

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ジャカビ錠5mg
〔一 般 名〕 ルキシソリチニブリン酸塩
〔申 請 者 名〕 ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 25 年 9 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

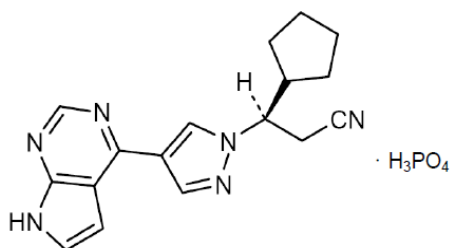
審査報告書

平成 26 年 5 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ジャカビ錠 5mg
[一 般 名]	ルキシソリチニブリン酸塩
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6mg（ルキシソリチニブとして 5mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₁₇H₁₈N₆・H₃PO₄

分子量：404.36

化学名：

（日本名）(3*R*)-3-シクロペンチル-3-[4-(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル ーリン酸塩

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

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（23 薬）第 249 号、平成 23 年 9 月 8 日付け薬食審査発 0908 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成26年5月15日

[販 売 名] ジャカビ錠 5mg
[一 般 名] ルキシソリチニブリン酸塩
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 9 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の骨髄線維症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制、感染症、結核、肝機能障害、出血性事象、心不全、間質性肺疾患、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における使用等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 骨髄線維症
[用法・用量] 通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。
 用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者
 の状態により適宜増減する。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、
 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対
 象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情
 報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータ
 を早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジャカビ錠 5mg
〔一 般 名〕	ルキシソリチニブリン酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 9 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6mg (ルキシソリチニブとして 5mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	骨髄線維症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 15mg～20mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減する。ただし最大量は 1 回 25mg を 1 日 2 回とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

骨髄線維症（以下、「MF」）は、Janus キナーゼ（以下、「JAK」）2 の遺伝子変異等により JAK-signal transducer and activator of transcription（以下、「STAT」）経路が活性化することで、造血幹細胞の増殖、及び骨髄の線維化が生じる造血器悪性腫瘍である。また、MF 患者では、炎症性サイトカイン（腫瘍壊死因子（TNF） α 、インターロイキン（以下、「IL」）-6 等）の上昇に伴う消耗性全身症状が認められ、IL-6 の上昇には JAK1 が関与することが示唆されている。

ルキシソリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）は、米国 Incyte 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、JAK2 及び JAK1 のリン酸化を阻害することで、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を阻害し、それぞれ MF における細胞増殖を抑制及び消耗性全身症状を改善すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Incyte 社により、健康成人を対象として、20 年 月 から第 I 相試験（131 試験）が実施された。また、MF 患者を対象として、20 年 月 から第 II 相試験（251 試験）、20 年 月 及び 月 から第 III 相試験 2 試験（それぞれ 2352 試験及び 351 試験）が開始された。

欧米においては、2352 試験及び 351 試験成績を主要な試験成績として、米国では Incyte 社、EU ではスイス Novartis 社により、2011 年 6 月に本薬の製造販売承認申請が行われた。米国では 2011 年 11 月に「Jakafi is a kinase inhibitor indicated for treatment of patients with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis.」、EU では 2012 年 8 月に「Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.」を効能・効果として承認された。

なお、2014 年 2 月時点において、本薬は MF に関する効能・効果にて、59 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、健康成人を対象として、20■年■月から第Ⅰ相試験(1101試験)が実施された。また、MF患者を対象として、20■年■月から国際共同第Ⅱ相試験(2202試験)が開始された。

今般、20■年■月に2352試験、351試験及び2202試験成績を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「骨髄線維症」を予定される効能・効果として、2011年9月に希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号:(23薬)第249号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、解離定数、吸湿性、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には2種類の結晶形(■型及び■型結晶)が確認されているが、実生産における製造方法では■型結晶のみが生成される。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル(以下、「UV/VIS」)、赤外吸収スペクトル(以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル(^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。原薬は1個の不斉炭素有し、(R)-エナンチオマーとして合成される。

2) 製造方法

原薬は、■¹及び■²を出発物質として合成される。

重要工程として、■工程、■工程及び■工程が設定されている。

*1: ■

*2: ■

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(IR、粉末X線回折)、純度試験(重金属■、■、類縁物質(高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」))、光学異性体(HPLC)及び残留溶媒(ガスクロマトグラフィー))、水分、■、■及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、実施された光安定性試験においては、安定であった。なお、実施された安定性試験において、類縁物質536-11*を検出可能な試験は設定されていない(原薬における536-11の生成の可能性については「<審査の概略>原薬における536-11の管理について」の項参照)。

*: ■

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 4ロット	25℃	60%RH	■	24カ月
加速試験	パイロットスケール 4ロット	40℃	75%RH	■	6カ月

*: ■

以上より、原薬のリテスト期間は、[]に入れ、さらに[]に入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6mg (ルキシソリチニブとして 5mg) を含有する即放性の素錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[]、[]、[]、[]、[]、[]、打錠及び包装からなる工程により製造される。なお、重要工程として、[]工程が設定されており、[]工程及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS)、純度試験 (類縁物質 1 (HPLC)、類縁物質 2 (HPLC)、光学異性体 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。加速試験条件において、6 カ月間保存した製剤では、規格値を超える 536-11 が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
中間的試験	パイロットスケール 3 ロット	30℃	75%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP ([]/アルミニウム箔) に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

原薬における 536-11 の管理について

加速試験条件において、6 カ月間保存した製剤では、規格値を超える 536-11 が認められた (「<提出された資料の概略> (2) 4) 製剤の安定性」の項参照)。一方、原薬の規格及び試験方法に設定された純度試験及び実施された安定性試験の条件では、536-11 は検出できず、原薬中の 536-11 の生成に関する検討結果が提示されていないことから、機構は、原薬における 536-11 の管理の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

加速試験条件において、6 カ月間保存した製剤で認められた 536-11 は、ルキシソリチニブの [] であり、製剤中では [] の [] 及び [] 管理値：[] の影響により、[] 条件下で [] が促進され、規格値を超える 536-11 が生成されたと考えられる。一方で、原薬中の [] は [] で管理され、また、原薬は室温で保管されていることを踏まえると、原薬において 536-11 が生成される可能性は低いと考える。

また、加速試験条件 (40℃/75%RH) で 6 カ月間、並びに長期保存試験条件 (25℃/60%RH) で 12、24 及び 36 カ月間保存した複数の原薬ロットについて、536-11 を検出可能な条件で測定した結果、いずれの原薬ロットでも 536-11 は定量下限値 ([] %) 未満であった。

加えて、原薬の光安定性試験について、536-11 が検出可能な試験条件での測定は実施されていないものの、①536-11 [] ルキシソリチニブの [] 537-11*は [] 中での [] を検討した一部の苛酷試験でのみ検出されており、光安定性試験も含め、その他の安定性試験において検出されていないこと、及び②フィルムコート等を施していない素錠である本製剤を用いた光安定性試験において、536-11 の増加が認められなかったことから、536-11 は光の曝露では生成され難いと考える。

以上より、原薬中では 536-11 は生成されない、又は生成されてもリテスト期間内では定量下限値未満であり、536-11 については、原薬で管理する必要性は低いと考える。

* []

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

本項では、被験薬の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) Janus キナーゼ (JAK) に対する阻害作用 (報告書 RD-2014-00137、T06-11-09)

Janus キナーゼ (以下、「JAK」) ファミリー (JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2) に対するルキシソリチニブリン酸塩 (以下、「本薬」) の阻害作用が、各キナーゼの触媒活性部分 (遺伝子組換えタンパク) とそのペプチド基質を用いて時間分解蛍光測定法により検討された。その結果、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 3.3±1.2nmol/L (n=7)、2.8±1.2nmol/L (n=8)、428±243nmol/L (n=5) 及び 19±3.2nmol/L (n=8) であった。一方、JAK ファミリー以外のキナーゼである CHK2 及び cMET に対する本薬の推定 IC₅₀ 値は、それぞれ >1,000nmol/L 及び >10,000nmol/L (最高投与濃度) であった。

また、JAK2 及び JAK3 を含む 30 種類のキナーゼに対する本薬 0.2µmol/L の阻害作用が同様に検討され、本薬は、JAK2 の活性を完全に阻害、及び JAK3 の活性を 95%阻害したが、他の 28 種類のキナーゼの活性に対しては 30%以上の阻害は認められなかった。

以上より、本薬の阻害作用は JAK1 及び JAK2 に対して選択性を有している、と申請者は説明している。

2) JAK を発現する細胞に対する作用

i) *in vitro* (報告書 RD-2014-00137)

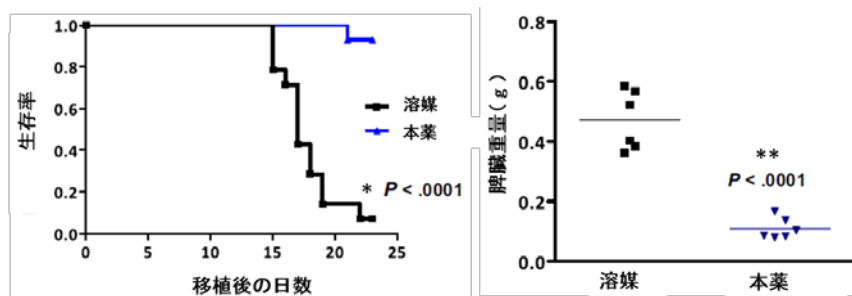
- 骨髄線維症 (以下、「MF」) 患者の多くで、JAK2 の 617 位のバリン (V) がフェニルアラニン (F) に置換した変異 (以下、「JAK2^{V617F}」) が認められている (Exp Hematol 2009; 37: 1411-22)。①マウス JAK2^{V617F} 遺伝子及びマウスエリスロポエチン受容体 (以下、

「EpoR」遺伝子を強制発現させた、サイトカイン非依存的に増殖するマウス Pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株（以下、「Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞株」）並びに②JAK2^{V617F} を内在性に発現するヒト赤白血病由来 HEL 細胞株の増殖に対する本薬の抑制作用が、細胞内 ATP 濃度を指標とした生存細胞数の測定により検討された。その結果、Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 及び HEL 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 126±61nmol/L（n=6）及び 186±59nmol/L（n=4）であった。一方、Bcr-Abl 融合遺伝子を強制発現させた Ba/F3 及びヒト赤白血病由来 TF-1 細胞株に対しては、本薬 10,000nmol/L においても増殖抑制作用は認められなかった。ウェスタンブロット法では、Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 及び HEL 細胞株において、それぞれ本薬 51 及び 100nmol/L 以上の濃度で、本薬の濃度依存性に JAK2、signal transducer and activator of transcription（以下、「STAT」）3、STAT5 又は ERK の細胞内リン酸化が抑制されることが示唆された。また、蛍光標識アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム染色並びにミトコンドリア膜電位差による検討において、本薬 150nmol/L 以上で Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞株のアポトーシスの増加が認められた。

- JAK2^{V617F} を内在性に発現する真性多血症（以下、「PV」）患者（n=3）由来の前期赤芽球系前駆細胞（以下、「BFU-E」）及び後期赤芽球系前駆細胞（以下、「CFU-M」）のコロニー形成に対する本薬の抑制作用が検討された。その結果、BFU-E 及び CFU-M に対する本薬の IC₅₀ 値（平均値）は、造血成長因子存在下でそれぞれ 223 及び 444nmol/L であった。また、JAK2（野生型）を内在性に発現する健康成人（n=3）由来の BFU-E 及び CFU-M のコロニー形成に対する本薬の抑制作用が検討された。その結果、BFU-E 及び CFU-M に対する本薬の IC₅₀ 値（平均値）は、造血成長因子存在下でそれぞれ 407 及び 551nmol/L であった。

ii) *in vivo*（報告書 RD-2014-00137、INCYTEPRECLIN-10.01.1）

- Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞株を尾静脈から移植したマウスを用いて、生存及び脾臓重量に対する本薬の作用が検討された。移植日から本薬 90mg/kg が 1 日 2 回（以下、「BID」）連日経口投与された。その結果、溶媒（5%ジメチルアセトアミド、0.5%メトセルロース）群と比較して本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長（下図、左）及び脾臓重量の減少が示された（下図、右）。また、ゲノム PCR 法を用いて、投与開始 2 週間後の脾臓中における Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞数が測定された結果、溶媒群と比較して本薬群で統計学的に有意な減少が認められた（ $p < 0.01$, t 検定）。さらに、抗リン酸化 STAT3 抗体を用いて、最終投与 4 時間後の脾臓中におけるリン酸化 STAT3 量が測定された結果、溶媒群と比較して本薬群で統計学的に有意な減少が認められた（ $p < 0.0001$, t 検定）。



Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞株を移植したマウスにおける本薬の作用

n=14、*：溶媒群に対して $p < 0.0001$ （log-rank 検定）（左図）。

投与開始 2 週間後の脾臓重量（横線：平均値）、n=6、**：溶媒群に対して $p < 0.0001$ （ t 検定）（右図）。

- Ba/F3-EpoR-JAK2^{V617F} 細胞株を尾静脈から移植したマウスを用いて、本薬投与時の血漿中サイトカイン（インターロイキン（以下、「IL」）-6 及び腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）

α) 濃度が検討された。移植日から本薬 60mg/kg が BID15 日間連日経口投与され、酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）による測定の結果、血漿中 IL-6 及び TNFα 濃度（細胞株を移植しないマウスにおける濃度との相対比）は、本薬群ではそれぞれ 12.1 及び 2.8 倍、溶媒群ではそれぞれ 38.2 及び 6 倍であり、本薬投与により血漿中サイトカイン濃度の上昇が抑制されることが示された。

- 腫瘍組織片（INA-6.Tu1）*を皮下移植した重症複合免疫不全症マウスを用いて、腫瘍体積（n=8）及び STAT3 のリン酸化（n=3）に対する本薬の作用が検討された。平均腫瘍体積が 150mm³ 以上に達した時点から本薬 10、30、60 及び 90mg/kg が BID7 日間連日経口投与された。その結果、本薬の濃度依存的な腫瘍の増殖抑制及び STAT3 のリン酸化の抑制が認められた。

*：JAK（野生型）を内在性に発現しているヒト形質細胞性白血病由来 INA-6 細胞株を重症複合免疫不全症マウスに皮下移植することで形成された腫瘍組織片（*in vivo* で継代）。

3) サイトカインシグナルに対する作用（報告書 RD-2014-00137、INCYTE-INVITRO-09.08.1、INCYTE-INVITRO-09.13.1）

本薬で処置した後に IL-6 又はトロンボポエチン（以下、「TPO」）で刺激したヒト全血を用いて、STAT3 のリン酸化に対する本薬の作用が、ELISA により検討された。その結果、本薬は IL-6 及び TPO による STAT3 のリン酸化を阻害し、その IC₅₀ 値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 282±54nmol/L（n=6）及び 281±62nmol/L（n=4）であった。また、イヌ、ラット及びウサギの全血を用いた上記と同様の検討においても、本薬は IL-6 による STAT3 のリン酸化を阻害した。

（2）副次的薬理試験（報告書 T06-01-02 [参考資料]、IN VITRO-07.01.1 [参考資料]、INCYTE-INVITRO-09.11.1）

ヒト、ラット、マウス及びモルモットの 50 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬（0.1 及び 1μmol/L）の阻害作用が、放射性リガンドを用いた結合試験（n=2）により検討された。その結果、検討されたすべてのリガンドに対して 50%以上の結合阻害は認められなかった。

また、本薬の主な代謝物として M7（シクロペンチル-3 位水酸化体）、M8（M7 の立体異性体）、M9（シクロペンチル-3 位ケトン体）、M11（M9 の立体異性体）、M14（シクロペンチル-2 位水酸化体）、M16（M7 の立体異性体）、M18（M14 の立体異性体）及び M27（M7 の立体異性体）が同定されている。これらの代謝物の JAK-STAT シグナル阻害作用が、JAK1、JAK2 及び JAK3 のキナーゼ活性、INA-6 細胞株の増殖並びに STAT3 リン酸化に対して検討された（下表）。

代謝物の JAK1、JAK2 及び JAK3 のキナーゼ活性阻害作用、INA-6 細胞株に対する増殖阻害作用並びに STAT3 リン酸化に対する阻害作用

	キナーゼ活性阻害*			INA-6細胞株に対する増殖阻害**	STAT3リン酸化に対する阻害***
	JAK1 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	JAK2 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	JAK3 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
本薬	1.7	0.4	4.8	0.14	0.28
M7	11	2.9	15	2.25	1.5
M8	2.7	1.0	6.2	0.61	0.78
M9	1.3	0.6	3.0	0.41	0.43
M11	8.3	2.7	17	1.05	0.97
M14	39	7.9	46	3.5	1.45
M16	7.0	1.5	4.7	1.3	1.25
M18	9.9	1.8	5.9	1.15	1.5
M27	1.2	0.4	2.5	0.36	0.66

*：時間分解蛍光測定法、**：ATP 濃度による細胞数測定、***：IL-6 で刺激したヒト全血を用いた ELISA

(3) 安全性薬理試験

in vivo 試験において、本薬は 0.5%メチルセルロース液に懸濁して投与された。

1) 心血管系に対する作用

i) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 DMB-06.187.1）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、「hERG」）を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬（10、100 及び 300 μ mol/L）の hERG カリウム電流に及ぼす影響が、ホールセルパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 131.6 μ mol/L であった。

ii) 心血管系等に及ぼす影響（報告書 T06-10-01）

イヌ（ビーグル、雄性 4 例）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30mg/kg がラテン方格法により単回経口投与され、本薬の心拍数、血圧、体温及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、溶媒群と比較して 30mg/kg 群で統計学的に有意な心拍数の増加（最大 117% 増加）（ $p < 0.05$ 、linear trend 検定）及び血圧の低下（最大低下率は、脈圧 53%、収縮期圧 41%、拡張期圧 31%及び平均血圧 33%）（ $p < 0.05$ 、linear trend 検定）が認められた。体温及び心電図に対する本薬の影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に対する作用（報告書 T06-10-03）

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、15、50 及び 150mg/kg が単回経口投与され、本薬の神経薬理学的作用が検討された。その結果、50mg/kg 群の雄 3 例、150mg/kg 群の雄 6 例及び雌 3 例ではいずれも粘膜及び皮膚の暗色化が認められた。また、溶媒群と比較して、150mg/kg 群の雌で統計学的に有意な体温の低下（ $p < 0.01$ 、Dunnett 検定）、並びに 50mg/kg 群の雄及び 150mg/kg 群で統計学的に有意な自発運動の低下（ $p < 0.001$ 、linear trend 検定）が認められた。

3) 呼吸器系に対する作用（報告書 T06-10-04）

ラット（SD、雌雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、15、50 及び 150mg/kg が単回経口投与され、本薬の呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、溶媒群と比較して、50 及び 150mg/kg 群で 1 回換気量の増加、150mg/kg 群で呼吸数の低下及び分時換気量の減少が認められた。いずれの群でも死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

申請者は、安全性薬理試験で認められた所見について、以下の点を踏まえると、本薬の臨床使用時に問題となる所見ではないと考えられる、と説明している。

- 安全性薬理試験で認められた心拍数、血圧、皮膚、体温、呼吸数及び換気量の変化は、毒性発現用量で認められており、反復投与毒性試験では関連した変化が認められていないこと（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。
- 心血管系及び呼吸器系に関する他の試験項目及び中枢神経系への影響は認められなかったこと。
- 臨床での最高用量（1 回 25mg BID）投与時の C_{max} と安全性薬理試験での最大無毒性量投与時の C_{max} との比較において、ラットでは 11.4 倍、イヌでは 15.8 倍の安全域が認められたこと。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MF における JAK2 が寄与している異常な細胞増殖に対する本薬の抑制作用等は期待できると判断した。

MF に対する本薬の作用について

申請者は、MF に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

MF には、原発性（以下、「PMF」）と、PV や本態性血小板血症（以下、「ET」）から進展する二次性のものがあり、PMF の 65%、PV の 96% 及び ET の 55% の患者で *JAK2*^{V617F} 遺伝子変異が認められる（J Clin Oncol 2011; 29: 573-82）。また、*JAK2* が野生型であっても、TPO 受容体の変異等に起因して *JAK2* が恒常的に活性化している PMF 及び ET 患者が認められる（N Engl J Med 2010; 363(12): 1117-27）ことから *JAK* シグナルの活性化が MF の発生に関わると考えられている。

加えて、MF 患者で認められる消耗性全身症状の原因の一つとして考えられている炎症性サイトカインのうち、IL-6 のシグナル伝達では *JAK1* の関与が示唆されている（Cancer 2007; 109: 68-76、Blood 2010; 115: 3109-17）。

本薬は *JAK1*（野生型）及び *JAK2*（野生型及び変異型 [V617F]）のキナーゼ活性を選択的に阻害する薬剤であり、MF の病因等に関する上記の点及び提出した試験成績を考慮すると、本薬投与により、MF における①*JAK2* が寄与している細胞増殖に対する抑制作用、及び②炎症性サイトカイン（IL-6）が寄与する消耗性全身症状の改善作用が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びカンクイザルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

（1）吸収

1) 単回投与

雌雄マウスに絶食下で本薬 15 及び 100mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌雄ともに用量比を上回って上昇した。

雌雄ラットに本薬 10mg/kg を単回静脈内投与及び絶食下で本薬 50mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。経口投与時において、雄と比較して雌における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は高値を示した。なお、ラットにおける本薬の曝露量の性差は、雌と比較して雄で本薬が代謝されやすいこと（「(3) 1) *in vitro*」の項参照）に起因すると考える、と申請者は説明している。また、静脈内投与時と比較して経口投与時で本薬の $T_{1/2}$ は長かった。

雄性イヌに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与及び絶食下で本薬 10mg/kg を単回経口投与、並びに雄性サルに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与及び絶食下で本薬 10mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬の PK パラメータ (各種動物、単回経口又は静脈内投与)

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{inf} *1 (h・μmol/L)	T _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
マウス*2	経口	15	雄	3*3	2.09	0.5	2.64	0.899	—	—	—
			雌	3*3	1.76	0.5	3.05	0.821	—	—	—
		100	雄	3*3	39.8	0.5	97.0	0.938	—	—	—
			雌	3*3	62.5	0.5	168	1.65	—	—	—
ラット	静脈内	10	雄	2	—	—	3.75	0.41	9.4	3.8	—
			雌	2	—	—	7.49	0.43	4.8	1.6	—
	経口	50	雄	2	2.24	0.5	5.40	1.7	—	—	29
			雌	2	30.4	0.5	39.3	1.2	—	—	105
イヌ	静脈内	5	雄	1	—	—	34.1	2.5	0.48	1.1	—
	経口	10		2	8.71	2.0	38.9	2.2	—	—	57
サル	静脈内	5	雄	2	—	—	18.0	0.88	0.91	0.81	—
	経口	10		3	1.52	1.7	8.05	1.5	—	—	22

BA：バイオアベイラビリティ、算術平均、*1：マウスでは AUC_{0-24h}、*2：測定時点ごとに異なるマウスから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、*3：各測定時点の例数、—：該当せず

申請者は、上記の結果を踏まえ、以下のように説明している。

いずれの動物種においても、経口投与後に本薬は速やかに吸収され (T_{max} : 0.5~2h)、また、投与経路に係わらず、本薬の消失は速やかであった (T_{1/2} : 0.4~2.5h)。本薬の経口バイオアベイラビリティ (以下、「BA」)、並びに静脈内投与時における本薬のCL及びV_{ss}に種差が認められ、当該種差の要因は以下のとおりと考える。

- V_{ss}の種差については、分布容積とタンパク非結合率は相関すると考えられることから、本薬のタンパク結合率の種差 (「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照) に起因すると考えられる。
- 経口 BA の種差については、CL における種差に起因すると考えられ、また、CL の種差については、ラット及びイヌにおける本薬の未変化体の尿中排泄がわずかであったこと (「(3) 2) *in vivo*」の項参照) を踏まえると、肝クリアランスの種差に起因する可能性が考えられる。なお、ラットにおける本薬の CL がイヌ及びサルと比較して高値を示した理由として、ラットにおける本薬の代謝にラット特異的な CYP 分子種が関与している (「(3) 1) *in vitro*」の項参照) ためであると考えられる。

2) 反復投与

雌雄マウスに非絶食下で本薬 15、45 及び 125mg/kg を 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。雌雄ともに、検討された用量範囲において、投与開始 176 日目の AUC は用量比を上回って上昇し、C_{max} は 15mg/kg 群と 45mg/kg 群との間で概ね用量比例性を示した一方、45mg/kg 群と 125mg/kg 群との間では用量比を下回って上昇した。なお、マウスを用いた単回投与試験において、本薬の C_{max} は用量比を上回って上昇する傾向が認められており (「1) 単回投与」の項参照)、単回投与試験と反復投与試験との間で本薬の C_{max} の用量比例性に関する結果に差異が認められたことについては、本薬の C_{max} は食事の影響を受けることが示されていること (「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 本薬の PK に及ぼす食事の影響」の項参照) を踏まえると、単回投与試験 (絶食下投与) と反復投与試験 (非絶食下投与) との間で食餌条件が異なることが影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、雄では、いずれの群においても、本薬の C_{max} 及び AUC に反復投与による影響は認められなかった一方、雌では、C_{max} 及び 125mg/kg 群の AUC が反復投与により低下する傾向が認められた。雌において、反復投与により本薬の曝露量 (C_{max} 及び 125mg/kg 群の AUC) が低下する傾向が認められたことについては、本薬の C_{max} 及び AUC の個体間変動が大きいことに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、26 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h・μmol/L)	T _{1/2} (h)
15	1	雄	4.51	0.500	3.83	0.487
		雌	4.73	0.500	5.76	1.19
	176	雄	4.02	0.500	4.55	0.787
		雌	3.30	0.500	5.14	1.08
45	1	雄	12.3	0.500	16.4	1.01
		雌	13.0	0.500	23.1	1.01
	176	雄	13.9	0.500	18.5	1.07
		雌	7.68	0.500	22.5	1.20
125	1	雄	28.6	0.500	69.3	2.33
		雌	26.6	0.500	127	3.62
	176	雄	24.4	0.500	67.8	1.39
		雌	13.1	0.500	78.0	3.91

測定時点ごとに異なるマウスから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、3 例/測定時点

雌雄ラットに非絶食下で本薬 15、50 及び 100mg/kg を 4 週間反復経口投与、並びに本薬 5、15、30 及び 60mg/kg を 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。本薬を 26 週間反復経口投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。ラットを用いた単回投与試験の結果（「1」単回投与」の項参照）と同様に、いずれの用量においても、雄と比較して雌で本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は高値を示した。また、AUC_{0-t} は雌雄ともに概ね用量比を上回って上昇した。なお、C_{max} については、雄の 5mg/kg 群の投与 1 日目において 2/3 例で定量下限（0.01μmol/L）未満であったこと、及び個体間変動が大きかったことから、C_{max} の用量比例性について厳密に評価することは困難であった、と申請者は説明している。雌雄ともに、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、投与 1 日目と比較して投与 27 日目で同程度であったが、投与 1 日目及び 27 日目と比較して投与 181 日目で高値を示した。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、26 週間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h・μmol/L)	T _{1/2} (h)
5	1	雄	0.0116	0.500	0.00823	—
		雌	0.0968	0.500	0.113	0.931
	27	雄	0.0139	0.500	0.00919	—
		雌	0.116	0.500	0.130	0.829
	181	雄	0.0492	0.500	0.0553	1.04
		雌	0.209	0.500	0.361	1.79
15	1	雄	0.0918	0.500	0.0902	0.358
		雌	0.660	0.500	0.832	1.98
	27	雄	0.0707	0.500	0.0924	0.887
		雌	0.821	0.500	1.03	1.10
	181	雄	0.165	0.500	0.296	1.33
		雌	1.72	0.500	2.33	1.66
30	1	雄	0.209	0.500	0.298	1.07
		雌	2.83	0.500	3.33	1.22
	27	雄	0.188	0.500	0.237	1.94
		雌	1.11	0.500	2.41	1.26
	181	雄	0.445	0.500	0.662	1.11
		雌	4.98	0.500	7.40	1.47
60	1	雄	0.501	0.500	1.07	0.787
		雌	3.03	0.500	14.1	1.07
	27	雄	0.400	0.500	0.720	0.899
		雌	2.65	0.500	10.1	1.15
	181	雄	0.707	0.500	1.32	1.77
		雌	6.11	0.500	25.8	1.40

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の算術平均に基づき算出、3 例/測定時点、—：該当せず

雌性ウサギに非絶食下で本薬 10、30 及び 60mg/kg を 14 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。なお、10mg/kg 群については、ほとんどの血漿試料において、本薬が定量下限値 (0.010μmol/L) 未満であったことから、PK パラメータは算出しなかった、と申請者は説明している。本薬の C_{max} 及び AUC は、30mg/kg 群と 60mg/kg 群との間で用量比を上回って上昇した。

本薬の PK パラメータ（雌性ウサギ、14 日間反復経口投与）

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h・μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (h・μmol/L)	T _{1/2} (h)
30	1	0.0984±0.029	0.833±0.29	0.0891±0.066	0.122±0.066	—
	14	0.0872±0.054	0.500±0	0.0572±0.040	0.0684±0.043	—
60	1	0.336±0.042	0.667±0.29	0.440±0.20	0.479±0.19	0.474*
	14	0.380±0.34	0.500±0	0.556±0.44	0.606±0.48	1.33±0.38

算術平均±標準偏差、n=3、*：n=2、—：該当せず

雌雄イヌに非絶食下で本薬 3、10 及び 20mg/kg を 4 週間反復経口投与、本薬 0.5、2.5、5 及び 10mg/kg を 26 週間反復経口投与、並びに本薬 0.75、1.5、3 及び 6mg/kg を 52 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。本薬を 52 週間反復経口投与した際の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。雌における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は雄と比較して高値を示す傾向が認められたが、当該差異はいずれも 2 倍以内であった、と申請者は説明している。本薬の C_{max} については、用量比を上回って上昇した。AUC については、0.75mg/kg 群と 1.5mg/kg 群との間で用量比例性が認められたが、1.5～6mg/kg の範囲では用量比を上回って上昇した。また、いずれの用量においても、C_{max} は投与回数に係わらず概ね同程度であったが、AUC は反復投与により上昇した。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、52 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg)	測定日 (日)	性別	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h・μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (h・μmol/L)	T _{1/2} (h)
0.75	1	雄	0.310±0.13	0.500±0	0.463±0.20	0.541±0.21	1.16±0.54
		雌	0.511±0.29	0.571±0.19	0.983±0.58	1.05±0.59	1.04±0.57
	357	雄	0.398±0.12	0.786±0.27	1.12±0.36	1.21±0.37	1.68±0.73
		雌	0.304±0.26	1.00±0.55*2	0.515±0.69	0.688±0.83	1.44±0.15*1
1.5	1	雄	0.486±0.39	0.500±0	0.833±0.75	0.897±0.80	0.985±0.40*2
		雌	0.798±0.62	0.786±0.57	1.78±1.7	1.87±1.7	1.20±0.22
	357	雄	0.630±0.26	0.929±0.53	2.27±1.2	2.36±1.2	1.89±0.19
		雌	0.844±0.33	0.786±0.27	2.22±1.6	2.57±1.6	1.50±0.41
3	1	雄	1.06±0.62	0.500±0	2.31±1.9	2.39±1.9	1.29±0.67
		雌	1.68±0.77	0.714±0.57	5.28±4.3	5.38±4.3	1.14±0.22
	357	雄	1.32±0.57	1.00±0.50	5.90±3.1	6.23±3.2	2.48±1.0
		雌	1.29±0.51	0.786±0.57	4.30±2.7	4.83±2.9	1.90±0.86
6	1	雄	3.97±2.3	0.571±0.19	9.38±8.1	9.61±8.1	1.02±0.40
		雌	3.47±1.1	0.643±0.24	8.58±5.3	8.94±5.8	1.42±0.87
	357	雄*3	4.91±1.6	0.875±0.75	16.5±0.84	16.8±0.74	1.57±0.37
		雌*4	3.90±1.4	0.833±0.26	16.4±7.3	17.1±7.7	2.00±0.50

算術平均±標準偏差、n=7、*1 : n=4、*2 : n=6、*3 : n=4 (測定日は 196 日目)、*4 : n=6

申請者は、動物における本薬の PK が非線形を示した理由について、以下のように説明している。

マウスにおいて本薬の C_{max} が用量比を下回って上昇した要因としては、用量増加に伴う消化管での本薬の溶解性の低下及び吸収の遅延が考えられる。また、検討されたすべての動物において本薬の AUC が用量比を上回って上昇した要因としては、肝臓における本薬の代謝の飽和が考えられる。

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 1、10、50 及び 100 μmol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 (以下、「P_{app A→B}」) は、それぞれ 28.6×10^{-6} 、 20.0×10^{-6} 、 21.5×10^{-6} 及び 17.9×10^{-6} cm/sec であり、検討された用量範囲において、本薬の P_{app A→B} は概ね一定であった。なお、陽性対照であるメトプロロールの P_{app A→B} は 17.4×10^{-6} cm/sec であった。また、検討された用量範囲において、P_{app A→B} に対する側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (以下、「P_{app B→A}」) の比は 0.72 ~ 0.88 であり、P_{app A→B} と P_{app B→A} は概ね同程度であった。

以上より、本薬の膜透過性は高く、受動拡散により Caco-2 細胞単層膜を透過することが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラット及び雌雄有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬 (以下、「¹⁴C 標識本薬」) 25mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法 (WBA 法) により、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、いずれの組織においても、放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値を示した。

雄性アルビノラットにおいて、投与 1 時間後での放射能濃度は、十二指腸において最も高値 (501 μg eq/g) を示し、次いで、膀胱、空腸、腎皮質、腎髄質、肝臓、大動脈、胃粘膜及び副腎の順 (それぞれ 143、67.5、60.1、42.6、40.7、23.9、20.8 及び 20.7 μg eq/g) に高値を示した。投与 96 時間後では、動脈、皮膚及び肝臓において低濃度の放射能が検出された (いずれも C_{max} の 2% 以下) が、その他の組織では放射能は検出されなかった。

雌雄有色ラットにおいて、投与 2 時間後での放射能濃度 (雄及び雌、以下、同順) は、

消化管 (1.91~104 及び 5.50~98.5 μ g eq/g)、尿 (46.6 及び 138 μ g eq/g)、胆汁 (30.2 及び 111 μ g eq/g)、ブドウ膜 (14.4 及び 19.0 μ g eq/g)、肝臓 (9.71 及び 25.3 μ g eq/g)、腎皮質 (4.91 及び 19.5 μ g eq/g)、腎髄質 (5.95 及び 15.9 μ g eq/g)、有色皮膚 (5.86 及び 6.12 μ g eq/g) 及び腎臓 (5.42 及び 18.7 μ g eq/g) で高値を示し、また、組織中の放射能濃度は、雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められた。いずれの測定時点 (投与 2~336 時間後) においても、中枢神経系 (小脳、大脳、髄質、嗅葉及び脊髄) への放射能の分布は認められなかった。ほとんどの組織において、投与 24 時間後までに放射能は検出下限値未満まで低下し、投与 336 時間後では、放射能が検出された組織は認められなかった。有色ラットにおいて、皮膚及びブドウ膜からの放射能の消失は速やかであったことから、本薬関連物質はメラニンに対して不可逆的な結合はしないと考える、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

本薬 (0.43~11 μ mol/L) をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿並びにラット、イヌ、サル及びヒトの血清とインキュベートし、平衡透析法を用いて、*in vitro* での本薬の血漿又は血清タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク非結合率 (各濃度の平均値) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ 2.7~5.2、12~17、9.5~13.7、11~13 及び 3.3%であり、本薬の血清タンパク非結合率 (各濃度の平均値) はラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 14~15、9.2~10、5.6 及び 2.6~3.6%であった。また、本薬 1 μ mol/L をヒト血清アルブミン (10、20、30、40 及び 50mg/mL) とインキュベートした結果、本薬の非結合率 (各濃度の平均値) はそれぞれ 14.8、7.9、5.3、3.8 及び 2.9%であり、血清アルブミン濃度の増加に伴い本薬の非結合率が低下した。健康成人における血漿中アルブミン濃度に相当する 40 及び 50mg/mL での本薬の非結合率が、ヒト血漿又は血清を用いた検討結果と概ね同程度であったことから、本薬の主な結合タンパクはアルブミンであることが示唆された、と申請者は説明している。

さらに、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに本薬を投与後、各動物から採取した血漿試料を用いて、本薬の血漿タンパク非結合率が検討された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて、検討に用いられた血漿中での本薬の濃度は、それぞれ 1.2~19.5、4.3、0.7~3.1 及び 0.39~4.8 μ mol/L であり、血漿タンパク非結合率はそれぞれ 2.4~5.0、18、11.8~13.1 及び 7.3~12%であった。

以上より、本薬の血漿又は血清タンパク非結合率には種差が認められたものの、いずれの動物種についても、本薬の血漿タンパク結合率に明確な濃度依存性は認められなかった、と申請者は説明している。

雄性アルビノラット及び雌雄有色ラットに ^{14}C 標識本薬 25mg/kg を単回経口投与した結果、投与 24 時間後までの全血/血漿中放射能濃度比は、アルビノラット及び有色ラットでそれぞれ 0.9~1.0 及び 1.0~1.3 であったことから、ラットにおいて、本薬又は代謝物の血球移行性は高くないと考える、と申請者は説明している。

3) 脳移行性

ラットに本薬 3mg/kg を静脈内投与した後、本薬 6mg/kg を 4 時間かけて静脈内に持続投与し、本薬の脳移行性が検討された。投与 4 時間後において、脳中本薬濃度は血漿中本薬濃度の 8.2%であり、脳脊髄液中本薬濃度は血漿中非結合型濃度 (ラットの血漿タンパク非結合率 (18%) を用いて算出) の 8.0%であった。

以上より、本薬の脳移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

4) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラット (妊娠13又18日) に ^{14}C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与し、放射能の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。妊娠13日のラットを用いた検討において、胎児中放射能

濃度は投与1時間後に最も高値 (923ng eq/g) を示したが、投与8時間後には定量下限値 (611ng eq/g) 未満まで低下した。また、妊娠18日のラットを用いた検討において、胎児の組織中放射能濃度は肝臓、心臓及び腎臓で高値を示した (放射能の C_{max} はそれぞれ3,380、3,250及び2,660ng eq/g)。妊娠13日目における胎児中放射能濃度に対する母動物の血漿中放射能濃度の比、及び妊娠18日目における胎児の組織中放射能濃度に対する母動物の血漿中放射能濃度の比は、放射能が定量可能であったいずれの組織においても1未満であった。

以上より、本薬及びその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro*

ラットにおける本薬のPKの性差 (「(1) 1) 単回投与」の項参照) の要因を検討することを目的として、以下の検討が実施され、ラットにおける本薬のPKの性差は、本薬が雌と比較して雄で代謝を受けやすいことに起因すると考える、と申請者は説明している。

- 本薬 (1 μ mol/L) を雌雄ラットから採取した肝ミクロソームと30分間インキュベートした結果、雄から採取した肝ミクロソームにおける本薬の代謝クリアランス (2.54L/h/kg) は雌 (1.02L/h/kg) と比較して高値を示した。
- 本薬 (1 μ mol/L) を遺伝子組換えラットシトクロムP450 (以下、「CYP」) 分子種 (1A2、2B1、2C6、2C11、2C12、2C13、2D1及び3A2) と1時間インキュベートした結果、未変化体の残存率は、雄性ラットに特異的なCYP分子種であるCYP2C11、2C13及び3A2の発現系では、それぞれ2、78及び2%であった。一方、雌性ラットに特異的なCYP分子種であるCYP2C12の発現系では、101%であり、本薬は代謝を受けなかった。

ヒトにおける本薬の代謝に関与するCYP分子種を検討することを目的として、以下の検討が実施され、ヒトにおける本薬の代謝には主にCYP3A4、一部CYP2C9が寄与していることが示された。

- 本薬 (1 μ mol/L) をCYP分子種 (1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4) に対する阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームと37℃で30分間インキュベートした結果、未変化体の残存率は、CYP分子種に対する阻害剤非存在下では35%であり、CYP3A4の阻害剤存在下では74%に増加した。一方、CYP3A4以外のCYP分子種に対する阻害剤は、本薬の代謝にほとんど影響を及ぼさなかった。
- 遺伝子組換えヒトCYP (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4) を用いた*in vitro* 試験の結果を基に算出した各CYP発現系における本薬の代謝活性 (V_{max}/K_m) に、inter system extrapolation factor (以下、「ISEF」) (Xenobiotica 2004; 34: 151-78) を乗じることにより、ヒト肝ミクロソームにおける各CYP分子種の代謝活性 (ISEF $\times V_{max}/K_m$) が算出された。さらに、ヒト肝ミクロソームにおける各CYP分子種の代謝活性をヒト肝ミクロソーム中での本薬のタンパク非結合率及び各CYP含量で補正した値を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝活性に対する各CYP分子種の寄与率を算出した結果、CYP3A4が最も高値 (75.1%) を示し、次いでCYP2C9が高値を示した (18.5%)。なお、CYP3A4及び2C9以外のCYP分子種の寄与率はいずれも5%以下であった。

2) *in vivo*

雌雄マウスに 14 C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。本薬の代謝プロファイルに明確な性差は認められなかった。投与 0.25 時間後において、血漿中には、主に未変化体 (雄及び雌でそれぞれ血漿中放射能の 64.2 及び 60.1%) が認められ、主な血漿中代謝物として、M7、M18 及び M50 (ピロリジン水酸化体) が認められた (雄ではそれぞれ血漿中放射能の 15.3、5.3 及び 4.1%、雌ではそれぞれ 19.9、4.3 及び 2.8%)。尿及び糞中ともに、主に M7 が認められ、投与 4～8 時間後までの尿中排泄率及び投

与 8～24 時間後までの糞中排泄率（試料中放射能に対する割合、以下同様）は、雄ではそれぞれ 22.8 及び 11.5%、雌ではそれぞれ 27.4 及び 14.8%であった。尿及び糞中に認められた未変化体は、いずれもわずかであった。

雌雄ラットに ^{14}C 標識本薬 25mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後において、血漿中には主に M8 及び M11 が認められた（雄ではそれぞれ血漿中放射能の 18.9 及び 18.2%、雌ではそれぞれ 20.2 及び 11.3%）。また、胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与及び ^{14}C 標識本薬 10mg/kg を単回静脈内投与、並びに胆管カニューレを施した雌性ラットに ^{14}C 標識本薬 25mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。雄において、経口投与と静脈内投与との間で本薬の代謝プロファイルに明確な差異は認められなかった。雄において、投与 96 時間後までの尿及び糞中には M7（尿及び糞中排泄率はそれぞれ 30.5 及び 33.7%）が主に認められ、雌においては、投与 8 時間後までの尿中には M8 及び M11（尿中排泄率はそれぞれ 17.8 及び 19.1%）、糞中には M8（糞中排泄率は 29.4%）が主に認められた。また、胆汁中には、雌雄ともにグルクロン酸抱合体が最も多く検出された。尿、糞及び胆汁中に認められた未変化体はいずれもわずかであった。

雌雄イヌに ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。本薬の代謝プロファイルに明確な性差は認められなかった。投与 1 時間後において、血漿中には主に未変化体（雄及び雌でそれぞれ血漿中放射能の 27.3 及び 31.0%）が認められ、主な血漿中代謝物としては M18（雄及び雌でそれぞれ血漿中放射能の 12.5 及び 16.3%）及び M39（ピロリジン酸化体）（雄及び雌でそれぞれ血漿中放射能の 22.6 及び 10.6%）が認められた。投与 4 時間後までの尿中には主に M37（シクロペンチルプロパンニトリル水酸化とピロリジン水酸化体）（雄及び雌でそれぞれ尿中放射能の 22.9 及び 22.4%）が認められ、投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体が認められた（雄及び雌でそれぞれ糞中放射能の 19.8 及び 25.1%）。尿中に認められた未変化体はわずかであった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識本薬 50mg/kg を単回経口投与及び ^{14}C 標識本薬 10mg/kg を単回静脈内投与、並びに胆管カニューレを施した雌性ラットに ^{14}C 標識本薬 25mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿、糞及び胆汁中の排泄率（投与した総放射能に対する割合）が検討された。雄性ラットにおいて、投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中の排泄率は、経口投与ではそれぞれ 52.0、11.9 及び 36.7%、静脈内投与ではそれぞれ 48.8、11.8 及び 36.5%であり、投与経路に係わらず同程度であった。また、雌性ラットにおいて、投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 45.4、20.1 及び 39.5%であり、放射能の排泄プロファイルに明確な性差は認められなかった。雌雄ともに、投与後の放射能の消失は速やかであり、投与 24 時間後までに投与放射能のほぼ 100%が排泄された。

雌雄イヌに ^{14}C 標識本薬 3mg/kg を単回経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄率が検討された。投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中の排泄率は、雄ではそれぞれ 34.4 及び 54.8%、雌ではそれぞれ 36.3 及び 57.9%であり、放射能の排泄に明確な性差は認められなかった。投与 96 時間後までの放射能の回収率は雄及び雌でそれぞれ 94.0 及び 96.1%であった。

以上より、ラット及びイヌにおいて、本薬の排泄には尿中排泄及び胆汁を介した糞中排泄がともに重要な役割を担っていると考える、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラット（分娩約 10 日後）に ^{14}C 標識本薬 30mg/kg を単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は、投与 2 時間後に最も高値を示した後、速やかに消失した（ $T_{1/2}$ ：2.93 時間）。また、乳汁中/血漿中放射能の AUC 比は 13.4 であった。

以上より、本薬関連物質の乳汁中への移行性は高く、また、乳汁中からの消失は速やかであることが示唆された、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 (0.0488~25 μ mol/L) 又はヒトの主代謝物である M18 (0.00586~3 μ mol/L) 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の基質をそれぞれヒト肝ミクロソームとインキュベートした結果、検討された最高濃度においても、本薬及び M8 とともに、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

また、本薬 (0.05~25 μ mol/L) 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の基質を、各基質に対応する遺伝子組換えヒト CYP 分子種とそれぞれインキュベートした結果、本薬は CYP3A4 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 8.8 μ mol/L)。一方、検討された最高濃度において、本薬は CYP3A4 以外の CYP 分子種の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

本薬 (10 μ mol/L) をヒト肝ミクロソームと最大 30 分間プレインキュベートしたとき、本薬は CYP3A4 の基質の代謝に対する不可逆的な阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬は CYP3A4 に対して阻害作用を示したものの、CYP3A4 に対する本薬の IC₅₀ 値、及び日本人健康成人に本薬 25mg を BID 反復経口投与した際の本薬の C_{max} の結果 (約 1.2 μ mol/L) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、本薬が CYP3A4 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト pregnane X receptor (以下、「PXR」) を発現させたヒト肝癌由来 HepG2 細胞株を用いて、本薬 (3~30 μ mol/L) の CYP3A4 誘導作用が検討された。本薬 3、10 及び 30 μ mol/L 添加時の PXR 活性の比 (本薬群/溶媒群) は、それぞれ 2.1、5.5 及び 10.1 であった。

ヒト肝細胞を本薬 (1~10 μ mol/L) で 3 日間処置したとき、CYP1A2 及び 2B6 の酵素活性の比 (本薬群/溶媒群) は、それぞれ 1.02~1.16 及び 1.18~1.41 であり、検討された最高濃度においても、本薬は CYP1A2 及び 2B6 に対する明確な誘導作用を示さなかった。

以上より、本薬による PXR の活性化が認められたことから、本薬は高濃度において CYP3A4 を誘導する可能性が考えられるものの、日本人健康成人に本薬 25mg を BID で反復経口投与した際の本薬の C_{max} の結果 (約 1.2 μ mol/L) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、本薬が CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

Caco-2 細胞株を用いて、本薬 1nmol/L における P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を介した膜透過が検討された。その結果、本薬の見かけの排出比 (P_{appB→A}/P_{appA→B}) は、P-gp 阻害剤非存在下では 0.79 であり、P-gp 阻害剤であるシクロスポリン-A 及びキニジンの存在下ではいずれも 0.67 であり、P-gp 阻害剤による影響をほとんど受けなかった。以上より、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆された、と申請者は説明している。

また、トランスポーターに対する本薬及び M18 の阻害作用について、以下の試験成績が提出され、本薬は、P-gp、乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」)、有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び 1B3、有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 3 並びに有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 1 及び 2 を阻害することが示された。しかしながら、当該試験から得られた各トランスポーターに対する本薬の IC₅₀ 値の結果、並びに日本人健康成人に本薬 25mg を BID で反復経口投与した際の本薬の C_{max} の結果 (約

1.2 μ mol/L) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第 I 相試験」の項参照) を踏まえると、本薬がトランスポーターの阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する本薬 (0.1~320 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は当該輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 21 μ mol/L)。一方、ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC PK1 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する M18 (0.2~3 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、M18 は検討された最高濃度においても、当該輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (以下、「PhIP」) の輸送に対する本薬 (0.15~225 μ mol/L) 及び M18 (0.2~3 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は当該輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 48.0 μ mol/L)。一方、M18 は検討された最高濃度においても、当該輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、OAT1 若しくは 3 又は OCT1 若しくは 2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP、OAT 又は OCT を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 (OATP、OAT 又は OCT に関する検討では、それぞれ 0.5~55、0.15~37.5 又は 0.2~50 μ mol/L) 及び M18 (0.2~3 μ mol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は、OATP1B1 及び 1B3、OAT3 並びに OCT1 及び 2 基質の輸送に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 19.3、20.5、6.5、9.1 及び 9.8 μ mol/L)。一方、本薬は検討された最高濃度においても、OAT1 に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、M18 は検討されたいずれのトランスポーターに対しても、明確な阻害作用を示さなかった。

*: 各トランスポーターの基質として、OATP1B1 及び 1B3 に対しては ³H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド、OCT1 及び 2 に対しては MPP⁺、OAT1 に対しては *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 に対してはエストロン-3-硫酸が用いられた。

4) 本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響

雄性サルに本薬2.5mg/kgを経口投与 (Day 0) し、7日間休薬後、ファモチジン2mg/kgを静脈内投与及び炭酸カルシウム500mgを経口投与後、本薬2.5mg/kgを経口投与 (Day 8) し、本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響が検討された (下表)。Day 0とDay 8との間で本薬のPKパラメータに明確な差異は認められなかったことから、胃内pHの上昇が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬単独、若しくはファモチジン及び炭酸カルシウム併用投与時における本薬の PK パラメータ

測定日	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)	AUC (nmol·h/L)	T _{1/2} (h)
Day 0	294±140	3.5±2.9	1,630±184	1.5±0.18
Day 8	370±276	1.8±1.0	1,373±394	1.2±0.51

算術平均±標準偏差、n=4

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

一部の試験については GLP 非適用下で実施され、参考資料として提出された。in vivo 試験において、本薬は 0.5%メチルセルロース液に懸濁して投与された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ラット（SD、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、50 及び 100mg/kg が単回経口投与された試験において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

ラット（SD、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、100、300 及び 900mg/kg が単回経口投与された試験において、300mg/kg 群 3/12 例及び 900mg/kg 群 11/12 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物において、体重増加率及び摂餌量の減少が認められた。また、生存動物において、100mg/kg 以上の群では、嗜眠、鎮静及び腹臥、300mg/kg 以上の群では、接触に対する反応の低下、900mg/kg 群では、糞量低下及び脱水が認められた。

以上の結果より、概略の致死量は 100～300mg/kg と判断された。

2) イヌ単回経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例/群）に本薬 5、10、20 及び 40mg/kg が単回経口投与された試験において、40mg/kg 群で投与 2 時間後に嘔吐が認められた。

以上の結果より、概略の致死量は 40mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 4 週間反復経口投与用量設定毒性試験

マウス（CByB6F1、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、50、100、175、250 及び 350mg/kg/日が 4 週間経口投与された。

100mg/kg/日 群 1/20 例及び 350mg/kg/日 群 3/20 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物において、浅呼吸及び異常発声が認められた。また、生存動物において、50mg/kg/日以上以上の群では、脾臓重量の低下及び脾臓のリンパ球の減少、100mg/kg/日以上以上の群では、脾臓の小型化及び骨髄の細胞密度の低下、175mg/kg/日以上以上の群では、白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺重量の低下、鼻腔粘膜の炎症並びに前胃粘膜上皮の過形成、350mg/kg/日 群では、好中球数、単球数、赤血球数及びヘモグロビンの減少並びに腎臓の尿管拡張が認められた。

以上の結果より、本試験における最大耐量は 250mg/kg/日と判断された。

2) ラット 8 日間反復経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ラット（SD、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、50（雌のみ）、100 及び 200（雄のみ）mg/kg/日が 8 日間経口投与された。

本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

50mg/kg/日以上以上の群では、白血球数及びリンパ球数の減少、好中球数の増加、脾臓及び胸腺の重量の低下並びに胸腺皮質、腸間膜リンパ節の皮質及び傍皮質におけるリンパ球の減少、100mg/kg/日以上以上の群では、胸腺及び脾臓の小型化、脾臓の赤脾髄及び動脈周囲リンパ組織鞘における細胞密度の低下並びに骨髄の赤芽球密度の低下、200mg/kg/日 群では、副腎の小型化が認められた。

上記の所見のうち、50mg/kg/日 群で認められた所見は、発現率及び重篤度を踏まえ、毒性所見ではないと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 50mg/kg/日と判断された。

3) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、15、50 及び 100mg/kg/日が 4 週間経口投与された。投与 4 週間後に雌雄各 10 例/群が剖検され、4 週間の回復期間後に残りの雌雄各 5 例/群が剖検された。

本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

15mg/kg/日以上以上の群では、網状赤血球数、白血球数、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球

数の減少、脾臓及び胸腺重量の低下並びに骨髄の赤血球前駆細胞の減少、100mg/kg/日群では、体重増加率及び摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、胸腺の髄質及び皮質の細胞密度の低下並びに脾臓の赤脾髄及び動脈周囲リンパ組織鞘の細胞密度の低下が認められた。また、4週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

上記の所見のうち、100mg/kg/日以下の群で認められた所見は、発現率及び重篤度を踏まえ、毒性所見ではないと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

4) ラット 13 週間反復経口投与用量設定毒性試験

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験において、雌の最大耐量が明確とならなかったこと（「5）ラット 26 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）から、がん原性試験の用量設定試験として、ラット（SD、雌 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、75、150 及び 250mg/kg/日が 13 週間経口投与された。

試験開始 6～9 週間の時点において、250mg/kg/日群 5/10 例で死亡動物が認められた。死亡動物において、平衡障害、異常呼吸（呼吸促迫、呼吸数減少及び努力性呼吸）等が認められた。また、生存動物において、75mg/kg/日以上以上の群では、体重増加率の減少、自発運動の低下、平衡障害、異常呼吸（呼吸促迫、呼吸数減少及び努力性呼吸）、眼周囲に透明分泌物付着、顔面、頭部、前肢及び頸部腹側における痂皮形成、口周囲に透明・赤色物質の付着、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数及びリンパ球数の減少、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）及び γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加、副腎、脾臓及び胸腺の重量の低下、脾臓、胸腺、リンパ節及びパイエル板のリンパ球減少並びに骨髄の細胞密度の低下、150mg/kg/日以上以上の群では、部分閉眼、胸腺の小型化、心臓の線維化、肺の気管支関連リンパ組織の消失及び肝臓の炎症性単核細胞浸潤の発現率の低下、250mg/kg/日群では、泌尿生殖器周囲に黄色物質付着及び脾臓の小型化が認められた。

上記の所見のうち、心臓の線維化については、本薬投与により、加齢に伴う自然発生性の心筋症（Toxicol Pathol 1995; 23: 287-302）が悪化した可能性があると考えられた。

以上の結果より、75mg/kg/日群で体重増加率の20%の減少及びリンパ球への影響が認められたことから、104週間がん原性試験では最大耐量として当該用量は適切でないと判断された。

5) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット（SD、雌雄各 23 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、15、30 及び 60mg/kg/日が 26 週間経口投与された。投与 26 週間後に雌雄各 15 例/群が剖検され、6 週間の回復期間後に残りの雌雄各 8 例/群が剖検された。

本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

5mg/kg/日以上以上の群では、副腎及び脾臓の重量の低下、15mg/kg/日以上以上の群で白血球数及びリンパ球数の減少並びに ALP の増加、30mg/kg/日以上以上の群では、副腎の小型化、60mg/kg/日群では、体重増加率及び摂餌量の減少（雄のみ）、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少、血小板数の増加、脾臓及び下顎リンパ節のリンパ球減少並びに副腎皮質の萎縮が認められた。また、6 週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

上記の所見のうち、造血系及びリンパ系組織に対する影響は本薬の薬理作用による変化であると考えられた。また、30mg/kg/日以下の群で認められた所見は、発現率及び重篤度を踏まえ、毒性所見ではないと判断された。さらに、ラットのみで認められた副腎の所見は、組織学的変化が軽微であること等から、毒性学的意義は低いと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量における非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-t} (119h・nmol/L) は、臨床曝露量*の

0.4 倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬 1 回 25mg を BID で反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は $288h \cdot nmol/L$ であった。

6) イヌ 10 日間反復経口投与毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

イヌ（ビーグル、雌雄各 2 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30mg/kg/日 が 10 日間経口投与された。

本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

10mg/kg/日以上 の群では、脾臓及び下顎リンパ節のリンパ球減少並びに骨髄の細胞密度の低下、30mg/kg/日 群では、嘔吐、網状赤血球数の減少、血中グルコースの増加及び胸腺の細胞密度の低下が認められた。

上記の所見のうち、10mg/kg/日 群で認められた所見は、発現率及び重篤度を踏まえ、毒性所見ではないと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日 と判断された。

7) イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 20mg/kg/日 が 4 週間経口投与された。投与 4 週間後に雌雄各 4 例/群 が剖検され、4 週間の回復期間後に残りの雌雄各 2 例/群 が剖検された。

本薬投与による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

3mg/kg/日以上 の群では、好酸球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、10mg/kg/日以上 の群では、網状赤血球数及び赤血球数の減少、大型非染色性球数の増加、骨髄の細胞密度の低下、腸間膜リンパ節の傍皮質のリンパ球の過形成並びに胸腺のリンパ球減少、20mg/kg/日 群では、糞便異常（無形便、水様便、粘液便及び黒色便）、体重増加率及び摂餌量の増加、消化管におけるびらん及び炎症、腸管関連リンパ系組織のリンパ球減少及び壊死、脾臓における濾胞・胚中心の活性低下並びに下顎リンパ節の傍皮質のリンパ球の過形成が認められた。また、4 週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

上記の所見のうち、10mg/kg/日 以下の群で認められた所見は、発現率及び重篤度を踏まえ、毒性所見ではないと判断された。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 10mg/kg/日 と判断された。

8) イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（ビーグル、雌雄各 7 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.5、2.5、5 及び 10mg/kg/日 が 26 週間経口投与された。投与 26 週間後に雌雄各 5 例/群 が剖検され、6 週間の回復期間後に残りの雌雄各 2 例/群 が剖検された。

10mg/kg/日 群 3/14 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物において、努力性呼吸、軟便・下痢、四肢の腫脹及び後肢機能低下、細菌性肺炎、胸水貯留、リンパ系器官におけるリンパ減少、ダニの寄生に関連した皮膚病変等が認められ、肺・胸腔における炎症が死因と判断された。

生存動物において、5mg/kg/日以上 の群では、下痢・軟便、透明・着色眼分泌物、毛包虫症感染に関連すると考えられる皮膚の発赤及び四肢の脱毛、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少、グロブリンの増加、ダニの寄生による炎症又は乳頭腫に関連した皮膚・耳の痂皮、変色又は結節、肺の変色領域、リンパ節濾胞中心、腸管関連リンパ系組織、脾臓、胸腺等のリンパ球減少、ダニ寄生による所属リンパ節における肉芽腫性炎症、リンパ節における炎症性細胞の浸潤、肺の急性又は亜急性炎症並びに前立腺の低形成・萎縮、10mg/kg/日 群では、四肢の腫脹及び機能低下、指間囊胞、単球数、白血球数及び好中球数の増加、リンパ球数及び好酸球数の減少、皮膚乳頭腫、並びに毛包虫寄生に関連した皮膚における肉芽腫性炎症が認められた。また、6 週

間の回復期間後に、毛包虫又は細菌を伴う皮膚の炎症が認められ、その他の所見に回復性が認められた。なお、5mg/kg/日以上群では、毛包虫症に起因した皮膚の細菌感染に対する治療が行われた。

上記の所見のうち、造血系及びリンパ系組織に対する影響は本薬の薬理作用による変化であると考えられた。また、肺炎、毛包虫症及びウイルス誘発性の良性腫瘍(Muller & Kirk's Small Animal Dermatology (Saunders, 2001))である皮膚乳頭腫は、本薬投与に伴う免疫低下により顕在化した可能性がある、と申請者は説明している。

以上の結果より、本試験における無毒性量は2.5mg/kg/日と判断された。

9) イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験

イヌ(ビーグル、雌雄各7例/群)に本薬0(溶媒対照)、0.75、1.5、3及び6mg/kg/日が52週間経口投与された。投与52週間後に雌雄各5例/群が剖検され、6週間の回復期間後に残りの雌雄各2例/群が剖検された。

毛包虫症に関連した一般状態の悪化により、6mg/kg/日群8/14例で切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物において、皮膚の黒・赤色化、皮膚損傷、皮膚乾燥、痂皮、趾間せつ腫症、乳頭腫症及び四肢皮膚炎が認められた。

生存動物において、3mg/kg/日以上群では、好酸球数の減少、皮膚・皮下及び足蹠における飼育ケージによる褥瘡、擦過傷、変色、落屑、肥厚及び脱毛、腸管関連リンパ系組織のリンパ球減少、毛包虫感染に伴う足蹠等における化膿性肉芽腫性炎、6mg/kg/日群では、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、総T細胞数及びヘルパーT細胞数の減少並びに腸間膜リンパ節皮質、顎下リンパ節及び脾臓白脾髄のリンパ球減少が認められた。また、6週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

上記の所見のうち、造血系及びリンパ系組織に対する影響は本薬の薬理作用による変化であると考えられた。また、毛包虫症及びウイルス誘発性の良性腫瘍である皮膚乳頭腫は、本薬投与に伴う免疫低下により顕在化した可能性がある、と申請者は説明している。

以上の結果より、本試験における無毒性量は1.5mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量における非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-t} (215h・nmol/L) は、臨床曝露量*の0.7倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬1回25mgをBIDで反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は288h・nmol/Lであった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄の小核試験が実施された。いずれの試験においても、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

1) ヘミ接合体 CB6F1/TgrasH2 トランスジェニックマウス 26 週間がん原性試験

ヘミ接合体CB6F1/TgrasH2トランスジェニックマウス(雌雄各25例/群)に本薬0(溶媒対照)、15、45及び125mg/kg/日が26週間経口投与された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。また、非腫瘍性病変として、15mg/kg/日以上群では、鼻腔の滲出性炎症等が認められた。

以上の結果より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、125mg/kg/日群における非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-t} (3,320h・nmol/L) は、臨床曝露量*の11.5倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬1回25mgをBIDで反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は288h・nmol/Lであった。

2) ラット 104 週間がん原性試験

ラット（SD、雌雄各65例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、20及び60mg/kg/日が最大104週間経口投与された。60mg/kg/日群の雄性ラットでは、生存動物数が20/65例まで減少したため、開始96週目に投与が中止され、開始104週目まで休薬された。雄性ラットの全群が開始104週目に剖検された。また、20mg/kg/日群の雌性ラットでは、生存動物数が15/65例まで減少したため、雌性ラットの全群が開始99週目に投与が中止され、剖検された。

本薬投与に関連した腫瘍発現率の増加は認められなかった。また、非腫瘍性病変として、60mg/kg/日群では、脾臓のリンパ球減少、髄外造血の発現率の低下等が認められた。

以上の結果より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、60mg/kg/日群における非結合型の本薬濃度を基に算出された雄及び雌性ラットの AUC_{0-1} （雄：538nM・h、雌：4,270nM・h）は、それぞれ臨床曝露量*の1.9及び14.8倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬1回25mgをBIDで反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は288nM・hであった。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過及び乳汁移行が確認されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 4) 胎盤透過性及び胎児移行性」及び「(ii) <提出された資料の概略> (4) 3) 乳汁中排泄」の項参照）。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（SD、雌雄各22例/群）に本薬0（溶媒対照）、10、30及び60mg/kg/日が、雄性ラットには交配28日前から10週間、雌性ラットには交配14日前から妊娠7日まで経口投与された。

雄親動物では、一般状態の変化として10mg/kg/日以上群で体重増加率の減少が認められたが、精子の数、濃度及び運動性、交尾能並びに受胎能への影響は認められなかった。雌親動物では、一般状態の変化並びに交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。初期胚発生への影響として、30mg/kg/日以上群で着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、雄親及び雌親動物の一般毒性に対してそれぞれ10及び60mg/kg/日、交尾能、受胎能及び初期胚発生に対して10mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する予備試験

妊娠ラット（SD、6例/群）に本薬0（溶媒対照）、15、30、60及び120mg/kg/日が妊娠7～20日まで経口投与された。

母動物において、120mg/kg/日群では、粗毛、自発運動低下、蒼白、脱水、呼吸困難、斜視、体重増加率及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg/日以上群では、胎児体重の低下、120mg/kg/日群では、吸収胚数及び死亡児数の増加が認められた。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（SD、25例/群）に本薬0（溶媒対照）、15、30及び60mg/kg/日が妊娠7～20日まで経口投与された。

母動物において、60mg/kg/日群2/25例で死亡が認められた。死亡動物では、膈の褐色分泌物及び褐色羊水を伴う子宮の変色が認められた。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg/日群では、胎児体重の低下が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対し

て、30mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量における非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-t} (466h・nmol/L) は、臨床曝露量*の 1.6 倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬 1 回 25mg を BID で反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は 288h・nmol/L であった。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験

妊娠ウサギ（ニュージーランドホワイト、6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、25、50 及び 100mg/kg/日が妊娠 8～21 日まで経口投与された。

母動物において、10mg/kg/日以上群では、妊娠 19 日以降に膈の赤色分泌物、100mg/kg/日群では、妊娠 27 日以降にケージ皿に赤色分泌物が認められたものの、本薬との関連は不明と判断された。胚・胎児発生への影響として、25mg/kg/日以上群では、胎児体重の用量依存的な減少、100mg/kg/日群では、早期及び後期吸収胚数の増加並びに生存胎児数の減少が認められた。

5) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（ニュージーランドホワイト、20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 60mg/kg/日が妊娠 8～21 日まで経口投与された。

母動物において、60mg/kg/日群 2/20 例で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。切迫屠殺動物では、触診に対する反応亢進等が認められた。胚・胎児発生への影響として、60mg/kg/日群では、後期吸収胚数の増加及び胎児体重の減少が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して、いずれも 30mg/kg/日と判断された。なお、無毒性量における非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-t} (7.44h・nmol/L) は、臨床曝露量*の 0.03 倍であった。

*：外国人骨髄線維症患者に本薬 1 回 25mg を BID で反復経口投与時の非結合型の本薬濃度を基に算出された AUC_{0-24h} は 288h・nmol/L であった。

6) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

妊娠ラット（SD、25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、5、15 及び 30mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。

母動物において、一般状態の変化は認められなかった。F₁ 出生児において、感覚機能、学習、記憶、生殖能等に影響は認められなかったが、30mg/kg/日群では出生児数の軽度の減少が認められた。当該所見については、溶媒群に対する統計学的有意差が認められなかったため、毒性学的意義は低いと判断された。また、F₂ 出生児の剖検では、影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は母動物及び出生児に対して、いずれも 30mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験

①ヘアレスモルモットを用いた光毒性試験

アルビノヘアレスモルモットの背部皮膚に本薬を 0（プラセボ対照）、0.5 及び 1.5% 含有するクリーム剤を約 2 時間の閉塞貼布後、キセノンランプによる疑似日光を照射（6.5kW、2.25 時間）する試験が実施された結果、光毒性は認められなかった。

②ヘアレスモルモットを用いた皮膚光感作性試験

アルビノヘアレスモルモットの頸背部領域に本薬を 0（プラセボ対照）、1.0 及び 1.5% 含有するクリーム剤を貼布し、疑似日光を照射する試験*が実施された結果、皮膚光感作性は認められなかった。

*：頸背部領域 4 カ所に対して、試験第 1 日目にアジュバントが皮内投与された。その後、試験第 1、

3、5、8、10 及び 12 日目に、頸背部領域の角質層を剥離した上でクリーム剤を約 2 時間閉塞貼布した後、キセノンランプによる疑似日光を照射（6.5kW、2.25 時間）した。

2) 代謝物の安全性評価

ヒトにおける未変化体及び代謝物の総曝露量の 10%を超える主要な代謝物である M18（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 4) 海外第 I 相試験」の項参照）について、ヒトの臨床曝露量（AUC）を上回る M18 の曝露が推定されるイヌ 52 週間反復投与試験、マウスがん原性試験、ラット胚・胎児発生毒性試験等において、M18 の毒性は評価されていると判断された。

3) 不純物の安全性評価

本薬と同等の JAK 阻害作用を有する光学異性体である 518-11* を 〇～〇% 含む原薬を用いた反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）及びがん原性試験（「(4) がん原性試験」の項参照）において、518-11 の毒性は評価されていると判断された。

以上の結果より、518-11 が規格値上限まで含有された製剤においても、518-11 による安全性上の懸念は小さいと考えられた。

*：原薬及び製剤中に、安全性確認の閾値（原薬：〇%、製剤：〇%）を超つ〇%以下含まれる不純物。

4) 局所刺激性試験

雌 CBA/J マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、本薬は接触感作物質ではないと判断された。また、アルビノヘアレスモルモットにおいて、本薬を 0.5、1.0 及び 1.5% 含有するクリーム剤貼付時の皮膚刺激性が評価された結果、本薬の局所刺激性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床適用は差し支えないものと判断した。

ウイルス誘発性腫瘍の発現について

機構は、①本薬のイヌ長期反復投与毒性試験及び②本薬と同様に JAK 阻害作用を有するトファシチニブクエン酸塩のサル 39 週間反復投与毒性試験において、それぞれ①ウイルス誘発性腫瘍である皮膚乳頭腫（「<提出された資料の概略> (2) 8) イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験」及び「<提出された資料の概略> (2) 9) イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験」の項参照）及び②ウイルス誘発性が示唆されるリンパ腫（「平成 25 年 2 月 28 日付け審査報告書 ゼルヤンツ錠 5mg」参照）の発現が認められたことから、本薬の臨床使用時におけるウイルス誘発性腫瘍の発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒトでウイルス感染と発がん性との関連が報告されている肝細胞癌、乳頭腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、カボジ肉腫、バーキットリンパ腫、移植後リンパ増殖性障害、加齢性エプスタイン・バーウイルス関連 B 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、成人 T 細胞白血病リンパ腫等（JAMA 2006; 296: 2823-31, Br J Haematol 2014 Feb 18 doi: 10. 1111/bjh. 12788. in press）について、本薬の海外第Ⅲ相試験（351 試験及び 2352 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（2202 試験）及び海外の製造販売後に安全性データベースに集積された 6,730 例における発現状況を検索した。

その結果、海外第Ⅲ相試験（351 試験及び 2352 試験）では、本薬群においてのみ Grade 1 の皮膚乳頭腫が 4/301 例（1.3%）に認められたが、いずれの患者でも本薬投与との因果関係は否定された。海外の製造販売後の安全性データベースにおいて、皮膚乳頭腫、子宮頸部癌、移植後リンパ増殖性障害、バーキットリンパ腫、ホジキン病、咽喉癌、外陰部パジェット病及び腔扁平上皮癌各 1 例、計 8/6,730 例（0.1%）が報告された。このうち、皮膚乳頭腫、子

宮頸部癌及び咽喉癌の3例では、本薬との因果関係が否定されなかったものの、当該患者ではいずれもウイルス感染を示唆する情報は認められなかった。

以上の結果より、海外第Ⅲ相試験（351試験及び2352試験）及び海外の製造販売後の情報からは、本薬投与とウイルス誘発性腫瘍の発現との関連は不明であると考ええる。ただし、本薬投与による免疫系への影響を考慮し、二次発がんを含む本薬長期投与時の安全性について、本薬の製造販売後において情報収集する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

本項では、被験薬及び対照薬の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載する。

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ルキソリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）のカプセル剤（5及び25mg）、臨床試験用溶液、臨床試験用錠剤（5及び25mg）及び製造販売予定用錠剤（5mg）を用いて、薬物動態（以下、「PK」）が検討された（下表）。なお、製造販売予定用錠剤5mgは、臨床試験用錠剤5mgと同様の処方であるが、滑沢剤を含有していない。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤（5及び25mg）	海外第Ⅰ相試験（131試験及び132試験）
臨床試験用溶液	海外第Ⅰ相試験（134試験）
臨床試験用錠剤（5及び25mg）	海外第Ⅰ相試験（131試験、133試験、135試験、136試験、137試験、138試験、139試験及び142試験）*1、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（251試験*2）、海外第Ⅱ相試験（254試験*3、255試験*3及び256試験*2）
製造販売予定用錠剤5mg	国内臨床試験（1101試験及び1102試験）、国際共同第Ⅱ相試験（2202試験）、海外第Ⅰ相試験（2101試験）及び海外第Ⅲ相試験（351試験及び2352試験）

*1：133試験以外の海外第Ⅰ相試験では25mg錠のみが使用され、133試験では5mg錠のみが使用された、*2：5及び25mg錠を使用、*3：25mg錠のみを使用

（1）定量法

ヒト血漿中の本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値は1.632nmol/L（1102試験及び2101試験）又は1.0nmol/L（1102試験及び2101試験以外の臨床試験）であった。

（2）本薬のPKに及ぼす食事の影響

1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.1.1-1：1102試験<20■年■月～■月>）

健康成人16例を対象に、本薬20mg（製造販売予定用錠剤）を空腹時又は食後に経口投与し、本薬のPKに及ぼす食事の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験が実施された（下表）。

本薬の T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して食後投与で遅延した。また、本薬の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕を算出した結果、それぞれ0.583〔0.520, 0.654〕、0.935〔0.900, 0.973〕及び0.936〔0.901, 0.973〕であり、本薬の C_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で低下する傾向が認められたが、AUCの幾何平均値の比の90%CIは0.80～1.25の範囲内であった。

空腹時投与又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h) *	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (h・nmol/L)	AUC _{inf} (h・nmol/L)
空腹時	984±270	0.50 (0.25, 1.50)	2.37±0.484	3,220±997	3,240±1,000
食後	569±132	1.75 (1.00, 3.00)	2.55±0.575	3,020±954	3,040±965

平均値±標準偏差、n=16、*：中央値（範囲）

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2 : 131 試験<20 年 月～ 月>)

131 試験のパート 2 (「(ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 海外第 I 相試験」の項参照)において、健康成人 12 例を対象に、本薬 25mg (臨床試験用錠剤) を空腹時又は食後に経口投与し、本薬の PK に及ぼす食事の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験が実施された (下表)。

本薬の T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して食後投与で遅延した。また、本薬の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} について、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比 [90%CI] を算出した結果、それぞれ 0.757 [0.627, 0.913]、1.04 [0.965, 1.13] 及び 1.04 [0.968, 1.13] であり、本薬の C_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で低下する傾向が認められたが、AUC の幾何平均値の比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

空腹時投与又は食後投与した際の本薬のPKパラメータ

	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h) *	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (h・nmol/L)	AUC _{inf} (h・nmol/L)
空腹時	865±201	1.0 (0.25, 3.00)	2.79±0.84	3,407±885	3,424±893
食後	672±227	2.5 (0.25, 6.00)	3.05±0.85	3,575±1,029	3,598±1,033

平均値±標準偏差、n=12、*：中央値（範囲）

申請者は、1102試験及び131試験の結果を基に、本薬のPKに及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

食事の摂取により、胃内容排出時間が遅延し、本薬の吸収速度が低下したため、T_{max}の遅延及びC_{max}の低下が認められた可能性がある。しかしながら、AUCに対する明確な影響は認められなかったことを踏まえると、本薬のPKに及ぼす食事の影響は臨床的に重要ではなく、本薬は食事の摂取状況に関係なく投与することが可能であると考ええる。

(3) 本薬のPKに及ぼす製剤の影響

健康成人に、本薬25mgを溶液として投与した海外第 I 相試験 (134試験)、カプセル剤として投与した海外第 I 相試験 (131試験)、及び錠剤として投与した海外第 I 相試験 (131試験、137試験、138試験、139試験及び142試験) で得られた本薬のPKデータ (「(ii) <提出された資料の概略> (1) 健康成人」の項参照) を基に、本薬のPKに及ぼす製剤の影響が検討された。その結果、本薬のPKパラメータ (C_{max}、T_{max}、AUC_{inf}及びT_{1/2}) に製剤間で明確な差異は認められなかった。

<審査の概略>

本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

本薬の溶解度は、生理学的pHの範囲 (1.0～8.0) において、pHの上昇に伴い低下する傾向が認められていることから、機構は、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う消化管内pHの上昇が、本薬のPKに及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の溶解度は、pHの上昇に伴い低下する傾向が認められているものの、以下の点を踏まえると、低胃酸状態、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う消化管内pHの上昇が、本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 本薬の溶解度は、生理学的pHの範囲 (1.0～8.0) において0.15mg/mL以上であることが示されている。経口投与時において、消化管内で本薬が水250mLに溶解すると仮定した場合の溶解量は37.5mg以上であることから、予定されている1回の最高用量である本薬

25mgを投与した場合でも、製剤中の本薬は溶解すると考えること。

- ・ 製造販売予定用錠剤5mgを用いた溶出試験の結果、pH1.0、4.5及び6.8のいずれの条件においても、本薬が15分後に平均85%以上溶出したことから、pH1.0～6.8の範囲において、製剤からの本薬の溶出はpHに係わらず速やかであること。
- ・ カニクイザルを用いた検討の結果、本薬（溶液）投与時における本薬のPKに消化管pHの上昇は明確な影響を及ぼさないことが示されていること（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（5）4）本薬のPKに及ぼす胃内pHの影響」）。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

健康成人及び骨髄線維症（以下、「MF」）患者における本薬のPKは、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール（以下、「KCZ」）、エリスロマイシン（以下、「EM」）、リファンピシン（以下、「RFP」）、デキサメタゾン（以下、「DEX」）又はメトトレキサート（以下、「MTX」）との併用投与時について検討された。

（1）健康成人

1）国内第I相試験（5.3.3.1-1：1101試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

健康成人40例（本薬群32例、プラセボ群8例）を対象に、本薬のPK等の検討を目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。本薬10、25、50又は100mgを空腹時に単回経口投与後、10mg群及び25mg群については、2日間休薬後、1日2回（以下、「BID」）7日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

単回投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、単回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^* (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10	621±107	0.5 (0.25, 1.5)	3.18±1.31	2,290±914	15.9±4.89
25	1,450±718	0.5 (0.25, 1.5)	2.51±0.638	4,020±1,220	22.6±9.09
50	2,380±495	0.5 (0.25, 1.5)	2.86±0.542	8,650±2,230	19.8±4.20
100	5,430±1,260	0.5 (0.25, 1.5)	3.40±0.907	22,600±7,780	15.9±4.94

平均値±標準偏差、n=8、*：中央値（範囲）

また、反復投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。本薬投与開始4日目（反復投与開始1日目）に対する投与開始10日目（反復投与開始7日目）の AUC_{0-12h} の比は、10mg群及び25mg群でそれぞれ1.12及び1.03であり、反復投与による本薬の累積はほとんど認められなかった。

反復投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	測定日	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^* (h)	AUC_{0-12h} (h・nmol/L)
10	投与開始4日目	577±70.8	0.375 (0.25, 1.0)	1,920±678
	投与開始10日目	587±187	0.5 (0.25, 1.0)	2,180±949
25	投与開始4日目	1,200±357	0.5 (0.25, 1.5)	3,600±838
	投与開始10日目	1,290±271	0.5 (0.25, 0.5)	3,720±864

平均値±標準偏差、n=8、*：中央値（範囲）

2）海外第I相試験（5.3.3.1-2：131試験＜20■■年■■月～■■月＞）

健康成人を対象に、本薬のPK等の検討を目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。本試験はパート1及び2から構成され、パート1では、健康成人18例を対象に本薬5～200mgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。なお、パート2の結果については、「(i) <提出された資料の概略> (2) 2) 海外第 I 相試験」の項に記載する。

パート1における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、単回投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^* (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
5	12	205±72.8	2.00 (0.50, 3.0)	2.8±1.1	862±273	20.7±6.45
10	6	382±114	1.80 (0.50, 4.0)	3.6±1.5	1,790±395	19.0±3.87
25	6	1,090±607	2.00 (0.50, 6.0)	3.1±0.67	4,330±1,470	21.0±7.92
50	6	1,760±515	1.00 (0.50, 2.0)	2.7±0.56	7,160±1,950	24.4±7.09
100	6	4,570±1,360	1.30 (1.0, 3.0)	2.7±0.51	16,900±4,710	20.6±5.69
200	6	7,100±1,350	1.30 (1.0, 4.0)	5.0±2.0	30,700±2,640	21.4±1.77

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

3) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-3：132試験<20■年■月～2 ■年■月>）

健康成人 71 例（本薬群 53 例、プラセボ群 18 例）を対象に、本薬の PK 等の検討を目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。本薬 15、25 若しくは 50mg を BID、又は 50 若しくは 100mg を 1 日 1 回（以下、「QD」）反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの群においても、本薬の C_{max} 及び AUC は、本薬投与開始 1 日目と 10 日目との間で明確な差異は認められなかった。また、本薬の血漿中トラフ濃度は投与開始 2 日目から概ね一定となり、反復投与による本薬の累積はほとんど認められなかった。

反復投与時における本薬のPKパラメータ

用法・用量	n	測定日 (日)	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^{*1} (h)	AUC^{*2} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
15mg BID	8	1	613±161	1.50 (1.0, 2.0)	2,420±743	20.6±6.10
	8	10	681±223	1.50 (1.0, 3.0)	2,716±770	19.6±6.47
25mg BID	18	1	1,210±422	1.30 (0.5, 1.5)	3,960±1,250	21.1±6.08
	18	10	1,200±306	1.50 (1.0, 6.0)	4,535±1,412	19.7±5.91
50mg BID	9	1	2,230±884	1.00 (1.0, 4.0)	8,390±2,940	20.7±8.98
	6	10	2,710±972	1.50 (0.5, 1.5)	8,513±2,660	20.8±6.44
50mg QD	9	1	2,560±1,020	1.00 (0.5, 1.5)	8,580±4,390	22.0±7.72
	9	10	2,360±649	1.50 (0.5, 2.0)	7,764±2,138	22.9±7.68
100mg QD	9	1	4,530±1,480	1.50 (1.0, 1.5)	15,600±4,570	22.5±7.22
	9	10	4,890±1,060	1.50 (1.0, 1.5)	17,135±4,628	20.4±5.97

平均値±標準偏差、n=8、*1：中央値（範囲）、*2：投与開始1日目では AUC_{last} 、投与開始10日目では AUC_{tau}

4) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-4：134試験<20■年■月～■月>）

健康成人 6 例を対象に、本薬の代謝プロファイル及びマスバランスの検討を目的とした非盲検試験が実施された。 ^{14}C 標識した本薬 25mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中本薬、並びに血漿中及び血球中放射能濃度の PK パラメータは下表のとおりであった。血漿中放射能濃度に対する血球中放射能濃度の AUC_{inf} の比は 2.8 であった。血漿中には主に未変化体が認められ（投与 1～6 時間後において、血漿中総放射能の 58～74%）、主な血漿中代謝物として M18（投与 1～6 時間後において、血漿中総放射能の 7.3～14%）が認められた。

また、投与 24 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 69.9 及び 1.05%であり、放射能の排泄は速やかであった。投与 192 時間

後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 73.6%及び 21.9%であり、放射能は主に尿中に排泄された。尿及び糞中代謝物としては、水酸化体、ケトン体及びそのグルクロン酸抱合体が検出され、尿及び糞中に未変化体はほとんど検出されなかった（いずれも試料中放射能の 1%未満）。

本薬及び放射能濃度のPKパラメータ

測定対象		C _{max} (nmol/L)	T _{max} [*] (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
本薬	血漿	1,093±651	0.50 (0.25, 1.00)	2.32±0.37	3,200±1,361	28.2±8.0
放射能	血球	3,034±568	1.00 (1.00, 1.00)	—	18,258±2,521	—
	血漿	1,355±754	0.50 (0.50, 2.00)	—	6,631±1,964	—

平均値±標準偏差、n=6、—：算出されていない、*：中央値（範囲）

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-5：2101 試験<2011年12月～2012年12月>)

健康成人36例（本薬群27例、プラセボ群9例）を対象に、本薬のPK等の検討を目的とした二重盲検無作為化試験が実施された。本薬10、25又は50mgを空腹時に単回経口投与後、10mg群及び25mg群については、2日間休薬後、BID7日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

単回投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、単回投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{inf}は概ね用量比例性を示した。

単回投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (nmol/L)	T _{max} [*] (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10	510±122	0.50 (0.25, 1.50)	2.65±0.606	1824±528	19.5±6.38
25	1,399±317	1.00 (0.25, 1.52)	3.48±0.776	6,182±2,014	14.3±3.77
50	2,676±307	1.00 (0.50, 1.00)	2.92±0.509	10,830±1,807	15.5±2.66

平均値±標準偏差、n=9、*：中央値（範囲）

また、反復投与時における本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。本薬投与開始4日目（反復投与開始1日目）に対する投与開始10日目（反復投与開始7日目）のAUC_{0-12h}の比は10mg群及び25mg群でそれぞれ1.20及び1.16であり、反復投与による本薬の累積はほとんど認められなかった。

反復投与時における本薬のPKパラメータ

投与量 (mg)	測定日	C _{max} (nmol/L)	T _{max} [*] (h)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)
10	投与開始 4 日目	568±153	0.25 (0.25, 1.00)	1,667±420
	投与開始 10 日目	627±140	0.50 (0.25, 1.00)	2,096±565
25	投与開始 4 日目	1,232±187	1.00 (0.25, 3.00)	5,452±1,140
	投与開始 10 日目	1,419±267	1.00 (0.25, 2.00)	6,176±918

平均値±標準偏差、n=9、*：中央値（範囲）

(2) がん患者

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2-2：251 試験<2007年6月～実施中[データカットオフ：2011年12月1日]>)

MF 患者 154 例を対象に、本薬の安全性等の検討を目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 25 又は 50mg を BID 反復経口投与、パート 2 では 25～200mg を QD 反復経口投与（スケジュール A）、10mg を BID 反復経口投与（スケジュール B）、及び 28 日間を 1 サイクルとして、25mg を BID 2 サイクル投与後、10mg を BID 反復経口投与（スケジュール C）、パート 3 ではベースラインの血小板数が 20 万/mm³ 以下の患者又は 20 万/mm³ 超であった患者にそれぞれ 10 又は 15mg を BID 反復経口投与すること

とされた。

パート 1 及び 2 における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、健康成人を対象とした臨床試験の結果（「(1) 健康成人」の項参照）と同様に本薬の C_{max} 及び AUC は概ね用量比例性を示し、また、反復投与による本薬の累積はほとんど認められなかった。なお、パート 3 の結果を含め、本試験で得られた本薬の血漿中濃度データは母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析に用いられた（「(7) PPK 解析」の項参照）。

本薬の PK パラメータ

投与パート	用法・用量	n	測定日 (日)	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^{*1} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ^{*2} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
パート 1	25mg BID	27	1	1,394±438	0.5 (0.3, 2.0)	2.0±0.7	3,945±1,560	23.7±8.5
		27	15	1,481±575	0.6 (0.5, 2.0)	1.94±0.50	4,363±2,066	22.7±10.1
	50mg BID	5	1	2,680±573	0.5 (0.5, 1.4)	2.0±0.6	6,617±2,662	28.7±12.8
		5	15	3,460±1,305	0.5 (0.3, 1.5)	1.99±0.82	9,832±5,631	22.2±14.3
パート 2	25mg QD	6	15	1,417±150	0.8 (0.5, 1.5)	1.60±0.36	3,567±777	23.9±5.5
	50mg QD	1	15	3,380	1.0	3.14	15,211	10.7
	100mg QD	3	15	4,607±101	1.0 (0.5, 1.5)	1.95±0.64	17,020±3,351	19.7±3.65
	10mg BID	12	15	518±229	1.0 (0.5, 2.0)	1.80±0.41	1,514±756	25.6±10.1
	25mg BID	7	15	1,650±506	0.5 (0.5, 1.5)	1.96±0.59	4,939±2,566	19.9±8.1

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：投与開始1日目ではAUC_{inf}、投与開始15日目ではAUC_{tau}

2) 国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：2202 試験<2011 年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日]>）

MF 患者 120 例を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 5、10、15、20 又は 25mg を BID 反復経口投与することとされ、定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度が検討された（下表）。本薬の血漿中トラフ濃度の個体間変動は大きいものの、日本人患者と外国人患者との間で、本薬の血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。

本薬の血漿中トラフ濃度

投与量 (mg)	解析対象	血漿中トラフ濃度 (nmol/L) *		
		投与 14 日目	投与 28 日目	投与 84 日目
5	PK 解析対象全例	9.23 (1)	11.8±7.9 (5)	12.7±14.9 (11)
	日本人患者	—	7.47, 22.5 (2)	17.1±15.4 (8)
	外国人患者	9.23 (1)	9.63±7.05 (3)	1.11±1.92 (3)
10	PK 解析対象全例	19.6±8.0 (3)	39.6±52.0 (15)	43.7±58.7 (25)
	日本人患者	14.1, 28.7 (2)	37.6±64.2 (6)	31.1±54.6 (10)
	外国人患者	15.9 (1)	40.9±46.3 (9)	52.1±61.7 (15)
15	PK 解析対象全例	51.4±83.5 (38)	68.0±106.2 (24)	86.3±144.7 (22)
	日本人患者	55.0±112.8 (15)	52.7±65.0 (9)	38.5±50.3 (3)
	外国人患者	49.1±60.0 (23)	77.2±126.0 (15)	93.8±154.0 (19)
20	PK 解析対象全例	55.1±52.1 (70)	104±139 (62)	70.0±89.9 (37)
	日本人患者	52.6±39.1 (13)	187±247 (10)	12.0, 61.5 (2)
	外国人患者	55.6±54.9 (57)	88.1±102.8 (52)	71.9±92.0 (35)
25	PK 解析対象全例	—	—	90.4 (1)
	日本人患者	—	—	—
	外国人患者	—	—	90.4 (1)

平均値±標準偏差（評価例数）、*：評価例数が 1 又は 2 例の場合は個別値のみ、—：算出されていない

3) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-4：255 試験<2008 年 3 月～2010 年 7 月>）

多発性骨髄腫患者 11 例を対象に、本薬の安全性等の検討を目的とした非盲検試験が実施

された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 25mg を BID 反復経口投与し、本薬投与開始後に病勢進行が認められた患者又は第 3 サイクルまで病勢安定と判定された患者では、DEX 40mg を各サイクルの 1～4、9～12 及び 17～20 日目に併用投与することとされた。

本薬単独投与時（第 1 サイクルの 15 日目）及び DEX 併用投与時（併用投与を開始したサイクルの 15 日目）における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬単独投与時と比較して DEX 併用投与時で、血漿中本薬濃度が低値を示す傾向が認められたが、DEX を併用した患者は少数例（3 例）であり、当該試験結果を基に、本薬と DEX との薬物動態学的相互作用について明確に結論付けることは困難と考える、と申請者は説明している。

本薬単独又はDEX併用投与時の本薬のPKパラメータ

	n	C _{max} (nmol/L)	T _{max} [*] (h)	C _{min} (nmol/L)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
本薬単独投与時	11	1,550±511	1.1 (0.5, 2.0)	153±80.9	6,090±2,230	15.6±6.92
DEX 併用投与時	3	1,230±70.9	0.75 (0.50, 1.0)	76.7±61.4	4,020±896	20.9±4.38

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

4) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-5：256 試験＜2008 年■月～2010 年 6 月＞）

真性多血症（以下、「PV」）患者 34 例（PK 解析対象は 32 例）又は本態性血小板血症（以下、「ET」）患者 39 例（PK 解析対象は 37 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 10、25 又は 50mg を BID 反復経口投与することとされ、本薬投与開始 15 日目における血漿中本薬濃度が検討された。その結果、PV 患者と ET 患者との間で血漿中本薬濃度の時間推移は同様であった。

（3）薬物相互作用試験

1) KCZ 又は EM との薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：133 試験＜20■年■月～■月＞）

健康成人 31 例を対象に、本薬の PK に及ぼす KCZ（強力な CYP3A4 阻害剤）又は EM（中等度の CYP3A4 阻害剤）の影響の検討を目的とした非盲検試験（海外第Ⅰ相試験）が実施された。

用法・用量は、本薬 10mg を試験開始 1 及び 5 日目に単回経口投与するとともに、KCZ 200mg 又は EM 500mg を試験開始 2～5 日目まで BID 反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対する KCZ 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.33 [1.18, 1.49] 及び 1.91 [1.72, 2.12] であり、KCZ との併用投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 33 及び 91%上昇した。また、本薬単独投与時及び KCZ 併用投与時における本薬の T_{1/2} は、それぞれ 3.7 及び 6.0 時間であり、KCZ との併用投与により、本薬の T_{1/2} の延長が認められた。

本薬単独投与時に対する EM 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.945, 1.25] 及び 1.27 [1.17, 1.38] であり、EM との併用投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 8 及び 27%上昇した。また、本薬単独投与時及び EM 併用投与時における本薬の T_{1/2} は、それぞれ 4.3 及び 4.7 時間であり、本薬単独投与時と EM 併用投与時との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬と中等度以上の CYP3A4 阻害剤を併用した場合、血漿中本薬濃度が上昇する可能性があると考え、と申請者は説明している。

2) RFP との薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：135 試験＜20■年■月～■月＞）

健康成人 12 例を対象に、本薬の PK に及ぼす RFP（強力な CYP3A4 誘導剤）の影響の検討を目的とした非盲検試験（海外第Ⅰ相試験）が実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を試験開始 1 及び 13 日目に単回経口投与するとともに、RFP 600mg を試験開始 3～13 日目まで QD 反復経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対する RFP 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.479 [0.358, 0.641] 及び 0.292 [0.213, 0.400] であり、RFP との併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 52 及び 71%低下した。また、本薬単独投与時及び RFP 併用投与時における本薬の $T_{1/2}$ は、それぞれ 3.3 及び 1.7 時間であり、RFP との併用投与により、本薬の $T_{1/2}$ の短縮が認められた。

さらに、本薬の活性代謝物 (M7、M8、M9、M11、M14、M16、M18 及び M27) (「3. (i) <提出された資料の概略> (2) 副次的薬理試験」の項参照) の血漿中濃度が検討された。RFP との併用投与により、当該代謝物の C_{max} はいずれも上昇する傾向が認められた一方、 AUC に明確な影響は認められなかった。未変化体の AUC に対する上記の活性代謝物 8 種の総 AUC の比は、本薬単独及び RFP 併用投与時でそれぞれ 0.55 及び 1.31 であり、RFP との併用により活性代謝物/未変化体の AUC 比が上昇した。

以上より、本薬と強力な CYP3A4 誘導剤を併用した場合、血漿中本薬濃度が低下する可能性があると考え、と申請者は説明している。

3) MTX との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : 136 試験<20 年 月 月>)

関節リウマチ患者 18 例を対象に、本薬と MTX との薬物動態学的相互作用の検討を目的とした非盲検試験 (海外第 I 相試験) が実施された。

用法・用量は、試験開始 1 日目に MTX を患者ごとに規定された用量 (7.5~30mg) で単回経口投与、試験開始 7 日目に本薬 50mg を単回経口投与、試験開始 8 日目に本薬と MTX を単回投与時と同用量で併用投与することとされた。

本薬単独投与時に対する MTX 併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.084 [0.969, 1.212] 及び 1.087 [0.988, 1.195] であり、 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であった。また、MTX 単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、MTX では、それぞれ 0.941 [0.859, 1.032] 及び 0.962 [0.907, 1.020]、MTX の代謝物 (7-水酸化体) では、それぞれ 0.952 [0.891, 1.017] 及び 0.987 [0.921, 1.057] であり、 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも 0.80~1.25 の範囲内であった。

以上より、本薬と MTX とを併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3-1 : 137 試験<20 年 月 月>)

健康成人、軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B) 又は重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害患者各 8 例 (計 32 例) を対象に、本薬 25mg を空腹時に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響の検討を目的とした非盲検試験が実施された (下表)。

健康成人と比較して軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における本薬の AUC_{inf} はそれぞれ 87、28 及び 65%高値を示し、本薬の $T_{1/2}$ は健康成人と比較して肝機能障害患者で延長する傾向が認められた。一方、本薬の C_{max} に健康成人と肝機能障害患者との間で明確な差異は認められなかった。また、本薬の活性代謝物 (M7、M8、M9、M11、M14、M16、M18 及び M27) の血漿中濃度を検討した結果、健康成人並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者における、未変化体の AUC に対する上記の活性代謝物 8 種の総 AUC の比は、それぞれ 0.59、0.39、0.39 及び 0.44 であり、健康成人と比較して肝機能障害患者で活性代謝物/未変化体の AUC 比が低値を示す傾向が認められた。

以上より、健康成人と比較して、肝機能障害患者で本薬の曝露量が高値を示したが、肝機能障害の重篤性と AUC_{inf} の上昇との間に明確な関連は認められなかった、と申請者は説明している。

健康成人及び肝機能障害患者における本薬のPKパラメータ

	健康成人	肝機能障害の重篤性		
		軽度 (Child-Pugh A)	中等度 (Child-Pugh B)	重度 (Child-Pugh C)
PK パラメータ				
C _{max} (nmol/L)	1,500±693	1,300±408	1,100±390	1,240±496
T _{max} * ¹ (h)	0.5 (0.5, 1.5)	1.5 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 1.5)	1.5 (0.5, 2.0)
T _{1/2} (h)	2.8±0.7	4.6±1.4	4.1±1.1	5.0±1.6
AUC _{inf} (h・nmol/L)	3,860±1,640	7,480±4,000	4,690±1,500	6,250±2,720
CL/F (L/h)	25.6±12.7	14.2±8.24	18.7±4.97	14.9±5.45
幾何平均値の比* ² [90%CI]				
C _{max}	—	0.92 [0.66, 1.29]	0.78 [0.56, 1.10]	0.85 [0.60, 1.19]
AUC _{inf}	—	1.87 [1.29, 2.71]	1.28 [0.88, 1.85]	1.65 [1.14, 2.40]

平均値±標準偏差、n=8、—：該当せず、*¹：中央値（範囲）、*²：軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者/健康成人

(5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3-2: 142試験<20■年■月～■月>)

健康成人、軽度、中等度若しくは重度の腎機能障害患者*、又は透析を受けている末期腎疾患（以下、「ESRD」）患者各 8 例（計 40 例）を対象に、本薬 25mg を空腹時に単回経口投与し、本薬の PK に及ぼす腎機能障害の影響の検討を目的とした非盲検試験が実施された（下表）。なお、ESRD 患者では、本薬投与後に透析を実施しなかった場合及び本薬投与 3 時間後に透析を実施した場合における本薬の PK が検討された。

その結果、本薬の C_{max}、AUC_{inf} 及び T_{1/2} は、腎機能障害の重篤性に係わらず概ね同程度であった。また、本薬の活性代謝物（M7、M8、M9、M11、M14、M16、M18 及び M27）の血漿中濃度を検討した結果、健康成人、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに ESRD 患者の本薬投与後に透析を実施しなかった場合及び本薬投与 3 時間後に透析を実施した場合における、未変化体の AUC に対する上記の活性代謝物 8 種の総 AUC の比は、それぞれ 0.61、0.79、1.17、1.73、3.46 及び 2.97 であり、代謝物の AUC は腎機能障害の重篤性が高いほど高値を示した。代謝物の T_{1/2} は、健康成人と比較して腎機能障害患者でわずかに延長する傾向が認められた。

申請者は、本試験成績を基に、腎機能障害患者における本薬の PK について、以下のよう

に説明している。

健康成人と腎機能障害患者との間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったものの、健康成人と比較して腎機能障害患者で活性代謝物の AUC が高値を示した。また、活性代謝物の AUC は、腎機能障害の重篤性が増すほど高値を示し、特に ESRD 患者では当該 AUC の増加が顕著に認められた。さらに、ESRD 患者において、本薬投与後に透析を実施しなかった患者と比較して透析を実施した患者で、活性代謝物の AUC が低値を示したことから、代謝物は透析可能と考える。

*：クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{Cr}」）値が 30mL/min 未満では重度、30～49mL/min では中等度、50～80mL/min では軽度と判定された。

健康成人及び肝機能障害患者における本薬のPKパラメータ

	健康成人 (CLcr : 80mL/min 超)	腎機能障害の重篤性 (CLcr)			ESRD	
		軽度 (50~80mL/min)	中等度 (30~49mL/min)	重度 (30mL/min 未満)	透析未実施	透析実施
n	8	8	8	8	4	4
PK パラメータ						
C _{max} (nmol/L)	1,150±332	1,300±494	1,320±291	929±309	1,060±78.7	1,050±230
T _{max} ^{*1} (h)	1.0 (0.5, 1.5)	1.5 (0.5, 1.5)	0.5 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 1.5)
T _{1/2} (h)	3.8±0.87	3.9±0.96	3.7±0.94	3.7±0.71	3.6±0.81	2.8±0.68
AUC _{inf} (h・nmol/L)	4,330±1,040	4,790±1,030	5,290±1,240	4,540±1,290	3,930±370	3,530±612
CL/F (L/h)	19.7±4.02	18.0±5.62	16.2±4.08	19.6±6.87	20.9±1.84	23.8±4.97
幾何平均値の比 ^{*2} [90%CI]						
C _{max}	—	1.11 [0.89, 1.40]	1.16 [0.92, 1.46]	0.79 [0.63, 0.99]	0.95 [0.72, 1.25]	0.93 [0.70, 1.23]
AUC _{inf}	—	1.10 [0.90, 1.36]	1.22 [0.99, 1.50]	1.03 [0.84, 1.27]	0.93 [0.72, 1.19]	0.82 [0.64, 1.06]

平均値±標準偏差、—：該当せず、*1：中央値（範囲）、*2：軽度、中等度若しくは重度の腎機能障害患者又はESRD患者/健康成人

(6) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討 (5.3.5.4-1 : 138試験<2017年12月~2018年1月>)

健康成人47例を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシン塩酸塩を対照として、Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔（以下、「QTcF」）に及ぼす本薬の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験（海外第Ⅰ相試験）が実施された。

用法・用量は、本薬25若しくは200mg、プラセボ又はモキシフロキサシン塩酸塩400mgを空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬25及び200mg投与時において、ベースライン及びプラセボ投与時の結果で補正したQTcF（以下、「ΔΔQTcF」）の95%CIの上限値は、いずれの測定時点においても10msec未満であった。また、血漿中本薬濃度とΔΔQTcFとの間に明確な関連は認められなかった。以上より、本薬は臨床的に意義のあるQTcFの延長作用を示さないと考える、と申請者は説明している。

なお、本薬25mg投与時における本薬の活性代謝物（M7、M8、M9、M11、M14、M16、M18及びM27）の血漿中濃度を検討した結果、主な血漿中代謝物はM18（未変化体のAUC_{inf}の25%）であり、次いで、M27、M11、M8、M7、M14、M16及びM9（それぞれ未変化体のAUC_{inf}の11、8.6、7.8、5.6、2.4、2.3及び1.6%）の順に多く認められた。

(7) PPK解析

1) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験

MF患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（251試験）及び海外第Ⅲ相試験（351試験）から得られたPKデータ（272例、2,187測定時点）に基づき、非線形混合効果モデル（NONMEM v.7.1.0）を用いたPPK解析が実施された。なお、本薬のPKは、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の吸収速度定数（k_a）、CL/F、中央コンパートメントのみかけの分布容積（以下、「V₀/F」）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）に対する共変量として、年齢、体重、BMI、性別、人種、ベースラインにおける血小板数、臨床分類*、CLcr、血清アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、及び併用薬（CYP3A4阻害剤、CYP3A4誘導剤、細胞減少療法、ワルファリンカリウム、ジゴキシン又はプレドニゾロン）の有無が検討された。本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

- CL/Fに対する有意な共変量として性別が選択された。男性及び女性における本薬のCL/Fは、それぞれ22.1及び17.7L/hと推定され、男性と比較して女性で約20%低値を示すことが示唆された。ただし、本薬のCL/Fの個体間変動の大きさ（変動係数39.1%）を踏まえると、CL/Fの性差は臨床的に重要な差異ではないと考える。

- V_d/F に対する有意な共変量として体重が選択され、 V_d/F は体重に伴い増加することが示唆された。したがって、本薬の AUC に及ぼす体重の影響の検討を目的として、本薬 15 又は 20mg を BID 反復経口投与した際の AUC を PPK 解析により推定し、解析対象集団における体重の中央値 (72.9kg) を基準に分割した部分集団 (72.9kg 超群及び 72.9kg 以下群) 別に AUC を比較した。その結果、本薬 15 及び 20mg 投与時における当該部分集団の AUC の幾何平均値の比 (72.9kg 超群/72.9kg 以下群) [90%CI] は、それぞれ 1.17 [0.99, 1.37] 及び 1.06 [0.92, 1.21] であったことから、本薬の AUC に及ぼす体重の影響は臨床的に重要ではないと考える。

*: 原発性 MF (以下、「PMF」)、PV から移行した MF (以下、「PPV-MF」) 又は ET から移行した MF (以下、「PET-MF」)

2) 海外第 I / II 相試験、海外第 III 相試験及び国際共同第 II 相試験

MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (251 試験)、海外第 III 相試験 (351 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (2202 試験) から得られた PK データ (391 例、3,472 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM v.7.1.0) を用いた PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

上記の PPK 解析において、本薬の CL/F 及び V_d/F に対する有意な共変量としてそれぞれ性別及び体重が選択されたこと (「1) 海外第 I / II 相試験及び海外第 III 相試験」の項参照) から、本解析では、CL/F に性別、体重及び民族、 V_d/F に体重の影響を組み込んだモデルが構築され、CL/F に対する体重及び民族の影響が変数減少法により検討された。その結果、本薬の CL/F に対して民族の影響が認められた。最終モデルを用いて、本薬の CL/F を民族ごとに推定した結果は下表のとおりであり、白人と比較して、日本人、中国人及びその他のアジア人における CL/F はそれぞれ 33.2、24.3 及び 23.5% 低値を示したが、日本人と中国人及びその他のアジア人 (日本人及び中国人を除く) との間で CL/F は同程度であった。

本薬の CL/F の推定値

民族	白人	アジア人			その他
		日本人	中国人	その他	
n	250	30	62	34	15
CL/F (L/h)	23.3	15.6	17.6	17.8	23.3

母集団推定値

(8) 曝露量と有効性及び安全性の関連

1) 曝露量と有効性との関連

MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (251 試験) 及び海外第 III 相試験 (351 試験及び 2352 試験) から得られたデータに基づき、血漿中本薬濃度 (脾臓容積の評価日から 14 日前までの平均値) と脾臓容積の時間推移との関連について、 I_{max} モデルを用いた indirect response モデルにより検討された。また、薬力学的モデルパラメータ (プラセボ効果 (E_{plc})、一次消失速度定数 (k_{out}) 及び I_{max} の 50% となる血漿中本薬濃度 (以下、「 IC_{50} 値」)) に対する共変量として、年齢、体重、BMI、性別、人種、本薬の初回投与量、Janus キナーゼ (以下、「JAK」) 2 遺伝子の $V617F$ 変異 ($JAK2^{V617F}$) の有無、細胞遺伝学的状態 (正常又は異常)、ベースラインにおける脾臓容積、血小板数、好中球数及びヘモグロビン、臨床分類 (PMF、PPV-MF 又は PET-MF)、輸血の有無、罹病期間、ヒドロキシウレアの使用歴、CLcr、総ビリルビン並びに National Cancer Institute (NCI) 基準に基づく肝機能障害の程度が検討された。なお、当該検討に用いられた血漿中本薬濃度の個別値は PPK 解析 (「(7) 1) 海外第 I / II 相試験及び海外第 III 相試験」の項参照) により推定された。その結果、 IC_{50} 値に対する有意な共変量として、 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異の有無及び性別が選択された。 IC_{50} 値は、 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異型又は野生型の男性患者ではそれぞれ 414 又は 206nmol/L、女性患者ではそれぞれ 244.3 又は 121.5nmol/L であることが推定され、 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異型の女性患者で IC_{50} 値が最も

小さかった。

当該モデルを用いて、プラセボ投与時又は本薬 5～25mg を BID 反復経口投与した際の脾臓容積の時間推移を $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異の有無及び性別ごとに推定した結果、 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異の有無及び性別に係わらず、最低用量である本薬 1 回 5mg の BID 投与時においてもプラセボ投与時と比較して脾臓容積が縮小すること、並びに本薬投与による脾臓容積の縮小効果は本薬投与量の増加に伴い大きくなることが示唆された、と申請者は説明している。

2) 曝露量と安全性との関連

MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (351 試験及び 2352 試験) 及び国際共同第Ⅱ相試験 (2202 試験) から得られたデータに基づき、1 日あたりの AUC の平均値と、本薬投与により高頻度で認められた有害事象 (貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少症、血小板数減少、帯状疱疹、鼻咽頭炎及び上気道感染) の発現率との関連が検討された。なお、各患者における 1 日あたりの AUC の平均値は、各患者の投与 24 週目までの 1 日あたりの平均用量強度を、PPK 解析 (「(7) 2) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験」) を用いて推定された各患者の CL/F で除すことにより算出された。1 日あたりの AUC の平均値の結果に基づき、低曝露群、中曝露群及び高曝露群に層別し、各曝露量群の有害事象の発現率が試験ごとに比較された。

351 試験において、低曝露群 (n=44、AUC : 1,076.8～4,233.6h・nmol/L/day) と比較して中曝露群 (n=45、AUC : 4,233.6～6,111.8h・nmol/L/day) 又は高曝露群 (n=45、AUC : 6,111.8～11,382.2h・nmol/L/day) で発現率が高値を示した有害事象 (低、中及び高曝露群、以下、同順) は、貧血 (27.3、35.6 及び 28.9%) 及び上気道感染 (0、6.7 及び 6.7%) であり、低曝露群と比較して中又は高曝露群で発現率が高値を示した Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

2352 試験において、低曝露群 (n=43、AUC : 1,818～4,385.4h・nmol/L/day) と比較して中曝露群 (n=42、AUC : 4,385.4～6,863h・nmol/L/day) 又は高曝露群 (n=42、AUC : 6,863～7,874.6h・nmol/L/day) で発現率が高値を示した有害事象 (低、中及び高曝露群、以下、同順) は、貧血 (30.2、38.1 及び 59.5%)、ヘモグロビン減少 (0、4.8 及び 2.4%) 及び帯状疱疹 (2.3、14.3 及び 0%) であり、低曝露群と比較して中又は高曝露群で発現率が高値を示した Grade 3 以上の有害事象は貧血 (2.3、9.5 及び 19.0%) であった。

2202 試験において、低曝露群 (n=34、AUC : 2,280.3～5,152.4h・nmol/L/day) と比較して中曝露群 (n=33、AUC : 5,152.4～8,051.6h・nmol/L/day) 又は高曝露群 (n=34、AUC : 8,051.6～2,1586.8h・nmol/L/day) で発現率が高値を示した有害事象 (低、中及び高曝露群、以下、同順) は、血小板減少症 (29.4、18.2 及び 35.3%) 及び帯状疱疹 (8.8、9.1 及び 20.6%) であり、低曝露群と比較して中又は高曝露群で発現率が高値を示した Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の AUC の上昇に伴い、赤血球減少症、血小板減少症及び感染症に関連する有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、現時点において、本薬投与により高頻度で発現が認められた有害事象の発現率との間に明確な関連は認められていないと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK における国内外差について、以下のように説明している。

MF 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (2202 試験) 並びに海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (251 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (351 試験及び 2352 試験) から得られた本薬の PK データに基づき、本薬の PK における国内外差を検討した。

MF 患者を対象とした臨床試験成績に基づく PPK 解析の結果、本薬の CL/F の母集団推定

値は、外国人（白人）と比較して日本人で低値を示した（「＜提出された資料の概略＞（7）2）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）。当該差異が認められた原因について、日本人における CL/F の個別値の分布（範囲：3.53～32.7L/h）は、概ね白人の結果の範囲内（7.65～65.0L/h）であったことを踏まえると、外国人（白人）において CL/F が高値を示す患者が認められたことに起因すると考える。

また、国際共同第Ⅱ相試験（2202 試験）の結果、日本人と外国人（日本人以外のアジア人）の MF 患者との間で定常状態における本薬の血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められず（「＜提出された資料の概略＞（2）2）国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）、MF 患者を対象とした臨床試験成績に基づく PPK 解析においても、日本人と外国人（日本人以外のアジア人）との間で本薬の CL/F の母集団推定値は同程度であった（「＜提出された資料の概略＞（7）2）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）。

なお、健康成人を対象とした国内臨床試験（1101 試験及び 1102 試験）及び海外臨床試験（131 試験、133 試験、135 試験、137 試験、138 試験、139 試験、142 試験及び 2101 試験）から得られた本薬の PK パラメータを比較した結果、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった（「（i）＜提出された資料の概略＞（2）本薬の PK に及ぼす食事の影響」及び「＜提出された資料の概略＞（1）健康成人、（3）薬物相互作用試験、（4）肝機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験、（5）腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験及び（6）曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討」の項参照）。

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、本薬の PK の国内外差について結論付けることには限界があると考えられるものの、提出された資料からは、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない旨の申請者の説明は受入れ可能と考える。

- ・ 上記の PPK 解析に基づく検討は、推測に基づくものであること。
- ・ 2202 試験の結果に基づく検討は、本薬の血漿中トラフ濃度のみの比較に留まること。

（2）薬物動態学的相互作用について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤又は CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤を併用投与する場合には、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与する旨が設定されていたことから、当該用法・用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（133 試験）において、本薬 10mg 単独投与時と比較して、本薬と強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤である KCZ との併用投与時における本薬の AUC_{inf} は約 2 倍に上昇した（「＜提出された資料の概略＞（3）1）KCZ 又は EM との薬物相互作用試験」の項参照）ことから、本薬と強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与時の本薬の AUC_{inf} が、本薬を通常用量で単独投与した場合と同程度になるように、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することは適切と考える。

また、本薬と CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないが、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4、一部 CYP2C9 が寄与することが示されていること（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（3）1）in vitro」の項参照）から、SimCYP（SimCYP 社）を用いたシミュレーションにより、本薬とフルコナゾール（CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤）、又は本薬とスルファフェナゾール（強力な CYP2C9 阻害作用を有する薬剤）及び KCZ（強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤）を併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について検討した。その結果、フルコナゾールを併用投与した場合、並びにスルファフェナゾール及び KCZ を併用投与した場合のいずれにおいても、本薬の AUC は本薬単独投与時と比較して約 3 倍に上昇することが予測された。しかしながら、シミュレーションで予測され

た AUC の上昇の予測幅は広がったこと等を踏まえると、当該シミュレーション結果のみに基づき、本薬と CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤との併用投与時における、本薬の適切な減量幅を決定することには限界があると考え、当該薬剤と本薬との併用投与時の用法・用量は、本薬の安全性等を考慮し、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

MF 患者を対象に、本薬と強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与時の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、当該併用投与時に、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することが適切であるか否かについては不明であり、可能な限り強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与を避けることが望ましいと考える。したがって、133 試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、やむを得ず強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬を併用投与する場合には、133 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

また、本薬と CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害作用を有する薬剤との併用投与について、当該併用投与の経験がないことから、当該併用投与時に本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することが適切であるか否かは不明と考える。ただし、本薬の代謝には主に CYP3A4、一部 CYP2C9 が関与すること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro*」の項参照）を踏まえると、本薬と CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤との併用投与時において、本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できないと考えることから、当該内容を添付文書等により注意喚起することが適切と判断した。

(3) 肝機能障害患者への投与について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を肝機能障害患者に投与する場合には、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与する旨が設定されていたことから、当該用法・用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（137 試験）において、健康成人と比較して肝機能障害患者で、本薬の AUC が肝機能障害の程度に係わらず約 2 倍に上昇した（「<提出された資料の概略> (4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。なお、137 試験において、本薬との因果関係が否定できない有害事象が軽度（Child-Pugh A）の肝機能障害患者 1/8 例（12.5%）に認められた。

以上より、肝機能障害患者に本薬を投与した際の AUC_{inf} が、本薬を健康成人に通常用量で投与した場合と同程度になるように、本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

137 試験の結果を踏まえると、肝機能障害患者に本薬を投与する場合、本薬の曝露量が増加する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性があると考え、当該患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、肝機能障害患者に対して本薬の 1 回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与することが適切であるか否かは不明と考える。したがって、137 試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、当該患者へ本薬を投与する場合には、137 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適

切と考える。

(4) 腎機能障害患者への投与について

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を重度の腎機能障害患者に投与する場合には、本薬の1回当たりの投与量を約半量に減量して BID 投与する旨が設定されていたことから、当該用法・用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（142 試験）において、本薬の AUC は健康成人と腎機能障害患者との間で同程度であった一方、本薬の活性代謝物の AUC は腎機能障害が重篤なほど高値を示し、ESRD 患者で最も高値を示した（「＜提出された資料の概略＞

(5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。また、ESRD 患者において、本薬投与後に透析を実施しなかった患者と比較して透析を実施した患者で、活性代謝物の AUC が低値を示した。さらに、142 試験において、本薬との因果関係が否定できない有害事象が軽度及び中等度の腎機能障害患者並びに本薬投与後に透析を実施した ESRD 患者でそれぞれ 3/8 例（37.5%）、3/8 例（37.5%）及び 1/4 例（25.0%）に認められた。

以上より、本薬の代謝物の曝露量と有効性及び安全性との関連は明確ではないものの、当該代謝物は薬理活性を有すること（「3. (i) ＜提出された資料の概略＞ (2) 副次的薬理試験」の項参照）を踏まえると、腎機能障害患者においては本薬の代謝物の曝露量が上昇することにより、有害事象の発現が増加する可能性が考えられる。したがって、本薬の用法・用量は、①重度の腎機能障害患者に対しては、本薬の用量を約半量（BID）に減量すること、②ESRD 患者に対しては、血小板数に応じて 15 又は 20mg の QD 投与から開始し、その後は慎重に観察しながら、透析後に次の投与を行う旨を設定した。なお、上記の用法・用量で本薬を投与した場合の本薬及び代謝物の AUC は、健康成人に通常用量を投与した場合の AUC と比較して、①重度の腎機能障害患者ではそれぞれ約 0.5 及び 1.4 倍、②ESRD 患者では約 0.5 及び 2.4 倍と推測されることから、安全性上の懸念は軽減され则认为る。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を踏まえると、腎機能障害患者に対する上記の本薬の用法・用量が適切であるか否かは不明と考える。したがって、142 試験の結果については、添付文書等により、医療現場へ適切に情報提供した上で、当該患者へ本薬を投与する場合には、142 試験の結果を参考に本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 10 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 16 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 4 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	1102	I	健康成人	16	本薬20mgを単回経口投与	安全性 PK
		1101	I	健康成人	40	本薬10、25、50又は100mgを単回経口投与後、10mg群及び25mg群については、2日間休薬後、BID7日間反復経口投与	安全性 PK
		2202	II	MF 患者	120	本薬15又は20mgをBID反復経口投与	有効性 安全性
	海外	138	I	健康成人	50	本薬25若しくは200mg、プラセボ又はモキシフロキサシン塩酸塩400mgを単回経口投与	安全性 PK
		131	I	健康成人	35 ①23 ②12	① 本薬5、10、25、50、100又は200mgを単回経口投与 ② 本薬25mgを単回経口投与	安全性 PK
		132	I	健康成人	71	本薬15、25又は50mgをBID、若しくは50又は100mgをQD反復経口投与	安全性 PK
		134	I	健康成人	6	¹⁴ C標識した本薬25mgを単回経口投与	安全性
		2101	I	健康成人	36	本薬10、25又は50mgを単回経口投与後、10mg群及び25mg群については、3日間休薬後、BID7日間反復経口投与	安全性 PK
		137	I	肝機能障害患者	32	本薬25mgを単回経口投与	安全性 PK
		142	I	腎機能障害患者	40	本薬25mgを単回経口投与	安全性 PK
		133	I	健康成人	31	本薬10mgを1及び5日目に単回経口投与するとともに、KCZ 200mg又はEM 500mgを2～5日目までBID反復経口投与	PK
		135	I	健康成人	12	本薬50mgを1及び13日目に単回経口投与するとともに、RFP 600mgを3～13日目までQD反復経口投与	PK
		136	I	関節リウマチ患者	18	MTX 7.5～30mgを1日目にQD経口投与、本薬50mgを7日目にQD経口投与、MTX 7.5～30mgと本薬50mgを8日目にQD経口投与	安全性 PK
		251	I / II	MF 患者	154	パート1：本薬25又は50mgをBID反復経口投与 パート2：①スケジュールA：本薬25、50、100若しくは200mgをQD反復経口投与、②スケジュールB：本薬10mgをBID反復経口投与、又は③スケジュールC：本薬25mgをBID56日間反復経口投与した後に本薬10mgをBID反復経口投与 パート3：本薬10又は15mgをBID反復経口投与	有効性 安全性 PK
		351	III	MF 患者	309 ①155 ②154	① 本薬15又は20mgをBID反復経口投与 ② プラセボをBID反復経口投与	有効性 安全性
		2352	III	MF 患者	219 ①146 ②73	① 本薬15又は20mgをBID反復経口投与 ② BAT	有効性 安全性
参考	海外	139	I	健康成人	9	本薬25mgを単回経口投与	安全性 PK
		254	II	転移性のアンドロゲン非依存性前立腺癌患者	22	本薬25mgをBID反復経口投与	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
参考	海外	255	II	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	13	本薬25mgをBID反復経口投与、又は25mgをBID反復経口投与するとともにDEX 40mgを併用投与	有効性 安全性 PK
		256	II	ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の①PV 又は②ET 患者	73 ①34 ②39	本薬50mgをQD反復経口投与、又は10若しくは25mgをBID反復経口投与	有効性 安全性

MF：骨髄線維症、BID：1日2回、QD：1日1回、PK：薬物動態、BAT：best available therapy、KCZ：ケトコナゾール、EM：エリスロマイシン、RFM：リファンピシン、MTX：メトトレキサート、DEX：デキサメタゾン、PV：真性多血症、ET：本態性血小板血症

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び関節リウマチ患者を対象とした以下の臨床薬理試験 11 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 28 日以内（131 試験、134 試験、137 試験、142 試験、133 試験、135 試験及び 136 試験）又は 30 日以内（1102 試験、1101 試験、132 試験及び 2101 試験）まで）に死亡例は認められなかった。

- 1) 国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：1102 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 2) 国内第 I 相試験（5.3.3.1-1：1101 試験＜20 年 月 月～20 年 月＞）
- 3) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-2：131 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 4) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-3：132 試験＜20 年 月 月～2 年 月＞）
- 5) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-4：134 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 6) 海外第 I 相試験（5.3.3.1-5：2101 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 7) 海外第 I 相試験（5.3.3.3-1：137 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 8) 海外第 I 相試験（5.3.3.3-2：142 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 9) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-1：133 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 10) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-2：135 試験＜20 年 月 月～月＞）
- 11) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-3：136 試験＜20 年 月 月～月＞）

(2) 国際共同臨床試験

国際共同第 II 相試験（5.3.5.2.1：2202 試験＜2011 年 月 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日]＞）

脾腫を有する International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（以下、「IWG-MRT」）リスク分類^{*1}（Blood 2009; 113: 2895-901）の高リスク又は中間-2 リスクの MF 患者^{*2}（目標症例数：110 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 4 カ国 26 施設で実施された。

^{*1}：以下の①～⑤の基準への該当数が、0 個の場合：低リスク、1 個の場合：中間-1 リスク、2 個の場合：中間-2 リスク、3 個以上の場合：高リスクと判定。

①年齢 65 歳超であること、②全身症状（体重減少、発熱及び寝汗）が認められること、③ヘモグロビン値 10g/dL 未満であること、④白血球数が 25,000/mm³ 超であること、⑤末梢血中の芽球の割合が 1%以上であること。

^{*2}：造血幹細胞移植が不適応かつ季肋下に 5cm 以上の触知可能な脾腫を有する PMF、PPV-MF 又は

PET-MF 患者とされた。

用法・用量は、ベースライン（本薬投与前）の血小板数が①10 万～20 万/mm³ の場合、本薬 15mg BID、②20 万/mm³ 超の場合、本薬 20mg BID を開始用法・用量として、その後は血小板数に基づき 5mg～25mg BID の範囲内で経口投与することとされた。なお、本薬は、中止基準への合致、本薬の製造販売又は試験中止のいずれかに該当するまで投与継続することとされた。

本試験に登録された 120 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、本薬投与 24 週時点における磁気共鳴映像法（以下、「MRI」）又はコンピュータ断層撮影（以下、「CT」）に基づく脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した患者の割合（以下、「35%脾臓縮小率」）と設定された。また、50 例の患者において試験中止又は本薬投与 24 週時の来院完了のいずれかが認められた時点で中間解析を 1 回実施し、第一種の過誤確率を 2.5%未満に制御するため、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、中間解析の結果、事前に規定した有効性の判断基準を満たさなかったが、最終解析における 35%脾臓縮小率 [95%CI] は 31.7% [23.3, 40.0] (38/120 例) であり、有効性の判断基準*を満たした。

安全性について、試験期間中又は本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 6 例に認められた。死因は、敗血症、肺炎、肝腎症候群、感染、肺感染及び心肺不全各 1 例であり、敗血症及び肝腎症候群では、本薬との因果関係は否定されなかった。

*：35%脾臓縮小率の閾値は 20%と設定（35%脾臓縮小が 33/120 例に認められた場合、基準を満たすと判断）された。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4.1 : 138 試験<20 年 月 月>)

健康成人（目標症例数：50 例）を対象に、QTcF に及ぼす本薬の影響の検討を目的としたクロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 25 若しくは 200mg、プラセボ又はモキシフロキサシン塩酸塩 400mg を空腹時に単回経口投与することとされた。患者は、8 通りの投与順*（グループ 1：ABCD、BDAC、CADB、及び DCBA、グループ 2：BCAD、CDBA、ABDC、及び DACB）に割り付けられ、本薬及びプラセボは二重盲検下、モキシフロキサシン塩酸塩は非盲検下で投与された。

本試験に登録された 50 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、試験期間中及び治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

*：本薬 25mg を A、本薬 200mg を B、プラセボを C、モキシフロキサシン塩酸塩 400mg を D とした。

2) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.2 : 251 試験<2007 年 6 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日] >)

造血幹細胞移植が不適応の MF 患者（目標症例数：最大 206 例）を対象に、本薬の最大耐量（以下、「MTD」）、安全性、PK 等の検討を目的とした非盲検非対照試験が、米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 25 又は 50mg を BID 反復経口投与、パート 2 では 25～200mg を QD 反復経口投与（スケジュール A）、10mg を BID 反復経口投与（スケジュール B）、及び 28 日間を 1 サイクルとして、25mg を BID 2 サイクル投与後、10mg を BID 反復経口投与（スケジュール C）、パート 3 ではベースラインの血小板数が 20 万/mm³ 以下の患者又は 20 万/mm³ 超であった患者にそれぞれ 10 又は 15mg を BID 反復経口投与することとされた。

安全性について、試験期間中又は本薬最終投与後 28 日以内の死亡は 11 例に認められた。

死因は、疾患進行及び心筋梗塞各 2 例、敗血症、脳出血、上部消化管出血、肺炎、肝転移、心停止及び多臓器不全各 1 例であり、脳出血では、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 351 試験<2009 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2010 年 11 月■日] >)

脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの MF 患者* (目標症例数 : 240 例) を対象に、本薬群とプラセボ群の有効性及び安全性の比較検討を目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 3 カ国 89 施設で実施された。

* : 治療抵抗性、難治性若しくは不耐容、又は治験責任医師により既存治療の適応でないと判断された造血幹細胞移植が不適応の PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者。

用法・用量は、ベースライン (治験薬投与前) の血小板数が①10 万～20 万/mm³ の場合、本薬 15mg BID、②20 万/mm³ 超の場合、本薬 20mg BID を開始用法・用量として、その後は血小板数に基づく用量調節基準に従って用量調節を行い、25mg BID 投与まで増量可能とされた。なお、本薬は、本薬投与が有益と判断される場合には、最後に無作為化された患者の投与開始 144 週後の来院完了又は本薬の製造販売のいずれか遅い方まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 309 例 (本薬群 155 例、プラセボ群 154 例) が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (いずれもプラセボ群) 及び治験実施計画からの逸脱が認められた 1 例 (プラセボ群) を除外した 306 例 (本薬群 155 例、プラセボ群 151 例) が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目として設定された、本薬投与 24 週時点における 35%脾臓縮小率は下表のとおりであった。

24 週時点における 35%脾臓縮小率 (ITT 集団)		
	本薬群	プラセボ群
例数	155	154
脾臓容積が 35%以上縮小した患者数	65	1
35%脾臓縮小率 [95%CI] (%)	41.9 [34.1, 50.1]	0.7 [0, 3.6]
p 値*	< 0.0001	

* : Fisher の正確検定

安全性について、試験期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は、20 例 (本薬群 9 例、プラセボ群 11 例) に認められた。死因は、本薬群では、肺炎 2 例、筋力低下、敗血症、敗血症性ショック、硬膜下血腫、腎不全、転移性非小細胞肺癌及び急性骨髄性白血病各 1 例、プラセボ群では、疾患進行 3 例、ブドウ球菌感染、敗血症、肺炎、多臓器不全、骨髄線維症、胃腸出血、腸管穿孔及び脾臓梗塞各 1 例であり、本薬群の硬膜下血腫 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : 2352 試験<2009 年 7 月～実施中 [データカットオフ : 2011 年 1 月■日] >)

脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの MF 患者* (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬群と best available therapy (以下、「BAT」) 群の有効性及び安全性の比較検討を目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 9 カ国 57 施設で実施された。

* : 本試験では、18 歳以上の造血幹細胞移植が不適応の PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者を対象とし、MF に対する前治療歴の有無は問われなかった。

用法・用量は、ベースライン (治験薬投与前) の血小板数が①10 万～20 万/mm³ の場合、

本薬 15mg BID、20 万/mm³ 超の場合、本薬 20mg BID を開始用法・用量として、その後は血小板数に基づく用量調節基準に従って用量調節を行い、25mg BID 投与まで増量可能とされた。なお、本薬は、本薬投与が有益と判断される場合には、最後に無作為化された患者の投与開始 144 週後の来院完了まで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 219 例全例（本薬群 146 例、BAT 群 73 例）が full analysis set（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。なお、主要評価項目の解析においては、ベースラインの MRI が測定されている患者を解析対象とすることとされた。

有効性について、主要評価項目として設定された、本薬投与 48 週時点における 35%脾臓縮小率は下表のとおりであった。

48 週時点における 35%脾臓縮小率 (FAS)		
	本薬群	BAT 群
例数 ^{*1}	144	72
脾臓容積が 35%以上縮小した患者数	41	0
35%脾臓縮小率 [95%CI] (%)	28.5 [21.3, 36.6]	0 [0, 5.0]
p 値 ^{*2}	<0.0001	

*1：ベースラインの MRI が測定されなかった患者（本薬群 2 例、BAT 群 1 例）を除外した。

*2：Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) の正確検定 (IWG-MRT リスク分類を層別因子)

安全性について、試験期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は、7 例（本薬群 4 例、BAT 群 3 例）に認められた。死因は、本薬群では、後腹膜出血、腸管穿孔、肝不全/門脈血栓症/脳出血及び疾患進行各 1 例、BAT 群では、呼吸不全 2 例、腎機能障害 1 例であり、本薬群の肝不全/門脈血栓症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験 1 試験 (5.3.1.1.2 : 139 試験<20 年 月 月>) が提出され、当該試験において試験期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内に死亡例は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : 254 試験<2008 年 月 月>)

抗アンドロゲン剤又は KCZ を除く 1 レジメンの化学療法歴を有する転移性のアンドロゲン非依存性前立腺癌患者（目標患者数：41 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、米国 16 施設で実施された。

本試験に登録された 22 例全例に本薬が投与され、試験期間中又は本薬最終投与後 28 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は、心停止、水腎症、転移性前立腺癌及び敗血症各 1 例であり、心停止では、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4 : 255 試験<2008 年 3 月 2010 年 7 月>)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（目標患者数：37 例）を対象に、本薬単独投与時と本薬と DEX との併用投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、米国 10 施設で実施された。

本試験に登録された 13 例全例に本薬が投与され、試験期間中又は治験薬最終投与後 28 日以内の死亡は、3 例（本薬単独投与時 2 例、DEX 併用投与時 1 例）に認められた。死因は、本薬単独投与時では肺炎及び疾患進行各 1 例、DEX 併用投与時では肺癌であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : 256 試験<2008 年 月 月>)

ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容の PV 又は ET 患者（目標患者数：PV 患者 18～60 例、ET 患者 18～45 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 カ国 6 施設で実施された。

本試験に登録された 73 例（PV 患者 34 例、ET 患者 39 例）全例に本薬が投与され、試験期間中又は本薬最終投与後 28 日以内の死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間－2 リスクの MF 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験（351 試験及び 2352 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、351 試験及び 2352 試験と同一の用法・用量で MF 患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ相試験（2202 試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間－2 リスクの MF 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、351 試験及び 2352 試験の対照群として、それぞれプラセボ群及び BAT 群を設定した適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

351 試験及び 2352 試験の開始時点において、351 試験の対象とされた造血幹細胞移植が不適応の MF 患者に対して、ヒドロキシカルバミド投与、放射線療法等が実施されていたものの、いずれの治療においても十分な治療効果は得られていなかったことから、351 試験ではプラセボ群、2352 試験では BAT 群を対照群に設定した。

以上より、351 試験及び 2352 試験の対照群として、それぞれプラセボ群及び BAT 群を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、351 試験及び 2352 試験の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

MF 患者の 85%以上に脾腫が認められ（J Clin Oncol 1999; 17: 2954-70）、脾腫を有する MF 患者では、身体機能の低下、腹痛、腹部不快感等による生活の質（以下、「QOL」）の低下、及び脾臓からの門脈血流量の増加に伴う血栓塞栓症関連事象等の重篤な合併症の発現が認められる。したがって、脾腫を有する MF 患者において脾臓が縮小することは、QOL の改善等に繋がり、臨床的に意義があると考ええる。

また、351 試験及び 2352 試験では、下記の理由から、主要評価項目とした画像に基づく脾臓容積の縮小率を 35%と設定するとともに、脾臓容積の縮小効果の持続性を評価するために、351 試験では本薬投与 24 週時点、2352 試験では本薬投与 48 週時点で判定する設定とした。

- 351 試験及び 2352 試験の開始時点において、MF に対する効果判定基準として用いられている IWG-MRT 効果判定基準（Blood 2006; 108: 1497-503）では、脾臓の大きさが 10cm 以上の患者において、触診による脾臓の大きさ（長さ）の縮小率が 50%以上、かつ当該縮小が 8 週間以上持続した場合に臨床的に意義がある改善とされていたものの、触

診による脾臓の大きさの評価には、客観性の観点で限界があると考えたこと。

- 251 試験に登録された、触診による脾臓の大きさが 10cm 以上の MF 患者 27 例の結果から、本薬投与 24 週時点における触診による脾臓の大きさの 50%縮小（中央値）は、画像による脾臓容積の 32%縮小（中央値）に相当すると考えたこと。

機構は、以下のように考える。

脾腫に起因する諸症状を有する MF 患者において脾臓が縮小することは、当該諸症状の改善等に繋がることが期待されると考えるものの、脾臓の大きさが 35%縮小することの臨床的意義についての申請者の説明は根拠に乏しく、351 試験及び 2352 試験の有効性の主要評価項目として「画像に基づく 35%脾臓縮小率」を設定した旨の申請者の説明については根拠が乏しいと考える。したがって、MF 患者に対する本薬の有効性の評価について、主要評価項目とされた 35%脾臓縮小率に加えて、副次評価項目とされた 24 週時点における総症状スコア*がベースラインから 50%以上減少した患者の割合、全生存期間（以下、「OS」）等を含めて総合的に評価することが適切と判断した。

なお、IWG-MRT と European Leukemia Net (ELN) との共同で作成された MF に対する最新の効果判定基準では、「MRI 又は CT に基づく脾臓容積のベースラインからの縮小が 35%以上であること」の確認が脾臓縮小効果の判定に必要である旨が記載されている（Blood 2013; 122: 1395-8）ことを確認した。

*: modified MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form) v.2.0 (20 の評価項目からなる質問票である MFSAF (Leuk Res 2009; 33: 1199-203) から早期満腹感、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、活動性の低下、寝汗、そう痒及び骨痛・筋痛の 7 つの評価項目に絞り、各項目を 0 から 10 の 11 段階で評価) に基づき、MF による症状が幅広く含まれる活動性の低下を除く 6 項目のスコアの合計を評価した。

3) 有効性の評価結果について

351 試験の結果、主要評価項目とされた本薬投与 24 週時点における 35%脾臓縮小率について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (3) 海外臨床試験」の項参照）。

また、2352 試験の結果、主要評価項目とされた本薬投与 48 週時点における 35%脾臓縮小率について、本薬群の BAT 群に対する優越性が検証され（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (3) 海外臨床試験」の項参照）、また、本薬投与 24 週時点における 35%脾臓縮小率 [95%CI] は、本薬群 31.9% [24.4%, 40.2%]、BAT 群 0% [0%, 5.0%] ($p < 0.0001$ 、CMH の正確検定) であった。

さらに、351 試験及び 2352 試験における、主な副次評価項目の結果は下表及び下図のとおりであった。なお、351 試験 (20 年 月 日データカットオフ) 及び 2352 試験 (20 年 月 日データカットオフ) における副次評価項目とされた OS については、十分な検出力を持つ設定はされておらず、また、複数回の解析による第一種の過誤確率の調整は実施されていなかった。

主な副次評価項目の結果 (351 試験及び 2352 試験)

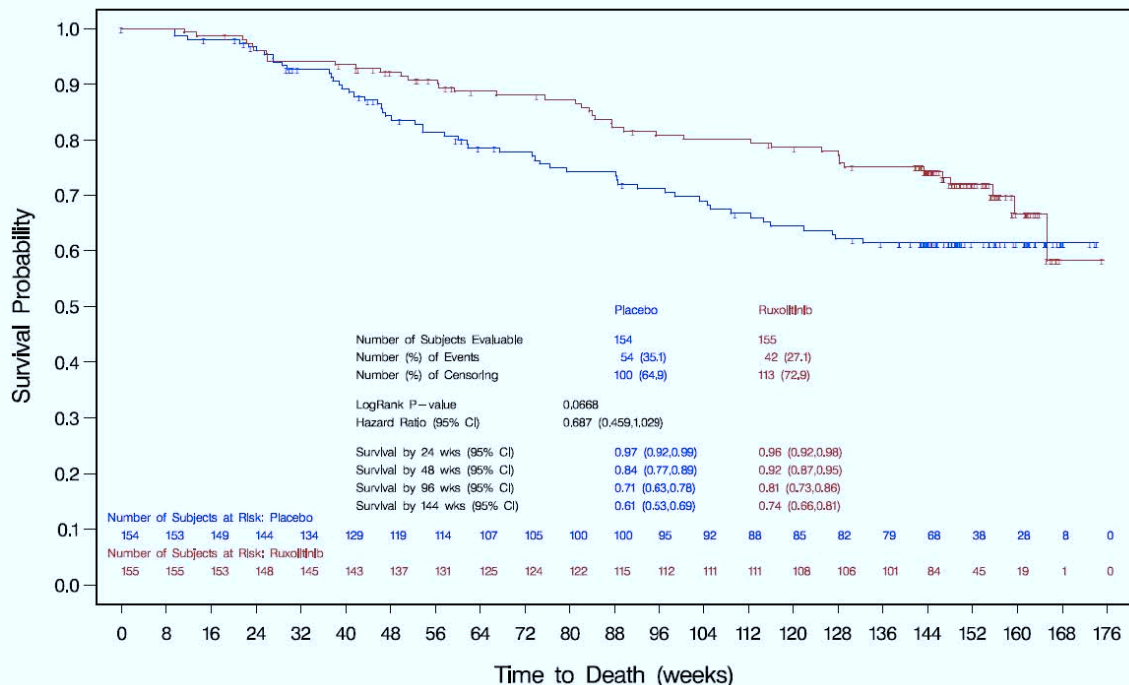
	351 試験		2352 試験	
	本薬群 155 例	プラセボ群 154 例	本薬群 144 例	BAT 群 72 例
24 週時点における脾臓容積の 変化率 (中央値 (範囲)) (%)	-33.0 (-75.9, +25.1)	+8.5 (-46.4, +48.8)	-27.5 (-71.2, +36.9)	+5.1 (-33.3, +29.7)
35%脾臓縮小の持続期間*1 (中央値 [95%CI]) (週)	NE [26.1, NE]	NE [NE, NE]	47.3 [37.3, NE]	NE [NE, NE]
24 週時の 35% 脾臓縮小率 [95%CI] (%)	41.9 [34.1, 50.1]	0.7 [0, 3.6]	31.9 [24.4, 40.2]	0 [0, 5.0]
35%脾臓縮小までの期間 (中央値 [95%CI]) (週)	12.29 [12.14, 13.00]	26.14 [NE, NE]	12.29 [12.14, 14.43]	15.43 [NE, NE]
24 週時点における総症状スコア*2 がベースラインから 50%以上減 少した患者の割合 (例数) (%)	45.9 (68/148 例)	5.3 (8/152 例)	—	—

NE : 推定不能、— : 該当せず、*1 : Kaplan-Meier 法に基づき推定、*2 : modified MFSAF v.2.0 に基づき評価

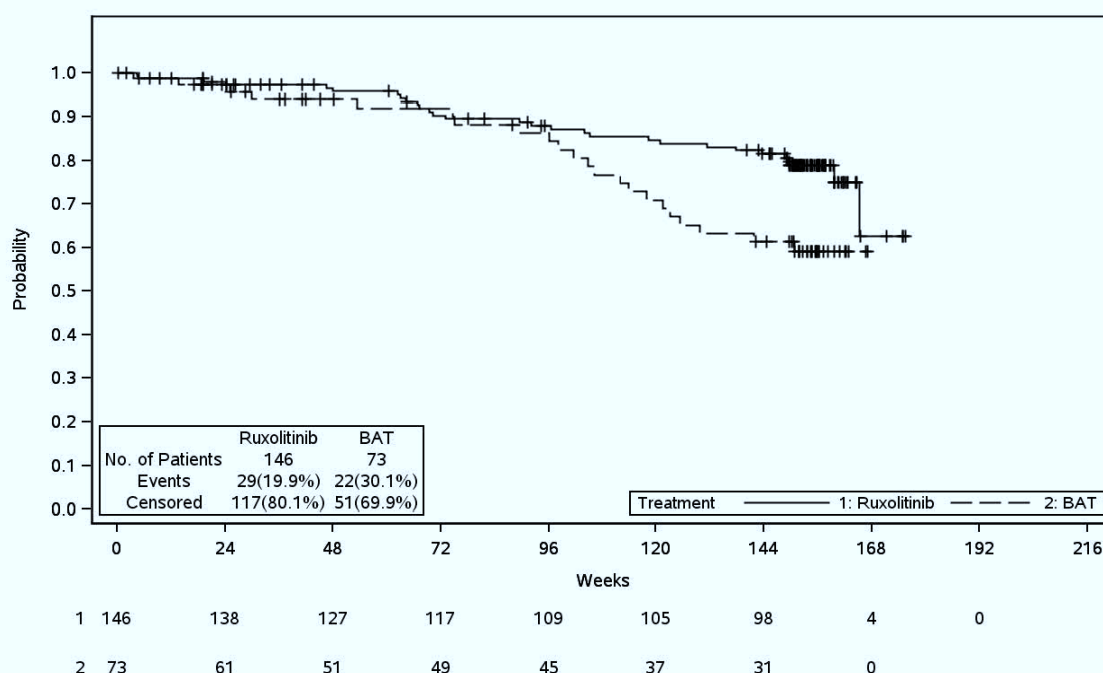
OS の最新のフォローアップ解析結果 (351 試験 (ITT 集団) 及び 2352 試験 (FAS)、
それぞれ 20 年 月 日及び 20 年 月 日データカットオフ)

	351 試験		2352 試験	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	BAT 群
例数	155	154	146	73
死亡数 (%)	42 (27.1)	54 (35.1)	29 (19.9)	22 (30.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE	NE	NE	NE
ハザード比 [95%CI]	0.687 [0.459, 1.029] *1		0.48 [0.28, 0.85] *2	

NE : 推定不能、*1 : Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別因子 (IWG-MRT リスク分類) により層別した Cox 比例ハザードモデル



OS の最新のフォローアップ解析結果 (351 試験、ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)



OS の最新のフォローアップ解析結果 (2352 試験、FAS、2020 年 12 月 31 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

351 試験及び 2352 試験の結果、主要評価項目とされた本薬投与 24 週時点 (351 試験) 及び 48 週時点 (2352 試験) における 35%脾臓縮小率について、対照群に対する本薬群の優越性が検証され、認められた脾臓の縮小効果は一定期間持続した。

また、副次評価項目とされた 24 週時点における総症状スコアがベースラインから 50%以上減少した患者の割合について、対照群と比較して本薬群で高かった。さらに、副次評価項目とされた OS について、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で、それぞれ OS の悪化傾向は認められなかった。

以上より、脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの MF 患者に対する本薬の脾臓縮小効果は示され、上記の副次評価項目の結果も踏まえると、当該患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

2202 試験に組み入れられた日本人 MF 患者 30 例について、本薬投与 24 週時点の 35%脾臓縮小率 [95%CI] は、33.3% [16.5%, 50.2%] (10/30 例) であった。

機構は、以下のように考える。

2202 試験において、全体集団で有効性の判断基準を満たし (「<提出された資料の概略> <評価資料> (2) 国際共同臨床試験」の項参照)、また、日本人集団と全体集団との間で、本薬投与 24 週時点の 35%脾臓縮小率の結果に明らかな差異は認められなかった。加えて、2202 試験の日本人集団と 351 試験及び 2352 試験の本薬群との間で、本薬投与 24 週時点の 35%脾臓縮小率の結果に明らかな差異は認められなかった。

以上より、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、

感染症、出血、肝機能障害、高血圧及び心不全であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、2202 試験、351 試験及び 2352 試験において認められた安全性に係る情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

MF 患者を対象とした 2202 試験、351 試験及び 2352 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（2202 試験、351 試験及び 2352 試験）						
	例数 (%)					
	2202 試験		351 試験		2352 試験	
	外国人患者 90 例	日本人患者 30 例	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例
全有害事象	86 (95.6)	30 (100)	151 (97.4)	148 (98.0)	145 (99.3)	66 (90.4)
Grade 3 以上の有害事象	53 (58.9)	26 (86.7)	73 (47.1)	67 (44.4)	63 (43.2)	18 (24.7)
Grade 5 の有害事象	5 (5.6)	1 (3.3)	9 (5.8)	11 (7.3)	4 (2.7)	3 (4.1)
重篤な有害事象	19 (21.1)	10 (33.3)	43 (27.7)	53 (35.1)	44 (30.1)	21 (28.8)
投与中止に至った有害事象	9 (10.0)	3 (10.0)	17 (11.0)	16 (10.6)	12 (8.2)	6 (8.2)
減量又は休薬に至った有害事象	53 (58.9)	25 (83.3)	79 (51.0)	39 (25.8)	92 (63.0)	11 (15.1)

351 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で 10%以上発現率が高かった全 Grade の有害事象（本薬群、プラセボ群、以下同順）は血小板減少症（34.2%、9.3%）、貧血（31.0%、13.9%）及びヘモグロビン減少（14.2%、4.0%）であり、5%以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象も血小板減少症（8.4%、2.0%）、貧血（15.5%、4.6%）及びヘモグロビン減少（9.7%、2.0%）であった。また、プラセボ群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎（6.5%、3.3%）及び疲労（2.6%、0%）であった。さらに、投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった事象は認められず、減量又は休薬に至った有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった事象は、血小板減少症（29.0%、6.0%）、血小板数減少（8.4%、2.0%）及び貧血（5.8%、1.3%）であった。

2352 試験において、BAT 群と比較して本薬群で 10%以上発現率が高かった全 Grade の有害事象（本薬群、BAT 群、以下、同順）は、血小板減少症（44.5%、9.6%）、貧血（41.1%、12.3%）及び下痢（23.3%、12.3%）であり、5%以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は貧血（11.0%、4.1%）であった。また、BAT 群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった重篤な有害事象は心不全（2.1%、0%）及び食道静脈瘤（2.1%、0%）であった。さらに、投与中止に至った有害事象のうち、BAT 群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった事象は認められず、減量又は休薬に至った有害事象のうち、BAT 群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった事象は、血小板減少症（41.1%、1.4%）、血小板数減少（6.8%、2.7%）及び貧血（4.8%、1.4%）であった。

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

351 試験の本薬群と比較して 2202 試験の日本人集団で発現率が 10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎、貧血、血小板数減少、口内炎、高血圧、肝機能検査異常、帯状疱疹、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加、便秘、心不全、胃炎及び倦怠感

であった。また、351 試験の本薬群と比較して 2202 試験の日本人集団で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、血小板数減少、血小板減少症、心不全、带状疱疹、高血圧、鉄過剰及び肝機能検査異常であった。

2352 試験の本薬群と比較して 2202 試験の日本人集団で発現率が 10%以上高かった有害事象は、血小板数減少、貧血、鼻咽頭炎、口内炎、便秘、肝機能検査異常及び高血圧であった。また、2352 試験の本薬群と比較して 2202 試験の日本人集団で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、血小板数減少、血小板減少症、带状疱疹、高血圧、心不全、肝機能検査異常、鉄過剰、下痢及び肺炎であった。

本薬の安全性の国内外差について、外国人患者と比較して日本人患者で、全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の発現率に一定の差異が認められたものの、当該事象のうち、心不全 1 例を除き投与中止に至った患者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で発現率が高かった事象については注意が必要と考えるものの、本薬群とプラセボ群又は BAT 群との間で投与中止又は死亡に至った有害事象の発現率に大きな差異は認められなかったことから、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により忍容可能であると考え。ただし、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で一定以上発現率が高かった有害事象及び外国人患者と比較して日本人患者で一定以上発現率が高かった有害事象については、当該事象の発現状況を適切に注意喚起する必要があると考える。

また、日本人患者に対する本薬の使用患者数は限られており、国内外差を踏まえた日本人患者での本薬の安全性を検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。さらに、製造販売後において、日本人患者におけるさらなる安全性情報の収集が必要と考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

以下の項では、351 試験又は 2352 試験においてプラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象、並びに他の JAK 阻害剤の投与時に認められた重篤な有害事象であるウェルニッケ脳症及び間質性肺疾患（以下、「ILD」）に着目して、各事象の検討を行った。

2) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制（MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）で「血小板減少症」、「白血球減少症」及び「赤血球減少症」に該当する事象）の発現状況について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者における、骨髄抑制の発現状況は下表のとおりであった。

骨髓抑制の概要

SMQ AE Category	例数 (%)				
	351 試験		2352 試験		2202 試験
	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例	日本人患者 30 例
血小板減少症					
全有害事象	65 (41.9)	16 (10.6)	73 (50.0)	9 (12.3)	21 (70.0)
Grade 3 以上の有害事象	15 (9.7)	3 (2.0)	12 (8.2)	3 (4.1)	10 (33.3)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	0
減量又は休薬に至った有害事象	52 (33.5)	11 (7.3)	66 (45.2)	0	18 (60.0)
白血球減少症					
全有害事象	8 (5.2)	4 (2.6)	6 (4.1)	1 (1.4)	2 (6.7)
Grade 3 以上の有害事象	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (1.4)	2 (6.7)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	0	0	0	0
減量又は休薬に至った有害事象	2 (1.3)	0	0	0	1 (3.3)
赤血球減少症					
全有害事象	55 (35.5)	23 (15.2)	62 (42.5)	9 (12.3)	19 (63.3)
Grade 3 以上の有害事象	27 (17.4)	7 (4.6)	18 (12.3)	3 (4.1)	15 (50.0)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0
減量又は休薬に至った有害事象	8 (5.2)	0	8 (5.5)	2 (2.7)	9 (30.0)

351 試験及び 2352 試験において、白血球減少症に該当する事象のうち、本薬群で 2 例以上に認められた有害事象（本薬群、プラセボ群、BAT 群、以下同順）は、好中球減少症（9 例（3.0%）、1 例（0.7%）、1 例（1.4%））、発熱性好中球減少症（2 例（0.7%）、1 例（0.7%）、1 例（1.4%））及び白血球減少症（2 例（0.7%）、1 例（0.7%）、0 例）であった。また、2202 試験の日本人患者において、白血球減少症に該当する事象は、リンパ球減少症及び好中球減少症各 1 例であった。

さらに、351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者において、重篤又は投与中止に至った骨髓抑制が認められた患者の状況は下表のとおりであった。

重篤又は投与中止に至った骨髓抑制が認められた患者の状況

	試験名	治験薬の種類	重篤性	投与中止の有無	発現期間	Grade	因果関係の有無
血小板減少症	351	本薬	重篤	無	Day 146～継続	4	有
	351	本薬	重篤	無	Day 68～79	2	有
	351	本薬	非重篤	有	Day 141～156	2	有
	351	本薬	重篤	無	Day 155～継続	4	無
	351	プラセボ	非重篤	有	Day 112～継続	3	有
	351	プラセボ	重篤	無	Day 221～225	2	無
	2352	本薬	非重篤	有	Day 51～継続	2	有
	2352	BAT	重篤	有	Day 211～継続	3	無
貧血	351	本薬	重篤	無	Day 32～35	4	有
	351	本薬	重篤	有	Day 123～126	3	有
	351	本薬	重篤	無	Day 68～88	2	有
	351	本薬	重篤	無	Day 9～12	3	無
	351	本薬	重篤	無	Day 41～42	2	無
	351	本薬	重篤	無	Day 51～52	4	有
	351	本薬	重篤	無	Day 171～173	2	有
	351	プラセボ	重篤	無	Day 108～109	3	無
	351	プラセボ	重篤	無	Day 34～34	3	有
	351	プラセボ	重篤	無	Day 116～126	3	有
	351	プラセボ	非重篤	有	Day 36～継続	3	有
	351	プラセボ	重篤	無	Day 83～88	3	無

	試験名	治験薬 の種類	重篤性	投与中止 の有無	発現期間	Grade	因果関係 の有無
	2352	本薬	重篤	無	Day 32～39	3	無
	2352	本薬	重篤	無	Day 96～134	3	有
	2352	本薬	重篤	無	Day 217～219	2	無
	2352	本薬	重篤	無	Day 349～350	3	有
	2352	本薬	重篤	無	Day 377～390	3	有
	2352	本薬	重篤	無	Day 100～102	2	有
重篤			無	Day 151～152	2	有	
重篤			無	Day 274～276	2	有	
重篤			無	Day 327～328	2	有	
	2352	本薬	重篤	無	Day 342～343	2	有
	2352	BAT	重篤	無	Day 7～8	3	無
	2352	BAT	重篤	無	Day 147～継続	3	無
	2352	BAT	重篤	無	Day 160～継続	4	無
	2202	本薬	重篤	無	Day 48～59	3	有
好中球減少症	351	本薬	非重篤	有	Day 140～継続	4	有
発熱性好中球減少症	351	本薬	重篤	無	Day 168～170	2	有

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬の投与時において、特に血小板減少症及び赤血球減少症の発現に注意が必要であると考え。したがって、血小板減少症、赤血球減少症等の骨髓抑制の発現状況を添付文書等で情報提供するとともに、定期的に検査を行う等、患者の状態を十分に観察する必要がある旨を添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。また、骨髓抑制が発現した際に適切な対応が可能となるよう、臨床試験で規定された本薬の減量・休薬・中止の目安については、添付文書等により、適切に情報提供及び注意喚起する必要があると考える（「(5) 2) 用量調節について」の項参照）。

- ・ プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かったこと。また、特に血小板減少症及び貧血については、重篤又は投与中止に至った事象が多く認められていること。
- ・ 外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象及び減量又は休薬に至った有害事象の発現率が高かったこと。

3) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者における、感染症の発現状況は下表のとおりであった。

感染症及び寄生虫症の概要					
	例数 (%)				
	351 試験		2352 試験		2202 試験
	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例	日本人患者 30 例
全有害事象	59 (38.1)	63 (41.7)	93 (63.7)	32 (43.8)	19 (63.3)
重篤な有害事象	15 (9.7)	14 (9.3)	18 (12.3)	6 (8.2)	7 (23.3)
Grade 3 以上の有害事象	14 (9.0)	11 (7.3)	19 (13.0)	3 (4.1)	6 (20.0)
投与中止に至った有害事象	3 (1.9)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (6.7)
減量又は休薬に至った有害事象	4 (2.6)	4 (2.6)	7 (4.8)	1 (1.4)	4 (13.3)

本薬群で2%以上又は日本人で2例以上に認められた感染症及び寄生虫症の有害事象

	例数 (%)				
	351 試験		2352 試験		2202 試験
	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例	日本人患者 30 例
尿路感染	11 (7.1)	7 (4.6)	10 (6.8)	2 (2.7)	2 (6.7)
膀胱炎	2 (1.3)	0	8 (5.5)	3 (4.1)	1 (3.3)
带状疱疹	3 (1.9)	1 (0.7)	7 (4.8)	0	4 (13.3)
上気道感染	9 (5.8)	14 (9.3)	5 (3.4)	1 (1.4)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	2 (1.3)	9 (6.0)	23 (15.8)	9 (12.3)	11 (36.7)
肺炎	13 (8.4)	9 (6.0)	3 (2.1)	5 (6.8)	3 (10.0)
胃腸炎	0	2 (1.3)	11 (7.5)	0	2 (6.7)
気管支炎	3 (1.9)	2 (1.3)	14 (9.6)	5 (6.8)	2 (6.7)
インフルエンザ	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (2.7)	2 (6.7)
咽頭炎	0	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.4)	1 (3.3)
白癬感染	1 (0.6)	0	0	0	2 (6.7)
丹毒	0	0	3 (2.1)	0	0
毛包炎	1 (0.6)	0	5 (3.4)	0	0
限局性感染	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0
気道感染	0	1 (0.7)	7 (4.8)	3 (4.1)	0
鼻炎	0	1 (0.7)	6 (4.1)	0	0
副鼻腔炎	5 (3.2)	3 (2.0)	3 (2.1)	2 (2.7)	0
ウイルス感染	1 (0.6)	0	3 (2.1)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.4)	0

351 試験又は 2352 試験の本薬群で 2 例以上に認められた重篤な感染症及び寄生虫症 (MedDRA 器官別大分類) の有害事象は (本薬群、プラセボ群、BAT 群、以下同順) は、細菌性尿路感染 (2 例 (0.7%)、0 例、0 例)、肺炎 (11 例 (3.7%)、5 例 (3.3%)、4 例 (5.5%))、肺感染 (2 例 (0.7%)、0 例、0 例)、気管支炎 (2 例 (0.7%)、0 例、1 例 (1.4%))、胃腸炎 (2 例 (0.7%)、1 例 (0.7%)、0 例)、気道感染 (2 例 (0.7%)、0 例、0 例) 及び尿路性敗血症 (2 例 (0.7%)、1 例 (0.7%)、0 例) であった。

2202 試験の日本人患者において、重篤な感染症及び寄生虫症の有害事象は、带状疱疹 (3 例 (10.0%))、肺炎 (2 例 (6.7%))、気管支炎 (1 例 (3.3%))、感染性腸炎 (1 例 (3.3%))、細菌性肺炎 (1 例 (3.3%))、敗血症 (1 例 (3.3%))、上気道感染 (1 例 (3.3%)) 及び尿路感染 (1 例 (3.3%)) であった。このうち、1 例では、Day 76 に Grade 4 の敗血症が発現し、死亡に至った。当該事象について、本薬との因果関係は否定されなかった。

351 試験及び 2352 試験の本薬群において、投与中止に至った有害事象 (本薬群、プラセボ群、BAT 群、以下同順) は、肺炎 (2 例 (0.7%)、1 例 (0.7%)、0 例)、敗血症性ショック (1 例 (0.3%)、0 例、0 例) 及び気道感染 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例) であり、2202 試験の日本人で認められた事象は、胃腸炎、細菌性肺炎、敗血症及び尿路感染 (各 1 例 (0.3%)) であった。

結核について、2202 試験全体では Grade 2 及び Grade 4 の結核が各 1 例に認められ、いずれも本薬との関連は否定された。Grade 4 の結核では本薬の投与が中止され、Grade 2 の結核は死亡時まで継続した。また、351 試験では結核は認められなかった。さらに、2352 試験では本薬群 1 例に重篤な結核が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該患者について、本薬の減量又は休薬は実施されず、抗結核薬の投与により回復した。

進行性多巣性白質脳症 (以下、「PML」) について、351 試験、2352 試験及び 2202 試験では認められなかったが、定期的安全性最新報告 (PSUR) 1 の調査単位期間外に本薬との関連が否定できない PML が 1 例報告された。当該患者では、Day 24 に PML が認められ、Day 120 に本薬の投与が中止されたが、Day 609 時点において当該事象は未回復であった。

また、申請者は、感染症に対する予防投与の必要性について、以下のように説明している。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、带状疱疹、結核、B 型肝炎及びその他の感染症（細菌性、ウイルス性又は真菌性）に対する予防投与は規定されていなかった。なお、当該試験では、活動性の細菌、真菌、マイコバクテリア又はウイルスに感染した患者は除外されていた。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、感染症及び寄生虫症（MedDRA 器官別大分類）の既往歴/合併症を有する患者は、それぞれ 29.8%、24.7%及び 8.3%認められた。また、いずれかの時期に感染症の予防投与が実施された患者*のうち、予防投与後に感染症が認められた患者（351 試験、2352 試験及び 2202 試験）は、それぞれ 6/12 例、10/13 例及び 9/11 例であり、当該患者では、B 型肝炎の発現及び B 型肝炎の再活性化はいずれも認められなかった。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験で認められた感染症において、ほとんどの事象が回復（351 試験：80/103 件、2352 試験：185/209 件、2202 試験：転帰の情報を収集していないため不明）した。また、感染症により投与中止に至った患者（351 試験、2352 試験及び 2202 試験）は、それぞれ 3 例、0 例及び 7 例であった。

以上より、本薬投与前及び投与中において感染症に対する予防投与が行われた患者が認められたものの、予防投与の有無が感染症の発現に与える影響について十分な解析ができなかったことから、現時点において、予防投与の必要性について結論付けることは困難と考える。

*：351 試験、2352 試験及び 2202 試験では、併用薬の併用理由は治験担当医師の自由記載とされたため、併用理由が感染症に対する予防投与と考えられる患者を選択した。なお、B 型肝炎の予防投与を行った患者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、日本人 MF 患者に対する本薬投与時においては、感染症の発現に注意が必要であり、その発現状況について添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。また、感染症のうち、带状疱疹、結核及び PML については、本薬投与により免疫抑制状態に至った結果、日和見感染症として発現することが報告されていること、及び 2202 試験における日本人患者において、本薬との因果関係が否定できない敗血症による死亡例が認められたことを踏まえると、重篤な感染症の発現について、添付文書の警告等で適切に注意喚起する必要があると考える。

- 351 試験及び 2352 試験において、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かったこと。
- 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たこと。

4) 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人集団における、出血性事象（MedDRA SMQ で「出血」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。

出血性事象の概要

	例数 (%)				
	351 試験		2352 試験		2202 試験
	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例	日本人患者 30 例
全有害事象	51 (32.9)	38 (25.2)	38 (26.0)	12 (16.4)	7 (23.3)
重篤な有害事象	5 (3.2)	7 (4.6)	8 (5.5)	2 (2.7)	0
Grade 3 以上の有害事象	6 (3.9)	4 (2.6)	6 (4.1)	2 (2.7)	0
投与中止に至った有害事象	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
減量又は休薬に至った有害事象	0	0	1 (0.7)	0	1 (3.3)

351 試験及び 2352 試験において、出血性事象は、本薬群では 89/301 例 (29.6%)、プラセボ群又は BAT 群では 50/224 例 (22.3%) に認められた。351 試験及び 2352 試験の本薬群で発現率が 5%以上の有害事象 (本薬群、プラセボ群、BAT 群、以下同順) は、挫傷 (25 例 (8.3%)、8 例 (5.3%)、1 例 (1.4%))、鼻出血 (18 例 (6.0%)、8 例 (5.3%)、5 例 (6.8%)) 及び血腫 (18 例 (6.0%)、0 例、3 例 (4.1%)) であった。その他の出血性事象は、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で大きな差異は認められなかった。また、351 試験又は 2352 試験の本薬群で認められた重篤な有害事象 (本薬群、プラセボ群、BAT 群、以下同順) は、脳出血 (2 例 (0.7%)、0 例、0 例)、鼻出血 (1 例 (0.3%)、1 例 (0.7%)、0 例)、胃腸出血 (4 例 (1.3%)、2 例 (1.3%)、0 例)、食道静脈瘤出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例)、処置後出血 (2 例 (0.7%)、1 例 (0.7%)、0 例)、後腹膜出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例)、脾臓出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例)、硬膜下血腫 (1 例 (0.3%)、1 例 (0.7%)、0 例) 及び上部消化管出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例) であり、投与中止に至った有害事象は、後腹膜出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例)、脾臓出血 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例) 及び硬膜下血腫 (1 例 (0.3%)、0 例、0 例) であった。さらに、死亡は、本薬群 3 例 (硬膜下血腫、後腹膜出血及び脳出血各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (胃腸出血) に認められ、このうち、本薬群の硬膜下血腫 1 例*では治験薬との因果関係が否定されなかった。

2202 試験の日本人患者において、出血性事象は 7/30 例 (23.3%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、挫傷 (3 例 (10.0%)) 及び鼻出血 (2 例 (6.7%)) であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

*: Day 165 に転倒後、Day 182 に頭部 CT で巨大な硬膜下血腫を認め、同日死亡した。治験薬との関連が疑われる血小板数の減少が一因とされたため、治験薬との因果関係があると判断された。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬投与による出血については、本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況について添付文書等で情報提供するとともに、定期的に血液検査を実施する旨を添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。

- 2202 試験の日本人患者において、Grade 3 以上の出血性事象は認められていないものの、351 試験及び 2352 試験において、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で発現率が高かったこと。
- 本薬投与により血小板減少症の発現率が高かったこと。
- 351 試験及び 2352 試験において、出血性事象による本薬との因果関係が否定されない死亡が認められたこと。

5) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験での日本人患者における、トランスアミナーゼ上昇関連事象 (MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象) について検討した。

その結果、351 試験及び 2352 試験において、トランスアミナーゼ上昇関連事象は、本薬群では 10/301 例 (3.3%)、プラセボ群又は BAT 群では 2/224 例 (0.9%) に認められた。当該事象の内訳は、本薬群では ALT 増加 5 例、AST 増加 3 例、ALT 異常、AST 異常、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例であり、プラセボ群又は BAT 群では ALT 増加及び AST 増加各 2 例であり、ビリルビン増加、ALP 増加又は γ -GTP 増加については、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で発現率が高値を示す傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象は、本薬群 1 例 (ALT 増加) のみに認められたが、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2202 試験の日本人患者において、トランスアミナーゼ上昇関連事象は 12/30 例に認められ、その内訳は、 γ -GTP 増加及び肝機能検査異常各 4 例 (13.3%)、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (10.0%)、血中ビリルビン増加 2 例 (6.7%) であった。

また、351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、Hy's law の検査値基準^{*1}を満たした患者が 2352 試験の本薬群 1 例^{*2}に認められた。当該患者については、①本薬投与開始 21 日前の ALP が基準値上限 (以下、「ULN」) の 2 倍を超え、かつ γ -GTP 及び乳酸脱水素酵素が ULN を超えていたこと、並びに②本薬の投与開始後に施行された転移性扁平上皮癌の手術後に、門脈血栓症が認められたことを踏まえ、Hy's law に該当しないと判断された。

^{*1}: ALT 又は AST $> 3.0 \times \text{ULN}$ かつビリルビン $\geq 2 \times \text{ULN}$ かつ ALP $< 2 \times \text{ULN}$

^{*2}: Day 323 に播種性血管内凝固を伴う非代償性肝疾患が認められた後、Day 324 に巨大な門脈血栓症及び肝機能のさらなる代償不全、Day 326 に脳出血が認められ、同日死亡した。当該事象について、治験薬との因果関係があると判断された。

さらに、351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者における、肝機能検査値異常の発現状況は下表のとおりであった。

肝機能検査値異常の概要					
	例数 (%) *				
	351 試験		2352 試験		2202 試験
	本薬群 155 例	プラセボ群 151 例	本薬群 146 例	BAT 群 73 例	日本人患者 30 例
ALT $> 3.0 \times \text{ULN}$	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	4 (13.3)
AST $> 3.0 \times \text{ULN}$	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	2 (6.7)
ALT 又は AST $> 3.0 \times \text{ULN}$	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	5 (16.7)
ビリルビン $\geq 2 \times \text{ULN}$	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (6.2)	3 (4.1)	2 (6.7)
ALT 又は AST $> 3.0 \times \text{ULN}$ かつビリルビン $\geq 2 \times \text{ULN}$	0	0	1 (0.7)	0	0
かつ ALP $< 2 \times \text{ULN}$					

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、ULN: 基準値上限、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、*: 該当評価項目を少なくとも 1 回ベースライン後に評価した症例数を分母とした。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬投与による肝機能障害については、本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況について、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

- 351 試験及び 2352 試験において、プラセボ群又は BAT 群と比較して本薬群で肝機能障害の発現率が高かったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で肝機能障害の発現率が高い傾向が認められたこと。
- 日本人患者で減量又は休薬に至った患者が認められたこと。

6) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者における、収縮期血圧上昇関連事象 (MedDRA SMQ で「高血圧」に該当する事象) について検討した。

その結果、351 試験及び 2352 試験において、収縮期血圧上昇関連事象は、本薬群では 11/301 例 (3.7%)、プラセボ群又は BAT 群では 6/224 例 (2.7%) に認められた。収縮期血圧上昇関連事象の内訳は、本薬群では高血圧 9 例、血圧上昇及び高血圧クリーゼ各 1 例、プラセボ群では高血圧 3 例、血圧変動 1 例、BAT 群では高血圧 2 例であり、このうちベースラインで高血圧が認められていた患者は、本薬群 6 例及びプラセボ群 2 例であった。また、重篤な有害事象は、本薬群の高血圧及び高血圧クリーゼ各 1 例のみに認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。さらに、投与中止に至った有害事象は、本薬群 1 例 (高血圧クリーゼ) に認められた。

2202 試験の日本人患者において、収縮期血圧上昇関連事象は 5/30 例 (16.7%) に認められた。いずれの事象も高血圧であり、ベースラインにおいて高血圧が認められていた患者はいなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による高血圧について、日本人患者では投与中止、減量又は休薬に至った有害事象の発現は認められておらず、ベースラインでの高血圧合併との関係性は明らかでないものの、下記の点を踏まえると、本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況について、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

- 2352 試験において BAT 群と比較して本薬群で発現率が高かったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと。

7) 心不全

申請者は、本薬投与による心不全について、以下のように説明している。

351 試験及び 2352 試験並びに 2202 試験の日本人患者における、心不全 (MedDRA 基本語) について検討した。

その結果、351 試験及び 2352 試験において、心不全は本薬群では 4 例 (1.3%)、プラセボ群では 1 例 (0.7%) に認められ、BAT 群では 1 例 (1.4%) に認められた。そのうち、重篤な有害事象は、本薬群では 3 例 (1.0%)、プラセボ群では 1 例 (0.7%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。さらに、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2202 試験の日本人患者において、心不全は 3 例 (10.0%) に認められた。また、重篤な有害事象は 2 例 (6.7%) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。さらに、投与中止に至った有害事象は 1 例 (3.3%) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬投与による心不全については、本薬投与に際して注意すべき事象であり、当該事象の発現状況について、添付文書等で適切に情報提供する必要があると考える。

- 外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の心不全の発現率が高かったこと。
- 日本人患者のみで投与中止に至った患者が認められたこと。

8) ウェルニッケ脳症

機構は、JAK 阻害作用を有する治験薬 (fedratinib (SAR302503)) の投与時においてウェルニッケ脳症の発現が報告されている (http://en.sanofi.com/Images/34935_20131118_JAK-2-FEDRATINIB_en.pdf) ことから、本薬投与によるウェルニッケ脳症の発現について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬を投与した患者を対象に、ウェルニッケ

脳症の発現に関する情報を検討した結果、本薬投与によるウェルニッケ脳症の発現に関する報告は認められなかった。また、ウェルニッケ脳症の典型的な 3 つの症状（錯乱、運動失調及び眼球運動変化）のうち、2 つ以上の症状を発現した患者、及び眼球運動変化が発現した患者はいずれも認められなかった。以上より、現時点では、ウェルニッケ脳症の発現について、添付文書等による特別な注意喚起を行う必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与によるウェルニッケ脳症について、現時点では本薬投与による当該事象の発現は認められていない。しかしながら、本薬と同様の作用機序を有する fedratinib (SAR302503) において、当該事象の発現が認められていることを踏まえると、引き続き当該事象に関する情報を収集するとともに、当該情報が得られた際は、医療現場へ迅速に情報提供する必要があると考える。

9) ILD

機構は、JAK 阻害作用を有するトファシチニブクエン酸塩の投与時において ILD の発現が報告（「平成 25 年 2 月 28 日付け審査報告書 ゼルヤンツ錠 5mg」参照）され、添付文書において注意喚起されていることから、本薬投与による ILD の発現状況とその詳細について現在申請者に照会中である。当該検討結果については、審査報告（2）で報告する。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「骨髄線維症」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起する予定であると説明している。

機構は、「（2）有効性について」、「（3）安全性について」及び本項における以下の検討の結果、臨床試験に組み入れられた対象患者の詳細等を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「骨髄線維症」と設定することは可能と判断した。

- 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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬の記載について、以下の旨であることを確認した。

<診療ガイドライン>

- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment :
351 試験及び 2352 試験に基づき、本薬が PMF、PPV-MF 又は PET-MF 患者の脾腫を改善させ、全身状態を改善できることが記載され、治療選択肢として推奨されている。

<教科書>

- Hematology: Basic Principles and Practice 6th edition (Elsevier Health Sciences 2012, USA) :
351 試験及び 2352 試験に基づき、本薬は IWG-MRT リスク分類の高リスク及び中間リスクの MF 患者を適応として米国食品医薬品局 (FDA) が初めて承認した薬剤であり、MF 患者の脾臓を縮小させ、全身症状を改善できる旨が記載されている。

また、申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、351 試験、2352 試験及び 2202 試験の結果（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、本薬は脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間－2 リスクの MF 患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられる旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の投与対象について

2202 試験、351 試験及び 2352 試験の対象患者は、季肋下に 5cm 以上の触知可能な脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク及び中間－2 リスクの MF 患者に限定されていたことから、機構は、当該患者以外の MF 患者に対して本薬の使用が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

造血幹細胞移植が不適応の MF 患者を対象とした 251 試験における下記の IWG-MRT リスク分類及び脾臓の大きさに関するレトロスペクティブな解析結果*を踏まえると、IWG-MRT リスク分類が低リスク又は中間－1 リスクの MF 患者に対しても、また、脾臓の大きさが季肋下 5cm 未満の脾腫を有する MF 患者に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

*：IWG-MRT リスク分類の低リスク及び中間－1 リスクの MF 患者 1 例を除き画像評価が実施されていなかったため、触診による評価結果を示した。

- IWG-MRT リスク分類：
251 試験に登録された IWG-MRT リスク分類の低リスク及び中間－1 リスクの MF 患者（それぞれ 6 例及び 19 例）のうち、触診による評価が可能な患者は、それぞれ 6 例及び 17 例であり、本薬投与 24 週時点における触診に基づく脾臓の縮小率が 50%以上であった患者の割合は、それぞれ 50%（3/6 例）及び 76.5%（13/17 例）であった。また、IWG-MRT リスク分類の低リスク又は中間－1 リスクの患者において、本薬投与による安全性上の重大な懸念は認められなかった。
- 脾臓の大きさ：
251 試験に登録された季肋下 5cm 未満の脾腫を有する MF 患者 10 例のうち、触知可能な脾腫を有する患者 3 例（本薬投与前の脾臓の大きさ：①3.0cm、②3.0cm 及び③2.5cm）における本薬投与 24 週時点での脾臓の大きさの変化率は、それぞれ①0%、②－100% 及び③－40%であった。また、季肋下 5cm 未満の脾腫を有する MF 患者 10 例において、本薬投与による安全性上の重大な懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

351 試験及び 2352 試験の結果を踏まえると、本薬の投与が推奨される対象は、脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク及び中間－2 リスクの MF 患者であり、本薬の投与により脾腫に伴う症状の緩和が期待できると考える。しかしながら、下記の点を考慮すると、351 試験及び 2352 試験で設定された IWG-MRT リスク分類及び脾臓の大きさに関する内容を効能・効果において明記する必要性は低く、本薬の効能・効果を「骨髄線維症」と設定することは可能と判断した。ただし、臨床試験に組み入れられた対象患者の詳細等については、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、臨床成績の項を参照する必要がある旨を注意喚起することが適切であると考える。

- 251 試験に登録された、IWG-MRT リスク分類の低リスク及び中間－1 リスク、並びに季肋下 5cm 未満の脾腫を有する MF 患者において、一定の脾臓の縮小が認められ、また、安全性上の重大な懸念は認められなかったこと。
- IWG-MRT リスク分類は変遷し得ること。
- 本薬は、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、慎重な患者

選択が行われる薬剤であること。

3) 造血幹細胞移植が適応となる患者に対する本薬の投与について

機構は、造血幹細胞移植が適応となる MF 患者に対して本薬の投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

公表論文等を含め、現時点では、造血幹細胞移植が適応となる MF 患者に対する本薬の臨床的有用性を示した試験成績は得られていないことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。また、351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、造血幹細胞移植が適応となる MF 患者は除外されていた旨については、添付文書において適切に情報提供する必要があると判断した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 15mg～20mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。ただし最大量は 1 回 25mg を 1 日 2 回とする。」と設定されていた。

機構は、「(ii) <審査の概略> (2) 薬物動態学的相互作用について」～「(ii) <審査の概略> (4) 腎機能障害患者への投与について」の項、及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項については、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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ない。
- 本薬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すること。

血小板数*	開始用量
20 万/mm ³ 超	1 回 20mg 1 日 2 回
10 万/mm ³ 以上 20 万/mm ³ 以下	1 回 15mg 1 日 2 回

*：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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬の投与の可否を慎重に検討すること。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 5mg BID から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

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

血小板数	1回あたりの用量 (BID)				
	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				

- 本薬の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg BID から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本薬の初回投与後、4 週間は増量しないこと。
- 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すること。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 I / II 相試験 (251 試験) の結果、本薬 BID 投与時の MTD は 1 回 25mg であり、用量制限毒性 (以下、「DLT」) は血小板減少症であった。血小板減少症の発現は、平均投与量が高いほど発現率が高い傾向が認められ、低用量 (1 回 10~15mg の BID 投与) で投与開始した患者では Grade 3 の血小板減少症の発現率が低い傾向が認められた。また、本薬投与 24 週時点における脾臓縮小率の中央値は、いずれの開始用量でも同程度であった一方で、平均投与量別では高用量ほど脾臓縮小率が高値を示した。

以上の結果を踏まえ、351 試験及び 2352 試験では、血小板数が 10 万/mm³ 以上 20 万/mm³ 以下の患者については重篤な血小板減少症が発現するリスクの軽減を考慮して 1 回 15mg BID を開始用量とし、血小板数が 20 万/mm³ 超の患者については 1 回 20mg BID を開始用法・用量と設定した。また、患者ごとの本薬の有効性及び安全性プロファイルに応じて用量調整を行うことが重要と考え、いずれの開始用法・用量でも投与量を適宜増減し、効果不十分の場合は最大 1 回 25mg BID まで増量可能とした。上記の用法・用量により 351 試験及び 2352 試験を実施した結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、351 試験及び 2352 試験に基づき申請用法・用量を設定した。

機構は、血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に対する開始用法・用量を 1 回 5mg BID と設定することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験では、本薬投与開始前の血小板数が 10 万/mm³ 未満の患者は対象とされていなかった。しかしながら、①本薬の投与開始後に血小板数が 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満となった場合、用量調節基準に従い 1 回 5mg 又は 10mg BID の用法・用量で投与継続することとされ、当該調節基準に従い試験を実施した結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと、及び②血小板数が 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の MF 患者を対象に、2 つの海外臨床試験が実施され、以下のような結果であったことを踏まえると、血小板数が 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の MF 患者に対する本薬の開始用法・用量を 1 回 5mg BID と設定することは可能と考える。

- 開始用法・用量を 1 回 5mg BID とし、血液学的な安全性を指標とした用量調節基準に従

い、1回15mg BIDまで漸増した場合の有効性及び安全性の評価を目的とした海外第Ⅱ相試験（258試験）では、50例の患者が登録された時点で実施された中間解析の結果、23/37例（62%）の患者が本薬投与24週時点において1回10mg BID以上の用法・用量に到達した。有効性について、本薬投与24週時点における脾臓容積の変化率の中央値は-24.2%であり、351試験における血小板数が10万/mm³以上20万/mm³未満のMF患者の結果（脾臓容積の変化率の中央値：-23.6%）と明らかな差異は認められなかった。また、安全性について、最も発現率が高かったGrade 3以上の有害事象は血小板減少症（28/50例）であり、血小板減少症により減量に至った患者は12/50例（24%）、休薬に至った患者は8/50例（16%）、投与中止に至った患者は1/50例（2%）であった（J Hematol Oncol 2013; 6: 81）。

- 開始用法・用量を1回5mg BIDとし、バイズ法を用いて増量を決定することとされた海外第Ⅰ相試験において、試験に登録された17例においてDLTは認められておらず、新たな安全性上の懸念も認められなかった（Blood 2012; 120: Abstract 177）。

機構は、以下のように考える。

血小板数が10万/mm³以上の患者に対する開始用法・用量について、351試験及び2352試験の設定内容どおり設定することについては受入れ可能と考える。

一方で、血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用法・用量について、以下の理由から、設定された開始用法・用量が最適か否かについては不明と考える。しかしながら、①MF患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、及び②海外第Ⅱ相試験（258試験）において、一定の有効性及び安全性が認められたことを踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬が慎重かつ適正に使用される前提において、血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する本薬投与の余地を限定する必要性は低いと判断した。ただし、現時点において血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の日本人MF患者に対する投与経験はないことから、当該患者に対する本薬投与にあたっては、患者の状態等を踏まえ、本薬投与の要否も含めて慎重に判断するとともに、本薬の投与が可能と判断された場合においては、351試験及び2352試験での最低の用法・用量である本薬1回5mg BIDから慎重に投与を開始する必要があると判断した。また、本薬の製造販売後において、血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の日本人MF患者の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

- 351試験及び2352試験では、血小板数が10万/mm³未満の患者は対象からは除外されていたこと。
- 用量調節基準の設定を理由として、本薬の開始用法・用量を決定することは適切でないと考えること。
- 海外第Ⅱ相試験（258試験）及び上記の海外第Ⅰ相試験は探索的試験であることから、当該試験成績に基づき本薬の臨床的有用性について明確に結論付けることは困難と考えること。

さらに、血小板数が5万/mm³未満の場合は、本薬の休薬基準に該当することを踏まえると、血小板数が5万/mm³未満のMF患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

2) 用量調節について

申請者は、本薬の増量、減量、休薬及び投与再開の目安について、以下のように説明している。

351試験、2352試験及び2202試験では、血小板数又は好中球数に基づく本薬の増量、減量、休薬及び投与再開基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。なお、351試験、2352試験及び2202試験において、本薬を少なくとも1回以上、

1 回 25mg BID 投与された患者は、それぞれ 8/120 例 (6.7%)、35/155 例 (22.6%) 及び 17/146 例 (11.6%) であった。

機構は、351 試験及び 2352 試験の設定に基づき本薬の増量、減量、休薬及び投与再開基準を設定することは可能と判断した。なお、米国の添付文書において、本薬を 1 回 20mg BID 投与で開始した後、血小板数が 10 万/mm³ 以上 12.5 万/mm³ 未満となった場合、351 試験及び 2352 試験の設定と異なり、本薬の投与量を 1 回 15mg と設定された経緯等については、申請者に照会中である。当該設定の必要性については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断する予定である。

3) 休薬又は投与中止後の離脱症状及び反跳症状について

申請者は、申請時添付文書（案）の重要な基本的注意の項において「本薬投与を中止する場合には、必要に応じて漸減を考慮することが望ましい」と設定した理由について、以下のように説明している。

251 試験では、本薬の休薬又は投与中止後に、貧血や血小板減少症、呼吸困難、肺炎等の有害事象が認められ、2 例の患者では本薬の投与中止直後に重篤な全身性炎症反応症候群が認められたことから、本薬の投与中止後に MF の症状が再発する可能性が示唆された。また、本薬の投与中止後に重篤な有害事象が認められたことを踏まえ、本薬の投与中止に際して、漸減投与の実施を推奨する旨が報告（Mayo Clin Proc 2011; 86: 1188-91）されている。

以上より、現時点において、本薬の突然の投与中止時と漸減投与による投与中止時との有効性及び安全性を比較した臨床試験は実施されておらず、本薬の休薬又は投与中止と離脱症状の発現との関連は不明であるものの、本薬の投与中止後に MF の症状の再発又は有害事象が発現する可能性は否定できないことから、本薬の投与中止時には、緊急の投与中止が必要でない限り、患者の状態に応じて漸減を考慮することが望ましい旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、本薬の休薬又は投与中止時における漸減投与の必要性について結論付けることは困難と考える。ただし、本薬の投与中止直後に重篤な有害事象を発現した患者が認められたことについては、適切に情報提供する必要があると判断した。

- 351 試験及び 2352 試験では本薬の投与中止時の漸減投与が設定されていなかったこと。
- 本薬の休薬又は投与中止と離脱症状の発現との関連、漸減投与の最適な条件等が検討されていないこと。

4) 投与期間について

機構は、申請時添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の投与は治療上の有益性が危険性を上回る限り継続することが望ましい旨が設定されていたことから、当該注意喚起の設定理由について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2352 試験の結果、本薬投与 24 週時点において触診に基づく脾腫の縮小率が 50%未満かつ QOL 改善率が 10%未満の患者では、本薬投与 48 週時点でも脾腫の縮小及び QOL 改善はいずれも認められなかった。一方、2202 試験では、本薬投与 24 週以降において初めて 35%以上脾臓が縮小した患者が認められた。また、351 試験では、本薬投与 24 週時点において脾臓縮小が認められた患者において、総症状スコアの改善が認められた（J Clin Oncol 2013; 31: 1285-92）。

以上より、本薬投与 24 週以降に初めて脾臓が縮小した患者が認められたことを踏まえると、医師が患者の状態等を勘案し、本薬の投与中止を判断することが望ましいと考え、上記の注意喚起を設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬の長期継続投与時の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与中止の判断時期について明確に結論付けることには限界があると考ええる。したがって、上記の注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。ただし、351 試験、2352 試験及び 2202 試験における脾臓縮小が認められるまでの期間については、資材等で情報提供することが適切と考える。

5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、国内外で実施された臨床試験では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は禁止されており、他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性が確立していない旨を注意喚起すると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、承認日以降に本薬が投与された MF 患者全例を対象に長期投与に関する特定使用成績調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査では、本薬の薬理作用から特に懸念される事象及び臨床試験において高い発現率で認められた事象を考慮し、骨髓抑制、感染症、結核、肝機能障害及び出血性事象を重点調査項目に設定する予定である。また、臨床薬理試験において肝又は腎機能障害を有する患者では曝露量が増加する傾向にあり（「(ii) <提出された資料の概略> (4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」及び「(ii) <提出された資料の概略> (5) 腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）、健康成人と比較して肝又は腎機能障害を有する患者で有害事象の発現率が高かったことから（「(ii) <審査の概略> (3) 肝機能障害患者への投与について」及び「(ii) <審査の概略> (4) 腎機能障害患者への投与について」の項参照）、肝機能障害患者における使用、及び腎機能障害患者における使用についても重点調査項目として設定する予定である。

本調査の目標症例数は、使用実態下における本薬の安全性等を検討する目的を踏まえ、重点調査項目に設定した事象（肝機能障害患者における使用及び腎機能障害患者における使用を除く）のうち、2202 試験において最も低い結核の発現率（1.7%）を考慮し、1 年の観察期間経過症例として 180 例と設定した。

観察期間については、351 試験及び 2352 試験における長期投与時の発現時期別の安全性を確認した結果、主な有害事象は投与開始 1 年以内に認められていたことから、1 年と設定する予定である。また、2352 試験では、本薬投与中止後 28 日以内に 53.8%（21/39 例）で有害事象が認められていることから、本調査では、本薬の投与が中止された場合には本薬投与中止後 28 日以内の有害事象を収集する予定である。一方、本薬の長期投与時の安全性について、現時点では安全性上の懸念は少ないと考えるものの、①2352 試験での 3 年継続率が 47.9%（70/146 例）であり、MF 患者では本薬の長期投与が想定されること、及び②日本人患者における長期投与時の安全性情報は限定的であることから、1 年を超えて本薬が投与された場合、最長 3 年まで観察することとした。なお、本薬を 3 年以上継続して投与した場合の安全性情報は、継続する予定の 351 試験及び 2352 試験、並びに製造販売後における自発報告により収集可能と考える。

本調査の中間解析については、投与開始 6 カ月の調査票が目標症例数の半数（90 例）集積された時点又は調査開始から 3 年間経過した時点のいずれか早い時点で 1 回目、投与開

始1年後の調査票が目標症例数（180例）集積された時点で2回目の中間解析を実施する予定であり、当該中間解析結果に基づき、全例登録の継続可否を検討する予定である。

また、申請者は、日本人 MF 患者（目標症例数：50例）を対象に、本薬のさらなる安全性を検討することを主な目的とした新たな臨床試験（以下、「AJP01 試験」）を 20■年■月より実施予定であり、当該試験においても日本人 MF 患者の安全性情報を集積する予定である旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

承認申請時に提出された日本人 MF 患者における本薬の安全性情報は限られることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集し、さらなる安全性上の懸念点についての調査又は試験の必要性を検討するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。以上の本調査の目的を踏まえると、重点調査項目に、本薬投与時に注意を要する有害事象である心不全（「(3) 安全性について」の項参照）を加えた上で、発現率が最も低い事象の発現率を参考として目標症例数、観察期間及び中間解析の実施時期を申請者が計画した内容とすることは受入れ可能と考える。ただし、本調査の終了後において、当該調査結果を踏まえてさらなる調査の必要性等について、検討することが適切と考える。

なお、AJP01 試験についても、結果が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験（1102 試験）

有害事象は、空腹時投与で 1/16 例（6.3%）に認められ、食後投与では認められなかった。空腹時投与で認められた有害事象は鼻咽頭炎であり、本薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 国内第 I 相試験（1101 試験）

有害事象は、本薬 100mg QD 群 1/8 例（12.5%）、10mg BID 群 3/8 例（37.5%）及び 25mg BID 群 2/8 例（25.0%）に認められ、いずれの症例も本薬との因果関係が否定されなかった。

認められた有害事象は、好中球数減少（100mg QD 群 1 例（12.5%）、10mg BID 群 3 例（37.5%）、25mg BID 群 1 例（12.5%））、ALT 増加（25mg BID 群 1 例（12.5%））であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 国際共同第 II 相試験（2202 試験）

有害事象は 116/120 例（96.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 111/120 例（92.5%）であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群	
	120 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	116 (96.7)	79 (65.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	72 (60.0)	53 (44.2)
血小板減少症	32 (26.7)	8 (6.7)
胃腸障害		
下痢	31 (25.8)	5 (4.2)
便秘	12 (10.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	18 (15.0)	1 (0.8)
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	21 (17.5)	3 (2.5)
带状疱疹	14 (11.7)	6 (5.0)
鼻咽頭炎	13 (10.8)	0
臨床検査		
血小板数減少	37 (30.8)	10 (8.3)
AST 増加	18 (15.0)	2 (1.7)
ALT 増加	16 (13.3)	2 (1.7)
γ-GTP 増加	12 (10.0)	2 (1.7)
神経系障害		
頭痛	12 (10.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	14 (11.7)	0

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

重篤な有害事象は、29/120 例 (24.2%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 6 例 (5.0%)、带状疱疹及び肺炎各 4 例 (3.3%)、心不全及び肺感染各 3 例 (2.5%) であった。このうち、带状疱疹 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、12/120 例 (10.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (138 試験)

有害事象は、本薬 25mg 群 5/47 例 (10.6%)、200mg 群 4/48 例 (8.3%)、プラセボ群 7/49 例 (14.3%) 及びモキシフロキサシン塩酸塩群 7/48 例 (14.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25mg 群 3/47 例 (6.4%)、200mg 群 2/48 例 (4.2%)、プラセボ群 3/49 例 (6.1%) 及びモキシフロキサシン塩酸塩群 4/48 例 (8.3%) であった。

発現率が 10%以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 期プラセボ投与後の第 2 期の投与前における 1 例に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は頭痛及び嘔吐であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(5) 海外第 I 相試験 (131 試験)

1) パート 1

有害事象は、本薬 5mg 群 4/12 例 (33.3%)、25mg 群 1/6 例 (16.7%)、50mg 群 2/6 例 (33.3%)、100mg 群 3/6 例 (50.0%)、200mg 群 2/6 例 (33.3%) 及びプラセボ群 9/20 例 (45.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5mg 群 1/12 例 (8.3%)、100mg 群 1/6 例 (16.7%) 及びプラセボ群 1/20 例 (5.0%) であった。

いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、5mg 群の頭痛2例（16.7%）のみであり、Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、5mg 群で1/23例（4.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は低ナトリウム血症であり、本薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群で2/12例（16.7%）、プラセボ群で1/20例（5.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群で低ナトリウム血症（5mg 群1例（8.3%））、心室性頻脈（5mg 群1例（8.3%）、プラセボ群1例（5.0%））であった。このうち、プラセボ群の心室性頻脈1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) パート2

有害事象は、食後投与4/12例（33.3%）及び空腹時投与2/12例（16.7%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第I相試験（132試験）

有害事象は、本薬25mg BID 群13/18例（72.2%）、50mg QD 群4/9例（44.4%）、50mg BID 群7/9例（77.8%）、15mg BID 群5/8例（62.5%）、100mg QD 群7/9例（77.8%）及びプラセボ群10/18例（55.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25mg BID 群1/18例（5.6%）、50mg BID 群6/9例（66.7%）及びプラセボ群7/18例（38.9%）であった。

本薬投与群全体で発現率が20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、50mg BID 群で1/9例（11.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は好中球減少症であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、50mg BID 群で1/9例（11.1%）、プラセボ群で1/18例（5.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ好中球減少症及び横紋筋融解症であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第I相試験（134試験）

有害事象は3/6例（50.0%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第I相試験（2101試験）

有害事象は、本薬10mg QD 群1/9例（11.1%）、25mg QD 群1/9例（11.1%）、10mg BID 群5/9例（55.6%）、25mg BID 群6/9例（66.7%）及びプラセボ群6/9例（66.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg QD 群1/9例（11.1%）、10mg BID 群1/9例（11.1%）、25mg BID 群5/9例（55.6%）及びプラセボ群4/9例（44.4%）であった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は、歯肉出血（10mg BID 群2例（22.2%））、ALT増加（10mg BID 群1例（11.1%）、25mg BID 群2例（22.2%）、プラセボ群2例（22.2%））、AST増加（10mg BID 群1例（11.1%）、25mg BID 群1例（11.1%）、プラセボ群2例（22.2%））、好中球数減少（25mg BID 群3例（33.3%））であった。Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10mg BID 群で1/9例（11.1%）、プラセボ群で1/9例（11.1%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ血小板数減少及びALT増加であった。このうち、プラセボ群のALT増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (137 試験)

有害事象は 4/32 例 (12.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/32 例 (3.1%) であった。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (142 試験)

有害事象は 13/40 例 (32.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、7/40 例 (17.5%) であった。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (133 試験)

有害事象は、本薬群 5/16 例 (31.3%)、KCZ 群 5/16 例 (31.3%)、本薬と KCZ との併用投与群 3/16 例 (18.8%)、EM 群 7/15 例 (46.7%) 及び本薬と EM との併用投与群 3/14 例 (21.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 2/16 例 (12.5%)、KCZ 群 2/16 例 (12.5%)、本薬と KCZ との併用投与群 1/16 例 (6.3%)、EM 群 5/15 例 (33.3%) 及び本薬と EM との併用投与群 3/14 例 (21.4%) であった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、本薬と EM との併用投与群の胃不快感 3/14 例 (21.4%) のみであり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(12) 海外第 I 相試験 (135 試験)

有害事象は、本薬群 3/12 例 (25.0%)、RFP 群 3/12 例 (25.0%)、本薬と RFP との併用投与群 1/10 例 (10.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、RFP 群 3/12 例 (25.0%) 及び本薬と RFP との併用投与群 1/10 例 (10.0%) であった。

発現率が 20%以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、RFP 群で 1/12 例 (8.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (136 試験)

有害事象は、本薬群 2/18 例 (11.1%)、MTX 群 2/18 例 (11.1%) 及び本薬と MTX との併用投与群 5/18 例 (27.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 1/18 例 (5.6%) 及び本薬と MTX との併用投与群 1/18 例 (5.6%) であった。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(14) 海外第 I / II 相試験 (251 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 10mg BID 群 21/30 例 (70.0%)、15mg BID 群 22/35 例 (62.9%)、25mg BID 群 41/47 例 (87.2%)、50mg BID 群 4/5 例 (80.0%)、25mg 1 日 1 回 (以下、「QD」) 群 5/6 例 (83.3%)、50mg QD 群 16/22 例 (72.7%)、100mg QD 群 5/6 例 (83.3%) 及び 200mg QD 群 3/3 例 (100%) であった。試験全体で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

試験全体で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)									
	試験全体 154 例		10mg BID 群 30 例		15mg BID 群 35 例		25mg BID 群 47 例		50mg BID 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	154 (100)	116 (75.3)	30 (100)	21 (70.0)	35 (100)	25 (71.4)	47 (100)	39 (83.0)	5 (100)	3 (60.0)
血液及びリンパ系障害										
貧血	74 (48.1)	52 (33.8)	14 (46.7)	11 (36.7)	14 (40.0)	9 (25.7)	27 (57.4)	18 (38.3)	1 (20.0)	1 (20.0)
血小板減少症	71 (46.1)	32 (20.8)	12 (40.0)	6 (20.0)	11 (31.4)	1 (2.9)	30 (63.8)	14 (29.8)	4 (80.0)	3 (60.0)
胃腸障害										
下痢	44 (28.6)	4 (2.6)	8 (26.7)	1 (3.3)	12 (34.3)	0	16 (34.0)	1 (2.1)	1 (20.0)	1 (20.0)
悪心	24 (15.6)	1 (0.6)	7 (23.3)	0	4 (11.4)	0	6 (12.8)	0	1 (20.0)	0
嘔吐	20 (13.0)	2 (1.3)	4 (13.3)	0	4 (11.4)	1 (2.9)	7 (14.9)	1 (2.1)	0	0
腹痛	19 (12.3)	5 (3.2)	5 (16.7)	0	6 (17.1)	2 (5.7)	5 (10.6)	1 (2.1)	0	0
全身障害及び投与局所様態										
疲労	37 (24.0)	8 (5.2)	7 (23.3)	1 (3.3)	10 (28.6)	1 (2.9)	12 (25.5)	4 (8.5)	1 (20.0)	0
末梢性浮腫	32 (20.8)	0	2 (6.7)	0	8 (22.9)	0	10 (21.3)	0	3 (60.0)	0
発熱	23 (14.9)	3 (1.9)	1 (3.3)	0	4 (11.4)	0	9 (19.1)	1 (2.1)	2 (40.0)	0
感染症及び寄生虫症										
肺炎	23 (14.9)	13 (8.4)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (8.6)	0	7 (14.9)	4 (8.5)	1 (20.0)	1 (20.0)
上気道感染	17 (11.0)	0	2 (6.7)	0	4 (11.4)	0	5 (10.6)	0	1 (20.0)	0
傷害、中毒及び処置合併症										
挫傷	17 (11.0)	0	3 (10.0)	0	4 (11.4)	0	4 (8.5)	0	0	0
臨床検査										
心雑音	27 (17.5)	0	6 (20.0)	0	7 (20.0)	0	7 (14.9)	0	0	0
体重増加	25 (16.2)	4 (2.6)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (11.4)	1 (2.9)	9 (19.1)	0	1 (20.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害										
四肢痛	25 (16.2)	2 (1.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	4 (11.4)	0	11 (23.4)	0	1 (20.0)	0
関節痛	23 (14.9)	3 (1.9)	2 (6.7)	0	8 (22.9)	1 (2.9)	5 (10.6)	1 (2.1)	2 (40.0)	0
神経系障害										
頭痛	26 (16.9)	1 (0.6)	6 (20.0)	0	6 (17.1)	0	5 (10.6)	1 (2.1)	3 (60.0)	0
精神障害										
不眠症	17 (11.0)	2 (1.3)	2 (6.7)	0	4 (11.4)	0	3 (6.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害										
咳嗽	23 (14.9)	0	2 (6.7)	0	7 (20.0)	0	9 (19.1)	0	1 (20.0)	0
呼吸困難	23 (14.9)	2 (1.3)	2 (6.7)	0	4 (11.4)	0	7 (14.9)	1 (2.1)	0	0
皮膚及び皮下組織障害										
斑状出血	22 (14.3)	0	2 (6.7)	0	5 (14.3)	0	9 (19.1)	0	0	0

試験全体で発現率が 10%以上の有害事象 (続き)

器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	25mg QD 群 6 例		50mg QD 群 22 例		100mg QD 群 6 例		200mg QD 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	2 (33.3)	22 (100)	18 (81.8)	6 (100)	6 (100)	3 (100)	2 (66.7)
血液及びリンパ系障害								
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	12 (54.5)	8 (36.4)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)
血小板減少症	0	0	8 (36.4)	4 (18.2)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
胃腸障害								
下痢	0	0	3 (13.6)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0
悪心	1 (16.7)	0	3 (13.6)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
嘔吐	0	0	4 (18.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
全身障害及び投与局所様態								
疲労	0	0	5 (22.7)	2 (9.1)	2 (33.3)	0	0	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)							
	25mg QD 群 6 例		50mg QD 群 22 例		100mg QD 群 6 例		200mg QD 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	4 (18.2)	0	3 (50.0)	0	1 (33.3)	0
発熱	1 (16.7)	0	5 (22.7)	2 (9.1)	1 (16.7)	0	0	0
感染症及び寄生虫症								
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (27.3)	4 (18.2)	2 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
上気道感染	0	0	2 (9.1)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
傷害、中毒及び処置合併症								
挫傷	0	0	4 (18.2)	0	1 (16.7)	0	1 (33.3)	0
臨床検査								
心雑音	0	0	4 (18.2)	0	2 (33.3)	0	1 (33.3)	0
体重増加	0	0	6 (27.3)	1 (4.5)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)
筋骨格系及び結合組織障害								
四肢痛	0	0	2 (9.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0
関節痛	0	0	4 (18.2)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
神経系障害								
頭痛	1 (16.7)	0	3 (13.6)	0	2 (33.3)	0	0	0
精神障害								
不眠症	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (22.7)	0	0	0	1 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	1 (16.7)	0	2 (9.1)	0	1 (16.7)	0	0	0
呼吸困難	1 (16.7)	0	6 (27.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害								
斑状出血	0	0	3 (13.6)	0	3 (50.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、10mg BID 群で 8/30 例 (26.7%)、15mg BID 群で 17/35 例 (48.6%)、25mg BID 群で 21/47 例 (44.7%)、50mg BID 群で 2/5 例 (40.0%)、25mg QD 群で 2/6 例 (33.3%)、50mg QD 群で 14/22 例 (63.6%)、100mg QD 群で 5/6 例 (83.3%)、200mg QD 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。試験全体で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (試験全体 11 例 (7.1%)、10mg BID 群 2 例 (6.7%)、15mg BID 群 0 例、25mg BID 群 3 例 (6.4%)、50mg BID 群 1 例 (20.0%)、25mg QD 群 1 例 (16.7%)、50mg QD 群 3 例 (13.6%)、200mg QD 群 1 例 (33.3%))、脾腫 (試験全体 6 例 (3.9%)、10mg BID 群 1 例 (3.3%)、15mg BID 群 3 例 (8.6%)、25mg BID 群 2 例 (4.3%))、貧血 (試験全体 5 例 (3.2%)、25mg BID 群 1 例 (2.1%)、50mg BID 群 1 例 (20.0%)、50mg QD 群 2 例 (9.1%)、100mg QD 群 1 例 (16.7%)) 及び発熱 (試験全体 5 例 (3.2%)、25mg BID 群 3 例 (6.4%)、50mg QD 群 2 例 (9.1%)) であった。このうち、貧血 (試験全体 4 例、25mg BID 群 1 例、50mg QD 群 2 例、100mg QD 群 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10mg BID 群で 6/30 例 (20.0%)、15mg BID 群で 0/35 例、25mg BID 群で 7/47 例 (14.9%)、50mg BID 群で 2/5 例 (40.0%)、25mg QD 群で 1/6 例 (16.7%)、50mg QD 群で 4/22 例 (18.2%)、100mg QD 群で 0/6 例、200mg QD 群で 0/3 例に認められた。試験全体で 4 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 (試験全体 5 例 (3.2%)、25mg BID 群 2 例 (4.3%)、50mg BID 群 2 例 (40.0%)、50mg QD 群 1 例 (4.5%))、貧血 (試験全体 4 例 (2.6%)、10mg BID 群 1 例 (3.3%)、25mg BID 群 2 例 (4.3%)、25mg QD 群 1 例 (16.7%)) であった。このうち、血小板減少症 (試験全体 5 例 (3.2%)、25mg BID 群 2 例 (4.3%)、50mg BID 群 2 例 (40.0%)、50mg QD 群 1 例 (4.5%))、貧血 (試験全体 3 例 (1.9%)、10mg BID 群 1 例 (3.3%)、25mg BID 群 1 例 (2.1%)、25mg QD 群 1 例 (16.7%)) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅲ相試験 (351 試験)

有害事象は、本薬群 151/155 例 (97.4%) 及びプラセボ群 148/151 例 (98.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 115/155 例 (74.2%) 及び 84/151 例 (55.6%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 155 例		プラセボ群 151 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	151 (97.4)	73 (47.1)	148 (98.0)	67 (44.4)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	53 (34.2)	13 (8.4)	14 (9.3)	3 (2.0)
貧血	48 (31.0)	24 (15.5)	21 (13.9)	7 (4.6)
胃腸障害				
下痢	36 (23.2)	3 (1.9)	32 (21.2)	0
悪心	23 (14.8)	0	29 (19.2)	1 (0.7)
便秘	20 (12.9)	0	18 (11.9)	0
嘔吐	19 (12.3)	1 (0.6)	15 (9.9)	1 (0.7)
腹痛	16 (10.3)	4 (2.6)	62 (41.1)	17 (11.3)
腹部膨満	13 (8.4)	0	16 (10.6)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	39 (25.2)	8 (5.2)	51 (33.8)	10 (6.6)
末梢性浮腫	29 (18.7)	0	34 (22.5)	2 (1.3)
発熱	17 (11.0)	1 (0.6)	11 (7.3)	1 (0.7)
傷害、中毒及び処置合併症				
挫傷	22 (14.2)	0	8 (5.3)	0
臨床検査				
ヘモグロビン減少	22 (14.2)	15 (9.7)	6 (4.0)	3 (2.0)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	19 (12.3)	2 (1.3)	15 (9.9)	0
関節痛	17 (11.0)	3 (1.9)	13 (8.6)	1 (0.7)
神経系障害				
浮動性めまい	23 (14.8)	1 (0.6)	10 (6.6)	0
頭痛	23 (14.8)	0	8 (5.3)	0
精神障害				
不眠症	18 (11.6)	0	15 (9.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	27 (17.4)	2 (1.3)	26 (17.2)	6 (4.0)
皮膚及び皮下組織障害				
寝汗	10 (6.5)	0	18 (11.9)	2 (1.3)
そう痒症	7 (4.5)	0	23 (15.2)	2 (1.3)

重篤な有害事象は、本薬群で 43/155 例 (27.7%)、プラセボ群で 53/151 例 (35.1%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（本薬群 10 例 (6.5%)、プラセボ群 5 例 (3.3%)、以下同順）、貧血（5 例 (3.2%)、3 例 (2.0%)）、疲労（4 例 (2.6%)、0 例）、脾臓梗塞（1 例 (0.6%)、4 例 (2.6%)）、大腸炎（1 例 (0.6%)、3 例 (2.0%)）、うっ血性心不全（1 例 (0.6%)、3 例 (2.0%)）、腹痛（0 例、6 例 (4.0%)）、病勢進行（0 例、3 例 (2.0%)）、肺水腫（0 例、3 例 (2.0%)）であった。このうち、貧血（4 例、1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/155 例 (11.0%)、プラセボ群で 16/151 例 (10.6%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎（本薬群 2 例 (1.3%)、プラセボ群 1 例 (0.7%)、以下同順）、急性

骨髓性白血病（2 例（1.3%）、0 例）、腹痛（1 例（0.6%）、2 例（1.3%））、病勢進行（0 例、2 例（1.3%））であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

（16）海外第Ⅲ相試験（2352 試験）

有害事象は、本薬群 145/146 例（99.3%）及び BAT 群 66/73 例（90.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 118/146 例（80.8%）及び 14/73 例（19.2%）であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象				
器官別大分類 基本語	例数（%）			
	本薬群 146 例		BAT 群 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	145 (99.3)	63 (43.2)	66 (90.4)	18 (24.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	60 (41.1)	16 (11.0)	9 (12.3)	3 (4.1)
血小板減少症	65 (44.5)	11 (7.5)	7 (9.6)	3 (4.1)
胃腸障害				
腹痛	16 (11.0)	5 (3.4)	10 (13.7)	2 (2.7)
下痢	34 (23.3)	2 (1.4)	9 (12.3)	0
悪心	19 (13.0)	1 (0.7)	5 (6.8)	0
全身障害及び投与局所様態				
無力症	26 (17.8)	2 (1.4)	7 (9.6)	1 (1.4)
疲労	18 (12.3)	1 (0.7)	6 (8.2)	0
末梢性浮腫	32 (21.9)	0	19 (26.0)	0
発熱	20 (13.7)	3 (2.1)	7 (9.6)	0
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	23 (15.8)	0	10 (13.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	18 (12.3)	1 (0.7)	5 (6.8)	0
背部痛	14 (9.6)	3 (2.1)	8 (11.0)	0
四肢痛	17 (11.6)	1 (0.7)	3 (4.1)	0
神経系障害				
頭痛	15 (10.3)	2 (1.4)	3 (4.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	20 (13.7)	0	11 (15.1)	1 (1.4)
呼吸困難	23 (15.8)	1 (0.7)	13 (17.8)	3 (4.1)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	7 (4.8)	0	9 (12.3)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 44/146 例（30.1%）、BAT 群で 21/73 例（28.8%）に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血（本薬群 7 例（4.8%）、BAT 群 3 例（4.1%）、以下、同順）、発熱（3 例（2.1%）、1 例（1.4%））、腹痛（3 例（2.1%）、1 例（1.4%））、食道静脈瘤（3 例（2.1%）、0 例）、心不全（3 例（2.1%）、0 例）、呼吸困難（2 例（1.4%）、3 例（4.1%））、肺炎（1 例（0.7%）、4 例（5.5%））であった。このうち、貧血（5 例、0 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 12/146 例（8.2%）、BAT 群で 6/73 例（8.2%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全（本薬群 0 例、BAT 群 2 例（2.7%））であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

（17）海外第Ⅰ相試験（139 試験）

有害事象は 4/9 例 (44.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/9 例 (11.1%) に認められた。

認められた有害事象は、上気道感染 2/9 例 (22.2%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛、鼻炎及び好中球減少症各 1/9 例 (11.1%) であり、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/9 例 (11.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、本薬との因果関係は否定された。

(18) 海外第Ⅱ相試験 (254 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 16/22 例 (72.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	本薬群 22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	14 (63.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	13 (59.1)	6 (27.3)
白血球減少症	4 (18.2)	1 (4.5)
胃腸障害		
腹部膨満	3 (13.6)	0
便秘	8 (36.4)	1 (4.5)
下痢	4 (18.2)	0
悪心	8 (36.4)	0
嘔吐	3 (13.6)	0
全身障害及び投与局所様態		
疲労	7 (31.8)	1 (4.5)
末梢性浮腫	8 (36.4)	1 (4.5)
発熱	3 (13.6)	0
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (27.3)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	5 (22.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
骨痛	5 (22.7)	2 (9.1)
神経系障害		
頭痛	3 (13.6)	1 (4.5)
精神障害		
不安	4 (18.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	4 (18.2)	0
皮膚及び皮下組織障害		
紅斑	3 (13.6)	1 (4.5)

重篤な有害事象は、9/22 例 (40.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は貧血 2 例 (9.1%) であった。このうち、貧血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/22 例 (18.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、貧血、心停止、敗血症、排尿困難、陰茎浮腫及び陰囊浮腫各 1 例 (4.5%) であった。このうち、貧血及び心停止各 1 例は本薬との因果関係が否定さ

れなかった。

(19) 海外第Ⅱ相試験 (255 試験)

1) 本薬単独投与

有害事象は 12/13 例 (92.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/13 例 (69.2%) であった。

発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 5/12 例 (38.5%)、血小板減少症、好中球減少症、疲労及び血中クレアチニン増加各 4/12 例 (30.8%)、下痢 3/12 例 (23.1%) であり、このうち貧血及び血小板減少症各 3 例、好中球減少症、下痢及び血中クレアチニン増加各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、6/13 例 (46.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、うっ血性心不全、病勢進行、発熱、肺炎、尿路感染、肺塞栓症及び血腫各 1 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/13 例 (15.4%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症及びうっ血性心不全各 1 例 (7.7%) であった。このうち、血小板減少症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 本薬と DEX との併用投与

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/7 例 (42.9%) であった。

発現率が 30%以上の有害事象は、下痢、胃腸出血、肺炎、高血糖、低カリウム血症及び呼吸困難各 3/7 例 (42.9%) であり、このうち胃腸出血及び肺炎各 2 例、高血糖及び呼吸困難各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、6/7 例 (85.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び消化管出血各 2 例 (28.6%) であった。このうち、消化管出血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/7 例 (57.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血 2 例 (28.6%)、高血糖及び上気道うっ血各 1 例 (14.3%) であった。このうち、貧血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(20) 海外第Ⅱ相試験 (256 試験)

1) グループ 1 (PV 患者)

有害事象は全例に認められ、全例で本薬との因果関係を否定できない有害事象が認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象						
器官別大分類 基本語	例数 (%)					
	10mg BID 群 19 例		25mg BID 群 8 例		50mg QD 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	19 (100)	5 (26.3)	8 (100)	2 (25.0)	7 (100)	1 (14.3)
血液及びリンパ系障害						
貧血	16 (84.2)	1 (5.3)	6 (75.0)	0	3 (42.9)	0
白血球減少症	4 (21.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
血小板減少症	6 (31.6)	2 (10.5)	4 (50.0)	0	1 (14.3)	0
胃腸障害						
下痢	4 (21.1)	0	2 (25.0)	0	1 (14.3)	0
歯痛	0	0	0	0	2 (28.6)	0
全身障害及び投与局所様態						
無力症	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (25.0)	0	0	0
発熱	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)					
	10mg BID 群 19 例		25mg BID 群 8 例		50mg QD 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	0	0	0	0	2 (28.6)	0
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	1 (5.3)	0	1 (12.5)	0	2 (28.6)	0
臨床検査						
体重増加	2 (10.5)	0	1 (12.5)	0	2 (28.6)	0
精神障害						
不眠症	1 (5.3)	0	0	0	2 (28.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (28.6)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (12.5)	0	2 (28.6)	0

重篤な有害事象は、10mg BID 群で 2/19 例 (10.5%)、25mg BID 群で 2/8 例 (25.0%)、50mg QD 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。試験全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (試験全体 2 例 (5.9%)、25mg BID 群 1 例 (12.5%)、50mg QD 群 1 例 (14.3%)) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、10mg BID 群で 1/19 例 (5.3%)、25mg BID 群で 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ血小板減少症及び腎新生物であった。このうち、25mg BID 群の腎新生物は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) グループ 2 (ET 患者)

有害事象は、本薬 10mg BID 群 8/8 例 (100%)、25mg BID 群 22/22 例 (100%) 及び 50mg QD 群で 8/9 例 (88.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg BID 群 5/8 例 (62.5%)、25mg BID 群 20/22 例 (90.9%) 及び 50mg QD 群 8/9 例 (88.9%) であった。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象						
器官別大分類 基本語	例数 (%)					
	10mg BID 群 8 例		25mg BID 群 22 例		50mg QD 群 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	0	22 (100)	5 (22.7)	8 (88.9)	4 (44.4)
血液及びリンパ系障害						
貧血	5 (62.5)	0	19 (86.4)	0	6 (66.7)	0
胃腸障害						
下痢	1 (12.5)	0	4 (18.2)	0	3 (33.3)	0
悪心	1 (12.5)	0	2 (9.1)	0	2 (22.2)	0
嘔吐	0	0	1 (4.5)	0	3 (33.3)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	0	0	2 (9.1)	0	2 (22.2)	1 (11.1)
発熱	2 (25.0)	0	4 (18.2)	0	1 (11.1)	0
感染症及び寄生虫症						
気管支炎	2 (25.0)	0	1 (4.5)	0	1 (11.1)	1 (11.1)
臨床検査						
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2 (22.2)	0
体重増加	2 (25.0)	0	5 (22.7)	0	3 (33.3)	0
神経系障害						
頭痛	0	0	6 (27.3)	1 (4.5)	3 (33.3)	1 (11.1)

器官別大分類 基本語	例数 (%)					
	10mg BID 群 8 例		25mg BID 群 22 例		50mg QD 群 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血管障害 高血圧	2 (25.0)	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、10mg BID 群で 1/8 例 (12.5%)、25mg BID 群で 1/22 例 (4.5%)、50mg QD 群で 3/9 例 (33.3%) に認められた。試験全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、25mg BID 群で 2/22 例 (9.1%)、50mg QD 群で 3/9 例 (33.3%) に認められた。試験全体で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、四肢痛 (25mg BID 群 1 例 (4.5%)、50mg QD 群 1 例 (11.1%)) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例 (検査項目の一部未実施、規定された追加来院の未実施) 及び原資料 (臨床検査結果の一部) の保存不備が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部に関し、モニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の骨髄線維症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は Janus キナーゼ (以下、「JAK」) 1 及び JAK2 を阻害する新有効成分含有医薬品であり、骨髄線維症に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジャカビ錠 5mg
〔一 般 名〕	ルキシソリチニブリン酸塩
〔申 請 者 名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 9 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、脾腫を有する International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（以下、「IWG-MRT」）リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの骨髄線維症（以下、「MF」）患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験（351 試験及び 2352 試験）において、主要評価項目とされた、本薬投与 24 週時点（351 試験）及び 48 週時点（2352 試験）における磁気共鳴映像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影法（CT）に基づく脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した患者の割合について、対照群に対するルキシソリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）群の優越性が検証され、かつ認められた脾臓の縮小効果は一定期間持続したことから、脾腫を有する IWG-MRT リスク分類の高リスク又は中間-2 リスクの MF 患者に対する本薬の脾臓縮小効果は示され、副次評価項目とされた 24 週時点における modified MFSAF 基準*に基づく総症状スコアがベースラインから 50%以上減少した患者の割合、全生存期間等の結果も踏まえると、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

*：modified MFSAF（Myelofibrosis Symptom Assessment Form）v.2.0（20 の評価項目からなる質問票である MFSAF（Leuk Res 2009; 33: 1199-203）から早期満腹感、腹部不快感、左肋骨下の疼痛、活動性の低下、寝汗、そう痒及び骨痛・筋痛の 7 つの評価項目に絞り、各項目を 0 から 10 の 11 段階で評価）に基づき、MF による症状が幅広く含まれる活動性の低下を除く 6 項目のスコアの合計を評価した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、出血、肝機能障害、高血圧及び心不全であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、造血器悪性腫瘍に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人 MF 患者において忍容可能であると判断した。

さらに、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、本薬投与による間質性肺疾患（以下、「ILD」）関連事象の発現状況等について、申請者は以下のように回答した。

2つの海外第Ⅲ相試験(351試験及び2352試験)の3年間の追跡調査におけるILD(MedDRA標準検索式)で「間質性肺疾患(狭域)」に該当する事象)について検討した結果、本薬が投与された患者301例のうち2例(0.7%)に、Grade 3かつ重篤な間質性肺疾患及びGrade 2かつ非重篤の肺浸潤各1例が認められ、当該事象では、本薬との因果関係が否定されなかった。また、国際共同第Ⅱ相試験(以下、「2202試験」)では、ILD関連事象は認められなかった。

加えて、本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者7,077例を対象に検討した結果、30例(0.4%)にILD関連事象が認められた。このうち、死亡に至った有害事象が3例に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。また、重篤な有害事象が29例に認められ、このうち、15例では本薬との因果関係が否定されなかった。当該15例のうち、投与中止に至った事象及び休薬に至った事象がそれぞれ6例及び3例に認められ、転帰は回復又は軽快9例、未回復1例及び未報告5例であった。

機構は、上記の申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

351試験、2352試験及び2202試験、並びに本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者において、本薬との因果関係が否定されなかった重篤なILD関連事象が認められたことを踏まえると、ILD関連事象の発現については、本薬投与に際して注意すべきであり、当該事象の発現状況について、添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬投与による感染症と免疫抑制との関連について、臨床試験におけるリンパ球数、Tリンパ球分画及び免疫グロブリン値の変化等の検討結果があれば、医療現場に情報提供することが望ましい。
- ①MFは高齢者に多く認められる疾患であること、並びに②351試験、2352試験及び2202試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で血小板減少症等の有害事象の発現が高かったことを踏まえると、高齢者に対する本薬の投与を慎重に行う旨を適切に注意喚起する必要がある。

機構は、本薬投与による感染症と免疫抑制との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

351試験、2352試験及び2202試験において、感染症(MedDRA器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に該当する事象)の発現が認められた患者(それぞれ52例、88例及び56例)*のリンパ球数について検討した結果、感染症の発現時点におけるリンパ球数(中央値)は、それぞれ1.64、1.58及び1.54×10⁹/L、ベースラインからの変化量(中央値)は、それぞれ0.11、0.21及び0.10×10⁹/Lであった。なお、351試験、2352試験及び2202試験では、Tリンパ球分画及び免疫グロブリン値の情報は収集していなかった。

以上より、現時点において、本薬投与による感染症と免疫抑制との関連について明確に結論付けることは困難である。Tリンパ球分画、免疫グロブリン値等の情報については、本薬のさらなる安全性の検討を主な目的とした臨床試験(AJP01試験)等で情報収集することを検討する。

*: 感染症が認められた患者(59例、93例及び60例)のうち、リンパ球数が測定されていなかった患者(7例、5例及び4例)を除いた患者。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬投与による感染症と免疫抑制との関連について、申請者の説明を了承した。

また、高齢者に対する本薬の投与について、添付文書の慎重投与の項で注意喚起すると

ともに、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で血小板減少症等の有害事象の発現率が高かったことについては、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以上の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、脾腫を有するIWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクのMF患者に対する新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、臨床試験に組み入れられた対象患者の詳細等を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「骨髓線維症」と設定することは可能と判断した。

- 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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 351試験、2352試験及び2202試験の対象は、World Health Organization (WHO) 分類(2008年)に基づきMFと診断された患者であり、骨髓の線維化を伴わない真性多血症患者及び本態性血小板血症患者は、本薬の投与対象ではないこと等を踏まえると、骨髓生検等の病理組織学的検査により骨髓の線維化が確認され、MFと診断された患者に本薬を使用する旨を添付文書等で注意喚起する必要がある。
- 現時点におけるMFの治療では、Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) plus 分類(J Clin Oncol 2011; 29: 392-7)等のリスク分類も用いられていることから、351試験、2352試験及び2202試験においてIWG-MRTリスク分類が用いられたことについては、添付文書等で適切に情報提供すべきである。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項に臨床試験に用いられたリスク分類等の情報を記載した上で、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

骨髓線維症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髓線維症と診断された患者に使用すること。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。なお、用法・用量について、臨床試験では、血小板数だけでなく好中球数等も含めた患者の状態により用量調節が行われており、臨床試験で用いられた用量調節等の内容を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することを踏まえると、「血小板数に基づき」を特記する必要性は低いと判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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ない。
- 本薬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すること。

血小板数*	開始用量
20 万/mm ³ 超	1 回 20mg 1 日 2 回
10 万/mm ³ 以上 20 万/mm ³ 以下	1 回 15mg 1 日 2 回

*: 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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬の投与の可否を慎重に検討すること。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 5mg を 1 日 2 回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

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

血小板数	1 回あたりの用量 (1 日 2 回)				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10 万/mm 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				

- 本薬の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg を 1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本薬の初回投与後、4 週間は増量しないこと。
- 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すること。

また、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、本薬を 1 回 20mg 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) 投与で開始した後、血小板数が 10 万/mm³ 以上 12.5 万/mm³ 未満となった患者 (以下、「10～12.5 万/mm³ の患者」) に対する本薬の投与量の設定根拠について、申請者は以下のように回答した。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、10～12.5 万/mm³ の患者に本薬を 1 回 20mg **BID** 投与した結果、全 **Grade** の有害事象 (351 試験、2352 試験及び 2202 試験、以下、同順) は、

それぞれ 18/155 例 (11.6%)、18/146 例 (12.3%) 及び 19/120 例 (15.8%) に認められた。また、重篤な有害事象は、それぞれ 5/155 例 (3.2%)、0/146 例及び 2/120 例 (1.7%) に認められたが、血小板減少症は認められなかった。さらに、投与中止に至った有害事象は、2202 試験における肺感染 1 例のみに認められ、当該事象では本薬との因果関係が否定された。

本薬を 1 回 20mg BID 投与で開始した後、血小板数 10~12.5 万/mm³ となった患者に対する本薬の投与量について、米国の添付文書では、根拠等の詳細は不明であるが米国食品医薬品局 (FDA) の指示を受けて、当該患者に対する本薬の投与量を 1 回 15mg と設定した。しかしながら、351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、当該患者に対して本薬を 1 回 20mg BID 投与した結果、明確な安全性上の懸念は認められなかったことから、今般の本邦への承認申請に際しては、臨床試験の設定に基づき 1 回 20mg BID 投与と設定することは妥当と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 臨床試験において、血小板数が 5 万/mm³ 未満となってから血小板数が 5 万/mm³ 以上に回復するまでの期間について、資材等で情報提供することが望ましい。

機構は、血小板数が 5 万/mm³ 未満となって休薬してから血小板数が 5 万/mm³ 以上に回復するまでの期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

351 試験、2352 試験及び 2202 試験において、血小板数が 5 万/mm³ 未満となった患者は、それぞれ 20/155 例 (12.9%)、11/146 例 (7.5%) 及び 19/120 例 (15.8%) に認められ、このうち血小板数が 5 万/mm³ 以上に回復した患者は、それぞれ 14/20 例 (70.0%)、9/11 例 (81.8%) 及び 14/19 例 (73.7%) であった。当該患者における血小板数が 5 万/mm³ 未満となって休薬してから血小板数が 5 万/mm³ 以上に回復するまでの期間 (351 試験、2352 試験及び 2202 試験) の中央値 (範囲) は、それぞれ 14.0 日 (1 日, 29 日)、12.5 日 (4 日, 37 日) 及び 8.0 日 (1 日, 42 日) であった。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するとともに、血小板数が 5 万/mm³ 未満となって休薬してから血小板数が 5 万/mm³ 以上に回復するまでの期間について資材等により情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、承認日以降に本薬が投与された MF 患者全症例を対象とし、目標症例数を 1 年間の観察期間経過症例 180 例、観察期間を 1 年間 (最長 3 年間) とした製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、骨髄抑制、感染症、結核、肝機能障害、出血性事象、肝機能障害患者における使用及び腎機能障害患者における使用を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集し、安全性上の懸念点についてのさらなる調査又は試験の必要性を検討するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容は受入れ可能であるが、本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に心不全を追加することが適切であると判断した。

さらに、「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、本調査の重点調査項目に ILD を追加することが適切であると判断した。

専門協議において、以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- MF 患者数は限られており、実施可能性の観点から考えても、目標症例数の設定は妥当である。
- 本薬は、主に外来患者により使用されることが予想されることから、带状疱疹等の日和見感染症が発現する懸念があることについては、資材等を用いて患者に対しても注意喚起することが望ましい。

また、機構は、上記の議論及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - 結核 - 肝機能障害 - 出血性事象 - 心不全 - ILD - 肝機能障害患者における使用 - 腎機能障害患者における使用	- 進行性多巣性白質脳症 - 本薬中止後の有害事象（MF の症状再発を含む） - 高血圧 - ウェルニッケ脳症 - 本薬と造血成長因子との併用による薬力学的相互作用 - CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露	- ベースラインの血小板数が 10 万/mm³未満の MF 患者における安全性 - 長期の安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下での有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照） - 製造販売後臨床試験（2202 試験） - 製造販売後臨床試験（AJP01 試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 患者向け資材の作成と提供（骨髄抑制、感染症及び結核について）

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	MF 患者
観察期間	1 年間（最長 3 年間）
予定症例数	1 年間の観察期間経過症例として 180 例
主な調査項目	重点調査項目：骨髄抑制、感染症、結核、肝機能障害、出血性事象、心不全、ILD、肝機能障害患者における使用及び腎機能障害患者における使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（Janus キナーゼ変異の有無、IWG-MRT リスク分類における予後予測因子の有無等）、本薬の投与状況、臨床検査値等

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）

の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
34	上 6	本薬の活性代謝物	一定の活性を有する本薬の代謝物（以下、「活性代謝物」）
45	下 5	二重盲検	非盲検
57	下 3	トランスアミナーゼ上昇関連事象（MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象）について検討した。	トランスアミナーゼ上昇関連事象*について検討した。 *：351 試験及び 2352 試験では、MedDRA 基本語の ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、ハイの法則例、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ異常及びトランスアミナーゼ上昇に該当する事象、2202 試験では、MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象を集計した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 骨髄線維症
- [用法・用量] 通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。
- [承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- [警告]
1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
 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。
- [禁忌]
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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うこと。
2. 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 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すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20 万/mm ³ 超	1 回 20mg 1 日 2 回
10 万/mm ³ 以上 20 万/mm ³ 以下	1 回 15mg 1 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すること。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 5mg を 1 日 2 回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

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

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm 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				

4. 本剤の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg を 1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
5. 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4 週間は増量しないこと。
6. 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すること。