

**ジャカビ錠 5 mg, ジャカビ錠 10 mg,
ジャカビ内用液小児用 0.5%に係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティスファーマ株式会社

ジャカビ錠 5 mg, ジャカビ錠 10 mg, ジャカビ内用液小児用 0.5% に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ジャカビ錠5 mg ②ジャカビ錠10 mg ③ジャカビ内用液小児用0.5%	有効成分	ルキシソリチニブリン酸塩
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	874291, 873999
提出年月日		令和7年10月27日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
骨髄抑制	進行性多巣性白質脳症	GVHD 小児患者における長期の安全性 (特に骨への影響)
感染症	ルキシソリチニブ中止後の有害事象 (骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む)	
結核	高血圧	
肝機能障害患者における使用	悪性腫瘍 (二次発がん)	
腎機能障害患者における使用	心血管系事象	
肝機能障害	ウェルニッケ脳症	
出血性事象	CYP3A4阻害剤との併用による過剰曝露	
間質性肺疾患	ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用	
心不全	末梢性ニューロパチー	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし	
----------------------	--

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～) の作成と提供
患者向け資材 (ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2014年7月4日 ②2017年3月7日 ③2024年9月24日	薬効分類	874291, 873999
再審査期間	骨髄線維症：2014年7月4日～2024年7月3日 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）：2015年9月24日～2024年7月3日 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）：2023年8月23日～2033年8月22日 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）小児の用法及び用量の追加：2024年9月24日～2033年8月22日	承認番号	①22600AMX00759000 ②22900AMX00507000 ③30600AMX00238000
国際誕生日	2011年11月16日		
販売名	①ジャカビ錠 5 mg ②ジャカビ錠 10 mg ③ジャカビ内用液小児用 0.5%		
有効成分	ルキシソリチニブリン酸塩		
含量及び剤形	①1錠中ルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg（ルキシソリチニブとして 5 mg） ②1錠中ルキシソリチニブリン酸塩 13.2 mg（ルキシソリチニブとして 10 mg）		

	③1 mL 中ルキソリチニブリン酸塩 6.6 mg (ルキソリチニブとして 5 mg)
用法及び用量	①②錠 5 mg・10 mg 〈骨髄線維症〉 通常，成人には本剤を 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。用量は，ルキソリチニブとして 1 回 5 mg～25 mg の範囲とし，患者の状態により適宜増減する。 〈真性多血症〉 通常，成人にはルキソリチニブとして 1 回 10 mg 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 25 mg 1 日 2 回を超えないこと。 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉 通常，成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。 通常，6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。 ③内用液 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉 通常，6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。 通常，6 歳未満の小児にはルキソリチニブとして 1 回 4 mg/m² を 1 日 2 回，12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。
効能又は効果	①②錠 5 mg・10 mg 1. 骨髄線維症 2. 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） 3. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合） ③内用液 1. 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

備 考	2015 年 9 月 24 日にジャカビ錠について真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）で承認事項一部変更承認を取得 2023 年 8 月 23 日にジャカビ錠について造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）で承認事項一部変更承認を取得 2024 年 9 月 24 日に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」の効能又は効果に関する小児の用法及び用量に係る承認事項一部変更承認を取得 2024 年 9 月 24 日にジャカビ内用液小児用について剤形追加承認を取得 2025 年 9 月 16 日に「骨髄線維症」及び「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）」の効能又は効果に関する再審査結果通知を受領
--------	--

変更の履歴
前回提出日 令和 7 年 5 月 30 日
変更内容の概要： 「品目の概要」の「備考」に「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）」に係わる再審査結果通知受領について追記。 「1.1 安全性検討事項」において、重要な不足情報の「ベースラインの血小板数が 10 万/mm³未満の患者における安全性（骨髄線維症及び真性多血症患者）」及び「長期の安全性」を削除。 「1.1 安全性検討事項」「4 リスク最小化計画の概要」「5.3 リスク最小化計画の一覧」において、医療従事者向け資材、患者向け資材に対象となる適応症（造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合））を追記。 「1.2 有効性に関する検討事項」「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」において、骨髄線維症及び真性多血症に関する記載を削除。
変更理由： 1-4. 「骨髄線維症」及び「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）」に係わる再審査終了の為。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	
	重要な特定されたリスクとした理由： ルキシソリチニブは JAK（ヤヌスキナーゼ）1 及び JAK2 を強力及び選択的に阻害することにより，造血及び免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達を阻害することから，血小板減少症，赤血球減少症，白血球減少症などの血液学的異常の発現が予測される。 1) 骨髄線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）では，ルキシソリチニブ群で血小板減少症関連事象（standard MedDRA queries（MedDRA 標準検索式：以下，SMQ）の「血小板減少症」に該当する有害事象）は 47.8%（144/301 名），赤血球減少症関連事象（SMQ の「赤血球減少症」に該当する有害事象）は 39.9%（120/301 名），白血球減少症関連事象（SMQ の「白血球減少症」に該当する有害事象）は 4.7%（14/301 名）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれ 9.0%（27/301 名），15.6%（47/301 名）及び 2.0%（6/301 名）であった。また，臨床検査値に基づく血液学的異常の新たな発現又は悪化を認めた被験者は，血小板数の減少が 69.8%（210/301 名），ヘモグロビンの減少が 82.4%（248/301 名），好中球数の減少が 15.6%（47/301 名），白血球数の減少が 20.3%（61/301 名）であり，いずれも対照群に比べてルキシソリチニブ群において高頻度にみられた。 - アジア国際共同試験（2202 試験）では，ルキシソリチニブを投与された被験者において血小板減少症関連の有害事象は 57.5%（69/120 名），赤血球減少症関連の有害事象は 62.5%（75/120 名），白血球減少症関連の有害事象は 14.2%（17/120 名）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれ 15.0%（18/120 名），45.8%（55/120 名）及び 7.5%（9/120 名）であった。日本人においては，血小板減少症関連の有害事象は 70.0%（21/30 名），赤血球減少症関連の有害事象は 63.3%（19/30 名），白血球減少症関連の有害事象は 6.7%（2/30 名）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれ 33.3%（10/30 名），50.0%（15/30 名）及び 6.7%（2/30 名）であった。 2) 真性多血症患者での発現状況 - 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では，血小板減少症関連の有害事象はルキシソリチニブ群で 8.2%（9/110 名），BAT（best available therapy）群で 11.7%（13/111 名）と，BAT 群でやや高かった。赤血球減少症関連の有害事象はルキシソリチニブ群で 19.1%（21/110 名），BAT 群で 3.6%

	(4/111 名) とルキシソリチニブ群で高かった。白血球減少症関連の有害事象はルキシソリチニブ群で 1.8% (2/110 名), BAT 群で 2.7% (3/111 名) であり, いずれの群でも少なかった。 ● B2301 試験のデータカットオフ (2014 年 1 月 15 日) 時点では, 血小板減少症関連の有害事象は 13.6% (15/110 名), 赤血球減少症関連の有害事象は 25.5% (28/110 名), 白血球減少症関連の有害事象は 2.7% (3/110 名) に認められ, Grade 3 以上はそれぞれ 3.6% (4/110 名), 1.8% (2/110 名) 及び 0.9% (1/110 名) であった。重篤な有害事象は白血球減少症関連事象で 1 名 (0.9%) のみに報告された。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 ● 急性移植片対宿主病 (GVHD) を対象とした国際共同第 III 相試験 (C2301 試験, データカットオフ日: 2020 年 1 月 6 日) では, 有害事象はルキシソリチニブ群, BAT 群 (以下同順) でそれぞれ, 血小板減少症関連が 56.6% (86/152 名), 36.7% (55/150 名), 赤血球減少症関連が 40.8% (62/152 名), 34.0% (51/150 名), 白血球減少症関連が 46.7% (71/152 名), 32.0% (48/150 名) であった。重篤な有害事象は, 血小板減少症関連が 1.3% (2/152 名), 2.0% (3/150 名), 赤血球減少症関連が 0.0% (0/152 名), 0.0% (0/150 名), 白血球減少症関連が 4.6% (7/152 名), 4.0% (6/150 名) であった。Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症関連が 50.7% (77/152 名), 32.0% (48/150 名), 赤血球減少症関連が 36.2% (55/152 名), 25.3% (38/150 名), 白血球減少症関連が 42.8% (65/152 名), 27.3% (41/150 名) であった。 ● 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験 (D2301 試験, データカットオフ日: 2020 年 5 月 8 日) では, 有害事象はルキシソリチニブ群, BAT 群 (以下同順) でそれぞれ, 血小板減少症関連が 23.0% (38/165 名), 15.8% (25/158 名), 赤血球減少症関連が 32.1% (53/165 名), 13.9% (22/158 名), 白血球減少症関連が 23.6% (39/165 名), 14.6% (23/158 名) であった。重篤な有害事象は, 血小板減少症関連が 1.2% (2/165 名), 0.6% (1/158 名), 赤血球減少症関連が 0.6% (1/165 名), 0.0% (0/158 名), 白血球減少症関連が 3.6% (6/165 名), 1.3% (2/158 名) であった。Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症関連が 17.6% (29/165 名), 11.4% (18/158 名), 赤血球減少症関連が 15.2% (25/165 名), 7.6% (12/158 名), 白血球減少症関連が 18.8% (31/165 名), 11.4% (18/158 名) であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 ● 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では, 有害事象は血小板減少症関連が 35.3% (18/51 名), 赤血球減少症関連が 41.2% (21/51 名), 白血球減少症関連が 56.9% (29/51 名) であった。重篤な有害事象は, 血小板減少症関連が
--	--

	3.9% (2/51 名) , 赤血球減少症関連は認められず, 白血球減少症関連が 11.8% (6/51 名) であった。Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症関連が 33.3% (17/51 名) , 赤血球減少症関連が 33.3% (17/51 名) , 白血球減少症関連が 54.9% (28/51 名) であった。 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では, 有害事象は血小板減少症関連が 21.8% (12/55 名) , 赤血球減少症関連が 18.2% (10/55 名) , 白血球減少症関連が 27.3% (15/55 名) であった。重篤な有害事象は, 血小板減少症関連が 1.8% (1/55 名) , 赤血球減少症関連は認められず, 白血球減少症関連が 3.6% (2/55 名) であった。Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症関連が 16.4% (9/55 名) , 赤血球減少症関連が 16.4% (9/55 名) , 白血球減少症関連が 21.8% (12/55 名) であった。 *1 小児急性 GVHD を対象とした国際共同第 I/II 相試験 (F12201 試験, データカットオフ日: 2023 年 2 月 2 日) のデータ及び急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験 (C2301 試験, データカットオフ日: 2021 年 4 月 23 日) の青少年 (12 歳以上 18 歳未満) 被験者のデータの併合データ。以下の安全性検討事項においても同様。 *2 小児慢性 GVHD を対象とした国際共同第 II 相試験 (G12201 試験, データカットオフ日: 2022 年 10 月 19 日) のデータ及び慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験 (D2301 試験, データカットオフ日: 2022 年 12 月 15 日) の青少年 (12 歳以上 18 歳未満) 被験者のデータの併合データ。以下の安全性検討事項においても同様。 以上の臨床試験での発現状況及び本剤の薬理作用を踏まえ, 骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由: 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 【選択理由】 移植片対宿主病については, 本剤投与と骨髄抑制の発現に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから, 製造販売後データベース調査を実施する。また, 通常の医薬品安全性監視活動でも情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由: 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 - 電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 - 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。

	1. 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成，配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 2. 患者向け資材（ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～）の作成，配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における骨髓抑制の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し，医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ルキシソリチニブは JAK1 及び JAK2 を強力かつ選択的に阻害することにより，造血及び免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達を阻害することから，細菌，真菌，ウイルス及び原虫による重篤な感染症を発現させるリスクが増大する可能性がある。 1) 骨髓線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）では，ルキシソリチニブ群で感染症（system organ class（器官別大分類：以下，SOC）の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象）は 47.8%（144/301 名）に認められ，Grade 3 以上は 10.3%（31/301 名）であった。特に，尿路感染関連及び帯状疱疹関連の有害事象は対照群と比較してルキシソリチニブ群で高頻度にみられた（尿路感染関連事象：ルキシソリチニブ群 12.3%（37/301 名），対照群 5.8%（13/224 名），帯状疱疹関連事象：ルキシソリチニブ群 4.3%（13/301 名），351 試験のプラセボ群で 1.3%（2/151 名），2352 試験の BAT 群では報告なし）。また，Grade 3 以上の尿路感染関連及び帯状疱疹関連の有害事象はルキシソリチニブ群でそれぞれ 1.0%（3/301 名）及び 0.3%（1/301 名）に認められた。 - アジア国際共同試験（2202 試験）では，ルキシソリチニブを投与された被験者において感染症の有害事象発現割合は 50.0%（60/120 名）であり，Grade 3 以上は 15.8%（19/120 名）であった。そのうち尿路感染関連事象は 5.0%（6/120 名），Grade 3 以上が 0.8%（1/120 名）に，帯状疱疹関連事象は 11.7%（14/120 名），Grade 3 以上が 5.0%（6/120 名）に認められた。また，日本人においては，感染症有害事象発現割合は 63.3%（19/30 名），Grade 3 以上が 3.3%（1/30 名）であり，そのうち尿路感染関連事象は 10.0%（3/30 名）に，帯状疱疹関連事象は 13.3%（4/30 名），Grade 3 以上が 10.0%（3/30 名）に認められた。 2) 真性多血症患者での発現状況

	- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では、感染症の有害事象はルキシロチニブ群で 32.7%（36/110 名）、BAT 群で 34.2%（38/111 名）と、両群間で大きく変わらなかった。ルキシロチニブ群で PT 別で発現割合が高かった事象は鼻咽頭炎が 9.1%（10/110 名）、上気道感染が 4.5%（5/110 名）、気管支炎が 3.6%（4/110 名）であった。肺炎関連事象はランダム化期全体のルキシロチニブ群で 0.9%、BAT 群で 1.8%であった。敗血症/敗血症性ショック関連事象及び日和見感染関連事象はランダム化期全体のいずれの群でも報告されなかった。また、帯状疱疹はルキシロチニブ群で 6.4%（7/110 名）にみられ、BAT 群では認めなかった。尿路感染はルキシロチニブ群で 5.5%（6/110 名）、BAT 群では 2.7%（3/111 名）であった。 - B2301 試験のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では、感染症の有害事象は 46.4%（51/110 名）に認められ、重篤は 5.5%（6/110 名）、Grade 3 以上は 3.6%（4/110 名）であった。PT 別で発現割合が高かった事象は鼻咽頭炎が 11.8%（13/110 名）、気管支炎及び上気道感染が各 6.4%（7/110 名）、インフルエンザが 5.5%（6/110 名）、であった。また、帯状疱疹及び尿路感染の有害事象は 10.0%（11/110 名）及び 8.2%（9/110 名）、重篤は 0.9%（1/110 名）及び 0.0%（0/110 名）、Grade 3 以上は 2.7%（3/110 名）及び 1.8%（2/110 名）に認められた。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では、感染症の有害事象はルキシロチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 82.2%（125/152 名），71.3%（107/150 名），重篤な有害事象は 38.8%（59/152 名），30.0%（45/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 52.0%（79/152 名），47.3%（71/150 名）と両群間に臨床的に大きな違いは認められなかった。PT 別で発現割合が高かった事象はサイトメガロウイルス感染再燃がそれぞれ 24.3%（37/152 名），20.7%（31/150 名），肺炎が 10.5%（16/152 名），9.3%（14/150 名），敗血症が 10.5%（16/152 名），12.7%（19/150 名）であった。また、帯状疱疹は 1.3%（2/152 名），1.3%（2/150 名），尿路感染は 10.5%（16/152 名），6.0%（9/150 名）に認められた。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では、感染症の有害事象はルキシロチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 72.1%（119/165 名），65.8%（104/158 名），重篤な有害事象は 27.3%（45/165 名），21.5%（34/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 26.7%（44/165 名），22.2%（35/158 名）と両群間に臨床的に大きな違いは認められなかった。PT 別で発現割合が高かった事象は肺炎がそれぞれ 15.8%（26/165 名），13.3%（21/158 名），上気道感染が 10.9%（18/165 名），9.5%（15/158
--	--

	名), インフルエンザが 9.1% (15/165 名), 7.0% (11/158 名), 上咽頭炎が 9.1% (15/165 名), 5.7% (9/158 名) であった。また, 帯状疱疹は 1.8% (3/165 名), 0.0% (0/158 名), 尿路感染は 7.9% (13/165 名), 5.1% (8/158 名) に認められた。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*¹ では, 感染症の有害事象は 70.6% (36/51 名), 重篤な有害事象は 27.5% (14/51 名), Grade 3 以上の有害事象は 31.4% (16/51 名) であった。PT 別で発現割合が高かった事象はサイトメガロウイルス感染再燃が 11.8% (6/51 名), 気管支炎が 9.8% (5/51 名), エプスタイン・バーウイルス感染再燃が 7.8% (4/51 名) であった。また, 帯状疱疹は 2.0% (1/51 名), 尿路感染は 3.9% (2/51 名) に認められた。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*² では, 感染症の有害事象は 76.4% (42/55 名), 重篤な有害事象は 34.5% (19/55 名), Grade 3 以上の有害事象は 29.1% (16/55 名) であった。PT 別で発現割合が高かった事象は COVID-19 が 20.0% (11/55 名), 上気道感染が 12.7% (7/55 名), インフルエンザが 10.9% (6/55 名), 肺炎が 10.9% (6/55 名) であった。また, 帯状疱疹は 5.5% (3/55 名), 尿路感染は 5.5% (3/55 名) に認められた。 また, 骨髄線維症又は真性多血症を対象とした臨床試験及び Novartis 社の安全性データベースに 2015 年 2 月までに集積された症例のうち, 6 例に B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告された。 以上の臨床試験での発現状況及び本剤の薬理作用を踏まえ, 感染症を重要な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由: 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 【選択理由】 移植片対宿主病については, 本剤投与と感染症事象の発現に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから, 製造販売後データベース調査を実施する。また, 通常の医薬品安全性監視活動でも情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由: 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 - 電子添文の「警告」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項への記載による注意喚起
--	---

	2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成，配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） - 患者向け資材（ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～）の作成，配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における感染症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し，医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
結核	
	重要な特定されたリスクとした理由： ルキシソリチニブは JAK1 及び JAK2 を強力かつ選択的に阻害することにより，造血及び免疫機能に重要な役割を担う多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達を阻害することから，結核を活動化させるリスクが増大する可能性がある。 - 骨髄線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）では，ルキシソリチニブ投与群で Grade 3 以上の重篤な結核の有害事象が 1.0%（3/301 名）に認められた。 - アジア国際共同試験（2202 試験）では，ルキシソリチニブを投与された被験者において，Grade 2 及び Grade 4 の結核の有害事象が各 1 名（1.7%）に認められた。なお，日本人において結核は報告されなかった。 - 真性多血症患者での発現状況 - B2301 試験のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では結核の有害事象は認めなかった。 - 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）及び慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，結核の有害事象は認めなかった。 - 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 及び慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では，結核の有害事象は認められなかった。 - 安全性データベースにおける集積状況

	2014年2月時点で、Novartis社の安全性データベースでは32例の結核の有害事象が報告されており、本剤との関連性が否定できない結核性髄膜炎による死亡例も1例報告されている。 以上の臨床試験での発現状況及び本剤の薬理作用を踏まえ、結核を重要な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 結核の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「警告」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（適正使用に関するQ&Aと臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） - 患者向け資材（ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における結核の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
	肝機能障害患者における使用
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 肝機能障害患者における薬物動態 肝機能障害患者に対するルキソリチニブの薬物動態及び安全性を評価した試験（137試験）の結果、ルキソリチニブのAUC_{inf}（幾何平均値）は、健康被験者に比べて軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高く、消失半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者で延長（各患者群で4.1～5.0時間）したことが報告されている。

2) 骨髓線維症患者での発現状況

第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）においては，ベースラインで肝機能障害を有した被験者は 16.9%（51/301 名），肝機能が正常であった被験者は 83.1%（250/301 名）であり，Grade3 以上の貧血の有害事象発現割合は，肝機能が正常な被験者と比べて肝機能障害を有した被験者で高かった（肝機能障害を有した被験者 52.9%，肝機能が正常な被験者 40.4%，以下同順）。血小板減少症（All grade）の有害事象発現割合は両被験者間で差はみられなかったが（75.0%，68.4%），Grade2 以下の血小板減少症の有害事象発現割合は肝機能障害を有した被験者で高かった。

3) 真性多血症患者での発現状況

PV 患者を対象とした 2 試験（256 試験，B2301 試験）では，ベースラインで肝機能障害を有した被験者は 11.3%（27/240 名），肝機能が正常であった被験者は 88.8%（213/240 名）であった。肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有した被験者での感染症の有害事象発現を比較すると，肝機能が正常な被験者と比べて中等度の肝機能障害を有した被験者で高かった（75.0%，47.9%）が，Grade 3 以上または重篤な感染症の発現割合は相対的に低く（各 12.5%），減量や中止に至った症例はなかった。

4) 移植片対宿主病患者での発現状況

- 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）のルキシソリチニブ投与被験者^{注)}におけるベースラインの肝機能障害の程度は，正常が 130 名，軽度が 21 名，中等度が 27 名，重度が 23 名であった。ベースラインの肝機能障害の程度（正常，軽度，中等度，重度，以下同順）ごとの有害事象発現割合は，血小板数低下（All grade）が 81.8%，94.7%，90.5%，93.3%，好中球数低下（All grade）は 65.3%，75.0%，63.0%，57.1%，ヘモグロビン減少（All grade）は 81.4%，57.9%，80.0%，47.4%であり，有害事象の発現割合や血液学的検査の異常低値の割合に，ベースラインの肝機能障害なしの集団とありの集団で特定の傾向はみられなかった。
- 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）のルキシソリチニブ投与被験者^{注)}におけるベースラインの肝機能障害の程度は，正常が 205 名，軽度が 14 名，中等度が 4 名，重度が 3 名であった。肝機能が正常の被験者に比べ，肝機能障害を有する被験者数が少なかったため，頻度の比較は困難であったが，有害事象の発現割合や血液学的検査の異常低値の割合に，ベースラインの肝機能障害なしの集団とありの集団で特定の傾向はみられなかった。

注) BAT からルキシソリチニブに切り換えた被験者も含む

5) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況

	- 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では、ベースラインの肝機能障害の程度は、正常が 41 名、軽度が 3 名、中等度が 5 名、重度が 1 名、不明が 1 名であった。ベースラインの肝機能障害の程度（正常、軽度、中等度、重度、不明）ごとの有害事象発現割合はいずれも 100%であり、重篤な有害事象発現割合は 48.8%, 100%, 60.0%, 100%, 100%であった。肝機能障害の程度別での有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では、ベースラインの肝機能障害の程度は、正常が 48 名、軽度が 2 名、中等度が 2 名、重度が 2 名、不明が 1 名であった。ベースラインの肝機能障害の程度（正常、軽度、中等度、重度、不明）ごとの有害事象発現割合は 95.8%, 100%, 100%, 100%, 100%であり、重篤な有害事象発現割合は 54.2%, 50.0%, 100%, 100%, 0%であった。肝機能障害の程度別での有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。 肝機能障害患者では、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必要がある。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 肝機能障害患者における使用については、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
	腎機能障害患者における使用
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者に対するルキソリチニブの薬物動態及び安全性を評価した試験（142 試験）の結果、ルキソリチニブの活性代謝物の AUC は、腎機能障害の重症度が高くなるにつれて増加し、8 種類の活性代謝物の AUC の合計は、未変化体の AUC に対して健康被験者で 61%、軽度（CLcr 50～80 mL/min）、中等度（CLcr 30～49 mL/min）及び高度（CLcr 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者でそれぞれ 79%、117%及び 173%、並びに、投与前及び投与後に透析を行った患者でそれぞれ 346%及び 297%と、透析患者で最も顕著に増加したことが報告されている。

2) 骨髄線維症患者での発現状況

第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）においては、ベースラインで腎機能障害を有した被験者は 72.8%（219/301 名），腎機能が正常であった被験者は 27.2%（82/301 名）であり，貧血（All grade）の有害事象発現割合は両被験者間で差はみられなかったが（腎機能障害を有した被験者 83.1%，腎機能が正常な被験者 80.5%，以下同順），Grade 3 以上の貧血の有害事象発現割合は腎機能障害を有した被験者で高かった（46.1%，32.9%）。同様に，血小板減少症（All grade）の有害事象発現割合は両被験者間で差はみられなかったが（68.5%，73.3%），Grade 3 以上の血小板減少症の有害事象発現割合は，腎機能障害を有した被験者で高かった（13.2%，6.1%）。好中球減少症の有害事象発現割合は，両被験者間で明らかな差はみられなかった。

3) 真性多血症患者での発現状況

PV 患者を対象とした 2 試験（256 試験，B2301 試験）では，ベースラインで腎機能障害を有した被験者は 76.7%（184/240 名），肝機能が正常であった被験者は 23.3%（56/240 名）であった。腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有した被験者での骨髄抑制の有害事象発現を比較すると，腎機能が正常な被験者と比べて腎機能障害の重症度が高い被験者でヘモグロビン減少，血小板減少，好中球減少の発現割合は高かったが，腎機能障害患者における明らかな傾向はみられなかった（ヘモグロビン減少：軽度の腎機能障害を有した被験者 60.4%，中等度の腎機能障害を有した被験者 57.1%，腎機能が正常な被験者 55.4%（以下，同順），血小板減少：26.2%，37.1%，28.6%，好中球減少：4.7%，8.6%，7.1%）。感染症の有害事象発現に関しては，腎機能が正常な被験者と比べて中等度の腎機能障害を有した被験者で関連性の否定されなかった感染症の有害事象発現割合は約 2 倍高く（中等度の腎機能障害を有した被験者 17.1%，腎機能が正常な被験者 8.9%），この差は主に帯状疱疹の有害事象発現割合（17.1%，8.9%）及び尿路感染の有害事象発現割合（8.6%，1.8%）の差に起因していた。

4) 移植片対宿主病患者での発現状況

- 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）の被験者^{注)}におけるベースラインの腎機能障害の程度

	は、正常が 137 名、軽度が 49 名、中等度が 15 名であり、重度はいなかった。ベースラインの腎機能障害の程度（正常、軽度、中等度、以下同順）ごとの有害事象発現割合は、血小板数低下（All grade）が 85.6%，82.2%，92.3%，好中球数低下（All grade）が 68.0%，59.2%，60.0%，ヘモグロビン減少（All grade）が 72.9%，77.3%，85.7%であり、有害事象の発現割合や血液学的検査の異常低値の割合に、ベースラインの腎機能障害なしの集団とありの集団で特定の傾向はみられなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）の被験者^{注）}におけるベースラインの腎機能障害の程度は、正常が 117 名、軽度が 71 名、中等度が 35 名であり、重度が 2 名と少なかった。ベースラインの腎機能障害の程度（正常、軽度、中等度、以下同順）ごとの有害事象発現割合は、血小板数低下（All grade）が 33.9%，29.6%，42.9%，好中球数低下（All grade）が 34.5%，32.9%，45.7%，ヘモグロビン減少（All grade）が 63.8%，67.1%，85.7%であり、有害事象の発現割合や血液学的検査の異常低値の割合に、ベースラインの腎機能障害なしの集団とありの集団で特定の傾向はみられなかった。 注）BAT からルキソチニブに切り換えた被験者も含む 5) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合^{*1}では、ベースラインの腎機能障害の程度は、正常が 48 名、軽度が 3 名であった。ベースラインの腎機能障害の程度（正常、軽度）ごとの有害事象発現割合は共に 100%であり、重篤な有害事象発現割合は 52.1%，100%であった。腎機能障害の程度別での有害事象プロファイルには大きな違いは認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合^{*2}では、ベースラインの肝機能障害の程度は、正常が 46 名、軽度が 6 名、中等度が 3 名であった。ベースラインの腎機能障害の程度（正常、軽度、中等度）ごとの有害事象発現割合は 95.7%，100%，100%であり、重篤な有害事象発現割合は 54.3%，66.7%，66.7%であった。腎機能障害の程度別での有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。 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必要がある。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】
--	---

	腎機能障害患者における使用については、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
	肝機能障害
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）では、ルキシソリチニブ群で肝機能障害（SMQ の「薬剤に関連する肝障害」に該当する有害事象）のうち、トランスアミナーゼ上昇に関連した事象は 3.3%（10/301 名）に認められ，Grade 3 以上は 0.7%（2/301 名）であった。2352 試験において，因果関係が否定されなかった肝不全/門脈血栓症による死亡例が 1 例に報告された。また，トランスアミナーゼ上昇関連事象は 351 試験及び 2352 試験ともに対照群と比較してルキシソリチニブ群で高頻度に認められた（351 試験：ルキシソリチニブ群 3.9%，プラセボ群 1.3%，2352 試験：ルキシソリチニブ群 2.7%，BAT 群 0%）。また，ルキシソリチニブ投与期間中に肝機能検査値上昇の新たな発現又は悪化を認めた被験者は，ALT 上昇が 26.9%（81/301 名），AST 上昇が 19.3%（58/301 名），及び両トランスアミナーゼの上昇が 34.6%（104/301 名）であった。ビリルビン，ALP 及び γ-GTP には明らかな傾向はみられなかった。 - アジア国際共同試験（2202 試験）では，ルキシソリチニブを投与された被験者において肝機能障害の有害事象は 35.0%（42/120 名）に認められ，Grade 3 以上は 6.7%（8/120 名）であった。また，日本人においては 40.0%（12/30 名）に認められ，Grade 3 以上は 10.0%（3/30 名）であった。 2) 真性多血症患者での発現状況

	- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では、トランスアミナーゼ上昇の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群ともに 1.8%（2/110 名，2/111 名）であった。 - B2301 試験のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では、トランスアミナーゼ上昇の有害事象は 4.5%（5/110 名）に認められ，Grade 3 以上は 0.9%（1/110 名）であった。重篤なトランスアミナーゼ上昇は報告されなかった。また，海外第 II 相試験（256 試験）及び B2301 試験の 48 週時点の併合解析では，肝機能検査値上昇の新たな発現又は悪化を認めた被験者は，γ-GTP 上昇が 45.0%（108/240 名），ALT 上昇が 37.5%（90/240 名），AST 上昇が 31.3%（75/240 名），ALP 上昇が 15.8%（38/240 名）及びビリルビン上昇が 17.9%（43/240 名）であり，Grade 3 以上はそれぞれ 6.3%（15/240 名），1.3%（3/240 名），0.4%（1/240 名），0.4%（1/240 名）及び 2.5%（6/240 名）であった。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では，肝機能障害の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 40.1%（61/152 名），37.3%（56/150 名），重篤な有害事象は 2.6%（4/152 名），0.7%（1/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 23.0%（35/152 名），22.0%（33/150 名）と同程度であった。ルキシソリチニブ群での有害事象は ALT 上昇が 10.5%（16/152 名），AST 上昇が 5.9%（9/152 名），γ-GTP 上昇が 9.2%（14/152 名），ALP 上昇が 3.9%（6/152 名），ビリルビン上昇が 5.9%（9/152 名）であった。Grade 3 以上はそれぞれ 4.6%（7/152 名），1.3%（2/152 名），5.3%（8/152 名），2.0%（3/152 名），3.3%（5/152 名）であった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，肝機能障害の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 26.1%（43/165 名），16.5%（26/158 名），重篤な有害事象はそれぞれ 0.6%（1/165 名），0.0%（0/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 12.1%（20/165 名），7.0%（11/158 名）とルキシソリチニブ群で高かった。ルキシソリチニブ群での有害事象は ALT 上昇が 17.6%（29/165 名），AST 上昇が 10.3%（17/165 名），γ-GTP 上昇が 10.3%（17/165 名），ALP 上昇が 6.7%（11/165 名），ビリルビン上昇が 2.4%（4/165 名），トランスアミナーゼ上昇が 2.4%（4/165 名）であった。Grade 3 以上はそれぞれ 6.1%（10/165 名），1.8%（3/165 名），7.3%（12/165 名），0.0%（0/165 名），0.6%（1/165 名），0.6%（1/165 名）であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況
--	--

	- 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では、肝機能障害の有害事象は 41.2% (21/51 名) , 重篤な有害事象は 2.0% (1/51 名) , Grade 3 以上の有害事象は 25.5% (13/51 名) であった。PT 別では ALT 上昇が 19.6% (10/51 名) , γ-GTP 上昇が 9.8% (5/51 名) , 低アルブミン血症が 9.8% (5/51 名) であり, Grade 3 以上はそれぞれ 9.8% (5/51 名) , 7.8% (4/51 名) , 7.8% (4/51 名) であった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では、肝機能障害の有害事象は 20.0% (11/55 名) , 重篤な有害事象はそれぞれ 1.8% (1/55 名) , Grade 3 以上の有害事象は 9.1% (5/55 名) であった。PT 別では ALT 上昇が 7.3% (4/55 名) , γ-GTP 上昇が 5.5% (3/55 名) , AST 上昇が 3.6% (2/55 名) であり, Grade 3 以上はそれぞれ 5.5% (3/55 名) , 5.5% (3/55 名) , 3.6% (2/55 名) であった。 以上の臨床試験での発現状況を踏まえ、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 肝機能障害の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項への記載による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
出血性事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 第 III 相試験 (351 試験及び 352 試験, データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日) では、ルキシソリチニブ群で出血性事象 (SMQ の「出血」に該当する有害事象) は 32.6% (98/301 名) に認められ, Grade 3 以上は 4.7% (14/301 名) であった。

また、出血性事象は対照群と比較してルキシソリチニブ群で高頻度に認められた（351 試験：ルキシソリチニブ群 37.4%，プラセボ群 25.8%，2352 試験：ルキシソリチニブ群 27.4%，BAT 群 17.8%）。また、出血性事象の 65.3%（64/98 名）は挫傷関連事象であり、挫傷関連の有害事象はルキシソリチニブ群で 21.3%（64/301 名），対照群で 11.6%（26/224 名）とルキシソリチニブ群で高かった。挫傷関連の有害事象のほとんどは Grade 2 以下で，Grade 3 以上は 0.3%（1/301 名）であった。

- アジア国際共同試験（2202 試験）では，ルキシソリチニブを投与された被験者において出血性事象の有害事象は 12.5%（15/120 名）に認められ，Grade 3 以上は 1.7%（2/120 名）であった。出血性事象の 46.7%（7/15 名）は挫傷関連事象であり，いずれも Grade 2 以下であった。また，日本人において出血性事象の有害事象は 23.3%（7/30 名）に認められ，そのうち挫傷関連事象は 57.1%（4/7 名）に認められた。なお，日本人において Grade 3 以上の出血性事象は認められなかった。

2) 真性多血症患者での発現状況

- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では，出血性事象の有害事象はルキシソリチニブ群で 20.0%（22/110 名），BAT 群で 15.3%（17/111 名）であり，PT 別で発現割合が高かった事象は鼻出血（6.4%，7/110 名），血腫（5.5%，6/110 名）であった。出血性事象の約半数が挫傷関連事象であり，発現割合はルキシソリチニブ群で 10.9%（12/110 名），BAT 群で 8.1%（9/111 名）であった。
- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では，出血性事象の発現割合は，ルキシソリチニブ群で 26.4%（29/110 名）であり，重篤は 2.7%（3/110 名），Grade 3 以上は 2.7%（3/110 名）であった。PT 別で発現割合が高かった事象は鼻出血（7.3%，8/110 名），血腫（7.3%，8/110 名）であった。また，挫傷関連事象の発現割合は，ルキシソリチニブ群で 16.4%（18/110 名）であり，重篤又は Grade 3 以上の報告はなかった。

3) 移植片対宿主病患者での発現状況

- 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では，出血性事象の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 41.4%（63/152 名），30.7%（46/150 名），重篤な有害事象は 6.6%（10/152 名），5.3%（8/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 14.5%（22/152 名），7.3%（11/150 名）とルキシソリチニブ群で高かった。ルキシソリチニブ群で PT 別に発現割合が高かった事象は血尿（7.9%，12/152 名），鼻出血（5.3%，8/152 名），点状出血（5.3%，8/152 名）であった。

	- 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，出血性事象の有害事象はルキソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 17.6%（29/165 名），16.5%（26/158 名），重篤な有害事象は 3.0%（5/165 名），1.9%（3/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 4.8%（8/165 名），3.2%（5/158 名）と同程度であった。ルキソリチニブ群で PT 別に発現割合が高かった事象はフィブリン D ダイマー増加（4.8%，8/165 名），鼻出血（3.0%，5/165 名）であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では，出血性事象の有害事象は 23.5%（12/51 名），重篤な有害事象は 7.8%（4/51 名），Grade 3 以上の有害事象は 9.8%（5/51 名）であった。PT 別に発現割合が高かった事象は出血性膀胱炎 5.9%（3/51 名），鼻出血 5.9%（3/51 名），斑状出血 3.9%（2/51 名），紫斑 3.9%（2/51 名）であった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では，出血性事象の有害事象は 9.1%（5/55 名）であり，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。PT 別の発現割合は凝血異常，鼻出血，血便排泄，血種，処置後出血，皮膚出血がいずれも 1.8%（1/55 名）であった。 以上の臨床試験での発現状況を踏まえ，出血性事象を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 【選択理由】 移植片対宿主病については，本剤投与と出血性事象の発現に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから，製造販売後データベース調査を実施する。また，通常の医薬品安全性監視活動でも情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。 - 電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】

	臨床試験及び製造販売後における出血性事象の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2013 年 1 月 25 日及び 2012 年 12 月 1 日）のランダム化治療期では、ルキシソリチニブ群で間質性肺疾患（SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する有害事象）は 0.3%（1/301 名）に報告された。なお，2352 試験（データカットオフ日：2011 年 1 月 4 日）の継続治療期においてルキシソリチニブ群で重篤な間質性肺疾患が 1 名に報告された。 - アジア国際共同試験（2202 試験）では，間質性肺疾患は報告されなかった。 2) 真性多血症患者での発現状況 - 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では，間質性肺疾患関連の有害事象は報告されなかった。 - 海外第 II 相試験（256 試験）及び B2301 試験の 48 週時点の併合解析では，間質性肺疾患関連の有害事象は 0.8%（2/240 名）に認められ，いずれも PT は肺臓炎であった。重篤及び Grade 3 以上はいずれも 0.4%（1/240 名）であった。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では，間質性肺疾患の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 2.0%（3/152 名），3.3%（5/150 名），重篤な有害事象は 0.7%（1/152 名），0.7%（1/150 名）Grade3 以上の有害事象は 1.3%（2/152 名），1.3%（2/150 名）と同程度であった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，間質性肺疾患の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 1.8%（3/165 名），1.9%（3/158 名），重篤な有害事象は 0.6%（1/165 名）及び 1.9%（3/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 1.2%（2/165 名），1.3%（2/158 名）と同程度であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では，間質性肺疾患の有害事象は認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では，間質性肺疾患の有害事象は 3.6%（2/55 名），重篤な有害事象は 1.8%（1/55 名），Grade 3 以上の有害事象は 1.8%（1/55 名）であった。

	5) 安全性データベースにおける集積状況 2014 年 5 月時点で、Novartis 社の安全性データベースでは 6 例の間質性肺疾患の有害事象が報告されているが、いずれの症例も本剤との関連性は明確ではなかった。また、間質性肺疾患の MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries : SMQ) を使用した広範囲な検索の結果、肺臓炎 12 例、肺浸潤 12 例、胞隔炎、アレルギー性胞隔炎、特発性肺炎症候群、肺線維症及び放射線性肺臓炎が各 1 例の有害事象が特定された。 以上の臨床試験での発現状況及び安全性データベースの集積状況を踏まえ、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 間質性肺疾患の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 電子添文の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 - 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における間質性肺疾患の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 - 第 III 相試験 (351 試験, 2352 試験, データカットオフ日：2013 年 1 月 25 日及び 2012 年 12 月 1 日) では、ルキシソリチニブ群で心不全 (SMQ の「心不全 (狭域)」に該当する有害事象) は 4.0% (12/301 名) に報告され、重篤な心不全は 1.3% (4/301 名), Grade 3 以上の心不全は 1.7% (5/301 名) であった。 - アジア国際共同試験 (2202 試験) では、心不全の有害事象は 5.8% (7/120 名) に報告され、重篤な心不全は 3.3% (4/120 名), Grade 3 以上の心不全は 5.0% (6/120 名) であった。日本人においては、心不全の有害事象発現割合は 13.3% (4/30 名) であり、重篤な心不全は 6.7% (2/30 名), Grade 3 以上の心不全は 10.0% (3/120 名) であった。

	2) 真性多血症患者での発現状況 - 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では、心不全関連の有害事象はルキシソリチニブ群で 0.9%（1/110 名）、BAT 群では報告されなかった。 - 海外第 II 相試験（256 試験）及び B2301 試験の 48 週時点の併合解析では、心不全関連の有害事象は 2.5%（6/240 名）に認められ、重篤は 0.8%（2/240 名）、Grade 3 以上は 1.3%（3/240 名）であった。PT 別では心不全（1.3%、3/240 名）、うっ血性心不全（0.8%、2/240 名）及び駆出率減少（0.4%、1/240 名）であった。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では、心不全の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 2.0%（3/152 名），4.0%（6/150 名），重篤な有害事象は 1.3%（2/152 名），1.3%（2/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 1.3%（2/152 名），2.7%（4/150 名）であった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では、心不全の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 2.4%（4/165 名），2.5%（4/158 名），重篤な有害事象は 1.2%（2/165 名），1.3%（2/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 0.6%（1/165 名）及び 1.9%（3/158 名）であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では、心不全の有害事象は 3.9%（2/51 名）であり、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では、心不全の有害事象は 1.8%（1/55 名）であり、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 以上の臨床試験での発現状況を踏まえ、心不全を重要な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 心不全の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】
--	--

	• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における心不全の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
進行性多巣性白質脳症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 骨髄線維症患者を対象とした英国での第 III 相 Expanded Access 試験（CINC424AGB02 試験）で、ルキシソリチニブとの関連性が疑われた 1 例の進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）が報告されている。また、海外で自発報告よりルキシソリチニブとの関連性が否定された 1 例の炎症性白質脳症が報告されている。PML の症例では、ルキシソリチニブの投与開始から発現までの期間が短く（約 1 ヶ月）、非典型的な特徴がみられた。薬剤関連性の PML では、少なくとも治療開始から最初の 2 年間は、治療期間とともに発症のリスクが増大すると言われている¹⁾。ルキシソリチニブの作用機序から、ルキシソリチニブによる治療は感染症の発現リスクを増大させる可能性がある。 なお、骨髄線維症患者を対象とした臨床試験（251 試験）、海外第 III 相試験（351 試験、A2352 試験）及びアジア国際共同試験（2202 試験）、真性多血症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）、急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）及び慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験）、急性 GVHD の小児患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）及び慢性 GVHD の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（G12201 試験）では、PML は報告されなかった。 以上の PML の発現状況及び本剤の薬理作用を踏まえ、PML を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 PML の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における PML の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者及び患者の適正使用に関する理解を促すため。
ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 ● 骨髄線維症患者を対象とした外国臨床試験（251 試験，351 試験及び 2352 試験）において，2011 年 9 月 1 日までに報告されたルキシソリチニブ投与中止後の重篤な有害事象は 55 名において 301 件発現しており，このうち 27.3%（15/55 名）は骨髄線維症関連症状（疲労，骨痛，発熱，そう痒症，寝汗，症候性脾腫，体重減少など）に一致する重篤な有害事象が報告され，いずれも骨髄線維症の疾患進行と考えられた。骨髄線維症関連症状の他に発現した重篤な有害事象として，感染症が 15 名（27.3%），貧血，血小板減少症及び好中球減少症が 6 名（10.9%）に報告された。 ● 2352 試験では，ルキシソリチニブの投与を受けた被験者の 26.7%（39/146 名）が 2011 年 3 月 1 日までに投与を中止し，投与中止例の 53.8%（21/39 名）で，投与中止後 28 日以内に 128 件の有害事象が報告された。128 件の有害事象のうち 68.0%（87/128 件）は Grade 2 以下，32.0%（41/128 件）は Grade 3 以上であった。また，投与中止後 28 日以内に有害事象の発現を認めた患者のうち 4.3%（9/21 名）で，骨髄線維症関連症状の有害事象が 15 件報告され，投与中止から発現までの期間の中央値は 8 日（範囲 1～23 日）であった。15 件の有害事象のうち 10 件は Grade 2 以下，5 件は Grade 3 であった。 2) 真性多血症患者での発現状況 ● 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では，ルキシソリチニブの投与を受けた被験者の 15.5%（17/110 名）が 32 週までに投与を中止した。投与中止例の 17 名のうち 3 名で投与中止後 28 日以内に脾腫の発現又は悪化が報告され，このうち 2 名は Grade 3 以上であった。一方，BAT 群からルキシソリチニブ群にクロスオーバーした被験者のうち，ルキシソリチニブの投与を中止した 12 例では，投与中止後 28 日以内に真性多血症の症状再発を疑う有害事象の報告はなかった。

	● B2301 試験のデータカットオフ日（2014 年 1 月 15 日）までにルキシソリチニブ治療を中止した 17 名では、真性多血症の症状再発を疑う有害事象の報告はなかった。 以上の臨床試験での発現状況を踏まえ、ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ルキシソリチニブ中止後の有害事象の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動はなし。本剤とルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）の発現状況に応じて、電子添文などでの注意喚起の可否を検討する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後におけるルキシソリチニブ中止後の有害事象の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
高血圧	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 ● 第 III 相試験（351 試験，2352 試験，データカットオフ日：2011 年 3 月 1 日）では、高血圧（SMQ の「高血圧」に該当する有害事象）はルキシソリチニブ投与群で 3.7%（11/301 名）に認められ，351 試験のプラセボ群では 2.6%，2352 試験の BAT 群では 2.7%であった。重篤な有害事象は 2 名に報告された（高血圧及び高血圧クリーゼ）が，いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った被験者は 2352 試験のルキシソリチニブ投与群での 1 名であった。

	- アジア国際共同試験（2202 試験）では、高血圧の有害事象が 6.7%（8/120 名）に認められた。また、日本人においては 16.7%（5/30 名）に認められた。 2) 真性多血症患者での発現状況 - 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では、高血圧の有害事象はルキシソリチニブ群で 4.5%（5/110 名），BAT 群で 2.7%（3/111 名）に報告された。 - 海外第 II 相試験（256 試験）及び B2301 試験の 48 週時点の併合解析では、高血圧の有害事象は 9.2%（22/240 名）に認められ，Grade 3 以上は 1.7%（4/240 名）であった。重篤な高血圧は報告されなかった。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では、高血圧の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 13.8%（21/152 名），12.7%（19/150 名），重篤な有害事象は 0.0%（0/152 名），0.7%（1/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 6.6%（10/152 名），5.3%（8/150 名）と同程度であった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では、高血圧の有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 18.2%（30/165 名），13.3%（21/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 6.7%（11/165 名），7.0%（11/158 名）と同程度であった。両群とも重篤な有害事象の報告はなかった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では、高血圧の有害事象は 17.6%（9/51 名），Grade 3 以上の有害事象は 15.7%（8/51 名）であった。重篤な有害事象は認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では、高血圧の有害事象は 14.5%（8/55 名），Grade 3 以上の有害事象は 3.6%（2/55 名）であった。重篤な有害事象は認められなかった。 以上の臨床試験での発現状況を踏まえ、高血圧を重要な潜在的リスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 高血圧の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】
--	--

	• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
悪性腫瘍（二次発がん）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 • 海外第 II 相試験（251 試験）及び海外第 III 相試験（351 試験，A2352 試験）の 3 年長期フォローアップ時の併合解析では，非黒色腫皮膚癌（NMSC）は 12.2%（75/615 名）に認められ，NMSC 以外で PT 別で発現割合が高かった事象は急性骨髄性白血病 2.9%（18/615 名），前立腺癌 0.8%（5/615 名）であった。 • アジア国際共同試験（2202 試験）では，悪性腫瘍の有害事象は 1.7%（2/120 名）に認められ，NMSC の有害事象は報告されなかった。 2) 真性多血症患者での発現状況 • 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では，NMSC の有害事象はルキシソリチニブ群で 3.6%（4/110 名），BAT 群で 1.8%（2/111 名）に報告された。NMSC 以外では，急性白血病，乳癌がそれぞれ 0.9%（1/110 名）に認められた。 • B2301 試験のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では，NMSC の有害事象は 7.3%（8/110 名）に認められ，重篤は 2.7%（3/110 名），Grade 3 以上は 6.4%（7/110 名）であった。NMSC 以外では，急性白血病，乳癌，直腸 S 状結腸癌がそれぞれ 0.9%（1/110 名）に認められた。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 • 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では，NMSC はルキシソリチニブ群及び BAT 群で認められなかった。NMSC 以外では，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 0.7%（1/152 名），0.7%（1/150 名），多形性神経膠芽細胞腫は 0.7%（1/152 名），0.7%（1/150 名），白血病再発は 0.7%（1/152 名），0.0%（0/150 名），急性赤白血病は 0.0%（0/152 名），0.7%（1/150 名），再発急性骨髄性白血病は 0.0%（0/152 名），0.7%（1/150 名）であった。 • 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，NMSC はルキシソリチニブ群で基底細胞癌が 0.6%（1/165 名），皮膚有棘細胞癌が 0.6%（1/165 名）認められたが，BAT 群では認められなかった。NMSC 以外は，両群とも報告はなかった。

4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では、悪性腫瘍の有害事象は認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2 では、悪性腫瘍の有害事象は 1.8% (1/55 名) であり、カポジ肉腫が 1.8% (1/55 名) であった。 また、骨髄線維症又は真性多血症を対象とした臨床試験及び Novartis 社の安全性データベースに 2015 年 2 月までに集積された症例のうち、より致死性の高い事象として 3 例にメルケル細胞癌が報告されている。 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限はあらかじめ設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。 以上、本剤の臨床試験での発現状況及び他の JAK 阻害剤の海外臨床試験結果を踏まえ、非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍（二次発がん）を重要な潜在的リスクとした。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 【選択理由】 移植片対宿主病については、本剤投与と悪性腫瘍（二次発がん）の発現に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。また、通常の医薬品安全性監視活動でも情報収集を行う。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。

心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

1) 骨髄線維症患者での発現状況

- 海外第 II 相試験（251 試験）及び海外第 III 相試験（351 試験，A2352 試験）の 3 年長期フォローアップ時の併合解析では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」は 3.1%（19/615 名）に認められ，PT 別では心筋梗塞 2.3%（14/615 名），脳血管発作 0.7%（4/615 名）及び塞栓性脳卒中 0.2%（1/615 名）であった。「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は 0.5%（3/615 名）で，PT 別では心不全 0.3%（2/615 名），うっ血性心不全 0.2%（1/615 名）であった。
- アジア国際共同試験（2202 試験）では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」及び「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。

2) 真性多血症患者での発現状況

- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）のデータカットオフ（2014 年 1 月 15 日）時点では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」及び「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」はルキシソリチニブ群で認められなかった。BAT 群では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」が 0.9%（1/111 名）に認められ，PT は急性心筋梗塞であった。「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。

3) 移植片対宿主病患者での発現状況

- 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」は 1.3%（2/152 名）に認められ，PT 別では急性心筋梗塞 0.7%（1/152 名），虚血性脳卒中 0.7%（1/152 名）であった。「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。
- 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」は 0.6%（1/165 名）に認められ，PT 別では脳梗塞 0.6%（1/165 名）であった。「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。

4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況

- 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1 では，「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」及び「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。

	慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2では、「脳卒中及び心筋梗塞に該当する心血管系の有害事象」及び「その他の心血管系の有害事象のうち死亡に至った事象」は認められなかった。 また、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）の発現割合について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.33（0.91, 1.94）であり、95%信頼区間上限はあらかじめ設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。 以上、本剤の臨床試験及び市販後での発現状況、加えて他の JAK 阻害剤での海外臨床試験結果を踏まえ、心血管系事象を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 心血管系事象の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
ウェルニッケ脳症	
	重要な潜在的リスクとした理由： これまでに、ルキシソリチニブを投与された患者でウェルニッケ脳症の報告はない。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、眼球運動変化）を含め、ウェルニッケ脳症の症状、合併症などを広範囲に検索したが、ウェルニッケ脳症を疑う症例は報告されていない。

	しかしながら、ルキシソリチニブの類薬である JAK2 の選択的阻害剤であるフェドラチニブ (fedratinib) の臨床試験では、複数例のウェルニッケ脳症が報告されている。 JAK/STAT 経路とウェルニッケ脳症発現との間に直接的な因果関係があることを裏付ける知見は得られていないものの、類薬での発現状況を踏まえ、潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 ウェルニッケ脳症の発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動はなし。本剤とウェルニッケ脳症との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、ウェルニッケ脳症の発現状況に応じて、電子添文などでの注意喚起の要否を検討する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 製造販売後におけるウェルニッケ脳症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露	
	重要な潜在的リスクとした理由： 健康被験者にルキシソリチニブ 10 mg の単回投与と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回の用量で 4 日間併用投与したところ、単剤投与時と比較してルキシソリチニブの C_{max} が 33%、AUC_{inf}（幾何平均値）が 91%増加し、半減期（平均値）は 3.7 時間から 6.0 時間に延長した。一方、エリスロマイシンと併用した場合、ルキシソリチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 8%及び 27%増加したが、半減期に差は認められなかった。なお、CYP3A4 阻害剤と併用することにより、本剤の曝露量が増加し、骨髄抑制などの有害事象が発現する恐れがある。 以上の薬物相互作用試験の結果を踏まえ、CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露を重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	• 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における強力な CYP3A4 阻害剤との併用による安全性を確認するため。CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露については、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成、配布（<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）</u>） 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用	
	重要な潜在的リスクとした理由： 造血成長因子である G-CSF、GM-CSF、トロンボポエチン及びエリスロポエチンはすべて膜貫通シグナル伝達に JAK/STAT 経路を介することから、JAK 阻害剤であるルキシソリチニブとの併用により、造血成長因子やルキシソリチニブの効果が相殺され、効果が減弱する可能性があると考えられる²⁾。この考えは、真性多血症患者の細胞株や患者の細胞に添加するエリスロポエチン濃度の増加により、JAK2 阻害剤の効果が減少することを示唆した非臨床試験により裏付けられる³⁾。 以上より、ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用を重要な潜在的リスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における造血成長因子との併用による安全性及び有効性を確認するため。ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用については、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	通常及び追加のリスク最小化活動はなし。本剤とルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用の発現状況に応じて、電子添文などでの注意喚起の要否を検討する。
末梢性ニューロパチー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1) 骨髄線維症患者での発現状況 - 海外第 III 相試験（351 試験）のランダム化投与期では、末梢性ニューロパチー（SMQ：末梢性ニューロパチー，狭義）は、ルキシソリチニブ群で 5.8%（9/155 名）、プラセボ群で 4.0%（6/151 名）で報告された。 - 海外第 II 相試験（251 試験）及び海外第 III 相試験（351 試験，A2352 試験）の 3 年長期フォローアップ時の併合解析では、末梢性ニューロパチー（SMQ：末梢性ニューロパチー，広義）は 19.3%（119/615 名）に認められ、重篤は 0.5%（3/615 名）、Grade 3 以上は 0.8%（5/615 名）であった。 2) 真性多血症患者での発現状況 - 真性多血症における国際共同第 III 相試験（B2301 試験）の 32 週までのランダム化投与期では、末梢性ニューロパチー（SMQ：末梢性ニューロパチー，狭義）は、ルキシソリチニブ群で 4.5%（5/110 名）、BAT 群で 5.4%（6/111 名）に報告された。 - 海外第 II 相試験（256 試験）及び B2301 試験の 48 週時点の併合解析では、末梢性ニューロパチー（SMQ：末梢性ニューロパチー，広義）は 12.1%（29/240 名）に認められ、重篤は 0.4%（1/240 名）、Grade 3 以上は 0.4%（1/240 名）であった。 3) 移植片対宿主病患者での発現状況 - 急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験，データカットオフ日：2020 年 1 月 6 日）では、末梢性ニューロパチーの有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 2.0%（3/152 名），3.3%（5/150 名），重篤な有害事象は 0.7%（1/152 名），0.0%（0/150 名），Grade 3 以上の有害事象は 1.3%（2/152 名），0.0%（0/150 名）であった。 - 慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験，データカットオフ日：2020 年 5 月 8 日）では、末梢性ニューロパチーの有害事象はルキシソリチニブ群，BAT 群（以下同順）でそれぞれ 1.2%（2/165 名），3.2%（5/158 名），重篤な有害事象は 0.0%（0/165 名），1.3%（2/158 名），Grade 3 以上の有害事象は 0.0%（0/165 名），1.3%（2/158 名）であった。 4) 移植片対宿主病の小児患者での発現状況

	- 急性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*1では、末梢性ニューロパチーの有害事象は 3.9%（2/51 名）であり、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 - 慢性 GVHD を対象とした臨床試験の小児併合*2では、末梢性ニューロパチーの有害事象は 1.8%（1/55 名）であり、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 以上より、臨床試験からはルキシソリチニブと末梢性ニューロパチーの関連を示唆するデータは得られていないが、ルキシソリチニブの類薬である momelotinib において複数例の末梢性ニューロパチーの報告があり、またルキシソリチニブの製造販売後においても報告があることから、末梢性ニューロパチーを重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 末梢性ニューロパチーの発現状況は、臨床試験や市販後で一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載する。 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
GVHD 小児患者における長期の安全性（特に骨への影響）	
	重要な不足情報とした理由： 幼若動物を用いた毒性試験において、骨の変化が認められている。青少年患者（12 歳以上 18 歳未満）が含まれていた急性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）及び慢性 GVHD を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験），急性 GVHD の小児患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）及び慢性 GVHD の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験（G12201 試験）において、小児における成長及び発達に関する安全性上の懸念は特定されなかった。しかし、長期使用における情報は限られていることから、重要な不足情報として設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査 【選択理由】 GVHD 小児患者における本剤投与時の安全性に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。また、通常の医薬品安全性監視活動でも情報収集を行う。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
--	--

- 1) Vinhas de Souza M, Keller-Stainslawski B, Blake K, et al (2012) Drug-induced PML: a global agenda for a global challenge. Clin Pharmacol Ther; 91(4):747-50.
- 2) Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN (2008) JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. Semin Cell Dev Biol; 19(4):385-93.
- 3) Jedidi A, Marty C, Oligo C et al (2009) Selective reduction of JAK2V617F-dependent cell growth by SiRNA/shRNA and its reversal by cytokines. Blood; 114(9):1842-51.
- 4) Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST (2012) The risk of perinatal hepatitis B virus transmission:hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. BMC Infect Dis;12:131
- 5) Chu CM, Liaw YF (2007) Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Gastroenterology; 133(5):1458-65.
- 6) Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, et al (2013) Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001-2010. J Clin Virol; 58(2):396-400.
- 7) SEER 18. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) 2013 SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2013 Sub (2000-2011) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2012 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2014 (updated 5/7/2014), based on the November 2013 submission.
- 8) Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al (2010) Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol; 63(5):751-61.

1.2 有効性に関する検討事項

<u>該当なし</u>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，出血性事象，悪性腫瘍（二次発がん），GVHD 小児患者における長期 of 安全性（特に骨へ of 影響） 【目的】急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病患者における使用実態下での安全性及び有効性を検討する。 【実施計画】 日本造血・免疫細胞療法学会（JSTCT）及び同データセンター（JDCHCT）が実施する「造血細胞移植および細胞治療 of 全国調査」で収集されるデータを二次利用して行う非介入 of 調査を検討中である。 - 調査期間：3 年間 - 観察期間：1 年間（ただし 1 年以内に治療終了した場合は，治療終了まで） - 目標症例数：以下を合わせて 395 例 - 成人及び 12 歳以上 of 小児 - 安全性解析対象集団として 350 例 - そのうち小児 GVHD 患者（12 歳以上 18 歳未満） of 目標症例数は安全性解析対象集団として 20 例 12 歳未満 of 小児 - 安全性解析対象集団として 45 例 - 実施方法：JSTCT 及び JDCHCT が実施する「造血細胞移植および細胞治療 of 全国調査」で収集されるデータを二次利用して行う製造販売後データベース調査 - データベース：TRUMP-GVHD 【実施計画 of 根拠】 - 目標症例数 of 根拠： - 成人及び 12 歳以上 of 小児 - 急性 GVHD 患者を対象とした本剤 of 国際共同試験（C2301 試験）及び慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同試験（D2301 試験）において，ルキシソリチニブ群 of ランダム化治療期 of CTCAE グレード 3 以上 of 感染症（結核を除く） of 発現割合，95% 信頼区間，信頼区間幅は以下 of とおりであった。

急性 GVHD 患者：発現割合 52.0%（79/152 例），95%信頼区間 43.7～60.1%，信頼区間幅 16.4%

慢性 GVHD 患者：発現割合 26.7%（44/165 例），95%信頼区間 20.1～34.1%，信頼区間幅 14.0%

本調査における CTCAE グレード 3 以上の感染症の発現割合を各国際共同試験と同程度と仮定し，急性 GVHD 及び慢性 GVHD 患者の症例数をそれぞれ 150 例，200 例と仮定すると，95%信頼区間とその信頼区間幅は以下のようになる。

急性 GVHD 患者：95%信頼区間 43.7～60.2%，信頼区間幅 16.5%

慢性 GVHD 患者：95%信頼区間 21.0～33.7%，信頼区間幅 12.7%

また，参考までに，上記の発現割合と症例数に基づき，95%の確率で CTCAE グレード 3 以上の感染症の検出例数を求めると，急性 GVHD 患者では 68 例，慢性 GVHD 患者では 43 例となる。

以上より，目標症例数を安全性解析対象集団として 350 例と設定することで，各国際共同試験と同等以上の推定精度で，本剤使用実態下での CTCAE グレード 3 以上の感染症の発現状況を確認し，プロファイルの検討が可能と考えた。

12 歳未満の小児

急性 GVHD 患者を対象とした本剤の国際共同試験の小児併合データ（C2301 試験及び F12201 試験）及び慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同試験の小児併合データ（D2301 試験及び G12201 試験）において，ルキシリチニブ群の治療期の CTCAE グレード 3 以上の感染症（結核を除く）の発現割合，95%信頼区間，信頼区間幅は以下のとおりであった。

急性 GVHD 患者：発現割合 31.4%（16/51 例），95%信頼区間 19.1%～45.9%，信頼区間幅 26.8%

慢性 GVHD 患者：発現割合 29.1%（16/55 例），95%信頼区間 17.6%～42.9%，信頼区間幅 25.3%

本調査における CTCAE グレード 3 以上の感染症の発現割合を各小児併合データと同程度と仮定し，急性 GVHD 及び慢性 GVHD 患者の症例数をそれぞれ 12 例，33 例と仮定すると，95%信頼区間とその信頼区間幅は以下のようになる。

急性 GVHD 患者：95%信頼区間 9.9%～65.1%，信頼区間幅 55.2%

慢性 GVHD 患者：95%信頼区間 15.6%～48.7%，信頼区間幅 33.1%

以上より，目標症例数を安全性解析対象集団として 45 例と設定することで，一定の推定精度で，本剤使用実態下での CTCAE グレード 3 以上の感染症の発現状況を確認し，プロファイルの検討が可能であり，小児 GVHD 患者（12 歳未満）の目標症例数を安全性解析対象集団として 45 例と設定することが適切と考えた。

- 観察期間の根拠：C2301 試験，D2301 試験，F12201 試験及び G12201 試験の結果から，投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められてい

	い。そのため、長期的な評価が可能な期間として、投与開始から1年間を観察期間として設定した。 - 造血幹細胞移植後のGVHD患者は、既存の適応症患者より感染症リスクが高い。急性及び慢性GVHDの臨床試験での感染症の発現割合は既承認の適応症の臨床試験に比べて顕著に高く、死亡に至った有害事象は感染症で多く認められた。C2301試験のルキシリチニブ群で発現した感染症は、全例が投与開始12ヵ月後までに認められた。またD2301試験のルキシリチニブ群で発現した感染症のうち、9割以上が投与開始12ヵ月後までに認められた。急性GVHD及び慢性GVHDを対象とした臨床試験の小児併合でも、多くの事象が投与開始12ヵ月後までに認められ、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていない。そのため、感染症の発現状況が確認可能な期間としても、観察期間を1年と設定することは妥当と考えた。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 最終報告書作成時 【当該安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 以下の内容を含めた、リスク対策の見直しを適宜行う。 - 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 - 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠・ジャカビ内用液小児用を処方される先生方へ～）の作成と提供（造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合））	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，結核，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，ルキソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む），悪性腫瘍（二次発がん），心血管系事象，ウェルニッケ脳症，CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露 【目的】 本剤の適正使用を推進するための情報を提供する。 【具体的な方法】 ● 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，配布方法などの実施方法の改訂，追加の資材作成などを検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時
患者向け資材（ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～）の作成と提供（造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合））	
	【安全性検討事項】 骨髄抑制，感染症，結核 【目的】 本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 ● 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。

	【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，配布方法などの実施方法の改訂，追加の資材作成などを検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時
--	--

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（成人及び 12 歳以上の小児）を対象とした市販直後調査	該当せず	承認事項一部変更承認取得から 6 ヶ月後	終了	作成済 （2024 年 3 月提出）
移植片対宿主病患者を対象とした製造販売後データベース調査	以下を合わせて 395 例 成人及び 12 歳以上の小児 350 例（うち小児 20 例） 12 歳未満の小児 45 例	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（成人及び 12 歳以上の小児）	・実施期間：承認事項一部変更承認取得後 6 ヶ月間	終了

を対象とした市販直後調査による 情報提供	・評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月 以内に報告の予定	
医療従事者向け資材（適正使用に 関する Q&A と臨床試験成績～ジ ャカビ錠・ジャカビ内用液小児用 を処方される先生方へ～）の作成 と提供（ <u>造血幹細胞移植後の移植 片対宿主病（ステロイド剤の投与 で効果不十分な場合）</u> ）	・安全性定期報告書提出時 ・電子添文改訂時	実施中
患者向け資材（ジャカビ治療を受 ける患者さん・ご家族の方へ～感 染症を早期発見するために～）の 作成の作成と提供（ <u>造血幹細胞移 植後の移植片対宿主病（ステロイ ド剤の投与で効果不十分な場 合）</u> ）	・安全性定期報告書提出時 ・電子添文改訂時	実施中