

# 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

抗悪性腫瘍剤  
 ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤  
 ルキシソリチニブリン酸塩錠

**ジャカビ<sup>®</sup>錠 5mg**  
**ジャカビ<sup>®</sup>錠 10mg**  
**JAKAVI<sup>®</sup> Tablets**

剤形	素錠
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 13.2mg (ルキシソリチニブとして 10mg) 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： 5mg 2014年7月4日 10mg 2017年3月7日 薬価基準収載年月日： 5mg 2014年9月2日 10mg 2017年5月31日 販売開始年月日： 5mg 2014年9月2日 10mg 2017年5月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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（祝祭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://drs-net.novartis.co.jp/hcp/">https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/</a>

®: 登録商標

本 IF は 2021 年 1 月改訂の添付文書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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー (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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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・オブ・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	IV-10. 容器・包装	8
I-1. 開発の経緯	1	(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	8
I-2. 製品の治療学的特性	3	(2) 包装	8
I-3. 製品の製剤学的特性	3	(3) 予備容量	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(4) 容器の材質	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	IV-11. 別途提供される資材類	8
(1) 承認条件	4	IV-12. その他	8
(2) 流通・使用上の制限事項	4	V. 治療に関する項目	9
I-6. RMPの概要	4	V-1. 効能又は効果	9
II. 名称に関する項目	5	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
II-1. 販売名	5	V-3. 用法及び用量	10
(1) 和名	5	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 洋名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(3) 名称の由来	5	V-4. 用法及び用量に関連する注意	11
II-2. 一般名	5	V-5. 臨床成績	13
(1) 和名(命名法)	5	(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 洋名(命名法)	5	(2) 臨床薬理試験	15
(3) システム	5	(3) 用量反応探索試験	18
II-3. 構造式又は示性式	5	(4) 検証的試験	19
II-4. 分子式及び分子量	5	1) 有効性検証試験	19
II-5. 化学名(命名法)又は本質	5	2) 安全性試験	25
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5) 患者・病態別試験	25
III. 有効成分に関する項目	6	(6) 治療的使用	25
III-1. 物理化学的性質	6	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	25
(1) 外観・性状	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	25
(2) 溶解性	6	(7) その他	25
(3) 吸湿性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	26
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
(5) 酸塩基解離定数	6	VI-2. 薬理作用	26
(6) 分配係数	6	(1) 作用部位・作用機序	26
(7) その他の主な示性値	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	27
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	31
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	32
IV. 製剤に関する項目	7	VII-1. 血中濃度の推移	32
IV-1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	32
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	36
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響	36
(4) 製剤の物性	7	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	37
(5) その他	7	(1) 解析方法	37
IV-2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	37
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	(3) 消失速度定数	37
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	37
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	37
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	37
IV-4. 力価	7	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	38
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	38
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	8	(2) パラメータ変動要因	38
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8		
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8		
IV-9. 溶出性	8		

VII-4. 吸収	39	IX-2. 毒性試験	66
VII-5. 分布	39	(1) 単回投与毒性試験	66
(1) 血液-脳関門通過性	39	(2) 反復投与毒性試験	67
(2) 血液-胎盤関門通過性	39	(3) 遺伝毒性試験	68
(3) 乳汁への移行性	40	(4) がん原性試験	68
(4) 髄液への移行性	40	(5) 生殖発生毒性試験	69
(5) その他の組織への移行性	41	(6) 局所刺激性試験	69
(6) 血漿蛋白結合率	43	(7) その他の特殊毒性	70
VII-6. 代謝	43	X. 管理的事項に関する項目	71
(1) 代謝部位及び代謝経路	43	X-1. 規制区分	71
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	44	X-2. 有効期間	71
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44	X-3. 包装状態での貯法	71
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	45	X-4. 取扱い上の注意	71
VII-7. 排泄	46	X-5. 患者向け資材	71
VII-8. トランスポーターに関する情報	46	X-6. 同一成分・同効薬	71
VII-9. 透析等による除去率	46	X-7. 国際誕生年月日	71
VII-10. 特定の背景を有する患者	47	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	71
VII-11. その他	48	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	71
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	49	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	71
VIII-1. 警告内容とその理由	49	X-11. 再審査期間	71
VIII-2. 禁忌内容とその理由	49	X-12. 投薬期間制限に関する情報	71
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49	X-13. 各種コード	71
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49	X-14. 保険給付上の注意	71
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	50	XI. 文献	72
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51	XI-1. 引用文献	72
(1) 合併症・既往歴等のある患者	51	XI-2. その他の参考文献	73
(2) 腎機能障害患者	52	XII. 参考資料	74
(3) 肝機能障害患者	52	XII-1. 主な外国での発売状況	74
(4) 生殖能を有する者	52	XII-2. 海外における臨床支援情報	78
(5) 妊婦	53	XIII. 備考	80
(6) 授乳婦	53	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	80
(7) 小児等	53	(1) 粉砕	80
(8) 高齢者	53	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	80
VIII-7. 相互作用	54	XIII-2. その他の関連資料	80
(1) 併用禁忌とその理由	54	<別紙>	
(2) 併用注意とその理由	54	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) における副作用の種類別発現 状況一覧	81
VIII-8. 副作用	56	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) における副作用の種類別発現状況一覧	83
(1) 重大な副作用と初期症状	56	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) における副作用の種類別 発現状況一覧	87
(2) その他の副作用	63		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64		
VIII-10. 過量投与	64		
VIII-11. 適用上の注意	64		
VIII-12. その他の注意	65		
(1) 臨床使用に基づく情報	65		
(2) 非臨床試験に基づく情報	65		
IX. 非臨床試験に関する項目	66		
IX-1. 薬理試験	66		
(1) 薬効薬理試験	66		
(2) 安全性薬理試験	66		
(3) その他の薬理試験	66		



## 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
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	—
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
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
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
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
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ペプチダーゼ
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
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	—
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
OS	overall survival	全生存期間
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
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
Tmax	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。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。

MF 患者では、TNF- $\alpha$  や IL-6 などの炎症性サイトカインが上昇しており、これらが消耗性の全身症状の原因であると考えられており、これらのサイトカインのシグナル伝達には JAK1 の関与が示唆されている。また、PV 患者の約 95% が JAK2V617F 遺伝子変異を有していることが知られている。JAK2V617F 変異陰性例でも、ほぼ全例で JAK-STAT 経路の過剰活性化をもたらす遺伝子異常である JAK2 exon 12 変異が認められていることから、JAK2 の異常な活性化が PV の病因に関与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る。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。適応症別の開発の経緯を以下に示す。

### 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（COMFORT-I 試験、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 相試験を実施した。この結果、日本人とアジア人の間に臨床学上大きな違いがなく、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・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・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（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、RESPONSE試験に参画した。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・効果及び用法・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。

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。

#### <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（非盲検非対照試験）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〔非盲検無作為化比較試験 (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〔二重盲検無作為化比較試験 (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〔非盲検無作為化比較試験 (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

#### <国内>

- 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〔非盲検無作為化比較試験 (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（非盲検非対照試験）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

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ことで、MF では脾腫の縮小及びサイトカイン産生を抑制する。PV では、赤血球数、白血球数をコントロールし、脾腫の縮小及びサイトカイン産生を抑制する。（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 2) 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相当と判断される場合に本剤の投与を考慮する。（「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- 3) 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\*1。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 (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)
- 4) PV 患者を対照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\*2。（「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 (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)
- 5) 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\*3 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 (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)
- 6) 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）
- 7) 特定使用成績調査（全例調査）期間中は、本剤の流通管理を行う。（「I-5. (2) 流通・使用上の制限事項」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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～ジャカビ錠を処方される先生方へ～（「XIII. 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. 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	—

(2021 年 1 月時点)

本剤は「骨髄線維症」を予定される効能又は効果として、平成 23 年 9 月 8 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] 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></p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>21.2 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。</p>
---

(理由)

- ・RMP に関しては「I-6. RMP の概要」の項参照
- ・全例調査調査に関しては「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

使用の制限あり

本剤の適正使用情報についての説明を受け、承認条件に基づく全例調査が実施されている薬剤であることを確認した医師が在籍している施設及び当該施設から交付された処方箋を受け取った薬局に本剤の納品を行う。「V-5. (6) 治療的使用」の項参照

I-6. RMPの概要

RMP の概要 (2020 年 12 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>・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 10 万/mm<sup>3</sup>未満の患者における安全性</li> <li>・長期の安全性</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

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
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> </ul>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
<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

<b>4. リスク最小化計画</b>
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

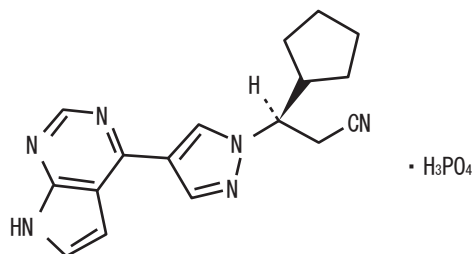
### II-1. 販売名

- (1)和名 ジャカビ錠 5mg、ジャカビ錠 10mg
- (2)洋名 Jakavi® Tablets
- (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 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$   
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




錠剤（素錠）

#### (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

#### (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 13.2mg（ルキソリチニブとして 10mg）を含有する。

添加剤

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

#### (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 ヵ月	規格内であった
加速試験	40°C/75% RH	PTP	6 ヵ月	類縁物質の 増加を認めた
苛酷試験	50°C	PTP	1 ヵ月	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。

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

該当しない

(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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

IV-11. 別途提供される資料類

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<br>○ 骨髄線維症<br>○ 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） |
|--|

### 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<br>〈骨髄線維症〉<br>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。<br>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<sup>1)</sup>、Best Available Therapy（BAT）対照海外第Ⅲ相試験（非盲検無作為化比較試験<sup>2)</sup>）及び国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験<sup>3)</sup>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 骨髄線維症（MF）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験では、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、骨髓生検等の病理組織学的検査により骨髓の線維化を確認し、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。<br>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<sup>4)</sup>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、PV 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相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。

### 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

##### 〈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。

#### (2)用法及び用量の設定 経緯・根拠

##### 〈骨髄線維症〉

MF患者を対象とした海外第I/II相試験(251試験)<sup>5)</sup>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相試験の開始用量とした。また、患者ごとのルキシ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)<sup>5)</sup>に基づき、PV患者を対象とした海外第II相試験(256試験)<sup>6)</sup>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患者に対するルキシ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、日本人健康被験者でもルキシソリチニブ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

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

〈効能共通〉

- 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<sup>1,2)</sup>及び国際共同第Ⅱ相試験<sup>3)</sup>、PV患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>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20mg 1日2回
10万/mm <sup>3</sup> 以上20万/mm <sup>3</sup> 以下	1回15mg 1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5mgを1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5mgを1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5mgを1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相試験及び国際共同第Ⅱ相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が



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>7)</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、MF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相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

MF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験では、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5mgを1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

PV患者を対象とした国際共同第Ⅲ相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、PV患者を対象とした国際共同第Ⅲ相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。

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]	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]	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]	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]	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]	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]	健康成人 6例	非盲検	・マスバランス評価、安全性 ・ <sup>14</sup> C-ルキシソリチニブ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]	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]	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]	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]	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	◎	



	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) [135]	健康成人 12 例	非盲検	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CYP3A4 誘導剤の影響</li> <li>・50mg 単回経口投与</li> <li>・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</li> </ul>	◎
	外国 PK/PD 試験 (外因性要因検討 PK/PD 試験) [136]	関節リウマチ患者 18 例	非盲検	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサートの影響</li> <li>・50mg 単回経口投与</li> <li>・メトトレキサート 7.5 ~ 30mg 週 1 回経口投与後本剤と併用</li> </ul>	◎
	外国 有効性及び安全性試験 (その他の試験) [138]	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・25、200mg 単回経口投与</li> <li>・モキシフロキサシン 400mg 経口投与</li> </ul>	◎
第Ⅰ / Ⅱ相試験	外国 有効性及び安全性試験 (非対照試験) [251]	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 154 例	非盲検 単群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性</li> <li>Part1: MTD 決定のための用量増量パート</li> <li>・DLT 及び MTD</li> <li>・25、50mg1 日 2 回経口投与</li> <li>Part2</li> <li>・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</li> <li>Part3</li> <li>・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</li> <li>・10、15mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	◎
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) [2202]	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 120 例 (日本人 30 例含む)	非盲検 単群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性</li> <li>・15、20mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	◎
	外国 有効性及び安全性試験 (非対照試験) [254]	転移性前立腺癌患者 22 例	非盲検 単群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性</li> <li>・25mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	○
	外国 有効性及び安全性試験 (非対照試験) [255]	再発 / 難治性多発性骨髄腫患者 13 例	非盲検 単群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性、PK</li> <li>・25mg1 日 2 回単独経口投与</li> <li>・デキサメタゾン 40mg/日経口投与との併用</li> </ul>	○
	外国 有効性及び安全性試験 (非対照試験) [256]	ヒドロキシカルバミド抵抗性 / 不耐容の PV 患者 34 例及び ET 患者 39 例	非盲検 無作為化 並行群間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性</li> <li>・50mg1 日 1 回、10、25mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	○
第Ⅲ相試験	外国 有効性及び安全性試験 (比較対照試験) [351]	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性、忍容性をプラセボと比較</li> <li>・15、20mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	◎
	外国 有効性及び安全性試験 (比較対照試験) [2352]	PMF、PPV-MF、PET-MF 患者 219 例 (本剤 146 例 / BAT 73 例)	非盲検 無作為化 並行群間 BAT 対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性、安全性、忍容性を BAT と比較</li> <li>・15、20mg1 日 2 回経口投与</li> </ul>	◎

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]	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 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg）を単独あるいは本剤 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]	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 を単独あるいは本剤 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]	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]	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 5mg1 日 1 回から 25mg1 日 2 回の範囲で増減	◎

\*◎：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>8)</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 Grade1 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。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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 25mg1 日 2 回を超えないこと。」である。

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>9)</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 Grade1 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 Grade1 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、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>10)</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リチニブの用量増加に伴い上昇することはなく、ルキシ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

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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。」である。

#### 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>11)</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

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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>12)</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、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>5,13)</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 カ月持続していた。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> <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>
	<p>安全性 [データカットオフ日] 2009 年 12 月 31 日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PMF、PPV-MF 及び PET-MF 患者に対するルキソ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> </ul>

結果	<p>薬力学</p> <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ソリチニブ投与後 1 ヶ月で大きく変化した典型的な炎症性マーカーであった。ルキシソ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 ヶ月に認められた。</li> <li>炎症性マーカーの速やかな減少が本剤投与後 1 ヶ月に認められ、減少効果は投与後 24 ヶ月間持続した。これら炎症性マーカーの 24 ヶ月間の解析から、ルキシソ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、ルキシソリチニブ投与後 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、ルキシソリチニブ投与後 2 時間に最大阻害作用が認められ、ルキシソリチニブが投与後 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、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り）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 (2202 試験)]<sup>3)</sup>

目的 : PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者を対象に、ルキシソリチニブ 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	ルキシソリチニブは、ベースラインの血小板数に基づき、血小板数が 10 万 ~ 20 万 / $\mu$ L の場合 15mg b.i.d.、20 万 / $\mu$ L 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	有効性 [データカットオフ日] 2013年6月7日	<p>&lt;主要評価&gt;</p> <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>&lt;副次評価&gt;</p> <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>
	安全性 [データカットオフ日] 2013年6月7日	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現頻度は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70例 (58.3%)、血小板数減少34例 (28.3%)、血小板減少症32例 (26.7%) 等であった。</li> </ul>

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試験)、外国人のデータ]<sup>1,14,15)</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 (ルキソリチニブ群: 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ヵ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>ルキソ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7万5,000/mm<sup>3</sup>以上、好中球数500/mm<sup>3</sup>以上の場合に本剤へのクロスオーバーを可能とした。ルキソ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>プラセボ群: ルキソ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: ルキソ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	有効性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2010年11月2日 ・脾臓容積の縮小効果の持続期間： 2011年1月28日 ・全生存期間 (OS)： 2013年1月25日 (144週時データ)	<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、ルキソリチニブ群41.9%、プラセボ群0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった (p&lt;0.0001、Fisherの正確検定)。</li> </ul> <p>&lt;副次評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ルキソ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、ルキソリチニブ群45.9%、プラセボ群5.3%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった (p&lt;0.0001、カイ二乗検定)。</li> <li>・OSの解析では、ルキソリチニブ群で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ソ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 (p=0.0668、ログランク検定)が、ルキソリチニブ群でOSが延長する傾向はみられた。</li> </ul>
	安全性 [データカットオフ日] 2013年1月25日	<p>&lt;副作用&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76.1%(118/155例)であった。</li> <li>・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。</li> </ul>

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(2352試験)、外国人のデータ]<sup>2,16,17)</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、無白血病化生存期間(LFS)、OS、骨髄の線維化密度の変化

結果	有効性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2011年1月4日 ・144週時のアップデート 成績：2012年12月1日	<p>&lt;主要評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、ルキシソリチニブ群28.5%、BAT群0%であり、BAT群と比較してルキシ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)</li> </ul> <p>&lt;副次評価&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、ルキシソリチニブ群31.9%、BAT群0%であり、BAT群と比較してルキシ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)。</li> <li>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。</li> <li>脾臓容積の縮小までの期間(中央値)は、ルキシソリチニブ群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。</li> <li>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。</li> <li>OSの144週アップデート成績(追跡期間の中央値：ルキシソリチニブ群151週、BAT群122週)では、ルキシソリチニブ群で19.9%、BAT群で30.1%に死亡が報告され、BAT群に対するルキシ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)。</li> <li>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、ルキシソリチニブ群11例(7.5%)、BAT群2例(2.7%)であり、ルキシ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シ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、ルキシソリチニブ群の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。</li> </ul>
	安全性 [データカットオフ日] ・144週時のアップデート 成績：2012年12月1日	<p>&lt;副作用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>144週時のアップデート成績において、ルキシソリチニブ群(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。</li> <li>BAT群(無作為化治療期)73例中17例(23.3%)に副作用が発現したが、5%以上に発現した副作用はなかった。</li> <li>BATからルキシ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。</li> </ul>

## 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>6)</sup>

目的：PV患者及びET患者を対象に、ルキシ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カ月に1回以上、かつ過去6カ月に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>- ルキシソリチニブ 10mg b.i.d. 経口投与</li> <li>- ルキシソリチニブ 25mg b.i.d. 経口投与</li> <li>- ルキシソリチニブ 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 例の被験者が 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、ルキシソリチニブを 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>・治験治療開始 6 ヶ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)、ルキシソリチニブ 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> </ul>
	<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べ上昇したことから、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 のルキシソリチニブ投与 2 時間後の検体を用いた検討から、ルキシ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%からルキシ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>
<p>注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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。」である。</p>		



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 (2301 試験)]<sup>4,18)</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シソリチニブの 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（ルキシソリチニブ群：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<math>\geq 450\text{cm}^3</math>）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シソリチニブ群又は 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>・ ルキシソリチニブ群：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、ルキシ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>
主要評価項目	<p>32 週時の奏効率</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。 <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> </li> </ul>
副次及びその他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 48 週時の持続奏効率</li> <li>・ 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。 <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> </li> <li>・ 32 週時の血液学的完全寛解率： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。 <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/\text{L}</math></li> <li>- 32 週時の白血球数<math>\leq 10 \times 10^9/\text{L}</math></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



結果	有効性 [データカットオフ日] ・主要解析： 2014年1月15日	<p>&lt;主要評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキシソリチニブ群の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)。</li> </ul> <p>&lt;副次評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>48週時の持続奏効率： ルキシソリチニブ群の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)。</li> <li>32週時の血液学的完全寛解率： ルキシソリチニブ群の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)。</li> </ul>
	安全性 [データカットオフ日] 2014年1月15日	<p>&lt;副作用&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ルキシソリチニブ群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。</li> <li>ルキシソ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。</li> </ul>

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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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 (2202 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</li> <li>2) 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 (2411 試験) : 実施 PMF、PPV-MF、PET-MF で、左季肋下に 5cm 以上突出した脾腫を認めヘモグロビン 10g/dL 未満の貧血を伴う患者を対象として、ルキシソリチニブの有効性及び安全性を検討する (多施設国際共同非盲検単群試験)。</li> <li>3) 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 患者を対象にルキシ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)。</li> <li>4) 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 (2301 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</li> </ol>
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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</li> </ol>
(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。

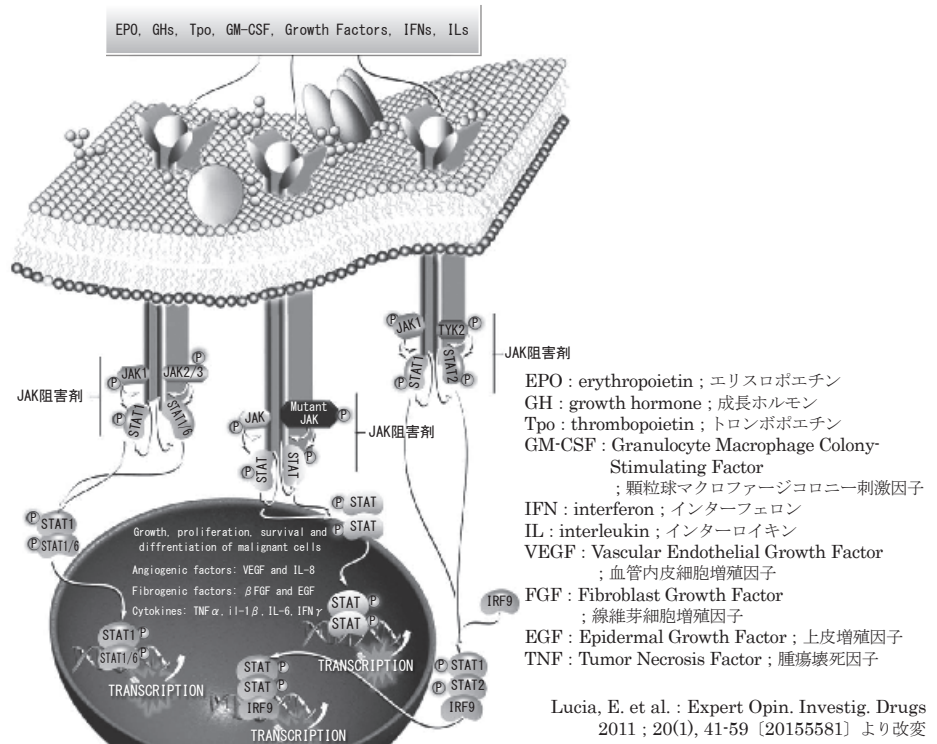
プロテインチロシンキナーゼの Janus キナーゼ (JAK) ファミリーは、サイトカイン及び増殖因子とそれらの受容体との結合によるシグナル伝達において重要な役割を果たしている。サイトカイン及び増殖因子が受容体に結合すると、受容体は 2 量体を形成し、受容体の細胞質側に結合している JAK が他方の JAK とともに、自ら結合している受容体もリン酸化する。この受容体によってリン酸化されたシグナル伝達性転写因子 (STAT) は 2 量体を形成して、フォスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3K) や分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ (MAPK) を活性化するとともに、核内に移行してさま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。

骨髄増殖性腫瘍 (MPN) は、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が関与していると考えられている。

ルキソリチニブは、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<sup>19)</sup>。

また、JAK2V617F 変異の有無にかかわらず、JAK2 に加えて JAK1 を選択的に阻害することから、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 JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害することから赤血球数、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。

### JAK ファミリーシグナル伝達



(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>20)</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>20)</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>21)</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、免疫プロット法により 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>22)</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。

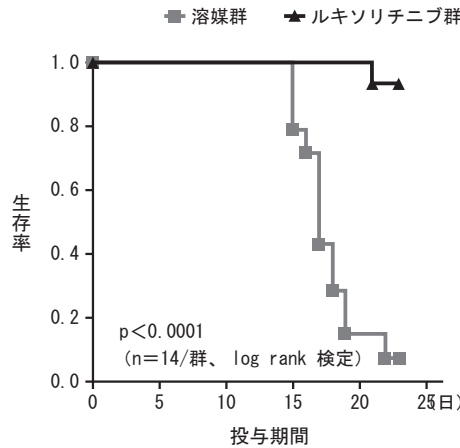
## 3) 骨髄増殖性腫瘍モデルに対する作用 (マウス)

### 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>23)</sup>

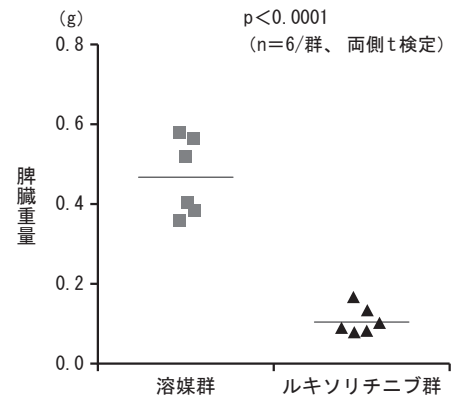
JAK2 変異により JAK2 のキナーゼ活性が亢進している MPN モデルマウスを用いて、生存期間、脾腫、脾臓内の JAK2V617F 変異細胞数、シグナル伝達系に対するルキシソリチニブの作用を *in vivo* で検討した。試験 15 日目から、溶媒群のマウスは病態の進展により死亡し、試験 22 日目までに 90% 超が死亡したのに対し、ルキシソリチニブ群では 90% 超が生存していた (A)。溶媒投与群に死亡が認められた初日 (試験 15 日目) に、接種細胞の増殖による脾腫及び腫瘍細胞量を評価したところ、溶媒群では顕著な脾腫が認められ、その平均重量は 471mg であったが、ルキシソリチニブ群では 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

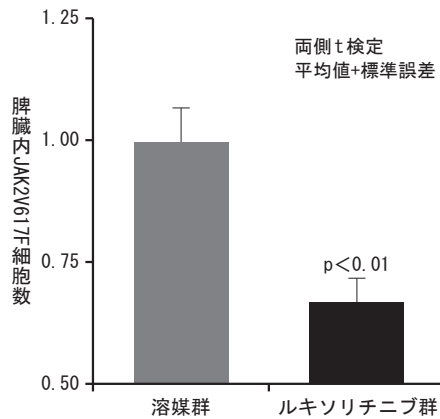
A. 生存期間に対する作用



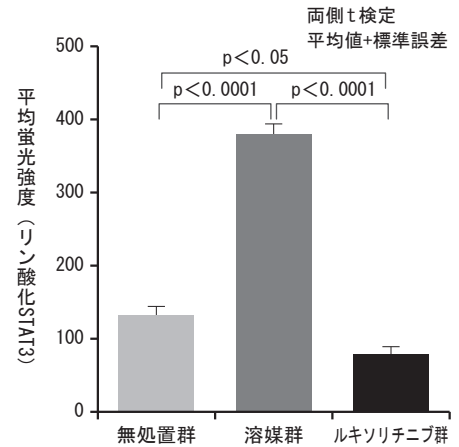
B. 脾臓重量に対する作用



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>24)</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>25)</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〕

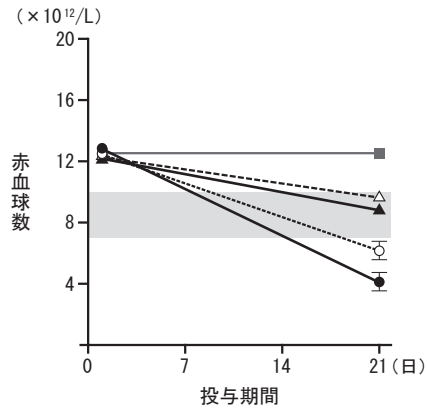
免疫不全マウスの皮下に、INA-6 腫瘍\* (平均腫瘍体積 > 150mm<sup>3</sup>) を移植し、腫瘍細胞移植免疫不全モデルマウスを作製した。このモデルマウスに、10、30、60 及び 90mg/kg のルキシリチニブを、1日2回、7日間経口投与し、溶媒を投与した対照群との腫瘍体積を比較することにより、腫瘍増殖抑制率を算出した。

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。

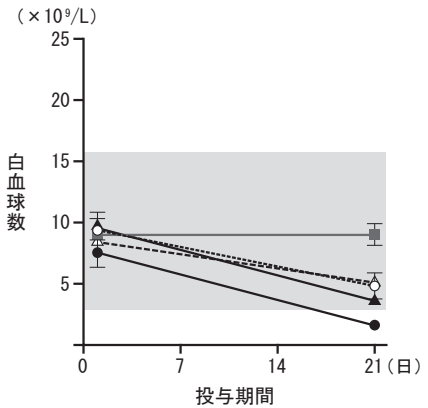
\* INA-6 腫瘍：形質細胞性白血病患者由来の骨髄腫／形質細胞腫

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>26)</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

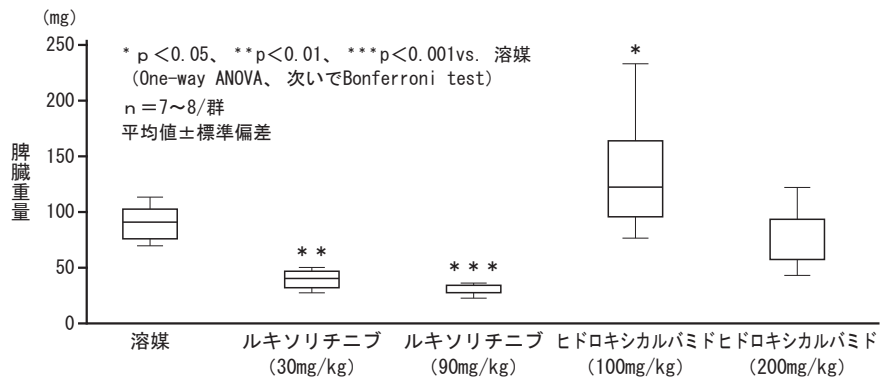


白血球に対するルキシリチニブの作用



■ 溶媒 (0.5%HPMC \* 溶液)    ○ 100mg/kg    n=7~8/群  
 △ 30mg/kg    ● 200mg/kg    平均値±標準偏差  
 ▲ 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) その他の薬理作用 (in vitro)<sup>27)</sup>

MPN に伴って生じるサイトカインに対する作用

健常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、ルキシリチニブは抑制した (IC<sub>50</sub>: 51nM、及び 282nM)。

なお、ルキシリチニブは、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

該当資料なし

## 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

<健康成人>

日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験<sup>8)</sup>

1) 単回投与

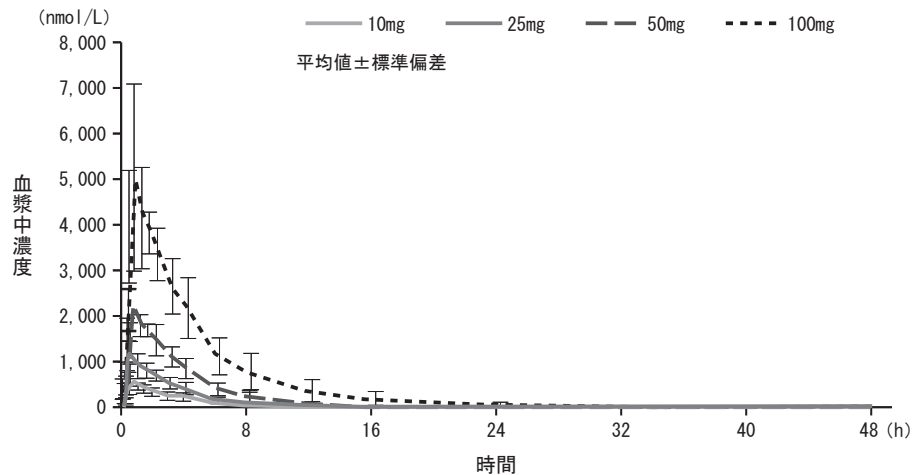
日本人健康成人男性 32 例（各群 8 例）にルキシソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.5 時間（T<sub>max</sub> 中央値）で C<sub>max</sub> に達し、2.5～3.4 時間の半減期で消失した。C<sub>max</sub> 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。

日本人健康成人男性にルキシソリチニブ 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	C <sub>max</sub> (nmol/L)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (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シソリチニブ 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、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。」である。

## 2) 反復投与

単回投与試験において 10 及び 25mg を服用した被験者を対象（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）

### < 骨髄線維症（MF）患者（外国人のデータ） >

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<sup>5)</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。

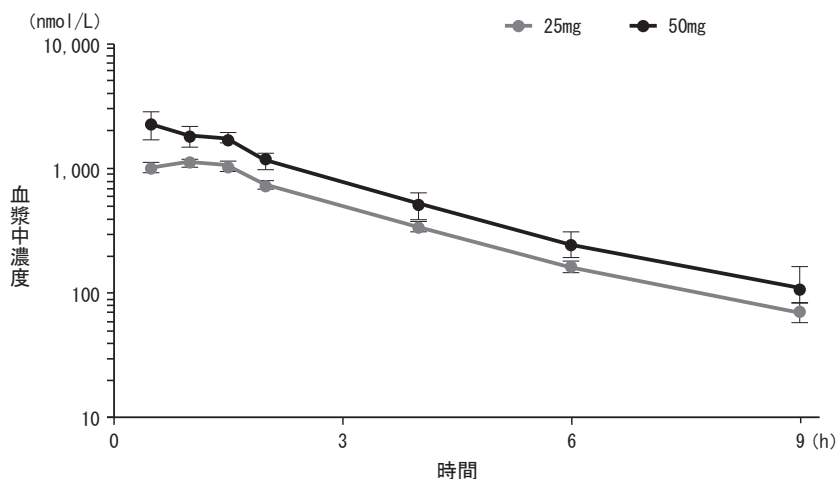
Part1	ルキソリチニブ 25mg b.i.d. 投与より開始し、25mg b.i.d. 及び 50mg b.i.d. 投与
Part2	Schedule A ルキソリチニブ 25、50、100、200mg q.d. 投与
	Schedule B 低用量 10mg b.i.d. 投与
	Schedule C 25mg b.i.d. 2 サイクル（1 サイクル:28 日）投与後に 10mg b.i.d. 投与

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、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）



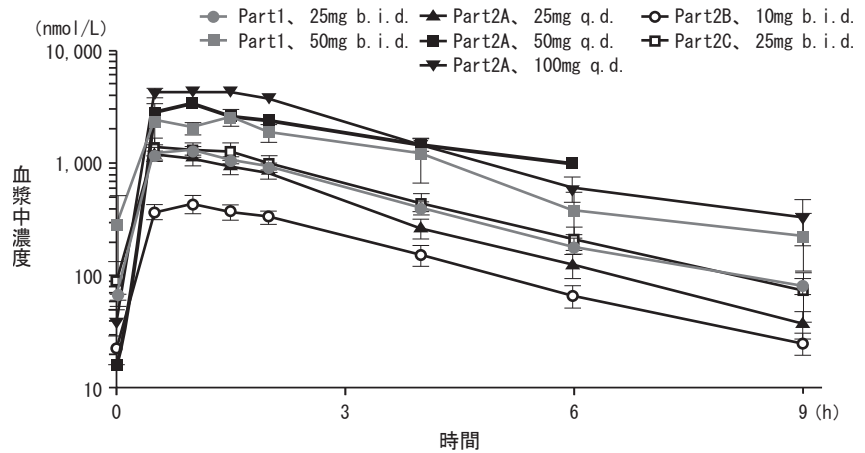
MF 患者にルキソリチニブを反復経口投与したときの  
薬物動態パラメータ（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

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、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。」である。



MF 患者にルキシ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）



<日本人及び外国人における薬物動態比較<sup>28)</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  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  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  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  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。 $T_{max}$  (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、 $T_{max}$  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

( $C_{max}$  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)	$C_{max}$ (nmol/L)	$T_{max}$ <sup>b)</sup> (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{inf}$ (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)  $T_{max}$  は中央値 (最小値 - 最大値)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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當な場合に限る) 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。」である。

(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>29)</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。

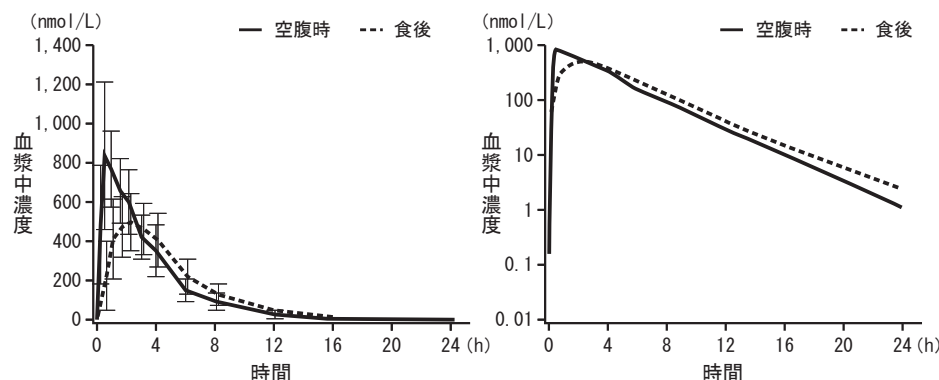
日本人健康成人にルキソリチニブ 20mg を食後（カロリーの約 39%が脂肪）又は空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ  
（上段：平均値±標準偏差、下段：幾何平均値）

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>30)</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 を単独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、ミダゾラム単独投与時と比較して、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>31)</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）30 μg 及びレボノルゲストレル（LVG）150 μg を単独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、経口避妊薬単独投与時に対する 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、経口避妊薬単独投与時に対するLVGのC<sub>max</sub>の幾何平均比は1.06(90% CI:0.949～1.19)、AUC<sub>inf</sub>及びAUC<sub>last</sub>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の曝露量にルキソ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、ルキソリチニブ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。ルキソリチニブ、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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>を評価したが、いずれの薬物に関するC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>についても幾何平均値の比(併用/単独)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>8)</sup>における、各健康成人での血漿中濃度-時間プロファイルから、ルキソ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>32)</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の経口クリアランス(平均値±標準偏差)は、18.5±6.5 L/hであった<sup>8)</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>32)</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、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。」である。

### VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1)解析方法

非線形混合効果モデル NONMEM (ver 7.1.0, FOCE INTERACTION 推定法) で行い、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を用いた。また、パラメータの個体間変動には指数誤差モデルを、残差変動には比例誤差モデルを用いた。

#### (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>32)</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%、見かけの経ロクリアランス (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。

上記をふまえルキシソリチニブ 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>33)</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 患者の経ロクリアランスは 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。

## VII-4. 吸収

日本人健康成人男性 32 例を対象にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を用いて実施した単回投与臨床試験<sup>8)</sup>において、Cmax 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>34)</sup>

外国人健康成人（6 例）に <sup>14</sup>C-ルキソリチニブ 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

## 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ソリチニブの脳中濃度 (0.3 μmol/L) は血漿中濃度 (3.77 μmol/L) の 8.2% であった。したがって、ルキ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。

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は、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。」である。



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 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )					濃度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )				
	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
羊膜囊	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 (<0.611 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ )

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）

(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<sup>14</sup>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 <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$ )
	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 (Cmax 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 時間後までにはほぼ消失した。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 ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ )				
	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 : 0.118  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  組織

ULOQ : 1140.605  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  組織

薬物動態試験：分布（ラット：Long-Evans 系）

組織・器官	雄・濃度 ( $\mu\text{g-eq/g}$ )					雌・濃度 ( $\mu\text{g-eq/g}$ )				
	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 (>2230  $\mu\text{g-eq/g}$ )

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 (< 0.398  $\mu\text{g-eq/g}$ )

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>35)</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

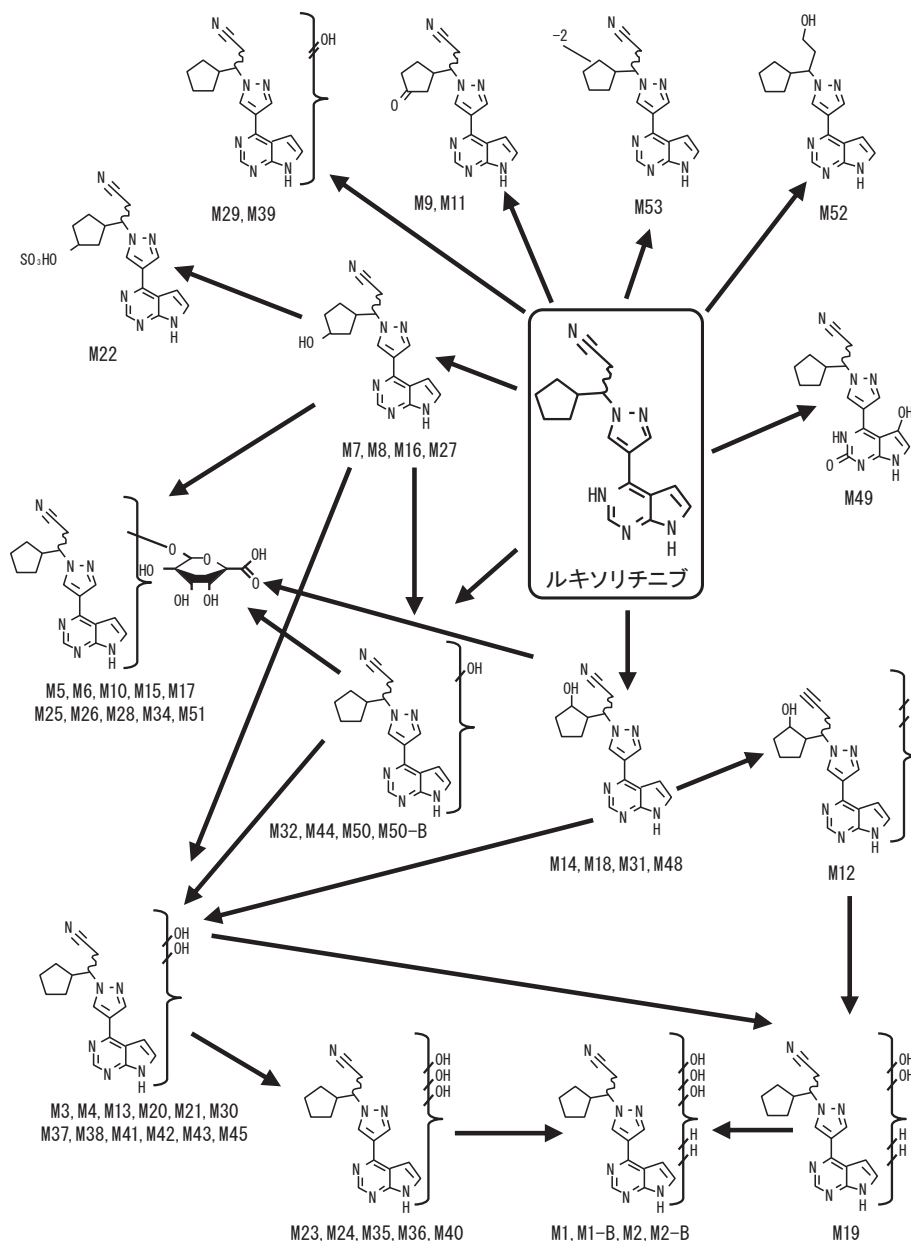
1) 代謝部位：主として肝臓と考えられる

2) 代謝経路

健康成人 (外国人のデータ)<sup>34)</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)代謝に関する酵素  
(CYP等)の分子種、  
寄与率

1) *in vitro* のデータ<sup>36)</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>37-40)</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 とブ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>41)</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化、存在比率

1) 健康成人（外国人のデータ）<sup>42)</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0.28 μmol/L、8種の代謝物で0.4～1.5 μmol/Lで未変化体の約1/5～1/2であった。また、代謝物全体でた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>43)</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。

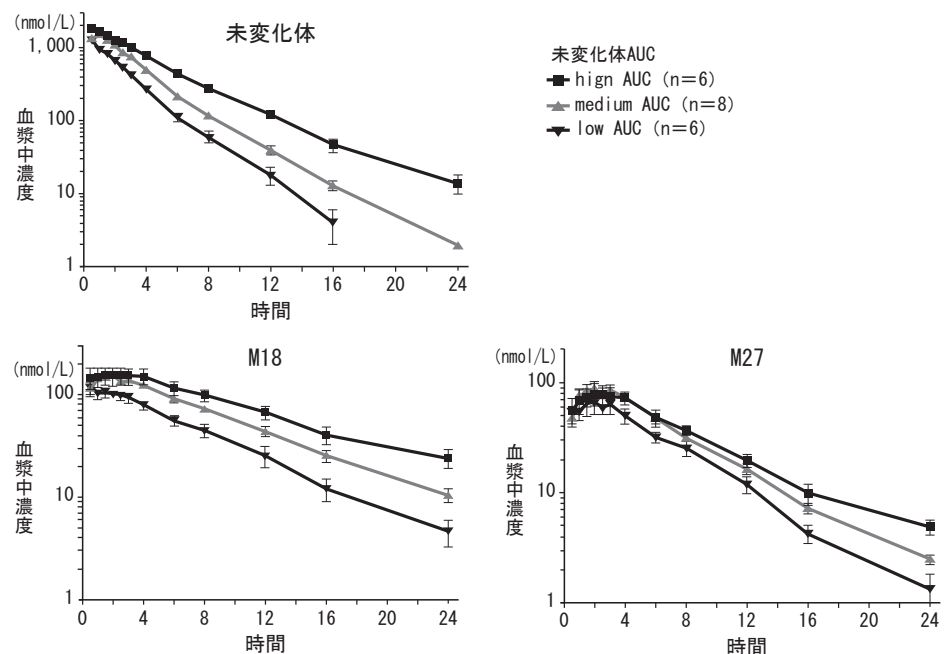
外国人健康成人にルキシソリチニブ 25mg を空腹時に単回経口投与した場合の未変化体及び代謝物に関する薬物動態パラメータ（138試験）

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>34)</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>40)</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>44)</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>45)</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。Cmax 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)

	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUClast (h·nmol/L)	AUCinf (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>44)</sup>

健康成人 (CLcr 80mL/min 超)、軽度腎機能障害患者 (CLcr 50 ~ 80mL/min)、中等度腎機能障害患者 (CLcr 30 ~ 49mL/min)、重度腎機能障害患者 (CLcr 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、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>clast</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

VII-11. 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、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。」である。

## 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投与すること。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、緊急時に十分対応できる医療施設で、造血器悪性腫瘍の治療に対する十分な知識・経験を持つ医師のもとでのみ投与を行うことが適切と考え設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分に説明し、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骨髄線維症（MF）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、国内でも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た。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に発現し、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 MF 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 MF 患者を対象とした臨床試験において帯状疱疹の有害事象が報告され、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。また、真性多血症 (PV) 患者を対象とした臨床試験では、帯状疱疹関連の有害事象は本剤投与群のみで発現している。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>46)</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）

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

- 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）

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]

（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>47)</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）

## (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>44)</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>45)</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

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中は適切な避妊を行うよう指導することとした。(「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**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**(解説)**

本剤は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する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設定した。

(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。一方、PV患者を対象とした臨床試験では、年齢別で有害事象発現率に違いはみられなかった。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>40)</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>48)</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>49)</sup>

本剤の代謝には CYP3A4 のほか、わずかではあるが CYP2C9 も寄与していると考えられている。薬物相互作用試験は実施していないが、生理学的薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、CYP3A4 と CYP2C9 を同時に阻害する薬剤を併用した場合（CYP3A4 阻害剤のケトコナゾールと CYP2C9 阻害剤のスルファフェナゾールの同時併用や CYP3A4 と CYP2C9 の dual inhibitor であるフルコナゾール併用など）、ルキソリチニブの血漿中濃度は約 3 倍上昇する可能性が示唆された。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>48)</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>48)</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（40.9%）、貧血（37.5%）、好中球減少症（4.3%）、汎血球減少症（頻度不明）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る。MF 患者を対象とした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おり、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）	真性多血症後骨髄線維症（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 (休業日)	休業 8日 目	休業 9日 目	休業 10日 目	休業 11日 目	休業 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 (10.4%)

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（带状疱疹 (2.6%)、尿路感染 (1.9%)、結核 (0.2%) 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MF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带状疱疹、尿路感染等の重篤な感染症や日和見感染が報告されている。またMF患者を対象とした臨床試験の国内症例で、本剤との因果関係が否定できない敗血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（带状疱疹、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）	原発性骨髄線維症 (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、フェブキシostat、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、リザトリブタン安息香酸塩
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℃の発熱、嘔気と胃痛を自覚。 嘔吐出現し、夜分より本剤休薬。 皮膚科にて带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℃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℃と解熱、皮疹も改善し、带状疱疹は回復。 带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℃、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℃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℃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℃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。解熱緩慢で意識ははっきりしないため、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、バ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℃、CRP 1.12mg/dL。 日中に 37℃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、メロベネム水和物 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℃。便状態は普通便に改善。 体温 36.1℃。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℃、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>47)</sup>

患者背景	
性別・年齢	男・不明
使用理由（合併症）	原発性骨髄線維症（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（2352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瘤を認めた（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胞音の低下、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プ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）	真性多血症後骨髄線維症 (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  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)	本剤 40mg/日 (20mg、1日2回) の投与開始。 右下腿に発疹と水疱が発現し、徐々に増強。 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。 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。 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。メコパラミン 1,500 μg/日を投与。 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、吻合経由での L5・S1 神経根炎と診断。 プレドニゾロン注 1mg/kg (40mg/body)、アシクロビル注 30mg/kg を投与。 夕方より本剤を休薬。 下肢の廃用予防のため、リハビリテーション療法開始。 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、バラシクロビル硫酸塩錠に切り替え、プレドニゾロンの漸減投与開始。 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。 右下腿の装具装着により歩行に安定感が出てくる。 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。 下腿装具装着により院内歩行可能となり、退院。 夕方より、本剤 20mg/日 (10mg、1日2回) にて投与再開。

### 11.1.3 進行性多巣性白質脳症 (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 MF 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>50)</sup>

患者背景	
性別・年齢	男・70代
使用理由（合併症）	骨髄線維症（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。</p> <p>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。</p> <p>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シスが認められた。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（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（0.8%）、処置後出血（0.2%）、鼻出血（1.7%）、血尿（0.6%）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 (4.1%) 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いる。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。MF 患者を対象とした臨床試験では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。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 (0.6%)

#### (解説)

MF 患者を対象とした臨床試験で、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)	原発性骨髄線維症 (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：プレドニゾン、カンデサルタン シレキセチル、スピロラクトン、アゾセミド 併用薬：レボチロキシンナトリウム、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 $10.9 \times 10^4/mm^3$ 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 $5 \times 10^4/mm^3$ 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 $15.4 \times 10^4/mm^3$ 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 $13.8 \times 10^4/mm^3$ 。 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 ロセミド(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、フロセミド持続注 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、フロセミド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	頻度不明
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	食欲減退	高トリグリセリド 血症、体液貯留、 低カルシウム血症	高コレス テロール 血症
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	—	鼻咽頭炎、ラ音、 呼吸困難、咳嗽	肺炎	—
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、 腹部膨満、口内炎、鼓腸、 消化不良、上腹部痛	口内乾燥、口腔内 潰瘍形成	—
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	—	寝汗、挫傷	発疹	—
筋骨格系障害	—	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、 関節痛	骨痛、背部痛	—
腎及び尿路障害	—	血中尿素増加	—	—
全身障害	疲労	末梢性浮腫、無力症、発 熱	—	—
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）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）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）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（Jakabi tablets 2020年12月版）

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

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。

（解説）

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。



## VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

### 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、ルキシソリチニブを 30mg/kg の用量で経口投与した結果、血圧の低下及び代償性の変化と考えられる心拍数の増加を認めた<sup>51)</sup>。また、ラットを用いた呼吸系に関する試験では、ルキシソリチニブを 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>52)</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>53,54)</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 欧州の小児用医薬品規制（Paediatrics regulation）に従い、スイスノバルティス社が作成した本剤の paediatric investigation plan に基づき幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。  
幼若ラットにルキシソリチニブを 1.5 ～ 75mg/kg/ 日の用量で生後 7 日から 63 日まで、15mg/kg/ 日の用量で生後 14 日から 63 日まで、5 ～ 60mg/kg/ 日の用量で生後 21 日から 63 日まで、1 日 1 回反復経口投与した。生後 7 日投与開始群では 30mg/kg/ 日以上の投与群で、死亡、骨折及び一般状態悪化による早期試験終了、生後 7 日投与開始群では 5mg/kg/ 日以上の投与群で、生後 14 日及び生後 21 日投与開始群では 15mg/kg/ 日以上の投与群で、骨成長の抑制がみられた。  
幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最大推奨用量（1 回 25mg を 1 日 2 回）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。これらの変化は、低日齢で投与を開始した投与群でより顕著に認められた。なお、骨への影響を除いて、幼若ラットにおけるルキシソリチニブの毒性プロファイルは、成熟ラットと同様であった。

## 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 チャンネルに及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞 (3)	<i>in vitro</i>	10、100、300 $\mu$ M	IC <sub>50</sub> = 131.6 $\mu$ M
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、脾臓赤脾髄・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>

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
イヌ	経口	26 週間 (+ 6 週間 休薬)	0、0.5、2.5、5、10	2.5	死亡/瀕死：10mg/kg/日群：雌雄各 1 例死亡、雄 1 例を安楽死処分 $\geq 5\text{mg/kg/日}$ ：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） 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
		52 週間 (+ 6 週間 休薬)	0、0.75、1.5、3、6	1.5	瀕死：6mg/kg/日群：雄 7 例、雌 1 例を安楽死処分 $\geq 3\text{mg/kg/日}$ ：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 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・脾臓白脾髄のリンパ球減少（雌） 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。

### (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シソリチニブを 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>

雌雄ラットにルキシソリチニブを 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

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)

雌雄ともにルキシ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、すべてのルキシ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シ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シ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シ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、ルキシ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シ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对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、ルキシソリチニブ投与との関連性は明らかではなかった。ルキシ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シ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、ルキシ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、ルキシソリチニブ投与の影響は認められなかった。

(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、ルキシ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、ルキシ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、ルキシ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 劇薬、処方箋医薬品 <sup>註)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ルキソリチニブリン酸塩 劇薬															
X-2. 有効期間	3年															
X-3. 包装状態での貯法	室温保存															
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない															
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：該当なし															
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	製造販売承認年月日： 5mg 2014年7月4日 10mg 2017年3月7日 承認番号： 5mg 22600AMX00759000 10mg 22900AMX00507000 薬価基準収載年月日： 5mg 2014年9月2日 10mg 2017年5月31日 販売開始年月日： 5mg 2014年9月2日 10mg 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	効能又は効果追加：2015年9月24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り）]															
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り）：上記の残余期間 2015年9月24日～2024年7月3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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th style="width: 15%;">HOT (9桁)番号</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算処理 システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジャカビ錠 5mg</td> <td>4291034F1029</td> <td>4291034F1029</td> <td>123650701</td> <td>622365001</td> </tr> <tr> <td>ジャカビ錠 10mg</td> <td>4291034F2025</td> <td>4291034F2025</td> <td>125453201</td> <td>622545301</td> </tr> </tbody> </table>	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
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												
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) 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] |
| 2) 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 (2352 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.1.2)                 | [20142621] |
| 3) 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 (2202 試験) (2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.2.1)            | [20142622] |
| 4) 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 (2301 試験)   | [20151295] |
| 5) 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] |
| 6) 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] |
| 7) Talpaz, M. et al. : J. Hematol. Oncol. 2013; 6(1): 81 (PMID: 24283202)                  | [20143377] |
| 8) 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] |
| 9) 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] |
| 10) 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] |
| 11) 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] |
| 12) 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] |
| 13) Verstovsek, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2010; 363(12): 1117-1127 (PMID: 20843246)     | [20142292] |
| 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) Harrison, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 366(9): 787-798 (PMID: 22375970)          | [20142456] |
| 17) Cervantes, F. et al. : Blood 2013; 122(25): 4047-4053 (PMID: 24174625)                 | [20142294] |
| 18) Vannucchi, A.M. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 372(5): 426-435 (PMID : 25629741)      | [20151234] |
| 19) Vaddi, K. et al. : Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13(16): 2397-2407 (PMID: 23051187) | [20142306] |
| 20) 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] |
| 21) 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] |
| 22) 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] |
| 23) 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] |
| 24) 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] |
| 25) 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] |
| 26) 社内資料：in vivo (変異型 JAK) 腫瘍増殖抑制作用  | [20151290] |

- 27) 社内資料： *in vitro* 酵素阻害作用 (2014年7月4日承認、[20142643] CTD 2.6.2-3.1)
- 28) 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、[20142633] CTD2.7.2-3.9.3)
- 29) 社内資料：国内第I相臨床試験 (1102試験) (2014年7月4日承認、[20142624] CTD2.7.2-2.2.2)
- 30) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2103試験) [20151293]
- 31) 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 (2102試験) [20151292]
- 32) Chen, X. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2013; 53(7): 721-730 (PMID : 23677817) [20142300]
- 33) 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]
- 34) Shilling, A. D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38(11): 2023-2031 (PMID : 20699411) [20142299]
- 35) 社内資料：蛋白結合率 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1) [20142634]
- 36) 社内資料：CYP代謝酵素の同定 (2014年7月4日承認、[20142639] CTD 2.7.2-2.1.2)
- 37) 社内資料： *in vitro* 代謝酵素阻害作用 (1) (2014年7月4日承認、[20142636] CTD2.7.2-2.1.2)
- 38) 社内資料： *in vitro* 代謝酵素阻害作用 (2) (2014年7月4日承認、[20142637] CTD2.7.2-2.1.2)
- 39) 社内資料： *in vitro* 代謝酵素阻害作用 (3) (2014年7月4日承認、[20142638] CTD2.7.2-2.1.2)
- 40) 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、[20142641] CTD2.7.2-2.1.3)
- 41) 社内資料： *in vitro* CYP誘導作用 (2014年7月4日承認、[20142640] CTD 2.7.2-2.1.2)
- 42) 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、[20142635] CTD2.7.2-3.6)
- 43) 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、[20142630] CTD2.7.2-2.5)
- 44) 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、[20142631] CTD2.7.2-2.4.2)
- 45) 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、[20142632] CTD2.7.2-2.4.1)
- 46) 五味康行 他：総合臨牀 2011; 60(11), 2246-2252 [20142602]
- 47) Colomba, C. et al. : BMC Res. Notes 2012; 5(1): 552 (PMID : 23039051) [20142597]
- 48) Shi, J. G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(6): 809-818 (PMID: 21602517) [20142301]
- 49) 社内資料：CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤との相互作用 (2014年7月4日承認、[20142642] CTD2.7.2-3.10.2)
- 50) Wathes, R. et al. : N. Engl. J. Med. 2013; 369(2): 197-198 (PMID: 23841743) [20142598]
- 51) 社内資料：ビーグル犬を用いた安全性薬理試験-心血管系に及ぼす影響 (2014年7月4日承認、[20142645] CTD2.6.2-4.3)
- 52) 社内資料：ラットを用いた安全性薬理試験-呼吸系に及ぼす影響 (2014年7月4日承認、[20142644] CTD2.6.2-4.5)
- 53) 社内資料：ビーグル犬を用いた26週間反復経口投与毒性試験 (2014年7月4日承認、[20142646] CTD2.6.6-3.8)
- 54) 社内資料：ビーグル犬を用いた52週間反復経口投与毒性試験 (2014年7月4日承認、[20142647] CTD2.6.6-3.9)

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での発売状況

2020年12月現在、ジャカビは世界100以上の国又は地域で承認されており、骨髄線維症、真性多血症に対する治療薬として使用されている。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。

#### 4. 効能又は効果

- 骨髄線維症
- 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）

#### 6. 用法及び用量

##### 〈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。

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。

### 米国における承認状況（2021年1月時点）

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets, for oral use								
会社名	Incyte Corporation								
承認年月	2011年11月								
剤形・規格	錠剤：5mg、10mg、15mg、20mg及び25mg								
効能・効果	<p>&lt; 1.1 骨髄線維症 &gt;                      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>&lt; 1.2 真性多血症 &gt;                      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>&lt; 1.3 急性移植片対宿主病 &gt;                      ステロイド不応性急性移植片対宿主病の成人及び12歳以上の小児患者の治療</p>								
用法・用量（抜粋）	<p>&lt; 2.1 骨髄線維症 &gt;                      本剤の推奨開始用量は、血小板数に基づく（Table1）。投与開始前及び投与量が安定するまで2～4週毎に全血球及び血小板数の測定を行うこと。その後は患者の状態に応じて測定すること。安全性と有効性に基づき用量調節すること。</p> <p>Table1：骨髄線維症：推奨開始用量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">血小板数</th> <th style="text-align: left;">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>&lt; 2.2 真性多血症 &gt;                      本剤の推奨開始用量は、1回10mgを1日2回である。安全性と有効性に基づき用量調節すること。</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								



< 2.3 急性移植片対宿主病 >

本剤の推奨開始用量は、1回 5mg を 1日 2回である。本剤の初回投与日から好中球絶対数及び血小板数の 50%以上の低下がみられない場合には、少なくとも 3日間投与した後、1回 10mg を 1日 2回まで増量することを考慮する。治療量の副腎皮質ステロイドを中止し、奏効が認められた患者では、6ヵ月間の投与後に投与量を漸減することを考慮することができる。投与量の漸減は約 8週毎に 1回ずつ行う（10mg 1日 2回から 5mg 1日 2回、5mg 1日 1回まで）。本剤の投与量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には、再治療を考慮する。

< 2.5 腎機能又は肝機能障害による用量調節 >

腎機能障害

中等度又は重度の腎機能障害を有する患者は Table9 のとおり本剤の用量を調節すること。

透析を行っている末期腎機能障害患者は Table9 のとおり本剤の用量を調節すること。安全性と有効性を頻繁に確認しながら、追加の用量変更を行うこと。透析を要しない末期腎機能障害患者（CLcr 15mL/min 未満）では本剤投与を避けること。

Table9：腎機能障害を有する患者への投与量

腎機能障害の程度	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（Crcl 30 ~ 59mL/min）又は 重度（Crcl 15 ~ 29mL/min）	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	1回 10mg 1日 2回
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	5mg 1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 透析を行っている末期腎機能障害患者 （CLcr 15mL/min 未満）	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（Crcl 30 ~ 59mL/min）又は 重度（Crcl 15 ~ 29mL/min）	血小板数によらず	1回 5mg 1日 2回
	真性多血症患者 透析を行っている末期腎機能障害患者 （CLcr 15mL/min 未満）	血小板数によらず
急性移植片対宿主病患者 中等度（CLcr 30 ~ 59mL/min）又は 重度（CLcr 15 ~ 29mL/min）	血小板数によらず	1回 5mg 1日 1回
	急性移植片対宿主病患者 透析を行っている末期腎機能障害患者 （CLcr 15mL/min 未満）	血小板数によらず

肝機能障害

肝機能障害を有する患者は Table10 のとおり減量すること。

Table10：肝機能障害を有する患者への投与量

肝機能障害の程度	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患者 （Child-Pugh 分類 A、B、C）	100 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	1回 10mg 1日 2回
	150 × 10 <sup>9</sup> /L 以下	
	50 × 10 <sup>9</sup> /L 以上	5mg 1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患者 （Child-Pugh 分類 A、B、C）	血小板数によらず	1回 5mg 1日 2回
	急性移植片対宿主病患者 軽度、中等度及び重度肝機能障害患者 （NCI 基準）	血小板数によらず
Stage 3 又は 4 の肝移植片対宿主病患者	血小板数によらず	毒性のモニタリングのため血小板数を頻回に測定し、1回 5mg の 1日 1回投与を考慮する

用法・用量（抜粋）	<p>&lt; 2.6 投与方法 &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は経口投与製剤であり、食事の有無に関係なく服用可能である。</li> <li>・服用を忘れた場合、患者は追加で服用してはならず、次回に処方どおり服用すること。</li> <li>・血小板減少症以外の理由で本剤投与を中止するときは、本剤の用量を1週毎に5mg1日2回ずつのように漸減することを考慮することができる。</li> <li>・錠剤の摂取が不可能な患者では、次のように鼻腔栄養チューブ（8フレンチ以上）を介して本剤を投与することができる： <ul style="list-style-type: none"> <li>・約40mLの水で1錠を約10分間攪拌して懸濁させる。</li> <li>・錠剤が分散してから6時間以内に適切なシリンジを用い、鼻腔栄養チューブを介して懸濁液を投与する。</li> <li>・チューブを約75mLの水ですすぐこと。鼻腔栄養チューブを介して本剤を投与した場合の影響は評価していない。</li> </ul> </li> </ul>
-----------	---

(2020年2月改訂)

欧州における承認状況（2021年1月時点）

販売名	Jakavi 5mg tablets、Jakavi 10mg tablets、Jakavi 15mg tablets、Jakavi 20mg tablets
会社名	ノバルティス ファーマ
承認年月	2012年8月
剤形・規格	錠剤：5mg、10mg、15mg 及び 20mg
効能・効果	<p>骨髄線維症（MF）  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  真性多血症（PV）  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>
用法・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、血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上20万/mm<sup>3</sup>以下の患者では1回15mgを1日2回、血小板数が20万/mm<sup>3</sup>を超える患者では1回20mgを1日2回である。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。  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開始用量の情報は限られている。これらの患者においては最大1回5mg1日2回から開始し、患者の状態に応じて、慎重に用量を調節すること。</p>

## ＜特別な集団＞

## 1. 腎機能障害

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。

## 2. 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。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。

## 3. 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。

## 4. 小児等

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。

## ＜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。

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  
 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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 (2020 年 2 月改訂)	<p><b>8.1 Pregnancy 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.            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.  <b>Data</b>  <b>Animal Data</b>            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.            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 25 mg twice daily).</p>

	<p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><b>Risk Summary</b></p> <p>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 (<i>see Data</i>). 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.</p> <p><b>Data</b></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>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.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2021年1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。

<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年2月改訂)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of myelofibrosis or polycythemia vera in pediatric patients have not been established.</p> <p>The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease (GVHD) have been established for treatment of children 12 years and older. Use of Jakafi in pediatric patients with steroid-refractory acute GVHD is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial of Jakafi in adults [<i>see Clinical Studies (14.3)</i>] and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients.</p>
欧州の添付文書 (2020年12月改訂)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Jakafi in children and adolescents aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.1).</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～ジャカビ錠を処方される先生方へ～」

URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/jakavi/document/#TE>

##### 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://drs-net.novartis.co.jp/dr/medical\\_tool/information2/jak\\_infection/](https://drs-net.novartis.co.jp/dr/medical_tool/information2/jak_infection/)

## 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）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	全体						日本人				
	n=120						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	
グレード	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）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	351 試験 n=155			2352 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	(%)								
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			2352 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			
肺感染	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	1	(0.6)	0	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	0	11	(7.5)	1	(0.7)	0	0	25	(8.3)	3	(1.0)	0	
体重増加	8	(5.2)	0	0	0	0	16	(11.0)	2	(1.4)	0	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	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	0	4	(2.7)	3	(2.1)	0	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	0	2	(1.4)	1	(0.7)	0	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	0	2	(1.4)	0	0	0	0	5	(1.7)	0	0		
ヘマトクリット減少	5	(3.2)	2	(1.3)	0	0	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	0	2	(1.4)	0	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	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	0	0	2	(0.7)	0	0		
芽球細胞数増加	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.7)	0	0		
血中クレアチニン増加	2	(1.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.7)	0	0		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0	0	0	0	1	(0.7)	1	(0.7)	0	0	2	(0.7)	1	(0.3)	0	



対象例数 グレード	351 試験 n=155			2352 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 (%)
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テン 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
筋痙攣	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
末梢性ニューロパチー	5 (3.2)	0	0	0	0	0	5 (1.7)	0	0
錯感覚	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チー	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			2352 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）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	(%)	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	(%)	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 (嚢胞およびボリーブを含む)	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)

**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

JAK00010ZG0001(EM)