

ジャカビ錠5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
1 起原又は発見の経緯	3
2 骨髄線維症について	4
2.1 骨髄線維症の病態及び疫学	4
2.2 MF の治療法	4
3 開発の経緯	6
3.1 品質に関する試験	7
3.2 非臨床試験	7
3.3 臨床試験	8
4 特徴及び有用性	10
4.1 ルキシリチニブは MF 患者の主要な徴候である脾腫を縮小させ、その効果は長期にわたる	10
4.2 MF 患者の全身症状（早期満腹感，腹部不快感，左肋骨下の疼痛，寝汗，そう痒，骨痛・筋痛など）を改善させる	10
4.3 MF 患者の生存期間の延長が期待できる	11
5 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点	11
6 まとめ	11
7 参考文献	13

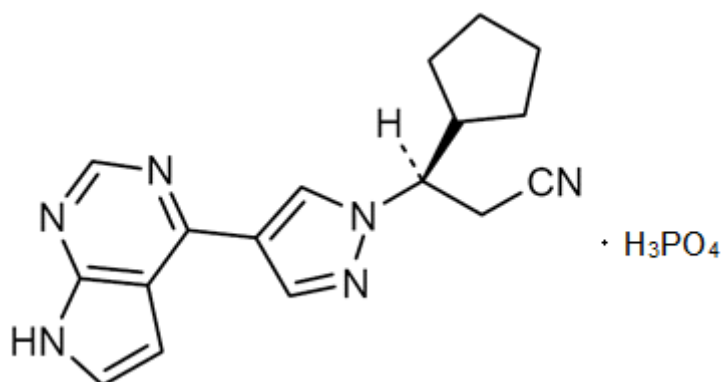
1 起原又は発見の経緯

ルキシソリチニブ（「INCB018424」又は「INC424」とも称す）は、Incyte Corporation（以下、Incyte 社）で創製された Janus キナーゼ 1（JAK1）及び JAK2 に選択性を示す新規の JAK 阻害薬であり、骨髄増殖性腫瘍（MPN）の経口治療のために開発されたピロロピリミジン誘導体（一リン酸塩）である。ルキシソリチニブリン酸塩の分子式は、 $C_{17}H_{21}N_6O_4P$ （分子量：404.36 g/mol）であり、その化学名は *(R)*-3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*] pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate である（Figure 1-1）[2.4 非臨床試験の概括評価]。

MPN の病因は十分には解明されていないが、JAK - Signal transducer and activator of transcription (STAT) 経路の恒常的な活性化が大きな役割を果たしていると考えられている（Levine and Wernig 2006）。近年、JAK-STAT 経路に関わる遺伝子変異が発見されており、特に JAK2 遺伝子の 617 位がバリンからフェニルアラニンに置換した JAK2^{V617F} 変異は、原発性骨髄線維症（PMF）で 65%、本態性血小板血症（ET）で 55%、真性多血症（PV）で 96%もの患者で報告されている（Tefferi and Vainchenker 2011）。さらに、骨髄線維症（MF）患者では消耗性の全身症状の原因であると考えられている TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが上昇しているが、これらのサイトカインのシグナル伝達には JAK1 の関与が示唆されている（Mesa et al. 2007, Quintás-Cardama et al. 2010）。

ルキシソリチニブは、JAK1 及び JAK2 を強力かつ可逆的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり、JAK-STAT 経路を阻害するため、MF の腫瘍増殖抑制とともに症状を改善する可能性がある [2.5 臨床に関する概括評価]。

Figure 1-1 ルキシソリチニブリン酸塩の化学構造



2 骨髄線維症について

2.1 骨髄線維症の病態及び疫学

MF は、骨髄の広範囲な線維化、それに伴う髄外造血、末梢血での幼若な顆粒球や赤芽球の出現、造血幹細胞である CD34 陽性細胞の増加を特徴とする造血器腫瘍である。MF 患者では、炎症性サイトカインの産生亢進を伴うクローン性の造血幹細胞の増殖がみられ、骨髄の線維化が生じる。この骨髄環境の変化によって造血幹細胞が血中へ放出され、髄外造血及びその部位での臓器の腫大（脾腫や肝腫）が生じる（[Stein and Moliterno 2010](#), [Barosi et al. 2011](#)）。主な臨床症状としては、脾腫に関連する症状（腹部不快感、腹痛、左肋骨縁下部の疼痛）、貧血、血管事象（血栓症、出血）、消耗性の全身症状（倦怠感、早期満腹感、寝汗、体重減少、発熱）がみられる（[Mesa 2010](#), [Mishchenko and Tefferi 2010](#)）。特に脾腫は巨大になる場合が多く、診断時には 85%から 100%もの患者に脾腫が認められる（[Barosi 1999](#)）。さらに、脾臓からの門脈血流量が増加することで門脈圧が上昇し、腹水や食道静脈瘤などが合併する場合もある。MF 患者の臨床経過は多様であるが、症状の進行に伴い患者の QOL は大きく損なわれ、やがて白血病転化、感染症、出血、門脈圧亢進症などにより死亡する（[Cervantes et al. 2009](#)）。

MF は希少疾患であり、欧米での発症率は年間 10 万人あたり 0.4 から 1.4 人とされているが、発症率は年々増加傾向にある（[Barosi et al. 2011](#)）。国内での発症率は 10 万人あたり約 0.2 人（年間発症者数：220 人）であり、有病者数は 1500 人程度と推測される（[赤司 2011](#), [小松 2007](#), [臼杵 2007](#), [Dan et al. 2006](#)）。国内外で MF の発症年齢（中央値）は 65 歳との報告があり、高齢での発症が多い（[Barosi et al. 2011](#), [赤司 2011](#)）。

2.2 MF の治療法

MF に対する治療方針として、International Prognostic Scoring System (IPSS) のリスク分類に基づく治療アルゴリズムが提唱されている。IPSS の治療アルゴリズムでは低リスクかつ無症候性の場合は経過観察が推奨されているが、これに該当しない場合は患者の状態に応じて治療が行われる。MF に対して治癒をもたらし得る唯一の治療法は同種造血幹細胞移植であるが、多くの MF 患者が 60 歳台で診断され高齢であるため、移植の対象となるのはごく一部であることや、たとえ移植可能であっても移植に関連する重篤な合併症や死亡のリスクを伴い、移植関連の 1 年死亡率は 27%と高い（[Ditschkowski et al. 2004](#)）ことなどから、同種造血幹細胞移植の施行はまれである（[Passamonti et al. 2010](#)）。移植が適応とならない場合は、貧血や脾腫などの患者の症状及び徴候に応じて適切な対症療法が選択されるが、効果が期待される治療法は少ない（[Tefferi 2010](#)）。このように、MF の治療法は限定されており、移植を除き治癒を期待できるものはないことに加え、症状緩和を目的とした対症療法にも効果が期待される治療法は少ない。したがって、MF に関連する症状や徴候をコントロールし、患者の QOL や予後の改善を目指すことが MF の治療目標である（[Barbui et al. 2011](#), [Mesa and Tefferi 2009](#)）。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

欧米ではルキシソリチニブが承認され臨床で使用されているものの、国内では MF を適応症として承認されている薬剤は MF に起因する貧血に対する対症療法として用いられるアンドロゲン製剤のみであり、MF 患者の治療選択肢は極めて限られているため、新たな治療選択肢が待ち望まれている[\[2.5-1.1.2 項\]](#)。

ルキソリチニブの開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図

[illegible]

3.1 品質に関する試験

原薬、製剤に関する試験は、外国で実施された。

原薬については、化学構造の確認及び物理化学的性質の解明のための試験を実施し、さらに原薬の規格及び試験方法については、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠した試験を実施し、その成績に基づき設定された外国の規格及び試験方法を、国内の記載要領に従って整備した。

製剤については、錠剤として開発し、製剤の規格及び試験方法についても、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠した試験を実施し、その成績に基づき設定された外国の規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。

本剤の申請用安定性試験は、パイロットスケールで製造したロットを用いて「安定性試験ガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 3 日，医薬審発第 0603001 号）（ICH Q1A (R2)）」に従って実施した。[\[2.3 品質に関する概括資料（QOS） 2.3.S 原薬\]](#)[\[2.3 品質に関する概括資料（QOS） 2.3.P 製剤\]](#)。

3.2 非臨床試験

非臨床試験として、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験を実施した。

薬理試験において、ルキシソリチニブは *in vitro* で変異型及び野生型の JAK2 活性を阻害し、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を抑制した。抗腫瘍作用としては、*in vitro* 試験でルキシソリチニブによる JAK2^{V617F} 変異を発現したヒト腫瘍細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo* 試験では、JAK2^{V617F} 変異を発現した癌細胞株のマウス移植系で脾腫の縮小及び生存率の上昇が確認されている。さらに、抗サイトカイン作用として、JAK2^{V617F} 変異を発現した担癌マウスで上昇した炎症性サイトカイン（IL-6，TNF- α ）の血漿中濃度を低下させた。また、JAK2 を抑制することで IL-6 のシグナル伝達も抑制できると考えられる[\[2.4-3 項\]](#)。

薬物間相互作用試験の結果、CYP に対する阻害作用は認められず、CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。

反復投与毒性試験でみられた主な変化は、本薬の薬理作用である JAK 阻害作用から予想される変化であり、臨床使用における副作用発現の予測は可能と推察された。いずれの変化においても、回復性又は回復傾向が認められた。ルキシソリチニブには変異原性、染色体異常誘発能、及びがん原性は認められなかった。いずれの動物においても、精巣に異常はみられず、正常な精子形成が認められた。胚・胎児毒性（後期胚吸収の増加及び胎児体重の低下）が認められ、ラットの乳汁中への移行が確認された。

非臨床試験の結果、胚・胎児及び乳児への影響が考えられたことから、妊娠中の使用を避けることが推奨される。また、ルキシソリチニブが乳汁中に移行する可能性を否定できないことから、服用中は授乳しないことが推奨される[\[2.4 非臨床試験の概括評価\]](#)。

3.3 臨床試験

外国における臨床開発の経緯

ルキシソリチニブは、Incyte 社が創製した薬剤である。ノバルティス社と Incyte 社はルキシソリチニブの共同開発契約を締結し、米国では Incyte 社が、米国以外ではノバルティス社が開発している。

外国では、まず、PK/PD、食事の影響、薬物相互作用、QT、及びバイオアベイラビリティの検討を目的に健康被験者、関節リウマチ患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者を対象に第 I 相試験を計 10 試験実施した。次に、MF に対しては、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（PPV-MF）、本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（PET-MF）患者を対象に、安全性、有効性、最大耐容量、及び次相で用いる用法・用量を検討する目的で第 I/II 相試験（251 試験）を 1 試験実施した。その結果、脾腫や全身症状の改善及び忍容可能な安全性プロファイルが認められ、次相での推奨用法・用量が決定したことから、第 III 相試験に移行することとした。MF 治療薬を開発するための規制当局及び学会のガイドラインは存在しないため、第 III 相試験の計画は、試験デザイン、エンドポイントなどについて米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）及び欧州ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP）との協議に諮りながら作成した。PMF、PPV-MF、PET-MF 患者を対象とし、米国、カナダ、及びオーストラリアで実施したランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験（351 試験）の試験計画は、Special protocol assessment の手順に従い FDA と合意した。また、PMF、PPV-MF、PET-MF 患者を対象とし、欧州で実施したランダム化、Best available therapy（BAT）対照、非盲検比較試験（2352 試験）の試験計画は、Scientific advice の手順に従い、CHMP と合意した。外国でこれらの 2 つの第 III 相試験を実施した結果、ルキシソリチニブの MF に対する有効性及び安全性が検証された。そこで、PMF、PPV-MF、PET-MF 患者に対する臨床試験結果を基に世界各国で承認申請を行い、米国では 2011 年 11 月、欧州では 2012 年 8 月、カナダでは 2012 年 6 月、スイスでは 2012 年 12 月、韓国では 2013 年 1 月に承認された。2014 年 2 月時点において、59 の国又は地域で承認されている。

国内における臨床開発の経緯

国内では、2010 年 12 月から安全性及び PK の検討を目的として日本人の健康成人を対象とした第 I 相試験（1101 試験）を実施した。その結果、1101 試験と外国第 I 相試験（131、132 試験）の間で安全性と PK の類似性が確認されたこと、また、ルキシソリチニブは CYP3A4 によって代謝されるため日本人を含むアジアでの被験者に対しても同様の PK、並びに安全性が期待されること、さらに MF の診断、治療等の医療実態は日本と欧米、あるいは日本と日本以外のアジア諸国の間で大きな違いはないと考えられたため、PMF、PPV-MF、PET-MF 患者を対象に日本、中国、韓国、台湾でアジア国際共同第 II 相試験（2202 試験）を実施した。2202 試験では 351 試験と同様の対象集団及び主要評価項目を設定し、アジア人患者に対する有効性、安全性、PK を

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

評価することとした。2202 試験の日本人とアジア人（全体）の結果に臨床上大きな違いがみられず、かつ 351 試験及び 2352 試験の結果と臨床上大きな違いがないと考えられる場合には、外国第 III 相試験（351, 2352 試験）をピボタル試験成績として利用することを計画し、2202 試験の開始前に、上記の外国臨床試験の利用を含む臨床データパッケージの妥当性について医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との相談を行った（医薬品第 II 相試験終了後相談記録 2011）。

2202 試験では、目標 110 名のうち最初の 50 名が 24 週時の来院を完了するか又はそれ以前に中止した時点で中間解析を 1 回実施する計画とした。中間解析では事前に規定した棄却限界値にはわずかに達しなかったものの、最終解析の結果では事前に規定した棄却限界値を上回った。

以上の開発経緯により、本申請では、外国第 I 相試験（8 試験）と 1101 試験の結果からルキソリチニブの PK について日本人と外国人の健康被験者で大きな違いはみられなかったこと[2.5-3.1.4.5 項]、また、2202 試験の日本人とアジア人（全体）の結果に臨床上大きな違いがみられず、かつ第 III 相試験（351 試験及び 2352 試験）の結果と大きな違いがなかったことから[2.5-4.3.11 項][2.5-5.11 項]、骨髄線維症を申請効能・効果として製造販売承認申請を行うこととした。

本申請での臨床データパッケージは[2.5 臨床に関する概括評価]に示す。なお、2011 年 9 月 8 日に、本剤は予定される効能・効果を「骨髄線維症」として希少疾病用医薬品の指定を取得している。

4 特徴及び有用性

4.1 ルキシリチニブは MF 患者の主要な徴候である脾腫を縮小させ、その効果は長期にわたる

MF 患者の 85%から 100%に脾腫が認められ、最も重要な徴候の一つとして考えられている (Barosi 1999)。外国で検証試験として実施した 2 つの第 III 相試験 (351 試験, 2352 試験) のいずれも、脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は、対照群 (プラセボ又は BAT) に比べてルキシリチニブで有意に高かった ($p < 0.0001$)。また、日本人、中国人、韓国人、及び台湾人の MF 患者を対象とした 2202 試験では、24 週時点での脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は 32%、脾臓容積の縮小率 (中央値) は 27%であり、アジアの MF 患者に対しても本剤の脾腫に対する縮小効果は認められ、日本人でも同様であることが示唆された。

ルキシリチニブの脾腫に対する縮小効果の持続性について、脾臓容積のベースラインから 35%以上の縮小が 24 週間を超えて持続する確率は、351 試験のフォローアップデータ (データカットオフ日: 2011 年 1 月 ■ 日) で 91%、2202 試験で 86%、2352 試験の 144 週時のアップデート成績では 48 週間を超えて持続する確率が 73%であり、本剤の効果は長期にわたって継続することが示唆された。また、2352 試験の BAT 群では、Best response で 44%もの被験者の脾臓容積が増加しており、増加率 (中央値) が 8.5%であったことを踏まえると、ルキシリチニブの持続的な脾臓縮小効果は高いと考えられた。

ルキシリチニブ投与による脾腫の縮小によって、初めに腹部症状の改善が導かれ、腹腔内圧や門脈圧が減少することで、それに続く血栓塞栓症関連事象などの死に至る合併症も抑制されることが想定される[2.5-6.1 項]。

4.2 MF 患者の全身症状 (早期満腹感, 腹部不快感, 左肋骨下の疼痛, 寝汗, そう痒, 骨痛・筋痛など) を改善させる

消耗性の症状である早期満腹感, 寝汗, 体重減少などは MF 患者の QOL に著しく影響するため、これらの症状が改善することの臨床的意義は高いと考えられる。症状に対するこれまでの治療選択肢は主に対症療法であり、効果の期待できる薬剤はなかった。しかし、351 試験では、modified MFSAF v2.0 を用いた指標である「24 週時に総症状スコア (早期満腹感, 腹部不快感, 左肋骨下の疼痛, 寝汗, そう痒, 骨痛・筋痛の合計) が 50%以上低下した被験者の割合 (46%)」及び「総症状スコアの変化量 (-6.9)」のいずれも、ルキシリチニブを投与することでプラセボに比べ有意に改善した ($p < 0.0001$)。2202 試験では、アジアの MF 患者に対して modified MFSAF v2.0 を用いて評価した場合に、「24 週時に総症状スコアが 50%以上低下した被験者の割合」は 49%であり、ルキシリチニブの投与により症状が改善した。個別の症状について

も、いずれも 24 週時に改善しており、さらに、日本人でもルキシロチニブによる症状の改善効果は同様であることが示唆された[2.5-6.1 項]。

MF 患者の QOL を改善させる

EORTC QLQ-C30 を用いて評価した結果、351 試験では、認知機能尺度を除くいずれの項目でも、ルキシロチニブを投与することでプラセボに比べ有意に改善した。また、2352 試験では、全般的健康状態/QOL、役割機能、疲労、痛み、呼吸困難、睡眠障害、食欲不振、及び下痢で、臨床的に意義があると考えられている 10 ポイント以上の差 (Osoba et al. 1998) で BAT に比べ改善した。2202 試験では、ベースラインの状態が良い被験者が多かったため、各項目のベースラインからの変化量はわずかであったものの、改善傾向が認められた[2.5-6.1 項]。

4.3 MF 患者の生存期間の延長が期待できる

351 試験の OS アップデート解析 [追跡期間 (中央値) : 102 週] では、OS の HR (95%信頼区間) は 0.58 (0.36~0.95) であり、ルキシロチニブとプラセボの間に有意差がみられた ($p=0.028$, ログランク検定)。また、2352 試験の OS アップデート解析 [追跡期間 (中央値) : 151 週] では、OS の HR (95%信頼区間) は 0.48 (0.28~0.85) であり、ルキシロチニブと BAT の間に有意差はみられた ($p=0.009$, 層別両側ログランク検定) [2.5-6.1 項]。

5 リスクの要約、並びにリスクに関する未解決の問題点

2202 試験及び 2 つの第 III 相試験 (351 試験, 2352 試験) で用いた用法・用量とその調節基準を使用することで、ルキシロチニブは MF の治療薬として忍容性があり、かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。また、2352 試験の 144 週時アップデート成績から、ルキシロチニブの長期にわたる忍容性も確認されている。

JAK 阻害薬であるルキシロチニブは、その作用機序から骨髄抑制による血液学的有害事象の発現が予想される。実際に、臨床試験では貧血や血小板減少がみられたが、非血液学的有害事象の発現は限定的であり、頻度は対照群と同程度かそれ以下であった。ルキシロチニブを投与する際に特に注意が必要と考えられるリスクは[2.5-6.2 項]に示した。

6 まとめ

ルキシロチニブは JAK 阻害薬であり、MF 患者に対しルキシロチニブを投与することで、脾腫の縮小や MF に関連した症状の改善がみられることが確認された。また、本剤の効果は長期にわたり継続し、MF 患者の QOL 改善も認められたことに加え、OS 延長の可能性も示唆された。リスクについては、貧血や血小板減少が高頻度でみられるため注意を要するものの、用法・用量の調節で管理可能であった。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

以上より、ルキシソリチニブは標準的な治療薬が存在しない MF 患者に対し症状や徴候を強力かつ持続的に改善することができる唯一の薬剤であり、OS 延長の可能性も示唆されたため、下記の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】 ジャカビ錠 5 mg

【一般名】 ルキシソリチニブ

【効能又は効果】 骨髄線維症

【用法及び用量】 通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 15 mg～20 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。

なお、患者の状態により適宜増減する。ただし最大量は 1 回 25 mg を 1 日 2 回とする。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との審査における協議を踏まえた用法及び用量の案は、以下のとおりである。

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

7 参考文献

- [Barosi G (1999)] Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol*; 17(9):2954-70.
- [Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM (2011)] Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother*; 12 (10): 1597-611.
- [Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. (2011)] Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*; 29(6):761-70.
- [Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al (2009)] New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*; 113(13):2895–901.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2012) CHMP assessment report: ruxolitinib. Available at: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf > (last accessed on 31-Oct-2012)
- [Dan K, Yamada T, Kimura Y, et al. (2006)] Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*; 83:443-9.
- [Ditschkowski M, Beelen DW, Trensche R, et al. (2004)] Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*; 34:807-13.
- Food and Drug Administration (2009) Guidance for industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Available at: < <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf> > (last accessed on 15-Oct-2012)
- Food and Drug Administration (2011) Medical Review(s) Ruxolitinib Available at:< http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000MedR.pdf > (last accessed on 31-Oct-2012)
- [Levine RL, Wernig G.] Role of JAK-STAT Signaling in the Pathogenesis of Myeloproliferative Disorders. *Hematology*. 2006;233-39.
- [Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. (2007)] The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs) – An international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*; 109:68-76.
- [Mesa RA and Tefferi A (2009)] Emerging drugs for the therapy of primary and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis. *Expert Opin Emerging Drugs*; 14:471-9.
- [Mesa RA (2010)] Assessing New Therapies and Their Overall Impact in Myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 115-21.
- [Mishchenko E and Tefferi A (2010)] Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol*; 85(3):192-9.
- [Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al (1998)] Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *J Clin Oncol*; 16:139-44.

[Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. (2010)] A Dynamic Prognostic Model to Predict Survival in Primary Myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*; 115(9):1703-8.

[Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. (2010)] Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*; 115(15):3109-17.

[Stein BL and Moliterno AR (2010)] Primary myelofibrosis and the myeloproliferative neoplasms: the role of individual variation. *JAMA*; 303(24):2513-8.

[Tefferi A (2010)] Allogeneic hematopoietic cell transplantation versus drugs in myelofibrosis: the risk-benefit balancing act. *Bone Marrow Transplant*; 45:419-21.

[Tefferi A and Vainchenker W (2011)] Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies. *J Clin Oncol*; 29:573-82.

[臼杵憲祐 (2007)] 本態性血小板血症. *日内会誌*; 96:1390-7.

[小松則夫 (2007)] 真性赤血球増加症. *日内会誌*; 96:1382-9.

[赤司 浩一 (2011)] 骨髄線維症 診療の参照ガイド (平成 22 年度改訂版) . 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド 平成 22 年度改訂版;177-202.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
1 外国における使用状況等.....	4
2 外国の添付文書等の概要.....	4
2.1 米国の添付文書の概略	4
2.1.1 販売名	4
2.1.2 剤型・含量	4
2.1.3 効能・効果	4
2.1.4 用法・用量	5
2.1.5 投与方法	8
2.1.6 剤型	9
2.1.7 禁忌	9
2.1.8 警告及び使用上の注意	9
2.1.9 有害事象	11
2.1.10 薬物相互作用	14
2.1.11 特別な集団への投与	15
2.1.12 過量投与	16
2.1.13 作成年月日	16
2.2 EU の添付文書の概略.....	17
2.2.1 販売名	17
2.2.2 成分・含量	17
2.2.3 剤形	17
2.2.4 効能又は効果	17
2.2.5 用法及び用量	17
2.2.6 禁忌	20
2.2.7 警告及び使用上の注意	20
2.2.8 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用.....	22
2.2.9 受胎能，妊娠，授乳	24
2.2.10 自動車運転及び機械操作に対する影響	24
2.2.11 有害事象	24
2.2.12 過量投与	27

表 一 覧

Table 1-1	主要国での承認状況	4
Table 2-1	本剤の推奨開始用量	5
Table 2-2	血小板減少症による投与中断から再開する場合の最大用量.....	5
Table 2-3	血小板減少症に対する推奨用量	6
Table 2-4	血小板減少症に対する用量調節	7
Table 2-5	本剤が投与された患者で発現した有害事象（二重盲検ランダム化プラセボ対照試験：ランダム化期）	12
Table 2-6	グレード3 又は 4 の血液学的検査値異常（プラセボ対照試験） ^a	13
Table 2-7	臨床試験における有害事象発生頻度	25

1 外国における使用状況等

本剤は、骨髄線維症（Myelofibrosis, MF）を適応症とし、米国では 2011 年 11 月、欧州では 2012 年 8 月、カナダでは 2012 年 6 月、スイスでは 2012 年 12 月、韓国では 2013 年 1 月に承認されている。主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。2014 年 2 月時点において、59 の国又は地域で承認されている。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認日	効能・効果
米国	2011 年 11 月 16 日	中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
欧州	2012 年 8 月 23 日	原発性骨髄線維症（慢性突発性骨髄線維症），真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の成人患者における脾腫又は症状改善
カナダ	2012 年 6 月 19 日	原発性骨髄線維症（慢性突発性骨髄線維症），真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の成人患者における脾腫，及び/又は症状改善
スイス	2012 年 12 月 27 日	骨髄線維症，真性多血症又は本態性血小板血症等の骨髄増殖性疾患から移行した，中間リスク又は高リスクの骨髄線維症患者における脾腫又は症状改善
韓国	2013 年 1 月 21 日	中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症 有効性は脾腫の縮小に基づく

2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2013 年 11 月作成）及び EU の共通の添付文書（2013 年 11 月作成）の概略を以下に示す。

2.1 米国の添付文書の概略

2.1.1 販売名

JAKAFI (ruxolitinib) tablets

2.1.2 剤型・含量

1 錠中にルキシソリチニブを 5 mg 又は 10 mg 又は 15 mg 又は 20 mg 又は 25 mg 含有する。

2.1.3 効能・効果

本剤は，中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者の治療を適応とする。

2.1.4 用法・用量

2.1.4.1 推奨開始用量

本剤の推奨開始用量は、血小板数に基づく（Table 2-1）。投与開始前に全血球測定を行い、投与後は2週～4週毎に投与量が安定するまで測定を行うこと。その後は患者の状態に応じて全血球測定を行うこと。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。

Table 2-1 本剤の推奨開始用量

血小板数	開始用量
$200 \times 10^9 / \text{L}$ 超	1回 20 mg 1日 2回
$100 \times 10^9 / \text{L}$ 以上～ $200 \times 10^9 / \text{L}$ 以下	1回 15 mg 1日 2回
$50 \times 10^9 / \text{L}$ 以上～ $100 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 5 mg 1日 2回

2.1.4.2 血小板数 $100 \times 10^9 / \text{L}$ 以上で投与開始した患者の血液毒性に対する用量変更ガイドライン

投与中断及び再開時の用量

本剤の投与中に血小板数 $50 \times 10^9 / \text{L}$ 未満、もしくは好中球数が $0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 未満に減少した場合には、投与を中断すること。血小板数が $50 \times 10^9 / \text{L}$ 以上、好中球が $0.75 \times 10^9 / \text{L}$ 以上に回復した場合、投与を再開してもよい。投与再開時の最大用量を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 血小板減少症による投与中断から再開する場合の最大用量

現在の血小板数	本剤投与再開時の最大用量*
$125 \times 10^9 / \text{L}$ 以上	1回 20 mg 1日 2回
$100 \sim 125 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 15 mg 1日 2回
$75 \sim 100 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 10 mg 1日 2回を2週間以上 安定した場合は1回 15 mg 1日 2回への増量が可能
$50 \sim 75 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 5 mg 1日 2回を2週間以上 安定した場合は1回 10 mg 1日 2回への増量が可能
$50 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	引き続き中断

*上記は再開時の最大用量である。投与再開する場合は、中断時の用量から1回 5 mg 1日 2回を減量した用量で開始する。

好中球が $0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 未満に減少し投与中断後、 $0.75 \times 10^9 / \text{L}$ 以上に回復した場合、1回 5 mg 1日 2回もしくは1回 5 mg 1日 1回で再開できるが、再開時の用量が、中断前1週間の最大用量を超えないこと。

用量減量

血小板数が減少した場合、血小板減少症による投与中断を回避するため、Table 2-3 に示す用量減量を検討すること。

Table 2-3 血小板減少症に対する推奨用量

血小板数	血小板数減少時の用量				
	25 mg 1 日 2 回	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回
	新規用量				
100～125×10 ⁹ /L 未満	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回	変更なし		
75～100×10 ⁹ /L 未満	10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回			
50～75×10 ⁹ /L 未満	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	
50×10 ⁹ /L 未満	投与中断				

2.1.4.3 血小板数が 100×10⁹/L 以上で投与開始した患者の有効性が十分ではない場合の用量変更

有効性が不十分と考えられ、血小板数と好中球数が適正な場合は、最高 1 回 25 mg 1 日 2 回まで 1 回 5 mg 1 日 2 回ずつ増量してもよい。投与開始から 4 週間以内は増量しないこと。また、2 週毎を上回る頻度で増量しないこと。

下記の条件をすべて満たす患者では、用量の増量を検討する：

- 投与開始前と比較し、触診により測定した脾臓の長さが 50%縮小、もしくは CT 又は MRI で測定した脾臓容積が 35%以上縮小しなかった。
- 4 週目の血小板数が 125×10⁹/L 以上であり、その間に 100×10⁹/L を下回らなかった。
- 好中球数が 0.75×10⁹/L 以上である。

限られた臨床データに基づくと、1 回 5 mg 1 日 2 回の用量での長期投与は効果を示していたため、この用量での継続使用は、ベネフィットが潜在的リスクを上回る患者に限定すること。本剤を 6 ヶ月投与しても脾臓サイズの減少又は症状の改善が認められない場合には、投与を中止すること。

2.1.4.4 血小板数 50×10⁹/L 以上 100×10⁹/L 未満で投与開始した患者の血液毒性に対する用量変更

このセクションは、血小板数 50×10⁹/L 以上 100×10⁹/L 未満でルキシソリチニブの治療を行う患者のみが該当する。血小板数が 100×10⁹/L 以上の患者の血液毒性に対する用量変更は、セクション 2.1.4.2 を参照。

投与中断及び再開時の用量

本剤の投与中に血小板数 25×10⁹/L 未満、もしくは好中球数が 0.5×10⁹/L 未満に減少した場合には、投与を中断すること。血小板数が 35×10⁹/L 以上、好中球が 0.75×10⁹/L 以上に回復した場

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

合、投与を再開してもよい。再開は、1回 5 mg 1日 2回もしくは1回 5 mg 1日 1回のどちらかで投与する。再開時の用量が、血小板数が $25 \times 10^9 / \text{L}$ 未満もしくは好中球数が $0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 未満となり中止に至った、中断前 1 週間の最大用量を超えてはならない。

用量減量

血小板数が $35 \times 10^9 / \text{L}$ 以下に減少した場合、Table 2-4 の用量減量調節基準に従い、用量減量を検討すること。

Table 2-4 血小板減少症に対する用量調節

血小板数	推奨用量
$25 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	投与中断
$25 \times 10^9 / \text{L}$ 以上 $35 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 5 mg 1日 1回の減量を行う。
かつ、直近の 4 週間での減少が 20%未満	1回 5 mg 1日 1回で投薬している患者は変更しない。
$25 \times 10^9 / \text{L}$ 以上 $35 \times 10^9 / \text{L}$ 未満	1回 5 mg 1日 2回の減量を行う。
かつ、直近の 4 週間での減少が 20%以上	1回 5 mg 1日 2回で投薬している患者は 1日 1回に変更。
	1回 5 mg 1日 1回で投薬している患者は変更しない。

2.1.4.5 血小板数 $50 \times 10^9 / \text{L}$ 以上 $100 \times 10^9 / \text{L}$ 未満で投与開始した患者の有効性が十分ではない場合の用量変更

投与開始から 4 週間以内は増量しないこと。また、2 週ごとを上回る頻度で増量しないこと。

セクション 2.1.4.3 に示すように有効性が不十分の場合は、用量を 1 回の投与量につき 5 mg ずつ増量してもよい。ただし、最大量は 1回 10 mg を 1日 2回とする。

下記の条件をすべて満たす患者では、用量の増量を検討する：

- 少なくとも血小板数が $40 \times 10^9 / \text{L}$ あり
- 血小板数が 4 週以内に 20%以上の減少を認めない
- 好中球数が $1 \times 10^9 / \text{L}$ 以上あり
- 4 週以内に有害事象や血液毒性による減量や中断が行われていない。

6 ヶ月以上の継続投与は、ベネフィットが潜在的リスクを上回る患者に限定されるべきである。本剤を 6 ヶ月投与しても脾臓サイズの減少又は症状の改善が認められない場合には、投与を中止すること。

2.1.4.6 出血に対する用量調節

血小板数にかかわらず、治療を必要とする出血が発現した場合は投与中断を行う。出血から回復した場合、出血の原因が管理されていれば、中断前の用量で投与再開を検討する。もし出血から回復しても原因が持続している場合は、低い用量での再開を考慮する。

2.1.4.7 強力な CYP3A4 阻害薬と併用するときの用量調節

健康被験者を対象とした薬物動態試験に基づくと、本剤を強力な CYP3A4 阻害薬（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、グレープフルーツジュース、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール）と併用投与するときの推奨開始用量は、血小板数 100×10^9 /L 以上の患者で 1 回 10 mg 1 日 2 回である。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。

血小板数 100×10^9 /L 未満の患者では、本剤と強力な CYP3A4 阻害薬の併用投与は避けること。

2.1.4.8 臓器機能障害

腎機能障害

腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験に基づくと、血小板数 100×10^9 /L 以上～ 150×10^9 /L 未満であり、中等度（CrCl 30～59 mL/min）又は重度（CrCl 15～29 mL/min）の腎機能障害を有する患者の推奨開始用量は、1 回 10 mg 1 日 2 回とする。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。

透析を受けている末期腎疾患患者の推奨開始用量は、血小板数 100×10^9 /L 以上～ 200×10^9 /L 未満の患者では 1 回 15 mg、血小板数 200×10^9 /L 以上の患者では 1 回 20 mg とする。投与は、透析実施日の透析後に行う。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。

透析を要しない末期腎疾患（CrCl 15 mL/min 未満）患者、及び中等度又は重度の腎機能障害を有する、血小板数 100×10^9 /L 未満の患者では本剤投与を避けること。

肝機能障害

肝機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験に基づくと、血小板数 100×10^9 /L 以上～ 150×10^9 /L 未満の患者の推奨開始用量は、1 回 10 mg 1 日 2 回である。さらなる用量調節は、安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。

血小板数 100×10^9 /L 未満の肝機能障害患者では本剤投与を避けること。

2.1.5 投与方法

本剤は経口投与製剤であり、食事の有無に関係なく服用可能である。

服用を忘れた場合、患者は追加で服用してはならず、次回に処方どおり服用すること。

血小板減少症以外の理由で本剤投与を中止するときは、本剤の用量を毎週 1 回 5 mg 1 日 2 回ずつのように漸減することを考慮してもよい。

錠剤の摂取が不可能な患者では、次のように鼻腔栄養チューブ（8 フレンチ以上）を介して本剤を投与することができる：

- 約 40 mL の水で 1 錠を約 10 分間攪拌して懸濁させる。
- 錠剤が分散してから 6 時間以内に適切なシリンジを用い、鼻腔栄養チューブを介して懸濁液を投与する。

チューブを約 75 mL の水ですすぐこと。鼻腔栄養チューブを介した投与中の本剤曝露量に対する経管栄養の準備が及ぼす影響は評価していない。

2.1.6 剤型

- 5 mg 錠 - 片側に”INCY”，反対側に”5”と打刻された円形白色の錠剤
- 10 mg 錠 - 片側に”INCY”，反対側に”10”と打刻された円形白色の錠剤
- 15 mg 錠 - 片側に”INCY”，反対側に”15”と打刻された長円形白色の錠剤
- 20 mg 錠 - 片側に”INCY”，反対側に”20”と打刻されたカプセル形白色の錠剤
- 25 mg 錠 - 片側に”INCY”，反対側に”25”と打刻された長円形白色の錠剤

2.1.7 禁忌

なし

2.1.8 警告及び使用上の注意

2.1.8.1 血小板減少症，貧血，好中球減少症

本剤投与は，血小板減少症，貧血，好中球減少症を引き起こす可能性がある。

血小板減少症は概して可逆的であり，本剤の減量又は一時的な投与中断により管理可能であった。血小板輸血が必要になる可能性がある。

貧血があらわれた場合には，必要に応じて減量又は休薬，輸血などが必要になる可能性がある。

好中球減少症（ANC 0.5×10^9 /L 未満）は概して可逆的であるが，回復するまで投与を控えること。

投与開始前に全血球測定を行い，投与後は 2 週～4 週毎に投与量が安定するまで測定を行うこと。その後は患者の状態に応じて全血球測定を行うこと。

2.1.8.2 感染リスク

細菌，マイコバクテリア，真菌及びウイルスによる重篤な感染症が起こる可能性がある。重篤な活動性感染症がみられる場合は，回復後に投与を開始すること。また，骨髄線維症の治療を目的に本剤の投与を受けていた患者において，結核が報告されている。このため，潜在性又は活動性の結核の可能性について注意すること。医師は，本剤投与中は感染症の徴候を注意深く観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

進行性多巣性白質脳症（PML）

骨髄線維症患者のルキソリチニブ投与において，進行性多巣性白質脳症（PML）の報告がある。もし PML が疑われる場合には，投与を中止し評価すること。

带状疱疹

带状疱疹の早期の徴候と症状を患者に説明し，疑われる場合にはできる限り速やかに治療を受けるよう指導すること。

2.1.9 有害事象

2.1.9.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された有害事象発現率を別の薬剤の臨床試験における有害事象発現率と直接比較することはできず、臨床試験での発現率が診療で観察される発現率を反映するとは限らない。

本剤の安全性は、追跡期間中央値 10.9 ヶ月の臨床試験 6 試験で患者 617 名を対象として評価しており、これには第 III 相試験における骨髓線維症患者 301 名が含まれている。

これら二つの第 III 相試験では、患者の本剤の曝露期間中央値は 9.5 ヶ月（範囲 0.5～17 ヶ月）であり、88.7%の患者が 6 ヶ月を超える投与を受け、24.6%の患者が 12 ヶ月を超える投与を受けた。1 回 15 mg 1 日 2 回の用量で投与開始した患者は 111 名、1 回 20 mg 1 日 2 回で投与開始した患者は 190 名であった。

二重盲検ランダム化プラセボ対照試験において、155 名の患者に本剤が投与された。最も頻度が高い有害事象は血小板減少症と貧血であった。血小板減少症、貧血及び好中球減少症は用量依存性であった。最も頻度が高い非血液学的有害事象は、挫傷、浮動性めまい及び頭痛であった。

因果関係を問わない有害事象による中止は、本剤投与患者の 11.0%、プラセボ投与患者の 10.6%に生じた。

本剤の中断又は投与中止後に、骨髓線維症の症状が投与開始前の状態まで、およそ一週間で一般的に再燃する。急性疾患を併発中に本剤の投与を中止し、その後に患者の臨床経過が引き続き悪化した孤発例が認められたものの、投与中止が臨床経過悪化の原因になったかどうかは立証されていない。血小板減少症以外の理由で投与を中止するときは、用量漸減を考慮してもよい。

二重盲検ランダム化プラセボ対照試験で本剤を投与された患者の最も頻度が高かった有害事象を [Table 2-5](#) に示す。

Table 2-5 本剤が投与された患者で発現した有害事象（二重盲検ランダム化プラセボ対照試験：ランダム化期）

有害事象	本剤群 (N=155)			プラセボ群 (N=151)		
	全グレード ^a (%)	グレード3 (%)	グレード4 (%)	全グレード (%)	グレード3 (%)	グレード4 (%)
挫傷 ^b	23.2	0.6	0	14.6	0	0
浮動性めまい ^c	18.1	0.6	0	7.3	0	0
頭痛	14.8	0	0	5.3	0	0
尿路感染 ^d	9.0	0	0	5.3	0.7	0.7
体重増加 ^e	7.1	0.6	0	1.3	0.7	0
鼓腸	5.2	0	0	0.7	0	0
带状疱疹 ^f	1.9	0	0	0.7	0	0

^a 米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events），バージョン 3.0

^b 挫傷，斑状出血，血腫，注射部位血腫，眼窩周囲血腫，血管穿刺部位血腫，内出血発生の増加傾向，点状出血，紫斑

^c 浮動性めまい，体位性めまい，回転性めまい，平衡障害，メニエール病，迷路炎

^d 尿路感染，膀胱炎，尿路性敗血症，細菌性尿路感染，腎感染，膿尿，尿中細菌，尿中細菌検出，尿中亜硝酸塩陽性

^e 体重増加，異常な体重増加

^f 带状疱疹，ヘルペス後神経痛

所定の有害事象の説明

貧血

二つの第 III 相試験では、CTCAE グレード 2 以上の貧血初発までの期間の中央値は約 6 週間であった。貧血が原因で投与を中止した患者は 1 名 (0.3%) であった。本剤投与患者では、ヘモグロビンの中央値の低下が投与開始から 8~12 週目に投与開始前を約 1.5~2.0 g/dL 下回る最低値に到達し、その後は徐々に回復し、投与開始前を約 1.0 g/dL 下回る値で定常状態に到達した。このヘモグロビンの変動は、患者が投与中に輸血を受けたかどうかにかかわらず認められた。

ランダム化プラセボ対照試験において、本剤投与群で 60%、プラセボ群で 38%の患者がランダム期において赤血球輸血を受けた。輸血を受けた患者の 1 ヶ月あたりの輸血単位中央値は、本剤群が 1.2、プラセボ群が 1.7 であった。

血小板減少症

二つの第 III 相試験では、グレード 3 又は 4 の血小板減少症が発現した患者における発現までの期間の中央値は約 8 週間であった。血小板減少症は、用量の減量又は投与中断により概ね回復した。血小板数 $50 \times 10^9 / \text{L}$ 以上に回復するまでの期間の中央値は 14 日であった。血小板輸血を受けた患者の割合は、本剤群が 4.7%、対照レジメン群が 4.0%であった。血小板減少症が原因で投与を中止した患者の割合は、本剤群が 0.7%、対照レジメン群が 0.9%であった。本剤投与開始前の血小板数が $100 \times 10^9 / \text{L}$ 以上~ $200 \times 10^9 / \text{L}$ 未満の患者では、血小板数が $200 \times 10^9 / \text{L}$ 以上の患者と比較してグレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現率が高かった (16.5%対 7.2%)。

好中球減少症

二つの第 III 相試験では、1.0%の患者が、好中球減少症が原因で本剤の用量を減量又は投与を中止した。

プラセボ対照試験において本剤投与患者又はプラセボ投与患者に報告された血液学的検査値異常に関する頻度と重篤度を Table 2-6 に示す。

Table 2-6 グレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常（プラセボ対照試験）^a

臨床検査パラメータ	本剤群 (N=155)			プラセボ群 (N=151)		
	全 グレード ^b (%)	グレード 3 (%)	グレード 4 (%)	全 グレード (%)	グレード 3 (%)	グレード 4 (%)
血小板減少症	69.7	9.0	3.9	30.5	1.3	0
貧血	96.1	34.2	11.0	86.8	15.9	3.3
好中球減少症	18.7	5.2	1.9	4.0	0.7	1.3

^a 数値は、ベースライン値にかかわらず最悪グレード値を示す。

^b 米国国立癌研究所有害事象共通用語規準，バージョン 3.0

プラセボ対照試験で得られた追加データ

グレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇の発現又は悪化した患者の割合は、本剤群が 25.2%, プラセボ群が 7.3%であった。グレード 2 以上の ALT 上昇の発現率は本剤群で 1.9%, グレード 3 の ALT 上昇の発現率は 1.3%, グレード 4 の ALT 上昇は認められなかった。

グレード 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇の発現又は悪化した患者の割合は、本剤群が 17.4%, プラセボ群が 6.0%であった。グレード 2 の AST 上昇の発現率は本剤群で 0.6%であり、グレード 3 又は 4 の AST 上昇は認められなかった。

グレード 1 の高コレステロール血症の発現又は悪化した患者の割合は、本剤群が 16.8%, プラセボ群が 0.7%であった。グレード 2 の高コレステロール血症の発現率は本剤群で 0.6%であり、グレード 3 又は 4 の高コレステロール血症は認められなかった。

2.1.10 薬物相互作用

チトクローム P450 酵素系を阻害又は誘導する薬剤

ルキシソリチニブは主として CYP3A4 により代謝される。

強力な CYP3A4 阻害薬：健康被験者にケトコナゾールを 1 回 200 mg 1 日 2 回で 4 日間投与後に本剤 1 回 10 mg を単回投与すると、本剤単剤投与と比較してルキシソリチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 33%と 91%上昇した。ケトコナゾールとの併用投与では、半減期も 3.7 時間から 6.0 時間に延長した。ケトコナゾールとの併用投与後に薬力学的マーカーの pSTAT3 阻害にみられた変化は、対応するケトコナゾールと併用投与後のルキシソリチニブ AUC に一致していた。

本剤と強力な CYP3A4 阻害薬を併用投与する場合は、用量の減量が推奨される。漸増する場合は、安全性と有効性を十分に鑑み、慎重に行うこと。

軽度又は中等度の CYP3A4 阻害薬：健康被験者に中等度 CYP3A4 阻害薬のエリスロマイシンを 1 回 500 mg 1 日 2 回で 4 日間投与後に本剤 1 回 10 mg を単回投与すると、本剤単剤投与と比較してルキシソリチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 8%と 27%上昇した。薬力学的マーカーの pSTAT3 阻害の変化は、対応する曝露情報に一致していた。

本剤を軽度又は中等度の CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシンなど）と併用投与するときの用量調節は推奨されない。

CYP3A4 誘導薬：健康被験者にリファンピンを 1 回 600 mg 1 日 1 回で 10 日間投与後に本剤 1 回 50 mg を単回投与すると、本剤単剤投与と比較してルキシソリチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 32%と 61%低下した。また、ルキシソリチニブの活性代謝物に対する相対曝露量は約 100%増加した。この増加から、薬力学的マーカーである pSTAT3 の不均衡な 10%の低下が一部説明される可能性がある。

本剤を CYP3A4 誘導薬と併用投与するときの用量調節は推奨されない。漸増する場合は、患者の漸増する場合は、安全性と有効性を十分に鑑み、慎重に行うこと。

2.1.11 特別な集団への投与

2.1.11.1 妊婦

妊娠カテゴリーC

妊婦を対象とした、本剤の適切な対象群を設置した試験は実施されていない。胚胎児毒性試験では、ルキシソリチニブ投与が母体毒性量で後期吸収の増加及び胎児体重の減少をもたらした。本剤の妊婦への投与は、潜在的ベネフィットから胎児に対する潜在的リスクが正当化される場合に限定すること。

ルキシソリチニブは器官形成期中の妊娠ラット及び妊娠ウサギに経口投与されており、用量は、ラットが 15, 30 又は 60 mg/kg/day, ウサギが 10, 30 又は 60 mg/kg/day であった。催奇形性のエビデンスは認められなかった。しかし、最高用量かつ母体毒性量である 60 mg/kg/day が投与されたラットでは、胎児体重が約 9%減少した。この用量では、最高推奨用量 25 mg 1 日 2 回投与での臨床曝露と比較して約 2 倍の曝露量 (AUC) に達する。ウサギでは、最高用量かつ母体毒性量である 60 mg/kg/day で約 8%の胎児体重減少及び後期吸収の増加が認められた。この用量は、最高推奨用量での臨床曝露と比較して約 7%に相当する。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠動物にルキシソリチニブを最高用量 30 mg/kg/day で着床から授乳まで投与した。受胎率と母動物及び胚・胎児の生存、成長及び発生パラメータから、評価した最高用量 (最高推奨用量 1 回 25 mg 1 日 2 回投与での臨床曝露の 34%) で仔ラットに薬剤関連の有害所見は認められなかった。

2.1.11.2 授乳婦

ルキシソリチニブがヒト母乳中に移行されるかどうかは不明である。授乳中のラットではルキシソリチニブ又はその代謝物が母乳中に移行され、母体血漿中濃度の 13 倍であった。多くの薬物がヒト母乳中に排出され、乳児に本剤による重篤な有害事象が生じる可能性があるため、母体に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかのいずれかを選択すること。

2.1.11.3 小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

2.1.11.4 高齢者における使用

本剤の臨床試験では、骨髄線維症患者全体のうち 51.9%が 65 歳以上であった。これらの患者とこれよりも若年の患者を比較したところ、概して本剤の安全性又は有効性に差は認められなかった。

2.1.11.5 腎機能障害

健康被験者 [CrCl 72~164 mL/min (N=8)] 及び軽度 [CrCl 53~83 mL/min (N=8)] , 中等度 [CrCl 38~57 mL/min (N=8)] 又は重度 [CrCl 15~51 mL/min (N=8)] の腎機能障害を有す

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

る被験者を対象とした試験で、本剤（25 mg）単回投与の安全性と薬物動態を評価した。血液透析を必要とする 8 名の末期腎疾患患者も、別途被験者として登録した。

さまざまな程度の腎機能障害を有する被験者と腎機能正常の被験者を比較したところ、ルキシソリチニブの薬物動態は同様であった。しかし、ルキシソリチニブ代謝物の血漿 AUC は、腎機能障害の重症度が上昇するにつれて増加した。血液透析を必要とする末期腎疾患患者では、最も顕著に上昇した。薬力学的マーカーである pSTAT3 阻害の変化は、対応する代謝物曝露量の増加に一致していた。ルキシソリチニブは透析を通じて消失しないが、透析により一部の活性代謝物が消失した可能性は否定できない。

中等度（CrCl 30～59 mL/min）又は重度（CrCl 15～29 mL/min）の腎機能障害を有し、血小板数 100×10^9 /L 以上～ 150×10^9 /L 未満の患者、及び透析を受けている末期腎疾患患者に本剤を投与する場合は、用量の減量が推奨される。

2.1.11.6 肝機能障害

健康被験者（N=8）及び軽度 [Child-Pugh A（N=8）]、中等度 [Child-Pugh B（N=8）] 又は重度 [Child-Pugh C（N=8）] の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験で、本剤（25 mg）単回投与の安全性と薬物動態を評価した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では、ルキシソリチニブの平均 AUC が肝機能正常の患者と比較してそれぞれ 87%、28%、65%増加した。肝機能障害を有する患者では、終末相における消失半減期が健康対照と比較して延長した（4.1～5.0 時間対 2.8 時間）。薬力学的マーカーである pSTAT3 阻害の変化は、対応するルキシソリチニブ曝露量の増加に一致していたが、重度（Child-Pugh C）肝機能障害の一部の被験者で薬力学的作用がルキシソリチニブの血漿中濃度に基づく予測値よりも延長した。

重症度を問わず肝機能障害を有し、血小板数 100×10^9 /L 以上～ 150×10^9 /L 未満の患者に本剤を投与する場合は、肝機能障害の程度にかかわらず用量の減量が推奨される。

2.1.12 過量投与

本剤の過量投与に対する適切な処置はない。許容できる急性の耐容性は、最高 200 mg の単回投与であった。過量投与を繰り返した場合、白血球減少症、貧血、血小板減少症などの骨髄抑制の増加を伴う可能性が高いため、適切な支持療法を行うこと。

血液透析がルキシソリチニブの排泄を促進する可能性は低い。

2.1.13 作成年月日

2013 年 11 月

2.2 EU の添付文書の概略

2.2.1 販売名

Jakavi 5 mg tablets

Jakavi 15 mg tablets

Jakavi 20 mg tablets

2.2.2 成分・含量

1錠中 Ruxolitinib 5 mg (リン酸塩として)

1錠中 Ruxolitinib 15 mg (リン酸塩として)

1錠中 Ruxolitinib 20 mg (リン酸塩として)

既知の作用を有する添加物：

1錠中乳糖一水和物 71.45 mg

1錠中乳糖一水和物 214.35 mg

1錠中乳糖一水和物 285.80 mg

2.2.3 剤形

直径約 7.5 mm の円形の白色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対側に「L5」と刻印されている。

約 15.0×7.0 mm の楕円形の白色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対側に「L15」と刻印されている。

約 16.5×7.4 mm の長楕円形の白色の錠剤であり、片面に「NVR」、反対側に「L20」と刻印されている。

2.2.4 効能又は効果

本剤は、原発性骨髄線維症（慢性突発性骨髄線維症）、真性多血症後の骨髄線維症、又は本態性血小板血症後の骨髄線維症の成人患者における脾腫又は諸症状の治療を適応とする。

2.2.5 用法及び用量

本剤は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投与すること。

本剤の投与開始前に、全血球数（白血球分画を含む）の測定を行うこと。

本剤の用量が安定するまでは 2～4 週ごとに、その後は患者の状態に応じて、全血球数（白血球分画を含む）をモニタリングすること。

薬量学

開始用量

本剤の推奨開始用量は、血小板数が $100,000/\text{mm}^3 \sim 200,000/\text{mm}^3$ の患者では 1 回 15 mg 1 日 2 回、血小板数が $200,000/\text{mm}^3$ 超える患者では 1 回 20 mg 1 日 2 回である。血小板数が $50,000/\text{mm}^3 \sim 100,000/\text{mm}^3$ 患者については、開始用量を推奨するための情報が限られている。これらの患者における最高推奨開始用量は 1 回 5 mg 1 日 2 回であり、慎重に用量を調節する必要がある。

用量調節

安全性及び有効性に基づいて用量を調節する。 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板数又は $500/\text{mm}^3$ 未満の好中球数が認められた場合には、投与を中断する。血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復した後は、1 回 5 mg 1 日 2 回で投与を再開し、全血球数（白血球分画を含む）の注意深いモニタリングに基づいて漸増してもよい。

血小板減少症による投与中断を避けるため、血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満に低下した時点で減量を検討する。

有効性が不十分と考えられる場合は、血小板数及び好中球数が適切であれば、最大 1 回 15 mg 1 日 2 回の増量を行ってもよい。

投与開始後の最初の 4 週間は開始用量からの増量を行ってはならず、その後は増量と増量の間に 2 週間以上の間隔をあけることとする。

本剤の最高用量は 1 回 25 mg 1 日 2 回とする。

強力な CYP3A4 阻害薬又はフルコナゾール併用時の用量調節

本剤を強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 と CYP3A4 の阻害薬（例：フルコナゾール）と併用する場合には、本剤の 1 回の投与量を約半量に減量し、1 日 2 回投与を行う。

強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 と CYP3A4 の二重阻害薬の投与中は、血液学的検査項目並びに本剤に関連する有害事象の臨床徴候及び症状のモニタリングをさらに高頻度（例：週 2 回）に実施することが推奨される。

特別な集団

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では、特別な用量調節を必要としない。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 ml/分 未満）を有する患者では、血小板数に基づく推奨開始用量を約半量に減量して 1 日 2 回投与する必要がある。本剤投与中は、安全性及び有効性を注意深くモニタリングすること。

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

血液透析を受けている末期腎疾患患者における最良の投与上の選択肢を決定するためのデータは限られている。

同患者集団で入手されているデータを用いて薬物動態・薬力学に関するシミュレーションを実施したところ、血液透析中の末期腎障害患者では開始用量として、15～20 mg を 1 回投与するか、10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与する投与法が推奨され、投与は血液透析当日に限定して透析後に実施することが推奨されている。血小板数が $100,000/\text{mm}^3 \sim 200,000/\text{mm}^3$ の患者では、15 mg を 1 回投与するのが望ましく、血小板数が $200,000/\text{mm}^3$ を超える患者では、20 mg を 1 回投与するか、あるいは 10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与するのが望ましい。

その後の投与（1 回投与、あるいは 10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与）は、血液透析当日に限定して、各透析セッション後に行う。以上の用量はシミュレーションによって推奨されたものであり、末期腎障害患者で用量を調節する場合には、個々の患者で安全性及び有効性を慎重に確認してから行うこと。

なお、腹膜透析又は持続的静脈-静脈血液濾過を受けている患者への投与に関するデータは得られていない。

肝機能障害

肝機能障害（程度は問わない）を有する患者では、血小板数に基づく推奨開始用量を約半量にして 1 日 2 回投与する必要がある。その後は安全性及び有効性の注意深いモニタリングに基づいて用量を調節すること。本剤投与中に肝機能障害と診断された患者では、本剤投与開始後の最初の 6 週間は少なくとも 1～2 週ごとに、肝機能及び血球数が安定した後は臨床的必要性に応じて、全血球数（白血球分画を含む）を測定すること。血球減少症のリスクを減少させるために、本剤の用量調節をすることができる。

高齢患者（65 歳以上）

高齢患者に対する用量調節はしない。

小児集団

18 歳以下の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

投与中止

投与は、ベネフィット-リスク比が良好である限り継続してもよい。ただし、投与開始後に脾臓サイズの減少又は症状の改善が認められない場合には、6 ヶ月後に投与を中止すること。

ある程度の臨床的改善が認められた患者に関しては、脾臓の長さがベースラインと比較して 40% 増加し（概ね脾臓容積の 25% 増加に相当）、疾患関連症状に明確な改善が認められなくなった時点で投与を中止することが望ましい。

投与法

本剤は食後又は空腹時に経口投与する。

飲み忘れた場合、追加の服用は行わず、処方どおりに次の服用を行う。

2.2.6 禁忌

有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症がある患者。
妊婦及び授乳婦。

2.2.7 警告及び使用上の注意

骨髄抑制

本剤を投与すると、血小板減少症、貧血、好中球減少症などの血液学的有害事象が発現する可能性がある。本剤の投与開始前に、全血球数（白血球分画を含む）の測定を行うこと。 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の血小板数又は $500/\text{mm}^3$ 未満の絶対好中球数が認められた場合には、投与を中断する。

治療開始時の血小板数が少ない（ $200,000/\text{mm}^3$ 未満）患者では投与中に血小板減少症が発現する可能性が高いことが認められている。

血小板減少症は一般に可逆性であり、通常は本剤の減量又は投与中断により管理できる。しかし、患者の状態に応じて血小板輸血が必要になる場合がある。

貧血が発現した患者では、輸血が必要になる場合がある。用量調節を考慮することもできる。

投与開始前のヘモグロビンが 10.0 g/dl 未満の患者は、投与開始前のヘモグロビンがより多い患者と比較して、投与中にヘモグロビンが 8.0 g/dl 未満となるリスクが大きい（79.3%対 30.1%）。投与開始前のヘモグロビンが 10.0 g/dl 未満の患者に対しては、血液学的検査項目並びに本剤に関連する有害事象の臨床徴候及び症状のモニタリングをさらに高頻度を実施することが推奨される。

好中球減少症（絶対好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）は一般に可逆性であり、本剤の投与中断により管理することができた。

患者の状態に応じて全血球数をモニタリングし、必要に応じ用量を調節すること。

感染

重篤な細菌、マイコバクテリア、真菌又はウイルス感染の発現リスクについて患者を評価する。

骨髄線維症の治療を目的に本剤を投与されていた患者において、結核が報告されている。このため、治療を開始する前に、活動性又は潜在性の結核について、各国の勧告に基づき、結核の既往歴、結核患者との接触歴、胸部レントゲン検査、ツベルクリン反応検査、インターフェロン γ 応答測定等により患者を評価すること。なお、処方医師は、ツベルクリン皮膚反応検査が特に重症疾患や免疫不全の患者では偽陽性となるおそれがあることに留意すること。

重篤な活動性感染が消失するまで本剤の投与を開始してはならない。医師は、本剤投与中の患者を注意深く観察し、感染の徴候及び症状が認められた場合には速やかに適切な治療を開始する。

带状疱疹

医師は、带状疱疹の初期の徴候及び症状を患者に説明し、これらが発現した場合にはできる限り速やかに受診するよう助言する。

進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症（PML）は骨髄線維症に対する本剤の治療中に報告されている。医師は、患者自身が注意することができない PML の特徴的な徴候（認知、神経及び精神的な症状と徴候）に特に警戒すること。患者が新たなもしくは悪化した症状及び徴候を示すかどうかよく観察し、これらの症状及び徴候が発現した際は、神経内科医への照会や適切な検査の実施を考慮すること。もし、PML が疑われた場合、PML ではないと判断されるまで、さらなる投与はしないこと。

特別な集団

腎機能障害

重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の開始用量を減量すること。血液透析を受けている末期腎疾患患者に対する開始用量は、血小板数に基づいて決定する。その後は血液透析日に限定し、透析終了後に投与する（単回投与、あるいは 10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与）。さらに用量調節を行う場合は、安全性と有効性を十分鑑み、慎重に行うこと。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者では、本剤の開始用量を約半量に減量する必要がある。さらに用量調節を行う場合は、本剤の安全性及び有効性に基づいて行うこと。

相互作用

本剤を強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 と CYP2C9 の二重阻害薬（例：フルコナゾール）と併用する場合には、本剤の 1 回投与量を約半量に減量して 1 日 2 回投与する必要がある。

モニタリング頻度に関しては、セクション 2.2.5 及び 2.2.8 を参照。

本剤と細胞減少療法又は造血性増殖因子との併用については検討されていない。これらの併用の安全性及び有効性は不明である。

離脱症状

本剤の投与中断又は投与中止後には、骨髄線維症の症状が約 1 週間にわたり、再燃する可能性がある。特に原病の症状進行が急激な患者において、本剤を中止したところ、急性症状として重度の事象が持続したという報告がある。突然の投与中止がこれらの事象の一因であるかどうかは証明されていない。漸減の有用性は不明だが、緊急の投与中止が求められない限り、必要に応じて漸減を考慮することが望ましい。

添加物

本剤は乳糖を含有する。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は、本剤を服用しないこと。

2.2.8 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は成人のみを対象として実施されている。

ルキシソリチニブは CYP3A4 及び CYP2C9 により触媒される代謝を経て消失する。したがって、これらの酵素を阻害する医薬品は、ルキシソリチニブの曝露量を増加させる可能性がある。

ルキシソリチニブの用量を減少させる相互作用

CYP3A4 阻害薬

強力な CYP3A4 阻害薬（ボセプレビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾールなど、ただしこれらに限らない）

健康被験者に本剤（10 mg 単回投与）を強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと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 が 91%増加した。ケトコナゾールの併用により、半減期は 3.7 時間から 6.0 時間に延長した。

本剤を強力な CYP3A4 阻害薬と併用する場合には、本剤の 1 日投与量を約半量にし、1 日 2 回投与する必要がある。患者の血球減少症に対するモニタリングを頻回（週 2 回など）に行い、安全性と有効性を鑑み、増量すること。

CYP2C9 と CYP3A4 の二重阻害薬

in silico モデリングに基づく、CYP2C9 と CYP3A4 を二重に阻害する医薬品（例：フルコナゾール）を用いる場合には、投与量を約半量に減量すること。

酵素誘導薬

CYP3A4 誘導薬（アバシミブ、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピン（リファンピシン）、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）など、ただしこれらに限らない）

患者に対するモニタリングを頻回に行い、安全性と有効性を鑑み、増量すること。

健康被験者に強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回を 10 日間）を投与した後にルキシソリチニブ（50 mg）を単回投与したところ、単剤投与後と比較してルキシソリチニブの AUC が 70%減少した。ルキシソリチニブ活性代謝物の曝露量は変化しなかった。全般的に、ルキシソリチニブの薬力学的活性は同程度であったことから、CYP3A4 の誘導が薬力学に及ぼす影響はわずかであることが示唆されたものの、これは高用量のルキシソリチニブが E_{max} に近い薬力学

的作用を示すことと関連していた可能性がある。したがって、強力な酵素誘導薬の投与を開始する際、個々の患者の状態に応じて、増量が必要なことがある。

ルキシソリチニブに影響されると考えられる他の相互作用

軽度又は中等度の CYP3A4 阻害薬（シプロフロキサシン、エリスロマイシン、アンブレナビル、アタザナビル、ジルチアゼム、シメチジンなど、ただしこれらに限らない）

健康被験者にルキシソリチニブ（10 mg 単回投与）をエリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回を 4 日間）と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 8%、AUC が 27% 増加した。

ルキシソリチニブを軽度又は中等度の CYP3A4 阻害薬（例：エリスロマイシン）と併用する場合、観察を十分に行い、血球減少症などの発現に注意する必要がある。

他の医薬品に対するルキシソリチニブの作用

経口避妊薬

経口避妊薬との相互作用に関する試験は実施されていない。

CYP3A4 により代謝される物質

ルキシソリチニブが腸で CYP3A4 を阻害する可能性を示唆したことから、CYP3A4 により代謝される物質、特に腸で広範に代謝される物質の血中濃度が増加する可能性がある。ルキシソリチニブを併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、可能な限り間隔をあけて投与を行うこと。

P-糖蛋白又は他のトランスポーターにより輸送される物質

ルキシソリチニブは腸で P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性がある。これにより、ダビガトラン エテキシラート、シクロスポリン、ロスバスタチン、及びジゴキシンなど、これらのトランスポーターの血中濃度が増加する可能性がある。ルキシソリチニブを併用する場合には、TDM の実施や影響を受けた物質のモニタリングを行うことが推奨される。

本剤の P-糖蛋白や乳癌耐性蛋白の腸での阻害作用を最小限にするために、可能な限り間隔をあけて投与を行うこと。

造血性増殖因子

造血性増殖因子と本剤の併用については検討されていない。Janus キナーゼ（JAK）が本剤により阻害されると造血性増殖因子の有効性に影響を及ぼす、もしくは造血性増殖因子が本剤の有効性に影響を及ぼすかは不明である。

細胞減少療法

細胞減少療法と本剤の併用については検討されていない。この併用の安全性及び有効性は不明である。

2.2.9 受胎能, 妊娠, 授乳

女性の妊娠及び避妊

本剤を妊婦に投与したデータはない。

動物を用いた試験で、本剤の胚毒性及び胎児毒性が認められている。ラット及びウサギにおいて催奇形性は認められなかった。しかし、最高臨床用量と比較した曝露量比が低いので、この結果のヒトにおける意義は限定的である。ヒトでのリスクは不明である。予防措置として、妊娠中の本剤の使用は禁忌とする。妊娠可能な女性は、本剤の投与中は有効な避妊法を用いること。本剤の投与中に妊娠が生じた場合は、リスク-ベネフィット評価を個別に実施し、胎児へのリスクに関する入念なカウンセリングを行うこと。

授乳

授乳中に本剤を使用してはならない（第 4.3 項参照）。したがって、投与開始時には授乳を中止すること。ルキシソリチニブ及び／又はその代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。母乳保育児に対するリスクの可能性も否定できない。動物で得られている薬力学／毒性データによると、ルキシソリチニブ及びその代謝物は母乳中に移行する。

受胎能

ルキシソリチニブが受胎能に及ぼす影響に関するヒトでのデータはない。動物実験では、受胎能に対する影響は認められなかった。

2.2.10 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤は鎮静作用をほとんど示さない。しかし、本剤服用後に浮動性めまいが発現した患者は、運転又は機械操作を控えること。

2.2.11 有害事象

安全性プロファイルの要約

最も高頻度に報告された有害事象は、血小板減少症及び貧血であった。

血液学的事象（CTCAE グレードは問わない）には、貧血（82.4%）、血小板減少症（69.8%）及び好中球減少症（15.6%）があった。

貧血、血小板減少症及び好中球減少症は用量依存的であった。

最も高頻度に報告された 3 つの非血液学的事象は、挫傷（21.3%）、浮動性めまい（15.0%）及び頭痛（13.9%）であった。

最も高頻度に報告された 3 つの非血液学的検査値異常は、ALT 増加（26.9%）、AST 増加（19.3%）及び高コレステロール血症（16.6%）であった。

臨床試験で報告された有害事象の要約表

臨床試験では、有害事象の重症度を CTCAE の定義（グレード 1 = 軽度，グレード 2 = 中等度，グレード 3 = 重度，グレード 4 = 生命を脅かす）に基づいて評価した。

臨床試験で報告された有害事象を MedDRA の器官別大分類ごとにして Table 2-7 に示す。各器官別大分類内では有害事象を発現頻度の順に配置し，発現頻度の最も高い有害事象から順に記載している。さらに，以下の発現頻度分類を用いて各有害事象を該当するカテゴリーに分類した：「極めて高頻度」（ $\geq 1/10$ ），「高頻度」（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ），「低頻度」（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ），「まれ」（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ），「極めてまれ」（ $< 1/10,000$ ）。

Table 2-7 臨床試験における有害事象発生頻度

有害事象	患者数 N=301*	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)	発現頻度
感染症及び寄生虫症				
尿路感染 ^{a,d}	12.3		1.0	極めて高頻度
帯状疱疹 ^{a,d}	4.3		0.3	高頻度
血液及びリンパ系障害^{b,d}				
貧血	82.4		42.5	極めて高頻度
血小板減少症	69.8		11.3	極めて高頻度
好中球減少症	15.6		6.6	極めて高頻度
出血（頭蓋内出血，胃腸出血，挫傷，その他の出血性事象）	32.6		4.7	極めて高頻度
頭蓋内出血	1.0		1.0	高頻度
胃腸出血	5.0		1.3	高頻度
挫傷	21.3		0.3	極めて高頻度
その他の出血事象（鼻出血，処置後出血，血尿などの事象）	13.3		2.3	極めて高頻度
代謝及び栄養障害				
体重増加 ^a	10.0		1.3	極めて高頻度
高コレステロール血症 ^b	16.6		0	極めて高頻度
神経系障害				
浮動性めまい ^a	15.0		0.3	極めて高頻度
頭痛 ^a	13.9		0.5	極めて高頻度
胃腸障害				
鼓腸 ^a	2.9		0	高頻度
肝胆道系障害				
ALT 増加 ^b	26.9		1.3	極めて高頻度
AST 増加 ^b	19.3		0	極めて高頻度

*COMFORT-I 試験，COMFORT-II 試験におけるルキシロン群に割付けられ，投与を受けた骨髄線維症患者

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

有害事象	患者数		
	N=301*	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)
発現頻度			
a 有害事象発生頻度			
- 同一患者における頻回の有害事象は一回とする。			
- 投与中もしくは投与終了後 28 日間までの有害事象を集計している。			
b 検査値異常発生頻度			
- 同一患者における頻回の有害事象は一回とする。			
- 投与中もしくは投与終了後 28 日間までの有害事象を集計している。			
c CTCAE version 3.0; grade 1 = 軽度, grade 2 = 中等度, grade 3 = 重度, grade 4 = 生命を脅かす			
d 協議の上、有害事象名を決定している。			

投与を中止すると、疲労、骨痛、発熱、そう痒症、寝汗、症候性脾腫及び体重減少などの骨髄線維症症状が再燃することが予測される。臨床試験では、投与中止後 7 日以内に骨髄線維症症状の総症状スコアが投与開始前の値に緩徐に増加した。

特定の有害事象の記載

貧血

第 III 相臨床試験では、CTCAE グレード 2 以上の貧血の初回発現までの期間の中央値は 1.5 ヶ月であった。1 例 (0.3%) が貧血により投与を中止した。

本剤投与患者におけるヘモグロビンの平均減少量は投与 8～12 週間後に投与開始前から約 10 g/L 下の最低値に達し、その後は緩徐に回復して投与開始前から約 5 g/litre 以下の新たな定常状態に達した。このパターンは、治療中に輸血を受けたかどうかにかかわらず観察された。

COMFORT-I 試験では、本剤投与患者の 60.6%及びプラセボ投与患者の 37.7%が無作為化された投与中に赤血球輸血を受けた。COMFORT-II 試験では、本剤群の 53.4%及びベストサポータブケア群の 41.1%の患者が濃厚赤血球輸血を受けた。

血小板減少症

第 III 相臨床試験において、グレード 3 又は 4 の血小板減少症が発現した患者における発現までの期間の中央値は約 8 週間であった。血小板減少症は、一般に減量又は投与中断により回復した。50,000/mm³ を超える血小板数への回復までの期間の中央値は 14 日間であった。本剤を投与された患者の 4.7%及び対照薬を投与された患者の 4.0%が血小板輸血を受けた。本剤を投与された患者の 0.7%及び対照薬を投与された患者の 0.9%が血小板減少症により投与を中止した。グレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現率は、本剤投与開始前の血小板数が 200,000/mm³ 超の患者 (38.5%) よりも本剤投与開始前の血小板数が 100,000/mm³ 以上～200,000/mm³ 以下であった患者 (64.2%) の方が高かった。

好中球減少症

第 III 相試験において、グレード 3 又は 4 の好中球減少症が発現した患者における発現までの期間の中央値は約 12 週間であった。1.0%の患者で好中球減少症による投与中断又は減量が報告され、0.3%の患者が好中球減少症により投与を中止した。

出血

第 III 相試験では、出血性事象（頭蓋内出血、胃腸出血、挫傷、その他の出血性事象）が本剤群の 32.6%及び対照群（プラセボ群又は現状で利用可能な最良の治療群）の 23.2%において報告された。グレード 3～4 の事象の発現率は本剤群（4.7%）と対照群（3.1%）で同程度であった。治療中に出血性事象が発現した患者の多くが挫傷を報告した（65.3%）。挫傷を報告した患者の割合は、対照群（11.6%）よりも本剤群（21.3%）の方が高かった。頭蓋内出血は本剤群の 1%及び対照群の 0.9%において報告された。胃腸出血は本剤群の 5.0%及び対照群の 3.1%において報告された。その他の出血性事象（鼻出血、処置後出血、血尿などの事象）は本剤群の 13.3%及び対照群の 10.3%において報告された。

感染

第 III 相試験では、グレード 3 又は 4 の尿路感染が 1.0%、带状疱疹が 4.3%、結核が 1.0%の患者で報告された。

収縮期血圧上昇

第 III 相試験では、本剤群の 31.5%及び対照群の 19.5%において、投与開始前から 20 mmHg 以上の収縮期血圧上昇が少なくとも 1 回の来院時に記録された。COMFORT-I 試験における投与開始前からの平均収縮期血圧は、本剤群で 0～2 mmHg 上昇したのに対し、プラセボ群では 2～5 mmHg 減少した。COMFORT-II 試験では、ルキシリチニブ群と対照群の間で平均値にほとんど差がなかった。

2.2.12 過量投与

本剤の過量投与に対する適切な処置は知られていない。許容できる急性の耐容性は、最高 200 mg の単回投与であった。推奨用量を超える用量を反復投与すると、白血球減少症、貧血及び血小板減少症を含む骨髄抑制が増加する。過量投与時には適切な支持療法を実施すること。

血液透析を実施しても、本剤の消失は促進されないと予測される。

JAKAVI[®] (ruxolitinib)

Core Data Sheet

以下，非公表のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use JAKAFI safely and effectively. See full prescribing information for JAKAFI.

JAKAFI®(ruxolitinib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration	(2.1 – 2.6)	06/2013
Warnings and Precautions	(5.2)	11/2013

INDICATIONS AND USAGE

Jakafi is a kinase inhibitor indicated for treatment of patients with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The starting dose of Jakafi is 20 mg given orally twice daily for patients with a platelet count greater than $200 \times 10^9/L$, and 15 mg twice daily for patients with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $200 \times 10^9/L$. (2.1)
- The starting dose of Jakafi is 5 mg twice daily for patients with a platelet count between $50 \times 10^9/L$ and less than $100 \times 10^9/L$. (2.1)
- Monitor complete blood counts every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated. Modify or interrupt dosing for thrombocytopenia. (2.1) (2.2)
- Increase dose based on response and as recommended to a maximum of 25 mg twice daily for patients with starting platelet counts $100 \times 10^9/L$ or greater and to a maximum of 10 mg twice daily for patients with starting platelet count between $50 \times 10^9/L$ and less than $100 \times 10^9/L$. Discontinue after 6 months if no spleen reduction or symptom improvement (2.3) (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia: Manage by dose reduction, or interruption, or transfusion. (5.1)
- Risk of Infection: Assess patients for signs and symptoms of infection and initiate appropriate treatment promptly. Serious infections should have resolved before starting therapy with Jakafi. (5.2)

ADVERSE REACTIONS

The most common hematologic adverse reactions (incidence > 20%) are thrombocytopenia and anemia. The most common non-hematologic adverse reactions (incidence >10%) are bruising, dizziness and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Incyte Corporation at 1-855-463-3463 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 Inhibitors: Reduce Jakafi starting dose to 10 mg twice daily for patients with a platelet count greater than or equal to $100 \times 10^9/L$ and concurrent use of strong CYP3A4 inhibitors. Avoid in patients with platelet counts less than $100 \times 10^9/L$. (2.7) (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal Impairment: Reduce Jakafi starting dose to 10 mg twice daily for patients with moderate (CrCl 30-59 mL/min) or severe renal impairment (CrCl 15-29 mL/min) and a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$. Avoid in patients with end stage renal disease (CrCl less than 15 mL/min) not requiring dialysis and in patients with moderate or severe renal impairment and a platelet count less than $100 \times 10^9/L$. (2.8) (8.6)
- Hepatic Impairment: Reduce Jakafi starting dose to 10 mg twice daily for patients with any degree of hepatic impairment and a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$. Avoid in patients with hepatic impairment with platelet counts less than $100 \times 10^9/L$. (2.8) (8.7)
- Nursing Mothers: Discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised:11/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- INDICATIONS AND USAGE
- DOSAGE AND ADMINISTRATION
 - Recommended Starting Dose
 - Dose Modification Guidelines for Hematologic Toxicity for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/L$ or Greater
 - Dose Modification Based on Insufficient Response for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/L$ or Greater
 - Dose Modifications for Hematologic Toxicity for Patients Starting Treatment with Platelet Counts of $50 \times 10^9/L$ to Less Than $100 \times 10^9/L$
 - Dose Modifications Based on Insufficient Response for Patients with Starting Platelet Count of $50 \times 10^9/L$ to Less Than $100 \times 10^9/L$
 - Dose Modification for Bleeding
 - Dose Adjustment with Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors
 - Organ Impairment
 - Method of Administration
- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- CONTRAINDICATIONS
- WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia
 - Risk of Infection
- ADVERSE REACTIONS
 - Clinical Trials Experience

- DRUG INTERACTIONS
 - Drugs That Inhibit or Induce Cytochrome P450 Enzymes
- USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - Pregnancy
 - Nursing Mothers
 - Pediatric Use
 - Geriatric Use
 - Renal Impairment
 - Hepatic Impairment
- OVERDOSAGE
- DESCRIPTION
- CLINICAL PHARMACOLOGY
 - Mechanism of Action
 - Pharmacodynamics
 - Pharmacokinetics
 - Thorough QT Study
- NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- CLINICAL STUDIES
- HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- PATIENT COUNSELING INFORMATION
 - Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia
 - Infections
 - Drug-drug Interactions
 - Dialysis
 - Compliance

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

Jakafi is indicated for treatment of patients with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Starting Dose

The recommended starting dose of Jakafi is based on platelet count (*Table 1*). A complete blood count (CBC) and platelet count must be performed before initiating therapy, every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.1)*]. Doses may be titrated based on safety and efficacy.

Table 1: Proposed Jakafi Starting Doses

Platelet Count	Starting Dose
Greater than $200 \times 10^9/\text{L}$	20 mg orally twice daily
$100 \times 10^9/\text{L}$ to $200 \times 10^9/\text{L}$	15 mg orally twice daily
$50 \times 10^9/\text{L}$ to less than $100 \times 10^9/\text{L}$	5 mg orally twice daily

2.2 Dose Modification Guidelines for Hematologic Toxicity for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/\text{L}$ or Greater

Treatment Interruption and Restarting Dosing

Interrupt treatment for platelet counts less than $50 \times 10^9/\text{L}$ or absolute neutrophil count (ANC) less than $0.5 \times 10^9/\text{L}$.

After recovery of platelet counts above $50 \times 10^9/\text{L}$ and ANC above $0.75 \times 10^9/\text{L}$, dosing may be restarted. [Table 2](#) illustrates the maximum allowable dose that may be used in restarting Jakafi after a previous interruption.

Table 2: Maximum Restarting Doses for Jakafi After Safety Interruption for Thrombocytopenia for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/\text{L}$ or Greater

Current Platelet Count	Maximum Dose When Restarting Jakafi Treatment*
Greater than or equal to $125 \times 10^9/\text{L}$	20 mg twice daily
100 to less than $125 \times 10^9/\text{L}$	15 mg twice daily
75 to less than $100 \times 10^9/\text{L}$	10 mg twice daily for at least 2 weeks; if stable, may increase to 15 mg twice daily
50 to less than $75 \times 10^9/\text{L}$	5 mg twice daily for at least 2 weeks; if stable, may increase to 10 mg twice daily
Less than $50 \times 10^9/\text{L}$	Continue hold

*Maximum doses are displayed. When restarting, begin with a dose at least 5 mg twice daily below the dose at interruption.

Following treatment interruption for ANC below $0.5 \times 10^9/\text{L}$, after ANC recovers to $0.75 \times 10^9/\text{L}$ or greater, restart dosing at the higher of 5 mg once daily or 5 mg twice daily below the largest dose in the week prior to the treatment interruption.

Dose Reductions

Dose reductions should be considered if the platelet counts decrease as outlined in Table 3 with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

Table 3: Dosing Recommendations for Thrombocytopenia for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/\text{L}$ or Greater

	Dose at Time of Platelet Decline				
Platelet Count	25 mg twice daily	20 mg twice daily	15 mg twice daily	10 mg twice daily	5 mg twice daily
	New Dose	New Dose	New Dose	New Dose	New Dose
100 to less than $125 \times 10^9/\text{L}$	20 mg twice daily	15 mg twice daily	No Change	No Change	No Change
75 to less than $100 \times 10^9/\text{L}$	10 mg twice daily	10 mg twice daily	10 mg twice daily	No Change	No Change
50 to less than $75 \times 10^9/\text{L}$	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	No Change
Less than $50 \times 10^9/\text{L}$	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold

2.3 Dose Modification Based on Insufficient Response for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of $100 \times 10^9/\text{L}$ or Greater

If the response is insufficient and platelet and neutrophil counts are adequate, doses may be increased in 5 mg twice daily increments to a maximum of 25 mg twice daily. Doses should not be increased during the first 4 weeks of therapy and not more frequently than every 2 weeks.

Consider dose increases in patients who meet all of the following conditions:

- a. Failure to achieve a reduction from pretreatment baseline in either palpable spleen length of 50% or a 35% reduction in spleen volume as measured by CT or MRI;
- b. Platelet count greater than $125 \times 10^9/\text{L}$ at 4 weeks and platelet count never below $100 \times 10^9/\text{L}$;
- c. ANC Levels greater than $0.75 \times 10^9/\text{L}$.

Based on limited clinical data, long-term maintenance at a 5 mg twice daily dose has not shown responses and continued use at this dose should be limited to patients in whom the benefits outweigh the potential risks. Discontinue Jakafi if there is no spleen size reduction or symptom improvement after 6 months of therapy.

2.4 Dose Modifications for Hematologic Toxicity for Patients Starting Treatment with Platelet Counts of $50 \times 10^9/\text{L}$ to Less Than $100 \times 10^9/\text{L}$

This section applies only to patients with platelet counts of $50 \times 10^9/\text{L}$ to less than $100 \times 10^9/\text{L}$ prior to any treatment with ruxolitinib. See Section 2.2 for dose modifications for hematological toxicity in patients whose platelet counts were $100 \times 10^9/\text{L}$ or more prior to starting treatment with ruxolitinib.

Treatment Interruption and Restarting Dosing

Interrupt treatment for platelet counts less than $25 \times 10^9/\text{L}$ or ANC less than $0.5 \times 10^9/\text{L}$.

After recovery of platelet counts above $35 \times 10^9/\text{L}$ and ANC above $0.75 \times 10^9/\text{L}$, dosing may be restarted. Restart dosing at the higher of 5 mg once daily or 5 mg twice daily below the largest dose in the week prior to the decrease in platelet count below $25 \times 10^9/\text{L}$ or ANC below $0.5 \times 10^9/\text{L}$ that led to dose interruption.

Dose Reductions

Reduce the dose of ruxolitinib for platelet counts less than $35 \times 10^9/\text{L}$ as described in Table 4.

Table 4: Dosing Modifications for Thrombocytopenia for Patients with Starting Platelet Count of $50 \times 10^9/\text{L}$ to Less Than $100 \times 10^9/\text{L}$

Platelet Count	Dosing Recommendations
Less than $25 \times 10^9/\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupt dosing.
$25 \times 10^9/\text{L}$ to less than $35 \times 10^9/\text{L}$ AND the platelet count decline is less than 20% during the prior four weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease dose by 5 mg once daily. • For patients on 5 mg once daily, maintain dose at 5 mg once daily.
$25 \times 10^9/\text{L}$ to less than $35 \times 10^9/\text{L}$ AND the platelet count decline is 20% or greater during the prior four weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease dose by 5 mg twice daily. • For patients on 5 mg twice daily, decrease the dose to 5 mg once daily. • For patients on 5 mg once daily, maintain dose at 5 mg once daily.

2.5 Dose Modifications Based on Insufficient Response for Patients with Starting Platelet Count of $50 \times 10^9/\text{L}$ to Less Than $100 \times 10^9/\text{L}$

Do not increase doses during the first 4 weeks of therapy, and do not increase the dose more frequently than every 2 weeks.

If the response is insufficient as defined in Section 2.3, doses may be increased by increments of 5 mg daily to a maximum of 10 mg twice daily if:

- a) the platelet count has remained at least $40 \times 10^9/\text{L}$, and
- b) the platelet count has not fallen by more than 20% in the prior 4 weeks, and
- c) the ANC is more than $1 \times 10^9/\text{L}$, and
- d) the dose has not been reduced or interrupted for an adverse event or hematological toxicity in the prior 4 weeks.

Continuation of treatment for more than 6 months should be limited to patients in whom the benefits outweigh the potential risks. Discontinue Jakafi if there is no spleen size reduction or symptom improvement after 6 months of therapy.

2.6 Dose Modification for Bleeding

Interrupt treatment for bleeding requiring intervention regardless of current platelet count. Once the bleeding event has resolved, consider resuming treatment at the prior dose if the underlying cause of bleeding has been controlled. If the bleeding event has resolved but the underlying cause persists, consider resuming treatment with Jakafi at a lower dose.

2.7 Dose Adjustment with Concomitant Strong CYP3A4 Inhibitors

On the basis of pharmacokinetic studies in healthy volunteers, when administering Jakafi with strong CYP3A4 inhibitors (such as but not limited to boceprevir, clarithromycin, conivaptan, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole), the recommended starting dose is 10 mg twice daily for patients with a platelet count greater than or equal to $100 \times 10^9/L$. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy.

Concurrent administration of Jakafi with strong CYP3A4 inhibitors should be avoided in patients with platelet counts less than $100 \times 10^9/L$ [see *Drug Interactions* (7.1)].

2.8 Organ Impairment

Renal Impairment

On the basis of pharmacokinetic studies in volunteers with renal impairment, the recommended starting dose is 10 mg twice daily for patients with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$ and moderate ($CrCl$ 30-59 mL/min) or severe renal impairment ($CrCl$ 15-29 mL/min). Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy.

The recommended starting dose for patients with end stage renal disease on dialysis is 15 mg for patients with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $200 \times 10^9/L$ or 20 mg for patients with a platelet count of greater than $200 \times 10^9/L$. Subsequent doses should be administered on dialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy.

Jakafi should be avoided in patients with end stage renal disease ($CrCl$ less than 15 mL/min) not requiring dialysis and in patients with moderate or severe renal impairment with platelet counts less than $100 \times 10^9/L$ [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Hepatic Impairment

On the basis of pharmacokinetic studies in volunteers with hepatic impairment, the recommended starting dose is 10 mg twice daily for patients with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy.

Jakafi should be avoided in patients with hepatic impairment with platelet counts less than $100 \times 10^9/L$ [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

2.9 Method of Administration

Jakafi is dosed orally and can be administered with or without food.

If a dose is missed, the patient should not take an additional dose, but should take the next usual prescribed dose.

When discontinuing Jakafi therapy for reasons other than thrombocytopenia, gradual tapering of the dose of Jakafi may be considered, for example by 5 mg twice daily each week.

For patients unable to ingest tablets, Jakafi can be administered through a nasogastric tube (8 French or greater) as follows:

- Suspend one tablet in approximately 40 mL of water with stirring for approximately 10 minutes.
- Within 6 hours after the tablet has dispersed, the suspension can be administered through a nasogastric tube using an appropriate syringe.

The tube should be rinsed with approximately 75 mL of water. The effect of tube feeding preparations on Jakafi exposure during administration through a nasogastric tube has not been evaluated.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

5 mg tablets - round and white with “INCY” on one side and “5” on the other.

10 mg tablets - round and white with “INCY” on one side and “10” on the other.

15 mg tablets - oval and white with “INCY” on one side and “15” on the other.

20 mg tablets - capsule-shaped and white with “INCY” on one side and “20” on the other.

25 mg tablets - oval and white with “INCY” on one side and “25” on the other.

4. CONTRAINDICATIONS

None.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia

Treatment with Jakafi can cause thrombocytopenia, anemia and neutropenia. [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Thrombocytopenia was generally reversible and was usually managed by reducing the dose or temporarily interrupting Jakafi. Platelet transfusions may be necessary [*see Dosage and Administration (2.2)*, and *Adverse Reactions (6.1)*].

Patients developing anemia may require blood transfusions and/or dose modifications of Jakafi.

Severe neutropenia (ANC less than $0.5 \times 10^9/L$) was generally reversible. Withhold Jakafi until recovery [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Perform a pre-treatment complete blood count (CBC) and monitor CBCs every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated. [*see Dosage and Administration (2.2)*, and *Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Risk of Infection

Serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections may occur. Active serious infections should have resolved before starting therapy with Jakafi. Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakafi for myelofibrosis. Attention should be given to the possibility of latent or active tuberculosis. Observe patients receiving Jakafi for signs and symptoms of infection and initiate appropriate treatment promptly.

PML

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with ruxolitinib treatment for myelofibrosis. If PML is suspected, stop Jakafi and evaluate.

Herpes Zoster

Advise patients about early signs and symptoms of herpes zoster and to seek treatment as early as possible if suspected [*see Adverse Reactions (6.1)*].

6. ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Myelosuppression [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Risk of Infection [*see Warnings and Precautions (5.2)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of Jakafi was assessed in 617 patients in six clinical studies with a median duration of follow-up of 10.9 months, including 301 patients with myelofibrosis in two Phase 3 studies.

In these two Phase 3 studies, patients had a median duration of exposure to Jakafi of 9.5 months (range 0.5 to 17 months), with 88.7% of patients treated for more than 6 months and 24.6% treated for more than 12 months. One hundred and eleven (111) patients started treatment at 15 mg twice daily and 190 patients started at 20 mg twice daily.

In a double-blind, randomized, placebo-controlled study of Jakafi, 155 patients were treated with Jakafi. The most frequent adverse drug reactions were thrombocytopenia and anemia [*see Table 6*]. Thrombocytopenia, anemia and neutropenia are dose related effects. The three most frequent non-hematologic adverse reactions were bruising, dizziness and headache [*see Table 5*].

Discontinuation for adverse events, regardless of causality, was observed in 11.0% of patients treated with Jakafi and 10.6% of patients treated with placebo.

Following interruption or discontinuation of Jakafi, symptoms of myelofibrosis generally return to pretreatment levels over a period of approximately 1 week. There have been isolated cases of patients discontinuing Jakafi during acute intercurrent illnesses after which the patient's clinical

course continued to worsen; however, it has not been established whether discontinuation of therapy contributed to the clinical course in these patients. When discontinuing therapy for reasons other than thrombocytopenia, gradual tapering of the dose of Jakafi may be considered [see *Dosage and Administration* (2.9)].

Table 5 presents the most common adverse reactions occurring in patients who received Jakafi in the double-blind, placebo-controlled study during randomized treatment.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in Patients on Jakafi in the Double-blind, Placebo-controlled Study During Randomized Treatment

Adverse Reactions	Jakafi (N=155)			Placebo (N=151)		
	All Grades ^a (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Bruising ^b	23.2	0.6	0	14.6	0	0
Dizziness ^c	18.1	0.6	0	7.3	0	0
Headache	14.8	0	0	5.3	0	0
Urinary Tract Infections ^d	9.0	0	0	5.3	0.7	0.7
Weight Gain ^e	7.1	0.6	0	1.3	0.7	0
Flatulence	5.2	0	0	0.7	0	0
Herpes Zoster ^f	1.9	0	0	0.7	0	0

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0

^b includes contusion, ecchymosis, hematoma, injection site hematoma, periorbital hematoma, vessel puncture site hematoma, increased tendency to bruise, petechiae, purpura

^c includes dizziness, postural dizziness, vertigo, balance disorder, Meniere's Disease, labyrinthitis

^d includes urinary tract infection, cystitis, urosepsis, urinary tract infection bacterial, kidney infection, pyuria, bacteria urine, bacteria urine identified, nitrite urine present

^e includes weight increased, abnormal weight gain

^f includes herpes zoster and post-herpetic neuralgia

Description of Selected Adverse Drug Reactions

Anemia

In the two Phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE Grade 2 or higher anemia was approximately 6 weeks. One patient (0.3%) discontinued treatment because of anemia. In patients receiving Jakafi, mean decreases in hemoglobin reached a nadir of approximately 1.5 to 2.0 g/dL below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 1.0 g/dL below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusions during therapy.

In the randomized, placebo-controlled study, 60% of patients treated with Jakafi and 38% of patients receiving placebo received red blood cell transfusions during randomized treatment.

Among transfused patients, the median number of units transfused per month was 1.2 in patients treated with Jakafi and 1.7 in placebo treated patients.

Thrombocytopenia

In the two Phase 3 clinical studies, in patients who developed Grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above $50 \times 10^9/L$ was 14 days. Platelet transfusions were administered to 4.7% of patients receiving Jakafi and to 4.0% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in 0.7% of patients receiving Jakafi and 0.9% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of $100 \times 10^9/L$ to $200 \times 10^9/L$ before starting Jakafi had a higher frequency of Grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with a platelet count greater than $200 \times 10^9/L$ (16.5% versus 7.2%).

Neutropenia

In the two Phase 3 clinical studies, 1.0% of patients reduced or stopped Jakafi because of neutropenia.

Table 6 provides the frequency and severity of clinical hematology abnormalities reported for patients receiving treatment with Jakafi or placebo in the placebo-controlled study.

Table 6: Worst Hematology Laboratory Abnormalities in the Placebo-controlled Study^a

Laboratory Parameter	Jakafi (N=155)			Placebo (N=151)		
	All Grades ^b (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Thrombocytopenia	69.7	9.0	3.9	30.5	1.3	0
Anemia	96.1	34.2	11.0	86.8	15.9	3.3
Neutropenia	18.7	5.2	1.9	4.0	0.7	1.3

^a Presented values are worst Grade values regardless of baseline

^b National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0

Additional Data from the Placebo-controlled Study

25.2% of patients treated with Jakafi and 7.3% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 abnormalities in alanine transaminase (ALT). The incidence of greater than or equal to Grade 2 elevations was 1.9% for Jakafi with 1.3% Grade 3 and no Grade 4 ALT elevations.

17.4% of patients treated with Jakafi and 6.0% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 abnormalities in aspartate transaminase (AST). The incidence of Grade 2 AST elevations was 0.6% for Jakafi with no Grade 3 or 4 AST elevations.

16.8% of patients treated with Jakafi and 0.7% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 elevations in cholesterol. The incidence of Grade 2 cholesterol elevations was 0.6% for Jakafi with no Grade 3 or 4 cholesterol elevations.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs That Inhibit or Induce Cytochrome P450 Enzymes

Ruxolitinib is predominantly metabolized by CYP3A4.

Strong CYP3A4 inhibitors: The C_{max} and AUC of ruxolitinib increased 33% and 91%, respectively, with Jakafi administration (10 mg single dose) following ketoconazole 200 mg twice daily for four days, compared to receiving Jakafi alone in healthy subjects. The half-life was also prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent use of ketoconazole. The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition, was consistent with the corresponding ruxolitinib AUC following concurrent administration with ketoconazole.

When administering Jakafi with strong CYP3A4 inhibitors a dose reduction is recommended [see *Dosage and Administration* (2.7)]. Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy.

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors: There was an 8% and 27% increase in the C_{max} and AUC of ruxolitinib, respectively, with Jakafi administration (10 mg single dose) following erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at 500 mg twice daily for 4 days, compared to receiving Jakafi alone in healthy subjects. The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition was consistent with the corresponding exposure information.

No dose adjustment is recommended when Jakafi is coadministered with mild or moderate CYP3A4 inhibitors (eg, erythromycin).

CYP3A4 inducers: The C_{max} and AUC of ruxolitinib decreased 32% and 61%, respectively, with Jakafi administration (50 mg single dose) following rifampin 600 mg once daily for 10 days, compared to receiving Jakafi alone in healthy subjects. In addition, the relative exposure to ruxolitinib's active metabolites increased approximately 100%. This increase may partially explain the reported disproportionate 10% reduction in the pharmacodynamic marker pSTAT3 inhibition.

No dose adjustment is recommended when Jakafi is coadministered with a CYP3A4 inducer. Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of Jakafi in pregnant women. In embryofetal toxicity studies, treatment with ruxolitinib resulted in an increase in late resorptions and reduced

fetal weights at maternally toxic doses. Jakafi should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Ruxolitinib was administered orally to pregnant rats or rabbits during the period of organogenesis, at doses of 15, 30 or 60 mg/kg/day in rats and 10, 30 or 60 mg/kg/day in rabbits. There was no evidence of teratogenicity. However, decreases of approximately 9% in fetal weights were noted in rats at the highest and maternally toxic dose of 60 mg/kg/day. This dose results in an exposure (AUC) that is approximately 2 times the clinical exposure at the maximum recommended dose of 25 mg twice daily. In rabbits, lower fetal weights of approximately 8% and increased late resorptions were noted at the highest and maternally toxic dose of 60 mg/kg/day. This dose is approximately 7% the clinical exposure at the maximum recommended dose.

In a pre- and post-natal development study in rats, pregnant animals were dosed with ruxolitinib from implantation through lactation at doses up to 30 mg/kg/day. There were no drug-related adverse findings in pups for fertility indices or for maternal or embryofetal survival, growth and development parameters at the highest dose evaluated (34% the clinical exposure at the maximum recommended dose of 25 mg twice daily).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ruxolitinib is excreted in human milk. Ruxolitinib and/or its metabolites were excreted in the milk of lactating rats with a concentration that was 13-fold the maternal plasma. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Jakafi, a decision should be made to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Jakafi in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of myelofibrosis patients in clinical studies with Jakafi, 51.9% were 65 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness of Jakafi were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

The safety and pharmacokinetics of single dose Jakafi (25 mg) were evaluated in a study in healthy subjects [CrCl 72-164 mL/min (N=8)] and in subjects with mild [CrCl 53-83 mL/min (N=8)], moderate [CrCl 38-57 mL/min (N=8)], or severe renal impairment [CrCl 15-51 mL/min (N=8)]. Eight (8) additional subjects with end stage renal disease requiring hemodialysis were also enrolled.

The pharmacokinetics of ruxolitinib was similar in subjects with various degrees of renal impairment and in those with normal renal function. However, plasma AUC values of ruxolitinib metabolites increased with increasing severity of renal impairment. This was most marked in the subjects with end stage renal disease requiring hemodialysis. The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition, was consistent with the corresponding increase in

metabolite exposure. Ruxolitinib is not removed by dialysis; however, the removal of some active metabolites by dialysis cannot be ruled out.

When administering Jakafi to patients with moderate (CrCl 30-59 mL/min) or severe renal impairment (CrCl 15-29 mL/min) with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$ and patients with end stage renal disease on dialysis a dose reduction is recommended [see *Dosage and Administration* (2.8)].

8.7 Hepatic Impairment

The safety and pharmacokinetics of single dose Jakafi (25 mg) were evaluated in a study in healthy subjects (N=8) and in subjects with mild [Child-Pugh A (N=8)], moderate [Child-Pugh B (N=8)], or severe hepatic impairment [Child-Pugh C (N=8)]. The mean AUC for ruxolitinib was increased by 87%, 28% and 65%, respectively, in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. The terminal elimination half-life was prolonged in patients with hepatic impairment compared to healthy controls (4.1-5.0 hours versus 2.8 hours). The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition, was consistent with the corresponding increase in ruxolitinib exposure except in the severe (Child-Pugh C) hepatic impairment cohort where the pharmacodynamic activity was more prolonged in some subjects than expected based on plasma concentrations of ruxolitinib.

When administering Jakafi to patients with any degree of hepatic impairment and with a platelet count between $100 \times 10^9/L$ and $150 \times 10^9/L$, a dose reduction is recommended [see *Dosage and Administration* (2.8)].

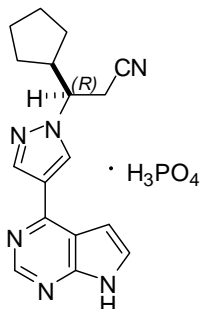
10. OVERDOSAGE

There is no known antidote for overdoses with Jakafi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

11. DESCRIPTION

Ruxolitinib phosphate is a kinase inhibitor with the chemical name (*R*)-3-(4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate and a molecular weight of 404.36. Ruxolitinib phosphate has the following structural formula:



Ruxolitinib phosphate is a white to off-white to light pink powder and is soluble in aqueous buffers across a pH range of 1 to 8.

Jakafi (ruxolitinib) Tablets are for oral administration. Each tablet contains ruxolitinib phosphate equivalent to 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg of ruxolitinib free base together with microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate, povidone and hydroxypropyl cellulose.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ruxolitinib, a kinase inhibitor, inhibits Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 which mediate the signaling of a number of cytokines and growth factors that are important for hematopoiesis and immune function. JAK signaling involves recruitment of STATs (signal transducers and activators of transcription) to cytokine receptors, activation and subsequent localization of STATs to the nucleus leading to modulation of gene expression.

Myelofibrosis (MF) is a myeloproliferative neoplasm (MPN) known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signaling. In a mouse model of JAK2V617F-positive MPN, oral administration of ruxolitinib prevented splenomegaly, preferentially decreased JAK2V617F mutant cells in the spleen and decreased circulating inflammatory cytokines (eg, TNF- α , IL-6).

12.2 Pharmacodynamics

Ruxolitinib inhibits cytokine induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects and MF patients. Jakafi administration resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation 2 hours after dosing which returned to near baseline by 10 hours in both healthy subjects and myelofibrosis patients.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

In clinical studies, ruxolitinib is rapidly absorbed after oral Jakafi administration with maximal plasma concentration (C_{max}) achieved within 1 to 2 hours post-dose. Based on a mass balance study in humans, oral absorption of ruxolitinib was estimated to be at least 95%. Mean ruxolitinib C_{max} and total exposure (AUC) increased proportionally over a single dose range of 5 to 200 mg. There were no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration of Jakafi with a high-fat meal, with the mean C_{max} moderately decreased (24%) and the mean AUC nearly unchanged (4% increase).

Distribution

The apparent volume of distribution of ruxolitinib at steady-state is 53 to 65 L in myelofibrosis patients. Binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin.

Metabolism

In vitro studies suggest that CYP3A4 is the major enzyme responsible for metabolism of ruxolitinib. Ruxolitinib is the predominant entity in humans representing approximately 60% of the drug-related material in circulation. Two major and active metabolites were identified in plasma of healthy subjects representing 25% and 11% of parent AUC. These two metabolites have one-fifth and one-half of ruxolitinib's pharmacological activity, respectively. The sum total of all active metabolites contributes 18% of the overall pharmacodynamics of ruxolitinib.

Elimination

Following a single oral dose of [¹⁴C]-labeled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% excretion via feces. Unchanged drug accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity. The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours and the mean half-life of ruxolitinib + metabolites is approximately 5.8 hours.

Effects of Age, Gender, or Race

In healthy subjects, no significant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in myelofibrosis patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race, and in women, clearance was 17.7 L/h and in men, 22.1 L/h with 39% inter-subject variability.

Drug Interactions

In vitro, ruxolitinib and its M18 metabolite are not inhibitors of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4. Ruxolitinib is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

In vitro, ruxolitinib and its M18 metabolite are not inhibitors of the P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 or OAT3 transport systems at clinically relevant concentrations. Ruxolitinib is not a substrate for the P-gp transporter.

12.4 Thorough QT Study

The effect of single dose ruxolitinib 25 mg and 200 mg on QTc interval was evaluated in a randomized, placebo-, and active-controlled (moxifloxacin 400 mg) four-period crossover thorough QT study in 47 healthy subjects. In a study with demonstrated ability to detect small effects, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval for the largest placebo adjusted, baseline-corrected QTc based on Fridericia correction method (QTcF) was below 10 ms, the threshold for regulatory concern. The dose of 200 mg is adequate to represent the high exposure clinical scenario.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Ruxolitinib was not carcinogenic in the 6-month Tg.rasH2 transgenic mouse model or in a 2-year carcinogenicity study in the rat.

Ruxolitinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity assay (Ames test) or clastogenic in *in vitro* chromosomal aberration assay (cultured human peripheral blood lymphocytes) or *in vivo* in a rat bone marrow micronucleus assay.

In a fertility study, ruxolitinib was administered to male rats prior to and throughout mating and to female rats prior to mating and up to the implantation day (gestation day 7). Ruxolitinib had no effect on fertility or reproductive function in male or female rats at doses of 10, 30 or 60 mg/kg/day. However, in female rats doses of greater than or equal to 30 mg/kg/day resulted in increased post-implantation loss. The exposure (AUC) at the dose of 30 mg/kg/day is approximately 34% the clinical exposure at the maximum recommended dose of 25 mg twice daily.

14. CLINICAL STUDIES

Two randomized Phase 3 studies (Studies 1 and 2) were conducted in patients with myelofibrosis (either primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate 2 (2 prognostic factors) or high risk (3 or more prognostic factors) based on the International Working Group Consensus Criteria (IWG).

The starting dose of Jakafi was based on platelet count. Patients with a platelet count between 100 and 200 X 10⁹/L were started on Jakafi 15 mg twice daily and patients with a platelet count greater than 200 X 10⁹/L were started on Jakafi 20 mg twice daily. Doses were then individualized based upon tolerability and efficacy with maximum doses of 20 mg twice daily for patients with platelet counts between 100 to less than or equal to 125 X 10⁹/L, of 10 mg twice daily for patients with platelet counts between 75 to less than or equal to 100 X 10⁹/L, and of 5 mg twice daily for patients with platelet counts between 50 to less than or equal to 75 X 10⁹/L.

Study 1

Study 1 was a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. The median age was 68 years (range 40 to 91 years) with 61% of patients older than 65 years and 54% were male. Fifty percent (50%) of patients had primary myelofibrosis, 31% had post-polycythemia vera myelofibrosis and 18% had post-essential thrombocythemia myelofibrosis. Twenty-one percent (21%) of patients had red blood cell transfusions within 8 weeks of enrollment in the study. The median hemoglobin count was 10.5 g/dL and the median platelet count was 251 X 10⁹/L. Patients had a median palpable spleen length of 16 cm below the costal margin, with 81% having a spleen length 10 cm or greater below the costal margin. Patients had a median spleen volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of 2595 cm³ (range 478 cm³ to 8881 cm³). (The upper limit of normal is approximately 300 cm³).

Patients were dosed with Jakafi or matching placebo. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving greater than or equal to a 35% reduction from baseline in spleen volume at Week 24 as measured by MRI or CT.

Secondary endpoints included duration of a 35% or greater reduction in spleen volume and proportion of patients with a 50% or greater reduction in Total Symptom Score from baseline to Week 24 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary.

Study 2

Study 2 was an open-label, randomized study in 219 patients. Patients were randomized 2:1 to Jakafi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, the medications received by more than 10% of patients were hydroxyurea (47%) and glucocorticoids (16%). The median age was 66 years (range 35 to 85 years) with 52% of patients older than 65 years and 57% were male. Fifty-three percent (53%) of patients had primary myelofibrosis, 31% had post-polycythemia vera myelofibrosis and 16% had post-essential thrombocythemia myelofibrosis. Twenty-one percent (21%) of patients had red blood cell transfusions within 8 weeks of enrollment in the study. The median hemoglobin count was 10.4 g/dL and the median platelet count was $236 \times 10^9/L$. Patients had a median palpable spleen length of 15 cm below the costal margin, with 70% having a spleen length 10 cm or greater below the costal margin. Patients had a median spleen volume as measured by MRI or CT of 2381 cm^3 (range 451 cm^3 to 7765 cm^3).

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving 35% or greater reduction from baseline in spleen volume at Week 48 as measured by MRI or CT.

A secondary endpoint in Study 2 was the proportion of patients achieving a 35% or greater reduction of spleen volume as measured by MRI or CT from baseline to Week 24.

Study 1 and 2 Efficacy Results

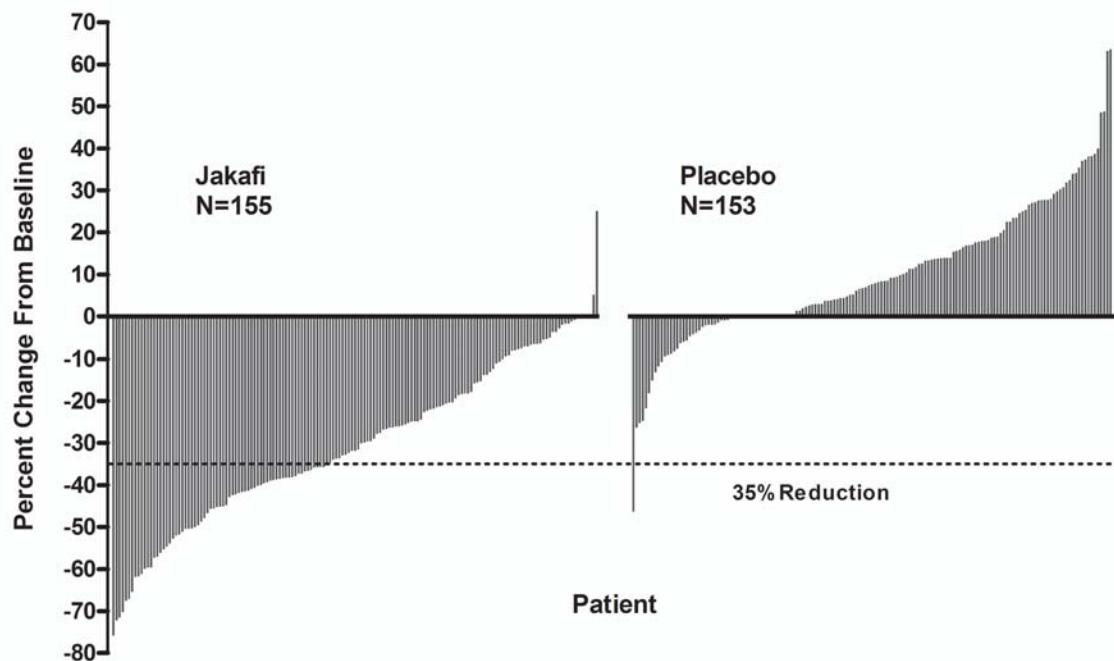
Efficacy analyses of the primary endpoint in Studies 1 and 2 are presented in Table 7 below. A significantly larger proportion of patients in the Jakafi group achieved a 35% or greater reduction in spleen volume from baseline in both studies compared to placebo in Study 1 and best available therapy in Study 2. A similar proportion of patients in the Jakafi group achieved a 50% or greater reduction in palpable spleen length.

Table 7: Percent of Patients with 35% or Greater Reduction from Baseline in Spleen Volume at Week 24 in Study 1 and at Week 48 in Study 2 (Intent to Treat)

	Study 1		Study 2	
	Jakafi (N=155)	Placebo (N=154)	Jakafi (N=146)	Best Available Therapy (N=73)
Time Points	Week 24		Week 48	
Number (%) of Patients with Spleen Volume Reduction by 35% or More	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
P-value	< 0.0001		< 0.0001	

Figure 1 shows the percent change from baseline in spleen volume for each patient at Week 24 (Jakafi N=139, placebo N=106) or the last evaluation prior to Week 24 for patients who did not complete 24 weeks of randomized treatment (Jakafi N=16, placebo N=47). One (1) patient (placebo) with a missing baseline spleen volume is not included.

Figure 1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at Week 24 or Last Observation for Each Patient (Study 1)



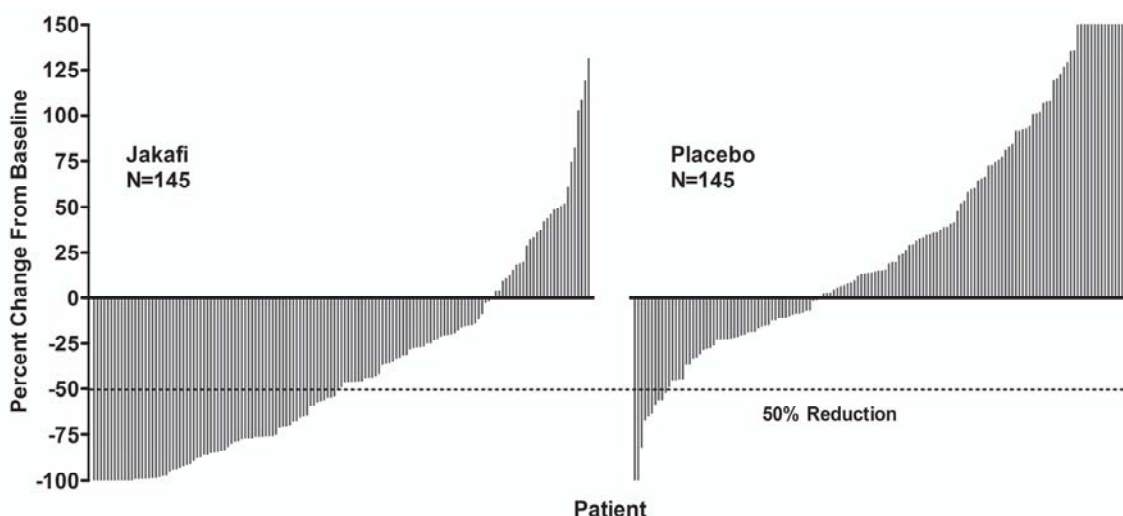
In Study 1, myelofibrosis symptoms were a secondary endpoint and were measured using the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary. The modified MFSAF is a daily diary capturing the core symptoms of myelofibrosis (abdominal discomfort, pain under left ribs, night sweats, itching, bone/muscle pain and early satiety). Symptom scores ranged from 0 to 10 with 0 representing symptoms “absent” and 10 representing “worst imaginable” symptoms. These scores were added to create the daily total score, which has a maximum of 60.

Table 8 presents assessments of Total Symptom Score from baseline to Week 24 in Study 1 including the proportion of patients with at least a 50% reduction (ie, improvement in symptoms). At baseline, the mean Total Symptom Score was 18.0 in the Jakafi group and 16.5 in the placebo group. A higher proportion of patients in the Jakafi group had a 50% or greater reduction in Total Symptom Score than in the placebo group, with a median time to response of less than 4 weeks.

Table 8: Improvement in Total Symptom Score

	Jakafi (N=148)	Placebo (N=152)
Number (%) of Patients with 50% or Greater Reduction in Total Symptom Score by Week 24	68 (45.9)	8 (5.3)
P-value	< 0.0001	

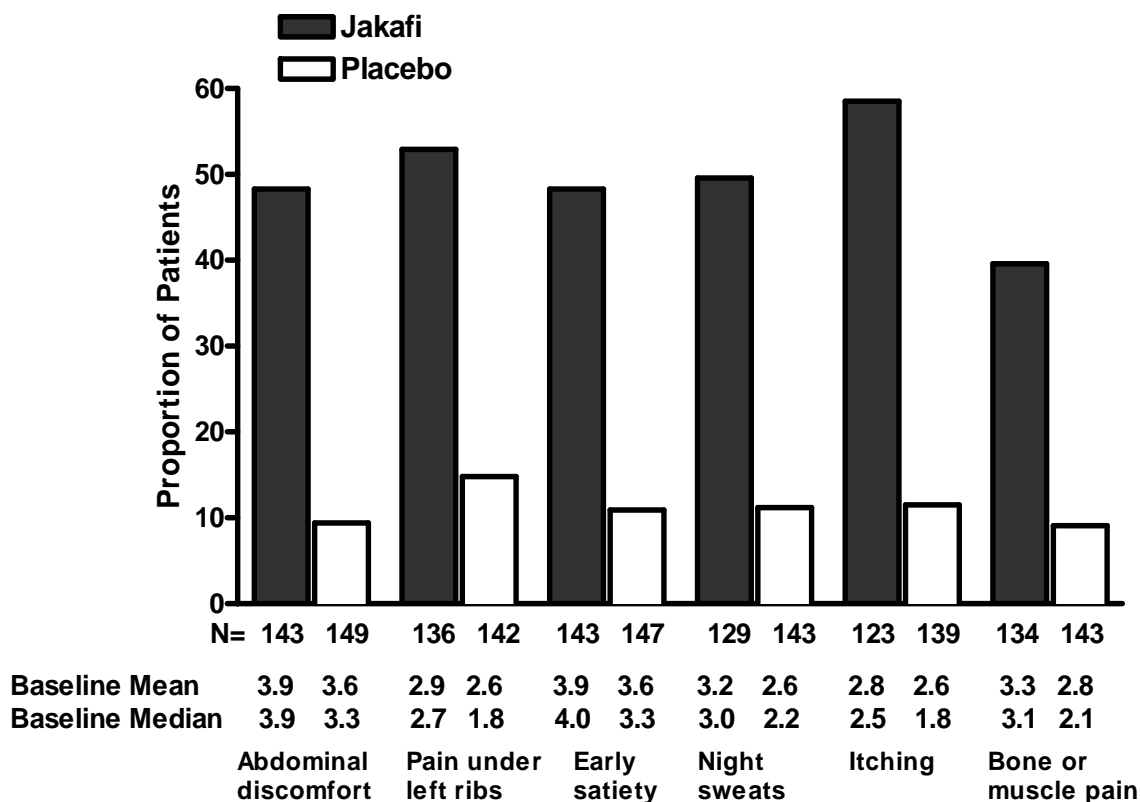
Figure 2 shows the percent change from baseline in Total Symptom Score for each patient at Week 24 (Jakafi N=129, placebo N=103) or the last evaluation on randomized therapy prior to Week 24 for patients who did not complete 24 weeks of randomized treatment (Jakafi N=16, placebo N=42). Results are excluded for 5 patients with a baseline Total Symptom Score of zero, 8 patients with missing baseline and 6 patients with insufficient post-baseline data.

Figure 2: Percent Change from Baseline in Total Symptom Score at Week 24 or Last Observation for Each Patient (Study 1)

Worsening of Total Symptom Score is truncated at 150%.

Figure 3 displays the proportion of patients with at least a 50% improvement in each of the individual symptoms that comprise the Total Symptom Score indicating that all 6 of the symptoms contributed to the higher Total Symptom Score response rate in the group treated with Jakafi.

Figure 3: Proportion of Patients With 50% or Greater Reduction in Individual Symptom Scores at Week 24



Individual score range = 0 to 10

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Jakafi (ruxolitinib) Tablets are available as follows:

Jakafi Trade Presentations

NDC Number	Strength	Description	Tablets per Bottle
50881-005-60	5 mg	Round tablet with “INCY” on one side and “5” on the other	60
50881-010-60	10 mg	Round tablet with “INCY” on one side and “10” on the other	60
50881-015-60	15 mg	Oval tablet with “INCY” on one side and “15” on the other	60
50881-020-60	20 mg	Capsule shaped tablet with “INCY” on one side and “20” on the other	60
50881-025-60	25 mg	Oval tablet with “INCY” on one side and “25” on the other	60

Store at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Discuss the following with patients prior to treatment with Jakafi:

17.1 Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia

Inform patients that Jakafi is associated with thrombocytopenia, anemia and neutropenia, and of the need to monitor complete blood counts before and during treatment. Advise patients to observe for and report bleeding.

17.2 Infections

Inform patients of the signs and symptoms of infection and to report any such signs and symptoms promptly.

Inform patients regarding the early signs and symptoms of herpes zoster and of progressive multifocal leukoencephalopathy, and advise patients to seek advice of a clinician if such symptoms are observed.

17.3 Drug-drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all medications they are taking, including over-the-counter medications, herbal products and dietary supplements.

17.4 Dialysis

Inform patients on dialysis that their dose should not be taken before dialysis but only following dialysis.

17.5 Compliance

Patients should be advised to continue taking Jakafi every day for as long as their physician tells them and that this is a long-term treatment. Patients should not change dose or stop taking Jakafi without first consulting their physician. Patients should be aware that after discontinuation of treatment, myelofibrosis signs and symptoms are expected to return.

Manufactured by:
DSM Pharmaceuticals, Inc.
Greenville, NC 27834

Manufactured for:
Incyte Corporation
Wilmington, DE 19880

Jakafi is a registered trademark of Incyte Corporation. All rights reserved.
U.S. Patent No. 7,598,257; 8,415,362
© 2011-2013 Incyte Corporation. All rights reserved.

Patient Information

Jakafi® (JAK-ah-fye)

(ruxolitinib) Tablets

Read this Patient Information before you start taking Jakafi and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is Jakafi?

Jakafi is a prescription medicine used to treat people with intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis.

It is not known if Jakafi is safe or effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking Jakafi?

Before taking Jakafi, tell your healthcare provider if you:

- have an infection.
- have or have had liver or kidney problems.
- are on dialysis. Jakafi should be taken after your dialysis.
- have any other medical conditions.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if Jakafi will harm your unborn baby.
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if Jakafi passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take Jakafi or breast-feed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements. Taking Jakafi with certain other medicines may affect how Jakafi works.

Especially tell your healthcare provider if you take medicine for:

- Fungal infections
- Bacterial infections
- HIV-AIDS

Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if your medicine is one listed above.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take Jakafi?

- Take Jakafi exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking Jakafi without first talking to your healthcare provider.
- You can take Jakafi with or without food.
- Jakafi may also be given through certain nasogastric tubes.
 - Tell your healthcare provider if you cannot take Jakafi by mouth. Your healthcare provider will decide if you can take Jakafi through a nasogastric tube.
 - Ask your healthcare provider to give you specific instruction on how to properly take Jakafi through a nasogastric tube.
- Do not drink grapefruit juice while taking Jakafi. Grapefruit juice can affect the amount of Jakafi in your blood.
- If you take too much Jakafi call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room department right away. Take the bottle of Jakafi with you.
- If you miss a dose of Jakafi, take your next dose at your regular time. Do not take 2 doses at the same time.
- You will have regular blood tests during your treatment with Jakafi. Your healthcare provider may change your dose of Jakafi or stop your treatment based on the results of your blood tests.

What are the possible side effects of Jakafi?

Jakafi can cause serious side effects including:

Low blood cell counts: Jakafi may cause low platelet counts (thrombocytopenia), low red blood cell counts (anemia), and low white blood cell counts (neutropenia). If you develop bleeding, stop Jakafi and call your doctor. Your healthcare provider will do a blood test to check your blood cell counts before you start Jakafi and regularly during your treatment with Jakafi. Tell your healthcare provider right away if you develop any of these symptoms:

- unusual bleeding
- bruising
- fatigue
- shortness of breath
- fever

Infection: You may be at risk for developing a serious infection while taking Jakafi. Tell your healthcare provider if you have:

- chills
- aches
- fever
- nausea
- vomiting
- weakness
- painful skin rash or blisters

The most common side effects of Jakafi include:

- dizziness
- headache

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of Jakafi. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Jakafi?

- Store Jakafi at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).

Keep this and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Jakafi:

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in Patient Information. Do not use Jakafi for a condition for which it is not prescribed. Do not give Jakafi to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about Jakafi. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information that is written for healthcare professionals.

For more information call 1-855-463-3463 or go to www.jakafi.com.

What are the ingredients in Jakafi?

Active ingredient: ruxolitinib.

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate, povidone and hydroxypropyl cellulose.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Jakafi is a registered trademark of Incyte Corporation. All rights reserved.

U.S. Patent No. 7,598,257; 8,415,362

© 2011-2013 Incyte Corporation. All rights reserved.

Issued: November 2013

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect:

Each tablet contains 71.45 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Round curved white to almost white tablets of approximately 7.5 mm in diameter with “NVR” debossed on one side and “L5” debossed on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

4.2 Posology and method of administration

Jakavi treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer agents.

A complete blood cell count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi.

Complete blood count, including a white blood cell count differential, should be monitored every 2-4 weeks until Jakavi doses are stabilised, and then as clinically indicated (see section 4.4).

Posology

Starting dose

The recommended starting dose of Jakavi is 15 mg twice daily for patients with a platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ and 20 mg twice daily for patients with a platelet count of >200,000/mm³. There is limited information to recommend a starting dose for patients with platelet counts between 50,000/mm³ and <100,000/mm³. The maximum recommended starting dose in these patients is 5 mg twice daily and the patients should be titrated cautiously.

Dose modifications

Doses may be titrated based on safety and efficacy. Treatment should be discontinued for platelet

counts less than 50,000/mm³ or absolute neutrophil counts less than 500/mm³. After recovery of platelet and neutrophil counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete blood cell count, including a white blood cell count differential.

Dose reductions should be considered if the platelet count decreases below 100,000/mm³, with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

If efficacy is considered insufficient and platelet and neutrophil counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily.

The starting dose should not be increased within the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals.

The maximum dose of Jakavi is 25 mg twice daily.

Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or fluconazole

When Jakavi is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (see section 4.5).

More frequent monitoring (e.g. twice a week) of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended while on strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes.

Special populations

Renal impairment

No specific dose adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during Jakavi treatment.

There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations based on available data in this population suggest that the starting dose for patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15-20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. A single dose of 15 mg is recommended for patients with platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³. A single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart is recommended for patients with platelet count of >200,000/mm³. Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. These dose recommendations are based on simulations and any dose modification in ESRD should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous venovenous haemofiltration (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving Jakavi should have complete blood counts, including a white blood cell count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with Jakavi and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Jakavi dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia.

Older people (≥ 65 years)

No additional dose adjustments are recommended for older people.

Paediatric population

The safety and efficacy of Jakavi in children aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.1).

Treatment discontinuation

Treatment may be continued as long as the benefit-risk remains positive. However the treatment should be discontinued after 6 months if there has been no reduction in spleen size or improvement in symptoms since initiation of therapy.

It is recommended that, for patients who have demonstrated some degree of clinical improvement, ruxolitinib therapy be discontinued if they sustain an increase in their spleen length of 40% compared with baseline size (roughly equivalent to a 25% increase in spleen volume) and no longer have tangible improvement in disease-related symptoms.

Method of administration

Jakavi is to be taken orally, with or without food.

If a dose is missed, the patient should not take an additional dose, but should take the next usual prescribed dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy and lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

Treatment with Jakavi can cause haematological adverse drug reactions, including thrombocytopenia, anaemia and neutropenia. A complete blood count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi. Treatment should be discontinued in patients with platelet count less than $50,000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil count less than $500/\text{mm}^3$ (see section 4.2).

It has been observed that patients with low platelet counts ($<200,000/\text{mm}^3$) at the start of therapy are more likely to develop thrombocytopenia during treatment.

Thrombocytopenia is generally reversible and is usually managed by reducing the dose or temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8). However, platelet transfusions may be required as clinically indicated.

Patients developing anaemia may require blood transfusions. Dose modifications for patients developing anaemia may also be considered.

Patients with a haemoglobin level below 10.0 g/dl at the beginning of the treatment have a higher risk of developing a haemoglobin level below 8.0 g/dl during treatment compared to patients with a higher baseline haemoglobin level (79.3% versus 30.1%). More frequent monitoring of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended for patients with baseline haemoglobin below 10.0 g/dl.

Neutropenia (absolute neutrophil count <500) was generally reversible and was managed by temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8).

Complete blood counts should be monitored as clinically indicated and dose adjusted as required (see sections 4.2 and 4.8).

Infections

Patients should be assessed for the risk of developing serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections. Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakavi for myelofibrosis. Before starting treatment, patients should be evaluated for active and inactive (“latent”) tuberculosis, as per local recommendations. This can include medical history, possible previous contact with tuberculosis, and/or appropriate screening such as lung x-ray, tuberculin test and/or interferon-gamma release assay, as applicable. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised. Jakavi therapy should not be started until active serious infections have resolved. Physicians should carefully observe patients receiving Jakavi for signs and symptoms of infections and initiate appropriate treatment promptly (see section 4.8).

Herpes zoster

Physicians should educate patients about early signs and symptoms of herpes zoster, advising that treatment should be sought as early as possible.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with Jakavi treatment for myelofibrosis. Physicians should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that patients may not notice (e.g., cognitive, neurological or psychiatric symptoms or signs). Patients should be monitored for any of these new or worsening symptoms or signs, and if such symptoms/signs occur, referral to a neurologist and appropriate diagnostic measures for PML should be considered. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded.

Special populations

Renal impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced in patients with severe renal impairment. For patients with end-stage renal disease on haemodialysis the starting dose should be based on platelet counts (see section 4.2). Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% in patients with hepatic impairment. Further dose modifications should be based on the safety and efficacy of the medicinal product (see sections 4.2 and 5.2).

Interactions

If Jakavi is to be co-administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (e.g. fluconazole), the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (for monitoring frequency see sections 4.2 and 4.5).

The concomitant use of cytoreductive therapies or haematopoietic growth factors with Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of these co-administrations are not known (see section 4.5).

Withdrawal effects

Following interruption or discontinuation of Jakavi, symptoms of myelofibrosis may return over a period of approximately one week. There have been cases of patients discontinuing Jakavi who sustained more severe events, particularly in the presence of acute intercurrent illness. It has not been established whether abrupt discontinuation of Jakavi contributed to these events. Unless abrupt discontinuation is required, gradual tapering of the dose of Jakavi may be considered, although the utility of the tapering is unproven.

Excipients

Jakavi contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Ruxolitinib is eliminated through metabolism catalysed by CYP3A4 and CYP2C9. Thus, medicinal products inhibiting these enzymes can give rise to increased ruxolitinib exposure.

Interactions resulting in dose reduction of ruxolitinib

CYP3A4 inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)

In healthy subjects co-administration of Jakavi (10 mg single dose) with a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in ruxolitinib C_{\max} and AUC that were higher by 33% and 91%, respectively, than with ruxolitinib alone. The half-life was prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent ketoconazole administration.

When administering Jakavi with strong CYP3A4 inhibitors the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily. Patients should be closely monitored (e.g. twice weekly) for cytopenias and dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors

On the basis of *in silico* modelling 50% dose reduction should be considered when using medicinal products which are dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole).

Enzyme inducers

CYP3A4 inducers (such as, but not limited to, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John's wort (Hypericum perforatum))

Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

In healthy subjects given ruxolitinib (50 mg single dose) following the potent CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily dose for 10 days), ruxolitinib AUC was 70% lower than after administration of Jakavi alone. The exposure of ruxolitinib active metabolites was unchanged. Overall, the ruxolitinib pharmacodynamic activity was similar, suggesting the CYP3A4 induction resulted in minimal effect on the pharmacodynamics. However, this could be related to the high ruxolitinib dose resulting in pharmacodynamic effects near E_{\max} . It is possible that in the individual patient, an increase of the ruxolitinib dose is needed when initiating treatment with a strong enzyme inducer.

Other interactions to be considered affecting ruxolitinib

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)

In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with erythromycin 500 mg twice daily for four days resulted in ruxolitinib C_{\max} and AUC that were higher by 8% and 27%, respectively, than with ruxolitinib alone.

No dose adjustment is recommended when ruxolitinib is co-administered with mild or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. erythromycin). However, patients should be closely monitored for cytopenias when initiating therapy with a moderate CYP3A4 inhibitor.

Effects of ruxolitinib on other medicinal products

Oral contraceptives

There is no interaction study with oral contraceptives.

Substances metabolised by CYP3A4

It cannot be excluded that ruxolitinib inhibits CYP3A4 in the intestine. Increased systemic exposure may be obtained for substances which are metabolised by CYP3A4, and particularly those that undergo extensive intestinal metabolism. Safety monitoring of orally administered CYP3A4 metabolised substances is advised when combined with ruxolitinib. The interaction is likely to be minimised if the time between co-administrations is kept as long as possible.

Substances transported by P-glycoprotein or other transporters

Ruxolitinib may inhibit P-glycoprotein and breast cancer resistance protein (BCRP) in the intestine. This may result in increased systemic exposure of substrates of these transporters, such as dabigatran etexilate, ciclosporin, rosuvastatin and potentially digoxin. Therapeutic drug monitoring (TDM) or clinical monitoring of the affected substance is advised.

It is possible that the potential inhibition of P-gp and BCRP in the intestine can be minimised if the time between administrations is kept apart as long as possible.

Haematopoietic growth factors

The concurrent use of haematopoietic growth factors and Jakavi has not been studied. It is not known whether the Janus Associated Kinase (JAK) inhibition by Jakavi reduces the efficacy of the haematopoietic growth factors or whether the haematopoietic growth factors affect the efficacy of Jakavi (see section 4.4).

Cytoreductive therapies

The concomitant use of cytoreductive therapies and Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of this co-administration is not known (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and contraception in females

There are no data from the use of Jakavi in pregnant women.

Animal studies have shown that ruxolitinib is embryotoxic and foetotoxic. Teratogenicity was not observed in rats or rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, the use of Jakavi during pregnancy is contraindicated (see section 4.3). Women of child-bearing potential should use effective contraception during the treatment with Jakavi. In case pregnancy should occur during treatment with Jakavi, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding

Jakavi must not be used during breast-feeding (see section 4.3) and breast-feeding should therefore be discontinued when treatment is started. It is unknown whether ruxolitinib and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ruxolitinib and its metabolites in milk (see section 5.3).

Fertility

There are no human data on the effect of ruxolitinib on fertility. In animal studies, no effect on fertility was observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jakavi has no or negligible sedating effect. However, patients who experience dizziness after the intake of Jakavi should refrain from driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions were thrombocytopenia and anaemia.

Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (82.4%), thrombocytopenia (69.8%) and neutropenia (15.6%).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (21.3%), dizziness (15.0%) and headache (13.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities were raised alanine aminotransferase (26.9%), raised aspartate aminotransferase (19.3%) and hypercholesterolaemia (16.6%).

Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical studies

In the clinical study programme the severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe and grade 4=life-threatening.

Adverse drug reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Percentage of patients with adverse drug reactions in clinical studies*

Adverse drug reaction	Ruxolitinib – myelofibrosis patients N=301*		
	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)	Frequency category
Infections and infestations			
Urinary tract infections ^{a,d}	12.3	1.0	Very common
Herpes zoster ^{a,d}	4.3	0.3	Common
Tuberculosis ^e	0.27	0.27	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders^{b,d}			
Anaemia	82.4	42.5	Very common
Thrombocytopenia	69.8	11.3	Very common
Neutropenia	15.6	6.6	Very common
Bleeding (any bleeding including intracranial, and gastrointestinal bleeding, bruising and other bleeding)	32.6	4.7	Very common
Intracranial bleeding	1.0	1.0	Common
Gastrointestinal bleeding	5.0	1.3	Common
Bruising	21.3	0.3	Very common
Other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria)	13.3	2.3	Very common
Metabolism and nutrition disorders			
Weight gain ^a	10.0	1.3	Very common
Hypercholesterolaemia ^b	16.6	0	Very common
Nervous system disorders			
Dizziness ^a	15.0	0.3	Very common
Headache ^a	13.9	0.5	Very common
Gastrointestinal disorders			
Flatulence ^a	2.9	0	Common
Hepatobiliary disorders			
Raised alanine aminotransferase ^b	26.9	1.3	Very common
Raised aspartate aminotransferase ^b	19.3	0	Very common
<p>* Myelofibrosis patients randomised to and treated with ruxolitinib from the phase 3 pivotal COMFORT-I and COMFORT-II studies</p> <p>^a Frequency is based on adverse event data.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrence of an adverse drug reaction (ADR) is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^b Frequency is based on laboratory values.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrences of an ADR is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0; grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life-threatening</p> <p>^d These ADRs are discussed in the text.</p> <p>^e Frequency is based on all patients exposed to ruxolitinib in clinical trials (N=4755)</p>			

Upon discontinuation, patients may experience a return of myelofibrosis symptoms such as fatigue, bone pain, fever, pruritus, night sweats, symptomatic splenomegaly and weight loss. In clinical studies

the total symptom score for myelofibrosis symptoms gradually returned to baseline value within 7 days after dose discontinuation (see section 4.4).

Description of selected adverse drug reactions

Anaemia

In phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE grade 2 or higher anaemia was 1.5 months. One patient (0.3%) discontinued treatment because of anaemia.

In patients receiving Jakavi mean decreases in haemoglobin reached a nadir of approximately 10 g/litre below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 5 g/litre below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusion during therapy.

In the randomised, placebo-controlled study COMFORT-I 60.6% of Jakavi-treated patients and 37.7% of placebo-treated patients received red blood cell transfusions during randomised treatment. In the COMFORT-II study the rate of packed red blood cell transfusions was 53.4% in the Jakavi arm and 41.1% in the best available therapy arm.

Thrombocytopenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above 50,000/mm³ was 14 days. Platelet transfusions were administered to 4.7% of patients receiving Jakavi and to 4.0% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in 0.7% of patients receiving Jakavi and 0.9% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of 100,000/mm³ to 200,000/mm³ before starting Jakavi had a higher frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with platelet count >200,000/mm³ (64.2% versus 38.5%).

Neutropenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 12 weeks. Dose holding or reductions due to neutropenia were reported in 1.0% of patients, and 0.3% of patients discontinued treatment because of neutropenia.

Bleeding

In the phase 3 pivotal studies bleeding events (including intracranial and gastrointestinal, bruising and other bleeding events) were reported in 32.6% of patients exposed to Jakavi and 23.2% of patients exposed to the reference treatments (placebo or best available therapy). The frequency of grade 3-4 events was similar for patients treated with Jakavi or reference treatments (4.7% versus 3.1%). Most of the patients with bleeding events during the treatment reported bruising (65.3%). Bruising events were more frequently reported in patients taking Jakavi compared with the reference treatments (21.3% versus 11.6%). Intracranial bleeding was reported in 1% of patients exposed to Jakavi and 0.9% exposed to reference treatments. Gastrointestinal bleeding was reported in 5.0% of patients exposed to Jakavi compared to 3.1% exposed to reference treatments. Other bleeding events (including events such as epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria) were reported in 13.3% of patients treated with Jakavi and 10.3% treated with reference treatments.

Infections

In the phase 3 pivotal studies grade 3 or 4 urinary tract infection was reported in 1.0% of patients, herpes zoster in 4.3% and tuberculosis in 1.0%.

Increased systolic blood pressure

In the phase 3 pivotal clinical studies an increase in systolic blood pressure of 20 mmHg or more from baseline was recorded in 31.5% of patients on at least one visit compared with 19.5% of the control-treated patients. In COMFORT-I the mean increase from baseline in systolic BP was 0-2 mmHg on Jakavi versus a decrease of 2-5 mmHg in the placebo arm. In COMFORT-II mean values showed little difference between the ruxolitinib-treated and the control-treated patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdoses with Jakavi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anaemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE18

Mechanism of action

Ruxolitinib is a selective inhibitor of the Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 (IC₅₀ values of 3.3 nM and 2.8 nM for JAK1 and JAK2 enzymes, respectively). These mediate the signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function.

Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signalling. The basis for the dysregulation is believed to include high levels of circulating cytokines that activate the JAK-STAT pathway, gain-of-function mutations such as JAK2V617F, and silencing of negative regulatory mechanisms. Myelofibrosis patients exhibit dysregulated JAK signalling regardless of JAK2V617F mutation status.

Ruxolitinib inhibits JAK-STAT signalling and cell proliferation of cytokine-dependent cellular models of haematological malignancies, as well as of Ba/F3 cells rendered cytokine-independent by expressing the JAK2V617F mutated protein, with IC₅₀ ranging from 80-320 nM.

Pharmacodynamic effects

Ruxolitinib inhibits cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects and myelofibrosis patients. Ruxolitinib resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation 2 hours after dosing which returned to near baseline by 8 hours in both healthy subjects and myelofibrosis patients, indicating no accumulation of either parent or active metabolites.

Baseline elevations in inflammatory markers associated with constitutional symptoms such as TNF α , IL-6 and CRP in subjects with myelofibrosis were decreased following treatment with ruxolitinib. Myelofibrosis patients did not become refractory to the pharmacodynamic effects of ruxolitinib treatment over time.

In a thorough QT study in healthy subjects, there was no indication of a QT/QTc prolonging effect of ruxolitinib in single doses up to a supratherapeutic dose of 200 mg, indicating that ruxolitinib has no effect on cardiac repolarisation.

Clinical efficacy and safety

Two randomised phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) were conducted in patients with myelofibrosis (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential

thrombocythaemia myelofibrosis). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate-2 (2 prognostic factors) or high risk (3 or more prognostic factors) based on the International Working Group (IWG) Consensus Criteria. The starting dose of Jakavi was based on platelet count.

COMFORT-I was a double-blind, randomised, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. Patients were given Jakavi or matching placebo. The primary efficacy endpoint was proportion of subjects achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 as measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT).

Secondary endpoints included duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume, proportion of patients who had $\geq 50\%$ reduction in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary, change in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified MFSAF v2.0 diary, and overall survival.

COMFORT-II was an open-label, randomised study in 219 patients. Patients were randomised 2:1 to Jakavi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, 47% of patients received hydroxyurea and 16% of patients received glucocorticoids. The primary efficacy endpoint was proportion of patients achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 48 as measured by MRI or CT.

A secondary endpoint in COMFORT-II was the proportion of patients achieving a $\geq 35\%$ reduction of spleen volume measured by MRI or CT from baseline to week 24. Duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in responding patients was also a secondary endpoint.

In COMFORT-I and COMFORT-II, patient baseline demographics and disease characteristics were comparable between the treatment arms.

Table 2 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 in COMFORT-I and at week 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Best available therapy (N=72)
Time points	Week 24		Week 48	
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% confidence intervals	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
p-value	<0.0001		<0.0001	

A significantly higher proportion of patients in the Jakavi group achieved $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume (Table 2) regardless of the presence or absence of the JAK2V617F mutation or the disease subtype (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis, post-essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Table 3 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Best available therapy	
JAK mutation status	Positive (N=113) n (%)	Negative (N=40) n (%)	Positive (N=121) n (%)	Negative (N=27) n (%)	Positive (N=110) n (%)	Negative (N=35) n (%)	Positive (N=49) n (%)	Negative (N=20) n (%)
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Time point	After 24 weeks				After 48 weeks			

Among the 80 patients in COMFORT-I and the 69 patients in COMFORT-II who showed a $\geq 35\%$ reduction at any time point, the probability that a patient would maintain a response on Jakavi for at least 24 weeks was 89% and 87%, respectively, while the probability of maintaining a response for at least 48 weeks was 52% in COMFORT-II.

Jakavi improves myelofibrosis-associated symptoms and quality of life in patients with myelofibrosis. In COMFORT-I symptoms of myelofibrosis were captured using the modified MFSAF diary v2.0 as an electronic diary which subjects completed daily. A significantly larger proportion of subjects in the Jakavi group achieved a $\geq 50\%$ improvement from baseline in the week 24 total symptom score compared with the placebo group (45.9% and 5.3%, respectively, $p < 0.0001$ using the chi-square test).

An improvement in overall quality of life was measured by a validated instrument, the EORTC QLQ-C30 in both COMFORT-I and COMFORT-II. At week 24 in COMFORT-I the mean change for the global health status/quality of life score was +12.3 and -3.4 ($p < 0.0001$) for Jakavi and placebo, respectively.

In COMFORT-I, 13 out of 155 patients (8.4%) died in the Jakavi group and 24 out of 154 patients (15.6%) died in the placebo group. In COMFORT-II, 13 out of 146 patients (8.9%) died in the Jakavi group and 5 out of 73 patients (6.8%) died in the best available therapy group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jakavi in all subsets of the paediatric population for the treatment of myelofibrosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Ruxolitinib is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class 1 compound, with high permeability, high solubility and rapid dissolution characteristics. In clinical studies, ruxolitinib is rapidly absorbed after oral administration with maximal plasma concentration (C_{\max}) achieved approximately 1 hour post-dose. Based on a human mass balance study, oral absorption of ruxolitinib, as ruxolitinib or metabolites formed under first-pass, is 95% or greater. Mean ruxolitinib C_{\max} and total exposure (AUC) increased proportionally over a single dose range of 5-200 mg. There was no clinically relevant change in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration with a high-fat meal. The mean C_{\max} was moderately decreased (24%) while the mean AUC was nearly unchanged (4% increase) on dosing with a high-fat meal.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 53-65 litres in myelofibrosis patients. At

clinically relevant concentrations of ruxolitinib, binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin. A whole body autoradiography study in rats has shown that ruxolitinib does not penetrate the blood-brain barrier.

Biotransformation

Ruxolitinib is mainly metabolised by CYP3A4 (>50%), with additional contribution from CYP2C9. Parent compound is the predominant entity in human plasma, representing approximately 60% of the drug-related material in circulation. Two major and active metabolites are present in plasma representing 25% and 11% of parent AUC. These metabolites have one half to one fifth of the parent JAK-related pharmacological activity. The sum total of all active metabolites contributes to 18% of the overall pharmacodynamics of ruxolitinib. At clinically relevant concentrations, ruxolitinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or hepatic CYP3A4 and is not a potent inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 based on *in vitro* studies. *In vitro* data indicate that ruxolitinib may inhibit intestinal CYP3A4, P-gp and BCRP.

Elimination

Ruxolitinib is mainly eliminated through metabolism. The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours. Following a single oral dose of [¹⁴C]-labelled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism, with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% via faeces. Unchanged parent substance accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality was demonstrated in the single and multiple dose studies.

Special populations

Effects of age, gender or race

In healthy subjects, no significant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in myelofibrosis patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race. The predicted oral clearance was 17.7 l/h in women and 22.1 l/h in men, with 39% inter-subject variability.

Paediatric population

The safety and effectiveness of Jakavi in paediatric patients have not been established (see section 5.1, “Paediatric population”).

Renal impairment

Renal function was determined using both Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and urinary creatinine. Following a single ruxolitinib dose of 25 mg, the exposure of ruxolitinib was similar in subjects with various degrees of renal impairment and in those with normal renal function. However, plasma AUC values of ruxolitinib metabolites tended to increase with increasing severity of renal impairment, and were most markedly increased in the subjects with severe renal impairment. It is unknown whether the increased metabolite exposure is of safety concern. A dose modification is recommended in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (see section 4.2). Dosing only on dialysis days reduces the metabolite exposure, but also the pharmacodynamic effect, especially on the days between dialysis.

Hepatic impairment

Following a single ruxolitinib dose of 25 mg in patients with varying degrees of hepatic impairment, the mean AUC for ruxolitinib was increased in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment by 87%, 28% and 65%, respectively, compared to patients with normal hepatic function. There was no clear relationship between AUC and the degree of hepatic impairment based on Child-Pugh scores. The terminal elimination half-life was prolonged in patients with hepatic impairment compared to healthy controls (4.1-5.0 hours versus 2.8 hours). A dose reduction of approximately 50% is recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ruxolitinib has been evaluated in safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity studies and in a carcinogenicity study. Target organs associated with the pharmacological action of ruxolitinib in repeated dose studies include bone marrow, peripheral blood and lymphoid tissues. Infections generally associated with immunosuppression were noted in dogs. Adverse decreases in blood pressure along with increases in heart rate were noted in a dog telemetry study, and an adverse decrease in minute volume was noted in a respiratory study in rats. The margins (based on unbound C_{max}) at the non-adverse level in the dog and rat studies were 15.7-fold and 10.4-fold greater, respectively, than the maximum human recommended dose of 25 mg twice daily. No effects were noted in an evaluation of the neuropharmacological effects of ruxolitinib.

Ruxolitinib decreased foetal weight and increased post-implantation loss in animal studies. There was no evidence of a teratogenic effect in rats and rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans. No effects were noted on fertility. In a pre- and post-natal development study, a slightly prolonged gestation period, reduced number of implantation sites, and reduced number of pups delivered were observed. In the pups, decreased mean initial body weights and short period of decreased mean body weight gain were observed. In lactating rats, ruxolitinib and/or its metabolites were excreted into the milk with a concentration that was 13-fold higher than the maternal plasma concentration. Ruxolitinib was not mutagenic or clastogenic. Ruxolitinib was not carcinogenic in the Tg.rasH2 transgenic mouse model.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blisters

2 years

Bottles

2 years

After first-opening: 1 month

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE/Aluminium blister packs containing 14 or 56 tablets or multipacks containing 168 (3 packs of 56) tablets.

HDPE bottle with induction seal and child-resistant closure containing 60 tablets.

Not all pack sizes or types may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/001
EU/1/12/773/004-006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

23.08.2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect:

Each tablet contains 214.35 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Ovaloid curved white to almost white tablets of approximately 15.0 x 7.0 mm with “NVR” debossed on one side and “L15” debossed on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

4.2 Posology and method of administration

Jakavi treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer agents.

A complete blood cell count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi.

Complete blood count, including a white blood cell count differential, should be monitored every 2-4 weeks until Jakavi doses are stabilised, and then as clinically indicated (see section 4.4).

Posology

Starting dose

The recommended starting dose of Jakavi is 15 mg twice daily for patients with a platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ and 20 mg twice daily for patients with a platelet count of >200,000/mm³. There is limited information to recommend a starting dose for patients with platelet counts between 50,000/mm³ and <100,000/mm³. The maximum recommended starting dose in these patients is 5 mg twice daily and the patients should be titrated cautiously.

Dose modifications

Doses may be titrated based on safety and efficacy. Treatment should be discontinued for platelet

counts less than 50,000/mm³ or absolute neutrophil counts less than 500/mm³. After recovery of platelet and neutrophil counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete blood cell count, including a white blood cell count differential.

Dose reductions should be considered if the platelet count decreases below 100,000/mm³, with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

If efficacy is considered insufficient and platelet and neutrophil counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily.

The starting dose should not be increased within the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals.

The maximum dose of Jakavi is 25 mg twice daily.

Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or fluconazole

When Jakavi is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (see section 4.5).

More frequent monitoring (e.g. twice a week) of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended while on strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes.

Special populations

Renal impairment

No specific dose adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during Jakavi treatment.

There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations based on available data in this population suggest that the starting dose for patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15-20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. A single dose of 15 mg is recommended for patients with platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³. A single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart is recommended for patients with platelet count of >200,000/mm³. Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. These dose recommendations are based on simulations and any dose modification in ESRD should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous venovenous haemofiltration (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving Jakavi should have complete blood counts, including a white blood cell count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with Jakavi and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Jakavi dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia.

Older people (≥ 65 years)

No additional dose adjustments are recommended for older people.

Paediatric population

The safety and efficacy of Jakavi in children aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.1).

Treatment discontinuation

Treatment may be continued as long as the benefit-risk remains positive. However the treatment should be discontinued after 6 months if there has been no reduction in spleen size or improvement in symptoms since initiation of therapy.

It is recommended that, for patients who have demonstrated some degree of clinical improvement, ruxolitinib therapy be discontinued if they sustain an increase in their spleen length of 40% compared with baseline size (roughly equivalent to a 25% increase in spleen volume) and no longer have tangible improvement in disease-related symptoms.

Method of administration

Jakavi is to be taken orally, with or without food.

If a dose is missed, the patient should not take an additional dose, but should take the next usual prescribed dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy and lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

Treatment with Jakavi can cause haematological adverse drug reactions, including thrombocytopenia, anaemia and neutropenia. A complete blood count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi. Treatment should be discontinued in patients with platelet count less than $50,000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil count less than $500/\text{mm}^3$ (see section 4.2).

It has been observed that patients with low platelet counts ($<200,000/\text{mm}^3$) at the start of therapy are more likely to develop thrombocytopenia during treatment.

Thrombocytopenia is generally reversible and is usually managed by reducing the dose or temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8). However, platelet transfusions may be required as clinically indicated.

Patients developing anaemia may require blood transfusions. Dose modifications for patients developing anaemia may also be considered.

Patients with a haemoglobin level below 10.0 g/dl at the beginning of the treatment have a higher risk of developing a haemoglobin level below 8.0 g/dl during treatment compared to patients with a higher baseline haemoglobin level (79.3% versus 30.1%). More frequent monitoring of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended for patients with baseline haemoglobin below 10.0 g/dl.

Neutropenia (absolute neutrophil count <500) was generally reversible and was managed by temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8).

Complete blood counts should be monitored as clinically indicated and dose adjusted as required (see sections 4.2 and 4.8).

Infections

Patients should be assessed for the risk of developing serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections. Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakavi for myelofibrosis. Before starting treatment, patients should be evaluated for active and inactive (“latent”) tuberculosis, as per local recommendations. This can include medical history, possible previous contact with tuberculosis, and/or appropriate screening such as lung x-ray, tuberculin test and/or interferon-gamma release assay, as applicable. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised. Jakavi therapy should not be started until active serious infections have resolved. Physicians should carefully observe patients receiving Jakavi for signs and symptoms of infections and initiate appropriate treatment promptly (see section 4.8).

Herpes zoster

Physicians should educate patients about early signs and symptoms of herpes zoster, advising that treatment should be sought as early as possible.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with Jakavi treatment for myelofibrosis. Physicians should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that patients may not notice (e.g., cognitive, neurological or psychiatric symptoms or signs). Patients should be monitored for any of these new or worsening symptoms or signs, and if such symptoms/signs occur, referral to a neurologist and appropriate diagnostic measures for PML should be considered. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded.

Special populations

Renal impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced in patients with severe renal impairment. For patients with end-stage renal disease on haemodialysis the starting dose should be based on platelet counts (see section 4.2). Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% in patients with hepatic impairment. Further dose modifications should be based on the safety and efficacy of the medicinal product (see sections 4.2 and 5.2).

Interactions

If Jakavi is to be co-administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (e.g. fluconazole), the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (for monitoring frequency see sections 4.2 and 4.5).

The concomitant use of cytoreductive therapies or haematopoietic growth factors with Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of these co-administrations are not known (see section 4.5).

Withdrawal effects

Following interruption or discontinuation of Jakavi, symptoms of myelofibrosis may return over a period of approximately one week. There have been cases of patients discontinuing Jakavi who sustained more severe events, particularly in the presence of acute intercurrent illness. It has not been established whether abrupt discontinuation of Jakavi contributed to these events. Unless abrupt discontinuation is required, gradual tapering of the dose of Jakavi may be considered, although the utility of the tapering is unproven.

Excipients

Jakavi contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Ruxolitinib is eliminated through metabolism catalysed by CYP3A4 and CYP2C9. Thus, medicinal products inhibiting these enzymes can give rise to increased ruxolitinib exposure.

Interactions resulting in dose reduction of ruxolitinib

CYP3A4 inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)

In healthy subjects co-administration of Jakavi (10 mg single dose) with a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 33% and 91%, respectively, than with ruxolitinib alone. The half-life was prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent ketoconazole administration.

When administering Jakavi with strong CYP3A4 inhibitors the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily. Patients should be closely monitored (e.g. twice weekly) for cytopenias and dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors

On the basis of *in silico* modelling 50% dose reduction should be considered when using medicinal products which are dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole).

Enzyme inducers

CYP3A4 inducers (such as, but not limited to, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John's wort (Hypericum perforatum))

Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

In healthy subjects given ruxolitinib (50 mg single dose) following the potent CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily dose for 10 days), ruxolitinib AUC was 70% lower than after administration of Jakavi alone. The exposure of ruxolitinib active metabolites was unchanged. Overall, the ruxolitinib pharmacodynamic activity was similar, suggesting the CYP3A4 induction resulted in minimal effect on the pharmacodynamics. However, this could be related to the high ruxolitinib dose resulting in pharmacodynamic effects near E_{max} . It is possible that in the individual patient, an increase of the ruxolitinib dose is needed when initiating treatment with a strong enzyme inducer.

Other interactions to be considered affecting ruxolitinib

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)

In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with erythromycin 500 mg twice daily for four days resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 8% and 27%, respectively, than with ruxolitinib alone.

No dose adjustment is recommended when ruxolitinib is co-administered with mild or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. erythromycin). However, patients should be closely monitored for cytopenias when initiating therapy with a moderate CYP3A4 inhibitor.

Effects of ruxolitinib on other medicinal products

Oral contraceptives

There is no interaction study with oral contraceptives.

Substances metabolised by CYP3A4

It cannot be excluded that ruxolitinib inhibits CYP3A4 in the intestine. Increased systemic exposure may be obtained for substances which are metabolised by CYP3A4, and particularly those that undergo extensive intestinal metabolism. Safety monitoring of orally administered CYP3A4 metabolised substances is advised when combined with ruxolitinib. The interaction is likely to be minimised if the time between co-administrations is kept as long as possible.

Substances transported by P-glycoprotein or other transporters

Ruxolitinib may inhibit P-glycoprotein and breast cancer resistance protein (BCRP) in the intestine. This may result in increased systemic exposure of substrates of these transporters, such as dabigatran etexilate, ciclosporin, rosuvastatin and potentially digoxin. Therapeutic drug monitoring (TDM) or clinical monitoring of the affected substance is advised.

It is possible that the potential inhibition of P-gp and BCRP in the intestine can be minimised if the time between administrations is kept apart as long as possible.

Haematopoietic growth factors

The concurrent use of haematopoietic growth factors and Jakavi has not been studied. It is not known whether the Janus Associated Kinase (JAK) inhibition by Jakavi reduces the efficacy of the haematopoietic growth factors or whether the haematopoietic growth factors affect the efficacy of Jakavi (see section 4.4).

Cytoreductive therapies

The concomitant use of cytoreductive therapies and Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of this co-administration is not known (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and contraception in females

There are no data from the use of Jakavi in pregnant women.

Animal studies have shown that ruxolitinib is embryotoxic and foetotoxic. Teratogenicity was not observed in rats or rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, the use of Jakavi during pregnancy is contraindicated (see section 4.3). Women of child-bearing potential should use effective contraception during the treatment with Jakavi. In case pregnancy should occur during treatment with Jakavi, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding

Jakavi must not be used during breast-feeding (see section 4.3) and breast-feeding should therefore be discontinued when treatment is started. It is unknown whether ruxolitinib and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ruxolitinib and its metabolites in milk (see section 5.3).

Fertility

There are no human data on the effect of ruxolitinib on fertility. In animal studies, no effect on fertility was observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jakavi has no or negligible sedating effect. However, patients who experience dizziness after the intake of Jakavi should refrain from driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions were thrombocytopenia and anaemia.

Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (82.4%), thrombocytopenia (69.8%) and neutropenia (15.6%).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (21.3%), dizziness (15.0%) and headache (13.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities were raised alanine aminotransferase (26.9%), raised aspartate aminotransferase (19.3%) and hypercholesterolaemia (16.6%).

Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical studies

In the clinical study programme the severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe and grade 4=life-threatening.

Adverse drug reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Percentage of patients with adverse drug reactions in clinical studies *

Adverse drug reaction	Ruxolitinib – myelofibrosis patients N=301*		
	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)	Frequency category
Infections and infestations			
Urinary tract infections ^{a,d}	12.3	1.0	Very common
Herpes zoster ^{a,d}	4.3	0.3	Common
Tuberculosis ^e	0.27	0.27	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders^{b,d}			
Anaemia	82.4	42.5	Very common
Thrombocytopenia	69.8	11.3	Very common
Neutropenia	15.6	6.6	Very common
Bleeding (any bleeding including intracranial, and gastrointestinal bleeding, bruising and other bleeding)	32.6	4.7	Very common
Intracranial bleeding	1.0	1.0	Common
Gastrointestinal bleeding	5.0	1.3	Common
Bruising	21.3	0.3	Very common
Other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria)	13.3	2.3	Very common
Metabolism and nutrition disorders			
Weight gain ^a	10.0	1.3	Very common
Hypercholesterolaemia ^b	16.6	0	Very common
Nervous system disorders			
Dizziness ^a	15.0	0.3	Very common
Headache ^a	13.9	0.5	Very common
Gastrointestinal disorders			
Flatulence ^a	2.9	0	Common
Hepatobiliary disorders			
Raised alanine aminotransferase ^b	26.9	1.3	Very common
Raised aspartate aminotransferase ^b	19.3	0	Very common
<p>* Myelofibrosis patients randomised to and treated with ruxolitinib from the phase 3 pivotal COMFORT-I and COMFORT-II studies</p> <p>^a Frequency is based on adverse event data.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrence of an adverse drug reaction (ADR) is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^b Frequency is based on laboratory values.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrences of an ADR is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0; grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life-threatening</p> <p>^d These ADRs are discussed in the text.</p> <p>^e Frequency is based on all patients exposed to ruxolitinib in clinical trials (N=4755)</p>			

Upon discontinuation, patients may experience a return of myelofibrosis symptoms such as fatigue, bone pain, fever, pruritus, night sweats, symptomatic splenomegaly and weight loss. In clinical studies

the total symptom score for myelofibrosis symptoms gradually returned to baseline value within 7 days after dose discontinuation (see section 4.4).

Description of selected adverse drug reactions

Anaemia

In phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE grade 2 or higher anaemia was 1.5 months. One patient (0.3%) discontinued treatment because of anaemia.

In patients receiving Jakavi mean decreases in haemoglobin reached a nadir of approximately 10 g/litre below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 5 g/litre below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusion during therapy.

In the randomised, placebo-controlled study COMFORT-I 60.6% of Jakavi-treated patients and 37.7% of placebo-treated patients received red blood cell transfusions during randomised treatment. In the COMFORT-II study the rate of packed red blood cell transfusions was 53.4% in the Jakavi arm and 41.1% in the best available therapy arm.

Thrombocytopenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above 50,000/mm³ was 14 days. Platelet transfusions were administered to 4.7% of patients receiving Jakavi and to 4.0% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in 0.7% of patients receiving Jakavi and 0.9% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of 100,000/mm³ to 200,000/mm³ before starting Jakavi had a higher frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with platelet count >200,000/mm³ (64.2% versus 38.5%).

Neutropenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 12 weeks. Dose holding or reductions due to neutropenia were reported in 1.0% of patients, and 0.3% of patients discontinued treatment because of neutropenia.

Bleeding

In the phase 3 pivotal studies bleeding events (including intracranial and gastrointestinal, bruising and other bleeding events) were reported in 32.6% of patients exposed to Jakavi and 23.2% of patients exposed to the reference treatments (placebo or best available therapy). The frequency of grade 3-4 events was similar for patients treated with Jakavi or reference treatments (4.7% versus 3.1%). Most of the patients with bleeding events during the treatment reported bruising (65.3%). Bruising events were more frequently reported in patients taking Jakavi compared with the reference treatments (21.3% versus 11.6%). Intracranial bleeding was reported in 1% of patients exposed to Jakavi and 0.9% exposed to reference treatments. Gastrointestinal bleeding was reported in 5.0% of patients exposed to Jakavi compared to 3.1% exposed to reference treatments. Other bleeding events (including events such as epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria) were reported in 13.3% of patients treated with Jakavi and 10.3% treated with reference treatments.

Infections

In the phase 3 pivotal studies grade 3 or 4 urinary tract infection was reported in 1.0% of patients, herpes zoster in 4.3% and tuberculosis in 1.0%.

Increased systolic blood pressure

In the phase 3 pivotal clinical studies an increase in systolic blood pressure of 20 mmHg or more from baseline was recorded in 31.5% of patients on at least one visit compared with 19.5% of the control-treated patients. In COMFORT-I the mean increase from baseline in systolic BP was 0-2 mmHg on Jakavi versus a decrease of 2-5 mmHg in the placebo arm. In COMFORT-II mean values showed little difference between the ruxolitinib-treated and the control-treated patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdoses with Jakavi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anaemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE18

Mechanism of action

Ruxolitinib is a selective inhibitor of the Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 (IC₅₀ values of 3.3 nM and 2.8 nM for JAK1 and JAK2 enzymes, respectively). These mediate the signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function.

Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signalling. The basis for the dysregulation is believed to include high levels of circulating cytokines that activate the JAK-STAT pathway, gain-of-function mutations such as JAK2V617F, and silencing of negative regulatory mechanisms. Myelofibrosis patients exhibit dysregulated JAK signalling regardless of JAK2V617F mutation status.

Ruxolitinib inhibits JAK-STAT signalling and cell proliferation of cytokine-dependent cellular models of haematological malignancies, as well as of Ba/F3 cells rendered cytokine-independent by expressing the JAK2V617F mutated protein, with IC₅₀ ranging from 80-320 nM.

Pharmacodynamic effects

Ruxolitinib inhibits cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects and myelofibrosis patients. Ruxolitinib resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation 2 hours after dosing which returned to near baseline by 8 hours in both healthy subjects and myelofibrosis patients, indicating no accumulation of either parent or active metabolites.

Baseline elevations in inflammatory markers associated with constitutional symptoms such as TNF α , IL-6 and CRP in subjects with myelofibrosis were decreased following treatment with ruxolitinib. Myelofibrosis patients did not become refractory to the pharmacodynamic effects of ruxolitinib treatment over time.

In a thorough QT study in healthy subjects, there was no indication of a QT/QTc prolonging effect of ruxolitinib in single doses up to a supratherapeutic dose of 200 mg, indicating that ruxolitinib has no effect on cardiac repolarisation.

Clinical efficacy and safety

Two randomised phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) were conducted in patients with myelofibrosis (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential

thrombocythaemia myelofibrosis). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate-2 (2 prognostic factors) or high risk (3 or more prognostic factors) based on the International Working Group (IWG) Consensus Criteria. The starting dose of Jakavi was based on platelet count.

COMFORT-I was a double-blind, randomised, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. Patients were given Jakavi or matching placebo. The primary efficacy endpoint was proportion of subjects achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 as measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT).

Secondary endpoints included duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume, proportion of patients who had $\geq 50\%$ reduction in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary, change in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified MFSAF v2.0 diary, and overall survival.

COMFORT-II was an open-label, randomised study in 219 patients. Patients were randomised 2:1 to Jakavi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, 47% of patients received hydroxyurea and 16% of patients received glucocorticoids. The primary efficacy endpoint was proportion of patients achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 48 as measured by MRI or CT.

A secondary endpoint in COMFORT-II was the proportion of patients achieving a $\geq 35\%$ reduction of spleen volume measured by MRI or CT from baseline to week 24. Duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in responding patients was also a secondary endpoint.

In COMFORT-I and COMFORT-II, patient baseline demographics and disease characteristics were comparable between the treatment arms.

Table 2 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 in COMFORT-I and at week 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Best available therapy (N=72)
Time points	Week 24		Week 48	
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% confidence intervals	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
p-value	<0.0001		<0.0001	

A significantly higher proportion of patients in the Jakavi group achieved $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume (Table 2) regardless of the presence or absence of the JAK2V617F mutation or the disease subtype (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis, post-essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Table 3 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Best available therapy	
JAK mutation status	Positive (N=113) n (%)	Negative (N=40) n (%)	Positive (N=121) n (%)	Negative (N=27) n (%)	Positive (N=110) n (%)	Negative (N=35) n (%)	Positive (N=49) n (%)	Negative (N=20) n (%)
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Time point	After 24 weeks				After 48 weeks			

Among the 80 patients in COMFORT-I and the 69 patients in COMFORT-II who showed a $\geq 35\%$ reduction at any time point, the probability that a patient would maintain a response on Jakavi for at least 24 weeks was 89% and 87%, respectively, while the probability of maintaining a response for at least 48 weeks was 52% in COMFORT-II.

Jakavi improves myelofibrosis-associated symptoms and quality of life in patients with myelofibrosis. In COMFORT-I symptoms of myelofibrosis were captured using the modified MFSAF diary v2.0 as an electronic diary which subjects completed daily. A significantly larger proportion of subjects in the Jakavi group achieved a $\geq 50\%$ improvement from baseline in the week 24 total symptom score compared with the placebo group (45.9% and 5.3%, respectively, $p < 0.0001$ using the chi-square test).

An improvement in overall quality of life was measured by a validated instrument, the EORTC QLQ-C30 in both COMFORT-I and COMFORT-II. At week 24 in COMFORT-I the mean change for the global health status/quality of life score was +12.3 and -3.4 ($p < 0.0001$) for Jakavi and placebo, respectively.

In COMFORT-I, 13 out of 155 patients (8.4%) died in the Jakavi group and 24 out of 154 patients (15.6%) died in the placebo group. In COMFORT-II, 13 out of 146 patients (8.9%) died in the Jakavi group and 5 out of 73 patients (6.8%) died in the best available therapy group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jakavi in all subsets of the paediatric population for the treatment of myelofibrosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Ruxolitinib is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class 1 compound, with high permeability, high solubility and rapid dissolution characteristics. In clinical studies, ruxolitinib is rapidly absorbed after oral administration with maximal plasma concentration (C_{\max}) achieved approximately 1 hour post-dose. Based on a human mass balance study, oral absorption of ruxolitinib, as ruxolitinib or metabolites formed under first-pass, is 95% or greater. Mean ruxolitinib C_{\max} and total exposure (AUC) increased proportionally over a single dose range of 5-200 mg. There was no clinically relevant change in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration with a high-fat meal. The mean C_{\max} was moderately decreased (24%) while the mean AUC was nearly unchanged (4% increase) on dosing with a high-fat meal.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 53-65 litres in myelofibrosis patients. At

clinically relevant concentrations of ruxolitinib, binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin. A whole body autoradiography study in rats has shown that ruxolitinib does not penetrate the blood-brain barrier.

Biotransformation

Ruxolitinib is mainly metabolised by CYP3A4 (>50%), with additional contribution from CYP2C9. Parent compound is the predominant entity in human plasma, representing approximately 60% of the drug-related material in circulation. Two major and active metabolites are present in plasma representing 25% and 11% of parent AUC. These metabolites have one half to one fifth of the parent JAK-related pharmacological activity. The sum total of all active metabolites contributes to 18% of the overall pharmacodynamics of ruxolitinib. At clinically relevant concentrations, ruxolitinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or hepatic CYP3A4 and is not a potent inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 based on *in vitro* studies. *In vitro* data indicate that ruxolitinib may inhibit intestinal CYP3A4, P-gp and BCRP.

Elimination

Ruxolitinib is mainly eliminated through metabolism. The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours. Following a single oral dose of [¹⁴C]-labelled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism, with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% via faeces. Unchanged parent substance accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality was demonstrated in the single and multiple dose studies.

Special populations

Effects of age, gender or race

In healthy subjects, no significant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in myelofibrosis patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race. The predicted oral clearance was 17.7 l/h in women and 22.1 l/h in men, with 39% inter-subject variability.

Paediatric population

The safety and effectiveness of Jakavi in paediatric patients have not been established (see section 5.1, “Paediatric population”).

Renal impairment

Renal function was determined using both Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and urinary creatinine. Following a single ruxolitinib dose of 25 mg, the exposure of ruxolitinib was similar in subjects with various degrees of renal impairment and in those with normal renal function. However, plasma AUC values of ruxolitinib metabolites tended to increase with increasing severity of renal impairment, and were most markedly increased in the subjects with severe renal impairment. It is unknown whether the increased metabolite exposure is of safety concern. A dose modification is recommended in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (see section 4.2). Dosing only on dialysis days reduces the metabolite exposure, but also the pharmacodynamic effect, especially on the days between dialysis.

Hepatic impairment

Following a single ruxolitinib dose of 25 mg in patients with varying degrees of hepatic impairment, the mean AUC for ruxolitinib was increased in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment by 87%, 28% and 65%, respectively, compared to patients with normal hepatic function. There was no clear relationship between AUC and the degree of hepatic impairment based on Child-Pugh scores. The terminal elimination half-life was prolonged in patients with hepatic impairment compared to healthy controls (4.1-5.0 hours versus 2.8 hours). A dose reduction of approximately 50% is recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ruxolitinib has been evaluated in safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity studies and in a carcinogenicity study. Target organs associated with the pharmacological action of ruxolitinib in repeated dose studies include bone marrow, peripheral blood and lymphoid tissues. Infections generally associated with immunosuppression were noted in dogs. Adverse decreases in blood pressure along with increases in heart rate were noted in a dog telemetry study, and an adverse decrease in minute volume was noted in a respiratory study in rats. The margins (based on unbound C_{max}) at the non-adverse level in the dog and rat studies were 15.7-fold and 10.4-fold greater, respectively, than the maximum human recommended dose of 25 mg twice daily. No effects were noted in an evaluation of the neuropharmacological effects of ruxolitinib.

Ruxolitinib decreased foetal weight and increased post-implantation loss in animal studies. There was no evidence of a teratogenic effect in rats and rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans. No effects were noted on fertility. In a pre- and post-natal development study, a slightly prolonged gestation period, reduced number of implantation sites, and reduced number of pups delivered were observed. In the pups, decreased mean initial body weights and short period of decreased mean body weight gain were observed. In lactating rats, ruxolitinib and/or its metabolites were excreted into the milk with a concentration that was 13-fold higher than the maternal plasma concentration. Ruxolitinib was not mutagenic or clastogenic. Ruxolitinib was not carcinogenic in the Tg.rasH2 transgenic mouse model.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blisters

2 years

Bottles

2 years

After first-opening: 1 month

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE/Aluminium blister packs containing 14 or 56 tablets or multipacks containing 168 (3 packs of 56) tablets.

HDPE bottle with induction seal and child-resistant closure containing 60 tablets.

Not all pack sizes or types may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/002
EU/1/12/773/007-009

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

23.08.2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect:

Each tablet contains 285.80 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Elongated curved white to almost white tablets of approximately 16.5 x 7.4 mm with “NVR” debossed on one side and “L20” debossed on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Jakavi is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (also known as chronic idiopathic myelofibrosis), post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis.

4.2 Posology and method of administration

Jakavi treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer agents.

A complete blood cell count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi.

Complete blood count, including a white blood cell count differential, should be monitored every 2-4 weeks until Jakavi doses are stabilised, and then as clinically indicated (see section 4.4).

Posology

Starting dose

The recommended starting dose of Jakavi is 15 mg twice daily for patients with a platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³ and 20 mg twice daily for patients with a platelet count of >200,000/mm³. There is limited information to recommend a starting dose for patients with platelet counts between 50,000/mm³ and <100,000/mm³. The maximum recommended starting dose in these patients is 5 mg twice daily and the patients should be titrated cautiously.

Dose modifications

Doses may be titrated based on safety and efficacy. Treatment should be discontinued for platelet

counts less than 50,000/mm³ or absolute neutrophil counts less than 500/mm³. After recovery of platelet and neutrophil counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete blood cell count, including a white blood cell count differential.

Dose reductions should be considered if the platelet count decreases below 100,000/mm³, with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

If efficacy is considered insufficient and platelet and neutrophil counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily.

The starting dose should not be increased within the first four weeks of treatment and thereafter no more frequently than at 2-week intervals.

The maximum dose of Jakavi is 25 mg twice daily.

Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or fluconazole

When Jakavi is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (see section 4.5).

More frequent monitoring (e.g. twice a week) of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended while on strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes.

Special populations

Renal impairment

No specific dose adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment.

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during Jakavi treatment.

There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations based on available data in this population suggest that the starting dose for patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15-20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. A single dose of 15 mg is recommended for patients with platelet count between 100,000/mm³ and 200,000/mm³. A single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart is recommended for patients with platelet count of >200,000/mm³. Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. These dose recommendations are based on simulations and any dose modification in ESRD should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous venovenous haemofiltration (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving Jakavi should have complete blood counts, including a white blood cell count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with Jakavi and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Jakavi dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia.

Older people (≥ 65 years)

No additional dose adjustments are recommended for older people.

Paediatric population

The safety and efficacy of Jakavi in children aged up to 18 years have not been established. No data are available (see section 5.1).

Treatment discontinuation

Treatment may be continued as long as the benefit-risk remains positive. However the treatment should be discontinued after 6 months if there has been no reduction in spleen size or improvement in symptoms since initiation of therapy.

It is recommended that, for patients who have demonstrated some degree of clinical improvement, ruxolitinib therapy be discontinued if they sustain an increase in their spleen length of 40% compared with baseline size (roughly equivalent to a 25% increase in spleen volume) and no longer have tangible improvement in disease-related symptoms.

Method of administration

Jakavi is to be taken orally, with or without food.

If a dose is missed, the patient should not take an additional dose, but should take the next usual prescribed dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy and lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

Treatment with Jakavi can cause haematological adverse drug reactions, including thrombocytopenia, anaemia and neutropenia. A complete blood count, including a white blood cell count differential, must be performed before initiating therapy with Jakavi. Treatment should be discontinued in patients with platelet count less than $50,000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil count less than $500/\text{mm}^3$ (see section 4.2).

It has been observed that patients with low platelet counts ($<200,000/\text{mm}^3$) at the start of therapy are more likely to develop thrombocytopenia during treatment.

Thrombocytopenia is generally reversible and is usually managed by reducing the dose or temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8). However, platelet transfusions may be required as clinically indicated.

Patients developing anaemia may require blood transfusions. Dose modifications for patients developing anaemia may also be considered.

Patients with a haemoglobin level below 10.0 g/dl at the beginning of the treatment have a higher risk of developing a haemoglobin level below 8.0 g/dl during treatment compared to patients with a higher baseline haemoglobin level (79.3% versus 30.1%). More frequent monitoring of haematology parameters and of clinical signs and symptoms of Jakavi-related adverse drug reactions is recommended for patients with baseline haemoglobin below 10.0 g/dl.

Neutropenia (absolute neutrophil count <500) was generally reversible and was managed by temporarily withholding Jakavi (see sections 4.2 and 4.8).

Complete blood counts should be monitored as clinically indicated and dose adjusted as required (see sections 4.2 and 4.8).

Infections

Patients should be assessed for the risk of developing serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections. Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakavi for myelofibrosis. Before starting treatment, patients should be evaluated for active and inactive (“latent”) tuberculosis, as per local recommendations. This can include medical history, possible previous contact with tuberculosis, and/or appropriate screening such as lung x-ray, tuberculin test and/or interferon-gamma release assay, as applicable. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised. Jakavi therapy should not be started until active serious infections have resolved. Physicians should carefully observe patients receiving Jakavi for signs and symptoms of infections and initiate appropriate treatment promptly (see section 4.8).

Herpes zoster

Physicians should educate patients about early signs and symptoms of herpes zoster, advising that treatment should be sought as early as possible.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has been reported with Jakavi treatment for myelofibrosis. Physicians should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that patients may not notice (e.g., cognitive, neurological or psychiatric symptoms or signs). Patients should be monitored for any of these new or worsening symptoms or signs, and if such symptoms/signs occur, referral to a neurologist and appropriate diagnostic measures for PML should be considered. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded.

Special populations

Renal impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced in patients with severe renal impairment. For patients with end-stage renal disease on haemodialysis the starting dose should be based on platelet counts (see section 4.2). Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment

The starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% in patients with hepatic impairment. Further dose modifications should be based on the safety and efficacy of the medicinal product (see sections 4.2 and 5.2).

Interactions

If Jakavi is to be co-administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 enzymes (e.g. fluconazole), the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (for monitoring frequency see sections 4.2 and 4.5).

The concomitant use of cytoreductive therapies or haematopoietic growth factors with Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of these co-administrations are not known (see section 4.5).

Withdrawal effects

Following interruption or discontinuation of Jakavi, symptoms of myelofibrosis may return over a period of approximately one week. There have been cases of patients discontinuing Jakavi who sustained more severe events, particularly in the presence of acute intercurrent illness. It has not been established whether abrupt discontinuation of Jakavi contributed to these events. Unless abrupt discontinuation is required, gradual tapering of the dose of Jakavi may be considered, although the utility of the tapering is unproven.

Excipients

Jakavi contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Ruxolitinib is eliminated through metabolism catalysed by CYP3A4 and CYP2C9. Thus, medicinal products inhibiting these enzymes can give rise to increased ruxolitinib exposure.

Interactions resulting in dose reduction of ruxolitinib

CYP3A4 inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)

In healthy subjects co-administration of Jakavi (10 mg single dose) with a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 33% and 91%, respectively, than with ruxolitinib alone. The half-life was prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent ketoconazole administration.

When administering Jakavi with strong CYP3A4 inhibitors the unit dose of Jakavi should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily. Patients should be closely monitored (e.g. twice weekly) for cytopenias and dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors

On the basis of *in silico* modelling 50% dose reduction should be considered when using medicinal products which are dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole).

Enzyme inducers

*CYP3A4 inducers (such as, but not limited to, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St. John's wort (*Hypericum perforatum*))*

Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

In healthy subjects given ruxolitinib (50 mg single dose) following the potent CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily dose for 10 days), ruxolitinib AUC was 70% lower than after administration of Jakavi alone. The exposure of ruxolitinib active metabolites was unchanged. Overall, the ruxolitinib pharmacodynamic activity was similar, suggesting the CYP3A4 induction resulted in minimal effect on the pharmacodynamics. However, this could be related to the high ruxolitinib dose resulting in pharmacodynamic effects near E_{max} . It is possible that in the individual patient, an increase of the ruxolitinib dose is needed when initiating treatment with a strong enzyme inducer.

Other interactions to be considered affecting ruxolitinib

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)

In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with erythromycin 500 mg twice daily for four days resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 8% and 27%, respectively, than with ruxolitinib alone.

No dose adjustment is recommended when ruxolitinib is co-administered with mild or moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. erythromycin). However, patients should be closely monitored for cytopenias when initiating therapy with a moderate CYP3A4 inhibitor.

Effects of ruxolitinib on other medicinal products

Oral contraceptives

There is no interaction study with oral contraceptives.

Substances metabolised by CYP3A4

It cannot be excluded that ruxolitinib inhibits CYP3A4 in the intestine. Increased systemic exposure may be obtained for substances which are metabolised by CYP3A4, and particularly those that undergo extensive intestinal metabolism. Safety monitoring of orally administered CYP3A4 metabolised substances is advised when combined with ruxolitinib. The interaction is likely to be minimised if the time between co-administrations is kept as long as possible.

Substances transported by P-glycoprotein or other transporters

Ruxolitinib may inhibit P-glycoprotein and breast cancer resistance protein (BCRP) in the intestine. This may result in increased systemic exposure of substrates of these transporters, such as dabigatran etexilate, ciclosporin, rosuvastatin and potentially digoxin. Therapeutic drug monitoring (TDM) or clinical monitoring of the affected substance is advised.

It is possible that the potential inhibition of P-gp and BCRP in the intestine can be minimised if the time between administrations is kept apart as long as possible.

Haematopoietic growth factors

The concurrent use of haematopoietic growth factors and Jakavi has not been studied. It is not known whether the Janus Associated Kinase (JAK) inhibition by Jakavi reduces the efficacy of the haematopoietic growth factors or whether the haematopoietic growth factors affect the efficacy of Jakavi (see section 4.4).

Cytoreductive therapies

The concomitant use of cytoreductive therapies and Jakavi has not been studied. The safety and efficacy of this co-administration is not known (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and contraception in females

There are no data from the use of Jakavi in pregnant women.

Animal studies have shown that ruxolitinib is embryotoxic and foetotoxic. Teratogenicity was not observed in rats or rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, the use of Jakavi during pregnancy is contraindicated (see section 4.3). Women of child-bearing potential should use effective contraception during the treatment with Jakavi. In case pregnancy should occur during treatment with Jakavi, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding

Jakavi must not be used during breast-feeding (see section 4.3) and breast-feeding should therefore be discontinued when treatment is started. It is unknown whether ruxolitinib and/or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ruxolitinib and its metabolites in milk (see section 5.3).

Fertility

There are no human data on the effect of ruxolitinib on fertility. In animal studies, no effect on fertility was observed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Jakavi has no or negligible sedating effect. However, patients who experience dizziness after the intake of Jakavi should refrain from driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse drug reactions were thrombocytopenia and anaemia.

Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (82.4%), thrombocytopenia (69.8%) and neutropenia (15.6%).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (21.3%), dizziness (15.0%) and headache (13.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities were raised alanine aminotransferase (26.9%), raised aspartate aminotransferase (19.3%) and hypercholesterolaemia (16.6%).

Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical studies

In the clinical study programme the severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe and grade 4=life-threatening.

Adverse drug reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Percentage of patients with adverse drug reactions in clinical studies*

Adverse drug reaction	Ruxolitinib – myelofibrosis patients N=301*		
	All CTCAE grades ^c (%)	CTCAE grade 3/4 ^c (%)	Frequency category
Infections and infestations			
Urinary tract infections ^{a,d}	12.3	1.0	Very common
Herpes zoster ^{a,d}	4.3	0.3	Common
Tuberculosis ^e	0.27	0.27	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders^{b,d}			
Anaemia	82.4	42.5	Very common
Thrombocytopenia	69.8	11.3	Very common
Neutropenia	15.6	6.6	Very common
Bleeding (any bleeding including intracranial, and gastrointestinal bleeding, bruising and other bleeding)	32.6	4.7	Very common
Intracranial bleeding	1.0	1.0	Common
Gastrointestinal bleeding	5.0	1.3	Common
Bruising	21.3	0.3	Very common
Other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria)	13.3	2.3	Very common
Metabolism and nutrition disorders			
Weight gain ^a	10.0	1.3	Very common
Hypercholesterolaemia ^b	16.6	0	Very common
Nervous system disorders			
Dizziness ^a	15.0	0.3	Very common
Headache ^a	13.9	0.5	Very common
Gastrointestinal disorders			
Flatulence ^a	2.9	0	Common
Hepatobiliary disorders			
Raised alanine aminotransferase ^b	26.9	1.3	Very common
Raised aspartate aminotransferase ^b	19.3	0	Very common
<p>* Myelofibrosis patients randomised to and treated with ruxolitinib from the phase 3 pivotal COMFORT-I and COMFORT-II studies</p> <p>^a Frequency is based on adverse event data.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrence of an adverse drug reaction (ADR) is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^b Frequency is based on laboratory values.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A subject with multiple occurrences of an ADR is counted only once in that ADR category. - ADRs reported are on treatment or up to 28 days post treatment end date. <p>^c Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0; grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life-threatening</p> <p>^d These ADRs are discussed in the text.</p> <p>^e Frequency is based on all patients exposed to ruxolitinib in clinical trials (N=4755)</p>			

Upon discontinuation, patients may experience a return of myelofibrosis symptoms such as fatigue, bone pain, fever, pruritus, night sweats, symptomatic splenomegaly and weight loss. In clinical studies

the total symptom score for myelofibrosis symptoms gradually returned to baseline value within 7 days after dose discontinuation (see section 4.4).

Description of selected adverse drug reactions

Anaemia

In phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE grade 2 or higher anaemia was 1.5 months. One patient (0.3%) discontinued treatment because of anaemia.

In patients receiving Jakavi mean decreases in haemoglobin reached a nadir of approximately 10 g/litre below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 5 g/litre below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusion during therapy.

In the randomised, placebo-controlled study COMFORT-I 60.6% of Jakavi-treated patients and 37.7% of placebo-treated patients received red blood cell transfusions during randomised treatment. In the COMFORT-II study the rate of packed red blood cell transfusions was 53.4% in the Jakavi arm and 41.1% in the best available therapy arm.

Thrombocytopenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above 50,000/mm³ was 14 days. Platelet transfusions were administered to 4.7% of patients receiving Jakavi and to 4.0% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in 0.7% of patients receiving Jakavi and 0.9% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of 100,000/mm³ to 200,000/mm³ before starting Jakavi had a higher frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with platelet count >200,000/mm³ (64.2% versus 38.5%).

Neutropenia

In the phase 3 clinical studies, in patients who developed grade 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 12 weeks. Dose holding or reductions due to neutropenia were reported in 1.0% of patients, and 0.3% of patients discontinued treatment because of neutropenia.

Bleeding

In the phase 3 pivotal studies bleeding events (including intracranial and gastrointestinal, bruising and other bleeding events) were reported in 32.6% of patients exposed to Jakavi and 23.2% of patients exposed to the reference treatments (placebo or best available therapy). The frequency of grade 3-4 events was similar for patients treated with Jakavi or reference treatments (4.7% versus 3.1%). Most of the patients with bleeding events during the treatment reported bruising (65.3%). Bruising events were more frequently reported in patients taking Jakavi compared with the reference treatments (21.3% versus 11.6%). Intracranial bleeding was reported in 1% of patients exposed to Jakavi and 0.9% exposed to reference treatments. Gastrointestinal bleeding was reported in 5.0% of patients exposed to Jakavi compared to 3.1% exposed to reference treatments. Other bleeding events (including events such as epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria) were reported in 13.3% of patients treated with Jakavi and 10.3% treated with reference treatments.

Infections

In the phase 3 pivotal studies grade 3 or 4 urinary tract infection was reported in 1.0% of patients, herpes zoster in 4.3% and tuberculosis in 1.0%.

Increased systolic blood pressure

In the phase 3 pivotal clinical studies an increase in systolic blood pressure of 20 mmHg or more from baseline was recorded in 31.5% of patients on at least one visit compared with 19.5% of the control-treated patients. In COMFORT-I the mean increase from baseline in systolic BP was 0-2 mmHg on Jakavi versus a decrease of 2-5 mmHg in the placebo arm. In COMFORT-II mean values showed little difference between the ruxolitinib-treated and the control-treated patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no known antidote for overdoses with Jakavi. Single doses up to 200 mg have been given with acceptable acute tolerability. Higher than recommended repeat doses are associated with increased myelosuppression including leukopenia, anaemia and thrombocytopenia. Appropriate supportive treatment should be given.

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE18

Mechanism of action

Ruxolitinib is a selective inhibitor of the Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 (IC₅₀ values of 3.3 nM and 2.8 nM for JAK1 and JAK2 enzymes, respectively). These mediate the signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function.

Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signalling. The basis for the dysregulation is believed to include high levels of circulating cytokines that activate the JAK-STAT pathway, gain-of-function mutations such as JAK2V617F, and silencing of negative regulatory mechanisms. Myelofibrosis patients exhibit dysregulated JAK signalling regardless of JAK2V617F mutation status.

Ruxolitinib inhibits JAK-STAT signalling and cell proliferation of cytokine-dependent cellular models of haematological malignancies, as well as of Ba/F3 cells rendered cytokine-independent by expressing the JAK2V617F mutated protein, with IC₅₀ ranging from 80-320 nM.

Pharmacodynamic effects

Ruxolitinib inhibits cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from healthy subjects and myelofibrosis patients. Ruxolitinib resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation 2 hours after dosing which returned to near baseline by 8 hours in both healthy subjects and myelofibrosis patients, indicating no accumulation of either parent or active metabolites.

Baseline elevations in inflammatory markers associated with constitutional symptoms such as TNF α , IL-6 and CRP in subjects with myelofibrosis were decreased following treatment with ruxolitinib. Myelofibrosis patients did not become refractory to the pharmacodynamic effects of ruxolitinib treatment over time.

In a thorough QT study in healthy subjects, there was no indication of a QT/QTc prolonging effect of ruxolitinib in single doses up to a supratherapeutic dose of 200 mg, indicating that ruxolitinib has no effect on cardiac repolarisation.

Clinical efficacy and safety

Two randomised phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) were conducted in patients with myelofibrosis (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential

thrombocythaemia myelofibrosis). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate-2 (2 prognostic factors) or high risk (3 or more prognostic factors) based on the International Working Group (IWG) Consensus Criteria. The starting dose of Jakavi was based on platelet count.

COMFORT-I was a double-blind, randomised, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. Patients were given Jakavi or matching placebo. The primary efficacy endpoint was proportion of subjects achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 as measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT).

Secondary endpoints included duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume, proportion of patients who had $\geq 50\%$ reduction in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary, change in total symptom score from baseline to week 24 as measured by the modified MFSAF v2.0 diary, and overall survival.

COMFORT-II was an open-label, randomised study in 219 patients. Patients were randomised 2:1 to Jakavi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, 47% of patients received hydroxyurea and 16% of patients received glucocorticoids. The primary efficacy endpoint was proportion of patients achieving $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 48 as measured by MRI or CT.

A secondary endpoint in COMFORT-II was the proportion of patients achieving a $\geq 35\%$ reduction of spleen volume measured by MRI or CT from baseline to week 24. Duration of maintenance of a $\geq 35\%$ reduction from baseline in responding patients was also a secondary endpoint.

In COMFORT-I and COMFORT-II, patient baseline demographics and disease characteristics were comparable between the treatment arms.

Table 2 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume at week 24 in COMFORT-I and at week 48 in COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Best available therapy (N=72)
Time points	Week 24		Week 48	
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
95% confidence intervals	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0
p-value	<0.0001		<0.0001	

A significantly higher proportion of patients in the Jakavi group achieved $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume (Table 2) regardless of the presence or absence of the JAK2V617F mutation or the disease subtype (primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis, post-essential thrombocythaemia myelofibrosis).

Table 3 Percentage of patients with $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Placebo		Jakavi		Best available therapy	
JAK mutation status	Positive (N=113) n (%)	Negative (N=40) n (%)	Positive (N=121) n (%)	Negative (N=27) n (%)	Positive (N=110) n (%)	Negative (N=35) n (%)	Positive (N=49) n (%)	Negative (N=20) n (%)
Number (%) of subjects with spleen volume reduced by $\geq 35\%$	54 (47.8)	11 (27.5)	1 (0.8)	0	36 (32.7)	5 (14.3)	0	0
Time point	After 24 weeks				After 48 weeks			

Among the 80 patients in COMFORT-I and the 69 patients in COMFORT-II who showed a $\geq 35\%$ reduction at any time point, the probability that a patient would maintain a response on Jakavi for at least 24 weeks was 89% and 87%, respectively, while the probability of maintaining a response for at least 48 weeks was 52% in COMFORT-II.

Jakavi improves myelofibrosis-associated symptoms and quality of life in patients with myelofibrosis. In COMFORT-I symptoms of myelofibrosis were captured using the modified MFSAF diary v2.0 as an electronic diary which subjects completed daily. A significantly larger proportion of subjects in the Jakavi group achieved a $\geq 50\%$ improvement from baseline in the week 24 total symptom score compared with the placebo group (45.9% and 5.3%, respectively, $p < 0.0001$ using the chi-square test).

An improvement in overall quality of life was measured by a validated instrument, the EORTC QLQ-C30 in both COMFORT-I and COMFORT-II. At week 24 in COMFORT-I the mean change for the global health status/quality of life score was +12.3 and -3.4 ($p < 0.0001$) for Jakavi and placebo, respectively.

In COMFORT-I, 13 out of 155 patients (8.4%) died in the Jakavi group and 24 out of 154 patients (15.6%) died in the placebo group. In COMFORT-II, 13 out of 146 patients (8.9%) died in the Jakavi group and 5 out of 73 patients (6.8%) died in the best available therapy group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jakavi in all subsets of the paediatric population for the treatment of myelofibrosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Ruxolitinib is a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class 1 compound, with high permeability, high solubility and rapid dissolution characteristics. In clinical studies, ruxolitinib is rapidly absorbed after oral administration with maximal plasma concentration (C_{\max}) achieved approximately 1 hour post-dose. Based on a human mass balance study, oral absorption of ruxolitinib, as ruxolitinib or metabolites formed under first-pass, is 95% or greater. Mean ruxolitinib C_{\max} and total exposure (AUC) increased proportionally over a single dose range of 5-200 mg. There was no clinically relevant change in the pharmacokinetics of ruxolitinib upon administration with a high-fat meal. The mean C_{\max} was moderately decreased (24%) while the mean AUC was nearly unchanged (4% increase) on dosing with a high-fat meal.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 53-65 litres in myelofibrosis patients. At

clinically relevant concentrations of ruxolitinib, binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin. A whole body autoradiography study in rats has shown that ruxolitinib does not penetrate the blood-brain barrier.

Biotransformation

Ruxolitinib is mainly metabolised by CYP3A4 (>50%), with additional contribution from CYP2C9. Parent compound is the predominant entity in human plasma, representing approximately 60% of the drug-related material in circulation. Two major and active metabolites are present in plasma representing 25% and 11% of parent AUC. These metabolites have one half to one fifth of the parent JAK-related pharmacological activity. The sum total of all active metabolites contributes to 18% of the overall pharmacodynamics of ruxolitinib. At clinically relevant concentrations, ruxolitinib does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or hepatic CYP3A4 and is not a potent inducer of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 based on *in vitro* studies. *In vitro* data indicate that ruxolitinib may inhibit intestinal CYP3A4, P-gp and BCRP.

Elimination

Ruxolitinib is mainly eliminated through metabolism. The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours. Following a single oral dose of [¹⁴C]-labelled ruxolitinib in healthy adult subjects, elimination was predominately through metabolism, with 74% of radioactivity excreted in urine and 22% via faeces. Unchanged parent substance accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity.

Linearity/non-linearity

Dose proportionality was demonstrated in the single and multiple dose studies.

Special populations

Effects of age, gender or race

In healthy subjects, no significant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in myelofibrosis patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race. The predicted oral clearance was 17.7 l/h in women and 22.1 l/h in men, with 39% inter-subject variability.

Paediatric population

The safety and effectiveness of Jakavi in paediatric patients have not been established (see section 5.1, “Paediatric population”).

Renal impairment

Renal function was determined using both Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and urinary creatinine. Following a single ruxolitinib dose of 25 mg, the exposure of ruxolitinib was similar in subjects with various degrees of renal impairment and in those with normal renal function. However, plasma AUC values of ruxolitinib metabolites tended to increase with increasing severity of renal impairment, and were most markedly increased in the subjects with severe renal impairment. It is unknown whether the increased metabolite exposure is of safety concern. A dose modification is recommended in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease (see section 4.2). Dosing only on dialysis days reduces the metabolite exposure, but also the pharmacodynamic effect, especially on the days between dialysis.

Hepatic impairment

Following a single ruxolitinib dose of 25 mg in patients with varying degrees of hepatic impairment, the mean AUC for ruxolitinib was increased in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment by 87%, 28% and 65%, respectively, compared to patients with normal hepatic function. There was no clear relationship between AUC and the degree of hepatic impairment based on Child-Pugh scores. The terminal elimination half-life was prolonged in patients with hepatic impairment compared to healthy controls (4.1-5.0 hours versus 2.8 hours). A dose reduction of approximately 50% is recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Ruxolitinib has been evaluated in safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity studies and in a carcinogenicity study. Target organs associated with the pharmacological action of ruxolitinib in repeated dose studies include bone marrow, peripheral blood and lymphoid tissues. Infections generally associated with immunosuppression were noted in dogs. Adverse decreases in blood pressure along with increases in heart rate were noted in a dog telemetry study, and an adverse decrease in minute volume was noted in a respiratory study in rats. The margins (based on unbound C_{max}) at the non-adverse level in the dog and rat studies were 15.7-fold and 10.4-fold greater, respectively, than the maximum human recommended dose of 25 mg twice daily. No effects were noted in an evaluation of the neuropharmacological effects of ruxolitinib.

Ruxolitinib decreased foetal weight and increased post-implantation loss in animal studies. There was no evidence of a teratogenic effect in rats and rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans. No effects were noted on fertility. In a pre- and post-natal development study, a slightly prolonged gestation period, reduced number of implantation sites, and reduced number of pups delivered were observed. In the pups, decreased mean initial body weights and short period of decreased mean body weight gain were observed. In lactating rats, ruxolitinib and/or its metabolites were excreted into the milk with a concentration that was 13-fold higher than the maternal plasma concentration. Ruxolitinib was not mutagenic or clastogenic. Ruxolitinib was not carcinogenic in the Tg.rasH2 transgenic mouse model.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Blisters

2 years

Bottles

2 years

After first-opening: 1 month

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE/Aluminium blister packs containing 14 or 56 tablets or multipacks containing 168 (3 packs of 56) tablets.

HDPE bottle with induction seal and child-resistant closure containing 60 tablets.

Not all pack sizes or types may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/003
EU/1/12/773/010-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

23.08.2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 9 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

An updated RMP shall be submitted annually until renewal.

• Obligation to conduct post-authorisation measures

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Follow-up efficacy and safety data from the extension phase of studies INCB 18424-351 and INC424A2352 including data on the time related endpoints (overall survival, progression free survival and leukaemia free survival) should be provided annually.	Annually to coincide with the anniversary of European birth date

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON AND BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose (see leaflet for further information).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

60 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[carton only]
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg [carton only]

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 5 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets

56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/004	14 tablets
EU/1/12/773/005	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 5 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/006 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 5 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/006 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
Ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON AND BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose (see leaflet for further information).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

60 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[carton only]
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg [carton only]

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 15 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets

56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/007	14 tablets
EU/1/12/773/008	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 15 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/009 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/009 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS**BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 15 mg tablets
Ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON AND BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose (see leaflet for further information).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

60 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[carton only]
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg [carton only]

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 20 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets

56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/010	14 tablets
EU/1/12/773/011	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 20 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/012 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK CONTAINING BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Jakavi 20 mg tablets
Ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/12/773/012 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
Ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Jakavi 5 mg tablets
Jakavi 15 mg tablets
Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Jakavi is and what it is used for
2. What you need to know before you take Jakavi
3. How to take Jakavi
4. Possible side effects
5. How to store Jakavi
6. Contents of the pack and other information

1. What Jakavi is and what it is used for

Jakavi contains the active substance ruxolitinib.

Jakavi is used to treat adult patients with an enlarged spleen or with symptoms related to myelofibrosis, a rare form of blood cancer.

How Jakavi works

Enlargement of the spleen is one of the characteristics of myelofibrosis. Myelofibrosis is a disorder of the bone marrow, in which the marrow is replaced by scar tissue. The abnormal marrow can no longer produce enough normal blood cells and as a result the spleen becomes significantly enlarged. By blocking the action of certain enzymes (called Janus Associated Kinases), Jakavi can reduce the size of the spleen in patients with myelofibrosis and relieve symptoms such as fever, night sweats, bone pain and weight loss. Jakavi can help reduce the risk of serious blood or vascular complications.

If you have any questions about how Jakavi works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you take Jakavi

Follow all the doctor's instructions carefully. They may differ from the general information contained in this leaflet.

Do not take Jakavi

- if you are allergic to ruxolitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- if you are pregnant or breast-feeding.

If either of the above applies to you, tell your doctor who will then decide whether you should start treatment with Jakavi.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Jakavi

- if you have any infections. It may be necessary to treat your infection before starting Jakavi. It is important that you tell your doctor if you have ever had tuberculosis or if you have been in close contact with someone who has or has had tuberculosis. Your doctor may perform tests to see if you have tuberculosis.
- if you have any kidney problems. Your doctor may need to prescribe a different dose of Jakavi.
- if you have or have ever had any liver problems. Your doctor may need to prescribe a different dose of Jakavi.
- if you are taking other medicines (see section “Other medicines and Jakavi”).

Talk to your doctor or pharmacist during your treatment with Jakavi

- if you experience unexpected bruising and/or bleeding, unusual tiredness, shortness of breath during exercise or at rest, unusually pale skin, or frequent infections (these are signs of blood disorders).
- if you experience fever, chills or other symptoms of infections.
- if you experience chronic coughing with blood-tinged sputum, fever, night sweats and weight loss (these can be signs of tuberculosis).
- if you have any of the following symptoms or if anyone close to you notices that you have any of these symptoms: confusion or difficulty thinking, loss of balance or difficulty walking, clumsiness, difficulty speaking, decreased strength or weakness on one side of your body, blurred and/or loss of vision. These may be signs of a serious brain infection and your doctor may suggest further testing and follow-up.
- if you develop painful skin rash with blisters (these are signs of shingles).

Blood tests

Before you start treatment with Jakavi, your doctor will perform blood tests to determine the best starting dose for you. You will need to have further blood tests during treatment so that your doctor can monitor the amount of blood cells (white cells, red cells and platelets) in your body and assess how you are responding to the treatment and whether Jakavi is having an unwanted effect on these cells. Your doctor may need to adjust the dose or stop treatment.

Stopping Jakavi

When you stop taking Jakavi, the myelofibrosis symptoms may come back. Your doctor may want to gradually reduce the amount of Jakavi taken each day, before stopping it completely.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children or adolescents aged below 18 years because the use of Jakavi in children has not been studied.

Other medicines and Jakavi

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

It is particularly important that you mention any of the following medicines containing any of the following active substances, as your doctor may need to adjust the Jakavi dose for you.

The following may increase the risk of side effects with Jakavi:

- Some medicines used to treat infections. These include medicines used to treat fungal diseases (such as ketoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole and voriconazole), medicines used to treat certain types of bacterial infections (antibiotics such as clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, or erythromycin), medicines to treat viral infections, including HIV infection/AIDS (such as apranavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), medicines to treat hepatitis C (boceprevir, telaprevir).

- Nefazodone, a medicine to treat depression.
- Mibefradil or diltiazem, medicines to treat hypertension and chronic angina pectoris.
- Cimetidine, a medicine to treat heartburn.

The following may reduce the effectiveness of Jakavi:

- Avasimibe, a medicine to treat heart disease.
- Phenytoin, carbamazepine or phenobarbital and other anti-epileptics used to stop seizures or fits.
- Rifabutin or rifampicin, medicines used to treat tuberculosis (TB).
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), a herbal product used to treat depression.

While you are taking Jakavi you should never start a new medicine without checking first with the doctor who prescribed Jakavi. This includes prescription medicines, non-prescription medicines and herbal or alternative medicines.

Pregnancy and breast-feeding

Do not take Jakavi during pregnancy. Talk to your doctor about how to take appropriate measures to avoid becoming pregnant during your treatment with Jakavi.

Do not breast-feed while taking Jakavi. Tell your doctor if you are breast-feeding.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

If you experience dizziness after taking Jakavi, do not drive or use machines.

Jakavi contains lactose

Jakavi contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Jakavi

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The dose of Jakavi depends on the patient's blood cell count. Your doctor will measure the amount of blood cells in your body and find the best dose for you, particularly if you have liver or kidney problems.

- The recommended starting dose is 15 mg twice daily or 20 mg twice daily, depending on your blood cell count.
- The maximum dose is 25 mg twice daily.

Your doctor will always tell you exactly how many Jakavi tablets to take.

During the treatment your doctor may recommend a lower or higher dose to you if the results of blood tests show that this is necessary, if you have problems with your liver or kidneys, or if you also need treatment with certain other medicines.

If you receive dialysis, take either one single dose or two separate doses of Jakavi only on dialysis days, after the dialysis has been completed. Your doctor will tell you if you should take one or two doses and how many tablets to take for each dose.

You should take Jakavi every day at the same time, either with or without food.

You should continue taking Jakavi for as long as your doctor tells you to. This is a long-term treatment.

Your doctor will regularly monitor your condition to make sure that the treatment is having the desired effect.

If you have questions about how long to take Jakavi, talk to your doctor or pharmacist.

If you experience certain side effects (e.g. blood disorders), your doctor might need to change the amount of Jakavi you have to take or tell you to stop taking Jakavi for a while.

If you take more Jakavi than you should

If you accidentally take more Jakavi than your doctor prescribed, contact your doctor or pharmacist immediately.

If you forget to take Jakavi

If you forgot to take Jakavi simply take your next dose at the scheduled time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Jakavi

If you interrupt your treatment with Jakavi your myelofibrosis-related symptoms may come back. Therefore, you should not stop taking Jakavi without discussing it with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Most of the side effects of Jakavi are mild to moderate and will generally disappear after a few days to a few weeks of treatment.

Tell your doctor immediately if you experience any of the following side effects. Some are very common (may affect more than 1 in 10 people), some are common (may affect up to 1 in 10 people):

- any sign of bleeding in the brain, such as sudden altered level of consciousness, persistent headache, numbness, tingling, weakness or paralysis (common)
- any sign of bleeding in the stomach or intestine, such as passing black or bloodstained stools, or vomiting blood (common)
- unexpected bruising and/or bleeding, unusual tiredness, shortness of breath during exercise or at rest, unusually pale skin, or frequent infections (possible symptoms of blood disorders) (very common)
- painful skin rash with blisters (possible symptoms of shingles (*herpes zoster*)) (common)
- fever, chills or other symptoms of infections (very common)
- low level of red blood cells (*anaemia*), low level of white blood cells (*neutropenia*) or low level of platelets (*thrombocytopenia*) (very common)

Other side effects with Jakavi

Very common:

- high level of cholesterol
- abnormal liver function test results
- dizziness
- headache
- urinary tract infections
- weight gain

Common:

- frequently passing wind (*flatulence*)

Uncommon:

- tuberculosis

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Jakavi

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton, bottle label or blister after “EXP”. If your Jakavi tablets are packed in a bottle, they must be used within 1 month after opening the bottle.

Do not store above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Jakavi contains

- The active substance of Jakavi is ruxolitinib.
- Each 5 mg Jakavi tablet contains 5 mg of ruxolitinib.
- Each 15 mg Jakavi tablet contains 15 mg of ruxolitinib.
- Each 20 mg Jakavi tablet contains 20 mg of ruxolitinib.
- The other ingredients are: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate, povidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate.

What Jakavi looks like and contents of the pack

Jakavi 5 mg tablets are white to almost white round tablets with “NVR” debossed on one side and “L5” debossed on the other side.

Jakavi 15 mg tablets are white to almost white oval tablets with “NVR” debossed on one side and “L15” debossed on the other side.

Jakavi 20 mg tablets are white to almost white elongated tablets with “NVR” debossed on one side and “L20” debossed on the other side.

Jakavi tablets are supplied in

- blister packs containing 14 or 56 tablets or multipacks containing 168 (3 packs of 56) tablets;
- plastic bottles containing 60 tablets.

Not all packs may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS RECOMMENDING THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR for Jakavi, the scientific conclusions of PRAC are as follows:

In line with the more extended exposure, an additional number of tuberculosis cases have been reported, which warrants revision of the product information. Tuberculosis has been reported in the clinical studies which formed the basis for the initial approval of Jakavi in 3 cases among 300 patients (1%) treated with Jakavi. In the current data set, where the clinical study database has increased to 4,755 patients exposed to ruxolitinib (approximately 3,000 patients from compassionate use and expanded access programs), 13 cases of tuberculosis have been reported. No cases have been reported among placebo exposed patients, although the number of patients is limited (approximately 220).

The review of the cases described suggests that several of these cases did not have any other obvious explanation for the development of tuberculosis. A higher susceptibility due to the disease condition should be acknowledged. Nevertheless, the mechanism of action of ruxolitinib supports the increased risk for infections including tuberculosis (listed among Important identified risks).

Therefore, in view of available data regarding reported cases of tuberculosis, the PRAC considered that changes to the product information were warranted.

Consequently, sections 4.4 and 4.8 of the summary of product characteristics and the package leaflet should be updated with respect to the adverse reaction tuberculosis.

These changes do not warrant further updates of the RMP since tuberculosis was already included as an important identified risk.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

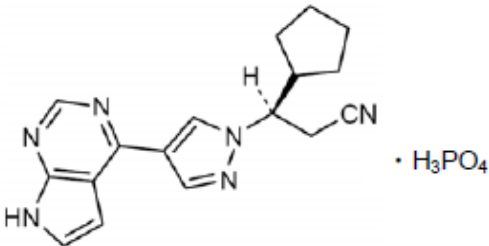
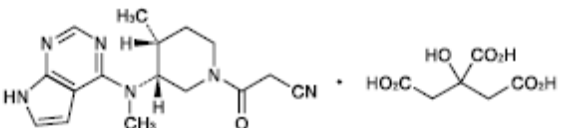
Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for Jakavi, the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product containing the active substance ruxolitinib is favourable subject to the proposed changes to the product information.



















The CHMP recommends that the terms of the Marketing Authorisation should be varied.

1.7 同種同効品一覽表

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
販売名	ジャカビ錠 5 mg	ゼルヤンツ錠 5 mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	－	2013 年 3 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	－	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式	<p>構造式：</p>  <p>一般名：ルキシソリチニブリン酸塩 (Ruxolitinib Phosphate)</p> <p>化学名：(R)-3-(4-(7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate</p> <p>分子式：C₁₇H₁₈N₆・H₃PO₄</p> <p>分子量：404.36</p> <p>性状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。</p>	<p>一般名：トファシチニブクエン酸塩 (Tofacitinib Citrate)</p> <p>化学名：3-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-Methyl-3-[methyl(7<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile monocation</p> <p>分子式：C₂₈H₃₂N₆O・C₆H₈O₇</p> <p>分子量：504.49</p> <p>構造式：</p>  <p>性状：本品は白色の粉末である。本品は<i>N,N</i>-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩																																																
剤型・含量	<div>【組成・性状】</div> <table><tr><td>品名</td><td colspan="3">ジャカビ錠 5mg</td></tr><tr><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中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）</td></tr><tr><td>添加物</td><td colspan="3">乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム</td></tr><tr><td>性状</td><td colspan="3">白色の素錠</td></tr><tr><td>外形</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR L5</td></tr><tr><td>大きさ（約）</td><td colspan="3">直径：7.5mm、厚さ：3.6mm、質量：0.16g</td></tr></table>	品名	ジャカビ錠 5mg			成分・含量	1錠中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）			添加物	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			性状	白色の素錠			外形				識別コード	NVR L5			大きさ（約）	直径：7.5mm、厚さ：3.6mm、質量：0.16g			<div>1.組成</div> <div>1錠中：</div> <table><tr><td>有効成分（含量）</td><td>トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg （トファシチニブとして 5mg）</td></tr><tr><td>添加物</td><td>乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 4000、トリアセチン</td></tr></table> <div>2.性状</div> <table><tr><td colspan="3">外形</td><td>識別コード</td><td>色調等</td></tr><tr><td>上面</td><td>下面</td><td>側面</td><td rowspan="3">JKI 5</td><td rowspan="3">白色 フィルム コーティング錠</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="3">直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm</td></tr></table>	有効成分（含量）	トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg （トファシチニブとして 5mg）	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 4000、トリアセチン	外形			識別コード	色調等	上面	下面	側面	JKI 5	白色 フィルム コーティング錠				直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm		
品名	ジャカビ錠 5mg																																																	
成分・含量	1錠中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）																																																	
添加物	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム																																																	
性状	白色の素錠																																																	
外形																																																		
識別コード	NVR L5																																																	
大きさ（約）	直径：7.5mm、厚さ：3.6mm、質量：0.16g																																																	
有効成分（含量）	トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg （トファシチニブとして 5mg）																																																	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 4000、トリアセチン																																																	
外形			識別コード	色調等																																														
上面	下面	側面	JKI 5	白色 フィルム コーティング錠																																														
																																																		
直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm																																																		
用法・用量	<p>通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。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。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>（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。</p> <p>（2）本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定すること。</p> <table><tr><td>血小板数^{注)}</td><td>開始用量</td></tr><tr><td>20 万/mm³ 超</td><td>1 回 20mg 1 日 2 回</td></tr><tr><td>10 万以上 20 万/mm³ 以下</td><td>1 回 15mg 1 日 2 回</td></tr></table> <p>注) 血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mgを1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。</p>	血小板数 ^{注)}	開始用量	20 万/mm ³ 超	1 回 20mg 1 日 2 回	10 万以上 20 万/mm ³ 以下	1 回 15mg 1 日 2 回	<p>通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。</p> <div>【用法・用量に関連する使用上の注意】</div> <div>1.中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与する。【薬物動態】の項参照]</div> <div>2.中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与する。【薬物動態】の項参照]</div> <div>3.免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、関節リウマチ患者においてこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。</div>																																										
血小板数 ^{注)}	開始用量																																																	
20 万/mm ³ 超	1 回 20mg 1 日 2 回																																																	
10 万以上 20 万/mm ³ 以下	1 回 15mg 1 日 2 回																																																	

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩																																				
用法・用量 (続き)	<p>(3) 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回 5mg を1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</p> <table><tr><td>血小板数</td><td colspan="5">血小板数減少時の1回あたりの用量 (1日2回)</td></tr><tr><td></td><td>25mg</td><td>20mg</td><td>15mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td></tr><tr><td>10 万/mm³ 以上 12.5 万/mm³ 未満</td><td>20mg</td><td colspan="4">変更なし</td></tr><tr><td>7.5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td colspan="2">変更なし</td></tr><tr><td>5 万/mm³ 以上 7.5 万/mm³ 未満</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>5 万/mm³ 未満</td><td colspan="5">休薬</td></tr></table> <p>(4) 本剤の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回 5mg を1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</p> <p>(5) 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を 5mg ずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。</p> <p>(6) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</p>	血小板数	血小板数減少時の1回あたりの用量 (1日2回)						25mg	20mg	15mg	10mg	5mg	10 万/mm ³ 以上 12.5 万/mm ³ 未満	20mg	変更なし				7.5 万/mm ³ 以上 10 万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし		5 万/mm ³ 以上 7.5 万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし	5 万/mm ³ 未満	休薬					
血小板数	血小板数減少時の1回あたりの用量 (1日2回)																																					
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg																																	
10 万/mm ³ 以上 12.5 万/mm ³ 未満	20mg	変更なし																																				
7.5 万/mm ³ 以上 10 万/mm ³ 未満	10mg	10mg	10mg	変更なし																																		
5 万/mm ³ 以上 7.5 万/mm ³ 未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし																																	
5 万/mm ³ 未満	休薬																																					

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
効能・効果	<p>骨髄線維症</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、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。</p> <p>(2) 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。</p>	<p>既存治療で効果不十分な関節リウマチ</p> <p>[効能・効果に関連する使用上の注意]</p> <p>過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。</p>
使用上の注意	<p>【警告】</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>【警告】</p> <p>1.本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>2.感染症</p> <p>(1)重篤な感染症</p> <p>敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)		<p>(2)結核</p> <p>播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>3. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者及び透析中の末期腎障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照） (2) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照） 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 4. 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 5. 好中球数が$500/\text{mm}^3$未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 6. リンパ球数が$500/\text{mm}^3$未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 7. ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物試験において催奇形性が報告されている。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>(3) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(5) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>あるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(3)易感染性の状態にある患者〔感染症を発現するリスクが増加する。〕</p> <p>(4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(5)腸管憩室のある患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(6)好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。〔「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照]</p> <p>(7)軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(8)腎機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(9)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔「重大な副作用」の項参照]</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与により、血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤投与により、带状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して带状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(2)悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>※(3)本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)		<p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>(4) 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(5) ヘルペスウイルス等の再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)		<p>(6)本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が低い患者(1000/mm³未満)については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、本剤投与後、好中球数が継続して500～1000/mm³である場合は、好中球数が1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が500/mm³未満の場合は、本剤を投与しないこと。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(7)本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が500/mm³未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が500/mm³未満の場合には、投与を中止すること。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]</p> <p>(8)本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が9 g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が8 g/dL未満である患者又は本剤投与開始後に2 g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]</p> <p>(9)総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)		<p>(10)感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>(11)肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(12)妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。[「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩															
使用上の注意 (続き)	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 に比べて寄与率は小さいが CYP2C9 によっても代謝される。また、<i>in vitro</i> の検討から、本剤は腸の CYP3A4、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性が示唆されている。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるの で、CYP3A4 阻害作用 のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮すること。 やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤 を併用投与する場合に は、本剤の減量を考慮 するとともに、患者の 状態を慎重に観察し、 有害事象の発現に十分 注意すること。 (【薬 物動態】の項参照)</td><td>これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用によ り、本剤の代謝が阻害さ れると考えられる。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 及び CYP2C9 を阻 害する薬剤 フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。</td><td>2つの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) の阻害作 用により、本剤の代謝が 阻害されると考えられ る。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるの で、CYP3A4 阻害作用 のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮すること。 やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤 を併用投与する場合に は、本剤の減量を考慮 するとともに、患者の 状態を慎重に観察し、 有害事象の発現に十分 注意すること。 (【薬 物動態】の項参照)	これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用によ り、本剤の代謝が阻害さ れると考えられる。	CYP3A4 及び CYP2C9 を阻 害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。	2つの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) の阻害作 用により、本剤の代謝が 阻害されると考えられ る。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること) 【「薬物動態」の項参照】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラ パミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル; C型肝炎) グレープフルーツ</td><td>本剤の曝露量が増加するお それがある。 本剤とCYP3A4阻害剤であ るケトコナゾール (経口剤; 国内未承認) 併用での単回 投与時に、本剤のAUCが 103%、C_{max}が16%増加し たとの報告があるので、併 用時には本剤を5mg 1日 1回に減量するなど用量に 注意すること。</td><td>これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、本剤の血中濃 度が上昇する可能性があ る。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラ パミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル; C型肝炎) グレープフルーツ	本剤の曝露量が増加するお それがある。 本剤とCYP3A4阻害剤であ るケトコナゾール (経口剤; 国内未承認) 併用での単回 投与時に、本剤のAUCが 103%、C _{max} が16%増加し たとの報告があるので、併 用時には本剤を5mg 1日 1回に減量するなど用量に 注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、本剤の血中濃 度が上昇する可能性があ る。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるの で、CYP3A4 阻害作用 のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮すること。 やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤 を併用投与する場合に は、本剤の減量を考慮 するとともに、患者の 状態を慎重に観察し、 有害事象の発現に十分 注意すること。 (【薬 物動態】の項参照)	これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用によ り、本剤の代謝が阻害さ れると考えられる。															
CYP3A4 及び CYP2C9 を阻 害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。	2つの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C9) の阻害作 用により、本剤の代謝が 阻害されると考えられ る。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等) ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、 ボリコナゾール等) カルシウム拮抗剤 (ジルチアゼム、ベラ パミル) アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 (リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル) 抗ウイルス剤 (テラプレビル; C型肝炎) グレープフルーツ	本剤の曝露量が増加するお それがある。 本剤とCYP3A4阻害剤であ るケトコナゾール (経口剤; 国内未承認) 併用での単回 投与時に、本剤のAUCが 103%、C _{max} が16%増加し たとの報告があるので、併 用時には本剤を5mg 1日 1回に減量するなど用量に 注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、本剤の血中濃 度が上昇する可能性があ る。															

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキソリチニブリン酸塩			トファシチニブクエン酸塩		
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
	CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある ので、CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。			
	CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕 含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある ので、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。			
				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
				フルコナゾール	本剤の曝露量が増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用での単回投与時に本剤の AUC が 79%、C _{max} が 27% 増加した。 フルコナゾールとの併用時には本剤を 5mg 1 日 1 回に減量するなど用量に注意すること。	フルコナゾールは CYP3A4 及び CYP2C19 の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
				CYP3A4 誘導剤 抗てんかん剤 (バルピツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の曝露量が減少するおそれがある。 本剤とリファンピシン併用時に本剤の AUC が 84%、C _{max} が 74% 減少した。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>4. 副作用</p> <p>骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤投与 301 例中、副作用は 239 例 (79.4%) にみられた。主な副作用は、血小板減少症 (血小板数減少を含む) 136 例 (45.2%)、貧血 87 例 (28.9%)、下痢 30 例 (10.0%)、疲労 26 例 (8.6%)、体重増加 24 例 (8.0%) 等であった。</p> <p>(申請時までの集計)</p> <p>骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本剤投与 120 例中 (日本人 30 例を含む)、副作用は 111 例 (92.5%) にみられた。主な副作用は、貧血 70 例 (58.3%)、血小板減少症 (血小板数減少を含む) 66 例 (55.0%)、ALT (GPT) 増加 15 例 (12.5%)、下痢 13 例 (10.8%)、AST (GOT) 増加 13 例 (10.8%) 等であった。</p> <p>(申請時までの集計)</p> <p>副作用の頻度については、承認効能・効果に係る臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から 3 ヶ月までに本剤が投与された総症例 2430 例 (日本人 94 例を含む) 中 765 例 (31.5%) において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 61 例 (2.5%)、上気道感染 51 例 (2.1%)、下痢 44 例 (1.8%)、悪心 36 例 (1.5%) 等であった。日本人患者では 94 例中 51 例 (54.3%) に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎 10 例 (10.6%)、発熱 4 例 (4.3%)、帯状疱疹 4 例 (4.3%) 等であった。</p> <p>また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例 3227 例中 1365 例 (42.3%) において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 215 例 (6.7%)、上気道感染 129 例 (4.0%)、帯状疱疹 112 例 (3.5%)、気管支炎 84 例 (2.6%) 等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例 427 例中 375 例 (87.8%) において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 182 例 (42.6%)、帯状疱疹 51 例 (11.9%)、高脂血症 35 例 (8.2%)、高血圧 30 例 (7.0%) 等であった。</p> <p>(承認時)</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制：血小板減少症（48.0%）、貧血（41.6%）、好中球減少症（5.2%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 感染症（10.9%）：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（带状疱疹（2.4%）、尿路感染（2.1%）、結核（0.2%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血：脳出血等の頭蓋内出血（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.0%）、処置後出血（頻度不明）、鼻出血（2.1%）、血尿（0.7%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肝機能障害：AST（GOT）（3.6%）、ALT（GPT）（4.8%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合に</p>	<p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 感染症：带状疱疹（3.5%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）（0.9%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 好中球減少（0.4%）、リンパ球減少（0.2%）、ヘモグロビン減少（0.3%）：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）（0.9%）、ALT（GPT）（1.2%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎（0.1%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩				トファシチニブクエン酸塩				
	は、適切な処置を行うこと。 7) 心不全 (0.7%) : 心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。								
使用上の注意 (続き)	(2)その他の副作用				(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
		5%以上	1%～5%未満	頻度不明		5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満
	血液及びリンパ系障害	-	白血球数減少	-	感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	帯状疱疹、気管支炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、膀胱炎、咽頭炎	肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス感染、単純ヘルペス	脳炎 (BKウイルス脳炎を含む)、壊死性筋膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、ニューモシスティス肺炎、ブドウ球菌性菌血症、結核、細菌性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、サイトメガロウイルス感染、菌血症
	代謝及び栄養障害	体重増加	食欲減退、体液貯留、低カルシウム血症	高コレステロール血症	血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少、好中球減少、リンパ球減少	
	精神障害	-	不眠症	-	代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水
	神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、錯感覚	-	精神障害			不眠症	
	心臓障害	-	動悸	-	神経系障害		頭痛	錯感覚	
	血管障害	-	高血圧	-	血管障害		高血圧		
	呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎、ラ音、肺炎、呼吸困難、咳嗽	-	呼吸器、胸部及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、副鼻腔うっ血	
	胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、口内乾燥、消化不良、口腔内潰瘍形成、上腹部痛	-					
	肝胆道系障害	-	γ-GTP 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加	-					
	皮膚及び皮下組織障害	-	寝汗、発疹、挫傷	-					
	筋骨格系障害	-	筋痙攣、四肢痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、背部痛	-					

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩				トファシチニブクエン酸塩			
使用上の注意 (続き)	腎及び尿路障害	-	血中尿素増加	-	胃腸障害		下痢、悪心、消化不良	腹痛、嘔吐、胃炎
	全身障害	疲労、末梢性浮腫	無力症、発熱	-	肝胆道系障害			脂肪肝
	臨床検査	-	APTT 延長	-	皮膚及び皮下組織障害			発疹、紅斑、そう痒症
					筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛、関節痛 腱炎、関節腫脹
					一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労、末梢性浮腫
					臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	肝酵素上昇、低比重リボ蛋白増加、高比重リボ蛋白増加、血中コレステロール増加、体重増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチニン増加、 γ -GTP増加、肝機能検査異常	
					傷害、中毒及び処置合併症			関節捻挫、肉離れ
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>臨床試験において、高齢者（65 歳超）では、65 歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。</p>				<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。[肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。「薬物動態」の項参照]</p>			

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。 〔動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：過量投与により、白血球減少症、貧血、血小板減少症などの骨髓抑制の発現が増加するおそれがある。</p> <p>処置：特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。なお、血液透析による本剤の除去は有用ではないと考えられる。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>	<p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）であった¹⁾。〕</p> <p>(2)本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。〕</p> <p>7.小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験はない）。</p> <p>8.過量投与</p> <p>過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。</p> <p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。</p> <p>(2) イヌを用いた 26 及び 52 週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、JAK 阻害作用を有する類薬において、因果関係は明らかでないものの、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍が発現したことが報告されている。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)本剤の単剤投与での 6 ヶ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 0 であったのに対し、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群^(a) でそれぞれ 0.85 及び 3.5 であった。 本剤の DMARD 併用投与での 6 ヶ月間又は 12 ヶ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 1.7 であったのに対し、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群^(a) でそれぞれ 3.6 及び 2.9 であった。 また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における 100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与群及び 10 mg 1 日 2 回投与群^(a) でそれぞれ 2.3 及び 4.9 であった。</p> <p>(2)本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制 (IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α 等のサイトカインの抑制等) に起因する二次的な作用 (細菌及びウイルス感染ならびにリンパ腫) がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響 (トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など) もみられた。</p> <p>(3)ラットのがん原性試験 (24 ヶ月投与) において、良性ライディッヒ細胞腫 (75 mg/kg/日の雄)、褐色脂肪腫 (30 mg/kg/日以上 of 雌)、良性胸腺腫 (75 mg/kg/日の雌)、良性血管腫 (10 mg/kg/日の雄) の発現頻度の上昇が認められた⁽³⁾。</p>

CTD 1.7 同種同効薬一覧表

一般的名称	ルキシソリチニブリン酸塩	トファシチニブクエン酸塩
使用上の注意 (続き)		(4)サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた ⁴⁵⁾ 。 注：本剤の承認用法・用量は、5 mg 1日2回経口投与である。
添付文書の 作成年月日	－	2014年3月作成（第2版）
備 考	－	－

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ジャカビ®錠 5mg
Jakavi® Tablets 5mg
ルキソリチニブリン酸塩錠

日本標準商品分類番号

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2011年11月

NOVARTIS


【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

品名	ジャカビ錠 5mg		
成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩 6.6mg（ルキソリチニブとして5mg）		
添加物	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色の素錠		
外形			
識別コード	NVR L5		
大きさ（約）	直径：7.5mm、厚さ：3.6mm、質量：0.16g		

【効能又は効果】

骨髄線維症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

【用法及び用量】

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定すること。

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

注）血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mgを1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

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

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

- (4) 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mgを1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- (5) 十分な効果が認められず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。
- (6) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/min未満）のある患者及び透析中の末期腎障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (2) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (3) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与により、血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (3) 本剤投与により、帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤は腸のCYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

4. 副作用

骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤投与301例中、副作用は239例（79.4%）にみられた。主な副作用は、血小板減少症（血小板数減少を含む）136例（45.2%）、貧血87例（28.9%）、下痢30例（10.0%）、疲労26例（8.6%）、体重増加24例（8.0%）等であった。

（申請時までの集計）

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本剤投与120例中（日本人30例を含む）、副作用は111例（92.5%）にみられた。主な副作用は、貧血70例（58.3%）、血小板減少症（血小板数減少を含む）66例（55.0%）、ALT（GPT）増加15例（12.5%）、下痢13例（10.8%）、AST（GOT）増加13例（10.8%）等であった。

（申請時までの集計）

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：血小板減少症（48.0%）、貧血（41.6%）、好中球減少症（5.2%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症**（10.9%）：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（2.4%）、尿路感染（2.1%）、結核（0.2%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 3) **進行性多巣性白質脳症**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄

液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) **出血**：脳出血等の頭蓋内出血（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.0%）、処置後出血（頻度不明）、鼻出血（2.1%）、血尿（0.7%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害**：AST（GOT）（3.6%）、ALT（GPT）（4.8%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 7) **心不全**（0.7%）：心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	-	白血球数減少	-
代謝及び栄養障害	体重増加	食欲減退、体液貯留、低カルシウム血症	高コレステロール血症
精神障害	-	不眠症	-
神経系障害	-	頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、錯感覚	-
心臓障害	-	動悸	-
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎、ラ音、肺炎、呼吸困難、咳嗽	-
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、口内乾燥、消化不良、口腔内潰瘍形成、上腹部痛	-
肝胆道系障害	-	γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	-	寝汗、発疹、挫傷	-
筋骨格系障害	-	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛、骨痛、背部痛	-
腎及び尿路障害	-	血中尿素増加	-
全身障害	疲労、末梢性浮腫	無力症、発熱	-
臨床検査	-	APTT 延長	-

5. 高齢者への投与

臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、白血球減少症、貧血、血小板減少症などの骨髓抑制の発現が増加するおそれがある。

処置：特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。なお、血液透析による本剤の除去は有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

10. その他の注意

- (1) イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。
- (2) イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、JAK阻害作用を有する類薬において、因果関係は明らかでないものの、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍が発現したことが報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

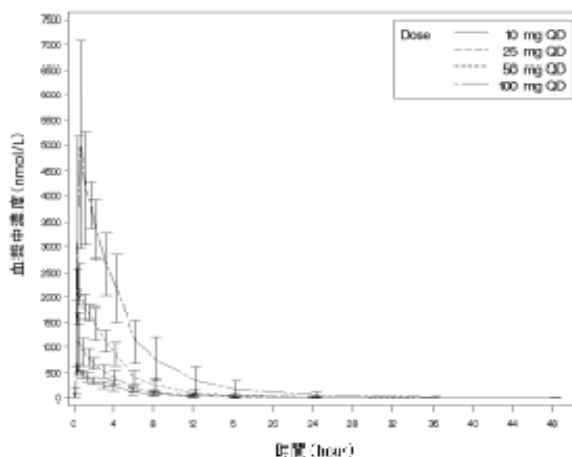
(1) 単回投与

健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した。（本剤の用法及び用量は、【用法及び用量】の項参照）

＜健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	T1/2 (h)	AUCinf (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10 mg (n=8)	621 ± 107 (613)	0.5 (0.25 - 1.5)	3.18 ± 1.31 (2.98)	2,290 ± 914 (2,160)	15.9 ± 4.89 (15.1)
25 mg (n=8)	1,450 ± 718 (1,320)	0.5 (0.25 - 1.5)	2.51 ± 0.638 (2.44)	4,020 ± 1,220 (3,830)	22.6 ± 9.09 (21.3)
50 mg (n=8)	2,380 ± 495 (2,330)	0.5 (0.25 - 1.5)	2.86 ± 0.542 (2.81)	8,650 ± 2,230 (8,430)	19.8 ± 4.20 (19.4)
100 mg (n=8)	5,430 ± 1,260 (5,300)	0.5 (0.25 - 1.5)	3.40 ± 0.907 (3.28)	22,600 ± 7,780 (21,500)	15.9 ± 4.94 (15.2)

平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



＜健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100 mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）＞

(2) 反復投与

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった。

＜健康被験者にルキシソリチニブ10及び25 mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax (h)	AUC0-12h (h·nmol/L)	AUC0-12h比(7日目/初日)
10 mg (n=8)	1日目	577 ± 70.8 (573)	0.375 (0.25 - 1.0)	1,920 ± 678 (1,830)	-
	7日目	587 ± 187 (562)	0.5 (0.25 - 1.0)	2,180 ± 949 (2,040)	1.12 ± 0.117 (1.11)
25 mg (n=8)	1日目	1,200 ± 357 (1,160)	0.5 (0.25 - 1.5)	3,600 ± 838 (3,500)	-
	7日目	1,290 ± 271 (1,260)	0.5 (0.25 - 0.5)	3,720 ± 864 (3,620)	1.03 ± 0.0568 (1.03)

平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

(3) 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキシソリチニブ 20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後／空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった。

2. 分布

ヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった（*in vitro*）。

3. 代謝

ルキシソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる（*in vitro*）。

4. 排泄

健康被験者（6例）に¹⁴C標識したルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された。（外国人のデータ）

5. 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキシソリチニブ 25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した。

（外国人のデータ）

6. 腎機能障害患者

健康被験者（Clcr 80 mL/min超）、軽度腎機能障害患者（Clcr 50～80 mL/min）、中等度腎機能障害患者（Clcr 30～49 mL/min）、重度腎機能障害患者（Clcr 30 mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキシソリチニブ25 mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した。（外国人のデータ）

7. 薬物相互作用

- (1) ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）：健康被験者（16例）にケトコナゾール（200 mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ 10 mgを併用したときルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した。（外国人のデータ）
- (2) エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）：健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500 mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ 10 mgを併用したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった。（外国人のデータ）
- (3) リファンピシン（CYP3A4誘導作用を有する薬剤）：健康被験者（12例）にリファンピシン（600 mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキシソリチニブ 50 mgを併用投与したとき、Cmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した。（外国人のデータ）
- (4) ルキシソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、腸のCYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された（*in vitro*）。

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅱ相試験（非盲検非対照試験）

骨髓線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースライン

の血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
合計120例（日本人患者30例を含む）に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主要な要因¹⁾である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった。

2. 海外第Ⅲ相試験（二重盲検無作為化比較試験）

骨髄線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15 mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
合計309例がルキシソリチニブ群（155例）又はプラセボ群（154例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった（Fisherの正確検定 $p < 0.0001$ ）。

3. 海外第Ⅲ相試験（非盲検無作為化比較試験）

骨髄線維症患者*を対象に、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15 mg 1日2回、20万/mm³超の場合20 mg 1日2回とした。
合計219例がルキシソリチニブ群（146例）又はBest Available Therapy群（73例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキシソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシソリチニブ群で有意に高かった（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定）。

*：試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類²⁾及びIWG-MRT規準³⁾に基づき診断）
- ・IWG-MRTリスク分類⁴⁾の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5 cm以上の脾腫を有する患者

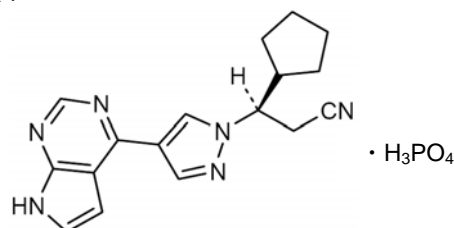
【薬効薬理】

作用機序

骨髄線維症の患者では多くの場合、JAK2遺伝子の変異等によるJAK2キナーゼの恒常的な活性化が認められている。ルキシソリチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した。^{5), 6)} また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているインターロイキン-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した。⁵⁾ 変異型JAK2（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシソリチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6及びTNF- α の血中濃度の上昇を抑制した。^{7), 8)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



- 一般名：ルキシソリチニブリン酸塩（Ruxolitinib Phosphate）
化学名：(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl] propanenitrile monophosphate
分子式：C₁₇H₁₈N₆・H₃PO₄
分子量：404.36
性状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。
融点：ルキシソリチニブリン酸塩の融点は194～198° Cである。
分配係数：-0.057（1-オクタノール／pH1.0 緩衝液）、2.562（1-オクタノール／pH4.3 緩衝液）、2.814（1-オクタノール／pH7.4 緩衝液）

【包装】

ジャカビ錠5mg 20錠（PTP）
120錠（PTP）

【主要文献】

- 1) Mesa RA.:Blood; 113:5394-400, 2009
- 2) Tefferi A. and Vardiman JM.:Leukemia;22:14-22, 2008
- 3) Basori G. et al.: Leukemia; 22:437-8, 2008
- 4) Cervantes F. et al.:Blood ; 113 :2895-901, 2009
- 5) 社内資料：*in vitro*酵素阻害作用
- 6) 社内資料：*in vitro*腫瘍増殖抑制作用
- 7) 社内資料：*in vivo*腫瘍増殖抑制作用
- 8) 社内資料：*in vivo*サイトカイン産生抑制作用

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 効能又は効果の案，効能又は効果に関連する使用上の注意の案及びその設定根拠.....	3
1.1 効能又は効果の案.....	3
1.2 効能又は効果の案の設定根拠.....	3
1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意の案.....	4
1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠.....	4
2 用法及び用量の案，用法及び用量に関連する使用上の注意の案及びその設定根拠.....	5
2.1 用法及び用量の案.....	5
2.2 用法及び用量の案の設定根拠.....	5
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の案.....	7
2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠.....	8
3 参考文献	11

1 効能又は効果の案，効能又は効果に関連する使用上の注意の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

【効能又は効果】

骨髄線維症

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

骨髄線維症（Myelofibrosis, MF）の病因として、Janus kinase（JAK）- Signal transducer and activator of transcription（STAT）経路の恒常的な活性化が大きな役割を果たしていると考えられている。近年、JAK-STAT 経路に関わる遺伝子変異が発見されており、特に JAK2 遺伝子の 617 位がバリンからフェニルアラニンに置換した JAK2^{V617F} 変異は、原発性骨髄線維症（Primary myelofibrosis, PMF）で 65%、本態性血小板血症（Essential thrombocythemia, ET）で 55%、真性多血症（Polycythemia vera, PV）で 96%もの患者で報告されている[2.5-1.1.1 項]。

ルキシソリチニブは JAK1 及び JAK2 を強力かつ可逆的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である。薬理試験において、*in vitro* でルキシソリチニブによる JAK1 及び JAK2 に対する強力かつ可逆的な阻害作用が認められ、JAK2^{V617F} 変異を発現した癌細胞株を静脈内接種したマウスモデルでは脾腫の縮小及び生存率の上昇が確認されている（Quintás-Cardama et al. 2010）。また、変異型及び野生型の JAK2 活性を阻害することも示されている[2.6.2-1.1 項]ことから、JAK-STAT 経路の恒常的な活性化が病因とされている MF の新規治療薬として有効性が期待される。

ルキシソリチニブの MF 患者に対する臨床的有効性は、PMF 及び PV から移行した MF（post-polycythemia vera myelofibrosis, PPV-MF）、ET から移行した MF（post-essential thrombocythemia myelofibrosis, PET-MF）患者を対象とした海外第 III 相試験（351 試験，2352 試験），及び日本を含むアジア国際共同第 II 相試験（2202 試験）の結果から確認された。臨床データパッケージに含まれる MF を対象とした試験（251 試験，351 試験，2352 試験，及び 2202 試験）は、治験実施計画書に従い、いずれも国内申請時点で継続中である。

第 III 相試験の結果、主要評価項目である脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は、351 試験では 24 週時のルキシソリチニブ群で 41.9%、プラセボ群で 0.7%、2352 試験では 48 週時のルキシソリチニブ群で 28.5%、BAT 群で 0%であり、ルキシソリチニブによる脾臓の縮小効果が認められた被験者の割合は、いずれの試験でも対照群と比べて有意に高かった（それぞれ $p < 0.0001$, Fisher の正確検定, $p < 0.0001$, CMH の正確検定）。また 351 試験では、副次的評価項目である modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 に基づく 24 週時の総症状スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は 45.9%と、MF 症状の改善も認められた。全生存期間（Overall survival, OS）についても、最新のアップデート解析でいずれの試験でも対照群に対して有意差が認められ、351 試験（追跡期間の中央値：102 週）では、OS の

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

HR（95%信頼区間）は 0.58（0.36～0.95），2352 試験（追跡期間の中央値：151 週）では，OS の HR（95%信頼区間）は 0.48（0.28～0.85）であった（それぞれ $p=0.028$ [ログランク検定]， $p=0.009$ [層別両側ログランク検定]）[2.5-4.7 項]。

2202 試験でも第 III 相試験と同様な有効性が示され，24 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は 31.7%，modified MFSAF v2.0 に基づく 24 週時の総症状スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は 49.0%であった[2.5-4.7 項]。

以上のように，MF 患者に対しルキシソリチニブを投与することで，脾腫の縮小や MF に関連した症状の改善がみられることが確認された。また，本剤の効果は長期にわたり継続することが示されており[2.5-4.5.1 項]，MF 患者の QOL 改善も認められたことに加え，OS の延長も示唆された。安全性についても，用法・用量とその調節基準を用いることにより，ルキシソリチニブは MF の治療薬として忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示されている。

MF は JAK-STAT 経路の異常亢進がその病態の一因であり，本剤の薬理学的特性から考えると，本剤は MF の症状や徴候の改善のみならず MF の自然経過も変えうる可能性がある。事実，PMF，PPV-MF，PET-MF 患者を対象とした上記の 351 試験，2352 試験及び 2202 試験の結果からも，MF の症状や徴候に対する効果や OS 延長も示唆され，有効性と安全性が確認されたことから，効能・効果（案）は「骨髄線維症」とした。

1.3 効能又は効果に関連する使用上の注意の案

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

【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。

1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は，351 試験，2352 試験，2202 試験の結果に基づき設定したことから，本剤の適応患者の選択に当たってはこれらの【臨床成績】の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え，使用上の注意として注意喚起することとした。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との審査における協議を踏まえた効能又は効果に関連する使用上の注意の案は，以下のとおりである。

- (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。

2 用法及び用量の案，用法及び用量に関連する使用上の注意の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

【用法及び用量】

通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 15 mg～20 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。

なお、患者の状態により適宜増減する。ただし最大量は 1 回 25 mg を 1 日 2 回とする。

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

第 I/II 相試験（251 試験）の結果、1 日 2 回投与時の最大耐容量は 25 mg 1 日 2 回（bis in die, bid），用量制限毒性は血小板減少症であった。また血小板減少症の発現は、平均投与量が高いほど発現率が高い傾向が認められた。24 週時の脾臓サイズの縮小率の中央値は、いずれの開始用量でも同程度であった一方で、平均投与量別では高用量ほど脾臓サイズのベースラインからの縮小率が大きかった。また、血小板減少症や臨床効果に対する感受性は被験者ごとに異なり、最適な用量は 10 mg bid から 25 mg bid であることが示された。この用量範囲内での用量調節により有効性と安全性の良好なバランスが得られること、及びベースラインの血小板数が個々の被験者の忍容性に影響を与えていることが示された。

これらの結果より、ベースラインの血小板数が少ない（10 万～20 万/mm³）被験者では高度の血小板減少が発現するリスクの軽減を考慮して 15 mg bid を開始用量とし、ベースラインの血小板数が 20 万/mm³ 超の被験者では 20 mg bid を開始用量とするのが妥当であると考え、第 III 相試験の開始用量とした。また、被験者ごとのルキシソリチニブの有効性及び安全性プロファイルに応じて適宜投与量を調整し、用量の適正化を図っていくことが重要と考え、いずれの開始用量でも投与量を適宜増減し、効果不十分の場合は最大 25 mg bid まで増量してもよいこととした。

上記の用法・用量を用いた第 III 相試験、及び同様の設定を行った 2202 試験の結果、設定したルキシソリチニブの用法・用量、及びその調節基準を用いることで、ルキシソリチニブは MF 患者に対して有効性を示し、かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された（有効性、安全性の結果の詳細は、それぞれ[\[2.5-4.7 項\]](#)、[\[2.5-5.12 項\]](#)参照）。

なお、ルキシソリチニブの開始用量別の部分集団解析の結果、海外第 III 相試験では両試験ともルキシソリチニブの開始用量が 20 mg bid の部分集団で、15 mg bid の部分集団よりも脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合が高い傾向がみられたが、いずれの開始用量でも全体の結果と同様、ルキシソリチニブの治療効果が支持された。2202 試験では、いずれの開始用量でも全体の結果と同様な脾臓容積の縮小効果が認められた[\[2.5-4.4.1 項\]](#)。

以上のことから、ベースラインの血小板数に基づく開始用量、及び 25 mg bid を上限とした安全性及び有効性に基づく用量調節の妥当性が示されたと考え、用法・用量（案）及び用法及び用量に関連する使用上の注意（案）に設定した。

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

なお，食事によるルキシソリチニブの薬物動態パラメータへの影響を検討した国内及び海外第 I 相試験[2.7.1-2.2.3 項]の結果，Tmax 及び Cmax に食事の影響がみられたものの，AUC に影響は認められず，食事の影響の大きさは臨床的に重要ではないと考えられたことから，本剤は食事の有無に関わらず投与できると判断した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との審査における協議を踏まえた用法及び用量の案は，以下のとおりである。

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。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意の案

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
200,000/mm ³ 超	1 回 20 mg 1 日 2 回
100,000 以上 200,000/mm ³ 以下	1 回 15 mg 1 日 2 回

注) 血小板数 50,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、このような患者に本剤を投与する場合は、開始用量を 1 回 5 mg を 1 日 2 回とし、患者の状態に応じて漸増するなど開始用量を慎重に調節すること

- (3) 本剤の投与開始後、4 週間は増量しないこと。その後、増量する場合には、2 週間以上間隔をあけること。
- (4) 十分な効果がみられず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5 mg ずつ増量できる。ただし、最大量は 1 回 25 mg を 1 日 2 回とする。
- (5) 血小板数が 100,000/mm³ 未満に減少した場合は、用量の減量を考慮し、血小板減少による休薬を避けることが望ましい。
- (6) 本剤の投与中に血小板数が 50,000/mm³ 未満又は好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には、休薬すること。なお、血小板数及び好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5 mg を 1 日 2 回から投与を再開し、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (7) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者では、血小板数に基づく開始用量を約半量（1 日 2 回）に減量すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (8) 透析中の末期腎障害患者では、血小板数に基づき 15 mg 又は 20 mg を透析後にのみ単回投与し、投与後は患者の状態を注意深くモニタリングすること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (9) 肝機能障害のある患者では、血小板数に基づく開始用量を約半量（1 日 2 回）に減量すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (10) 強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤と併用する場合には、本剤の投与量を約半量（1 日 2 回）に減量するとともに、観察を十分に行い、血球減少症等の発現に十分注意すること。（「3.相互作用」の項参照）
- (11) 本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回る限り継続することが望ましい。

2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

<用法及び用量に関連する使用上の注意>については、以下により設定した。

- (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。

国内外で実施された臨床試験では、ルキシソリチニブと他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止しており、他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合のルキシソリチニブの有効性及び安全性は検討しておらず、臨床データがないことから、注意喚起が必要と考え設定した。

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

血小板数 ^{注)}	開始用量
200,000/mm ³ 超	1 回 20 mg 1 日 2 回
100,000 以上 200,000/mm ³ 以下	1 回 15 mg 1 日 2 回

注) 血小板数 50,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、このような患者に本剤を投与する場合は、開始用量を 1 回 5 mg を 1 日 2 回とし、患者の状態に応じて漸増するなど開始用量を慎重に調節すること

- (3) 本剤の投与開始後、4 週間は増量しないこと。その後、増量する場合には、2 週間以上間隔をあけること。
- (4) 十分な効果がみられず、血小板数及び好中球数から増量可能と判断できる場合は、1 回の投与量を 5 mg ずつ増量できる。ただし、最大量は 1 回 25 mg を 1 日 2 回とする。
- (5) 血小板数が 100,000/mm³ 未満に減少した場合は、用量の減量を考慮し、血小板減少による休薬を避けることが望ましい。
- (6) 本剤の投与中に血小板数が 50,000/mm³ 未満又は好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には、休薬すること。なお、血小板数及び好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5 mg を 1 日 2 回から投与を再開し、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

JAK 阻害薬であるルキシソリチニブは、その作用機序から骨髓抑制による血液学的有害事象の発現が予想される。実際に、臨床試験では貧血や血小板減少がみられたが、非血液学的有害事象の発現は限定的であり、頻度は対照群と同程度かそれ以下であった。したがって、2202 試験及び第 III 相試験で用いた用法・用量とその調節基準を使用することで、ルキシソリチニブは MF の治療薬として管理可能と考えるが、以下の理由から注意喚起が必要と考え設定した。

(2) 投与開始時の血小板数が 10 万/mm³ 以上の患者での開始用量の設定は、第 III 相試験に従って設定した (2.2 項)。

血小板数が 5 万以上 10 万/mm³ 未満の患者の開始用量については、2202 試験、351 試験、2352 試験で投与開始後に血小板数が 5 万以上 10 万/mm³ 未満になった場合でも用量調節基準に従って 1 回 5 mg（最小用量）を 1 日 2 回投与した経験に基づき、外国と同様に開始用量を 5 mg 1 日 2 回と設定した。

なお、血小板数が 5 万以上 10 万/mm³ 未満の MF 患者に対する臨床試験は外国で 2 試験実施されており、予備的な結果ではあるが開始用量を 5 mg 1 日 2 回とし漸増することで良好な忍容性及び効果が得られている (Gisslinger et al. 2012, Talpaz et al. 2012)。

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

(3) ～(6) 本剤投与開始後の増量，減量は，臨床試験での設定内容に準じて設定した。

- (7) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者では、血小板数に基づく開始用量を約半量（1 日 2 回）に減量すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (8) 透析中の末期腎障害患者では、血小板数に基づき 15 mg 又は 20 mg を透析後にのみ単回投与し、投与後は患者の状態を注意深くモニタリングすること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

腎機能障害患者におけるルキシ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，軽度～中等度の腎機能障害を有する患者におけるルキシソリチニブの薬物動態は健康被験者と同様であった。しかし，ルキシソリチニブの活性代謝物の血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the drug plasma concentration-time curve, AUC）は，腎機能障害の重症度が高くなるにつれて増加し，透析患者で最も顕著に増加した。また，ルキシソリチニブ投与前に透析を行った場合に比べて，投与後に血液透析を行った場合，代謝物の AUC は低下した。以上のことから，高度の腎機能障害患者では推奨開始用量を約半量（1 日 2 回）にし，透析を受けている患者での投与については，血小板数に応じて 15 mg 又は 20 mg の 1 日 1 回投与から開始し，その後は安全性及び有効性を慎重にモニターしながら，透析後に次の投与を行う必要があると考えられることから設定した。[\[2.7.2\]](#)

- (9) 肝機能障害のある患者では、血小板数に基づく開始用量を約半量（1 日 2 回）に減量すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

肝機能障害患者におけるルキシ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，ルキシソリチニブの AUC_{inf}（幾何平均値）は，健康成人に比べて肝機能障害患者で高かった。また，C_{max} は肝機能障害患者と健康成人で差はなかったが，半減期は，健康成人（2.8 時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で 4.1～5.0 時間）で延長した。これらの結果より，肝機能障害を有する患者においては，推奨開始用量を約半量（1 日 2 回）にすべきと考えられた。

[\[2.7.2\]](#)

- (10) 強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤と併用する場合には、本剤の投与量を約半量（1 日 2 回）に減量するとともに、観察を十分に行い、血球減少症等の発現に十分注意すること。（「3.相互作用」の項参照）

本剤の主な代謝酵素は CYP3A4 であり，一部 CYP2C9 によっても代謝されること，また，薬物代謝酵素を介した薬物相互作用に関する試験の結果を踏まえ，併用の際に注意が必要と考え設定した。ケトコナゾール及びエリスロマイシンとの薬物相互作用を検討した試験（133 試験）の結果，強力な CYP 阻害剤と併用投与した場合，ルキシソリチニブの血漿中濃度は約 2 倍に増加することから，強力な CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤と併用する場合には，ルキシソリチニブの投与量を約半量（1 日 2 回）にする必要がある。[\[2.7.2\]](#)

- (11) 本剤の投与は，治療上の有益性が危険性を上回る限り継続することが望ましい。

個々の患者のベネフィット-リスクを考慮し，治療上の有益性が危険性を上回る場合に限り継続することが望ましいと考え、設定した。

CTD 1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との審査における協議を踏まえた用法及び用量に関する使用上の注意の案は、以下のとおりである。

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき下表を参考に開始用量を決定すること。

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

注) 血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に投与可能と判断する場合、1 回 5mg を 1 日 2 回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。

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

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

- (4) 本剤の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg を 1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

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

- (6) 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、未変化体又は活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

3 参考文献

Gisslinger H, McMullin MF, Jaekel N, et al. (2012) A phase Ib, open-label, dose-finding study of ruxolitinib in patients (pts) with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF) and baseline platelets (PLTs) 50 to $<100 \times 10^9/l$. ASCO Annual Meeting, J. Clin. Oncol; 30(15): suppl: abstr TPS6642. Available from: http://cts.businesswire.com/ct/CT?id=smartlink&url=http%3A%2F%2Fincyte.com%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FEXPAND_TIP_Gisslinger_final%252031%2520May%2520to%2520print%2520sec.pdf&esheet=50298616&lan=en-US&anchor=Poster+%23TPS6642&index=7&md5=32771aeaa8407e6a2b5141af554f4bd6 > (last accessed on 31-Jul-2013)

[Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. (2010)] Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. Blood; 115(15):3109-17.

Talpaz M, Hamburg S, Jamieson K, et al. (2012) Preliminary safety and efficacy of ruxolitinib in patients (pts) with primary and secondary myelofibrosis (MF) with platelet counts (PC) of $50-100 \times 10^9/L$. ASCO Annual Meeting, J. Clin. Oncol; 30(15): suppl;abstr 6630. Available from: <http://cts.businesswire.com/ct/CT?id=smartlink&url=http%3A%2F%2Fincyte.com%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FASCO%25202012%2520Talpaz%2520Low%2520Platelets%2520Study%2520Poster%25205.30.12%2520sec.pdf&esheet=50298616&lan=en-US&anchor=ASCO+Poster+%236630&index=1&md5=946351b3cd2df2d19c35e9f971566150> > (last accessed on 31-Jul-2013)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	4
1.1 警告	4
1.2 警告の設定根拠	4
2 禁忌欄	4
2.1 禁忌の案	4
2.2 禁忌の案の設定根拠	4
3 慎重投与欄	5
3.1 慎重投与の案	5
3.2 慎重投与の案の設定根拠	5
4 重要な基本的注意欄	6
4.1 重要な基本的注意の案	6
4.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	7
5 相互作用欄	8
5.1 相互作用の案	8
5.2 相互作用の案の設定根拠	8
6 副作用欄	9
6.1 副作用の案	9
6.2 副作用の案の設定根拠	11
7 高齢者への投与欄	13
7.1 高齢者への投与の案	13
7.2 高齢者への投与の案の設定根拠	13
8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	13
8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案	13
8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠	13
9 小児等への投与欄	14
9.1 小児等への投与の案	14
9.2 小児等への投与の案の設定根拠	14
10 過量投与欄	14
10.1 過量投与の案	14
10.2 過量投与の案の設定根拠	14
11 適用上の注意欄	14
11.1 適用上の注意の案	14
11.2 適用上の注意の案の設定根拠	14
12 その他の注意欄	15

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

12.1	その他の注意の案	15
12.2	その他の注意の案の設定根拠	15

使用上の注意案は、20■年■月■日に作成された CDS（Core Data Sheet）Version 1.2 及び 2013 年 11 月 8 日に作成された SmPC（Summary of Product Characteristics）の記載に準拠し、設定した。なお、副作用の集計については、外国第 III 相試験（351 試験及び 2352 試験）の盲検期又はランダム化治療期終了時までの安全性の結果（351 試験のデータカットオフ日：20■年■月■日、2352 試験のデータカットオフ日：20■年■月■日）及びアジア国際共同試験（2202 試験）の安全性の結果（データカットオフ日：20■年■月■日）を併合解析した。

1 警告欄

1.1 警告

【警告】

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

1.2 警告の設定根拠

1. 患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、がん化学療法における一般的な記載に準じて設定した。
2. 臨床試験において、結核、敗血症などの重篤な感染症が報告されていること、さらに国内において関連性の否定できない敗血症による死亡例が認められたことから、設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌の案

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2.2 禁忌の案の設定根拠

1. 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に対して過敏症状の既往のある患者に対する注意として投与禁忌を設定した。

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

2. 妊婦への投与に関する試験成績は得られておらず、また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性はみられなかったものの、母動物の毒性発現用量である高用量群（60 mg/kg/日）で胎児体重の低下（ラット及びウサギ）及び後期吸収胚数の増加（ウサギ）が認められた。また、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、30 mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加がみられた。したがって、妊娠中の使用を避けることが推奨されることから、本項目を設定した。

3 慎重投与欄

3.1 慎重投与の案

- (1) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者及び透析中の末期腎障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (2) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (3) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 感染症（敗血症，肺炎，ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）

3.2 慎重投与の案の設定根拠

- (1) 腎機能障害患者に対するルキシ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、健康被験者（クレアチニンクリアランス[CLcr] 80 mL/min 超）に比べ、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80 mL/min），中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49 mL/min），高度腎機能障害患者（CLcr 30 mL/min 未満）及び透析患者（透析を受けている末期腎疾患患者[ESRD]）にルキシソリチニブ 25 mg を空腹時に単回経口投与した場合（透析患者では、投与前に透析を行った場合と投与後 3 時間に透析を行った場合で評価），AUC_{inf}（幾何平均値）の比（%）はそれぞれ 110%，122%，103%，93%（投与前に透析）及び 82%（投与後に透析）であった。C_{max} の比についても健康被験者に比べ、軽度，中等度，高度の腎機能障害患者で 111%，116%及び 79%，並びに、投与前及び投与後に透析を行った患者で 95%及び 93%と大きな違いはなかった。半減期も健康被験者，腎機能障害患者及び透析患者で大きな違いはなかった。しかし、ルキシソリチニブの代謝物（8 種類）を測定した結果、腎機能障害は代謝物の C_{max} に大きな影響はなかったが、AUC は重症度の上昇に伴って増加し、透析患者で最も顕著に増加した。8 種類の代謝物の AUC（合計）は、未変化体の AUC に対して健康被験者で 61%，軽度，中等度及び高度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%であった。以上のことから、重度腎機能障害患者及び透析中の患者では慎重投与とした。

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

- (2) 肝機能障害患者に対するルキシ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、健康被験者及び肝機能障害患者（Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び高度肝機能障害）を対象にルキシソリチニブ 25 mg を空腹時に単回経口投与した場合、ルキシソリチニブの AUC_{inf} は、健康被験者に比べて軽度、中等度及び高度肝機能障害患者でそれぞれ 87%、28%及び 65%高かったが、重症度（軽度、中等度及び高度）と AUC の間に明確な関係は認められなかった。 C_{max} は肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8 時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で 4.1～5.0 時間）で延長した。8 種類の代謝物の AUC （合計）は、未変化体の AUC に対して健康被験者で 59%、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者でそれぞれ 39%、39%及び 44%であった。以上のことから、肝機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため慎重投与とした。
- (3) 本剤は Janus kinase (JAK) 1 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、結核の免疫防御機構に潜在的影響があると考えられる。よって、結核を活動化させるおそれがあることから、結核の既感染者においては慎重な投与が必要と考え、設定した。
- (4) 臨床試験において高頻度で感染症がみとめられており、重篤な感染症も報告されている。敗血症、肺炎、ウイルス感染などの感染症を合併している患者では、本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがあることから設定した。
- (5) 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与が行われるよう、慎重投与とした。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意の案

- (1) 本剤投与により、血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体若しくは HBs 抗体陽性の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）

- (3) 本剤投与により、带状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して带状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）

4.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 本剤は JAK1 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、有害事象として血小板減少症、赤血球減少症、白血球減少症などの血液検査異常の発現が予測される。外国第 III 相試験（351 試験、2352 試験）及びアジア国際共同試験（2202 試験）において、ルキシソリチニブ群で Grade 3 以上の血小板減少症、赤血球減少症及び白血球減少症が高頻度にみとめられている。なお、赤血球減少症に該当する事象のうち、最も発現率が高かった事象は、外国第 III 相試験及びアジア国際共同試験のいずれにおいても貧血であり、白血球減少症に該当する有害事象のうち、最も発現率が高かった事象は、外国第 III 相試験においては好中球減少症、アジア国際共同試験においては好中球数減少であった。
- 以上より、骨髓抑制及びそれに関連する事象として、血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることに注意し、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止などの適切な処置を行う必要があると考え設定した。
- (2) 本剤は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、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があり、臨床試験においても敗血症や肺炎などの重篤な副作用や带状疱疹や結核など日和見感染が報告されている。また、外国第 III 相試験及びアジア国際共同試験においては発現はみられなかったものの、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者や既感染者（HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体若しくは HBs 抗体陽性の患者）では、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあることから、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核などの感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること、及び本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うことが必要と考え、設定した。
- (3) 外国第 III 相試験及びアジア国際共同試験において、ルキシソリチニブ群で Grade 3 以上の重篤な带状疱疹がみられた。带状疱疹は通常、初期症状（悪寒、発熱、吐き気、下痢、排尿障害、皮膚に痛み、ピリピリした感覚、水疱等）がみられた後、数病日のうちに悪化がみられ、重症化することがある。重症化するとヘルペス後神経痛などの後遺症を残すリスクが高くなることから、適切な対応をとる必要があると考え、設定した。

5 相互作用欄

5.1 相互作用の案

本剤は主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 に比べて寄与率は小さいが CYP2C9 によっても代謝される。また、*in vitro* の検討から、本剤は腸の CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 （【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。
CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	2 つの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されと考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されと考えられる。

5.2 相互作用の案の設定根拠

本剤は主として代謝により排泄され、本剤の主な代謝酵素は CYP3A4 であり、一部 CYP2C9 によっても代謝される、また、本剤は腸で CYP3A4、P 糖蛋白（Pgp）及び乳癌耐性蛋白

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

（BCRP）を阻害する可能性がある。薬物代謝酵素及び薬物輸送蛋白質（トランスポーター）を介した薬物相互作用に関する *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果をふまえ、以下の薬剤に対しては、併用の際に注意が必要と考え、設定した。

- 強力な CYP3A4 阻害剤

健康被験者に本剤 10 mg の単回投与と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較して本剤の C_{max} が 33%、 AUC_{inf} が 91%増加し、半減期は 3.7 時間から 6.0 時間に延長した。強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮し、やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に注意する必要があることから、設定した。

- CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤

本剤の代謝酵素である CYP3A4 及び CYP2C9 を同時に阻害する薬剤を用いる場合には本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇すると考えられることから、注意が必要と考え、設定した。

- CYP3A4 阻害剤

健康被験者に本剤 10 mg の単回投与と CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較して本剤の C_{max} が 8%、 AUC_{inf} が 27%増加した。CYP3A4 阻害作用の弱い薬剤と併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合には観察を十分に行い、有害事象の発現に注意する必要があることから、設定した。

- CYP3A4 誘導剤

健康被験者に本剤 50 mg の単回投与と強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回の用量で併用投与したところ、単剤投与時と比較して本剤の C_{max} が 52%、 AUC_{inf} が 71%減少し、半減期（平均値）は 3.3 時間から 1.7 時間に短縮した。CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用においては、本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する必要があることから、設定した。

6 副作用欄

6.1 副作用の案

骨髄線維症患者を対象とした海外第 III 相試験において、本剤投与 301 例中、副作用は 239 例（79.4%）にみられた。主な副作用は、血小板減少症（血小板数減少を含む）136 例（45.2%）、貧血 87 例（28.9%）、下痢 30 例（10.0%）、疲労 26 例（8.6%）、体重増加 24 例（8.0%）等であった。

（申請時までの集計）

骨髄線維症患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本剤投与 120 例中（日本人 30 例を含む）、副作用は 111 例（92.5%）にみられた。主な副作用は、貧血 70 例（58.3%）、血小板減少症（血小板数減少を含む）66 例（55.0%）、ALT（GPT）増加 15 例（12.5%）、下痢 13 例（10.8%）、AST（GOT）増加 13 例（10.8%）等であった。

（申請時までの集計）

副作用の頻度については、承認効能・効果に係る臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

（1）重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**：血小板減少症（48.0%）、貧血（41.6%）、好中球減少症（5.2%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症**（10.9%）：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（2.4%）、尿路感染症（2.1%）、結核（0.2%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うこと。
- 3) **進行性多巣性白質脳症**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **出血**：脳出血等の頭蓋内出血（0.2%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.0%）、処置後出血（頻度不明）、鼻出血（2.1%）、血尿（0.7%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害**：AST（GOT）（3.6%）、ALT（GPT）（4.8%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

- 7) **心不全**（0.7%）：心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	-	白血球数減少	-
代謝及び栄養障害	体重増加	食欲減退，体液貯留， 低カルシウム血症	高コレステロール血症
精神障害	-	不眠症	-
神経系障害	-	頭痛，浮動性めまい， 末梢性ニューロパチー， 錯感覚	-
心臓障害	-	動悸	-
血管障害	-	高血圧	-
呼吸器系障害	-	鼻咽頭炎，ラ音，肺炎， 呼吸困難，咳嗽	-
胃腸障害	下痢	悪心，腹痛，嘔吐，便秘， 腹部膨満，口内炎，鼓腸， 口内乾燥，消化不良， 口腔内潰瘍形成，上腹部痛	-
肝胆道系障害	-	γ-GTP 増加，ALP 増加， 血中ビリルビン増加	-
皮膚及び皮下組織障害	-	寝汗，発疹，挫傷	-
筋骨格系障害	-	筋痙縮，四肢痛，筋肉痛， 関節痛，骨痛，背部痛	-
腎及び尿路障害	-	血中尿素増加	-
全身障害	疲労，末梢性浮腫	無力症，発熱	-
臨床検査	-	APTT 延長	-

6.2 副作用の案の設定根拠

原発性骨髄線維症，真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした外国第 III 相試験（351 試験及び 2352 試験）の盲検期又はランダム化治療期及び日本を含むアジア 4 カ国で実施された原発性骨髄線維症，真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同試験（2202 試験）において，発現率が上位 5 事象の副作用をそれぞれ記載した。「重大な副作用」は本剤との関連性が疑われ，临床上重要と考えられる

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

事象を記載した。また、「その他の副作用」は「重大な副作用」に記載した以外の本剤との関連性が疑われる事象、及び外国第 III 相試験及びアジア国際共同試験で報告された副作用の併合解析において、発現率が 1%以上の事象を記載した。以下に「重大な副作用」の設定根拠を示す。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制は本剤の薬理学的作用から予想される副作用であり、臨床試験においても、Grade 3 以上の血小板減少症、貧血、好中球減少症が報告されていることから、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止などの適切な処置が必要と考え、重大な副作用に記載した。
- 2) 本剤の薬理学的作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性がある。臨床試験においても、Grade 3 以上の重篤な感染症が報告されており、国内において死亡に至った敗血症の症例も報告されている。尿路感染、帯状疱疹は臨床試験において、ルキシソリチニブ群で高頻度にみられており、また、頻度は高くないものの、ルキシソリチニブを投与された被験者において結核も報告されている。よって、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の休薬、減量、投与中止など適切な処置を行うとともに、感染症に対する適切な治療が必要と考え、重大な副作用に記載した。
- 3) 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）において、本剤との関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症（PML）の症例が 1 例報告されている。また、本剤の薬理学的作用から、本剤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ことから、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、PML に伴う神経精神症状の発現などの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置が必要と考え、重大な副作用に記載した。
- 4) 臨床試験において、出血性事象がルキシソリチニブ群で高頻度にみられており、Grade 3 以上の出血性事象や死亡に至った症例も報告されていることから、臨床試験でみられた出血性事象のうち、臨床的に重要と考えられた頭蓋内出血、胃腸出血、及びルキシソリチニブ群で有害事象としての発現頻度が高かった挫傷、処置後出血、鼻出血、血尿を記載し、出血性事象に対して定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置が必要と考え、重大な副作用に記載した。
- 5) 臨床試験及び海外での製造販売後において、本剤との関連性が否定できない重篤な間質性肺疾患が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考え、重大な副作用に設定した。
- 6) 臨床試験及び海外での製造販売後において、AST、ALT の上昇などを伴う肝機能障害が報告されており、死亡に至った症例も報告されていることから、本剤投与中は定期的に

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

肝機能検査を実施するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要があると考え、設定した。

- 7) 臨床試験において Grade 3 以上の重篤な心不全が報告されており、特に外国人被験者に比べて日本人被験者で発現率が高い傾向がみられたことから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考え、設定した。

7 高齢者への投与欄

7.1 高齢者への投与の案

臨床試験において、高齢者（65 歳超）では、65 歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

7.2 高齢者への投与の案の設定根拠

臨床試験において、65 歳以下の患者と比較して、65 歳超の高齢者において、血小板減少症、心不全などの発現率が高い傾向がみられたことから、高齢者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与するよう設定した。

8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄

8.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の案

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の 13 倍であったとの報告がある。〕

8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の案の設定根拠

- (1) 妊婦への投与に関する試験成績は得られておらず、また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性はみられなかったものの、母動物の毒性発現用量である高用量群（60 mg/kg/日）で胎児体重の低下（ラット及びウサギ）及び後期吸収胚数の増加（ウサギ）が認められた。また、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、30 mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加がみられた。したがって、妊娠中の使用を避けることが推奨されることから、本項目を設定した。

CTD 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

- (2) 授乳中のラットにルキシソリチニブを経口投与したところ、乳汁/血漿中 AUC 比は 13.4 であったことから、ルキシソリチニブの乳汁移行性は高いと考えられた。ヒト乳汁中への移行に関するデータは得られていないが、動物実験で乳汁中への排出が認められていることから、本剤投与中は授乳を避けることとした。

9 小児等への投与欄

9.1 小児等への投与の案

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

9.2 小児等への投与の案の設定根拠

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず，小児などでの安全性は確立していないため，設定した。

10 過量投与欄

10.1 過量投与の案

徴候，症状：過量投与により，白血球減少症，貧血，血小板減少症などの骨髄抑制の発現が増加するおそれがある。

処置：特異的な解毒剤はない。症状に応じた適切な処置を行うこと。なお，血液透析による本剤の除去は有用ではないと考えられる。

10.2 過量投与の案の設定根拠

臨床試験において，過量投与の報告はないが，過量投与により，白血球減少症，貧血，血小板減少症などの骨髄抑制の発現が増加する可能性があることから，症状に応じた対症療法を行うことが必要と考え，設定した。なお，本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。

11 適用上の注意欄

11.1 適用上の注意の案

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

11.2 適用上の注意の案の設定根拠

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

12 その他の注意欄

12.1 その他の注意の案

- (1) イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。
- (2) イヌを用いた 26 及び 52 週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、JAK 阻害作用を有する類薬において、因果関係は明らかでないものの、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍が発現したことが報告されている。

12.2 その他の注意の案の設定根拠

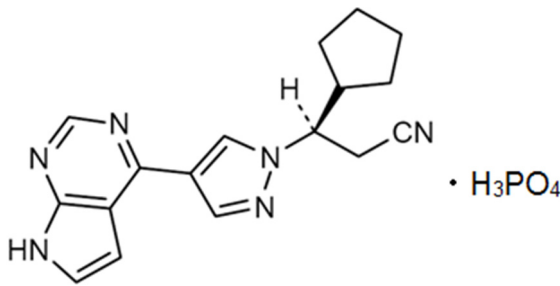
- (1) 動物実験において心拍数増加を伴う血圧低下、分時拍出量減少が認められたため、その他の注意として設定した。
- (2) 動物実験において、皮膚乳頭腫の発現が認められたこと、JAK 阻害作用を有する類薬において、因果関係は明らかではないものの、悪性リンパ腫、固形癌などの悪性腫瘍が発現したことが報告されていることから、その他の注意として設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

< 現行 >

化学名・別名	【日本名】(3 <i>R</i>)-3-シクロペンチル-3-[4-(7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル ーリン酸塩 【英名】(3 <i>R</i>)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate																			
構造式																				
効能・効果	骨髄線維症																			
用法・用量	通常，成人には本剤を1日2回，12時間毎を目安に経口投与する。用量は，ルキシソリチニブとして1回5 mg～25 mg の範囲とし，患者の状態により適宜増減する。																			
劇薬等の指定																				
市販名及び有効成分・分量	原体：ルキシソリチニブリン酸塩 製剤：ジャカビ錠 5 mg（1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）含有）																			
毒性	<p>急性毒性試験（概略の致死量）</p> <table><tr><td>動物種</td><td>経口投与</td></tr><tr><td>ラット</td><td>雄 300～900 mg/kg，雌 100～300 mg/kg</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>>40 mg/kg</td></tr></table> <p>亜急性毒性／慢性毒性試験（すべて経口投与）</p> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>4週間 +4週間休薬</td><td>0, 15, 50, 100</td><td>≥15 mg/kg/日：網状赤血球↓(雄)，白血球・リンパ球・好酸球・好塩基球↓，骨髄：赤血球前駆細胞↓ ≥50 mg/kg/日：体重増加↓(雄)，摂餌量↓(雄) 100 mg/kg/日：体重増加↓(雌)，摂餌量↓(雌)，赤血球・Hb・Ht・網状赤血球↓(雌)，胸腺：細胞密度↓，脾臓：赤脾髄・動脈周囲リンパ組織鞘細胞密度↓ 無毒性量：50 mg/kg/日</td></tr><tr><td>26週間 +6週間休薬</td><td>0, 5, 15, 30, 60</td><td>≥5 mg/kg/日：体重増加↓(雄) ≥30 mg/kg/日：白血球・リンパ球↓ 60 mg/kg/日：体重↓(雄)，摂餌量↓(雄)，Hb↓，赤血球・Ht↓(雌)，血小板↑(雌)，脾臓・下顎リンパ節：リンパ球↓，副腎：皮質萎縮(雄) 無毒性量：雄 30 mg/kg/日，雌 60 mg/kg/日</td></tr></table>			動物種	経口投与	ラット	雄 300～900 mg/kg，雌 100～300 mg/kg	イヌ	>40 mg/kg	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	4週間 +4週間休薬	0, 15, 50, 100	≥15 mg/kg/日：網状赤血球↓(雄)，白血球・リンパ球・好酸球・好塩基球↓，骨髄：赤血球前駆細胞↓ ≥50 mg/kg/日：体重増加↓(雄)，摂餌量↓(雄) 100 mg/kg/日：体重増加↓(雌)，摂餌量↓(雌)，赤血球・Hb・Ht・網状赤血球↓(雌)，胸腺：細胞密度↓，脾臓：赤脾髄・動脈周囲リンパ組織鞘細胞密度↓ 無毒性量：50 mg/kg/日	26週間 +6週間休薬	0, 5, 15, 30, 60	≥5 mg/kg/日：体重増加↓(雄) ≥30 mg/kg/日：白血球・リンパ球↓ 60 mg/kg/日：体重↓(雄)，摂餌量↓(雄)，Hb↓，赤血球・Ht↓(雌)，血小板↑(雌)，脾臓・下顎リンパ節：リンパ球↓，副腎：皮質萎縮(雄) 無毒性量：雄 30 mg/kg/日，雌 60 mg/kg/日
動物種	経口投与																			
ラット	雄 300～900 mg/kg，雌 100～300 mg/kg																			
イヌ	>40 mg/kg																			
動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見																	
ラット	4週間 +4週間休薬	0, 15, 50, 100	≥15 mg/kg/日：網状赤血球↓(雄)，白血球・リンパ球・好酸球・好塩基球↓，骨髄：赤血球前駆細胞↓ ≥50 mg/kg/日：体重増加↓(雄)，摂餌量↓(雄) 100 mg/kg/日：体重増加↓(雌)，摂餌量↓(雌)，赤血球・Hb・Ht・網状赤血球↓(雌)，胸腺：細胞密度↓，脾臓：赤脾髄・動脈周囲リンパ組織鞘細胞密度↓ 無毒性量：50 mg/kg/日																	
	26週間 +6週間休薬	0, 5, 15, 30, 60	≥5 mg/kg/日：体重増加↓(雄) ≥30 mg/kg/日：白血球・リンパ球↓ 60 mg/kg/日：体重↓(雄)，摂餌量↓(雄)，Hb↓，赤血球・Ht↓(雌)，血小板↑(雌)，脾臓・下顎リンパ節：リンパ球↓，副腎：皮質萎縮(雄) 無毒性量：雄 30 mg/kg/日，雌 60 mg/kg/日																	

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見												
	イヌ	4 週間 + 4 週間休薬	0, 3, 10, 20	≥10 mg/kg/日: 網状赤血球・赤血球・Hb・Ht↓, 大型非染色性球↑, 骨髓: 細胞密度↓, 胸腺: リンパ球↓, 腸間膜・下顎リンパ節: 傍皮質リンパ球過形成 20 mg/kg/日: 糞便異常, 体重増加↑(雌), 摂餌量↑(雌), 消化管: びらん・炎症, 腸管関連リンパ系組織: リンパ球↓・壊死, 脾臓: 濾胞/胚中心活性低下 無毒性量: 10 mg/kg/日												
		26 週間 + 6 週間休薬	0, 0.5, 2.5, 5, 10	死亡: 10 mg/kg/日: 雌雄各 1 例 切迫殺: 10 mg/kg/日: 雄 1 例 ≥5 mg/kg/日: 皮膚発赤, 四肢脱毛・腫脹, 下痢, 軟便, 赤血球・Hb・Ht↓(雄), リンパ節・腸管関連リンパ系組織・脾臓・胸腺: リンパ球↓, リンパ節: 肉芽腫性炎症・炎症性細胞浸潤, 肺: 炎症 10 mg/kg/日: 指間嚢胞, 乳頭腫, 赤血球・Hb・Ht↓(雌), 好中球・単球↑, リンパ球・好酸球↓, 血小板↑, 皮膚: 扁平上皮乳頭腫 無毒性量: 2.5 mg/kg/日												
		52 週間 + 6 週間休薬	0, 0.75, 1.5, 3, 6	切迫殺: 6 mg/kg/日: 雄 3 例, 雌 1 例 (残りの雄 4 例も試験 197 日に切迫殺) ≥3 mg/kg/日: 好酸球↓, 腸管関連リンパ系組織: リンパ球↓, 皮膚・皮下・足蹠: 化膿性肉芽腫炎 6 mg/kg/日: 脱毛, 皮膚変色, 皮膚損傷, 乳頭腫, 皮膚炎, リンパ球・赤血球・Hb・Ht↓, 腸間膜リンパ節: リンパ球↓, 無毒性量: 1.5 mg/kg/日												
副作用	原発性骨髄線維症, 真性多血症から移行した骨髄線維症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした第 III 相海外臨床試験 (351 試験, 2352 試験) 副作用発現率 239/301 = 79.4% <table><tr><td>主な副作用の種類</td><td>例数 (%)</td></tr><tr><td>血小板減少症 (血小板数減少を含む)</td><td>136 例 (45.2%)</td></tr><tr><td>貧血</td><td>87 例 (28.9%)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>30 例 (10.0%)</td></tr><tr><td>疲労</td><td>26 例 (8.6%)</td></tr><tr><td>体重増加</td><td>24 例 (8.0%)</td></tr></table>				主な副作用の種類	例数 (%)	血小板減少症 (血小板数減少を含む)	136 例 (45.2%)	貧血	87 例 (28.9%)	下痢	30 例 (10.0%)	疲労	26 例 (8.6%)	体重増加	24 例 (8.0%)
主な副作用の種類	例数 (%)															
血小板減少症 (血小板数減少を含む)	136 例 (45.2%)															
貧血	87 例 (28.9%)															
下痢	30 例 (10.0%)															
疲労	26 例 (8.6%)															
体重増加	24 例 (8.0%)															

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	<p>原発性骨髄線維症，真性多血症から移行した骨髄線維症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした第Ⅱ相アジア国際共同臨床試験（2202 試験）</p> <p>副作用発現率 111/120（日本人 30 例を含む）＝92.5%</p> <table> <tr> <th data-bbox="443 405 643 434"><u>主な副作用の種類</u></th><th data-bbox="911 405 1027 434"><u>例数（%）</u></th></tr> <tr> <td data-bbox="443 443 496 472">貧血</td><td data-bbox="911 443 1059 472">70 例（58.3%）</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 481 842 510">血小板減少症（血小板数減少を含む）</td><td data-bbox="911 481 1059 510">66 例（55.0%）</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 519 639 548">ALT（GPT）増加</td><td data-bbox="911 519 1059 548">15 例（12.5%）</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 557 496 586">下痢</td><td data-bbox="911 557 1059 586">13 例（10.8%）</td></tr> <tr> <td data-bbox="443 595 639 624">AST（GOT）増加</td><td data-bbox="911 595 1059 624">13 例（10.8%）</td></tr> </table>	<u>主な副作用の種類</u>	<u>例数（%）</u>	貧血	70 例（58.3%）	血小板減少症（血小板数減少を含む）	66 例（55.0%）	ALT（GPT）増加	15 例（12.5%）	下痢	13 例（10.8%）	AST（GOT）増加	13 例（10.8%）
<u>主な副作用の種類</u>	<u>例数（%）</u>												
貧血	70 例（58.3%）												
血小板減少症（血小板数減少を含む）	66 例（55.0%）												
ALT（GPT）増加	15 例（12.5%）												
下痢	13 例（10.8%）												
AST（GOT）増加	13 例（10.8%）												
会社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：輸入												

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	8
3 第 5 部	17

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬						
3.2.S.1	一般情報						
3.2.S.1.1	Nomenclature		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.2	Structure		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.1.3	General Properties		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2	製造						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.4-2	RUXOLITINIB PHOSPHATE CRUDE Testing Monograph		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/ or Evaluation		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.3	特性						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.3.2	Impurities		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4	原薬の管理						
3.2.S.4.1-1	Specification		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.1-2	RUXOLITINIB PHOSPHATE Testing Monograph		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-2	Ruxolitinib Phosphate Sieved Validation report:		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-3	INC424-AZA (Ruxolitinib phosphate) (Phosphate) Drug substance Method validation: Identity by IR spectroscopy (ATR)		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-4	INC424-AZA: Summary of XRPD Data for Validation		-	-	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
3.2.S.4.3-5	INC424-AZA (Ruxolitinib Phosphate) (Phosphate) Drug substance Method validation report: Related substances by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-6	INC424-AZA (Ruxolitinib Phosphate) (Phosphate) Drug substance Method validation: Enantiomer by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-7	INC424-AZA (Ruxolitinib Phosphate) (Phosphate) Drug substance Method validation: Residual solvents		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-8	INC424-AZA (Ruxolitinib phosphate) (phosphate) Drug substance Method validation: Water		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-9	INC424-AZA (Ruxolitinib) (Phosphate) Drug substance Method validation: Heavy metals ()		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-10	INC424-AZA (Ruxolitinib) (Phosphate) Drug Substance Method validation:		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-11	INC424-AZA (Ruxolitinib phosphate) (phosphate) Drug substance Method validation report:		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.3-12	INC424-AZA (Ruxolitinib Phosphate) (Phosphate) Drug substance Method validation: Assay by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.5-2	RUXOLITINIB PHOSPHATE Testing Monograph		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1-2	INC424-AZA Phosphate salt Drug substance Registration stability report - Summary and conclusion		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1-3	INC424-AZA Phosphate Drug substance Supportive stability report - Summary and conclusion		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
3.2.S.7.2-2	Ruxolitinib Phosphate Stability Protocol	████████	-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-1	Stability Data	██████	-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-2	INC424-AZA Phosphate salt Drug substance Registration stability report - Data tables	████████	-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.S.7.3-3	INC424-AZA Phosphate Drug substance Supportive stability report - Data tables	████████	-	-	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	Pharmaceutical Development		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	Manufacturers		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	Control of Excipients - Compendial		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2	Control of Excipients - Compendial		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3	Control of Excipients - Compendial		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4	Control of Excipients - Compendial		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1-1	Specifications		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-2	Testing Monograph		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-3	Testing Monograph Country Specific Part for Japan		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of analytical procedures		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-2	Method validation: Identity by UV		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-3	Method validation: Water by KF		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-4	Method validation report: Dissolution by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-5	Method validation report: Dissolution by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-6	Method validation: Enantiomer by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-7	Method validation: Enantiomer by HPLC		-	-	海外	社内報告書	評価

[illegible]

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海	掲載誌 (社内/社	評価/ 参考
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms		20 年 月 日	/ Incyte Corporation (海外)	海外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	In vitro pharmacology: kinase assays- study of INCB018424 -		20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.1-3	Summary report: effects of INCB018424 in rodent models of cancer		20 年 月 日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.1-4	Amendment no 1 to RD-2012-50422: Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms		20 年 月 日	/ Incyte Corporation (海外)	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2	副次の薬理試験						
4.2.1.2-1	In vitro activity of INCB018424 in cytokine-mediated cell-based assays		20 年 月 日	Incyte Corporation (海外)	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2-2	Pharmacodynamic activity of INCB018424 following a single oral dose in gestating rabbits		20 年 月 日	Incyte Corporation (海外)	海外	社内報告書	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3-1	In Vitro Pharmacology: ExpresSProfile		20 年 月 日～ 20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	参考
4.2.1.3-2	Binding of INCB018424 to human adenosine A1, A2a and A2b receptors		20 年 月 日	Incyte Corporation Experimental Station (海外)	海外	社外報告書	参考
4.2.1.3-3	EFFECTS OF INCB018424 ON CLONED HERG CHANNELS EXPRESSED IN MAMMALIAN CELLS (A GLP STUDY)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.3-4	CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED INCB018424 TO CONSCIOUS, RADIOTELEMETRY-INSTRUMENTED BEAGLE DOGS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.3-5	THE ACUTE CENTRAL NERVOUS SYSTEM PHARMACOLOGICAL PROFILE OF INCB018424 FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION IN RATS		20 年 月 日～ 20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.3-6	PLETHYSMOGRAPH-RESTRAINED RESPIRATORY ASSESSMENT OF ORALLY ADMINISTERED INCB018424 TO SPRAGUE DAWLEY RATS		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	(海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし							

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海	掲載誌 (社内/社	評価/ 参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Bioanalytical Method (Non-GLP)	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	参考
4.2.2.1-2	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN CD-1 MOUSE PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-3	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN CD-1 MOUSE PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-4	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN TRANSGENIC(CByB6F1) AND HAIRLESS MOUSE PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-5	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN RAT PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-6	ABBREVIATED METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN RAT PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-7	ABBREVIATED METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN RAT PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-8	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN DOG PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-9	ABBREVIATED METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN DOG PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-10	ABBREVIATED METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN DOG PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-11	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN RABBIT PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.1-12	METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN RABBIT PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of INCB018424 in CD-1 Mice After a Single Dose Oral Dose (Safety Assessment Protocol P07-10-06)	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.2-2	The Pharmacokinetics of INCB018424 in Rats	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of INCB018424 in Dogs	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.2-4	Pharmacokinetics of INCB018424 in Cynomolgus Monkeys	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.2-5	Effect of Elevated Gastric pH on the Oral Absorption of INCB018424 in Cynomolgus Monkeys	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Ex Vivo and In Vitro Protein Binding of INCB018424 in CD-1 Mouse Plasma	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-2	Ex Vivo and In Vitro Protein Binding of INCB018424 in CByB6F1 Hybrid (Wild-type TgRasH2) Mouse Plasma	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-3	In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB018424 in Rat, Cynomolgus Monkey, Dog, Minipig, and Human Serum and Plasma	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-4	In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB018424 in Rabbit Plasma	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-5	In Vitro and Ex Vivo Protein Binding of INCB018424 in Hairless Mouse Plasma	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-6	BRAIN AND CEREBROSPINAL FLUID CONCENTRATIONS OF INCB018424 IN RATS	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-7	Quantitative Whole-Body Autoradioluminography Tissue Distribution of 14C-INCB018424 in Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-8	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Rats Following Oral Administration of 14C-INCB018424	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.3-9	Placental Transfer and Lacteal Excretion of 14C-INCB018424 Following Administration of a Single Oral Dose to Pregnant Sprague Dawley Rats	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	THE IN VITRO METABOLISM OF INCB018424 BY RAT LIVER MICROSOMES AND INDIVIDUAL RAT RECOMBINANT CYTOCHROME P450(s)	██████	20██年██月██日	Incyte Corporation (海外)	海外	社外報告書	評価

[illegible]

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	INCB018424: Single oral dose toxicokinetic / tolerability study in sprague dawley rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Incyte Corporation Experimental Station	海外	社外	参考
4.2.3.1-2	INCB018424: Single oral dose toxicokinetic / tolerability study in sprague dawley rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Incyte Corporation Experimental Station	海外	社外	参考
4.2.3.1-3	INCB018424: A single-dose/tolerability study in beagle dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	INCB018424: 28-day repeated dose oral toxicity and toxicokinetic study in CByB6F1 hybrid mice with a preliminary 5 day range-finding toxicity study	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-2	INCB018424: 8-day oral gavage toxicity and toxicokinetic study in sprague dawley rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Incyte Corporation Experimental Station	海外	社外	参考
4.2.3.2-3	4-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with INCB018424 in rats with a 4-week recovery period	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-4	A 13-week dose range-finding oral gavage toxicity study of INCB018424 in female rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-5	A 6-month oral (gavage) toxicity study of INCB018424 in rats with a 6-week recovery period	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-6	INCB018424: A 10-day oral toxicity study in the beagle dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	参考
4.2.3.2-6	PATHOLOGY STUDY REPORT NUMBER INCYTE T06-09-07 INCB018424: A 10-Day Oral Toxicity Study in Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	参考
4.2.3.2-7	4-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with INCB018424 in dogs with a 4-week recovery period	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-8	A 6-month oral (gavage) toxicity study with INCB018424 in beagle dogs with a 6-week recovery period	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.2-9	52-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with INCB018424 in dogs with a 6-week recovery period	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	海外	社外	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	Salmonella-escherichia coli / mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosomal aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	INCB018424: In vivo rat bone marrow micronucleus assay	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	INCB018424: A 104-week oral (gavage) carcinogenicity study in rats	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	INCB018424: 26-Week repeated dose oral carcinogenicity study in Tg.rasH2 mice	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with INCB018424 in Rats	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Oral Administration of INCB018424 via Gavage: Dose Range Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Sprague Dawley Rats	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.5.2-2	Oral Administration of INCB018424 via Gavage: Definitive Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Sprague Dawley Rats	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.5.2-3	Oral Administration of INCB018424 via Gavage: Dose Range Study for Effects on Embryo-Fetal Development in New Zealand White Rabbits	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.5.2-4	Oral Administration of INCB018424 via Gavage: Definitive Study for Effects on Embryo-Fetal Development in New Zealand White Rabbits	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	Oral gavage study for effects on pre- and post-natal development, including maternal function with INCB018424 in rats	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Murine Local Lymph Node Assay with INCB018424	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.7.7-2	Topical Primary Irritation and Phototoxicity Screening Test of INCB018424 in Male Albino Hairless Guinea Pigs [CrI:IAF(HA)-hr]	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価
4.2.3.7.7-3	Topical Photoallergy Screening Test of INCB018424 in Male Albino Hairless Guinea Pigs CrI:IAF(HA)-hr, Including Contact Hypersensitivity Evaluations	■■■■■	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	■■■■■	海外	社外	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment.	Abdel-Wahab O, et al.	—	—	海外	Ann. Rev. Med.; 60:233-45(2009)	参考
4.3-2	Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European leukemiaNet.	Barbui T, et al.	—	—	海外	Net. J Clin Oncol; 29:761-70(2011)	参考
4.3-3	Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells.	Burger R, et al.	—	—	海外	Blood; 91:1858-63(1998)	参考
4.3-4	Gp130 and ras mediated signaling in human plasma cell line INA-6: a cytokine-regulated tumor model for plasmacytoma.	Burger R, et al.	—	—	海外	The Hematology Journal; 2:42-53(2001)	参考
4.3-5	A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6.	Guschin D, at al.	—	—	海外	The EMBO journal, 14:1421-9(1995)	参考
4.3-6	Jaks and cytokine receptors - an intimate relationship.	Haan C, et al.	—	—	海外	Biochemical Pharmacology, 72:1538-46(2006)	参考
4.3-7	Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders.	Ihle JN, at al.	—	—	海外	Current Opinion in Genetics & Development; 17:8-14(2007)	参考
4.3-8	Polycythemia vera erythroid precursors exhibit increased proliferation and apoptosis resistance associated with abnormal RAS and PI3K pathway activation.	Laubach JP, et al.	—	—	海外	Experimental Hematology; 37:1411-22(2009)	参考
4.3-9	JAK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes.	Legendre F, et al.	—	—	海外	Journal of Biological Chemistry; 278:2903-12(2003)	参考
4.3-10	Role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of myeloproliferative disorders.	Levine RL, et al.	—	—	海外	Hematology; 233-9(2006)	参考
4.3-11	INCB16562, a JAK1/2 selective inhibitor, is efficacious against multiple myeloma cells and reverses the protective effects of cytokine and stromal cell support.	Li J, et al.	—	—	海外	Neoplasia; 12:28-38(2010)	参考
4.3-12	HEL cells: A new human erythroleukemia cell line with spontaneous and induced globin expression	Martin P, et al.	—	—	海外	Science; 216:1233-5(1982)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
4.3-13	The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs) an international internet-based survey of 1179 MPD patients.	Mesa RA, et al.	—	—	海外	Cancer; 109:68-76(2007)	参考
4.3-14	The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration.	Murray PJ	—	—	海外	J Immunol; 178:2623-9(2007)	参考
4.3-15	Cytokine signaling in 2002: New surprises in the Jak/Stat pathway.	O'Shea JJ, et al.	—	—	海外	Cell; 109:S121-31(2002)	参考
4.3-16	MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia.	Pikman Y, et al.	—	—	海外	PLoS Medicine; 3:1140-51(2006)	参考
4.3-17	Regulation of the jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain.	Saharinen P, et al.	—	—	海外	Molecular and Cellular Bilology;20:3387-95(2000)	参考
4.3-18	Transformation of hematopoietic cell lines to growth-factor independence and induction of a fatal myelo- and lymphoproliferative disease in mice by retrovirally transduced TEL/JAK2 fusion genes.	Schwaller J, et al.	—	—	海外	The EMBO journal, 17:5321-33(1998)	参考
4.3-19	JAK2 exon 12 mutations in polythemia vera and idiopathic erythrocytosis.	Scott LM, et al.	—	—	海外	N Engl J Med.; 356:459-68(2007)	参考
4.3-20	Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of myelofibrosis.	Verstovsek, S	—	—	海外	Clin. Cancer Res.; 16:1988-96(2010)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	—	—	国内	社内報告書	評価
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1-1	A randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover study in healthy Japanese subjects to evaluate the effect of food on the bioavailability of INC424 Final Market Image (FMI) tablet	■■■■■ et al.	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ (日本)	国内	社内報告書	評価
5.3.1.1-2	Relative Bioavailability of INCB018424 Sustained-release Formulation to Immediate-release Tablet Formulation Administered in the Fed and Fasted State to Healthy Subjects	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	Stability of INCB018424 Phosphate Drug Substance in Simulated Gastrointestinal Fluids	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	INCB018424: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 IN HUMAN PLASMA BY TURBO ION SPRAY LC/MS/MS	■■■■■ et al.	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.1.4-2	Quantitative determination of INC424 in human plasma by LC-MS/MS	■■■■■ et al.	(20■■年■■月■■日)	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-3	The Pharmacokinetics of Active Metabolites in Human Plasma from Clinical Studies	■■■■■	20■■年■■月 - 20■■年■■月	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.1.4-4	INCB018424: METHOD VALIDATION FOR THE QUANTITATION OF INCB018424 AND ACTIVE METABOLITES IN HUMAN PLASMA USING LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH DETECTION BY TANDEM MASS SPECTROMETRY (LC/MS/MS)	■■■■■ et al.	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1-1	PLASMA PROTEIN BINDING OF INCB018424 IN VITRO AND FROM HEPATIC IMPAIRMENT (INCB 18424-137) AND RENAL IMPAIRMENT (INCB 18424-142) STUDIES	██████	(20██年██月██日)	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.1-2	IN VITRO BINDING OF INCB018424 TO HUMAN SERUM ALBUMIN	██████	(20██年██月██日)	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	IN VITRO ACTIVITY OF INCB018424 METABOLITES	██████	(20██年██月)	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-2	Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the oxidative metabolism of INC424 in HLM	██████ et al.	(20██年██月██日)	██████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-3	THE IN VITRO METABOLISM OF INCB018424 BY INDIVIDUAL RECOMBINANT HUMAN CYTOCHROMES P450(s)	██████	(20██年██月██日)	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-4	Human CYP Isozymes that are Responsible for the In Vitro Metabolism of INCB018424	██████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-5	The In Vitro Inhibition of Cytochrome P450(s) by INCB018424	██████ et al.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-6	The In Vitro Inhibition of CYP2B6 and CYP2C8 by INCB018424	██████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-7	The In Vitro Inhibition of Human Microsomal CYP3A4 by INCB018424 using Midazolam as a Substrate	██████ et al.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-8	The In Vitro Inhibition of Human Liver Microsomal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 by INCB018424	██████ et al.	20██年██月 - 20██年██月	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-9	The In Vitro Inhibition of Human Liver Microsomal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 by M18, a Metabolite of INCB018424	██████ et al.	20██年██月 - 20██年██月	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-10	The Metabolism Dependent Inhibition of Human Microsomal CYP3A4 by INCB018424 In Vitro	██████ et al.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-11	PREGNANE X RECEPTOR (PXR) ACTIVATION BY INCB018424	██████ et al.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████ (米国)	海外	社外報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.2.2-12	IN VITRO EVALUATION OF INCB018424 AS AN INDUCER OF CYTOCHROME P450 EXPRESSION IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.2-13	Evaluation of INC424 as an inducer of CYP3A4 in human hepatocytes	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-14	<i>In vitro</i> assessment of CYP3A4/5 inhibition by INC424 and microsomal protein binding	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.2-15	SIMCYP™ simulated predictions of the clinical drug interaction pharmacokinetics of INC424 with CYP3A4 and CYP2C9 inhibitors	██████████	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	参考
5.3.2.2-16	PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC (PBPK) MODELING OF DRUG INTERACTION EFFECT OF CONCOMITANT KETOCONAZOLE ON INCB018424 PHARMACOKINETICS	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ (米国)	海外	社外報告書	参考
5.3.2.2-17	PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC (PBPK) MODELING OF INCB018424 CONCENTRATIONS IN SMALL INTESTINE ENTEROCYTES AND LUMINAL FLUIDS FOLLOWING A SINGLE-DOSE ADMINISTRATION OF 25 MG OF INCB018424	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ (米国)	海外	社外報告書	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	Biopharmaceutical Classification of INCB018424 --- Part II Evaluation of Permeability in Caco-2 Cell Monolayers	██████████ et al.	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.3-2	Determination of P-gp Inhibitory Effect of INCB018424 in Caco-2 Cell Monolayers Using Digoxin as P-gp Substrate	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.2.3-3	Assessment of efflux transporter (MDR1, MXR) inhibition by INC424 and INC424 M18 metabolite	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.3-4	Assessment of uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3) inhibition by INC424 and INC424 M18 metabolite	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.3-5	Assessment of uptake transporter (OAT1, OAT3) inhibition by INC424 and INC424 M18 metabolite	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価
5.3.2.3-6	Assessment of uptake transporter (OCT1, OCT2) inhibition by INC424 and INC424 M18 metabolite	██████████ et al.	(20██年██月██日)	██████████ (スイス)	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	A single center, double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose and multiple dose escalation phase I study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of INC424 in Japanese healthy volunteers	■■■■■ et al.	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (日本)	国内	社内報告書	評価
5.3.3.1-2	A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCB018424 When Administered Orally to Healthy Adult Volunteers	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.3.1-3	A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple Dose Escalation Study to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCB018424 When Administered Orally to Healthy Adult Volunteers	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.3.1-4	An Open-label Study Assessing the Mass Balance and Metabolite Profile of a Single Oral Dose of INCB018424	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.3.1-5	A single center, double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose and multiple dose escalation Phase I study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Ruxolitinib in Chinese healthy volunteers	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (中国)	海外	社内報告書	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	An Open-label Assessment of the Effects of Various Degrees of Hepatic Dysfunction on the Pharmacokinetics of a Single 25 mg Dose of INCB018424 Compared to Normal Healthy Adult Volunteers	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.3.3-2	An Open-label Assessment of the Effects of Various Degrees of Renal Impairment and Hemodialysis on the Pharmacokinetics of a Single 25 mg Dose of INCB018424 Compared to Normal Healthy Adult Volunteers	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ et al. 計3医療機関 (米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	An Open-label Study to Assess the Effect of Ketoconazole and Erythromycin on INCB018424 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■ (米国)	海外	社外報告書	評価

[illegible]

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	<p>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF)</p> <p>Addendum 1 CLINICAL STUDY REPORT ADDITIONAL MRI DATA ADDENDUM</p> <p>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF)</p> <p>Addendum 2 CLINICAL STUDY REPORT ADDITIONAL SURVIVAL DATA ADDENDUM</p> <p>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF)</p>	■■■■■	<p>2009年8月■■日 - 2010年11月■■日 (データカットオフ日)</p> <p>Addendum 1 20■■年■■月■■日</p> <p>Addendum 2 20■■年■■月■■日</p>	■■■■■ et al. 計89医療機関(オーストラリア, カナダ, 米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.5.1-2	<p>A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF)</p> <p>Addendum 1 to Clinical Study Report CINC424A2352 (Overall Survival Update)</p> <p>A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF)</p>	■■■■■ ■■■■■	<p>2009年7月■■日 - 2011年1月■■日 (データカットオフ日)</p> <p>Addendum 1 20■■年■■月■■日</p>	■■■■■ et al, 計57医療機関(オーストラリア, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, スペイン, スウェーデン, イギリス)	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
5.3.5.1-3	A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF)		2011年11月1日-2012年11月1日(データカットオフ日)	et al, 計57医療機関(オーストラリア, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, スペイン, スウェーデン, イギリス)	海外	社内報告書	評価
5.3.5.1-4	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF)		2011年11月1日-2012年11月1日(データカットオフ日)	et al, 計89医療機関(オーストラリア, カナダ, 米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A multi-national open-label phase II study of the JAK inhibitor INC424 in patients with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis		2011年11月1日-2012年11月1日(データカットオフ日)	et al, 計26医療機関(日本, 中国, 韓国, 台湾)	国内	社内報告書	評価
5.3.5.2-2	A Phase 1/2, Open-Label Study of the JAK2 Inhibitor INCB018424 Administered Orally to Patients With Primary Myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-/Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM 1 A Phase 1/2, Open-Label Study of the JAK2 Inhibitor INCB018424 Administered Orally to Patients with Primary Myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-/ Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM 2 ADDITIONAL SURVIVAL DATA A Phase 1/2, Open-Label Study of the JAK2 Inhibitor INCB018424 Administered Orally to Patients With Primary Myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-/Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis		2007年6月1日-2012年11月1日(データカットオフ日) Addendum 1 2012年11月1日 Addendum 2 2012年11月1日	計2医療機関(米国)	海外	社外報告書	評価
5.3.5.2-3	A PHASE 2, OPEN-LABEL STUDY OF INCB018424 ADMINISTERED ORALLY TO PATIENTS WITH ANDROGEN INDEPENDENT METASTATIC PROSTATE CANCER		2008年11月1日-2009年11月1日	et al, 計16医療機関(米国)	海外	社外報告書	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
5.3.5.2-4	A PHASE 2, 2-STAGE, OPEN-LABEL, CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE THERAPEUTIC EFFECT AND SAFETY OF AN ORAL JAK2-INHIBITOR (INCB018424) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA	Sandor V	2008年3月6日-2010 年7月6日	et al, 計10医療機関(米国)	海外	社外報告書	参考
5.3.5.2-5	A PHASE 2, OPEN LABEL, DOSE REGIMEN RANGING CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE SAFETY AND EFFICACY OF INCB018424 IN SUBJECTS WITH ADVANCED POLYCYTHEMIA VERA OR ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA REFRACTORY TO HYDROXYUREA		2008年 月 日 - 2010年6月 日 (データカットオフ 日)	et al, 計6医療 機関(米国, イタリア)	海外	社外報告書	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Appendix 1: Tables, figures and listings Summary of Clinical Efficacy, Summary of Clinical Safety	-	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.3-2	Appendix 1: Tables, figures and listings Summary of Clinical Safety	-	-	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-3	Appendix 1: Tables and figures Summary of Clinical Efficacy	-	-	-	海外	社内報告書	評価
5.3.5.3-4	Appendix 1: Analysis of Renal and Hepatic Patients in Phase 2 and 3 Ruxolitinib Studies Summary of Clinical Pharmacology	-	-	-	海外	社外報告書	参考
5.3.5.3-5	Ruxolitinib dose response analysis in myelofibrosis		-	-	海外	社内報告書	参考
5.3.5.3-6	2.7.2 臨床薬理試験付録	-	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.3-7	2.7.2 臨床薬理試験付録2	-	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.3-8	Appendix 2: Tables and figures Summary of Clinical Efficacy, summary of Clinical Safety	-	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	An Assessment of Heart Rate Corrected QT Intervals in Healthy Subjects Dosed With Single Doses of INCB018424 Compared With Moxifloxacin		20 年 月 日 - 20 年 月 日	(米国)	海外	社外報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海)	掲載誌 (社内/社)	評価/ 参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR 1)		Release date: 20 年 月 日 Period covered: 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	-	海外	社内報告書	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-2	副作用一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価
5.3.7-5	臨床検査値推移図	ノバルティス ファーマ 株式会社	-	-	国内	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4 参考文献							
5.4-1	Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia: Diagnostic Definition and Prognostic Classification for Clinical Studies and Treatment Guidelines.	██████	—	—	海外	J Clin Oncol; 17(9):2954-70(1999)	参考
5.4-2	Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET).	██████ et al.	—	—	海外	Blood; 106:2849-53 (2005)	参考
5.4-3	Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.	██████ et al.	—	—	海外	Leukemia; 22(2):437-8 (2008)	参考
5.4-4	Therapeutic approaches in myelofibrosis.	██████ et al.	—	—	海外	Expert Opin Pharmacother; 12(10):1597-611(2011)	参考
5.4-5	New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.	██████ et al.	—	—	海外	Blood; 113(13):2895-901(2009)	参考
5.4-6	Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group.	██████ et al.	—	—	海外	Int J Hematol; 83:443-9(2006)	参考
5.4-7	Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis.	██████ et al.	—	—	海外	Bone Marrow Transplant; 34:807-13(2004)	参考
5.4-8	Prognostic Factors in Agnogenic Myeloid Metaplasia: A Report on 195 Cases with a New Scoring System.	██████ et al.	—	—	海外	Blood; 88:1013-8(1996)	参考
5.4-9	Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review.	██████ and ██████	—	—	海外	Blood Rev; 13(3):163-70(1999)	参考
5.4-10	Clinical and laboratory features of myelofibrosis and limitations of current therapies.	██████ et al.	—	—	海外	Clin Adv Hematol Oncol; 9(Suppl 22):1-16(2011)	参考
5.4-11	User-friendly method for rapid brain and CSF volume calculation using transaxial MRI images.	██████ et al.	—	—	海外	Psychiatry Res; 40:61-8(1991)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4-12	MR volume segmentation of gray matter and white matter using manual thresholding: dependence on image brightness.	██████ et al.	—	—	海外	AJNR Am J Neuroradiol; 15(2):225- 30(1994)	参考
5.4-13	Risk Factors for Leukemic Transformation in Patients With Primary Myelofibrosis	██████ et al.	—	—	海外	Cancer; 112(12):2726- 32(2008)	参考
5.4-14	Automatic outlining of regions on CT scans.	██████ et al.	—	—	海外	J Comput Assist Tomogr; 5(2):240- 5(1981)	参考
5.4-15	Contour tracing and encodings of binary pattern	██████ and ██████	—	—	海外	Digital Image Processing :149- 53(1981)	参考
5.4-16	Myeloproliferative disorders.	██████ and ██████	—	—	海外	Blood; 112(6):2190- 8(2008)	参考
5.4-17	Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients.	██████████ et al.	—	—	海外	Ann Hematol; 89(12):1233-7(2010)	参考
5.4-18	Emerging drugs for the therapy of primary and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis.	██████ and ██████	—	—	海外	Expert Opin Emerg Drugs; 14:471-9(2009)	参考
5.4-19	The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis.	██████ et al.	—	—	海外	Leuk Res; 33(9):1199- 203(2009)	参考
5.4-20	Assessing New Therapies and Their Overall Impact in Myelofibrosis.	██████	—	—	海外	Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 115-21(2010)	参考
5.4-21	Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	██████ et al.	—	—	海外	J Clin Oncol; 31(10):1285-92(2013)	参考
5.4-22	Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt.	██████ and ██████	—	—	海外	Eur J Haematol; 85(3):192-9(2010)	参考
5.4-23	Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores.	██████ et al.	—	—	海外	J Clin Oncol; 16:139- 44(1998)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4-24	Preoperative tumor volume is associated with outcome in malignant pleural mesothelioma.	■■■■■ et al.	—	—	海外	J Thorac Cardiovasc Surg; 115:310-8(1998)	参考
5.4-25	A Dynamic Prognostic Model to Predict Survival in Primary Myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment).	■■■■■ et al.	—	—	海外	Blood; 115(9):1703-8(2010)	参考
5.4-26	Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia.	■■■■■ et al.	—	—	海外	Br J Haematol; 116(3):576-81(2002)	参考
5.4-27	Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms.	■■■■■ et al.	—	—	海外	Blood; 115(15):3109-17(2010)	参考
5.4-28	Splenomegaly in myelofibrosis - new options for therapy and the therapeutic potential of Janus kinase 2 inhibitors.	■■■■■ et al.	—	—	海外	J Hematol Oncol; 5(1):43(2012)	参考
5.4-29	Primary myelofibrosis and the myeloproliferative neoplasms: the role of individual variation.	■■■■■ and ■■■■■	—	—	海外	JAMA; 303(24):2513-8(2010)	参考
5.4-30	2-Chlorodeoxyadenosine treatment after splenectomy in patients who have myelofibrosis with myeloid metaplasia.	■■■■■ et al.	—	—	海外	Br J Haematol; 99(2):352-7(1997)	参考
5.4-31	International Working Group (IWG) Consensus Criteria For Treatment Response In Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia, For The IWG For Myelofibrosis Research And Treatment (IWG-MRT).	■■■■■ et al.	—	—	海外	Blood; 108(5):1497-503(2006)	参考
5.4-32	Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: Current management and the prospect of targeted therapy.	■■■■■	—	—	海外	Am J Hematol; 83(6):491-7(2008)	参考
5.4-33	Allogeneic hematopoietic cell transplantation versus drugs in myelofibrosis: the risk-benefit balancing act.	■■■■■	—	—	海外	Bone Marrow Transplant; 45:419-21(2010)	参考
5.4-34	Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies.	■■■■■ and ■■■■■	—	—	海外	J Clin Oncol; 29:573-82(2011)	参考
5.4-35	Primary myelofibrosis.	■■■■■ et al.	—	—	海外	4th ed; Lyon: International Agency for Research on Cancer; 44-7(2008)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 (報告書日付)	試験実施場所 (国内/海外)	報種類 (国内/海外)	掲載誌 (社内/社外)	評価/ 参考
5.4-36	Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis.	■■■■■ et al.	—	—	海外	N Engl J Med; 363(12):1117-27(2010)	参考
5.4-37	Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls.	■■■■■ et al.	—	—	海外	Blood; 120(6):1202-9(2012)	参考
5.4-38	A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis.	■■■■■ et al.	—	—	海外	N Engl J Med; 366(9):799-807(2012)	参考
5.4-39	Correction of the Abnormal Trafficking of Primary Myelofibrosis CD34+ Cells by Treatment with Chromatin-Modifying Agents.	■■■■■ et al.	—	—	海外	Cancer Res; 69(19):7612-8(2009)	参考
5.4-40	骨髄増殖性腫瘍の治療.	■■■■■	—	—	国内	臨床血液; 51:1428-36(2010)	参考
5.4-41	本態性血小板血症.	■■■■■	—	—	国内	日内会誌; 96:1390-7(2007)	参考
5.4-42	真性赤血球増加症.	■■■■■	—	—	国内	日内会誌; 96:1382-9(2007)	参考
5.4-43	骨髄線維症 診療の参照ガイド(平成22年度改訂版).	■■■■■	—	—	国内	特発性造血障害疾患 の診療の参照ガイド 平 成22年度改訂版;177- 202(2011)	参考