

ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を 適正にご使用いただくために

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當な場合に限る）
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）

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
10mg
JAKAVI[®] Tablets

ジャカビ[®] 内用液
小児用 0.5%
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）

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]

適正使用に関するお願い

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2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の製造販売が承認されました。また、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ました。さらに、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の追加承認、ならびに、利便性を考慮し小児用製剤として開発されたジャカビ内用液小児用0.5%も、「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。

本剤のこれまで実施された臨床試験や海外の製造販売後において、骨髄抑制、敗血症、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症や日和見感染、進行性多巣性白質脳症、脳出血をはじめとする出血等の重大な副作用も報告されていることから、使用に際しては十分なお配慮をお願いいたします。

本資材は、本剤の適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説しています。本剤の適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただきたいと存じます。加えて、医薬品リスク管理計画(RMP)の追加のリスク最小化活動として位置づけられた「適正使用に関するQ&Aと臨床試験成績」も作成しております。本資材と併せてご活用くださいますようお願い申し上げます。

なお、本剤の投与を受ける患者又はそのご家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用及び注意事項等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子化された添付文書(電子添文)と併せて本資材をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本資材に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

目次

1. 治療の流れ	4
2. 骨髄線維症患者の治療にあたって	5
2.1. 適正な投与患者の選択	
2.1.1. 投与前の注意事項	
2.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)	
2.2. 投与方法、投与期間中の注意事項	
2.2.1. 用法及び用量	
2.2.2. 用法及び用量に関連する注意	
2.2.3. 投与に際しての検査と注意事項	
3. 真性多血症患者の治療にあたって	15
3.1. 適正な投与患者の選択	
3.1.1. 投与前の注意事項	
3.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)	
3.2. 投与方法、投与期間中の注意事項	
3.2.1. 用法及び用量	
3.2.2. 用法及び用量に関連する注意	
3.2.3. 投与に際しての検査と注意事項	
4. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって	25
4.1. 適正な投与患者の選択	
4.1.1. 投与前の注意事項	
4.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)	
4.2. 投与方法、投与期間中の注意事項	
4.2.1. 用法及び用量	
4.2.2. 用法及び用量に関連する注意	
4.2.3. 投与に際しての検査と注意事項	
5. 主な副作用とその対策	42
5.1. 骨髄抑制	
5.2. 感染症	
5.2.1. ウイルス性肝炎	
5.2.2. 結核	
5.2.3. 带状疱疹	
5.2.4. 尿路感染	
5.3. 進行性多巣性白質脳症	
5.4. 出血性事象	
5.5. 間質性肺疾患	
5.6. 肝機能障害	
5.7. 心不全	
5.8. 高血圧	
5.9. その他の注意事項	
ジャカビ中止後の有害事象	
(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)	
5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況	
5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況	

別添	134
1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール	
1.1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準	
1.2. 主な検査スケジュール	
1.3. ジャカビ内用液小児用0.5%投与液量一覧表	

1. 治療の流れ

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

投与前

投与中

適正な投与患者の選択

	骨髄線維症	真性多血症	造血幹細胞移植後の移植片対宿主病
投与前の注意事項 ・警告・禁忌の確認 ・効能・効果の確認 ・特定の背景を有する等注意が必要な患者の確認 ・相互作用の確認	p.5-7	p.15-17	p.25-27

患者と家族へのインフォームド・コンセント

投与前検査の実施

	骨髄線維症	真性多血症	造血幹細胞移植後の移植片対宿主病
投与前の確認事項	p.8-10	p.18-20	p.28-31
投与に際しての検査と注意事項	p.14	p.24	p.40-41

投与方法・投与期間中の注意事項

	骨髄線維症	真性多血症	造血幹細胞移植後の移植片対宿主病
用法及び用量	p.11	p.21	p.32
用法及び用量に関連する注意(用量調節)	p.11-13	p.21-23	p.32-39
投与に際しての検査と注意事項	p.14	p.24	p.40-41

ジャカビ投与

主な副作用とその対策	
・骨髄抑制	p.44
・感染症	p.45-54
・進行性多巣性白質脳症	p.55-56
・出血性事象	p.57
・間質性肺疾患	p.58
・肝機能障害	p.59
・心不全	p.60-61
・高血圧	p.62
・その他の注意事項 ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)	p.63-65
・骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況	p.66-94
・造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況	p.95-133

経過観察及び副作用対策の実施

2. 骨髄線維症患者の治療にあたって

2.1. 適正な投与患者の選択

2.1.1. 投与前の注意事項

本剤の臨床試験成績をご確認・ご理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与に適切な患者を選択してください。

【効能又は効果】

効能又は効果	効能又は効果に関連する注意
骨髄線維症 ^{注)}	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*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ってください。 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。

* 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)」参照

本剤の骨髄線維症に対する臨床的有効性は、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]、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。

* 試験対象患者

- ・ 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

→骨髄線維症患者を対象とした臨床試験における適応基準及び除外基準について：別添1(p.135)参照

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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)

【特定の背景を有する患者に関する注意】

対象患者	想定されるリスク及び解説
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) 結核について: p.50-51参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、結核を活動化させるおそれがあります。また、本剤を投与した患者において、結核の発現が報告されています。 本剤投与に先立って十分な問診を行い、結核の既往歴等について確認してください。必要に応じて胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査又はインターフェロン-γ遊離試験(IGRA)を行い、胸部CT検査を適宜行うことにより、結核感染の有無を確認してください。 結核の既感染者では、結核が活動化するおそれがあるので、必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬の投与を行い、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。また、本剤投与中に結核の活動化を認めた場合は、結核の治療を迅速に開始し、必要に応じて本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。 活動性の結核がみられる場合は、回復するまでは投与しないでください。回復後に投与を開始する場合は、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者 感染症について: p.45-47参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の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ります。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
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 ウイルス性肝炎について: p.48-49参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、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ります。 本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。
腎機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝され、活性代謝物を含む多くの代謝物が腎臓を介して排泄されることから、本剤を重度の腎機能障害のある患者や透析中の末期腎障害患者に投与する場合は、活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 腎機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に腎機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝されることから、本剤を肝機能障害患者に投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 肝機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に肝機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> 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でください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> 投与中は授乳しないことが望ましいです。 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ります。
小児等	<ul style="list-style-type: none"> 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。 骨髓線維症患者を対象とした臨床試験において、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ます。

【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ですがCYP2C9によっても代謝されます。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ます。

【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	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してください。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してください。	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ます。
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ります。	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ます。
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	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してください。	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ます。
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	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してください。	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ます。

【注意】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ません。

2.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)

本剤の投与にあたり、以下の項目について確認してください。

【効能又は効果】

適応症を確認してください。該当しない場合は、他の治療法を検討してください。

適応	確認
骨髄線維症 ^{注)}	<input type="checkbox"/> はい <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^{*1}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ってください。 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>

*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)」参照

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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)

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、投与禁忌のため他の治療をご検討ください。

項目	確認	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦又は妊娠している可能性がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認		
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)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	結核を活動化させるおそれがあります。必要に応じて本剤投与開始前に抗結核薬の投与を行ってください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがあります。
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 日本肝臓学会ガイドライン一覧 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。B型肝炎ウイルスの検査と投与開始前の処置についてはガイドラインをご参照ください。
腎機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
生殖能を有する患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	授乳しないことが望ましいです。
小児等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	骨髓線維症患者を対象とした臨床試験では、高齢者(65歳超)で血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されています。

【投与前に確認する患者の状態及び既往等】

以下の項目について確認していただき、該当する項目がある場合は、本剤の投与の可否について検討をお願いいたします。また、投与する場合は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。これらの確認は、副作用を早期に発見するためのベースラインの状態把握としても有用です。

項目	確認		確認
血小板数が10万/mm ³ 未満の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	骨髄線維症患者を対象とした臨床試験 ^{*2} における適応基準は血小板数10万/mm ³ 以上、好中球数1,000/mm ³ 以上でした。また、骨髄線維症患者において血小板数5万/mm ³ 未満、好中球数が500/mm ³ 未満の患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されておりません。
好中球数が1,000/mm ³ 未満の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
ヘモグロビンが10g/dL未満の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
重篤な活動性の感染症を有する患者 (細菌、真菌、ウイルス又は寄生虫感染を含む)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	回復後に投与をしてください。
易感染性の患者 (好中球数が低値の患者等)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	重篤な感染症が発現するリスクが増大する可能性があります。
肝炎ウイルス感染又は既往を有する患者 B型肝炎ウイルス検査については、ガイドラインをご参照ください。 <input type="checkbox"/> HBs抗原陽性 <input type="checkbox"/> HBs抗原陰性でHbc抗体陽性又はHBs抗体陽性 ⇒B型肝炎ウイルス検査結果が上記に該当する場合、ガイドラインも参考に治療をご検討ください。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	B型肝炎ウイルス等が再活性化するおそれがあります。
日本肝臓学会ガイドライン一覽 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/			
出血を認める患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	開始前に適切にコントロールしてください。明瞭な出血がある場合は、回復後に本剤を投与してください。
高血圧を認める患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	開始前に適切にコントロールしてください。

^{*2} 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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]

【併用薬剤】

項目	確認	
他の抗悪性腫瘍剤	<input type="checkbox"/>	併用について、有効性及び安全性は確立していません。

以下の薬剤を併用する場合は、観察を行うなど患者の状態に十分注意して投与してください。

項目	確認	
強力なCYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/>	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し、やむを得ず併用する場合は本剤の減量を考慮するとともに血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、個々の状況に応じて本剤を減量することを考慮するとともに、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4誘導剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が低下し、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してください。

2.2. 投与方法、投与期間中の注意事項

2.2.1. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

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。

2.2.2. 用法及び用量に関連する注意

【開始用量】

・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。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³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してください。血小板数5万/mm³以上10万/mm³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。

血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けてください。

- ・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ません。
- ・**肝機能障害患者又は腎機能障害患者**では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、**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してください。
- ・投与にあたっては、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意の項も参照して、必要に応じて投与量を調節してください。

【副作用による用量調節】

本剤投与中に副作用が発現した場合は、患者の状態により適宜減量又は休薬してください。適切な処置によっても重大な副作用が軽快しない場合は、投与を中止してください。

ただし、**本剤の投与を中止(休薬含む)する場合は、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の状態に注意しながら投与量の漸減を考慮してください。**

「ジャカピ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)」の項(p.63-65)を含む「5.主な副作用とその対策」の項(p.42-133)を参照してください。

■血球減少による用量調節

- ・血小板数が減少した場合は下表を参考に**減量又は休薬を考慮**し、適切な処置を行ってください。
- ・本剤投与中に**血小板数が5万/mm³未満又は好中球数が500/mm³未満に減少した場合は、休薬してください。**
- ・貧血があらわれた場合は、必要に応じて減量又は休薬、輸血等の適切な処置を行ってください。

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

■血球減少による休薬及び減量後の用量調節

<投与再開>

血小板数及び好中球数が休薬前の数値以上(血小板数5万/mm³以上及び好中球数500/mm³以上)に回復した場合は、**1回5mg1日2回から投与を再開できます**。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に注意してください。

<増量方法>

- ・増量の方法は、下記の臨床試験の基準を参考に検討してください。
- ・**1回の増量幅は5mg1日2回を超えないようにしてください**(1日量として10mgを超えない)。
- ・**増量は2週間以上の間隔を設けてください**。
- ・血小板数だけでなく、好中球数の変動も考慮し、増量可能かどうか検討してください。
- ・その他の副作用の発現や状態も考慮し、増量可能かどうか検討してください。

参考

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]における血球減少による休薬及び減量後の投与再開又は減量前の用量への増量基準

- ・休薬の原因が血小板減少症又は好中球減少症であったか、その両方であったかに関係なく、投与を再開する際には、血小板数と好中球数の両方を考慮して再開時の用量を決定する。再開時の用量は、血小板数及び好中球数から導き出される用量のうち低い方を選択する。
- ・原則として、1回の増量幅は5mg1日2回を超えないこととし(1日用量としては10mgを超えない)、増量は、2週間以上の間隔を設けることとする。
- ・血小板数減少及び好中球数減少による減量後に投与を再開した患者に対しては、20mg1日2回を超える用量を投与してはならない*¹。
*¹ 減量・休薬前の最大投与量を超える用量への増量は不可
- ・下表に従って投与再開後、許容可能な最低用量での耐容性が不良であることが認められた場合*²は、投与を中止する。
*² 再開後に再度、血小板数が5万/mm³未満又は好中球数が500/mm³未満に低下した場合、あるいは貧血治療のために濃厚赤血球輸血を実施したにもかかわらず、ヘモグロビンが6.5g/dL未満に低下した場合

血小板減少症発現時による休薬後の再開又は増量基準

現在の血小板数	▼投与再開又は増量のガイドライン▼
5万/mm ³ 未満	休薬を継続
5万/mm ³ 以上7.5万/mm ³ 未満	5mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば10mg1日2回に増量してもよい
7.5万/mm ³ 以上10万/mm ³ 未満	10mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば15mg1日2回に増量してもよい
10万/mm ³ 以上12.5万/mm ³ 未満	15mg1日2回
12.5万/mm ³ 以上	20mg1日2回

好中球減少症発現時による休薬後の再開又は増量基準

現在の好中球数	▼投与再開又は増量のガイドライン▼
500/mm ³ 未満	休薬を継続
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	5mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば10mg1日2回に増量してもよい
750/mm ³ 以上1,000/mm ³ 未満	10mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば15mg1日2回に増量してもよい
1,000/mm ³ 以上1,500/mm ³ 未満	15mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば20mg1日2回に増量してもよい
1,500/mm ³ 以上	20mg1日2回

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[A2352試験]における血液学的毒性による中止基準

以下のいずれかの理由により許容可能な最低用量でも耐容性が不良である場合は、投与を中止する。

- ・血小板数を5万/mm³以上に維持できない
- ・好中球数を500/mm³以上に維持できない
- ・輸血療法実施にもかかわらずヘモグロビンを6.5g/dL以上に維持できない(又は輸血を受け入れない)

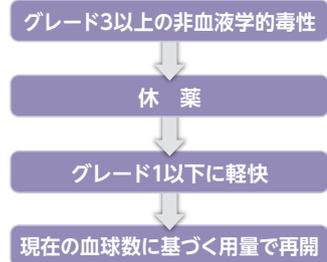
■非血液学的副作用

- ・非血液学的副作用が発現した場合は、以下の臨床試験の基準を参考にするなど、患者の状況に応じて減量、休薬もしくは中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考

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]における用量調節基準

- ・本剤の最低投与量でも忍容性が不良な非血液学的毒性が認められた場合は、本剤の投与を中止する必要がある。
- ・本剤投与中にグレード3以上の非血液学的毒性が発現した場合は、本剤を休薬する。
- ・投与を再開する場合、発現した副作用がグレード1以下に軽快している必要がある。
- ・投与再開後、グレード4以上の「(臨床検査によらない)臨床症状」が再発した場合は、必要に応じて本剤投与を中止する。
- ・グレード4以上の臨床検査値異常が認められた場合は、医師の判断により、必要に応じて本剤の投与を中止する。



【効果不十分に対する増量】

- ・十分な効果がみられず、**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できます。ただし、本剤の初回投与後、**4週間は増量しないでください。**
- ・増量する場合、増量に伴う血球数減少等の副作用が発現する可能性があるため、注意深くモニタリングしてください。
- ・**投与量は25mg1日2回を超えないようにしてください。**

参考

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(351試験は4週時点のみ)]における効果不十分による増量基準

●4週時点での効果不十分による増量規定

4週時点で効果不十分(ベースラインと比較して、4週時の来院時における肋骨縁より下の触知可能な脾臓の長さの減少率が40%未満)を示した患者では、以下の条件をすべて満たしていれば、5mg1日2回増量することができる(開始用量15mg1日2回の場合は20mg1日2回に、開始用量20mg1日2回の場合は25mg1日2回に増量できる)。

- ・ベースライン以降のいずれの評価時点でも血小板数が15万/mm³以上
- ・ベースライン以降のいずれの評価時点でも好中球数が1,000/mm³以上

●4週以降の増量規定

4週以降は、触診による脾臓の長さが治験中の最低値(ベースラインを含め、治験中に触診により測定した脾臓の長さの最低値)から2cm以上増加した患者で、以下の条件をすべて満たしていれば、増量することができる。

- ・当該来院時の血小板数及び好中球数の結果が得られていること
- ・過去に安全性に関連する減量を行っていないこと
- ・ベースライン以降のいずれの評価時点でも血小板数が15万/mm³以上
- ・ベースライン以降のいずれの評価時点でも好中球数が1,000/mm³以上
- ・増量幅は5mg1日2回のみとする(1日あたりの用量として10mgを超えて増量しない)
- ・投与量は25mg1日2回を超えてはならない

2.2.3. 投与に際しての検査と注意事項

・本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置を行ってください。

詳細については「5.主な副作用とその対策」の項(p.42-133)を参照してください。

注意を要する副作用等	検査と注意事項
骨髄抑制 (血小板減少症、貧血、好中球減少症、汎血球減少症等)	・血液検査(血球数算定、白血球分画等)を定期的実施する
感染症 (結核、敗血症、ウイルス性肝炎、日和見感染(サイトメガロウイルス等のウイルス感染等)、帯状疱疹、尿路感染等)	・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 ・活動性の感染症がみられる場合は、回復後に本剤の投与を開始する ・感染症の徴候、症状について注意深く観察する ・ 帯状疱疹に関しては、患者に対して開始前に帯状疱疹の初期症状を説明し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を受けるよう指導する
進行性多巣性白質脳症(PML)	・PMLに伴う神経精神症状(意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等)の発現について注意深く観察する ・異常が認められた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行う
出血性事象	・臨床で明らかな出血を認める場合は、回復してから投与を開始すること ・血小板数が低い患者では出血リスクが高くなるため、定期的な血液検査を行い、出血の発現に注意する
肝機能障害	・肝機能検査を定期的実施する ・異常が認められた場合は適切な処置を行う
その他の注意 (非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍(二次発がん))	・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する

参考

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]における主な検査スケジュール

項目(○: 必須)	投与前	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	30週	36週	42週	48週	以後
血液検査	血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6週ごと
	血清生化学的検査 ²	○			○	○	○		○		○		○	12週ごと
	血清脂質検査 ³	○			○		○		○				○	24週ごと
	凝固検査 ⁴	○			○				○				○	24週ごと
尿検査 ⁵	○			○				○				○	24週ごと	
バイタルサイン ⁶	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	12週ごと	
体重	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	12週ごと

- 血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、芽球数)
- 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、ビリルビン(総ビリルビン、直接ビリルビン)、血中尿素窒素、クレアチニン、γ-GTP、血糖、鉄、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン)、総蛋白、尿酸
- 血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白
- 凝固検査: プロトロンビン時間(秒、国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間
- 尿検査: pH、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球、蛋白、ウロビリノーゲン
- バイタルサイン: 座位血圧、座位脈拍、呼吸数、体温

⇒主な検査スケジュールについて: 別添1(p.141)参照

3. 真性多血症患者の治療にあたって

3.1. 適正な投与患者の選択

3.1.1. 投与前の注意事項

本剤の臨床試験成績をご確認・ご理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与に適切な患者を選択してください。

【効能又は効果】

効能又は効果	効能又は効果に関連する注意
真性多血症 ^{注)} (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)	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本剤の投与を考慮してください。 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*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ってください。

* 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)」参照

本剤の真性多血症に対する臨床的有効性は、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]の結果から確認されました。

* 試験対象患者

- ・真性多血症患者(WHO分類)
- ・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450cm³以上の脾腫を有する患者

⇒真性多血症患者を対象とした臨床試験における適応基準及び除外基準について：別添1(p.136)参照

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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)

【特定の背景を有する患者に関する注意】

対象患者	想定されるリスク及び解説
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) 結核について: p.50-51参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、結核を活動化させるおそれがあります。また、本剤を投与した患者において、結核の発現が報告されています。 本剤投与に先立って十分な問診を行い、結核の既往歴等について確認してください。必要に応じて胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査又はインターフェロン-γ遊離試験(IGRA)を行い、胸部CT検査を適宜行うことにより、結核感染の有無を確認してください。 結核の既感染者では、結核が活動化するおそれがあるので、必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬の投与を行い、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。また、本剤投与中に結核の活動化を認めた場合は、結核の治療を迅速に開始し、必要に応じて本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。 活動性の結核がみられる場合は、回復するまでは投与しないでください。回復後に投与を開始する場合は、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者 感染症について: p.45-47参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の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ります。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
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 ウイルス性肝炎について: p.48-49参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、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ります。 本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。
腎機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝され、活性代謝物を含む多くの代謝物が腎臓を介して排泄されることから、本剤を重度の腎機能障害のある患者や透析中の末期腎障害患者に投与する場合は、活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 腎機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に腎機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝されることから、本剤を肝機能障害患者に投与する場合、本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 肝機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に肝機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> 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でください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> 投与中は授乳しないことが望ましいです。 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ります。
小児等	<ul style="list-style-type: none"> 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、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ます。

【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ですがCYP2C9によっても代謝されます。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ます。

【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	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してください。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してください。	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ます。
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ります。	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ます。
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	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してください。	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ます。
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	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してください。	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ます。

【注意】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ません。

3.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)

本剤の投与にあたり、以下の項目について確認してください。

【効能又は効果】

適応症を確認してください。該当しない場合は、他の治療法を検討してください。

適応	確認
真性多血症 ^{注)} (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)	<input type="checkbox"/> はい 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當と判断される場合に本剤の投与を考慮してください。 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 ^{*1} 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ってください。

*1 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)」参照

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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當な場合に限る)

○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)

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、投与禁忌のため他の治療をご検討ください。

項目	確認	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦又は妊娠している可能性がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認		確認
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)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	結核を活動化させるおそれがあります。必要に応じて本剤投与開始前に抗結核薬の投与を行ってください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがあります。
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 日本肝臓学会ガイドライン一覧 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。B型肝炎ウイルスの検査と投与開始前の処置についてはガイドラインをご参照ください。
腎機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
生殖能を有する患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	授乳しないことが望ましいです。
小児等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	骨髄線維症患者を対象とした臨床試験では、高齢者(65歳超)で血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されています。

3 真性多血症患者の治療にあたって

1. 適正な投与患者の選択 - 2. 投与前の確認事項(チェックリスト)

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

【投与前に確認する患者の状態及び既往等】

以下の項目について確認していただき、該当する項目がある場合は、本剤の投与の可否について検討をお願いいたします。また、投与する場合は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。これらの確認は、副作用を早期に発見するためのベースラインの状態把握としても有用です。

項目	確認		確認
血小板数が10万/mm ³ 未満の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	真性多血症患者を対象とした臨床試験 ^{*2} における適応基準は血小板数10万/mm ³ 以上、好中球数1,500/mm ³ 以上でした。また、真性多血症患者において血小板数5万/mm ³ 未満、好中球数が1,000/mm ³ 未満の患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されておりません。
好中球数が1,500/mm ³ 未満の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	
重篤な活動性の感染症を有する患者 (細菌、真菌、ウイルス又は寄生虫感染を含む)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	回復後に投与をしてください。
易感染性の患者 (好中球数が低値の患者等)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	重篤な感染症が発現するリスクが増大する可能性があります。
肝炎ウイルス感染又は既往を有する患者 B型肝炎ウイルス検査については、ガイドラインをご参照ください。 <input type="checkbox"/> HBs抗原陽性 <input type="checkbox"/> HBs抗原陰性でHbc抗体陽性又はHBs抗体陽性 ⇒B型肝炎ウイルス検査結果が上記に該当する場合、ガイドラインも参考に治療をご検討ください。 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">日本肝臓学会ガイドライン一覧 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/</div>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	B型肝炎ウイルス等が再活性化するおそれがあります。
出血を認める患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	開始前に適切にコントロールしてください。明瞭な出血がある場合は、回復後に本剤を投与してください。
高血圧を認める患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	開始前に適切にコントロールしてください。

^{*2} 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]

【併用薬剤】

項目	確認	
他の抗悪性腫瘍剤	<input type="checkbox"/>	併用について、有効性及び安全性は確立していません。

以下の薬剤を併用する場合は、観察を行うなど患者の状態に十分注意して投与してください。

項目	確認	
強力なCYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/>	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し、やむを得ず併用する場合は本剤の減量を考慮するとともに血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、個々の状況に応じて本剤を減量することを考慮するとともに、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4誘導剤	<input type="checkbox"/>	本剤の血中濃度が低下し、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してください。

3.2. 投与方法、投与期間中の注意事項

3.2.1. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

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。

3.2.2. 用法及び用量に関連する注意

【開始用量】

・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。

血小板数	開始用量
10万/mm ³ 以上	1回10mg1日2回

- ・血小板数が5万/mm³以上10万/mm³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してください。血小板数5万/mm³以上10万/mm³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してください。**血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けてください。**
- ・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ません。
- ・**肝機能障害患者又は腎機能障害患者**では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、**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してください。
- ・投与にあたっては、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意の項も参照して、必要に応じて投与量を調節してください。

【副作用による用量調節】

本剤投与中に副作用が発現した場合は、患者の状態により適宜減量又は休薬してください。適切な処置によっても重大な副作用が軽快しない場合は、投与を中止してください。

ただし、**本剤の投与を中止(休薬含む)する場合は、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の状態に注意しながら投与量の漸減を考慮してください。**

「ジャカピ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)」の項(p.63-65)を含む「5.主な副作用とその対策」の項(p.42-133)を参照してください。

■血球減少による用量調節

- ・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し、適切な処置を行ってください。
- ・減量幅は、1回の投与量として5mgとしてください。
- ・以下の血球減少が1つでも発現した場合は、**休薬してください。**
 - 血小板数5万/mm³未満
 - ヘモグロビン8g/dL未満
 - 好中球数1,000/mm³未満

血小板数	5万/mm ³ 以上、10万/mm ³ 未満	減量
	5万/mm ³ 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

■血球減少による休薬及び減量後の用量調節

<投与再開>

ヘモグロビン、血小板数及び好中球数が休薬前の数値以上(ヘモグロビン8g/dL以上、血小板数5万/mm³以上及び好中球数1,000/mm³以上)に回復した場合は、**1回5mg1日2回から投与を再開できます**。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に注意してください。

<増量方法>

- ・増量の方法は、下記の臨床試験の基準を参考に検討してください。
- ・**1回の増量幅は5mg1日2回を超えないようにしてください**(1日量として10mgを超えない)。
- ・**増量は2週間以上の間隔を設けてください**。
- ・ヘモグロビン、血小板数及び好中球数の変動を考慮し、増量可能かどうか検討してください。
- ・その他の副作用の発現や状態も考慮し、増量可能かどうか検討してください。

参考

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]における血球減少による休薬及び減量後の投与再開又は減量前の用量への増量基準

- ・投与を再開する際には、ヘモグロビン、血小板数及び好中球数を考慮し、ヘモグロビン、血小板数及び好中球数から導き出される用量のうち最も低い値を再開時の用量とする。
- ・原則として、1回の増量幅は、5mg1日2回を超えないこととし(1日用量としては10mgを超えない)、2週間以内の頻繁な増量を行わない。
- ・5mg1日2回を投与中に休薬した場合は、ヘモグロビンが10g/dL以上、血小板数が7.5万/mm³以上、好中球数が1,500/mm³以上の時点で、5mg1日2回又は5mg1日1回で投与再開可能であるが、この用量を超えてはならない。
- ・ほとんどの場合、休薬後の再開後に許容される1日の最大用量は、休薬に至った用量より5mg低い用量である(例外：瀉血に関連する貧血による休薬)。
- ・以下の血球減少が発現した場合は、血液学的検査を実施し、その結果に基づき各被験者の至適用量を決定する。
 - 好中球数2,000/mm³未満又は血小板数10万/mm³未満⇒少なくとも2週間毎
 - ヘモグロビン10g/dL未満、血小板数7.5万/mm³未満、好中球数1,500/mm³未満⇒少なくとも週に1回

血球減少による休薬又は減量後の再開又は増量基準

現在のヘモグロビン	最大許容量
8g/dL未満	休薬を継続
8g/dL以上10g/dL未満	少なくとも5mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば10mg1日2回に増量してもよい
10g/dL以上12g/dL未満	少なくとも10mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば15mg1日2回に増量してもよい
12g/dL以上	少なくとも15mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば20mg1日2回に増量してもよい
現在の血小板数	最大許容量
5万/mm ³ 未満	休薬を継続
5万/mm ³ 以上7.5万/mm ³ 未満	少なくとも5mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば10mg1日2回に増量してもよい
7.5万/mm ³ 以上10万/mm ³ 未満	少なくとも10mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば15mg1日2回に増量してもよい
10万/mm ³ 以上	少なくとも15mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば20mg1日2回に増量してもよい
現在の好中球数	最大許容量
1,000/mm ³ 未満	休薬を継続
1,000/mm ³ 以上1,500/mm ³ 未満	少なくとも5mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば10mg1日2回に増量してもよい
1,500/mm ³ 以上2,000/mm ³ 未満	少なくとも10mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば15mg1日2回に増量してもよい
2,000/mm ³ 以上	少なくとも15mg1日2回投与を2週間以上実施したのち、安定していれば20mg1日2回に増量してもよい

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]の血液学的毒性による中止基準

以下のいずれかの基準に合致した場合は、投与を中止する。

- グレード3の血液学的毒性のいずれかが8週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合
- 最低用量でもグレード3の血液学的毒性が再発する場合、又は最低用量で臨床的に有用でないと考えられる場合

グレード3の血液毒性:

- ヘモグロビン8g/dL未満
- 血小板数5万/mm³未満
- 好中球数1,000/mm³未満

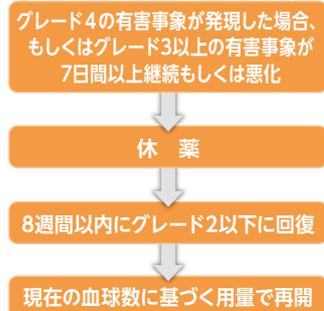
■非血液学的副作用

- ・非血液学的副作用が発現した場合は、以下の臨床試験の基準を参考にするなど、患者の状況に応じて減量、休薬もしくは中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考

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]における非血液毒性による用量調節基準

- ・本剤投与中にグレード4の有害事象が発現した場合、もしくはグレード3以上の有害事象が発現し、7日間以上継続もしくは悪化する場合は、本剤を休薬する
- ・投与再開する場合は、発現した有害事象が8週間以内にグレード2以下に回復している必要がある
- ・非血液毒性による中止基準
以下のいずれかの有害事象が8週間以内にグレード2以下に回復しない場合、又は最低用量でも以下の有害事象が再発する場合、もしくは最低用量で臨床的に有用でないと考えられる場合
—グレード4の有害事象の発現
—グレード3以上の有害事象が7日間以上継続する場合(臨床検査値異常に関しては医師により臨床的に重要と判断される場合)



【効果不十分に対する増量】

- ・十分な効果がみられず、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できます。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないでください。
- ・増量する場合は、増量に伴う血球数減少等の副作用が発現する可能性があるため、注意深くモニタリングしてください。
- ・投与量は25mg1日2回を超えないようにしてください。

参考

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]における効果不十分による増量基準

●4週時点における増量規定

4週時点における血液学的検査及び脾臓触知の結果に基づき、以下の条件をすべて満たしていれば5mg1日2回増量することができる。

- 以下の効果不十分が1つ以上認められる場合
 - ・ヘマトクリットが45%以上、又はヘマトクリットが45%未満であるがベースラインと比較して3%以上高い
 - ・白血球数が正常範囲上限超
 - ・血小板数が正常範囲上限超
 - ・触知可能な脾臓サイズのベースラインからの減少が25%未満
- 血小板数14万/mm³以上
- ヘモグロビン12g/dL以上
- 好中球数1,500/mm³以上

●8週時点及び8週以降における増量規定

8週時点及び8週以降における血液学的検査及び脾臓触知の結果に基づき、以下の条件をすべて満たしていれば5mg1日2回増量することができる。

- 以下の効果不十分が1つ以上認められる場合
 - ・ヘマトクリットが45%以上、又はヘマトクリットが45%未満であるがベースラインと比較して3%以上高い
 - ・白血球数が正常範囲上限超
 - ・血小板数が正常範囲上限超
 - ・触知可能な脾臓サイズのベースラインからの減少が50%未満
- 血小板数14万/mm³以上
- ヘモグロビン12g/dL以上
- 好中球数1,500/mm³以上

●1回の増量は5mg1日2回までとし、以前に毒性のために減量が必要とされた用量を超えないこと。

●総投与量として25mg1日2回を超えてはならない。

3.2.3. 投与に際しての検査と注意事項

・本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置を行ってください。

詳細については「5. 主な副作用とその対策」の項(p.42-133)を参照してください。

注意を要する副作用等	検査と注意事項
骨髄抑制 (血小板減少症、貧血、好中球減少症、汎血球減少症等)	・血液検査(血球数算定、白血球分画等)を定期的実施する
感染症 (結核、敗血症、ウイルス性肝炎、日和見感染(サイトメガロウイルス等のウイルス感染等)、带状疱疹、尿路感染等)	・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 ・活動性の感染症がみられる場合は、回復後に本剤の投与を開始する ・感染症の徴候、症状について注意深く観察する ・ 带状疱疹に関しては、患者に対して開始前に带状疱疹の初期症状を説明し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を受けるよう指導する
進行性多巣性白質脳症(PML)	・PMLに伴う神経精神症状(意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等)の発現について注意深く観察する ・異常が認められた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行う
出血性事象	・臨床上明らかな出血を認める場合は、回復してから投与を開始すること ・血小板数が低い患者では出血リスクが高くなるため、定期的な血液検査を行い、出血の発現に注意する
肝機能障害	・肝機能検査を定期的実施する ・異常が認められた場合は適切な処置を行う
その他の注意 (非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍(二次発がん))	・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する

参考

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]における主な検査スケジュール

○: 実施	投与前	1週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	40週	48週	以後(80週まで)	
血液検査	血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
	血清生化学的検査 ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
	鉄検査 ³		○						○					○		○	16週ごと
	脂質検査 ⁴		○		※1				○					○		○	16週ごと
	凝固検査 ⁵	○	○	○					○					○		○	16週ごと
尿検査 ⁶	○	○	○					○					○		○	16週ごと	
バイタルサイン ⁷	○	○	○			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
体重	○	○	○			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと

- 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、芽球数比率)
- 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、重炭酸塩、血中尿素窒素、カルシウム、クロール、クレアチニン、γ-GTP、血糖、乳酸脱水素酵素、リン、カリウム、血清リパーゼ、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、尿酸
- 鉄検査: 鉄、総鉄結合能、フェリチン
- 脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白^{a)}
- 凝固検査: プロトロンビン時間(国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間
- 尿検査: 色調、pH、比重、ビリルビン、糖、ケトン体、白血球、亜硝酸塩、潜血、蛋白、ウロビリノーゲン
- バイタルサイン: 座位心拍数、座位血圧、呼吸数、体温

*1 高感度C反応性蛋白のみを測定する

a) Day1、4週のみ

⇒主な検査スケジュールについて: 別添1(p.144)参照

4. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

4.1. 適正な投与患者の選択

4.1.1. 投与前の注意事項

本剤の臨床試験成績をご確認・ご理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与に適切な患者を選択してください。

【効能又は効果】

効能又は効果	効能又は効果に関連する注意
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) ^{注)}	1) 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*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ってください。

* 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)」参照

本剤の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)に対する臨床的有効性は、造血幹細胞移植後の急性GVHD患者^{*1}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GVHD患者^{*2}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GVHD患者^{*3}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GVHD患者^{*4}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。

*1 試験対象患者

- ・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

*2 試験対象患者

- ・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

*3 試験対象患者

- ・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

*4 試験対象患者

- ・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

F12201試験、G12201試験では、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、組み入れられませんでした。2歳未満の用法及び用量については、4.2. 投与方法、投与期間中の注意事項(p32)を参照してください。

造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした各臨床試験における適応基準及び除外基準については、別添1(p.137-140)を参照してください。

注) 本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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)

【特定の背景を有する患者に関する注意】

対象患者	想定されるリスク及び解説
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) 結核について: p.50-51参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、結核を活動化させるおそれがあります。また、本剤を投与した患者において、結核の発現が報告されています。 本剤投与に先立って十分な問診を行い、結核の既往歴等について確認してください。必要に応じて胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査又はインターフェロン-γ遊離試験(IGRA)を行い、胸部CT検査を適宜行うことにより、結核感染の有無を確認してください。 結核の既感染者では、結核が活動化するおそれがあるので、必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬の投与を行い、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。また、本剤投与中に結核の活動化を認めた場合は、結核の治療を迅速に開始し、必要に応じて本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。 活動性の結核がみられる場合は、回復するまでは投与しないでください。回復後に投与を開始する場合は、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者 感染症について: p.45-47参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の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ります。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
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 ウイルス性肝炎について: p.48-49参照	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の免疫抑制作用により、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ります。 本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。
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 肝機能障害について: p.59参照	<ul style="list-style-type: none"> 移植片対宿主病に伴う肝病変を有する患者では、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、必要に応じて本剤の投与量を調節してください。
腎機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝され、活性代謝物を含む多くの代謝物が腎臓を介して排泄されることから、本剤を重度の腎機能障害のある患者や透析中の末期腎障害患者に投与する場合は、活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 腎機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に腎機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は肝臓で代謝されることから、本剤を肝機能障害患者に投与する場合、本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用のリスクが増加する可能性があります。 肝機能障害患者に投与する場合は、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してください。 本剤投与中に肝機能障害と診断された場合は、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて本剤を減量してください。
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> 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でください。 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)を含む生殖発生毒性が認められたとの報告があります。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> 投与中は授乳しないことが望ましいです。 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ります。
小児等	<ul style="list-style-type: none"> 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ません。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ません。
高齢者	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、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ます。

【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ですがCYP2C9によっても代謝されます。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ます。

【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	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してください。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してください。	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ます。
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ります。	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ます。
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	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してください。	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ます。
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	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してください。	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ます。

4.1.2. 投与前の確認事項(チェックリスト)

本剤の投与にあたり、以下の項目について確認してください。

【効能又は効果】

適応症を確認してください。該当しない場合は、他の治療法を検討してください。

適応	確認
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) ^{注)}	<input type="checkbox"/> はい 1)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 ^{*1} 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ってください。

*1 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)」参照

注)本剤に対して承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

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)

【禁忌】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、投与禁忌のため他の治療をご検討ください。

項目	確認	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
妊婦又は妊娠している可能性がある	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目に**ひとつでも「はい」がある場合**は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認		
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)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	結核を活動化させるおそれがあります。必要に応じて本剤投与開始前に抗結核薬の投与を行ってください。
感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがあります。
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 <small>日本肝臓学会ガイドライン一覧 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/</small>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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。本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。B型肝炎ウイルスの検査と投与開始前の処置についてはガイドラインをご参照ください。
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	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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です。
腎機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	本剤の血中濃度が上昇し、血球減少等の副作用発現リスクが増加する可能性があります。減量を考慮してください。
生殖能を有する患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	授乳しないことが望ましいです。
小児等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	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ません。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ません。
高齢者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	骨髄線維症患者を対象とした臨床試験では、高齢者(65歳超)で血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されています。

4 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

1. 適正な投与患者の選択 - 2. 投与前の確認事項(チェックリスト)

【投与前に確認する患者の状態及び既往等】

以下の項目について確認していただき、該当する項目がある場合は、本剤の投与の可否について検討をお願いいたします。また、投与する場合は、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。これらの確認は、副作用を早期に発見するためのベースラインの状態把握としても有用です。

項目	確認		
血小板数 急性GVHD 2万/mm ³ 未満の患者 慢性GVHD 2.5万/mm ³ 以下の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	急性GVHD 臨床試験における適応基準は血小板数2万/mm ³ 超、絶対好中球数1,000/mm ³ 超 ^{*2} でした。
絶対好中球数 1,000/mm ³ 以下の患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	慢性GVHD 臨床試験における適応基準は血小板数2.5万/mm ³ 超、絶対好中球数1,000/mm ³ 超 ^{*3} でした。
重篤な活動性の感染症を有する患者(細菌、真菌、ウイルス又は寄生虫感染を含む)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	回復後に投与をしてください。
コントロール不良なウイルス感染を有する患者(CMV、EBV、HHV-6、HBV、HBC等)	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	回復後に投与をしてください。
肝炎ウイルス感染又は既往を有する患者 B型肝炎ウイルス検査については、ガイドラインをご参照ください。 <input type="checkbox"/> HBs抗原陽性 <input type="checkbox"/> HBs抗原陰性でHbc抗体陽性又はHBs抗体陽性 ⇒B型肝炎ウイルス検査結果が上記に該当する場合、ガイドラインも参考に治療をご検討ください。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	B型肝炎ウイルス等が再活性化するおそれがあります。
日本肝臓学会ガイドライン一覧 https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/			
出血を認める患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	開始前に適切にコントロールしてください。 明瞭な出血がある場合は、回復後に本剤を投与してください。

*² 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]

*³ 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]、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]

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

【併用薬剤】

以下の薬剤を併用する場合は、観察を行うなど患者の状態に十分注意して投与してください。

項目	確認
強力なCYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/> 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し、やむを得ず併用する場合は本剤の減量を考慮するとともに血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4及びCYP2C9の両方を阻害する薬剤	<input type="checkbox"/> 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、個々の状況に応じて本剤を減量することを考慮するとともに、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4阻害剤	<input type="checkbox"/> 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、血球減少等の副作用の発現に注意してください。
CYP3A4誘導剤	<input type="checkbox"/> 本剤の血中濃度が低下し、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してください。

4.2. 投与方法、投与期間中の注意事項

4.2.1. 用法及び用量

錠 5mg・10mg

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。

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。

内用液

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。

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/m²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。

ジャカビ内用液小児用0.5%投与液量一覧表、を別添1(p.152)に掲載しています。あわせてご参照ください。

4.2.2. 用法及び用量に関連する注意

- ・**肝機能障害患者又は腎機能障害患者**では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、**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してください。
- ・**総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上を有する患者**では、より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することを考慮してください。
- ・投与にあたっては、特定の背景を有する患者に関する注意、併用注意の項も参照して、必要に応じて投与量を調節してください。
- ・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。

【副作用による用量調節】

本剤投与中に副作用が発現した場合は、患者の状態により適宜減量又は休薬してください。適切な処置によっても重大な副作用が軽快しない場合は、投与を中止してください。

ただし、**本剤の投与を中止(休薬含む)する場合は、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の状態に注意しながら投与量の漸減を考慮してください。**

■血球減少、総ビリルビン上昇による用量調節

副作用により本剤を休薬、減量する場合には、以下の基準を考慮し、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量		用量調整後の用量
1回10mg1日2回	減量	1回5mg1日2回
1回5mg1日2回	減量	1回5mg1日1回
1回4mg/m ² 1日2回	減量	1回2mg/m ² 1日2回

- ・1回5mg1日1回、1回2mg/m²1日2回で投与しており副作用が発現した場合は、本剤を休薬してください。

■血小板数減少による用量調節

血小板数	
1.5万/mm ³ 以上2万/mm ³ 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm ³ 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 ³ 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 ³ 未満	2万/mm ³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。

<フローチャート>

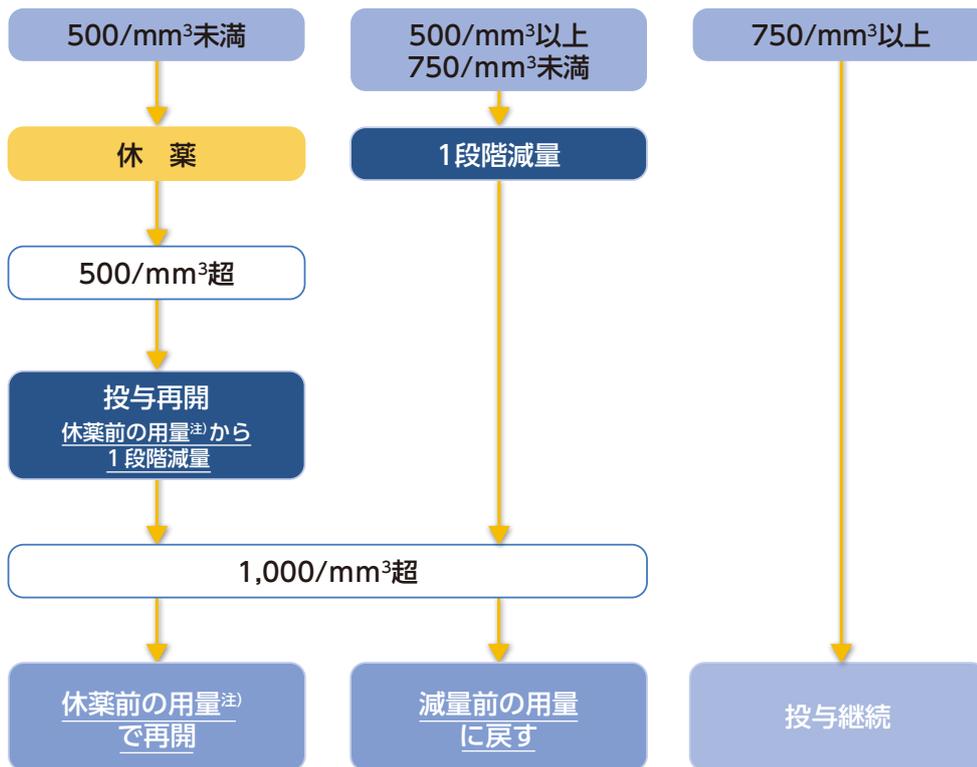


注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量としてください。

■好中球数減少による用量調節

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

<フローチャート>

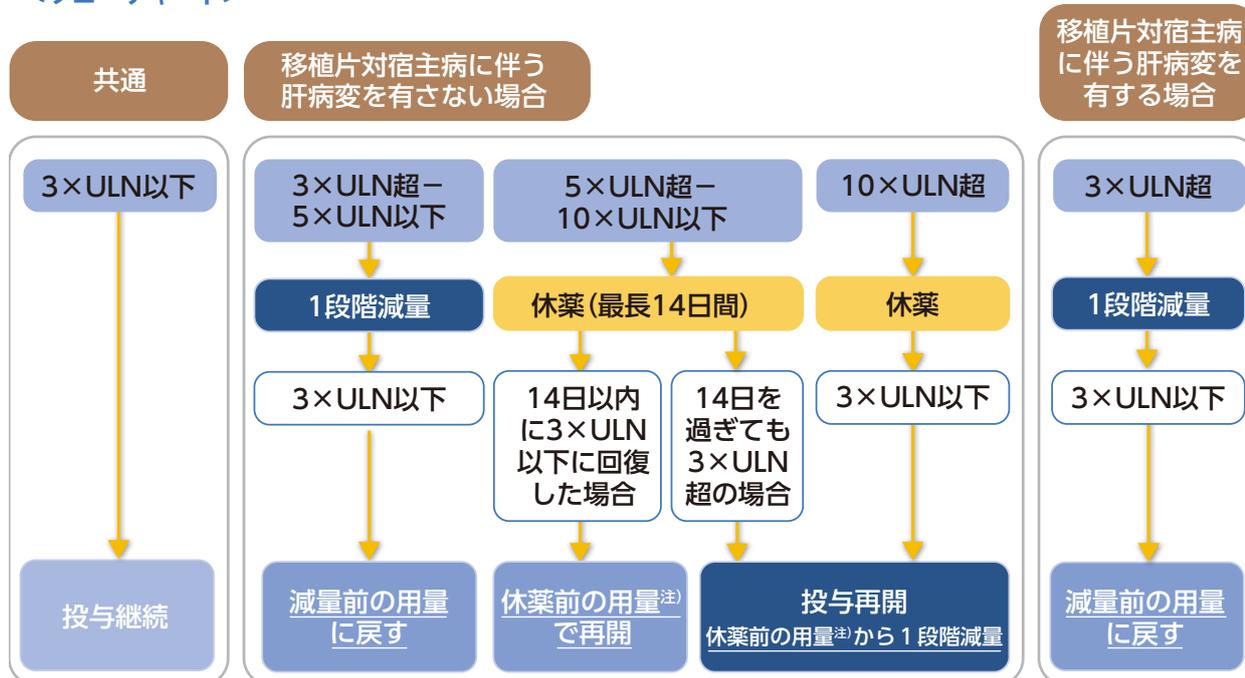


注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量としてください。

■総ビリルビン上昇による用量調節

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 ^{注)} 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 ^{注)} 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 ^{注)} 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。

<フローチャート>



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、減量前の用量としてください。
ULN: 基準値上限

■非血液学的副作用(総ビリルビン以外)

・非血液学的副作用が発現した場合は、以下の臨床試験(C2301試験、D2301試験)の用量漸減基準を参考にするなど、患者の状況に応じて減量、休薬もしくは中止するなど、適切な処置を行ってください(F12201試験、G12201試験においても、同様な用量漸減基準を用いていました)。

※総ビリルビンは「副作用による用量調節 総ビリルビン上昇による用量調節」(p.35)に別途記載しています。

参考

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]における非血液学的有害事象の用量漸減基準(抜粋)

最悪時の毒性	用量調節
臨床検査(腎臓)：血清クレアチニン	
グレード1(ULN超～1.5×ULN)	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード2(1.5×ULN超～3×ULN)	必須：グレード1以下又はベースライン値に回復するまで1段階減量し、その後減量前の用量を再開。
グレード3(3×ULN超～6×ULN)	必須：グレード2以下に回復するまで投与を中断したのち、1段階減量して投与再開。グレード1以下に回復した場合、減量前の用量を再開することができる。
グレード4(6×ULN超)	必須：投与を中断し、治験治療を中止。
臨床検査(肝臓)：AST増加、ALT増加	
ULN超～3×ULN	推奨：同じ用量で投与継続。
3×ULN超～5×ULN ・ベースライン値が3×ULN以下の患者	推奨：同じ用量で投与継続。異常値の確認後可及的速やか(なるべく48～72時間以内)に、LFT*の再検査を行う。再検査でも異常値が確認された場合、3×ULN以下に回復するまで1段階減量して投与する。3×ULN以下に回復するまで、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする： 14日以内に回復した場合、1段階増量。 14日を過ぎて回復した場合、1段階減量して投与継続。
・ベースライン値が3×ULN超～5×ULNの患者	推奨：同じ用量で投与継続。ベースライン値以下に回復するまで、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。
5×ULN超～10×ULN	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか(なるべく48～72時間以内)に、LFT*の再検査を行う。5×ULN以下に回復するまで、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。その後： 14日以内に回復した場合、同じ用量で投与再開。 14日を過ぎて回復した場合、1段階減量して投与再開。
10×ULN超～20×ULN	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか(なるべく48～72時間以内)に、LFT*の再検査を行う。5×ULN以下に回復するまで、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。その後、1段階減量して投与を再開。
20×ULN超 ・臨床的ベネフィットが得られていると治験担当医師により判断された患者	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか(なるべく48～72時間以内)に、LFT*の再検査を行う。3×ULN以下に回復するまで(ベースライン値が3×ULN超～5×ULNの患者の場合は5×ULN以下に回復するまで)、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターし、その後1段階減量して投与を再開する。1段階のみの減量が可能であり、5×ULNを超えて再発した場合、治験治療を中止する。
・その他のすべての患者	必須：治験治療を中止する。 異常値の確認後可及的速やか(なるべく48～72時間以内)に、LFT*の再検査を行う。ベースラインの状態に回復するまで、又は4週間超安定するまで、LFT*を週1回モニターするか、臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。
臨床検査(代謝)：無症候性的アミラーゼ及び/又はリパーゼ増加*1	
グレード1(ULN超～1.5×ULN)	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード2(1.5×ULN超～2×ULN)	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード3(2×ULN超～5×ULN)	推奨：グレード2以下に回復するまで投与を中断。 その後： 7日以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開。 7日を過ぎて回復した場合、1段階減量して投与を再開。
グレード4(5×ULN超)	推奨：投与を中断し、治験治療を中止。
有害事象(血管障害)：高血圧	
グレード3	推奨：グレード2以下に回復するまで1段階減量し、その後1段階増量。
グレード4	必須：投与を中断し、治験治療を中止。

最悪時の毒性	用量調節
有害事象(消化管)：脾炎	
グレード2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード3以上	必須：投与を中断し、治験治療を中止。
有害事象(消化管)：下痢^{*2}	
グレード1	推奨：同じ用量で投与継続。止瀉薬を開始してもよい。
グレード2	推奨：同じ用量で投与継続。止瀉薬を開始してもよい。
グレード3	推奨：グレード2以下に回復するまで1段階減量。 その後1段階増量。
グレード4	必須：投与中断。治験治療を中止。
有害事象(皮膚及び皮下組織障害)：発疹/光感受性	
グレード1	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード3	推奨：グレード2以下に回復するまで1段階減量。 その後： 7日以内に回復した場合、1段階増量。 7日を過ぎて回復した場合、1段階減量した用量を維持。
グレード4	必須：投与中断。治験治療を中止。
その他の有害事象	
グレード1又は2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード3	推奨：グレード2以下に回復するまで1段階減量。 推奨：グレード3以上の嘔吐又はグレード3の悪心の場合、(各院の診療基準に従って)制吐剤でコントロールできないときのみ投与を中断する。
グレード4	推奨：投与を中断し、その後、治験治療を中止。

※ LFTコア検査はALT、AST、GGT、総ビリルビン[総ビリルビンが2×ULNを超えた場合、分画値(直接及び間接)]、及びアルカリホスファターゼ[アルカリホスファターゼが2×ULNを超えた場合、分画値(アイソフォームの数量化)]から成る。

^{*1} 脾臓、肝臓及び胆嚢評価のためのコンピュータ断層撮影検査又はその他の画像検査は、グレード3以上のアミラーゼ及び/又はリパーゼが最初に確認されてから1週間以内に行う必要がある。減量後に、無症候性のグレード2のリパーゼ及び/又はアミラーゼ増加が再発した場合、治験治療を永続的に中止する。

^{*2} 腹部仙痛、軟便又は明らかな下痢の最初の徴候が認められた時点で、止瀉薬の使用を推奨する。

【治療効果が認められた場合の用量調節】

治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討してください。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2か月ごとに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してください。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ってください。

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

●副腎皮質ステロイド

治験責任医師により完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)が認められた患者では、Day7以前に副腎皮質ステロイドの漸減を開始してはならず、その後治験実施医療機関のガイドラインに従い漸減する(Day7以降に開始してほぼDay56まで続く7～8週間の漸減期間において5日ごとに10%の減量等)。

●カルシニューリン阻害薬(CNI)：シクロスポリン又はタクロリムス

CR又はPRと認められた患者では副腎皮質ステロイドの中止後CNIの漸減を可とするが、漸減は治験実施医療機関のガイドラインに従い実施する(1か月につき25%の減量等)。

●ジャカビ

CR又はPRと認められた患者では副腎皮質ステロイドの中止後、ジャカビの漸減を可とするが、開始はDay56以降とする。患者の状態の評価、現在の投与方法、治験責任医師の臨床判断を考慮して次の指針に従う：

Day56以降、2か月(56日)ごとに50%減量する。

1回目の減量後、急性GVHD症状が持続的に安定した場合には、以下のように2か月(56日)ごとに50%ずつ減量を行う。

- ・1回目の減量：5mg 1日2回経口投与
- ・2回目の減量：5mg 1日1回経口投与
- ・3回目の減量：投与中止

●急性GVHD再燃

Day56より前の副腎皮質ステロイド又はCNIの減量中に急性GVHDが再燃した場合、副腎皮質ステロイドを再増量可能とした。再増量後にCR又はPRが認められた場合は、副腎皮質ステロイドの再漸減を可能とした。Day56以降のジャカビ漸減中に急性GVHDが再燃した場合、ジャカビの増量(最高10mg 1日2回)を可能とした。

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

●副腎皮質ステロイド

慢性GVHDの症状を十分にコントロールすることのできる最低限の用量を使用するよう努力する。

CRを達成してから約2週間後に、以下のガイドラインに準じて副腎皮質ステロイドの漸減を試みることを推奨される。

漸減中に再燃が生じた場合は、投与を3か月以上継続してから漸減の再開を試みる。

副腎皮質ステロイドの漸減に関するガイドライン¹⁾

CR達成後の経過期間(週)	用量、mg/kg 体重
0	現行用量の副腎皮質ステロイドを連日投与(例：1mg)
2	現行用量の副腎皮質ステロイド(1mg)／隔日の投与量を50%減量*(0.5mg)
4	現行用量の副腎皮質ステロイド(1mg)／隔日の投与量を50%減量*(0.25mg)
6	現行用量の副腎皮質ステロイドを1mg隔日投与
8	現行用量の副腎皮質ステロイドを中止時まで2週ごとに10%減量

* 隔日投与

●CNI：シクロスポリン又はタクロリムス

副腎皮質ステロイドの中止後、CR又はPRが認められた場合は、Cycle7 Day1 (C7D1、1サイクル：28日間)以降、1か月ごとに25%減量するか、実施医療機関の規定に従って漸減する。

●ジャカビ

副腎皮質ステロイドの中止後、CR又はPRが認められた場合は、C7D1以降、2か月(56日)ごとに50%の減量を開始することができる。

1回目の減量後、慢性GVHD症状が持続的に安定した場合(慢性GVHDの徴候及び症状の悪化が認められない場合)には、2か月(56日)ごとに50%ずつ減量する。

- ・1回目の減量：5mg 1日2回経口投与
- ・2回目の減量：5mg 1日1回経口投与
- ・3回目の減量：投与中止

●慢性GVHD再燃

副腎皮質ステロイド又はCNIの減量中に慢性GVHDが再燃した場合、副腎皮質ステロイドを再増量可能とした。C7D1以降のジャカビ漸減中に慢性GVHDが再燃した場合、ジャカビの増量(最高10mg 1日2回)を可能とした。増量後28日以内にCR又はPRが認められた場合は、ジャカビの再漸減を可能とした。

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]における用量漸減基準

●ジャカビ

Day28にCR又はPRが認められた患者では、Day56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。

	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 ² 1日2回経口投与	2mg/m ² 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。

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。

	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 ² 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。

1) Flowers ME. et al.: Blood; 125: 606-615, 2015より改変

4.2.3. 投与に際しての検査と注意事項

・本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置を行ってください。

詳細については「5.主な副作用とその対策」の項(p.42-133)を参照してください。

注意を要する副作用等	検査と注意事項
骨髄抑制 (血小板減少症、貧血、好中球減少症、汎血球減少症等)	・血液検査(血球数算定、白血球分画等)を定期的実施する
感染症 (結核、敗血症、ウイルス性肝炎、日和見感染(サイトメガロウイルス等のウイルス感染等)、帯状疱疹、尿路感染等)	・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 ・活動性の感染症がみられる場合は、回復後に本剤の投与を開始する ・感染症の徴候、症状について注意深く観察する ・ 帯状疱疹に関しては、患者に対して開始前に帯状疱疹の初期症状を説明し、異常が認められた場合は速やかに適切な処置を受けるよう指導する
進行性多巣性白質脳症(PML)	・PMLに伴う神経精神症状(意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等)の発現について注意深く観察する ・異常が認められた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行う
出血性事象	・臨床明らかな出血を認める場合は、回復してから投与を開始すること ・血小板数が低い患者では出血リスクが高くなるため、定期的な血液検査を行い、出血の発現に注意する
肝機能障害	・肝機能検査を定期的実施する ・異常が認められた場合は適切な処置を行う
その他の注意 (非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍(二次発がん))	・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する

参考

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]における主な検査スケジュール

項目(○: 必須)	投与前	治療期				安全性 追跡調査 期間*4	長期追跡 調査期間*5
		Day1	Week 1-8*1	Week 12-20*2	治療終了*3		
血液 検査	血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	
	血清生化学的検査 ²	○	○	○	○	○	
	凝固検査 ³	○	○	○	○	○	
尿検査 ⁴	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン ⁵	○	○	○	○	○	○	
体重	○	○	○	○	○	○	

*1 1週ごとに検査を行う *2 4週ごとに検査を行う *3 早期の治療中止、Week 24(ジャカビでの治療をWeek 24までに完了した場合)、ジャカビの漸減を完了できない場合は最長Week 96まで試験を延長(漸減追跡調査)* *4 ジャカビの最終投与日から30日後に来院 *5 長期追跡調査期間[ランダム化後6・9・12・18・24ヵ月(生存者追跡調査含む)]に来院

*漸減追跡調査のため、Week 24-48まで8週ごと、それ以降は12週ごと、最長Week 96まで来院し、検査を行う

- 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、赤血球形態、白血球分画(好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数)、絶対好中球数(桿状核球を含む)、絶対網状赤血球数
- 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、γ-GTP、乳酸脱水素酵素、重炭酸塩、カルシウム、マグネシウム、クレアチニン、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン(総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ測定)、血中尿素窒素又は尿素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、空腹時血糖
- 凝固検査: プロトロンビン時間、国際標準比、部分トロンボプラスチン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、フィブリノーゲン
- 尿検査: 色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン
- バイタルサイン: 血圧(臥位又は座位)、脈拍、体温

⇒主な検査スケジュールについて: 別添1(p.145-146)参照

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]における主な検査スケジュール

項目(○: 必須)	投与前	治療期							治療終了*3	
		Cycle1				Cycle2-6*1	Cycle7	Cycle9-39*2		
	Day(Cycle内)	-28 - -1	1	8	15	22	1	1	1	
血液 検査	血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血清生化学的検査 ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	凝固検査 ³	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査 ⁴	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン ⁵	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

1 Cycleは28日間

*1 28日ごとに検査を行う *2 Cycle9 Day1及びその後12週ごとに検査を行う *3 治療中止もしくは無作為化治療期間[最長Cycle39(156週)]の終了*

*安全性追跡調査は最終投与日から30日後の来院時に実施し、長期追跡調査(生存状況及び新たな慢性GVHD療法、可能な場合は基礎疾患再発の評価)は試験参加終了するCycle39まで3ヵ月ごとに実施する

- 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画(好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数)、絶対好中球数(桿状核球を含む)、絶対網状赤血球数
- 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、γ-GTP、乳酸脱水素酵素、カルシウム、マグネシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ直接ビリルビン・間接ビリルビンを測定)、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、血中尿素窒素又は尿素、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、空腹時血糖
- 凝固検査: プロトロンビン時間、国際標準比、活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、フィブリノーゲン
- 尿検査: 色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン
- バイタルサイン: 臥位血圧、脈拍、体温

⇒主な検査スケジュールについて: 別添1(p.147-148)参照

なお、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]における主な検査スケジュールについても、別添1(p.149-152)に掲載しています。あわせて、ご参照ください。

5. 主な副作用とその対策

本剤の国内における使用経験は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分ご注意ください。また、本剤を服用される患者又はそのご家族に対しては、投与前に本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得た上で本剤の投与を開始してください。

5.1. 骨髄抑制	44
5.2. 感染症	45
5.2.1. ウイルス性肝炎	
5.2.2. 結核	
5.2.3. 帯状疱疹	
5.2.4. 尿路感染	
5.3. 進行性多巣性白質脳症	55
5.4. 出血性事象	57
5.5. 間質性肺疾患	58
5.6. 肝機能障害	59
5.7. 心不全	60
5.8. 高血圧	62
5.9. その他の注意事項	63
ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)	
5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況	66
5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況	95

- 特段の記載のない限り、副作用・有害事象データは下記の時点の評価です。
- 副作用・有害事象の重症度評価は、NCI(National Cancer Institute)のCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)のグレード分類に準じています。各臨床試験で用いたVersionは下記のとおりです。

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]	<ul style="list-style-type: none"> ・アジア人の骨髄線維症患者*120例(日本人患者30例を含む)を対象としたルキシソリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検非対照試験です。 ・被験者全体及び日本人被験者で発現した副作用をそれぞれ解析しました(データカットオフ: 2013年6月)。 ・副作用の重症度評価にはCTCAE ver.4.03を用いました。 <p>※試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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

<p>海外第Ⅲ相試験 [351試験、A2352試験]</p>	<ul style="list-style-type: none"> 351試験は骨髄線維症患者^{*309}例を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、プラセボ対照、二重盲検無作為化比較試験です。 A2352試験は骨髄線維症患者^{*219}例を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験です。 351試験及びA2352試験の無作為化治療期にルキシリチニブを投与された被験者で発現した副作用を併合解析しました(351試験のデータカットオフ: 2013年1月、A2352試験のデータカットオフ: 2012年12月)。 副作用の重症度評価にはCTCAE ver.3.0を用いました。 <p>※試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>真性多血症患者を対象とした臨床試験</p>	
<p>国際共同第Ⅲ相試験 [B2301試験][*]</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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^{*222}例(日本人患者18例を含む)を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験です。 被験者全体及び日本人被験者(ルキシリチニブ群に無作為化された日本人被験者数が6例と少ないことから、BAT群からルキシリチニブにクロスオーバーした被験者を含む)で発現した副作用をそれぞれ解析しました(データカットオフ: 2014年9月)。 副作用の重症度評価にはCTCAE ver.3.0を用いました。 <p>※試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 真性多血症患者(WHO分類) 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450cm³以上の脾腫を有する患者
<p>造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験</p>	
<p>国際共同第Ⅲ相試験 [C2301試験、D2301試験]</p>	<ul style="list-style-type: none"> C2301試験は造血幹細胞移植後の急性GVHD患者^{*1309}例(日本人患者30例を含む)を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験です。 D2301試験は造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者^{*2329}例(日本人患者37例を含む)を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、BAT対照、非盲検無作為化比較試験です。 被験者全体及び日本人被験者で発現した有害事象をそれぞれ解析しました(C2301試験のデータカットオフ: 2020年1月、D2301試験のデータカットオフ: 2020年5月)。 C2301試験、D2301試験の有害事象の重症度評価にはCTCAE ver.4.03(C2301試験: MedDRA ver.22.1、D2301試験: MedDRA ver.23.0)を用いました。 <p>※1 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>※2 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
<p>小児を対象とした 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 [F12201試験]、 国際共同第Ⅱ相試験 [G12201試験]</p>	<ul style="list-style-type: none"> F12201試験は造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者^{*145}例(日本人患者6例を含む)を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検単群試験です。 G12201試験は造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者^{*245}例(日本人患者7例を含む)を対象としたルキシリチニブの有効性及び安全性を検討した多施設共同、非盲検単群試験です。 被験者全体及び日本人被験者で発現した有害事象をそれぞれ解析しました(F12201試験のデータカットオフ: 2023年2月、G12201試験のデータカットオフ: 2022年10月)。 F12201試験、G12201試験の有害事象の重症度評価にはCTCAE ver.4.03(MedDRA ver.25.1)を用いました。 <p>※1 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>※2 試験対象患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>なお、F12201試験、G12201試験では、28日齢以上2歳未満の患者は、当該年齢グループの組み入れ前に目標患者数に到達したため、組み入れられませんでした。2歳未満の用法及び用量については、4.2. 投与方法、投与期間中の注意事項(p32)を参照してください。</p>

^{*}本項に掲載している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]の副作用は80週(データカットオフ: 2014年9月)時点のデータです。電子添文に掲載している当該試験の副作用は、効能又は効果の一変承認時までの集計(データカットオフ: 2014年1月)であり、本項のデータと異なります。

CTCAEの各バージョンは、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版、有害事象共通用語規準 ver4.0 日本語訳JCOG版を参照 <https://jcog.jp/doctor/tool/index.html>

5.1. 骨髄抑制

〈特徴〉

- ・本剤のJAK1及びJAK2阻害作用により、造血機能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、本剤投与により血小板減少、貧血、好中球減少、汎血球減少症等があらわれることがあります。
- ・本剤投与により用量依存的に血小板が減少する可能性があります。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、高齢者(65歳超)では、血小板減少症等の発現が増加することが報告されています。

骨髄抑制の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況
血小板減少症(p.66-67)、貧血(p.68-69)、好中球減少症(p.70-71)]の項
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況
血小板減少症(p.95-98)、貧血(p.99-101)、好中球減少症(p.102-105)]の項

〈投与にあたって〉

- ・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)を行ってください。
- ・本剤投与中に血球減少が認められた場合は、減量又は休薬を考慮するなど適切な処置を行ってください。
- ・本剤投与開始前の血小板数が $20\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の骨髄線維症患者では、血小板減少症の発現が高頻度で認められていますので、注意が必要です。
- ・血小板減少はほとんどの場合は可逆的であり、通常減量又は休薬により管理可能です。
- ・好中球減少はほとんどの場合は可逆的であり、休薬により管理可能です。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・ **MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・ **PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・ **GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

[症例経過]

本剤による貧血及び休薬による骨髄線維症の症状再発(汎血球減少、脾腫増大)がみられた症例の経過を「ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)」の項(p.64-65)に掲載しています。

5.2. 感染症

〈特徴〉

- ・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を阻害することから、免疫を抑制する可能性があります。
- ・本剤の投与により細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症(带状疱疹、尿路感染、結核等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、感染症により死亡に至った症例が報告されています。
- ・B型肝炎ウイルス等の肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあります。
- ・好中球減少や易感染性の状態にある患者では、感染症の発現リスクが高くなると考えられますので、特に注意してください。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で感染症の発現率が高い傾向が認められています。
- ・感染症は造血幹細胞移植後の患者で高頻度に認められる合併症です。GVHD罹患やGVHDの予防又は治療のための免疫抑制剤の使用により、ウイルスや真菌に対して易感染状態となっていますので注意が必要です。

感染症の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 感染症]の項(p.72-73)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 感染症]の項(p.106-113)

〈投与にあたって〉

- ・本剤の投与開始前に重篤な活動性の感染症がみられる場合は、回復後に投与を開始してください。
- ・感染症の発現リスクが高いと考えられる場合は、適切な予防措置を考慮してください。
- ・本剤投与中は、感染症の徴候・症状を注意深く観察してください。
- ・感染症の発現や活動化など異常が認められた場合は、本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。また、感染症に対する適切な治療を迅速に開始してください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・ **MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・ **PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・ **GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫

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

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]に参加した国内症例で、白血球数が低下していない時期に、帯状疱疹、急性胆嚢炎、肺炎、尿路感染症、急性腸炎、細菌性肺炎などの感染症を発現した症例が報告されていますので、臨床症状等の経過を注意深く観察してください。

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: プレドニゾロン 併用薬: デフェラシロクス、ランソプラゾール、フロセミド、モルヒネ硫酸塩水和物、トリアゾラム、ゾピクロン、酸化マグネシウム、センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物、フェブキソスタット、センナ・センナ実、ベタヒスチンメシル酸塩、塩酸ロメリジン、リザトリプタン安息香酸塩
備考	国内症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
30～10mg (111日間)	投与開始日	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。
↓	投与105日目	右股関節痛、右下肢に発疹出現。
休薬① (2日間)	投与109日目	38℃の発熱、嘔気と胃痛を自覚。
↓	投与111日目 (休薬日)	嘔吐出現し、夜分より本剤休薬。
10mg (8日間)	休薬①2日目 (再開日)	皮膚科にて帯状疱疹の診断で入院。右臀部～大腿～膝下遠位まで紅暈を伴う小水疱あり。 アシクロビル750mg/日点滴静注、アセトアミノフェン1,600mg/日内服開始。 夜分より本剤10mg/日(5mg、1日2回)で内服再開。
↓	再開①6日目	38℃の発熱、肝酵素上昇及びC-反応性蛋白(CRP)上昇発現。
休薬② (46日間)	再開①8日目 (休薬日)	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。
↓	休薬②2日目	血小板低下により、夕分より本剤休薬。
20mg (47日間)	休薬②3-4日目	36.3℃と解熱、皮疹も改善し、帯状疱疹は回復。 帯状疱疹後神経痛に対し、プレガバリン150～200mg/日、トラマドール塩酸塩+アセトアミノフェン配合錠(頓用)の内服開始。
↓	休薬②11日目	CRP陰性化のため退院。
10mg (12日間)	休薬②42日目	急性胆嚢炎は回復。
↓	休薬②43日目	輸血目的にて来院。体温38.8℃、動脈血酸素飽和度(SpO ₂)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。
20mg (27日間)	休薬②44日目	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。
↓	休薬②46日目 (再開日)	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。
中止	再開②54日目	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。
	再開②56日目	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。
	再開②60日目	本剤20mg/日(10mg、1日2回)にて投与再開。 解熱維持のため、退院。
	再開②86日目 (中止日)	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。
	中止翌日	酸素吸入・抗生剤(TAZ/PIPC)18.0g/日の点滴投与開始。解熱緩慢で意識が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・CRP0.25mg/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。

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置
中止2日目	発熱・腹痛あり、CRP18.89mg/dLと炎症反応強いため、抗生剤(TAZ/PIPC) 18.0g/日を投与。疼痛に対し、塩酸ペンタゾシン注7.5mg/日(頓用)を投与。 内服薬(プレドニゾロン、ランソプラゾール、アセトアミノフェン、モルヒネ硫酸塩水和物)を再開。夕食より食事摂取可能。
中止3日目	腹痛・胃腸症状は改善傾向。
中止4日目	食事・水分の摂取可能となる。内服薬(フェブキソスタット、プレガバリン、ベタヒスチンメシル酸塩)を再開。
中止5日目	尿一般細菌検査: <i>Proteus mirabilis</i> ・ <i>Escherichia coli</i> 8×10 ⁴ CFU/mL。
中止6日目	糞便一般細菌検査: <i>Enterococcus gallinarum</i> ・ <i>Escherichia coli</i> 陽性。体温37.4℃、CRP1.12mg/dL。
中止9日目	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。CRP1.66mg/dLと再度上昇。抗生剤(TAZ/PIPC)中止し、テイコプラニン800mg/日、メロペナム水和物2g/日の点滴投与開始。
中止10日目	テイコプラニン400mg/日へ減量。
中止14日目	体温36.1℃。便状態は普通便に改善。
中止17日目	体温36.1℃。レボフロキサシン500mg/日の内服開始。
中止21日目	症状軽快のため、退院。
中止37日目	体温36.9℃、CRP1.39mg/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 ³)	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

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

5.2.1. ウイルス性肝炎

〈特徴〉

- ・本剤投与によりB型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBe抗体もしくはHBs抗体陽性の患者において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。

ウイルス性肝炎の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 ウイルス性肝炎]の項(p.74)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 ウイルス性肝炎]の項(p.114)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与により肝炎ウイルス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感染の有無を確認し、本剤投与開始前に適切な処置の実施を考慮**してください。B型肝炎感染歴の確認については、**B型肝炎治療ガイドライン「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」**も参考にご検討ください。

日本肝臓学会ガイドライン一覧

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/

- ・本剤投与中は、B型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者(HBs抗原陰性かつHBe抗体もしくはHBs抗体陽性の患者)では、定期的に肝炎ウイルスマーカーや肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。また、異常が認められた場合は、肝臓専門医にご相談ください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・**MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・**PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・**GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫ B型肝炎再活性化がみられた症例¹⁾

海外で、本剤投与開始から約8ヵ月後にB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が報告されています。HBVキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性でHBe抗体陽性又はHBs抗体陽性の患者)では、本剤の免疫抑制作用によりHBVが再活性化する可能性がありますので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス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してください。また、本剤投与中はHBV再活性化の発現に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行ってください。

患者背景	
性別・年齢	男・70代
使用理由(合併症)	本態性血小板血症後骨髄線維症(脾腫、HBVキャリア)
併用薬	不明
備考	海外(台湾)症例

1日投与量(投与期間)	症状・経過及び処置
40mg(約8ヵ月) ↓ 漸減中止	<p>本態性血小板血症から移行した骨髄線維症に対し、本剤40mg/日の投与を開始した(投与開始日不明)。患者は本剤に対し良好な反応を示した。</p> <p>投与開始から約8ヵ月後、ALT 179U/L、AST 136U/Lを認めた。</p> <p>当初、薬剤誘発性肝毒性と考えられ、サイトカインリバウンド現象を避けるために段階的に本剤の減量を開始した。</p> <p>しかし、本剤10mg、1日2回の維持量でも、ALT及びASTはそれぞれ291U/L及び185U/Lまで増加し続けたため、徐々に本剤の投与を中止した。</p> <p>両酵素の血清中濃度は、本剤投与中止1ヵ月後も上昇したままであり、血漿中HBV-DNAは1.23×10^7 copy/mLと高値を認め、HBV再活性化が確認された。血清学的検査の結果は抗HBe抗体陽性であったが、HBe抗原検査は陰性であった。</p> <p>抗ウイルス薬(entecavir)の投与を開始し、ALT及びASTは徐々に減少した。血漿中HBV-DNA値の再測定は、両肝酵素の正常化後に予定された。</p>

1) Shen CH. et al.: Ann Hematol; 93: 1075-1076, 2014

5.2.2. 結核

〈特徴〉

- ・本剤投与により結核が発現又は活動化するおそれがあります。

結核の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 結核]の項(p.75)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 結核]の項(p.114)

〈投与にあたって〉

- ・**結核の既感染者(潜在性結核感染症患者: 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、本剤投与により結核が再活性化するおそれがあるため、**本剤投与に先立って十分な問診*を行い、結核の既往歴等について確認してください。**必要に応じて胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査又はインターフェロン-γ遊離試験(IGRA)を行い、胸部CT検査を適宜行うことにより、結核感染の有無を確認してください。なお、個々の患者情報を考慮し、必要に応じて本剤の投与開始前に抗結核薬を投与してください。

* 症状(長引く咳、発熱、寝汗、倦怠感等)、結核の既往歴、結核発病者との接触の有無、免疫低下を伴う病態(糖尿病、透析・移植患者、HIV感染患者等)の有無、免疫抑制作用のある薬剤の使用の有無等の確認

- ・活動性の結核がみられる場合は、回復後に本剤を投与してください。回復後に投与を開始する場合は、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。
- ・本剤投与中に結核の活動化を認めた場合は、結核の治療を迅速に開始し、必要に応じて本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。
- ・結核発病者及び結核の既感染者の対応については、結核専門医もしくは呼吸器内科医又は感染症内科医にご相談ください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・MF [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・PV [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・GVHD [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

〈患者への説明〉

- ・本剤の投与開始前に、患者に対して結核のリスクについて説明し、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)が認められた場合は速やかに医師に連絡し、治療を受けるよう指導してください。

参考

結核について¹⁾

症状

肺結核^{*1}では、咳、痰、血痰、咯血、胸痛、呼吸困難等の呼吸器症状が多いが、発熱、盗汗(寝汗)、全身倦怠感、易疲労感、体重減少などの全身症状のみで受診することも少なくない。

*1 結核菌の侵入門戸は呼吸器であるので、肺結核が最も多いが、他に様々な部位を侵し、侵された部位による症状が前面に出る。肺外結核では肺に病変があることが多いが、まったく肺に病変がみられないこともある。

治療

- ・結核発病者: 標準治療として、isoniazidとrifampicinに、ethambutol又はstreptomycinを加えた3剤、又はpyrazinamideを加えた4剤併用
- ・潜在性結核感染症(LTBI): 原則としてisoniazidを6ヵ月又は9ヵ月投与

治療適用の実際

積極的にLTBI治療の検討を要するのは(右表で勧告レベルA) 相対危険度で4以上と考えられ、HIV/AIDS、臓器移植(免疫抑制薬使用)、珪肺、慢性腎不全による血液透析、最近の結核感染(2年以内)、胸部X線画像で線維結節影(未治療の陈旧性結核病変)、生物学的製剤の使用が該当する。また、副腎皮質ステロイド薬の用量が多い時にはLTBI治療の検討が必要と考えられる。ある程度発病リスクが高く、リスク要因が重複した場合にLTBI治療の検討を行うのは(右表で勧告レベルB)、経口および吸入副腎皮質ステロイド薬の使用、その他の免疫抑制薬の使用、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除等である。

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫ 結核の症例²⁾

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験]に参加した症例で、重篤な結核の発現が報告されています。結核の既感染者では本剤の免疫防御機構への影響により結核が再活性化する可能性がありますので、本剤投与に先立って結核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してください。また、本剤投与中は結核の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合は適切な処置を行ってください。

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(A2352試験)に登録され、本剤の投与を開始した。その後、患者に発熱、寝汗、体重減少および左鼠径部の腫瘍を認めた(時期不明)。症状発現から2ヵ月後に入院した。</p> <p>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および左肺底の肺泡音の低下、明確な肝脾腫大(DL22.5cm)、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$277 \times 10^4 / \text{mm}^3$、ヘモグロビン8.1g/dL、白血球数$5,490 / \text{mm}^3$(好中球64.8%、リンパ球26%、単球8.4%)、血小板数$6.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$、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) 6.94mg/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。</p> <p>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。</p> <p>腹部CTスキャンで、傍大動脈、大動脈大静脈間、腸骨およ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、ピラジナミドおよびエタンブトールを用いる標準的な結核治療が開始された。</p>

2) Colomba C. et al.: BMC Res Notes; 5: 552, 2012

表 潜在性結核感染症患者における活動性結核発病リスク要因

対象	発病リスク ^{*2}	勧告レベル ^{*3}	備考
HIV/AIDS	50-170	A	
臓器移植(免疫抑制剤使用)	20-74	A	移植前のLTBI治療が望ましい
珪肺	30	A	患者が高齢化しており、注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10-25	A	高齢者の場合には慎重に検討
最近の結核感染(2年以内)	15	A	接触者健診での陽性者
胸部X線画像で線維結節影(未治療の陈旧性結核病変)	6-19	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4.0	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド薬(経口)使用	2.8-7.7	B	用量が大きく、リスクが高い場合には検討
副腎皮質ステロイド薬(吸入)使用	2.0	B	高容量の場合は発病リスクが高くなる
その他の免疫抑制剤使用	2-3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5-3.6	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2-3	B	
喫煙	1.5-3	B	
胃切除	2-5	B	
医療従事者	3-4	C	最近の感染が疑われる場合には実施

*2 発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

*3 勧告レベル A: 積極的にLTBI治療の検討を行う B: リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う C: 直ちに治療の考慮は不要 (日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性結核感染症治療指針: 結核; 88: 497-512, 2013より改変)

1) 日本結核病学会 編: 結核診療ガイド. 南江堂, 東京, 2018

5.2.3. 带状疱疹

〈特徴〉

- ・本剤投与により、带状疱疹があらわれることがあります。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向がみられています。

带状疱疹の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 带状疱疹]の項(p.76-77)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 带状疱疹]の項(p.115-116)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中は、带状疱疹の徴候・症状を注意深く観察してください。
- ・異常が認められた場合は、本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。また、適切な抗ウイルス薬による治療を迅速に開始してください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・MF [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・PV [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・GVHD [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

〈患者への説明〉

- ・本剤の投与開始前に、**患者に対して带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は速やかに医師に連絡し、治療を受けるよう指導してください。

参考

带状疱疹について

症状

皮疹が発現する1週間前以内の前駆症状として神経痛様の痛みやそう痒感が発現する。その後知覚神経の走行に一致して、片側性の帯状皮疹が発現し、それとともに痛みが強まる。皮膚症状は、浮腫性の紅斑が生じた後、その紅斑上に丘疹が発現し、水疱が形成される。水疱はやがて痂皮を形成して乾燥し、全経過2～3週間で治癒する。

治療

- ・できるだけ早期に抗ウイルス薬の全身投与を開始する。
- ・通常は内服抗ウイルス薬を使用するが、重症例では入院のうえ、点滴静注を行う。

五味康行, 奥野良信: 総合臨床; 60: 2246-2252, 2011
浅田秀夫 監修: 今日の治療指針2021, 医学書院, 東京, 2021

【症例経過】(真性多血症患者)

≪症例の概要≫ 带状疱疹がみられた症例

真性多血症を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]に参加した国内症例で、重篤な带状疱疹がみられた症例が報告されました。带状疱疹は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と考えられますので、患者の徴候を注意深く観察し、带状疱疹が疑われる症状・所見がみられた場合は、速やかに適切な診断および治療を開始してください。

患者背景	
性別・年齢	女・60代
使用理由(合併症)	真性多血症 (高血圧、高尿酸血症、ネフローゼ症候群、背部痛、便秘、胃炎)
併用薬	センノシドA・Bカルシウム塩、レバミピド、アムロジピンベシル酸塩、アロプリノール、ロサルタンカリウム、ジピリダモール、ワルファリンカリウム、インドメタシン
備考	国内症例

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
20mg (218日間)	投与開始日	BAT群(ヒドロキシカルバミド)からクロスオーバーし、本剤20mg(10mg、1日2回)の投与開始。
↓	投与217日目	夜間、顔面に腫脹及び疼痛が発現。带状疱疹の発現。
中止	投与218日目 (中止日)	近医を受診し、近医は带状疱疹と診断。 入院日が翌日となったため、当日はアシクロビル製剤の点滴静注後一旦帰宅。 治験担当医師は本剤を中止。
↓	投与219日目	近医に入院した。 アシクロビル製剤(250mg×2/日) ¹ の点滴静注開始。 その他治療薬として、アセトアミノフェン(200mg×3、1日3回)、メコバラミン(500μg×3、1日3回)、プレガバリンカプセル(75mg×2、1日2回)、スルファジアジン軟膏(50g、前顔部)を投与。
20mg 不明	投与225日目	アシクロビル製剤投与終了。
	投与226日目	带状疱疹軽快にて退院。
	投与231日目	治験実施施設の皮膚科外来受診。带状疱疹 grade1にて、本剤再開問題なしと診断。その後本剤20mg/日にて投与再開。
	投与247日目	血液内科受診。皮疹は治癒。带状疱疹後疼痛は残存。 带状疱疹は回復。带状疱疹後疼痛は引き続き経過観察。

BAT: Best Available Therapy

¹ 静注用アシクロビル製剤の用法用量について、腎機能等を考慮して調整するべき場合があります。各症例での用法用量を決定するにあたっては、アシクロビル製剤の使用上の注意等をご参照ください。

5.2.4. 尿路感染

〈特徴〉

- ・本剤投与により尿路感染があらわれることがあります。

尿路感染の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 尿路感染]の項(p.78-79)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 尿路感染]の項(p.117-118)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中は、尿路感染の徴候・症状を注意深く観察してください。
- ・異常が認められた場合は、本剤を減量、休薬もしくは中止するなど適切な処置を行ってください。また、適切な治療を迅速に開始してください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・ **MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・ **PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・ **GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

5.3. 進行性多巣性白質脳症

〈特徴〉

- ・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を阻害することから、免疫を抑制する可能性があります。そのため、本剤によりJC polyoma virus (JCV) が再活性化され、進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; 以下、PML) があらわれるおそれがあります。

PMLの発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 進行性多巣性白質脳症]の項 (p.80)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 進行性多巣性白質脳症]の項 (p.119)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中及び投与終了後はPMLに伴う神経精神症状(意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等)の発現について注意深く観察してください。
- ・症状があらわれた場合は、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開始してください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・ **MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項 (p.11-13)
- ・ **PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項 (p.21-23)
- ・ **GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項 (p.32-37)

参考

PMLはどのような疾患か

- ・進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) はJCウイルス (JC virus: JCV) による中枢神経感染症の一形態である。亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的とされるが、基礎疾患によっては長期生存例もある。ただし、その場合も機能障害を残すことが多い。
- ・主に細胞性免疫の低下を背景に発症するが、近年は新規疾患修飾療法による薬剤関連PMLが目目されている。
- ・PMLの診断は、臨床症候、頭部MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) のJCV DNAの検出、病理所見および除外診断を柱とするが、無症候性PMLも存在する。
- ・根治に至るJCVに特異的な抗ウイルス薬ではなく、治療の基本は免疫機能の回復と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) への対応である。

薬剤関連PMLの治療

- ・薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療の基本は、誘因薬剤の減量または中止し、免疫学的な回復を図る (推奨の強さ2、エビデンスの確実性D)。
- ・ナタリズマブ関連PMLの治療は、薬剤中止と血液浄化療法が用いられるが、最近、ナタリズマブ関連PMLで血漿浄化療法を検討し、生命予後および転帰改善に結びついていないことを報告している。また、塩酸メフロキン*・ミルタザピン*投与も行われることがある (推奨の強さ2、エビデンスの確実性D)。
- ・フィンゴリド関連PMLの治療は、薬剤投与の中止、塩酸メフロキン*、ミルタザピン*により有効性を認めたとの報告がある (推奨の強さ2、エビデンスの確実性D)。
- ・無症候性PMLの段階で治療を開始することが望まれるが、無症候性PMLでの血液浄化療法は免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS) 発症による機能障害を増悪する可能性がある。

* 保険適応外使用

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 編: 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2023 (2023年2月発行)
(<https://square.umin.ac.jp/prion/guideline/index.html>)

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫ 進行性多巣性白質脳症(PML)の症例¹⁾

海外で実施された臨床試験に参加した症例で、PMLの発現が報告されています。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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。</p> <p>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T₂-依存性シグナル変化及び左中前頭葉及び左後側頭葉内の小さな病変を認め、PMLが強く示唆された。これらの病変が本剤と関連するかどうかは不明であったため、本剤は徐々に中止された。</p> <p>最初の腰椎穿刺ではJCポリオーマウイルス(JCV)は検出されず、その他すべての脳脊髄液検査で特に異常はみられなかった。ヒト免疫不全ウイルスの検査結果は陰性であり、リンパ球絶対数は885/mm³と低かったが、CD4およびCD8 Tリンパ球絶対数は正常であった。</p> <p>その後も症状は進行し続け、重度の左上位運動ニューロン病変による顔面麻痺、両側性の錐体路徴候、並びに重度の不全失語症、構語障害及び運動失調がみられた。再度のMRIで右前頭葉後部及び頭頂葉の広範なシグナル異常及び対側のまばらなシグナル異常を認めた。</p> <p>患者は最終的に脳生検を受け、組織学的所見では、PMLと一致する病勢盛んな反応性グリオーシスが認められた。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かかわらず、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>

1) Wathes R. et al.: N Engl J Med; 369: 197-198, 2013

5.4. 出血性事象

〈特徴〉

- ・本剤投与により出血性事象があらわれることがあります。
- ・脳出血等の頭蓋内出血*や胃腸出血等の重篤な事象（死亡を含む）も報告されています。
- ・骨髄線維症に伴う骨髄抑制又は本剤による血液毒性に起因する血小板減少により、出血のリスクが高くなると考えられます。
- ・造血幹細胞移植後の患者では、骨髄破壊的移植前処置歴、高グレードの急性GVHD、高度の血小板減少症の持続といった出血要因を多く伴う場合、出血は高頻度に認められるので注意が必要です。

出血性事象の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 出血性事象]の項(p.81-84)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 出血性事象]の項(p.120-123)

〈投与にあたって〉

- ・臨床上明らかな出血を認める場合は、回復してから投与を開始してください。
- ・本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を実施し、血小板減少がみられた場合は適切に投与量を調節してください。また、重度の血小板減少を有する患者では出血のリスクが高くなると考えられますので、特に注意してください。
- ・出血の徴候・症状等の異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
* 頭蓋内出血の初期症状としては、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等が予想されます。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・[5.1.骨髄抑制]の項(p.44)
- ・**MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・**PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・**GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

5.5. 間質性肺疾患

〈特徴〉

- ・本剤投与により間質性肺疾患があらわれるおそれがあります。

間質性肺疾患の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 間質性肺疾患]の項(p.85)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 間質性肺疾患]の項(p.124-125)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中は、咳嗽(特に乾性咳嗽)、呼吸困難、発熱等の間質性肺疾患の徴候・症状を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・MF [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・PV [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・GVHD [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

5.6. 肝機能障害

〈特徴〉

- ・本剤投与により肝機能障害があらわれることがあります。本剤の臨床試験において肝機能障害の発現が報告されており、特にトランスアミナーゼ上昇が比較的高い頻度でみられています。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、肝不全/門脈血栓症により、死亡に至った症例が報告されています。また、外国人患者と比較して、日本人患者で肝機能障害がより多く発現する傾向がみられています。

肝機能障害の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 肝機能障害]の項(p.86-89)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 肝機能障害]の項(p.126-129)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中は定期的に肝機能検査等を行い、検査値の異常や肝機能障害の徴候及び症状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、必要に応じて本剤を減量もしくは休薬するなど適切な処置を行ってください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・ **MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・ **PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・ **GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

5.7. 心不全

〈特徴〉

- ・本剤投与により心不全があらわれるおそれがあります。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、高齢者(65歳超)では、心不全等の発現が増加することが報告されています。

心不全の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 心不全]の項(p.90)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 心不全]の項(p.130-131)

〈投与にあたって〉

- ・本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、労作時の息切れ、易疲労感、発作性の呼吸困難等の異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・MF [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・PV [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・GVHD [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫ 心不全の悪化がみられた症例

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]に参加した国内症例で、重篤な心不全の悪化がみられた症例が報告されています。本剤投与後は、心疾患の症状や徴候を注意深く観察し、異常がみられた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な治療を開始してください。

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: プレドニゾロン、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: レボチロキシナトリウム、アロプリノール、ラクトミン、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有り

1日投与量 (投与期間)	症状・経過及び処置	
40mg (15日間)	投与開始日	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。
↓	投与15日目	ヘモグロビン6.9g/dL、血小板数 $10.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に低下し、本剤10mg/日(5mg、1日2回)に減量。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) 351.3pg/mL。 ヘモグロビン6.0g/dL、血小板数 $5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と悪化し、本剤休薬。
↓	投与22日目 (休薬日)	ヘモグロビン5.0g/dL。赤血球濃厚液2単位輸血。
↓	休薬7日目	ヘモグロビン6.1g/dL。赤血球濃厚液2単位輸血。
↓	休薬14日目	ヘモグロビン7.9g/dL、血小板数 $15.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復したため、本剤10mg/日(5mg、1日2回)にて再開。
↓	休薬21日目 (再開日)	全身倦怠感あり。本剤中止。
↓	再開3日目 (中止日)	ヘモグロビン8.0g/dL、血小板数 $13.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 。 胸部レントゲン、心電図所見上は問題なし。BNP979.3pg/mLと著明に高値を示し、心不全を疑い、循環器内科に緊急入院。
↓	中止翌日	呼吸苦の訴えあり、動脈血酸素飽和度(SpO_2) 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。
↓	中止2日目	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。
↓	中止3日目	BNP544.3pg/mL。
↓	中止7日目	呼吸状態安定し、 SpO_2 95%(room air)のため酸素投与中止。
↓	中止10日目	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。
↓	中止13日目	BNP499.5pg/mL。
↓	中止14日目	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。
↓	中止20日目	BNP262.4pg/mL。 治験中止とし、ヒドロキシカルバミド500mg内服開始。
↓	中止26日目	心不全症状安定し、退院。

5.8. 高血圧

〈特徴〉

- ・本剤投与により、高血圧があらわれることがあります。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において、ベースライン後の収縮期血圧上昇が20mmHgを超えた患者の割合、及び収縮期血圧が160mmHg超又は収縮期血圧が25%以上上昇した患者の割合は、本剤投与群で高い傾向がみられました。

高血圧の発現状況は以下の項を参照してください。

- ・[5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 高血圧]の項(p.91-92)
- ・[5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 高血圧]の項(p.132-133)

〈投与にあたって〉

- ・高血圧の合併症を有する患者では、本剤投与前に治療を行い、適切に血圧をコントロールしておいてください。
- ・本剤投与中は定期的に血圧の測定を行ってください。
- ・高血圧の徴候等を認めた場合は、降圧剤を投与するなど、適切な処置を行ってください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- ・**MF** [2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.11-13)
- ・**PV** [3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.21-23)
- ・**GVHD** [4.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】]の項(p.32-37)

5.9. その他の注意事項

ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)

〈特徴〉

- 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験において、本剤中止後に有害事象の発現が報告されています。
 - 本剤の休薬又は投与中止後、約1週間以内に骨髄線維症の症状(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)が再発する可能性があります。特に骨髄線維症の症状進行が急激な患者において、本剤中止後により重度の事象(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)が持続したとの報告¹⁾があります。
 - 本剤による治療に伴う血中サイトカインの産生抑制は可逆性であることから、投与中止後にその血中濃度がベースライン値に戻り、症状の再発をもたらすと考えられます。

中止後の有害事象の発現状況は以下の項を参照してください。

- 「5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況 その他の注意事項 ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)」の項(p.93-94)

〈投与にあたって〉

- 本剤の中止後の有害事象に注意してください。
- 本剤の投与を中止(休薬含む)する場合は、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の徴候を注意深く観察しながら漸減投与を考慮してください。

以下の項を参照のうえ用量調節してください。

- MF** 「2.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】」の項(p.11-13)
- PV** 「3.2.2.用法及び用量に関連する注意【副作用による用量調節】」の項(p.21-23)

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

参考

【中止にあたっての漸減のしかた】

MF	<p>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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]において、漸減方法は規定されていませんでしたが、患者の状態及び投与量等から判断し、本剤の漸減中止が検討されました。時間をかけてゆっくりと漸減して中止すること、一時的な再投与、再発症状を緩和するために漸減開始前又は漸減と同時に副腎皮質ステロイドホルモン剤を使用することが認められていました。</p> <p>BCSH Guidelines: 骨髄線維症におけるルキソリチニブ漸減方法¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ルキソリチニブの中止により症状及び脾腫は再発する(時折急速)。 ・ルキソリチニブは7-10日以上かけて段階的に漸減し、急な中断を避けることを推奨する。 ・全身性ステロイド(プレドニゾロン20-30mg)でカバーすることが行われている(evidence grade 1A)。
PV	<p>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]においては、本剤の漸減中止及び副腎皮質ステロイドホルモン剤の使用が許容されていました。</p>
GVHD	<p>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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において治療効果が認められた場合は、ステロイド投与中止後に本剤の漸減・中止が可能でした。</p> <p style="background-color: #fff9c4; border: 1px solid #ccc; padding: 2px; display: inline-block;">治療効果が認められた患者の用量漸減基準はp.38-39を参照してください。</p>

1) Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012: Reilly, JT. et al.: Br J Haematol. 167(3), 418-420, 2014

【症例経過】(骨髄線維症患者)

≪症例の概要≫ 貧血及び休薬による骨髄線維症の症状再発(汎血球減少、脾腫増大)がみられた症例

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]に参加した国内症例で、重篤な貧血の発現により本剤を休薬し、その後骨髄線維症の症状再発(汎血球減少、脾腫増大)がみられた症例が報告されています。本剤を休薬又は中止した場合に、骨髄線維症の症状が再発する可能性がありますので、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の徴候を注意深く観察しながら漸減投与を考慮してください。

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 ₂)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 ₂ 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、SpO ₂ 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。 脾臓増大しているため、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、CRP0.7mg/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。塩酸ペントゾシン1A点滴静注にて痛み消失し、経過観察。 ヘモグロビン9.9g/dL。腹痛なし。 貧血状態は回復。腹痛もなく、経過良好のため退院。

* SBT/ABPC: スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム

項目名(単位)	投与開始日	投与13日目	投与34日目	投与48日目 (休薬日)	休薬8日目	休薬9日目	休薬10日目	休薬11日目	休薬13日目 (再開日)	再開2日目	再開3日目	再開5日目	再開7日目	再開8日目	再開10日目	再開17日目
体温(℃)	—	—	—	—	37.8	36.8	37.1	38.7	36.4	36.4	—	—	—	—	—	—
WBC (/mm ³)	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 (x10 ⁴ /mm ³)	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 (x10 ⁴ /mm ³)	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

5.10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況

骨髄抑制

血小板減少症

【発現状況】

・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された血小板減少のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	34(28.3)	6(5.0)	8(26.7)	3(10.0)
血小板減少症	32(26.7)	8(6.7)	12(40.0)	6(20.0)
総計	66(55.0)	14(11.7)	20(66.7)	9(30.0)

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	25(8.3)	3(1.0)
血小板減少症	117(38.9)	24(8.0)
総計	136(45.2)	27(9.0)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	3(2.7)	0	1(1.0)	0	4(1.9)	0
血小板減少症	12(10.9)	3(2.7)	3(3.1)	1(1.0)	15(7.2)	4(1.9)
総計	15(13.6)	3(2.7)	4(4.1)	1(1.0)	19(9.1)	4(1.9)

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群(n=6)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=11)		合計(n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
血小板数減少	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0
血小板減少症	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(5.9)	1(5.9)
総計	0	0	2(18.2)	1(9.1)	2(11.8)	1(5.9)

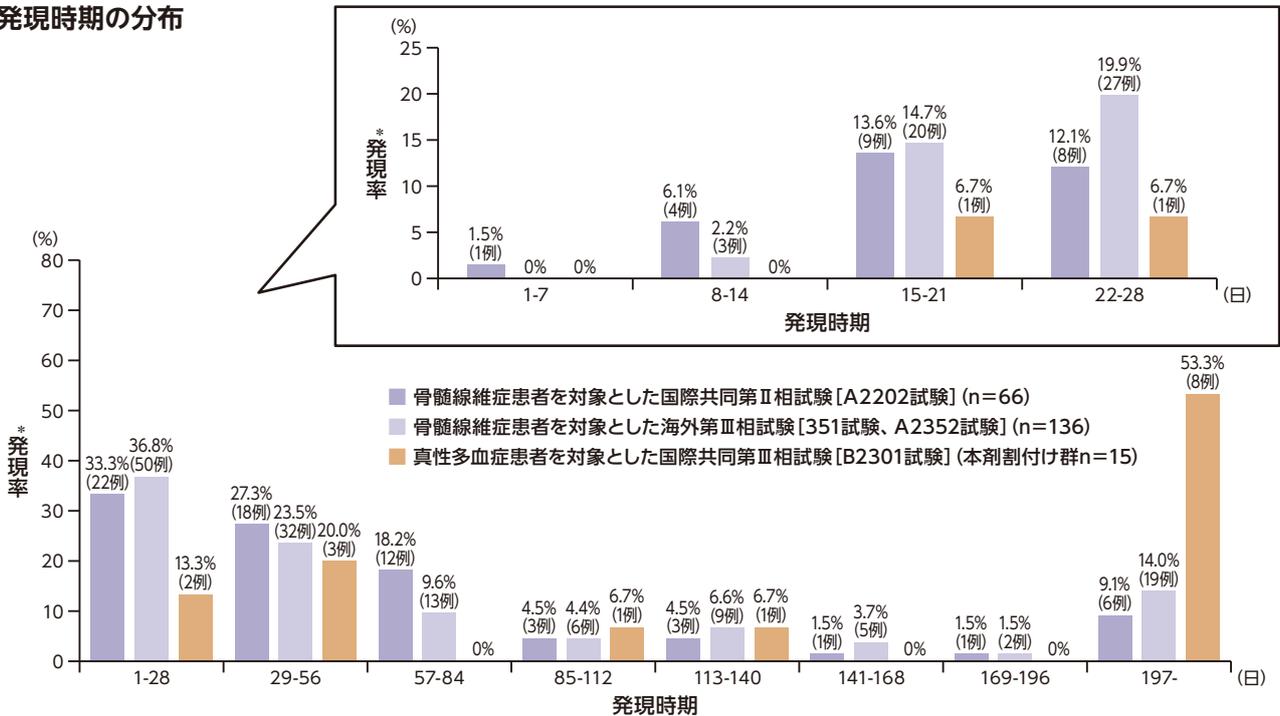
n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期及び持続期間】

- 各臨床試験における血小板減少の発現時期及び持続期間は以下のとおりです。
- 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において報告された血小板減少の多くは、投与開始後3ヵ月以内に発現していました。

発現時期の分布



* 発現例数に対する割合

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第II相試験及び海外第III相試験 [A2202試験、351試験、A2352試験]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値 (範囲)	n	中央値 (範囲)	n	censored	中央値 (範囲)	n	censored	中央値 (範囲)
国際共同第II相試験 [A2202試験] (n=120、日本人 n=30を含む)	66	29.0 (1-421)	14	83.5 (15-443)	66	5	18.0 (1-577)	14	3	10.5 (2-48)
海外第III相試験 [351試験、A2352 試験] (n=301)	136	43.0 (4-506)	27	51.0 (14-616)	136	17	29.0 (5-583)	27	5	20.0 (4-267)

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した

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]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値 (範囲)	n	中央値 (範囲)	n	censored	中央値 (範囲)	n	censored	中央値 (範囲)
国際共同第III相試験 [B2301試験] (本 剤割付け群n=110)	15	225.0 (17-715)	3	29.0 (17-101)	15	3	26.0 (9-805)	3	0	15.0 (9-20)

* 本剤割付け群のみのデータ

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した
censored: 打ち切りとした件数

貧血

【発現状況】

・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された貧血のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
貧血	70(58.3)	51(42.5)	19(63.3)	15(50.0)
ヘモグロビン減少	3(2.5)	1(0.8)	0	0
総計	72(60.0)	52(43.3)	19(63.3)	15(50.0)

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
貧血	87(28.9)	34(11.3)
ヘモグロビン減少	17(5.6)	11(3.7)
ヘマトクリット減少	5(1.7)	2(0.7)
赤血球数減少	3(1.0)	2(0.7)
正色素性正球性貧血	2(0.7)	2(0.7)
総計	103(34.2)	46(15.3)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
貧血	26(23.6)	1(0.9)	17(17.3)	1(1.0)	43(20.7)	2(1.0)
ヘモグロビン減少	0	0	6(6.1)	2(2.0)	6(2.9)	2(1.0)
総計	26(23.6)	1(0.9)	23(23.5)	3(3.1)	49(23.6)	4(1.9)

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群(n=6)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=11)		合計(n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
貧血	0	0	3(27.3)	1(9.1)	3(17.6)	1(5.9)
ヘモグロビン減少	0	0	2(18.2)	1(9.1)	2(11.8)	1(5.9)
総計	0	0	5(45.5)	2(18.2)	5(29.4)	2(11.8)

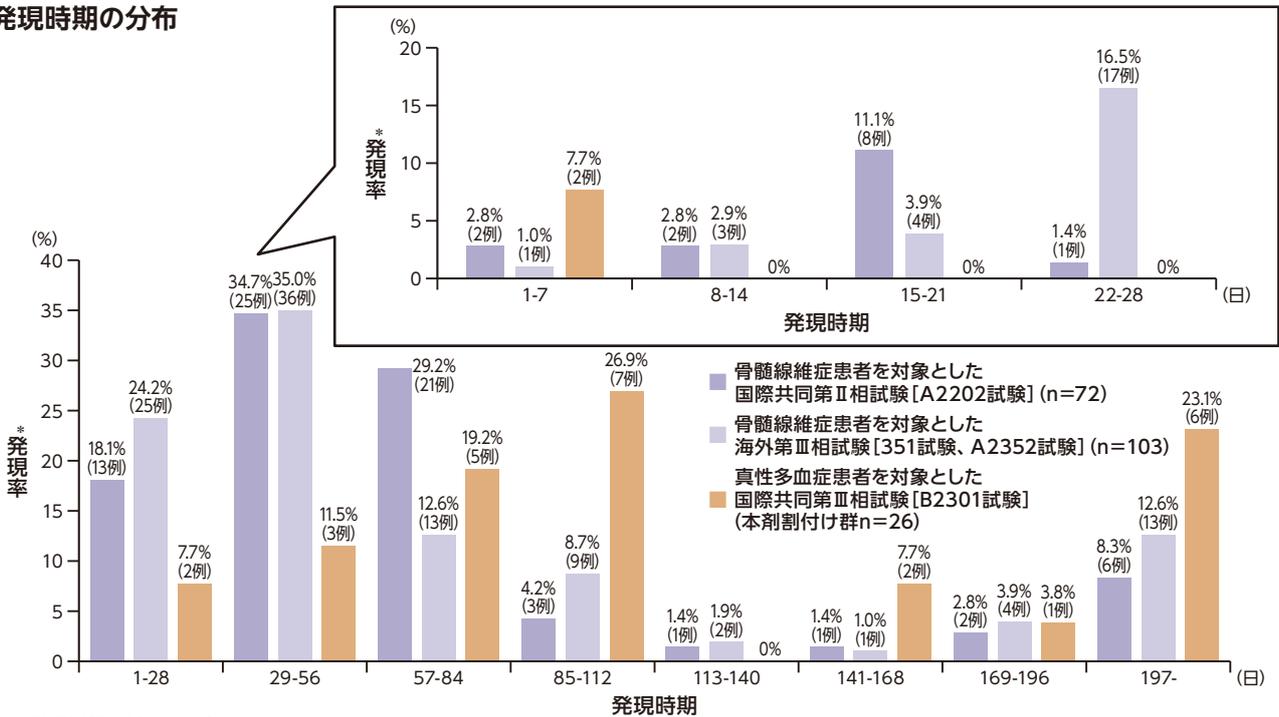
n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期及び持続期間】

- ・各臨床試験における貧血の発現時期及び持続期間は以下のとおりです。
- ・骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において報告された貧血の多くは、投与開始後3ヵ月以内に発現していました。

発現時期の分布



* 発現例数に対する割合

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験[A2202試験、351試験、A2352試験]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値(範囲)	n	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)
国際共同第Ⅱ相試験 [A2202試験] (n=120、日本人n=30を含む)	72	51.0 (1-463)	52	57.0 (1-463)	72	18	56.0 (7-606)	52	11	50.0 (6-606)
海外第Ⅲ相試験 [351試験、A2352試験] (n=301)	103	44.0 (14-534)	46	54.5 (13-534)	103	34	97.0 (2-634)	46	9	15.0 (1-370)

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した

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]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値(範囲)	n	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)
国際共同第Ⅲ相試験 [B2301試験] (本剤割付け群n=110)	26	85.5 (1-538)	1	296.0 (—)	26	8	84.5 (2-1042)	1	0	2.0 (—)

* 本剤割付け群のみのデータ

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した
censored: 打ち切りとした件数

好中球減少症

【発現状況】

- 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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された好中球減少、白血球減少等関連事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。
- 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]の日本人では、好中球減少、白血球減少等関連事象の副作用は認められませんでした。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
好中球数減少	10(8.3)	3(2.5)	0	0
白血球数減少	5(4.2)	0	0	0
白血球減少症	3(2.5)	0	0	0
好中球減少症	3(2.5)	3(2.5)	1(3.3)	1(3.3)
発熱性好中球減少症	1(0.8)	1(0.8)	0	0
リンパ球数減少	1(0.8)	1(0.8)	0	0
リンパ球減少症	1(0.8)	1(0.8)	1(3.3)	1(3.3)
総計	16(13.3)	8(6.7)	2(6.7)	2(6.7)

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	6(2.0)	3(1.0)
好中球数減少	2(0.7)	0
好酸球数減少	1(0.3)	0
発熱性好中球減少症	1(0.3)	0
白血球数減少	1(0.3)	0
総計	9(3.0)	3(1.0)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
好中球減少症	1(0.9)	1(0.9)	2(2.0)	1(1.0)	3(1.4)	2(1.0)
白血球減少症	2(1.8)	0	1(1.0)	1(1.0)	3(1.4)	1(0.5)
総計	3(2.7)	1(0.9)	2(2.0)	1(1.0)	5(2.4)	2(1.0)

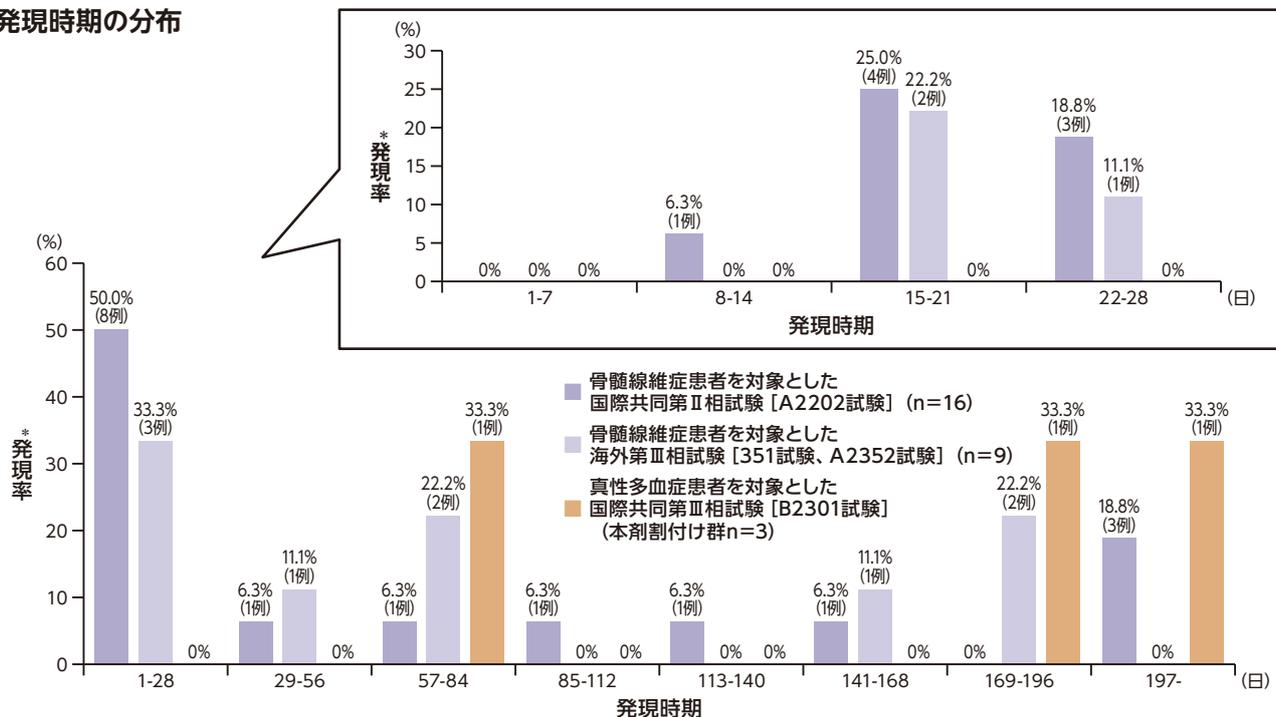
n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期及び持続期間】

- 各臨床試験における好中球減少の発現時期及び持続期間は以下のとおりです。
- 骨髄線維症患者を対象とした臨床試験において報告された好中球減少の多くは、投与開始後1ヵ月以内に発現していました。

発現時期の分布



* 発現例数に対する割合

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験[A2202試験、351試験、A2352試験]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値(範囲)	n	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)
国際共同第Ⅱ相試験 [A2202試験] (n=120、日本人n=30を含む)	16	32.0 (14-379)	8	59.0 (15-379)	16	1	22.0 (4-70)	8	0	22.0 (7-50)
海外第Ⅲ相試験 [351試験、A2352試験] (n=301)	9	57.0 (15-182)	3	169.0 (21-182)	9	3	33.0 (3-497)	3	1	164.0 (56-257)

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した

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]

試験名	発現時期(日) 注)				持続期間(日) 注)					
	全グレード		グレード3/4		全グレード			グレード3/4		
	n	中央値(範囲)	n	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)	n	censored	中央値(範囲)
国際共同第Ⅲ相試験 [B2301試験] (本剤割付け群n=110)	3	196.0 (57-290)	1	196.0 (—)	3	0	48.0 (4-216)	1	0	4.0 (—)

* 本剤割付け群のみのデータ

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発のみで集計した
censored: 打ち切りとした件数

感染症

【発現状況】

・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された感染症のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
帯状疱疹	10(8.3)	4(3.3)	3(10.0)	2(6.7)
鼻咽頭炎	4(3.3)	0	3(10.0)	0
肺炎	3(2.5)	2(1.7)	2(6.7)	1(3.3)
上気道感染	3(2.5)	1(0.8)	0	0
胃腸炎	2(1.7)	0	1(3.3)	0
尿路感染	2(1.7)	1(0.8)	1(3.3)	1(3.3)
腹部感染	1(0.8)	1(0.8)	0	0
食道カンジダ症	1(0.8)	0	1(3.3)	0
爪真菌症	1(0.8)	0	0	0
細菌性肺炎	1(0.8)	1(0.8)	1(3.3)	1(3.3)
膿疱性皮疹	1(0.8)	0	1(3.3)	0
敗血症	1(0.8)	1(0.8)	1(3.3)	1(3.3)
歯感染	1(0.8)	0	1(3.3)	0

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)		副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4		全グレード	グレード3/4
膀胱炎	4(1.3)	0	限局性感染	1(0.3)	0
毛包炎	3(1.0)	0	下気道感染	1(0.3)	0
鼻咽頭炎	3(1.0)	0	肺感染	1(0.3)	0
尿路感染	3(1.0)	0	急性中耳炎	1(0.3)	1(0.3)
気管支炎	2(0.7)	1(0.3)	肺炎	1(0.3)	0
ウイルス感染	2(0.7)	0	マイコプラズマ性肺炎	1(0.3)	1(0.3)
耳感染	1(0.3)	0	気道感染	1(0.3)	1(0.3)
エンテロバクター感染	1(0.3)	0	副鼻腔炎	1(0.3)	0
胃腸炎	1(0.3)	0	皮膚感染	1(0.3)	0
単純ヘルペス	1(0.3)	0	結核	1(0.3)	1(0.3)
感染	1(0.3)	0	細菌性尿路感染	1(0.3)	1(0.3)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へ クロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
帯状疱疹	4(3.6)	1(0.9)	4(4.1)	1(1.0)	8(3.8)	2(1.0)
ヘルペス後神経痛	1(0.9)	0	2(2.0)	0	3(1.4)	0
気管支肺炎	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0
B型肝炎	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0
E型肝炎	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
鼻咽頭炎	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0
口腔カンジダ症	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
爪囲炎	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
歯周炎	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
気道感染	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
尿路感染	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群(n=6)		BAT群から本剤へ クロスオーバーした患者(n=11)		合計(n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
帯状疱疹	1(16.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(11.8)	1(5.9)
ヘルペス後神経痛	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0
B型肝炎	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0
鼻咽頭炎	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0

n(%)

BAT: Best Available Therapy

ウイルス性肝炎

【発現状況】

- ・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]等の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。また、市販後において、B型肝炎ウイルスが再活性化した症例が複数例報告^{1)・2)}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]において、副作用として報告されたウイルス性肝炎の発現頻度及び発現時期は以下のとおりです。
- ・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]では、ウイルス性肝炎の副作用の発現は認められませんでした。

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]

国内/海外	事象	発現頻度	発現時期(日)	グレード
国内 [#]	B型肝炎	1(1.0%)	32	2
海外 [#]	E型肝炎	1(1.0%)	345	3

[#] BAT群で本剤投与へクロスオーバーした患者(n=98)。

1) Caocci G. et al.: Leukemia; 28: 225-227, 2014
2) Shen CH. et al.: Ann Hematol; 93: 1075-1076, 2014

結核

【発現状況】

- ・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] において、301例中1例(0.3%)にグレード3の結核の副作用が認められています(発現日142日)。また、市販後において結核の発現が報告されています。
- ・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] では、結核の副作用の発現は認められませんでした。
- ・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、結核の副作用の発現は認められませんでした。

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

带状疱疹

【発現状況】

- 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]及び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]において、副作用として報告された带状疱疹のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。
- 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、带状疱疹の副作用の発現は認められませんでした。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
带状疱疹	10(8.3)	4(3.3)	3(10.0)	2(6.7)
ヘルペス後神経痛	1(0.8)	0	1(3.3)	0
総計	10(8.3)	4(3.3)	3(10.0)	2(6.7)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
带状疱疹	4(3.6)	1(0.9)	4(4.1)	1(1.0)	8(3.8)	2(1.0)
ヘルペス後神経痛	1(0.9)	0	2(2.0)	0	3(1.4)	0
総計	4(3.6)	1(0.9)	4(4.1)	1(1.0)	8(3.8)	2(1.0)

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群(n=6)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=11)		合計(n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
带状疱疹	1(16.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(11.8)	1(5.9)
ヘルペス後神経痛	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0
総計	1(16.7)	0	1(9.1)	1(9.1)	2(11.8)	1(5.9)

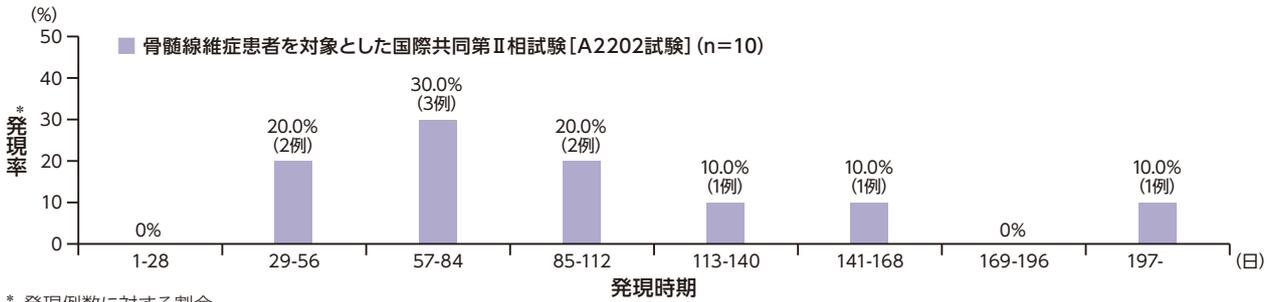
n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期】

・各臨床試験における带状疱疹の発現時期は以下のとおりです。

発現時期の分布



* 発現例数に対する割合

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第II相試験における発現時期[A2202試験]

試験名	全グレード	
	例数	中央値 ^{注)} (範囲)
国際共同第II相試験[A2202試験] (n=120、日本人n=30を含む)	10	85.5(41-253)日

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
海外	带状疱疹	82	2
海外	带状疱疹	493	3
国内	带状疱疹	206	2
海外	ヘルペス後神経痛	197	2
	带状疱疹	197	2
海外 [#]	带状疱疹	192	2
	ヘルペス後神経痛	244	2
国内 [#]	带状疱疹	218	3
	ヘルペス後神経痛	250	2
海外 [#]	带状疱疹	164	1
海外 [#]	带状疱疹	363	2

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

BAT群から本剤へクロスオーバーした患者。発現日は本剤投与後からの期間。

尿路感染

【発現状況】

- 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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された尿路感染のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。
- 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]における日本人では、尿路感染の副作用は認められませんでした。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
尿路感染	2(1.7)	1(0.8)	1(3.3)	1(3.3)

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
膀胱炎	4(1.3)	0
尿路感染	3(1.0)	0
細菌性尿路感染	1(0.3)	1(0.3)
総計	7(2.3)	1(0.3)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤投与へクロスオーバーした症例(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
尿路感染	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0

n(%)

【発現時期】

・各臨床試験における尿路感染の発現時期は以下のとおりです。

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
国内	尿路感染	251	3
海外	尿路感染	44	1

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]

事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
尿路感染	35	2
膀胱炎	189	1
細菌性尿路感染	339	3
尿路感染	100	2
膀胱炎	37	2
膀胱炎	77	1
膀胱炎	40	2

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

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]

国内/海外	事象	発現日(日目)	グレード
海外	尿路感染	32	1

進行性多巣性白質脳症

【発現状況】

- 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]、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、PMLの発現は認められませんでした。骨髄線維症患者を対象としたイギリスにおける第Ⅲ相Expanded Access試験において、本剤との関連性が否定できないPMLの症例が1例報告されています。

出血性事象

【発現状況】

- ・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]、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]において、副作用として報告された出血性事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。出血性事象の多くは挫傷関連事象でした。
- ・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]に参加した国内症例では、出血性事象の副作用は認められませんでした。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
挫傷関連事象				
紫斑	3(2.5)	0	1(3.3)	0
その他の出血事象				
鼻出血	2(1.7)	0	2(6.7)	0
皮膚出血	1(0.8)	0	1(3.3)	0
血尿	1(0.8)	0	1(3.3)	0
総計	6(5.0)	0	4(13.3)	0

n(%)

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

5 主な副作用とその対策

10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

副作用	全体 (n=301)	
	全グレード	グレード3/4
挫傷関連事象		
斑状出血	9(3.0)	0
挫傷	2(0.7)	0
血腫	2(0.7)	0
内出血発生の増加傾向	1(0.3)	0
その他の出血事象		
鼻出血	7(2.3)	0
結膜出血	2(0.7)	0
血尿	2(0.7)	0
胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)
メレナ	2(0.7)	0
喀血	1(0.3)	0
痔出血	1(0.3)	0
筋肉内出血	1(0.3)	0
硬膜下出血	1(0.3)	1(0.3)
総計	24(8.0)	2(0.7)

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群 (n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者 (n=98)		合計 (n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
挫傷関連事象						
挫傷	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
血腫	2(1.8)	0	0	0	2(1.0)	0
内出血発生の増加傾向	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
特発性血腫	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
総計	4(3.6)	0	1(1.0)	1(1.0)	5(2.4)	1(0.5)
その他の出血性事象						
処置後出血	1(0.9)	1(0.9)	0	0	1(0.5)	1(0.5)

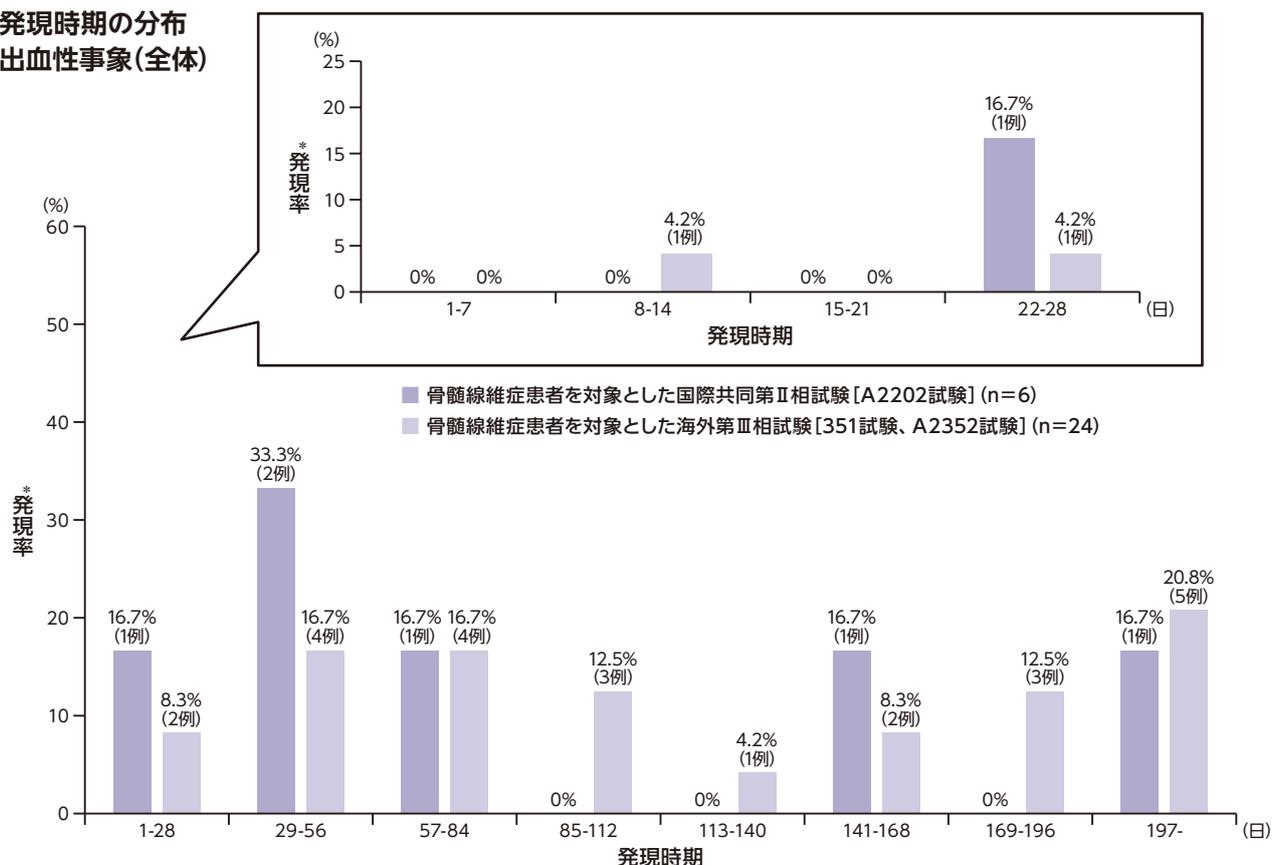
n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期】

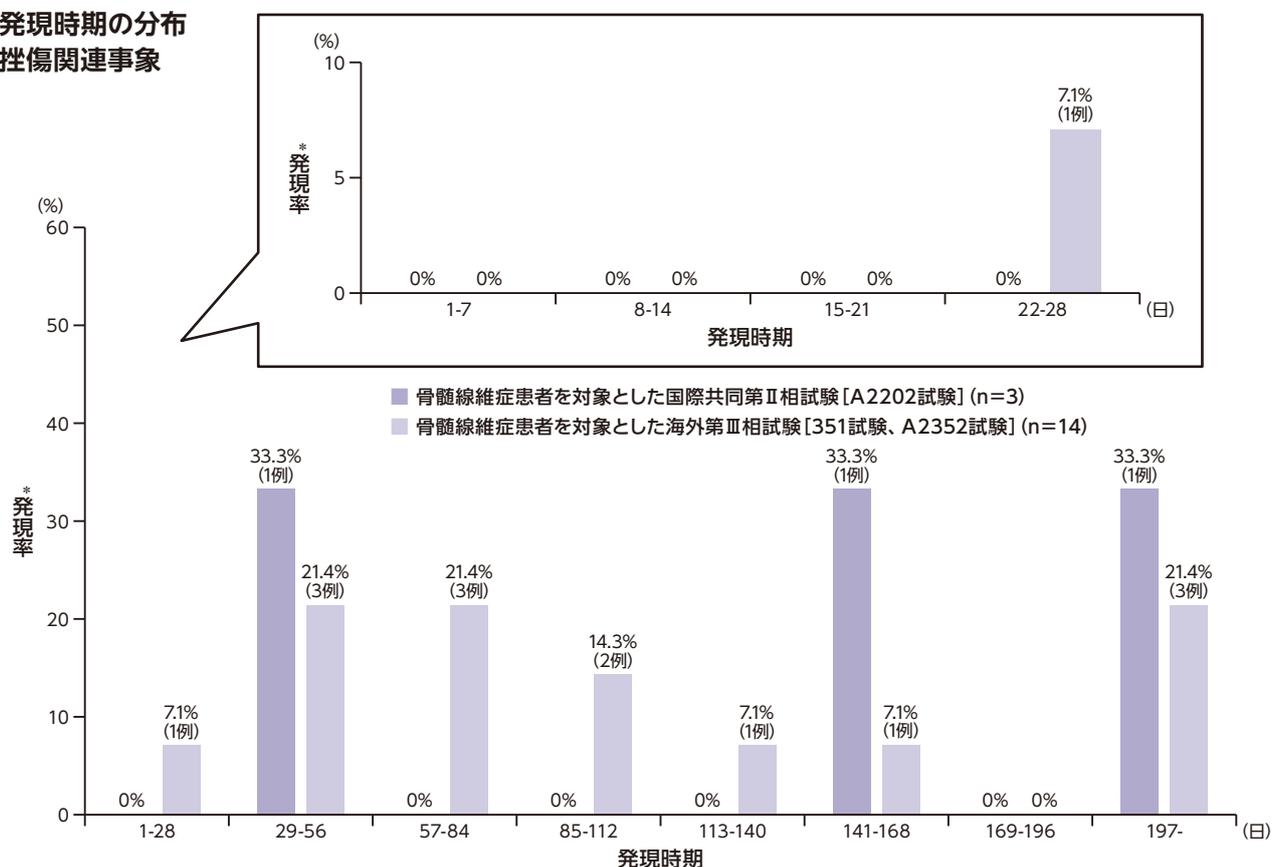
・各臨床試験における出血性事象、挫傷関連事象の発現時期は以下のとおりです。

発現時期の分布
出血性事象(全体)



* 発現例数に対する割合

発現時期の分布
挫傷関連事象



* 発現例数に対する割合

5 主な副作用とその対策

10. 骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験[A2202試験、351試験、A2352試験]

試験名	事象	全グレード	
		例数	中央値 ^{注)} (範囲)
国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験] (n=120、日本人n=30を含む)	出血性事象(全体)	6	56.5(25-463)日
	挫傷関連事象	3	144.0(42-463)日
海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験] (n=301)	出血性事象(全体)	24	98.0(10-329)日
	挫傷関連事象	14	85.5(27-329)日

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
海外	血腫	18	1
海外	血腫	36	2
海外	処置後出血	81	3
海外	内出血発生の増加傾向	97	1
海外	挫傷	574	1
海外 [#]	特発性血腫	99	3

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

BAT群から本剤へクロスオーバーした患者。発現日は本剤投与後からの期間。

BAT: Best Available Therapy

間質性肺疾患

【発現状況】

- ・骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験]の継続期において、146例中1例(0.7%)にグレード3(発現日301日)の間質性肺疾患の副作用が報告されています。
- ・市販後では重篤な間質性肺疾患の副作用が複数例報告されています。
- ・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験](無作為化治療期)では、間質性肺疾患の副作用の発現は認められませんでした。
- ・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、間質性肺疾患の副作用の発現は認められませんでした。

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

肝機能障害

【発現状況】

・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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された肝機能障害及び関連事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
ALT増加	15(12.5)	0	2(6.7)	0
AST増加	13(10.8)	0	2(6.7)	0
γ-GTP増加	10(8.3)	2(1.7)	3(10.0)	0
血中ビリルビン増加	5(4.2)	1(0.8)	1(3.3)	0
肝機能検査異常	3(2.5)	1(0.8)	3(10.0)	1(3.3)
抱合ビリルビン増加	2(1.7)	0	0	0
肝機能異常	2(1.7)	1(0.8)	0	0
血中ALP増加	1(0.8)	0	0	0
肝酵素上昇	1(0.8)	0	0	0
肝腎症候群	1(0.8)	1(0.8)	0	0
高ビリルビン血症	1(0.8)	0	0	0
国際標準比増加	1(0.8)	0	0	0
黄疸	1(0.8)	0	0	0
総計	32(26.7)	4(3.3)	8(26.7)	1(3.3)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
 AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
 γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ
 ALP: アルカリホスファターゼ

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
ALT増加	5(1.7)	1(0.3)
AST増加	2(0.7)	0
ALT異常	1(0.3)	0
肝機能検査異常	1(0.3)	1(0.3)
総計	7(2.3)	2(0.7)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
 AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

n(%)

* 海外第Ⅲ相試験集団では、肝機能障害のうちトランスアミナーゼ上昇に関連する事象のみを解析対象とした

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群 (n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者 (n=98)		合計 (n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
ALT増加	3(2.7)	1(0.9)	2(2.0)	1(1.0)	5(2.4)	2(1.0)
AST増加	3(2.7)	0	2(2.0)	0	5(2.4)	0
γ-GTP増加	4(3.6)	3(2.7)	2(2.0)	0	6(2.9)	3(1.4)
肝機能異常	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
B型肝炎	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0
E型肝炎	0	0	1(1.0)	1(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
肝毒性	1(0.9)	0	0	0	1(0.5)	0
総計	6(5.5)	3(2.7)	5(5.1)	3(3.1)	11(5.3)	6(2.9)

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群 (n=6)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者 (n=11)		合計 (n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
ALT増加	1(16.7)	0	2(18.2)	1(9.1)	3(17.6)	1(5.9)
AST増加	1(16.7)	0	2(18.2)	0	3(17.6)	0
γ-GTP増加	1(16.7)	1(16.7)	1(9.1)	0	2(11.8)	1(5.9)
肝機能異常	0	0	1(9.1)	1(9.1)	1(5.9)	1(5.9)
B型肝炎	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0
総計	2(33.3)	1(16.7)	3(27.3)	2(18.2)	5(29.4)	3(17.6)

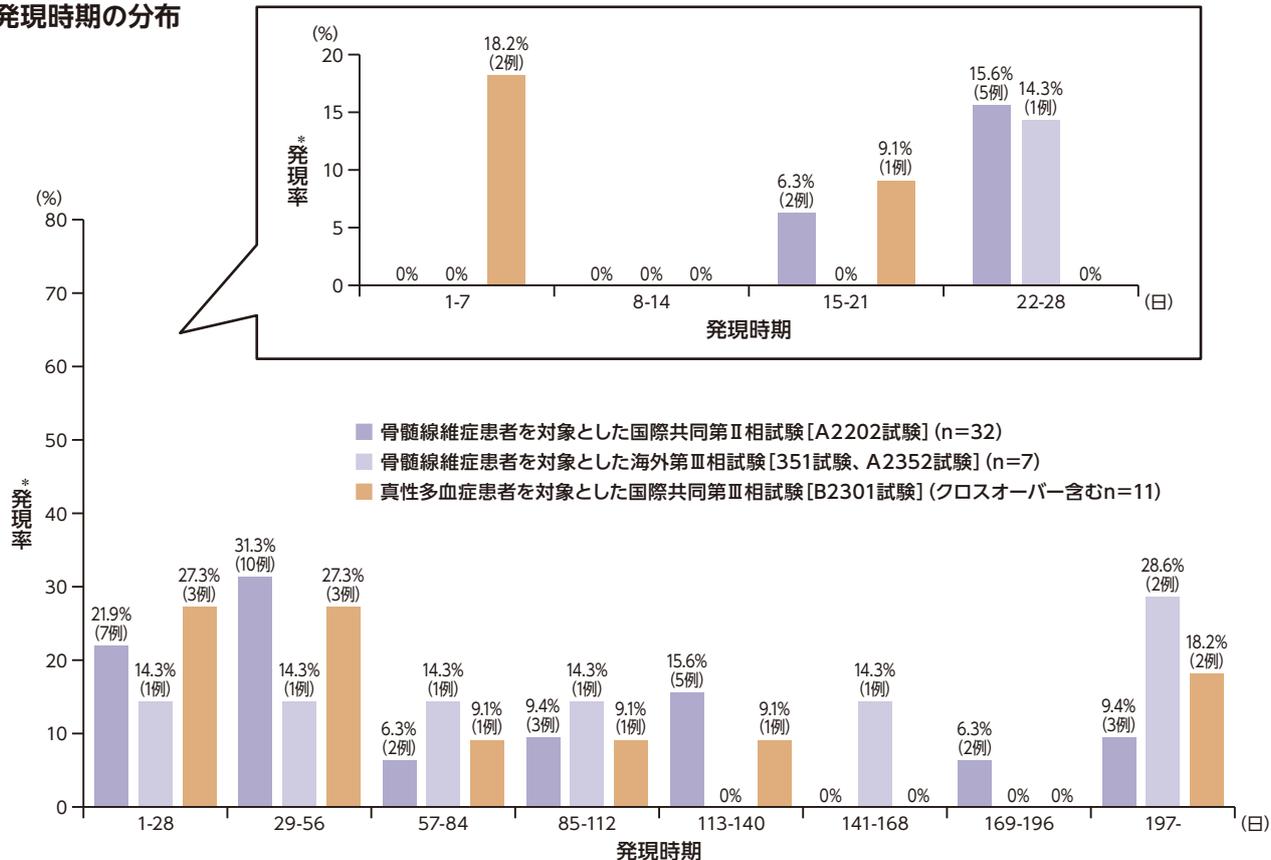
n(%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
 AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
 γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

【発現時期】

・各臨床試験における肝機能障害及び関連事象の発現時期は以下のとおりです。

発現時期の分布



* 発現例数に対する割合

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 [A2202試験、351試験、A2352試験]

試験名	全グレード	
	例数	中央値 ^{注)} (範囲)
国際共同第Ⅱ相試験 [A2202試験] (n=120、日本人n=30を含む)	32	38.0(15-419)日
海外第Ⅲ相試験 [351試験、A2352試験] (n=301)	7	85.0(23-325)日

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
海外	肝毒性	32	1
海外	ALT増加	1	3
	AST増加	1	2
	γ-GTP増加	29	3
海外	γ-GTP増加	64	2
海外	AST増加	113	1
	ALT増加	113	2
	γ-GTP増加	113	3
国内	ALT増加	386	1
	AST増加	386	1
国内	γ-GTP増加	29	3
国内 [#]	ALT増加	29	3
	AST増加	29	2
	B型肝炎	32	2
国内 [#]	肝機能異常	112	3
国内 [#]	AST増加	15	2
	ALT増加	15	2
	γ-GTP増加	29	2
海外 [#]	γ-GTP増加	1	2
海外 [#]	E型肝炎	345	3

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した
 # BAT群から本剤へクロスオーバーした患者。発現日は本剤投与後からの期間。

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
 AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
 γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

心不全

【発現状況】

- ・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]において、副作用として報告された心不全のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。
- ・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、心不全の副作用の発現は認められませんでした。
- ・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、心不全の副作用の発現は認められませんでした。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
心不全	2(1.7)	2(1.7)	2(6.7)	2(6.7)
うつ血性心不全	1(0.8)	0	1(3.3)	0
総計	3(2.5)	2(1.7)	3(10.0)	2(6.7)

n(%)

【発現時期】

- ・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]における心不全の発現時期は以下のとおりでした。

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
国内	心不全	46	3
国内	心不全	168	3
国内	うつ血性心不全	143	2

注) 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

高血圧

【発現状況】

- 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]及び海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352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]において、副作用として報告された高血圧及び関連事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

副作用	全体(n=120)		日本人(n=30)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
高血圧	3(2.5)	2(1.7)	3(10.0)	2(6.7)

n(%)

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]

副作用	全体(n=301)	
	全グレード	グレード3/4
高血圧	3(1.0)	0
血圧上昇	1(0.3)	0
総計	4(1.3)	0

n(%)

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]

副作用	全体					
	本剤割付け群(n=110)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=98)		合計(n=208)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
高血圧	2(1.8)	0	1(1.0)	0	3(1.4)	0

n(%)

副作用	日本人					
	本剤割付け群(n=6)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=11)		合計(n=17)	
	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4	全グレード	グレード3/4
高血圧	0	0	1(9.1)	0	1(5.9)	0

n(%)

【発現時期】

・各臨床試験における高血圧の発現時期は以下のとおりです。

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
国内	高血圧	79	2
国内	高血圧	31	3
国内	高血圧	15	3

^{注)} 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験、A2352試験]

事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
血圧上昇	418	1
高血圧	167	2
高血圧	25	2
高血圧	51	2

^{注)} 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

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]

国内/海外	事象	発現時期 ^{注)} (日)	グレード
海外	高血圧	515	2
海外	高血圧	137	1
国内 [#]	高血圧	106	2

^{注)} 同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現日のみで集計した

[#] BAT群から本剤へクロスオーバーした患者。発現日は本剤投与後からの期間。

その他の注意事項

ジャカビ中止後の有害事象(骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)

【発現状況及び発現時期】

・骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験、351試験]*¹及び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]で発現した本剤中止後の有害事象*²の発現状況は以下のとおりです。

*¹ 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]では、本剤中止後の有害事象(骨髄線維症の症状再発を含む)に関する解析は実施していません。

*² 中止後の有害事象に関しては副作用での評価はしていないため、有害事象のデータとなります。

■骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験、351試験]

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験]

- ・本試験のランダム化治療期に本剤を投与された症例の26.7%(39/146例)が投与を中止し、投与を中止した39例のうち、53.8%(21/39例)で投与中止後28日以内に有害事象128件が発現しました。
- ・骨髄線維症症状の再発*が42.9%(9/21例)に認められました。
- ・中止後に発現した主な有害事象と発現までの期間の中央値(範囲)は下表のとおりでした。

中止後の有害事象	n(%)	発現時期(日) (中央値[範囲])
骨髄線維症症状の再発*	9(42.9)	8(1-23)
血球減少症(貧血、血小板減少、好中球減少)	6(28.6)	8(4-18)
胃腸障害(悪心、下痢、嘔吐等)	7(33.3)	11.5(1-26)
心原性浮腫、滲出液、水分過負荷(末梢性浮腫、体液貯留等)	4(19.0)	21(9-28)
感染症(気道感染症)	5(23.8)	9(1-24)

* MFSAF ver. 2.0¹⁾に一致する症状(疲労、骨痛、発熱、そう痒症、寝汗、症候性脾腫、体重減少等)の再燃
MFSAF(Myelofibrosis-Symptom Assessment Form)とは、骨髄線維症に伴う様々な症状のうち、10の代表的な症状について、患者自らが症状の程度を評価するための質問票

データカットオフ: 2011年3月

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験]

- ・本試験における本剤の休薬が、休薬前後2週間の総症状スコアに及ぼす影響を解析した結果、総症状スコアのベースラインからの変化量(%)の中央値は、休薬時点から徐々に悪化し、約7日間でベースラインのレベルまで悪化しました。このことから、本剤の投与中止後、約1週間以内に骨髄線維症の症状が再発する可能性が示唆されました。

データカットオフ: 2010年11月

1) Mesa RA. et al.: Leuk Res; 33: 1199-1203, 2009

■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]

- ・本剤を中止した17例のうち、投与中止後28日以内に有害事象が8例に発現しました。
- ・中止後に有害事象を発現した8例に関して、真性多血症の症状再発に該当するか検討した結果、症状の再発と考えられる症例は認められませんでした。
- ・本剤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、本剤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。
- ・本剤投与中止後に発現した主な有害事象は下表のとおりです。

国内/海外	中止後の有害事象
海外	関節炎
海外	脾腫、高熱、尿路感染、貧血
海外	急性白血病、血小板減少症
海外	脾腫
海外	血小板数増加、そう痒症、心窩部不快感
海外	浮動性めまい
海外	脾腫、うっ血性心不全、脾破裂、腰椎骨折など
海外	頭痛

データカットオフ: 2014年1月

5.11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

骨髄抑制

血小板減少症

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された血小板減少のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	56(36.8)	51(33.6)	31(20.7)	25(16.7)	15(30.6)	13(26.5)
血小板数減少	31(20.4)	27(17.8)	24(16.0)	23(15.3)	6(12.2)	4(8.2)
総計	86(56.6)	77(50.7)	55(36.7)	48(32.0)	21(42.9)	17(34.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	4(44.4)	3(33.3)	2(9.5)	0	1(16.7)	1(16.7)
血小板数減少	4(44.4)	4(44.4)	6(28.6)	6(28.6)	1(16.7)	1(16.7)
総計	8(88.9)	7(77.8)	8(38.1)	6(28.6)	2(33.3)	2(33.3)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	20(12.1)	19(11.5)	14(8.9)	9(5.7)	6(9.8)	3(4.9)
血小板数減少	18(10.9)	10(6.1)	11(7.0)	9(5.7)	1(1.6)	1(1.6)
総計	38(23.0)	29(17.6)	25(15.8)	18(11.4)	7(11.5)	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	4(18.2)	4(18.2)	1(6.7)	1(6.7)
血小板数減少	4(18.2)	3(13.6)	2(13.3)	2(13.3)
総計	8(36.4)	7(31.8)	3(20.0)	3(20.0)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板減少症	9(20.0)	9(20.0)	0	0
血小板数減少	8(17.8)	6(13.3)	2(33.3)	2(33.3)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血小板数減少	7(15.6)	6(13.3)	3(42.9)	3(42.9)
血小板減少症	5(11.1)	3(6.7)	0	0

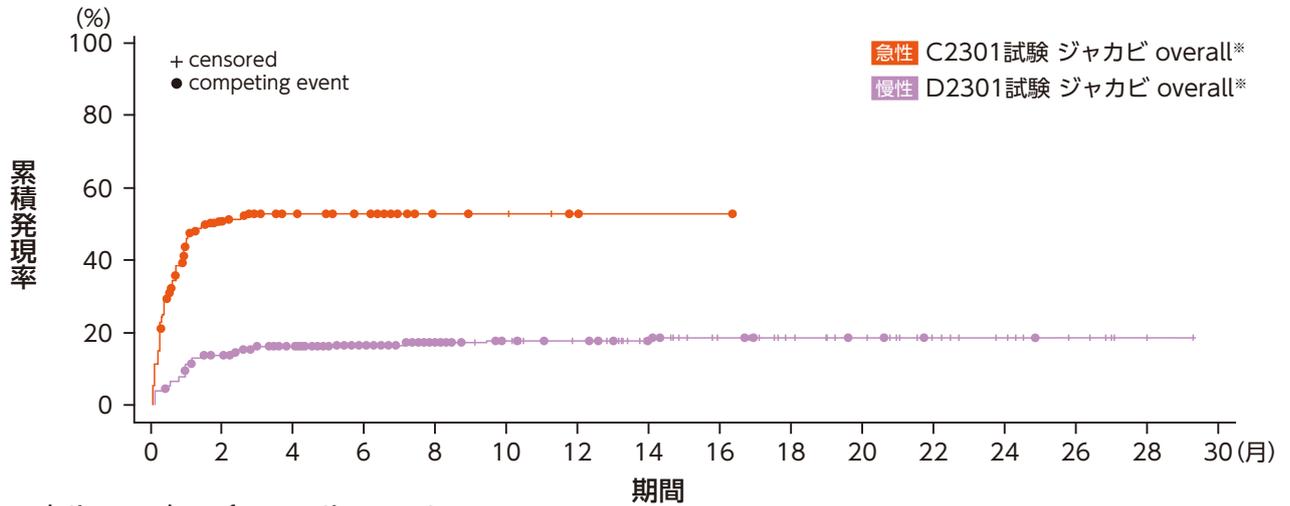
※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期】

- ・各臨床試験における血小板減少の発現時期は以下のとおりです。
- ・造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験[C2301試験、D2301試験]において報告された血小板減少の多くは、投与開始後2ヵ月以内に発現していました。

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]
血小板減少症の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	51	63	71	89	90	91	92	92	93	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	6	19	69	90	100	102	106	108	110	111	113	113	114	114	114

Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	48	32	24	6	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	189	170	119	93	74	68	52	41	34	27	17	13	6	1	0

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

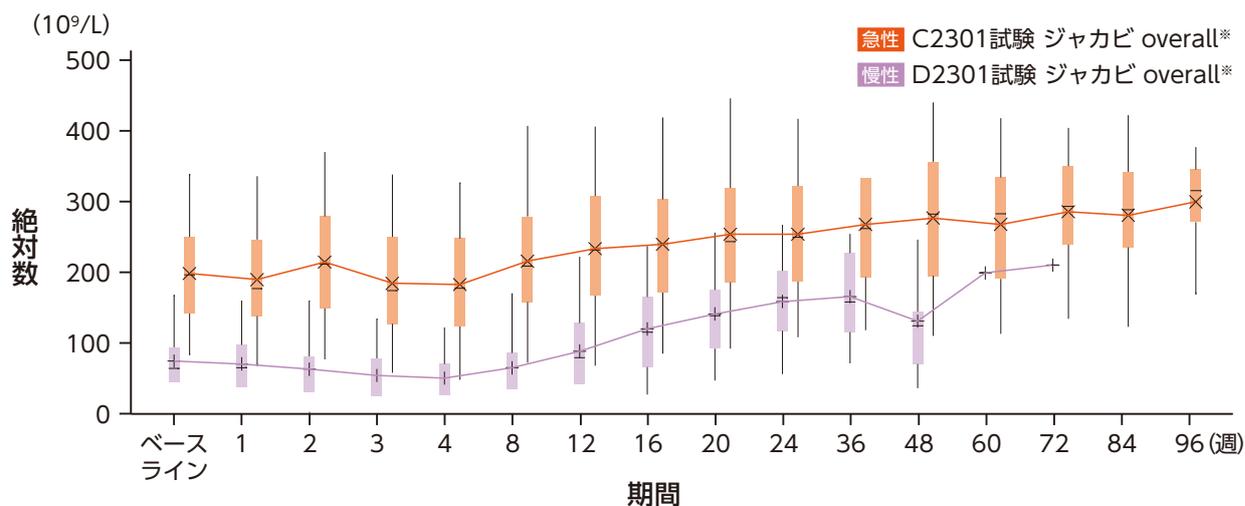
真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

血小板数の推移



No. of Observations

C2301試験
ジャカビ overall

201 191 177 171 158 117 66 60 21 9 98 79 1 1

D2301試験
ジャカビ overall

225 159 212 160 194 192 166 161 134 107 192 178 84 59 36 20

箱: 25 ~ 75パーセンタイル、箱中の点: 平均値、水平線: 中央値、垂直線: 10 ~ 90パーセンタイル(この範囲外の値は示していない。)

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

BAT: Best Available Therapy

貧血

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された貧血のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	61(40.1)	54(35.5)	48(32.0)	36(24.0)	15(30.6)	9(18.4)
ヘマトクリット減少	1(0.7)	0	2(1.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.7)	1(0.7)	2(1.3)	2(1.3)	0	0
大球性貧血	0	0	2(1.3)	0	1(2.0)	0
赤血球数減少	0	0	1(0.7)	0	0	0
網状赤血球数減少	0	0	1(0.7)	0	0	0
総計	62(40.8)	55(36.2)	51(34.0)	38(25.3)	16(32.7)	9(18.4)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	5(55.6)	4(44.4)	6(28.6)	6(28.6)	2(33.3)	1(16.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	53(32.1)	25(15.2)	22(13.9)	12(7.6)	12(19.7)	6(9.8)
大球性貧血	1(0.6)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
総計	53(32.1)	25(15.2)	22(13.9)	12(7.6)	12(19.7)	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	10(45.5)	6(27.3)	1(6.7)	1(6.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	20(44.4)	17(37.8)	4(66.7)	4(66.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

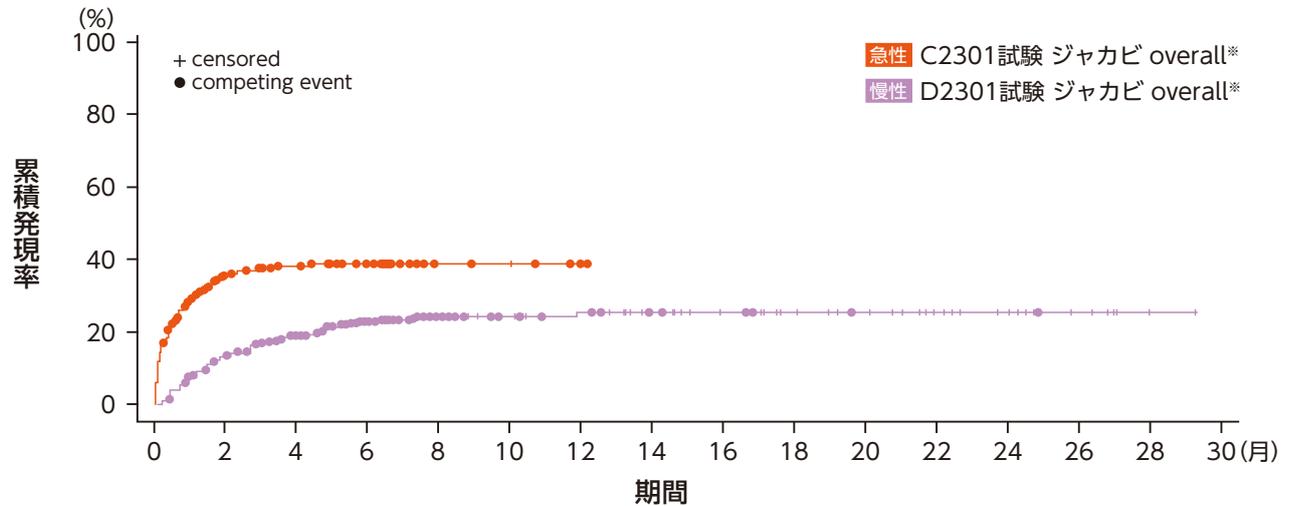
有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
貧血	10(22.2)	9(20.0)	4(57.1)	4(57.1)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

【発現時期】

- 各臨床試験における赤血球減少症の発現時期は以下のとおりです。
- 造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験において報告された赤血球減少症の多くは、C2301試験で投与開始後2カ月以内、D2301試験で投与開始後4カ月以内に発現していました。

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] 赤血球減少症の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	67	80	32	117	118	120	122	NA						
D2301試験 ジャカビ overall	0	8	23	70	88	98	100	103	104	106	107	107	107	108	108

Number of patients still at risk

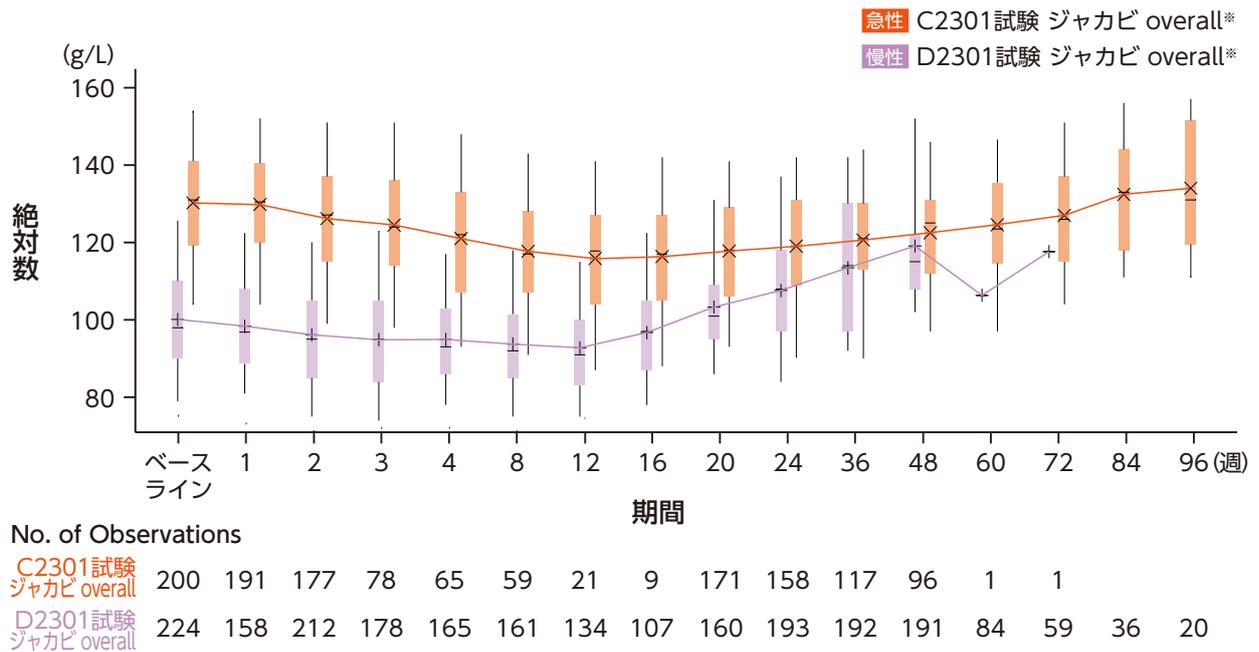
C2301試験 ジャカビ overall	201	62	44	32	6	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	187	160	104	75	61	54	42	35	28	23	17	13	6	1

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

BAT: Best Available Therapy

ヘモグロビンの推移



箱: 25 ~ 75パーセンタイル、箱中の点: 平均値、水平線: 中央値、垂直線: 10 ~ 90パーセンタイル(この範囲外の値は示していない。)

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

BAT: Best Available Therapy

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

好中球減少症

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された好中球減少、白血球減少等関連事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
好中球減少症	37(24.3)	33(21.7)	22(14.7)	18(12.0)	10(20.4)	10(20.4)
白血球数減少	21(13.8)	20(13.2)	16(10.7)	13(8.7)	3(6.1)	3(6.1)
好中球数減少	19(12.5)	17(11.2)	16(10.7)	14(9.3)	4(8.2)	4(8.2)
白血球減少症	13(8.6)	10(6.6)	3(2.0)	3(2.0)	3(6.1)	2(4.1)
発熱性好中球減少症	3(2.0)	3(2.0)	3(2.0)	3(2.0)	0	0
リンパ球数減少	3(2.0)	3(2.0)	2(1.3)	2(1.3)	0	0
リンパ球減少症	3(2.0)	3(2.0)	2(1.3)	2(1.3)	1(2.0)	1(2.0)
単球数減少	1(0.7)	0	0	0	0	0
総計	71(46.7)	65(42.8)	48(32.0)	41(27.3)	18(36.7)	17(34.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
白血球数減少	4(44.4)	4(44.4)	6(28.6)	5(23.8)	1(16.7)	1(16.7)
好中球数減少	3(33.3)	3(33.3)	4(19.0)	4(19.0)	1(16.7)	1(16.7)
白血球減少症	1(11.1)	1(11.1)	0	0	0	0
好中球減少症	1(11.1)	1(11.1)	2(9.5)	1(4.8)	0	0
総計	7(77.8)	7(77.8)	8(38.1)	6(28.6)	2(33.3)	2(33.3)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
好中球減少症	23(13.9)	20(12.1)	8(5.1)	6(3.8)	7(11.5)	3(4.9)
白血球減少症	9(5.5)	7(4.2)	2(1.3)	2(1.3)	1(1.6)	1(1.6)
白血球数減少	8(4.8)	3(1.8)	4(2.5)	2(1.3)	2(3.3)	2(3.3)
好中球数減少	6(3.6)	6(3.6)	3(1.9)	3(1.9)	2(3.3)	2(3.3)
リンパ球数減少	5(3.0)	5(3.0)	5(3.2)	4(2.5)	2(3.3)	1(1.6)
リンパ球減少症	5(3.0)	3(1.8)	4(2.5)	2(1.3)	1(1.6)	0
発熱性好中球減少症	4(2.4)	4(2.4)	5(3.2)	5(3.2)	1(1.6)	1(1.6)
無顆粒球症	0	0	1(0.6)	0	0	0
総計	39(23.6)	31(18.8)	23(14.6)	18(11.4)	11(18.0)	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
リンパ球数減少	2(9.1)	2(9.1)	1(6.7)	1(6.7)
好中球数減少	2(9.1)	2(9.1)	1(6.7)	1(6.7)
発熱性好中球減少症	1(4.5)	1(4.5)	2(13.3)	2(13.3)
白血球減少症	1(4.5)	1(4.5)	0	0
リンパ球減少症	1(4.5)	1(4.5)	2(13.3)	1(6.7)
好中球減少症	1(4.5)	1(4.5)	1(6.7)	0
白血球数減少	1(4.5)	1(4.5)	2(13.3)	1(6.7)
総計	6(27.3)	6(27.3)	6(40.0)	4(26.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
好中球数減少	12(26.7)	10(22.2)	4(66.7)	3(50.0)
好中球減少症	9(20.0)	9(20.0)	0	0
白血球数減少	7(15.6)	6(13.3)	2(33.3)	2(33.3)
発熱性好中球減少症	4(8.9)	4(8.9)	1(16.7)	1(16.7)
白血球減少症	3(6.7)	3(6.7)	0	0
リンパ球数減少	3(6.7)	3(6.7)	0	0
リンパ球減少症	1(2.2)	1(2.2)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
好中球数減少	8(17.8)	8(17.8)	2(28.6)	2(28.6)
好中球減少症	6(13.3)	3(6.7)	0	0
白血球数減少	4(8.9)	4(8.9)	2(28.6)	2(28.6)
リンパ球数減少	3(6.7)	2(4.4)	1(14.3)	1(14.3)
白血球減少症	2(4.4)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1(2.2)	1(2.2)	0	0
リンパ球減少症	1(2.2)	1(2.2)	0	0

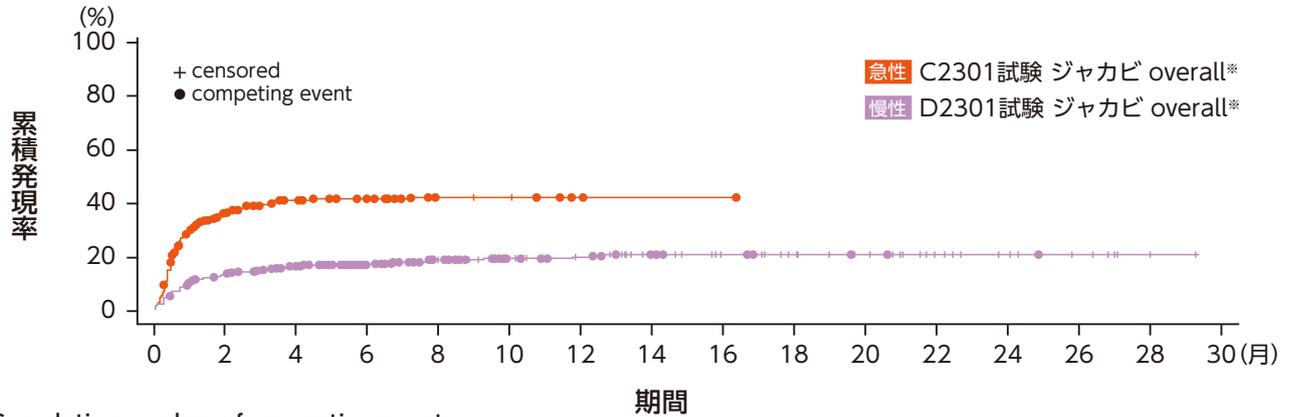
※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。

n(%)

【発現時期】

- 各臨床試験における白血球減少の発現時期は以下のとおりです。
- 造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験 [C2301試験、D2301試験]において報告された白血球減少の多くは、投与開始後2ヵ月以内に発現していました。

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]
白血球減少症の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	60	79	90	109	109	112	113	113	114	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	7	23	70	88	99	102	106	108	110	111	112	112	113	113

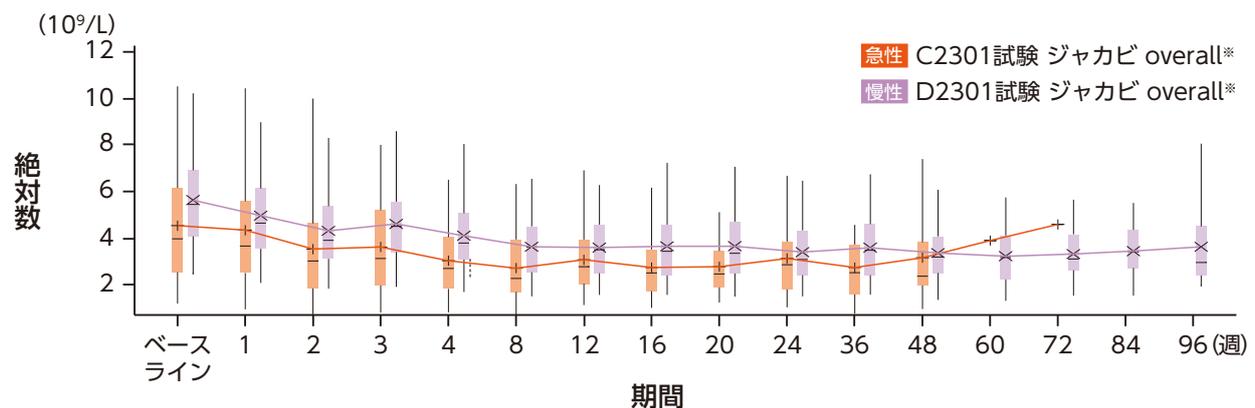
Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	67	39	26	7	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	187	165	117	91	71	63	46	37	31	25	16	12	6	1

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

好中球数の推移



No. of Observations

C2301試験 ジャカビ overall	198	155	185	168	115	95	77	20	160	59	64	9	1	1
D2301試験 ジャカビ overall	225	190	158	210	192	191	178	134	159	160	166	107	83	59

箱: 25~75パーセンタイル、箱中の点: 平均値、水平線: 中央値、垂直線: 10~90パーセンタイル(この範囲外の値は示していない。)

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

BAT: Best Available Therapy

感染症

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された感染症(結核を除く)のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

■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]

- ・全体における有害事象として報告された感染症の総計は本剤割付け群[全グレード125例(82.2%)、グレード3以上79例(52.0%)]、BAT群[全グレード107例(71.3%)、グレード3以上71例(47.3%)]、BAT群から本剤へクロスオーバーした患者[全グレード34例(69.4%)、グレード3以上25例(51.0%)]でした。
- ・日和見感染の発現率は、本剤割付け群[全グレード19例(12.5%)、グレード3以上12例(7.9%)]、BAT群[全グレード9例(6.0%)、グレード3以上7例(4.7%)]、サイトメガロウイルス感染(サイトメガロウイルス腸炎、サイトメガロウイルス検査陽性、サイトメガロウイルス血症等含む)の発現率は、本剤割付け群[全グレード54例(35.5%)、グレード3以上19例(12.5%)]、BAT群[全グレード48例(32.0%)、グレード3以上21例(14.0%)]でした。

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](いずれかの群で2例以上発現)

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
サイトメガロウイルス感染	47(30.9)	14(9.2)	40(26.7)	18(12.0)	9(18.4)	3(6.1)
肺炎	16(10.5)	11(7.2)	14(9.3)	13(8.7)	5(10.2)	3(6.1)
敗血症	16(10.5)	13(8.6)	19(12.7)	18(12.0)	9(18.4)	8(16.3)
尿路感染	16(10.5)	6(3.9)	9(6.0)	5(3.3)	1(2.0)	1(2.0)
エプスタイン・バーウイルス感染	14(9.2)	0	10(6.7)	3(2.0)	3(6.1)	1(2.0)
医療機器関連感染	12(7.9)	7(4.6)	8(5.3)	7(4.7)	2(4.1)	1(2.0)
敗血症性ショック	10(6.6)	10(6.6)	8(5.3)	8(5.3)	3(6.1)	3(6.1)
細菌感染	7(4.6)	3(2.0)	3(2.0)	2(1.3)	1(2.0)	0
膀胱炎	7(4.6)	1(0.7)	4(2.7)	1(0.7)	2(4.1)	1(2.0)
上気道感染	7(4.6)	2(1.3)	3(2.0)	2(1.3)	2(4.1)	0
インフルエンザ	6(3.9)	2(1.3)	3(2.0)	1(0.7)	0	0
菌血症	5(3.3)	4(2.6)	7(4.7)	5(3.3)	1(2.0)	1(2.0)
BKウイルス感染	4(2.6)	1(0.7)	0	0	0	0
気管支炎	4(2.6)	1(0.7)	0	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	4(2.6)	3(2.0)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	4(2.6)	3(2.0)	2(1.3)	2(1.3)	0	0
腸球菌感染	4(2.6)	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	1(2.0)	1(2.0)
口腔カンジダ症	4(2.6)	0	7(4.7)	0	1(2.0)	0
パラインフルエンザウイルス感染	4(2.6)	1(0.7)	1(0.7)	0	2(4.1)	1(2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3(2.0)	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	0	0
ウイルス性膀胱炎	3(2.0)	2(1.3)	3(2.0)	0	0	0
大腸菌性敗血症	3(2.0)	2(1.3)	0	0	1(2.0)	1(2.0)
単純ヘルペス	3(2.0)	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0
感染	3(2.0)	1(0.7)	0	0	0	0
シュードモナス性敗血症	3(2.0)	3(2.0)	0	0	0	0
気道感染	3(2.0)	2(1.3)	4(2.7)	1(0.7)	1(2.0)	0
細菌性気道感染	3(2.0)	2(1.3)	1(0.7)	0	1(2.0)	0

BAT: Best Available Therapy

n(%)

治療の流れ

骨髄移植患者の治療の流れ

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

前頁より続く

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
鼻炎	3(2.0)	0	0	0	1(2.0)	0
アデノウイルス感染	2(1.3)	0	1(0.7)	0	1(2.0)	1(2.0)
細菌性疾患キャリアー	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	0	0	0
細菌性敗血症	2(1.3)	2(1.3)	0	0	0	0
カンジダ感染	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
サイトメガロウイルス血症	2(1.3)	1(0.7)	2(1.3)	1(0.7)	0	0
エプスタイン・バーウイルス血症	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
大腸菌感染	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
真菌感染	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	0	1(2.0)	0
帯状疱疹	2(1.3)	1(0.7)	2(1.3)	0	1(2.0)	1(2.0)
ヒトヘルペスウイルス6感染	2(1.3)	1(0.7)	4(2.7)	2(1.3)	1(2.0)	0
クレブシエラ感染	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	2(1.3)	1(2.0)	1(2.0)
ムコール症	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	2(1.3)	2(1.3)	2(1.3)	2(1.3)	0	0
副鼻腔炎	2(1.3)	0	1(0.7)	0	1(2.0)	0
皮膚感染	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	2(1.3)	1(0.7)	2(1.3)	0	0	0
血管デバイス感染	2(1.3)	0	1(0.7)	0	1(2.0)	0
ウイルス感染	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0
細気管支炎	1(0.7)	0	2(1.3)	1(0.7)	0	0
蜂巣炎	1(0.7)	1(0.7)	3(2.0)	1(0.7)	0	0
結膜炎	1(0.7)	0	5(3.3)	0	2(4.1)	1(2.0)
胃腸炎	1(0.7)	0	2(1.3)	2(1.3)	0	0
ブドウ球菌感染	1(0.7)	0	3(2.0)	1(0.7)	0	0
細菌性尿路感染	1(0.7)	0	2(1.3)	1(0.7)	1(2.0)	0
急性副鼻腔炎	0	0	2(1.3)	0	0	0
腸球菌性菌血症	0	0	2(1.3)	2(1.3)	1(2.0)	1(2.0)
下気道感染	0	0	2(1.3)	2(1.3)	0	0
腎盂腎炎	0	0	1(0.7)	1(0.7)	2(4.1)	0
感染性腸炎	0	0	0	0	2(4.1)	1(2.0)
真菌性下気道感染	0	0	0	0	2(4.1)	2(4.1)

サイトメガロウイルスへの感染、感染再燃ともに、MedDRA version 22.1ではPTサイトメガロウイルス感染にコーディングされた。 n(%)
 ※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

- ・日本人における有害事象として報告された感染症の総計は本剤割付け群[全グレード8例(88.9%)、グレード3以上6例(66.7%)]、BAT群[全グレード18例(85.7%)、グレード3以上10例(47.6%)]、BAT群から本剤へクロスオーバーした患者[全グレード4例(66.7%)、グレード3以上3例(50.0%)]でした。

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
サイトメガロウイルス感染	3(33.3)	1(11.1)	2(9.5)	2(9.5)	0	0
カンジダ感染	2(22.2)	2(22.2)	0	0	0	0
腸球菌感染	2(22.2)	1(11.1)	0	0	0	0
肺炎	2(22.2)	2(22.2)	1(4.8)	1(4.8)	0	0
敗血症	2(22.2)	2(22.2)	2(9.5)	2(9.5)	0	0
菌血症	1(11.1)	1(11.1)	2(9.5)	1(4.8)	0	0
細菌感染	1(11.1)	0	3(14.3)	2(9.5)	0	0
結膜炎	1(11.1)	0	2(9.5)	0	1(16.7)	1(16.7)
膀胱炎	1(11.1)	0	1(4.8)	0	2(33.3)	1(16.7)
エプスタイン・バーウイルス感染	1(11.1)	0	2(9.5)	1(4.8)	1(16.7)	1(16.7)
感染性腸炎	0	0	0	0	2(33.3)	1(16.7)

サイトメガロウイルスへの感染、感染再燃ともに、MedDRA version 22.1ではPTサイトメガロウイルス感染にコーディングされた。 n(%)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。

- ・病原体別感染症の発現率は、ウイルス: 本剤割付け群53.9%、BAT群40.7%(以下同順)、細菌: 25.7%、19.3%、真菌: 13.2%、10.7%、病原体不明: 53.3%、42.0%であり、CTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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](感染症: 病原体別総計)

有害事象	全体							
	本剤割付け群(n=152)				BAT群(n=150)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
ウイルス感染症	82(53.9)	32(21.1)	1(0.7)	1(0.7)	61(40.7)	28(18.7)	2(1.3)	0
細菌感染症	39(25.7)	19(12.5)	4(2.6)	4(2.6)	29(19.3)	13(8.7)	0	2(1.3)
真菌感染症	20(13.2)	9(5.9)	2(1.3)	0	16(10.7)	4(2.7)	0	0
病原体不明の感染症	81(53.3)	18(11.8)	10(6.6)	18(11.8)	63(42.0)	25(16.7)	12(8.0)	11(7.3)

感染症に関する有害事象をMedDRAのHLGTに準じ、病原体別にグループ化し集計した。なお、病原体不明の感染症は詳細不明な感染体による感染症(HLGT)に従って集計した。なお、複数のグループに該当する有害事象は、それぞれのグループの集計に含めた。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

■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]

- 全体で認められた有害事象の総計は本剤割付け群[全グレード119例(72.1%)、グレード3以上44例(26.7%)]、BAT群[全グレード104例(65.8%)、グレード3以上35例(22.2%)]、BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者[全グレード38例(62.3%)]でした。
- 日和見感染の発現率は、本剤割付け群[全グレード21例(12.7%)、グレード3以上6例(3.6%)]、BAT群[全グレード21例(13.3%)、グレード3以上6例(3.8%)]、サイトメガロウイルス感染(サイトメガロウイルス腸炎、サイトメガロウイルス検査陽性、サイトメガロウイルス血症等含む)の発現率は、本剤割付け群[全グレード16例(9.7%)、グレード3以上3例(1.8%)]、BAT群[全グレード18例(11.4%)、グレード3以上3例(1.9%)]でした。

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](いずれかの群で2例以上発現)

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肺炎	26(15.8)	22(13.3)	21(13.3)	16(10.1)	7(11.5)	5(8.2)
上気道感染	18(10.9)	0	15(9.5)	2(1.3)	12(19.7)	2(3.3)
インフルエンザ	15(9.1)	0	11(7.0)	1(0.6)	3(4.9)	1(1.6)
上咽頭炎	15(9.1)	0	9(5.7)	0	1(1.6)	0
尿路感染	13(7.9)	1(0.6)	8(5.1)	2(1.3)	2(3.3)	0
結膜炎	11(6.7)	0	6(3.8)	0	1(1.6)	0
BKウイルス感染	9(5.5)	1(0.6)	2(1.3)	0	2(3.3)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	9(5.5)	2(1.2)	14(8.9)	0	3(4.9)	0
気管支炎	8(4.8)	1(0.6)	2(1.3)	0	7(11.5)	1(1.6)
下気道感染	6(3.6)	3(1.8)	3(1.9)	1(0.6)	1(1.6)	1(1.6)
気道感染	6(3.6)	1(0.6)	2(1.3)	0	3(4.9)	2(3.3)
RSウイルス感染	5(3.0)	0	2(1.3)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス血症	4(2.4)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0
蜂巣炎	3(1.8)	0	1(0.6)	0	0	0
膀胱炎	3(1.8)	0	2(1.3)	0	1(1.6)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	3(1.8)	0	1(0.6)	0	1(1.6)	0
帯状疱疹	3(1.8)	2(1.2)	0	0	1(1.6)	1(1.6)
口腔ヘルペス	3(1.8)	0	2(1.3)	1(0.6)	0	0
咽頭炎	3(1.8)	0	3(1.9)	0	1(1.6)	1(1.6)
鼻炎	3(1.8)	0	3(1.9)	0	0	0
敗血症	3(1.8)	3(1.8)	3(1.9)	2(1.3)	0	0
副鼻腔炎	3(1.8)	0	3(1.9)	0	4(6.6)	1(1.6)
ウイルス感染	3(1.8)	0	2(1.3)	0	0	0
肛門膿瘍	2(1.2)	1(0.6)	0	0	0	0
アスペルギルス感染	2(1.2)	0	0	0	1(1.6)	1(1.6)
気管支肺アスペルギルス症	2(1.2)	2(1.2)	4(2.5)	3(1.9)	0	0
サイトメガロウイルス感染	2(1.2)	1(0.6)	2(1.3)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0
真菌感染	2(1.2)	2(1.2)	2(1.3)	0	0	0
歯肉炎	2(1.2)	0	0	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス6感染	2(1.2)	0	0	0	1(1.6)	0
口腔カンジダ症	2(1.2)	0	2(1.3)	0	0	0
真菌性肺炎	2(1.2)	0	0	0	0	0

BAT: Best Available Therapy

n(%)

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

前頁より続く

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
歯感染	2(1.2)	0	0	0	1(1.6)	0
ウイルス性上気道感染	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	1(0.6)	0	2(1.3)	1(0.6)	1(1.6)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1(0.6)	0	2(1.3)	0	0	0
細菌性肺炎	1(0.6)	1(0.6)	2(1.3)	2(1.3)	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	1(0.6)	0	2(1.3)	2(1.3)	0	0
ポリオーマウイルス血症	1(0.6)	0	2(1.3)	0	1(1.6)	0
敗血症性ショック	1(0.6)	1(0.6)	3(1.9)	3(1.9)	1(1.6)	1(1.6)
四肢膿瘍	0	0	2(1.3)	1(0.6)	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1(0.6)	0	2(3.3)	0
ウイルス性膀胱炎	0	0	3(1.9)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	2(1.3)	0	0	0
大腸菌感染	0	0	2(1.3)	2(1.3)	0	0
感染	0	0	3(1.9)	1(0.6)	0	0
爪感染	0	0	2(1.3)	0	0	0
シュードモナス性肺炎	0	0	2(1.3)	2(1.3)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	2(3.3)	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

・日本人における有害事象として報告された感染症の総計は本剤割付け群[全グレード19例(86.4%)、グレード3以上11例(50.0%)]、BAT群[全グレード12例(80.0%)、グレード3以上5例(33.3%)]でした。

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肺炎	6(27.3)	6(27.3)	4(26.7)	3(20.0)
上咽頭炎	5(22.7)	0	4(26.7)	0
インフルエンザ	4(18.2)	0	1(6.7)	0
上気道感染	3(13.6)	0	0	0
結膜炎	2(9.1)	0	1(6.7)	0
咽頭炎	2(9.1)	0	0	0
ウイルス性膀胱炎	0	0	3(20.0)	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

・病原体別感染症の発現率は、ウイルス: 本剤割付け群35.8%、BAT群27.2%(以下同順)、細菌: 9.1%、7.0%、真菌: 6.7%、6.3%、病原体不明: 55.2%、50.0%であり、CTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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](感染症; 病原体別総計)

有害事象	全体							
	本剤割付け群(n=165)				BAT群(n=158)			
	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5	全グレード	グレード3	グレード4	グレード5
ウイルス感染症	59(35.8)	10(6.1)	1(0.6)	1(0.6)	43(27.2)	9(5.7)	0	0
細菌感染症	15(9.1)	5(3.0)	0	3(1.8)	11(7.0)	6(3.8)	1(0.6)	0
真菌感染症	11(6.7)	3(1.8)	0	2(1.2)	10(6.3)	4(2.5)	0	0
病原体不明の感染症	91(55.2)	24(14.5)	3(1.8)	6(3.6)	79(50.0)	21(13.3)	0	7(4.4)

感染症に関する有害事象をMedDRAのHLGTに準じ、病原体別にグループ化し集計した。なお、病原体不明の感染症は詳細不明な感染体による感染症(HLGT)に従って集計した。なお、複数のグループに該当する有害事象は、それぞれのグループの集計に含めた。 n(%)

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急性GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験](2例以上発現)

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
サイトメガロウイルス感染再燃	4(8.9)	1(2.2)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	4(8.9)	0	0	0
医療機器関連感染	3(6.7)	2(4.4)	0	0
COVID-19	3(6.7)	1(2.2)	0	0
気管支炎	3(6.7)	0	1(16.7)	0
サイトメガロウイルス感染	3(6.7)	0	0	0
敗血症	2(4.4)	2(4.4)	0	0
敗血症性ショック	2(4.4)	2(4.4)	0	0
粘膜感染	2(4.4)	1(2.2)	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	2(4.4)	1(2.2)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	2(4.4)	0	1(16.7)	0
膀胱炎	2(4.4)	0	0	0
鼻炎	2(4.4)	0	0	0
尿路感染	2(4.4)	0	0	0
総計	32(71.1)	14(31.1)	3(50.0)	2(33.3)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

・急性GVHDの小児併合解析[※]における病原体別感染症の発現率は、ウイルス感染20例(39.2%)、細菌感染2例(3.9%)、真菌感染5例(9.8%)、病原体不明24例(47.1%)、その他の病原体による感染症1例(2.0%)でした。グレード3以上の発現率はウイルス感染6例(11.8%)、真菌感染1例(2.0%)、病原体不明12例(23.5%)でした。グレード3以上の細菌感染は見られませんでした。

※ 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験(n=45)]及び国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験(n=6)](12歳以上18歳未満の患者)の安全性データを併合し解析した。

■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[G12201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] (2例以上発現)

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
COVID-19	8(17.8)	2(4.4)	0	0
肺炎	5(11.1)	2(4.4)	1(14.3)	1(14.3)
上咽頭炎	5(11.1)	0	3(42.9)	0
上気道感染	5(11.1)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	4(8.9)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	3(6.7)	1(2.2)	0	0
結膜炎	3(6.7)	0	1(14.3)	0
インフルエンザ	3(6.7)	0	0	0
帯状疱疹	2(4.4)	2(4.4)	0	0
尿路感染	2(4.4)	1(2.2)	0	0
中耳炎	2(4.4)	0	1(14.3)	0
総計	32(71.1)	13(28.9)	7(100.0)	3(42.9)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。

n(%)

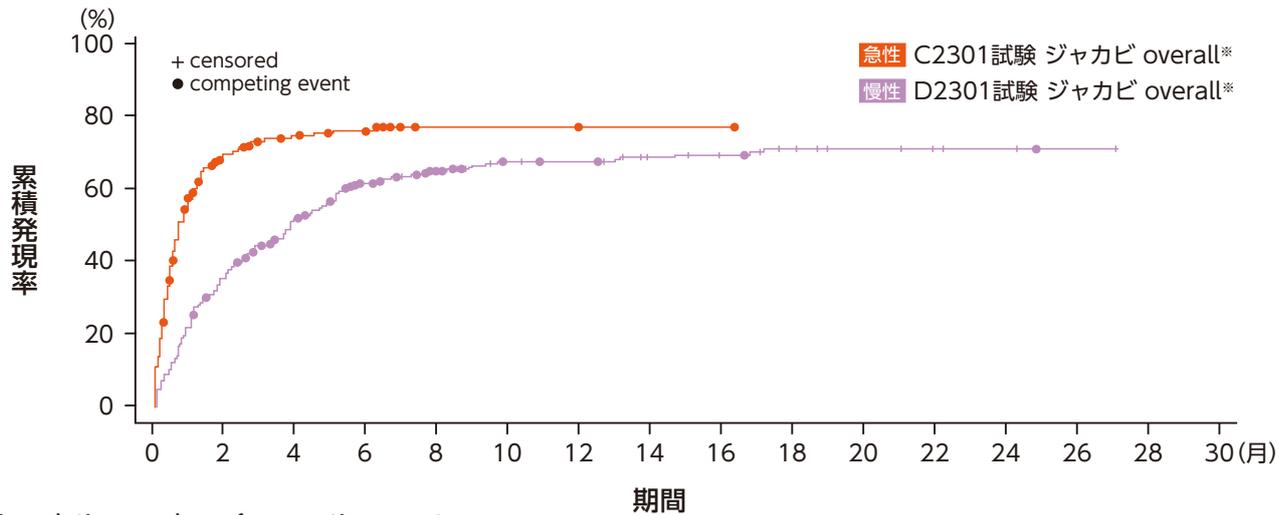
- 慢性GVHDの小児併合解析^{*}における病原体別感染症の発現率は、ウイルス感染25例(45.5%)、細菌感染2例(3.6%)、真菌感染5例(9.1%)、病原体不明28例(50.9%)、その他の病原体による感染症1例(1.8%)でした。グレード3以上の発現率はウイルス感染6例(10.9%)、真菌感染2例(3.6%)、病原体不明10例(18.2%)でした。グレード3以上の細菌感染は見られませんでした。

※ 国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験(n=45)]及び国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験(n=10)](12歳以上18歳未満の患者)の安全性データを併合し解析した。

【発現時期】

- ・各臨床試験における感染症の発現時期は以下のとおりです。
- ・造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験において報告された感染症の多くは、急性GVHD患者を対象とした臨床試験[C2301試験]で投与開始後2ヵ月以内、慢性GVHD患者を対象とした臨床試験[D2301試験]で投与開始後4ヵ月以内に発現していました。

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]感染症(結核を除く)の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	29	33	38	44	44	45	45	45	46	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	3	10	28	37	41	42	43	43	44	44	44	44	45	45

Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	32	18	10	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	143	99	59	38	26	24	17	14	9	6	4	3	1	0

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

ウイルス性肝炎

【発現状況】

- 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]において、本剤割付け群で152例中1例(0.7%)にグレード3以上のE型肝炎が認められました。
- 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]において、BAT群からジャカビヘクロスオーバーした患者で61例中1例(1.6%)にB型肝炎再活性化が認められました。
- 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]における日本人では、ウイルス性肝炎の有害事象は認められませんでした。
- 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]では、ウイルス性肝炎の有害事象は認められませんでした。

結核

【発現状況】

- 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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]では、結核の有害事象の発現は認められませんでした。

带状疱疹

【発現状況】

- 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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された带状疱疹のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	2(1.3)	1(0.7)	2(1.3)	0	1(2.0)	1(2.0)
ヘルペス後神経痛	1(0.7)	0	0	0	0	0
皮膚播種性带状疱疹	0	0	1(0.7)	0	0	0
総計	3(2.0)	1(0.7)	3(2.0)	0	1(2.0)	1(2.0)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	0	0	1(4.8)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	3(1.8)	2(1.2)	0	0	1(1.6)	1(1.6)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	1(4.5)	1(4.5)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	1(2.2)	1(2.2)	0	0
ヘルペス後神経痛	1(2.2)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
带状疱疹	2(4.4)	2(4.4)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

尿路感染

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された尿路感染のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
尿路感染	16(10.5)	6(3.9)	9(6.0)	5(3.3)	1(2.0)	1(2.0)
膀胱炎	7(4.6)	1(0.7)	4(2.7)	1(0.7)	2(4.1)	1(2.0)
ウイルス性膀胱炎	3(2.0)	2(1.3)	3(2.0)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1(0.7)	0	1(0.7)	1(0.7)	0	0
細菌性尿路感染	1(0.7)	0	2(1.3)	1(0.7)	1(2.0)	0
ウイルス性尿路感染	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0
尿路性敗血症	1(0.7)	1(0.7)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	1(0.7)	1(0.7)	2(4.1)	0
真菌性尿路感染	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	0	1(0.7)	0	0	0
ウイルス性出血性膀胱炎	0	0	1(0.7)	1(0.7)	1(2.0)	1(2.0)
総計	29(19.1)	10(6.6)	21(14.0)	11(7.3)	7(14.3)	3(6.1)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
膀胱炎	1(11.1)	0	1(4.8)	0	2(33.3)	1(16.7)
尿路感染	1(11.1)	1(11.1)	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1(16.7)	0
総計	2(22.2)	1(11.1)	1(4.8)	0	3(50.0)	1(16.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
尿路感染	13(7.9)	1(0.6)	8(5.1)	2(1.3)	2(3.3)	0
膀胱炎	3(1.8)	0	2(1.3)	0	1(1.6)	0
腎盂腎炎	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
尿道炎	1(0.6)	0	0	0	0	0
ウイルス性尿路感染	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
ウイルス性膀胱炎	0	0	3(1.9)	0	0	0
帯状疱疹再燃	0	0	1(0.6)	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0
総計	18(10.9)	3(1.8)	15(9.5)	3(1.9)	3(4.9)	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
膀胱炎	1(4.5)	0	1(6.7)	0
腎盂腎炎	1(4.5)	1(4.5)	0	0
尿路感染	1(4.5)	1(4.5)	1(6.7)	1(6.7)
ウイルス性膀胱炎	0	0	3(20.0)	0
総計	2(9.1)	2(9.1)	5(33.3)	1(6.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ウイルス性出血性膀胱炎	2(4.4)	1(2.2)	0	0
尿路感染	2(4.4)	0	0	0
膀胱炎	2(4.4)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
尿路感染	2(4.4)	1(2.2)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

進行性多巣性白質脳症

【発現状況】

- 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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]では、進行性多巣性白質脳症の有害事象の発現は認められませんでした。

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

出血性事象

【発現状況】

・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] 及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 [F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験 [G12201試験] において、有害事象として報告された出血性事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

■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]

・全体における有害事象として報告された出血性事象の総計は、本剤割付け群[全グレード61例(40.1%)、グレード3以上19例(12.5%)]、BAT群[全グレード42例(28.0%)、グレード3以上11例(7.3%)]、BAT群から本剤へクロスオーバーした患者[全グレード13例(26.5%)、グレード3以上6例(12.2%)]でした。

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] (いずれかの群で2例以上発現)

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血尿	12(7.9)	0	7(4.7)	1(0.7)	1(2.0)	0
鼻出血	8(5.3)	1(0.7)	6(4.0)	0	2(4.1)	0
点状出血	8(5.3)	1(0.7)	2(1.3)	0	1(2.0)	0
挫傷	5(3.3)	0	5(3.3)	0	1(2.0)	0
出血性膀胱炎	4(2.6)	0	7(4.7)	2(1.3)	0	0
胃腸出血	4(2.6)	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	3(6.1)	3(6.1)
血便排泄	4(2.6)	1(0.7)	2(1.3)	0	0	0
メレナ	4(2.6)	1(0.7)	3(2.0)	0	2(4.1)	1(2.0)
直腸出血	3(2.0)	1(0.7)	2(1.3)	0	0	0
肛門出血	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	0	0	0
播種性血管内凝固	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
胃出血	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
血腫	2(1.3)	0	4(2.7)	1(0.7)	2(4.1)	0
腸出血	2(1.3)	1(0.7)	0	0	0	0
下部消化管出血	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
上部消化管出血	2(1.3)	0	1(0.7)	1(0.7)	0	0
結膜出血	0	0	3(2.0)	0	0	0
血性下痢	0	0	2(1.3)	1(0.7)	0	0
出血性関節症	0	0	2(1.3)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	3(6.1)	1(2.0)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

・日本人における有害事象として報告された出血性事象の総計は、本剤割付け群[全グレード4例(44.4%)、グレード3以上2例(22.2%)]、BAT群[全グレード6例(28.6%)、グレード3以上1例(4.8%)]、BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者[全グレード1例(16.7%)、グレード3以上0例]でした。

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
出血性膀胱炎	0	0	2(9.5)	1(4.8)	0	0
鼻出血	0	0	2(9.5)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。

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]

・全体における有害事象として報告された出血性事象の総計は、本剤割付け群[全グレード21例(12.7%)、グレード3以上5例(3.0%)]、BAT群[全グレード26例(16.5%)、グレード3以上5例(3.2%)]、BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者[全グレード5例(8.2%)]でした。

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](いずれかの群で2例以上発現)

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
鼻出血	5(3.0)	0	6(3.8)	0	1(1.6)	0
点状出血	3(1.8)	0	2(1.3)	0	0	0
挫傷	2(1.2)	0	2(1.3)	0	0	0
血腫	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0
血尿	2(1.2)	1(0.6)	4(2.5)	1(0.6)	1(1.6)	0
結膜出血	1(0.6)	0	2(1.3)	0	0	0
腔出血	1(0.6)	0	2(1.3)	0	1(1.6)	0
胃腸出血	0	0	3(1.9)	2(1.3)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤ヘクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。

5 主な副作用とその対策

11. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

- 日本人における有害事象として報告された出血性事象の総計は、本剤割付け群 [全グレード3例 (13.6%)、グレード3以上1例 (4.5%)]、BAT群 [全グレード6例 (40.0%)、グレード3以上1例 (6.7%)]でした。

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
鼻出血	1(4.5)	0	2(13.3)	0
脾臓出血	1(4.5)	1(4.5)	0	0
皮下血腫	1(4.5)	0	0	0
尿中血	0	0	1(6.7)	0
結膜出血	0	0	1(6.7)	0
挫傷	0	0	1(6.7)	0
肺出血	0	0	1(6.7)	1(6.7)
皮膚出血	0	0	1(6.7)	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

■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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
出血性膀胱炎	3(6.7)	0	1(16.7)	0
鼻出血	2(4.4)	0	0	0
斑状出血	2(4.4)	0	0	0
出血性ショック	1(2.2)	1(2.2)	1(16.7)	1(16.7)
出血性障害	1(2.2)	1(2.2)	0	0
胃出血	1(2.2)	1(2.2)	0	0
腸出血	1(2.2)	0	0	0
皮下血腫	1(2.2)	0	1(16.7)	0
点状出血	1(2.2)	0	0	0
紫斑	1(2.2)	0	0	0
水疱性出血性皮膚症	1(2.2)	0	0	0
処置後挫傷	1(2.2)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

■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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血便排泄	1(2.2)	0	0	0
処置後出血	1(2.2)	0	0	0
鼻出血	1(2.2)	0	0	0
皮膚出血	1(2.2)	0	0	0

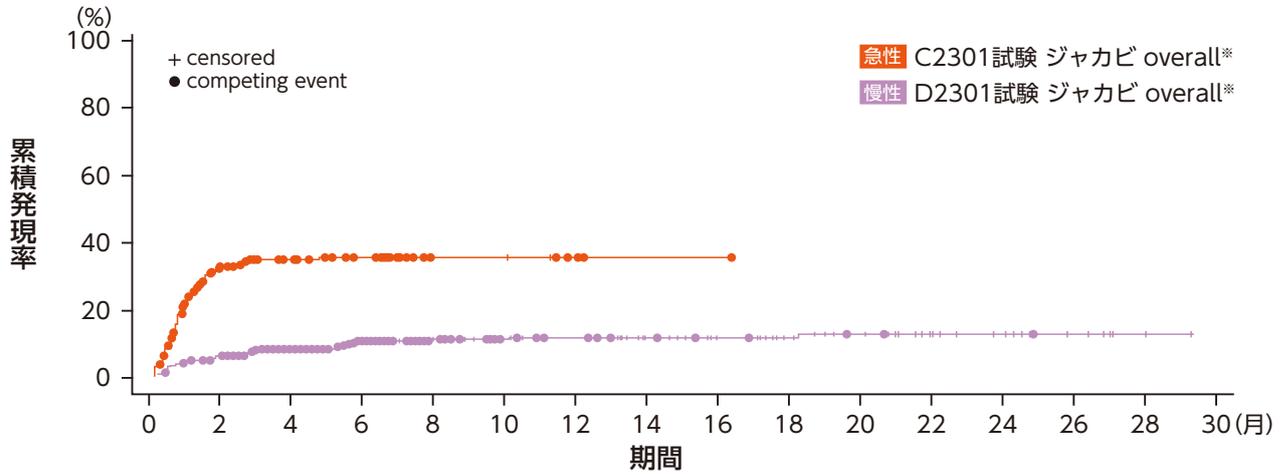
※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

【発現時期】

・各臨床試験において、出血性事象の発現時期は以下のとおりです。

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]
出血性事象の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	63	81	95	122	122	125	127	127	128	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	9	31	80	103	113	116	119	121	122	123	124	124	125	125	125

Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	72	50	35	8	8	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	202	176	122	91	71	65	52	42	34	25	16	12	6	1	0

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

間質性肺疾患

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された間質性肺疾患のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
特発性肺炎症候群	2(1.3)	2(1.3)	0	0	1(2.0)	1(2.0)
細気管支炎	1(0.7)	0	2(1.3)	1(0.7)	0	0
肺臓炎	0	0	2(1.3)	0	2(4.1)	2(4.1)
間質性肺疾患	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0	0
総計	3(2.0)	2(1.3)	5(3.3)	2(1.3)	-	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

日本人における有害事象

・本剤割付け群9例中2例(22.2%)にグレード3以上の特発性肺炎症候群の有害事象が認められました。また、BAT群から本剤にクロスオーバーした患者6例中1例(16.7%)にグレード3以上の特発性肺炎症候群の有害事象が認められました。
 ・BAT群では間質性肺疾患関連の有害事象は認められませんでした。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
肺臓炎	3(1.8)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	0	0
間質性肺疾患	0	0	1(0.6)	0	0	0
閉塞性細気管支炎	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0
総計	3(1.8)	2(1.2)	3(1.9)	2(1.3)	-	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

日本人における有害事象

・BAT群15例中各1例(6.7%)に間質性肺疾患、グレード3以上の肺臓炎の有害事象が認められました。
 ・本剤割付け群では間質性肺疾患関連の有害事象は認められませんでした。

BAT: Best Available Therapy

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
気管支炎	3(6.7)	0	1(16.7)	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
細気管支炎	1(2.2)	0	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

肝機能障害

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された肝機能障害及び関連事象のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	16(10.5)	7(4.6)	11(7.3)	5(3.3)	2(4.1)	2(4.1)
AST増加	9(5.9)	2(1.3)	9(6.0)	3(2.0)	1(2.0)	0
肝機能検査値上昇	3(2.0)	1(0.7)	0	0	0	0
薬物性肝障害	2(1.3)	0	1(0.7)	0	0	0
肝酵素上昇	2(1.3)	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0	0
肝機能検査異常	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1(2.0)	1(2.0)
総計	27(17.8)	10(6.6)	15(10.0)	7(4.7)	3(6.1)	3(6.1)

本試験における肝機能障害はトランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象を集計した。 n(%)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	3(33.3)	2(22.2)	1(4.8)	1(4.8)	0	0
AST増加	2(22.2)	1(11.1)	1(4.8)	1(4.8)	0	0
総計	3(33.3)	2(22.2)	1(4.8)	1(4.8)	0	0

本試験における肝機能障害はトランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象を集計した。 n(%)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。

BAT: Best Available Therapy

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	29(17.6)	10(6.1)	7(4.4)	0	3(4.9)	0
AST増加	17(10.3)	3(1.8)	4(2.5)	1(0.6)	1(1.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	4(2.4)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0
ALT異常	1(0.6)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1(0.6)	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1(0.6)	0	0	0	1(1.6)	0
肝機能検査異常	0	0	2(1.3)	0	1(1.6)	0
総計	34(20.6)	14(8.5)	12(7.6)	1(0.6)	5(8.2)	-

本試験における肝機能障害はトランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象を集計した。 n(%)
 ※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	4(18.2)	1(4.5)	0	0
AST増加	4(18.2)	1(4.5)	0	0
総計	4(18.2)	2(9.1)	0	0

本試験における肝機能障害はトランスアミナーゼ上昇に関連する有害事象を集計した。 n(%)
 ※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	9(20.0)	5(11.1)	0	0
AST増加	3(6.7)	1(2.2)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2(4.4)	2(4.4)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1(2.2)	1(2.2)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

有害事象	全体(n=45)		日本人(n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
ALT増加	4(8.9)	3(6.7)	0	0
AST増加	2(4.4)	2(4.4)	0	0
肝酵素上昇	1(2.2)	0	0	0

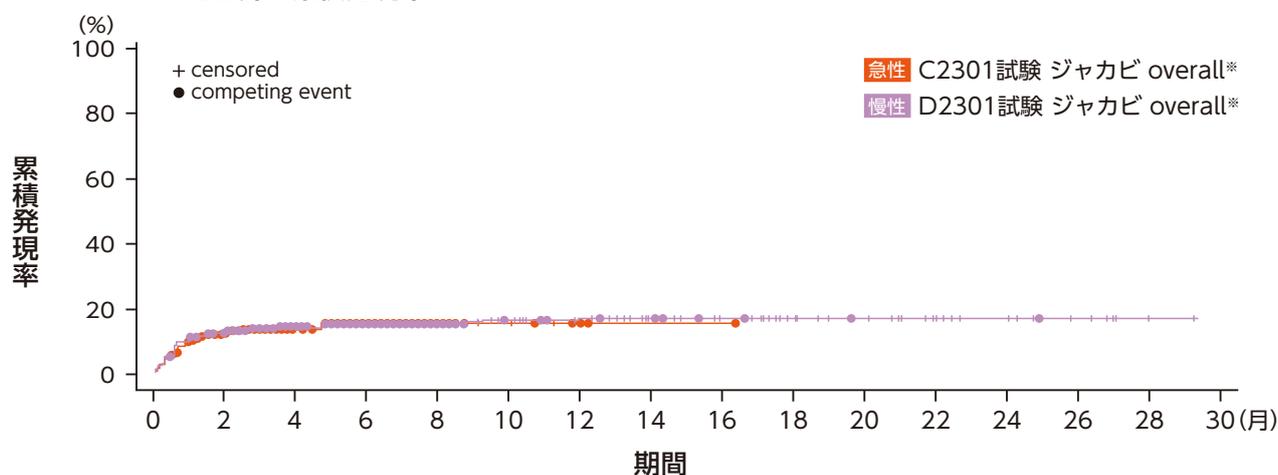
※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)週であった。 n(%)

【発現時期】

- 各臨床試験におけるトランスアミナーゼ上昇の発現時期は以下のとおりです。
- 造血幹細胞移植後のGVHD患者を対象とした臨床試験において報告されたトランスアミナーゼ上昇の多くは、投与開始後2ヵ月以内に発現していました。

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]

トランスアミナーゼ上昇の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	88	121	134	162	162	165	166	166	167	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	8	27	76	100	109	112	114	117	118	119	119	119	120	120	120

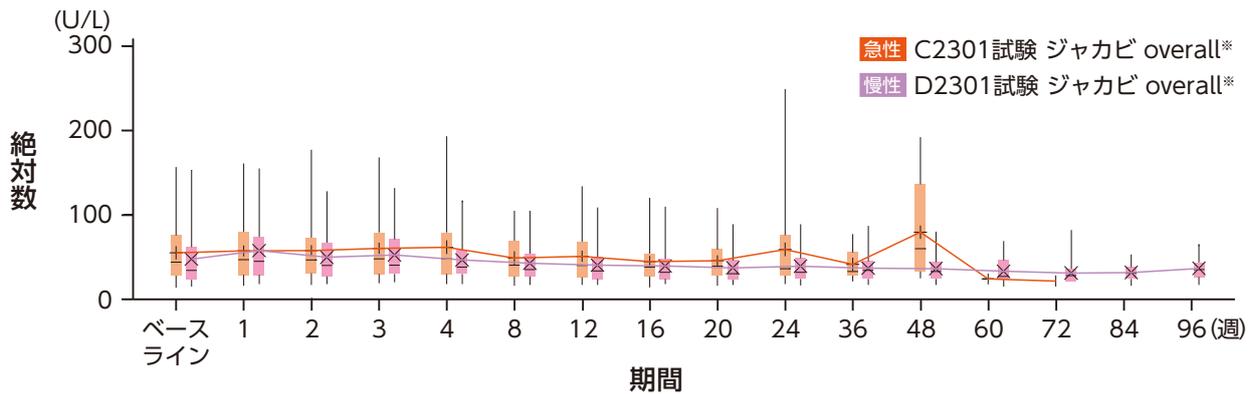
Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	88	53	37	8	7	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	190	167	117	87	67	59	47	38	29	22	16	12	6	1	0

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

ALTの推移



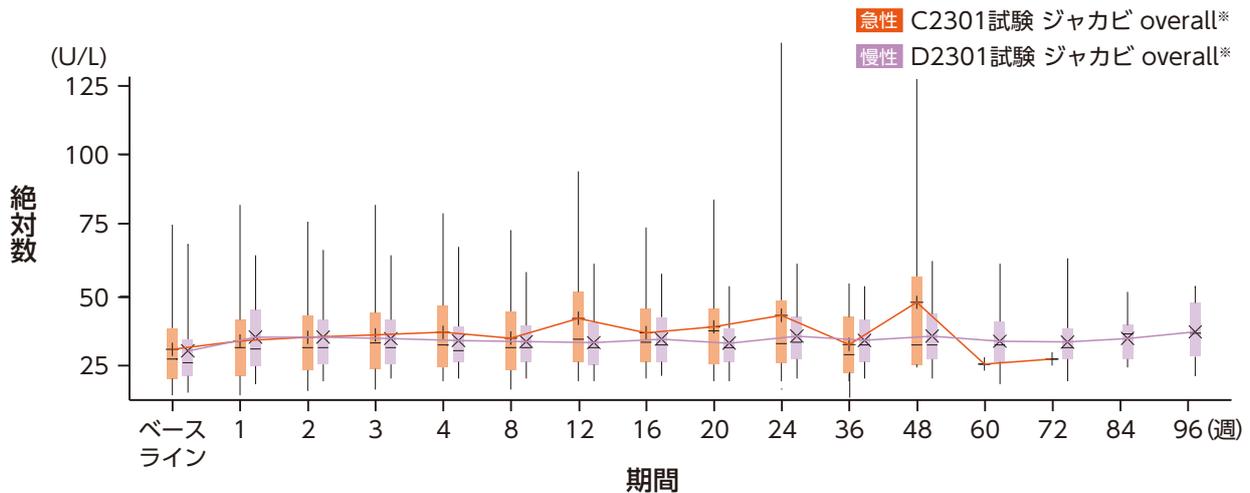
No. of Observations

C2301試験 ジャカビ overall	200	187	178	167	160	118	95	79	65	59	21	9	1	1		
D2301試験 ジャカビ overall	226	158	212	156	191	193	190	178	166	161	134	107	83	59	36	20

箱: 25 ~ 75パーセンタイル、箱中の点: 平均値、水平線: 中央値、垂直線: 10 ~ 90パーセンタイル(この範囲外の値は示していない。)

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

ASTの推移



No. of Observations

C2301試験 ジャカビ overall	199	184	176	164	157	118	94	79	65	58	20	8	1	1		
D2301試験 ジャカビ overall	221	153	204	150	185	187	184	175	162	159	131	106	81	59	35	20

箱: 25 ~ 75パーセンタイル、箱中の点: 平均値、水平線: 中央値、垂直線: 10 ~ 90パーセンタイル(この範囲外の値は示していない。)

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

BAT: Best Available Therapy

心不全

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された心不全のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
心不全	3(2.0)	2(1.3)	1(0.7)	0	2(4.1)	2(4.1)
肺水腫	0	0	5(3.3)	4(2.7)	0	0
総計	3(2.0)	2(1.3)	6(4.0)	4(2.7)	-	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

日本人における有害事象

- ・本剤割付け群において、心不全関連の有害事象の発現は認められませんでした。
- ・BAT群：21例中1例(4.8%)にグレード3以上の肺水腫が認められました。
- ・BAT群から本剤へクロスオーバーした患者：6例中1例(16.7%)にグレード3以上の心不全が認められました。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
心不全	2(1.2)	0	2(1.3)	1(0.6)	0	0
うっ血性心不全	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	0	0
肺水腫	1(0.6)	0	0	0	0	0
心原性ショック	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0
総計	4(2.4)	1(0.6)	4(2.5)	3(1.9)	-	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

日本人における有害事象

- ・本剤割付け群において、心不全関連の有害事象の発現は認められませんでした。
- ・BAT群：15例中各1例(0.7%)にグレード3以上の心不全、うっ血性心不全が認められました。

BAT: Best Available Therapy

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]

有害事象	全体 (n=45)		日本人 (n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
心嚢液貯留	1(2.2)	1(2.2)	0	0
心不全	1(2.2)	0	1(16.7)	0
肺水腫	1(2.2)	0	1(16.7)	0

※ 曝露期間の中央値(最小値・最大値)は、16.7(1.1-48.9)週であった。 n(%)

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]

・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]では、心不全関連の有害事象の発現は認められませんでした。

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

高血圧

【発現状況】

・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]及び小児GVHD患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[F12201試験]、国際共同第Ⅱ相試験[G12201試験]において、有害事象として報告された高血圧のCTCAEグレード別発現頻度は以下のとおりです。

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=152)		BAT群(n=150)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=49)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	21(13.8)	10(6.6)	19(12.7)	8(5.3)	6(12.2)	1(2.0)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群63.0(6.0-463.0)日、BAT群29.0(1.0-188.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者61.0(2.0-383.0)日であった。 n(%)

有害事象	日本人					
	本剤割付け群(n=9)		BAT群(n=21)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	1(11.1)	0	3(14.3)	2(9.5)	0	0

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群72.0(14.0-335.0)日、BAT群29.0(1.0-68.0)日及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者38.0(8.0-259.0)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体					
	本剤割付け群(n=165)		BAT群(n=158)		BAT群から本剤へクロスオーバーした患者(n=61)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	29(17.6)	9(5.5)	21(13.3)	11(7.0)	4(6.6)	2(3.3)
血圧異常	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
血圧上昇	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
総計	30(18.2)	11(6.7)	21(13.3)	11(7.0)	4(6.6)	-

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群41.3(0.7-127.3)週、BAT群24.1(0.6-108.4)週及びBAT群から本剤へクロスオーバーした患者42.3(2.6-98.7)週であった。 n(%)

有害事象	日本人			
	本剤割付け群(n=22)		BAT群(n=15)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	3(13.6)	1(4.5)	1(6.7)	1(6.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、本剤割付け群44.0(3.0-112.1)週、BAT群29.1(0.6-83.3)週であった。 n(%)

BAT: Best Available Therapy

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]

有害事象	全体 (n=45)		日本人 (n=6)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	9(20.0)	8(17.8)	1(16.7)	1(16.7)

※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、16.7(1.1-48.9)日であった。 n(%)

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]

有害事象	全体 (n=45)		日本人 (n=7)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
高血圧	7(15.6)	2(4.4)	4(57.1)	2(28.6)

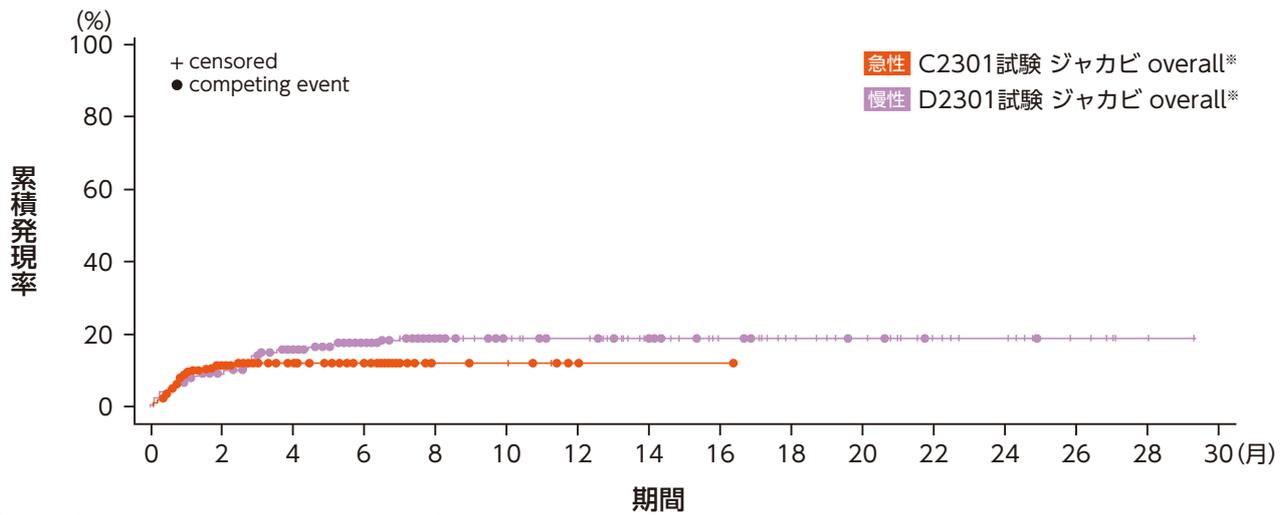
※ 曝露期間の中央値(最小値-最大値)は、55.1(2.1-112.1)日であった。 n(%)

【発現時期】

・各臨床試験における高血圧の発現時期は以下のとおりです。

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]

高血圧の累積発現率



Cumulative number of competing events

C2301試験 ジャカビ overall	0	89	122	137	167	168	172	173	173	174	NA	NA	NA	NA	NA
D2301試験 ジャカビ overall	0	10	27	70	92	101	103	106	109	111	112	114	114	115	115

Number of patients still at risk

C2301試験 ジャカビ overall	201	89	55	40	10	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0
D2301試験 ジャカビ overall	226	194	163	117	86	70	65	50	40	32	26	16	13	6	1

各被験者での当該事象の初回発現時期を示す。死亡、理由を問わない投与中止を競合リスクとした。

※ ジャカビ overall: ジャカビ群とBAT群からジャカビへクロスオーバーした患者の合計

別 添

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール

- 1.1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準
- 1.2. 主な検査スケジュール
- 1.3. ジャカビ内用液小児用0.5%投与液量一覧表

1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール

1.1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準

	国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験]	海外第Ⅲ相試験[351試験]	海外第Ⅲ相試験[A2352試験]
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のPMF、PPV-MF又はPET-MF患者 IWG-MRT規準に基づき、中間-2リスク又は高リスクの患者 脾腫が季肋下5cm以上(触診)の患者 JAK阻害剤の使用歴のない患者 末梢血中の芽球の割合が10%未満の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG PSが0～3の患者 6ヵ月を超える生存が期待できる患者 	
	<ul style="list-style-type: none"> ECOG PSが0～2の患者 	<ul style="list-style-type: none"> MFに対する既存の治療に抵抗性、難治性又は不耐容を示すか、又は治療責任医師が既存治療の適応でないと判断した患者で、かつMFの積極的治療が必要な患者 積極的治療が必要な患者とは、以下の1つ以上を満たす患者とする <ul style="list-style-type: none"> IWG-MRT規準に基づき、高リスクの患者 脾腫が季肋下10cm以上(触診)の患者 治療実施計画書に規定する活動性のMF症状を有する患者 末梢血中のCD34+が20×10^6を超える患者 	<ul style="list-style-type: none"> 前治療の有無は問わない 幹細胞移植の適応とならない患者
	<ul style="list-style-type: none"> 前治療の有無は問わない 幹細胞移植の適応とならない患者 好中球数$1,000/\text{mm}^3$以上及び血小板数が$10\text{万}/\text{mm}^3$以上かつ増殖因子の投与、血小板産生因子の投与及び血小板輸血を受けていない。 		
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 以下により示される肝又は腎機能障害を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 直接ビリルビンが施設基準値上限(ULN)の2倍以上 アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)がULNの2.5倍超 クレアチニンが$2.0\text{mg}/\text{dL}$超 臨床的に重要な細菌、真菌、マイコバクテリア、寄生虫又はウイルス感染を有する患者 好中球数$1,000/\text{mm}^3$以下又は血小板数$10\text{万}/\text{mm}^3$未満の患者* (増殖因子、血小板増殖因子又は血小板輸血を受けていない) <ul style="list-style-type: none"> * 351試験、A2352試験に該当 $50,000/\text{mm}^3$未満の血小板数又は$500/\text{mm}^3$未満の絶対好中球数の既往がある患者。ただし、骨髄増殖性腫瘍の治療中及び他の理由による細胞毒性療法の実施中を除く。 安静時収縮期血圧が160mmHgを超える。 安静時拡張期血圧が100mmHgを超える。 		

別添- 1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール

1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準

国際共同第Ⅲ相試験[B2301試験]	
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・WHO分類で真性多血症と診断された患者 ・ECOG PS: 0~2
	<p>ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の定義に該当し、かつ真性多血症に対する治療歴を有する患者 <ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の定義></p> <ul style="list-style-type: none"> ●ヒドロキシカルバミド抵抗性: ヒドロキシカルバミド2g/日以上(又は2g/日未満の場合、最大耐容量)で12週投与後に以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘマトクリット値を45%未満に維持のために瀉血が必要とされる ・白血球数が1万/mm³超、かつ血小板数が40万/mm³超 ・肋骨縁下の触知による10cm超の脾臓サイズ縮小が50%未満 ●ヒドロキシカルバミド不耐容: 以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・奏効^{a)}に必要なヒドロキシカルバミド最低用量で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が1,000/mm³未満 ・血小板数が10万/mm³未満 ・ヘモグロビンが10g/dL未満 ・以下に定義する、下腿潰瘍やその他の許容できないヒドロキシカルバミドに関連した非血液毒性(ヒドロキシカルバミドすべての用量で粘膜皮膚徴候、胃腸症状、肺臓炎、発熱等)を発現した患者 <ul style="list-style-type: none"> ・CTCAE ver.3.0でのグレード3~4の事象 ・1週間を超えて持続するCTCAE ver.3.0でのグレード2の事象 ・ヒドロキシカルバミドの永続的な投与中止 ・毒性が消失するまでのヒドロキシカルバミドの休薬 ・ヒドロキシカルバミドに関連した毒性による入院
	<p>瀉血: 以下の基準のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前24週以内に2回以上、16週以内に1回以上瀉血を実施し、スクリーニング前24週以内で最も古い瀉血とスクリーニング直近の瀉血間隔が4週以上 ・スクリーニング前16週以内に1回以上瀉血を実施し、スクリーニングのヘマトクリット値が45%超
	<p>脾腫: スクリーニング期の脾臓のMRI検査(MRI適用不可の場合はCT)で脾臓容積が450cm³以上</p>
除外基準	<p>臨床検査値の基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球数が1,500/mm³以上 ・血小板数が10万/mm³以上 ・末梢血芽球数が0%
	<ul style="list-style-type: none"> ・以下に示される肝機能又は腎機能を有する被験者 <ol style="list-style-type: none"> a. Child-Pugh Systemに基づき、グレード2以上の肝性脳症 b. 肝細胞疾患の既往(例: B型又はC型肝炎、肝硬変、その他の肝細胞疾患) c. 直接ビリルビンが正常値上限(ULN)の2倍以上 d. アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)がULNの2.5倍超 e. MDRD-eGFRが30mL/min/1.73m²未満又は透析を受けている ・消化管機能障害、又はルキソリチニブの吸収を大きく変化させる可能性のある消化管疾患 ・治療を要する臨床的に重要な細菌、真菌、寄生虫又はウイルス感染症を有する被験者 <ul style="list-style-type: none"> ・抗菌剤の必要とする急性細菌感染症を有する被験者は抗菌剤治療が終了するまでスクリーニング/登録を遅らせる。 ・スクリーニング時にA型、B型又はC型の活動性肝炎の既往又はHIV陽性の既往を有する被験者 ・X連鎖性無γグロブリン血症、分類不能型免疫不全症等の主要な免疫不全症候群と診断された被験者 ・過去5年間に悪性腫瘍の既往歴がある被験者(治療が行われ、過去3年間に再発がみられない子宮頸部上皮内腫瘍、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌を除く) ・臨床的に重要な心疾患(NYHAクラス分類Ⅲ又はⅣ)を有する被験者

^{a)} 奏効: 瀉血実施せずヘマトクリット値が45%未満の場合又は、次のすべてに該当: 血小板数が40万/mm³以下、白血球数が1万/mm³以下、脾臓が触知不能

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

国際共同第Ⅲ相試験[C2301試験]																															
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前の同意取得時に12歳以上の男女 ・錠剤を嚥下できる患者 ・ドナー(適合する非血縁ドナー、兄弟姉妹、ハプロ一致ドナー等)から、骨髓、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者 ・絶対好中球数$>1,000/mm^3$かつ血小板数$\geq 2万/mm^3$であり、骨髓及び血小板の生着が確認された患者 																														
	<ul style="list-style-type: none"> ・国際標準基準でグレードⅡからⅣの急性移植片対宿主病(GVHD)と臨床的に診断された患者 <p>急性GVHDは、皮膚、肝、消化管の少なくとも一臓器にステージ1以上の障害が存在し、かつ、GVHD類似の他の疾患が否定される場合に診断される</p> <p>急性GVHDの臓器障害ステージ(国際標準基準)¹⁾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステージ</th> <th>皮膚 (活動性のある紅斑のみ)</th> <th>肝臓 (ビリルビン)</th> <th>上部消化管</th> <th>下部消化管 (下痢便/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)</td> <td>$<2.0mg/dL$</td> <td>症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振</td> <td>成人:$<500mL/日$、又は$<3回/日$ 小児:$<10mL/kg/日$、又は$<4回/日$</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>斑状丘疹状皮膚疹$<25\%BSA$</td> <td>$2.0-3.0mg/dL$</td> <td>持続する悪心、嘔吐、食欲不振</td> <td>成人:$500-999mL/日$、又は$3-4回/日$ 小児:$10-19.9mL/kg/日$、又は$4-6回/日$</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>斑状丘疹状皮膚疹$25\%-50\%BSA$</td> <td>$3.1-6.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>成人:$1000-1500mL/日$、 又は$5-7回/日$ 小児:$20-30mL/kg/日$、又は$7-10回/日$</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>斑状丘疹状皮膚疹$>50\%BSA$</td> <td>$6.1-15.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>成人:$>1500mL/日$、又は$>7回/日$ 小児:$>30mL/kg/日$、又は$>10回/日$</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)</td> <td>$>15.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>高度の腹痛(キイレウス)、 又は肉眼的血便(量によらない)</td> </tr> </tbody> </table>	ステージ	皮膚 (活動性のある紅斑のみ)	肝臓 (ビリルビン)	上部消化管	下部消化管 (下痢便/日)	0	活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)	$<2.0mg/dL$	症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $<500mL/日$ 、又は $<3回/日$ 小児: $<10mL/kg/日$ 、又は $<4回/日$	1	斑状丘疹状皮膚疹 $<25\%BSA$	$2.0-3.0mg/dL$	持続する悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $500-999mL/日$ 、又は $3-4回/日$ 小児: $10-19.9mL/kg/日$ 、又は $4-6回/日$	2	斑状丘疹状皮膚疹 $25\%-50\%BSA$	$3.1-6.0mg/dL$	—	成人: $1000-1500mL/日$ 、 又は $5-7回/日$ 小児: $20-30mL/kg/日$ 、又は $7-10回/日$	3	斑状丘疹状皮膚疹 $>50\%BSA$	$6.1-15.0mg/dL$	—	成人: $>1500mL/日$ 、又は $>7回/日$ 小児: $>30mL/kg/日$ 、又は $>10回/日$	4	水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)	$>15.0mg/dL$	—	高度の腹痛(キイレウス)、 又は肉眼的血便(量によらない)
	ステージ	皮膚 (活動性のある紅斑のみ)	肝臓 (ビリルビン)	上部消化管	下部消化管 (下痢便/日)																										
	0	活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)	$<2.0mg/dL$	症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $<500mL/日$ 、又は $<3回/日$ 小児: $<10mL/kg/日$ 、又は $<4回/日$																										
1	斑状丘疹状皮膚疹 $<25\%BSA$	$2.0-3.0mg/dL$	持続する悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $500-999mL/日$ 、又は $3-4回/日$ 小児: $10-19.9mL/kg/日$ 、又は $4-6回/日$																											
2	斑状丘疹状皮膚疹 $25\%-50\%BSA$	$3.1-6.0mg/dL$	—	成人: $1000-1500mL/日$ 、 又は $5-7回/日$ 小児: $20-30mL/kg/日$ 、又は $7-10回/日$																											
3	斑状丘疹状皮膚疹 $>50\%BSA$	$6.1-15.0mg/dL$	—	成人: $>1500mL/日$ 、又は $>7回/日$ 小児: $>30mL/kg/日$ 、又は $>10回/日$																											
4	水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)	$>15.0mg/dL$	—	高度の腹痛(キイレウス)、 又は肉眼的血便(量によらない)																											
<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド抵抗性急性GVHDの確定診断を受けている患者 <p><ステロイド抵抗性の定義> 高用量全身副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾン$2mg/kg/日$又はプレドニゾン換算量$2.5mg/kg/日$)を単独又はCNI(カルシニューリン阻害薬)併用(±CNI)で投与し、かつ以下のいずれかを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グレードⅡからⅣの急性GVHDの治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド±CNIの投与開始時点の臓器のステージと比較し、3日以上後の臓器評価で進行が認められる ・グレードⅡからⅣの急性GVHDの治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド±CNIの投与開始時点の臓器のステージと比較し、7日後の臓器評価で部分奏効(PR)以上を達成できない ・以下のいずれかの基準を満たす、副腎皮質ステロイド漸減が困難な患者 <ul style="list-style-type: none"> ・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 																															
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド抵抗性急性GVHDに対する全身療法を2種類以上実施している患者 ・de novo型慢性GVHD、又は急性GVHD及び慢性GVHDの両方の特徴をもつ重複型GVHDの臨床像を示す患者 ・過去6ヵ月以内に先行した同種幹細胞移植が不成功であった患者 ・原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた患者、又は悪性腫瘍早期再発の緊急治療として免疫抑制療法の急速な中止が必要であると判断された患者 ・悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナーリンパ球輸注(DLI)を実施した後、ステロイド抵抗性急性GVHDが発現した患者 ・コントロール不良な活動性感染症(細菌、真菌、ウイルス、又は寄生虫による、治療を要する重症感染症等)を有する患者 ・コントロール不良なウイルス感染(CMV、EBV、HHV-6、HBV、HCV等)が治療担当医師の評価に基づき確認された患者 																														

CMV: サイトメガロウイルス
EBV: エプスタイン・バーウイルス
HHV-6: ヒトヘルペスウイルス6
HBV: B型肝炎
HCV: C型肝炎

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

治療の流れ

骨髓線維症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

別添- 1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール

1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

国際共同第Ⅲ相試験[D2301試験]									
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時に12歳以上の男女 ドナー(適合する非血縁ドナー、兄弟姉妹、ハプロ一致ドナー等)から、骨髄、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者 絶対好中球数$>1,000/mm^3$かつ血小板数$>2.5万/mm^3$あり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者 								
	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始前にNIH基準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 <ul style="list-style-type: none"> 中等症の慢性GVHD: スコア2の臓器(肺以外)が1つ以上ある。スコア1の臓器が3つ以上ある。又は肺のスコアが1である 重症の慢性GVHD: スコア3の臓器が1つ以上ある、又は肺のスコアが2又は3である <p>慢性GVHDの重症度分類¹⁾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>診断基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 </td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 </td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3 </td> </tr> </tbody> </table>	重症度	診断基準	軽症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 	中等度	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 	重症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3
	重症度	診断基準							
	軽症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 							
中等度	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 								
重症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3 								
<ul style="list-style-type: none"> 慢性GVHDの治療として全身性又は局所副腎皮質ステロイドを投与中であるが、その投与期間は投与開始の時点で12ヵ月未満で、なおかつCNI(カルシニューリン阻害薬)併用の有無にかかわらず、2014年版NIH基準により以下のとおり定義されるステロイド抵抗性慢性GVHDの確定診断を受けている患者 <ul style="list-style-type: none"> 1mg/kg/日以上のプレドニゾンを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 又は 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 又は 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 									
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性GVHDに対する全身療法を副腎皮質ステロイド±CNIに加えて2種類以上実施している患者 副腎皮質ステロイド±CNI及び全身療法を漸減中止することなく活動性の急性GVHDから慢性GVHDに移行した患者 過去に急性GVHDに対してJAK阻害薬の投与を受けたことのある患者(完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)が達成され、投与開始8週間以上にわたってJAK阻害薬の投与を受けていない場合は適格である) 投与開始前6ヵ月以内に先行した同種幹細胞移植が失敗している患者 原疾患の悪性腫瘍の再発が認められる患者、又は同種幹細胞移植施行後の再発に対して治療が行われた患者 悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のDLIが実施された後、ステロイド抵抗性慢性GVHDを発症した患者(悪性腫瘍の再発管理のためではなく、移植手順の一部として計画されたDLIが実施された患者は適格である) 投与開始前7日以内に、慢性GVHD以外の適応症に対してメチルプレドニゾン換算で1mg/kg/日を超える用量の副腎皮質ステロイド治療を受けた患者 								

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

国際共同第I/II相試験 [F12201試験]																														
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> 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。骨髓破壊の前処置又は強度減弱前処置を受けた患者も適格とした。 絶対好中球数$>1,000/mm^3$かつ血小板数$>2万/mm^3$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た)。 																													
	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始前48時間以内に、国際標準基準に従ってグレード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た。 <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>急性GVHDの臓器障害ステージ(国際標準基準)¹⁾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステージ</th> <th>皮膚 (活動性のある紅斑のみ)</th> <th>肝臓 (ビリルビン)</th> <th>上部消化管</th> <th>下部消化管 (下痢便/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)</td> <td>$<2.0mg/dL$</td> <td>症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振</td> <td>成人: $<500mL/日$、又は$<3回/日$ 小児: $<10mL/kg/日$、又は$<4回/日$</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>斑状丘疹状皮疹$<25\%BSA$</td> <td>$2.0-3.0mg/dL$</td> <td>持続する悪心、嘔吐、食欲不振</td> <td>成人: $500-999mL/日$、又は$3-4回/日$ 小児: $10-19.9mL/kg/日$、又は$4-6回/日$</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>斑状丘疹状皮疹$25\%-50\%BSA$</td> <td>$3.1-6.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>成人: $1000-1500mL/日$、又は$5-7回/日$ 小児: $20-30mL/kg/日$、又は$7-10回/日$</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>斑状丘疹状皮疹$>50\%BSA$</td> <td>$6.1-15.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>成人: $>1500mL/日$、又は$>7回/日$ 小児: $>30mL/kg/日$、又は$>10回/日$</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)</td> <td>$>15.0mg/dL$</td> <td>—</td> <td>高度の腹痛(≒イレウス)、又は肉眼的血便(量によらない)</td> </tr> </tbody> </table>	ステージ	皮膚 (活動性のある紅斑のみ)	肝臓 (ビリルビン)	上部消化管	下部消化管 (下痢便/日)	0	活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)	$<2.0mg/dL$	症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $<500mL/日$ 、又は $<3回/日$ 小児: $<10mL/kg/日$ 、又は $<4回/日$	1	斑状丘疹状皮疹 $<25\%BSA$	$2.0-3.0mg/dL$	持続する悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $500-999mL/日$ 、又は $3-4回/日$ 小児: $10-19.9mL/kg/日$ 、又は $4-6回/日$	2	斑状丘疹状皮疹 $25\%-50\%BSA$	$3.1-6.0mg/dL$	—	成人: $1000-1500mL/日$ 、又は $5-7回/日$ 小児: $20-30mL/kg/日$ 、又は $7-10回/日$	3	斑状丘疹状皮疹 $>50\%BSA$	$6.1-15.0mg/dL$	—	成人: $>1500mL/日$ 、又は $>7回/日$ 小児: $>30mL/kg/日$ 、又は $>10回/日$	4	水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)	$>15.0mg/dL$	—
ステージ	皮膚 (活動性のある紅斑のみ)	肝臓 (ビリルビン)	上部消化管	下部消化管 (下痢便/日)																										
0	活動性のあるGVHDの発疹(紅斑なし)	$<2.0mg/dL$	症状なし又は間欠的な悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $<500mL/日$ 、又は $<3回/日$ 小児: $<10mL/kg/日$ 、又は $<4回/日$																										
1	斑状丘疹状皮疹 $<25\%BSA$	$2.0-3.0mg/dL$	持続する悪心、嘔吐、食欲不振	成人: $500-999mL/日$ 、又は $3-4回/日$ 小児: $10-19.9mL/kg/日$ 、又は $4-6回/日$																										
2	斑状丘疹状皮疹 $25\%-50\%BSA$	$3.1-6.0mg/dL$	—	成人: $1000-1500mL/日$ 、又は $5-7回/日$ 小児: $20-30mL/kg/日$ 、又は $7-10回/日$																										
3	斑状丘疹状皮疹 $>50\%BSA$	$6.1-15.0mg/dL$	—	成人: $>1500mL/日$ 、又は $>7回/日$ 小児: $>30mL/kg/日$ 、又は $>10回/日$																										
4	水疱形成と落屑($>5\%BSA$)を伴う全身性紅斑症($>50\%BSA$)	$>15.0mg/dL$	—	高度の腹痛(≒イレウス)、又は肉眼的血便(量によらない)																										
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 未治療の患者のうち、急性GVHDの発症後、急性GVHDに対する何らかの全身療法歴のある患者。最長72時間の副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾン又は同等薬)による前治療は許容した。GVHDの予防治療として全身療法を受けたことがあってもよい(ただし、急性GVHDの診断前に当該予防治療が開始されていること)。 ステロイド抵抗性の患者のうち、急性GVHDに対し、副腎皮質ステロイドに加え、2種類以上の全身療法を受けたことがある患者 de novo型慢性GVHD、又は急性GVHDと慢性GVHDの両方の特徴をもつ重複型GVHDの臨床像を示す患者 過去6ヵ月以内の同種HSCTが不成功であった患者 原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種HSCT施行後の再発に対して治療が行われた患者、又は悪性腫瘍の早期再発に対する緊急治療として免疫抑制療法の投与中止が必要な患者 悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナーリンパ球輸注を実施した後、急性GVHDが発現した患者 スクリーニング来院前7日以内に、急性GVHD以外の疾患に対して、メチルプレドニゾン$1mg/kg/日$(プレドニゾン換算で$1.25mg/kg/日$)を超える用量で副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者。前処置又は細胞輸注の間に通常投与される副腎皮質ステロイドは許容した。 理由の如何を問わず、今回の同種HSCTの前処置の開始後にJAK阻害剤の投与を受けた患者 																													

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

別添- 1. 各臨床試験の適応基準・除外基準及び主な検査スケジュール

1. 各臨床試験の主な適応基準及び除外基準

治療の流れ

骨髄移植患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

国際共同第II相試験[G12201試験]									
適応基準	<ul style="list-style-type: none"> 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、骨髄、末梢血幹細胞、又は臍帯血を用いた同種HSCTを受けた患者。骨髄破壊的前処置又は強度減弱前処置を受けた患者も適格とした。 								
	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始前に、NIH基準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た。 <ul style="list-style-type: none"> 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 								
	慢性GVHDの臓器障害ステージ ¹⁾								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>診断基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 </td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 </td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3 </td> </tr> </tbody> </table>	重症度	診断基準	軽症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 	中等度	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 	重症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3
	重症度	診断基準							
軽症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1~2臓器、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下、肺障害のスコア: 0 								
中等度	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 3臓器以上、各臓器(肺以外)の障害スコア: 1以下 又は 臓器障害の数: 1臓器以上(肺以外)、各臓器(肺以外)の障害スコア: 2 又は 肺障害のスコア: 1 								
重症	<ul style="list-style-type: none"> 臓器障害の数: 1臓器以上、各臓器の障害スコア: 3 又は 肺障害のスコア: 2~3 								
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性GVHDに対して、過去にJAK1、JAK2又はJAK1/2阻害剤による治療を受けたステロイド抵抗性慢性GVHD患者。ただし、完全奏効又は部分奏効を達成し、投与開始前4週間以上又は過去に投与したJAK阻害剤の半減期の5倍までのいずれか長い方の期間投与していない患者は組入れ可とした。 過去6ヵ月以内の同種HSCT不成功であった患者。原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種HSCT施行後の再発に対して治療が行われた患者、又は悪性腫瘍の早期再発に対する緊急治療として免疫抑制療法の投与中止が必要な患者 投与開始前3週間以内にCNI(シクロスポリン又はタクロリムス)の全身投与を開始した患者。投与開始前3週間より前から使用されている場合は許容した。 スクリーニング来院前7日以内に、慢性GVHD以外の疾患に対して、メチルプレドニゾン1mg/kg/日(プレドニゾン換算で1.25mg/kg/日)を超える用量で副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者 アスピリン及び類薬、ヘパリン、フルファリン等、血液凝固又は血小板機能を妨げる全身薬を現在使用している患者(出血のリスクを最小限に抑えるため) 6mg/kg(最大200mg)超のフルコナゾールを連日投与中の患者 								

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

1.2. 主な検査スケジュール

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]

項目(○: 必須)	投与前	1週	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	30週	36週	42週	48週	以後
体重	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	12週ごと
触診による脾臓の測定	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6週ごと
ECOG performance status	○		○	○	○	○	○		○		○		○	12週ごと
バイタルサイン ¹	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	12週ごと
12誘導心電図	○			○		○			○				○	24週ごと
Seven-day modified MFSAF v2.0質問票	○			○	○	○	○		○		○		○	12週ごと
EORTC QLQ-C30質問票	○			○		○			○					—
腹部のMRI(又はCT)	○					○			○		○		○	24週ごと
骨髄穿刺、生検及び細胞遺伝学的検査	○												○	48週ごと
血液検査	血液学的検査 ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6週ごと
	血清生化学的検査 ³	○			○	○	○		○		○		○	12週ごと
	血清脂質検査 ⁴	○			○		○		○				○	24週ごと
	凝固検査 ⁵	○			○				○				○	24週ごと
尿妊娠検査	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	6週ごと
尿検査 ⁶	○			○					○			○	24週ごと	

1. バイタルサイン: 座位血圧、座位脈拍、呼吸数、体温

2. 血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、芽球数)

3. 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、ビリルビン(総ビリルビン、直接ビリルビン)、血中尿素窒素、クレアチニン、 γ -GTP、血糖、鉄、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン)、総蛋白、尿酸

4. 血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白

5. 凝固検査: プロトロンビン時間(秒、国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間

6. 尿検査: pH、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球、蛋白、ウロビリノーゲン

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[351試験]

項目(○: 必須)	投与前	1週	2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週	30週	36週	42週	48週	以後
体重	○			○		○	○	○		○		○		○	12週ごと
触診による脾臓の測定	○			○		○	○	○		○		○		○	12週ごと
ECOG performance status	○			○		○	○	○		○				○	24週ごと
バイタルサイン ¹	○			○		○	○	○		○		○		○	12週ごと
12誘導心電図	○			○						○				○	24週ごと
modified MFSAF v2.0質問票		※1											—		
EORTC QLQ-C30質問票	○			○		○	○	○		○				○	24週ごと
腹部のMRI(又はCT)	○						○			○		○		○	12週ごと ^{*2}
骨髄穿刺、生検及び細胞遺伝子学的検査	○													○	48週ごと ^{*3}
血液検査	血液学的検査 ²	○	※4	○	※4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12週ごと
	血清生化学的検査 ³	○	※4				○	○	○		○		○		12週ごと
	血清脂質検査 ⁴	○			○			○			○			○	24週ごと
	凝固検査 ⁵	○			○						○			○	24週ごと
尿妊娠検査	○			○		○	○	○		○		○		12週ごと	
尿検査 ⁶	○			○						○			○	24週ごと	

*1 24週まで7日間ごとに記録する

*2 72週以降24週ごと

*3 72週検査実施、以降48週ごと

*4 4週前に2~4回検査を行う

1.バイタルサイン: 座位血圧、座位脈拍、呼吸数、体温

2.血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、芽球数)

3.血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、重炭酸塩、総ビリルビン、血中尿素窒素、クレアチニン、γ-GTP、血糖、鉄、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン)、総蛋白、尿酸

4.血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白

5.凝固検査: プロトロンビン時間(国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間

6.尿検査: pH、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球、亜硝酸塩、蛋白、ウロビリノーゲン

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[A2352試験]

項目(○: 必須)	投与前	1週	2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週	30週	36週	42週	48週	以後	
体重	○			○		※2	○	※2		○		○		○	12週ごと	
触診による脾臓の測定	○			○		※2	○	※2		○		○		○	12週ごと	
ECOG performance status	○			○		※2		※2		○				○	24週ごと	
バイタルサイン ¹	○			○		※2	○	※2		○		○		○	12週ごと	
12誘導心電図	○			○			○			○				○	24週ごと	
EORTC QLQ-C30質問票 FACT-Lym質問票	○			○		※2		※2		○				○	—	
腹部のMRI(又はCT)	○						○			○		○		○	12週ごと	
骨髄穿刺、生検及び 細胞遺伝学的検査	○													○	48週ごと	
血液検査	血液学的検査 ²	○	※1	○	※1	○	※2	○	※2	○	○	○	○	○	6週ごと	
	血清生化学的検査 ³	○	※1				※2	○	※2		○		○		○	12週ごと
	血清脂質検査 ⁴	○			○			○						○	24週ごと	
	凝固検査 ⁵	○			○									○	—	
尿妊娠検査	○		○	○	○	※2	○	※2	○	○	○	○	○	○	6週ごと	
尿検査 ⁶	○			○						○			○	—		

*1 4週前に1~3回検査を行う

*2 8週又は16週

- バイタルサイン: 座位血圧、座位拍、呼吸数、体温
- 血液学的検査: ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、芽球数)
- 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、重炭酸塩、ビリルビン(総ビリルビン、直接ビリルビン)、血中尿素窒素、クレアチニン、γ-GTP、血糖、鉄、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン)、総蛋白、尿酸
- 血清脂質検査: 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白
- 凝固検査: プロトロンビン時間(国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間
- 尿検査: pH、比重、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球、亜硝酸塩、蛋白、ウロビリノーゲン

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

○:実施	投与前	1週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	40週	48週	以後 (80週まで)
バイタルサイン ¹	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
触知による脾臓計測	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
ECOG performance status	○	○							○				○	○	○	8週ごと
EORTC QLQ-30及び Pruritus Symptom Impact Scale		○		○		○		○	○	○	○	○	○			—
MPN-SAF及びMPN-PAF 質問票		○		○					○				○			—
PGIC質問票				○		○		○	○	○	○	○	○			—
12誘導心電図	○	○		○					○				○			※1
腹部MRI	○								○				○		○	16週ごと
血清生化学的検査 ²	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
鉄検査 ³		○							○				○		○	16週ごと
脂質検査 ⁴		○		※2					○				○		○	16週ごと
血液学的検査 ⁵	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
凝固検査 ⁶	○	○		○					○				○		○	16週ごと
血清妊娠検査	○															—
尿妊娠検査		○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと
尿検査 ⁷	○	○		○					○				○		○	16週ごと
JAK2V617F allele burden検査用採血		○											○			※3
体重	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	8週ごと

*1 80週に検査を行う

*2 高感度C反応性蛋白のみを測定する

*3 56週、80週に検査を行う

1.バイタルサイン： 座位心拍数、座位血圧、呼吸数、体温

2.血清生化学的検査： アルブミン、ALP、ALT、AST、重炭酸塩、血中尿素窒素、カルシウム、クロール、クレアチニン、γ-GTP、血糖、乳酸脱水素酵素、リン、カリウム、血清リパーゼ、ナトリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、尿酸

3.鉄 検 査： 鉄、総鉄結合能、フェリチン

4.脂 質 検 査： 総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、高感度C反応性蛋白^{a)}

5.血液学的検査： ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分画(好中球数、好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、芽球数比率)

6.凝 固 検 査： プロトロンビン時間(国際標準比)、部分トロンボプラスチン時間

7.尿 検 査： 色調、pH、比重、ビリルビン、糖、ケトン体、白血球、亜硝酸塩、潜血、蛋白、ウロビリノーゲン

^{a)} Day1、4週のみ

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]

項目(○: 必須)	投与前	治療期				安全性追跡 調査期間 ^{*4}	長期追跡調査 期間 ^{*5}
		Day1	Week 1-8 ^{*1}	Week 12-20 ^{*2}	治療終了 ^{*3}		
身長	○				○		
体重	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン ¹	○	○	○	○	○	○	
血液学的検査 ²	○	○	○	○	○	○	
血清生化学的検査 ³	○	○	○	○	○	○	
凝固検査 ⁴	○	○	○	○	○	○	
ウイルス性肝炎血清学検査 ⁵	○						
ウイルス性肝炎定量検査 ⁶	○	○	○ ^{*2}	○	○	○	
ウイルス定量検査 ⁷	○	○	○ ^{*2}	○	○	○	
尿検査 ⁸	○	○	○	○	○	○	
血清妊娠検査	○				○		
尿妊娠検査		○	○ ^{*2}	○			
急性GVHD評価(治療効果 判定評価含む)	○ ^{*6}	○ ^{*6}	○	○	○		
慢性GVHD評価			○ ^{*2}	○	○	○	○
生着不全評価、血液疾患の 再発・進行評価		○	○	○	○	○	○
キメリズム	○		○ ^{*2}				
肺機能検査			○(臨床的な必要に応じて)				
バイオマーカー ^{9, *7}		○	○		○		
有害事象(感染症・出血モ ニタリング含む)	○ ^{*8}	○	○	○	○	○	
FACT-BMT ^{*9} 、EQ-5D-5L		○	○	○	○	○	

*1 1週ごとに検査を行う

*2 4週ごとに検査を行う

3 早期の治療中止、Week24(ジャカビでの治療をWeek24までに完了した場合)、ジャカビの漸減を完了できない場合は最長Week96まで試験を延長(漸減追跡調査)

*漸減追跡調査のため、Week24-48まで8週ごと、それ以降は12週ごと、最長Week96まで来院し、検査を行う(ただし、身長はWeek48及び治療終了時に18歳未満の患者に検査を行う)

*4 ジャカビの最終投与日から30日後に来院

*5 長期追跡調査期間[ランダム化後6・9・12・18・24ヵ月(生存者追跡調査含む)に来院]

*6 治療効果判定評価は含まない

*7 奏効例特性評価(口腔粘膜塗抹、末梢血)はDay1及び治療終了時に行い、免疫細胞特性評価、サイトカイン、急性GVHDバイオマーカー評価はDay1、Week2・4・8・24及び治療終了時に行う

*8 感染症・出血モニタリングは含まない

*9 18歳以上の患者のみ

1. バイタルサイン: 血圧(臥位又は座位)、脈拍、体温

2. 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、赤血球形態、白血球分画(好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数)、絶対好中球数(桿状核球を含む)、絶対網状赤血球数

3. 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、 γ -GTP、乳酸脱水素酵素、重炭酸塩、カルシウム、クレアチニン、マグネシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン(総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ測定)、血中尿素窒素又は尿素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、空腹時血糖

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片
対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

- 4.凝 固 検 査： プロトロンビン時間、国際標準比、部分トロンボプラスチン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、フィブリノーゲン
- 5.ウ イ ル ス 性： B型肝炎(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体)、C型肝炎(HCV抗体)
肝炎血清学検査
- 6.ウ イ ル ス 性： ウイルス性肝炎定量検査: B型肝炎(HBV DNA定量)、C型肝炎(HCV RNA定量)
肝炎定量検査
- 7.ウイルス定量検査： エプスタイン・バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、サイトメガロウイルス(DNA定量)
- 8.尿 検 査： 色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン
- 9.バイオマーカー： 奏効例特性評価(口腔粘膜塗抹、末梢血)、免疫細胞特性評価、サイトカイン、急性GVHDバイオマーカー

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]

項目(○: 必須)	投与前	治療期							
		Cycle1				Cycle 2-6 ^{*1}	Cycle7	Cycle 9-39 ^{*2}	治療終了 ^{*3}
Day(Cycle内)	-28 - -1	1	8	15	22	1	1	1	
PS ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長		○	○ ^{*4}	○ ^{*4}	○ ^{*4}	○ ^{*4}	○ ^{*4}	○ ^{*4}	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○
タナー段階 ^{*5}	○					○	○	○	○
血液学的検査 ³	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学的検査 ⁴	○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固検査 ⁵	○	○	○	○	○	○	○	○	○
肝炎血清マーカー ⁶	○								
ウイルス定量検査 ⁷ (PCR)	○	○				○	○	○	○
尿検査 ⁸	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清妊娠検査	○								○
尿妊娠検査		○	○	○	○	○	○	○	
慢性GVHD評価(奏効状態評価を含む)	^{*6}	○		○		○	○	○	○
生着不全評価、基礎疾患再発評価		○	○	○	○	○	○	○	○
キメリズム	○	○				○	○	○	○
バイオマーカー ⁹		○	○ ^{*7}	○ ^{*7}		○ ^{*7}	○	○ ^{*7}	○
画像検査 ^{10, *4}		○					○	○ ^{*8}	○ ^{*8}
血清中骨吸収・骨形成マーカー ^{*4}		○				○ ^{*9}	○	○ ^{*9}	○
有害事象(感染症モニタリングを含む)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
修正版LEE症状スケール、PGIS、PGIC		○ ^{*10}				○	○		
FACT-BMT、EQ-5D-5L		○				○	○	○	○

1 Cycleは28日間

^{*1} 28日ごとに検査を行う^{*2} Cycle9 Day1及びその後12週ごとに検査を行う^{*3} 試験治療の中止もしくは無作為化治療期間[最長Cycle39(156週)]の終了*

*安全性追跡調査は最終投与日から30日後の来院時に実施し、長期追跡調査(生存状況及び新たな慢性GVHD療法、可能な場合は基礎疾患再発の評価)は試験参加終了するCycle39まで3ヵ月ごとに実施する

^{*4} 18歳未満の患者に検査を行う^{*5} 18歳未満の患者に検査を行い、2回目以降、以下のステージにより検査を行うか判断する

ステージ5: 再度検査を行わない、ステージ4以下: スケジュールに従い、検査を行う

Cycle2-6ではCycle4に検査を行う

^{*6} GVHDのステージ評価のみを実施する^{*7} 免疫細胞特性評価、サイトカイン、慢性GVHDバイオマーカー評価を行う(Cycle2-6ではCycle2、Cycle9-39ではCycle24に評価)、Cycle24は末梢血DNAの評価も行う。^{*8} Cycle9-39ではCycle12・24・36、治療終了時に過去6ヵ月間に実施していない場合には検査を行う^{*9} Cycle2-6ではCycle2・4、Cycle9-39ではCycle12・18・24・30・36・39に評価を行う。^{*10} 修正版LEE症状スケール、PGISを実施

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

1. P S: ECOG PS、KPS、LPS
2. バイタルサイン: 臥位血圧、脈拍、体温
3. 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画(好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数)、絶対好中球数(桿状核球を含む)、絶対網状赤血球数
4. 血清生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、 γ -GTP、乳酸脱水素酵素、カルシウム、マグネシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ直接ビリルビン・間接ビリルビンを測定)、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、血中尿素窒素又は尿素、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、空腹時血糖
5. 凝固検査: プロトロンビン時間、国際標準比、活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、フィブリノーゲン
6. 肝炎血清マーカー: B型肝炎(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV DNA定量)、C型肝炎(HCV抗体、HCV RNA定量)
7. ウイルス定量検査: サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、BKウイルス、ヒトヘルペスウイルス6
8. 尿検査: 色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン
9. バイオマーカー: 奏効例特性評価(口腔粘膜塗抹、末梢血DNA)、免疫細胞特性評価、サイトカイン、慢性GVHDバイオマーカー
10. 画像検査: Dexascanによる骨画像検査

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]

項目(○: 必須)	投与前	治療期					安全性 追跡調査 期間 ^{*5}	長期 追跡調査 期間 ^{*6}
		Day1	Week 1-8 ^{*1}	Week 12-24 ^{*2}	Week 28-48 ^{*3}	治療終了 ^{*4}		
身長	○	○		○ ^{*7}		○		○
体重	○	○	○	○	○	○		○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○		
タナー段階 ^{*8}	○			○ ^{*7}	○ ^{*9}			○
血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	○		
血清生化学的検査 ²	○	○	○	○	○	○		
凝固検査 ³	○	○	○	○	○	○		
ウイルス性肝炎血清学検査 ⁴	○							
ウイルス性肝炎定量検査 ⁵	○	○ ^{*10}						
尿検査 ⁶	○	○	○	○	○	○		
血清妊娠検査	○					○	○	
尿妊娠検査		○	○ ^{*2}					
急性GVHDステージ分類	○	○						
急性GVHD効果判定			○	○	○	○		
慢性GVHD評価			○ ^{*2}			○		○
血液疾患の再発・進行評価		○	○	○	○	○		○
悪性腫瘍(二次発がん)評価		○	○	○	○	○		○
生着不全評価	○		○ ^{*2}			○		○
有害事象		○ ^{*11}						
免疫細胞の特性評価		○	○ ^{*12}	○ ^{*13}		○		
サイトカイン(10プレックス)		○	○ ^{*12}	○ ^{*13}		○		

*1 1週ごとに検査を行う

*2 ひと月ごとに検査を行う

*3 ジャカピの漸減または急性GVHD再発の場合のみとし、ひと月ごとに検査を行う

*4 試験治療を中止した場合に来院する

Week24より前に治療を終了した場合も予定通り来院し、その後は追跡調査を行う

*5 ジャカピの最終投与日から30日後に来院

*6 長期追跡調査期間[12・18・24ヵ月に来院]

*7 Week24に検査を行う

*8 投与前の時点でステージ5でない場合に検査を行う

*9 Week48に検査を行う

*10 ジャカピの投与期間中、6ヵ月ごとに検査を行う

*11 投与前のスクリーニングから安全性追跡調査期間まで調査を行う

*12 Week1, 2, 4, 8に検査を行う

*13 Week12, 24に検査を行う

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片
対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

1. 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、赤血球形態、白血球分画（好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数）、絶対好中球数（桿状核球含む）、絶対網状赤血球数
2. 血清生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、GGT（ γ -GT、 γ -GTP）、乳酸脱水素酵素、重炭酸塩、カルシウム、クレアチニン、マグネシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン（総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ測定）、血中尿素窒素又は尿素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、グルコース
3. 凝固検査：プロトロンビン時間、国際標準比、部分トロンボプラスチン時間又は活性化部分トロンボプラスチン時間、D-ダイマー、フィブリノーゲン
4. ウイルス性肝炎血清学検査：B型肝炎（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体）、C型肝炎（HCV抗体）
5. ウイルス性肝炎定量検査：B型肝炎（HBV DNA定量）、C型肝炎（HCV RNA定量）
6. 尿検査：色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

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]

項目(○: 必須)	投与前	治療期							治療終了 *3
		Cycle1				Cycle 2-6*1	Cycle7	Cycle 9-39*2	
Day(Cycle内)	-28 - -1	1	8	15	22	1	1	1	
身長	○	○				○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
タナー段階*4	○							○*5	○
血液学的検査 ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清生化学的検査 ²	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ウイルス性肝炎血清学検査 ³	○								
ウイルス性肝炎定量検査 ⁴	○	○					○*6	○*6	○
尿検査 ⁵		○							○
血清妊娠検査	○								○
尿妊娠検査		○				○	○	○	
慢性GVHDステージ分類	○								
慢性GVHD評価		○	○	○	○	○	○	○	○
生着不全評価	○	○				○	○	○	○
血液疾患の再発・進行評価		○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象(感染症モニタリングを含む)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
悪性腫瘍(二次発がん)評価		○				○	○	○	○
免疫細胞の特性評価		○			○	○	○	○	○
サイトカイン		○			○	○	○	○	○
慢性GVHDバイオマーカー評価		○			○	○	○	○	○
骨形成マーカー		○				○	○	○	○

1 Cycleは28日間

*1 各CycleのDay1に検査を行う

*2 Cycle9 Day1及びその後12週ごとに検査を行う

3 ジャカビの最終投与日から7日後に終了

*安全性追跡調査はジャカビの最終投与日から30日後の来院時に実施し、早期中止追跡調査は初回投与から3年後まで6ヵ月ごとに実施する

*4 投与前の時点でステージ5でない場合に検査を行う

*5 1年ごとに検査を行う

*6 ジャカビの投与期間中、6ヵ月ごとに検査を行う

治療の流れ

骨髄線維症患者の治療にあたって

真性多血症患者の治療にあたって

造血幹細胞移植後の移植片
対宿主病患者の治療にあたって

主な副作用とその対策

別添

1. 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、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、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球数、赤血球形態、白血球分画（好塩基球数、好酸球数、リンパ球数、単球数、好中球数）、絶対好中球数（桿状核球含む）、絶対網状赤血球数
2. 血清生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、 γ -GTP、乳酸脱水素酵素、重炭酸塩、カルシウム、クレアチニン、マグネシウム、リン、クロール、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン（総ビリルビンが基準値範囲外の場合のみ測定）、血中尿素窒素又は尿素、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白、総蛋白、トリグリセリド、尿酸、アミラーゼ、リパーゼ、グルコース
3. ウイルス性肝：B型肝炎(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体)、C型肝炎(HCV抗体)
炎血清学検査
4. ウイルス性肝：B型肝炎(HBV DNA定量)、C型肝炎(HCV RNA定量)
炎定量検査
5. 尿検査：色調、ビリルビン、潜血、糖、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、pH、蛋白、比重、ウロビリノーゲン

1.3. ジャカビ内用液小児用0.5%投与液量一覧表

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

6歳未満の小児患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体表面積÷投与濃度

用量レベル=1回4mg/m²（6歳未満の小児患者）

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

骨髓線維症、真性多血症

■ 監修

宮崎大学医学部医学科内科学講座血液・糖尿病・内分泌内科学分野 下田 和哉 先生

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

■ 監修

北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室 豊嶋 崇徳 先生

製造販売

(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)

ジャカビ錠・ジャカビ内用液小見用を適正に使用いただくために