

## 審査報告書

平成 27 年 8 月 18 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 26 年 9 月 12 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 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 8 月 18 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 26 年 9 月 12 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する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、二次性悪性腫瘍、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  
真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）  
(下線部追加)

[用法・用量] 骨髄線維症の場合  
通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。  
用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。  
真性多血症の場合  
通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、  
1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。  
(下線部追加)

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 6 日

### I. 申請品目

[販売名]	ジャカビ錠 5mg
[一般名]	ルキ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 26 年 9 月 12 日
[剤形・含量]	1 錠中にルキソリチニブリン酸塩 6.6mg (ルキソリチニブとして 5mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	骨髄線維症 <u>真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合)</u> (下線部追記)
[申請時用法・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。 (変更なし)

### 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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 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

真性多血症 (以下、「PV」) は骨髄増殖性腫瘍であり、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、造血幹細胞の異常増殖が起こり、赤血球数、血小板数等が増加すると考えられている。

ルキ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 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、PV における細胞増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2014 年 7 月に「骨髄線維症」を効能・効果として承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

PV に対する本薬の臨床開発として、PV 又は本態性血小板血症患者を対象とした海外第 II 相試験 (256 試験) が 2008 年 9 月から実施された。また、PV 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) が、2010 年 10 月から開始された。

米国及び EU においては、B2301 試験成績を主要な試験成績として、それぞれ米国 Incyte 社及びスイス Novartis 社により、2014 年 6 月に PV に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、米国では 2014 年 12 月に「Jakafi is indicated for treatment of patients with polycythemia vera who have had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea」、EU では 2015 年 3 月に「Jakavi is indicated for the treatment of adult patients with polycythaemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea.」を効能・効果として承認された。

なお、2015年5月時点において、本薬はPVに関する効能・効果にて、38の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2015年12月から上記のB2301試験に参加し、今後、B2301試験を主要な試験成績として、本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

本項において、ルキソリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）の投与量は、遊離塩基換算量で記載している。

### 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### 効力を裏付ける試験

#### 変異型 Janus キナーゼ (JAK) 2 を発現した骨髄細胞を移植したマウスに対する作用 (報告書 RD-2011-00274)

真性多血症（以下、「PV」）では、約95%の患者で Janus キナーゼ（以下、「JAK」）2 の 617 番目のバリンのフェニルアラニンへの変異（以下、「JAK2<sup>V617F</sup>」）が認められている (N Engl J Med 2007; 356: 459-68)。なお、当該変異が認められない PV 患者においても JAK-signal transducer and activator of transcription（以下、「STAT」）シグナル経路の活性化を伴う JAK2 遺伝子の変異が認められている (Am J Hematol 2011; 86: 668-76 等)。

JAK2<sup>V617F</sup> 遺伝子を発現させたトランスジェニックマウス由来の骨髄細胞と野生型の JAK2 を内在性に発現しているマウス由来の骨髄細胞を混合した細胞を、致死量の放射線を照射したマウスに静脈内移植し、赤血球数増加等の PV 様所見を呈した移植 5 週間後から、本薬を 1 日 2 回 21 日間連日経口投与して、血球数、脾臓重量等に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬 30 及び 90mg/kg 群において、溶媒 (0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 群と比較して、統計学的に有意な脾臓重量の減少 ( $p < 0.001$ ; 一元配置分散分析) 及び脾臓組織内リン酸化 STAT5 量の減少傾向が認められた。また、本薬群で赤血球数、網状赤血球数、白血球数、ヘモグロビン（以下、「Hb」）濃度及びヘマトクリット（以下、「HCT」）値の減少が認められた。一方、PV の治療薬であるヒドロキシカルバミドを 1 回 100 又は 200mg/kg、1 日 2 回腹腔内投与した群においては、赤血球数、Hb 濃度、HCT 値及び網状赤血球数の減少が認められたが、脾臓組織内リン酸化 STAT5 量は増加し、脾臓重量は溶媒群と比較して高かった。

申請者は、以上の結果等を基に、本薬群では JAK2 活性の阻害により、脾臓内 STAT5 のリン酸化が抑制され、脾臓が縮小したと考えられる旨を説明している。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び本薬の既承認効能・効果に対する承認審査時において、本薬の作用機序及び JAK2 を発現する細胞に対する増殖抑制作用等が確認されていること（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）から、PV に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

## 3. 臨床に関する資料

本項において、ルキソリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載している。

### (i) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

健康成人及び真性多血症（以下、「PV」）患者における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、

単独投与時、並びにエチニルエストラジオール（以下、「EES」）及びレボノルゲストレル（以下、「LVG」）又はミダゾラムとの併用投与時について検討された。

**(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : B2301 試験<2010年10月～実施中 [データカットオフ : 2014年1月15日] >)**

ヒドロキシカルバミド（以下、「HU」）抵抗性又は不耐容のPV患者222例（PK解析対象は98例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬1回10mg、1日2回（以下、「BID」）経口投与を開始用法・用量とし、用量調節基準に従って本薬1回5mg、1日1回（以下、「QD」）から25mg BIDの範囲で用量調節して反復経口投与するとされ、第4、8、16及び32週目における血漿中本薬濃度が検討された。当該PKデータを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（「(4) PPK解析」の項参照）。

**(2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : 256 試験<2008年●月～実施中 [データカットオフ : 2010年6月18日] >)**

HU抵抗性、不耐容又は禁忌の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、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬1回10若しくは25mgをBID又は50mgをQD反復経口投与し、第15日目における血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

その結果、PV患者とET患者との間で本薬のPKに明確な差異は認められなかった。

本薬のPKパラメータ

	用法・用量	n	C <sub>2h</sub> (nmol/L)	C <sub>trough</sub> (nmol/L)	CL/F (L/h)	AUC <sub>0-τ</sub> * (nmol・h/L)
PV	10mg BID	19	514±253	96±86	14.3±5.8	2,739±1,316
	25mg BID	7	987±262	297±272	13.7±4.6	6,562±2,235
	50mg QD	6	1,661±617	17±15	20.7±6.1	8,534±2,728
ET	10mg BID	8	520±241	111±109	15.3±7.7	2,825±1,872
	25mg BID	21	1,095±534	213±240	19.6±14.9	5,627±2,890
	50mg QD	8	2,295±738	250±623	15.5±8.8	14,633±9,197

平均値±標準偏差、\* : BIDの場合はAUC<sub>0-12h</sub>、QDの場合はAUC<sub>0-24h</sub>

**(3) 薬物相互作用試験**

**1) EES及びLVGとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : A2102 試験<20●年●月～●月>)**

健康成人24例（PK解析対象は23例）を対象に、EES及びLVG（いずれもCYP3A基質）のPKに及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第1及び15日目にEES 30μg及びLVG 150μgを含有する経口避妊薬を単回経口投与し、第8～17日目に本薬1回25mgをBID反復経口投与することとされた。

その結果、経口避妊薬単独投与時に対する本薬併用投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比[90%信頼区間（以下、「CI」）]は、EESではそれぞれ0.98 [0.90, 1.06]及び1.10 [1.00, 1.21]、LVGではそれぞれ1.06 [0.95, 1.19]及び0.99 [0.92, 1.07]であり、いずれも0.80～1.25の範囲内であった。

**2) ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : A2103 試験<20●年●月～●月>)**

健康成人23例を対象に、ミダゾラム（CYP3A基質）のPKに及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第1及び6日目にミダゾラム4mgを単回経口投与し、第6日目に本薬1回25mgをBID経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.14 [1.05, 1.25]及び1.09 [1.03, 1.16]で

あり、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

申請者は、上記の検討結果を基に、以下のように説明している。

本薬は膜透過性が高く、消化管で速やかに吸収されること（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）から、本薬の CYP3A4 に対する  $K_i$  値（23 $\mu$ mol/L）と比較して腸細胞内の本薬濃度が高値を示し、本薬が消化管における CYP3A4 を阻害する可能性があると考えられた。しかしながら、経口投与時において、消化管の CYP3A による代謝を受けることが知られているミダゾラムの PK は本薬の影響を受けなかったことから、本薬が消化管の CYP3A により代謝を受ける薬剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、本薬の臨床使用時において、CYP3A 基質の PK に本薬が影響を及ぼす可能性は低いと考える。

#### (4) PPK 解析

海外第 II 相試験（256 試験）及び国際共同第 III 相試験（B2301 試験）において、PV 患者から得られた PK データ（129 例、718 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Ver.7.1.0）。当該 PPK 解析では、骨髄線維症（以下、「MF」）患者で構築されたモデル（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、「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）を基に、モデルが再構築された。

最終モデルにおける PV 患者の母集団平均値を推定した結果、CL/F は 12.7L/h であり、MF 患者の CL/F（男性及び女性でそれぞれ 22.1 及び 17.7L/h、「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）と比較して低値を示した。また、本薬の CL/F に対する共変量として、年齢、性別、体重、民族、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 基準に基づく腎機能障害の程度、National Cancer Institute (NCI) 基準に基づく肝機能障害の程度、CYP3A 阻害剤併用の有無、ヘマトクリット（以下、「HCT」）値、血小板数及び白血球数が検討されたが、いずれも有意な共変量として選択されなかった。

#### (5) 曝露量と有効性及び安全性との関連

##### 1) 曝露量と有効性との関連

PV 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（B2301 試験）から得られたデータに基づき、定常状態の 1 日平均血漿中濃度（以下、「 $C_{ss, ave}$ 」）と有効性の関連が検討された。なお、当該検討に用いられた  $C_{ss, ave}$  の個別値は、個別別の 1 日平均用量と PPK 解析（「(4) PPK 解析」の項参照）から得られた CL/F の個別別ベイズ推定値を用いて算出された。

$C_{ss, ave}$  と第 32 週時点の奏効率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の上昇に伴い第 32 週時点の奏効率が增加することが示唆された。

$C_{ss, ave}$  と脾臓容積の時間推移との関連について、MF 患者における曝露量と有効性との関連を評価した解析で使用された  $I_{max}$  モデルを用いた indirect response モデル（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）により検討された。その結果、 $I_{max}$  の 50% となる血漿中本薬濃度は 75.3nmol/L であった。

本薬投与開始 32 週目までの瀉血実施の有無及び瀉血回数と  $C_{ss, ave}$  との関連について、それぞれロジスティック回帰モデル及び negative binomial regression を用いて検討された。その結果、 $C_{ss, ave}$  と第 32 週目までの瀉血実施の有無及び瀉血回数との間に明確な関連は認められなかった。

##### 2) 曝露量と安全性との関連

PV 患者を対象とした海外第 II 相試験（256 試験）及び国際共同第 III 相試験（B2301 試験）から得られたデータに基づき、 $C_{ss, ave}$  と血小板数及びヘモグロビン（以下、「Hb」）値との関連について、 $E_{max}$  モデルを用いた semi-mechanistic population PK/PD モデルにより検討され

た。その結果、 $C_{ss, ave}$ の上昇に伴い血小板数及びHb値が減少することが示唆された。

#### <審査の概略>

##### (1) PV患者における本薬のPKの国内外差について

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

PV患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B2301試験)の結果、日本人及び外国人PV患者(それぞれ6及び54例)に対して本薬を1回10mg、28日間BID反復経口投与した際の血漿中トラフ濃度(平均値±標準偏差)はそれぞれ $66.8 \pm 70.4$ 及び $69.1 \pm 54.7$ nmol/Lであり、日本人と外国人で同程度であった。

また、上記のPPK解析(「<提出された資料の概略>(4)PPK解析」の項参照、以下「PV患者のデータを用いたPPK解析」)において得られたCL/Fの個体別ベイズ推定値を用いて、PV患者における本薬のPKの国内外差について検討した。その結果、本薬10mg BID反復経口投与時のAUC<sub>ss</sub>(平均値±標準偏差)は、日本人及び外国人でそれぞれ $2,890 \pm 1,288$ 及び $2,666 \pm 1,069$ nmol・h/Lと推定され、日本人と外国人で同程度であった。

以上より、PV患者における本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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もの、提出された資料からは、本薬のPKの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。

- PPK解析に基づく検討は、推測に留まること。
- B2301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) PV患者とMF患者との間での本薬のPKの差異について

申請者は、PV患者とMF患者との間での本薬のPKの差異について、以下のように説明している。

PV患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(256試験)及びMF患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(251試験)の結果、本薬を1回10又は25mg、15日間BID反復投与した際の血漿中トラフ濃度(平均値±標準偏差)は、PV患者ではそれぞれ $101 \pm 84.9$ 及び $199 \pm 91.1$ nmol/L(それぞれ18及び6例)、MF患者ではそれぞれ $21.5 \pm 18.6$ 及び $58.5 \pm 72.6$ nmol/L(それぞれ18及び36例)であり、MF患者と比較してPV患者において高値であった。

また、PV患者のデータを用いたPPK解析及びMF患者を対象とした海外臨床試験(251試験及び351試験)で得られたPKデータに基づくPPK解析(「平成26年5月15日付け審査報告書 ジャカビ錠5mg」参照、以下、「MF患者のデータを用いたPPK解析」)の結果、PV患者における本薬のCL/Fの母集団推定値はMF患者と比較して低値であった(「<提出された資料の概略>(4)PPK解析」の項参照)。

以上より、同一用量の本薬を投与した場合には、MF患者と比較してPV患者において本薬の曝露量が高値を示すと考える。なお、PV患者とMF患者との間でPKに差異が生じる要因は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PV患者とMF患者のPKを比較することが可能なデータは限られていることから、PV患者とMF患者との間でのPKの差異について結論付けることには限界があるもの、提出された資料からは、MF患者と比較してPV患者で本薬の曝露量が高値を示すことが示唆されていると考える。PV患者に対して設定された用法・用量の適切性については、臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含め、「(ii) <審査の概略>(4)用法・用量について」の項において議論する。

(ii) 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、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 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	国際共同	B2301	Ⅲ	HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者	222 ①110 ②112	①本薬 1 回 10mg を BID 反復経口投与 ②BAT	有効性 安全性 PK
	海外	A2102	I	健康成人	24	第 1 日目及び第 15 日目に EES 30µg 及び LVG 150µg を単回経口投与するとともに、第 8～17 日目に本薬 1 回 25mg を BID 反復経口投与	安全性 PK
		A2103	I	健康成人	23	第 1 日目にミダゾラム 4mg を単回経口投与、第 6 日目に本薬 1 回 25mg を BID 経口投与するとともにミダゾラム 4mg を単回経口投与	安全性 PK
		256	Ⅱ	HU 抵抗性、不耐容、又は禁忌の①PV 又は②ET 患者	73 ① 34 ② 39	本薬 1 回 10 若しくは 25mg を BID、又は 50mg を QD 反復経口投与	有効性 安全性

HU：ヒドロキシカルバミド、PV：真性多血症、BID：1 日 2 回、BAT：best available therapy、PK：薬物動態、EES：エチニルエストラジオール、LVG：レボノルゲストレル、ET：本態性血小板血症、QD：1 日 1 回

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、「(iii) 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) 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

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-1：A2102 試験<2010年10月～2011年1月>）
- 2) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-2：A2103 試験<2010年10月～2011年1月>）

(2) 国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：B2301 試験<2010 年 10 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 1 月 15 日] >）

HU 抵抗性<sup>\*1</sup> 又は不耐容<sup>\*2</sup> で、瀉血依存<sup>\*3</sup> かつ脾腫を有する<sup>\*</sup>PV 患者（目標症例数：220 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を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 18 カ国 92 施設で実施された。スクリーニング時の HCT 値が 40%未満又は 45%超の患者には、無作為化前期（最大 3 週間）が設定され、無作為化前 14 日以内に HCT 値が 40～45%となった PV 患者が試験の組入れ対象とされた。

\*1：HU 2g/日以上（又は 2g/日未満の場合、最大耐容量）を 12 週間投与後に、以下の①～③のいずれかに該当する患者。①HCT 値 45%未満を維持するために瀉血が必要。②白血球数 1 万/mm<sup>3</sup> 超かつ血小板数 40 万/mm<sup>3</sup> 超。③肋骨縁下の触知による 10cm 超の脾臓サイズ縮小が 50%未満。

\*2：以下の①又は②のいずれかに該当する患者。①奏効（瀉血を実施せず HCT 値 45%未満又は以下

のすべてに該当：血小板数 40 万/mm<sup>3</sup> 以下、白血球数 1 万/mm<sup>3</sup> 以下、脾臓が触知不能) に必要な HU 最低用量で、以下のいずれかに該当する患者：好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満、血小板数 10 万/mm<sup>3</sup> 未満、Hb 値 10g/dL 未満。②HU に関連した、以下の非血液毒性を発現した患者：CTCAE 第 3.0 版での Grade 3 又は 4 の有害事象、1 週間を超えて持続する CTCAE 第 3.0 版での Grade 2 の有害事象、HU の投与中止に至った有害事象、有害事象による HU の休薬、有害事象による入院。

\*3：以下の①～③をすべて満たす、又は④を満たす患者。①スクリーニング前 24 週間以内に 2 回以上瀉血を実施。②スクリーニング前 16 週間以内に 1 回以上瀉血を実施。③スクリーニング前 24 週間以内における初回の瀉血とスクリーニング直前の瀉血間隔が 4 週間以上。④スクリーニング前 16 週間以内に 1 回以上瀉血を実施し、スクリーニング時の HCT 値が 45%超。

\*4：スクリーニング時における磁気共鳴映像法（以下、「MRI」）検査（MRI 適用不可の場合はコンピュータ断層撮影（以下、「CT」））に基づく脾臓容積が 450cm<sup>3</sup> 以上。

用法・用量について、本薬群では、本薬 1 回 10mg BID を開始用法・用量として、その後は血球数等に基づく用量調節基準に従って 5mg QD～25mg BID の範囲で用量調節を行い反復経口投与すること、BAT 群では、HU、インターフェロン（PV に対して本邦未承認）、ペグインターフェロン（PV に対して本邦未承認）、pipobroman（本邦未承認）、アナグレリド（PV に対して本邦未承認）、免疫調節薬（レナリドミド（PV に対して本邦未承認）、サリドマイド（PV に対して本邦未承認）等）又は経過観察のうち、主治医が患者ごとに選択した治療を行うこととされ、治療期間は 80 週間と設定された。なお、BAT 群の患者では、第 32 週目以降に下記の基準に合致した場合には、本薬の投与が可能とされ、第 80 週時点において本薬を投与中の患者は、第 208 週目まで本薬の投与継続が可能とされた。

- 第 32 週時点での非奏効例。
- 第 32 週時点での奏効例のうち、第 33 週以降に瀉血実施基準に合致した患者又は脾臓容積のベースラインからの縮小が 35%未満、かつ最小の脾臓容積が記録された時点から 25%以上の脾臓容積の増加が認められた患者。

本試験において無作為化された 222 例（本薬群 110 例、BAT 群 112 例）全例が Full Analysis set（以下、「FAS」）とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、無作為化後に同意撤回した BAT 群の 1 例を除外した 221 例（本薬群 110 例、BAT 群 111 例）に治験治療が実施され、安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目と設定された第 32 週時点の奏効率\* [95%信頼区間]（奏効した患者数/評価例数）は、本薬群 22.7 [15.3, 31.7] % (25/110 例)、BAT 群 0.9 [0, 4.9] % (1/112 例) であり、本薬群が BAT 群を上回った ( $p < 0.0001$ ; HU 抵抗性又は HU 不耐容を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel (以下、「CMH」) の正確検定、有意水準両側 5%)。なお、上記の結果は、データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) 後に脾臓容積の測定方法に不備が発覚し、当該不備の修正に伴い、申請後に変更された第 32 週時点の奏効率の結果である。また変更前の結果においても、第 32 週時点の奏効率について本薬群は BAT 群を上回っていた (本薬群 20.9 [13.7, 29.7] % (23/110 例)、BAT 群 0.9 [0, 4.9] % (1/112 例)、 $p < 0.0001$ ; HU 抵抗性又は HU 不耐容を層別因子とした CMH の正確検定)。

\*: 「<審査の概略> (1) 2) 有効性の評価項目について」の項参照

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験治療終了後 30 日まで）の死亡は 2 例（いずれも、BAT 群において第 32 週目以降に本薬が投与された患者）に認められた。死因は、多臓器不全/血液量減少性ショック及び中枢神経系出血各 1 例であり、いずれも治験治療との因果関係は否定された。

### (3) 海外臨床試験

海外第 II 相試験 (5.3.5.2-2: 256 試験<2008 年●月～実施中 [データカットオフ: 201●年●月●日] >)

HU 抵抗性、不耐容又は禁忌の PV 患者又は ET 患者 (目標症例数: PV 患者 18～60 例、

ET 患者 18 例～45 例) を対象に、本薬の安全性等を検討すること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。

用法・用量について、本薬 1 回 10mg BID、25mg BID 又は 50mg QD で 8 週間反復経口投与し、その後は、本薬 75mg/日を最大用量とし、用量調節して反復経口投与することとされた。なお、各群 7～9 例の患者が投与 8 週後の評価を完了した時点における有効性及び安全性の結果に基づき、本薬の開始用法・用量が決定され (PV 患者では 10mg BID、ET 患者では 25mg BID)、開始用法・用量決定後に組み入れられた患者では決定された開始用法・用量で 8 週間反復投与し、その後は、本薬 75mg/日を最大用量とし、用量調節して反復経口投与することとされた。中止基準に合致せず、効果が認められる限り、本薬の投与は可能とされた。

本試験に登録された PV 患者 34 例及び ET 患者 39 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与後 28 日まで) の死亡は、ET 患者 1 例に認められた。死因は心不全であり、本薬との因果関係は否定された。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 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

申請者は、HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者を対象とした B2301 試験の対照群に関して、①BAT 群を設定した理由及び②HU 抵抗性又は不耐容例に対する BAT の選択肢の一つとして HU 単独投与を許容した理由について、以下のように説明している。

B2301 試験の計画時、HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者に対する標準的な治療は確立しておらず、患者の状態を考慮して様々な治療が選択されていたことから、治験担当医師の選択による BAT を対照群として設定した。また、HU 抵抗性又は不耐容の患者に対して HU 以外の治療選択肢が限られており、当該患者のうち 45%は HU を継続していることが報告されていたこと (Blood 1997; 90: 3370-7) から、BAT の選択肢の一つとして HU 単独投与を許容した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、BAT には様々な治療法が含まれるため、B2301 試験の結果解釈には注意が必要と考えることから、選択された BAT ごとの有効性も確認した上で、B2301 試験を評価する必要があると判断した。

#### 2) 有効性の評価項目について

申請者は、B2301 試験の主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明している。

主要評価項目は第 32 週時点の奏効率とし、①HCT コントロール及び②脾臓容積の縮小を評価項目 (以下、「奏効判定項目」) として、それぞれ満たしたと判断する基準を設定し、両基準を満たした場合に奏効と判断することとした。両奏効判定項目を設定した理由及び判断する基準は下記のとおりである。主要評価項目の評価時期については、256 試験において、HCT 値の推移等から本薬の効果が表れるまでの期間が 8 週間程度であると考えられたことを考慮し、投与 8 週後から少なくとも 24 週間の効果の持続を確認する必要があると考え、評価時期を第 32 週時点と設定した。

##### ①HCT コントロール:

PV 患者では、赤血球増加による血液粘稠度を改善し、血栓症を予防することが治療目標であることから、奏効判定項目の一つとして HCT コントロールを設定した。HU 抵抗性又は不耐容の患者では、薬物治療による効果が不十分であるため、HCT 値をコントロールするために瀉血が追加で実施されることが多いことから、HCT 値を適切にコントロールするために必要と考えられる瀉血の実施基準（以下、「瀉血実施基準」）\*を具体的に設定した上で、無作為化から第7週目までの瀉血実施が1回以下、かつ第8週目から第32週目まで瀉血実施基準を満たさない場合に、HCT コントロールの基準を満たしたと判断することとした。なお、瀉血を実施した場合は瀉血基準に該当と判断された。

\*：瀉血実施基準は、HCT 値が 45%未満を維持した患者と HCT 値が 45～48%であった患者では生存期間及び血栓症を起こさない生存期間が同様であった一方で、HCT 値が 48%を超えた場合は生存期間が短くなるとの報告（Ann Hematol 2010; 89: 691-9）等に基づき、連続2回の検査で HCT 値が 45%超かつベースラインの HCT 値より 3%以上高い、又は HCT 値が 48%超と設定された。

## ②脾臓容積の縮小：

PV 患者では疾患進行に伴って約 40%の患者に脾腫が認められ（Cancer 2007; 109: 68-76）、脾腫により腹部膨満感、腹痛等を発現して QOL が低下する可能性があることから、PV 患者において脾臓容積の縮小は重要な治療目標の一つであると考え、もう一つの奏効判定項目として脾臓容積の縮小を設定した。

なお、下記の点からも、脾腫を有する患者において、脾臓容積の縮小は、重要な治療目標であると考え。

- 脾腫はMF又は急性骨髄性白血病への進行の危険因子であり、全生存期間（以下、「OS」）の短縮と関連する旨の報告があること（Eur J Haematol 2011; 86: 148-55）。
- European LeukemiaNet（以下、「ELN」）response criteria において完全寛解の指標の一つとして「持続的な PV 関連症状（触知可能な脾腫を含む）の改善」が定義されていること（Blood 2013; 121: 4778-81）。

また、下記の点から、脾臓容積の 35%の縮小に臨床的意義があると考え、脾臓容積の縮小を評価する基準として、MRI 又は CT に基づく脾臓容積がベースラインと比較して 35%以上縮小と設定した。

- ELN における HU 抵抗性の指標の一つとして、触診にて 50%以上の脾臓の縮小が得られないことと規定されていること（Br J Haematol 2010; 148: 961-3）。
- MF を対象とした第Ⅱ相試験（251 試験）において、触診による脾臓の大きさが 10cm 以上の患者 27 例の結果から、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）に相当することが確認されたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

奏効判定項目として、①HCT コントロール及び②脾臓容積の縮小を設定したことは受入れ可能である。ただし、本試験における HCT コントロールの評価において、無作為化から第7週目までの間に1回の瀉血が許容されていたことについて、256 試験における本薬投与後の HCT 値の推移等を考慮すると、当該設定については理解可能であるものの、無作為化から第7週目までの間の瀉血の実施が第8週以降の HCT 値に影響を及ぼし、有効性評価のバイアスとなることが懸念されるため、少なくとも無作為化から第7週目までの間に瀉血を1回実施した患者の割合を確認する必要がある。脾臓容積の縮小の判断基準については、35%縮小することの臨床的意義に関する申請者の説明は根拠が乏しいと考える。主要評価項目の評価時期については、本薬の効果が発現してから、少なくとも24週間の効果の持続を確認するために第32週時点と設定した旨が説明されているが、効果が24週間持続することの臨床的意義は不明であるため、経時的な結果を評価する必要がある。

ELN のガイドラインにおいて、血小板数 150 万/mm<sup>3</sup> 以上及び進行性の白血球増加症は、細胞減少療法の適応であるとされており（J Clin Oncol 2011; 29: 761-70）、細胞減少療法が

必要かつ標準的な細胞減少療法である HU に抵抗性又は不耐容な PV 患者においては、白血球数及び血小板数のコントロールも重要であること、及び PV 患者の主な死因は、血栓症の発現、MF、骨髄異形成症候群又は白血病への進行及び合併症とされている (J Clin Oncol 2011; 29: 3907-13) ことから、これらの事象の発現の有無及び全生存期間も確認する必要がある。

以上より、PV 患者に対する本薬の有効性について、主要評価項目とされた第 32 週時点の奏効率に加えて、下記の点等を含めて総合的に評価することとした。

- 奏効判定基準である HCT コントロール及び脾臓容積の縮小のそれぞれの基準を達成した患者の割合。
- 無作為化から第 7 週目までの間に瀉血が 1 回実施された患者の割合及び無作為化から第 32 週目まで瀉血を実施しなかった患者の割合。
- HCT 値及び脾臓容積のベースラインからの変化率の推移。

### 3) 有効性の評価結果について

B2301 試験の結果、HCT コントロール及び脾臓容積の縮小の判定基準においても基準を達成した患者の割合は本薬群が BAT 群を上回る傾向であり、主要評価項目とされた第 32 週時点の奏効率について、BAT 群に対する本薬群の優越性が示された (下表)。なお、本薬群の奏効例のうち、2 例を除いて全例がデータカットオフ (2014 年 1 月 15 日) 時点で投与を継続しており、奏効期間の中央値は、推定できなかった。

第 32 週時点の奏効率 (B2301 試験、FAS)

	本薬群 110 例	BAT 群 112 例
奏効した患者数	25	1
HCT コントロールを達成した患者数 (割合 [95%CI] (%))	66 (60.0 [50.2, 69.2] )	22 (19.6 [12.7, 28.2] )
脾臓容積の縮小を達成した患者数 (割合 [95%CI] (%))	44 (40.0 [30.8, 49.8] )	1 (0.9 [0, 4.9] )
奏効率 [95%CI] (%)	22.7 [15.3, 31.7]	0.9 [0, 4.9]
p 値*	<0.0001	

\* : HU 抵抗性又は HU 不耐容で層別した CMH の正確検定

HCT コントロールの評価において、無作為化から第 7 週目までの間に 1 回の瀉血実施が許容されており、無作為化から第 7 週目までの間に瀉血が 1 回実施された患者の割合は、本薬群で 13.6% (15/110 例)、BAT 群で 17.9% (20/112 例) であった。無作為化から第 32 週目まで瀉血を実施しなかった患者の割合は、本薬群 53.6% (59/110 例)、BAT 群 18.8% (21/112 例) であり、BAT 群と比較して本薬群で上回る傾向が認められた。

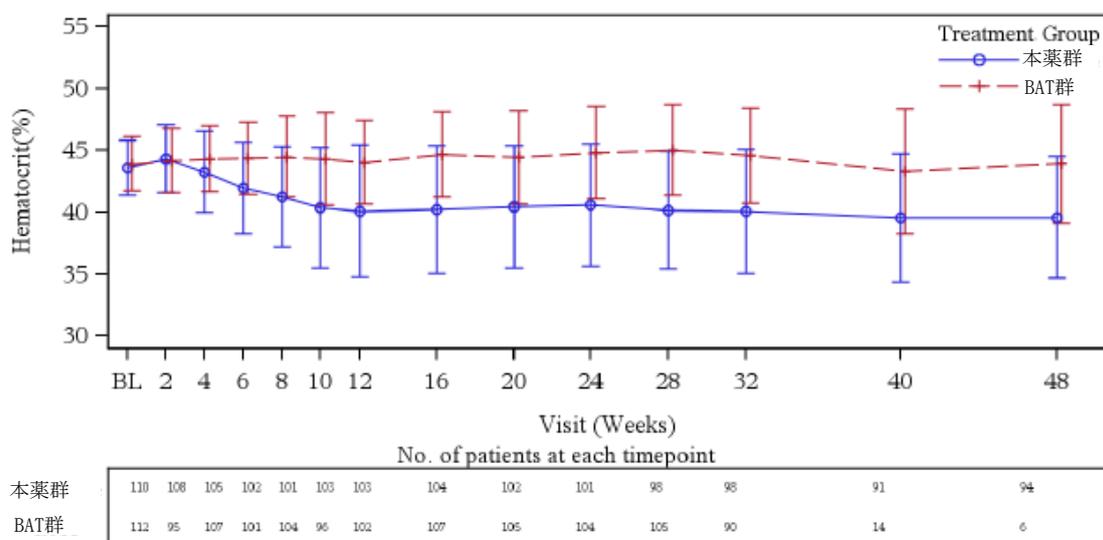
BAT 群における選択された治療ごとの第 32 週時点の奏効率は下表のとおりであった。

主治医選択治療別の第32週時点の奏効率 (B2301試験、BAT群、FAS\*)

主治医 選択治療	評価 例数	奏効した患者数 (奏効率 [95%CI] (%))	HCTコントロールを 達成した患者数 (割合 [95%CI] (%))	脾臓容積の縮小を 達成した患者数 (割合 [95%CI] (%))
HU	66	1 (1.5 [0.0, 8.2] )	15 (22.7 [13.3, 34.7] )	1 (1.52 [0, 8.2] )
IFN/PEG-IFN	13	0	4 (30.8 [9.1, 61.4] )	0
Anagrelide	8	0	1 (12.5 [0.3, 52.7] )	0
Pipobroman	2	0	1 (50.0 [1.3, 98.7] )	0
IMiDs	5	0	0	0
Observation	17	0	1 (5.9 [0.1, 28.7] )	0

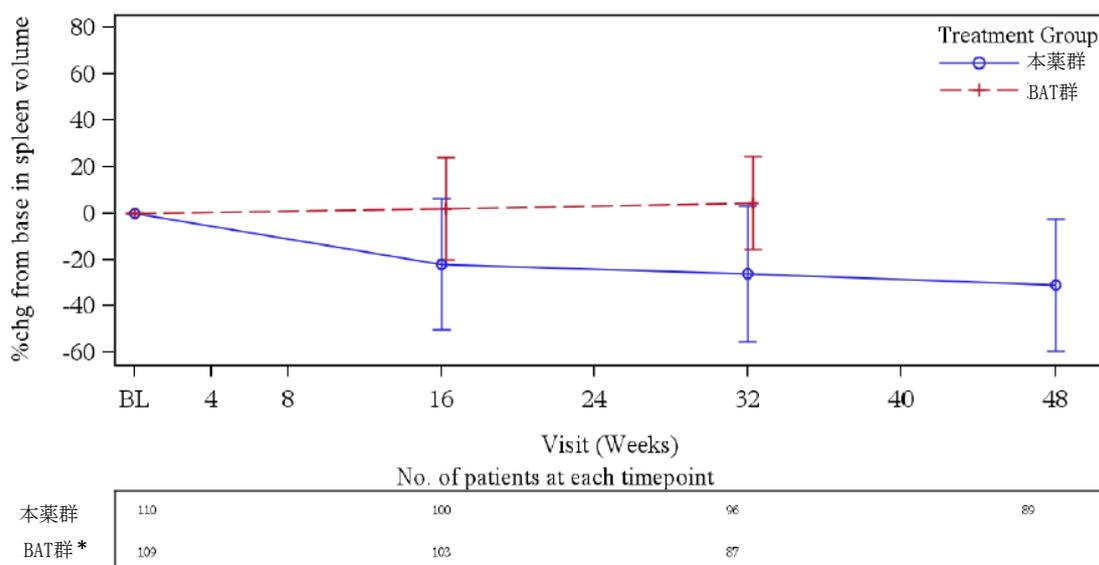
IFN : interferon、PEG-IFN : pegylated-IFN、IMiDs : immunomodulatory drugs、\* : 無作為化後に同意撤回し、治療が実施されなかった 1 例を除く。

HCT 値及び脾臓容積のベースラインからの変化率の推移は、下図のとおりであった。



### HCT 値の推移 (B2301 試験、FAS)

平均値±標準偏差、BAT 群における本薬投与後の結果は集計に含まれていない。



### 脾臓容積のベースラインからの変化率の推移 (B2301 試験、FAS)

平均値±標準偏差、BAT 群における本薬投与後の結果は集計に含まれていない。

\*: 評価例数が 5 例以下の場合には平均値を算出しない計画とされており、BAT 群における第 48 週目の評価例数は 5 例であったことから、平均値は算出されていない。

また、B2301 試験における、主要な副次評価項目と設定された第 48 週時点における持続奏効率及び第 32 週時点の血液学的完全寛解率の結果は下表のとおりであり、いずれの評価項目についても BAT 群と比較して本薬群が上回った。なお、主要評価項目において、本薬群の BAT 群に対する優越性が検証された場合に、主要な副次評価項目に対しても検定が行われることとされ、Hochberg 法を用いて多重性の調整が行われた。

主要な副次評価項目の結果 (B2301 試験、FAS)

	本薬群 110 例	BAT 群 112 例
第 48 週時点の持続奏効患者数*1	22	1
第 48 週時点の持続奏効率 [95%CI] (%)	20.0 [13.0, 28.7]	0.9 [0.0, 4.9]
P 値*2	<0.0001	
第 32 週時点の血液学的完全寛解*3 患者数	26	10
第 32 週時点の血液学的完全寛解率 [95%CI] (%)	23.6 [16.1, 32.7]	8.9 [4.4, 15.8]
P 値*4	0.0028	

\*1：主要評価項目で設定した奏効を第 48 週時点まで持続した患者

\*2：HU 抵抗性又は HU 不耐容で層別した CMH の正確検定、有意水準両側 0.05%

\*3：以下の①～③のすべての基準を満たす。①HCT コントロール、②第 32 週時点の血小板数 40 万/mm<sup>3</sup> 以下、③第 32 週時点の白血球数 1 万/mm<sup>3</sup> 以下

\*4：HU 抵抗性又は HU 不耐容で層別し、ベースラインの白血球数・血小板数の状態 [異常 (白血球数 >1.5 万/mm<sup>3</sup> 若しくは血小板数 >60 万/mm<sup>3</sup>) 又は正常] で調整した CMH の正確検定

さらに、本薬の有効性に係るその他の副次評価項目の概要は、以下のとおりであった。

- 第 32 週目までの血栓塞栓症発生率は、本薬群で 0.9% (1/110 例)、BAT 群で 5.4% (6/112 例) であった。
- 第 32 週目までの MF 又は急性骨髄性白血病への移行率は、本薬群で 2.7 (3/110 例)、BAT 群で 0.9% (1/112 例) であった。
- EORTC QLQ-C30\*の全般的健康状態/QOL スコアについて、本薬群及び BAT 群におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、第 4 週時点ではそれぞれ 6.58±19.00 及び-3.10±18.20、第 32 週時点ではそれぞれ 10.86±20.51 及び-4.82±16.00 であった。

\*：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

なお、本薬群及び BAT 群のいずれにおいても、第 32 週目までに死亡例は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験の BAT 群において、選択された治療により有効性に明らかな差異は認められなかった。また、第 7 週目までに瀉血が 1 回実施された患者の割合が BAT 群と比較して高い傾向は認められず、第 32 週目まで瀉血を実施しなかった患者の割合は BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたことから、HCT コントロールの評価において第 7 週目までに 1 回の瀉血の実施を許容したことが、本薬の有効性評価のバイアスとなった可能性は低いと考える。その上で、B2301 試験における主要評価項目とされた第 32 週時点の奏効率において本薬群の BAT 群に対する優越性が検証されたことに加えて、奏効判定項目とされた HCT コントロール及び脾臓容積の縮小のそれぞれの基準を満たした患者の割合、申請者が提示した他の有効性評価項目の結果において、本薬群が BAT 群を上回る傾向が認められていたこと等を考慮し、HU 抵抗性又は不耐容で瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者に対する、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。なお、血栓塞栓症発生率、MF 又は急性骨髄性白血病への移行率及び全生存期間 (以下、「OS」) について、第 32 週目までの成績ではイベントを発生した患者数が少なく、評価に限界はあるものの、現時点において、本薬の有効性を否定する結果は得られていないと判断した。

ただし、①本薬は長期間の投与が想定されており (「(4)3 投与期間について」の項参照)、第 32 週時点で示された有効性が 48 週を超えて長期間維持されるか否かは明らかではないと考えること、並びに②血栓塞栓症発生率、MF 又は急性骨髄性白血病への移行率及び OS について、より長期間観察した成績が必要と考えられることから、現在継続中の B2301 試験における長期投与した際の有効性及び安全性の結果が得られ次第、医療現場に適切に

情報提供する必要があると考える。

#### 4) 日本人患者における有効性について

B2301 試験に組み入れられた日本人患者における有効性の結果は下表のとおりであった。

日本人患者における有効性の結果 (B2301 試験、FAS)

	本薬群 6例	BAT群 12例
奏効した患者数	4	1
HCTコントロールを達成した患者数	6	4
脾臓容積の縮小を達成した患者数	4	1
第32週時点の奏効率 [95%CI] (%)	66.7% [22.3, 95.7]	8.3% [0.2, 38.5]
第48週時点の持続奏効患者数 <sup>*1</sup>	4	1
第48週時点の持続奏効率 [95%CI] (%)	66.7% [22.3, 95.7]	8.3% [0.2, 38.5]
第32週時点の血液学的完全寛解 <sup>*2</sup> 患者数	2	2
第32週時点の血液学的完全寛解率 [95%CI] (%)	33.3% [4.3, 77.7]	16.7% [2.1, 48.4]

\*1: 主要評価項目で設定した奏効を第48週時点まで持続した患者数

\*2: 以下の①~③のすべての基準満たす。①HCTコントロール、②第32週時点の血小板数が40万/mm<sup>3</sup>以下、③第32週時点の白血球数が1万/mm<sup>3</sup>以下

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験に組み入れられた日本人患者数は限られているものの、主要評価項目に加えて、主要な副次評価項目においても、全体集団との一貫性が示唆される結果が得られており、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。

#### (2) 安全性について (有害事象については、「(iii) 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、以下に示す検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、PV患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果であるMFに対する承認審査時において注意が必要と判断された事象(骨髄抑制、感染症、肺炎、出血、肝機能障害、高血圧、心不全及び間質性肺疾患)(「平成26年5月15日付け審査報告書 ジャカビ錠5mg」参照)に加え、二次性悪性腫瘍であると判断した。また、機構は、本薬をPV患者に使用する場合においても、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について

申請者は、B2301 試験において認められた安全性に係る情報を基に、HU抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有するPV患者における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。

B2301 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。なお、B2301 試験ではBAT群において、第32週目の評価以降に本薬の投与を可能としており、BAT群の86.5%(96/111例)で本薬が投与されたことから、第32週目までの結果に基づき本薬群とBAT群の安全性プロファイルを比較した。

安全性の概要 (B2301 試験)

	例数 (%)		
	第32週目まで		全期間*
	本薬群 110例	BAT群 111例	本薬群 110例
全有害事象	105 (95.5)	104 (93.7)	110 (100)
Grade 3以上の有害事象	36 (32.7)	32 (28.8)	49 (44.5)

	例数 (%)		
	第 32 週目まで		全期間*
	本薬群 110 例	BAT 群 111 例	本薬群 110 例
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	15 (13.6)	10 (9.0)	26 (23.6)
投与中止に至った有害事象	7 (6.4)	1 (0.9)	9 (8.2)
減量又は休薬に至った有害事象	37 (33.6)	16 (14.4)	51 (46.4)

\*: データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで

B2301 試験の第 32 週目までの結果において、BAT 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象 (本薬群、BAT 群、以下、同順) は、貧血 (18.2% (20/110 例)、2.7% (3/111 例))、呼吸困難 (10.0% (11/110 例)、1.8% (2/111 例))、下痢 (14.5% (16/110 例)、7.2% (8/111 例))、筋痙縮 (11.8% (13/110 例)、4.5% (5/111 例))、帯状疱疹 (6.4% (7/110 例)、0%) 及び便秘 (8.2% (9/110 例)、2.7% (3/111 例)) であり、BAT 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade3 以上の有害事象は  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (3.6% (4/110 例)、0%) 及び呼吸困難 (2.7% (3/110 例)、0%) であった。複数例で発現した重篤な有害事象はいずれの群においても認められず、複数例に発現した投与中止に至った有害事象は、本薬群の脾腫 1.8% (2/110 例) であった。いずれかの群において複数例で認められた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発現率が 3%以上高かった減量又は休薬に至った有害事象は、貧血 (11.8% (13/110 例)、0%) 及びそう痒症 (3.6% (4/110 例)、0%) であった。

また、B2301 試験の本薬群において、第 32 週目までに発現が認められず、全期間で発現率が 5%以上であった有害事象は認められなかった。全期間での発現率が 2%以上であった Grade3 以上の有害事象は  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (7/110 例、6.4%)、血小板減少症 (4/110 例、3.6%)、基底細胞癌 (4/110 例、3.6%)、扁平上皮癌 (4/110 例、3.6%) 及び呼吸困難 (3/110 例、2.7%) であった。全期間で複数例に発現した重篤な有害事象は基底細胞癌 (3/110 例、2.7%) 及び胸痛 (2/110 例、1.8%)、複数例に発現した投与中止に至った有害事象は脾腫 (3/110 例、2.7%) 及び骨髄線維症 (2/110 例、1.8%) であった。

PV 患者は B2301 試験の本薬群 (データカットオフ: 2014 年 1 月 15 日)、MF 患者は MF を対象とした第 III 相試験である 351 試験 (データカットオフ: 201●年●月●日) 及び 2352 試験 (データカットオフ: 201●年●月●日) の本薬群のデータを併合し、PV 患者と MF 患者で本薬投与時の安全性プロファイルを比較した (下表)。

#### PV 患者と MF 患者の安全性の概要 (B2301 試験、351 試験及び 2352 試験)

	例数 (%)	
	PV 患者*1	MF 患者*2
	B2301 試験 110 例	351/2352 試験 301 例
投与期間*3 (カ月)	18.6 (0.3–35.9)	33.4 (0.3–47.0)
用量強度*3 (mg/日)	24.8 (6.9–47.0)	27.7 (5.4–49.8)
全有害事象	110 (100)	301 (100)
Grade 3 以上の有害事象	49 (44.5)	204 (67.8)
死亡	0	35 (11.6)
重篤な有害事象	26 (23.6)	166 (55.1)
投与中止に至った有害事象	9 (8.2)	68 (22.6)
減量又は休薬に至った有害事象	51 (46.4)	215 (71.4)

\*1: 開始用法・用量は 10mg BID、最高用法・用量は 25mg BID、\*2: 開始用法・用量は血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上の患者では 15mg BID、20 万/mm<sup>3</sup> 超の患者では 20mg BID、最高用法・用量は 25mg BID、\*3: 中央値 (範囲)

全有害事象、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び休薬又は減量に至った有害事象の発現率について、いずれもMF患者と比較してPV患者で高値を示す傾向は認められなかった。MedDRA基本語（以下、「PT」）別では、MF患者と比較してPV患者において発現率の5%以上高かった有害事象は、そう痒症（PV患者17.3%（19/110例）、MF患者11.0%（33/301例））であった。しかしながら、B2301試験の第32週目までの結果において、そう痒症の発現率はBAT群と比較して本薬群で低値であった（本薬群13.6%（15/110例）、BAT群22.5%（25/111例））。

PV患者とMF患者では、実施時期、開始用量等の差異により投与期間及び用量強度に患者間で違いが認められるため、比較には限界があるものの、PV患者とMF患者で本薬投与時の安全性プロファイルは類似しており、PV患者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301試験において、BAT群と比較して本薬群で、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量又は休薬に至った有害事象の発現率が高いものの、認められた事象はMF患者において既知の有害事象であることから、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により本薬は忍容可能であると考え。ただし、BAT群と比較して本薬群で発現率が一定以上高かった有害事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

## 2) 日本人患者における本薬の安全性について

機構は、日本人患者における安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

B2301試験における日本人集団と外国人集団の安全性の概要は、下表のとおりであった。

日本人集団及び外国人集団における安全性の概要（B2301試験）

	例数 (%)					
	日本人集団			外国人集団		
	第32週目まで		全期間*	第32週目まで		全期間*
	本薬群	BAT群	本薬群	本薬群	BAT群	本薬群
	6例	12例	6例	104例	99例	104例
全有害事象	6 (100)	12 (100)	6 (100)	99 (95.2)	92 (92.9)	104 (100)
Grade 3以上の有害事象	1 (16.7)	5 (41.7)	1 (16.7)	35 (33.7)	27 (27.3)	48 (46.2)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (25.0)	0	15 (14.4)	7 (7.1)	26 (25.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	7 (6.7)	1 (1.0)	9 (8.7)
減量又は休薬に至った有害事象	0	1 (8.3)	0	37 (35.6)	15 (15.2)	51 (49.0)

\*：データカットオフ（2014年1月15日）まで

B2301試験の全期間（データカットオフ（2014年1月15日））の本薬群において、日本人集団で2例以上に発現し、外国人患者と比較して発現率が高い有害事象は下痢（日本人患者50.0%（3/6例）、外国人患者17.3%（18/104例）、以下同順）、鼻咽頭炎（33.3%（2/6例）、10.6%（11/104例））及び紫斑（33.3%（2/6例）、0%）であった。日本人集団において発現したGrade 3以上の有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び減量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、B2301試験の本薬群に組み入れられた日本人患者は極めて限られており、BAT群に組み入れられた日本人患者のうち11例に本薬が投与されていたことから、当該患者における安全性についても確認した（下表）。

**BAT 群で本薬が投与された患者における安全性の概要 (B2301 試験)**

	例数 (%)	
	日本人集団 11 例	外国人集団 85 例
全有害事象	11 (100)	75 (88.2)
Grade 3 以上の有害事象	7 (63.6)	20 (23.5)
死亡	1 (9.1)	1 (1.2)
重篤な有害事象	4 (36.4)	15 (17.6)
投与中止に至った有害事象	3 (27.3)	6 (7.1)
減量又は休薬に至った有害事象	9 (81.8)	24 (28.2)

**BAT 群で本薬が投与された日本人集団において複数例で発現した有害事象 (B2301 試験)**

基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)			
	日本人集団 11 例		外国人集団 85 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	5 (45.5)	0	5 (5.9)	0
鼻咽頭炎	5 (45.5)	0	1 (1.2)	0
貧血	4 (36.4)	2 (18.2)	16 (18.8)	0
高血圧	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (4.7)	1 (1.2)
不眠症	3 (27.3)	0	3 (3.5)	0
頭痛	3 (27.3)	0	10 (11.8)	0
倦怠感	3 (27.3)	0	0	0
紫斑	3 (27.3)	0	0	0
発熱	2 (18.2)	0	6 (7.1)	1 (1.2)
下痢	2 (18.2)	0	5 (5.9)	0
帯状疱疹	2 (18.2)	1 (9.1)	5 (5.9)	0
ヘモグロビン減少	2 (18.2)	1 (9.1)	4 (4.7)	1 (1.2)
咳嗽	2 (18.2)	0	4 (4.7)	0
背部痛	2 (18.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
感覚鈍麻	2 (18.2)	0	1 (1.2)	0
ALT 増加	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0
AST 増加	2 (18.2)	0	0	0

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

全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、及び減量又は休薬に至った有害事象の発現率はいずれも外国人集団と比較して日本人集団で高値を示した。日本人集団において死亡に至った有害事象は多臓器不全/血液量減少性ショック 1 例、重篤な有害事象は脾破裂、帯状疱疹、前腕骨折及びネフローゼ症候群/肺高血圧症/播種性血管内凝固/多臓器不全/血液量減少性ショック各 1 例、投与中止に至った有害事象は B 型肝炎、貧血及び多臓器不全/血液量減少性ショック各 1 例であり、うち脾破裂、帯状疱疹、肺高血圧症及び B 型肝炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。日本人集団で複数例に認められた有害事象について、発現率はいずれも外国人集団と比較して日本人集団で高かったが、複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は貧血のみであった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対する本薬の投与経験は限られており、PV 患者における本薬の安全性プロファイルの国内外差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有害事象が認められており、本邦での使用においては注意が必要であると考え。また、製造販売後には、更なる安全性情報の収集が必要と考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、以下の項では、B2301 試験において発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象のうち、初回承認時の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項に設定されていなかった二次性悪性腫瘍及び呼吸困難について検討を行った。

### 3) 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

B2301 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は下表のとおりであり、第 32 週目までの結果において、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍、重篤な二次性悪性腫瘍、投与中止に至った二次性悪性腫瘍の発現率はいずれも BAT 群と比較して本薬群の発現率が高値であった。なお、両群において発現した二次性悪性腫瘍について、いずれも治験治療との因果関係は否定されている。

発現した二次性悪性腫瘍の内訳から、二次性悪性腫瘍の発現率が BAT 群と比較して本薬群で高値を示したことは、非黒色腫皮膚癌（以下、「NMSC」）\*の発現率の差異（本薬群 3.6%（4/110 例）、BAT 群 1.8%（2/111 例））に起因していると考えられた。NMSC の発現率が BAT 群と比較して本薬群で高値を示した要因の一つとして、NMSC 又は皮膚の前癌症状の既往歴があった患者は、BAT 群と比較して本薬群で多かった（本薬群 10.9%（12/110 例）、BAT 群 6.3%（7/111 例））ことが考えられる。

\*: NMSC として、基底細胞癌、基底扁平上皮癌、皮膚基底有棘細胞癌、ポーエン病、プシュケ・レーベンシュタイン腫瘍、皮膚上皮内癌、転移性耳悪性腫瘍、汗孔癌、脂腺癌、皮膚癌、転移性皮膚癌、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌、転移性扁平上皮癌及びケラトアカントーマが集計された。

二次性悪性腫瘍の発現状況（B2301 試験）

	例数 (%)		
	第 32 週目まで		全期間*
	本薬群 110 例	BAT 群 111 例	本薬群 110 例
全有害事象	6 (5.5)	3 (2.7)	11 (10.0)
Grade 3 以上の有害事象	5 (4.5)	2 (1.8)	10 (9.1)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	3 (2.7)	1 (0.9)	6 (5.5)
投与中止に至った有害事象	1 (0.9)	0	2 (1.8)
減量又は休薬に至った有害事象	0	0	0
基底細胞癌	3 (2.7)	1 (0.9)	6 (5.5)
扁平上皮癌	2 (1.8)	0	4 (3.6)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ポーエン病	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚上皮内癌	0	0	1 (0.9)
悪性黒色腫	0	1 (0.9)	0
急性白血病	1 (0.9)	0	1 (0.9)
乳癌	1 (0.9)	0	1 (0.9)
直腸 S 状部癌	0	0	1 (0.9)

\*: データカットオフ（2014 年 1 月 15 日）まで

また、MF 患者を対象とした 251 試験、351 試験及び 2352 試験について、初回承認時のデータカットオフ時点での解析以降も本薬が継続投与されており、新たなデータカットオフ時点での MF 患者における二次性悪性腫瘍の発現状況についても検討した。MF 患者を対象とした 251 試験（データカットオフ：2010 年 12 月 15 日）、351 試験（データカットオフ：2010 年 12 月 15 日）及び 2352 試験（データカットオフ：2010 年 12 月 15 日）の本薬群のデータを併合した結果において、二次性悪性腫瘍は 116/615 例（18.9%）に認められ、このうち、Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍は 59 例（9.6%）、重篤な二次性悪性腫瘍は 52 例（8.5%）に認められた。また、NMSC は 75 例（12.2%）に認められ、このうち、Grade 3 以上の NMSC

は 24 例 (3.9%)、重篤な NMSC は 11 例 (1.8%) に認められた。NMSC の内訳 (MedDRA PT) は、基底細胞癌 37 例 (6.0%)、扁平上皮癌 29 例 (4.7%)、皮膚有棘細胞癌 19 例 (3.1%)、皮膚癌 7 例 (1.1%)、ポーエン病、転移性扁平上皮癌各 2 例 (0.3%) であった。NMSC 以外で発現率が高かった二次性悪性腫瘍 (MedDRA PT) は、急性骨髄性白血病 18 例 (2.9%)、前立腺癌 5 例 (0.8%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験の第 32 週目までの結果において、BAT 群と比較して本薬群の二次性悪性腫瘍の発現率が高値を示していること、本薬投与後に NMSC 以外の二次性悪性腫瘍の発現も認められていることから、本薬の投与にあたっては NMSC 以外の二次性悪性腫瘍も含め、二次性悪性腫瘍全般の発現に注意する必要があると考える。本薬投与中は、定期的な患者の観察を行い、発現が認められた際には適切な治療がなされるよう、資材等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 4) 呼吸困難

申請者は、本薬投与による呼吸困難について、以下のように説明している。

B2301 試験の第 32 週目までの結果において、呼吸困難は本薬群 10.0% (10/110 例)、BAT 群 1.8% (2/111 例) に認められ、うち Grade 3 以上の呼吸困難は本薬群 2.7% (3/110 例) に認められた。両群において認められた呼吸困難はいずれも非重篤であり、減量又は休薬に至った呼吸困難は本薬群の 1 例に認められたが、呼吸困難による投与中止は認められなかった。B2301 試験の全期間 (データカットオフ: 2014 年 1 月 15 日) の本薬群において、呼吸困難は 13.6% (15/110 例) に認められたが、第 32 週日以降に Grade 3 以上の呼吸困難、重篤な呼吸困難及び投与中止に至った呼吸困難は認められなかった。なお、本薬群において呼吸困難を発現した患者のうち 8/15 例は呼吸器関連事象又は心血管疾患の既往を有しており、8/15 例は呼吸器関連事象、心疾患、体液貯留関連事象等の呼吸困難を誘発させると考えられる事象を合併していた。

MF 患者を対象とした第Ⅲ相試験における呼吸困難の発現率は、351 試験 (データカットオフ: 201●年●月●日) では本薬群 17.4% (27/155 例)、プラセボ群 17.2% (26/151 例)、2352 試験 (データカットオフ: 201●年●月●日) では本薬群 15.8% (23/146 例)、BAT 群 17.8% (13/73 例) であり、対照群と比較して本薬群において発現率が高い傾向はなかったのに対し、PV 患者を対象とした B2301 試験において、BAT 群と比較して本薬群における呼吸困難の発現率が高値となった原因は明らかではないが、重篤な呼吸困難や呼吸困難による投与中止は認められておらず、多くの患者で本薬の用量調節を行うことなく投与継続が可能であったことから、現時点において PV 患者において呼吸困難の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承するが、臨床試験において検討された患者数は限られていることから、引き続き呼吸困難の発現に関する情報を収集し、新たな臨床上の問題が認められた場合には、適切に対応する必要があると考える。

#### 5) その他

機構は、MF 患者において、休薬又は投与中止後の離脱症状及び反跳症状が懸念されたこと (「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照) から、本薬投与中止後の有害事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与後の離脱症状及び反跳現象について、B2301 試験のデータカットオフ (2014 年 1 月 15 日) までに本薬を中止した 17 例、及び 256 試験の PV 患者のうち、データカットオフ (201●年●月●日) までに本薬を中止した 8 例において、本薬の投与中止後に離脱症状及

び反跳現象と考えられる有害事象の発現は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、PV 患者で離脱症状及び反跳現象と特定される事象が発現した患者は認められていないものの、MF 患者においては本薬投与中止後の離脱症状及び反跳現象が懸念されており、臨床試験において検討された PV 患者は限られていることから、引き続き離脱症状及び反跳現象と関連する可能性のある有害事象の発現に関する情報を収集し、新たな臨床上の問題が認められた場合には、適切に対応する必要があると考える。

### (3) 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、「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 瀉血や HU による適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はこれらの治療が不適當と判断される場合に、本薬の投与を考慮すること。
- 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。

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と記載整備し、設定することは可能と判断した。また、臨床試験に組み入れられた対象患者の詳細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おいて以下の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- HU による適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又は HU による治療が不適當と判断される場合に本薬の投与を考慮すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本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

血液学の代表的な教科書である、Williams Hematology, Eighth Edition (McGraw-Hill, 2010) において、本薬の PV を対象とした海外第 II 相試験 (256 試験) に基づき、本薬は脾腫を縮小させ、脾腫に伴う症状を緩和させる旨が記載されていた。

一方、同様に血液学の代表的な教科書である Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA)、並びに国内外の診療ガイドラインである、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 (金原出版株式会社, 2013 年) (以下、「国内ガイドライン」) 及び米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 4 月 2 日版) において、PV に対する本薬に関する記載はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験の結果 (「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照) から、本薬は、HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

### 2) 本薬の投与対象について

機構は、B2301 試験の対象とならなかった瀉血依存のない又は脾腫のない PV 患者に対する本薬の使用について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PV 患者に対する根治的な治療は確立しておらず、第一選択治療として HCT 値 45%未満とすることを目標に瀉血が実施されているが (N Engl J Med 2013; 368: 22-33)、瀉血のみで

コントロールが不十分な患者、瀉血のコンプライアンスが悪い、又は瀉血不耐容な患者に対して細胞減少療法が推奨されており、現在、細胞減少療法の第一選択薬はHUである（Expert Opin Emerg Drugs, 2013; 18: 393-404）。HUでHCT値を45%未満にコントロールすることが不可能な場合、HUに加え瀉血が実施されることが多く、瀉血依存状態であることがELNのHU抵抗性の基準の1つとなっている（Br J Haematol 2010; 148: 961-3）。また、PV患者において脾腫の縮小は重要な治療目標の一つであると考え（「(1) 有効性について」の項参照）。B2301試験では、HU抵抗性又は不耐容の患者に対して、本薬の投与によりHCT値をコントロールすることが可能であり、かつ脾腫が縮小することの確認を目的としており、有効性を適切に評価するために、瀉血依存かつ脾腫を有する患者を対象とする必要があると考え、投与対象を設定した。

B2301試験の対象とならなかった瀉血依存のない又は脾腫のない患者に対する投与について、下記のように考える。

- 瀉血依存のない患者：  
瀉血依存のない患者に対する臨床試験成績はないものの、B2301試験において、本薬の投与により瀉血に依存することなくHCT値のコントロールと脾臓容積の縮小が期待できる結果が得られていることから、既存治療が効果不十分又は不適切なPV患者は瀉血依存か否かに係らず本薬の投与対象になると考える。
- 脾腫のない患者：  
B2301試験において、脾臓容積が450cm<sup>3</sup>以上の患者において、脾臓容積により第32週時点におけるHCTコントロールの基準に合致した患者の割合に差は認められなかった。256試験では触知可能な脾腫のない患者が9/34例組み入れられており、触知可能な脾腫の有無によりHCTコントロール達成率の推移に明らかな差はなく、第192週時点におけるHCTコントロール達成率は、触知可能な脾腫を有する患者で64.0%（16/25例）、触知可能な脾腫のない患者で77.8%（7/9例）であったことも踏まえ、脾臓容積に関係なく、本薬の投与によりHCT値のコントロールが可能となると考えられる。また、256試験において、触知可能な脾腫の有無により有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。したがって、既存治療が効果不十分又は不適切なPV患者は脾臓容積に関わらず本薬の投与対象になると考える。なお、現在、HU抵抗性又は不耐容で触知可能な脾腫のないPV患者を対象として本薬の有効性及び安全性を確認することを目的とした臨床試験（B2401試験）を実施中である。

以上を踏まえ、効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適切な場合）」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意において、瀉血若しくはHUによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はこれらの治療が不相当と判断される場合に投与を考慮する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、本薬の適応患者の選択にあたっては、臨床試験の結果を十分理解する必要があると考え、効能・効果に関連する使用上の注意において、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旨を注意喚起することとした。なお、HU単独投与でHCT値が35～48%にコントロールされているもののPV関連症状（疲労感、かゆみ、筋肉痛、寝汗及び発汗）が認められる患者を対象に、本薬の有効性と安全性をHU投与継続と比較する二重盲検無作為化比較試験（RELIEF試験）を実施したが、当該試験において本薬の有効性は示されなかった（American Society of Hematology Annual Meeting, 2014: abstract 3168）ことから、HU単独投与でHCT値が安定している患者に対する投与は推奨できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301試験の結果に基づき、本薬の投与が推奨される対象は、HU抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有するPV患者であると考え。しかしながら、あらゆるリスク群のPV患者に瀉血が推奨されていること（国内ガイドライン）を考慮すると、本薬を含め、薬物治

療を開始する PV 患者は瀉血依存状態となっているものと考えられる。また、本薬に一定の脾臓縮小効果はあるものの、脾腫の有無に係らず一定の HCT コントロールが期待されることから、脾腫を有する PV 患者に限定する必要性は乏しいと考える。

以上より、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、慎重な患者選択が行われること、HU 抵抗性又は不耐容な PV 患者に対する治療法は限られていること等を考慮すると、B2301 試験に組み入れられた患者の詳細等について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、適応患者の選択にあたり、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を前提として、効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定することは可能と判断した。なお、B2401 試験の結果が得られ次第、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

#### (4) 用法・用量について

申請用法・用量は、既承認の内容と同一の「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。」と設定されていた。また、B2301 試験における開始用量及び用量調節の基準は、MF を対象とした臨床試験での基準とは異なることから、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意において、PV に対する用量調節の基準が追加されて、MF 患者と共通の項目が一部変更されていた。

機構は、本項における以下の検討の結果、用法・用量を「通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。」と記載整備した上で設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記のようにすることが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（下線部は今回の追加又は修正箇所）

#### 全効能共通

- 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。
- 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本薬の初回投与後、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。

#### 骨髄線維症患者の場合

- 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 <sup>3</sup> 超	1 回 20mg 1 日 2 回
10 万/mm <sup>3</sup> 以上 20 万/mm <sup>3</sup> 以下	1 回 15mg 1 日 2 回

\*：血小板数 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、臨床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/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に投与可能と判断する場合、1 回 5mg 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 1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

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

- 本薬の投与中に好中球数が500/mm<sup>3</sup>未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 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。

#### 真性多血症患者の場合

- 血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、臨床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/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 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	5万/mm <sup>3</sup> 以上、10万/mm <sup>3</sup> 未満	減量
	5万/mm <sup>3</sup> 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

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

#### 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。

B2301試験では、下記の点から、開始用法・用量を10mg BIDとし、25mg BIDを上限として患者毎の至適用量を選択すると設定して実施した結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、B2301試験に基づき申請用法・用量を設定した。PVとMFに対する最大用法・用量は同一であり、PVとMFに対して本薬を使用するのは、同じ診療科であると考えられたことから、PVに対する用法・用量はMFと同一の「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。」とし、開始用法・用量は、MFと同様に用法・用量に関連する使用上の注意において、設定することとした。

- 海外第II相試験(256試験)において、10mg BID、25mg BID及び50mg QDで8週間反復投与したとき、有効性に明確な違いはなかったものの、10mg BIDでは、25mg BID及び50mg QDと比較して有害事象の発現率が低い傾向が認められたこと。

- 海外第Ⅱ相試験（256 試験）において、投与 8 週以降に患者ごとの有効性及び安全性に応じて用量調節した結果、データカットオフ（2010 年 6 月 18 日）時点における 1 日平均用量の平均値は 25.3mg であったこと。しかしながら、10mg BID（1 日総投与量 20mg）よりも高用量又は低用量で維持された患者が存在したこと。
- 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（251 試験）の結果、本薬 BID 投与時の MTD は 25mg BID であり、最大用量を 25mg BID と設定することは可能と考えたこと。

PV 患者に対する開始用法・用量（10mg BID）について、MF 患者に対する開始用法・用量（15 又は 20mg BID）と異なるものの、MF 患者と比較して PV 患者では同一用量投与時の曝露量が高値となることが示唆されており（「(i) <審査の概略> (2) PV 患者と MF 患者との間での本薬の PK の差異について」の項参照）、PV 患者における 10mg BID 反復経口投与時の AUC<sub>ss</sub>（平均値±標準偏差、2,739±1,316 nmol・h/L）と、MF 患者のデータを用いた PPK 解析で得られた CL/F の個別別ベイズ推定値を用いて算出した 15 及び 20mg BID 反復経口投与時の AUC<sub>ss</sub>（平均値±標準偏差）の推定値（それぞれ 2,719±1,323 及び 3,540±1,319nmol・h/L）は同程度であったことから、臨床薬理学的な観点から、MF 患者と PV 患者に対して異なる開始用法・用量とすることの適切性は裏付けられていると考える。また、PV 患者に対する 1 回最大用量については、①PV 患者のデータを用いた PPK 解析及び MF 患者のデータを用いた PPK 解析に基づき推定した 25mg BID 反復経口投与時の AUC<sub>ss</sub> は、MF 患者と比較して PV 患者で高値を示したものの、PV 患者における AUC<sub>ss</sub> の個別値は MF 患者の AUC<sub>ss</sub> の個別値の範囲内であったこと、②B2301 試験の本薬群において 25mg BID で投与した患者が認められ（データカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点で 12/110 例）、25mg BID で投与した PV 患者において安全性上の特段の問題は認められなかったことから、PV 患者に対する 1 回最大用量を MF 患者と同様に 25mg と設定することは可能と考える。

さらに、B2301 試験ではベースライン時の血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者を除外していたが、下記の点を踏まえ、血小板数 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する開始用量を MF 患者と同様に 5mg BID と設定することは可能と考え、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起することとした。

- B2301 試験では、本薬の投与開始後に血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満となった場合には用量調節して投与継続可能としており、血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満となった本薬群の 15/110 例のうち、急性白血病により試験中止した 1 例を除き本薬の投与継続が可能であったこと。また、血小板数の低下により本薬の休薬に至り、血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上に回復したことにより投与再開した患者における、投与再開時の用法・用量は 1 日総投与量として 10mg 以上であり、当該患者において、投与再開時に安全性上の特段の問題は認められていないこと。
- MF に対して血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者では開始用量を 5mg BID としており、製造販売後安全性情報（調査期間：2014 年 2 月 22 日～2015 年 2 月 22 日）において、血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者で本薬 5mg BID から開始した際に新たな安全性上の問題は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されていることから、当該試験における用法・用量に基づき、PV 患者に対する開始用法・用量を 10mg BID、最大用法・用量を 25mg BID と設定することは適切と考える。なお、設定された用法・用量の適切性に関する臨床薬理学的な観点からの申請者の考察は、PPK 解析の結果等に基づいていることから、根拠としては乏しいと考える。

血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する開始用法・用量に関して、下記の理由から、設定された開始用法・用量が適切か否かについては不明と考えるが、HU 抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する PV 患者に対する治療選択肢は極めて限られて

いること等を考慮すると、ベースライン時に血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する本薬投与を制限するまでの必要性は低いと考える。したがって、現時点においてベースライン時に血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の PV 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、本薬を投与する場合においては、低用量から慎重に投与を開始する必要がある。なお、MF 患者と同様、本薬の製造販売後において、血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の PV 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。

- 256 試験及び B2301 試験では、血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者は対象からは除外されており、本薬投与の有効性及び安全性は不明であること。
- PV 患者と MF 患者における本薬の PK は異なることが示唆されており（「(i) <審査の概略> (2) PV 患者と MF 患者との間での本薬の PK の差異について」の項参照）、MF 患者に対する本薬の開始用法・用量の設定が PV 患者に適用できるか否かは不明であると考えられること。

## 2) 用量調節について

申請者は、本薬の減量、休薬及び増量の目安について、以下のように説明している。

B2301 試験では、定期的に血球数をモニタリングし、血球数に基づく本薬の減量、休薬及び増量の基準を設定して実施し、当該基準に基づき用量調節することにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、B2301 試験における用量調節基準に基づき、本薬の減量、休薬又は増量の目安を設定した。好中球数に基づく休薬基準については B2301 試験の設定と異なるが、MF 患者を対象とした臨床試験と B2301 試験における基準の設定根拠は下記のとおりであり、MF に対する承認以降、好中球減少症に関連した新たな安全性上の問題は認められていないため、PV においても MF と同じく好中球数を 500/mm<sup>3</sup> 未満で休薬する基準とすることは可能と考え、500/mm<sup>3</sup> 未満で休薬と設定した。

- MF 患者では、骨髄の線維化に伴い、好中球数は低いことが想定されたことから、休薬基準を 1,000/mm<sup>3</sup> 未満にすると本薬の作用機序に基づく血球減少に伴い投薬を継続することができない場合を想定し、好中球数を 500/mm<sup>3</sup> 未満で休薬する基準とした。
- PV 患者は骨髄の線維化がなく、MF 患者と比較し好中球数は高いと考えられたため、1000/mm<sup>3</sup> 未満で休薬する基準とした。

また、増量のタイミングについて、251 試験において HCT 値の平均値が投与開始後、第 8～12 週にかけて低下し、その後は安定して推移したことから、B2301 試験において、増量基準を設定した上で、第 4 週時点及び第 8 週時点、第 8 週日以降は前回の増量から 2 週間以上の間隔をあけて増量可能と設定したが、患者によっては速やかな効果発現のために増量が必要となる場合もあると考えられる。B2301 試験において、第 8 週目までに認められた血液毒性は、Grade 3 の血小板数減少症 2 例を除き、いずれも Grade 1 又は 2 であり、認められた有害事象は管理可能と考えられたことから、MF と同様に、第 4 週日以降は、2 週間以上の間隔をあけて増量可能となる設定とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PV に対する用量調節基準について、MF に対する用量調節基準が適用できるか否かは明らかではなく、B2301 試験において設定された基準以外の設定としたときの安全性は不明であることから、好中球数に基づく休薬基準についても他の用量調節基準と同様に B2301 試験に基づく設定（好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で休薬）とすることが適切と考える。増量のタイミングについて、本薬の増量は血球数に基づき判断することとされており、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、B2301 試験における設定を資材等で情報提供した上で、第 4 週日以降に 2 週間以上の間隔をあけて増量可能と設定することは可能と考える。

### 3) 投与期間について

機構は、PV 患者に対して推奨される本薬の投与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。

PV 患者において、心血管系イベント、血栓症等の合併症のリスクを低減するためには、安定して HCT を 45%未満にコントロールすることが重要である (N Engl J Med 2013; 368: 22-33)。本薬は、既存治療が効果不十分又は不適当な PV 患者において HCT 値をコントロールすることが期待できる薬剤であり、患者ごとに有効性及び安全性を考慮しながら、本薬を継続投与する必要があると考える。したがって、現時点において推奨投与期間を設定することは考えていない。

なお、B2301 試験の 2014 年 1 月 15 日のデータカットオフ時点において、本薬群の 93/110 例 (84.5%) が投与を継続していた。また、PV 患者に対する効能・効果を追加する一部変更申請後に、B2301 試験の治験実施計画書を改訂し、更なる本薬長期投与時の有効性及び安全性データを探索的に評価するために、投与期間を更に 48 週間延長して合計 256 週間 (5 年間) とした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PV 患者に対して本薬を長期投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は限られていることから、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はできないと考える。したがって、現在継続中の B2301 試験における長期投与した際の有効性及び安全性の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、PV 患者に対して本薬を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、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### (5) 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、承認日以降に本薬が投与された PV 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査 (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、間質性肺炎及び NMSC 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機能障害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、有害事象の発現率が肝機能障害又は腎機能障害を有しない患者と比較して高いため、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での有害事象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、本薬との関連は明確ではないものの、本薬投与群で発現率が高いため、発現状況を注意深く確認する必要がある事象として重点調査項目に設定した NMSC について、PV 患者を対象とした B2301 試験における本薬群の第 48 週目までの重篤な NMSC の発現率 (2.7%) を考慮し、48 週の観察期間経過症例として 120 例と設定した。

PV 患者を対象とした B2301 試験及び 256 試験における有害事象の発現状況から、本薬投与継続に伴い有害事象の発現率の上昇は認められず、本調査の目標症例数の設定根拠としている NMSC に関連する重篤な有害事象は、すべて 2 年以内の時期に発現していた。一方、臨床試験において 48 週間を超えて本薬を投与した日本人患者の安全性情報が得られておらず、また 256 試験の約 3 年 (1,093 日) 時点における本薬の服用継続率は 64.7% (22 例

134例)であり、本薬は本邦においても長期使用が予想されることから、本調査の観察期間を3年と設定した。

なお、本調査の中間解析については、投与開始1年の調査票が目標症例数の半数が集積された時点で1回目の中間解析を実施し、当該中間解析結果等に基づき、調査方法や調査内容の変更の可否等を検討する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

承認申請時に提出された日本人PV患者における本薬の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、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。

本調査の重点調査項目に設定したNMSCについては、本薬の投与後にNMSC以外の悪性新生物が発現していることから、二次性悪性腫瘍に変更することが適切と考える。また、目標症例数及び観察期間については、二次性悪性腫瘍の発現状況を踏まえ、見直しを行う必要があると考える。さらに、現在実施中のMFを対象とした製造販売後調査においても、重点調査項目として二次性悪性腫瘍を新たに設定する必要があると考える。

### (iii) 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「(ii) 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) 海外第I相試験 (A2102 試験)

有害事象は14/24例(58.3%)に認められ、いずれもGrade 1又は2であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は11/24例(45.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、悪心8例(33.3%)、毛包炎、浮動性めまい及び頭痛各4例(16.7%)であった。

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。

#### (2) 海外第I相試験 (A2103 試験)

有害事象は4/23例(17.4%)に認められ、いずれもGrade 1又は2であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は1/23例(4.3%)に認められた。

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。

#### (3) 国際共同第III相試験 (B2301 試験)

有害事象は、第32週目までの本薬群で105/110例(95.5%)、BAT群で104/111例(93.7%)、全期間(データカットオフ(2014年1月15日)まで)の本薬群で110/110例(100%)に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ65/110例(59.1%)、37/111例(33.3%)、78/110例(70.9%)に認められた。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る。

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 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)					
	第 32 週目まで				全期間*	
	本薬群 110 例		BAT 群 111 例		本薬群 110 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	105 (95.5)	36 (32.7)	104 (93.7)	32 (28.8)	110 (100)	49 (44.5)
血液及びリンパ系障害						
貧血	20 (18.2)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	27 (24.5)	2 (1.8)
血小板減少症	9 (8.2)	4 (3.6)	12 (10.8)	2 (1.8)	13 (11.8)	4 (3.6)
胃腸障害						
下痢	16 (14.5)	0	8 (7.2)	1 (0.9)	21 (19.1)	0
腹痛	10 (9.1)	1 (0.9)	13 (11.7)	0	12 (10.9)	2 (1.8)
便秘	9 (8.2)	0	3 (2.7)	0	12 (10.9)	1 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	16 (14.5)	0	17 (15.3)	3 (2.7)	19 (17.3)	0
無力症	8 (7.3)	2 (1.8)	12 (10.8)	0	10 (9.1)	2 (1.8)
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	10 (9.1)	0	9 (8.1)	0	13 (11.8)	0
带状疱疹	7 (6.4)	0	0	0	11 (10.0)	2 (1.8)
臨床検査						
体重増加	6 (5.5)	0	1 (0.9)	0	13 (11.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
筋痙縮	13 (11.8)	1 (0.9)	5 (4.5)	0	15 (13.6)	1 (0.9)
関節痛	8 (7.3)	0	7 (6.3)	1 (0.9)	13 (11.8)	0
神経系障害						
頭痛	18 (16.4)	1 (0.9)	21 (18.9)	1 (0.9)	23 (20.9)	2 (1.8)
浮動性めまい	13 (11.8)	0	11 (9.9)	0	15 (13.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	11 (10.0)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	15 (13.6)	3 (2.7)
咳嗽	9 (8.2)	0	6 (5.4)	0	13 (11.8)	0
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	15 (13.6)	1 (0.9)	25 (22.5)	4 (3.6)	19 (17.3)	1 (0.9)
血管障害						
高血圧	5 (4.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	11 (10.0)	2 (1.8)

\*: データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで

重篤な有害事象は、第 32 週目までの本薬群で 15/110 例 (13.6%)、BAT 群で 10/111 例 (9.0%)、全期間 (データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで) の本薬群で 26/110 例 (23.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、第 32 週目までの本薬群で基底細胞癌、胸痛、白血球増加症、好中球減少症、うっ血性心不全、白内障、緑内障、網膜剥離、歯組織の壊死、ウイルス性気管支炎、憩室炎、肺炎、トリコモナス性外陰部膣炎、腰椎骨折、処置後出血、脾破裂、筋力低下、急性白血病、乳癌、骨髄線維症、神経学的症状、及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例 (0.9%)、BAT 群で心房細動、急性心筋梗塞、頻脈、憩室炎、肺炎、蜂巣炎、胃腸炎、転倒、硬膜下血腫、痛風、悪性黒色腫、膀胱障害、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (0.9%) であった。また、全期間 (データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで) の本薬群では上記に加えて、基底細胞癌 2 例 (1.8%)、心房細動、胸痛、胃静脈瘤出血、直腸出血、带状疱疹、骨髄炎、歯膿瘍、肋骨骨折、脱水、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、脊椎すべり症、皮膚上皮内癌、直腸 S 状結腸癌、扁平上皮癌、急性腎不全及び低血圧各 1 例 (0.9%) が認められた。このうち、本薬群の白血球増加症、白内障、網膜剥離、処置後出血、歯組織の壊死、好中球減少症及び带状疱疹各 1 例、BAT 群の深部静脈血栓症、肺塞栓症及び頻脈各 1 例では、治験治療との因果関係は否定されなかった。

治験治療の中止に至った有害事象は、第 32 週目までの本薬群で 7/110 例 (6.4%)、BAT 群で 1/111 例 (0.9%)、全期間 (データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで) の本薬群で 9/110 例 (8.2%) に認められた。認められた治験治療の中止に至った有害事象は、本薬群で脾腫 2 例 (1.8%)、骨髓線維症、白血球増加症、血小板増加症、血小板数増加、急性白血病及び浮動性めまい各 1 例 (0.9%)、BAT 群で脾腫 1 例 (0.9%) であった。また、全期間 (データカットオフ (2014 年 1 月 15 日) まで) の本薬群では上記に加えて、脾腫、骨髓線維症、肝腫大及び直腸 S 状結腸癌各 1 例 (0.9%) が認められた。このうち、本薬群の血小板数増加、浮動性めまい及び血小板増加症各 1 例、BAT 群の不整脈 1 例では、治験治療との因果関係は否定されなかった。

#### (4) 海外第Ⅱ相試験 (256 試験)

##### ①PV 患者

有害事象は 34/34 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 34/34 例 (100%) 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 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%)	
	34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	34 (100)	15 (44.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	26 (76.5)	2 (5.9)
白血球減少症	8 (23.5)	0
血小板減少症	15 (44.1)	3 (8.8)
胃腸障害		
腹痛	5 (14.7)	0
便秘	4 (11.8)	0
下痢	10 (29.4)	0
嘔吐	6 (17.6)	1 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	4 (11.8)	1 (2.9)
疲労	5 (14.7)	1 (2.9)
発熱	8 (23.5)	1 (2.9)
感染症及び寄生虫症		
気管支炎	5 (14.7)	0
膀胱炎	4 (11.8)	0
带状疱疹	5 (14.7)	0
インフルエンザ	6 (17.6)	0
口腔ヘルペス	4 (11.8)	1 (2.9)
上気道感染	5 (14.7)	0
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (11.8)	0
体重増加	7 (20.6)	0
代謝及び栄養障害		
高尿酸血症	4 (11.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	7 (20.6)	0
背部痛	9 (26.5)	0
神経系障害		
浮動性めまい	5 (14.7)	0
精神障害		
不眠症	4 (11.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	8 (23.5)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	4 (11.8)	0
皮膚及び皮下組織障害 そう痒症	4 (11.8)	0

重篤な有害事象は、11/34 例 (32.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は肺炎 3 例 (8.8%)、貧血、血小板減少症、心房粗動、うっ血性心不全、胃静脈瘤出血、イレウス、食道静脈瘤、偶発的過量投与、外傷性脳出血、変形性関節症、腎新生物、肺臓炎及び肺塞栓症各 1 例 (2.9%) であった (重複あり)。このうち、肺炎、胃静脈瘤出血、外傷性脳出血、腎新生物、肺臓炎及び心房粗動各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/34 例 (5.9%) 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、腎新生物及び血小板減少症各 1 例 (2.9%) であった。このうち、腎新生物 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

## ②ET 患者

有害事象は 39/39 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 39/39 例 (100%) 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 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (100)	17 (43.6)
血液及びリンパ系障害		
貧血	31 (79.5)	0
心臓障害		
動悸	5 (12.8)	0
胃腸障害		
上腹部痛	4 (10.3)	0
便秘	6 (15.4)	0
下痢	11 (28.2)	0
悪心	6 (15.4)	0
嘔吐	5 (12.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	5 (12.8)	0
疲労	5 (12.8)	1 (2.6)
末梢性浮腫	5 (12.8)	0
発熱	8 (20.5)	0
感染症及び寄生虫症		
気管支炎	8 (20.5)	1 (2.6)
膀胱炎	5 (12.8)	0
带状疱疹	5 (12.8)	0
臨床検査		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (20.5)	1 (2.6)
体重増加	14 (35.9)	0
代謝及び栄養障害		
高コレステロール血症	9 (23.1)	1 (2.6)
高尿酸血症	6 (15.4)	1 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	7 (17.9)	0
背部痛	5 (12.8)	0
筋骨格痛	4 (10.3)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	例数 (%) 39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋肉痛	5 (12.8)	0
四肢痛	8 (20.5)	0
神経系障害		
浮動性めまい	4 (10.3)	0
頭痛	10 (25.6)	2 (5.1)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	10 (25.6)	0
呼吸困難	4 (10.3)	0
血管障害		
高血圧	7 (17.9)	0

重篤な有害事象は、12/39 例 (30.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は肺炎 2 例 (5.1%)、心不全、うっ血性心不全、心室性頻脈、胃腸出血、後腹膜血腫、胆嚢炎、気管支炎、上肢骨折、高尿酸血症、変形性骨炎、変形性関節症、基底細胞癌、脳血管発作、頭痛、一過性脳虚血発作、腎不全及び肺塞栓症各 1 例 (2.6%) であった (重複あり)。このうち、肺炎、心室性頻脈、胆嚢炎、高尿酸血症、基底細胞癌、脳血管発作、頭痛及び腎不全 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/39 例 (15.4%) 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、四肢痛 2 例 (5.1%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、心不全、胃腸障害及び腎不全各 1 例 (2.6%) であった。このうち、四肢痛 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胃腸障害及び腎不全各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

### 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 (5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。

なお、調査対象とした承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1) は、2014 年 1 月 15 日のカットオフデータに基づき作成されているが、カットオフ後に継続されていた B2301 試験において、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、以下の事項が認められた。

申請者 (治験依頼者) は、2014 年 7 月 4 日 (骨髄線維症を効能・効果とする本薬の国内初回承認日) から 2015 年 1 月 20 日までに海外から報告された未知で重篤な副作用を 569 例 830 件入手し、規制当局への報告を行っていたにもかかわらず、治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知していなかった。

当該問題発覚後、申請者 (治験依頼者) は、実施医療機関の治験責任医師及び実施医療機関の長に、未報告であった副作用等の情報を報告 (2015 年 3 月 2 日及び 3 月 19 日) し、すべての治験責任医師より、治験実施計画書及び同意説明文書の改訂は不要であり、治験継続は可能であったと判断された。また、治験審査委員会に報告が行われた。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する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、真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する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 27 年 8 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名]	ジャカビ錠 5mg
[一般名]	ルキシリチニブリン酸塩
[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 26 年 9 月 12 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. 3. (ii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、ヒドロキシカルバミド（以下、「HU」）抵抗性又は不耐容で、瀉血依存かつ脾腫を有する真性多血症（以下、「PV」）患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、「B2301 試験」）において、主要評価項目とされた第 32 週時点の奏効率\*について、ルキシリチニブリン酸塩（以下、「本薬」）群の best available therapy（以下、「BAT」）群に対する優越性が検証されたこと等から、B2301 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

\*: 審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (1) 2) 有効性の評価項目について」の項参照

また、申請者より、B2301 試験について、第 80 週時点の解析を目的としたデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）の成績が得られ、本薬群の有効性は以下のとおりであったこと、及び B2301 試験における初回データカットオフ（2014 年 1 月 15 日）以降に BAT 群の 1 例における第 32 週目までの瀉血に関するデータが未実施から実施に変更されたが、当該変更により主要評価項目である第 32 週時点の奏効率の結果に影響はなかった旨が説明された。

- 第 80 週時点で 83% (91/110 例) の患者が本薬の投与を継続していた。
- 第 32 週時点で奏効を達成し、第 48 週時点で奏効を持続していた本薬群の 20/110 例は、いずれも第 80 週時点まで奏効を継続していた。
- ヘマトクリット（以下、「HCT」）値は、第 32 週から第 80 週まではほぼ一定であった。
- 脾臓容積のベースラインからの変化率は、第 32 週から第 80 週にかけて減少する傾向が認められ、第 80 週時点の平均値は、-38.55%であった。
- 18/110 例が 48 週間以上血液学的完全寛解を持続しており、第 32 週時点で血液学的完全寛解を達成した患者における Kaplan-Meier 法で推定した血液学的完全寛解の 80 週間持続率 [95%信頼区間] は、69 [45, 84] %であった。
- 第 32 週以降に骨髄線維症又は急性骨髄性白血病に移行した患者は 2/110 例であった。
- 第 32 週以降に新たに血栓塞栓症が認められた患者は 2 例であった。
- 死亡は認められなかった。

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。

機構は、新たに得られた B2301 試験の成績から、本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考えるが、今後も継続中の B2301 試験における本薬長期投与時の情報を収集し、新たな結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (2) 安全性について

機構は、審査報告(1)「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、PV患者に対して本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である骨髄線維症(以下、「MF」)に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象(骨髄抑制、感染症、結核、出血、肝機能障害、高血圧、心不全及び間質性肺疾患)に加えて、二次性悪性腫瘍であると判断した。また、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持つ医師によって、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、PV患者において本薬は忍容可能であると判断した。

また、申請者より、B2301試験について、第80週時点の解析を目的としたデータカットオフ(201■年■月■日)の成績が得られ、本薬群における投与時期別の検討の結果、本薬の長期投与により、全有害事象、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかったこと、及び投与時期別の二次性悪性腫瘍の発現率は下表のとおりであった旨が説明された。

投与時期別の二次性悪性腫瘍の発現状況 (B2301試験、本薬群)

	例数 (%)					
	1日～6カ月 110例	>6カ月～1年 99例	>1～2年 95例	>2～3年 60例	>3～4年 16例	全期間 110例
二次性悪性腫瘍	6 (5.5)	3 (3.0)	8 (8.4)	2 (3.3)	1 (6.3)	14 (12.7)
基底細胞癌	3 (2.7)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (1.7)	0	8 (7.3)
扁平上皮癌	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (1.7)	0	5 (4.5)
急性白血病	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
ボーエン病	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
乳癌	1 (0.9)	0	0	1 (1.7)	0	2 (1.8)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.9)	0	2 (2.1)	0	0	3 (2.7)
上皮内癌	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)
皮膚上皮内癌	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)
転移性扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.9)
直腸S状結腸癌	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.9)

さらに、申請者より、B2301試験及びMF患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(351試験及び2352試験)において本薬群と対照群における末梢性ニューロパチー\*の発現率に明らかな差異は認められず、本薬投与と末梢性ニューロパチーの関連は示唆されていなかったものの、本薬の製造販売後安全性情報(調査期間:2011年11月16日～2015年2月22日)において末梢性ニューロパチーが49例(うち19例は重篤(死亡1例を含む))に報告されており、本薬の投与により末梢性ニューロパチーが発現する可能性が考えられる旨が説明された。

\*:末梢性ニューロパチーとしてMedDRA標準検索式の末梢性ニューロパチー(狭義)に該当する事象が集計された。

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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

新たに得られたB2301試験の成績から、現時点において、PV患者において本薬投与時に注意すべき新たな臨床上的問題は認められていないと考えるが、今後も本薬長期投与時の安全性情報を収集し、新たな結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与時の末梢性ニューロパチーについては、今後も情報を収集していく必要があると考える。

### (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. 3. (ii) <審査の概略> (3) 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 B2301 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えるものの、本薬は脾腫の有無に係らず一定の HCT コントロールが期待されていること等から、本薬の投与対象を、脾腫を有する PV 患者に限定する必要性は乏しいと判断した。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定した上で、申請効能・効果を記載整備し、効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- HU による適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又は HU による治療が不適當と判断される場合に本薬の投与を考慮すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本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支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果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。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、PV に対する本薬の用法・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。

<用法・用量>

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

<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。
- 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5mg ずつ 2 週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本薬の初回投与後、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。
- 血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、臨床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/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1 回の投与量として 5mg とする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg 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	5 万/mm <sup>3</sup> 以上、10 万/mm <sup>3</sup> 未満	減量
	5 万/mm <sup>3</sup> 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL 以上、12g/dL 未満	減量
	8g/dL 未満	休薬

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

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、本薬の投与前の血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対して、本薬の投与は不適切である旨を注意喚起することが望ましいとの意見が出された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議での議論を踏まえ、本薬の投与前の血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 未満の PV 患者に対する本薬の投与は推奨できず、当該状況は MF 患者においても同様であること（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5mg」参照）から、PV 患者及び MF 患者に対して、用法・用量に関連する使用上の注意において、血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する本薬の投与は避ける旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記の内容に基づき用法・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 PV 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 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、日本人 PV 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本薬の投与後に非黒色腫皮膚癌（以下、「NMSC」）以外の二次性悪性腫瘍が発現していることから、申請者が本調査の重点調査項目に設定していた NMSC は二次性悪性腫瘍に変更し、目標症例数及び観察期間については、二次性悪性腫瘍の発現状況を踏まえ、見直しを行う必要があると判断した。さらに、現在実施中の MF を対象とした製造販売後調査においても、重点調査項目として二次性悪性腫瘍を新たに設定する必要があると考える。

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、本調査は 3 年観察した患者を一定例数確保できるよう計画すべきとの意見が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目の NMSC については、本薬の投与後に NMSC 以外の悪性腫瘍が発現していることから、悪性腫瘍（二次発がん）に変更する。
- B2301 試験及び MF 患者を対象とした海外臨床試験（251 試験、351 試験及び 2352 試験）における悪性腫瘍（二次発がん）の発現状況等から、悪性腫瘍（二次発がん）は長期投与時に発現することが想定され、PV 患者において本薬は 3 年以上の長期使用が想

定されることを踏まえ、観察期間を3年間と設定する。

- 日本人患者における二次性悪性腫瘍の発現状況等を確認する目的の製造販売後調査は、B2301 試験の本薬群と同規模以上の症例数を対象として実施し、悪性腫瘍(二次発がん)のうち、発現率の高かった NMSC の重篤例についても確認できるよう、目標症例数を3年間の観察期間経過症例として120例と設定する。
- 現在実施中の MF を対象とした製造販売後調査において、重点調査項目として悪性腫瘍(二次発がん)を新たに設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、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。なお、「(2) 安全性について」の項における検討の結果、末梢性ニューロパチーを安全性検討事項に設定する必要があると判断した。

#### 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>結核</li> <li>肝機能障害</li> <li>出血性事象</li> <li>心不全</li> <li>間質性肺疾患</li> <li>肝機能障害患者における使用</li> <li>腎機能障害患者における使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行性多巣性白質脳症</li> <li>本薬中止後の有害事象(MF及びPVの症状再発を含む)</li> <li>高血圧</li> <li>ウェルニッケ脳症</li> <li>悪性腫瘍(二次発がん)</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>本薬と造血成長因子との併用による薬力学的相互作用</li> <li>CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインの血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の患者における安全性</li> <li>長期の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下におけるMF患者での有効性</li> <li>使用実態下におけるPV患者での有効性</li> <li>HU 抵抗性又は不耐容のPV患者を対象とした本薬の奏効割合等の評価(製造販売後臨床試験(国際共同第Ⅲ相試験(B2301試験)の継続試験))</li> </ul>		

#### 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>MF患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用) 症例数:1年間の観察期間経過症例として180例 観察期間:1年間(最長3年間)</li> <li>PV患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用) 症例数:3年間の観察期間経過症例として120例 観察期間:3年間</li> <li>製造販売後臨床試験(B2301試験の継続試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成・提供</li> <li>患者向け資材の作成・提供</li> </ul>

下線:今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

### 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	PV 患者
観察期間	3 年間
予定症例数	3 年間の観察期間経過症例として 120 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、間質性肺炎、悪性腫瘍（二次発がん）、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（原疾患の罹病期間、Janus キナーゼ変異の有無、ECOG Performance Status、既往歴／合併症等）、本薬の投与状況、瀉血の実施状況、脾臓の大きさ、医師による全般改善度評価、臨床検査値、有害事象等

### Ⅲ. 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。本薬の再審査期間は、追加する効能・効果及び用法・用量を含め、平成 36 年 7 月 3 日（残余期間）までである。

〔効能・効果〕 骨髄線維症  
真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）  
（下線部追加）

〔用法・用量〕 骨髄線維症の場合  
通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして 1 回 5mg～25mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。  
真性多血症の場合  
通常、成人にはルキソリチニブとして 1 回 10mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25mg 1 日 2 回を超えないこと。  
（下線部追加）

〔承認条件〕 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔警告〕（変更なし）  
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] (変更なし)

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] (下線部追加)

骨髄線維症の場合

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。

真性多血症の場合

1. ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加又は変更、取消線部削除)

全効能共通

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. 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。
3. 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。

骨髄線維症の場合

1. 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 <sup>注)</sup>	開始用量
20 万/mm <sup>3</sup> 超	1 回 20mg 1 日 2 回
10 万/mm <sup>3</sup> 以上 20 万/mm <sup>3</sup> 以下	1 回 15mg 1 日 2 回

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

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

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

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

#### 真性多血症の場合

1. 血小板数が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数 5 万/mm<sup>3</sup> 以上 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数 5 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者に対する投与は避けること。
2. 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として 5mg とする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回 5mg 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	5 万/mm <sup>3</sup> 以上、10 万/mm <sup>3</sup> 未満	減量
	5 万/mm <sup>3</sup> 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL 以上、12g/dL 未満	減量
	8g/dL 未満	休薬

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