上のマーカーに健康成人とMF患者で比較的大きな違いが認められた。90種類のマーカーを健康成人と比較した解析から、66%のマーカーに健康成人とMF患者で統計学的有意差が認められ、これらのマーカーはMF患者で大きく変化していた。</li> <li>C-反応性蛋白はルキシリチニブ投与後1ヵ月で大きく変化した典型的な炎症性マーカーであった。ルキシリチニブの用法及び用量別に比較したところ、50mg q.d.以上及び10～50mg b.i.d.、特に15mg b.i.d.以上の用法及び用量でC-反応性蛋白の明らかな低下が投与後1ヵ月に認められた。</li> <li>炎症性マーカーの速やかな減少が本剤投与後1ヵ月に認められ、減少効果は投与後24ヵ月間持続した。これら炎症性マーカーの24ヵ月間の解析から、ルキシリチニブの効果に対して抵抗性を示した患者は認められなかった。</li> <li>MF患者では、STAT3リン酸化レベルの上昇がベースラインで認められたが、ルキシリチニブ投与後2～4週間で健康成人と同じレベルに回復し、STAT3リン酸化阻害作用には明確な用量反応関係が認められた。また、ルキシリチニブ投与後2時間に最大阻害作用が認められ、ルキシリチニブが投与後1時間にCmaxに達することと一致していた。</li> </ul>

MFSAF : Myelofibrosis Symptom Assessment Form

Lille scoring system : 予後不良因子は、ヘモグロビン値が10g/dL未満、白血球数が4,000/mm<sup>3</sup>未満又は3万/mm<sup>3</sup>超とし、予後不良因子が0個を低リスク、1個を中間リスク、2個を高リスクとする。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠5mg・10mgでは、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症(既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)の場合、「通常、成人にはルキシリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが1回25mg1日2回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)の場合、「通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)の場合、「通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回4mg/m<sup>2</sup>を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 骨髄線維症

① MF 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 [非盲検非対照試験 (A2202 試験)]<sup>12)</sup>

目的: PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者を対象に、ルキソリチニブ 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
実施国	日本、中国、韓国、台湾
対象	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 120 例 (日本人 30 例含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の PMF、PPV-MF 又は PET-MF の患者</li> <li>・ 季肋下に 5cm 以上の触知可能な脾腫を有し、かつ IWG-MRT リスク分類で高リスク又は中間・2 リスクの患者</li> <li>・ 幹細胞移植の適応とならない患者</li> <li>・ ECOG PS が 0～2 の患者</li> </ul>
試験方法	ルキソリチニブは、ベースラインの血小板数に基づき、血小板数が 10 万～20 万/μL の場合 15mg b.i.d.、20 万/μL 超の場合 20mg b.i.d. を開始用量として経口投与した。用量調節基準に従って用量調節を行い、最高用量は 25mg b.i.d.、最低用量は 5mg b.i.d. とした。
主要評価項目	MRI 又は CT で測定した 24 週時の脾臓容積がベースラインから 35% 以上縮小した患者の割合
副次評価項目	Seven-day modified MFSAF v2.0 及び EORTC QLQ-C30 による QOL 評価、Best response rate (いずれかの時点で脾臓容積がベースラインより 35% 以上縮小した患者の割合)、脾臓容積の縮小効果 (ベースラインから 35% 以上の脾臓容積の縮小) の持続期間 [縮小効果が認められた時点より、死亡又は疾患進行 (脾臓容積がベースラインから 25% 以上増加、脾臓放射線照射、白血病転化、脾臓摘出) のいずれかが最初に認められた時点]、安全性等
結果	<p>有効性 [データカットオフ日] 2013年6月7日</p> <p>&lt;主要評価&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 24 週時の評価で脾臓容積がベースラインから 35% 以上縮小した患者の割合は 31.7% (38/120 例、95% 信頼区間: 23.3～40.0) であり、O'Brien-Fleming 型の棄却限界値に達した (p=0.0007、単一標本二項検定)。</li> </ul> </p> <p>&lt;副次評価&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Best response で脾臓容積がベースラインから 35% 以上縮小した患者の割合は 38.3% (46/120 例、95% 信頼区間: 29.6～47.0) であった。</li> <li>・ 脾臓容積縮小効果の持続期間は、脾臓縮小効果が得られた 46 例のうち 45 例 (97.8%) の患者がデータカットオフ日時点まで縮小効果を持続しており、1 例でイベント (死亡) が認められた。縮小効果の持続期間の中央値は推定できなかった。</li> <li>・ Seven-day modified MFSAF v2.0 による 24 週時の総症状スコア (早期満腹感、腹部不快感、腹痛、寝汗、そう痒、骨痛・筋痛) がベースラインから 50% 以上減少した患者の割合は 49.0% (47/96 例、95% 信頼区間: 39.0～59.0) であった。総症状スコアの 24 週時のベースラインからの変化量 (中央値) は -5.0 (改善)、ベースラインからの変化率の平均値は -29.7%、中央値は -47.2% であった。</li> </ul> </p>
	<p>安全性 [データカットオフ日] 2013年6月7日</p> <p>&lt;副作用&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用発現頻度は、本剤投与群で 92.5% (111/120 例 (日本人 30 例を含む)) であった。</li> <li>・ 主な副作用は、貧血 58.3% (70/120 例)、血小板数減少 28.3% (34/120 例)、血小板減少症 26.7% (32/120 例) 等であった。</li> </ul> </p> <p>&lt;有害事象&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な有害事象は 29 例 (24.2%) で、2 例 (1.7%) 以上に発現した事象は発熱 6 例 (5.0%)、帯状疱疹及び肺炎各 4 例 (各 3.3%)、心不全及び肺感染各 3 例 (各 2.5%)、貧血及び急性腎不全各 2 例 (各 1.7%) であった。</li> <li>・ 死亡例は 6 例 (5.0%) で敗血症、肺炎、肝腎症候群、感染、肺感染及び心肺不全の各 1 例 (0.8%) であり、そのうち敗血症及び肝腎症候群は治験薬との関連ありと判断された。</li> <li>・ 投与中止に至った有害事象は 12 例 (10.0%) に報告され、いずれの事象も各 1 例 (各 0.8%) の発現で、貧血により投与を中止した患者は 1 例 (0.8%) であった。</li> </ul> </p>

② MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [二重盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験)、外国人のデータ]<sup>13,14,15)</sup>

目的：PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者を対象に、ルキシリチニブ 1 日 2 回投与の有効性及び安全性をプラセボ投与と比較して評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
実施国	米国、カナダ、オーストラリア
対象	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 309 例 (ルキシリチニブ群：155 例、プラセボ群：154 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMF、PPV-MF 又は PET-MF と診断された 18 歳以上の患者</li> <li>MF の既存治療に抵抗性、難治性又は不耐容を示すか、治験責任医師が既存治療の適応でないと判断し、かつ MF の積極的治療が必要な患者</li> <li>IWG-MRT リスク分類で中間・2 リスク又は高リスクであり、6 ヶ月以上の生存が見込まれ、かつ触診に基づく脾臓の長さが季肋下 5cm 以上である患者</li> <li>ECOG PS が 0～3 である患者</li> <li>末梢血中芽球の割合が 10%未満、CD34 陽性細胞が <math>20 \times 10^6/L</math> 超であり、JAK 阻害剤の治療歴がなく、かつ十分な肝機能と腎機能を有する患者</li> </ul>
試験方法	<p>ルキシリチニブ群又はプラセボ群に 1：1 の比で割付けし、以下の通り盲検による経口投与を行い、24 週目の評価を完了するか試験を中止した時点で主要解析を実施した。主要解析後、全患者の盲検を解除した。盲検解除後にプラセボ群の患者で血小板数が <math>7 万 5,000/mm^3</math> 以上、好中球数 <math>500/mm^3</math> 以上の場合に本剤へのクロスオーバーを可能とした。ルキシリチニブ群では本剤による治療が有益と判断される場合に、非盲検期への移行を可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキシリチニブ群：ベースラインの血小板数が <math>10 万 \sim 20 万 /mm^3</math> の場合は <math>15mg</math> b.i.d.、<math>20 万 /mm^3</math> 超の場合は <math>20mg</math> b.i.d. 経口投与から開始し、用量調節基準に従って用量調節を行い、最大用量は <math>25mg</math> b.i.d. までとした。</li> <li>プラセボ群：ルキシリチニブ群と同様に用量調節を行った。</li> </ul>
主要評価項目	MRI 又は CT で測定した 24 週時の脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した患者の割合
副次及びその他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性：ルキシリチニブ群に無作為化された患者での脾臓容積の縮小効果 (ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小) の持続期間、modified MFSAF v2.0 による総症状スコア (早期満腹感、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、寝汗、そう痒、骨痛・筋痛の合計) が 24 週時にベースラインから 50%以上改善した患者の割合及びベースラインからの変化量、OS</li> <li>安全性</li> <li>PK</li> <li>PD</li> </ul>
結果	<p>有効性 [データカットオフ日]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要解析： 2010 年 11 月 2 日</li> <li>脾臓容積の縮小効果の持続期間： 2011 年 1 月 28 日</li> <li>OS (144 週時データ)： 2013 年 1 月 25 日</li> </ul> <p>&lt;主要評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した患者の割合は、ルキシリチニブ群 41.9%、プラセボ群 0.7%であり、プラセボ群と比較してルキシリチニブ群で有意に高かった (<math>p &lt; 0.0001</math>、Fisher の正確検定)。</li> </ul> <p>&lt;副次評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキシリチニブ群において、脾臓容積縮小効果がデータカットオフ日時点で 83.1%が縮小効果を持続、16.9%が縮小効果を消失していた。Kaplan-Meier 法で推定した脾臓容積縮小効果が持続する確率は、24 週超で 91%、36 週超で 77%、48 週超で 67%であった。</li> <li>modified MFSAF v2.0による総症状スコアが 24 週時にベースラインから 50%以上改善した患者の割合は、ルキシリチニブ群 45.9%、プラセボ群 5.3%であり、プラセボ群と比較してルキシリチニブ群で有意に高かった (<math>p &lt; 0.0001</math>、カイ二乗検定)。</li> <li>OS の解析では、ルキシリチニブ群で 42 例 (27.1%)、プラセボ群で 54 例 (35.1%) の死亡が確認され、いずれの群も OS の中央値は推定できなかった。プラセボ群に対するルキシリチニブ群のハザード比 (95%信頼区間) は 0.687 (0.459～1.029) であり、投与群間に有意差はみられなかった (<math>p = 0.0668</math>、ログランク検定) が、ルキシリチニブ群で OS が延長する傾向はみられた。</li> </ul>

結果	<p>安全性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2010年11月2日 ・144週時データ： 2013年1月25日</p>	<p>&lt;副作用（144週時）&gt; ・副作用発現頻度は、ルキソリチニブ群で76.1%（118/155例）であった。主な副作用は、ルキソリチニブ群では血小板減少症53例（34.2%）、貧血39例（25.2%）、疲労20例（12.9%）等であった。</p> <p>&lt;有害事象（主要解析時）&gt; ・有害事象の発現はルキソリチニブ群で155例中151例（97.4%）、プラセボ群で151例中148例（98.0%）であった。ルキソリチニブ群の主な血液学的有害事象は血小板減少症53例（34.2%）、貧血48例（31.0%）であり、主な非血液学的有害事象は疲労39例（25.2%）、下痢36例（23.2%）であった。プラセボ群の主な血液学的有害事象は貧血21例（13.9%）、血小板減少症14例（9.3%）で、主な非血液学的有害事象は腹痛62例（41.1%）、疲労51例（33.8%）であった。</p> <p>・死亡は24例に報告され、うち20例（ルキソリチニブ群9例、プラセボ群11例）は投与中又は中止後28日以内の死亡であり、クロスオーバー後の死亡は1例であった。</p> <p>・重篤な有害事象はルキソリチニブ群で43例（27.7%）[肺炎10例（6.5%）、貧血5例（3.2%）、疲労4例（2.6%）、ヘモグロビン減少及び血小板減少症各3例（各1.9%）等]、プラセボ群で53例（35.1%）[腹痛6例（4.0%）、肺炎5例（3.3%）、脾臓梗塞4例（2.6%）、貧血、うっ血性心不全、大腸炎、疾患進行及び肺水腫各3例（各2.0%）等]であった。</p> <p>・投与中止に至った有害事象はルキソリチニブ群で17例（11.0%）[急性骨髄性白血病及び肺炎各2例（各1.3%）、腹痛、血小板減少症、腹部不快感、貧血、結腸癌、下痢、疲労、好中球減少症、転移性非小細胞性肺癌、腎不全、敗血症性ショック、脾臓出血及び硬膜下血腫各1例（各0.6%）]、プラセボ群で16例（10.6%）[腹痛及び疾患進行各2例（各1.3%）、肺炎、血小板減少症、貧血、腸管穿孔、大腸炎、胃腸出血、腸管虚血、多臓器不全、そう痒症、敗血症、血小板血症及び尿路性敗血症各1例（各0.7%）]であった。</p>
----	--	--

③ MF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (A2352/COMFORT-Ⅱ試験)、外国人のデータ]<sup>16,17,18)</sup>

目的：PMF、PPV-MF又はPET-MF患者を対象に、ルキソリチニブ1日2回投与の有効性及び安全性をBATと比較して評価する。

試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間、BAT対照試験
実施国	オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリス
対象	PMF、PPV-MF、PET-MF患者219例（ルキソリチニブ群：146例、BAT群：73例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PMF、PPV-MF又はPET-MFと診断された18歳以上の患者</li> <li>・末梢血中芽球の割合10%未満の患者</li> <li>・季肋下5cm以上の脾腫があり、かつIWG-MRTリスク分類で中間-2リスク又は高リスク（ECOG PSが0～3）、6ヵ月以上生存が見込まれる患者</li> <li>・幹細胞移植の適応とならない患者（MFに対する前治療歴の有無は問わない）</li> </ul>
試験方法	<p>IWG-MRTリスク分類を層別因子としてルキソリチニブ群又はBAT群に2：1の比で割付けし、疾患進行（最低値から25%以上の脾臓容積の増大又は脾臓摘出）又は試験終了時点のいずれか早い時点までを無作為化治療期として以下の治療を施行した。疾患進行が認められた患者で継続投与期への移行基準に合致した場合、引き続きルキソリチニブを投与することを許容し、試験期間中は全患者が144週の評価を終了又は中止するまでとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ルキソリチニブ群：ベースラインの血小板数が10万～20万/mm<sup>3</sup>の場合は15mg b.i.d.、20万/mm<sup>3</sup>超の場合は20mg b.i.d.経口投与から開始し、用量調節基準に従って用量調節を行い、最大用量は25mg b.i.d.までとした。</li> <li>・BAT群：治験責任医師が選択したMF及びその症状に対する治療（無治療を含む）。</li> </ul>
主要評価項目	MRI又はCTで測定した48週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した患者の割合
副次及びその他の評価項目	MRI又はCTで測定した24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した患者の割合、脾臓容積の縮小効果（ベースラインから35%以上の脾臓容積の縮小）の持続期間、脾臓容積の縮小（35%以上の脾臓容積の縮小が最初に認められる）までの期間、PFS、無白血病生存期間（LFS）、OS、骨髄の線維化密度の変化

<p>結果</p>	<p>有効性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2011年1月4日 ・144週時データ： 2012年12月1日</p>	<p>&lt;主要評価&gt; ・48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した患者の割合は、ルキソリチニブ群28.5%、BAT群0%であり、BAT群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった(p&lt;0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定) &lt;副次評価&gt; ・24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した患者の割合は、ルキソリチニブ群31.9%、BAT群0%であり、BAT群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった(p&lt;0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。 ・脾臓容積縮小効果の持続期間の評価では、62.3%がデータカットオフ日時点まで縮小効果を持続しており、37.7%は縮小効果が消失していた。縮小効果の持続期間の中央値は48週間であった。アップデート成績では、脾臓容積の縮小効果(ベースラインから35%以上の縮小)がデータカットオフ日時点まで持続していた患者は58.7%であった。脾臓容積縮小効果の持続期間の中央値は推定できなかった。 ・脾臓容積の縮小までの期間(中央値)は、ルキソリチニブ群12.3週であり、BAT群では35%以上の脾臓縮小が認められた患者が1例のみ(15.4週)であった。 ・PFS及びLFSは、いずれも投与群間に有意差はみられなかった。 ・OSの144週アップデート成績(追跡期間の中央値：ルキソリチニブ群151週、BAT群122週)では、ルキソリチニブ群で19.9%、BAT群で30.1%に死亡が報告され、BAT群に対するルキソリチニブ群のハザード比は0.48(95%信頼区間:0.28~0.85)であり、BAT群と比較して本剤投与群で有意に延長していた(p=0.009、層別両側ログランク検定)。 ・骨髄の線維化密度の変化に関して、ベースラインと比較して線維化グレードが改善した患者は、ルキソリチニブ群11例(7.5%)、BAT群2例(2.7%)であり、ルキソリチニブ群が多かった。一方、線維化グレードの悪化がみられた患者もルキソリチニブ群が多かった(11.0% vs. 4.0%)。アップデート成績では、ルキソリチニブ群の15.7%で改善し、そのうち3例は線維化グレードが正常化した。</p>
	<p>安全性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2011年1月4日 ・144週時データ： 2012年12月1日</p>	<p>&lt;副作用(144週時)&gt; ・主な副作用は、ルキソリチニブ群で82.9%(121/146例)であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8%(64/146例)、貧血32.9%(48/146例)、体重増加11.0%(16/146例)等であった。 ・ルキソリチニブ群(無作為化治療期+継続投与期)で146例中126例(86.3%)に副作用が発現し、5%以上に発現した副作用は、血小板減少症69例(47.3%)、貧血55例(37.7%)、体重増加18例(12.3%)、下痢15例(10.3%)、末梢性浮腫12例(8.2%)、無力症及び血小板数減少各11例(7.5%)であった。 ・BATからルキソリチニブ投与にクロスオーバーした群では、45例中38例(84.4%)に副作用が発現し、5%以上に発現した副作用は、血小板減少症19例(42.2%)、貧血16例(35.6%)、血小板数減少7例(15.6%)、無力症及び頭痛各4例(8.9%)であった。 &lt;有害事象(主要解析時)&gt; ・有害事象の発現はルキソリチニブ群で146例中145例(99.3%)、BAT群73例中66例(90.4%)であった。ルキソリチニブ群の主な血液学的有害事象は血小板減少症65例(44.5%)、貧血60例(41.1%)であり、主な非血液学的有害事象は、下痢34例(23.3%)、末梢性浮腫32例(21.9%)であった。BAT群の主な血液学的有害事象は貧血9例(12.3%)、血小板減少症7例(9.6%)であり、主な非血液学的有害事象は、末梢性浮腫19例(26.0%)であった。 ・死亡は10例に報告され、うち7例(ルキソリチニブ群4例、BAT群3例)は投与中又は中止後28日以内の死亡であり、クロスオーバー後の死亡は1例であった。 ・重篤な有害事象はルキソリチニブ群で44例(30.1%) [貧血7例(4.8%)、発熱、腹痛、食道静脈瘤及び心不全各3例(各2.1%)]、BAT群で21例(28.8%) [肺炎4例(5.5%)、貧血及び呼吸困難各3例(各4.1%)、呼吸不全、日光性角化症、腹水及び腹膜出血各2例(各2.7%)等]であった。 ・投与中止に至った有害事象はルキソリチニブ群で12例(8.2%) [腹痛、血小板減少症、痔瘻、芽球細胞数増加、血中乳酸脱水素酵素増加、骨痛、疾患進行、ヘモグロビン減少、肝不全、高血圧クリーゼ、腸管穿孔、筋肉痛、気道感染、後腹膜出血及び白血球数増加各1例(各0.7%)]、BAT群で6例(8.2%) [呼吸不全2例(2.7%)、腹痛、血小板減少症、腹水及び腎機能障害各1例(各1.4%)]であった。</p>

## 2) 真性多血症

### ① PV患者を対象とした海外第Ⅱ相試験[非盲検非対照試験(256試験)、外国人のデータ]\*<sup>19)</sup>

目的：PV患者及びET患者を対象に、ルキソリチニブの有効性及び安全性を評価する。

\*本試験はPV患者及びET患者を対象としたが、以下にはPV患者を対象とした成績を示す。

試験デザイン	非対照、無作為化、非盲検、多施設共同、第II相試験
実施国	米国、イタリア
対象	ヒドロキシカルバミド抵抗性、不耐容又はヒドロキシカルバミド禁忌のPV患者34例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PVと確定診断された患者（WHO分類）</li> <li>・ヒドロキシカルバミド抵抗性、不耐容又はヒドロキシカルバミド禁忌の患者</li> <li>・ECOG PSが0～2の患者</li> <li>・ベースラインの臨床検査値が以下の基準を満たしている患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>-ヘマトクリット値が45%を超えている、又は過去3ヵ月に1回以上、かつ過去6ヵ月に2回瀉血した患者</li> </ul> </li> </ul>
試験方法	<p>各群1:1:1の比で割付けし、用量設定期は割り付けられた用量を、拡大投与期は患者ごとの安全性及び有効性に基づき最高用量75mg/日までの範囲で至適用量を選択した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量設定期（56日まで） <ul style="list-style-type: none"> <li>-ルキソリチニブ10mg b.i.d. 経口投与</li> <li>-ルキソリチニブ25mg b.i.d. 経口投与</li> <li>-ルキソリチニブ50mg q.d. 経口投与</li> </ul> </li> <li>・拡大投与期（57日以降）</li> </ul> <p>各群7～9例の患者が56日の評価を完了した時点で、用量設定期（56日まで）の有効性及び安全性の結果に基づき、ルキソリチニブを10mg b.i.d.の開始用量で経口投与した。</p>
主要評価項目	<p>8週時の奏効率（完全奏効又は部分奏効が認められた患者の割合）。少なくとも2サイクル（1サイクル28日と定義）連続して奏効（完全奏効+部分奏効）に該当し確定された効果のみを含める。</p> <p>PV患者に対する完全奏効又は部分奏効の定義</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・完全奏効 以下の基準すべてに該当した場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘマトクリット値&lt;45%（男性）、ヘマトクリット値&lt;42%（女性）</li> <li>・1ヵ月間、瀉血実施不要</li> <li>・触知可能な脾腫が認められない</li> <li>・白血球数&lt;10×10<sup>9</sup>/Lかつ分画が正常、血小板数&lt;400×10<sup>9</sup>/L</li> <li>・持続的な（2週間超）白血球減少症又は血小板減少症がみられない</li> <li>・PVに特徴的な臨床症状（そう痒症、寝汗、骨痛、発熱、体重減少）が認められない</li> </ul> </li> <li>・部分奏効 以下の基準すべてに該当した場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘマトクリット値&lt;45%（男性）、ヘマトクリット値&lt;42%（女性）</li> <li>・治療開始6ヵ月前と比較して瀉血実施回数が50%減少</li> <li>・触知可能な脾腫が50%縮小</li> </ul> </li> </ul>
結果	<p>有効性 [データカットオフ日] 2013年3月15日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・8週時の奏効率は、全体で56%（19/34例）、ルキソリチニブ10mg b.i.d.群で58%（11/19例）、25mg b.i.d.群で50%（4/8例）、50mg q.d.群で57%（4/7例）であった。</li> <li>・ベースラインのヘマトクリット値が45%以上であった患者は23例であった。ヘマトクリットコントロールを達成した患者の割合は、12週時で91.2%、32週時で94.1%であり、192週時でも67.7%の患者がヘマトクリットコントロールを達成していた。また、ヘマトクリット値の平均値は投与開始後速やかに45%未満に減少した。</li> <li>・ベースラインで触知可能な脾腫を有した患者（N=25）のうち、触知可能な脾臓サイズがベースラインから50%以上縮小した患者の割合は、12週時で64.0%、36週時で68.0%、その後も一定で推移し、192週時でも68.0%であった。</li> <li>・上記両方（ヘマトクリットコントロール、触知可能な脾臓サイズがベースラインから50%以上縮小）の基準に該当した患者の割合は、12週時で52.0%、36週時で60.0%、その後も一定で推移し、192週時でも48.0%であった。</li> </ul>
	<p>安全性 [データカットオフ日] 2013年3月15日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤との因果関係を否定できない有害事象は全患者で認められた。</li> <li>・5%以上に発現した副作用は、貧血25例（73.5%）、血小板減少症14例（41.2%）、白血球減少症8例（23.5%）、体重増加6例（17.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例（11.8%）、無力症3例（8.8%）、帯状疱疹3例（8.8%）、下痢3例（8.8%）、高尿酸血症3例（8.8%）、不眠症3例（8.8%）、動悸3例（8.8%）、浮動性めまい2例（5.9%）、呼吸困難2例（5.9%）、高トリグリセリド血症2例（5.9%）、アフタ性口内炎2例（5.9%）であった。</li> <li>・重篤な有害事象は11例（32.4%）に認められ、2例以上に発現したのは肺炎だった。重篤な副作用は、腎新生物、肺臓炎、心房粗動、肺炎（各1例、2.9%）、投与中止に至った副作用は、腎新生物の1例（2.9%）、死亡に至った症例はなかった。</li> </ul>

結果	<p>薬力学</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PV 患者から得られた末梢血を用いて、IL-6 の存在下及び非存在下での pSTAT3 レベルを <i>ex vivo</i> で測定した。IL-6 刺激なしでの PV 患者の pSTAT3 レベルは健康成人と同程度であり、PV 患者の JAK/STAT 経路は構成的に活性化されてはいなかった。IL-6 の刺激により PV 患者の pSTAT3 レベルは健康成人に比上昇したことから、サイトカイン刺激による細胞の感受性が高くなっていることが示唆された。また、Day15 のルキソリチニブ投与 2 時間後の検体を用いた検討から、ルキソリチニブは用量依存的に IL-6 誘発 pSTAT3 レベルを阻害した。</li> <li>・ 34 例全員が JAK2 変異を有していた。JAK2V617F allele burden は、ベースライン時の 68.0% からルキソリチニブ投与開始後に減少し、その減少率の平均値は 48 週時で 11.8%、144 週時で 27.4%、192 週時で 24.3%であった。</li> </ul>
----	--

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

② PV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)]<sup>20,21)</sup>

目的：瀉血実施不要（ヘマトクリットコントロール）及び脾臓容積 35%以上縮小の両評価によるルキソリチニブの PV 患者に対する有効性を、BAT と比較する。

試験デザイン	国際共同、無作為化、非盲検、多施設共同、第Ⅲ相試験
実施国	米国、イタリア、ドイツ、日本、フランス、スペインなど計 18 カ国
対象	ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の PV 患者 222 例（ルキソリチニブ群：110 例、BAT 群：112 例、日本人 18 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PV と診断された 18 歳以上の患者</li> <li>・ PV に対する治療歴でヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の基準に該当し、瀉血依存の患者</li> <li>・ 脾腫（脾臓容積 ≥ 450cm<sup>3</sup>）を有する患者</li> </ul>
試験方法	<p>ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の層別にルキソリチニブ群又は BAT 群に 1 : 1 の比で無作為割り付けし、各群に対し以下に記載の治療を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ルキソリチニブ群：開始用量を 10mg b.i.d. とし、用量調節基準に従って 5mg q.d. から 25mg b.i.d. の範囲で患者ごとの至適用量を選択した。</li> <li>・ BAT 群：治験担当医師が治療法を選択し、疾患進行の基準又は中止基準に該当しない限り治療法を変更しないこととした。なお、BAT 群の患者は、32 週以降、以下の基準に合致した場合に、ルキソリチニブへのクロスオーバーを可能とした。</li> </ul> <p>&lt;クロスオーバー可能な基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 32 週時で主要評価項目を達成しなかった患者</li> <li>・ 32 週時で主要評価項目を達成した患者のうち、32 週超に瀉血実施基準に合致した又は脾腫増大が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 瀉血実施基準：連続 2 回の検査で、ヘマトクリット値が 45% 超かつベースライン時のヘマトクリット値より 3% 以上高い、又はヘマトクリット値が 48% 超のいずれかの基準に該当する場合</li> <li>- 脾腫増大：脾臓容積のベースラインからの縮小が 35% 未満、かつ脾臓容積が最も縮小した時点の容積から 25% 以上増加</li> </ul> </li> </ul>

<p>主要評価項目</p>	<p>32週時の奏効率 奏効は、ヘマトクリットコントロールと脾臓容積35%以上縮小の両基準に該当した場合と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘマトクリットコントロール： 瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリットが45%超かつベースラインのヘマトクリットより3%以上高い、又はヘマトクリットが48%超のいずれかの基準に該当する場合」とし、「無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要」の場合をヘマトクリットコントロールと定義した。なお、瀉血を実施した場合は瀉血基準に該当とした。</li> <li>脾臓容積35%以上縮小： 32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。</li> </ul>
<p>副次及びその他の評価項目</p>	<p>48週時の持続奏効率 持続奏効は、32週時に奏効、かつ48週時に奏効を終了していない場合とし、以下の基準のいずれかに該当した場合を奏効の終了と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>連続2回のヘマトクリット検査で瀉血実施基準に達した1回目。</li> <li>MRI又はCTに基づく脾臓容積のベースラインからの縮小が35%未満かつ最良の奏効が記録された時点の計測容積からの増加が25%以上。</li> <li>死因を問わない死亡。</li> <li>骨髓生検を指標としたMFの発症。</li> <li>骨髓芽球数(20%以上)又は末梢芽球数(2週間以上にわたって20%以上)を指標とした急性白血病の発症。</li> </ul> <p>32週時の血液学的完全寛解率： 血液学的完全寛解は、以下の基準すべてに該当した場合と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ヘマトクリットコントロール</li> <li>32週時の血小板数<math>\leq 400 \times 10^9/L</math></li> <li>32週時の白血球数<math>\leq 10 \times 10^9/L</math></li> </ul>
<p>有効性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2014年1月15日</p>	<p>&lt;主要評価&gt; ・ルキシリチニブ群の32週時の奏効率は22.7%(25/110例)であり、BAT群の0.9%(1/112例)と比べて有意に高かった(p&lt;0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p>&lt;副次評価&gt; ・48週時の持続奏効率： ルキシリチニブ群の48週時の持続奏効率は20.0%(22/110例)であり、BAT群の0.9%(1/112例)と比べて有意に高かった(p&lt;0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p> <p>・32週時の血液学的完全寛解率： ルキシリチニブ群の48週時の血液学的完全寛解率は23.6%(26/110例)であり、BAT群8.9%(10/112例)と比べて有意に高かった(p=0.0028、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。</p>
<p>安全性 [データカットオフ日] 2014年1月15日</p> <p>結果</p>	<p>&lt;副作用&gt; ・ルキシリチニブ群110例中78例(70.9%、日本人6例を含む)、及びBAT群111例中39例(35.1%)に副作用が認められた。</p> <p>・ルキシリチニブ群の主な副作用(5%以上)は、貧血24例(21.8%)、血小板減少症12例(10.9%)、体重増加9例(8.2%)、浮動性めまい8例(7.3%)、頭痛8例(7.3%)、無力症6例(5.5%)、疲労6例(5.5%)であった。</p> <p>&lt;有害事象&gt; ・有害事象の発現はルキシリチニブ群では110例中110例(100%)、BAT群では111例中106例(95.5%)であった。主な有害事象はルキシリチニブ群は貧血27例(24.5%)、頭痛23例(20.9%)、下痢21例(19.1%)、疲労及びそう痒症各19例(17.3%)で、BAT群は、そう痒症25例(22.5%)、頭痛21例(18.9%)、疲労17例(15.3%)、腹痛13例(11.7%)、血小板減少症及び無力症各12例(10.8%)であった。</p> <p>・死亡は、ルキシリチニブ群及びBAT群では認められず、クロスオーバー群では2例(多臓器不全及び血液量減少性ショック1例、中枢神経系出血1例)が認められたが、治験治療との因果関係が否定された。</p> <p>・重篤な有害事象は、ルキシリチニブ群で26/110例(23.6%)、BAT群で10/111例(9.0%)に認められました。ルキシリチニブ群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、基底細胞癌3例(2.7%)、胸痛2例(1.8%)で、BAT群ではなかった。治験治療との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は、ルキシリチニブ群では白血球増加症、白内障、網膜剥離、処置後出血、歯組織の壊死、好中球減少症及び帯状疱疹各1例(各0.9%)、BAT群では深部静脈血栓症、肺塞栓症及び頻脈各1例(各0.9%)であった。</p> <p>・治験治療中止に至った有害事象は、ルキシリチニブ群で9/110例(8.2%)、BAT群で2/111例(1.8%)に認められ、その詳細はルキシリチニブ群では脾腫3例(2.7%)、骨髓線維症2例(1.8%)、白血球増加症、血小板増加症、肝腫大、血小板数増加、急性白血病、直腸S状結腸癌、浮動性めまい各1例(各0.9%)、BAT群では脾腫及び不整脈各1例(各0.9%)で、その内、治験治療との因果関係が否定されなかった有害事象は、ルキシリチニブ群では血小板数増加、浮動性めまい及び血小板増加症各1例(各0.9%)、BAT群では不整脈1例(0.9%)であった。</p>

### 3) 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

#### ① HSCT 後の急性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [非盲検単群試験 (271/REACH1 試験)]<sup>22,23)</sup>

目的：ステロイド抵抗性の急性 GVHD (グレードⅡ～Ⅳ) 患者を対象に、ルキソリチニブと副腎皮質ステロイド併用の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、単群試験
実施国	米国
対象	同種 HSCT 歴のある 12 歳以上のステロイド抵抗性の急性 GVHD (グレードⅡ～Ⅳ) 患者 71 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド抵抗性の急性 GVHD の確定診断を受けている 12 歳以上の患者</li> <li>同種幹細胞移植後に全身免疫抑制療法を必要とする国際標準基準<sup>24)</sup>でグレードⅡ～Ⅳの急性 GVHD と臨床的に診断された患者</li> <li>骨髄生着が確認された患者であり、3 日以上連続して好中球絶対数<math>\geq 0.5 \times 10^9/L</math></li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性 GVHD に対する全身療法を副腎皮質ステロイドに加えて 2 種類以上実施している患者</li> <li>重複型 GVHD を呈する患者</li> <li>同種幹細胞移植を 2 回以上受けた患者</li> <li>同種幹細胞移植による毒性又は急性 GVHD を除く合併症が認められ未回復の患者</li> <li>原発腫瘍の再発が認められる患者</li> <li>コントロール不良な活動性感染症を有する患者</li> <li>HIV 感染患者、治療を要する活動性の HBV 又は HCV 感染患者又は HBV 再燃リスクがある患者</li> <li>GVHD に関連しない重度の臓器機能不全が認められる患者</li> <li>脾臓を摘出した患者</li> </ul>
試験方法	ルキソリチニブの開始用量は 1 回 5mg 錠を 1 錠、1 日 2 回とし、3 日時までに血液学的検査値の悪化及び副作用が認められなかった場合は 1 回 10mg、1 日 2 回に増量可とした。安全性上必要な場合は減量又は最長 14 日間の休薬を可とした。回復後は事前の規定に従って再増量又は投与再開を可としたが、1 回 10mg、1 日 2 回を超える増量は禁止とした。
主要評価項目	28 日時の奏効率 [CR、VGPR (最良部分奏効) 又は PR を達成した患者の割合と定義]
主な副次評価項目	6 ヶ月以上の奏効が得られた患者の割合
結果	<p>有効性 [データカットオフ日] 2019 年 6 月 5 日</p> <p>&lt;主要評価&gt; 28 日時の奏効率 (95%CI) は 40/71 例の 56.3% (44.0%、68.1%) であり、95% CI の下限は事前に設定した有効性判定の閾値である 40% を上回った。 CR は 19/71 例の 26.8%、VGPR は 6/71 例の 8.5%、PR は 15/71 例の 21.1%であった。</p> <p>&lt;副次評価&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>試験期間中に奏効が得られた患者 54 例で 6 ヶ月以上の奏効が得られた患者の割合 (95% CI) は 62.1% (45.8%、74.8%) であった。28 日時に奏効が得られた 40 例で 6 ヶ月以上の奏効が得られた患者の割合 (95% CI) は 68.2% (49.6%、81.2%) であった。</li> <li>試験期間中に奏効が得られた患者 54 例での Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値 (95%CI) は 345.0 (154.0、NE) 日であった。28 日時に奏効が得られた 40 例の奏効期間の中央値 (95% CI) は 669.0 (159.0、NE) 日であった。</li> <li>CR 19 例の奏効期間の中央値 (95% CI) は 669.0 (106.0、NE) 日、VGPR 6 例で 154.0 (43.0、NE) 日、PR 15 例で 262.0 (96.0、NE) 日であった。</li> </ul> </p>
	<p>安全性 [データカットオフ日] 2019 年 6 月 5 日</p> <p>&lt;副作用&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現頻度は、76.1% (54/71 例) であった。</li> <li>主な副作用は血小板減少症 (46.5%)、赤血球減少症 (貧血) (35.2%)、好中球減少症 (31.0%)、白血球数減少 (19.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (11.3%)、リンパ球数減少 (9.9%) であった。</li> </ul> <p>&lt;有害事象&gt;  <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現率は、100% (71/71 例) であった。</li> <li>30%以上に発現した有害事象は赤血球減少症 (貧血) 46 例 (64.8%)、血小板減少症 44 例 (62.0%)、低カリウム血症 35 例 (49.3%)、好中球減少症 34 例 (47.9%)、末梢性浮腫 33 例 (46.5%)、筋力低下 25 例 (35.2%)、呼吸困難 24 例 (33.8%)、低マグネシウム血症 24 例 (33.8%)、悪心 23 例 (32.4%)、疲労 22 例 (31.0%)、低カルシウム血症 22 例 (31.0%) であった。</li> <li>重篤な有害事象の発現率は 83.1%(59/71 例) であった。主な事象は敗血症 (12.7%)、発熱 (11.3%)、呼吸不全 (9.9%)、肺感染、肺炎 (各 7.0%) であった。</li> <li>ルキソリチニブの投与中止に至った有害事象の発現率は 32.4%(23/71 例) であった。主な事象は敗血症 (5.6%)、血小板減少症、急性腎障害、呼吸不全 (各 2.8%) であった。</li> <li>死亡に至った有害事象は 71 例中 28 例 (39.4%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は呼吸不全 (6 例)、敗血症、疾患進行、多臓器機能不全症候群、肝不全 (各 2 例) であった。25 例は試験期間中又は投与中止後 30 日以内に死亡した。ルキソリチニブの副作用は 2 例 (肺出血、敗血症各 1 例) であったが、いずれの事象も副腎皮質ステロイドや GVHD を含む既往歴の影響も考えられた。</li> </ul> </p> </p>

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

② HSCT 後の急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (C2301/REACH2 試験)]<sup>25,26)</sup>

目的：ステロイド抵抗性の急性 GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）患者を対象に、ルキソリチニブの有効性及び安全性を BAT と比較する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
実施国	オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ノルウェー、韓国、ロシア、サウジアラビア、スペイン、台湾、トルコ、イギリス
対象	同種 HSCT 歴のある 12 歳以上のステロイド抵抗性の急性 GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）患者 309 例（ルキソリチニブ群：154 例、BAT 群：155 例、日本人 30 例含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド抵抗性の急性 GVHD の確定診断を受けている 12 歳以上の患者</li> <li>同種幹細胞移植後に全身免疫抑制療法を必要とする国際標準基準<sup>24)</sup> でグレードⅡ～Ⅳの急性 GVHD と臨床的に診断された患者</li> <li>好中球絶対数 &gt; 1,000/mm<sup>3</sup> かつ血小板数 ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド抵抗性の急性 GVHD に対する全身療法を 2 種類以上実施している患者</li> <li>de novo 型慢性 GVHD、又は急性 GVHD 及び慢性 GVHD の両方の特徴をもつ重複型 GVHD の臨床像を示す患者</li> <li>過去 6 ヶ月以内に先行した同種幹細胞移植が不成功であった患者</li> <li>原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた患者、又は悪性腫瘍早期再発の緊急治療として免疫抑制療法の急速な中止が必要であると判断された患者</li> <li>悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナー白血球輸注を実施した後、ステロイド抵抗性の急性 GVHD が発現した患者</li> <li>コントロール不良な活動性感染症を有する患者</li> <li>コントロール不良なウイルス感染が治療担当医師の評価に基づき確認された患者</li> </ul>
試験方法	<p>急性 GVHD グレード（Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）を層別因子としてルキソリチニブ群又は BAT 群に 1:1 の比で無作為に割付けし、各群に対し以下に記載の治療を 24 週間（ルキソリチニブ漸減を完了できない場合は最長 96 週間）実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキソリチニブ群：ルキソリチニブ 5mg 錠を 1 回 2 錠（10mg）を 1 日 2 回経口投与し、用量調節基準に従って用量調節を行った。</li> <li>BAT 群：既存療法の中から治験担当医師が無作為化前に選択した。BAT の用量調節は治験担当医師の判断に委ねられた。28 日時までに効果不十分（進行、混合奏効又は無効）の基準に該当した場合は、同期間中の BAT の変更を可能とした。28 日時～24 週時までに以下の基準 1 又は 2 に合致し、かつ 3 に合致した患者はルキソリチニブへの切換え（クロスオーバー）を可能とした。  <b>〈クロスオーバー基準〉</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>28 日時に主要評価項目の奏効基準（CR 又は PR）が未達成</li> <li>効果が消失し、かつ進行、混合奏効又は無効の基準を満たし、急性 GVHD に対する追加の全身免疫抑制療法が必要</li> <li>慢性 GVHD（重複型、進行型又は de novo 型）の徴候又は症状がない</li> </ol> </li> </ul>
主要評価項目	<p>28 日時の奏効率：28 日時に CR 又は PR を達成した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR：評価可能な全臓器で急性 GVHD の評価ステージが 0（急性 GVHD の全徴候及び症状の完全消失）であり、急性 GVHD の早期進行、混合奏効又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。</li> <li>PR：急性 GVHD の徴候又は症状を呈する 1 つ以上の臓器で 1 ステージ改善し、他の臓器又は部位に進行が認められず、急性 GVHD の早期進行、混合奏効又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。</li> </ul>

副次評価項目	<p>主な副次評価項目【56日時まで持続した奏効率】：28日時にCR又はPRを達成し、56日時までCR又はPRを維持した患者の割合</p> <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・【奏効期間（DOR）】：28日時に奏効（CR又はPR）を達成した患者を対象に、28日時までに最初に奏効が認められた日から、28日時以降のDORイベント（急性GVHDの進行、又は急性GVHDの新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間</li> <li>・【治療成功生存期間（FFS）】：無作為割付け日から、FFSイベント（原疾患の再発又は進行、非再発死亡、急性GVHDの新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間</li> </ul>
<p>有効性</p> <p>[データカットオフ日]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・28日時の奏効率、56日時まで持続した奏効率：</li> <li>2019年7月25日</li> <li>・DOR、FFS：</li> <li>2020年1月6日</li> </ul>	<p>&lt;主要評価&gt;</p> <p>28日時の奏効率はルキシロチニブ群 62.3%、BAT群 39.4%であり、BAT群と比較してルキシロチニブ群で有意に高かった（<math>p &lt; 0.0001</math>、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）</p> <p>&lt;副次評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・56日時まで持続した奏効率はルキシロチニブ群 39.6%、BAT群 21.9%であり、BAT群と比較してルキシロチニブ群で有意に高かった（<math>p = 0.0005</math>、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）。</li> <li>・DOR中央値（範囲）は、ルキシロチニブ群 163.0（22.0～623.0）日、BAT群 101.0（10.0～456.0）日であった。</li> <li>・Kaplan-Meier法で推定したFFS中央値はルキシロチニブ群 4.86ヵ月、BAT群 1.02ヵ月であり、ルキシロチニブ群でのFFSイベントの発現リスクはBAT群に比べて51%低下した（ハザード比：0.49、95%信頼区間：0.37～0.63）。</li> </ul>
<p>安全性</p> <p>[データカットオフ日]</p> <p>2020年1月6日</p> <p>結果</p>	<p>&lt;有害事象（データカットオフ時）&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現頻度は、ルキシロチニブ群で99.3%（151/152例（日本人9例を含む、以下同じ））、BAT群で98.7%（148/150例（日本人21例を含む、以下同じ））であった。</li> <li>・20%以上に発現した有害事象は、ルキシロチニブ群では貧血 61例（40.1%）、血小板減少症 56例（36.8%）、サイトメガロウイルス感染 47例（30.9%）、好中球減少症 37例（24.3%）、末梢性浮腫 37例（24.3%）、低カリウム血症及び発熱各 34例（22.4%）、血小板数減少 31例（20.4%）、BAT群では貧血 48例（32.0%）、サイトメガロウイルス感染 40例（26.7%）、末梢性浮腫 32例（21.3%）、血小板減少症 31例（20.7%）であった。</li> <li>・重篤な有害事象発現頻度は、ルキシロチニブ群で66.4%（101/152例）、BAT群で53.3%（80/150例）であった。5%以上に発現した重篤な有害事象は、ルキシロチニブ群では敗血症 12例（7.9%）、発熱及び敗血症性ショック各 10例（各 6.6%）、下痢 8例（5.3%）、BAT群では敗血症 11例（7.3%）、敗血症性ショック、肺炎及びサイトメガロウイルス感染各 8例（各 5.3%）であった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象発現頻度は、ルキシロチニブ群で27.0%（41/152例）、BAT群で9.3%（14/150例）であった。</li> <li>・2%以上に発現した投与中止に至った有害事象は、ルキシロチニブ群では好中球減少症及び敗血症各 2.6%、貧血及び血小板減少症各 2.0%であった。BAT群で複数例認められた有害事象は敗血症性ショック 2例であった。</li> <li>・死亡に至った有害事象発現頻度は、ルキシロチニブ群で21.7%（33/152例）、BAT群で21.3%（32/150例）であった。</li> <li>・死亡に至った有害事象で多く認められたものは、ルキシロチニブ群及びBAT群いずれも敗血症 8例及び 4例（5.3%及び2.7%）、敗血症性ショック各々 7例及び 4例（4.6%及び2.7%）であった。</li> <li>・治験治療下で死亡に至った症例はルキシロチニブ群が43例（28.3%）、BAT群が36例（24.0%）であり、最も多かった死因はいずれの群も急性GVHD（各 21例）であった。その他の死因で2例以上に認められたものはルキシロチニブ群が敗血症 3例、心停止、疾患進行、多臓器機能不全症候群、敗血症性ショック 各 2例、BAT群が敗血症性ショック 2例であった。</li> </ul> <p>&lt;副作用（データカットオフ時）&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用発現頻度は、ルキシロチニブ群で66.4%（101/152例（日本人9例を含む、以下同じ））、BAT群で36.7%（55/150例（日本人21例を含む、以下同じ））であった。</li> <li>・5%以上に発現した副作用は、ルキシロチニブ群では血小板減少症 35例（23.0%）、貧血 25例（16.4%）、血小板数減少 22例（14.5%）、好中球減少症 21例（13.8%）、白血球数減少 15例（9.9%）、好中球数減少 13例（8.6%）、サイトメガロウイルス感染及び白血球減少症各 9例（5.9%）、BAT群では白血球数減少 10例（6.7%）、サイトメガロウイルス感染 9例（6.0%）、貧血及び血小板数減少 8例（5.3%）であった。</li> <li>・重篤な副作用発現頻度は、ルキシロチニブ群で27.0%、BAT群で12.0%であった。ルキシロチニブ群でBAT群に比べて発現率が5%以上高かった器官別大分類別の重篤な副作用は、感染症および寄生虫症（ルキシロチニブ群 14.5%、BAT群 6.7%）であった。</li> </ul> <p>&lt;有害事象・副作用（投与28日時）&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現頻度はルキシロチニブ群が146例/152例（96.1%）、BAT群が142例/150例（94.7%）であり、20%以上に発現した有害事象は、ルキシロチニブ群が血小板減少症 50例（32.9%）、貧血 46例（30.3%）、サイトメガロウイルス感染 39例（25.7%）、BAT群が貧血 42例（28.0%）、サイトメガロウイルス感染 31例（20.7%）であった。</li> <li>・副作用の発現頻度はルキシロチニブ群が79例/152例（52.0%）、BAT群が43例/150例（28.7%）であり、10%以上に発現した副作用はルキシロチニブ群が血小板減少症 29例（19.1%）、貧血 17例（11.2%）、血小板数減少 17例（11.2%）であり、BAT群ではなかった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象はルキソリチニブ群が57例/152例(37.5%)、BAT群が51例/150例(34.0%)であり、3%以上に発現した重篤な有害事象はルキソリチニブ群が敗血症8例(5.3%)、下痢5例(3.3%)、BAT群がサイトメガロウイルス感染5例(3.3%)であった。</li> <li>投与中止に至った有害事象はルキソリチニブ群が17例/152例(11.2%)、BAT群が6例/150例(4.0%)であり、複数例認められた有害事象はルキソリチニブ群が貧血3例(2.0%)、血小板減少症3例(2.0%)、汎血球減少症2例(1.3%)であり、BAT群ではなかった。</li> <li>死亡に至った有害事象はルキソリチニブ群が12例/152例(7.9%)、BAT群が17例/150例(11.3%)であり、複数例認められた有害事象はルキソリチニブ群が対象疾患である急性GVHD6例、敗血症、敗血症性ショック各3例、BAT群が対象疾患である急性GVHD13例、敗血症性ショック、肺炎、呼吸不全、移植片対宿主病各3例、敗血症2例であった。</li> <li>治験治療下で死亡に至った症例はルキソリチニブ群が15例(9.9%)、BAT群が21例(14.0%)であり、最も多かった死因はいずれの群も急性GVHD(それぞれ9例、17例)であった。</li> </ul>
--	---

③ HSCT 後の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (D2301/REACH3 試験)]<sup>27)</sup>

目的：ステロイド抵抗性の慢性 GVHD (中等症又は重症) 患者を対象に、ルキソリチニブの有効性及び安全性を BAT と比較する。

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
実施国	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、インド、イスラエル、イタリア、日本、ヨルダン、韓国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、サウジアラビア、スペイン、スイス、トルコ、イギリス、米国
対象	同種 HSCT 歴のある 12 歳以上のステロイド抵抗性の慢性 GVHD (中等症又は重症) 患者 329 例 (ルキソリチニブ群：165 例、BAT 群：164 例、日本人 37 例含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ステロイド抵抗性の慢性 GVHD の確定診断を受けている 12 歳以上の患者</li> <li>同種幹細胞移植を受けた患者</li> <li>NIH 基準<sup>28)</sup>に従って中等症又は重症の慢性 GVHD と臨床的に診断された患者</li> <li>好中球絶対数 &gt; 1,000/mm<sup>3</sup>かつ血小板数 &gt; 25,000/mm<sup>3</sup>であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性 GVHD に対する全身療法を副腎皮質ステロイド± CNI に加えて 2 種類以上実施している患者</li> <li>副腎皮質ステロイド± CNI 及び全身療法を漸減中止することなく活動性の急性 GVHD から慢性 GVHD に移行した患者</li> <li>過去に急性 GVHD に対して JAK 阻害薬の投与を受けたことのある患者 (CR 又は PR が達成され、過去 8 週間以上にわたって JAK 阻害薬の投与を受けていない場合は適格)</li> <li>過去 6 ヶ月以内に同種幹細胞移植が失敗している患者</li> <li>原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、又は同種幹細胞移植施行後の再発に対して治療が行われた患者</li> <li>悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナーリンパ球輸注 (DLI) が実施された後、ステロイド抵抗性の慢性 GVHD を発症した患者 (悪性腫瘍の再発管理のためではなく、移植手順の一部として計画された DLI が実施された患者は適格)</li> <li>過去 7 日以内に、慢性 GVHD 以外の適応症に対してメチルプレドニゾン換算で 1 mg/kg/日を超える用量の副腎皮質ステロイド治療を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>慢性 GVHD の重症度 (中等症、重症) を層別因子としてルキソリチニブ群又は BAT 群に 1:1 の比で無作為に割付けし、各群に対し以下に記載の治療を 156 週間 (主要な治療期間：24 週間、継続治療期間：132 週間) 実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキソリチニブ群：ルキソリチニブ 5mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回 (10mg b.i.d.、20mg/日) 経口投与し、用量調節基準に従って用量調節を行った。</li> <li>BAT 群：既存療法の中から治験担当医師が無作為化前に選択した。BAT の用量調節は治験担当医師の判断に委ねられた。サイクル 7 の 1 日目 (C7D1) 以降の継続治療期間にクロスオーバー基準 (疾患進行、混合奏効、不変、BAT による許容できない毒性又は慢性 GVHD 再燃) に該当した患者は、ルキソリチニブへの切換え (クロスオーバー) を可能とした。</li> </ul>
主要評価項目	<p>投与 24 週時の奏効率：C7D1 に CR 又は PR を達成した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR：新規全身療法の開始又は追加なく、評価可能な全臓器で慢性 GVHD の徴候及び症状が完全消失した。</li> <li>PR：新規全身療法の開始又は追加なく、1 つ以上の臓器に改善が認められ、かつ、その他の臓器又は部位に進行がみられない。</li> </ul>

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>第一の主な副次評価項目【治療成功生存期間 (FFS)】: 無作為割付け日から、FFS イベント (原疾患の再発、進行又は原疾患による死亡、非再発死亡、慢性 GVHD の新規全身療法開始) が発現した最も早い時点までの期間</li> <li>第二の主な副次評価項目【C7D1 の mLSS 奏効率】: C7D1 に mLSS 奏効 (mLSS の合計症状スコア (TSS) がベースラインから 7 ポイント以上減少した場合) を達成した患者の割合</li> <li>その他の副次評価項目【奏効期間 (DOR)】: C7D1 までに奏効 (CR 又は PR) を達成した患者を対象に、C7D1 までに最初に奏効が認められた日から、C7D1 以降の DOR イベント (慢性 GVHD の進行、死亡、又は慢性 GVHD の新規全身療法開始) が発現した最も早い時点までの期間</li> </ul>
有効性 [データカットオフ日] 2020 年 5 月 8 日	<p>&lt;主要評価&gt;          中間解析(2019年7月9日カットオフ)において、ルキソリチニブ群 97 例、BAT 群 99 例が評価され、主要評価項目である投与 24 週時の奏効率はルキソリチニブ群で 50.5%、BAT 群で 26.3% であり、BAT 群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった (p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準片側 1.176%)。</p> <p>最終解析 (2020 年 5 月 8 日カットオフ) において、投与 24 週時の奏効率はルキソリチニブ群で 49.7%、BAT 群で 25.6% であり、BAT 群と比較してルキソリチニブ群で高かった (p&lt;0.0001*、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)</p> <p>*中間解析で既に優越性が示されているため、p 値は記述的な値として示す</p> <p>&lt;副次評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kaplan-Meier 法で推定した FFS 中央値はルキソリチニブ群で中央値に到達せず、BAT 群で 5.7 ヶ月であり、ルキソリチニブ群での FFS イベントの発現リスクは BAT 群に比べて 63.0% 低下した (ハザード比: 0.370、95% 信頼区間: 0.268 ~ 0.510)。</li> <li>C7D1 の mLSS 奏効率はルキソリチニブ群 24.2% であり、BAT 群 11.0% であり、BAT 群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった (p=0.01858、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。</li> <li>DOR 中央値 (95% 信頼区間) は、ルキソリチニブ群で中央値に到達せず (20.2 ヶ月 ~ NE)、BAT 群で 6.2 (4.7 ~ 13.3) ヶ月であった。</li> </ul>
安全性 [データカットオフ日] 2020 年 5 月 8 日	<p>&lt;有害事象 (データカットオフ時) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象発現頻度は、ルキソリチニブ群で 98.2% (162/165 例 (日本人 22 例を含む、以下同じ))、BAT 群で 92.4% (146/158 例 (日本人 15 例を含む、以下同じ)) であった。</li> <li>15%以上に発現した有害事象は、ルキソリチニブ群では貧血 53 例 (32.1%)、発熱 33 例 (20.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧各 29 例 (17.6%)、血中クレアチニン増加、下痢及び肺炎各 26 例 (15.8%)、BAT 群では下痢 25 例 (15.8%) であった。</li> <li>重篤な有害事象発現頻度は、ルキソリチニブ群で 43.6% (72/165 例)、BAT 群で 39.9% (63/158 例) であった。</li> <li>2%以上に発現した重篤な有害事象は、ルキソリチニブ群では肺炎 21 例 (12.7%)、発熱 11 例 (6.7%)、下気道感染 4 例 (2.4%)、BAT 群では肺炎 14 例 (8.9%)、発熱及び気管支肺炎アスペルギルス症各 4 例 (各 2.5%) であった。</li> <li>投与中止に至った有害事象発現頻度は、ルキソリチニブ群で 20.6% (34/165 例)、BAT 群で 8.9% (14/158 例) であった。</li> <li>2%以上に発現した投与中止に至った有害事象は、ルキソリチニブ群では肺炎 5.5% であった。BAT 群で複数例認められた有害事象は肺炎 2 例 (1.3%) であった。</li> <li>死亡に至った有害事象発現頻度は、ルキソリチニブ群で 9.1% (15/165 例)、BAT 群で 6.3% (10/158 例) であった。</li> <li>いずれかの群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は、ルキソリチニブ群及び BAT 群で肺炎 5 例及び 3 例、敗血症性ショック 0 例及び 3 例、呼吸不全 1 例及び 2 例であった。</li> <li>治験治療下で死亡に至った症例はルキソリチニブ群が 16 例 (9.7%)、BAT 群が 11 例 (7.0%) であり、最も多かった死因はいずれの群も慢性 GVHD (それぞれ 14 例、7 例) であった。</li> </ul> <p>&lt;副作用 (データカットオフ時) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現頻度は、ルキソリチニブ群で 67.9% (112/165 例 (日本人 22 例を含む、以下同じ))、BAT 群で 30.4% (48/158 例 (日本人 15 例を含む、以下同じ)) であった。</li> <li>5%以上に発現した副作用は、ルキソリチニブ群では貧血 39 例 (23.6%)、好中球減少症 18 例 (10.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 17 例 (10.3%)、血小板減少症 15 例 (9.1%)、肺炎 12 例 (7.3%)、血小板数減少 10 例 (6.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加各 9 例 (5.5%)、BAT 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 12 例 (7.6%) であった。</li> <li>重篤な副作用発現頻度は、ルキソリチニブ群で 21.2%、BAT 群で 10.1% であった。ルキソリチニブ群で BAT 群に比べて発現率が 5% 以上高かった器官別大分類別の重篤な副作用は、感染症および寄生虫症 (ルキソリチニブ群 16.4%、BAT 群 5.1%) であった。</li> </ul> <p>&lt;有害事情・副作用 (C7D1 時) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現頻度はルキソリチニブ群が 161 例 /165 例 (97.6%)、BAT 群が 145 例 /158 例 (91.8%) であり、20 例以上発現した有害事象は、ルキソリチニブ群が貧血 48 例 (29.1%)、高血圧、発熱 各 26 例 (15.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 25 例 (15.2%)、血中クレアチニン増加 23 例 (13.9%)、BAT 群が下痢 21 例 (13.3%)、貧血、高血圧、肺炎 各 20 例 (12.7%) であった。</li> <li>副作用の発現頻度はルキソリチニブ群が 104 例 /165 例 (63.0%)、BAT 群が 45 例 /158 例 (28.5%)</li> </ul>

結果

結果	<p>であり、10例以上発現した副作用はルキソリチニブ群が貧血 36例 (21.8%)、好中球減少症、血小板減少症 各 14例 (8.5%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 13例 (7.9%)、血小板数減少、肺炎 各 10例 (6.1%) であり、BAT 群ではなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象はルキソリチニブ群が 55例 /165例 (33.3%)、BAT 群が 58例 /158例 (36.7%) であり、4例以上に発現した重篤な有害事象はルキソリチニブ群が肺炎 13例 (7.9%)、発熱 8例 (4.8%)、下気道感染 4例 (2.4%)、発熱性好中球減少症 3例 (1.8%)、BAT 群が肺炎 13例 (8.2%)、気管支肺アスペルギルス症 4例 (2.5%) であった。</li> <li>投与中止に至った有害事象はルキソリチニブ群が 27例 /165例 (16.4%)、BAT 群が 11例 /158例 (7.0%) であり、複数例認められた有害事象はルキソリチニブ群が肺炎 8例 (4.8%)、気胸 2例 (1.2%)、BAT 群が肺炎 2例 (1.3%) であった。</li> <li>死亡に至った有害事象はルキソリチニブ群が 12例 /165例 (7.3%)、BAT 群が 8例 /158例 (5.1%) であり、複数例認められた有害事象はルキソリチニブ群が対象疾患である慢性 GVHD 11例、肺炎 5例、BAT 群が対象疾患である慢性 GVHD 5例、肺炎、敗血症性ショック 各 3例であった。</li> <li>治験治療下で死亡に至った症例はルキソリチニブ群が 13例 (7.9%)、BAT 群が 9例 (5.7%) であり、最も多かった死因はいずれの群も慢性 GVHD (それぞれ 12例、6例) であった。</li> </ul>
----	--

④ HSCT 後の小児急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 [非盲検単群試験 (F12201/REACH4 試験)]<sup>29)</sup>

目的：28日齢以上 18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性のグレード II～IV の急性 GVHD 患者を対象に、本剤の推奨用量を決定し、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
実施国	フランス、スペイン、ベルギー、イタリア、日本、カナダ、韓国、デンマーク
対象	同種 HSCT 歴のある 28日齢以上 18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の急性 GVHD (グレード II～IV) 患者 45例 (日本人 6例含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時点で 28日齢以上 18歳未満の男女。</li> <li>ドナー (適合非血縁ドナー、同胞、ハプロドナー) から、骨髄、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種 HSCT を受けた患者。</li> <li>投与開始前 48時間以内に、国際標準基準<sup>24)</sup> に従ってグレード II から IV の未治療又はステロイド抵抗性の急性 GVHD と臨床的に確定診断された患者。</li> <li>好中球絶対数 &gt; 1,000/μL かつ血小板数 &gt; 20,000/μL であり、骨髄生着が明らかな患者 (増殖因子の補充及び輸血による支持療法の実施は可とする)。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>未治療の患者のうち、急性 GVHD の発症後、急性 GVHD に対する何らかの全身療法歴のある患者。最長 72時間の副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾロン又は同等薬) による前治療は許容した。GVHD の予防治療として全身療法を受けたことがあってもよい (ただし、急性 GVHD の診断前に当該予防治療が開始されていること)。</li> <li>ステロイド抵抗性の患者のうち、急性 GVHD に対し、副腎皮質ステロイドに加え、2種類以上の全身療法を受けたことがある患者。</li> <li>de novo 型慢性 GVHD、又は急性 GVHD と慢性 GVHD の両方の特徴をもつ重複型 GVHD の臨床像を示す患者。</li> <li>過去 6ヵ月以内の同種 HSCT が不成功であった患者。</li> <li>原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種 HSCT 施行後の再発に対して治療が行われた患者、又は悪性腫瘍の早期再発に対する緊急治療として免疫抑制療法の投与中止が必要な患者。</li> <li>悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナーリンパ球輸注を実施した後、急性 GVHD が発現した患者。</li> <li>スクリーニング来院前 7日以内に、急性 GVHD 以外の疾患に対して、メチルプレドニゾロン 1mg/kg/日 (プレドニゾン換算で 1.25mg/kg/日) を超える用量で副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者。前処置又は細胞輸注の間に通常投与される副腎皮質ステロイドは許容した。</li> <li>理由の如何を問わず、今回の同種 HSCT の前処置の開始後に JAK 阻害剤の投与を受けた患者。</li> </ul>
試験方法	<p>小児急性 GVHD 患者を組入れ時の年齢に基づき、いずれかの年齢グループ [グループ 1 (12歳以上 18歳未満)、グループ 2 (6歳以上 12歳未満)、グループ 3 (2歳以上 6歳未満)、グループ 4 (28日齢以上 2歳未満)] に組み入れた*<sup>1</sup>。年齢グループは組入れ時の年齢に基づいて決定し、試験期間中に変更はしないこととした。</p> <p>ルキソリチニブは錠剤、カプセル剤*<sup>2</sup> 又は液剤を用いて経口投与した。患者への投与は試験期間を通じて同一製剤を用いることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- グループ 1：10mg1日2回経口投与</li> <li>- グループ 2：5mg1日2回経口投与</li> <li>- グループ 3：4mg/m<sup>2</sup>1日2回経口投与</li> </ul> <p>ルキソリチニブに関連ありと判断された重要な有害事象を回避する場合、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い用量を調節した。</p> <p>* 1 グループ 4 は組入れ前に目標患者数の 45例に到達したため、組み入れられなかった。 * 2 国内未承認 (臨床試験用の製剤であり市販予定なし)</p>

主要評価項目 (第Ⅰ相パート)	未治療又はステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者におけるルキシソリチニブの薬物動態 (PK)
主要評価項目 (第Ⅱ相パート)	<p>投与 28 日時の奏効率：投与 28 日時に CR 又は PR を達成した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ CR：評価可能な全臓器で急性 GVHD の臓器障害ステージが 0 (急性 GVHD の全徴候及び症状の完全消失) であり、急性 GVHD の早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。</li> <li>・ PR：急性 GVHD の徴候又は症状を呈する 1 つ以上の臓器で 1 ステージ改善し、他の臓器又は部位に進行が認められず、急性 GVHD の早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。</li> </ul>
副次評価項目 (第Ⅱ相パート)	<p>主な副次評価項目</p> <p>【投与 56 日時まで持続した奏効率】：投与 28 日時に CR 又は PR を達成し、投与 56 日時まで CR 又は PR を維持した患者の割合</p>
結果	<p>薬物動態 [データカットオフ日] 2023年2月2日</p> <p>&lt;主要評価：第Ⅰ相パート&gt; グループ 1 における錠剤投与では、Cmax (幾何平均) が 66.1ng/mL、Tmax (中央値) が 1.50 時間、AUClast (幾何平均) が 252ng・h/mL、トラフ濃度 (Day7 幾何平均) が 9.27ng/mL であった。グループ 2 における錠剤及びカプセル剤投与では、それぞれ Cmax が 105ng/mL 及び 49.4ng/mL、Tmax が 1.50 時間及び 1.53 時間、AUClast が 372ng・h/mL 及び 154ng・h/mL、トラフ濃度が 9.75ng/mL 及び 1.71ng/mL であった。グループ 3 におけるカプセル剤及び液剤投与では、それぞれ Cmax が 61.2ng/mL 及び 66.5ng/mL、Tmax が 1.50 時間及び 1.00 時間、AUClast が 239ng・h/mL 及び 259ng・h/mL、トラフ濃度が 6.18ng/mL 及び 3.99ng/mL であった。第Ⅱ相におけるグループ 2 及び 3 の推奨用量 (RP2D) は、第Ⅰ相パート及びグループ 1 の結果に基づき検討した結果、第Ⅰ相パートの開始用量を RP2D とした。</p>
	<p>有効性 [データカットオフ日] 2023年2月2日</p> <p>&lt;主要評価：第Ⅱ相パート&gt; 主要評価項目である投与 28 日時の奏効率は 84.4% (38/45 例、90% 信頼区間：72.8-92.5) であった。ステロイド抵抗性の患者の投与 28 日時の奏効率*は 90.6% (29/32 例、90% 信頼区間：77.5-97.4) であった。 *補助的解析 &lt;副次評価：第Ⅱ相パート&gt; 主な副次評価項目である投与 56 日時まで持続した奏効率は 66.7% (30/45 例、90% 信頼区間：53.4-78.2) であった。</p>
	<p>安全性 [データカットオフ日] 2023年2月2日</p> <p>&lt;有害事象：第Ⅱ相パート&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発現頻度は、100% (45/45 例 (日本人 6 例を含む、以下同じ)) であった。</li> <li>・20% 以上に発現した有害事象は、貧血 20 例 (44.4%)、好中球数減少 12 例 (26.7%)、発熱 10 例 (22.2%)、好中球減少症、血小板減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧各 9 例 (20.0%) であった。</li> <li>・重篤な有害事象発現頻度は、53.3% (24/45 例) であった。</li> <li>・2 例以上に発現した重篤な有害事象は、発熱 4 例 (8.9%)、急性腎障害、発熱性好中球減少症、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス性出血性膀胱炎各 2 例 (4.4%) であった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象発現頻度は、22.2% (10/45 例) であった。</li> <li>・2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、好中球数減少、血小板数減少各 2 例 (4.4%) であった。</li> <li>・死亡は 9 例、治験治療下 (ルキシソリチニブの最終投与後 30 日まで) で死亡した患者はいなかった。</li> </ul> <p>&lt;副作用：第Ⅱ相パート&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用発現頻度は、51.1% (23/45 例) であった。</li> <li>・10% 以上に発現した副作用は、貧血 9 例 (20.0%)、好中球数減少 8 例 (17.8%)、白血球数減少 7 例 (15.6%)、血小板数減少 6 例 (13.3%) であった。</li> <li>・重篤な副作用発現頻度は、15.6% (7/45 例) であった。</li> <li>・発現した重篤な副作用の内訳は、好中球減少症、サイトメガロウイルス血症、皮膚感染、移植片機能不全、好中球数減少、サイトメガロウイルス検査陽性 (各 1 例)、急性膀胱炎及び白血球数減少 (1 例：同一患者) であった。</li> </ul>

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は、錠 5mg・10mg では、骨髓線維症、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) であり、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) である。また、本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髓線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

⑤ HSCT 後の小児慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験〔非盲検単群試験 (G12201/REACH5 試験)〕<sup>30)</sup>

目的：28 日齢以上 18 歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性 GVHD 患者を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
実施国	インド、トルコ、日本、韓国、ブラジル、カナダ、チェコ、イタリア、ロシア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、タイ
対象	同種 HSCT 歴のある 28 日齢以上 18 歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性 GVHD 患者 45 例（日本人 7 例含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時点で 28 日齢以上 18 歳未満の男女。</li> <li>ドナー（適合非血縁ドナー、同胞、ハプロドナー）から、骨髄、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種 HSCT を受けた患者。</li> <li>投与開始前に、NIH 基準<sup>28)</sup>に従って未治療又はステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性 GVHD と診断された患者。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性 GVHD に対して、過去に JAK1、JAK2 又は JAK1/2 阻害剤による治療を受けたステロイド抵抗性の慢性 GVHD 患者。ただし、完全奏効又は部分奏効を達成し、サイクル 1 の 1 日目 (C1D1) 以前 4 週間以上又は過去に投与した JAK 阻害剤の半減期の 5 倍までのいずれか長い方の期間投与していない患者は組入れ可とした。</li> <li>過去 6 ヶ月以内の同種 HSCT が不成功であった患者。原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種 HSCT 施行後の再発に対して治療が行われた患者、又は悪性腫瘍の早期再発に対する緊急治療として免疫抑制療法の投与中止が必要な患者。</li> <li>C1D1 前 3 週間以内に CNI（シクロスポリン又はタクロリムス）の全身投与を開始した患者。C1D1 前 3 週間より前から使用されている場合は許容した。</li> <li>スクリーニング来院前 7 日以内に、慢性 GVHD 以外の疾患に対して、メチルプレドニゾン 1mg/kg/日（プレドニゾン換算で 1.25mg/kg/日）を超える用量で副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者。</li> <li>アスピリン及び類薬、ヘパリン、ワルファリン等、血液凝固又は血小板機能を妨げる全身薬を現在使用している患者（出血のリスクを最小限に抑えるため）。</li> <li>6mg/kg（最大 200mg）超のフルコナゾールを連日投与中の患者。</li> </ul>
試験方法	<p>小児慢性 GVHD 患者を組入れ時の年齢に基づき、いずれかの年齢グループ〔グループ 1（12 歳以上 18 歳未満）、グループ 2（6 歳以上 12 歳未満）、グループ 3（2 歳以上 6 歳未満）、グループ 4（28 日齢以上 2 歳未満）〕に組み入れた*。年齢グループは組入れ時の年齢に基づいて決定し、試験期間中に変更はしないこととした。</p> <p>ルキソリチニブは錠剤又は液剤を用いて経口投与した。患者への投与は試験期間を通じて同一製剤を用いることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- グループ 1：10mg1 日 2 回経口投与</li> <li>- グループ 2：5mg1 日 2 回経口投与</li> <li>- グループ 3：4mg/m<sup>2</sup>1 日 2 回経口投与</li> </ul> <p>ルキソリチニブに関連ありと判断された重要な有害事象を回避する場合、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い用量を調節した。</p> <p>* グループ 4 は組入れ前に目標患者数の 42 例に到達したため、組み入れられなかった。</p>
主要評価項目	<p>投与 24 週時（サイクル 7 の 1 日目：C7D1）の奏効率：投与 24 週時に CR 又は PR を達成した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR：新規全身療法の開始又は追加なく、評価可能な全臓器で慢性 GVHD の徴候及び症状が完全消失した。</li> <li>PR：新規全身療法の開始又は追加なく、1 つ以上の臓器に改善が認められ、かつ、その他の臓器又は部位に進行がみられない。</li> </ul>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>【奏効期間（DOR）】：C7D1 までに奏効（CR 又は PR）を達成した患者を対象に、C7D1 までに最初に奏効が認められた日から、DOR イベント（慢性 GVHD の進行、死亡、又は慢性 GVHD に対する新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間</li> <li>【サイクル 4 の 1 日目（C4D1）の奏効率】：C4D1 に CR 又は PR を達成した患者の割合</li> </ul>

結果	有効性 [データカットオフ日] 2022年10月19日	<p>&lt;主要評価&gt;            主要評価項目である投与24週時の奏効率は40.0% (18/45例、90%信頼区間:27.7-53.3)であった。ステロイド抵抗性の患者の投与24週時の奏効率*は39.3% (11/28例、90%信頼区間:23.8-56.5)であった。            *補助的解析            &lt;副次評価&gt;            C7D1までに奏効を達成した患者のDOR中央値は、データカットオフ時点で未到達であった。C4D1の奏効率は55.6% (90%信頼区間:42.3-68.3)であった。</p>
	安全性 [データカットオフ日] 2022年10月19日	<p>&lt;有害事象&gt;            ・有害事象発現頻度は、97.8% (44/45例 (日本人7例を含む、以下同じ))であった。            ・15%以上に発現した有害事象は、貧血10例 (22.2%)、COVID-19、好中球数減少各8例 (17.8%)、発熱、血小板数減少、頭痛、高血圧各7例 (15.6%)であった。            ・重篤な有害事象発現頻度は、55.6% (25/45例)であった。            ・2例以上に発現した重篤な有害事象は、帯状疱疹、発熱、COVID-19、低ナトリウム血症、筋力低下各2例 (4.4%)であった。            ・投与中止に至った有害事象発現頻度は、15.6% (7/45例)であった。            ・発現した投与中止に至った有害事象の内訳は、血小板減少症、網膜静脈閉塞、アスペルギルス感染、COVID-19、帯状疱疹、移植不全、肺胞蛋白症各1例 (2.2%)であった。            ・死亡は10例、治験治療下 (ルキシソリチニブの最終投与後30日まで)では死亡は3例であった。3例の死因は急性呼吸窮迫症候群、アスペルギルス感染、敗血症性ショック (各1例)であり、いずれも治験担当医師によりルキシソリチニブとの関連なしと判断された。            &lt;副作用&gt;            ・副作用発現頻度は、57.8% (26/45例)であった。            ・5%以上に発現した副作用は、貧血7例 (15.6%)、好中球減少症6例 (13.3%)、好中球数減少、血小板数減少各5例 (11.1%)、血小板減少症、白血球数減少各3例 (6.7%)であった。            ・重篤な副作用発現頻度は、17.8% (8/45例)であった。            ・発現した重篤な副作用の内訳は、帯状疱疹、低ナトリウム血症、肺胞蛋白症、真菌性肺炎、四肢痛、血小板減少症 (各1例)、低ナトリウム血症及び末梢性浮腫 (1例:同一患者)、血中クレアチニン増加及び網膜静脈閉塞 (1例:同一患者)であった。</p>
	薬物動態 [データカットオフ日] 2022年10月19日	<p>初回投与時の血漿中濃度 (幾何平均)は投与後0.5時間、2時間、6時間で解析され、グループ1における錠剤投与では、60.0ng/mL、112ng/mL、56.7ng/mL、グループ2における錠剤及び液剤投与では、32.4ng/mL及び78.6ng/mL、106ng/mL及び77.0ng/mL、47.8ng/mL及び60.0ng/mL、グループ3における液剤投与では、60.1ng/mL、49.7ng/mL、15.3ng/mLであり、投与後0.5時間から2時間の間に最高値に達した。</p>

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は、錠5mg・10mgでは、骨髄線維症、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) であり、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) である。

2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	<p>1) 原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の患者を対象とした製造販売後臨床試験（AJP01 試験の継続試験）：実施 PMF、PPV-MF、PET-MF 患者を対象にルキソリチニブの安全性及び有効性に関するデータを収集、検討する（非盲検、多施設共同、第Ⅲ相試験）。</p> <p>2) ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の真性多血症患者を対象とした製造販売後臨床試験（B2301 試験の継続試験）：実施 試験の概要は、「V -5. (4) 検証的試験」の項参照</p> <p>3) 移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査：実施予定 急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。</p>
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	<p>1) 骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）（全例調査）：実施中 日本人の骨髄線維症患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。 「I -5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照</p> <p>2) 真性多血症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）（全例調査）：実施中 日本人の真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。 「I -5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照</p>
(7) その他	特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

VI-2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

プロテインチロシンキナーゼの Janus キナーゼ (JAK) ファミリーは、サイトカイン及び増殖因子とそれらの受容体との結合によるシグナル伝達において重要な役割を果たしている。サイトカイン及び増殖因子が受容体に結合すると、受容体は 2 量体を形成し、受容体の細胞質側に結合している JAK が他方の JAK とともに、自ら結合している受容体もリン酸化する。この受容体によってリン酸化されたシグナル伝達性転写因子 (STAT) は 2 量体を形成して、フォスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3K) や分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ (MAPK) を活性化するとともに、核内に移行してさまざまな遺伝子を発現する。JAK ファミリーには、JAK1、JAK2、JAK3、チロシンキナーゼ 2 (TYK2) の 4 つが存在し、特に JAK1 と JAK2 は広範な組織で発現している。JAK1 は主として起炎作用を有する IL-6 などのシグナル伝達に関与し、JAK2 は血液系細胞の分化、増殖に関与している<sup>31-35)</sup>。

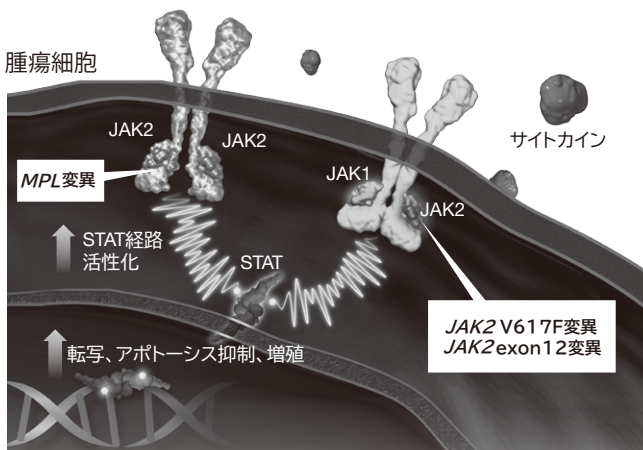
ルキシソリチニブは、JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤であり、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する<sup>36,37)</sup>。

骨髄増殖性腫瘍 (MPN)

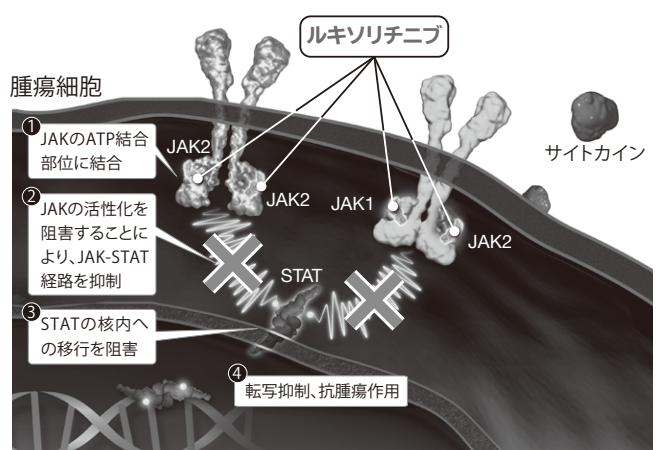
一系統以上の血球が増加するクローン性疾患であり、骨髄線維症 (MF)、真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) は、フィラデルフィア染色体陰性 MPN に分類される。これらの疾患の大部分で、JAK2 シグナル伝達が恒常的に活性化されていることから、JAK2 は MPN の病理発生に関与すると推定されている。また、MPN に伴ってみられる発熱、寝汗、疲労及び疼痛といった臨床症状にも JAK を介してシグナル伝達を行うサイトカイン及び増殖因子の異常産生の関与が知られている<sup>38-40)</sup>。

ルキシソリチニブは JAK-STAT 経路を抑制するため JAK2V617F 変異の有無にかかわらず、MF 患者の主要徴候である脾腫を縮小し、随伴する全身症状を改善すると考えられている。PV においても同様の機序により赤血球数、白血球数をコントロールし、脾腫の縮小及び症状を改善すると考えられている<sup>36)</sup>。

<骨髄線維症及び真性多血症の病態<sup>38-40)</sup>>



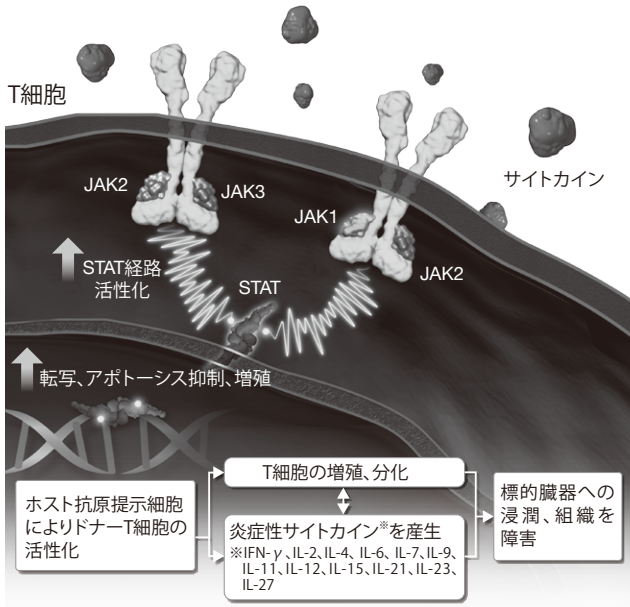
<ルキシソリチニブの作用機序<sup>36,38)</sup>>



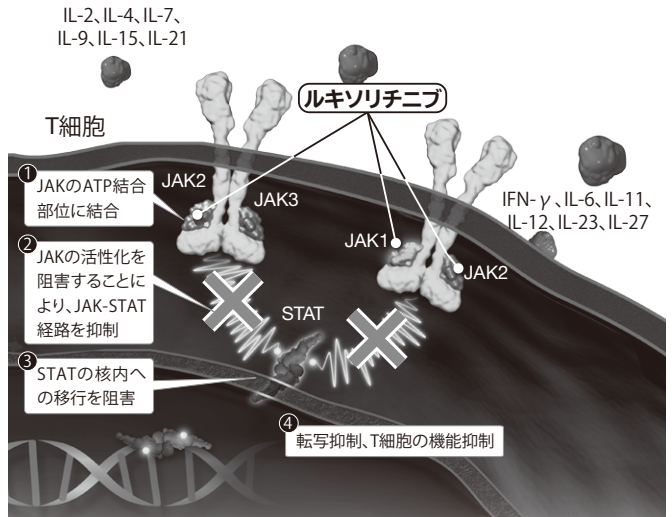
### 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD)

GVHD においてもルキソリチニブは、JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害することで、炎症性サイトカインを制御し、ドナー由来エフェクター T 細胞の活性化、増殖、分化及び遊走を抑制する。その結果、GVHD の病態形成の抑制に寄与し、移植片対腫瘍効果に影響を与えることなく GVHD に対して効果を発揮すると考えられている<sup>37,41-43)</sup>。

#### < GVHD の病態<sup>37, 41-43)</sup> >



#### < ルキソリチニブの作用機序<sup>37, 42, 43)</sup> >



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種キナーゼに対する活性及び選択性 (*in vitro*)

① JAK ファミリーに対する酵素阻害活性<sup>44)</sup>

ルキシソリチニブは JAK ファミリーに対して酵素阻害活性を示し、特に JAK1 及び JAK2 に高い選択性を有することが示された。

JAK ファミリー酵素に対するルキシソリチニブの酵素阻害能

酵素	IC <sub>50</sub> 値 (nM) a) [n]
JAK1	3.3 ± 1.2 [7]
JAK2	2.8 ± 1.2 [8]
JAK3	428 ± 243 [5]
TYK2	19 ± 3.2 [8]

a) 平均値±標準偏差

〔試験方法〕

ヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に組換え型の各ペプチド基質を添加し、ルキシソリチニブを作用させ、蛍光強度変化を指標に JAK ファミリーに対する 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

② JAK 及びその他のキナーゼに対する選択性<sup>44)</sup>

ルキシソリチニブの 200nM (JAK1 及び JAK2 酵素阻害の平均 IC<sub>50</sub> の約 100 倍に相当) は、JAK2 活性を完全に阻害し、JAK3 活性を 95% 阻害したが、JAK ファミリー以外の 28 種のキナーゼに対しては、30% を超える顕著な阻害作用を示さなかった。

〔試験方法〕

Cerep キナーゼアッセイで、ルキシソリチニブ 200nM を作用させ、30 種類のキナーゼ\* に対するルキシソリチニブの酵素活性の阻害作用を検討した。なお、2 回の試験の平均値が、コントロールと比較して、30% 以上酵素活性を阻害したものを阻害活性ありとした。

\* 30 種類のキナーゼ: Abl, Akt1, AurA, AurB, CDC2, CDK2, CDK4, CHK2, c-kit, c-Met, EGFR, EphB4, ERK1, ERK2, FLT-1, HER2, IGF1R, IKK α, IKK β, JAK2, JAK3, JNK1, Lck, MEK1, p38 α, p70S6K, PKA, PKC α, Src, ZAP70

2) 骨髄増殖性腫瘍に関連する細胞活性 (*in vitro*)

① 変異型 JAK2 遺伝子 (JAK2V617F) 発現マウス・ヒト腫瘍細胞株に対する阻害作用<sup>45)</sup>

ルキシソリチニブは、Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞の増殖を阻害し、150nM 以上で濃度依存的なアポトーシスの増加並びに JAK2、STAT5 及び ERK のリン酸化抑制を認めた。さらに、ルキシソリチニブは JAK2V617F を発現する赤白血球細胞の HEL 細胞においても、細胞増殖を抑制した (IC<sub>50</sub>: 186nM) のに加え、STAT3 及び STAT5 のリン酸化抑制 (IC<sub>50</sub> < 300nM) が認められた。

以上の結果から、ルキシソリチニブは、MPN の原因とされる変異型 JAK2 の活性を阻害し、細胞増殖及び JAK/STAT シグナル伝達を抑制することが確認された。

骨髄増殖性腫瘍 (MPN) に関連する細胞株におけるルキシソリチニブの効力

細胞型	測定パラメータ	IC <sub>50</sub> 値 a) [n]
Ba/F3-EpoR-JAK2V617F	細胞増殖	126 ± 61nM [6]
Ba/F3-EpoR-JAK2V617F	JAK2/STAT5/ERK リン酸化	128 ~ 320nM [2]
HEL	細胞増殖	186 ± 59nM [4]
HEL	STAT3 リン酸化	< 300nM [2]
HEL	STAT5 リン酸化	< 300nM [2]

a) n ≥ 3 の場合は平均値±標準偏差

〔試験方法〕

エリスロポエチン受容体 (EpoR) と、JAK2V617F をマウス由来 Ba/F3 細胞に遺伝子導入し、サイトカイン非依存的な増殖を誘発させた Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞及び JAK2V617F を発現するヒト赤白血病由来 HEL 細胞にルキシソリチニブを作用させ、細胞増殖を抑制する IC<sub>50</sub> 値を算出した。

また、各細胞をルキシソリチニブで 2.5 時間処理した後、免疫ブロット法により IC<sub>50</sub> 値を算出した。

## ②変異型 JAK2 遺伝子 (JAK2V617F) 発現ヒト腫瘍細胞株<sup>46)</sup>

造血因子非存在下において、JAK2V617F 陽性 BFU-E の自律的コロニー形成に対するルキシソリチニブの抑制作用 (IC<sub>50</sub>: 67nM) が確認された。また、JAK2V617F 陽性の PV 由来の BFU-E 及び CFU-M のエリスロポエチンを含む造血因子によるコロニー形成も抑制した (IC<sub>50</sub>: BFU-E ; 223nM、CFU-M ; 444nM)。

以上の結果から、ルキシソリチニブは、変異型 JAK2 を有する腫瘍細胞の自律的コロニー形成とともに造血因子刺激下のコロニー形成に対しても抑制作用を示した。また、健康成人由来の BFU-E 及び CFU-M のエリスロポエチンを含む造血因子によるコロニー形成も抑制した。エリスロポエチンは JAK2 を活性化することから、ルキシソリチニブは野生型 JAK2 の活性も阻害する可能性が示唆された。

### 健康成人及び PV 患者由来の赤芽球系前駆細胞におけるルキシソリチニブのコロニー形成阻害能

	健康成人対照 <sup>a)</sup> (n=3)	PV <sup>a)</sup> (n=3)	PV <sup>b)</sup> (n=3)
BFU-E IC <sub>50</sub> (nM)	407	223	67
CFU-M IC <sub>50</sub> (nM)	551	444	ND

a) エリスロポエチンを含む造血因子存在下で  $2 \times 10^5$  個の細胞を培養

b) 造血因子非存在下で  $3 \sim 4 \times 10^5$  個の細胞を培養

ND: 検討せず

[試験方法]

PV 患者、もしくは健康成人の末梢血から単核細胞を分離し、colony-forming アッセイを行った。各細胞を、エリスロポエチンを含む造血因子存在下、もしくは非存在下で 14 日間培養し、コロニー数を測定した。

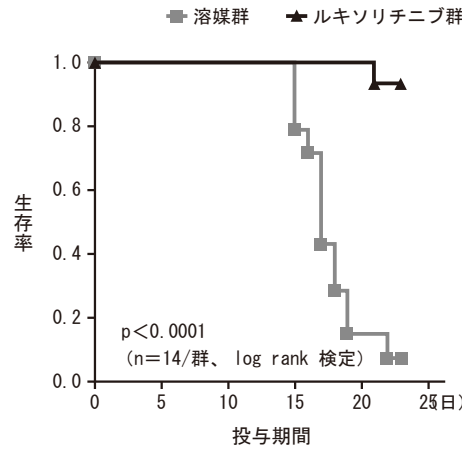
## 3) 骨髄増殖性腫瘍モデルに対する作用 (マウス)

### ①変異型 JAK2 遺伝子 (JAK2V617F) を発現した腫瘍細胞移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用<sup>47)</sup>

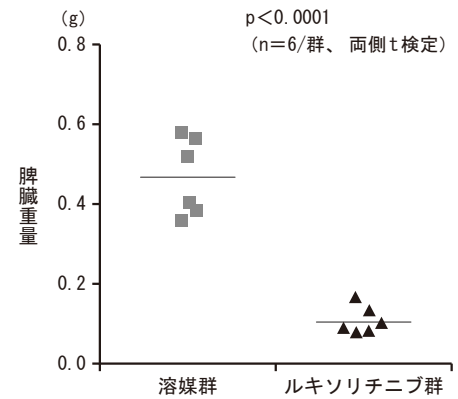
JAK2 変異により JAK2 のキナーゼ活性が亢進している MPN モデルマウスを用いて、生存期間、脾腫、脾臓内の JAK2V617F 変異細胞数、シグナル伝達系に対するルキシソリチニブの作用を *in vivo* で検討した。試験 15 日目から、溶媒群のマウスは病態の進展により死亡し、試験 22 日目までに 90%超が死亡したのに対し、ルキシソリチニブ群では 90%超が生存していた (A)。溶媒投与群に死亡が認められた初日 (試験 15 日目) に、接種細胞の増殖による脾腫及び腫瘍細胞量を評価したところ、溶媒群では顕著な脾腫が認められ、その平均重量は 471mg であったが、ルキシソリチニブ群では 110mg であった (B)。また、ゲノム PCR 分析により脾臓検体の JAK2V617F 細胞数を測定したところ、ルキシソリチニブ群は溶媒対照群に比べて有意な抑制を示した (C: 溶媒対照群の 33%、 $p < 0.01$ )。さらに、Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞接種マウスの脾臓においてリン酸化 STAT3 の減少が認められ ( $p < 0.0001$ )、活性化した JAK/STAT シグナル伝達系が抑制されることが示された (D)。

Ba/F3-JAK2V617F モデルにおけるルキシソリチニブの *in vivo* 特性

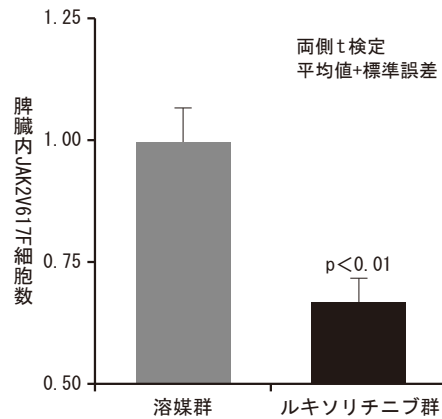
A. 生存期間に対する作用



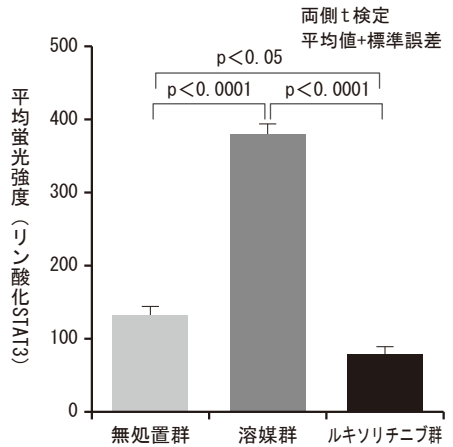
B. 脾臓重量に対する作用



C. 脾臓内JAK2V617F発現細胞数に対する作用



D. 脾臓におけるSTAT3リン酸化に対する作用



〔試験方法〕

JAK2V617F 変異を発現する Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞を静脈内接種（試験 0 日目）したマウスに溶媒又はルキシソリチニブを 90mg/kg の用量で 1 日 2 回経口投与し、病態の進展に対するルキシソリチニブの作用を検討した。

②変異型 JAK2 遺伝子 (JAK2V617F) を発現した腫瘍細胞移植モデルマウスにおける抗サイトカイン作用<sup>48)</sup>

JAK2V617F 変異遺伝子を発現する Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞移植担癌モデルマウスの血漿検体における IL-6 及び TNF- $\alpha$  濃度は、溶媒投与マウスでは腫瘍細胞を接種していない無処置マウスと比べ著しく上昇したが、ルキシソリチニブ投与マウスでは、両サイトカインの濃度をともに低下させた。

Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞移植担癌モデルマウスにおけるルキシソリチニブの血中サイトカイン濃度に対する作用

	無処置群	溶媒群	ルキシソリチニブ群
IL-6	1	38.2	12.1
TNF- $\alpha$	1	6	2.8

無処置群に対する比率で表示

n=7/ 無処置群、n=6/ 溶媒群、n=8/ ルキシソリチニブ群

〔試験方法〕

Ba/F3-EpoR-JAK2V617F 細胞を移植したマウスに、溶媒又はルキシソリチニブ (60mg/kg) を 1 日 2 回、15 日間経口投与後、採血し、血漿中 IL-6、TNF- $\alpha$  濃度を測定した。

③野生型 JAK を有する腫瘍細胞移植免疫不全モデルマウスにおける作用<sup>49)</sup>

INA-6 腫瘍\* (平均腫瘍体積 > 150mm<sup>3</sup>) を移植した、腫瘍細胞移植免疫不全モデルマウスに、10、30、60 及び 90mg/kg のルキシリチニブを投与し、腫瘍増殖抑制率を算出したところ、各用量群における腫瘍増殖抑制率は、それぞれ、41、80、92 及び 96%と用量依存的に抑制された。

同様に、JAK シグナル伝達阻害作用を評価した結果、リン酸化 STAT3 レベルの用量依存的な抑制が認められた。このときの血漿中ルキシリチニブ濃度は、30mg/kg 以上の投与量で *in vitro* における STAT3 リン酸化及び細胞増殖抑制における IC<sub>50</sub> 値 (それぞれ、<300nM、186nM) を上回っており、ルキシリチニブが有効性を示す十分な濃度に達していることが確認された。

INA-6 細胞担癌免疫不全マウスにおける

ルキシリチニブの腫瘍増殖及び腫瘍内リン酸化 STAT3 レベルに対する作用

用量 (mg/kg)	腫瘍増殖抑制率 (%) (n=8/群)	投与 4 時間後の腫瘍 pSTAT3 抑制率 (%) (溶媒との比較) (n=3)	投与 4 時間後の血漿中 ルキシリチニブ濃度 (nM) (n=3)
10	41	52	16
30	80	80	1,167
60	92	88	2,165
90	96	96	7,765

〔試験方法〕

免疫不全マウスの皮下に、INA-6 腫瘍\* (平均腫瘍体積 > 150mm<sup>3</sup>) を移植し、腫瘍細胞移植免疫不全モデルマウスを作製した。このモデルマウスに、10、30、60 及び 90mg/kg のルキシリチニブを、1日2回、7日間経口投与し、溶媒を投与した対照群との腫瘍体積を比較することにより、腫瘍増殖抑制率を算出した。

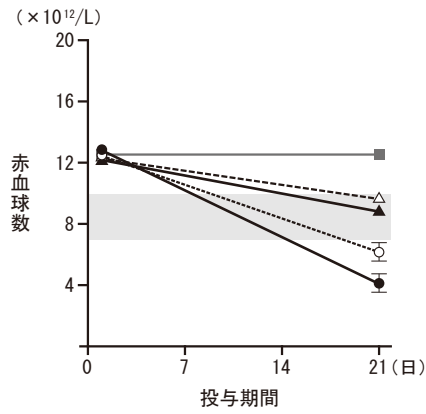
また、モデルマウスにルキシリチニブを 10、30、60 及び 90mg/kg 投与し、4時間後に腫瘍検体を採取し、ELISA 法により、総 STAT 及びリン酸化 STAT3 レベルを測定し、JAK シグナル伝達阻害作用を評価した。

\* INA-6 腫瘍：形質細胞性白血病患者由来の骨髓腫/形質細胞腫

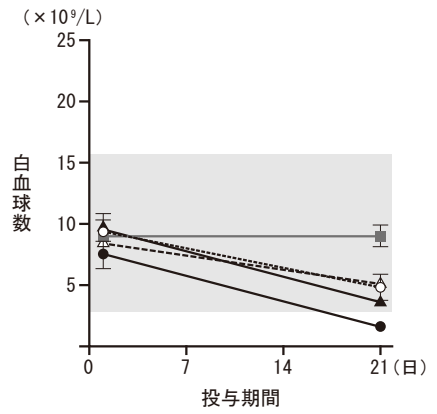
④ JAK2 遺伝子変異細胞の移植モデルマウスに対するルキシリチニブの作用<sup>50)</sup>

ヒト JAK2V617F 変異遺伝子を発現させ、赤血球数の増加を呈する PV モデルマウスを用いて、ルキシリチニブの有効性を検討した。ルキシリチニブ投与では、30mg/kg、90mg/kg 群ともに、赤血球数が正常範囲まで減少した。また、本モデルの白血球数は投薬開始時点で同系統マウスにおける正常範囲内で、溶媒投与群は 21 日間投与後も同レベルを維持していた。ルキシリチニブは 30mg/kg、90mg/kg 群ともに、21 日間投与後は減少したものの正常範囲内であった。さらにルキシリチニブは用量増加に伴って脾臓重量を減少させた。

赤血球に対するルキシリチニブの作用

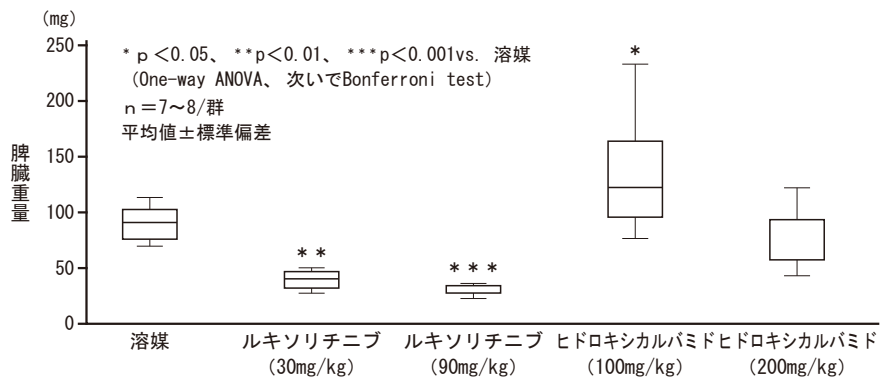


白血球に対するルキシリチニブの作用



■ 溶媒 (0.5%HPMC \* 溶液)    ○ ー ヒドロキシカルバミド (100mg/kg)    n=7~8/群  
 △ ー ルキシリチニブ (30mg/kg)    ● ー ヒドロキシカルバミド (200mg/kg)    平均値±標準偏差  
 ▲ ー ルキシリチニブ (90mg/kg)  
 \* ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
 注) グラフ中のグレーの表示は同系統マウスにおける正常域を示す。

脾臓重量に対するルキシリチニブの作用



〔試験方法〕

JAK2V617F 変異又は野生型の JAK を有する骨髓細胞を 1:1 の割合で移植し、PV モデルを作製した。このモデルマウスに、溶媒、ルキシリチニブ 30 及び 90mg/kg、ヒドロキシカルバミド 100 及び 200mg/kg を移植 5 週目から 1 日 2 回、21 日間、ルキシリチニブは経口で、ヒドロキシカルバミドは腹腔内に投与し、最終投与 2 時間後に安楽死させ、赤血球数、白血球数、及び脾臓を摘出して重量を測定した。

#### 4) GVHD モデルに対する作用 (マウス)

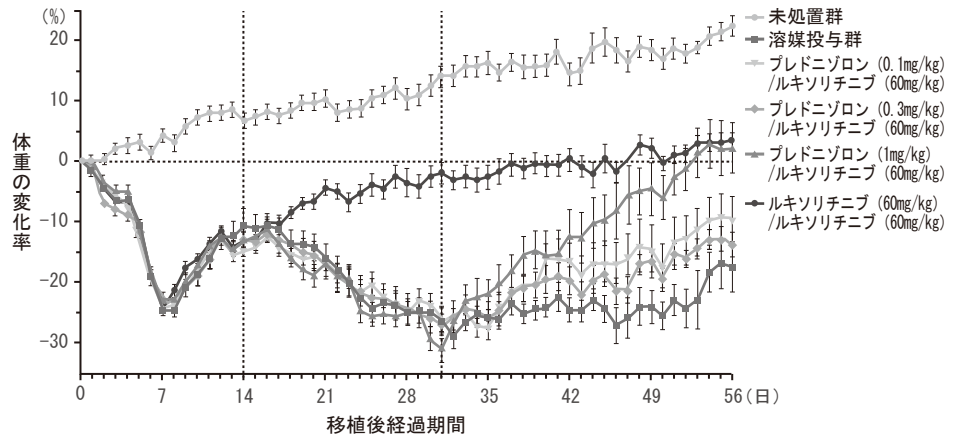
##### ①ステロイド未治療の急性 GVHD マウスモデルにおける作用<sup>51)</sup>

急性 GVHD モデルである MHC 不適合同種 HSCT マウスモデルを用いて、同種 HSCT 移植前 3 日目の予防期又は移植後 14 日目の治療期より、ルキシリチニブを 1 日 2 回 60mg/kg の用量でそれぞれ経口投与し、ステロイド未治療条件下におけるルキシリチニブの急性 GVHD に対する作用を検討した。その結果、いずれのルキシリチニブ投与群においても溶媒投与群と比較して、GVHD スコア及び GVHD に伴う体重減少の改善が認められた。また、炎症性サイトカイン発現の減少、JAK のシグナル下流である STAT3/STAT5 リン酸化の阻害及び病変結腸組織への免疫細胞浸潤の減少を確認した。

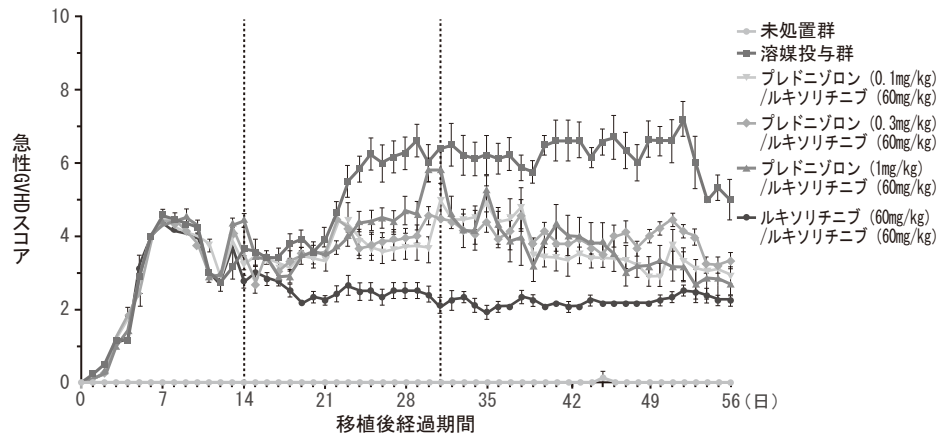
##### ②ステロイド抵抗性急性 GVHD モデルマウスにおける作用<sup>51)</sup>

急性 GVHD モデルである MHC 不適合同種 HSCT マウスモデルを用いて、同種 HSCT 移植後 14 日目より、プレドニゾロン (1.0, 0.3 及び 0.1mg/kg) の投与を開始して、ステロイド抵抗性の急性 GVHD モデルを作製し、ステロイド抵抗性の条件下におけるルキシリチニブの作用を検討した。ステロイド抵抗性を確認後、移植後 31 日目に 1 日 2 回 60mg/kg の用量でルキシリチニブの経口投与を開始し、移植後 56 日目まで投与した。その結果、ステロイドからルキシリチニブ投与への切替後、溶媒投与群と比較して、GVHD スコア及び GVHD に伴う体重減少の改善及び死亡率の低下が認められた。

ステロイド抵抗性急性 GVHD モデルマウスにおける  
ルキソリチニブの急性 GVHD に伴う体重減少に対する作用



ステロイド抵抗性急性 GVHD モデルマウスにおける  
ルキソリチニブの急性 GVHD スコアに対する作用



〔試験方法〕

8Gy の全身照射による前処置後、C57BL/6 マウスの骨髓及び脾臓由来細胞を BALB/c マウスに静脈内投与により同種移植し、急性 GVHD モデルを作製した。このモデルマウスに、移植後 14 日目からプレドニゾン (1.0、0.3 及び 0.1mg/kg) の投与を開始しステロイド抵抗性を確認した後、移植後 31 日目にルキソリチニブ (60mg/kg、1 日 2 回) の経口投与を開始し、移植後 56 日目まで投与した (ステロイド/ルキソリチニブ群)。また、全身照射及び細胞移植をしていない C57BL/6 マウスを陰性対照 (未処置群) とし、溶媒投与群、移植後 14 日目から 56 日目までルキソリチニブ 60mg/kg を 1 日 2 回経口投与した群をそれぞれ設定し、体重減少<sup>\*1</sup>及び GVHD スコア<sup>\*2</sup>を評価した。

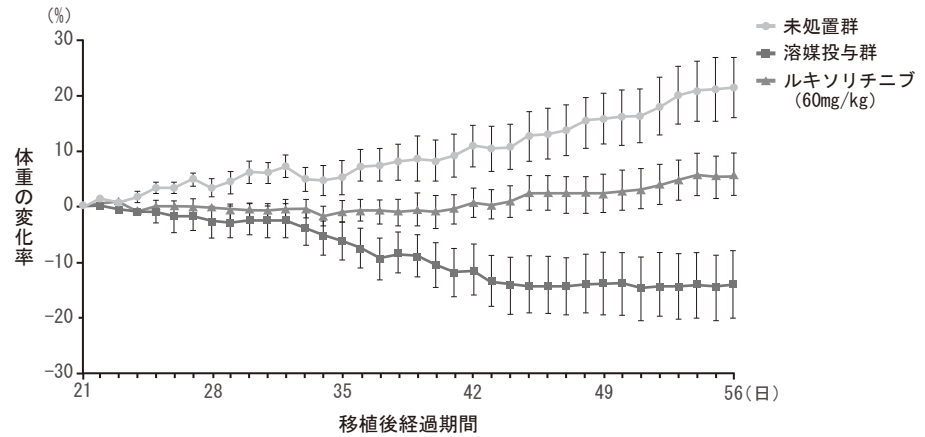
\*1 毎日の体重を測定し、同種 HSCT 移植日に対する体重の割合を算出した。

\*2 試験終了 (同種 HSCT 移植後 56 日目) まで、GVHD スコアを毎日記録した。

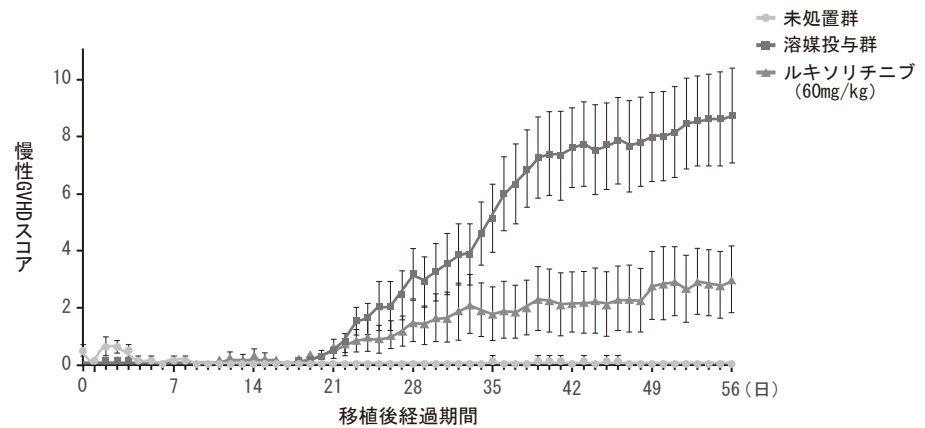
③強皮症様の皮膚病変を有する慢性 GVHD モデルマウスにおける作用<sup>52,53)</sup>

scGVHD モデルとして、MHC 適合かつマイナー組織適合性抗原不適合のマウスモデルを用いて、同種 HSCT 移植後 21 日目から 56 日目の試験終了時まで、ルキソリチニブを 1 日 2 回 60mg/kg の用量で経口投与し、ルキソリチニブの慢性 GVHD に対する作用を検討した。その結果、ルキソリチニブ投与群では溶媒投与群と比較して、scGVHD スコア及び GVHD に伴う体重減少の改善、無増悪生存期間の延長及び死亡率の低下が認められた。また、皮膚病変の改善、並びに皮膚及び肺の炎症の減少がみられた。

強皮症様の皮膚病変を有する慢性 GVHD モデルマウスにおける  
ルキシソリチニブの慢性 GVHD に伴う体重減少に対する作用



強皮症様の皮膚病変を有する慢性 GVHD モデルマウスにおける  
ルキシソリチニブの慢性 GVHD スコアに対する作用



〔試験方法〕

8.5Gyの全身照射による前処置後、LP/J マウスの骨髄及び脾臓由来細胞を C57BL/6 マウスに静脈内投与により同種移植し、慢性 GVHD モデルを作製した。このモデルマウスに、移植後 21 日目から 56 日目までルキシソリチニブ 60mg/kg を 1 日 2 回経口投与した。また、全身照射及び細胞移植をしていないマウスを陰性対照 (未処置群)、溶媒投与群をそれぞれ対照群と設定し、体重<sup>\*1</sup>及び scGVHD スコア<sup>\*2</sup>、生存期間、無増悪生存期間、皮膚病変、皮膚及び肺の炎症を評価した。

\*1 毎日の体重を測定し、同種 HSCT 移植後 21 日目に対する体重の割合を算出した。(n = 6 ~ 15/ 群)

\*2 試験終了 (同種 HSCT 移植後 56 日目) まで、GVHD スコアを毎日記録した。(n = 6 ~ 15/ 群)

5) その他の薬理作用 (*in vitro*)

MPN に伴って生じるサイトカインに対する作用

健康人より分離した末梢血単核球細胞、及び血漿蛋白を含む全血に対する IL-6 による STAT3 リン酸化を、ルキシソリチニブは抑制した (IC<sub>50</sub>: 51nM、及び 282nM)。

なお、ルキシソリチニブは、ラット、ウサギ及びイヌ全血下で IL-6 による STAT3 のリン酸化を阻害した (IC<sub>50</sub> はそれぞれ 95nM、600nM 及び 119nM)。

(3) 作用発現時間・持続時間

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (131 試験、132 試験) において、サイトカイン刺激による STAT3 リン酸化が用量及び時間依存的に阻害され、いずれの用量でも投与後 1 ~ 2 時間で最も強く阻害された。STAT3 リン酸化レベルは、いずれの用量でも投与後 24 時間までにベースラインレベルに戻った。(「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (1101 試験)<sup>4)</sup>

i) 単回投与

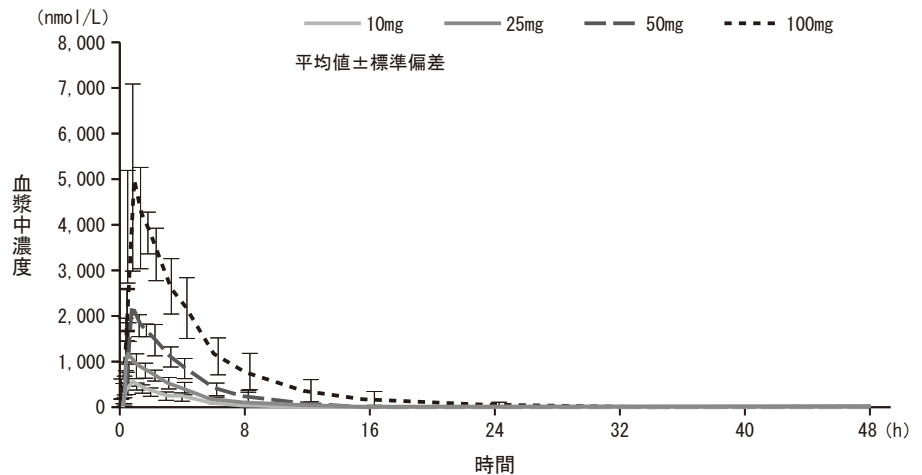
日本人健康成人男性 32 例 (各群 8 例) にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.5 時間 (Tmax 中央値) で Cmax に達し、2.5～3.4 時間の半減期で消失した。Cmax 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。

日本人健康成人男性にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (上段: 平均値±標準偏差、下段: 幾何平均値)

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax <sup>a)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (h·nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621 ± 107 613	0.5 (0.25-1.5)	3.18 ± 1.31 2.98	2,290 ± 914 2,160	15.9 ± 4.89 15.1
25mg (n=8)	1,450 ± 718 1,320	0.5 (0.25-1.5)	2.51 ± 0.638 2.44	4,020 ± 1,220 3,830	22.6 ± 9.09 21.3
50mg (n=8)	2,380 ± 495 2,330	0.5 (0.25-1.5)	2.86 ± 0.542 2.81	8,650 ± 2,230 8,430	19.8 ± 4.20 19.4
100mg (n=8)	5,430 ± 1,260 5,300	0.5 (0.25-1.5)	3.40 ± 0.907 3.28	22,600 ± 7,780 21,500	15.9 ± 4.94 15.2

a) 中央値 (最小値-最大値)

日本人健康成人男性にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)



注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

ii) 反復投与

単回投与試験において 10 及び 25mg を服用した患者を対象（各群 8 例）に、2 日間の休薬後、4 日目から 10 日目にかけてルキソリチニブ 10 及び 25mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、4 日目（反復投与初回）に対する 10 日目（反復投与 7 日目）の AUC の累積比はそれぞれ 1.12 及び 1.03（平均値）で大きな累積は認められなかった。

日本人健康成人男性にルキソリチニブ 10 及び 25mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

投与量	投与日	Cmax (nmol/L)	Tmax <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (h・nmol/L)	AUC <sub>0-12h</sub> の比 (Day10/ Day4)
10mg (n=8)	Day4 (反復投与初回)	577 ± 70.8 573	0.375 (0.25-1.0)	1,920 ± 678 1,830	—
	Day10 (反復投与 7 日目)	587 ± 187 562	0.5 (0.25-1.0)	2,180 ± 949 2,040	1.12 ± 0.117 1.11
25mg (n=8)	Day4 (反復投与初回)	1,200 ± 357 1,160	0.5 (0.25-1.5)	3,600 ± 838 3,500	—
	Day10 (反復投与 7 日目)	1,290 ± 271 1,260	0.5 (0.25-0.5)	3,720 ± 864 3,620	1.03 ± 0.0568 1.03

a) 中央値（最小値・最大値）

2) 骨髄線維症 (MF)

原発性骨髄線維症 (PMF)、真性多血症 (PV) から移行した MF、及び本態性血小板血症 (ET) から移行した MF 患者を対象とした単回及び反復投与試験 (251 試験、外国人のデータ)<sup>10)</sup>

ルキソリチニブを単回経口投与又は反復投与した際の吸収は速やかであり、投与後およそ 1 時間 (Tmax の平均値) で Cmax に達した。ルキソリチニブの血漿中濃度の T<sub>1/2</sub> (平均値) は約 1.5 ~ 2 時間であった。ルキソリチニブを 10~100mg 投与した際の Cmax 及び AUC の平均値は、投与量にほぼ比例した。

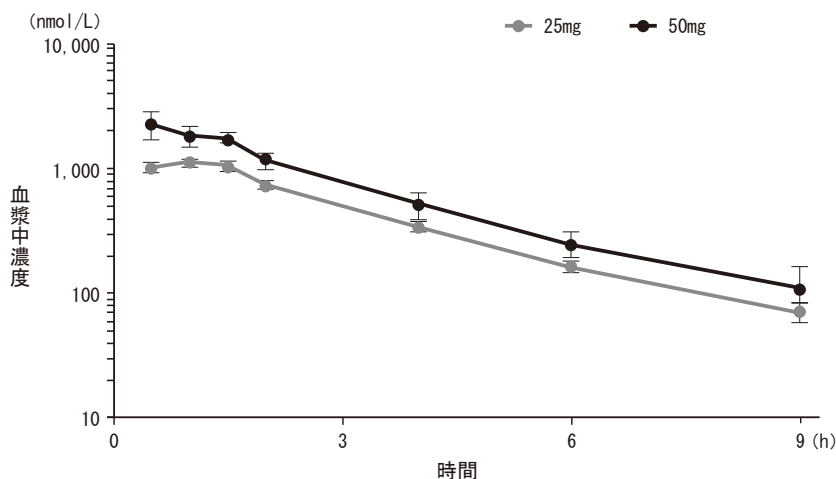
Part1	ルキソリチニブ 25mg b.i.d. 投与より開始し、25mg b.i.d. 及び 50mg b.i.d. 投与
Part2	Schedule A ルキソリチニブ 25、50、100、200mg q.d. 投与
	Schedule B 低用量 10mg b.i.d. 投与
	Schedule C 25mg b.i.d. 2 サイクル (1 サイクル:28 日) 投与後に 10mg b.i.d. 投与

MF 患者にルキソリチニブ 25 及び 50mg を初回経口投与したときの薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h・nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
25mg (n=27)	1,394 ± 438	0.85 ± 0.45	2.0 ± 0.7	3,670 ± 1,328	3,945 ± 1,560	23.7 ± 8.5
	1,322	0.75	1.9	3,450	3,673	22.2
50mg (n=5)	2,680 ± 573	0.72 ± 0.40	2.0 ± 0.6	6,234 ± 2,329	6,617 ± 2,662	28.7 ± 12.8
	2,620	0.66	1.9	5,849	6,151	26.5

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

MF 患者にルキソリチニブ 25 及び 50mg を初回経口投与したときの  
血漿中濃度（平均値±標準誤差、片対数プロット）

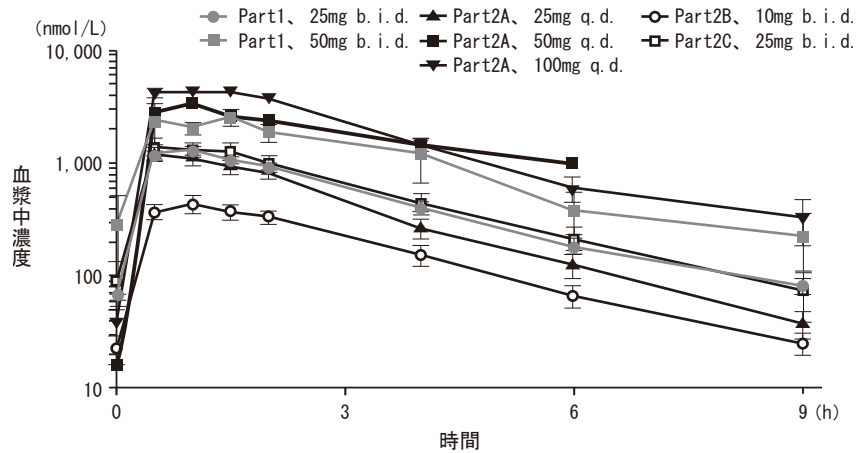


MF 患者にルキソリチニブを反復経口投与したときの  
薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>tau</sub> (h·nmol/L)	AUC <sub>clast</sub> (h·nmol/L)	CL/F (L/h)
25mg b.i.d. (n=27)	1,481 ± 575 1,374	0.83 ± 0.45 0.74	1.94 ± 0.50 1.88	4,363 ± 2,066 3,949	4,148 ± 1,885 3,778	22.7 ± 10.1 20.7
50mg b.i.d. (n=5)	3,460 ± 1,305 3,255	0.87 ± 0.58 0.71	1.99 ± 0.82 1.86	9,832 ± 5,631 8,547	9,075 ± 4,584 8,085	22.2 ± 14.3 19.1
25mg q.d. (n=6)	1,417 ± 150 1,410	0.84 ± 0.38 0.78	1.60 ± 0.36 1.57	3,567 ± 777 3,494	3,291 ± 604 3,243	23.9 ± 5.5 23.4
50mg q.d. (n=1)	3,380	1.00	3.14	15,211	11,042	10.7
100mg q.d. (n=3)	4,607 ± 101 4,606	1.00 ± 0.50 0.91	1.95 ± 0.64 1.88	17,020 ± 3,351 16,808	15,138 ± 1,415 15,094	19.7 ± 3.65 19.4
10mg b.i.d. (n=12)	518 ± 229 486	1.04 ± 0.54 0.92	1.80 ± 0.41 1.77	1,514 ± 756 1,380	1,444 ± 710 1,321	25.6 ± 10.1 23.7
25mg b.i.d. (n=7)	1,650 ± 506 1,578	0.79 ± 0.49 0.68	1.96 ± 0.59 1.90	4,939 ± 2,566 4,463	4,444 ± 1,918 4,120	19.9 ± 8.1 18.3

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

MF 患者にルキソリチニブを反復経口投与したときの  
血漿中濃度（平均値±標準誤差、片対数プロット）



3) 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) 患者

①急性 GVHD 患者を対象とした反復投与試験 (C2301/REACH2 試験)<sup>25)</sup>

造血幹細胞移植後の GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験) に参加したルキソリチニブを 10mg1 日 2 回投与した 26 例 (成人 22 例、青少年 4 例) を対象に、投与開始日及び 7 日目の投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、4、6 及び 9 時間のルキソリチニブの血漿中濃度を測定した。その結果、投与初日と 7 日目の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータに大きな違いはなかった。また、青少年患者の曝露量は成人患者で認められた範囲内であった。

急性 GVHD 患者のルキソリチニブ群における PK パラメータ (C2301 試験)

パラメータ	投与開始日			7 日目		
	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cmax (ng/mL)	167.7 (56.0) [111-357] n=4	110.7 (71.5) [20.8-580] n=22	118 (70.4) [20.8-580] n=26	155.2 (8.7) [146-165] n=2	135.5 (87.0) [33.8-744] n=21	137.1 (82.0) [33.8-744] n=23
Tmax (h)	1.058 [0.5167-2.017] n=4	1.767 [1.017-4.117] n=22	1.592 [0.5167-4.117] n=26	2.875 [1.75-4.00] n=2	1.517 [0.5-4.083] n=21	1.567 [0.5-4.083] n=23
AUClast (ng · h/mL)	610.9 (47.0) [365.5-963] n=4	494.6 (104.6) [63.82-4484] n=22	511 (95.7) [63.82-4484] n=26	637.8 (19.9) [554.8-733.2] n=2	641.6 (88.3) [115.5-3064] n=21	641.3 (83.2) [115.5-3064] n=23
AUCinf or AUCtau (ng · h/mL)*	535.1 (40.2) [377.5-811.1] n=3	450.6 (82.4) [127.7-1247] n=9	470.4 (71.2) [127.7-1247] n=12	561.6 n=1	723 (102.5) [119.3-3621] n=18	713.4 (98.8) [119.3-3621] n=19
T1/2 (h)	1.427 (27.0) [1.137-1.909] n=3	2.021 (34.8) [1.181-3.497] n=9	1.852 (35.8) [1.137-3.497] n=12	1.13 n=1	2.13 (23.5) [1.394-2.729] n=8	1.985 (31.0) [1.13-2.729] n=9
CL/F (L/h)	18.69 (40.2) [12.33-26.49] n=3	22.19 (82.4) [8.021-78.3] n=9	21.26 (71.2) [8.021-78.3] n=12	17.81 n=1	24.11 (96.6) [9.846-83.81] n=8	23.31 (89.4) [9.846-83.81] n=9

幾何平均 (幾何 CV%) [最小値・最大値]、Tmax は中央値 [最小値・最大値]

\* : 投与開始日 (AUCinf)、7 日目 (AUCtau)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

②慢性 GVHD 患者を対象とした反復投与 (D2301/REACH3 試験)<sup>27)</sup>

造血幹細胞移植後の GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (D2301/REACH3 試験)に参加したルキソリチニブを 10mg/日 2 回投与した 20 例 (成人 17 例、青少年 3 例) を対象に、Cycle1 (1 サイクル: 28 日間) の投与開始日及び 15 日目の投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、4、6 及び 9 時間のルキソリチニブの血漿中濃度を測定した。

その結果、投与初日と 15 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに大きな違いはなかった。また、青少年患者の PK プロファイルは成人患者と同様であった。

慢性 GVHD 患者のルキソリチニブ群における PK パラメータ (D2301 試験)

パラメータ	投与開始日			15 日目		
	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cmax (ng/mL)	193 (25.1)	163 (41.5)	167 (39.3)	271 (6.2)	204 (53.3)	215 (48.8)
	[152-249]	[67.8-312]	[67.8-312]	[253-286]	[95.5-451]	[95.5-451]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
Tmax (h)	0.500	1.00	0.833	0.500	1.07	1.00
	[0.483-1.00]	[0.417-4.08]	[0.417-4.08]	[0.483-1.00]	[0.417-2.00]	[0.417-2.00]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
AUClast (ng · h/mL)	711 (15.6)	624 (44.0)	636 (40.8)	878 (23.2)	961 (62.7)	945 (56.1)
	[595-783]	[313-1400]	[313-1400]	[711-1120]	[450-2720]	[450-2720]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
AUCinf or AUCtau (ng · h/mL)*	740 (20.9)	619 (35.2)	642 (32.7)	814 (13.5)	602 (15.6)	656 (20.4)
	[639-857]	[381-1000]	[381-1000]	[740-896]	[485-724]	[485-896]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7
T1/2 (h)	2.46 (13.0)	2.39 (32.5)	2.40 (28.9)	2.17 (1.1)	2.38 (23.6)	2.32 (19.8)
	[2.25-2.70]	[1.53-3.58]	[1.53-3.58]	[2.15-2.18]	[1.59-2.84]	[1.59-2.84]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7
CL/F (L/h)	13.5 (20.9)	16.1 (35.2)	15.6 (32.7)	12.3 (13.5)	16.6 (15.6)	15.2 (20.4)
	[11.7-15.6]	[9.97-26.2]	[9.97-26.2]	[11.2-13.5]	[13.8-20.6]	[11.2-20.6]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7

幾何平均 (幾何 CV%) [最小値 - 最大値]、Tmax は中央値 [最小値 - 最大値]

\* : 投与開始日 (AUCinf)、15 日目 (AUCtau)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

③小児急性 GVHD 患者を対象とした単回投与 (F12201/REACH4 試験)<sup>29)</sup>

造血幹細胞移植後の 28 日齢以上 18 歳未満の GVHD 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (F12201/REACH4 試験)に参加した患者を対象に、ルキソリチニブを、12 歳以上 18 歳未満の患者では錠剤 10mg、6 歳以上 12 歳未満の患者では錠剤又はカプセル剤<sup>\*1</sup> 5mg、2 歳以上 6 歳未満の患者ではカプセル剤<sup>\*1</sup> 又は内用液 4mg/m<sup>2</sup> を用いて、1 日 2 回経口投与し、初回投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、4、6 及び 9 時間のルキソリチニブの血漿中濃度を測定した。その結果、投与後 1.0 ~ 1.5 時間で Cmax に達し、その後、1.36 ~ 2.05 時間の半減期で消失した。

小児急性 GVHD 患者における内用液 4mg/m<sup>2</sup>、錠剤 5mg 及び 10mg の PK パラメータ (F12201/REACH4 試験)

年齢 [製剤]	投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax <sup>*2</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (h・ng/mL)
2歳以上6歳未満 [内用液]	4mg/m <sup>2</sup> (n=8)	77.6 ± 52.1 (66.5)	1.00 (0.500-4.00)	2.05 ± 1.19 <sup>*3</sup> (1.78)	336 ± 261 <sup>*3</sup> (282)
6歳以上12歳未満 [錠剤]	5mg (n=8)	124 ± 74.4 (105)	1.50 (0.500-8.03)	1.68 ± 0.294 <sup>*3</sup> (1.66)	461 ± 170 <sup>*3</sup> (438)
12歳以上18歳未満 [錠剤]	10mg (n=5)	96.3 ± 68.5 (66.1)	1.50 (1.00-8.97)	1.36 <sup>*4</sup> (1.07-1.65)	248 <sup>*4</sup> (128-367)

平均値±標準偏差 (幾何平均値)

\* 1 国内未承認 (臨床試験用の製剤であり市販予定なし)

\* 2 中央値 (最小値・最大値)

\* 3 n=5 の平均値 (個別値)

\* 4 n=2 の平均値 (個別値)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

4) 日本人及び外国人における薬物動態比較<sup>54)</sup>

米国第 I 相試験及び中国第 I 相試験の成績と、日本人健康成人男性における第 I 相試験の成績を比較した。

米国人男性に対する日本人男性の Cmax 及び AUCinf に関する比は、それぞれ 1.01 (90%CI : 0.92-1.12) 及び 0.97 (90%CI : 0.87-1.08) とほぼ 1 で、日本人男性と米国人男性で類似していた。また、米国人男性に対する中国人男性の Cmax 及び AUCinf に関する比も、それぞれ 0.99 (90%CI : 0.86-1.14) 及び 1.12 (90%CI : 0.96-1.31) とほぼ 1 で、中国人男性と米国人男性で類似していた。Tmax (中央値)、CL/F 及び半減期 (平均値) についても、米国人男性、中国人男性及び日本人男性で、Tmax がそれぞれ 1.00、1.00 及び 0.5 時間、CL/F が 19.5、16.4 及び 19.6 L/h、半減期が 3.18、3.08 及び 2.78 時間と大きな違いはなかった。

米国人、中国人及び日本人の健康成人男性における薬物動態パラメータ

(Cmax 及び AUC は 25mg あたりの投与量補正值)

(上段 : 平均値±標準偏差、下段 : 幾何平均値)

健康成人 男性	体重 <sup>a)</sup> (kg)	Cmax (nmol/L)	Tmax <sup>b)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
米国人 (n=78)	80.1 ± 10.1	1,350 ± 502 1,266	1.00 (0.3-3.0)	3.18 ± 1.11 3.01	4,927 ± 2,081 4,534	19.5 ± 8.1 18.0
中国人 (n=18)	62.2 ± 4.2	1,273 ± 233 1,252	1.00 (0.3-1.5)	3.08 ± 0.60 3.03	5,169 ± 1,074 5,074	16.4 ± 3.1 16.1
日本人 (n=48)	61.1 ± 5.0	1,335 ± 407 1,281	0.50 (0.3-1.5)	2.78 ± 0.85 2.67	4,635 ± 1,680 4,384	19.6 ± 6.3 18.6
比 [日本人/ 米国人] (90% CI)	-	1.01 (0.92-1.12)	-	-	0.97 (0.87-1.08)	-
比 [中国人/ 米国人] (90% CI)	-	0.99 (0.86-1.14)	-	-	1.12 (0.96-1.31)	-

a) 体重は平均値±標準偏差

b) Tmax は中央値 (最小値・最大値)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>55)</sup>

日本人健康成人 16 例にルキソリチニブ 20mg を食後（カロリーの約 39%が脂肪）又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与では空腹時投与に比べて T<sub>max</sub> が 0.5 時間から 1.75 時間に延長し、C<sub>max</sub> は 42%低下した。AUC<sub>inf</sub> は 6.4%低下したが、AUC 比（食後 / 空腹時投与）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。

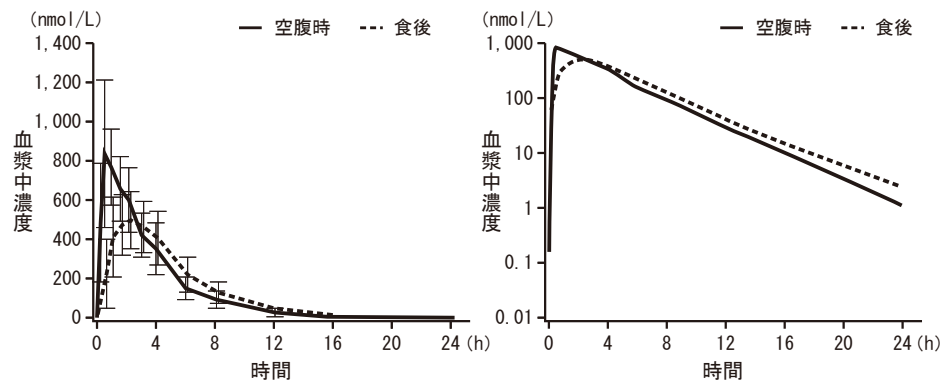
日本人健康成人にルキソリチニブ 20mg を食後（カロリーの約 39%が脂肪）又は空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ  
（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

投与条件	C <sub>max</sub> (nmol/L)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h·nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (h·nmol/L)
空腹時 (n=16)	984 ± 270 954	0.50 (0.25-1.50)	2.37 ± 0.484 2.32	3,220 ± 997 3,100	3,240 ± 1,000 3,110
食後 (n=16)	569 ± 132 556	1.75 (1.00-3.00)	2.55 ± 0.575 2.48	3,020 ± 954 2,900	3,040 ± 965 2,910
幾何平均値の比 (90%信頼区間) <sup>b)</sup>	0.583 (0.520-0.654)	—	—	0.935 (0.900-0.973)	0.936 (0.901-0.973)

a) 中央値（最小値・最大値）

b) 対空腹時

日本人健康成人にルキソリチニブ 20mg を食後（カロリーの約 39%が脂肪）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移  
（左図：平均値±標準偏差、右図：平均値、片対数プロット）



2) 併用薬の影響

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照

・ミダゾラム<sup>56)</sup>

外国人健康成人男性（23 例）に、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 4mg を単剤あるいはルキソリチニブ 1 回 25mg b.i.d. と併用投与した。ルキソリチニブとミダゾラムを併用投与したとき、ミダゾラム単剤投与時と比較して、ミダゾラムの C<sub>max</sub> の幾何平均比は 14%増加し（90% CI : 1.05 ~ 1.25）、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は 9%増加した（90% CI : 1.03 ~ 1.16）。ルキソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

・経口避妊薬<sup>57)</sup>

外国人健康成人女性（24 例）に、経口避妊薬であるエチニルエストラジオール（EES）30μg 及びレボノルゲストレル（LVG）150μg を単剤あるいはルキソリチニブ 25mg b.i.d. 10 日間と併用投与し、経口避妊薬の薬物動態に及ぼすルキソリチニブの CYP3A4 誘導作用の影響を検討した。ルキソリチニブと経口避妊薬を併用投与したとき、経口避妊薬単剤投与時に対する EES の C<sub>max</sub> の幾何平均比は 0.979（90% CI : 0.903 ~ 1.06）、AUC<sub>last</sub> の幾何平均比は 1.10（90% CI : 1.00 ~ 1.21）であり、EES の曝露量にルキソリチニブ併用の影響は認められなかった。

同様に、経口避妊薬単剤投与時に対するLVGのCmaxの幾何平均比は1.06(90% CI:0.949～1.19)、AUCinf及びAUClastの幾何平均比はそれぞれ、0.991(90% CI:0.845～1.16)及び0.990(90% CI:0.919～1.07)であり、LVGの曝露量にルキシリチニブ併用の影響は認められなかった。

・メトトレキサート

関節リウマチ患者を対象に、ルキシリチニブ50mgとメトトレキサート(各患者で7.5～30mg)の併用投与を行った。ルキシリチニブ、メトトレキサート及びその代謝物(7-水酸化メトトレキサート)のCmax及びAUCinfを評価したが、いずれの薬物に関するCmax及びAUCinfについても幾何平均値の比(併用/単剤)の90%信頼区間は生物学的同等性の基準(80%～125%)の範囲内であった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

日本人健康成人を対象とした第I相試験<sup>4)</sup>における、各健康成人での血漿中濃度一時間プロファイルから、ルキシリチニブの半減期及び経口クリアランスを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。またコンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析法により薬物速度論的パラメータを算出した。

(2)吸収速度定数

外国人のデータ

MF患者を対象とした海外第I/II相試験及び第III相試験を併合した母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数(個体間変動)は、4.12/h(75.0%)であった<sup>58)</sup>。

(3)消失速度定数

参考：消失半減期

「VII-1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4)クリアランス

日本人健康成人男性にルキシリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したときの経口クリアランス(平均値±標準偏差)は、18.5±6.5L/hであった<sup>4)</sup>。

(5)分布容積

外国人のデータ

MF患者を対象とした海外第I/II相試験及び第III相試験を併合した母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメント及び組織コンパートメントの見かけの分布容積(個体間変動)は、それぞれ58.6L\*(28%)及び11.2L(102%)であった<sup>58)</sup>。

\*体重/72.9kg

(6)その他

特になし

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠5mg・10mgでは、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症(既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)の場合、「通常、成人にはルキシリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが1回25mg1日2回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)の場合、「通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)の場合、「通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6歳未満の小児にはルキシリチニブとして1回4mg/m<sup>2</sup>を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

### VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1)解析方法

MF 及び PV 患者では非線形混合効果モデル NONMEM (ver 7.1.0、FOCE INTERACTION 推定法) を、急性及び慢性 GVHD 患者では、非線形混合効果モデル Monolix (ver 2019R2) を用いて、ラグタイムのある一次吸収を伴う線形の 2-コンパートメントモデルで解析を行い、パラメータに関する共変量を探索し血漿中濃度を説明できるモデルを構築した。

#### (2)パラメータ変動要因

##### MF 患者における母集団薬物動態解析 (外国人のデータ)<sup>58)</sup>

MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験及び第 III 相試験で得られたデータ (272 例) を用いて母集団薬物動態解析によりルキシソリチニブの薬物動態に影響を及ぼす要因 (共変量) を検討した。

薬物動態パラメータの個体変動 (変動係数 CV%) を検討したところ、吸収速度定数で 75.0%、見かけの経口クリアランス (CL/F) で 39.1%、見かけの分布容積 (Vc/F、Vp/F) は 28.0%及び 102.0%と大きな個体間変動を認めた。

薬物体内動態の変動要因 (共変量) を検討した結果では、性別は CL/F に対する有意な変動要因で男性に比べ女性で約 20%小さかったが (22.1 及び 17.7L/h)、CL/F の個体間変動係数 (39.1%) の大きさを考えると臨床的に重要な差ではないと考えられた。また、体重は Vc/F に対する有意な変動要因であり、体重と Vc/F は比例すると考えられた。その他の薬物動態の変動に関わる有意な要因は認められなかった。

上記をふまエルキシソリチニブ 15mg 及び 20mg b.i.d. 投与時の AUC (定常状態) に対する体重 (72.9kg 超 / 72.9kg 以下) 及び性別の影響をシミュレーションにより検討したところ、体重群間及び男女間での AUC の幾何平均値の比は、いずれも 0.5 ~ 2 の範囲内で体重と性別による大きな影響はないと考えられた。

##### PV 患者における母集団薬物動態解析<sup>59)</sup>

MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験及び第 III 相試験と PV 患者を対象とした 256 試験及び国際共同第 III 相試験で得られた血漿中濃度推移を比較した (いずれの試験も複数の開始用量を有する又は患者の有効性及び安全性に応じて用量を適宜増減するデザインであったため、血漿中濃度を 10mg の用量に標準化して比較)。その結果、両患者集団の血漿中濃度の多くは重なっているものの、PV 患者のルキシソリチニブの曝露量は MF 患者に比べ高い傾向があった。

また、PV 患者におけるルキシソリチニブの薬物動態を検討するため、256 試験及び国際共同第 III 相試験で PV 患者 129 例 (日本人 6 例を含む) から得られた 718 点のルキシソリチニブの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、CL/F に影響を及ぼす要因を検討した。その結果、MF 患者では性別が CL/F の共変量であり男性に比べ女性で約 20%小さかったが、PV 患者では性別による差はみられなかった。PV 患者の CL/F は 12.7L/h と推定され、MF 患者 (男性 22.1L/h、女性 17.7L/h) 及び健康成人 (約 20L/h) より低かった。MF 患者と PV 患者で差が認められた臨床検査値 (ヘマトクリット、血小板数、白血球数) の CL/F への影響を検討したが、統計的に有意な共変量ではなかったことから MF 患者に比べ PV 患者で CL/F が低かった理由は不明である。また、その他の要因 (年齢、民族、腎及び肝機能障害、CYP3A4 阻害剤) も統計的に有意な共変量ではなかった。

以上、PV 患者の経口クリアランスは MF 患者の変動の範囲内であったが全体として低い傾向が認められ、それに応じて、同用量のルキシソリチニブを投与した場合、PV 患者の曝露量の方が MF 患者より高くなると考えられた。

#### 急性及び慢性 GVHD 患者における母集団薬物動態解析<sup>60)</sup>

造血幹細胞移植後の急性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (271/REACH1 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験)、造血幹細胞移植後の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (D2301/REACH3 試験) で得られた 484 例 (年齢 12~73 歳、体表面積平均値  $1.5\text{m}^2$ 、日本人 38 例を含む) のデータを用いて、共変量 [患者背景 (年齢、性別、人種、体重、体表面積、腎機能)、疾患 (重症度、急性 GVHD での下部消化管障害、総ビリルビン、急性又は慢性 GVHD)、併用薬 (中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害薬)] がルキシリチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、母集団薬物動態解析を実施した。

モデル解析及びシミュレーションによる検討の結果、下部消化管障害がある場合は、下部消化管障害がない場合に比べて  $K_a$  が減少、 $V_p/F$  が増大して  $C_{max}$  が低下する可能性が示唆されるが AUC への影響はないと考えられた。急性及び慢性 GVHD 患者の両患者で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた。

また体表面積は  $CL/F$  及び  $V_c/F$  の共変量 (体表面積の増大によりこれらのパラメータ値が増大する) と考えられたが、体表面積別 ( $1.5\text{m}^2$  未満/ $1.5\text{m}^2$  以上) の比較では血漿中濃度の明らかな違いは見られなかった。また、成人患者と青少年患者でも body size の違いによる血漿中濃度への明らかな違いはないと考えられた。

日本人と外国人で PK を比較した結果、民族間で一定の傾向はなく、日本人と外国人で明らかな違いはないと考えられた。

併用薬の影響については、モデル解析では薬物動態パラメータへの影響はみられなかったが、CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 と CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾール併用で 1.49~1.78 倍のトラフ濃度の上昇が認められた。

#### 小児 (2 歳以上 18 歳未満) 患者を含む急性及び慢性 GVHD 患者における母集団薬物動態解析<sup>61)</sup>

造血幹細胞移植後の急性 GVHD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (271/REACH1 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験)、造血幹細胞移植後の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (D2301/REACH3 試験) に加え、造血幹細胞移植後の小児急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅰ / Ⅱ相試験 (F12201/REACH4 試験) 及び造血幹細胞移植後の小児慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (G12201/REACH5 試験) を併合して得られた 427 例のデータを用いて、2 歳以上 18 歳未満の患者を含む急性及び慢性 GVHD 患者におけるルキシリチニブの薬物動態特性及び背景因子 [年齢、体表面積、体重、製剤、食事条件、人種、性別、肝機能 (NCI 基準)、腎機能 ( $CL_{cr}$ )、強力な CYP3A4 阻害剤の併用、CYP2C9 及び CYP3A4 阻害作用を有するフルコナゾールの併用、疾患関連因子 (下部消化管障害、GVHD による肝機能障害の指標としてビリルビン値)、治療歴 (未治療、ステロイド抵抗性) 等] の影響を検討するため母集団薬物動態解析を実施した。

F12201/REACH4 試験及び G12201/REACH5 試験では症例報告書に服薬時の食事条件（食事の 2 時間以内に服薬したかどうか）を記録し、食事条件の違いによる  $K_a$  への影響を検討したが影響は認められなかった。また、製剤の違い（錠剤、カプセル剤又は経口服液剤）については、カプセル剤と経口服液剤で血漿中濃度推移が類似していたことから、錠剤と錠剤以外の製剤（カプセル剤又は経口服液剤）で  $K_a$  への影響を検討したが影響は認められなかった。その他の因子についても検討を行ったが、新たな共変量は認められなかった。

なお、肝機能障害及び腎機能障害の影響については「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照。

#### VII-4. 吸収

日本人健康成人男性 32 例を対象にルキシソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を用いて実施した単回投与臨床試験<sup>4)</sup>において、 $C_{max}$  及び AUC は用量に比例して増加したことから、吸収に飽和がないことが示唆された。

##### 1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

##### 2) 吸収部位

該当資料なし

##### 3) 吸収率

健康成人（外国人のデータ）<sup>62)</sup>

外国人健康成人（6 例）に <sup>14</sup>C-ルキシソリチニブ 25mg を単回経口投与したときの放射能の総回収率は 96% で、尿及び糞中にそれぞれ 74% 及び 22% が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は 1% 未満であったことから、投与量の 95% 以上が吸収されると示唆された。

##### 4) 腸肝循環

該当資料なし

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の場合、「通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおける脳への移行性

雄性ラットにルキシソリチニブを 3mg/kg 静脈内に急速投与した後、6mg/kg を静脈内に 4 時間持続投与したときの脳移行性について検討した。4 時間持続投与後のルキシソリチニブの脳中濃度(0.3μmol/L)は血漿中濃度(3.77μmol/L)の 8.2%であった。したがって、ルキシソリチニブのラットにおける血液-脳関門通過性は低いと考えられた。

薬物動態試験：脳及び脊髄液への分布

検体	4 時間後の濃度 (μmol/L)	組織 / 血漿比率
血漿	3.77	-
脳	0.309	0.082
脳脊髄液	0.053	0.080 <sup>a)</sup>

a) CSF/ 非結合血漿中濃度 (ex vivo の非結合型分率 18%を用いて算出した)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおける胎盤通過性

妊娠 13 及び 18 日目の雌ラット (Sprague-Dawley 系) に <sup>14</sup>C-ルキシソリチニブを 30mg/kg 単回経口投与したときの母動物及び胎児中の放射能分布について検討した。妊娠 13 及び 18 日目の母動物の放射能分布パターンは同様であり、消化管内容物、胆汁及び尿中に最も高い濃度がみられた。母動物の血液及び血漿中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度となり、投与 24 時間後までに最高濃度の 1%程度に低下した。ほとんどの母動物組織及び胎児中の放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度となり、その後時間経過とともに低下した。妊娠 13 日目の胎児中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度となり、投与 8 時間後に定量下限未満となった。妊娠 13 及び妊娠 18 日目の胎児組織対母動物血漿中濃度比は、定量可能であったすべての組織で 1 を下回った。したがって、ルキシソリチニブ由来物質のラットにおける胎盤通過性は低く、胎児からの消失も速いことから胎児への曝露は大きなものではないと考えられた。

薬物動態試験：妊娠動物における試験 (胎盤通過性)

妊娠日数 組織・臓器	濃度 (μg-eq/g)									
	13					18				
	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
母体血漿	3.35	2.08	2.61	0.513	0.047	4.57	2.81	3.69	0.751	0.047
胎盤	2.77	1.11	1.39	BLQ	ND	4.28	2.20	3.88	0.625	BLQ
羊水	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND
羊膜嚢	6.24	9.72	10.1	8.17	BLQ	3.66	2.84	5.77	1.23	0.789
胎児										
全胎児	0.923	BLQ	0.711	BLQ	ND	2.12	1.22	2.26	BLQ	ND
胎児血液	ND	ND	ND	ND	ND	1.77	0.722	1.62	ND	ND

BLQ: 定量下限値未満 (<0.611μg-eq/g)

ND: 検出不能 (バックグラウンド又は周囲組織から識別不能)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおける乳汁中への移行

授乳中ラット (Sprague-Dawley 系) に  $^{14}\text{C}$ -ルキソリチニブを 30mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 1 時間で最も高く (3.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間で最も高かった (14.0 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )。血漿及び乳汁中の AUC はそれぞれ 10.8 及び 145 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$ 、乳汁/血漿比率の AUC は 13.4 であり、ラットにおけるルキソリチニブ由来の放射性同位元素の乳汁移行性は高いと考えられた。

乳汁中の放射能は投与 2 時間後に最高濃度に到達した後速やかに低下したことから、乳汁中への蓄積性は低いと考えられた。乳汁中の半減期は 2.93 時間であり、血漿からの半減期 (2.19 時間) とほぼ同様であった。

#### 薬物動態試験：妊娠動物における試験 (乳汁移行性)

組織・臓器	濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )					$T_{1/2}$ (h)	AUCinf ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$ )
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間		
乳汁	12.0	14.0	12.7	7.25	0.128	2.93	145
血漿	3.02	2.09	1.02	0.307	BLQ	2.19	10.8
乳汁/血漿比率	4.02	6.72	12.6	24.8	NA	NA	13.4

BLQ：定量下限値未満 (< 43.2 ng-eq/g (血漿)、< 51.1 ng-eq/g (乳汁))

NA：該当なし

追記：血液についても検討したが、血漿と同様の結果であった。

乳汁及び胆汁中の代謝プロファイルを検討した結果、乳汁中の代謝物濃度は血漿に比べて全体的に高いものの、代謝物の種類は血漿と同様であり、最も多く認められた代謝物は M8 であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおける脳脊髄液への移行性

ラットにルキソリチニブを 3mg/kg 静脈内瞬時投与した後、6mg/kg を静脈内に 4 時間持続投与したときの脳移行性について検討した。4 時間持続投与後のルキソリチニブの脳脊髄液中濃度は血漿中非結合型濃度 (*ex vivo* 蛋白結合率で補正) の 8.0% (0.053 $\mu\text{mol/L}$ ) であった。

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるその他の組織への移行性

雄性ラット (Sprague-Dawley 系) 及び雌雄有色ラット (Long-Evans 系) に  $^{14}\text{C}$ -ルキソリチニブを 25mg/kg 単回経口投与したときの放射能の組織分布について検討した。投与された放射能は広く組織中に分布し、4 時間以内に最高濃度となった。Sprague-Dawley 系ラットにおいては、消化管、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、動脈及び副腎において高濃度の分布が認められた。投与 96 時間後には、動脈、皮膚及び肝臓で低濃度 ( $C_{\text{max}}$  の 2% 以下) の放射能がみられたものの、それ以外の臓器では検出されなかった。

Long-Evans 系ラットにおいては、消化管、尿、胆汁、ぶどう膜、肝臓、腎皮質、腎髄質、皮膚 (有色) 及び腎臓において高濃度の分布が認められた。血漿中濃度と同様に、組織中放射能の最高濃度は雄ラットに比べて雌ラットで高い傾向がみられた。血液-脳関門を通過しての中樞神経系 (小脳、大脳、髄質、嗅葉、脊髄) への移行はほとんどみられなかった。生殖器に対するわずかな分布がみられたが、投与 8 時間後までにほぼ消失した。Long-Evans 系ラットの放射能の消失は速やかであり、ほとんどの組織で投与 24 時間後には検出下限を下回り、336 時間後に放射能が認められた組織はなかった。

薬物動態試験：分布（ラット：Sprague-Dawley 系）

組織・器官	濃度 (µg-eq/g)				
	1 時間	4 時間	24 時間	48 時間	96 時間
大動脈	23.907	4.749	0.852	1.106	0.509
血液 (心臓-QWBA)	8.436	1.153	BQL	BQL	BQL
血液 (心臓-LSC)	6.232	0.786	0.044	BQL	BQL
血漿 (LSC)	6.266	0.783	0.049	BQL	BQL
骨髄	7.206	0.768	BQL	BQL	BQL
胆汁 (管中)	965.632	31.960	2.376	BQL	BQL
腎皮質	60.112	13.922	0.446	0.125	BQL
腎髄質	42.559	5.149	BQL	BQL	BQL
肝臓	40.696	9.668	0.638	0.407	0.141
膀胱	142.539	2.535	BQL	BQL	BQL
膀胱内容物	3337 <sup>a)</sup>	179.857	1.220	0.262	BQL
副腎	20.665	2.652	BQL	BQL	BQL
膵臓	10.246	1.188	BQL	BQL	BQL
脂肪 (褐色)	8.372	1.074	BQL	BQL	BQL
脂肪 (白色)	1.912	0.149	BQL	BQL	BQL
皮膚	13.435	5.481	1.881	0.421	0.218
骨格筋	8.595	0.914	BQL	BQL	BQL
肺	9.369	0.993	BQL	BQL	BQL
盲腸	13.367	2.185	1.661	0.146	BQL
盲腸内容物	22.669	403.574	51.103	3.131	0.196
胃 (胃粘膜)	20.846	1.025	0.179	BQL	BQL
胃内容物	739.442	55.245	74.880	0.459	BQL
十二指腸	501.183	18.051	0.484	BQL	BQL
十二指腸内容物	2,377 <sup>a)</sup>	152.051	4.551	0.193	BQL
空腸	67.482	142.962	0.450	BQL	BQL
空腸内容物	348.328	5,813 <sup>a)</sup>	13.759	0.963	0.141
回腸	10.624	28.583	3.312	BQL	BQL
回腸内容物	291.793	788.553	26.366	0.611	0.286
結腸	14.309	4.119	1.173	0.236	BQL
結腸内容物	BQL	31.642	46.702	4.853	0.316

a) 定量上限 (ULOQ) 超

BQL : 定量下限値 (LLOQ) 未満

LLOQ : 0.118µg-eq/g 組織

ULOQ : 1140.605µg-eq/g 組織

薬物動態試験：分布（ラット：Long-Evans 系）

組織・器官	雄・濃度 (µg-eq/g)					雌・濃度 (µg-eq/g)				
	2 時間	8 時間	24 時間	168 時間	336 時間	2 時間	8 時間	24 時間	168 時間	336 時間
副腎	2.12	ND	ND	ND	ND	12.2	0.409	ND	ND	ND
胆汁	30.2	ND	ND	ND	ND	111	ND	ND	ND	ND
血液	ND	ND	ND	ND	ND	3.20	ND	ND	ND	ND
血液 (LSC)	1.40	0.178	0.0448	0.0146	BLQ	4.83	0.183	0.0407	0.0144	BLQ
血漿 (LSC)	1.42	0.170	0.0333	BLQ	BLQ	5.13	0.163	0.0363	BLQ	BLQ
骨	BLQ	ND	ND	ND	ND	0.492	ND	ND	ND	ND
骨髄	0.950	ND	ND	ND	ND	3.06	ND	ND	ND	ND
盲腸	5.71	121	ND	ND	ND	15.7	58.9	ND	ND	ND
盲腸内容物	91.5	498	1.55	ND	ND	73.4	329	7.22	ND	ND
小脳	BLQ	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
大脳	BLQ	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
横隔膜	1.42	ND	ND	ND	ND	5.12	ND	ND	ND	ND
精巣上体	1.08	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
食道内容物	1.40	ND	ND	ND	ND	35.1	ND	ND	ND	ND
食道	5.01	ND	ND	ND	ND	5.50	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	0.754	ND	ND	ND	ND	5.01	ND	ND	ND	ND
眼	2.17	0.852	BLQ	BLQ	ND	2.91	1.01	0.477	BLQ	ND
眼 (水晶体)	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
脂肪 (腹部)	BLQ	ND	ND	ND	ND	0.515	ND	ND	ND	ND
脂肪 (褐色)	0.844	ND	ND	ND	ND	5.12	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	1.01	ND	ND	ND	ND	5.32	ND	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	1.03	ND	ND	ND	ND	4.63	ND	ND	ND	ND
腎臓	5.42	0.673	ND	ND	ND	18.7	1.02	ND	ND	ND
大腸内容物	1.06	634	4.06	ND	ND	1.33	415	9.48	ND	ND
大腸	10.5	31.4	ND	ND	ND	14.6	27.3	ND	ND	ND
肝臓	9.71	2.14	BLQ	ND	ND	25.3	3.07	0.449	ND	ND
肺	1.06	ND	ND	ND	ND	3.52	ND	ND	ND	ND
リンパ腺	ND	ND	ND	ND	ND	4.05	ND	ND	ND	ND
髄質	BLQ	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
筋肉	1.46	ND	ND	ND	ND	4.16	ND	ND	ND	ND
心筋	ND	ND	ND	ND	ND	5.98	ND	ND	ND	ND
鼻甲介	0.613	ND	ND	ND	ND	2.44	ND	ND	ND	ND
嗅葉	BLQ	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
卵巣	-	-	-	-	-	1.85	ND	ND	ND	ND
膵臓	1.55	BLQ	ND	ND	ND	5.92	ND	ND	ND	ND
脳下垂体	0.835	ND	ND	ND	ND	4.45	ND	ND	ND	ND
包皮腺	1.41	0.590	ND	ND	ND	3.51	ND	ND	ND	ND
前立腺	1.24	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
腎皮質	4.91	ND	ND	ND	ND	19.5	1.12	ND	ND	ND
腎髄質	5.95	ND	ND	ND	ND	15.9	0.739	ND	ND	ND
唾液腺	1.25	ND	ND	ND	ND	5.52	ND	ND	ND	ND
精囊	1.08	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
皮膚 (無色素)	1.30	ND	ND	ND	ND	4.68	ND	ND	ND	ND
皮膚 (有色素)	5.86	3.31	1.40	ND	ND	6.12	ND	ND	ND	ND
小腸内容物	3,980 <sup>a)</sup>	26.7	ND	ND	ND	2,890 <sup>a)</sup>	16.4	ND	ND	ND
小腸	104	1.37	ND	ND	ND	98.5	ND	ND	ND	ND
脊髄	BLQ	ND	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	1.19	ND	ND	ND	ND	4.40	ND	ND	ND	ND
胃	1.91	ND	ND	ND	ND	7.66	ND	ND	ND	ND
胃内容物	65.0	ND	BLQ	ND	ND	363	1.01	ND	ND	ND
精巣	0.753	ND	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
胸腺	1.12	ND	ND	ND	ND	4.07	ND	ND	ND	ND
甲状腺	ND	ND	ND	ND	ND	4.14	ND	ND	ND	ND
膀胱	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
尿	46.6	ND	ND	ND	ND	138	7.15	ND	ND	ND
子宮	-	-	-	-	-	3.69	ND	ND	ND	ND
ぶどう膜	14.4	6.24	3.32	1.09	ND	19.0	7.36	3.63	2.35	ND

a) 定量上限超 (> 2230µg-eq/g)

BLQ : QWBA (定量的全身オートラジオグラフィ) の定量下限値未満 (< 0.398µg-eq/g)

ND : 検出不能 (バックグラウンド又は周囲組織から識別不能)

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により *in vitro* で測定したヒト血清中でのルキソリチニブの蛋白結合率は、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$  の濃度で同様であり、平均 96.8% (非結合型分率として 3.2%) であった。ヒト血漿中での蛋白結合率は、0.3 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$  の範囲で 95.2 ~ 96.7% (非結合型分率として 3.3 ~ 4.8%) であった<sup>63)</sup>。また、血漿蛋白結合率に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響は認められなかった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

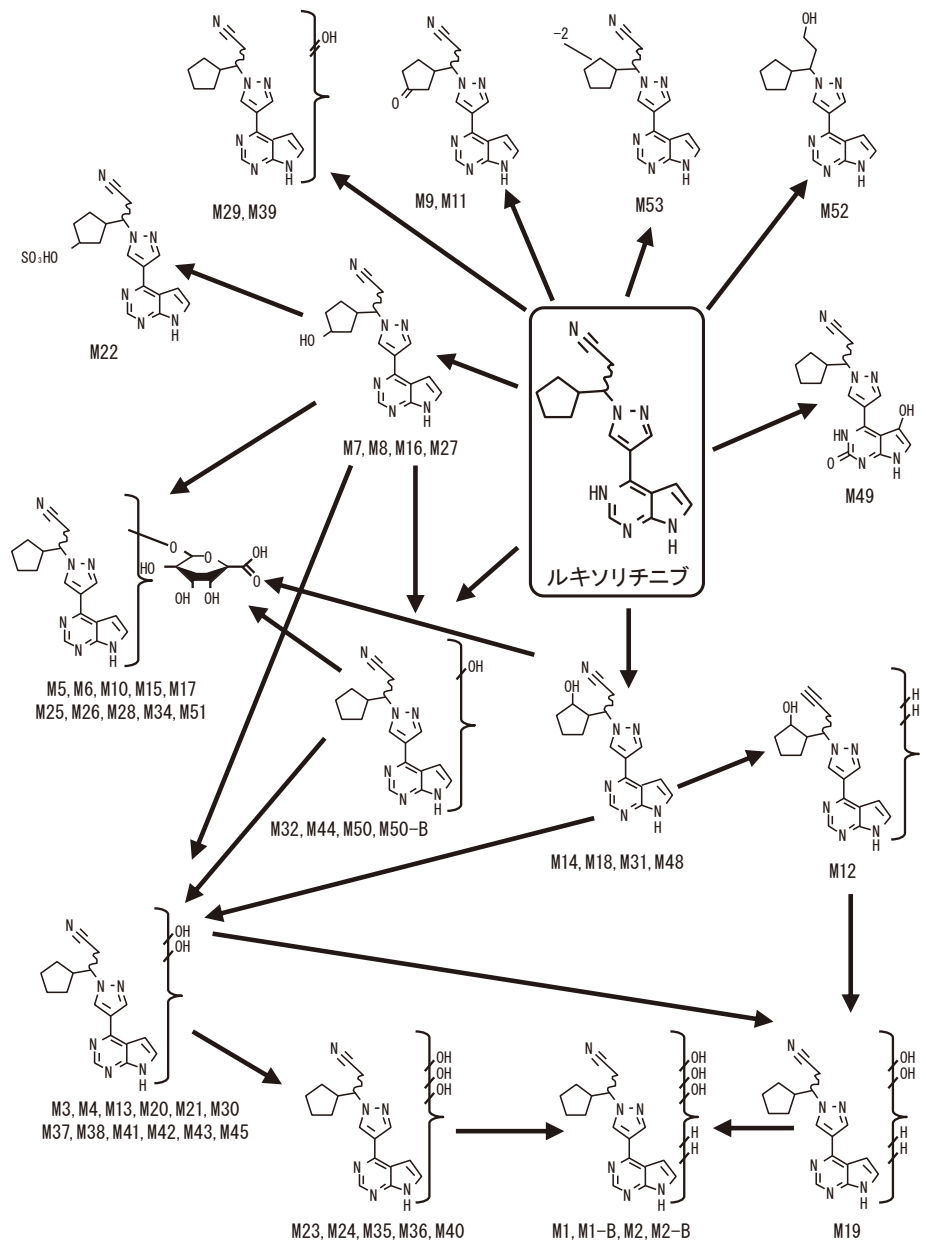
1) 代謝部位：主として肝臓と考えられる

2) 代謝経路

健康成人 (外国人のデータ)<sup>62)</sup>

外国人健康成人 (6 例) を対象に <sup>14</sup>C-ルキソリチニブ 25mg を単回経口投与したとき、血漿中で複数の代謝物 (水酸化体) が検出された。血漿中の主成分は未変化体で、投与後 1 ~ 6 時間での総放射能の 58 ~ 74% を占めた。次に代謝物 M18 が多く 7.3 ~ 14% であった。

ルキソリチニブの推定代謝経路 (ヒト、マウス、ラット、イヌ)



(2)代謝に關与する酵素  
(CYP等)の分子種、  
寄与率

1) *in vitro* のデータ<sup>64)</sup>

ヒト組換え CYP 及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果から、ルキソリチニブは主として CYP3A4 (寄与率 75.1%) で代謝され、また CYP3A4 に比べて寄与率は小さいが CYP2C9 (18.5%) によっても代謝されることが示された。

2) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)<sup>65-68)</sup>

ルキソリチニブの CYP 阻害作用について、ヒト組換え CYP 及びヒト肝ミクロソームで評価した。また、ルキソリチニブの主代謝物 M18 (水酸化体) のヒト肝ミクロソームにおける CYP 阻害作用についても検討した。その結果、ルキソリチニブの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 ( $IC_{50} > 25\mu\text{mol/L}$ ) 及び CYP3A4 (組換え CYP :  $IC_{50} = 8.8\mu\text{mol/L}$ 、肝ミクロソーム :  $IC_{50} > 25\mu\text{mol/L}$  [基質:テストステロン]、 $IC_{50} = 45\mu\text{mol/L}$  [基質:ミダゾラム]) に対する強力な阻害は認められなかった。また、M18 ( $3\mu\text{mol/L}$ ) は、これらの CYP を阻害しなかった。さらに、ヒト肝ミクロソーム中で NADPH とプレインキュベーションした試験において、ルキソリチニブ ( $10\mu\text{mol/L}$ ) は時間依存的な CYP3A4 阻害作用を示さなかった。

3) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*)<sup>69)</sup>

ルキソリチニブの CYP3A4 誘導作用について、ヒトプレグナン X 受容体 (PXR) レポーター遺伝子アッセイ法を用いて検討した結果、ルキソリチニブ ( $3\mu\text{mol/L}$ ) による CYP3A4 遺伝子誘導はコントロール (溶媒) の 2 倍程度であり、ルキソリチニブの臨床使用において CYP3A4 が誘導される可能性は低いことが示された。また、ヒト肝細胞を用いて CYP3A4 誘導作用について検討した結果、ルキソリチニブ ( $10\mu\text{mol/L}$ ) は CYP3A4 を誘導しなかった。さらに、CYP1A2 及び CYP2B6 誘導作用についてヒト肝細胞を用いて検討した結果、ルキソリチニブ ( $10\mu\text{mol/L}$ ) は CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しなかった。

(3)初回通過効果の有無  
及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) 健康成人（外国人のデータ）<sup>70)</sup>

4つの海外第I相試験で外国人健康成人に本剤を経口投与したところ、血漿中の代謝物量（代謝物8種類\*の合計のAUC）は未変化体の55～65%であり、各代謝物のpSTAT3に対するIC<sub>50</sub>は未変化体で0.28μmol/L、8種の代謝物で0.4～1.5μmol/Lで未変化体の約1/5～1/2であった。また、代謝物全体でシグナル伝達性転写因子3のリン酸化（pSTAT3）阻害の程度は未変化体の15～18%と推定された。

\*代謝物8種類：M7、M8、M9、M11、M14、M16、M18、M27

2) 健康成人（外国人のデータ）

ルキシソリチニブ 25mg 投与群 20 例について、ルキシソリチニブの代謝物の血漿中濃度を定量した。血漿中の主代謝物はM18で、その次にM27が多く、各々AUC換算で未変化体の25%及び11%であった<sup>71)</sup>。

未変化体、M18及びM27の血漿中濃度推移を未変化体のAUCの大きさに応じて3つのグループ（high、medium及びlow）に分けて下図に示す。未変化体濃度が高いほど、これらの代謝物濃度も高い傾向がみられた。

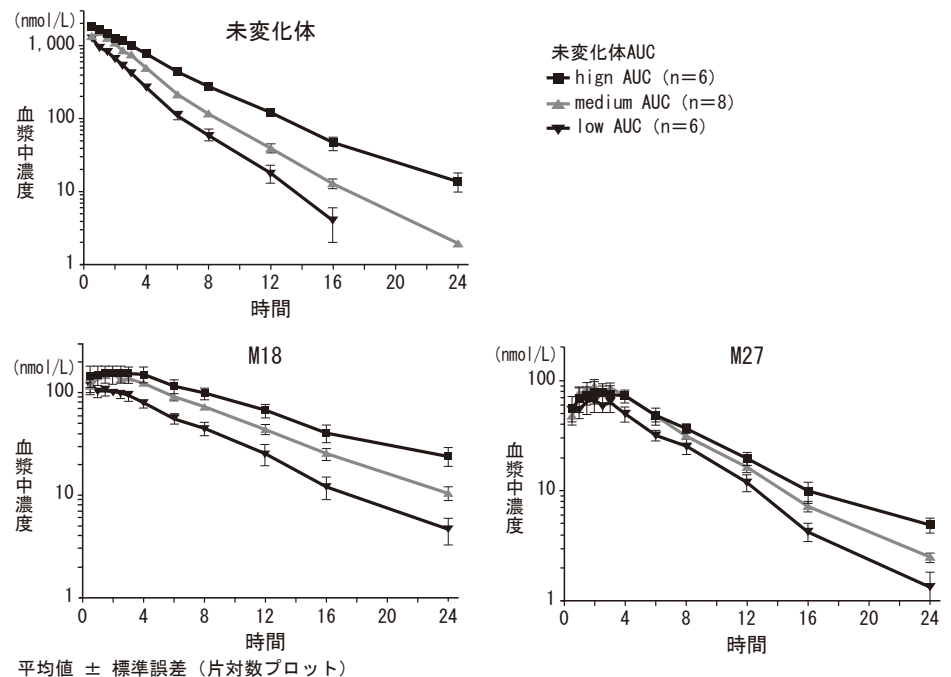
外国人健康成人にルキシソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与した場合の未変化体及び代謝物に関する薬物動態パラメータ（138 試験）

化合物	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (h・nmol/L)	AUC (%)*
未変化体	1,580 (28.0%)	0.58 (0.58-1.6)	2.6 (43%)	5,350 (37.6%)	-
M18	143 (31.8%)	1.8 (0.50-4.0)	5.8 (33%)	1,364 (44.7%)	25%
M27	81.5 (37.5%)	2.8 (1.0-4.0)	4.5 (20%)	606 (30.3%)	11%

n=20；パラメータ値：幾何平均値（CV%）、Tmaxは中央値（最小値・最大値）。

\*未変化体に対する%（AUCinf）

外国人健康成人にルキシソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与した場合の未変化体及び代謝物M18及びM27の血漿中濃度（138 試験）



## VII-7. 排泄

### 1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中に排泄される。

### 2) 排泄率

健康成人（外国人のデータ）<sup>62)</sup>

外国人健康成人（6例）に<sup>14</sup>C-ルキシソリチニブ 25mgを単回経口投与したとき、192時間までの放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された。

#### 薬物動態試験：累積排泄（ヒト）

時間	排泄率（用量に対する割合 [%]）	
	尿	糞
0-8 時間	45	0.5
8-24 時間	70	
24-48 時間	73	9.9
48-72 時間	73	16
72-192 時間	74	22
0-192 時間	74	22
合計	96	

## VII-8. トランスポーターに関する情報

### *in vitro* のデータ <sup>68)</sup>

*in vitro* 試験において、ルキシソリチニブは、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）をはじめとする各種ヒト薬物トランスポーターに対する阻害作用が認められた。得られたIC<sub>50</sub>から経口投与後に吸収され血液（体循環）中に入ったルキシソリチニブによるトランスポーター阻害作用の可能性は低いと考えられたが、本剤経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、腸のP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。一方、ルキシソリチニブの主代謝物M18は、3μmol/Lの濃度でいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。

#### ルキシソリチニブ\*のヒト薬物トランスポーターに関するIC<sub>50</sub>

トランスポーター	IC <sub>50</sub> (μmol/L)
P-gp	21
BCRP	48.0
OATP1B1	19.3
OATP1B3	20.5
OAT1	NI
OAT3	6.5
OCT1	9.1
OCT2	9.8

\* M18は、3μmol/Lの濃度でいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった。  
NI：検討した最高濃度（37.5μmol/L）で阻害作用を示さなかった。

## VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参考〉

健康成人（CL<sub>cr</sub> 80mL/min 超）及び透析患者（透析を受けている末期腎機能障害患者）を対象にルキシソリチニブ 25mgを単回経口投与し、薬物動態を検討した結果、透析によって除去されるルキシソリチニブは非常に少ないと考えられた。健康成人と透析患者で薬物動態に大きな違いはなかった。また、本剤投与前に透析を行った場合に比べて、投与後に血液透析を行った場合、代謝物のAUCは低下したことから、代謝物に関しては透析可能であると考えられた。pSTAT3阻害は、健康成人と投与後に透析を受けた患者において大きな差はなかった。一方、投与前に透析を行った患者では、他の患者群に比べ阻害作用が持続したが、投与後48時間に再度透析を行ったのち4時間後では他の患者群と同様のレベルに回復した<sup>72)</sup>。（「VII-10. 特定の背景を有する患者 2）腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)<sup>73)</sup>

健康成人及び肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類:軽度;クラス A、中等度;クラス B、重度;クラス C) 32 例 (各群 8 例) を対象として、ルキソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、AUC は健康成人に比べて軽度、中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ 87%、28%及び 65%高かったが、3 つの患者群間で重症度と AUC の間に明確な関係は認められなかった。C<sub>max</sub> は肝機能障害患者と健康成人で差はなかった。T<sub>1/2</sub> は、健康成人 (2.8 時間) に比べて肝機能障害患者 (各投与群で 4.1 ~ 5.0 時間) で延長した。8 種類の代謝物の AUC (合計) は、未変化体の AUC に対して健康成人で 59%、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ 39%、39%及び 44%であった。

外国人健康成人及び肝機能障害患者にルキソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (上段: 平均値±標準偏差、下段: 幾何平均値)

	C <sub>max</sub> (nmol/L)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>clast</sub> (h·nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (h·nmol/L)	CL/F (L/h)
健康成人 (n=8)	1,500 ± 693 1,350	0.75 ± 0.46 0.66	2.8 ± 0.7 2.7	3,850 ± 1,630 3,510	3,860 ± 1,640 3,520	25.6 ± 12.7 23.2
軽度肝機能 障害患者 (n=8)	1,300 ± 408 1,240	1.4 ± 0.4 1.3	4.6 ± 1.4 4.5	7,430 ± 3,940 6,550	7,480 ± 4,000 6,590	14.2 ± 8.24 12.4
中等度肝機能 障害患者 (n=8)	1,100 ± 390 1,050	1.0 ± 0.5 0.87	4.1 ± 1.1 3.9	4,670 ± 1,490 4,490	4,690 ± 1,500 4,510	18.7 ± 4.97 18.1
重度肝機能 障害患者 (n=8)	1,240 ± 496 1,150	1.3 ± 0.5 1.2	5.0 ± 1.6 4.9	6,220 ± 2,720 5,800	6,250 ± 2,720 5,830	14.9 ± 5.45 14.0
p 値 <sup>a)</sup>	0.645	0.0718	0.0017	0.0372	0.0362	0.0362
幾何平均値の比 (90%信頼区間) <sup>b)</sup>						
軽度肝機能 障害患者	92% (66-129%)	-	-	187% (129-271%)	187% (129-271%)	-
中等度肝機能 障害患者	78% (56-110%)	-	-	128% (88-186%)	128% (88-185%)	-
重度肝機能 障害患者	85% (60-119%)	-	-	165% (114-240%)	165% (114-240%)	-

a) 対数変換値の ANOVA から得られた p 値

b) 対健康成人

2) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)<sup>72)</sup>

健康成人 (CL<sub>cr</sub> 80mL/min 超)、軽度腎機能障害患者 (CL<sub>cr</sub> 50 ~ 80mL/min)、中等度腎機能障害患者 (CL<sub>cr</sub> 30 ~ 49mL/min)、重度腎機能障害患者 (CL<sub>cr</sub> 30mL/min 未満) 及び透析を受けている末期腎機能障害患者 (合計 40 例、各群 8 例) にルキソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった。8 種類の活性代謝物の AUC (合計) は、未変化体の AUC に対して、健康成人で 61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で 79%、117%及び 173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で 346%及び 297%であり、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、錠 5mg・10mg では、骨髄線維症の場合、「通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg ~ 25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。」であり、真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る) の場合、「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが 1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」であり、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。また、内用液では、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合) の場合、「通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。通常、6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人健康成人及び腎機能障害患者にルキソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h·nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (h·nmol/L)	CL/F (L/h)
健康成人 (n=8)	1,150 ± 332 1,110	0.94 ± 0.42 0.85	3.8 ± 0.87 3.7	4,300 ± 1,030 4,210	4,330 ± 1,040 4,230	19.7 ± 4.02 19.3
軽度腎機能 障害患者 (n=8)	1,300 ± 494 1,240	1.1 ± 0.52 0.99	3.9 ± 0.96 3.8	4,780 ± 1,030 4,650	4,790 ± 1,030 4,670	18.0 ± 5.62 17.5
中等度 腎機能 障害患者 (n=8)	1,320 ± 291 1,290	0.75 ± 0.46 0.66	3.7 ± 0.94 3.6	5,270 ± 1,230 5,140	5,290 ± 1,240 5,160	16.2 ± 4.08 15.8
重度腎機能 障害患者 (n=8)	929 ± 309 882	1.0 ± 0.46 0.90	3.7 ± 0.71 3.6	4,530 ± 1,290 4,350	4,540 ± 1,290 4,360	19.6 ± 6.87 18.7
末期腎機能 障害患者 / 投与前透析 (n=4)*	1,060 ± 78.7 1,060	1.0 ± 0.41 0.93	3.6 ± 0.81 3.6	3,900 ± 377 3,890	3,930 ± 370 3,920	20.9 ± 1.84 20.8
末期腎機能 障害患者 / 投与後透析 (n=4)*	1,050 ± 230 1,040	1.0 ± 0.41 0.93	2.8 ± 0.68 2.8	3,510 ± 604 3,470	3,530 ± 612 3,480	23.8 ± 4.97 23.4
p 値 <sup>a)</sup>	0.075 0.102	0.571 0.681	0.992 0.412	0.367 0.155	0.375 0.158	0.375 0.158
幾何平均値の比（90%信頼区間） <sup>b)</sup>						
軽度腎機能 障害患者	111% (89-140%)	-	-	111% (90-136%)	110% (90-136%)	-
中等度 腎機能 障害患者	116% (92-146%)	-	-	122% (99-150%)	122% (99-150%)	-
重度腎機能 障害患者	79% (63-99%)	-	-	103% (84-127%)	103% (84-127%)	-
末期腎機能 障害患者 / 投与前透析 (n=4)	95% (72-125%)	-	-	92% (72-119%)	93% (72-119%)	-
末期腎機能 障害患者 / 投与後透析 (n=4)	93% (70-123%)	-	-	82% (64-106%)	82% (64-106%)	-

\* 末期腎機能障害患者：投与前に透析を行った場合と投与後 3 時間に透析を行った場合で薬物動態を検討した。

a) 対数変換値の ANOVA から得られた p 値(上段:末期腎機能障害患者 / 投与後透析を除くコホート、下段:全コホート)

b) 対健康成人

### 3) 青少年患者における薬物動態<sup>74)</sup>

造血幹細胞移植後の GVHD 患者を対象とした臨床試験 (C2301/REACH2 試験及び D2301/REACH3 試験) の結果から、ルキソリチニブの青少年と成人で Cmax、AUC 及びトラフ濃度に明らかな違いはなく、母集団薬物動態解析でも体表面積による血漿中濃度への明らかな影響はみられなかったことから、成人と青少年で血漿中濃度に明らかな影響はないと考えられた。(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) 患者」及び「VII-3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

### 4) 2 歳未満の患者における薬物動態<sup>75)</sup>

造血幹細胞移植後の小児 GVHD 患者を対象とした臨床試験 (F12201/REACH4 試験及び G12201/REACH5 試験) では、28 日齢以上 2 歳未満の小児患者の組入れがなかったため、2 歳以上 18 歳未満の患者で得られたデータに基づく生理学的薬物動態モデリングの手法を用い、ルキソリチニブの薬物動態及び用量を予測した。

28 日齢以上 2 歳未満の急性及び慢性 GVHD 患者にそれぞれ 56 日間及び 168 日間 4.0mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回経口投与したときの曝露量シミュレーションの結果、急性及び慢性 GVHD 患者で予測されたパラメータの幾何平均の範囲は、2 歳以上 18 歳未満の患者で得られた結果と比べてほぼ同様であった。

予測結果及び薬物動態に個体間変動が認められることを踏まえ、2 歳未満の急性及び慢性 GVHD 患者の開始用量として、2 歳以上 6 歳未満の患者と同じ 4mg/m<sup>2</sup> を投与することが妥当と考えられた。

28 日齢以上 2 歳未満の患者に 4.0mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回経口投与を投与した場合の Cmax 及び AUC<sub>0-12h</sub> のシミュレーション結果

投与開始時の年齢 (月)	急性 GVHD				慢性 GVHD			
	Day1		Day56		Day1		Day168	
	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)
1	105 (30)	460 (48)	86.0 (32)	371 (54)	159 (32)	514 (47)	119 (34)	380 (54)
3	91.5 (30)	394 (48)	84.6 (32)	366 (54)	151 (32)	473 (46)	124 (34)	396 (54)
6	82.5 (30)	358 (47)	82.0 (33)	357 (54)	143 (32)	444 (46)	129 (33)	409 (54)
12	75.8 (31)	328 (47)	80.2 (33)	349 (54)	134 (33)	414 (45)	132 (33)	420 (54)
22	71.4 (31)	306 (46)	77.0 (33)	332 (54)	128 (33)	389 (45)	131 (33)	409 (54)

幾何平均 (幾何 CV%)、シミュレーションでは 10 例の試験を 10 回実施。

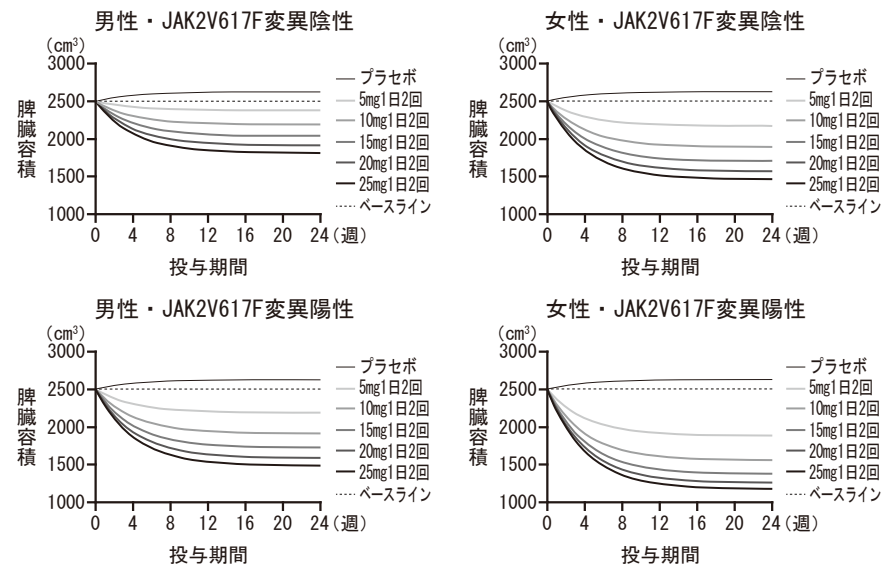
## VII-11. その他

### 1) MF 患者における曝露と有効性の関係<sup>76)</sup>

ルキソリチニブの曝露量と有効性評価項目である脾臓容積の縮小の関係について、MF 患者を対象とした臨床試験 251 試験、351 試験 /COMFORT-I 試験及び A2352/COMFORT-II 試験で検討した。脾臓容積の経時的推移と血漿中ルキソリチニブ濃度 (脾臓評価日前 14 日間の平均濃度) の関係を、Imax モデルを使った indirect response モデルで解析し、ベースラインの患者状態等の影響を検討した。なお、個々の患者における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度は母集団薬物動態モデルから推定した。

ベースラインにおける脾臓容積を母集団中央値の 2505cm<sup>3</sup> と仮定して種々の投与量で脾臓容積の経時的推移をシミュレートした結果、共変量である性別及び JAK2V617F 変異にかかわらず、プラセボに比べて 5mg1 日 2 回投与から脾臓容積の縮小が期待でき、用量の増加に伴って脾臓容積の縮小度は大きくなることが示唆された。

## 脾臓容積の経時変化に関するシミュレーション結果



### 2) PV 患者における曝露量と有効性の関係<sup>7)</sup>

PV 患者におけるルキシソリチニブの曝露量と有効性の関係は PV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B2301/RESPONSE 試験) の成績を用いて解析した。ルキシソリチニブの曝露量は、個体別の 1 日平均用量を母集団薬物動態解析から得られた CL/F の個体別ベイズ推定値で除して算出した、定常状態の 1 日平均血漿中濃度を用いて、32 週時の奏効率 (脾臓容積縮小、瀉血実施の有無、瀉血回数) を評価した。

32 週時の奏効率についてロジスティック回帰モデルで解析したところ、定常状態の 1 日平均血漿中濃度は 32 週時の奏効率の予測因子であり、53.5nM (ルキシソリチニブを 5mg 増加したときの 1 日平均血漿中濃度に相当) 上昇するごとにオッズ比は 55.5% 増加すると考えられた。

MF 患者の解析で使用した indirect response model を用いて、ルキシソリチニブ投与による脾臓容積の縮小作用が最大になるまでの時間を検討した結果、MF 患者に比べ PV 患者の方が約 3.8 倍長い期間を要することが示唆された。また、PV 患者でのルキシソリチニブ投与による脾臓容積の縮小の IC<sub>50</sub> 値は MF 患者より小さかった。

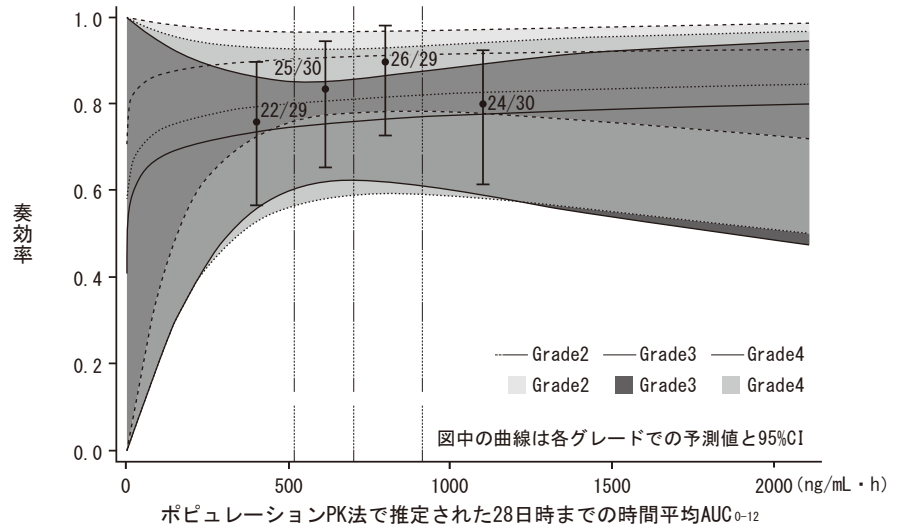
### 3) 造血幹細胞移植後の GVHD 患者における曝露量と有効性の関係<sup>78)</sup>

#### ①急性 GVHD

ルキシソリチニブの曝露量と 28 日時の奏効率の関係を造血幹細胞移植後の急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験) のデータを用いてロジスティック回帰モデルで検討した。曝露量の四分位数で患者を 4 つにグループ分けした場合、各グループの奏効率 (95%CI) には重なりがみられ、モデル解析の結果、曝露量の 50% 減少に対するオッズ比 (95%CI) は 0.859 (0.397, 1.857) であり、曝露量の減少により奏効率が低下する傾向がみられたが、統計的に有意な影響は認められなかった。

ベースライン時の急性 GVHD グレード別で奏効率の予測値 (グレードⅡ、グレードⅢ及びⅣの患者での予測値) をみたところ、グレード間で重なりがみられ、いずれも統計的に有意な差が認められなかった。

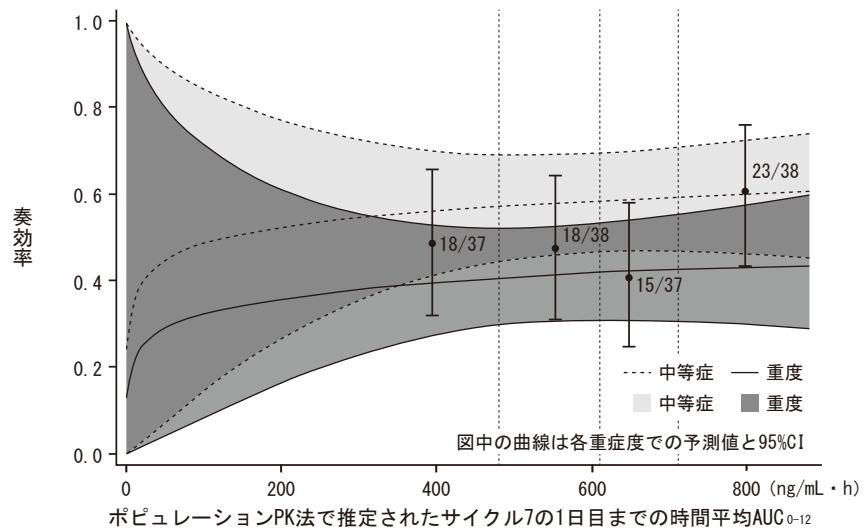
曝露量と奏効率に関するロジスティック回帰分析



②慢性 GVHD

ルキソリチニブの曝露量とサイクル7の1日目の奏効率の関係を造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験国際共同第Ⅲ相試験(D2301/REACH3試験)のデータを用いてロジスティック回帰モデルで検討した。曝露量の四分位数で患者をグループ分けした場合、各グループの奏効率(95%CI)には重なりがみられ、モデル解析の結果、曝露量の50%減少に対するオッズ比は0.856(0.447, 1.640)であり、曝露量の減少により奏効率が低下する傾向がみられたが、統計的に有意な影響は認められなかった。ベースライン時の重症度別で奏効率の予測値を見たところ、中等症に比べて重症患者で奏効率の予測値が低い傾向がみられ、中等症患者に対する重症患者のオッズ比は0.506(0.263, 0.974)と低かった。

曝露量と奏効率に関するロジスティック回帰分析



#### 4) 造血幹細胞移植後の GVHD 患者における血小板数推移に関する母集団薬物動態／薬力学解析<sup>78)</sup>

骨髓線維症患者を対象とした臨床試験における母集団 PK/PD 解析の結果を参考に、ルキシリチニブ投与後の血小板数の時間推移を説明する母集団 PK/PD モデルを構築し、ルキシリチニブ投与による血小板数への影響を検討した。造血幹細胞移植後の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (D2301/REACH3 試験) では患者の多くで血小板数が回復したことから急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C2301/REACH2 試験) のデータのみを使用した。ベースラインの血小板数が時間依存的共変量として組み入れられ、その他の共変量は認められなかった。ベースラインの血小板数の平均値は約  $79,000/\text{mm}^3$  であった。血小板の分化・生成に要する時間は約 8 日間と推定され、移植後時間が経過するにつれて血小板数は回復すると考えられた。ルキシリチニブ投与後については、C2301 試験の治療期に相当する 168 日間を  $5\text{mg}1$  日 2 回又は  $10\text{mg}1$  日 2 回投与した場合の血小板数をシミュレーションした (血小板輸血は行わないと仮定)。

その結果、 $5\text{mg}1$  日 2 回及び  $10\text{mg}1$  日 2 回投与での血小板数はそれぞれ  $70,000/\text{mm}^3$  及び  $50,000/\text{mm}^3$  (中央値) まで減少し、回復については  $100,000/\text{mm}^3$  超までの回復に  $5\text{mg}1$  日 2 回投与では 125 日、 $10\text{mg}1$  日 2 回投与では 168 日超かかると考えられた。また  $5\text{mg}1$  日 2 回及び  $10\text{mg}1$  日 2 回投与で血小板数が  $100,000/\text{mm}^3$  未満の減少を示す患者の割合はそれぞれ 80.1% 及び 89.1%、 $50,000/\text{mm}^3$  未満の減少 (Grade3 以上の減少) を示す患者の割合はそれぞれ 42.3% 及び 61.5% と、 $5\text{mg}1$  日 2 回投与に比べ  $10\text{mg}1$  日 2 回投与でより血小板が減少すると考えられた。また C2301/REACH2 試験のプロトコールの用量漸減基準に従い、ルキシリチニブを 56 日間  $10\text{mg}1$  日 2 回投与したのち、56 日ごとに  $5\text{mg}1$  日 2 回、 $5\text{mg}1$  日 1 回と漸減した場合の血小板数についてもシミュレーションを行った結果、血小板数が  $100,000/\text{mm}^3$  未満の減少を示す患者の割合は 89.1%、 $50,000/\text{mm}^3$  未満の減少を示す患者の割合は 61.5% と上記の  $10\text{mg}1$  日 2 回を継続投与した場合と同様であったが、回復に関しては  $10\text{mg}1$  日 2 回継続投与に比べ早く回復し、168 日の治療期終了までに  $100,000/\text{mm}^3$  超に回復すると考えられた。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]

#### （解説）

- 1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分措置できる医療施設及び医師のもとで投与されるよう、また、本剤投与により、副作用があらわれる可能性があること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、且つ治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤が投与されるよう、注意喚起を設定した。
- 1.2 本剤は JAK1 及び JAK2 を阻害することにより、造血及び免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達を阻害することから、免疫を抑制すると考えられる。本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがあり、特に免疫機能の低下した患者においては感染症のリスクが高まると考えられる。臨床試験でも、結核や敗血症などの重篤な感染症が報告されており、敗血症による死亡例が報告されていることから、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分観察し、感染症の発現や悪化に注意が必要と考え設定した。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

#### （解説）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
- 2.2 「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

### VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の JAK1 及び JAK2 阻害作用により、造血機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達が阻害され、血小板減少症、貧血、好中球減少症などの血液毒性が発現すると考えられる。MF 患者を対象とした臨床試験では、本剤を投与された患者に用量依存的に血小板減少症、貧血及び好中球減少症が認められ、特に血小板減少症及び貧血は、対照群と比較して本剤投与群で高頻度が発現し、Grade3 以上の有害事象の発現率も高い傾向がみられた。本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 本剤の JAK1 及び JAK2 阻害作用により、免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達が阻害され、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現もしくは悪化すると考えられる。特に、結核の既感染者では結核が活動化したり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既感染者（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体もしくは HBs 抗体陽性の患者）では、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。また、免疫機能の低下した患者では感染症のリスクが高まると考えられる。MF 患者を対象とした臨床試験では、感染症の有害事象の発現率が高く、特に Grade3 以上の感染症は、対照群と比較して本剤投与群で高い傾向が認められた。また、外国人患者と比較して日本人患者で感染症の発現率が高い傾向がみられ、日本人患者で、敗血症による死亡例も報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮するとともに、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 臨床試験において帯状疱疹の有害事象が報告されている。また、MF 患者を対象とした臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向がみられた。帯状疱疹は本剤投与により免疫抑制状態に至った結果、日和見感染症として発現すると考えられる。通常、帯状疱疹は初期症状（神経痛様の痛みやそう痒感、その後知覚神経の走行に一致する片側性の帯状疱疹）がみられた後、数病日のうちに悪化がみられ、重症化することがあり、重症化するとヘルペス後神経痛などの後遺症を残すリスクが高くなる<sup>79)</sup>。帯状疱疹が発現した場合には、発症早期に治療を開始することが必要であると考えられることから、本剤の投与開始前に患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導する必要がある。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.4 臨床試験において脳出血等の頭蓋内出血、胃腸出血、挫傷、処置後出血、鼻出血、血尿等の出血性事象の有害事象が報告されている。本剤による血小板減少と出血性事象との関連性は明確ではないものの、本剤投与により高頻度で血小板減少症が報告されており、重度の血小板減少は出血のリスクを増大させると考えられる。本剤投与中及び本剤投与後は、定期的に血液検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 臨床試験において、AST 上昇、ALT 上昇等の肝機能障害が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変（総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上）を有する患者

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

#### （解説）

- 9.1.1 本剤の JAK1 及び JAK2 阻害作用により、結核の免疫防御機構に關与する重要なサイトカインの産生が抑制されると考えられる<sup>80)</sup>。結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）では、結核を活動化させるおそれがあるため設定した。本剤投与にあたっては、結核感染の有無を確認し、適切な処置の実施を考慮する必要があると考えられる。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.2 敗血症、肺炎、ウイルス感染等の感染症を合併している患者では、本剤の JAK1 及び JAK2 阻害による免疫抑制作用により、感染症の病態を悪化させるおそれがあるため設定した。本剤投与前に感染の有無を確認し適切な処置の実施を考慮するとともに、患者の症状や状態を注意深く観察しながら安全性に留意し、慎重に投与する必要があると考えられる。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 9.1.3 本剤の JAK1 及び JAK2 阻害作用により、免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達が阻害されると考えられ、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既感染者（HBs抗原陰性かつHBc抗体もしくはHBs抗体陽性の患者）では、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与に先立って肝炎ウイルスの感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮する必要があると考えられる。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.4 当該患者では肝機能低下に注意する必要があると考え、必要に応じて本剤の投与量を調節する必要があると考え設定した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。  
[16.6.1 参照]

#### (解説)

腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を評価した試験<sup>72)</sup>の結果、健康成人（CLcr80mL/min 超）、軽度腎機能障害患者（CLcr50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr30mL/min 未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者に本剤 25mg を空腹時に単回経口投与した場合（透析患者では、投与前に透析を行った場合と投与後 3 時間に透析を行った場合で評価）、軽度～中等度の腎機能障害を有する患者ではルキソリチニブの薬物動態は健康成人と大きな差はみられなかった。しかし、ルキソリチニブの 8 種類の活性代謝物の AUC の合計は、腎機能障害の重症度が高くなるにつれて増加し、未変化体の AUC に対して健康成人で 61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 79%、117%及び 173%、投与前及び投与後に透析を行った患者でそれぞれ 346%及び 297%と、腎機能障害の重症度が高いほど増加する傾向が認められた。また、代謝物の T<sub>1/2</sub> は、健康成人で 6.9 時間、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 7.2、7.8 及び 8.2 時間、投与前及び投与後に透析を行った患者でそれぞれ 8.1 及び 8.3 時間と、健康成人と比較して腎機能障害患者でわずかに延長する傾向が認められた。

試験結果より、腎機能障害患者では、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考え設定した。（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。  
[16.6.2 参照]

#### (解説)

肝機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を評価した試験<sup>73)</sup>の結果、ルキソリチニブの AUC<sub>inf</sub>（幾何平均値）は、健康成人に比べて Child-Pugh 分類に基づく軽度（Child-Pugh 分類クラス A）、中等度（Child-Pugh 分類クラス B）及び重度（Child-Pugh 分類クラス C）肝機能障害患者でそれぞれ 87%（90%信頼区間：29～171%）、28%（90%信頼区間：-12～86%）及び 65%（90%信頼区間：14～140%）増加し、肝機能障害患者で高い傾向がみられたが、重症度（軽度、中等度及び重度）と AUC の間に明確な関係は認められなかった。また、C<sub>max</sub> は肝機能障害患者と健康成人で差はなかったが、T<sub>1/2</sub> は健康成人（2.8 時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で 4.1～5.0 時間）で延長した。

試験結果より、肝機能障害患者では、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があると考え設定した。（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

本剤は、妊婦への投与に関する試験成績が得られておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。したがって、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することとした。（「Ⅷ -6. (5) 妊婦」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

(解説)

本剤は、妊婦への投与に関する試験成績が得られておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）において、雄雌生殖能への影響は認められなかったが、初期胚発生の影響として、30mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加及び生存胎児数の低下が認められた。胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）において、催奇形性はみられなかったものの、母動物の毒性発現用量である高用量（60mg/kg/日）で胎児重量の減少（ラット及びウサギ）及び後期吸収胚数の増加（ウサギ）が認められた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与を行わないこととした。（「Ⅷ -2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ -6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

(解説)

ヒト乳汁中への移行に関するデータは得られていないが、動物実験（ラット）でルキシソリチニブ及びルキシソリチニブ代謝物の乳汁中への移行が認められていることから、本剤投与中は授乳しないことが望ましいとした。授乳中ラットに<sup>14</sup>C-ルキシソリチニブを経口投与したところ、乳汁/血漿中AUC比は13.4であったことから、ルキシソリチニブ由来の放射性同位元素の乳汁移行性は高いと考えられた。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。[16.6.3 参照]

(解説)

〈骨髄線維症、真性多血症〉

本剤は骨髄線維症及び真性多血症において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児等における安全性が確立していないため明記した。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

本剤は、28日齢以上の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（F12201/REACH4試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G12201/REACH5試験）を実施している。一方、28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、28日齢未満の小児等における安全性が

確立していないため明記した。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われておらず、適切性が確立していないため明記した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

(解説)

MF患者を対象とした臨床試験において、65歳以下の患者と比較して、65歳超の高齢者では、血小板減少症、心不全などの発現率が高い傾向がみられた。高齢者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要があると考えられる。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 に比べて寄与率は小さいが CYP2C9 によっても代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤は P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性が示唆されている。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の 2 つの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ 〔St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)〕 含有食品等 [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

(解説)

本剤は主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 と比較して寄与率は小さいものの一部 CYP2C9 によっても代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤を経口投与した後、腸で薬物濃度が高くなったとき、腸の CYP3A4、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性が示唆されている<sup>69)</sup>。なお、外国人の健康成人を対象とした臨床試験では、本剤は CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかったことが報告されている。そのため、CYP3A4 を阻害する可能性については言及していない。「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

本剤の薬物代謝酵素及び薬物輸送蛋白質 (トランスポーター) を介した薬物相互作用に関する *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果をふまえ、以下の薬剤に対しては、併用の際に注意が必要と考えられる。

・強力な CYP3A4 阻害剤<sup>81)</sup>

外国人健康成人 (16 例) に本剤 10mg の単回投与と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200mg\* を 1 日 2 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較してルキソリチニブの C<sub>max</sub> が 33%、AUC<sub>inf</sub> が 91% 増加し、半減期は幾何平均で 3.5 時間から 5.6 時間 (平均で 3.7 時間から 6.0 時間) に延長したことから設定した。

\*国内未承認 (経口剤)

・CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤<sup>82)</sup>

本剤の代謝には CYP3A4 のほか、CYP2C9 も寄与すると考えられている。外国健康成人 (15 例) に CYP3A4 及び CYP2C9 の両方を阻害する薬剤フルコナゾールを投与 (400mg を 1 日 1 回投与したあと 200mg を 1 日 1 回反復投与) した際の本剤 10mg (単回投与) の薬物動態への影響を検討した試験では、ジャカビ単剤投与と比較してルキソリチニブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、それぞれ 47% 及び 232% 増加、半減期は 2.2 時間から 5.9 時間に延長したことが報告されている。CYP3A4 及び CYP2C9 を同時に阻害する薬剤や CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤を同時に用いる場合には、ルキソリチニブの血中濃度が上昇するおそれがあると考えられることから設定した。

・CYP3A4 阻害剤<sup>81)</sup>

外国人健康成人 (14 例) に本剤 10mg の単回投与と CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン 500mg を 1 日 2 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較してルキソリチニブの半減期に差はなかったものの、C<sub>max</sub> が 8%、AUC<sub>inf</sub> が 27% 増加した。CYP3A4 阻害作用の弱い薬剤と併用する場合においても、ルキソリチニブの血中濃度が上昇するおそれがあるため、設定した。

・CYP3A4 誘導剤<sup>81)</sup>

外国人健康成人 (12 例) に本剤 50mg の単回投与と強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較してルキソリチニブの C<sub>max</sub> が 52%、AUC<sub>inf</sub> が 71% 減少し、半減期は幾何平均で 3.2 時間から 1.6 時間 (平均で 3.3 時間から 1.7 時間) に短縮した。CYP3A4 誘導作用を示す薬剤と併用する場合においてルキソリチニブの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があることから設定した。

・ミダゾラム

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

・経口避妊薬

「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（33.3%）、貧血（29.9%）、好中球減少症（10.7%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。[8.1 参照]

（解説）

骨髄抑制は本剤の薬理学的作用から予想される副作用であり、臨床試験において重篤な血小板減少症、貧血、好中球減少症が報告されている。また、MFを対象とした臨床試験では、これらの副作用は用量依存的に発現する傾向がみられている。本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

貧血及び休薬による MF の症状再発（汎血球減少、脾腫増大）がみられた症例

患者背景	
性別・年齢	女・50代
使用理由（合併症）	PPV-MF（高尿酸血症、低γグロブリン血症）
併用薬	アロプリノール
備考	国内症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
40mg (33日間) ↓ 20mg (14日間) ↓ 休薬 (12日間) ↓ 10mg (継続)	投与開始日 投与 34 日目 投与 48 日目 (休薬日) 休薬 8 日目 休薬 9 日目 休薬 10 日目 休薬 11 日目 休薬 12 日目 休薬 13 日目 (再開日) 再開 2 日目 再開 3 日目 再開 5 日目 再開 6 日目 再開 7 日目 再開 11 日目	本剤 40mg/日（20mg、1日2回）の投与開始。 全身倦怠感あり。ヘモグロビン 8.1g/dL に低下したため、本剤 20mg/日（10mg、1日2回）に減量。 全身倦怠感あり。ヘモグロビン 7.0g/dL に低下したため、本剤を休薬。  発熱・悪心のため、食事摂取不良。PS（Performance Status）4 と全身状態悪化し、精査加療目的のため緊急入院。 ヘモグロビン 5.4g/dL、C-反応性蛋白（CRP）8.0mg/dL、体温 37.8℃、収縮期血圧/拡張期血圧 99/47、動脈血酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）97%。赤血球濃厚液 2 単位輸血。ブドウ糖加アセテートリンゲル液 500mL/日、抗生剤（SBT/ABPC*）6g/日投与。 ヘモグロビン 5.7g/dL、体温 36.8℃、収縮期血圧/拡張期血圧 99/47、SpO <sub>2</sub> 97%。赤血球濃厚液 4 単位輸血。脾臓サイズは臍下 5 横指に増大。 ヘモグロビン 8.4g/dL、体温 37.1℃。 ヘモグロビン 6.8g/dL、体温 38.7℃、収縮期血圧/拡張期血圧 102/52、動脈血酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）97%。赤血球濃厚液 2 単位輸血。 体温 37.1℃、収縮期血圧/拡張期血圧 98/49。脾臓サイズは臍下 6 横指に増大。赤血球濃厚液 2 単位輸血。抗生剤（SBT/ABPC）中止し、セフェピム塩酸塩 2g/日に変更。顔面及び下肢浮腫に対しフロセミド 20mg 点滴静注。 脾腫増大しているため、本剤 10mg/日（5mg、1日2回）で内服再開。 ヘモグロビン 8.2g/dL、体温 36.4℃と解熱傾向。 ヘモグロビン 8.7g/dL、体温 36.4℃。脾臓サイズは臍下 6 横指大。腹部膨満感強い。 ヘモグロビン 9.2g/dL。脾臓サイズは臍下 3～4 横指に縮小。腹部膨満感は軽減。浮腫もほぼ消失。 ヘモグロビン 9.8g/dL、CRP 0.7mg/dL。 腹部に強い痛みを訴え、アセトアミノフェン 400mg を内服するも改善なく、痛み増強。塩酸ペンタゾシン 1A 点滴静注にて痛み消失し、経過観察。 ヘモグロビン 9.9g/dL。腹痛なし。 貧血状態は回復。腹痛もなく、経過良好のため退院。

\* SBT/ABPC：スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム

項目名 (単位)	投与 開始 日	投与 13日 目	投与 34日 目	投与 48日目 (休薬日)	休薬 8日 目	休薬 9日 目	休薬 10日 目	休薬 11日 目	休薬 13日目 (再開日)	再開 2日 目	再開 3日 目	再開 5日 目	再開 7日 目	再開 8日 目	再開 10日 目	再開 17日 目
体温 (°C)	-	-	-	-	37.8	36.8	37.1	38.7	36.4	36.4	-	-	-	-	-	-
WBC (/mm <sup>3</sup> )	9,400	16,100	5,500	6,700	6,800	6,800	9,000	5,000	6,400	6,700	7,100	10,800	10,000	9,800	11,400	21,200
RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	370	455	315	276	218	220	312	258	307	314	346	373	378	362	380	389
Hb (g/dL)	10.1	11.9	8.1	7.0	5.4	5.7	8.4	6.8	8.2	8.7	9.2	9.8	9.9	9.5	9.9	10.2
Ht (%)	32.1	37.9	26.1	22.6	17.5	17.9	25.8	21.5	25.8	26.3	29.2	31.4	32.7	30.7	32.2	32.7
MCV (fl)	86.7	83.3	82.9	81.9	80.3	81.4	82.7	83.3	84.0	83.9	84.4	84.2	86.5	84.8	84.7	84.1
MCH (pg)	27.3	26.2	25.7	25.4	24.8	25.9	26.9	26.4	26.7	27.8	26.6	26.3	26.2	26.2	26.1	26.2
MCHC (g/dL)	31.5	31.4	31.0	31.0	30.9	31.8	32.6	31.6	31.8	33.1	31.5	31.2	30.3	30.9	30.7	31.2
PLT (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	28.4	21.2	10.9	9.5	7.5	6.4	6.1	5.3	5.2	5.4	6.8	8.5	11.1	12.5	18.6	16.2
CRP (mg/dL)	-	< 0.3	< 0.3	0.7	8.0	5.7	5.1	9.7	7.4	3.9	1.9	0.7	0.7	< 0.3	0.6	0.5

WBC：白血球数、RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、PLT：血小板数、CRP：C-反応性蛋白

### 11.1.2 感染症 (16.7%)

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹 (1.7%)、尿路感染 (2.6%)、結核 (0.1%) 等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3 参照]

#### (解説)

本剤の薬理学的作用から重篤な感染症のリスクが増大する可能性があり、特に免疫機能の低下した患者ではそのリスクが高まると考えられる。本剤の臨床試験において帯状疱疹、尿路感染等の重篤な感染症や日和見感染が報告されており、本剤との因果関係が否定できない敗血症や肺炎等の感染症による死亡例が報告されている。

本剤投与中及び本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行うとともに本剤の休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

繰り返す細菌・ウイルス感染症（帯状疱疹、急性胆嚢炎、発熱、肺炎、尿路感染症、急性腸炎、細菌性肺炎）がみられた症例

患者背景	
性別・年齢	女・60代
使用理由（合併症）	PMF (血小板数減少、便秘、末梢性浮腫、胃潰瘍、不眠、高尿酸血症、貧血、癌性疼痛、二次性ヘモクロマトーシス、頭痛)
併用薬	併用被疑薬：プレドニゾン 併用薬：デフェラシロクス、ランソプラゾール、フロセミド、モルヒネ硫酸塩水和物、トリアゾラム、ゾピクロン、酸化マグネシウム、センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物、フェブキソスタット、センナ・センナ実、ベタヒスチンメシル酸塩、塩酸ロメリジン、リザトリプタン安息香酸塩
備考	国内症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
30～10mg (111日間) ↓ 休薬① (2日間) ↓ 10mg (8日間) ↓ 休薬② (46日間) ↓ 20mg (47日間) ↓ 10mg (12日間) ↓ 20mg (27日間) ↓ 中止	投与開始日 投与 105 日目 投与 109 日目 投与 111 日目 (休薬日) 休薬① 2 日目 (再開日) 再開① 6 日目 再開① 8 日目 (休薬日) 休薬② 2 日目 休薬② 3・4 日目 休薬② 11 日目 休薬② 42 日目 休薬② 43 日目 休薬② 44 日目 休薬② 46 日目 (再開日) 再開② 5 日目 再開② 48 日目 再開② 54 日目 再開② 56 日目 再開② 60 日目 再開② 86 日目 (中止日) 中止翌日 中止 2 日目 中止 3 日目 中止 4 日目 中止 5 日目 中止 6 日目 中止 9 日目 中止 10 日目 中止 14 日目 中止 17 日目 中止 21 日目 中止 37 日目	本剤 30mg/日 (15mg、1日2回) の投与開始。 その後、本剤 10～20mg/日で投与継続。 右股関節痛、右下肢に発疹出現。 38°Cの発熱、嘔気と胃痛を自覚。 嘔吐出現し、夜分より本剤休薬。 皮膚科にて帯状疱疹の診断で入院。右臀部～大腿～膝下遠位まで紅暈を伴う小水疱あり。アシクロビル 750mg/日点滴静注、アセトアミノフェン 1,600mg/日内服開始。 夜分より本剤 10mg/日 (5mg、1日2回) で内服再開。 38°Cの発熱、肝酵素上昇及びC-反応性蛋白 (CRP) 上昇発現。 CT実施し、急性胆嚢炎との診断で、抗生剤 (SBT/CPZ*) 4g/日点滴、ウルソデオキシコール酸 300mg/日の内服開始。 血小板低下により、夕分より本剤休薬。 36.3°Cと解熱、皮疹も改善し、帯状疱疹は回復。 帯状疱疹後神経痛に対し、プレガバリン 150～200mg/日、トラマドール塩酸塩+アセトアミノフェン配合錠 (頓用) の内服開始。 CRP陰性化のため退院。 急性胆嚢炎は回復。 輸血目的にて来院。体温 38.8°C、動脈血酸素飽和度 (SpO <sub>2</sub> ) 93% (room air) であり、発熱の精査加療目的にて入院。 抗生剤 (TAZ/PIPC**) 13.5g/日点滴開始。 頭痛に対し髄液検査及び頭部 CT 実施するも、明らかな頭蓋内病変認めず。 37.2°Cと解熱傾向。アセトアミノフェン 1,600mg/日、ペンタゾシン注 7.5mg/日を投与するも頭痛残存。 頭痛のため神経内科にて、スマトリプタンコハク酸塩 50mg (頓用) 処方。 36°C台と解熱したため、抗生剤 (TAZ/PIPC) 終了し、レボフロキサシン 500mg/日内服開始。 本剤 20mg/日 (10mg、1日2回) にて投与再開。 解熱維持のため、退院。 朝に 38.9°Cの発熱、頭痛及び背部痛を認め、救急外来受診。肺炎の診断で、緊急入院。本剤 10mg/日 (5mg、1日2回) に減量。 酸素吸入・抗生剤 (TAZ/PIPC) 18.0g/日の点滴投与開始。解熱緩慢で意識はつきりしないため、内服時誤嚥を考慮し緊急措置としてヒドロコルチゾン注 50mg 投与。 抗生剤 (TAZ/PIPC) を投与終了し、レボフロキサシン 500mg/日内服開始。 経過良好のため、退院。 心音純・肺野清・CRP 0.25mg/dL となり、肺炎は回復。 本剤 20mg/日 (10mg、1日2回) に増量。 尿路感染症、急性腸炎、細菌性肺炎が発現。 発熱・腹痛あり、食事摂取困難。夕分より本剤投与中止。 強い腰痛出現し、来院。内服による疼痛コントロール不能のため入院。内服薬は一旦中止。 発熱・腹痛あり、CRP 18.89mg/dL と炎症反応強いため、抗生剤 (TAZ/PIPC) 18.0g/日を投与。疼痛に対し、塩酸ペンタゾシン注 7.5mg/日 (頓用) を投与。 内服薬 (プレドニゾロン、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、モルヒネ硫酸塩水和物) を再開。夕食より食事摂取可能。 腹痛・胃腸症状は改善傾向。 食事・水分の摂取可能となる。内服薬 (フェブキソスタット、プレガバリン、ベタヒスチンメシル酸塩) を再開。 尿一般細菌検査 : <i>Proteus mirabilis</i> ・ <i>Escherichia coli</i> 8 × 10 <sup>4</sup> CFU/mL。 糞便一般細菌検査 : <i>Enterococcus gallinarum</i> ・ <i>Escherichia coli</i> 陽性。体温 37.4°C、CRP 1.12mg/dL。 日中に 37°C後半の発熱。便は、固形化は認められるものの水様便継続。CRP 1.66mg/dL と再度上昇。抗生剤 (TAZ/PIPC) 中止し、テイコプラニン 800mg/日、メロペネム水和物 2g/日の点滴投与開始。 テイコプラニン 400mg/日へ減量。 体温 36.1°C。便状態は普通便に改善。 体温 36.1°C。レボフロキサシン 500mg/日の内服開始。 症状軽快のため、退院。 体温 36.9°C、CRP 1.39mg/dL。症状消失し、尿路感染症、急性腸炎、細菌性肺炎はいずれも回復。

\* SBT/CPZ : スルバクタムナトリウム / セフォペラゾンナトリウム

\*\* TAZ/PIPC : タゾバクタムナトリウム / ピペラシリンナトリウム

項目名 (単位)	休薬① 2日目 (再開日)	再開① 4日目	再開① 8日目 (休薬日)	休薬② 2日目	休薬② 42日目	休薬② 44日目	再開② 4日目	再開② 11日目	再開② 48日目	再開② 51日目	中止 1日目	中止 2日目	中止 6日目	中止 37日目
CRP (mg/dL)	1.34	0.48	10.36	1.79	4.00	6.45	0.50	0.08	0.79	4.10	18.89	11.78	1.12	1.39
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6,400	7,100	5,100	7,200	13,600	9,500	16,400	14,900	4,200	8,200	6,900	5,100	5,700	11,800
Stab (%)	-	-	11.0	18.0	15.0	15.0	13.0	8.0	13.0	11.0	-	25.0	25.0	9.0
Seg (%)	-	-	39.0	32.0	53.0	59.0	45.5	46.0	25.0	35.0	-	49.0	35.0	59.5
Lym (%)	-	-	22.0	28.0	19.5	6.0	12.5	22.5	41.0	19.0	-	10.0	19.0	21.5
Eos (%)	-	-	-	4.0	-	1.0	2.0	-	1.0	-	-	-	-	-
Bas (%)	-	-	-	2.0	-	-	1.0	0.5	1.0	1.0	-	-	-	-
Mono (%)	-	-	15.0	6.0	3.0	8.0	5.5	5.0	8.0	9.0	-	7.0	5.0	5.0

CRP : C-反応性蛋白、WBC : 白血球数、Stab : 桿状核球、Seg : 分葉核球、Lym : リンパ球、Eos : 好酸球、Bas : 好塩基球、Mono : 単球

### 結核の症例<sup>80)</sup>

患者背景	
性別・年齢	男・不明
使用理由(合併症)	PMF(不明)
併用薬	不明
備考	海外(イタリア)症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置
不明	<p>12年前に原発性骨髄線維症に罹患。  患者は海外第Ⅲ相試験(A2352試験)に登録され、本剤の投与を開始した。  その後、患者に発熱、寝汗、体重減少及び左鼠径部の腫瘍を認めた(時期不明)。  症状発現から2ヵ月後に入院した。  入院時の身体的検査で、左鼠径部のリンパ節腫大、肺聴診で右肺底の捻髪音及び左肺底の肺泡音の低下、明確な肝脾腫大(DL 22.5cm)、末梢性浮腫、髄膜刺激の徴候のない言語緩慢が認められた。  臨床検査結果は、赤血球 <math>277 \times 10^4/\text{mm}^3</math>、ヘモグロビン 8.1g/dL、白血球数 <math>5,490/\text{mm}^3</math>(好中球 64.8%、リンパ球 26%、単球 8.4%)、血小板数 <math>6.9 \times 10^4/\text{mm}^3</math>、総ビリルビン 3.56mg/dL及び直接ビリルビン 2.49mg/dL、アルブミン 2.7g/dL、赤血球沈降速度(ESR) 15mm、C-反応性蛋白質(CRP) 6.94 mg/dLであった。  患者は鼠径部リンパ節切除を受け、微生物学的検査で抗酸菌が検出され、ヒト型結核菌に対する核酸増幅法検査結果(PCR)が陽性であった。  胸部X線で、左中肺野の硬化像が認められた。  クオンティフェロンTBゴールド検査結果は陽性であった(11.3U/mL)。  ヒト型結核菌が3つの喀痰サンプルから培養された。  腹部CTスキャンで、傍大動脈、大動脈大静脈間、腸骨及び左鼠径部のリンパ節に融合と融解がみられた。  イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド及びエタンブトールを用いる標準的な結核治療が開始された。</p>

## 帯状疱疹神経炎の症例

患者背景	
性別・年齢	女・70代
使用理由（合併症）	PPV-MF（高血圧症、逆流性食道炎、腹部膨満、尿失禁）
併用薬	シルニジピン、ラベプラゾールナトリウム、モサプリドクエン酸塩水和物、セレコキシブ、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム
備考	国内症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
40mg (51日間) ↓ 休薬 (26日間) ↓ 20mg (継続)	投与開始日 投与 41 日目 投与 43 日目 休薬 投与 44 日目 投与 50 日目 投与 51 日目 (休薬日)  休薬 4 日目 休薬 5 日目  休薬 10 日目 休薬 14 日目 休薬 16 日目 休薬 21 日目 休薬 27 日目 (再開日)	<p>本剤 40mg/日（20mg、1日2回）の投与開始。</p> <p>右下腿に発疹と水疱が発現し、徐々に増強。</p> <p>皮膚科にて帯状疱疹と診断され、ファムシクロビル錠 1,500mg/日及びゲンタマイシン硫酸塩軟膏（適量）を処方。夕方、玄関で躓き右足関節を捻挫する。</p> <p>腫脹と皮下出血を認め、整形外科にて捻挫と診断され、ジクロフェナクナトリウム軟膏を処方。</p> <p>帯状疱疹による皮疹は痂皮化した。右足関節より先のしびれが増強し背屈できず、躓きが目立ち転倒を繰り返す。メコバラミン 1,500μg/日を投与。</p> <p>痺れと下肢拳上困難による躓きが多く転倒しやすいこと、痺れによる不眠の訴えあり。神経内科にて L5 神経根への波及、脊髄炎が疑われ、入院。検査結果（髄液の帯状疱疹ウイルスに対する遺伝子定量検査結果：感度以下、髄液中にウイルス検出なし）より、吻合経路での L5・S1 神経根炎と診断。</p> <p>プレドニゾロン注 1mg/kg（40mg/body）、アシクロビル注 30mg/kg を投与。</p> <p>夕方より本剤を休薬。</p> <p>下肢の廃用予防のため、リハビリテーション療法開始。</p> <p>プレドニゾロン注、アシクロビル注からプレドニゾロン錠、バラシクロビル塩酸塩錠に切り替え、プレドニゾロンの漸減投与開始。</p> <p>上下肢の神経伝達検査結果：右 TA（前脛骨筋）振幅低下あり、健常側の 10%程度。</p> <p>右下腿の装具装着により歩行に安定感が出てくる。</p> <p>右下腿に装具を装着し外出訓練を開始。右下肢のしびれと疼痛増強。</p> <p>下腿装具装着により院内歩行可能となり、退院。</p> <p>夕方より、本剤 20mg/日（10mg、1日2回）にて投与再開。</p>

### 11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### （解説）

MF 患者を対象としたイギリスでの臨床試験で、本剤との関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症（PML）の症例が 1 例報告されている。本剤による免疫抑制作用は PML の原因となる JC polyoma virus（JC ウイルス）を再活性化させる可能性があり、特に免疫機能の低下した患者ではそのリスクが高まると考えられる。また、本剤の薬理学的作用から、本剤による治療は感染症の発現リスクを増大させる可能性があることから、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に PML に伴う精神神経症状（意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等）の発現など異常が認められた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに本剤の投与を中止し、適切な処置を迅速に行うこと。

## 進行性多巣性白質脳症（PML）の症例<sup>83)</sup>

患者背景	
性別・年齢	男・70代
使用理由（合併症）	MF（不明）
併用薬	不明
備考	海外（イギリス）症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置
40mg (約10週間) ↓ 漸減中止	<p>ヒドロキシウレア療法に難治性の骨髄線維症患者 (intermediate-2) に、本剤 40mg/日 (20mg、1日2回) の投与開始。本剤投与期間中、全身症状は消失し、血球数は正常化した。</p> <p>本剤開始から10週間後、患者は認知障害及び表出性不全失語症として矛盾のない軽度の症状を報告した。その後数週間にわたり、これらの症状は進行し、錯乱増悪、受容性不全失語症及び表出性不全失語症、運動失調及び不安定歩行が発現した。核磁気共鳴画像法 (MRI) で、右側頭頂白質及び前頭葉後部白質内の広範な T<sub>2</sub>-依存性シグナル変化及び左中前頭葉及び左後側頭葉内の小さな病変を認め、PML が強く示唆された。これらの病変が本剤と関連するかどうかは不明であったため、本剤は徐々に中止された。</p> <p>最初の腰椎穿刺では JC ポリオーマウイルス (JCV) は検出されず、その他すべての脳脊髄液検査で特に異常はみられなかった。ヒト免疫不全ウイルスの検査結果は陰性であり、リンパ球絶対数は 885/mm<sup>3</sup> と低かったが、CD4 及び CD8 T リンパ球絶対数は正常であった。</p> <p>その後も症状は進行し続け、重度の左上位運動ニューロン病変による顔面麻痺、両側性の錐体路徴候、並びに重度の不全失語症、構語障害及び運動失調がみられた。再度の MRI で右前頭葉後部及び頭頂葉の広範なシグナル異常及び対側のまばらなシグナル異常を認めた。</p> <p>患者は最終的に脳生検を受け、組織学的所見では、PML と一致する病勢盛んな反応性グリオースが認められた。診断は、生検標本の免疫化学的分析によって確認され、一部の核にシミアンウイルス 40 (SV40) がみられた。本剤の投与中止にも関わらず、神経学的状態は急速に悪化し続けた。ホスピスケアから退院後、この障害は持続したが、患者の運動能力は改善した。</p>

#### 11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血 (0.1%) (初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、胃腸出血 (1.2%)、処置後出血 (0.1%)、鼻出血 (1.3%)、血尿 (0.7%) 等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。  
[8.4 参照]

##### (解説)

臨床試験において脳出血等の頭蓋内出血、胃腸出血、挫傷、処置後出血、鼻出血、血尿等の出血性事象の有害事象が報告されている。また、MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験では、対照群と比較して本剤投与群で Grade3 以上又は重篤な出血性事象の発現が高い傾向がみられ、出血性事象による死亡例も認められた。本剤による血小板減少と出血性事象との関連性は明確ではないものの、本剤投与により高頻度で血小板減少症が報告されており、重度の血小板減少は出血のリスクを増大させると考えられる。本剤投与中及び本剤投与後は、定期的に血液検査を実施するなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

#### 11.1.5 間質性肺疾患 (頻度不明)

##### (解説)

本剤の臨床試験及び市販後に、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患が報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.6 肝機能障害

AST (3.2%)、ALT (4.9%) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5 参照]

##### (解説)

MF 患者を対象とした臨床試験で、対照群と比較して本剤投与群でより多くの AST 上昇、ALT 上昇等のトランスアミナーゼの上昇が報告されており、本剤との因果関係が否定されなかった肝不全/門脈血栓症による死亡例も報告されている。また、これらの臨床試験においては、外国人患者と比較して日本人患者でより多くの肝機能障害が発現する傾向がみられている。PV 患者を対象とした臨床試験では、ALT 高値の発現率は本剤投与群で高く、AST 高値は本剤投与群と BAT 群で同等であった。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

### 11.1.7 心不全 (0.4%)

#### (解説)

臨床試験で Grade3 以上の重篤な心不全の有害事象が報告されており、特に MF 患者を対象とした臨床試験では、外国人患者に比べて日本人患者で発現率が高い傾向がみられている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### 心不全の悪化症例

患者背景	
性別・年齢	女・70代
使用理由 (合併症)	PMF (慢性心不全、心臓弁膜疾患、高血圧、甲状腺機能低下症、高尿酸血症、末梢性浮腫、発疹、下痢、コンパートメント症候群)
併用薬	併用被疑薬：プレドニゾロン、カンデサルタン シレキセチル、スピロノラクトン、アゾセמיד 併用薬：レボチロキシナトリウム、アロプリノール、ラクタミン、天然ケイ酸アルミニウム、膵臓性消化酵素配合剤、ヘパリンナトリウム、レバミピド、ロキソプロフェン、塩化カリウム、スルタミシリントシル酸塩、ジメチルイソプロピルアズレン、アズレン、酸化マグネシウム
備考	国内症例 ベースラインの心不全の重症度：軽症 過去に心不全悪化の既往歴あり

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
40mg (15日間) ↓ 10mg (7日間) ↓ 休薬 (20日間) ↓ 10mg (3日間) ↓ 中止	投与開始日 投与 15 日目 投与 22 日目 (休薬日) 休薬 7 日目 休薬 14 日目 休薬 21 日目 (再開日) 再開 3 日目 (中止日) 中止翌日 中止 2 日目 中止 3 日目 中止 7 日目 中止 10 日目 中止 13 日目 中止 14 日目 中止 20 日目 中止 26 日目	心エコー検査：左心室 (LV)、左心房 (LA)、右心房 (RA)、右心室 (RV)、下大静脈 (IVC) 拡大、胸水あり。 本剤 40mg/日 (20mg、1日2回) の投与開始。 ヘモグロビン 6.9g/dL、血小板数 $10.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ に低下し、本剤 10mg/日 (5mg、1日2回) に減量。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 351.3pg/mL。 ヘモグロビン 6.0g/dL、血小板数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ と悪化し、本剤休薬。 ヘモグロビン 5.0g/dL。赤血球濃厚液 2 単位輸血。 ヘモグロビン 6.1g/dL。赤血球濃厚液 2 単位輸血。 ヘモグロビン 7.9g/dL、血小板数 $15.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ に回復したため、本剤 10mg/日 (5mg、1日2回) にて再開。 全身倦怠感あり。本剤中止。 ヘモグロビン 8.0g/dL、血小板数 $13.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 胸部レントゲン、心電図所見上は問題なし。BNP979.3pg/mL と著明に高値を示し、心不全を疑い、循環器内科に緊急入院。 呼吸苦の訴えあり、動脈血酸素飽和度 (SpO <sub>2</sub> ) 90%前後に低下し、酸素 3L 投与開始。心不全の治療としてニトログリセリン (24mg/日)、フロセמיד (57.6mg/日) の持続注射開始。ニカルジピン (10mL/hr)、ニトログリセリンスプレー (1mL/hr) を 1 日のみ投与。 呼吸苦安定傾向のため、酸素 1L 投与に変更。ニトログリセリン持続注射中止。 BNP544.3pg/mL。 呼吸状態安定し、SpO <sub>2</sub> 95% (room air) のため酸素投与中止。 心不全の症状 (呼吸苦、倦怠感等) が安定したため、フロセמיד持続注射中止し、トリクロルメチアジド 2mg 内服に変更。 BNP499.5pg/mL。 心エコー検査：LV、LA、RA、IVC 拡大、胸水、心のう液あり。 血管内 volume コントロールのため、フロセמיד 60mg 内服開始。 BNP262.4pg/mL。 治験中止とし、ヒドロキシカルバミド 500mg 内服開始。 心不全症状安定し、退院。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5% 以上	1 ~ 5% 未満	1% 未満
感染症	—	肺炎、敗血症、上咽頭炎	サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	—	—
代謝及び栄養障害	—	体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退
精神障害	—	不眠症	—
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	末梢性ニューロパチー、錯感覚
心臓障害	—	—	動悸
血管障害	—	高血圧	—
呼吸器系障害	—	呼吸困難、咳嗽	ラ音
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、上腹部痛	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害	—	γ-GTP 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加	—
皮膚及び皮下組織障害	—	挫傷	発疹、寝汗
筋骨格系障害	—	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛、血中 CK 上昇	骨痛、背部痛
腎及び尿路障害	—	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	—
全身障害	—	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	—
臨床検査	—	—	APTT 延長

- 1) 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検非対照試験(A2202試験)]における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 2) 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験及び A2352/COMFORT-II 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 3) 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 4) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (C2301/REACH2 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 5) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (D2301/REACH3 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 6) 造血幹細胞移植後の小児急性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 [非盲検単群試験 (F12201/REACH4 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

7) 造血幹細胞移植後の小児慢性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験〔非盲検単群試験（G12201/REACH5 試験）〕における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

<参考>

欧州添付文書では、過量投与に関して以下のように記載されている。

欧州添付文書

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdoses with Jakavi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anaemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

欧州添付文書（Jakavi tablets 2024年4月改訂版）

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

〈錠 5mg・10mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈内用液〉

14.2 薬剤調製時の注意

体表面積あたりの用量で使用する際には巻末の投与液量一覧表を参考に調製すること。

（解説）

14.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日日薬連発第240号）に則り、設定した。

14.2 内用液は、6歳未満では体表面積あたりの用量を投与するため、本剤のCCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に基づき設定した。

## VIII-12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象 (Major Adverse Cardiovascular Events : MACE) 及び悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比 (95% 信頼区間) はそれぞれ 1.33 (0.91, 1.94) 及び 1.48 (1.04, 2.09) であり、95% 信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

#### (解説)

15.1.1 本剤と同じヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であるトファシチニブクエン酸塩の関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心血管系事象及び悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現リスクが認められたことに起因し、米国において本剤の添付文書が改訂された。それに伴い、国内においても同様の注意喚起が必要と判断し記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。
- 15.2.2 イヌを用いた 26 及び 52 週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌 (基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む) 等の悪性腫瘍 (二次発がん) の発現が報告されている。
- 15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量 (AUC) は、最大推奨用量を投与した成人での AUC の 1.5 倍 (骨成長の抑制)、13 倍 (骨折) であった。

#### (解説)

- 15.2.1 イヌを用いた心血管系に関する試験では、ルキソリチニブを 30mg/kg の用量で経口投与した結果、血圧の低下及び代償性的変化と考えられる心拍数の増加を認めた<sup>84)</sup>。また、ラットを用いた呼吸系に関する試験では、ルキソリチニブを 150mg/kg の用量で経口投与された雌ラットで分時換気量の減少を認めた<sup>85)</sup>。いずれの変化も毒性発現量でみられたものであり、反復投与毒性試験では関連する変化が認められていないことから、ヒトでの発現リスクは低いものと考えられた。なお、呼吸系及び心血管系に関する他のパラメータ及び中枢神経系への影響は認められなかった。
- 15.2.2 イヌを用いた 26 及び 52 週間反復投与毒性試験において、ウイルス誘発性の良性腫瘍である皮膚乳頭腫の発現が認められた<sup>86,87)</sup>。また、本剤との因果関係は確立していないものの、臨床試験で本剤が投与された患者で非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍 (二次発がん) が報告されていることから、その他の注意として記載した。
- 15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験の結果は「IX -2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に関する試験を実施した。結果の概略を下表に示す。ラットを用いた呼吸器系に関する試験では、ルキソリチニブを 150mg/kg の投与量で経口投与した結果、雌ラットで分時換気量の減少が認められた。イヌを用いた心血管系に関する試験では、30mg/kg の投与量で経口投与した結果、血圧の低下及び代償性の変化と考えられる心拍数の増加が認められた。

試験項目	試験系 (n/ 群)	投与経路	投与量	試験結果
心血管系に及ぼす影響				
hERGチャネルに及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞 (3)	<i>in vitro</i>	10、100、300µM	IC <sub>50</sub> = 131.6µM
心拍数、血圧 (収縮期・拡張期・平均血圧、脈圧)、体温、心電図	イヌ (雄 4)	経口	0、3、10、30mg/kg	30mg/kg : 心拍数増加、血圧低下 10mg/kg : 収縮期圧 / 拡張期圧の一過性の低下 (程度の小さい短期間の変化であることから毒性変化と判断せず) 0 ~ 30mg/kg : 体温及び心電図に対する影響なし
中枢神経系に及ぼす影響				
機能観察総合評価法、自発運動	SD 系ラット (雌雄各 10)	経口	0、15、50、150mg/kg	150mg/kg : 体温低下、粘膜 / 皮膚の暗色化、自発運動減少 50mg/kg (雄) : 粘膜 / 皮膚の暗色化、自発運動減少
呼吸器系に及ぼす影響				
呼吸数、一回換気量、分時換気量	SD 系ラット (雌雄各 8)	経口	0、15、50、150mg/kg	150mg/kg : 呼吸数低下、一回換気量増加、分時換気量減少 (雌) 50mg/kg (雄) : 一回換気量増加

SD 系 : Sprague-Dawley 系

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### Ⅸ-2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	動物数 / 群	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	雌雄各 6	0、100、300、900	雄 : 300~900 雌 : 100~300
イヌ	経口	雌雄各 1	5、10、20、40	> 40

ラットを用いた単回経口投与毒性試験では、300mg/kg 群の雌 3 例、900mg/kg 群の雄 5 例及び雌 2 例が死亡し、900mg/kg/ 日群の雌 4 例を一般状態不良のため安楽死処分した。

イヌを用いた単回経口投与毒性試験では、いずれの群においても死亡は認められなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット	経口	4週間 (+4週間休薬)	0、15、50、100	50	<p>≥ 15mg/kg/日：白血球数・リンパ球数・好酸球数・好塩基球数減少、網状赤血球数減少 (雄)、大腿骨・骨髄赤血球前駆細胞減少、脾臓・胸腺重量低下</p> <p>50mg/kg/日：体重増加の抑制・体重低値 (雄)、摂餌量減少 (雄)</p> <p>100mg/kg/日：体重増加の抑制、体重低値、摂餌量減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数減少 (雌)、胸腺髄質・皮質の細胞密度低下、脾臓赤髄・動脈周囲リンパ組織鞘の細胞密度低下</p> <p>体重及び摂餌量の変化を除き、投与期間終了時に認められた変化については、休薬による回復もしくは回復傾向が認められた。</p>
		26週間 (+6週間休薬)	0、5、15、30、60	雄：30 雌：60	<p>≥ 5mg/kg/日：体重増加の抑制 (雄)、副腎重量低下 (雄)、脾臓重量低下</p> <p>≥ 15mg/kg/日：白血球数・リンパ球数減少、ALP 上昇、赤血球分布幅増加 (雌)</p> <p>≥ 30mg/kg/日：体重減少 (雄)</p> <p>60mg/kg/日：口周囲に透明/赤色の液体又は乾燥物質の付着、摂餌量の減少 (雄)、ヘモグロビン減少、赤血球数・ヘマトクリット減少 (雌)、血小板数増加 (雌)、アルブミン・総蛋白増加 (雄)、GGT 上昇 (雌)、脾臓・下顎リンパ節のリンパ球減少、副腎皮質萎縮 (雄)</p> <p>投与期間終了時にみられた変化については、休薬による回復もしくは回復傾向が認められた。</p>
イヌ	経口	4週間 (+4週間休薬)	0、3、10、20	10	<p>≥ 10mg/kg/日：網状赤血球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、大型非染色性球数増加、無機リン減少、大腿骨・胸骨・骨髄の細胞密度低下、腸間膜リンパ節・下顎リンパ節の傍皮質リンパ球過形成、胸腺のリンパ球減少</p> <p>10mg/kg/日：カルシウム低下 (雌)</p> <p>20mg/kg/日：糞便異常 (無形便、水様便、粘液便、黒色便)、体重増加の亢進 (雌)、摂餌量増加 (雌)、カルシウム低下、尿素窒素・ALP 上昇 (雄)、消化管のびらん・炎症、腸管関連リンパ系組織 (GALT) のリンパ球減少/壊死、脾臓の濾胞/胚中心活性低下</p> <p>投与期間終了時にみられた変化については、休薬による回復もしくは回復傾向が認められた。</p>
		26週間 (+6週間休薬)	0、0.5、2.5、5、10	2.5	<p>死亡/瀕死：10mg/kg/日群：雌雄各1例死亡、雄1例を安楽死処分</p> <p>≥ 5mg/kg/日：皮膚の発赤・四肢の脱毛 (毛包虫症感染関連)、下痢/軟便、透明/着色眼分泌物、血小板数増加、ヘマトクリット・ヘモグロビン減少、アルブミン減少、グロブリン増加、A/G 比低下、リンパ節濾胞中心リンパ減少、GALT・脾臓・胸腺のリンパ球減少、リンパ節の肉芽腫性炎症 (ダニ寄生関連)、リンパ節の炎症性細胞浸潤、肺の急性/亜急性炎症、前立腺の低形成/萎縮 (雄)、皮膚の炎症 (休薬期間終了時)</p> <p>10mg/kg/日：四肢の腫脹・機能低下、指間嚢胞・乳頭腫、赤血球数減少、単球数増加、白血球数・好中球数増加 (雄)、平均赤血球ヘモグロビン量・平均赤血球ヘモグロビン濃度・リンパ球数・好酸球数減少 (雄)、皮膚の扁平上皮乳頭腫</p>
	52週間 (+6週間休薬)	0、0.75、1.5、3、6	1.5	<p>瀕死：6mg/kg/日群：雄7例、雌1例を安楽死処分</p> <p>≥ 3mg/kg/日：皮膚・皮下・足蹠の褥瘡・擦過傷・変色・落屑・肥厚・脱毛 (毛包虫症関連)・乳頭腫症、好酸球数減少、GALT のリンパ球減少、皮膚・皮下・足蹠の化膿性肉芽腫性炎</p> <p>6mg/kg/日：リンパ球数減少、赤血球系パラメータ低下、腸間膜リンパ節皮質のリンパ球減少、顎下リンパ節・脾臓白髄質のリンパ球減少 (雌)</p> <p>投与期間終了時にみられた変化については、休薬による回復傾向が認められた。</p>	

### (3) 遺伝毒性試験

#### 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)

##### < *in vitro* >

細菌 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、遺伝毒性は認められなかった。

##### < ラット >

雌雄 SD 系ラットを用いた骨髄小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

#### がん原性試験 (マウス、ラット)

##### < マウス >

雌雄トランスジェニックマウスにルキソリチニブを 0、15、45 及び 125mg/kg/日の投与量で 26 週間反復経口投与したところ、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

##### < ラット >

雌雄ラットにルキソリチニブを 0、10、20 及び 60mg/kg/日の投与量で 104 週間反復経口投与したところ、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

試験	投与期間 動物種	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄：交配前 28 日間～剖 検前日 雌：交配前 14 日間～妊 娠 7 日 ラット	経口	0、10、30、 60	雄：10mg/kg/日 (一般毒性) 雌：60mg/kg/日 (一般毒性) 親動物：60mg/kg/日 (生殖毒性) 10mg/kg/日 (初期胚発生)
胚・胎児発生に関する試験	妊娠 7～20 日 雌性ラット	経口	0、15、30、 60	母動物・胎児： 30mg/kg/日
	妊娠 8～21 日 雌性ウサギ	経口	0、10、30、 60	母動物・胎児： 30mg/kg/日
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する 試験	妊娠 6 日～分娩後 20 日 雌性ラット	経口	0、5、15、 30	母動物・出生児： 30mg/kg/日
幼若動物を用いた毒性試験	用量設定試験 生後 7～41 日 雌雄ラット	経口	0、5、15、 30、50、75	5mg/kg/日
	主試験群 生後 7～63 日、 14～63 日、 21～63 日 雌雄ラット	経口	0、1.5、5、 15、60	—
	本試験 受胎能検査群 生後 21～63 日 雌雄ラット	経口	0、5、15、 60	—
	機序検討群 生後 7～10 日 雌雄ラット	経口	0、30	—

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

雌雄ともにルキソリチニブ投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。体重増加の抑制が、すべてのルキソリチニブ投与群の雄でみられた。摂餌量、剖検、器官重量、性周期、交尾所要日数、妊娠率及び交尾率にルキソリチニブ投与に関連した影響はみられなかった。30 及び 60mg/kg/日群で着床後死亡率の増加及び生存胎児数の低下がみられた。精子検査では、精子数、濃度及び運動性にルキソリチニブ投与による影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

<ラット>

60mg/kg/日群の 2 例が妊娠 18 日及び 22 日に死亡した。2 例ともに妊娠は確認されたが生存胎児は認められなかった。生存例では一般状態の異常はみられず、体重及び摂餌量にルキソリチニブ投与の影響は認められなかった。剖検で異常はみられず、子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎児数、流産胎児数及び生存胎児数に对照群との差は認められなかった。

60mg/kg/日群では胎児体重の低下が認められた。胎児検査では、ルキソリチニブ投与による影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

### <ウサギ>

60mg/kg/日群では妊娠 21 日に 1 例が死亡し、瀕死状態を呈した 1 例を安楽死処分した。いずれの個体においても妊娠が確認された。生存例の体重及び摂餌量にルキソリチニブ投与の影響は認められなかった。剖検では異常はみられなかった。60mg/kg/日群で後期吸収胚数の増加が認められた。子宮重量、黄体数、着床数、死亡胎児数又は流産胎児数に対照群との差は認められなかった。60mg/kg/日群で胎児体重の低下がみられた。胎児検査では、60mg/kg/日群の異なる母動物で臍ヘルニアが 2 例、水頭症が 1 例にみられ、恥骨の未骨化が 1 例に認められたが、ルキソリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。ルキソリチニブ投与に関連した内臓変異、骨格変異及び骨格異常は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

母動物の一般状態、体重、摂餌量、出産率並びに着床数にルキソリチニブ投与の影響はみられず、剖検においても異常は認められなかった。F1 出生児の生存率、性比、体重、身体発達、感覚機能、運動機能、学習及び記憶、生殖能、並びに剖検では、ルキソリチニブ投与の影響は認められなかった。F2 出生児の剖検では、ルキソリチニブ投与の影響は認められなかった。

#### 4) 幼若動物を用いた毒性試験（ラット）

幼若動物を用いた経口投与毒性試験において、1.5 ～ 75mg/kg/日の用量で生後 7 日（ヒトで新生児に相当）、14 日（ヒトで 1 歳に相当）、又は 21 日齢（ヒトで 2 ～ 3 歳に相当）の幼若ラットに連日経口投与した結果、生後 7 日から投与を開始した 30mg/kg/日以上で骨折が認められ、曝露量（非結合同型 AUC<sub>0-24h</sub>）は 1200ng·h/mL 以上〔成人（25mg を 1 日 2 回投与、以下同）の 13 倍〕であった。5mg/kg/日以上で投与開始齢にかかわらず骨のサイズ（直径及び長さ）減少を認め、骨成長の抑制が示唆され、曝露量（非結合同型 AUC<sub>0-24h</sub>）は 140ng·h/mL 以上（成人の 1.5 倍）であった。骨への影響以外は幼若ラットにおいても成熟ラットと同様の毒性プロファイルが認められた。生後 7 日から投与を開始した動物では、骨への影響はより重度かつ広範囲にわたっており、体重増加抑制を伴っていた。これらの変化の回復性は投与開始齢及び用量／曝露量に依存しており、12 週間の回復期間後の回復性は低日齢若しくは高用量／高曝露量の動物で乏しく、高日齢若しくは低用量／低曝露量で回復又は回復傾向を示した。（「VIII -12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.3」の項参照）

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

##### 1) 皮膚感作性試験（マウス）

マウスを用いた局所リンパ節測定法による皮膚感作性試験の結果、ルキソリチニブの皮膚感作性を示唆する変化は認められなかった。

##### 2) 光毒性試験（モルモット）

ヘアレスモルモットを用いた光毒性試験の結果、ルキソリチニブの光毒性を示唆する変化は認められなかった。

##### 3) 光感作性試験（モルモット）

ヘアレスモルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果、ルキソリチニブの皮膚光感作性を示唆する変化は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ジャカビ錠 5mg、10mg、ジャカビ内用液小児用 0.5% 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ルキシソリチニブリン酸塩 劇薬																				
X-2. 有効期間	3 年（錠） 18 ヶ月（内用液）																				
X-3. 包装状態での貯法	室温保存（錠） 凍結を避け 2～8℃で保存（内用液）																				
X-4. 取扱い上の注意	〈内用液〉 開封後 60 日以内に使用すること。																				
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 患者用資材：「ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材) 「I. 概要に関する項目」、「XIII -2. その他の関連資料」の項参照																				
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：該当なし 同効薬（造血幹細胞移植後の移植片対宿主病）：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、イブルチニブ、ミコフェノール酸モフェチル、ベルモスジルメシル酸塩																				
X-7. 国際誕生年月日	2011 年 11 月 16 日（米国）																				
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>錠 5mg</th> <th>錠 10mg</th> <th>内用液</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>2014 年 7 月 4 日</td> <td>2017 年 3 月 7 日</td> <td>2024 年 9 月 24 日</td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td>22600AMX00759000</td> <td>22900AMX00507000</td> <td>30600AMX00238000</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>2014 年 9 月 2 日</td> <td>2017 年 5 月 31 日</td> <td></td> </tr> <tr> <td>販売開始年月日</td> <td>2014 年 9 月 2 日</td> <td>2017 年 5 月 31 日</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		錠 5mg	錠 10mg	内用液	製造販売承認年月日	2014 年 7 月 4 日	2017 年 3 月 7 日	2024 年 9 月 24 日	承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000	30600AMX00238000	薬価基準収載年月日	2014 年 9 月 2 日	2017 年 5 月 31 日		販売開始年月日	2014 年 9 月 2 日	2017 年 5 月 31 日	
	錠 5mg	錠 10mg	内用液																		
製造販売承認年月日	2014 年 7 月 4 日	2017 年 3 月 7 日	2024 年 9 月 24 日																		
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000	30600AMX00238000																		
薬価基準収載年月日	2014 年 9 月 2 日	2017 年 5 月 31 日																			
販売開始年月日	2014 年 9 月 2 日	2017 年 5 月 31 日																			

X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2015年9月24日：効能又は効果及び用法及び用量の追加

効能又は効果	真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）
用法及び用量	通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

2023年8月23日：効能又は効果及び用法及び用量の追加

効能又は効果	造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

2024年9月24日：用法及び用量の追加（錠）、剤形の追加（内用液）

効能又は効果	内用液 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
用法及び用量	錠 5mg・10mg (造血幹細胞移植後の移植片対宿主病) 通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。 内用液 (造血幹細胞移植後の移植片対宿主病) 通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。 通常、6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4mg/m <sup>2</sup> を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-11. 再審査期間

骨髄線維症：10年 2014年7月4日～2024年7月3日  
真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）：上記の残余期間 2015年9月24日～2024年7月3日  
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）：10年 2023年8月23日～2033年8月22日  
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）小児用法及び用量の追加：上記の残余期間 2024年9月24日～2033年8月22日

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジャカビ錠 5mg	4291034F1029	4291034F1029	123650701	622365001
ジャカビ錠 10mg	4291034F2025	4291034F2025	125453201	622545301
ジャカビ内用液 小児用 0.5%				

X-14. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |  | 社内文献 No.   |
|--|------------|
| 1) Zeiser, R. et al. : Leukemia. 2015; 29(10): 2062-2068 (PMID : 26228813)                   | [20220364] |
| 2) Loh, M.L. et al. : Pediatr. Blood Cancer. 2015; 62(10): 1717-1724 (PMID : 25976292)       | [20220359] |
| 3) Talpaz, M. et al. : J. Hematol. Oncol. 2013; 6(1): 81 (PMID : 24283202)                   | [20143377] |
| 4) 社内資料：国内第 I 相臨床試験（1101 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.2.1）                                | [20142625] |
| 5) 社内資料：中国健康成人対象 海外第 I 相臨床試験（2101 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-2.1.5）                       | [20142627] |
| 6) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（131 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-2.1.2）                                 | [20142626] |
| 7) Shi, J.G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; 51(12): 1644-1654 (PMID : 21257798)          | [20142298] |
| 8) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（132 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-2.1.3）                                 | [20142628] |
| 9) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（QT 評価試験；138 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.5）                           | [20142629] |
| 10) 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第 I / II 相臨床試験（251 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.2.2）              | [20142623] |
| 11) Verstovsek, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2010; 363(12): 1117-1127 (PMID : 20843246)      | [20142292] |
| 12) 社内資料：骨髓線維症患者を対象としたアジア国際共同第 II 相臨床試験（A2202 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.2.1）           | [20142622] |
| 13) 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（351 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.1.1）                 | [20142620] |
| 14) Verstovsek, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 366(9): 799-807 (PMID : 22375971)         | [20142279] |
| 15) Verstovsek, S. et al. : Haematologica. 2013; 98(12): 1865-1871 (PMID : 24038026)         | [20142295] |
| 16) 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（A2352 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.1.2）               | [20142621] |
| 17) Harrison, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 366(9): 787-798 (PMID : 22375970)           | [20142456] |
| 18) Cervantes, F. et al. : Blood. 2013; 122(25): 4047-4053 (PMID : 24174625)                 | [20142294] |
| 19) 社内資料：真性多血症患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（256 試験）   | [20151294] |
| 20) 社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（B2301 試験）  | [20151295] |
| 21) Vannucchi, A.M. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 372(5): 426-435 (PMID : 25629741)        | [20151234] |
| 22) 社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした海外第 II 相臨床試験（271 試験）（2023 年 8 月 23 日承認、CTD 2.7.6-4.2.1）              | [20220003] |
| 23) Jagasia, M. et al. : Blood. 2020; 135(20): 1739-1749 (PMID : 32160294)                   | [20220427] |
| 24) Harris, A.C. et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. 2016; 22(1): 4-10 (PMID : 26386318) | [20210062] |

- 25) 社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（C2301試験）（2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20220004]
- 26) Zeiser, R. et al.:N. Engl. J. Med. 2020; 382(19): 1800-1810 (PMID : 32320566) [20220357]
- 27) 社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2301試験）（2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20220005]
- 28) Jagasia, M.H. et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389-401 (PMID : 25529383) [20220355]
- 29) 社内資料：国際共同第Ⅰ / Ⅱ相試験（F12201試験） [20240165]
- 30) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（G12201試験） [20240166]
- 31) Ghoreschi, K. et al. : Immunol. Rev. 2009; 228(1): 273-287 (PMID : 19290934) [20142307]
- 32) Murray, P.J. : J. Immunol. 2007; 178(5): 2623-2629 (PMID : 17312100) [20142893]
- 33) Shaheen, M. et al. : Hoffman Hematology Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier Inc. 2009: 253-275. [20220499]
- 34) Verma, A. et al. : Cancer Metast. Rev. 2003; 22(4): 423-434 (PMID : 12884916) [20220365]
- 35) Vainchenker, W. et al. : Semin. Cell Dev. Biol. 2008; 19(4): 385-393 (PMID : 18682296) [20142288]
- 36) Quintás-Cardama, A. et al. : Blood. 2010; 115(15): 3109-3117 (PMID : 20130243) [20142739]
- 37) Spoerl, S. et al.:Blood. 2014; 123(24): 3832-3842 (PMID: 24711661) [20220367]
- 38) Vaddi, K. et al. : Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13(16): 2397-2407 (PMID : 23051187) [20142306]
- 39) Hasselbalch, H.C.:Blood. 2012; 119(14): 3219-3225 (PMID: 22318201) [20155862]
- 40) Lucia, E. et al. : Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20(1): 41-59 (PMID : 21128825) [20155581]
- 41) Choi, J. et al.:Blood. 2012; 120(19): 4093-4103 (PMID: 22972985) [20220366]
- 42) Teshima, T.:Blood. 2014; 123(24): 3691-3693 (PMID: 24926071) [20220371]
- 43) Choi, J. et al.:PLoS One. 2014; 9(10): e109799 (PMID: 25289677) [20220360]
- 44) 社内資料： *In vitro* 酵素阻害作用（2014年7月4日承認、CTD 2.6.2-2.1） [20142613]
- 45) 社内資料： *In vitro* 腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2） [20142614]
- 46) 社内資料： *In vitro* 腫瘍増殖（コロニー形成）抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2） [20142615]
- 47) 社内資料： *In vivo* 腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142618]
- 48) 社内資料： *In vivo* サイトカイン産生抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142616]
- 49) 社内資料： *In vivo*（野生型 JAK）腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142617]
- 50) 社内資料： *In vivo*（変異型 JAK）腫瘍増殖抑制作用 [20151290]
- 51) 社内資料： *In vivo* 急性 GVHD 抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.1） [20220001]
- 52) 社内資料： *In vivo* 慢性 GVHD 抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.2） [20220002]

- 53) Huarte, E. et al. : Immunotherapy. 2021; 13(12): 977-987 (PMID : 34184542) [20220369]
- 54) 社内資料：日本人及び外国人における薬物動態比較（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-3.9.3） [20142633]
- 55) 社内資料：国内第I相臨床試験（1102試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2） [20142624]
- 56) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（A2103試験） [20151293]
- 57) 社内資料：経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との薬物相互作用（A2102試験） [20151292]
- 58) Chen, X. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2013; 53(7): 721-730 (PMID : 23677817) [20142300]
- 59) 社内資料：真性多血症患者における母集団薬物動態解析 [20151291]
- 60) 社内資料：造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病患者における母集団薬物動態解析(2023年8月23日承認、CTD2.7.2-3.1.4) [20220007]
- 61) 社内資料：造血幹細胞移植後の小児患者を含む急性及び慢性移植片対宿主病患者における母集団薬物動態解析 [20240190]
- 62) Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38(11): 2023-2031 (PMID : 20699411) [20142299]
- 63) 社内資料：蛋白結合率（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1） [20142634]
- 64) 社内資料：CYP代謝酵素の同定（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2-2.1.2） [20142639]
- 65) 社内資料：*In vitro* 代謝酵素阻害作用（1）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20142636]
- 66) 社内資料：*In vitro* 代謝酵素阻害作用（2）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20142637]
- 67) 社内資料：*In vitro* 代謝酵素阻害作用（3）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20142638]
- 68) 社内資料：膜通過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4、Pgp、BCRP阻害（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3） [20142641]
- 69) 社内資料：*In vitro* CYP誘導作用（2014年7月4日承認、CTD 2.7.2-2.1.2） [20142640]
- 70) 社内資料：代謝物活性の有無（4つの海外第I相臨床試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-3.6） [20142635]
- 71) 社内資料：活性代謝物の速度論的パラメータ（138試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.5） [20142630]
- 72) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（142試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2） [20142631]
- 73) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（137試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1） [20142632]
- 74) 社内資料：造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の青少年患者における薬物動態（2023年8月23日承認、CTD2.7.2-3.1.1） [20220008]
- 75) 社内資料：造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の小児患者における薬物動態 [20240189]
- 76) 社内資料：骨髄線維症患者における曝露と有効性の関係（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-3.11.2） [20220010]
- 77) 社内資料：真性多血症患者における曝露と有効性の関係（2015年9月24日承認、CTD2.7.2-3.3.4） [20220011]
- 78) 社内資料：造血幹細胞移植後の急性及び慢性移植片対宿主病患者における血中濃度と有効性及び安全性の関係（2023年8月23日承認、CTD2.7.2-3.2） [20220009]
- 79) 五味康行 他：総合臨牀 2011; 60(11): 2246-2252 [20142602]

- 80) Colomba, C. et al. : BMC Res. Notes. 2012; 5: 552 [20142597]  
(PMID : 23039051)
- 81) Shi, J.G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(6): 809- [20142301]  
818 (PMID : 21602517)
- 82) Aslanis, V. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. [20220370]  
2019; 84(4): 749-757 (PMID : 31324935)
- 83) Wathes, R. et al. : N. Engl. J. Med. 2013; 369(2): 197- [20142598]  
198 (PMID : 23841743)
- 84) 社内資料：ビーグル犬を用いた安全性薬理試験-心血管系 [20142645]  
に及ぼす影響 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-4.3)
- 85) 社内資料：ラットを用いた安全性薬理試験-呼吸系に及ぼ [20142644]  
す影響 (2014年7月4日承認、CTD2.6.2-4.5)
- 86) 社内資料：ビーグル犬を用いた 26 週間反復経口投与毒性 [20142646]  
試験 (2014年7月4日承認、CTD2.6.6-3.8)
- 87) 社内資料：ビーグル犬を用いた 52 週間反復経口投与毒性 [20142647]  
試験 (2014年7月4日承認、CTD2.6.6-3.9)

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での発売状況

2024年7月現在、ジャカビは骨髄線維症、真性多血症に対する治療薬として、米国やEU、スイスなどを含む100カ国以上で承認され、また、移植片対宿主病(GVHD)の治療薬として、米国やEU、スイスなどを含む70カ国以上で承認を得ている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

錠 5mg・10mg

○骨髄線維症

○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

○造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

#### 内用液

○造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

#### 6. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

##### 〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

##### 〈真性多血症〉

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

##### 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

#### 内用液

##### 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4mg/m<sup>2</sup>を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

### 主要国における承認状況（2024年9月時点）

国名	米国
販売会社	Incyte Corporation
販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets, for oral use
剤形・規格	錠剤：5mg、10mg、15mg、20mg及び25mg
承認年月	2011年11月

<p>効能又は効果</p>	<p><b>1.1 骨髄線維症</b>  中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する成人患者の治療</p> <p><b>1.2 真性多血症</b>  ヒドロキシウレアに対して効果不十分又は不耐容の真性多血症の成人患者の治療</p> <p><b>1.3 急性移植片対宿主病</b>  ステロイド不応性急性移植片対宿主病の成人及び12歳以上の青少年患者の治療</p> <p><b>1.4 慢性移植片対宿主病</b>  一次治療又は二次治療が無効な成人及び12歳以上の青少年の慢性GVHD患者の治療</p>								
<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p><b>2.1 安全性評価のためのモニタリング</b>  本剤投与前：  <ul style="list-style-type: none"> <li>全血球数を測定する。</li> <li>診療ガイドラインに従い、結核、単純ヘルペス、帯状疱疹及びB型肝炎を含む過去の感染症について確認する。</li> </ul> 本剤投与中：  <ul style="list-style-type: none"> <li>投与量が安定するまで2～4週ごと、その後は臨床的に必要な場合に全血球数を測定する。</li> <li>投与開始から約8～12週間後に脂質パラメータを評価する。</li> </ul> </p> <p><b>2.2 骨髄線維症</b>  本剤の推奨開始用量は、血小板数に基づく (Table1)。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。</p> <p><b>Table1：骨髄線維症：推奨開始用量</b></p> <table border="1" data-bbox="491 1014 1114 1155"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200 × 10<sup>9</sup>/L 超</td> <td>1回 20mg1日2回</td> </tr> <tr> <td>100 × 10<sup>9</sup>/L 以上 200 × 10<sup>9</sup>/L 以下</td> <td>1回 15mg1日2回</td> </tr> <tr> <td>50 × 10<sup>9</sup>/L 以上 100 × 10<sup>9</sup>/L 未満</td> <td>1回 5mg1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>2.3 真性多血症</b>  本剤の推奨開始用量は、10mg 1日2回である。用量は、安全性及び有効性に基づき漸増可能である。</p> <p><b>2.4 急性移植片対宿主病</b>  本剤の推奨開始用量は、5mg 1日2回である。絶対好中球数及び血小板数が本剤の初回投与時と比較して50%以上減少しなければ、4日目以降に、10mg 1日2回への増量を検討する。治療効果が認められ、治療用量の副腎皮質ステロイドを中止した患者では、投与6ヵ月後に本剤の漸減を検討する。本剤の投与量を約8週間ごとに漸減する (10mg 1日2回から5mg 1日2回、5mg 1日2回から5mg 1日1回)。本剤の漸減中又は漸減後に急性移植片対宿主病の徴候又は症状が再発した場合は、再投与を検討すること。</p> <p><b>2.5 慢性移植片対宿主病</b>  本剤の推奨開始用量は、10mg 1日2回である。治療効果が認められ、治療用量の副腎皮質ステロイドを中止した患者では、投与6ヵ月後に本剤の漸減を検討する。本剤の投与量を約8週間ごとに漸減する (10mg 1日2回から5mg 1日2回、5mg 1日2回から5mg 1日1回)。本剤の漸減中又は漸減後に移植片対宿主病の徴候又は症状が再発した場合は、再投与を考慮する。</p>	血小板数	開始用量	200 × 10 <sup>9</sup> /L 超	1回 20mg1日2回	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上 200 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	1回 15mg1日2回	50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上 100 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	1回 5mg1日2回
血小板数	開始用量								
200 × 10 <sup>9</sup> /L 超	1回 20mg1日2回								
100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上 200 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	1回 15mg1日2回								
50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上 100 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	1回 5mg1日2回								

## 2.7 臓器機能障害

中等度又は重度の腎機能障害を有する患者、透析を受けている末期腎疾患患者中等度（CLcr 30～59mL/min）又は重度の腎機能障害（CLcr 15～29mL/min）を有する患者、透析を受けている末期腎疾患患者に対する用量調節表をTable10に示す。

透析を要しない末期腎疾患患者（CLcr 15mL/min未満）では本剤投与を避けること。

Table10：腎機能障害患者に対する用量調節

腎機能障害	血小板数	推奨開始用量
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 超	調節の必要なし
骨髄線維症患者 中等度又は重度	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	1回 10mg 日2回
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	5mg 日1回
	100 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	本剤投与を避けること
骨髄線維症患者 透析を受けている末期腎疾患	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	透析後に1回 15mg
	200 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	透析後に1回 20mg
	200 × 10 <sup>9</sup> /L 超	
真性多血症患者 中等度又は重度	全て	1回 5mg 日2回
真性多血症患者 透析を受けている末期腎疾患	全て	透析後に1回 10mg
急性移植片対宿主病患者 中等度又は重度	全て	5mg 日1回
急性移植片対宿主病患者 透析を受けている末期腎疾患	全て	透析後に1回 5mg
慢性移植片対宿主病患者 中等度又は重度	全て	1回 5mg 日2回
慢性移植片対宿主病患者 透析を受けている末期腎疾患	全て	透析後に1回 10mg

## 肝機能障害

肝機能障害を有する患者に対する用量調節表をTable11に示す。

Table11：肝機能障害患者に対する用量調節

肝機能障害	血小板数	推奨開始用量
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 超	調節の必要なし
骨髄線維症患者 軽度、中等度及び重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A、B、C)	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	1回 10mg 日2回
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	5mg 日1回
	100 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 未満	本剤投与を避けること
真性多血症患者 軽度、中等度及び重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A、B、C)	全て	1回 5mg 日2回
急性移植片対宿主病患者 肝移植片対宿主病を伴わない NCI 基準に基づ く軽度、中等度、重度	全て	調節の必要なし
Stage1,2 又は 3 の肝急性移植片対宿主病	全て	調節の必要なし
Stage 4 の肝急性移植片対宿主病	全て	5mg 日1回
慢性移植片対宿主病患者 肝移植片対宿主病を伴わない NCI 基準に基づ く軽度、中等度、重度	全て	調節の必要なし
Score1 又は 2 の肝慢性移植片対宿主病	全て	調節の必要なし
Score3 の肝慢性移植片対宿主病	全て	血球数をより頻回にモニタリ ングし、副作用が発現した場 合は本剤の用量を調節する。

(2023年1月改訂)

国名	欧州										
販売会社	ノバルティス ファーマ										
販売名	Jakavi 5mg tablets、Jakavi 10mg tablets、Jakavi 15mg tablets、Jakavi 20mg tablets										
剤形・規格	錠剤：5mg、10mg、15mg 及び 20mg										
承認年月	2012 年 8 月										
効能又は効果	<p><b>骨髄線維症（MF）</b>  原発性骨髄線維症（慢性特発性骨髄線維症）、真性多血症から移行した骨髄線維症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の成人患者における脾腫又は諸症状の治療</p> <p><b>真性多血症（PV）</b>  ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症の成人患者の治療</p> <p><b>移植片対宿主病（GVHD）</b>  コルチコステロイド又はその他の全身療法に対して効果不十分な 12 歳以上の急性又は慢性移植片対宿主病</p>										
用法及び用量 (抜粋)	<p>本剤は悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること。  本剤の投与開始前に、全血球数（白血球分画を含む）の測定を行うこと。  本剤の用量が安定するまでは 2～4 週毎に、その後は患者の状態に応じて、全血球数（白血球分画を含む）をモニタリングすること。</p> <p>&lt;開始用量&gt;  本剤の骨髄線維症患者に対する推奨開始用量は血小板数に基づき決定する（Table 1 参照）。</p> <p><b>Table 1 骨髄線維症患者に対する開始用量</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200,000/mm<sup>3</sup> 超</td> <td>1 回 20mg 1 日 2 回経口投与</td> </tr> <tr> <td>100,000 以上 200,000/mm<sup>3</sup> 以下</td> <td>1 回 15mg 1 日 2 回経口投与</td> </tr> <tr> <td>75,000 以上 100,000/mm<sup>3</sup> 未満</td> <td>1 回 10mg 1 日 2 回経口投与</td> </tr> <tr> <td>50,000 以上 75,000/mm<sup>3</sup> 未満</td> <td>1 回 5mg 1 日 2 回経口投与</td> </tr> </tbody> </table> <p>真性多血症患者に対する推奨開始用量は 1 回 10mg を 1 日 2 回である。  急性又は慢性移植片対宿主病患者に対する推奨開始用量は 1 回 10mg を 1 日 2 回である。コルチコステロイドかつ/又はカルシニューリン阻害薬の継続投与患者に本剤の追加投与が可能である。</p> <p>&lt;特別な集団&gt;  <b>腎機能障害</b>  軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対しては、特に用量調節は必要ない。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）を有する骨髄線維症患者では、血小板数に基づく推奨開始用量を約半量に減量し、1 日 2 回投与する。重度の腎機能障害を有する真性多血症患者又は移植片対宿主病患者では、5mg を 1 日 2 回投与する。なお、本剤投与中は安全性と有効性を注意深くモニタリングすること。  血液透析を受けている末期腎機能障害（ESRD）患者に対し、適正な投与量を検討するための情報は限られている。ESRD 患者集団のデータを用いて PK/PD をシミュレーションした結果、骨髄線維症で血液透析中の ESRD 患者での開始用量は、15～20mg を単回投与、又は 10mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与する。投与は透析日のみ透析後に投与する。血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上</p>	血小板数	開始用量	200,000/mm <sup>3</sup> 超	1 回 20mg 1 日 2 回経口投与	100,000 以上 200,000/mm <sup>3</sup> 以下	1 回 15mg 1 日 2 回経口投与	75,000 以上 100,000/mm <sup>3</sup> 未満	1 回 10mg 1 日 2 回経口投与	50,000 以上 75,000/mm <sup>3</sup> 未満	1 回 5mg 1 日 2 回経口投与
血小板数	開始用量										
200,000/mm <sup>3</sup> 超	1 回 20mg 1 日 2 回経口投与										
100,000 以上 200,000/mm <sup>3</sup> 以下	1 回 15mg 1 日 2 回経口投与										
75,000 以上 100,000/mm <sup>3</sup> 未満	1 回 10mg 1 日 2 回経口投与										
50,000 以上 75,000/mm <sup>3</sup> 未満	1 回 5mg 1 日 2 回経口投与										

20 万 /mm<sup>3</sup> 以下の骨髄線維症患者では、15mg を 1 回のみ投与するのが望ましく、血小板数が 20 万 /mm<sup>3</sup> を超える骨髄線維症患者では、20mg を 1 回のみ投与するか、あるいは 12 時間の間隔を空けて 10mg を 2 回投与するのが望ましい。

以降の投与（単回投与、あるいは 10mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与）は、血液透析当日のみ透析後に行う。

真性多血症で血液透析中の ESRD 患者での開始用量は、10mg を単回投与、又は 5mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与する。投与は透析日のみ透析後に投与する。以上の用量はシミュレーションに基づくものであり、ESRD 患者の安全性及び有効性を注意深くモニタリングし、用量調節を行うこと。なお、腹膜透析又は持続性静脈血液濾過を受けている患者への投与量に関する情報は得られていない。

ESRD のある移植片対宿主病患者に対する情報は得られていない。

#### 肝機能障害

肝機能障害のある患者では、血小板数に基づく推奨開始用量を約半量に減量し、1 日 2 回投与する。その後は安全性及び有効性に注意し、慎重に用量調節をすること。真性多血症患者に対する推奨開始用量は 1 日 2 回 5mg である。本剤投与中に肝機能障害を発現した患者では、本剤投与開始後の最初の 6 週間は少なくとも 1～2 週毎に、肝機能及び血球数が安定した後は必要に応じて、全血球数（白血球分画を含む）をモニタリングすること。血球減少症のリスクを減少させるため、本剤の用量は調節可能である。

移植片対宿主病に関連しない軽度、中等度又は重度の肝機能障害のある患者では本剤の開始用量を半量に減量する必要がある。

肝移植片対宿主病があり、総ビリルビンが 3 × ULN 超の患者は毒性について血球数を頻回にモニタリングすべきであり、1 段階減量することが推奨される。

#### 高齢者

高齢者（65 歳以上）においてさらなる用量調節は推奨されていない。

#### 小児等

骨髄線維症及び真性多血症に対する小児及び 18 歳までの青少年における安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。

移植片対宿主病に対する小児（12 歳以上）における安全性及び有効性は無作為第Ⅲ相試験である REACH2 及び REACH3 によって示されている。12 歳以上の移植片対宿主病小児患者に対する本剤の投与量は成人と同様である。12 歳未満の患者における安全性及び有効性は確立していない。

#### <投与方法>

本剤は食後又は空腹時に経口投与する。

飲み忘れた場合は追加して服用せず、次回に処方どおり服用すること。

#### <警告と使用上の注意>

（骨髄抑制、感染症、帯状疱疹、PML、非黒色腫皮膚癌、脂質異常 / 上昇、腎機能障害、肝機能障害、相互作用、添加物については省略）

#### 離脱症状

本剤中断又は中止後、骨髄線維症症状がおおよそ 1 週間で再発することがある。特に原病の症状進行が急激な患者において、本剤中止により重度の事象が持続した例が報告されている。本剤の突然の中止がこれら事象の要因となったかどうか明確になっていない。漸減の有用性は明らかになっていないものの、緊急の中止が必要でない限り、本剤の投与量を段階的に漸減することを考慮することが望ましい。

（2024 年 4 月改訂）

XII-2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の 13 倍であったとの報告がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 1 月改訂)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <b>Risk Summary</b> When pregnant rats and rabbits were administered ruxolitinib during the period of organogenesis adverse developmental outcomes occurred at doses associated with maternal toxicity (<i>see Data</i>). There are no studies with the use of Jakafi in pregnant women to inform drug-associated risks.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><b>Data</b> <i>Animal Data</i> Ruxolitinib was administered orally to pregnant rats or rabbits during the period of organogenesis, at doses of 15, 30 or 60 mg/kg/day in rats and 10, 30 or 60 mg/kg/day in rabbits. There were no treatment-related malformations. Adverse developmental outcomes, such as decreases of approximately 9% in fetal weights were noted in rats at the highest and maternally toxic dose of 60 mg/kg/day. This dose results in an exposure (AUC) that is approximately 2 times the clinical exposure at the maximum recommended dose of 25 mg twice daily. In rabbits, lower fetal weights of approximately 8% and increased late resorptions were noted at the highest and maternally toxic dose of 60 mg/kg/day. This dose is approximately 7% the clinical exposure at the maximum recommended dose.</p> <p>In a pre- and post-natal development study in rats, pregnant animals were dosed with ruxolitinib from implantation through lactation at doses up to 30 mg/kg/day. There were no drug-related adverse findings in pups for fertility indices or for maternal or embryofetal survival, growth and development parameters at the highest dose evaluated (34% the clinical exposure at the maximum recommended dose of</p>

25 mg twice daily).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

No data are available regarding the presence of ruxolitinib in human milk, the effects on the breast fed child, or the effects on milk production. Ruxolitinib and/or its metabolites were present in the milk of lactating rats (*see Data*). Because many drugs are present in human milk and because of the potential for thrombocytopenia and anemia shown for Jakafi in human studies, discontinue breastfeeding during treatment with Jakafi and for two weeks after the final dose.

### Data

#### Animal Data

Lactating rats were administered a single dose of [<sup>14</sup>C]-labeled ruxolitinib (30 mg/kg) on postnatal Day 10, after which plasma and milk samples were collected for up to 24 hours. The AUC for total radioactivity in milk was approximately 13-fold the maternal plasma AUC. Additional analysis showed the presence of ruxolitinib and several of its metabolites in milk, all at levels higher than those in maternal plasma.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2023 年 7 月)

<参考> オーストラリアの分類の概要: Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州共通の添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

#### <骨髄線維症、真性多血症>

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <造血幹細胞移植後の移植片対宿主病>

28 日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また、2 歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。[16.6.3 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 1 月改訂)	<b>8.4 Pediatric Use</b> <b>Myelofibrosis</b> The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of myelofibrosis in pediatric patients have not been established. <b>Polycythemia Vera</b> The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of polycythemia vera in pediatric patients have not been established. <b>Acute Graft-Versus-Host Disease</b> The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of steroid-refractory aGVHD has been established for treatment of pediatric patients 12 years and older. Use of Jakafi in pediatric patients with steroid-refractory aGVHD is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Jakafi

	<p>in adults [<i>see Clinical Studies (14.3)</i>] and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients. The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of steroid-refractory aGVHD has not been established in pediatric patients younger than 12 years old.</p> <p><b>Chronic Graft-Versus-Host Disease</b></p> <p>The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of cGVHD after failure of one or two lines of systemic therapy has been established for treatment of pediatric patients 12 years and older. Use of Jakafi in pediatric patients with cGVHD after failure of one or two lines of systemic therapy is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Jakafi in adults and adolescents [<i>see Clinical Studies (14.4)</i>] and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients. The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of cGVHD has not been established in pediatric patients younger than 12 years old.</p>
--	--

出典	記載内容
<p>欧州の添付文書 (2024年4月改訂)</p>	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Jakavi in children and adolescents aged up to 18 years with MF and PV have not been established. No data are available (see section 5.1).</p> <p>In paediatric patients (12 years of age and older) with GvHD, the safety and efficacy of Jakavi are supported by evidence from the randomised phase 3 studies REACH2 and REACH3. The Jakavi dose in paediatric patients with GvHD aged 12 years and older is the same as in adults. The safety and efficacy of Jakavi have not been established in patients less than 12 years of age.</p>

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること  
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること  
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

### XIII-2. その他の関連資料

- 1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料
  - ① 医療従事者向け資料
    - ・「適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～」
    - URL : <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/jakavi/document/>

②患者向け資料

- ・「ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～」

URL :

<https://www.drugs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/jakavi/document/>

2) ジャカビ®内用液小児用 0.5% 投与液量一覧表

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

6歳未満の小児患者に対する投与液量 = 用量レベル × 患者の体表面積 ÷ 投与濃度

用量レベル = 1回 4mg/m<sup>2</sup> (6歳未満の小児患者)

体表面積		ルキソリチニブ 投与液量 (1回あたり)	投与濃度
最小	最大		
0.07m <sup>2</sup>	0.18m <sup>2</sup>	0.1mL	5mg/mL
0.19m <sup>2</sup>	0.31m <sup>2</sup>	0.2mL	
0.32m <sup>2</sup>	0.43m <sup>2</sup>	0.3mL	
0.44m <sup>2</sup>	0.56m <sup>2</sup>	0.4mL	
0.57m <sup>2</sup>	0.68m <sup>2</sup>	0.5mL	
0.69m <sup>2</sup>	0.81m <sup>2</sup>	0.6mL	
0.82m <sup>2</sup>	0.93m <sup>2</sup>	0.7mL	
0.94m <sup>2</sup>	1.06m <sup>2</sup>	0.8mL	
1.07m <sup>2</sup>	1.18m <sup>2</sup>	0.9mL	
1.19m <sup>2</sup>	1.31m <sup>2</sup>	1.0mL	
1.32m <sup>2</sup>	1.43m <sup>2</sup>	1.1mL	
1.44m <sup>2</sup>	1.56m <sup>2</sup>	1.2mL	
1.57m <sup>2</sup>	1.68m <sup>2</sup>	1.3mL	
1.69m <sup>2</sup>	1.81m <sup>2</sup>	1.4mL	
1.82m <sup>2</sup>	1.93m <sup>2</sup>	1.5mL	

1) 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検非対照試験(A2202 試験)]  
における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数 グレード	全体 n=120						日本人 n=30					
	全グレード		グレード3		グレード4		全グレード		グレード3		グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	111	(92.5)	60	(50.0)	10	(8.3)	28	(93.3)	21	(70.0)	3	(10.0)
血液およびリンパ系障害	85	(70.8)	49	(40.8)	9	(7.5)	25	(83.3)	17	(56.7)	3	(10.0)
貧血	70	(58.3)	44	(36.7)	7	(5.8)	19	(63.3)	13	(43.3)	2	(6.7)
血小板減少症	32	(26.7)	8	(6.7)	0		12	(40.0)	6	(20.0)	0	
白血球減少症	3	(2.5)	0		0		0		0		0	
好中球減少症	3	(2.5)	3	(2.5)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
発熱性好中球減少症	1	(0.8)	0		1	(0.8)	0		0		0	
低グロブリン血症	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
リンパ球減少症	1	(0.8)	0		1	(0.8)	1	(3.3)	0		1	(3.3)
心臓障害	4	(3.3)	2	(1.7)	0		4	(13.3)	2	(6.7)	0	
心不全	2	(1.7)	2	(1.7)	0		2	(6.7)	2	(6.7)	0	
心房細動	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
うっ血性心不全	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
発作性頻脈	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
心室性期外収縮	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
眼障害	2	(1.7)	0		0		0		0		0	
グレア	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
霧視	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
胃腸障害	26	(21.7)	5	(4.2)	1	(0.8)	10	(33.3)	2	(6.7)	0	
下痢	13	(10.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(6.7)	0		0	
腹痛	5	(4.2)	2	(1.7)	0		2	(6.7)	1	(3.3)	0	
口内炎	3	(2.5)	0		0		3	(10.0)	0		0	
上腹部痛	2	(1.7)	0		0		0		0		0	
便秘	2	(1.7)	0		0		1	(3.3)	0		0	
嘔吐	2	(1.7)	0		0		2	(6.7)	0		0	
腹部膨満	1	(0.8)	1	(0.8)	0		0		0		0	
口内乾燥	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
小腸炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
胃炎	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
舌炎	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
悪心	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(15.0)	3	(2.5)	0		3	(10.0)	0		0	
無力症	4	(3.3)	1	(0.8)	0		0		0		0	
疲労	4	(3.3)	0		0		1	(3.3)	0		0	
末梢性浮腫	4	(3.3)	0		0		1	(3.3)	0		0	
発熱	4	(3.3)	1	(0.8)	0		2	(6.7)	0		0	
倦怠感	2	(1.7)	0		0		2	(6.7)	0		0	
疼痛	2	(1.7)	0		0		0		0		0	
悪寒	1	(0.8)	1	(0.8)	0		0		0		0	
顔面浮腫	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
インフルエンザ様疾患	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
肝胆道系障害	5	(4.2)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(3.3)	1	(3.3)	0	
肝機能異常	2	(1.7)	1	(0.8)	0		0		0		0	
急性胆嚢炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
胆石症	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
肝腎症候群	1	(0.8)	0		1	(0.8)	0		0		0	
高ビリルビン血症	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
黄疸	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
免疫系障害	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
低γグロブリン血症	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
感染症および寄生虫症	23	(19.2)	7	(5.8)	1	(0.8)	7	(23.3)	2	(6.7)	1	(3.3)
帯状疱疹	10	(8.3)	4	(3.3)	0		3	(10.0)	2	(6.7)	0	
鼻咽頭炎	4	(3.3)	0		0		3	(10.0)	0		0	
肺炎	3	(2.5)	2	(1.7)	0		2	(6.7)	1	(3.3)	0	
上気道感染	3	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0	
胃腸炎	2	(1.7)	0		0		1	(3.3)	0		0	
尿路感染	2	(1.7)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
腹部感染	1	(0.8)	1	(0.8)	0		0		0		0	
食道カンジダ症	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
爪真菌症	1	(0.8)	0		0		0		0		0	
細菌性肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0	
膿疱性皮膚疹	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	
敗血症	1	(0.8)	0		1	(0.8)	1	(3.3)	0		1	(3.3)
菌感染	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0	

対象例数 グレード	全体 n=120						日本人 n=30				
	全グレード		グレード3		グレード4		全グレード		グレード3	グレード4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
臨床検査	62	(51.7)	13	(10.8)	2	(1.7)	16	(53.3)	4	(13.3)	0
血小板数減少	34	(28.3)	6	(5.0)	0		8	(26.7)	3	(10.0)	0
ALT (GPT) 増加	15	(12.5)	0		0		2	(6.7)	0		0
AST (GOT) 増加	13	(10.8)	0		0		2	(6.7)	0		0
γ-GTP 増加	10	(8.3)	2	(1.7)	0		3	(10.0)	0		0
好中球数減少	10	(8.3)	2	(1.7)	1	(0.8)	0		0		0
血中ビリルビン増加	5	(4.2)	0		1	(0.8)	1	(3.3)	0		0
白血球数減少	5	(4.2)	0		0		0		0		0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	(3.3)	0		0		0		0		0
血中尿素増加	4	(3.3)	0		0		0		0		0
ヘモグロビン減少	3	(2.5)	1	(0.8)	0		0		0		0
肝機能検査異常	3	(2.5)	1	(0.8)	0		3	(10.0)	1	(3.3)	0
抱合ビリルビン増加	2	(1.7)	0		0		0		0		0
好塩基球百分率増加	1	(0.8)	0		0		0		0		0
血中ALP増加	1	(0.8)	0		0		0		0		0
血中クレアチニン増加	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.8)	0		0		0		0		0
血中ナトリウム減少	1	(0.8)	0		0		0		0		0
C-反応性蛋白増加	1	(0.8)	0		0		0		0		0
肝酵素上昇	1	(0.8)	0		0		0		0		0
国際標準比増加	1	(0.8)	0		0		0		0		0
リンパ球数減少	1	(0.8)	1	(0.8)	0		0		0		0
総蛋白減少	1	(0.8)	0		0		0		0		0
体重増加	1	(0.8)	1	(0.8)	0		0		0		0
代謝および栄養障害	5	(4.2)	1	(0.8)	0		2	(6.7)	1	(3.3)	0
低カルシウム血症	2	(1.7)	0		0		1	(3.3)	0		0
食欲減退	1	(0.8)	0		0		0		0		0
高カリウム血症	1	(0.8)	0		0		0		0		0
高尿酸血症	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2	(1.7)	0		0		0		0		0
背部痛	1	(0.8)	0		0		0		0		0
筋肉痛	1	(0.8)	0		0		0		0		0
神経系障害	9	(7.5)	0		0		2	(6.7)	0		0
浮動性めまい	3	(2.5)	0		0		1	(3.3)	0		0
記憶障害	2	(1.7)	0		0		0		0		0
傾眠	2	(1.7)	0		0		0		0		0
頭痛	1	(0.8)	0		0		0		0		0
感覚鈍麻	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
精神遅滞	1	(0.8)	0		0		0		0		0
ヘルペス後神経痛	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
精神障害	3	(2.5)	1	(0.8)	0		3	(10.0)	1	(3.3)	0
離脱症候群	2	(1.7)	1	(0.8)	0		2	(6.7)	1	(3.3)	0
不安	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
落ち着きのなさ	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
腎および尿路障害	4	(3.3)	0		0		3	(10.0)	0		0
急性腎不全	2	(1.7)	0		0		1	(3.3)	0		0
血尿	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
頻尿	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(6.7)	1	(0.8)	0		5	(16.7)	1	(3.3)	0
咳嗽	2	(1.7)	0		0		0		0		0
鼻出血	2	(1.7)	0		0		2	(6.7)	0		0
呼吸困難	1	(0.8)	0		0		0		0		0
過換気	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
器質性肺炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0		1	(3.3)	1	(3.3)	0
上気道の炎症	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
皮膚および皮下組織障害	9	(7.5)	0		0		3	(10.0)	0		0
紫斑	3	(2.5)	0		0		1	(3.3)	0		0
脱毛症	2	(1.7)	0		0		0		0		0
寝汗	1	(0.8)	0		0		0		0		0
そう痒症	1	(0.8)	0		0		0		0		0
皮膚出血	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
皮膚潰瘍	1	(0.8)	0		0		1	(3.3)	0		0
血管障害	3	(2.5)	2	(1.7)	0		3	(10.0)	2	(6.7)	0
高血圧	3	(2.5)	2	(1.7)	0		3	(10.0)	2	(6.7)	0

(承認時までの集計：2013年6月7日)

2) 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [二重盲検無作為化比較試験及び非盲検無作為化比較試験 (351/COMFORT-I 試験及び A2352/COMFORT-II 試験)]  
 における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	351 試験			A2352 試験			合計		
	n=155			n=146			n=301		
	全グレードの 合計	グレード3	グレード4	全グレードの 合計	グレード3	グレード4	全グレードの 合計	グレード3	グレード4
グレード	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	118 (76.1)	32 (20.6)	12 (7.7)	121 (82.9)	39 (26.7)	3 (2.1)	239 (79.4)	71 (23.6)	15 (5.0)
血液およびリンパ系障害	75 (48.4)	18 (11.6)	8 (5.2)	96 (65.8)	32 (21.9)	2 (1.4)	171 (56.8)	50 (16.6)	10 (3.3)
血小板減少症	53 (34.2)	10 (6.5)	1 (0.6)	64 (43.8)	12 (8.2)	1 (0.7)	117 (38.9)	22 (7.3)	2 (0.7)
貧血	39 (25.2)	10 (6.5)	6 (3.9)	48 (32.9)	18 (12.3)	0	87 (28.9)	28 (9.3)	6 (2.0)
好中球減少症	3 (1.9)	0	1 (0.6)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.6)	0	0	2 (1.4)	0	0	3 (1.0)	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
慢性疾患の貧血	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
凝血異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
溶血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
血小板増加症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
血栓性微小血管症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
心臓障害	6 (3.9)	1 (0.6)	0	8 (5.5)	0	0	14 (4.7)	1 (0.3)	0
動悸	0	0	0	4 (2.7)	0	0	4 (1.3)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
頻脈	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
狭心症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
不整脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
心房細動	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
房室ブロック	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
徐脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
左室肥大	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
耳および迷路障害	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	3 (1.0)	0	0
両耳難聴	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
メニエール病	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
回転性めまい	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
眼障害	3 (1.9)	0	0	4 (2.7)	0	0	7 (2.3)	0	0
結膜出血	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
霧視	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
白内障	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
眼乾燥	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	40 (25.8)	2 (1.3)	0	34 (23.3)	1 (0.7)	0	74 (24.6)	3 (1.0)	0
下痢	17 (11.0)	1 (0.6)	0	13 (8.9)	0	0	30 (10.0)	1 (0.3)	0
悪心	10 (6.5)	0	0	6 (4.1)	0	0	16 (5.3)	0	0
嘔吐	7 (4.5)	0	0	2 (1.4)	0	0	9 (3.0)	0	0
腹痛	3 (1.9)	1 (0.6)	0	5 (3.4)	1 (0.7)	0	8 (2.7)	2 (0.7)	0
腹部膨満	5 (3.2)	0	0	2 (1.4)	0	0	7 (2.3)	0	0
便秘	6 (3.9)	0	0	1 (0.7)	0	0	7 (2.3)	0	0
鼓腸	5 (3.2)	0	0	1 (0.7)	0	0	6 (2.0)	0	0
消化不良	3 (1.9)	0	0	2 (1.4)	0	0	5 (1.7)	0	0
口内炎	1 (0.6)	0	0	4 (2.7)	0	0	5 (1.7)	0	0
口内乾燥	3 (1.9)	0	0	1 (0.7)	0	0	4 (1.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	4 (1.3)	0	0
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
上腹部痛	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
メレナ	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
異常便	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
便通不規則	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
おくび	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
痔核	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
口腔内不快感	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
歯周病	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
歯痛	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0

対象例数 グレード	351 試験 n=155			A2352 試験 n=146			合計 n=301											
	全グレードの 合計		グレード3	グレード4	全グレードの 合計		グレード3	グレード4	全グレードの 合計									
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
一般・全身障害および 投与部位の状態	33	(21.3)	5	(3.2)	0	28	(19.2)	3	(2.1)	0	61	(20.3)	8	(2.7)	0			
疲労	20	(12.9)	4	(2.6)	0	6	(4.1)	0	0	0	26	(8.6)	4	(1.3)	0			
末梢性浮腫	9	(5.8)	0	0	0	10	(6.8)	0	0	0	19	(6.3)	0	0	0			
無力症	1	(0.6)	0	0	0	10	(6.8)	0	0	0	11	(3.7)	0	0	0			
発熱	3	(1.9)	1	(0.6)	0	3	(2.1)	2	(1.4)	0	6	(2.0)	3	(1.0)	0			
悪寒	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	2	(1.4)	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
胸痛	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
不快感	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
活力増進	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
異常感	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
熱感	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
浮腫	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
肝胆道系障害	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.7)	0	0	1	(0.7)	2	(0.7)	0	1	(0.3)		
肝不全	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	1	(0.7)	1	(0.3)	0	1	(0.3)		
高ビリルビン血症	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
門脈血栓症	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	1	(0.7)	1	(0.3)	0	1	(0.3)		
免疫系障害	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
薬物過敏症	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
感染症および寄生虫症	5	(3.2)	0	0	0	18	(12.3)	3	(2.1)	1	(0.7)	23	(7.6)	3	(1.0)	1	(0.3)	
膀胱炎	2	(1.3)	0	0	0	2	(1.4)	0	0	0	4	(1.3)	0	0	0			
毛包炎	0	0	0	0	0	3	(2.1)	0	0	0	3	(1.0)	0	0	0			
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	3	(2.1)	0	0	0	3	(1.0)	0	0	0			
尿路感染	1	(0.6)	0	0	0	2	(1.4)	0	0	0	3	(1.0)	0	0	0			
気管支炎	0	0	0	0	0	2	(1.4)	1	(0.7)	0	2	(0.7)	1	(0.3)	0			
ウイルス感染	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
耳感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
エンテロバクター感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
胃腸炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
感染	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
限局性感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
下気道感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
肺炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
急性中耳炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
肺炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
気道感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	1	(0.7)	1	(0.3)	0	1	(0.3)		
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
皮膚感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
結核	0	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(2.1)	0	0	5	(1.7)	1	(0.3)	1	(0.3)		
挫傷	0	0	0	0	0	2	(1.4)	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
転倒	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0	0	0	0	0	1	(0.3)	1	(0.3)	0			
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1	(0.7)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	0			
硬膜下血腫	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.3)	0	0	1	(0.3)		
臨床検査	39	(25.2)	14	(9.0)	2	(1.3)	35	(24.0)	6	(4.1)	1	(0.7)	74	(24.6)	20	(6.6)	3	(1.0)
血小板数減少	14	(9.0)	2	(1.3)	0	11	(7.5)	1	(0.7)	0	25	(8.3)	3	(1.0)	0			
体重増加	8	(5.2)	0	0	0	16	(11.0)	2	(1.4)	0	24	(8.0)	2	(0.7)	0			
ヘモグロビン減少	13	(8.4)	8	(5.2)	2	(1.3)	4	(2.7)	0	1	(0.7)	17	(5.6)	8	(2.7)	3	(1.0)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	0	0	0	4	(2.7)	3	(2.1)	0	6	(2.0)	3	(1.0)	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.9)	0	0	0	2	(1.4)	1	(0.7)	0	5	(1.7)	1	(0.3)	0			
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(1.9)	0	0	0	2	(1.4)	0	0	0	5	(1.7)	0	0	0			
ヘマトクリット減少	5	(3.2)	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	5	(1.7)	2	(0.7)	0			
血中尿素増加	2	(1.3)	1	(0.6)	0	2	(1.4)	0	0	0	4	(1.3)	1	(0.3)	0			
赤血球数減少	3	(1.9)	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	3	(1.0)	2	(0.7)	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
芽球細胞数増加	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
血中クレアチニン増加	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.7)	0	0	0			
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	2	(0.7)	1	(0.3)	0			

対象例数 グレード	351 試験 n=155			A2352 試験 n=146			合計 n=301			
	全グレードの 合計		グレード3	グレード4	全グレードの 合計		グレード3	グレード4	全グレードの 合計	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
好中球数減少	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	
血小板数増加	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0	
白血球数増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ 異常	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
アミラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
杆状核好中球数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
杆状核好中球百分率増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
血中鉄増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
血中リン増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
血中カリウム増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
血圧上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
心電図QT延長	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
好酸球数減少	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
心拍数不整	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
心音異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
リパーゼ異常	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
リパーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
肝機能検査異常	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
平均赤血球ヘモグロビン濃度 減少	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
単球数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
好中球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
網状赤血球数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
尿検査異常	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
白血球数減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
代謝および栄養障害	11 (7.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (4.1)	1 (0.7)	0	17 (5.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	
食欲減退	2 (1.3)	0	0	3 (2.1)	0	0	5 (1.7)	0	0	
体液貯留	4 (2.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	5 (1.7)	2 (0.7)	0	
低カルシウム血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	
糖尿病	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
水分過負荷	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
高脂血症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
高尿酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	
低血糖症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	13 (8.4)	0	0	23 (15.8)	6 (4.1)	0	36 (12.0)	6 (2.0)	0	
筋痙縮	6 (3.9)	0	0	5 (3.4)	0	0	11 (3.7)	0	0	
四肢痛	4 (2.6)	0	0	6 (4.1)	1 (0.7)	0	10 (3.3)	1 (0.3)	0	
関節痛	1 (0.6)	0	0	5 (3.4)	1 (0.7)	0	6 (2.0)	1 (0.3)	0	
筋肉痛	3 (1.9)	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	6 (2.0)	1 (0.3)	0	
骨痛	1 (0.6)	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	0	5 (1.7)	2 (0.7)	0	
背部痛	1 (0.6)	0	0	2 (1.4)	0	0	3 (1.0)	0	0	
線維筋痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
筋肉内出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
筋力低下	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
骨溶解	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	
神経系障害	22 (14.2)	0	0	12 (8.2)	1 (0.7)	0	34 (11.3)	1 (0.3)	0	
頭痛	8 (5.2)	0	0	6 (4.1)	1 (0.7)	0	14 (4.7)	1 (0.3)	0	
浮動性めまい	8 (5.2)	0	0	2 (1.4)	0	0	10 (3.3)	0	0	
末梢性ニューロパシー	5 (3.2)	0	0	0	0	0	5 (1.7)	0	0	
錯覚	1 (0.6)	0	0	4 (2.7)	0	0	5 (1.7)	0	0	
平衡障害	3 (1.9)	0	0	0	0	0	3 (1.0)	0	0	
下肢静止不能症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0	
注意力障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
知覚過敏	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
末梢性感覚ニューロパシー	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	
精神障害	9 (5.8)	0	0	6 (4.1)	0	0	15 (5.0)	0	0	
不眠症	7 (4.5)	0	0	2 (1.4)	0	0	9 (3.0)	0	0	

対象例数 グレード	351 試験 n=155			A2352 試験 n=146			合計 n=301		
	全グレードの 合計	グレード3	グレード4	全グレードの 合計	グレード3	グレード4	全グレードの 合計	グレード3	グレード4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
激越	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
錯乱状態	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
リビドー減退	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
睡眠障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	3 (1.0)	0	0
血尿	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
頻尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0	0	3 (2.1)	0	0	4 (1.3)	0	0
勃起不全	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
性功能不全	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (7.7)	0	0	13 (8.9)	1 (0.7)	0	25 (8.3)	1 (0.3)	0
呼吸困難	6 (3.9)	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0	9 (3.0)	1 (0.3)	0
鼻出血	2 (1.3)	0	0	5 (3.4)	0	0	7 (2.3)	0	0
ラ音	2 (1.3)	0	0	4 (2.7)	0	0	6 (2.0)	0	0
咳嗽	2 (1.3)	0	0	3 (2.1)	0	0	5 (1.7)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	3 (2.1)	0	0	3 (1.0)	0	0
胸水	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
咯血	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
鼻乾燥	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
頻呼吸	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (11.6)	0	0	5 (3.4)	0	0	23 (7.6)	0	0
斑状出血	9 (5.8)	0	0	0	0	0	9 (3.0)	0	0
発疹	1 (0.6)	0	0	3 (2.1)	0	0	4 (1.3)	0	0
寝汗	2 (1.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	3 (1.0)	0	0
皮膚炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
そう痒症	2 (1.3)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0
ざ瘡	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
脱毛症	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	4 (2.6)	0	0	6 (4.1)	0	0	10 (3.3)	0	0
高血圧	1 (0.6)	0	0	2 (1.4)	0	0	3 (1.0)	0	0
血腫	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
ほてり	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
低血圧	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
蒼白	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
末梢冷感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
血管痙攣	1 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0

(承認時までの集計：二重盲検無作為化比較試験 2013年1月25日、非盲検無作為化比較試験 2012年12月1日)

## 3) 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験 (B2301/RESPONSE 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 n=110				日本人 n=6			
	全グレード		グレード3/4		全グレード	グレード3/4		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
発現例数	78	(70.9)	21	(19.1)	2	(33.3)	1	(16.7)
血液およびリンパ系障害	33	(30.0)	5	(4.5)	0		0	
貧血	24	(21.8)	1	(0.9)	0		0	
血小板減少症	12	(10.9)	3	(2.7)	0		0	
白血球増加症	2	(1.8)	0		0		0	
白血球減少症	2	(1.8)	0		0		0	
好中球減少症	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
血小板増加症	1	(0.9)	0		0		0	
耳および迷路障害	3	(2.7)	1	(0.9)	0		0	
耳鳴	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
回転性めまい	1	(0.9)	0		0		0	
眼障害	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
白内障	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
網膜剥離	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
霧視	1	(0.9)	0		0		0	
胃腸障害	14	(12.7)	2	(1.8)	0		0	
下痢	3	(2.7)	0		0		0	
悪心	3	(2.7)	0		0		0	
腹痛	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
上腹部痛	2	(1.8)	0		0		0	
便秘	2	(1.8)	0		0		0	
消化不良	2	(1.8)	0		0		0	
嘔吐	2	(1.8)	0		0		0	
腹部膨満	1	(0.9)	0		0		0	
下腹部痛	1	(0.9)	0		0		0	
アフタ性口内炎	1	(0.9)	0		0		0	
歯組織の壊死	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
鼓腸	1	(0.9)	0		0		0	
口内炎	1	(0.9)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(12.7)	2	(1.8)	0		0	
無力症	6	(5.5)	2	(1.8)	0		0	
疲労	6	(5.5)	0		0		0	
末梢性浮腫	2	(1.8)	0		0		0	
胸部不快感	1	(0.9)	0		0		0	
粘膜の炎症	1	(0.9)	0		0		0	
肝胆道系障害	1	(0.9)	0		0		0	
肝毒性	1	(0.9)	0		0		0	
感染症および寄生虫症	9	(8.2)	1	(0.9)	1	(16.7)	0	
帯状疱疹	4	(3.6)	1	(0.9)	1	(16.7)	0	
口腔カンジダ症	1	(0.9)	0		0		0	
爪囲炎	1	(0.9)	0		0		0	
歯周炎	1	(0.9)	0		0		0	
気道感染	1	(0.9)	0		0		0	
尿路感染	1	(0.9)	0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
挫傷	1	(0.9)	0		0		0	
処置後出血	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
臨床検査	21	(19.1)	6	(5.5)	1	(16.7)	1	(16.7)
体重増加	9	(8.2)	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(3.6)	3	(2.7)	1	(16.7)	1	(16.7)
血小板数減少	3	(2.7)	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)	0		0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.8)	1	(0.9)	0		0	
血中トリグリセリド増加	1	(0.9)	0		0		0	
血中尿酸増加	1	(0.9)	0		0		0	
心電図QT延長	1	(0.9)	0		0		0	
リパーゼ増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
血小板数増加	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
代謝および栄養障害	4	(3.6)	1	(0.9)	0		0	
食欲亢進	2	(1.8)	0		0		0	
高リパーゼ血症	1	(0.9)	0		0		0	
高トリグリセリド血症	1	(0.9)	0		0		0	
高尿酸血症	1	(0.9)	1	(0.9)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(6.4)	1	(0.9)	0		0	
筋痙攣	3	(2.7)	1	(0.9)	0		0	
関節痛	2	(1.8)	0		0		0	

対象例数 グレード	全体 n=110				日本人 n=6	
	全グレード		グレード3/4		全グレード	グレード3/4
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋肉痛	2	(1.8)	0		0	0
関節炎	1	(0.9)	0		0	0
筋骨格系胸痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.9)	0		0	0
肺新生物	1	(0.9)	0		0	0
神経系障害	20	(18.2)	2	(1.8)	0	0
浮動性めまい	8	(7.3)	0		0	0
頭痛	8	(7.3)	2	(1.8)	0	0
錯感覚	2	(1.8)	0		0	0
味覚消失	1	(0.9)	0		0	0
注意力障害	1	(0.9)	0		0	0
感覚鈍麻	1	(0.9)	0		0	0
末梢性ニューロパチー	1	(0.9)	0		0	0
多発ニューロパチー	1	(0.9)	0		0	0
ヘルペス後神経痛	1	(0.9)	0		0	0
精神障害	3	(2.7)	1	(0.9)	0	0
落ち着きのなさ	2	(1.8)	0		0	0
不眠症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	0
腎および尿路障害	4	(3.6)	1	(0.9)	0	0
排尿困難	1	(0.9)	0		0	0
多尿	1	(0.9)	0		0	0
腎機能障害	1	(0.9)	0		0	0
腎臓痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	0
尿失禁	1	(0.9)	0		0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(5.5)	0		0	0
呼吸困難	4	(3.6)	0		0	0
労作性呼吸困難	2	(1.8)	0		0	0
皮膚および皮下組織障害	12	(10.9)	1	(0.9)	0	0
そう痒症	3	(2.7)	0		0	0
寝汗	2	(1.8)	0		0	0
紅斑	1	(0.9)	0		0	0
多汗症	1	(0.9)	0		0	0
内出血発生の増加傾向	1	(0.9)	0		0	0
爪床障害	1	(0.9)	0		0	0
爪の障害	1	(0.9)	0		0	0
爪破損	1	(0.9)	0		0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.9)	0		0	0
光線過敏性反応	1	(0.9)	1	(0.9)	0	0
血管障害	4	(3.6)	0		0	0
血腫	2	(1.8)	0		0	0
高血圧	2	(1.8)	0		0	0

(効能又は効果の一変承認時までの集計：2014年1月15日)

4) 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験  
 [非盲検無作為化比較試験 (C2301/REACH2 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 n=152				日本人 n=9			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	101	(66.4)	88	(57.9)	9	(100)	9	(100)
血液およびリンパ系障害	61	(40.1)	55	(36.2)	5	(55.6)	3	(33.3)
血小板減少症	35	(23.0)	32	(21.1)	4	(44.4)	2	(22.2)
貧血	25	(16.4)	22	(14.5)	3	(33.3)	2	(22.2)
好中球減少症	21	(13.8)	17	(11.2)	1	(11.1)	1	(11.1)
白血球減少症	9	(5.9)	7	(4.6)	0		0	
汎血球減少症	7	(4.6)	4	(2.6)	0		0	
発熱性好中球減少症	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
リンパ球減少症	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
溶血	1	(0.7)	0		0		0	
血栓性微小血管症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
心臓障害	2	(1.3)	1	(0.7)	0		0	
心房粗動	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
細胞毒性心筋症	1	(0.7)	0		0		0	
眼障害	2	(1.3)	0		0		0	
網膜出血	1	(0.7)	0		0		0	
強膜出血	1	(0.7)	0		0		0	
胃腸障害	21	(13.8)	8	(5.3)	2	(22.2)	1	(11.1)
腹痛	3	(2.0)	1	(0.7)	0		0	
悪心	3	(2.0)	0		0		0	
嘔吐	3	(2.0)	1	(0.7)	0		0	
便秘	2	(1.3)	0		0		0	
下痢	2	(1.3)	1	(0.7)	0		0	
鼓腸	2	(1.3)	0		0		0	
腸出血	2	(1.3)	1	(0.7)	0		0	
下部消化管出血	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(11.1)	1	(11.1)
腹部膨満	1	(0.7)	0		0		0	
上腹部痛	1	(0.7)	0		0		0	
腹水	1	(0.7)	0		0		0	
潰瘍性大腸炎	1	(0.7)	0		0		0	
小腸炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
胃腸出血	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
消化器痛	1	(0.7)	0		0		0	
回腸穿孔	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
大腸出血	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
メレナ	1	(0.7)	0		0		0	
肺炎	1	(0.7)	0		0		0	
口内炎	1	(0.7)	0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(3.9)	0		1	(11.1)	0	
発熱	4	(2.6)	0		0		0	
疲労	1	(0.7)	0		0		0	
末梢性浮腫	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
肝胆道系障害	5	(3.3)	3	(2.0)	3	(33.3)	2	(22.2)
肝機能異常	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)	1	(11.1)
肝細胞損傷	1	(0.7)	0		0		0	
肝毒性	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
高ビリルビン血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
肝障害	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)	1	(11.1)
感染症および寄生虫症	40	(26.3)	29	(19.1)	4	(44.4)	3	(33.3)
サイトメガロウイルス感染	9	(5.9)	1	(0.7)	1	(11.1)	0	
敗血症	6	(3.9)	5	(3.3)	2	(22.2)	2	(22.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	4	(2.6)	0		1	(11.1)	0	
肺炎	4	(2.6)	4	(2.6)	1	(11.1)	1	(11.1)
尿路感染	4	(2.6)	2	(1.3)	1	(11.1)	1	(11.1)
気管支肺アスペルギルス症	3	(2.0)	2	(1.3)	1	(11.1)	1	(11.1)
細菌性敗血症	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
ウイルス性膀胱炎	2	(1.3)	1	(0.7)	0		0	
サイトメガロウイルス性大腸炎	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
敗血症性ショック	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
ウイルス感染	2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
アデノウイルス感染	1	(0.7)	0		0		0	
BKウイルス感染	1	(0.7)	0		0		0	
菌血症	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)	1	(11.1)
細菌感染	1	(0.7)	0		0		0	
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
クロストリジウム・ディフィシル感染	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)	1	(11.1)

対象例数 グレード	全体 n=152				日本人 n=9			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
サイトメガロウイルス性消化管感染	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
医療機器関連感染	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)	1	(11.1)
大腸菌性敗血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
真菌感染	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.7)	0		0		0	
単純ヘルペス	1	(0.7)	0		0		0	
ヒトヘルペスウイルス6感染	1	(0.7)	0		0		0	
メタニューモウイルス感染	1	(0.7)	0		0		0	
ムコール症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.7)	0		0		0	
骨髄炎	1	(0.7)	0		0		0	
パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.7)	0		0		0	
腹膜炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
真菌性肺炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
肺炎球菌性肺炎	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
シュードモナス性敗血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
RSウイルス感染	1	(0.7)	0		0		0	
気道感染	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
皮膚感染	1	(0.7)	0		0		0	
ブドウ球菌感染	1	(0.7)	0		0		0	
ブドウ球菌性敗血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
上気道感染	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
血管デバイス感染	1	(0.7)	0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.6)	0		1	(11.1)	0	
挫傷	2	(1.3)	0		0		0	
圧迫骨折	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
移植片機能損失	1	(0.7)	0		0		0	
臨床検査	44	(28.9)	34	(22.4)	7	(77.8)	5	(55.6)
血小板数減少	22	(14.5)	21	(13.8)	4	(44.4)	4	(44.4)
白血球数減少	15	(9.9)	15	(9.9)	4	(44.4)	4	(44.4)
好中球数減少	13	(8.6)	12	(7.9)	3	(33.3)	3	(33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(3.3)	2	(1.3)	0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(3.3)	2	(1.3)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.6)	1	(0.7)	0		0	
血中ビリルビン増加	3	(2.0)	2	(1.3)	0		0	
血中コレステロール増加	3	(2.0)	1	(0.7)	0		0	
血中クレアチニン増加	2	(1.3)	0		2	(22.2)	0	
サイトメガロウイルス検査陽性	2	(1.3)	0		2	(22.2)	0	
アスペルギルス検査陽性	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
パチルス検査陽性	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
血中β-D-グルカン増加	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.7)	0		0		0	
血中免疫グロブリンG減少	1	(0.7)	0		0		0	
単純ヘルペス検査陽性	1	(0.7)	0		0		0	
ヒトライノウイルス検査陽性	1	(0.7)	0		0		0	
肝機能検査値上昇	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
リンパ球数減少	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
単球数減少	1	(0.7)	0		0		0	
トロポニンI増加	1	(0.7)	0		0		0	
体重増加	1	(0.7)	0		1	(11.1)	0	
代謝および栄養障害	4	(2.6)	2	(1.3)	0		0	
低アルブミン血症	3	(2.0)	0		0		0	
低マグネシウム血症	3	(2.0)	0		0		0	
高脂血症	2	(1.3)	0		0		0	
低カリウム血症	2	(1.3)	0		0		0	
高コレステロール血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
低カルシウム血症	1	(0.7)	0		0		0	
低リン酸血症	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
鉄過剰	1	(0.7)	0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	6	(3.9)	0		0		0	
関節炎	2	(1.3)	0		0		0	
関節痛	1	(0.7)	0		0		0	
筋痙攣	1	(0.7)	0		0		0	
筋力低下	1	(0.7)	0		0		0	
ミオパチー	1	(0.7)	0		0		0	

対象例数 グレード	全体 n=152				日本人 n=9	
	全グレード		グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.7)	1	(0.7)	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1	(0.7)	1	(0.7)	0	0
神経系障害	12	(7.9)	4	(2.6)	2	(22.2)
頭痛	3	(2.0)	0		0	0
浮動性めまい	2	(1.3)	0		0	0
味覚不全	2	(1.3)	0		1	(11.1)
脳症	2	(1.3)	2	(1.3)	0	0
大脳基底核出血	1	(0.7)	1	(0.7)	0	0
ギラン・バレー症候群	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)
末梢性ニューロパチー	1	(0.7)	0		0	0
失神寸前の状態	1	(0.7)	0		0	0
精神障害	1	(0.7)	0		0	0
パニック発作	1	(0.7)	0		0	0
腎および尿路障害	10	(6.6)	3	(2.0)	1	(11.1)
急性腎障害	3	(2.0)	2	(1.3)	0	0
血尿	3	(2.0)	0		0	0
出血性膀胱炎	1	(0.7)	0		0	0
頻尿	1	(0.7)	0		0	0
腎不全	1	(0.7)	0		0	0
腎機能障害	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)
尿閉	1	(0.7)	0		0	0
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	0		0	0
前立腺炎	1	(0.7)	0		0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(4.6)	4	(2.6)	2	(22.2)
鼻出血	3	(2.0)	1	(0.7)	0	0
急性肺損傷	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)
特発性肺炎症候群	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(11.1)
胸水	1	(0.7)	0		0	0
肺塞栓症	1	(0.7)	1	(0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	(4.6)	0		0	0
点状出血	5	(3.3)	0		0	0
皮膚乾燥	1	(0.7)	0		0	0
紅斑	1	(0.7)	0		0	0
蕁麻疹	1	(0.7)	0		0	0
血管障害	6	(3.9)	2	(1.3)	0	0
高血圧	4	(2.6)	2	(1.3)	0	0
血腫	1	(0.7)	0		0	0
帽状腱膜下血腫	1	(0.7)	0		0	0

MedDRA version 22.1  
(効能又は効果の一変承認時までの集計：2020年1月6日)

5) 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験  
 [非盲検無作為化比較試験 (D2301/REACH3 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体 n=165				日本人 n=22			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	112	(67.9)	70	(42.4)	19	(86.4)	12	(54.5)
血液およびリンパ系障害	60	(36.4)	36	(21.8)	9	(40.9)	6	(27.3)
貧血	39	(23.6)	17	(10.3)	9	(40.9)	5	(22.7)
好中球減少症	18	(10.9)	14	(8.5)	1	(4.5)	1	(4.5)
血小板減少症	15	(9.1)	14	(8.5)	3	(13.6)	3	(13.6)
白血球減少症	5	(3.0)	5	(3.0)	1	(4.5)	1	(4.5)
発熱性好中球減少症	3	(1.8)	3	(1.8)	1	(4.5)	1	(4.5)
溶血	1	(0.6)	0		0		0	
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
リンパ球減少症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
好中球増加症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
汎血球減少症	1	(0.6)	0		0		0	
心臓障害	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0	
狭心症	1	(0.6)	0		0		0	
心房粗動	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
心不全	1	(0.6)	0		0		0	
拡張機能障害	1	(0.6)	0		0		0	
洞性頻脈	1	(0.6)	0		0		0	
眼障害	4	(2.4)	0		1	(4.5)	0	
ドライアイ	2	(1.2)	0		0		0	
角膜炎	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
霧視	1	(0.6)	0		0		0	
胃腸障害	14	(8.5)	4	(2.4)	0		0	
腹痛	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0	
下痢	3	(1.8)	0		0		0	
腹部膨満	2	(1.2)	0		0		0	
悪心	2	(1.2)	0		0		0	
嘔吐	2	(1.2)	0		0		0	
上腹部痛	1	(0.6)	0		0		0	
便秘	1	(0.6)	0		0		0	
口内乾燥	1	(0.6)	0		0		0	
鼓腸	1	(0.6)	0		0		0	
肺炎	1	(0.6)	0		0		0	
口内炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(7.9)	4	(2.4)	0		0	
発熱	6	(3.6)	3	(1.8)	0		0	
疲労	4	(2.4)	0		0		0	
無力症	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0	
悪寒	1	(0.6)	0		0		0	
非心臓性胸痛	1	(0.6)	0		0		0	
疼痛	1	(0.6)	0		0		0	
肝胆道系障害	3	(1.8)	0		2	(9.1)	0	
肝機能異常	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
高ビリルビン血症	1	(0.6)	0		0		0	
肝障害	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
免疫系障害	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
低γグロブリン血症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
感染症および寄生虫症	51	(30.9)	26	(15.8)	13	(59.1)	7	(31.8)
肺炎	12	(7.3)	11	(6.7)	2	(9.1)	2	(9.1)
尿路感染	5	(3.0)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
下気道感染	4	(2.4)	3	(1.8)	0		0	
BKウイルス感染	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0	
サイトメガロウイルス感染再燃	3	(1.8)	0		0		0	
エプスタイン・バーウイルス血症	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0	
上気道感染	3	(1.8)	0		1	(4.5)	0	
エプスタイン・バーウイルス感染	2	(1.2)	0		0		0	
上咽頭炎	2	(1.2)	0		1	(4.5)	0	
口腔ヘルペス	2	(1.2)	0		1	(4.5)	0	
真菌性肺炎	2	(1.2)	0		1	(4.5)	0	
敗血症	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(4.5)	1	(4.5)
アデノウイルス感染	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
アデノウイルス再活性化	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
菌血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
細菌感染	1	(0.6)	0		0		0	
脳腫瘍	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
気管支炎	1	(0.6)	0		0		0	

対象例数 グレード	全体 n=165				日本人 n=22			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
気管支肺炎アスペルギルス症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
蜂巣炎	1	(0.6)	0		0		0	
結膜炎	1	(0.6)	0		0		0	
角膜膿瘍	1	(0.6)	0		0		0	
膀胱炎	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
サイトメガロウイルス感染	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
サイトメガロウイルス血症	1	(0.6)	0		0		0	
腸球菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
丹毒	1	(0.6)	0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	1	(0.6)	0		0		0	
菌肉炎	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
帯状疱疹	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
ヒトヘルペスウイルス6感染	1	(0.6)	0		0		0	
ヒトポリオーマウイルス感染	1	(0.6)	0		0		0	
インフルエンザ	1	(0.6)	0		0		0	
髄膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
クリプトコッカス性髄膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
マイコバクテリア感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
細菌性爪床感染	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
口腔カンジダ症	1	(0.6)	0		0		0	
肺炎球菌感染	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
細菌性肺炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
ポリオーマウイルス血症	1	(0.6)	0		0		0	
腎盂腎炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	1	(4.5)
RSウイルス感染	1	(0.6)	0		0		0	
敗血症性ショック	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
尿道炎	1	(0.6)	0		0		0	
ウイルス性尿路感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
水痘	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
ウイルス血症	1	(0.6)	0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
移植不全	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
臨床検査	50	(30.3)	22	(13.3)	9	(40.9)	4	(18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	(10.3)	7	(4.2)	3	(13.6)	1	(4.5)
血小板数減少	10	(6.1)	5	(3.0)	4	(18.2)	3	(13.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(5.5)	1	(0.6)	3	(13.6)	0	
血中クレアチニン増加	9	(5.5)	0		0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(4.2)	4	(2.4)	1	(4.5)	0	
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	6	(3.6)	1	(0.6)	1	(4.5)	0	
白血球数減少	5	(3.0)	2	(1.2)	1	(4.5)	1	(4.5)
アミラーゼ増加	4	(2.4)	3	(1.8)	0		0	
血中アルカリフォスファターゼ増加	4	(2.4)	0		0		0	
好中球数減少	4	(2.4)	4	(2.4)	1	(4.5)	1	(4.5)
血中コレステロール増加	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0	
フィブリンDダイマー増加	3	(1.8)	0		0		0	
リパーゼ増加	3	(1.8)	1	(0.6)	0		0	
SARS-CoV-2検査陽性	3	(1.8)	0		0		0	
トランスアミナーゼ上昇	3	(1.8)	0		0		0	
血中ビリルビン増加	2	(1.2)	0		1	(4.5)	0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.2)	0		1	(4.5)	0	
リンパ球数減少	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0	
体重減少	2	(1.2)	0		0		0	
体重増加	2	(1.2)	0		0		0	
血中クレアチニンホスホキナーゼMB増加	1	(0.6)	0		0		0	
血中フィブリノゲン増加	1	(0.6)	0		0		0	
血圧上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血中尿素増加	1	(0.6)	0		0		0	
体温上昇	1	(0.6)	0		0		0	
サイトメガロウイルス検査陽性	1	(0.6)	0		1	(4.5)	0	
心電図QT延長	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
グルタミン酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0		0		0	
ヘモグロビン減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
肝酵素上昇	1	(0.6)	0		0		0	
ポリオーマウイルス検査陽性	1	(0.6)	0		0		0	
代謝および栄養障害	13	(7.9)	6	(3.6)	0		0	
高コレステロール血症	3	(1.8)	0		0		0	

対象例数 グレード	全体 n=165				日本人 n=22	
	全グレード		グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高トリグリセリド血症	3	(1.8)	3	(1.8)	0	0
高血糖	2	(1.2)	1	(0.6)	0	0
高尿酸血症	2	(1.2)	0		0	0
食欲減退	1	(0.6)	0		0	0
高アマラーゼ血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
高クレアチニン血症	1	(0.6)	0		0	0
低リン酸血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7	(4.2)	2	(1.2)	0	0
背部痛	3	(1.8)	1	(0.6)	0	0
筋痙縮	2	(1.2)	0		0	0
筋力低下	2	(1.2)	1	(0.6)	0	0
筋肉痛	1	(0.6)	0		0	0
神経系障害	10	(6.1)	3	(1.8)	1	(4.5)
頭痛	5	(3.0)	1	(0.6)	0	0
脳浮腫	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)
浮動性めまい	1	(0.6)	0		0	0
味覚不全	1	(0.6)	0		0	0
頭蓋内出血	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
振戦	1	(0.6)	0		0	0
精神障害	1	(0.6)	0		0	0
激越性うつ病	1	(0.6)	0		0	0
腎および尿路障害	5	(3.0)	3	(1.8)	0	0
急性腎障害	2	(1.2)	1	(0.6)	0	0
血尿	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
頻尿	1	(0.6)	0		0	0
蛋白尿	1	(0.6)	0		0	0
腎不全	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(7.3)	6	(3.6)	2	(9.1)
咳嗽	3	(1.8)	1	(0.6)	0	0
呼吸困難	3	(1.8)	1	(0.6)	0	0
低酸素症	2	(1.2)	2	(1.2)	0	0
気管支痙攣	1	(0.6)	0		0	0
鼻閉	1	(0.6)	0		0	0
胸膜痛	1	(0.6)	0		0	0
肺炎	1	(0.6)	0		0	0
湿性咳嗽	1	(0.6)	0		0	0
肺水腫	1	(0.6)	0		0	0
呼吸不全	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)
変色痰	1	(0.6)	0		0	0
頻呼吸	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
上気道の炎症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)
皮膚および皮下組織障害	5	(3.0)	1	(0.6)	1	(4.5)
脱毛症	2	(1.2)	0		1	(4.5)
多汗症	1	(0.6)	0		0	0
皮膚線条	1	(0.6)	0		0	0
皮膚のつっぱり感	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
社会環境	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)
日常活動における個人の自立の喪失	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(4.5)
血管障害	4	(2.4)	2	(1.2)	0	0
血腫	1	(0.6)	0		0	0
高血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
低血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	0	0
静脈血栓症	1	(0.6)	0		0	0

MedDRA version 23.0  
(効能又は効果の一変承認時までの集計：2020年5月8日)

6) 造血幹細胞移植後の小児急性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験  
[非盲検単群試験 (F12201/REACH4 試験)] における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体				日本人*			
	n = 45				n = 6			
	全グレード		グレード 3 以上		全グレード		グレード 3 以上	
グレード	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	23	(51.1)	18	(40.0)	4	(66.7)	4	(66.7)
血液およびリンパ系障害	12	(26.7)	9	(20.0)	—	—	—	—
貧血	9	(20.0)	6	(13.3)	3	(50.0)	3	(50.0)
好中球減少症	3	(6.7)	3	(6.7)	0	—	0	—
発熱性好中球減少症	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(16.7)	1	(16.7)
胃腸障害	3	(6.7)	1	(2.2)	—	—	—	—
便秘	2	(4.4)	0	—	1	(16.7)	0	—
腹痛	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
急性膵炎	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
無力症	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
肝胆道系障害	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
肝毒性	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
感染症および寄生虫症	4	(8.9)	3	(6.7)	—	—	—	—
菌血症	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(16.7)	1	(16.7)
サイトメガロウイルス感染	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
サイトメガロウイルス血症	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
皮膚感染	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
移植片機能不全	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
臨床検査	17	(37.8)	14	(31.1)	—	—	—	—
好中球数減少	8	(17.8)	8	(17.8)	3	(50.0)	3	(50.0)
白血球数減少	7	(15.6)	6	(13.3)	2	(33.3)	2	(33.3)
血小板数減少	6	(13.3)	5	(11.1)	2	(33.3)	2	(33.3)
血中クレアチニン増加	2	(4.4)	0	—	0	—	0	—
アデノウイルス検査陽性	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
血中コレステロール増加	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
サイトメガロウイルス検査陽性	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
リパーゼ増加	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
代謝および栄養障害	2	(4.4)	1	(2.2)	—	—	—	—
食欲減退	1	(2.2)	0	—	1	(16.7)	0	—
高トリグリセリド血症	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
四肢不快感	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
腎および尿路障害	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
蛋白尿	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.2)	0	—	—	—	—	—
肺水腫	1	(2.2)	0	—	1	(16.7)	0	—
皮膚および皮下組織障害	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
斑状出血	1	(2.2)	0	—	0	—	0	—
血管障害	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—
高血圧	1	(2.2)	1	(2.2)	0	—	0	—

MedDRA version 25.1

(効能又は効果の一変承認時までの集計：2023年2月2日)

\*日本人では器官別大分類 (SOC) における集計を実施していない

7) 造血幹細胞移植後の小児慢性移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験  
〔非盲検単群試験 (G12201/REACH5 試験)〕における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	全体				日本人*			
	n = 45				n = 7			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
グレード	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	26	(57.8)	16	(35.6)	4	(57.1)	4	(57.1)
血液およびリンパ系障害	13	(28.9)	8	(17.8)	—	—	—	—
貧血	7	(15.6)	4	(8.9)	3	(42.9)	2	(28.6)
白血球減少症	2	(4.4)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	6	(13.3)	3	(6.7)	0	0	0	0
血小板減少症	3	(6.7)	2	(4.4)	0	0	0	0
心臓障害	2	(4.4)	0	0	0	0	0	0
頻脈	2	(4.4)	0	0	0	0	0	0
眼障害	1	(2.2)	0	0	—	—	—	—
網膜静脈閉塞	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
胃腸障害	5	(11.1)	0	0	—	—	—	—
腹痛	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
下痢	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
消化不良	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
膵炎	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.4)	1	(2.2)	0	0	0	0
末梢性浮腫	2	(4.4)	1	(2.2)	0	0	0	0
疼痛	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
肝障害	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7	(15.6)	3	(6.7)	—	—	—	—
BKウイルス感染	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
菌血症	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(14.3)	1	(14.3)
エプスタイン・バーウイルス血症	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
肺炎	2	(4.4)	1	(2.2)	1	(14.3)	1	(14.3)
真菌性肺炎	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(14.3)	1	(14.3)
臨床検査	13	(28.9)	8	(17.8)	—	—	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(4.4)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
血中トリグリセリド増加	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2	(4.4)	1	(2.2)	1	(14.3)	1	(14.3)
好中球数減少	5	(11.1)	5	(11.1)	2	(28.6)	2	(28.6)
血小板数減少	5	(11.1)	4	(8.9)	3	(42.9)	2	(28.6)
体重減少	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
白血球数減少	3	(6.7)	3	(6.7)	2	(28.6)	2	(28.6)
代謝および栄養障害	3	(6.7)	2	(4.4)	0	0	0	0
高アマラーゼ血症	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1	(2.2)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2	(4.4)	2	(4.4)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0
四肢痛	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0
神経系障害	1	(2.2)	0	0	—	—	—	—
頭痛	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.2)	1	(2.2)	—	—	—	—
肺胞蛋白症	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(14.3)	1	(14.3)
口腔咽頭痛	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
血管障害	2	(4.4)	1	(2.2)	—	—	—	—
高血圧	1	(2.2)	0	0	1	(14.3)	0	0
低血圧	1	(2.2)	1	(2.2)	0	0	0	0

MedDRA version 25.1

(効能又は効果の一変承認時までの集計：2022年10月19日)

\*日本人では器官別大分類 (SOC) における集計を実施していない

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

JAK00012ZG0001 (HD\_AR)