

医療従事者用

# 適正使用に関するQ&Aと臨床試験成績

～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤  
ルキソリチニブリン酸塩製剤

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

**ジャカビ<sup>®</sup>内用液**  
小児用 0.5%  
JAKAVI<sup>®</sup> Oral Solution

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)

薬価基準収載

## 1. 警告

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

## 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]



## はじめに

ジャカビ(一般名: ルキソリチニブリン酸塩、以下、本剤)は、Janus kinase(ヤヌスキナーゼ; 以下、JAK) 1及び2を選択的に阻害するJAK阻害剤であり、JAK1及びJAK2を阻害することにより、JAK-STAT経路のシグナル伝達を抑制し、腫瘍細胞の増殖を抑制するとともに臨床症状を改善すると考えられています。

本剤は、本邦では2014年7月に「骨髄線維症」を効能又は効果として製造販売承認を取得し、2015年9月に「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)」の効能又は効果が追加承認されました。なお、国内ではジャカビ錠5mgのみが承認されていましたが、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の承認申請を行い、2017年3月にジャカビ錠10mgの製造販売承認を取得しました。さらに、2023年8月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」の効能又は効果が追加承認され、2024年9月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」の小児(6歳以上12歳未満)患者に対する用法及び用量が追加承認されました。また、利便性を考慮し小児用製剤としてジャカビ内用液小児用0.5%の承認申請を行い、内用液も2024年9月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」を効能又は効果として小児(12歳未満)患者に対する製造販売承認を取得しました。

本冊子は、最新の電子化された添付文書(電子添文)の内容を補完する情報として、日常診療の場において予測される疑問点をQ&A形式で掲載し、また電子添文に記載のない副作用データ及び臨床試験の成績についても紹介しております。

本剤に関するご理解を深めていただき、適応患者の選択など治療の参考としてご活用いただければ幸いです。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子添文と併せてご活用いただきますようお願い申し上げます。

## 目次

1. Q&A .....	4
2. 臨床試験成績 .....	25
3. 参考資料 .....	52

## 1. Q&amp;A

Q1 ジャカビの効能又は効果は？

A1 ジャカビの効能又は効果は以下のとおりです。なお、効能又は効果に関連する注意を参考に適応患者の選択を行ってください。

効能又は効果	効能又は効果に関連する注意
骨髄線維症	<p>1) 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、臨床成績の項<sup>*1</sup>の内容を熟知し、ジャカビ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ってください。</p> <p>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してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジャカビの骨髄線維症に対する臨床的有効性は、骨髄線維症患者<sup>**</sup>を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検非対照試験; A2202試験]及び、海外第Ⅲ相試験[二重盲検無作為化比較試験; 351試験、非盲検無作為化比較試験; A2352試験]の結果から確認されました。</li> </ul> <p>※試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性骨髄線維症、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患者 (WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断)</li> <li>・IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクの患者</li> <li>・造血幹細胞移植が不適応の患者</li> <li>・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者</li> </ul>
錠 5 mg・ 10 mg	<p>1) 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ジャカビの投与を考慮してください。</p> <p>2) 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、臨床成績の項<sup>*2</sup>の内容を熟知し、ジャカビ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ってください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジャカビの真性多血症に対する臨床的有効性は、真性多血症患者<sup>**</sup>を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験; B2301試験]の結果から確認されました。</li> </ul> <p>※試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・真性多血症患者 (WHO分類)</li> <li>・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者</li> <li>・脾臓容積が450cm<sup>3</sup>以上の脾腫を有する患者</li> </ul>
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	<p>臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、臨床成績の項<sup>*3</sup>の内容を熟知し、ジャカビの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジャカビの造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する臨床的有効性は、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病患者<sup>**1</sup>を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験; C2301試験]、造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者<sup>**2</sup>を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験; D2301試験]、造血幹細胞移植後の小児急性移植片対宿主病患者<sup>**3</sup>を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[非盲検単群試験; F12201試験]、造血幹細胞移植後の小児慢性移植片対宿主病患者<sup>**4</sup>を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検単群試験; G12201試験]の結果から確認されました。</li> </ul> <p>※1 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病 (GVHD) (グレードⅡ～Ⅳ) の患者</li> </ul> <p>※2 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD (中等症又は重症) の患者</li> </ul> <p>※3 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性急性GVHD (グレードⅡ～Ⅳ) の患者</li> </ul> <p>※4 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性慢性GVHD (中等症又は重症) の患者</li> </ul>
内 用 液	

\*1 電子添文[17. 臨床成績]の項: [17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(A2202試験)]、[17.1.2 海外第Ⅲ相試験(351試験)]及び[17.1.3 海外第Ⅲ相試験(A2352試験)]

\*2 電子添文[17. 臨床成績]の項: [17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(B2301試験)]

\*3 電子添文[17. 臨床成績]の項: [17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(C2301試験)]、[17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(D2301試験)]、[17.1.7 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(F12201試験)]、[17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験(G12201試験)]



## Q2 ジャカビの各疾患における開始用量は？

A2 ジャカビの各疾患における用法及び用量、開始用量は以下のとおりです。

効能又は効果	用法及び用量、用法及び用量に関連する注意(抜粋)						
骨髄線維症	<p>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してください。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してください。</p> <p>【開始用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定してください。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血小板数<sup>注)</sup></th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20万/mm<sup>3</sup>超</td> <td>1回20mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>10万/mm<sup>3</sup>以上20万/mm<sup>3</sup>以下</td> <td>1回15mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>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、臨床試験成績の項の内容を熟知し、ジャカビの有効性及び安全性を十分理解した上で、ジャカビの投与の可否を慎重に検討してください。血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意してください。<b>血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避けてください。</b></p>	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
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						
錠 5mg・10mg	<p>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)</p> <p>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してください。患者の状態により適宜増減しますが、1回25mg1日2回を超えないようにしてください。</p> <p>【開始用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定してください。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血小板数</th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10万/mm<sup>3</sup>以上</td> <td>1回10mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>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、臨床試験成績の項の内容を熟知し、ジャカビの有効性及び安全性を十分理解した上で、ジャカビの投与の可否を慎重に検討してください。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してください。<b>血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避けてください。</b></p>	血小板数	開始用量	10万/mm <sup>3</sup> 以上	1回10mg 1日2回		
血小板数	開始用量						
10万/mm <sup>3</sup> 以上	1回10mg 1日2回						
	<p>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)</p> <p>&lt;錠 5mg・10mg&gt;</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与してください。患者の状態により適宜減量してください。</p> <p>通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与してください。患者の状態により適宜減量してください。</p>						
内 用 液	<p>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)</p> <p>&lt;内用液&gt;</p> <p>通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与してください。患者の状態により適宜減量してください。</p> <p>通常、6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4mg/m<sup>2</sup>を1日2回、12時間毎を目安に経口投与してください。患者の状態により適宜減量してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>錠剤と液剤の生物学的同等性は示されていないため、可能な限り錠剤と液剤の切替えを避け、やむを得ず切り替える場合には、患者の状態を慎重に観察してください。</li> </ul>						

Q3 ジャカビは1日2回の投与ですが、いつ投与すればよいですか？

A3 服用する時間帯に特に決まりはありません。毎日同じ決められた時間帯で、かつ12時間毎を目安として1日2回服用してください。

Q4 ジャカビは食事の影響を受けますか？

A4 ジャカビの食事による影響を検討した試験より、食事による影響は大きなものではないと考えられました。そのため、ジャカビは食事摂取の有無にかかわらず毎日同じ決められた時間帯で、かつ12時間毎を目安として1日2回服用してください。

健康被験者にジャカビ20mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、空腹時に比べて食後では、Tmaxが0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下しました。AUCは6.4%低下しましたが、AUC比(食後/空腹)の90%信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内でした。

Q5 錠剤は、水又はぬるま湯以外で服用してもよいですか？

A5 水又はぬるま湯以外での服用は推奨できません。特にグレープフルーツジュースで服用することは避けてください。ジャカビの血中濃度が上昇し、副作用の発現につながる可能性があります。

Q6 内用液は、どのように服用するのですか？

A6 専用のシリンジを用い、内用液の用法及び用量<sup>\*1</sup>に準じて1回分の投与液量を計量し、そのままシリンジより口の中へ注いで服用いただきます。6歳未満の小児に投与する場合は、体表面積に基づいた用法及び用量となりますが、1回分の投与液量については、投与液量一覧表を参照してください<sup>\*2</sup>。なお、服用した後、飲料を飲む際には、錠剤と同様にグレープフルーツジュースは避けてください。

<sup>\*1</sup> 同資料の「Q&A2」(p.5)、又は電子添文「6. 用法及び用量」の項を参照してください。

<sup>\*2</sup> 同資料の「参考資料3.1. ジャカビ®内用液小児用0.5%投与液量一覧表」(p.52)、又は電子添文巻末の「ジャカビ®内用液小児用0.5%投与液量一覧表」を参照してください。

Q7 飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A7 飲み忘れた場合は、その回の方は服用せず、次回の服用時に1回分を服用するようにしてください。

Q8 腎機能障害のある患者に対してジャカビを開始する場合、投与量の調節は必要ですか？

A8 腎機能障害患者にジャカビを投与する場合は、活性代謝物の血中濃度が上昇することにより血球減少等の有害事象の発現リスクが増加する可能性があるため、減量を考慮してください。また、ジャカビ投与中は、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してください。

健康被験者(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ジャカビ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度に大きな違いは認められませんでした。一方、8種類の活性代謝物のAUC(合計)は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で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、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向が認められました。

Q9 肝機能障害のある患者に対してジャカビを開始する場合、投与量の調節は必要ですか？

A9 肝機能障害患者にジャカビを投与する場合は未変化体の血中濃度が上昇し、血球減少などの有害事象の発現リスクが増加する可能性があるため、減量を考慮してください。また、GVHDに伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値の上限の3倍以上)を有する患者では、肝機能低下に注意が必要なことからより頻回に血球数を測定し、必要に応じて投与量を調節してください。

なお、ジャカビ投与により肝機能障害の発現が報告されております。ジャカビ投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意してください。異常が認められた場合は、ジャカビを減量、休薬、中止するなど適切な処置を行ってください。

健康被験者及び軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類A)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)にジャカビ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べてそれぞれ87%、28%及び65%高かったものの、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ませんでした。健康被験者に比べて、Cmaxに差は認められませんが、半減期は健康被験者(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)で延長しました。

Q10 強力にCYP3A4を阻害する薬剤と併用する場合、どのくらいジャカビの薬物動態に影響がありますか？

A10 ジャカビは主として代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4阻害剤と併用した場合、ジャカビの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。

ジャカビ10mg(単回投与)と強力なCYP3A4阻害剤(ケトコナゾール200mg<sup>\*</sup>)を1日2回の用量で併用投与した試験では、単剤投与時と比較し、ジャカビのCmaxが33%、AUCinfが91%上昇し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長したことが報告されています。

<sup>\*</sup> 国内未承認(経口剤)

強力なCYP3A4阻害剤と併用するとジャカビのAUCinfが約2倍上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害作用のない又はCYP3A4阻害作用の弱い薬剤への変更を考慮してください。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と併用する場合は、ジャカビの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、血球減少等の有害事象の発現に十分注意してください。

Q11 CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤と併用する場合、どのくらいジャカビの薬物動態に影響がありますか？

A11 ジャカビ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もののCYP2C9によっても代謝されるため、CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤と併用した場合、ジャカビの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。

CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤(フルコナゾール200mg、初回のみ400mg)を1日1回の用量で反復投与したときのジャカビ(10mg単回経口投与)の薬物動態への影響を検討した試験<sup>1)</sup>では、ジャカビ単剤投与時と比較し、ジャカビのCmaxが1.47倍、AUCinfが3.32倍上昇し、半減期は2.2時間から5.9時間に延長したことが報告されています。

以上のことより、CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤を併用する場合は個々の状況に応じて減量することを考慮してください。

1) Aslanis V. et al.: Cancer Chemother Pharmacol; 84:749-757, 2019

## Q12 外国人と比較して日本人患者で発現率が高かった副作用はありますか？

## A12 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験

国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]、海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]において、外国人と比べて日本人で10%以上発現頻度の高い副作用は貧血、血小板数減少、5%以上発現頻度の高い副作用は心不全、口内炎、倦怠感、鼻咽頭炎、肺炎、带状疱疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、離脱症候群、鼻出血、高血圧でした。

	日本人	外国人
対象例数	n=30	n=391*
発現例数(%)	28(93.3)	322(82.4)
貧血	19(63.3)	138(35.3)
心不全	2(6.7)	0
口内炎	3(10.0)	5(1.3)
倦怠感	2(6.7)	0
鼻咽頭炎	3(10.0)	4(1.0)
肺炎	2(6.7)	2(0.5)
带状疱疹	3(10.0)	7(1.8)
血小板数減少	8(26.7)	51(13.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(10.0)	13(3.3)
肝機能検査異常	3(10.0)	1(0.3)
離脱症候群	2(6.7)	0
鼻出血	2(6.7)	7(1.8)
高血圧	3(10.0)	3(0.8)

\* 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]の日本人以外、海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]のジャカビ群の患者数の合計

データカットオフ A2202試験: 2013年6月  
351試験: 2013年1月  
A2352試験: 2012年12月

## 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]

本試験に登録された日本人6例中、副作用は2例(33.3%)に認められました。一方、外国人は104例登録され、副作用は76例(73.1%)に認められました。日本人で認められた副作用は、带状疱疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加でしたが、日本人の症例数が少ないことから、日本人と外国人の副作用を比較することは困難でした。

データカットオフ: 2014年1月

## 造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験

GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験、D2301試験]、小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]に関して日本人と外国人との安全性の比較は行っておりませんが、日本人と試験全体例における副作用の発現率は以下のとおりです。

急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]でジャカビを投与された日本人9例中、副作用は9例(100%)に認められました。発現率が最も高かったのは血小板減少症、血小板数減少及び白血球数減少各4例(44.4%)であり、次いで貧血及び好中球数減少各3例(33.3%)、敗血症、血中クレアチニン増加及びサイトメガロウイルス検査陽性各2例(22.2%)でした。一方、全体(日本人を含む)152例中、副作用は101例(66.4%)に認められました。発現率が最も高かった副作用は血小板減少症35例(23.0%)、次いで貧血25例(16.4%)、血小板数減少22例(14.5%)でした。

国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]の例数と発現率(日本人で2例以上又は全体(日本人含む)で発現率が5%以上)

	日本人	全体(日本人含む)
対象例数	n=9	n=152
発現例数(%)	9(100)	101(66.4)
血小板減少症	4(44.4)	35(23.0)
血小板数減少	4(44.4)	22(14.5)
白血球数減少	4(44.4)	15(9.9)
貧血	3(33.3)	25(16.4)
好中球数減少	3(33.3)	13(8.6)
敗血症	2(22.2)	6(3.9)
血中クレアチニン増加	2(22.2)	2(1.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	2(22.2)	2(1.3)
好中球減少症	1(11.1)	21(13.8)
サイトメガロウイルス感染	1(11.1)	9(5.9)
白血球減少症	0	9(5.9)

国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]のジャカビ群における集計

データカットオフ: 2020年1月

慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]でジャカビを投与された日本人22例中、副作用は19例(86.4%)に認められました。発現率が最も高かったのは貧血9例(40.9%)、次いで血小板数減少4例(18.2%)、血小板減少症、ALT増加及びAST増加各3例(13.6%)でした。一方、全体(日本人を含む)165例中、副作用は112例(67.9%)に認められました。発現率が最も高かった副作用は貧血39例(23.6%)、次いで好中球減少症18例(10.9%)、ALT増加17例(10.3%)でした。

国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]の例数と発現率(日本人で2例以上又は全体(日本人含む)で発現率が5%以上)

	日本人	全体(日本人含む)
対象例数	n=22	n=165
発現例数(%)	19(86.4)	112(67.9)
貧血	9(40.9)	39(23.6)
血小板数減少	4(18.2)	10(6.1)
血小板減少症	3(13.6)	15(9.1)
ALT増加	3(13.6)	17(10.3)
AST増加	3(13.6)	9(5.5)
肺炎	2(9.1)	12(7.3)
好中球減少症	1(4.5)	18(10.9)
血中クレアチニン増加	0	9(5.5)

国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]のジャカビ群における集計

データカットオフ: 2020年5月



小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第I/II相試験[F12201試験]でジャカビを投与された日本人6例中、副作用は4例(66.7%)に認められました。発現率が最も高かったのは貧血及び好中球数減少各3例(50.0%)であり、次いで白血球数減少及び血小板数減少各2例(33.3%)でした。一方、全体(日本人を含む)45例中、副作用は23例(51.1%)に認められました。発現率が最も高かった副作用は貧血9例(20.0%)、次いで好中球数減少8例(17.8%)、白血球数減少7例(15.6%)でした。

国際共同第I/II相試験[F12201試験]の例数と発現率(日本人で2例以上又は全体(日本人含む)で発現率が5%以上)

	日本人	全体(日本人含む)
対象例数	n=6	n=45
発現例数(%)	4(66.7)	23(51.1)
貧血	3(50.0)	9(20.0)
好中球数減少	3(50.0)	8(17.8)
白血球数減少	2(33.3)	7(15.6)
血小板数減少	2(33.3)	6(13.3)
好中球減少症	0	3(6.7)

データカットオフ: 2023年2月

小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第II相試験[G12201試験]でジャカビを投与された日本人7例中、副作用は4例(57.1%)に認められました。発現率が最も高かったのは貧血及び血小板数減少各3例(42.9%)であり、次いで好中球数減少及び白血球数減少各2例(28.6%)でした。一方、全体(日本人を含む)45例中、副作用は26例(57.8%)に認められました。発現率が最も高かった副作用は貧血7例(15.6%)、次いで好中球減少症6例(13.3%)、血小板数減少及び好中球数減少各5例(11.1%)でした。

国際共同第II相試験[G12201試験]の例数と発現率(日本人で2例以上又は全体(日本人含む)で発現率が5%以上)

	日本人	全体(日本人含む)
対象例数	n=7	n=45
発現例数(%)	4(57.1)	26(57.8)
貧血	3(42.9)	7(15.6)
血小板数減少	3(42.9)	5(11.1)
好中球数減少	2(28.6)	5(11.1)
白血球数減少	2(28.6)	3(6.7)
好中球減少症	0	6(13.3)
血小板減少症	0	3(6.7)

データカットオフ: 2022年10月

**Q13** 骨髄線維症、真性多血症、GVHDで副作用の発現に違いはありますか？

**A13** 各臨床試験の副作用の発現率は、骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]で421例中350例(83.1%)、真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]で110例中78例(70.9%)、造血幹細胞移植後の急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]で152例中101例(66.4%)、造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]で165例中112例(67.9%)、造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]で45例中23例(51.1%)、造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]で45例中26例(57.8%)でした。いずれかの臨床試験の発現率が5%以上の副作用は以下のとおりです。

各臨床試験の例数と発現率(いずれかの試験で発現率が5%以上)

	351試験、 A2352試験、 A2202試験	B2301試験	C2301試験	D2301試験	F12201試験	G12201試験
対象例数	n=421	n=110	n=152	n=165	n=45	n=45
発現例数(%)	350(83.1)	78(70.9)	101(66.4)	112(67.9)	23(51.1)	26(57.8)
貧血	157(37.3)	24(21.8)	25(16.4)	39(23.6)	9(20.0)	7(15.6)
血小板減少症	149(35.4)	12(10.9)	35(23.0)	15(9.1)	0	3(6.7)
血小板数減少	59(14.0)	3(2.7)	22(14.5)	10(6.1)	6(13.3)	5(11.1)
下痢	43(10.2)	3(2.7)	2(1.3)	3(1.8)	0	1(2.2)
疲労	30(7.1)	6(5.5)	1(0.7)	4(2.4)	0	0
体重増加	25(5.9)	9(8.2)	1(0.7)	2(1.2)	0	0
末梢性浮腫	23(5.5)	1(0.9)	1(0.7)	0	0	2(4.4)
ALT増加	20(4.8)	2(1.8)	5(3.3)	17(10.3)	1(2.2)	1(2.2)
頭痛	15(3.6)	8(7.3)	3(2.0)	5(3.0)	0	1(2.2)
無力症	15(3.6)	6(5.5)	0	2(1.2)	1(2.2)	0
AST増加	15(3.6)	2(1.8)	4(2.6)	9(5.5)	0	0
浮動性めまい	13(3.1)	8(7.3)	2(1.3)	1(0.6)	0	0
好中球数減少	12(2.9)	0	13(8.6)	4(2.4)	8(17.8)	5(11.1)
好中球減少症	9(2.1)	1(0.9)	21(13.8)	18(10.9)	3(6.7)	6(13.3)
白血球数減少	6(1.4)	0	15(9.9)	5(3.0)	7(15.6)	3(6.7)
肺炎	5(1.2)	0	4(2.6)	12(7.3)	0	2(4.4)
白血球減少症	3(0.7)	2(1.8)	9(5.9)	5(3.0)	0	2(4.4)
血中クレアチニン増加	3(0.7)	0	2(1.3)	9(5.5)	2(4.4)	1(2.2)

MedDRA version 23.0(351試験、A2352試験、A2202試験、B2301試験、C2301試験、D2301試験)又はMedDRA version 25.1(F12201試験、G12201試験)をもとに記載

データカットオフ A2202試験: 2013年6月  
351試験: 2013年1月  
A2352試験: 2012年12月  
B2301試験: 2014年1月  
C2301試験: 2020年1月  
D2301試験: 2020年5月  
F12201試験: 2023年2月  
G12201試験: 2022年10月

**Q14** 他のJAK阻害剤\*で報告されたウェルニッケ脳症はジャカビでも報告されていますか？

**A14** 2024年8月時点において、ジャカビ投与によるウェルニッケ脳症発現の報告は1例で、臨床試験からの報告はありませんでした。なお、国内においてウェルニッケ脳症の報告はありませんでした。

\* JAK阻害作用を有する治験薬(fedratinib; SAR302503)



**Q15** 悪性腫瘍(二次発がん)に対して特に注意すべきことがありますか？

- A15** ジャカビとの因果関係は確立していませんが、ジャカビ投与後に悪性腫瘍(二次発がん)があらわれることがあります。また、関節リウマチ患者\*を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤と比較してトファシチニブクエン酸塩で高い傾向が認められています。ジャカビ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は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。また、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)があらわれることがあるため、特に皮膚癌のリスクが高い患者(ヒドロキシカルバミドの長期投与患者、皮膚の前癌病変を以前に認めた患者)では、必要に応じて皮膚の検査の実施を考慮してください。
- なお、臨床試験における悪性腫瘍(二次発がん)の発現率は以下のとおりです。

**ジャカビの骨髄線維症患者を対象とした臨床試験での悪性腫瘍(二次発がん)の発現状況**

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験[251試験]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]の3年長期フォローアップ時の併合解析では、非黒色腫皮膚癌の有害事象は615例中75例(12.2%)に認められました。非黒色腫皮膚癌以外で発現率が高かった事象は、急性骨髄性白血病18例(2.9%)、前立腺癌5例(0.8%)でした。国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]では、非黒色腫皮膚癌の有害事象は認められませんでした。悪性腫瘍の有害事象は2例(1.7%)に認められました。

データカットオフ 251試験: 2010年10月  
351試験: 2013年9月  
A2352試験: 2013年9月  
A2202試験: 2013年6月

**ジャカビの真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]での悪性腫瘍(二次発がん)の発現状況**  
本試験の48週時点における解析では、非黒色腫皮膚癌の有害事象は110例中8例(7.3%)に認められました。非黒色腫皮膚癌以外では、急性白血病、乳癌、直腸S状結腸癌が各1例(0.9%)に認められました。

データカットオフ: 2014年1月

**ジャカビの造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験での悪性腫瘍(二次発がん)の発現状況**

急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]のデータカットオフまでの解析では、ジャカビ群において非黒色腫皮膚癌の有害事象は認められませんでした。非黒色腫皮膚癌以外では、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、多形性神経膠芽細胞腫、白血病再発が152例中各1例(0.7%)に認められました。慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]のデータカットオフまでの解析では、ジャカビ群において非黒色腫皮膚癌の有害事象は基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌が165例中各1例(0.6%)に認められました。非黒色腫皮膚癌以外では、有害事象は認められませんでした。

また、小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]のデータカットオフまでの解析では、非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍の有害事象は認められませんでした。

データカットオフ C2301試験: 2020年1月  
D2301試験: 2020年5月  
F12201試験: 2023年2月  
G12201試験: 2022年10月

**心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者\*を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果**

主要評価項目である悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比は1.48(95%信頼区間: 1.04-2.09)であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されています。

\* ジャカビ適応外

**Q16** ジャカビ投与中の患者においても心血管系事象の発現に注意が必要ですか？

- A16** 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者\*を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events :MACE)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比は1.33(95%信頼区間: 0.91-1.94)であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されています。また、ジャカビでも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現(心筋梗塞、脳梗塞、心不全等)が認められていますので、重篤な心血管系事象の発現には注意が必要と考えられます。

\* ジャカビ適応外

## 骨髄増殖性腫瘍(骨髄線維症、真性多血症)

**Q17** 低リスクの骨髄線維症患者にジャカビを投与してもよいですか？

**A17** 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]、海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]では、IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスク、造血幹細胞移植が不適応の患者及び季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者を対象として実施されました。これら臨床試験の対象患者以外に対する有効性及び安全性は十分に検討しておらず、低リスク、中間-1リスク又は5cm未満の脾腫を有する患者への使用経験は限られていますので、臨床試験における対象患者を参考に適応患者の選択を行ってください。

◎臨床試験成績に関しては、「2. 臨床試験成績」の項 (p.22-30)を参照してください。

**Q18** 真性多血症、本態性血小板血症以外の疾患により骨髄線維化を認める患者にジャカビを投与してもよいですか？

**A18** ジャカビの骨髄線維症患者を対象とした臨床試験では、WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断された原発性骨髄線維症、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患者を対象として臨床試験を実施しており、これら以外の疾患により骨髄線維化を認める患者に対する有効性及び安全性は検討されておりません。臨床試験における対象患者を参考に適応患者の選択を行ってください。

◎臨床試験成績に関しては、「2. 臨床試験成績」の項 (p.22-33)を参照してください。

**Q19** ヒドロキシカルバミド (HU) の治療歴がない真性多血症の患者にジャカビを投与してもよいですか？

**A19** 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]では、HU抵抗性又は不耐容の患者を対象として実施されました。HUによる治療歴がない患者、HUによる治療が可能な患者に対する有効性及び安全性は確認されていません。ジャカビ投与にあたっては、脾臓の大きさなどを含め、臨床試験における対象患者を参考に適応患者の選択を行ってください。

◎臨床試験成績に関しては、「2.臨床試験成績」の項 (p.31-33)を参照してください。

**Q20** ジャカビの効果(脾臓の縮小)はどのくらいまでの間に認められますか？

**A20** 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]における脾臓縮小効果(脾臓容積の35%以上の縮小)が認められるまでの期間(中央値)は12.4週(範囲 11.1～36.3週)でした。また、24週時には31.7%の患者で脾臓縮小効果が認められました。

データカットオフ: 2013年6月

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験]における脾臓縮小効果(脾臓容積の35%以上の縮小)が認められるまでの期間(中央値)は、ジャカビ投与群で12.3週(範囲 11.0～49.1週)、対照群(BAT群)\*<sup>1</sup>で15.4週でした。また、ジャカビ投与群では、24週時に31.9%の患者で脾臓縮小効果が認められたのに対し、BAT群では0%でした。

データカットオフ: 2011年1月

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験]における脾臓縮小効果(脾臓容積の35%以上の縮小)が認められるまでの期間(中央値)は、ジャカビ投与群で12.3週、プラセボ群\*<sup>2</sup>は26.1週でした。また、ジャカビ投与群では、24週時に41.9%の患者で脾臓縮小効果が認められたのに対し、プラセボ群では0.7%でした。

データカットオフ: 2010年11月

\*<sup>1,2</sup> n=1

BAT: Best Available Therapy

**Q21** JAK2V617F変異の有無でジャカビの効果に違いがありますか？

**A21** 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [351試験、A2352試験] では、JAK2V617F変異の有無にかかわらず、ジャカビ投与により脾腫の縮小効果及び症状改善が認められました。また、JAK2V617F変異の有無別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は、JAK2V617F変異陽性の方がJAK2V617F変異陰性に比べて高かったことが報告されています。

真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [B2301試験] では、ジャカビ割付け群110例中JAK2V617F遺伝子変異陰性患者は3例であり、JAK2V617F変異の有無別の単純な比較は困難でした。

**骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [351試験]<sup>1)</sup>**

24週時における脾臓容積の変化率は、JAK2V617F変異陽性患者では、ジャカビ投与群-34.6%及びプラセボ群8.4%、変異陰性患者ではジャカビ投与群-23.8%及びプラセボ群8.4%でした。総症状スコアの変化率は、JAK2V617F変異陽性患者では、ジャカビ投与群-52.6% (改善) 及びプラセボ群42.8% (悪化)、変異陰性患者では、ジャカビ投与群-28.1%及びプラセボ群37.2%でした。ジャカビ投与群では、JAK2V617F変異陽性患者及び変異陰性患者において、プラセボ群と比較して同じように脾臓容積の縮小を達成し、総症状スコアに関しても同じ傾向がみられたことから、ジャカビの効果はJAK2V617F変異の有無に依存するものではありませんでした (Supplementary Figure S5A.)。

また、JAK2V617F変異の有無別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は、JAK2V617F変異陽性(47.8%)の方がJAK2V617F変異陰性(27.5%)より高いことが示されました。

データカットオフ: 2010年11月

**骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [A2352試験]<sup>2)</sup>**

48週時における脾臓容積が35%以上縮小した割合は、JAK2V617F変異陽性患者では、ジャカビ投与群33%及びBAT群0%、JAK2V617F変異陰性患者では、ジャカビ投与群14%及びBAT群0%でした。

データカットオフ: 2011年1月

**真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [B2301試験]**

本試験では、ジャカビ割付け群110例中JAK2V617F変異陽性が104例、変異陰性が3例、欠測が3例でした。JAK2V617F変異陰性患者3例では、32週時の奏効は認められなかったものの、奏効を構成するヘマトクリットコントロールは1例に、脾臓容積35%以上縮小は2例に認められました。

データカットオフ: 2014年1月

1) Verstovsek S. et al.: N Engl J Med; 366: 799-807, 2012

2) Harrison C. et al.: N Engl J Med; 366: 787-798, 2012

**Q22** ジャカビ投与により血小板数が5万/mm<sup>3</sup>未満に低下した場合、5万/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでにどのくらいの期間がかかりますか？

**A22** 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において血小板数が5万/mm<sup>3</sup>未満に低下した患者は、それぞれ海外第Ⅲ相試験 [351試験] で20例、海外第Ⅲ相試験 [A2352試験] で11例及び国際共同第Ⅱ相試験 [A2202試験] で19例でした。血小板数が最初に5万/mm<sup>3</sup>未満に低下後、5万/mm<sup>3</sup>以上に回復するまでの期間のKaplan-Meier法に基づく中央値は、いずれの試験でも2週間以下 (351試験: 14.0日、A2352試験: 12.5日、A2202試験: 8.0日) でした。

なお、血小板数が5万/mm<sup>3</sup>未満となった患者のうち、5万/mm<sup>3</sup>以上に回復しなかった患者は、最後の血小板数の測定日にて中途打ち切り扱いとしました。

データカットオフ A2202試験: 2013年6月  
351試験: 2010年11月  
A2352試験: 2011年1月

**Q23** 臨床試験では、感染症に対する予防投与は規定されていましたか？

**A23** 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]、真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]のいずれの試験でも、带状疱疹、結核、B型肝炎及びその他の感染症(細菌性、ウイルス性又は真菌性)に対する予防投与の規定は設けておりませんでした。

骨髄線維症患者を対象とした各臨床試験でいずれかの時期に「感染症の予防投与を行ったと考えられる患者」、「そのうち感染症を発現した患者」及び「感染症を発現しなかった患者」は、それぞれ351試験で12例、6例及び6例、A2352試験で13例、10例及び3例、A2202試験で11例、9例及び2例であり、感染症の予防投与の有無を問わず、ほとんどの感染症は回復していました。

なお、活動性の細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス感染を有する患者は、臨床試験のスクリーニング時に除外しておりました。

データカットオフ A2202試験: 2013年6月  
351試験: 2010年11月  
A2352試験: 2011年1月

以上のように骨髄線維症患者を対象とした臨床試験の結果から予防投与の有用性について結論づけることはできませんでしたが、感染症はジャカビの作用機序から発現が予測される副作用であり、各臨床試験において带状疱疹、尿路感染、結核等の重篤な感染症や日和見感染症が報告されています。特にB型肝炎ウイルスキャリアや既往感染(HBs抗原陰性かつHBc抗体もしくはHBs抗体陽性)の患者では、ジャカビの免疫抑制作用により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ります。ジャカビ投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがありますので、ジャカビ投与に先だって肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、再活性化リスクのある患者においては、専門医にご相談のうえ、ジャカビの投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。

**Q24** 感染症の発現に関連するTリンパ球分画、免疫グロブリン値について、ジャカビ投与による影響を検討したデータはありますか？

**A24** ジャカビの安全性又は有効性に関する情報を収集するために国内において実施した骨髄線維症に対する臨床試験[JP01試験]において、Tリンパ球分画及び免疫グロブリン値の変化について評価しました。本試験における分析では、CD3陽性、CD4陽性、CD8陽性の割合、又はIgG、IgMの値に大きな変動はありませんでした。

日本人骨髄線維症患者を対象とした臨床試験[JP01試験]<sup>1)</sup>

本試験は18歳以上の原発性骨髄線維症患者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患者を対象にジャカビの安全性及び有効性に関するデータを収集、検討した非盲検、多施設共同単群試験です。

1) Komatsu N. et al.: Int J Hematol; 105: 309-317, 2017



**Q25** ジャカビ中止後に認められた重篤な有害事象にはどのようなものがありますか？

**A25** 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験

海外第I/II相試験[251試験]、海外第III相試験[351試験、A2352試験]の3試験において、ジャカビの投与中止後、55例(301件)の重篤な有害事象が報告されました。このうち15例(27.3%)は骨髄線維症の関連症状に一致する事象で、骨髄線維症の疾患進行と考えられました。その他には、感染症が15例(27.3%)、貧血、血小板減少症及び好中球減少症が併せて6例(10.9%)に報告されました。

データカットオフ: 2011年9月

ジャカビの投与中止後(休薬含む)、約1週間以内に骨髄線維症の症状が再発する可能性があります。特にジャカビ中止後の骨髄線維症症状の再発(疲労、骨痛、発熱、そう痒症、寝汗、症候性脾腫及び体重減少等の臨床症状)に注意してください。

また、Mayo clinicからの報告<sup>1)</sup>では、ジャカビの投与を中止した47例のうちの5例で、呼吸困難、全身性炎症反応症候群、骨髄線維症の完全な症状再発、播種性血管内凝固症候群が認められ、中止後急速(24時間以内)に症状が認められた症例も報告されています。

**真性多血症患者を対象とした国際共同第III相試験[B2301試験]**

本試験ではジャカビ投与中止後、2例(4件)に重篤な有害事象(急性白血病、うっ血性心不全、脾破裂、腰椎骨折)が報告されました。

なお、データカットオフまでにジャカビ中止後に真性多血症の症状再発と考えられる症例は認められませんでした。ジャカビを中止することで真性多血症の症状は、治療前の状態に戻ることが予想されますが、投与を中止した症例が少なく、ジャカビ中止後の真性多血症の症状再発に関して、明確な結論は得られていません。

データカットオフ: 2014年1月

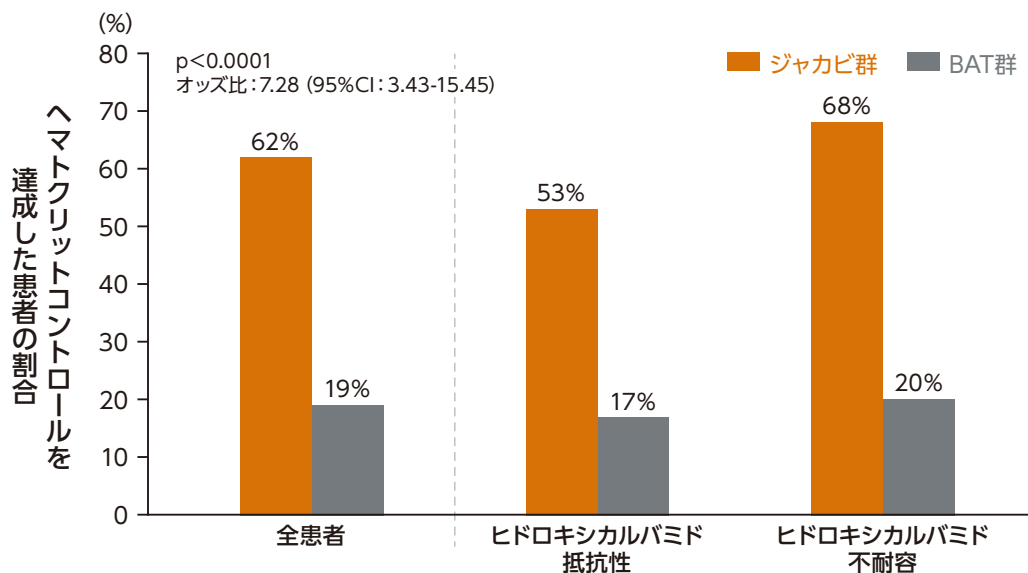
1) Tefferi A. et al.: Mayo Clin Proc; 86: 1188-1191, 2011

## Q26 脾腫のない真性多血症患者を対象とした臨床試験の結果はありますか？

A26 触知可能な脾腫のない真性多血症患者を対象とした海外第Ⅲb相試験[B2401試験]を実施しています。

**主要評価項目：28週時にヘマトクリットコントロール<sup>\*1</sup>を達成した患者の割合(ITT解析)**

28週時にヘマトクリットコントロールを達成した患者の割合は、ジャカビ群62%、BAT群19%であり、投与群間に統計的な有意差が認められました(p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



**主要な副次評価項目：28週時の血液学的完全寛解<sup>\*2</sup>を達成した患者の割合**

28週時の血液学的完全寛解を達成した患者の割合は、ジャカビ群23%、BAT群5%であり、投与群間に統計的な有意差が認められました(p=0.0019、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

データカットオフ：2015年9月

触知可能な脾腫のない真性多血症患者を対象とした海外第Ⅲb相試験[非盲検無作為化比較試験; B2401試験]<sup>1)</sup>  
本試験は触知可能な脾腫のない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におけるジャカビの有効性及び安全性についてBATを対照に比較検討する多施設共同、非盲検、無作為化試験です。

対象：真性多血症患者149例

- ・WHO分類に基づき診断された患者
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者
- ・触知可能な脾腫のない患者

投与方法：ジャカビ群：開始用量を10mg1日2回とし、用量調節基準に従って5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で患者ごとの至適用量を選択した。

BAT群：BATを治験担当医師が選択し、BATによる効果不十分又は治療中止を必要とする治療関連毒性が生じた場合、BATレジメンの変更を許容した。

試験方法：ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容を層別因子としてジャカビ群(n=74)又はBAT群(n=75)を1:1で無作為に割付けた。なお、BAT群の患者は、28週以降、基準に合致した場合に、ジャカビへクロスオーバーを許容した。

<sup>\*1</sup> ヘマトクリットコントロール：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28週時まで瀉血実施<sup>\*</sup>不要の場合

<sup>\*</sup> 瀉血実施の基準：ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合

<sup>\*2</sup> 血液学的完全寛解：ヘマトクリットコントロール、血小板数40万/mm<sup>3</sup>以下及び白血球数1万/mm<sup>3</sup>以下

1) Passamonti F. et al.: Lancet Oncol; 18: 88-99, 2017

## 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

**Q27** 急性GVHDと慢性GVHDで安全性に違いはありますか？

**A27** 造血幹細胞移植後の急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]、造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]のジャカビ overall(BAT群からジャカビヘクロスオーバーした患者を含む)で発現した有害事象は以下のとおりです。なお、急性GVHD患者におけるジャカビの曝露期間は中央値63日(範囲: 6.0日~ 463.0日)であり、慢性GVHD患者(曝露期間中央値25.6週、範囲0.7~25.6週)より短いものの、感染症、血球減少及び出血性事象で全グレード、グレード3以上での有害事象発現率が高い傾向がみられました。

## 臨床的に注目すべき有害事象

	C2301試験 ジャカビ overall(n=201)		D2301試験 ジャカビ overall(n=226)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
<b>感染症</b>				
感染症(結核を除く)	159 (79.1)	104 (51.7)	157 (69.5)	59 (26.1)
肺炎	36 (17.9)	26 (12.9)	47 (20.8)	36 (15.9)
日和見感染	67 (33.3)	26 (12.9)	26 (11.5)	7 (3.1)
サイトメガロウイルス感染/感染症	65 (32.3)	23 (11.4)	20 (8.8)	3 (1.3)
尿路感染	36 (17.9)	13 (6.5)	21 (9.3)	3 (1.3)
敗血症/敗血症性ショック	51 (25.4)	44 (21.9)	8 (3.5)	8 (3.5)
带状疱疹	4 (2.0)	2 (1.0)	4 (1.8)	3 (1.3)
B型肝炎の再活性化	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0
その他の感染	128 (63.7)	60 (29.9)	131 (58.0)	26 (11.5)
<b>血球減少</b>				
血小板減少症	107 (53.2)	94 (46.8)	45 (19.9)	33 (14.6)
赤血球減少症	78 (38.8)	64 (31.8)	65 (28.8)	31 (13.7)
白血球減少症	89 (44.3)	82 (40.8)	50 (22.1)	37 (16.4)
その他の血球減少	18 (9.0)	14 (7.0)	2 (0.9)	1 (0.4)
<b>出血性事象</b>				
出血性事象	74 (36.8)	25 (12.4)	26 (11.5)	6 (2.7)
胃腸出血	33 (16.4)	16 (8.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
挫傷	21 (10.4)	2 (1.0)	9 (4.0)	0
頭蓋内出血	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
その他の出血性事象	35 (17.4)	5 (2.5)	15 (6.6)	2 (0.9)
<b>その他</b>				
トランスアミナーゼ上昇	30 (14.9)	13 (6.5)	39 (17.3)	14 (6.2)
脂質異常	21 (10.4)	11 (5.5)	40 (17.7)	13 (5.8)
高血圧	27 (13.4)	11 (5.5)	34 (15.0)	13 (5.8)
血栓塞栓症	25 (12.4)	14 (7.0)	10 (4.4)	5 (2.2)
悪性腫瘍	4 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.8)	1 (0.4)
非黒色腫皮膚癌	0	0	3 (1.3)	1 (0.4)
めまい	12 (6.0)	0	7 (3.1)	0
骨折	7 (3.5)	3 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
体重増加	3 (1.5)	0	8 (3.5)	0

データカットオフ C2301試験: 2020年1月  
D2301試験: 2020年5月



また、造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第I/II相試験[F12201試験]、造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第II相試験[G12201試験]で発現した有害事象は以下のとおりです。なお、ジャカビの曝露期間の中央値は小児急性GVHD患者で16.7週(範囲: 1.1週~ 48.9週)であり、小児慢性GVHD患者で55.1週(範囲: 2.1週~ 112.1週)でした。

臨床的に注目すべき有害事象(いずれかの試験で認められた有害事象)

	F12201試験 (n=45)		G12201試験 (n=45)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
<b>感染症</b>				
感染症(結核を除く)	32(71.1)	14(31.1)	33(73.3)	13(28.9)
肺炎	2(4.4)	1(2.2)	6(13.3)	3(6.7)
日和見感染	8(17.8)	2(4.4)	6(13.3)	1(2.2)
サイトメガロウイルス感染/感染症	14(31.1)	2(4.4)	4(8.9)	0
尿路感染	5(11.1)	1(2.2)	2(4.4)	1(2.2)
敗血症/敗血症性ショック	5(11.1)	4(8.9)	2(4.4)	2(4.4)
ウイルス感染症	18(40.0)	5(11.1)	18(40.0)	5(11.1)
細菌感染症	2(4.4)	0	1(2.2)	0
真菌感染症	4(8.9)	0	5(11.1)	2(4.4)
詳細不明の病原体による感染症	22(48.9)	11(24.4)	22(48.9)	8(17.8)
その他の病原体による感染症	1(2.2)	0	1(2.2)	0
その他の感染	26(57.8)	8(17.8)	29(64.4)	7(15.6)
<b>血球減少</b>				
血小板減少症	16(35.6)	15(33.3)	12(26.7)	9(20.0)
赤血球減少症(貧血)	20(44.4)	17(37.8)	10(22.2)	9(20.0)
白血球減少症	26(57.8)	25(55.6)	14(31.1)	11(24.4)
<b>出血性事象</b>				
出血	9(20.0)	3(6.7)	4(8.9)	0
胃腸出血	2(4.4)	1(2.2)	1(2.2)	0
挫傷	5(11.1)	0	0	0
その他の出血性事象	6(13.3)	2(4.4)	3(6.7)	0
<b>その他</b>				
トランスアミナーゼ上昇	11(24.4)	7(15.6)	5(11.1)	3(6.7)
高血圧	9(20.0)	8(17.8)	7(15.6)	2(4.4)
脂質異常	3(6.7)	2(4.4)	6(13.3)	2(4.4)
体重増加	3(6.7)	1(2.2)	2(4.4)	2(4.4)
血栓塞栓症	2(4.4)	1(2.2)	1(2.2)	0
带状疱疹	2(4.4)	1(2.2)	2(4.4)	2(4.4)
骨折	0	0	1(2.2)	0

データカットオフ F12201試験: 2023年2月  
G12201試験: 2022年10月

## Q28 小児GVHD患者において、成長や骨への影響はありますか？

A28 造血幹細胞移植後のGVHD患者(12歳以上)を対象とした臨床試験[C2301試験、D2301試験]では12歳以上18歳未満の青少年患者において、また、造血幹細胞移植後の小児GVHD患者(28日齢以上18歳未満)を対象とした臨床試験[F12201試験、G12201試験]の患者において、小児患者の身長、体重及びBMIは概ね正常に成長し、ほとんどの患者は年齢に応じた標準パーセンタイル範囲内でした。観察期間が限られていることから、成長への長期的な影響について明確な結論は得られていません。

各試験で認められた骨関連の有害事象は以下のとおりです。

**急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]**

・骨関連の有害事象は4例に認められ、内訳は骨痛2例、筋骨格痛、骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折が各1例であり、2例中1例の骨痛と骨粗鬆症性骨折は同一患者に発現しました。

**慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]**

・骨関連の有害事象は認められませんでした。

**小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]**

・骨関連の有害事象として、骨減少症2例が認められました。

**小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]**

・骨関連の有害事象として、骨痛及び骨粗鬆症各2例、脊椎圧迫骨折、足変形、膝関節変形及び骨減少症1例が認められました。

## Q29 GVHDの患者でジャカビの治療が適応になるのはどのような患者ですか？

A29 ステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合にジャカビによる治療を検討してください。また、臨床試験に組み入れられた患者の重症度等についてご確認いただき、ジャカビの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。  
(同資料の「Q&A1、2」(p.4,5)、又は電子添文「4. 効能又は効果、6. 用法及び用量」の項を参照してください。)

なお、造血幹細胞移植後の急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]は、12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードⅡ～Ⅳ)の患者を対象に実施されました。造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]は、12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD(中等症又は重症)の患者を対象に実施されました。造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[非盲検単群試験; F12201試験]は、28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性急性GVHD(グレードⅡ～Ⅳ)の患者を対象に実施されました。造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検単群試験; G12201試験]は、28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性慢性GVHD(中等症又は重症)の患者を対象に実施されました。

各臨床試験の主な選択基準は以下のとおりです。

**急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]**

- ・スクリーニング前の同意取得時に12歳以上の男女
- ・同種幹細胞移植後に、全身免疫抑制療法を必要とする、国際標準基準<sup>1)</sup>でグレードⅡからⅣの急性GVHDと臨床的に診断された患者
- ・好中球絶対数 $>1000/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 20,000/\text{mm}^3$ であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者
- ・ステロイド抵抗性急性GVHD<sup>\*1</sup>の確定診断を受けている患者

\*1 ステロイド抵抗性急性GVHDの定義

1. 高用量全身副腎皮質ステロイド<sup>\*2</sup>±カルシニューリン阻害薬(CNI) 投与開始時点と比較して、3日以上後の臓器評価で進行が認められる。

2. 高用量全身副腎皮質ステロイド<sup>\*2</sup>±CNI 投与開始時点と比較して、7日後の臓器評価でCR又はPRが認められない。

3. 副腎皮質ステロイドの漸減に失敗<sup>\*3</sup>

\*2 高用量全身性ステロイド: メチルプレドニゾン2mg/kg/日又はプレドニゾン換算量2.5mg/kg/日

\*3 漸減失敗(以下のいずれか1つの基準に該当する場合)

・メチルプレドニゾン2mg/kg/日(又はプレドニゾン換算量2.5mg/kg/日)以上まで副腎皮質ステロイドを増量する必要がある。

・メチルプレドニゾンを7日以上継続して0.5mg/kg/日(又はプレドニゾン換算量0.6mg/kg/日)未満まで漸減することができない。

**慢性GVHDを対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]**

- ・同意取得時に12歳以上の男女
- ・好中球絶対数 $>1000/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $>25,000/\text{mm}^3$ であり、骨髓及び血小板の生着が確認された患者
- ・投与開始前にNIH基準<sup>2)</sup>に従って中等症又は重症の慢性GVHDと臨床的に診断された患者
- ・2014年版NIH基準<sup>3)</sup>によりステロイド抵抗性慢性GVHD<sup>\*4)</sup>の確定診断を受けている患者

\*4 ステロイド抵抗性慢性GVHDの定義

1. 1mg/kg/日以上プレドニゾンを1週間以上投与(又は同等量を投与)した後の効果不十分又は進行
2. 0.5mg/kg/日超のプレドニゾン連日投与、又は1mg/kg超のプレドニゾン隔日投与を4週間以上実施(又は同等量の投与を実施)しても改善が認められない。
3. 漸減を2回試みたものの、プレドニゾンを0.25mg/kg/日超に増量(又は同等量に増量)する必要がある。

**小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]**

- ・同意取得時点で28日齢以上18歳未満の男女<sup>\*5)</sup>
- ・投与開始前48時間以内に、国際標準基準<sup>1)</sup>に従ってグレードⅡからⅣの急性GVHDと臨床的に確定診断された患者。患者は以下のいずれかに該当することとしました。
  - ・未治療の、グレードⅡからⅣの急性GVHD患者
  - ・実施医療機関の基準又は医師の判断(実施医療機関の基準がない場合)に基づくステロイド抵抗性の、グレードⅡからⅣの急性GVHD患者であり、なおかつ副腎皮質ステロイドの投与を現在受けている。
- ・好中球絶対数 $>1,000/\mu\text{L}$ かつ血小板数 $>20,000/\mu\text{L}$ であり、骨髓生着が明らかな患者(増殖因子の補充及び輸血による支持療法の実施は可としました)。

<sup>\*5</sup> 28日齢以上2歳未満の患者は、当該年齢グループの組入れ前に目標患者数に到達したため、組み入れられなかった。

**小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]**

- ・同意取得時点で28日齢以上18歳未満の男女<sup>\*6)</sup>
- ・投与開始前に、NIH基準<sup>2)</sup>に従って中等症又は重症の慢性GVHDと診断された患者。患者は以下のいずれかに該当することとしました。
  - ・慢性GVHDの発症後、慢性GVHDに対する全身療法歴がない未治療の慢性GVHD患者。最長72時間の副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾン又は同等薬)による前治療は許容しました。慢性GVHDの予防治療として全身療法を受けたことがあってもよい(ただし、慢性GVHDの診断前に当該予防治療が開始されていること)。
  - ・実施医療機関の基準又は医師の判断(実施医療機関の基準がない場合)に基づくステロイド抵抗性の、中等症又は重症の慢性GVHD患者であり、なおかつ現在慢性GVHDに対し副腎皮質ステロイドの投与を受け、その期間が投与開始前18ヵ月未満である患者。

<sup>\*6</sup> 28日齢以上2歳未満の患者は、当該年齢グループの組入れ前に目標患者数に到達したため、組み入れられなかった。

1) Harris AC. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 22: 4-10, 2016

2) Jagasia MH. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 389-401, 2015

3) Martin PJ. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 1343-1359, 2015

**Q30** GVHD患者に対し、ステロイド以外の免疫抑制剤と併用してもいいですか？

**A30** 造血幹細胞移植後の、ステロイド抵抗性の急性GVHD患者を対象とした臨床試験[C2301試験]、ステロイド抵抗性慢性GVHD患者を対象とした臨床試験[D2301試験]、未治療又はステロイド抵抗性の小児急性GVHD患者を対象とした臨床試験[F12201試験]、未治療又はステロイド抵抗性の小児慢性GVHD患者を対象とした臨床試験[G12201試験]では、いずれも免疫抑制療法[副腎皮質ステロイド±カルシニューリン阻害薬(CNI)]にジャカビを上乗せしていました。

なお、C2301試験あるいはD2301試験において併用されたCNIの使用率は、それぞれ45.4%(シクロスポリン 29.6%、タクロリムス 17.1%など)、27.3%(シクロスポリン 17.6%、タクロリムス 10.9%など)でした。

**Q31** GVHDの症状がなくなればジャカビによる治療を終了してもよいですか？治療終了の目安はありますか？

**A31** 造血幹細胞移植後のGVHD患者及び小児GVHD患者を対象とした各臨床試験では、治療効果が認められた場合は、ステロイドの投与終了後にジャカビの漸減\*が可能でした。ただし、ジャカビの漸減中にGVHDの再燃が認められた場合は、ジャカビの漸増等の適切な対応を行うこととしました。

\* 電子添文「7. 用法及び用量に関する注意」の項、7.10の記載を参照してください。

## 参考

## 急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]における用量漸減基準

## ・ジャカビ

CR又はPRが認められた患者では、Day 7以降の副腎皮質ステロイドの漸減を可とした。副腎皮質ステロイドを漸減し中止した後、CNI及びジャカビの漸減を可とした。

## ジャカビの漸減

開始用量	1回目の減量	2回目の減量
10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与
5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与	中止

減量は前の用量で認められた最悪時の毒性に基づいて行う。  
5mg 1日1回経口投与を下回る減量は認められない。

## ジャカビの再増量

現行用量	1回目の増量	2回目の増量
5mg 1日1回経口投与	5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与
5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与	—

10mg 1日2回経口投与を超える増量は認められず、増量頻度は2週又はそれ以上の間隔をあける。

## 慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]における用量漸減基準

## ・ジャカビ

CR又はPRが認められた患者では、治験実施計画書で定めた用量漸減基準に従って、時期を問わず副腎皮質ステロイドの漸減を可とした。副腎皮質ステロイドの漸減が完了した後、CNI及びジャカビ(いずれもC7D1以降)の漸減を可とした。

## ジャカビの漸減

開始用量	1回目の減量	2回目の減量
10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与

減量は前の用量で認められた最悪時の毒性に基づいて行う。  
5mg 1日1回経口投与を下回る減量は認められない。

## ジャカビの再増量

現行用量	1回目の増量	2回目の増量
5mg 1日1回経口投与	5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与
5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与	—

10mg 1日2回経口投与を超える増量は認められず、増量頻度は2週又はそれ以上の間隔をあける。

## 小児急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]における用量漸減基準

## ・ジャカビ

Day 28にCR又はPRが認められた患者では、Day 56以降のジャカビの漸減を可とした。最初に副腎皮質ステロイドを漸減し中止した後、ジャカビを漸減した。

## ジャカビの漸減

	開始用量	1回目の減量	2回目の減量
12歳以上18歳未満	10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与
6歳以上12歳未満	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与 又は 2.5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	4mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	2mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量* 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず

\* 2歳以上の他グループから得られた薬物動態データに基づいて決定。

## ジャカビの再増量

	現行用量	1回目の増量	2回目の増量
12歳以上18歳未満	5mg 1日1回経口投与	5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与
6歳以上12歳未満	5mg 1日1回経口投与 又は 2.5mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	2mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	4mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量*の50% 1日2回経口投与	開始用量 1日2回経口投与	該当せず

\* 2歳以上の他グループから得られた薬物動態データに基づいて決定。

## 小児慢性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]における用量漸減基準

## ・ジャカビ

C7D1にCR又はPRが認められた患者では、ジャカビの漸減を可とした。最初に副腎皮質ステロイドを漸減し中止した後、ジャカビを漸減した。

## ジャカビの漸減

	開始用量	1回目の減量	2回目の減量
12歳以上18歳未満	10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与
6歳以上12歳未満	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与 又は 2.5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	4mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量* 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず

\* F12201試験、C2301試験、D2301試験及び2歳以上の他グループから得られたデータに基づき決定。

## ジャカビの再増量

	現行用量	1回目の増量	2回目の増量
12歳以上18歳未満	5mg 1日1回経口投与	5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与
	5mg 1日2回経口投与	10mg 1日2回経口投与	—* <sup>1</sup>
6歳以上12歳未満	5mg 1日1回経口投与 又は 2.5mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	開始用量* <sup>2</sup> の50% 1日2回経口投与	開始用量 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量* <sup>2</sup> の50% 1日2回経口投与	開始用量 1日2回経口投与	該当せず

\*<sup>1</sup> 10mg 1日2回経口投与を超える増量は認められず、増量幅は5mg、増量頻度は2週又はそれ以上の間隔をあける。

\*<sup>2</sup> F12201試験、C2301試験、D2301試験及び2歳以上の他グループから得られたデータに基づき決定。

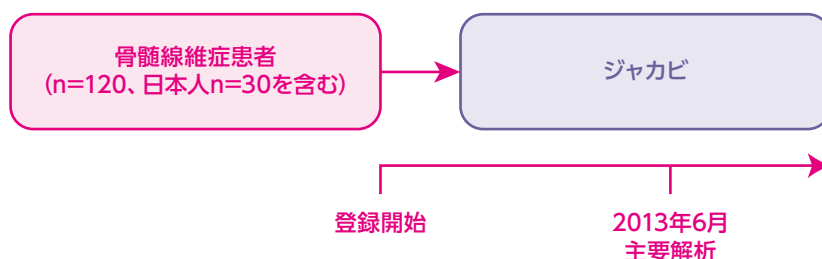


## 2. 臨床試験成績

### 2.1. 骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 [非盲検非対照試験; A2202試験]

#### 【試験概要】<sup>1)</sup>

試験デザイン: 多施設共同、非対照、非盲検試験  
実施国: 日本、韓国、台湾、中国



- 目的:** 日本人を含むアジア人の骨髄線維症患者におけるジャカビの有効性及び安全性について検討する。
- 対象:** 骨髄線維症患者120例(日本人30例を含む)  
 ・原発性骨髄線維症、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患者(WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断)  
 ・IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクの患者  
 ・造血幹細胞移植が不適応の患者  
 ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者
- 投与方法:** 本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm<sup>3</sup>の場合15mg1日2回、20万/mm<sup>3</sup>超の場合20mg1日2回とした。試験期間中は用量調節基準に従って用量調節を行い、最大用量は25mg1日2回、最低用量は5mg1日2回とした。
- 主要評価項目:** 24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合(MRI又はCTにより評価)
- 副次評価項目:** 脾臓容積に関する項目[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%以上縮小した被験者の割合)、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]  
 MFの症状に関する項目[24週時のSeven-day modified MFSAF v2.0による総症状スコアの改善例(24週時に総症状スコアがベースラインから50%以上減少した被験者の割合)、24週時のSeven-day modified MFSAF v2.0による総症状スコアの変化量]  
 その他の項目[EORTC QLQ-C30によるQOL評価]

IWG-MRT: International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire-core 30

QOL: quality of life; 生活の質

1) 社内資料: ジャカビ錠 骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験(A2202試験)



【患者背景】

	全体(n=120)	日本人(n=30)
年齢、中央値(範囲)	61.0(25-80)歳	67.5(40-80)歳
性別、男性	58例(48.3%)	10例(33.3%)
人種		
日本人	30例(25.0%)	—
韓国人	17例(14.2%)	—
中国人	63例(52.5%)	—
台湾人	10例(8.3%)	—
MFのサブタイプ		
PMF	80例(66.7%)	13例(43.3%)
PPV-MF	21例(17.5%)	11例(36.7%)
PET-MF	19例(15.8%)	6例(20.0%)
IWG-MRTリスク分類		
高リスク	37例(30.8%)	11例(36.7%)
中間-2リスク	83例(69.2%)	19例(63.3%)
HU治療歴あり	67例(55.8%)	20例(66.7%)
ヘモグロビン値、中央値(範囲)	9.80(4.6-18.0)g/dL	9.75(4.6-18.0)g/dL
脾臓径、中央値(範囲)	15.00(5.0-45.0)cm	16.50(5.0-36.0)cm
脾臓容積、中央値(範囲)	2159.0(658-7849)cm <sup>3</sup>	2010.0(682-7849)cm <sup>3</sup>
JAK2V617F変異陽性	41例(71.9% <sup>a</sup> )	25例(83.3%)

PMF: primary myelofibrosis; 原発性骨髄線維症

PPV-MF: post-polycythemia vera myelofibrosis; 真性多血症から移行した骨髄線維症

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

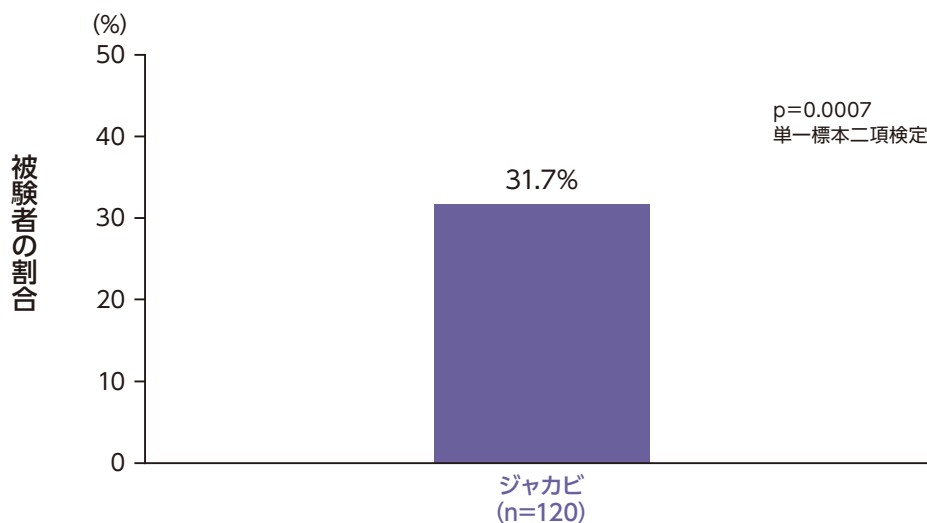
HU: hydroxyurea; ヒドロキシカルバミド

<sup>a</sup> 測定を行った被験者57例での割合。中国の医療機関から登録された被験者63例では、JAK2V617F変異の測定はしなかった。

【有効性】

主要評価項目: 24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合

24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は、31.7%(38/120例、95%信頼区間: 23.3-40.0; p=0.0007、単一標本二項検定)でした。

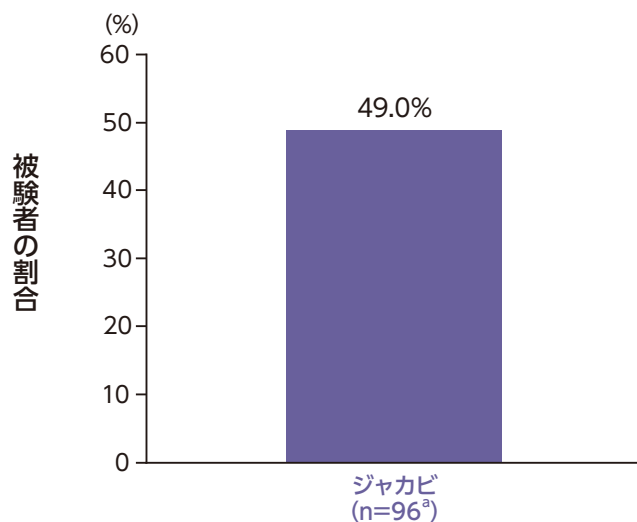


データカットオフ: 2013年6月

副次評価項目: 24週時の総症状スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合

24週時にSeven-day modified MFSAF v2.0\*による総症状スコア(腹部不快感、左肋骨下の疼痛、早期満腹感、寝汗、そう痒、骨痛・筋痛、活動性の低下)がベースラインから50%以上改善した被験者の割合は、49.0%(47/96例、95%信頼区間: 39.0-59.0)でした。

\* modified MFSAF v2.0は、MFSAF(骨髄線維症に伴う症状を評価するために作成された質問票、骨髄線維症に関する症状及びQOLに関する20の評価項目から構成されている)をベースとし、骨髄線維症患者に特に重要な7つの症状(早期満腹感、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、活動性の低下、寝汗、そう痒、骨痛・筋痛)の各項目を0(症状なし)から10(想像し得る最悪の症状)の11段階で評価するもの。国際共同第II相試験[A2202試験]では、規定来院時に過去7日間での最悪の症状を記録した(Seven-day modified MFSAF v2.0)。



<sup>a</sup> 24週時の評価を行った被験者は101例。うち、ベースラインでスコアが0であった被験者は5例。ベースラインから50%以上改善した被験者の割合は、ベースラインでスコアが0でなく、かつ24週時に評価を行った被験者数を分母とした。

データカットオフ: 2013年6月

## 【安全性】

安全性解析対象例120例中(日本人30例を含む)111例(92.5%)に副作用がみられました。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%)、ALT(GPT)増加15例(12.5%)、下痢、AST(GOT)増加、好中球減少症各13例(各10.8%)でした。

承認時までの集計: 2013年6月

## 参考

### 全生存期間

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第II相試験[A2202試験]は、データ外挿の妥当性を証明することを目的とした試験であるため、全生存期間(OS)の追跡調査は実施していません。参考のための解析では、ジャカビ投与期間(試験期間)において、試験全体及び日本人被験者における死亡者数の割合は、各々7.5%及び6.7%でした。

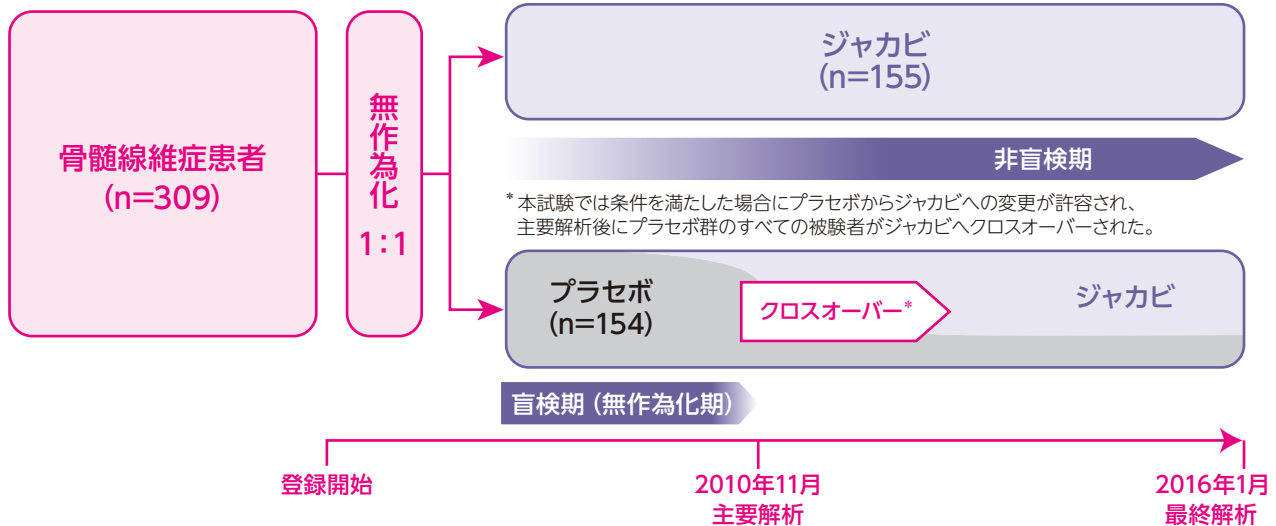
データカットオフ: 2014年1月

## 2.2. 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; 351試験]

### 【試験概要】<sup>1-4)</sup>

試験デザイン: 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検無作為化比較試験  
実施国: 米国、カナダ、オーストラリア

### COMFORT-I 試験



- 目的:** 骨髄線維症患者におけるジャカビの有効性及び安全性についてプラセボを対照に比較検討する。
- 対象:** 骨髄線維症患者309例
- ・原発性骨髄線維症、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患者 (WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断)
  - ・IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクの患者
  - ・造血幹細胞移植が不適応の患者
  - ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者
- 投与方法:** ジャカビ群: ベースラインの血小板数が10万~20万/mm<sup>3</sup>の場合15mg1日2回、20万/mm<sup>3</sup>超の場合20mg1日2回を開始用量とし、用量調節基準に従って用量調節を行い、最大用量は25mg1日2回までとした。
- プラセボ群: ジャカビ群と同様に用量調節を行った。
- 試験方法:** ジャカビ群 (n=155) 又はプラセボ群 (n=154) を1:1で割付けた。本試験を継続している被験者のうち半数が36週目の評価を完了し、かつすべての被験者が24週目の評価を完了するか治験を中止した時点で主要解析を実施した。主要解析後にすべての被験者で盲検を解除した後、ジャカビ治療が有益と判断される場合、最後の被験者が264週の来院を完了するまで全例にジャカビを投与し、投与中止後28日まで安全性、6ヵ月ごとに生存期間などが追跡調査された。
- 主要評価項目:** 24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合 (MRI又はCTにより評価)
- 副次評価項目:** 脾臓容積に関する項目 [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] MFの症状に関する項目 [24週時のmodified MFSAF v2.0による総症状スコアの改善例 (24週時に総症状スコアがベースラインから50%以上減少した被験者の割合)、24週時のmodified MFSAF v2.0による総症状スコアの変化量]
- 生存期間に関する項目 [全生存期間 (overall survival; OS) \*]
- \* 十分な検出力を持つ設定はしていない。

#### <プラセボ群からジャカビへのクロスオーバー許容条件>

24週以前: ベースラインから25%以上の脾臓容積の増加と骨髄線維症症状の悪化がみられた被験者

24週以降: ベースラインから25%以上の脾臓容積の増加がみられた被験者

主要解析後: 盲検解除後に血小板数と好中球数が保たれているすべての被験者

COMFORT: Controlled Myelofibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment

IWG-MRT: International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

MFSAF: Myelofibrosis Symptom Assessment Form

1) Verstovsek S. et al.: N Engl J Med; 366: 799-807, 2012

2) Verstovsek S. et al.: Haematologica; 98: 1865-1871, 2013

3) 社内資料: ジャカビ錠 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (351試験)

4) Verstovsek S. et al.: J Hematol Oncol; 10: 55, 2017

## 【患者背景】

	ジャカビ群(n=155)	プラセボ群(n=154)
年齢、中央値(範囲)	66(43-91)歳	70(40-86)歳
性別、男性	51.0%	57.1%
MFのサブタイプ		
PMF	45.2%	54.5%
PPV-MF	32.3%	30.5%
PET-MF	22.6%	14.3%
IWG-MRTリスク分類		
高リスク	58.1%	64.3%
中間-2リスク	41.3%	35.1%
HU治療歴あり	67.1%	56.5%
血小板数、中央値(範囲)	262(8.1-98.4)万/mm <sup>3</sup>	23.8(10.0-88.7)万/mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン値、中央値(範囲)	10.5(6.6-17.0)g/dL	10.5(3.5-17.3)g/dL
脾臓径、中央値(範囲)	16(0-33)cm	16(5-34)cm
脾臓容積、中央値(範囲)	2598(478-7462)cm <sup>3</sup>	2566(521-8881)cm <sup>3</sup>
JAK2V617F変異陽性	72.9%	79.9%

PMF: primary myelofibrosis; 原発性骨髄線維症

PPV-MF: post-polycythemia vera-myelofibrosis; 真性多血症から移行した骨髄線維症

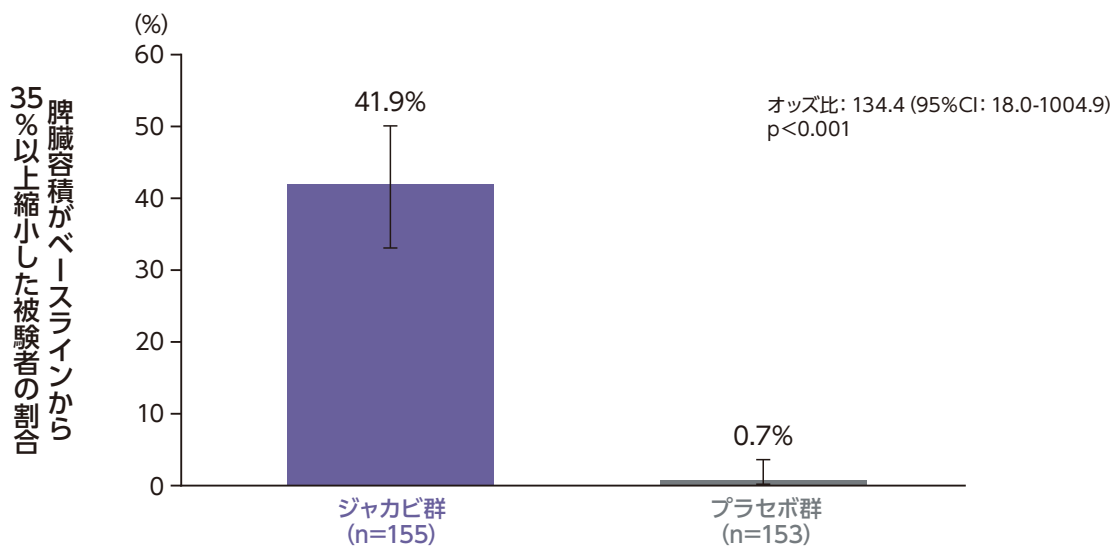
PET-MF: post-essential thrombocythemia-myelofibrosis; 本態性血小板血症から移行した骨髄線維症

HU: hydroxyurea; ヒドロキシカルバミド

## 【有効性】

主要評価項目: 24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合

24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は、ジャカビ群41.9%、プラセボ群0.7%であり、プラセボ群と比較してジャカビ群で有意に高い値を示しました(p<0.001、Fisherの正確検定)。

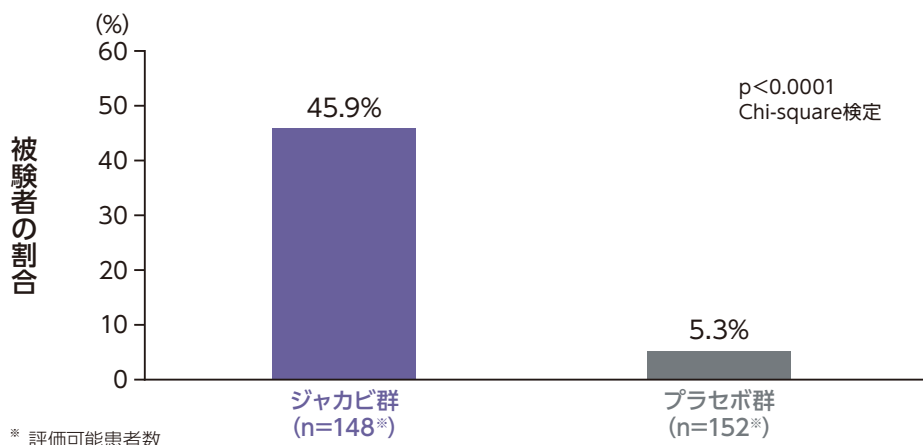


データカットオフ: 2010年11月

副次評価項目: 24週時の総症状スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合

modified MFSAF v2.0\*による総症状スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合は、ジャカビ群45.9%、プラセボ群5.3%であり、プラセボ群と比較してジャカビ群で有意に高い値を示しました(p<0.0001、Chi-square検定)。

\* modified MFSAF v2.0は、MFSAF(骨髄線維症に伴う症状を評価するために作成された質問票、骨髄線維症に関する症状及びQOLに関する20の評価項目から構成されている)をベースとし、骨髄線維症患者に特に重要な7つの症状(早期満腹感、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、活動性の低下、寝汗、そう痒、骨痛・筋痛)の各項目を0(症状なし)から10(想像し得る最悪の症状)の11段階で評価するもの。海外第Ⅲ相試験[351試験]では、評価前24時間での最悪の症状を毎日記録した。



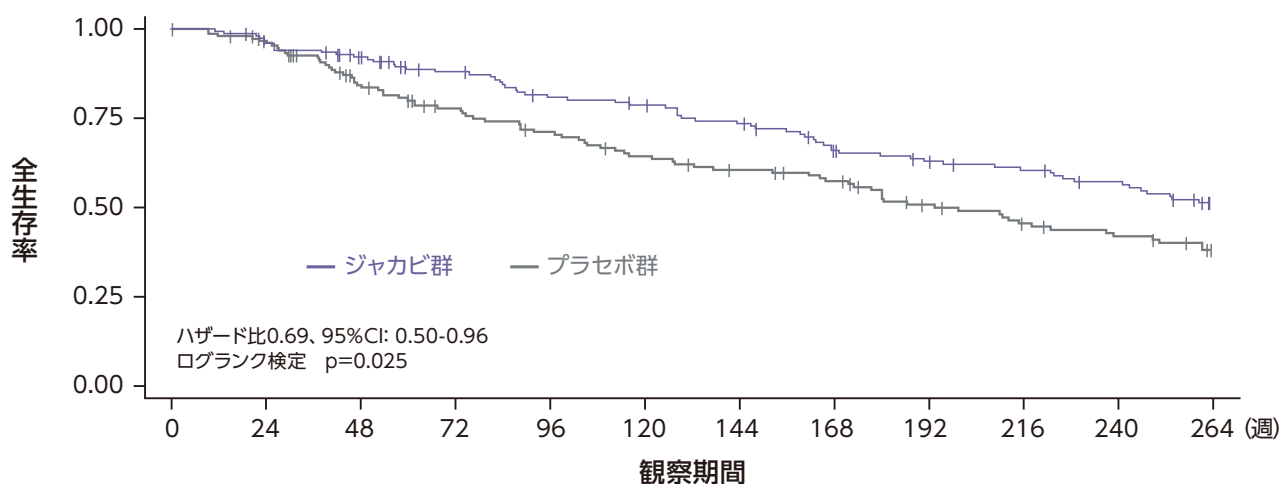
\* 評価可能患者数

データカットオフ: 2010年11月

副次評価項目: 最終解析時における全生存期間(ITT解析)\*

5年フォローアップにおける全生存期間(観察期間の中央値: ジャカビ群268.4週、プラセボ群269.0週)の評価では、ジャカビ群で44.5%(69/155例)、プラセボ群で53.2%(82/154例)に死亡が確認されましたが、生存期間中央値はジャカビ群では未到達、プラセボ群では200週でした。ジャカビ群のプラセボ群に対するハザード比は0.69(95%信頼区間: 0.50-0.96)、プラセボ群からジャカビへクロスオーバーしたのは111/154例でした。

\* 十分な検出力を持つ設定はしていない。



症例数	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264
ジャカビ群	155	148	137	124	112	108	100	86	80	75	69	57
プラセボ群	154	144	119	105	95	85	78	72	59	51	46	38

最終解析時: 2016年1月

### 【安全性】

ジャカビ群155例中118例(76.1%)に副作用が発現しました。主な副作用は、血小板減少症53例(34.2%)、貧血39例(25.2%)、疲労20例(12.9%)、下痢17例(11.0%)、血小板数減少14例(9.0%)等でした。

承認時までの集計: 2013年1月

本剤の骨髄線維症に対する効能又は効果は、骨髄線維症患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]を基に承認されました。A2352試験の一部対照群に日本では承認外の薬剤が含まれています。

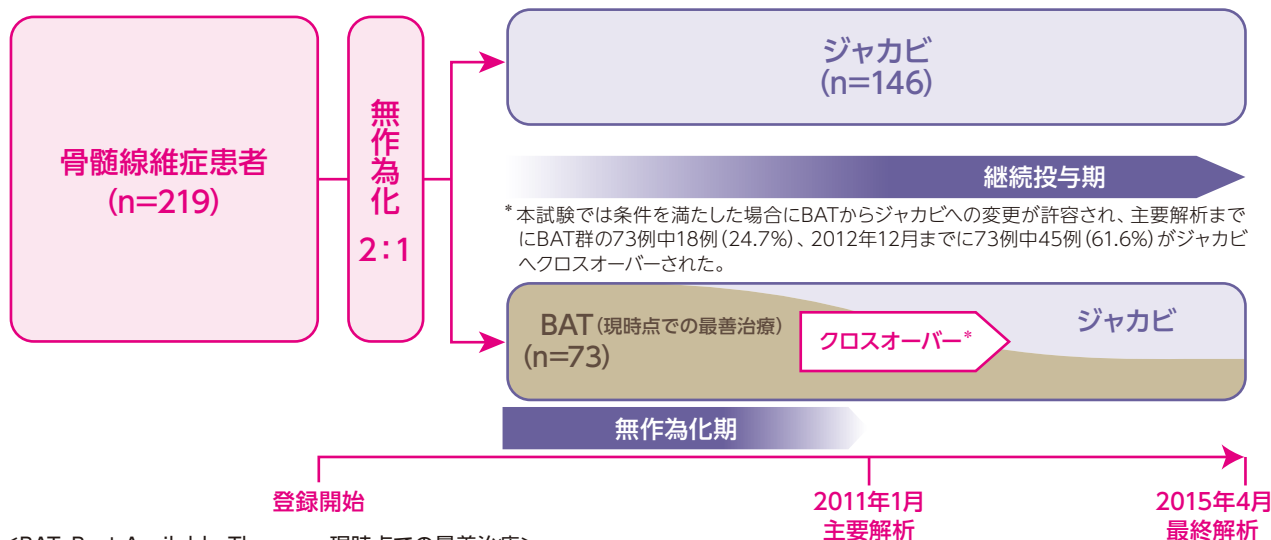
## 2.3. 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験; A2352試験]

### 【試験概要】<sup>1-4)</sup>

### COMFORT-II試験

試験デザイン: 多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験

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



<BAT: Best Available Therapy、現時点での最善治療>

市販薬を用い、各薬剤の電子添文及び治験責任医師の判断に従って投与した。なお、BATの選択肢として無治療も含めた(24例33%)。抗悪性腫瘍薬(ヒドロキシカルバミド<sup>#1</sup>、アナグレリド<sup>#1</sup>)、副腎皮質ホルモン(prednisone<sup>#2</sup>、methylprednisone<sup>#2</sup>、プレドニゾン<sup>#1</sup>)、抗貧血製剤(エポエチンアルファ<sup>#1</sup>)、免疫調節薬(サリドマイド<sup>#1</sup>・レナリドミド<sup>#1</sup>)、プリン代謝拮抗薬(メルカプトプリン<sup>#1</sup>、thioguanine<sup>#2</sup>)、抗ゴナドトロピン薬及び類縁物質(ダナゾール<sup>#1</sup>)、IFN(PEG-IFN $\alpha$ -2a<sup>#1</sup>、IFN- $\alpha$ <sup>#1</sup>)、ナイトロジェンマスタードアナログ(メルファラン<sup>#1</sup>)、血小板凝集阻害剤(アセチルサリチル酸<sup>#1</sup>)、ピリミジンアナログ(シタラビン<sup>#1</sup>)、コルヒチン<sup>#1</sup>各薬剤の効能及び効果は電子添文をご参照ください。

<sup>#1</sup> MFに対して未承認、<sup>#2</sup> 国内未承認

**目的:** 骨髄線維症患者におけるジャカビの有効性及び安全性についてBest Available Therapy(BAT)を対照に比較検討する。

**対象:** 骨髄線維症患者219例

- ・原発性骨髄線維症、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患者(WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断)
- ・IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

**投与方法:** ジャカビ群: ベースラインの血小板数が10万~20万/mm<sup>3</sup>の場合15mg1日2回、20万/mm<sup>3</sup>超の場合20mg1日2回を開始用量とし、用量調節基準に従って用量調節を行い、最大用量は25mg1日2回までとした。

BAT群: 市販薬を用い、各薬剤の電子添文及び治験責任医師の判断に従って治療を行った(無治療を含む)。

**試験方法:** IWG-MRTリスク分類を層別因子としてジャカビ群(n=146)又はBAT群(n=73)を2:1で割付けた。最後の被験者の48週の主要評価後に主要解析を実施し、ジャカビ治療が有益と判断される場合、最後の被験者が5年の来院を完了するまで全例にジャカビを投与し、投与中止後28日まで安全性、3ヵ月ごとに生存期間などが追跡調査された。

**主要評価項目:** 48週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合(MRI又はCTにより評価)

**副次評価項目:** 脾臓容積に関する項目[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%以上縮小した被験者の割合、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]

生存期間に関する項目[全生存期間(overall survival; OS)\*、無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、無白血病化生存期間(leukemia free survival、LFS)]

その他の項目[骨髄の線維化密度の変化]

\* 十分な検出力を持つ設定はしていない。



## <BAT群からジャカビへのクロスオーバー許容条件>

ベースラインから25%以上の脾臓容積の増加が認められるか又は脾摘が行われた被験者

COMFORT: COntrolled MyeloFibrosis Study with ORal JAK Inhibitor Treatment

IWG-MRT: International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

1) Harrison C. et al.: N Engl J Med; 366: 787-798, 2012

2) Cervantes F. et al.: Blood; 122: 4047-4053, 2013

3) 社内資料: ジャカビ錠 骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(A2352試験)

4) Harrison C. et al.: Leukemia; 30: 1701-1707, 2016

## 【患者背景】

	ジャカビ群(n=146)	BAT群(n=73)
<b>年齢</b>		
中央値	67歳	66歳
範囲	35-83歳	35-85歳
<b>性別</b>		
男性	57%	58%
女性	43%	42%
<b>IWG-MRTリスク分類</b>		
中間-2リスク	40%	40%
高リスク	60%	59%
不明	0%	1%
<b>ECOG PS</b>		
0	40%	36%
1	53%	51%
2	7%	12%
3	1%	1%
<b>MFのサブタイプ</b>		
PMF	53%	53%
PPV-MF	33%	27%
PET-MF	14%	19%
<b>前治療歴あり</b>		
HU治療	75%	68%
放射線治療	0%	5%
<b>脾臓径</b>		
中央値	14cm	15cm
範囲	5-30cm	5-37cm
<b>脾臓容積<sup>a</sup></b>		
中央値	2408cm <sup>3</sup>	2318cm <sup>3</sup>
範囲	451-7766cm <sup>3</sup>	728-7701cm <sup>3</sup>
<b>全身症状あり<sup>b</sup></b>		
ヘモグロビン値<10g/dL	45%	52%
好中球数、中央値	1.13万/mm <sup>3</sup>	0.94万/mm <sup>3</sup>
血小板数、中央値	24.4万/mm <sup>3</sup>	22.8万/mm <sup>3</sup>
白血球数>2.5万/mm <sup>3</sup> の既往あり	38%	36%
循環血における芽球割合≥1%	76%	74%
<b>JAK2V617F変異</b>		
陽性	75%	67%
陰性	24%	27%
不明	1%	6%

PMF: primary myelofibrosis; 原発性骨髄線維症

PPV-MF: post-polycythemia vera-myelofibrosis; 真性多血症から移行した骨髄線維症

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

HU: hydroxyurea; ヒドロキシカルバミド

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

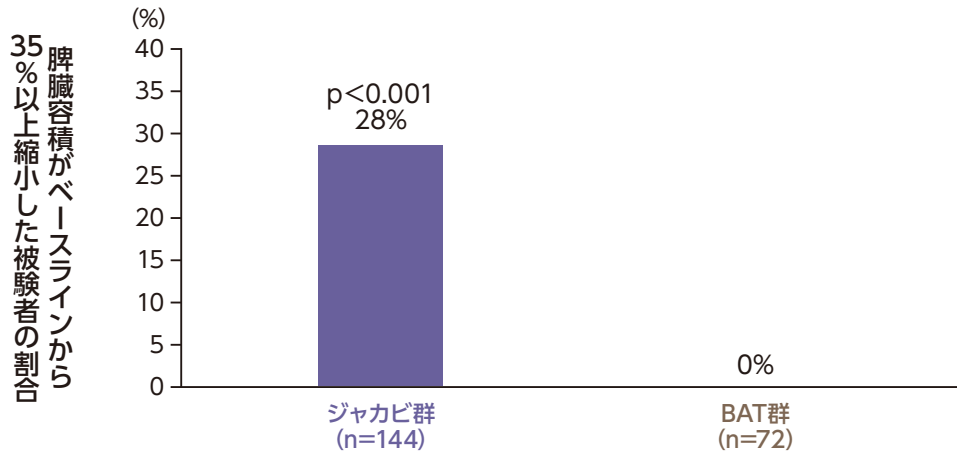
<sup>a</sup> 一般的な健康成人の脾臓容積は約200cm<sup>3</sup> <sup>b</sup> 全身症状は体重減少、発熱、寝汗



**【有効性】**

主要評価項目: 48週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合

48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は、ジャカビ群28%、BAT群0%であり、BAT群と比較してジャカビ群で有意に高い値を示しました(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。



データカットオフ: 2011年1月

副次評価項目: 24週時の脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合

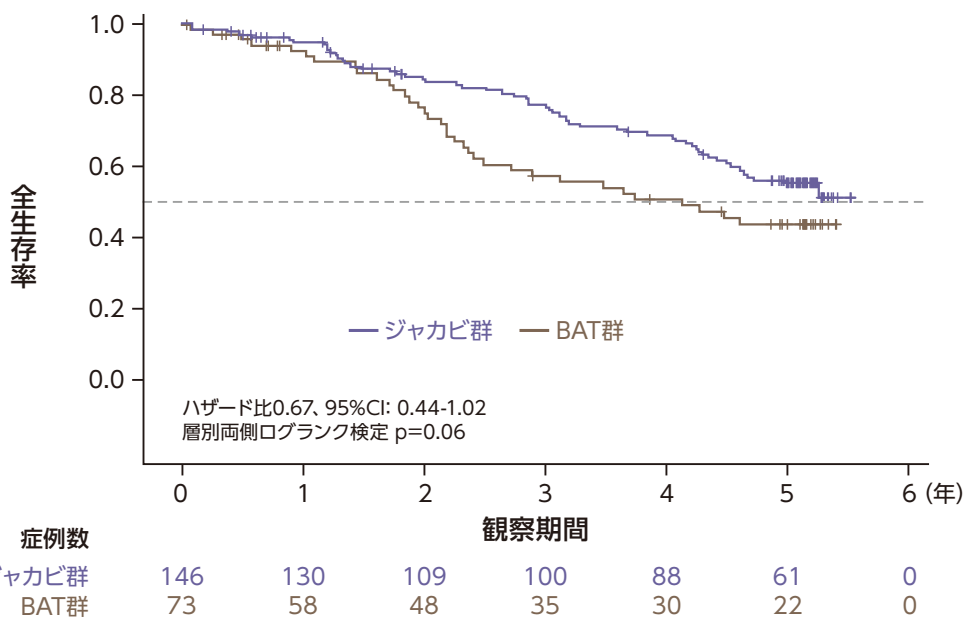
24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は、ジャカビ群32%、BAT群0%であり、BAT群と比較してジャカビ群で有意に高い値を示しました(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。

データカットオフ: 2011年1月

副次評価項目: 最終解析時における全生存期間(ITT解析)\*

5年フォローアップにおける全生存期間(観察期間の中央値: ジャカビ群4.7年、BAT群2.9年)の評価では、ジャカビ群で40.4%(59/146例)、BAT群で47.9%(35/73例)に死亡が報告されましたが、生存期間中央値はジャカビ群で未到達、BAT群で4.1年でした。ジャカビ群のBAT群に対するハザード比は0.67(95%信頼区間: 0.44-1.02)、BAT群からジャカビヘクロスオーバーしたのは45/73例でした。

\* 十分な検出力を持つ設定はしていない。



最終解析時: 2015年4月

**【安全性】**

ジャカビ群146例中121例(82.9%)に副作用が発現しました。主な副作用は、血小板減少症64例(43.8%)、貧血48例(32.9%)、体重増加16例(11%)、下痢13例(8.9%)、血小板数減少11例(7.5%)等でした。

承認時までの集計: 2012年12月

本剤の真性多血症(既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)に対する効能又は効果は、真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]の成績を基に承認されました。本試験の一部対照群に日本では承認外の薬剤が含まれています。

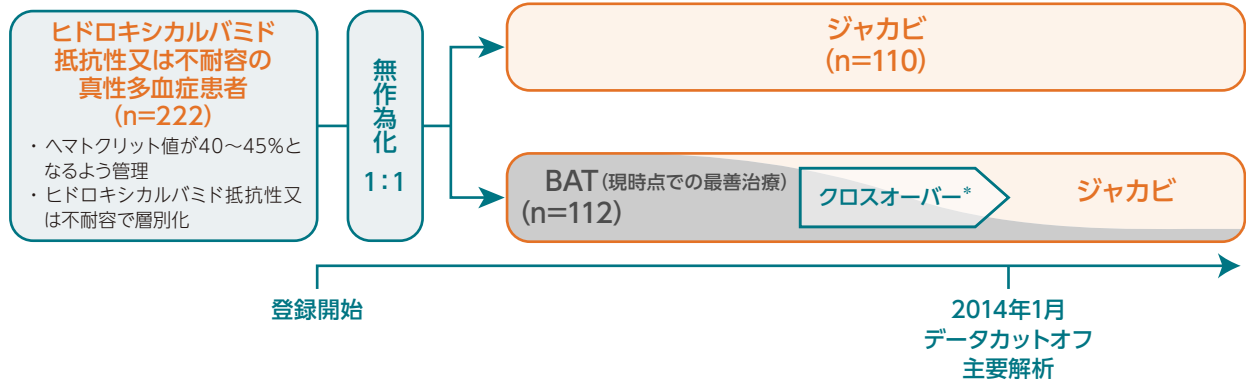
## 2.4. 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [非盲検無作為化比較試験; B2301試験]

### 【試験概要】<sup>1, 2)</sup>

試験デザイン: 多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験

実施国: 日本、米国、イタリア、ドイツ、フランスなどの世界18カ国

RESPONSE試験



<BAT: Best Available Therapy、現時点での最善治療>

ヒドロキシカルバミド、インターフェロン<sup>#1</sup>/ペグインターフェロン<sup>#1</sup>、pipobroman<sup>#2</sup>、アナグレリド<sup>#1</sup>、免疫調節薬(レナリドミド<sup>#1</sup>、サリドマイド<sup>#1</sup>など)のいずれかを単剤投与、又は経過観察とした。

なお、各薬剤の効能及び効果は電子添文をご参照ください。

<sup>#1</sup> 真性多血症に対して未承認、<sup>#2</sup> 国内未承認

\* 本試験では条件を満たした場合にBATからジャカビへの変更が許容され、主要評価が行われた32週以降、BAT群112例中96例(85.7%)がジャカビへクロスオーバーされた。

目的: 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におけるジャカビの有効性及び安全性についてBest Available Therapy(BAT)を対照に比較検討する。

対象: 真性多血症患者222例(日本人患者18例を含む)

- ・WHO分類に基づき診断された患者
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者
- ・脾臓容積が450cm<sup>3</sup>以上の脾腫を有する患者

投与方法: ジャカビ群: 開始用量を10mg1日2回とし、用量調節基準に従って5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で被験者ごとの至適用量を選択した。

BAT群: BATを治験担当医師が選択し、疾患進行の基準又は中止基準に該当しない限り変更しないこととした。

試験方法: ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容を層別因子としてジャカビ群(n=110)又はBAT群(n=112)を1:1で無作為に割付けた。なお、BAT群の被験者は、32週以降、基準に合致した場合に、ジャカビへクロスオーバーを許容した。

主要評価項目: 32週時の奏効率<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> 奏効は以下の2つの基準に該当した場合とした。

ヘマトクリットコントロール	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 *瀉血実施の基準は「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値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とした
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

副次評価項目: 48週時の持続奏効率、32週時の血液学的完全寛解率<sup>\*2</sup> など

<sup>\*2</sup> 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した。

血液学的完全寛解	ヘマトクリットコントロール、血小板数40万/mm <sup>3</sup> 以下及び白血球数1万/mm <sup>3</sup> 以下
----------	---

その他の評価項目: ヘマトクリットコントロールかつ脾臓容積35%以上縮小を達成した期間、患者日誌に基づくMPN-SAF評価[32週時の症状スコア(14項目、5項目、脾腫関連症状、過粘稠関連症状、サイトカイン関連症状)がベースラインから50%以上減少した被験者の割合]など

## &lt;BAT群からジャカビ投与へのクロスオーバー許容条件&gt;

以下のいずれかに該当する場合とした。

- ・32週時に主要評価項目を達成しなかった被験者
- ・32週時に主要評価項目を達成した被験者のうち、32週超に瀉血実施基準に合致又は脾腫増大が認められた被験者

瀉血実施基準	連続2回(2回目は1回目の検査値の確認のため2~14日以内に実施)の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合
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

RESPONSE: Randomized Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera with JAK Inhibitor ruxolitinib Versus Best Available Care

1) Vannucchi AM. et al.: N Engl J Med; 372: 426-435, 2015

2) 社内資料: ジャカビ錠 真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(B2301試験)

## 【患者背景】

		全体		日本人	
		ジャカビ群 (n=110)	BAT群 (n=112)	ジャカビ群 (n=6)	BAT群 (n=12)
年齢	中央値	62.0歳	60.0歳	57.0歳	56.5歳
	範囲	34-90歳	33-84歳	36.0-71.0歳	42.0-79.0歳
性別	男性	66例(60.0%)	80例(71.4%)	3例(50.0%)	4例(33.3%)
	女性	44例(40.0%)	32例(28.6%)	3例(50.0%)	8例(66.7%)
真性多血症診断からの期間	中央値	8.2年	9.3年	50.35ヵ月	107.00ヵ月
	範囲	0.5-36年	0.5-23年	6.5-171.8ヵ月	34.8-210.0ヵ月
ヒドロキシカルバミド前治療の期間	中央値	3.1年	2.8年	-	-
	範囲	<0.1-20.9年	<0.1-20.9年	-	-
ECOG PS	0	76例(69.1%)	77例(68.8%)	6例(100%)	11例(91.7%)
	1	31例(28.2%)	34例(30.4%)	0	1例(8.3%)
	2	3例(2.7%)	1例(0.9%)	0	0
ヒドロキシカルバミド前治療の状態	許容できない副作用	59例(53.6%)	61例(54.5%)	0	4例(33.3%)
	効果不十分	51例(46.4%)	51例(45.5%)	6例(100%)	8例(66.7%)
血栓症の既往		39例(35.5%)	33例(29.5%)	1例(16.7%)	4例(33.3%)
JAK2V617F変異陽性		104例(94.5%)	107例(95.5%)	6例(100%)	11例(91.7%)
JAK2V617F Allele burden		76.2±17.8%	75.0±22.6%	83.50±4.764%	85.45±10.912%
脾臓径(季肋縁下)	中央値	7.0cm	7.0cm	8.50cm	9.00cm
	範囲	0.0-24.0cm	0.0-25.0cm	2.0-10.0cm	0.0-25.0cm
	<10cm	71例(64.5%)	67例(59.8%)	5例(83.3%)	6例(50.0%)
	≥10cm	-	-	1例(16.7%)	6例(50.0%)
脾臓容積	中央値	1195cm <sup>3</sup>	1322cm <sup>3</sup>	825.87cm <sup>3</sup>	1361.68cm <sup>3</sup>
	範囲	396-4631cm <sup>3</sup>	254-5147cm <sup>3</sup>	570.4-1473.6cm <sup>3</sup>	458.0-4020.7cm <sup>3</sup>
ヘマトクリット値 <sup>#</sup>	平均値	43.6±2.2%	43.9±2.2%	43.80±1.642%	43.93±2.198%
	中央値	43.3%	44.0%	43.50%	43.80%
	範囲	39.2-50.5%	37.6-50.5%	41.5-46.4%	40.1-48.6%
ヘマトクリット値の範囲	40-45%	79例(71.8%)	83例(74.1%)	5例(83.3%)	10例(83.3%)
	>45%	28例(25.5%)	25例(22.3%)	1例(16.7%)	2例(16.7%)
白血球数		1.76±0.96万/mm <sup>3</sup>	1.90±1.22万/mm <sup>3</sup>	1.854±0.7309万/mm <sup>3</sup>	1.805±1.0142万/mm <sup>3</sup>
血小板数		48.45±32.33万/mm <sup>3</sup>	49.94±31.86万/mm <sup>3</sup>	51.783±16.8781万/mm <sup>3</sup>	53.258±33.8841万/mm <sup>3</sup>
スクリーニング前24週以内の瀉血回数	中央値	2.0回	2.0回	-	-
	範囲	1-8回	0-16回	-	-

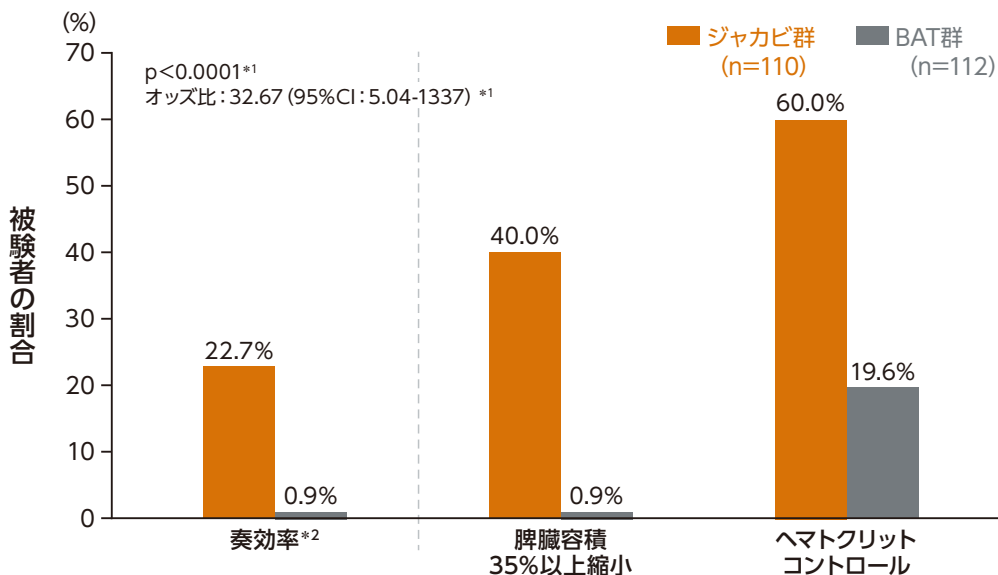
±を含む値は、平均値±標準偏差である。

<sup>#</sup> 選択基準は無作為化前14日以内のヘマトクリット値が40%~45%であるが、ベースラインのヘマトクリット値は無作為化前の最終測定値を集計の対象とした。

【有効性】

主要評価項目: 32週時の奏効率

32週時の奏効率は、ジャカビ群22.7%及びBAT群0.9%であり、BAT群と比較してジャカビ群では有意に高い値を示しました(p<0.0001、層別CMH検定)。脾臓容積35%以上縮小を達成した被験者の割合は、それぞれ40.0%及び0.9%、ヘマトクリットコントロールを達成した被験者の割合は、それぞれ60.0%及び19.6%でした。



\*1 P値、オッズ比、95% CIは、ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で層別したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出した。有意水準は両側5%とした。

\*2 奏効は「脾臓容積35%以上縮小」と「ヘマトクリットコントロール(無作為化から8週時まで漏血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで漏血実施\*不要の場合)」を達成した場合とした。

\* 漏血実施の基準は「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値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とした。

データカットオフ: 2014年1月

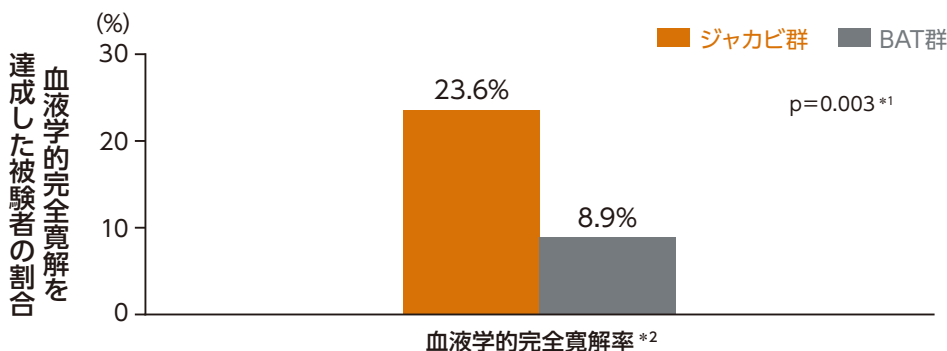
副次評価項目: 48週時の持続奏効率

48週時の持続奏効率は、ジャカビ群20.0%、BAT群0.9%であり、BAT群と比較してジャカビ群の方が有意に高い値を示しました(p<0.0001、層別CMH検定)。

データカットオフ: 2014年1月

副次評価項目: 32週時の血液学的完全寛解率

32週時の血液学的完全寛解率は、ジャカビ群23.6%、BAT群8.9%であり、BAT群と比較して、ジャカビ群で有意に高い値を示しました(p=0.003、層別CMH検定)。



\*1 P値は、ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で層別したCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出した。

\*2 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した。

血液学的完全寛解: ヘマトクリットコントロール、血小板数40万/mm<sup>3</sup>以下及び白血球数1万/mm<sup>3</sup>以下

データカットオフ: 2014年1月

【安全性】

本試験の48週までの期間において、ジャカビ群110例中(日本人6例を含む)、副作用は78例(70.9%)にみられました。主な副作用は、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%)等でした。

効能又は効果の一変承認時までの集計: 2014年1月

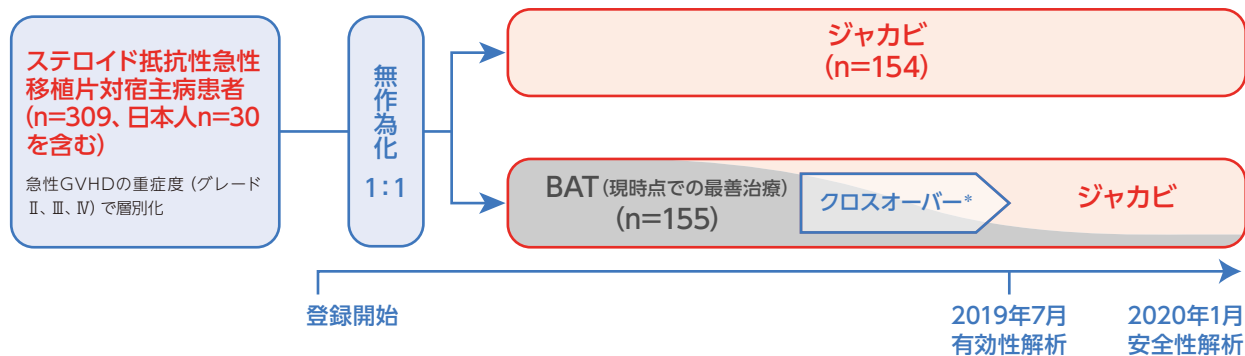
本剤の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者に対する効能又は効果は、造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験、D2301試験]、造血幹細胞移植後の小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]の成績を基に承認されました。本試験の一部対照群に日本では承認外の薬剤が含まれています。

## 2.5. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験;C2301試験]

### 【試験概要】<sup>1, 2)</sup>

### REACH2試験

試験デザイン: 多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験  
実施国: 日本、イタリア、ドイツ、フランスなどの世界22カ国



#### <BAT: Best Available Therapy、現時点での最善治療>

抗胸腺細胞グロブリン、体外循環式光化学療法<sup>#</sup>、間葉系間質細胞、低用量メトトレキサート<sup>#</sup>、ミコフェノール酸モフェチル、mTOR阻害薬のエベロリムス<sup>#</sup>又はシロリムス<sup>#</sup>、エタネルセプト<sup>#</sup>、インフリキシマブ<sup>#</sup>から治験担当医師がランダム化前に選択した。

<sup>#</sup> 急性GVHDに対して国内未承認

\* 本試験ではクロスオーバー許容条件を満たした場合に、Day 28以降にBATからジャカビへの変更が許容された。データカットオフまでにBAT群155例中で49例(31.6%)がジャカビへクロスオーバーした。

#### <BAT群からジャカビ投与へのクロスオーバー許容条件>

以下のいずれかに該当し、かつ慢性GVHD(重複型、進行型、又はde novo型)の徴候又は症状がない場合とした。

- ・ Day 28に主要評価項目の奏効基準(完全奏効(CR)又は部分奏効(PR))未達成
- ・ 効果が消失し、かつ、進行、混合奏効、又は無効の基準を満たし、急性GVHDに対する追加の全身免疫抑制療法が必要

- 目的:** 12歳以上でステロイド抵抗性のグレードⅡからⅣの急性GVHD患者におけるジャカビの有効性及び安全性についてBATを対照に比較検討する。
- 対象:** 造血幹細胞移植後の急性GVHD患者309例(日本人患者30例を含む)
- ・ 12歳以上の男女
  - ・ 好中球絶対数 $>1,000/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 20,000/\text{mm}^3$ であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者
  - ・ 国際標準基準<sup>3)</sup>でグレードⅡからⅣの急性GVHDと診断された患者
  - ・ ステロイド抵抗性急性GVHDの確定診断を受けている患者
- 投与方法:** ジャカビ群: 開始用量を10mg 1日2回とし、ジャカビと関連ありと判断された有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合は、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い、10mg 1日2回から5mg 1日2回、5mg 1日1回の2段階で減量又は休薬した。
- BAT群: 既存療法の中から治験担当医師がランダム化前に選択し、Day 28に進行、混合奏効、又は無効の基準に該当した場合は変更可とした。
- 試験方法:** 急性GVHDの重症度(グレードⅡ、Ⅲ、Ⅳ)を層別因子としてジャカビ群(n=154)又はBAT群(n=155)を1:1で無作為に割り付けた。なお、BAT群の被験者はDay 28～Week 24に基準に該当する場合にジャカビへのクロスオーバーを許容した。



主要評価項目: Day28の奏効率<sup>\*1</sup> (Day 28に CR又はPRを達成した被験者の割合)

<sup>\*1</sup> 奏効は以下の基準に該当した場合とした。

急性GVHDの効果判定基準<sup>\*2</sup>

CR	評価可能な全臓器で急性GVHDの評価ステージが0 (急性GVHDの全徴候及び症状の完全消失) であり、急性GVHDの早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
PR	急性GVHDの徴候又は症状を呈する1つ以上の臓器で1ステージ改善し、他の臓器又は部位に進行が認められず、急性GVHDの早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
効果不十分	無効、混合奏効、又は進行とする。 ・無効: 急性GVHDを呈するいずれの臓器でも、改善も増悪も認められない。 ・混合奏効: 1つ以上の臓器で急性GVHD重症度が少なくとも1ステージ改善したが、他の臓器の進行、又は新たな臓器で急性GVHDの徴候又は症状が認められる。 ・進行: 1つ以上の臓器で1ステージ以上増悪し、かついずれの発症臓器でも改善が認められない。

<sup>\*2</sup> 急性GVHDに対する治療効果は、国際標準基準<sup>1)</sup>に基づき試験担当医師が判定した。ランダム化時に評価した各臓器 (皮膚、肝臓、上部消化管、下部消化管) のステージと、各評価時点での同臓器のステージを比較し評価した。

副次評価項目: Day 56まで持続した奏効率<sup>\*3</sup>、奏効期間 など

<sup>\*3</sup> Day 28にCR又はPRを達成し、Day 56までCR又はPRを維持した被験者の割合

1) Zeiser R. et al.: N Engl J Med; 382: 1800-1810, 2020

2) 社内資料: ジャカビ錠 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (C2301試験)

3) Harris AC. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 22: 4-10, 2016

## 【患者背景】

		全体		日本人	
		ジャカビ群 (n=154)	BAT群 (n=155)	ジャカビ群 (n=9)	BAT群 (n=21)
年齢	中央値	52.5歳	54.0歳	58.0歳	57.0歳
	範囲	12.0-73.0歳	13.0-71.0歳	21.0-68.0歳	18.0-69.0歳
性別	男性	92例 (59.7%)	91例 (58.7%)	6例 (66.7%)	13例 (61.9%)
	女性	62例 (40.3%)	64例 (41.3%)	3例 (33.3%)	8例 (38.1%)
ベースラインの急性GVHDの重症度 <sup>*</sup>	グレード0	4例 (2.6%)*	1例 (0.6%)*	0	0
	グレードI	2例 (1.3%)*	0	0	0
	グレードII	48例 (31.2%)	54例 (34.8%)	3例 (33.3%)	9例 (42.9%)
	グレードIII	69例 (44.8%)	68例 (43.9%)	5例 (55.6%)	10例 (47.6%)
	グレードIV	31例 (20.1%)	32例 (20.6%)	1例 (11.1%)	2例 (9.5%)
ステロイド抵抗性の診断基準					
ステロイド投与3日以上後の進行		35例 (22.7%)	43例 (27.7%)	2例 (22.2%)	4例 (19.0%)
ステロイド投与7日後に効果が見られない		72例 (46.8%)	63例 (40.6%)	3例 (33.3%)	5例 (23.8%)
ステロイド漸減が困難		47例 (30.5%)	49例 (31.6%)	4例 (44.4%)	12例 (57.1%)
急性GVHDの臓器障害発生部位	皮膚	93例 (60.4%)	74例 (47.7%)	4例 (44.4%)	6例 (28.6%)
	肝臓	37例 (24.0%)	25例 (16.1%)	0	3例 (14.3%)
	上部消化管	28例 (18.2%)	37例 (23.9%)	2例 (22.2%)	6例 (28.6%)
	下部消化管	96例 (62.3%)	115例 (74.2%)	8例 (88.9%)	17例 (81.0%)
	不明	4例 (2.6%)	1例 (0.6%)	0	0
造血幹細胞移植					
移植前処置					
骨髄破壊的移植前処置		85例 (55.2%)	65例 (41.9%)	4例 (44.4%)	9例 (42.9%)
骨髄非破壊的移植前処置		31例 (20.1%)	41例 (26.5%)	3例 (33.3%)	5例 (23.8%)
強度減弱前処置		38例 (24.7%)	49例 (31.6%)	2例 (22.2%)	7例 (33.3%)
幹細胞源					
末梢血		134例 (87.0%)	118例 (76.1%)	3例 (33.3%)	9例 (42.9%)
骨髄		19例 (12.3%)	30例 (19.4%)	5例 (55.6%)	7例 (33.3%)
単一臍帯血		1例 (0.6%)	7例 (4.5%)	1例 (11.1%)	5例 (23.8%)

<sup>\*</sup> ベースラインはランダム化前又はランダム化を行った当日の3日後における最終評価を行った急性GVHD重症度と定義した。

<sup>\*</sup> プロトコル逸脱



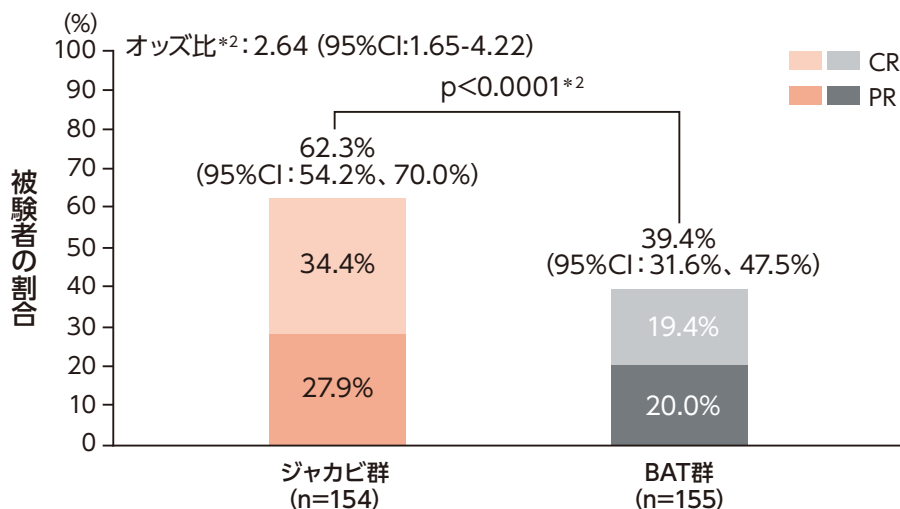
		全体		日本人	
		ジャカビ群 (n=154)	BAT群 (n=155)	ジャカビ群 (n=9)	BAT群 (n=21)
ドナー HLA matchスコア					
Match	10/10	77例(49.0%)	74例(46.8%)	0	1例(4.8%)
	8/8	12例(7.6%)	13例(8.2%)	4例(44.4%)	5例(23.8%)
Mismatch	6/6	5例(3.2%)	4例(2.5%)	1例(11.1%)	0
	12/12	0	1例(0.6%)	0	0
不明 欠損	9/10	29例(18.5%)	18例(11.4%)	0	0
	5/10	8例(5.1%)	7例(4.4%)	0	0
	7/8	8例(5.1%)	12例(7.6%)	2例(22.2%)	5例(23.8%)
	3/6	3例(1.9%)	2例(1.3%)	0	0
	4/8	3例(1.9%)	6例(3.8%)	0	3例(14.3%)
	5/6	2例(1.3%)	1例(0.6%)	0	0
	5/8	2例(1.3%)	4例(2.5%)	1例(11.1%)	4例(19.0%)
	7/10	2例(1.3%)	0	0	0
	6/10	1例(0.6%)	1例(0.6%)	0	0
	6/8	1例(0.6%)	4例(2.5%)	1例(11.1%)	3例(14.3%)
	8/10	1例(0.6%)	1例(0.6%)	0	0
	4/6	0	1例(0.6%)	0	0
	不明	0	2例(1.3%)	0	0
	欠損	0	2例(1.3%)	0	0
ドナータイプ					
血縁者ドナー		50例(31.8%)	57例(36.1%)	3例(33.3%)	5例(23.8%)
非血縁者ドナー		107例(68.2%)	100例(63.3%)	6例(66.7%)	16例(76.2%)
不明		0	1例(0.6%)	0	0
サイトメガロウイルス陽性					
レシピエント		81例(52.6%)	87例(56.1%)	6例(66.7%)	12例(57.1%)
ドナー		72例(45.9%)	76例(48.1%)	5例(55.6%)	11例(52.4%)
造血幹細胞移植から 急性GVHDグレード Ⅱ以上と診断される までの期間	中央値	33.5日	34日	33日	25日
	範囲	3-380日	6-412日	16-308日	6-82日
急性GVHD(グレード Ⅱ以上)の診断からス テロイド抵抗性急性 GVHDと診断される までの期間	中央値	11日	10日	27日	13日
	範囲	1-331日	1-293日	6-167日	3-126日
急性GVHD前治療					
副腎皮質ステロイドのみ		12例(7.8%)	18例(11.6%)	0	0
副腎皮質ステロイド及びCNI		76例(49.4%)	76例(49.0%)	6例(66.7%)	8例(38.1%)
副腎皮質ステロイド、CNI及び他の急性 GVHD治療薬		57例(37.0%)	49例(31.6%)	3例(33.3%)	13例(61.9%)
副腎皮質ステロイド及び他の急性 GVHD治療薬		9例(5.8%)	12例(7.7%)	0	0

CNI: カルシニューリン阻害薬

## 【有効性】

主要評価項目: Day 28の奏効率

Day 28の奏効率<sup>\*1</sup>はジャカビ群62.3%及びBAT群39.4%であり、BAT群と比較してジャカビ群では有意に高い値を示しました。(p<0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)



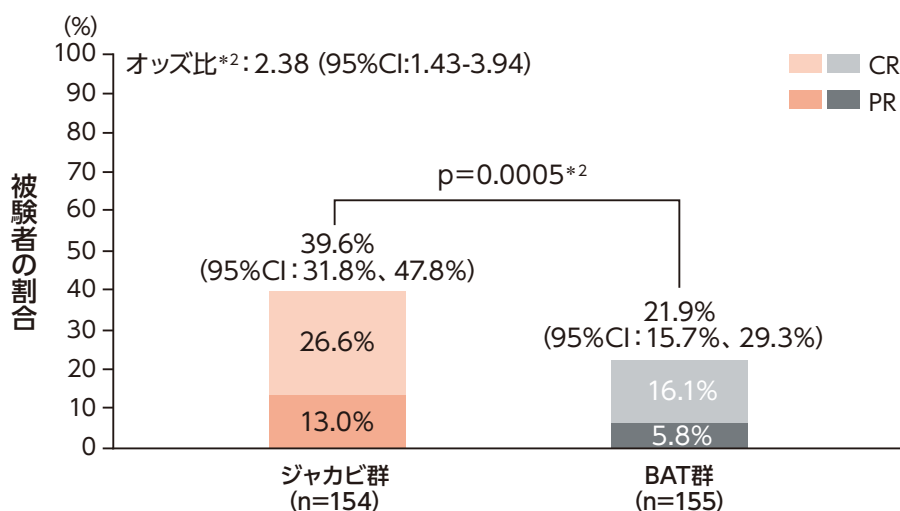
<sup>\*1</sup> 奏効率は「Day 28のCR又はPRを達成した被験者の割合」とした。

<sup>\*2</sup> p値、オッズ比、95% CIは、急性GVHDグレードII、III、IVで層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。有意水準は片側2.5%とした。

データカットオフ: 2019年7月

副次評価項目: Day 56まで持続した奏効率

Day 56まで持続した奏効率<sup>\*1</sup>はジャカビ群で39.6%及びBAT群で21.9%であり、BAT群と比較してジャカビ群では有意に高い値を示しました。(p = 0.0005、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)



<sup>\*1</sup> Day 56まで持続した奏効率は「Day 28にCR又はPRを達成し、Day 56までCR又はPRを維持した被験者の割合」とした。

<sup>\*2</sup> p値、オッズ比、95% CIは、急性GVHDグレードII、III、IVで層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出した。有意水準は片側2.5%とした。

データカットオフ: 2019年7月

## 【安全性】

ジャカビ群152例中(日本人9例を含む)、副作用は101例(66.4%)にみられました。主な副作用は、血小板減少症35例(23.0%)、貧血25例(16.4%)、血小板数減少22例(14.5%)、好中球減少症21例(13.8%)、白血球数減少15例(9.9%)、好中球数減少13例(8.6%)、白血球減少症、サイトメガロウイルス感染各9例(各5.9%)等でした。

効能又は効果の一変承認時までの集計: 2020年1月

本剤の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者に対する効能又は効果は、造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験、D2301試験]、造血幹細胞移植後の小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]の成績を基に承認されました。本試験の一部対照群に日本では承認外の薬剤が含まれています。

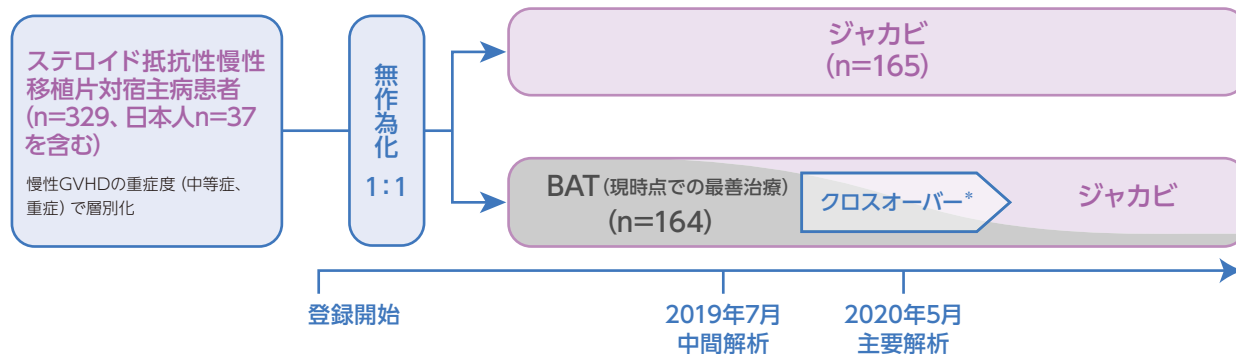
## 2.6. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[非盲検無作為化比較試験;D2301試験]

### 【試験概要】<sup>1, 2)</sup>

試験デザイン: 多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験

実施国: 日本、米国、イタリア、ドイツ、フランスなどの世界27カ国

REACH3試験



#### <BAT: Best Available Therapy、現時点での最善治療>

体外循環式光化学療法、低用量メトトレキサート<sup>#</sup>、ミコフェノール酸モフェチル、mTOR阻害薬(エベロリムス<sup>#</sup>又はシロリムス<sup>#</sup>)、インフリキシマブ<sup>#</sup>、リツキシマブ<sup>#</sup>、ペントスタチン<sup>#</sup>、イマチニブ<sup>#</sup>、イブルチニブ<sup>#</sup>から治験担当医師がランダム化前に選択した。

<sup>#</sup> 慢性GVHDに対して国内未承認

\* 本試験ではクロスオーバーの許容条件を満たした場合にBATからジャカビへの変更が許容され、主要評価が行われたCycle 7 Day 1(C7D1、1サイクル: 28日間)の治療を完了後、BAT群164例中で61例(37.2%)がジャカビへクロスオーバーした。

#### <BAT群からジャカビ投与へのクロスオーバー許容条件>

以下のいずれかに該当する場合、C7D1以降、クロスオーバーを可能とした。

- ・疾患進行
- ・混合奏効
- ・不変
- ・BATによる許容できない毒性
- ・慢性GVHD 再燃

- 目的:** 12歳以上でステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性GVHD患者におけるジャカビの有効性及び安全性についてBATを対照に比較検討する
- 対象:** 造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者 329例(日本人患者37例を含む)
- ・12歳以上の男女
  - ・好中球絶対数 $>1,000/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $>25,000/\text{mm}^3$ であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者
  - ・NIH基準<sup>3)</sup>に従って中等症又は重症の慢性GVHDと診断された患者
  - ・2014年版NIH基準<sup>4)</sup>によりステロイド抵抗性慢性GVHDの確定診断を受けている患者
- 投与方法:** ジャカビ群: 開始用量を10mg 1日2回とし、ジャカビと関連ありと判断された有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合は、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い、10mg 1日2回から5mg 1日2回、5mg 1日1回の2段階で減量又は休薬した。
- BAT群: 既存療法の中から治験担当医師がランダム化前に選択し、C7D1までに進行、混合奏効、又は無効の基準に該当した場合は変更可とした。
- 試験方法:** 慢性GVHDの重症度(中等症、重症)を層別因子としてジャカビ群(n=165)又はBAT群(n=164)を1:1で無作為に割り付けた。なお、BAT群の被験者はC7D1以降、基準に該当する場合にジャカビへのクロスオーバーを許容した。

主要評価項目: C7D1の奏効率<sup>\*1</sup>(C7D1に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した被験者の割合)

<sup>\*1</sup> 奏効は次頁の基準に該当した場合とした。

慢性GVHDの効果判定基準<sup>\*2</sup>

CR	新規全身療法の開始又は追加なく、評価可能な全臓器で慢性GVHDの徴候及び症状が完全消失した。
PR	新規全身療法の開始又は追加なく、1つ以上の臓器に改善が認められ、かつ、その他の臓器又は部位に進行がみられない。
効果不十分	不変、混合奏効、又は進行と定義する。 ・不変: 安定、又は慢性GVHDを呈するいずれの臓器においても改善が認められない。 ・混合奏効: 1つ以上の臓器にCR又はPRが認められるものの、別の臓器に進行が認められる。 ・進行: 1つ以上の臓器に増悪がみられ、かつ、他のいずれの臓器にも改善(CR又はPR)が認められない。

<sup>\*2</sup> 慢性GVHDの効果は、NIH基準<sup>5)</sup>を用いて治験担当医師が判定した。効果判定では、ランダム化時に評価した各臓器(皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜)のスコアと、各評価時点での同臓器のスコアを比較し評価した。

副次評価項目: 治療成功生存期間(第一の主な副次評価項目)、修正版LEE症状スケール奏効率(第二の主な副次評価項目)など

1) Zeiser R. et al.: N Engl J Med; 15: 228-238, 2021

2) 社内資料: 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(D2301試験)

3) Jagasia MH. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 389-401, 2015

4) Martin PJ. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 1343-1359, 2015

5) Lee SJ. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 984-999, 2015

## 【患者背景】

		全体		日本人	
		ジャカビ群 (n=165)	BAT群 (n=164)	ジャカビ群 (n=22)	BAT群 (n=15)
年齢	中央値	49.0歳	50.0歳	48.5歳	40.0歳
	範囲	13.0-73.0歳	12.0-76.0歳	15.0-68.0歳	16.0-66.0歳
性別	男性	109例(66.1%)	92例(56.1%)	15例(68.2%)	9例(60.0%)
	女性	56例(33.9%)	72例(43.9%)	7例(31.8%)	6例(40.0%)
登録時の慢性GVHD 重症度	軽症	0	1例(0.6%) <sup>*</sup>	0	0
	中等症	68例(41.2%)	73例(44.5%)	5例(22.7%)	4例(26.7%)
	重症	97例(58.8%)	90例(54.9%)	17例(77.3%)	11例(73.3%)
ステロイド抵抗性の診断基準					
1mg/kg/日以上プレドニゾン1週間以上投与した後の効果不十分又は進行		62例(37.6%)	73例(44.5%)	8例(36.4%)	2例(13.3%)
0.5mg/kg/日のプレドニゾン連日投与、又は1mg/kg超のプレドニゾン隔日投与を4週間以上実施しても改善が認められない		58例(35.2%)	42例(25.6%)	6例(27.3%)	7例(46.7%)
漸減を2回試みたものの、プレドニゾンを0.25mg/kg/日超に増量する必要がある		45例(27.3%)	49例(29.9%)	8例(36.4%)	6例(40.0%)
慢性GVHDの臓器障害 発生部位	口腔	97例(58.8%)	103例(62.8%)	9例(40.9%)	7例(46.7%)
	消化管	39例(23.6%)	36例(22.0%)	1例(4.5%)	5例(33.3%)
	肺	74例(44.8%)	67例(40.9%)	15例(68.2%)	10例(66.7%)
	眼	97例(58.8%)	92例(56.1%)	12例(54.5%)	7例(46.7%)
	関節及び筋膜	48例(29.1%)	42例(25.6%)	5例(22.7%)	2例(13.3%)
	肝臓	42例(25.5%)	40例(24.4%)	4例(18.2%)	2例(13.3%)
	皮膚	121例(73.3%)	113例(68.9%)	11例(50.0%)	9例(60.0%)
	生殖器	14例(8.5%)	17例(10.4%)	0	1例(6.7%)
	不明	0	1例(0.6%)	0	0
造血幹細胞移植					
移植前処置					
骨髄破壊的移植前処置		97例(58.8%)	91例(55.5%)	15例(68.2%)	7例(46.7%)
骨髄非破壊的移植前処置		22例(13.3%)	24例(14.6%)	1例(4.5%)	2例(13.3%)
強度減弱前処置		45例(27.3%)	49例(29.9%)	6例(27.3%)	6例(40.0%)
不明		1例(0.6%)	0	0	0

<sup>\*</sup> プロトコール逸脱

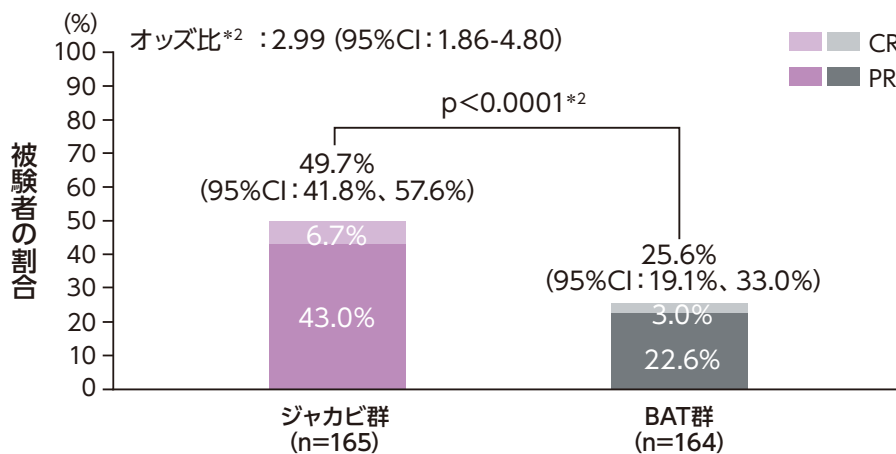
	全体		日本人	
	ジャカビ群 (n=165)	BAT群 (n=164)	ジャカビ群 (n=22)	BAT群 (n=15)
幹細胞源				
末梢血	141例(85.5%)	131例(79.9%)	11例(50.0%)	3例(20.0%)
骨髓	22例(13.3%)	31例(18.9%)	10例(45.5%)	10例(66.7%)
単一臍帯血	2例(1.2%)	2例(1.2%)	1例(4.5%)	2例(13.3%)
ドナー HLA matchスコア				
Match	10/10	92例(55.1%)	0	0
	8/8	17例(10.2%)	12例(52.2%)	7例(43.8%)
	6/6	9例(5.4%)	0	1例(6.3%)
	12/12	1例(0.6%)	0	0
Mismatch	9/10	17例(10.2%)	0	0
	5/10	10例(6.0%)	0	0
	4/8	5例(3.0%)	3例(13.0%)	1例(6.3%)
	3/6	4例(2.4%)	1例(4.3%)	0
	7/8	4例(2.4%)	4例(17.4%)	1例(6.3%)
	3/10	1例(0.6%)	0	0
	5/6	1例(0.6%)	0	0
	5/8	1例(0.6%)	1例(4.3%)	1例(6.3%)
	6/8	1例(0.6%)	1例(4.3%)	4例(25.0%)
	7/10	1例(0.6%)	0	1例(6.3%)
	8/10	1例(0.6%)	0	0
不明		2例(1.2%)	1例(4.3%)	0
ドナータイプ				
血縁者ドナー	91例(54.5%)	87例(52.1%)	12例(52.2%)	6例(37.5%)
非血縁者ドナー	76例(45.5%)	80例(47.9%)	11例(47.8%)	10例(62.5%)
サイトメガロウイルス陽性				
レシピエント	97例(58.8%)	102例(62.2%)	15例(68.2%)	9例(60.0%)
ドナー	84例(50.3%)	92例(55.1%)	17例(73.9%)	9例(56.3%)
急性GVHDの既往	92例(55.8%)	88例(53.7%)	15例(68.2%)	10例(66.7%)
造血幹細胞移植から慢性GVHDと診断されるまでの期間	中央値 247日 範囲 20-2360日	中央値 230日 範囲 35-8047日	中央値 349.5日 範囲 69-2360日	中央値 301日 範囲 121-2178日
慢性GVHD診断後にステロイド抵抗性慢性GVHDと診断されるまでの期間	中央値 125日 範囲 3-2009日	中央値 106日 範囲 2-1540日	中央値 192.5日 範囲 7-638日	中央値 112日 範囲 11-308日
慢性GVHD前治療				
副腎皮質ステロイドのみ	70例(42.4%)	81例(49.4%)	6例(27.3%)	4例(26.7%)
副腎皮質ステロイド及びCNI	68例(41.2%)	69例(42.1%)	14例(63.6%)	9例(60.6%)
副腎皮質ステロイド、CNI及び他の慢性GVHD治療薬	10例(6.1%)	4例(2.4%)	0	1例(6.7%)
副腎皮質ステロイド及び他の慢性GVHD治療薬	14例(8.5%)	9例(5.5%)	2例(9.1%)	1例(6.7%)

CNI: カルシニューリン阻害薬

【有効性】

主要評価項目: C7D1の奏効率

C7D1の奏効率<sup>\*1</sup>はジャカビ群49.7%及びBAT群25.6%であり、BAT群と比較してジャカビ群では有意に高い値を示しました。(p<0.0001、ランダム化層別因子である慢性GVHDの重症度で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定)



<sup>\*1</sup> 奏効はCR又はPRを達成し、かつ効果不十分(早期進行、混合奏効、又は不変)に対し新規全身治療を開始又は追加していない場合と定義した。

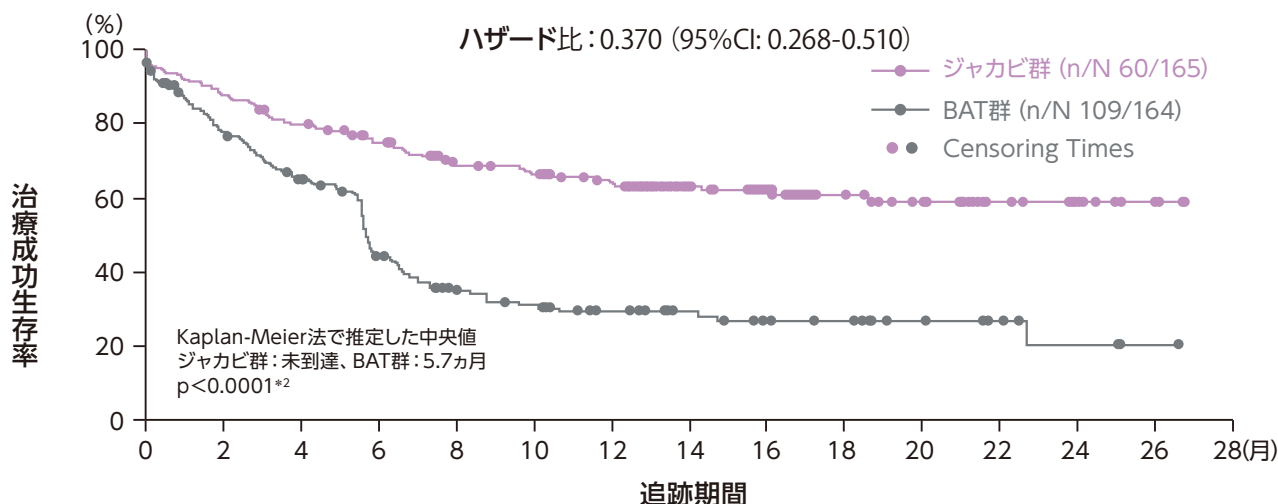
<sup>\*2</sup> p値、オッズ比、95% CIは、慢性GVHD重症度(中等症、重症)で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、片側で示した。(中間解析で既に優越性が示されているため、p値は記述的な値として示す)

データカットオフ: 2020年5月

なお、中間解析(2019年7月9日カットオフ)時の、C7D1の奏効率<sup>\*1</sup>はジャカビ群(n=97)50.5%及びBAT群(n=99)26.3%であり、BAT群と比較してジャカビ群では有意に高い値を示しました(p=0.0003、ランダム化層別因子である慢性GVHDの重症度で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定、オッズ比: 2.98(95% CI: 1.62-5.48)、有意水準片側=0.01176)。

第一の主な副次評価項目: 治療成功生存期間

BAT群に対するジャカビ群のハザード比(95% CI)は0.370(0.268-0.510)であり、ジャカビ群は治療成功生存期間<sup>\*1</sup>イベント発現リスクを63%低下させました。ランダム化後6カ月の治療成功生存率は、ジャカビ群74.89%、BAT群44.46%でした。



No. of patients still at risk

ジャカビ群	165	145	130	115	92	87	76	58	49	37	27	15	9	4	0
BAT群	164	123	100	64	45	39	31	23	17	15	9	6	3	1	0

<sup>\*1</sup> ランダム化された日から以下の治療成功生存期間イベントのいずれか早い時点までの期間と定義した。

- ・原疾患の再発、進行又は原疾患による死亡
- ・非再発死亡
- ・慢性GVHDの新規全身療法の開始又は追加

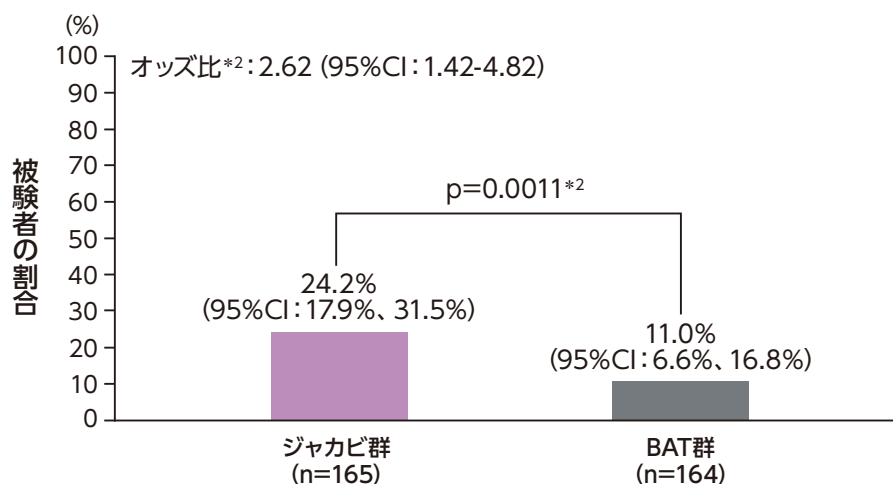
<sup>\*2</sup> 層別化ログランク検定

データカットオフ: 2020年5月



## 第二の主な副次評価項目: 修正版LEE症状スケール(mLSS) 奏効率

C7D1のmLSS奏効率<sup>\*1</sup>は、ジャカビ群24.2%及びBAT群11.0%であり、BAT群と比較してジャカビ群の方が有意に高い値を示しました(p=0.0011、ランダム化層別因子である慢性GVHDの重症度で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定)



<sup>\*1</sup> mLSSでの奏効は、mLSSを用いた合計症状スコア(TSS)がベースラインから臨床的に意味のある減少(7ポイント以上の減少)を示した場合と定義した。

<sup>\*2</sup> p値、オッズ比、95% CIは慢性GVHD重症度(中等症、重症)で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて、片側を示した。

データカットオフ: 2020年5月

## 【安全性】

ジャカビ群165例中(日本人22例を含む)、副作用は112例(67.9%)にみられました。主な副作用は貧血39例(23.6%)、好中球減少症18例(10.9%)、ALT増加17例(10.3%)、血小板減少症15例(9.1%)、肺炎12例(7.3%)、血小板数減少10例(6.1%)、AST増加、血中クレアチニン増加各9例(各5.5%)等でした。

効能又は効果の一変承認時までの集計: 2020年5月

本剤の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者に対する効能又は効果は、造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験、D2301試験]、造血幹細胞移植後の小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]の成績を基に承認されました。本試験の一部に日本では承認外の効能又は効果、製剤が含まれています(同資料の「Q&A1」(p.4)、又は電子添文「4. 効能又は効果」の項を参照してください)。

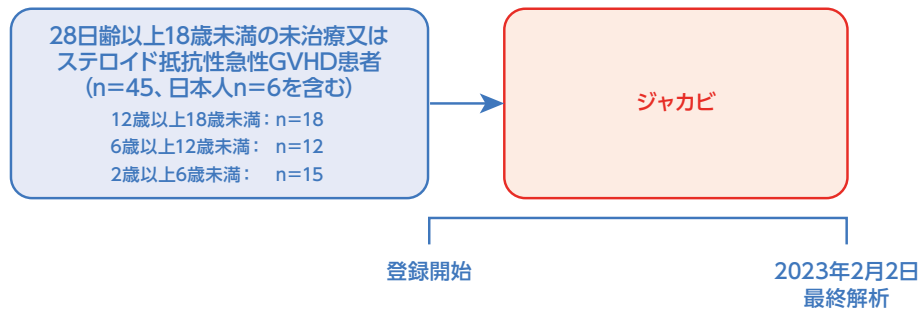
## 2.7. 造血幹細胞移植後の小児移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[非盲検単群試験;F12201試験]

### 【試験概要】<sup>1)</sup>

REACH4試験

試験デザイン: 多施設共同、非盲検単群試験

実施国: 日本、フランス、スペイン、ベルギー、イタリア、カナダ、韓国、デンマーク



目的: 28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性のグレードⅡ～Ⅳの急性GVHD患者におけるジャカビの推奨用量を決定し、有効性を検討する。

対象: 造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者45例(日本人患者6例を含む)

- ・同意取得時点で28日齢以上18歳未満の男女
- ・ドナー(適合非血縁ドナー、同胞、ハプロドナー)から、骨髓、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種HSCTを受けた患者
- ・投与開始前48時間以内に、国際標準基準<sup>2)</sup>に従ってグレードⅡからⅣの急性GVHDと臨床的に確定診断された患者
- ・好中球絶対数>1,000/μLかつ血小板数>20,000/μLであり、骨髓生着が明らかな患者(増殖因子の補充及び輸血による支持療法の実施は可とする)

投与方法: 錠剤、カプセル剤<sup>\*1</sup>及び液剤を用いて、1日2回経口投与した。患者への投与は試験期間を通じて同一製剤を用いることとした。ジャカビに関連ありと判断された重要な有害事象を回避する場合、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い用量を調節した。

<sup>\*1</sup> 国内未承認

#### ジャカビの用量

	開始用量	1回目の減量	2回目の減量
12歳以上18歳未満	10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与
6歳以上12歳未満	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与 又は2.5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	4mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	2mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量 <sup>*2</sup> 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず

<sup>\*2</sup> 2歳以上の他グループから得られた薬物動態データに基づいて決定。

試験方法: 小児急性GVHD患者を組入れ時の年齢に基づき、いずれかの年齢グループ(12歳以上18歳未満、6歳以上12歳未満、2歳以上6歳未満、28日齢以上2歳未満)に組み入れた<sup>\*3</sup>。年齢グループは組入れ時の年齢に基づいて決定し、試験期間中に変更はしないこととした。

<sup>\*3</sup> 28日齢以上2歳未満の患者は、当該年齢グループの組入れ前に目標患者数の45例に到達したため、組み入れられなかった。

主要評価項目: Day 28の奏効率\*4 (Day 28にCR又はPRを達成した患者の割合) [第II相パート]

\*4 奏効は以下の基準に該当した場合とした。

急性GVHDの効果判定基準\*5

CR	評価可能な全臓器で急性GVHDの臓器障害ステージが0(急性GVHDの全徴候及び症状の完全消失)であり、急性GVHDの早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
PR	急性GVHDの徴候又は症状を呈する1つ以上の臓器で1ステージ改善し、他の臓器又は部位に進行が認められず、急性GVHDの早期進行、混合奏効、又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
効果不十分	無効、混合奏効、又は進行とする。 ・無効: 急性GVHDを呈するいずれの臓器でも、改善も増悪も認められない。 ・混合奏効: 1つ以上の臓器で急性GVHD重症度が少なくとも1ステージ改善したが、他の臓器の進行、又は新たな臓器で急性GVHDの徴候又は症状が認められる。 ・進行: 1つ以上の臓器で1ステージ以上増悪し、かついずれの発症臓器でも改善が認められない。

\*5 急性GVHDに対する治療効果は、国際標準基準<sup>2)</sup>に基づき治験担当医師が判定した。ベースライン時に評価した各臓器(皮膚、肝臓、上部消化管、下部消化管)のステージと、各評価時点での同臓器のステージを比較し評価した。

副次評価項目: Day 56まで持続した奏効率\*6、奏効期間 など[第II相パート]

\*6 Day 28にCR又はPRを達成し、Day 56までCR又はPRを維持した患者の割合

1) 社内資料: 国際共同第I/II相試験(F12201試験)

2) Harris AC, et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 22: 4-10, 2016

【患者背景】

		全体(n=45)
年齢	中央値	7.0歳
	範囲	2.0-17.0歳
性別	男性	28例(62.2%)
	女性	17例(37.8%)
診断時のGVHDのタイプ	ステロイド抵抗性	32例(71.1%)
	未治療	13例(28.9%)
ベースライン時の急性GVHDの重症度	グレードII	29例(64.4%)
	グレードIII	12例(26.7%)
	グレードIV	4例(8.9%)
ベースライン時の急性GVHDの臓器障害発生部位	皮膚	34例(75.6%)
	肝臓	3例(6.7%)
	上部消化管	10例(22.2%)
	下部消化管	18例(40.0%)
造血幹細胞移植		
幹細胞源		
	骨髓	27例(60.0%)
	末梢血	15例(33.3%)
	単一臍帯血	3例(6.7%)
ドナー HLA matchスコア		
Match	10/10	18例(39.1%)
	8/8	5例(10.9%)
Mismatch	5/10	10例(21.7%)
	9/10	6例(13.0%)
	5/8	1例(2.2%)
	6/8	2例(4.3%)
	7/8	3例(6.5%)
	欠測	1例(2.2%)
ドナータイプ		
	血縁者ドナー	13例(28.3%)
	非血縁者ドナー	32例(69.6%)

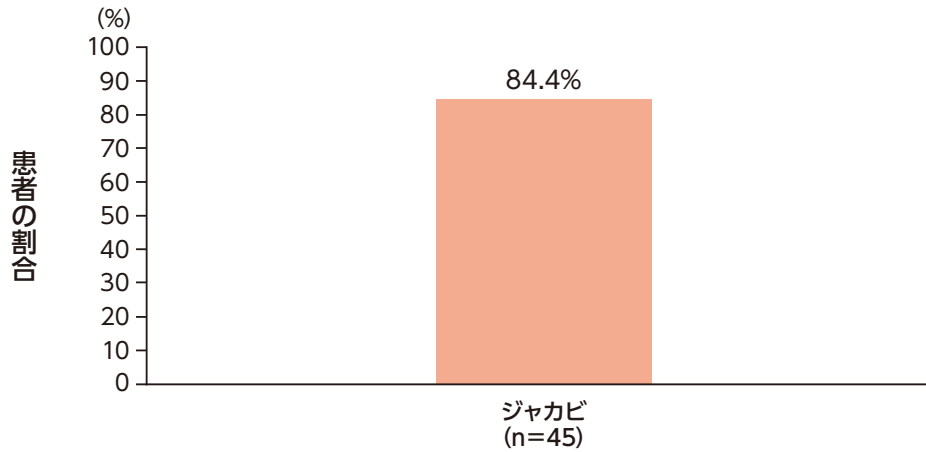
		全体(n=45)
サイトメガロウイルス陽性		
レシピエント		15例(33.3%)
ドナー		21例(45.7%)
造血幹細胞移植から急性GVHDと診断されるまでの期間	中央値	27.0日
	範囲	4.0-99.0日
急性GVHDの診断からステロイド抵抗性急性GVHDと診断されるまでの期間	中央値	13.5日
	範囲	2.0-190.0日
急性GVHD前治療		
	副腎皮質ステロイドのみ	4例(8.9%)
	CNIのみ	2例(4.4%)
	副腎皮質ステロイド及びCNI	17例(37.8%)
	副腎皮質ステロイド及び他の全身療法	2例(4.4%)
	副腎皮質ステロイド、CNI及び他の全身療法	19例(42.2%)
	欠測	1例(2.2%)

CNI: カルシニューリン阻害薬

### 【有効性】

主要評価項目: Day 28の奏効率

Day 28の奏効率\*は84.4%(38/45例、90%信頼区間: 72.8-92.5)でした。なお、ステロイド抵抗性の患者におけるDay 28の奏効率\*は90.6%(29/32例、90%信頼区間: 77.5-97.4)でした。

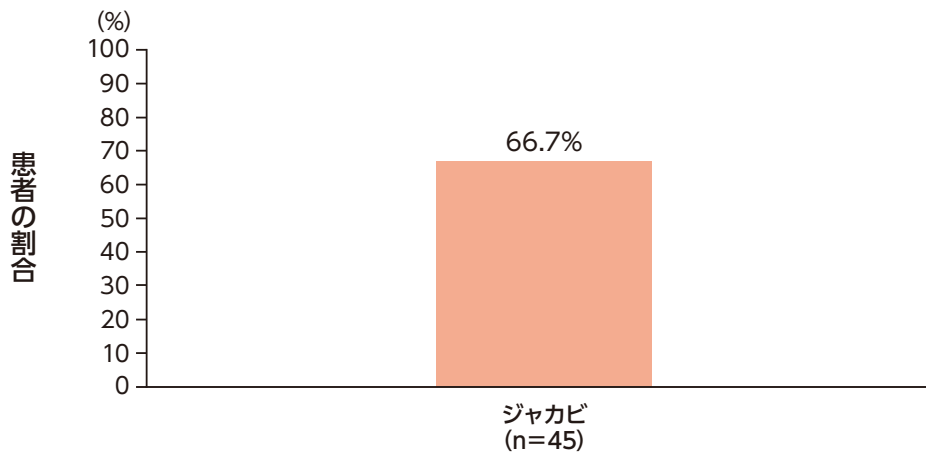


\* 奏効率は「Day 28にCR又はPRを達成した患者の割合」とした。

データカットオフ: 2023年2月

副次評価項目: Day 56まで持続した奏効率

Day 56まで持続した奏効率\*は66.7%(30/45例、90%信頼区間: 53.4-78.2)でした。



\* Day 56まで持続した奏効率は「Day 28にCR又はPRを達成し、Day 56までCR又はPRを維持した患者の割合」とした。

データカットオフ: 2023年2月

### 【安全性】

安全性解析対象例45例中(日本人6例を含む)、副作用は23例(51.1%)にみられました。主な副作用は、貧血9例(20.0%)、好中球数減少8例(17.8%)、白血球数減少7例(15.6%)、血小板数減少6例(13.3%)、好中球減少症3例(6.7%)等でした。

データカットオフ: 2023年2月

本剤の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)患者に対する効能又は効果は、造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験、D2301試験]、造血幹細胞移植後の小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]及び国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]の成績を基に承認されました。本試験の一部に日本では承認外の効能又は効果が含まれています(同資料の「Q&A」(p.4)、又は電子添文「4. 効能又は効果」の項を参照してください)。

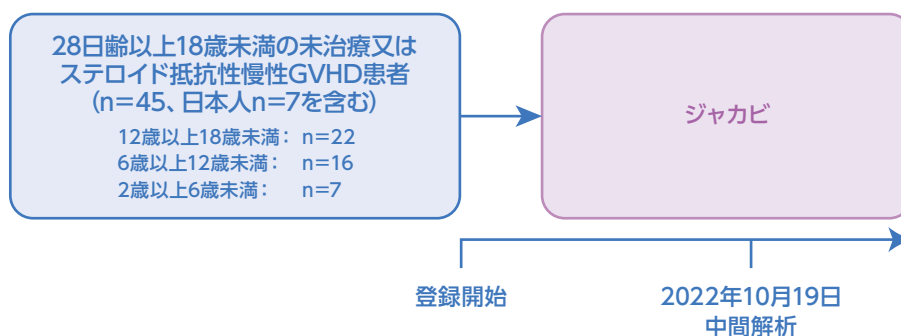
## 2.8. 造血幹細胞移植後の小児移植片対宿主病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[非盲検単群試験;G12201試験]

### 【試験概要】<sup>1)</sup>

#### REACH5試験

試験デザイン: 多施設共同、非盲検単群試験

実施国: 日本、インド、トルコ、韓国、ブラジル、カナダ、チェコ、イタリア、ロシア、スロバキア、スペイン、スイス、台湾、タイ



目的: 28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性GVHD患者において、副腎皮質ステロイド±CNIにジャカビを上乗せしたときの有効性を検討する。

対象: 造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者45例(日本人患者7例を含む)

- ・同意取得時点で28日齢以上18歳未満の男女
- ・ドナー(適合非血縁ドナー、同胞、ハプロドナー)から、骨髓、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種HSCTを受けた患者。
- ・投与開始前に、NIH基準<sup>2)</sup>に従って中等症又は重症の慢性GVHDと診断された患者。

投与方法: 錠剤及び液剤を用いて、1日2回経口投与した。患者への投与は原則Cycle 7 Day 1(C7D1、1サイクル: 28日間)まで同一製剤を用いることとした。ジャカビに関連ありと判断された重要な有害事象を回避する場合、治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い用量を調節した。

#### ジャカビの用量

	開始用量	1回目の減量	2回目の減量
12歳以上18歳未満	10mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与
6歳以上12歳未満	5mg 1日2回経口投与	5mg 1日1回経口投与 又は2.5mg 1日2回経口投与	該当せず
2歳以上6歳未満	4mg/m <sup>2</sup> 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず
28日齢以上2歳未満	開始用量* <sup>1</sup> 1日2回経口投与	開始用量の50% 1日2回経口投与	該当せず

\*<sup>1</sup> F12201試験、C2301試験、D2301試験及び2歳以上の他グループから得られたデータに基づき決定。

試験方法: 小児慢性GVHD患者を組入れ時の年齢に基づき、いずれかの年齢グループ(12歳以上18歳未満、6歳以上12歳未満、2歳以上6歳未満、28日齢以上2歳未満)に組み入れた\*<sup>2</sup>。年齢グループは組入れ時の年齢に基づいて決定し、試験期間中に変更はしないこととした。

\*<sup>2</sup> 28日齢以上2歳未満の患者は、当該年齢グループの組入れ前に目標患者数の42例に到達したため、組み入れられなかった。

主要評価項目: C7D1の奏効率\*<sup>3</sup> (C7D1にCR又はPRを達成した患者の割合)

\*<sup>3</sup> 奏効は以下の基準に該当した場合とした。

慢性GVHDの効果判定基準\*4

CR	新規全身療法の開始又は追加なく、評価可能な全臓器で慢性GVHDの徴候及び症状が完全消失した。
PR	新規全身療法の開始又は追加なく、1つ以上の臓器に改善が認められ、かつ、その他の臓器又は部位に進行がみられない。
効果不十分	不変、混合奏効、又は進行と定義する。 ・不変: 安定、又は慢性GVHDを呈するいずれの臓器においても改善が認められない。 ・混合奏効: 1つ以上の臓器にCR又はPRが認められるものの、別の臓器に進行が認められる。 ・進行: 1つ以上の臓器に増悪がみられ、かつ、他のいずれの臓器にも改善(CR又はPR)が認められない。

\*4 慢性GVHDに対する治療効果は、NIH基準<sup>2)</sup>に基づき治験担当医師が判定した。ベースライン時に評価した各臓器(皮膚、眼、口腔、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜)の障害スコアと、各評価時点での同臓器の障害スコアを比較し評価した。

副次評価項目: 奏効期間、Cycle 4 D1の奏効率など

1) 社内資料: 国際共同第II相試験(G12201試験)

2) Jagasia MH. et al.: Biol Blood Marrow Transplant; 21: 389-401, 2015

【患者背景】

		全体(n=45)
年齢	中央値	11.0歳
	範囲	2.0-17.0歳
性別	男性	29例(64.4%)
	女性	16例(35.6%)
診断時のGVHDのタイプ	ステロイド抵抗性	28例(62.2%)
	未治療	17例(37.8%)
登録時の慢性GVHDの重症度	中等症	18例(40.0%)
	重症	27例(60.0%)
造血幹細胞移植		
幹細胞源		
	骨髓	21例(46.7%)
	末梢血	21例(46.7%)
	単一臍帯血	3例(6.7%)
ドナータイプ		
	血縁者ドナー	25例(54.3%)
	非血縁者ドナー	21例(45.7%)
	急性GVHDの既往	33例(73.3%)

		全体(n=45)
造血幹細胞移植から慢性GVHDと診断されるまでの期間	中央値	194.0日
	範囲	70.0-1097.0日
慢性GVHDの診断からステロイド抵抗性慢性GVHDと診断されるまでの期間	中央値	18.0日
	範囲	0.0-2628.0日
慢性GVHD前治療		
	副腎皮質ステロイドのみ	12例(26.7%)
	CNIのみ	4例(8.9%)
	副腎皮質ステロイド及びCNI	13例(28.9%)
	副腎皮質ステロイド及び他の全身療法	2例(4.4%)
	副腎皮質ステロイド、CNI及び他の全身療法	4例(8.9%)
	欠測	10例(22.2%)

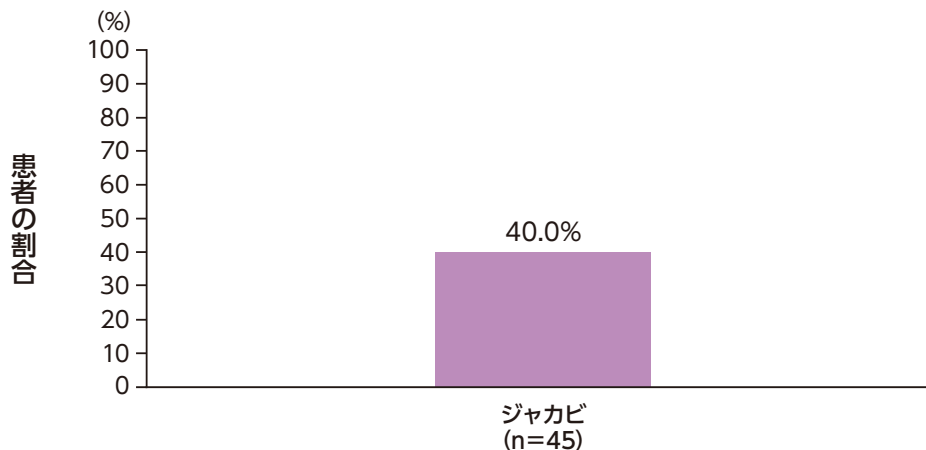
CNI: カルシニューリン阻害薬



## 【有効性】

主要評価項目: C7D1の奏効率

C7D1の奏効率\*は40.0%(18/45例、90%信頼区間: 27.7-53.3)でした。なお、ステロイド抵抗性の患者におけるC7D1の奏効率\*は39.3%(11/28例、90%信頼区間: 23.8-56.5)でした。



\* 奏効率は「C7D1にCR又はPRを達成した患者の割合」とした。

データカットオフ: 2022年10月

副次評価項目: 奏効期間

C7D1までに奏効を達成した患者の奏効期間の中央値は、データカットオフ時点で未到達でした。また、推定奏効持続率は6ヵ月で76.99%、12ヵ月で65.60%でした。

データカットオフ: 2022年10月

## 【安全性】

安全性解析対象例45例中(日本人7例を含む)、副作用は26例(57.8%)にみられました。主な副作用は、貧血7例(15.6%)、好中球減少症6例(13.3%)、好中球数減少及び血小板数減少各5例(11.1%)、血小板減少症及び白血球数減少各3例(6.7%)等でした。

データカットオフ: 2022年10月

## 3. 参考資料

### 3.1. ジャカビ<sup>®</sup> 内用液小児用0.5%投与液量一覧表

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

6歳未満の小児患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体表面積÷投与濃度

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

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

# Drug Information

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤  
ルキソリチニブリン酸塩製剤

ジャカビ錠 5mg

ジャカビ錠 10mg

ジャカビ内用液 小児用0.5%

JAKAVI® Tablets

JAKAVI® Oral Solution

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)

日本標準商品分類番号	874291、873999		
	錠 5mg	錠 10mg	*内用液小児用 0.5%
* 貯法	室温保存		凍結を避け2~8°Cで保存
* 有効期間	3年		18ヵ月
* 承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000	30600AMX00238000
* 承認年月	2014年7月	2017年3月	2024年9月
* 薬価収載	2014年9月	2017年5月	** 2024年11月
* 販売開始	2014年9月	2017年5月	** 2024年11月
* 国際誕生	2011年11月		
効能追加	2023年8月		—

## 1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2.9.1.1-9.1.3.11.1.2参照]

## 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]

## 3. 組成・性状

### \*3.1 組成

販売名	ジャカビ錠 5mg	ジャカビ錠 10mg	ジャカビ内用液小児用 0.5%
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキソリチニブリン酸塩として 5mg)	1錠中ルキソリチニブリン酸塩 13.20mg (ルキソリチニブリン酸塩として 10mg)	1mL 中ルキソリチニブリン酸塩 6.60mg (ルキソリチニブリン酸塩として 5mg)
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		プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、無水クエン酸、香料

### \*3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠 5mg	ジャカビ錠 10mg	ジャカビ内用液小児用 0.5%
色・剤形	白色の素錠		無色～淡黄色の澄明な液で、内因性の微小な無色の粒子やわずかな沈殿物を認めることがある。
識別コード	NVR L5	NVR L10	—
形状			—
直径 (mm)	7.5	9.3	—
厚さ (mm)	3.6	4.5	—
質量 (g)	0.16	0.32	—

## 4. 効能又は効果

錠 5mg・10mg

- 骨髄線維症
- 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）
- 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

### \*内用液

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈骨髄線維症〉

- 5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
- 5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 6. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

### 〈骨髄線維症〉

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

### \*〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

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

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

### \*内用液

### 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

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

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈骨髄線維症、真性多血症〉

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

### 〈骨髄線維症〉

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

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

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

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

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

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

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

#### 〈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、観察を十分にを行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避けること。

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

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

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

#### 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

\*7.9 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。[9.1.4参照]

##### 1段階減量の基準

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

血小板数	
1.5万/mm <sup>3</sup> 以上2万/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm <sup>3</sup> 未満	2万/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm <sup>3</sup> 以上750/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> を超えるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

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

ULN：基準値上限

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

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

## 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、結核等が再活性化のおそれがあるので、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]

## 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)を併発している患者  
免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者  
B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上)を有する患者  
より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9参照]

### 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]

### 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]

### \*9.4 生殖能を有する者

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

### 9.5 妊婦

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

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

#### 〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### \*〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

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

### 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。

## 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)及び乳糖耐性蛋白(BCRP)を阻害する可能性が示唆されている。

### 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ため、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ため、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 セイヨウトロリスロウ[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。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \*11.1.1 骨髄抑制

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

#### \*11.1.2 感染症（16.7%）

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

#### 11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

#### \*11.1.4 出血

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

#### 11.1.5 間質性肺疾患（頻度不明）

#### \*11.1.6 肝機能障害

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

#### \*11.1.7 心不全（0.4%）

### 11.2 その他の副作用

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

## 14. 適用上の注意

（錠5mg・10mg）

### 14.1 薬剤交付時の注意

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

（内用液）

### \*14.2 薬剤調製時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージ

ン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

### 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。

## \* 20. 取扱い上の注意

（内用液）

開封後60日以内に使用すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## \* 22. 包装

〈ジャカピ錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

120錠 [10錠 (PTP) × 12]

〈ジャカピ錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

〈ジャカピ内用液小児用0.5%〉

60mL [1瓶]

\* 2024年11月改訂（第4版）

\* 2024年9月改訂（第3版、用量変更）

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。  
●電子添文の改訂にご留意下さい。

\* 製造販売（輸入） （文献請求先及び問い合わせ先）

**バルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く）

製造販売(輸入)

(文献請求先及び問い合わせ先)

**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 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)