

## 審議結果報告書

令和5年7月27日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ジャカビ錠5mg、同錠10mg  
[一般名] ルキシロチニブリン酸塩  
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年2月10日

### [審議結果]

令和5年7月24日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は10年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和5年7月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一般名] ルキシソリチニブリン酸塩  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年2月10日  
[剤形・含量] 1錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg 又は 13.2 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg 又は 10 mg) を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2薬) 第496号、令和2年12月25日付け薬生薬審発1225第16号)  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

骨髄線維症

真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

(下線部追加)

### [用法及び用量]

骨髄線維症

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキ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。

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10 mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口

投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回 25 mg1 日 2 回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキソリチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和5年6月13日

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

### 申請品目

- [販売名] ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一般名] ルキシソリチニブリン酸塩  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年2月10日  
[剤形・含量] 1錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg 又は 13.2 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg 又は 10 mg) を含有する錠剤  
[申請時の効能・効果] 骨髄線維症  
真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)  
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 骨髄線維症  
通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキ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。  
真性多血症  
通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10 mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25 mg1日2回を超えないこと。  
造血幹細胞移植後の移植片対宿主病  
通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10 mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 46

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	47
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（GVHD）は、移植関連死の主要な一因である。GVHDは病理組織学的所見や臨床徴候により急性GVHD（aGVHD）と慢性GVHD（cGVHD）に分類される。aGVHDに対する一次治療には、ステロイドが用いられるが、約半数の患者でステロイド抵抗性となり、ステロイド抵抗性のaGVHD患者の2年生存率は20%未満と予後不良である（Adv Hematol 2011; 601953）。現時点でaGVHDに対する二次治療として承認されている薬剤は、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞、ミコフェノール酸 モフェチル（MMF）のみである。cGVHDに対しても、一次治療としてステロイドが用いられるが、約半数の患者でステロイド抵抗性又は依存性となり、二次治療が必要となる。しかしながら、現時点でcGVHDに対する二次治療は確立していない（造血細胞移植ガイドラインGVHD第5版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療学会）。

ルキソリチニブリン酸塩（本薬）は、米国 Incyte 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、JAK1 及び JAK2 のリン酸化を阻害することで、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を阻害し、造血及び免疫機能に重要な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、GVHD に対する有効性が期待される。本邦では、2014 年 7 月と 2015 年 9 月に、それぞれ骨髄線維症及び真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）に係る適応で承認されている。海外では、本薬は、2011 年 11 月以降、米国、欧州等、世界 110 カ国以上で承認されており、GVHD については、aGVHD に対して 2019 年 5 月以降米国及び欧州を含む 62 カ国で、cGVHD に対して 2021 年 9 月以降米国及び欧州を含む 60 カ国で承認されている（2023 年 5 月現在）。

今般、申請者は、aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象とした国際共同試験をそれぞれ実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬は、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」を予定される効能・効果として、令和 2 年 12 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2 薬）第 496 号）されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の効力を裏付ける試験として、aGVHD 及び cGVHD モデルマウスにおける本薬の作用が検討された。各試験では溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。なお、本薬の作用機序（JAK 阻害作用）については、初回承認時に審査済みである（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）。

### 3.1. 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 aGVHD に対する効果（CTD 4.2.1.1-1）

aGVHD モデルである MHC 不適合同種造血幹細胞移植マウス<sup>1)</sup>を用いて、本薬の aGVHD に対する効果が検討された。

ステロイド未治療の aGVHD モデルにおける検討として、移植 3 日前又は移植 14 日後の MHC 不適合同種造血幹細胞移植マウス（各群 12 例）に溶媒又は本薬 60 mg/kg を 1 日 2 回、移植 35 日後まで経口投

<sup>1)</sup> BALB/c マウスに全身照射（8 Gy）を実施後、C57BL/6 マウスの骨髄細胞（ $5 \times 10^6$  個、T 細胞除去済み）及び脾細胞（ $2 \times 10^6$  個）を静脈内投与することにより作製した。

与した。aGVHD の程度の指標である aGVHD スコア<sup>2)</sup> 及び aGVHD に伴う体重減少を移植 35 日後まで評価した。また、移植 28 日後の結腸組織における炎症性サイトカイン濃度の測定、並びに免疫組織化学染色法による CD3、CD4、CD8、リン酸化 STAT3 及びリン酸化 STAT5 の発現解析を実施した。

本薬群では、溶媒群と比較して、aGVHD スコア及び体重減少率は低かった。移植 28 日後の結腸組織中において、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  及び TNF- $\alpha$  濃度が本薬群で溶媒群と比較して低かった。また、免疫組織化学染色法による発現解析の結果、本薬は JAK のシグナル下流である STAT3 及び STAT5 のリン酸化を阻害し、病変結腸組織への免疫細胞浸潤を抑制することが示された。

ステロイド抵抗性の aGVHD モデルにおける検討として、移植 14 日後の MHC 不適合同種造血幹細胞移植マウス（各群 12 例）にプレドニゾロン 1.0、0.3 又は 0.1 mg/kg を 1 日 2 回、移植 30 日後まで経口投与し、ステロイド抵抗性を確認した後、移植 31 日後より本薬 60 mg/kg の 1 日 2 回経口投与に切り替え、溶媒群には移植 14 日後より溶媒を 1 日 2 回経口投与した。aGVHD スコア及び aGVHD に伴う体重減少を移植 56 日後まで評価した。

本薬群では溶媒群と比較して、aGVHD スコア及び体重減少率は低く、死亡率も低かった。

### 3.1.2 cGVHD に対する効果 (CTD 4.2.1.1-2)

強皮症様の皮膚病変を有する cGVHD モデルマウス<sup>3)</sup>（各群 15 例）に cGVHD 症状が生じ始める移植 21 日後より溶媒又は本薬 60 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、cGVHD スコア<sup>4)</sup> 及び cGVHD に伴う体重減少を移植 56 日後まで評価した。また、移植 56 日後の皮膚及び肺試料の病理組織学的分析を実施した。

本薬群では溶媒群と比較して、cGVHD スコア及び体重減少率は低かった。また、無増悪生存期間は長く、死亡率は低かった。さらに、皮膚病変は少なく、皮膚及び肺の炎症も少なかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、造血幹細胞移植後の GVHD に対する本薬の効果は期待できると考える。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）が、本申請の対象に小児が含まれることから、本薬の毒性試験として、新たに幼若動物を用いた毒性試験の成績が提出された。

### 5.1 その他の毒性試験

<sup>2)</sup> 活動性、姿勢、被毛及び皮膚の状態に係る臨床兆候をスコア化した。

<sup>3)</sup> C57BL/6 マウスに全身照射 (8.5 Gy) を実施後、LPJ マウスの骨髓細胞 ( $1 \times 10^7$  個) 及び脾細胞 ( $4 \times 10^6$  個) を静脈内投与することにより作製した。

<sup>4)</sup> 体重変化率、活動性、姿勢、被毛及び皮膚の状態に係る臨床兆候をスコア化した。

### 5.1.1 幼若動物を用いた毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された (表 1)。X 線検査及び末梢骨定量的 CT 検査において、骨成長に対する影響が認められた。骨成長に対する影響が認められた最低用量 (生後 7 日投与開始の 5 mg/kg/日)における曝露量 (140 ng・h/mL<sup>5)</sup>)は、aGVHD の臨床推奨用量投与時の曝露量 (63.5 ng・h/mL<sup>6)</sup>)と比較して、約 2 倍であった。

表 1 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg) a)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	経口	生後 7~63 日 (1 回/日) +休薬 12 週間	0, 1.5, 5, 15	≥1.5: 白血球数・リンパ球数の低値 ≥5: 体重増加抑制、摂餌量の低値、大腿骨・腰椎のサイズの低値、脛骨近位骨幹・骨端の骨量の低値・骨構造の変化、脾臓の重量低値 15: 胸腺の重量低値、副腎の重量低値 (雄)、骨髄の造血細胞密度の低下 (雌)、脾臓の赤脾髄の細胞密度の低下  回復性: あり (脛骨近位骨幹・骨端の骨量の低値・骨構造の変化が認められた)	-	4.2.3.5.4-2
		生後 14~63 日 (1 回/日) +休薬 12 週間	0, 15	15: 体重増加抑制、摂餌量の低値、白血球数・リンパ球数の低値、網状赤血球数の低値 (雄)、胸腺・脾臓の重量低値、腰椎のサイズの低値 (雌)、脛骨近位骨幹・骨端の骨量の低値・骨構造の変化、脾臓の赤脾髄の細胞密度の低下 (雌)  回復性: あり (腰椎のサイズの低値が認められた)		
		生後 21~63 日 (1 回/日) +休薬 12 週間	0, 5, 15, 60	≥5: 体重増加抑制 (雄)、白血球数・リンパ球数の低値、脾臓の重量低値、脛骨近位骨端の骨量の低値・骨構造の変化 ≥15: 網状赤血球数の低値、副腎・胸腺の重量低値、副腎皮質の萎縮 (雄) 60: 摂餌量の低値、脾臓の赤脾髄の細胞密度の低下、骨髄の造血細胞密度の低下 (雌)、大腿骨・腰椎のサイズの低値、脛骨近位骨幹の骨量の低値・骨構造の変化  回復性: あり (大腿骨・腰椎のサイズの低値が認められた)		
		受胎能評価群 生後 21~63 日まで投与し、87~91 日から交配を開始した後、雄は 2~3 週間後、雌は妊娠 13 日に剖検	0, 5, 15, 60	雌雄生殖能・初期胚発生に影響なし		
		機序検討群 生後 7~10 日まで投与し、生後 11 日に剖検	0, 30	血清中 PINP の低値、大腿骨・上腕骨・脛骨の骨端軟骨・一次海綿骨の変性・壊死が認められた。大腿骨・上腕骨の遺伝子発現解析において、破骨細胞関連遺伝子の高値、間葉系幹細胞関連遺伝子の低値が認められた。		

a) 溶媒として 0.5% メチルセルロース溶液が使用された。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、幼若ラットを用いた毒性試験において認められた骨成長に対する影響について、以下のよう

<sup>5)</sup> 本薬 5 mg/kg/日群の生後 7 日における血漿中本薬濃度の AUC<sub>0-24h</sub> の雌雄平均値 (798 ng・h/mL) 及びラット血漿タンパク非結合率 (18%) を用いて算出した。

<sup>6)</sup> 国際共同第 III 相試験 (CINC424C2301 試験) において aGVHD 患者に本薬 1 回 20 mg を 1 日 2 回反復投与したときの AUC<sub>0-24h</sub> (AUC<sub>0-24h</sub> 961.9 ng・h/mL の 2 倍) 及びヒト血漿タンパク非結合率 (3.3%) を用いて算出した。

幼若ラットを用いた用量設定試験において 30 mg/kg/日<sup>7)</sup>以上の群で骨折、仮骨形成及び骨端軟骨変性・壊死が、幼若ラットを用いた毒性試験において 5 mg/kg/日以上以上の群で骨成長に対する影響がそれぞれ認められた。骨の変化は、投与開始齢が低日齢のラットで重症である傾向が認められ、より高日齢のラットでは、高用量が投与されたにもかかわらず低日齢ラットと比較して軽度であった。骨成長に対する影響は、骨格発育段階及び曝露量に基づいて予測することが可能であり、発達段階にある幼若期のより低日齢動物で発現すると想定される。ヒトにおいても、低年齢層での骨へのリスクは否定できない。毒性試験において回復性が認められたことから、骨成長に対する影響は可逆的と考えられるが、骨形成完了前に生じた発育遅延は、投与終了後の骨成長により十分に補填されない可能性がある。したがって、より低年齢の小児への投与に際しては、成長に及ぼす潜在的影響と期待される効果を考慮して判断する必要がある。

機構は、以下のように考える。

本薬の幼若ラットを用いた毒性試験において認められた骨成長に対する影響と本薬の JAK-STAT シグナル伝達阻害作用との関連性が示唆されること (JAKSTAT 2013; 2: e23930)、低年齢であるほど本薬の骨成長に対する影響が大きいと推定されること等を踏まえると、小児患者に本薬を投与したときに骨成長に対する影響が認められる可能性は否定できない。本薬の骨成長に対する影響を踏まえた本薬の投与時の安全性について、引き続き検討を行った (7.R.3.4.4 参照)。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された第 III 相試験における本薬未変化体の血漿中濃度の測定法は初回承認時と同一の LC/MS/MS 法 (定量下限値: 0.5 ng/mL) であることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。また、本申請に際して提出された臨床試験では、申請製剤 (5 mg 錠) が用いられた。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 CINC424C2301 <2017 年 3 月~2020 年 1 月 6 日

#### 8) カットオフ> (2021 年 4 月試験終了) )

12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者に、本薬を経口投与したときの血漿中未変化体濃度が検討された。C2301 試験では、本薬群又は BAT 群に無作為化され、BAT 群に割り付けられた被験者は、Day 28 以降に基準<sup>9)</sup>を満たす場合は本薬群にクロスオーバー (BAT→本薬群) することが可能とされた。

本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回、24 週間反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

本薬が投与された 200 例 (本薬群: 152 例及び BAT→本薬群: 48 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

<sup>7)</sup> 本薬 30 mg/kg/日群の生後 7 日における曝露量は、血漿中本薬濃度の AUC<sub>0-24h</sub> の雌雄平均値 (6730 ng·h/mL) 及びラット血漿タンパク非結合率 (18%) より、1211 ng·h/mL と算出された。

<sup>8)</sup> 全被験者が約 6 カ月間の治験を終了又はそれ以前に中止した時点。

<sup>9)</sup> 次の①又は②を満たし、かつ cGVHD の症状が認められない場合。①Day 28 に主要評価項目の奏効未達成 ②aGVHD に対する追加の全身免疫抑制剤投与が必要

薬物動態について、本薬群に早期に割り付けられた 26 例<sup>10)</sup> (15 歳以上:24 例、12 歳以上 15 歳未満:2 例) に、本薬 20 mg/日 (10 mg を 1 日 2 回) を経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、反復投与による蓄積性は認められず、年齢別で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 2 aGVHD 患者における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
20 mg/日	Day 1	全体	26	144.2±111.9	1.6 (0.5, 4.1)	713.9±831.0	2.0±0.7 <sup>e)</sup>
		15 歳以上	24	136.7±107.4	1.6 (0.5, 4.1)	719.4±864.9	2.1±0.7 <sup>d)</sup>
		12 歳以上 15 歳未満	2	234.0 <sup>b)</sup>	1.3 <sup>b)</sup>	648.9 <sup>b)</sup>	1.2 <sup>b)</sup>
	Day 7	全体	23	177.4±156.6	1.6 (0.5, 4.1)	815.3±657.9	2.1±0.6 <sup>e)</sup>
		15 歳以上	21	179.5±164.0	1.5 (0.5, 4.1)	831.6±687.1	2.2±0.5 <sup>f)</sup>
		12 歳以上 15 歳未満	2	155.5 <sup>b)</sup>	2.9 <sup>b)</sup>	644.0 <sup>b)</sup>	1.1 <sup>g)</sup>

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 2 例の平均値、c) 12 例、d) 10 例、e) 9 例、f) 8 例、g) 1 例の個別値

また、本薬群 152 例及び BAT→本薬群 48 例に、本薬 20 mg/日 (10 mg を 1 日 2 回) を経口投与したときの本薬未変化体の血漿中トラフ濃度<sup>11)</sup> は表 3 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、血漿中トラフ濃度の推移は一定であった。日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、日本人の血漿中トラフ濃度は外国人被験者の血漿中トラフ濃度の範囲であり、本薬の薬物動態に明らかに臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 3 aGVHD 患者における本薬未変化体の血漿中トラフ濃度<sup>a)</sup> (ng/mL)

群	本薬投与量		Week 1	Week 2	Week 4	Week 8
本薬群 (152 例)	20 mg/日	全体	32.1±34.8 (113)	33.0±32.9 (91)	38.0±44.5 (66)	28.5±34.5 (34)
		外国人	33.0±35.5 (106)	33.1±32.8 (84)	39.6±44.9 (63)	29.9±35.1 (32)
		日本人	19.3±19.0 (7)	31.6±37.0 (7)	4.9±2.2 (3)	5.9 <sup>b)</sup> (2)
BAT→本薬群 (48 例)	20 mg/日	全体	47.0±49.3 (28)	40.5±43.0 (23)	33.5±35.5 (19)	34.7±26.9 (9)
		外国人	48.2±50.0 (23)	43.4±43.8 (21)	36.6±36.4 (17)	34.7±26.9 (9)
		日本人	41.7±50.9 (5)	9.6 <sup>b)</sup> (2)	7.8 <sup>b)</sup> (2)	—

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与直前の血漿中濃度、b) 2 例の平均値

## 6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 試験番号 CINC424D2301 <2017 年 6 月～2020 年 5 月 8 日 12) カットオフ> (2022 年 12 月試験終了))

12 歳以上のステロイド抵抗性の cGVHD 患者に、本薬を経口投与したときの本薬未変化体の血漿中濃度が検討された。D2301 試験では、本薬群又は BAT 群に無作為化され、BAT 群に割り付けられた被験者は、基準<sup>13)</sup> を満たした場合は、第 7 サイクル Day 1 (C7D1) 以降、本薬群にクロスオーバー (BAT→本薬群) することが可能とされた。

本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回、最長 156 週間反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照)。

本薬が投与された 221 例 (本薬群:164 例、BAT→本薬群:57 例) が薬物動態解析対象集団とされた。薬物動態について、本薬群に早期に割り付けられた 20 例<sup>14)</sup> (15 歳以上:19 例、12 歳以上 15 歳未満:

<sup>10)</sup> 本薬群に早期に登録された被験者に対し、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータを検討する計画とされた。

<sup>11)</sup> 各被験者の来院時に測定された。

<sup>12)</sup> 全被験者が第 7 サイクル Day 1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点。

<sup>13)</sup> 以下のいずれかを満たした場合。①第 6 サイクル治療後に奏効 (CR 又は PR) が達成されなかった ②第 6 サイクル治療後に効果が消失 (治療中止後に再発) した ③第 7 サイクル Day 1 (C7D1) 後に不耐容となった

<sup>14)</sup> 本薬群に早期に登録された被験者に対し、本薬の血漿中薬物動態パラメータを検討する計画とされた。

1例)に、本薬 20 mg/日 (10 mg を 1 日 2 回) を経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、反復投与による蓄積性は認められず、年齢別で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 4 cGVHD 患者における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	測定時点		例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
20 mg/日	Day 1	全体	20	178.4±63.7	0.8 (0.4, 4.1)	684.5±275.0	2.5±0.7 <sup>b)</sup>
		15 歳以上	19	174.7±63.1	0.7 (0.4, 4.1)	679.9±281.7	2.5±0.7 <sup>c)</sup>
		12 歳以上 15 歳未満	1	249.0	1.0	772.5	2.7
	Day 15	全体	16	235.7±99.7	1.0 (0.4, 2.0)	1,083.5±638.8	2.4±0.4 <sup>d)</sup>
		15 歳以上	15	234.5±103.1	1.0 (0.4, 2.0)	1,108.3±653.2	2.4±0.5 <sup>e)</sup>
		12 歳以上 15 歳未満	1	253.0	0.5	710.8	2.2

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 10 例、c) 9 例、d) 7 例、e) 6 例

また、本薬群 164 例及び BAT→本薬群 57 例に、本薬 20 mg/日 (10 mg を 1 日 2 回) を経口投与したときの本薬未変化体の血漿中トラフ濃度<sup>15)</sup> は表 5 のとおりであった。個体間変動が大きいものの、血漿中トラフ濃度は一定で推移した。日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、日本人の血漿中トラフ濃度は概ね外国人被験者の血漿中トラフ濃度の範囲であり、本薬の薬物動態に明らかに臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 5 cGVHD 患者における本薬未変化体の血漿中トラフ濃度<sup>a)</sup> (ng/mL)

群	本薬投与量		第 1 サイクル		
			Day 8	Day 15	Day 22
本薬群 (164 例)	20 mg/日	全体	46.8±47.6 (23)	52.9±51.9 (104)	43.5±32.7 (19)
		外国人	44.3±49.1 (21)	48.9±50.0 (87)	39.2±24.1 (17)
		日本人	73.1 <sup>b)</sup> (2)	73.3±58.2 (17)	79.8 <sup>b)</sup> (2)
BAT→本薬群 (57 例)	20 mg/日	全体	—	55.8±71.1 (34)	—
		外国人	—	44.9±46.3 (32)	—
		日本人	—	229.0 <sup>b)</sup> (2)	—

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本薬投与直前の血漿中濃度、b) 2 例の平均値

### 6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

国際共同第 III 相試験 (C2301 試験及び D2301 試験) 及び海外第 II 相試験 (INCB 18424-271 試験<sup>16)</sup>) で得られた本薬未変化体の血漿中濃度 (482 例、4,771 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: Monolix Version 2019R2)。なお、本薬の薬物動態は、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の共変量<sup>17)</sup> 探索の結果、①CL/F、②Vc/F、③Vp/F 及び④Ka に対する共変量として、それぞれ①BSA 及び aGVHD/cGVHD の違い、②BSA 及び aGVHD/cGVHD の違い、③aGVHD 患者の下部消化管障害並びに④aGVHD 患者の下部消化管障害及び aGVHD/cGVHD の違いが選択された。

下部消化管障害がある場合は、Ka が減少し Vp/F が増加すると推定されるため、C<sub>max</sub> が低下する可能性が示唆されるものの、AUC への影響はないと考えられる。また、aGVHD に比べ cGVHD では、Ka が増加し Vc/F 及び CL/F が減少すると推定されるため、血漿中濃度が上昇する可能性が示唆されるものの、

<sup>15)</sup> 各被験者の来院時に測定された。

<sup>16)</sup> 12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象に本薬 5 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、Day 3 までに血液学的検査値の悪化及び副作用が認められなかった場合は 10 mg を 1 日 2 回、約 9 カ月間反復経口投与した試験。

<sup>17)</sup> 共変量として、年齢、性、人種、体重、BSA、腎機能 (CL<sub>cr</sub> に基づく腎機能正常又は軽度 (60 mL ≤ CL<sub>cr</sub>)、中等度 (30 mL < CL<sub>cr</sub> ≤ 59 mL) 及び重度 (15 mL < CL<sub>cr</sub> ≤ 30 mL))、疾患の重症度、aGVHD 患者の下部消化管障害、総ビリルビン (aGVHD 患者の肝病変のステージ及び肝機能に関する因子として検討)、aGVHD 又は cGVHD 及び併用薬 (中程度及び強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤並びにフルコナゾール (CYP3A4 及び CYP2C9 に対し阻害作用を有する薬剤)) が検討された。

モデルシミュレーションから得られた本薬未変化体の血漿中濃度の比較を行った結果、大きな違いは認められなかった。また、BSA の増大により CL/F 及び Vc/F が増大すると推定されるため、BSA が 1.5 m<sup>2</sup> 未満/以上でモデルシミュレーションから得られた本薬未変化体の血漿中濃度の比較を行った結果、大きな違いは認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 GVHD 患者における本薬の薬物動態について

申請者は、GVHD 患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータを比較したところ、投与初日の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> は、aGVHD 患者と比較して cGVHD 患者で高い傾向が認められたものの、個体間変動が大きく、aGVHD 患者と cGVHD 患者の血漿中本薬濃度推移の分布は概ね重なっていた。また、国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）及び海外第 II 相試験（INCB 18424-271 試験）の本薬未変化体の血漿中濃度から構築した母集団薬物動態解析（6.2.3 参照）において、CL/F、Vc/F 及び Ka に対する共変量として aGVHD/cGVHD の違いが選択されたが、モデルシミュレーションから得られた本薬未変化体の血漿中濃度の比較を行った結果、大きな違いは認められなかった。

なお、国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）では、12 歳以上の小児についても成人と同一用量であったが、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ及び本薬未変化体の血漿中トラフ濃度に成人と比較して臨床的に問題となるような差異は認められず、母集団薬物動態解析においても共変量として年齢は選択されなかった。

以上より、aGVHD 患者と cGVHD 患者における本薬の薬物動態に临床上問題となるような大きな差異はないと考える。

また、国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）及び海外第 II 相試験（INCB 18424-271 試験）の本薬未変化体の血漿中濃度から構築した母集団薬物動態解析（6.2.3 参照）において、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、ベースラインの腎機能と薬物動態パラメータに関連は認められず、腎機能別（腎機能正常、軽度、中等度及び重度）の本薬未変化体の血漿中濃度についても違いは認められなかった。同様に、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、ベースラインの総ビリルビンと薬物動態パラメータに関連は認められず、肝機能別<sup>18)</sup>（肝機能正常、軽度、中等度及び重度）の本薬未変化体の血漿中濃度についても違いは認められなかった。したがって、本薬の現行の添付文書の注意喚起を継続することで問題ないとする。

併用薬について、本薬は CYP3A で代謝され、また、CYP3A に比べて寄与率は小さいものの CYP2C9 によっても代謝される（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）ことから、添付文書において、CYP3A 阻害作用を有する薬剤、CYP2C9 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 誘導する薬剤は併用注意とされている。母集団薬物動態解析では共変量に選択されていないものの、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及びフルコナゾールの併用により、本薬未変化体の血漿中トラフ濃度が 1.49～1.78 倍上昇すると推測された。したがって、本薬の現行の添付文書において注意喚起しているように、aGVHD 患者及び cGVHD 患者においても、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及びフルコナゾール併用時には、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必要があると考える。

<sup>18)</sup> ビリルビン及び AST に基づき分類された。

機構は、本薬の薬物動態について適切に考察されており、それに基づいて適切な注意喚起がなされていると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 GVHD 患者を含む国際共同第 III 相試験が提出された (表 6)。

表 6 臨床試験の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	群、例数	本薬の用法・用量の概略	主要評価項目
国際共同	III	CINC424 C2301	12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者	非盲検 標準治療対照	本薬群：154 例（日本人 9 例） BAT 群：155 例（日本人 21 例） BAT→本薬群（Day 28 以降）： 49 例（日本人 6 例）	10 mg を 1 日 2 回 24 週間経口投与 Day 28 に奏効が認められなかった場合は、投与中止 奏効が認められた場合は、本薬を Day 56 から 2 カ月（56 日）ごとに減量し中止	Day 28 の奏効率
		CINC424 D2301	12 歳以上のステロイド抵抗性の cGVHD 患者	非盲検 標準治療対照	本薬群：165 例（日本人 22 例） BAT 群：164 例（日本人 15 例） BAT→本薬群（C7D1 以降）： 61 例（日本人 2 例）	10 mg を 1 日 2 回 156 週間経口投与 奏効が認められた場合は、本薬を第 7 サイクル Day 1（C7D1）から 2 カ月（56 日）ごとに減量し中止	C7D1 の奏効率

提出された臨床試験の有効性評価等に用いられた各臓器の臓器障害ステージ（C2301 試験）及び障害スコア（D2301 試験）は、それぞれ表 7 及び表 8、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 9 のとおりであった。

表 7 C2301 試験における各臓器の臓器障害ステージ（国際標準基準）

ステージ	皮膚 (活動性のある紅斑のみ)	肝臓 (総ビリルビン)	上部消化管	下部消化管 (下痢便)
0	活動性のある GVHD の発疹（紅斑）なし	<2.0 mg/dL	症状なし又は 間欠的な悪心、嘔吐若しくは 食欲不振	成人： <500 mL/日又は<3 回/日 小児： <10 mL/kg/日又は<4 回/日
1	斑状丘疹状皮膚疹 <25%BSA	2.0-3.0 mg/dL	持続する悪心、嘔吐又は食欲 不振	成人： 500-999 mL/日又は 3-4 回/日 小児： 10-19.9 mL/kg/日又は 4-6 回/日
2	斑状丘疹状皮膚疹 25-50%BSA	3.1-6.0 mg/dL	—	成人： 1,000-1,500 mL/日又は 5-7 回/日 小児： 20-30 mL/kg/日又は 7-10 回/日
3	斑状丘疹状皮膚疹 >50%BSA	6.1-15.0 mg/dL	—	成人： >1,500 mL/日又は>7 回/日 小児： >30 mL/kg/日又は>10 回/日
4	水泡形成と落屑 (>5%BSA) を伴 う全身性紅斑症 (>50%BSA)	>15.0 mg/dL	—	高度の腹痛（土イレウス） 又は肉眼的血便（量によらない）

表 8 D2301 試験における各臓器の障害スコア (NIH 基準等)

臓器 <sup>a)</sup>	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
皮膚 <sup>a)</sup>	BSA スコア			
	無症状	1-18%BSA	19-50%BSA	>50%BSA
	特異的皮膚 GVHD スコア			
	硬化性病変なし		浅在性硬化病変 (つまみあげられる)	深在性硬化病変、つまみあげられない、可動性の障害又は潰瘍のいずれかに該当する
眼	無症状	軽度 dry eye (日常生活に支障なし<点眼 1日3回まで)、無症状の角結膜炎)	中等度 dry eye (日常生活に軽度支障あり<点眼 1日4回以上)、視力障害なし)	高度 dry eye (日常生活に高度支障あり、眼症状のため労働不可又は視力障害)
口腔	無症状	軽症 (経口摂取に影響なし)	中等症 (経口摂取が軽度障害される)	高度障害 (経口摂取が高度に障害される)
食道 <sup>b)</sup> 上部消化管 <sup>b)</sup> 下部消化管 <sup>b)</sup>	無症状	5%以上の体重減少を伴わない消化器症状	5-15%の体重減少を伴う消化器症状又は日常生活に影響しない中等度の下痢	15%以上の体重減少を伴う消化器症状、食道拡張又は日常生活に影響する高度の下痢
肝臓	総ビリルビン : <ULN ALT : <ULN×3 ALP : <ULN×3	総ビリルビン : <ULN ALT : ULN×3-ULN×5 ALP : ≥ULN×3	総ビリルビン : ≤3 mg/dL ALT : >ULN×5	総ビリルビン : >3 mg/dL
肺 <sup>c)</sup>	%FEV1			
	>80%	60-79%	40-59%	<39%
	NIH 肺スコア (症状スコア)			
	無症状	階段昇降時息切れ	歩行時息切れ	安静時息切れ又は酸素を要する
関節・筋膜 <sup>d)</sup>	P-ROM score			
	肩 (1-7)、肘 (1-7)、手首・指 (1-7) 及び足指 (1-4) のそれぞれのスコアを合計 (4-25)			
	NIH 関節スコア・NIH 筋膜スコア			
	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮又は可動制限	日常生活に軽度支障のある拘縮、可動制限又は筋膜炎による紅斑	日常生活に高度支障をきたす拘縮又は可動制限 (靴紐結び、ボタンがけ、着衣等不能)

a) BSA スコア及び特異的皮膚 GVHD スコアのうち、高い方のスコアを用いた。

b) 食道、上部消化管及び下部消化管については、それぞれでスコアリングした。

c) NIH 肺スコア (症状スコア) ではなく、%FEV1 でスコアリングすることが治験実施計画書で規定されていたものの、%FEV1 が得られなかった被験者は NIH 肺スコア (症状スコア) でスコアリングすることとされた。

d) P-ROM score 及び NIH 関節スコア・NIH 筋膜スコアでそれぞれスコアリングすることが治験実施計画書で規定されていたものの、P-ROM score が得られなかった被験者は NIH 関節スコア・NIH 筋膜スコアのみでスコアリングすることとされた。

表 9 主な効果判定基準

評価	定義	
	C2301 試験 (表 7)	D2301 試験 (表 8)
対象臓器	皮膚、肝臓、上部消化管、下部消化管	皮膚、眼、口、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜
奏効		
完全奏効 (CR)	評価可能な全臓器で aGVHD の評価ステージが 0 (aGVHD の全徴候及び症状の完全消失) であり、aGVHD の早期進行、混合奏効又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。	新規全身療法の開始又は追加なく評価可能な全臓器で cGVHD の徴候及び症状が完全消失した場合。
部分奏効 (PR)	aGVHD の徴候又は症状を呈する 1 つ以上の臓器で 1 ステージ改善し、他の臓器又は部位に進行が認められず、aGVHD の早期進行、混合奏効又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。	新規全身療法の開始又は追加なく、1 つ以上の臓器に改善 (例: 4~7 段階評価で 1 ポイント以上の改善、10~12 段階評価で 2 ポイント以上の改善、関節・筋膜の P-ROM スコアで 1 ポイント以上の改善) が認められ、かつその他の臓器又は部位に進行が認められない場合。
効果不十分		
無効	aGVHD を呈するいずれの臓器でも、改善も増悪も認められない。	安定又は cGVHD を呈するいずれの臓器においても改善が認められない。
混合奏効	1 つ以上の臓器で aGVHD 重症度が少なくとも 1 ステージ改善したが、他の臓器の進行又は新たな臓器で aGVHD の徴候又は症状が認められる。	1 つ以上の臓器で CR 又は PR が認められるが、別の臓器で進行が認められる。
進行	1 つ以上の臓器で 1 ステージ以上増悪し、かついずれの発症臓器でも改善が認められない。	1 つ以上の臓器に増悪が認められ、かつ他のいずれの臓器にも CR 又は PR が認められない。

## 7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CINC424C2301 <2017 年 3 月~2020 年 1 月 6 日

#### 19) カットオフ> (2021年4月試験終了)

12歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者 (表 10) (目標症例数: 308 例<sup>20)</sup> (各群 154 例)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同標準治療対照無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む 22 カ国 105 施設 (国内 14 施設) で実施された。

C2301 試験では、本薬群又は現状で利用可能な最良の治療 (BAT) 群<sup>21)</sup> に無作為化され、BAT 群に割り付けられた被験者は、Day 28 以降に基準<sup>9)</sup> を満たす場合は本薬群にクロスオーバー (BAT→本薬群) することが可能とされた。

表 10 主な選択基準及び除外基準

##### <選択基準>

- ・ドナーから骨髄、末梢血幹細胞又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者。
- ・同種幹細胞移植後に、全身免疫抑制療法を必要とする、国際標準基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 4-10) に基づいてグレード II~IV の aGVHD と診断された患者。
- ・好中球数 > 1,000/mm<sup>3</sup> かつ血小板数 ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> であり、治験開始前 48 時間以内に骨髄及び血小板の生着が確認された患者。
- ・高用量全身副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日) を単独又はカルシニューリン阻害薬 (CNI) 併用で投与し、かつ以下のいずれかを満たす、ステロイド抵抗性 aGVHD の確定診断を受けている患者。
  - ・グレード II~IV の aGVHD の治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド±CNI の投与開始時点の臓器のステージと比較し、3 日以上後の臓器評価で進行が認められる。
  - ・グレード II~IV の aGVHD の治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド±CNI の投与開始時点の臓器のステージと比較し、7 日後の臓器評価で PR 以上を達成できない。
- ・以下のいずれかの基準を満たす副腎皮質ステロイド漸減が困難な患者
  - ・メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日 (又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日) 以上まで副腎皮質ステロイドを増量する必要がある。
  - ・メチルプレドニゾロンを 7 日以上継続して 0.5 mg/kg/日 (又はプレドニゾン換算量 0.6 mg/kg/日) 未満まで漸減することができない。

##### <除外基準>

- ・ステロイド抵抗性 aGVHD に対する全身療法を 2 種類以上実施している患者。
- ・過去 6 カ月以内に先行した同種幹細胞移植が不成功であった患者。
- ・原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者、同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた患者又は悪性腫瘍早期再発の緊急治療として免疫抑制療法の急速な中止が必要であると判断された患者。
- ・コントロール不良な活動性感染症又はウイルス感染 (CMV、EB ウイルス、ヒトヘルペスウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス等) を有する患者。

本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回、24 週間反復経口投与することとされ、表 11 に従い用量調節することとされた。ただし、Day 28 に奏効 (CR 又は PR) を達成しなかった場合は、投与中止することとされた。なお、奏効 (CR 又は PR) が認められた場合は、本薬を Day 56 から 2 カ月 (56 日) ごとに 1 段階減量し中止する<sup>22)</sup> こととされた。なお、いずれの群においてもステロイド及び CNI (シクロスポリン又はタクロリムス) の併用が可能とされた。

<sup>19)</sup> 全被験者が約 6 カ月間の治験を終了又はそれ以前に中止した時点。

<sup>20)</sup> aGVHD の二次治療に対する 29 の試験成績から二次治療における奏効率は 58% と算出した報告 (Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1150-63) を参考に、BAT 群においては、C2301 試験の層別因子である aGVHD の重症度別 (グレード II、グレード III 及びグレード IV) の被験者比を 0.2 : 0.4 : 0.4 と想定した上で、重症度別の奏効率をそれぞれ 69%、59% 及び 50%、全体の奏効率を 57% と仮定された。本薬群における奏効率は、aGVHD 患者に本薬を投与したレトロスペクティブ調査において奏効率が 81.5% であったとの報告 (Leukemia 2015; 29: 2062-8) を参考に、C2301 試験は前向き試験であることも踏まえ 75% と仮定された。これらの仮定に基づき、BAT 群と比較して本薬群の奏効率の増加は 18%、オッズ比としては 2.25 が仮定された。有意水準片側 2.5% のもとで aGVHD の重症度で層別化した CMH 検定を適用する場合、90% の検出力を確保するには 308 例 (割付比率 1 : 1) が必要と算出された。

<sup>21)</sup> 治療法は無作為化前に決定することとされ、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、MMF、エタネルセプト (遺伝子組換え)、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、低用量メトトレキサート、体外フォトフェレーシス治療、エベロリムス、シロリムス又はヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療から 1 つが選択された。

<sup>22)</sup> 副腎皮質ステロイドを中止 (Day 7 以降に 5 日ごとに 10% 減量を開始し、Day 56 にかけて漸減し中止) した後に、本薬の減量を開始することとされた。なお、24 週までに本薬の漸減を完了できない場合は、最大 96 週までに完了することとされた。

表 11 本薬の用量調節方法

開始用量	20 mg/日 (10 mg を 1 日 2 回)	
用量調節範囲	5~20 mg/日	
	段階	用量
	1	10 mg/日 (5 mg を 1 日 2 回)
	2	5 mg/日 (5 mg を 1 日 1 回)
用量調節基準		
有害事象が認められた場合	好中球減少症	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数 500/mm<sup>3</sup>以上 750/mm<sup>3</sup>未満：1 段階減量。1000/mm<sup>3</sup>以上に回復後、減量前の用量で再開。</li> <li>好中球数 500/mm<sup>3</sup>未満：投与中断。500/mm<sup>3</sup>以上に回復後、1 段階減量した上で再開。14 日以内に回復しない場合は、投与中止。</li> </ul>
	血小板減少症	<ul style="list-style-type: none"> <li>血小板数 15,000/mm<sup>3</sup>以上 20,000/mm<sup>3</sup>未満：1 段階減量。7 日以内に回復した場合、減量前の用量に戻し、7 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持。</li> <li>血小板数 15,000/mm<sup>3</sup>未満：投与中断。20,000/mm<sup>3</sup>以上に回復後、1 段階減量した上で再開。25,000/mm<sup>3</sup>以上に回復した場合、減量前の用量に戻す。14 日以内に回復しない場合は、投与中止。</li> </ul>
	血清クレアチニン増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>基準値上限の 1.5 倍超 3 倍以下：1 段階減量。基準値上限の 1.5 倍以下に回復後、減量前の用量で再開。</li> <li>基準値上限の 3 倍超 6 倍以下：投与中断。基準値上限の 3 倍以下に回復後、1 段階減量した上で再開。</li> <li>基準値上限の 6 倍超：投与中止。</li> </ul>
	総ビリルビン増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>基準値上限の 3 倍超 5 倍以下：1 段階減量。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、減量前の用量に戻し、14 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持。</li> <li>基準値上限の 5 倍超 10 倍以下：投与中断。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、同用量で再開。14 日以内に未回復の場合、基準値上限の 3 倍以下に回復後、1 段階減量した上で再開。</li> <li>基準値上限の 10 倍超：投与中断。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、1 段階減量した上で再開。14 日以内に未回復の場合、投与中止。</li> </ul>
	AST 増加又は ALT 増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>基準値上限の 3 倍超 5 倍以下かつベースライン値が基準値上限の 3 倍以下：用量を維持するが、48~72 時間以内の再検査でも再度確認された場合は 1 段階減量。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、減量前の用量に戻し、14 日以内に未回復の場合には 1 段階減量を維持。</li> <li>ベースライン値が基準値上限の 3 倍超 5 倍以下：用量維持。</li> <li>基準値上限の 5 倍超 10 倍以下：投与中断。14 日以内に基準値上限の 5 倍以下に回復した場合、同用量で再開。14 日以内に未回復の場合、基準値上限の 5 倍以下に回復後、1 段階減量した上で再開。</li> <li>基準値上限の 10 倍超 20 倍以下：投与中断。基準値上限の 5 倍以下に回復した場合、1 段階減量した上で再開。</li> <li>基準値上限の 20 倍超： <ul style="list-style-type: none"> <li>①治験責任医師により臨床的ベネフィットが得られていると判断された場合は、投与中断し、基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、1 段階減量した上で再開。再度基準値上限の 5 倍超となった場合、投与中止。</li> <li>②治験責任医師により臨床的ベネフィットが得られていると判断されなかった場合は投与中止。</li> </ul> </li> </ul>
	アミラーゼ増加又はリパーゼ増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>基準値上限の 2 倍超 5 倍以下：投与中断。7 日以内に基準値上限の 2 倍以下に回復した場合、同用量で再開。7 日以内に未回復の場合、基準値上限の 2 倍以下に回復後、1 段階減量した上で再開。</li> <li>基準値上限の 5 倍超：投与中止。</li> </ul>
	高血圧	<ul style="list-style-type: none"> <li>CTCAE グレード 3：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。</li> <li>CTCAE グレード 4：投与中止。</li> </ul>
	肺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 3 以上：投与中止。</li> </ul>
	下痢	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 3：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。</li> <li>グレード 4：投与中止。</li> </ul>
	発疹又は光感受性	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 3：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。7 日以内にグレード 2 以下に回復した場合、減量前の用量に戻し、7 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持。</li> <li>グレード 4：投与中止。</li> </ul>
	その他の有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 3：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。グレード 3 以上の嘔吐又はグレード 3 の悪心の場合、(各施設の診療基準に従って) 制吐剤でコントロールできないときのみ投与中断。</li> <li>グレード 4：投与中止。</li> </ul>

無作為に割り付けられた 310 例 (本薬群 154 例 (日本人 9 例) 及び BAT 群 156 例 (日本人 21 例) )

のうち、同意取得前に無作為化された BAT 群の 1 例を除く 309 例（本薬群 154 例〈日本人 9 例〉及び BAT 群 155 例〈日本人 21 例〉）が FAS、治験治療が 1 回以上実施された 302 例（本薬群 152 例〈日本人 9 例〉及び BAT 群 150 例〈日本人 21 例〉）が安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

データカットオフ時点までの全被験者における治験薬の総投与期間の中央値（最小値，最大値）は、本薬群 63.0（6.0, 463.0）日及び BAT 群 29.0（1.0, 188.0）日であった。日本人被験者における治験薬の総投与期間は、本薬群 72.0（14.0, 335.0）日及び BAT 群 29.0（1.0, 68.0）日であった。

中止例は 250 例（本薬群 116 例〈日本人 7 例〉及び BAT 群 134 例〈日本人 18 例〉）であり、中止理由の内訳は「効果不十分」101 例（本薬群 32 例及び BAT 群 69 例〈日本人 9 例〉）、「死亡」46 例（本薬群 25 例及び BAT 群 21 例〈日本人 2 例〉）、「有害事象」33 例（本薬群 27 例〈日本人 4 例〉及び BAT 群 6 例）、「治験中止基準に該当」21 例（本薬群 12 例及び BAT 群 9 例〈日本人 1 例〉）、「再発」21 例（本薬群 8 例〈日本人 1 例〉及び BAT 群 13 例〈日本人 4 例〉）、「医師判断」15 例（本薬群 6 例〈日本人 2 例〉及び BAT 群 9 例〈日本人 1 例〉）、「同意撤回」10 例（本薬群 4 例及び BAT 群 6 例〈日本人 1 例〉）、「生着不全」2 例（本薬群 2 例）及び「同意取得前に無作為化された」1 例（BAT 群 1 例）であった。

なお、Day 28 以降に BAT 群から本薬群にクロスオーバーした被験者（BAT→本薬群）は 31.6%（49/155 例）であり、データカットオフ時点までの本薬の総投与期間の中央値（最小値，最大値）は、61.0（2.0, 383.0）日であった。BAT→本薬群の日本人被験者は 28.6%（6/21 例）であり、データカットオフ時点までの本薬の総投与期間の中央値（最小値，最大値）は、38.0（8.0, 259.0）日であった。

有効性について、主要評価項目である「Day 28 の奏効率（CR 又は PR を認めた被験者の割合）」は表 12 のとおりであり、本薬群の BAT 群に対する統計学的有意差が示された（ $p < 0.0001$ 、有意水準片側 2.5%、CMH 検定）。

表 12 Day 28 の奏効率<sup>a)</sup>及び総合効果判定（FAS）

		本薬群 (154 例)	BAT 群 (155 例)
総合 効果 判定	CR	34.4% (53 例)	19.4% (30 例)
	PR	27.9% (43 例)	20.0% (31 例)
	無効	4.5% (7 例)	6.5% (10 例)
	混合奏効	6.5% (10 例)	11.0% (17 例)
	進行	2.6% (4 例)	8.4% (13 例)
	その他 <sup>b)</sup>	0.6% (1 例)	4.5% (7 例)
	評価不能 <sup>c)</sup>	23.4% (36 例)	30.3% (47 例)
奏効率 [95%CI] <sup>d)</sup>		62.3 [54.2, 70.0] % (96 例)	39.4 [31.6, 47.5] % (61 例)
オッズ比 <sup>e)</sup>		2.64 [1.65, 4.22]	
p 値 <sup>e)f)</sup>		<0.0001	

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

b) 奏効（CR 又は PR）を認めたものの、治験責任医師の判断により全身療法を追加

c) 死亡、早期中止又は欠測

d) 二項分布の正確な両側 95% 信頼区間

e) aGVHD のグレード II～IV を層別因子とした CMH 検定

f) 有意水準片側 2.5%

Day 28 までの安全性<sup>23)</sup> について、全集団における有害事象は本薬群 96.1%（146/152 例）及び BAT 群 94.7%（142/150 例）に、副作用は本薬群 52.0%（79/152 例）及び BAT 群 28.7%（43/150 例）に認められた。日本人集団における有害事象は本薬群 100%（9/9 例）及び BAT 群 90.5%（19/21 例）に、副作用は

<sup>23)</sup> Day 28 以降に BAT 群から本薬群にクロスオーバーすることが可能とされたことから、本薬群と BAT 群の比較は Day28 までに発現した事象に基づき解析した。

本薬群 88.9% (8/9 例) 及び BAT 群 47.6% (10/21 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (Day 28 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
全有害事象	96.1 (146)	94.7 (142)	100 (9)	90.5 (19)
血小板減少症	32.9 (50)	18.7 (28)	44.4 (4)	4.8 (1)
貧血	30.3 (46)	28.0 (42)	55.6 (5)	19.0 (4)
CMV 感染	25.7 (39)	20.7 (31)	22.2 (2)	9.5 (2)
末梢性浮腫	18.4 (28)	17.3 (26)	22.2 (2)	9.5 (2)
血小板数減少	17.1 (26)	14.0 (21)	44.4 (4)	23.8 (5)
好中球減少症	15.8 (24)	12.7 (19)	11.1 (1)	9.5 (2)
低カリウム血症	13.8 (21)	16.7 (25)	11.1 (1)	23.8 (5)
高血圧	10.5 (16)	9.3 (14)	0	9.5 (2)
低アルブミン血症	10.5 (16)	10.7 (16)	11.1 (1)	19.0 (4)
低マグネシウム血症	10.5 (16)	12.7 (19)	0	9.5 (2)
発熱	10.5 (16)	12.0 (18)	0	9.5 (2)
下痢	9.2 (14)	10.0 (15)	0	0
白血球数減少	9.2 (14)	9.3 (14)	33.3 (3)	19.0 (4)
低リン酸血症	8.6 (13)	9.3 (14)	11.1 (1)	9.5 (2)
悪心	8.6 (13)	6.0 (9)	33.3 (3)	0
低カルシウム血症	7.9 (12)	7.3 (11)	0	9.5 (2)
腹痛	7.2 (11)	6.0 (9)	0	4.8 (1)
敗血症	7.2 (11)	4.0 (6)	11.1 (1)	0
好中球数減少	6.6 (10)	10.0 (15)	11.1 (1)	14.3 (3)
ALT 増加	6.6 (10)	7.3 (11)	22.2 (2)	4.8 (1)
嘔吐	6.6 (10)	4.7 (7)	22.2 (2)	0
急性腎障害	6.6 (10)	2.7 (4)	22.2 (2)	4.8 (1)
高血糖	5.9 (9)	9.3 (14)	11.1 (1)	4.8 (1)
エプスタイン・バーウイルス感染	5.9 (9)	5.3 (8)	11.1 (1)	9.5 (2)
低γグロブリン血症	5.9 (9)	3.3 (5)	0	4.8 (1)
低血圧	5.3 (8)	6.0 (9)	0	9.5 (2)
尿路感染	5.3 (8)	4.7 (7)	0	0
高カリウム血症	5.3 (8)	4.0 (6)	11.1 (1)	23.8 (5)
汎血球減少症	5.3 (8)	4.0 (6)	0	0
白血球減少症	5.3 (8)	1.3 (2)	0	0
転倒	5.3 (8)	0.7 (1)	0	0
γGTP 増加	4.6 (7)	7.3 (11)	0	9.5 (2)
肺炎	3.9 (6)	5.3 (8)	11.1 (1)	4.8 (1)
血中ビリルビン増加	3.3 (5)	8.7 (13)	11.1 (1)	0
AST 増加	3.3 (5)	5.3 (8)	11.1 (1)	4.8 (1)
四肢痛	2.6 (4)	5.3 (8)	0	4.8 (1)

MedDRA/J ver 22.1

発現割合% (発現例数)

表 14 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用 (Day 28 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
全副作用	52.0 (79)	28.7 (43)	88.9 (8)	47.6 (10)
血小板減少症	19.1 (29)	4.0 (6)	44.4 (4)	0
貧血	11.2 (17)	3.3 (5)	33.3 (3)	0
血小板数減少	11.2 (17)	4.7 (7)	44.4 (4)	9.5 (2)
好中球減少症	7.2 (11)	1.3 (2)	11.1 (1)	0
白血球数減少	5.9 (9)	4.7 (7)	22.2 (2)	14.3 (3)
好中球数減少	5.3 (8)	2.7 (4)	11.1 (1)	4.8 (1)

MedDRA/J ver 22.1

発現割合% (発現例数)

全集団における Day 28 までの有害事象による死亡は、本薬群 7.9% (12/152 例) 及び BAT 群 11.3% (17/150 例) に認められた (表 15)。このうち、日本人集団における死亡は、BAT 群の 1 例 (肺水腫

24) ) に認められた。

表 15 死亡に至った有害事象 (Day 28 まで) (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
本薬群	敗血症 <sup>a)</sup> 及び敗血症性ショック (各 3 例)、シェードモナス性敗血症 <sup>a)</sup> 、心停止、全身健康状態異常、肺炎、呼吸障害、呼吸不全、気道感染及び細菌性気道感染 (各 1 例)、重複あり
BAT 群	敗血症性ショック、肺炎、呼吸不全及び移植片対宿主病 (各 3 例)、敗血症 <sup>a)</sup> (2 例)、肝不全 <sup>a)</sup> 、腎盂腎炎 <sup>a)</sup> 、多臓器機能不全症候群 <sup>a)</sup> 、急性腸管移植片対宿主病、急性呼吸不全、脳梗塞、呼吸困難、肺水腫及びブドウ球菌感染 (各 1 例)、重複あり

MedDRA/J ver.22.1

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象 (本薬群 2 例 : 各 1 例、BAT 群 3 例 : 各 1 例、重複あり)

全集団における Day 28 までの重篤な有害事象は、本薬群 37.5% (57/152 例) 及び BAT 群 34.0% (51/150 例) に、重篤な副作用は本薬群 11.2% (17/152 例) 及び BAT 群 8.0% (12/150 例) に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は本薬群 22.2% (2/9 例) 及び BAT 群 33.3% (7/21 例) に、重篤な副作用は本薬群 22.2% (2/9 例) 及び BAT 群 14.3% (3/21 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は、それぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。認められた重篤な副作用のうち、本薬群の敗血症、シェードモナス性敗血症、肺塞栓症、好中球数減少及び汎血球減少症並びに BAT 群の敗血症、肝不全、腎盂腎炎、腎不全、腎尿細管壊死、急性呼吸窮迫症候群、肺硬化及び急性腎障害の転帰は未回復であった。

表 16 全集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた重篤な有害事象 (Day 28 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
全ての重篤な有害事象	37.5 (57)	34.0 (51)	22.2 (2)	33.3 (7)
敗血症	5.3 (8)	2.0 (3)	11.1 (1)	0
下痢	3.3 (5)	0.7 (1)	0	0
CMV 感染	2.6 (4)	3.3 (5)	0	0
呼吸不全	2.6 (4)	2.7 (4)	0	0
敗血症性ショック	2.6 (4)	2.7 (4)	0	0
汎血球減少症	2.0 (3)	0	0	0
肺炎	2.0 (3)	2.0 (3)	0	0
発熱	2.0 (3)	1.3 (2)	0	0
移植片対宿主病	0	2.0 (3)	0	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合% (発現例数)

表 17 全集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた重篤な副作用 (Day 28 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
全ての重篤な副作用	11.2 (17)	8.0 (12)	22.2 (2)	14.3 (3)
敗血症	2.0 (3)	0.7 (1)	11.1 (1)	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合% (発現例数)

全集団における Day 28 までの投与中止に至った有害事象は、本薬群 11.2% (17/152 例 : 貧血及び血小板減少症〈各 3 例〉、汎血球減少症〈2 例〉、心停止、認知障害、ウイルス性膀胱炎、全身健康状態異常、低酸素症、腸閉塞、白血球減少症、微小血管症、好中球数減少、クレブシエラ菌性肺炎、シェードモナス性敗血症、肺塞栓症、発熱、細菌性気道感染、敗血症、頻脈及びウイルス感染〈各 1 例〉、重複

24) 61歳女性。原疾患は骨髄異形成症候群。BAT として、Day 1 にインフリキシマブ (遺伝子組換え) が投与されたものの、治療効果不十分と判断され初回投与のみで終了。Day 3 にメチルプレドニゾロンからプレドニゾンに変更、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の投与を開始。Day 7 に有害事象 (詳細不明) によりタクロリムスの投与が中断、Day 21 にシクロスボリンの投与に変更。Day 28 に再度タクロリムスの投与に変更され、同日でヒト骨髄由来間葉系幹細胞の投与は終了。Day 31 に、Day 11 より認められていた胸水が増悪し、肺水腫が出現。酸素投与が行われたものの、同日死亡。肺水腫と BAT との因果関係は否定された。

あり)及びBAT群4.0%(6/150例:貧血、急性呼吸不全、エプスタイン・バーウイルス感染、溶血、ミオパチー、肺炎、腎盂腎炎、呼吸不全及び敗血症性ショック〈各1例〉、重複あり)に認められた。投与中止に至った副作用は、本薬群6.6%(10/152例:血小板減少症〈3例〉、貧血〈2例〉、肺塞栓症、好中球数減少、汎血球減少症、ウイルス感染、白血球減少症、ウイルス性膀胱炎及び敗血症〈各1例〉、重複あり)及びBAT群1.3%(2/150例:溶血、肺炎、腎盂腎炎及び貧血〈各1例〉、重複あり)に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は本薬群11.1%(1/9例:敗血症)及びBAT群0%(0/21例)に認められ、本薬群の1例は副作用と判断されたが、転帰は回復であった。

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの安全性について、全集団201例(本薬群152例及びBAT→本薬群49例)<sup>25)</sup>では、有害事象が98.5%(198/201例)に、副作用が66.2%(133/201例)に認められた。日本人集団15例(本薬群9例及びBAT→本薬群6例)<sup>26)</sup>では、有害事象が100%(15/15例)に、副作用が86.7%(13/15例)に認められた。全集団で10%以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表18及び表19のとおりであった。

表18 全集団で10%以上に認められた有害事象(データカットオフ時点まで)(安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	全体 (201例)	本薬群 (152例)	BAT→本薬群 (49例)	全体 (15例)	本薬群 (9例)	BAT→本薬群 (6例)
全有害事象	98.5 (198)	99.3 (151)	95.9 (47)	100 (15)	100 (9)	100 (6)
貧血	37.8 (76)	40.1 (61)	30.6 (15)	46.7 (7)	55.6 (5)	33.3 (2)
血小板減少症	35.3 (71)	36.8 (56)	30.6 (15)	33.3 (5)	44.4 (4)	16.7 (1)
CMV感染	27.9 (56)	30.9 (47)	18.4 (9)	20.0 (3)	33.3 (3)	0
好中球減少症	23.4 (47)	24.3 (37)	20.4 (10)	6.7 (1)	11.1 (1)	0
低カリウム血症	22.4 (45)	22.4 (34)	22.4 (11)	20.0 (3)	11.1 (1)	33.3 (2)
発熱	21.4 (43)	22.4 (34)	18.4 (9)	20.0 (3)	11.1 (1)	33.3 (2)
末梢性浮腫	20.9 (42)	24.3 (37)	10.2 (5)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
血小板数減少	18.4 (37)	20.4 (31)	12.2 (6)	33.3 (5)	44.4 (4)	16.7 (1)
悪心	16.4 (33)	19.7 (30)	6.1 (3)	20.0 (3)	33.3 (3)	0
低マグネシウム血症	14.4 (29)	15.1 (23)	12.2 (6)	0	0	0
嘔吐	13.9 (28)	16.4 (25)	6.1 (3)	20.0 (3)	22.2 (2)	16.7 (1)
下痢	13.9 (28)	15.8 (24)	8.2 (4)	0	0	0
高血圧	13.4 (27)	13.8 (21)	12.2 (6)	6.7 (1)	11.1 (1)	0
敗血症	12.4 (25)	10.5 (16)	18.4 (9)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
白血球数減少	11.9 (24)	13.8 (21)	6.1 (3)	33.3 (5)	44.4 (4)	16.7 (1)
腹痛	11.9 (24)	13.2 (20)	8.2 (4)	6.7 (1)	0	16.7 (1)
好中球数減少	11.4 (23)	12.5 (19)	8.2 (4)	26.7 (4)	33.3 (3)	16.7 (1)
急性腎障害	11.4 (23)	12.5 (19)	8.2 (4)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
肺炎	10.4 (21)	10.5 (16)	10.2 (5)	13.3 (2)	22.2 (2)	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合%(発現例数)

表19 全集団で10%以上に認められた副作用(データカットオフ時点まで)(安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	全体 (201例)	本薬群 (152例)	BAT→本薬群 (49例)	全体 (15例)	本薬群 (9例)	BAT→本薬群 (6例)
全副作用	66.2 (133)	66.4 (101)	65.3 (32)	86.7 (13)	100 (9)	66.7 (4)
血小板減少症	21.9 (44)	23.0 (35)	18.4 (9)	26.7 (4)	44.4 (4)	0
貧血	15.9 (32)	16.4 (25)	14.3 (7)	26.7 (4)	33.3 (3)	16.7 (1)
血小板数減少	12.9 (26)	14.5 (22)	8.2 (4)	26.7 (4)	44.4 (4)	0
好中球減少症	12.9 (26)	13.8 (21)	10.2 (5)	6.7 (1)	11.1 (1)	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合%(発現例数)

<sup>25)</sup> 評価期間の中央値(最小値,最大値)は、本薬が投与された201例全例で8.9(0.3,66.1)週、本薬群152例で9.0(0.9,66.1)週、BAT群→本薬群49例で8.7(0.3,54.7)週であった。

<sup>26)</sup> 評価期間の中央値(最小値,最大値)は、本薬が投与された15例全例で9.0(1.1,47.9)週、本薬群9例で10.3(2.0,47.9)週、BAT群→本薬群6例で5.4(1.1,37.0)週であった。

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの有害事象による死亡は、全集団では23.9%（48/201例：本薬群33例及びBAT→本薬群15例）に認められた（表20）。このうち、日本人集団における死亡は、7例（本薬群4例：腎機能障害<sup>27)</sup>、敗血症<sup>28)</sup>、下部消化管出血<sup>29)</sup>及び特発性肺炎症候群<sup>30)</sup>（各1例）、BAT→本薬群3例：特発性肺炎症候群<sup>31)</sup>、呼吸不全<sup>32)</sup>及びアデノウイルス感染<sup>33)</sup>（各1例）であった。

表20 死亡に至った有害事象（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

投与群	死亡例数	事象名
本薬群	33例	敗血症 <sup>a)</sup> （8例）、敗血症性ショック <sup>a)</sup> （7例）、肺炎 <sup>a)</sup> 、シュードモナス性敗血症 <sup>a)</sup> 、心停止、全身健康状態異常及び多臓器機能不全症候群（各2例）、細菌性敗血症 <sup>a)</sup> 、下部消化管出血 <sup>a)</sup> 、ウイルス感染 <sup>a)</sup> 、状態悪化、特発性肺炎症候群、発熱性好中球減少症、肺障害、腎機能障害、呼吸障害、呼吸不全、気道感染及び細菌性気道感染（各1例）、重複あり
BAT→本薬群	15例	呼吸不全 <sup>a)</sup> （4例）、敗血症 <sup>a)</sup> （2例）、アデノウイルス感染 <sup>a)</sup> 、急性腎障害、脳血管発作、大腸炎、昏睡、状態悪化、脳症、移植片対宿主病、特発性肺炎症候群、腹膜炎、肺臓炎及び肺出血（各1例）、重複あり

MedDRA/J ver.22.1

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象（本薬群：10例〈敗血症3例、敗血症性ショック2例及びその他の事象各1例〉、BAT→本薬群：4例〈呼吸不全2例及びその他の事象各1例〉）

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの重篤な有害事象は、全集団では69.2%（139/201例：本薬群101例及びBAT→本薬群38例）に、重篤な副作用は26.9%（54/201例：本薬群41例及びBAT→本薬群13例）に認められた。日本人集団では、重篤な有害事象は73.3%（11/15例：本薬

- <sup>27)</sup> 61歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群。Day 6に血中クレアチニン増加が発現し、本薬を減量。Day 1時点で認められていた血小板数減少がDay 7に増悪し、本薬をさらに減量。Day 11に好中球数減少が発現し、本薬をさらに減量。Day 12に血小板数減少のために本薬を中断。好中球数減少及び血小板数減少の回復を経てDay 20に本薬を再開。翌日には増量されたものの、Day 25に腎機能障害及び肝機能異常が発現し、本薬を減量。Day 26に急性肺損傷及び血小板数減少が発現し、本薬を中止。Day 28に急性肺損傷が増悪し、Day 29には人工呼吸器管理を開始。Day 32に腎機能障害が増悪し、血液透析が開始されたものの、改善せず。Day 41には状態悪化のために血液透析不可となり、昇圧剤が投与されたものの、Day 42に腎機能障害の増悪により死亡。腎機能障害は、aGVHDに対して投与されていたメチルプレドニゾン又はタクロリムスのいずれかと因果関係ありと判断され、本薬との因果関係は否定された。
- <sup>28)</sup> 61歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群。Day 33に腸球菌感染が発現し、抗菌薬を投与。Day 1時点から増悪と寛解を繰り返していた血中ビリルビン増加がDay 43にさらに増悪し、本薬を中断。Day 50に本薬を再開。Day 60に肝生検が行われ、薬剤誘発性の胆汁うっ滞と診断され、aGVHDに対して投与されていたタクロリムスを減量。Day 76に敗血症が発現し、Day 78に腸球菌感染は回復したものの、敗血症のためDay 81を最終日として本薬を中止。Day 82に腸球菌感染が再度発現、肝不全の進行により被験者の全身状態は悪化し、Day 83に敗血症により死亡。敗血症は、本薬に加え、aGVHDに対して投与されていたプレドニゾン及びタクロリムスとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>29)</sup> 61歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群。Day 9に血小板数減少、Day 16に白血球数減少及び血小板数減少が発現し、本薬を減量。Day 17に血小板数減少が増悪し、本薬を中断。Day 18に下部消化管出血が発現、Day 21に本薬を再開、Day 26に下部消化管出血が回復。以後も血小板数減少、白血球数減少及び好中球数減少が認められ、Day 39に血小板数減少及び白血球数減少のために本薬を中断、Day 42に再開。Day 64に下部消化管出血が再度発現、血小板数減少のためDay 72を最終日として本薬を中止、Day 79にaGVHDに起因する下部消化管出血により死亡。下部消化管出血と本薬との因果関係はありと判断された。
- <sup>30)</sup> 61歳男性。原疾患は急性骨髄性白血病。Day 5に貧血のため本薬を減量。Day 15に肺炎及び敗血症が発現し、敗血症のためDay 14を最終日として本薬中止、Day 30に敗血症が回復し、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞投与を開始。Day 38に特発性肺炎症候群が発現し、Day 42に増悪、Day 48に特発性肺炎症候群により死亡。特発性肺炎症候群は、本薬に加え、aGVHDに対して投与されていたメチルプレドニゾン及びタクロリムスとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>31)</sup> 61歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群。BATとして、Day 1に抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを投与、免疫グロブリンアレルギーが発現し、投与中止。Day 10にMMFの投与が開始されたものの、効果不十分のためDay 14を最終日として投与が中止、Day 20にヒト骨髄由来間葉系幹細胞の投与が開始されたものの、効果不十分で本薬群にクロスオーバー、Day 29に本薬を開始。Day 31に特発性肺炎症候群が発現し、酸素投与が開始、Day 32よりプレドニゾンをメチルプレドニゾンに変更。特発性肺炎症候群のために本薬が減量され、Day 48を最終日として本薬を中止、ステロイドパルスによる反応も得られず、Day 51に特発性肺炎症候群により死亡。特発性肺炎症候群と本薬との因果関係は否定された。
- <sup>32)</sup> 61歳男性。原疾患は骨髄異形成症候群。BATとしてヒト骨髄由来間葉系幹細胞を投与。効果不十分のためDay 26を最終日としてヒト骨髄由来間葉系幹細胞中止、Day 27に本薬を開始。Day 39に心不全が発現、Day 46に回復。Day 52に酸素飽和度の低下を認め、酸素投与を開始。Day 53にCTで両下肺に浸潤影が認められ、Day 54に呼吸不全と診断、Day 57を最終日として本薬を中止。以後、酸素飽和度を維持できず、Day 67に呼吸不全の悪化により死亡。呼吸不全は、本薬に加え、aGVHDに対して投与されていたプレドニゾン及びシクロスポリンとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>33)</sup> 61歳男性。原疾患は非ホジキンリンパ腫。BATとしてMMFを投与。効果不十分のためDay 28を最終日としてMMFを中止、Day 29に本薬を開始。Day 61にアデノウイルス陽性が認められ、Day 62に全身性アデノウイルス感染と診断。Day 74にアデノウイルス感染が増悪、Day 73を最終日として本薬を中止、Day 84にアデノウイルス感染により死亡。アデノウイルス感染は、本薬に加え、aGVHDに対して投与されていたメチルプレドニゾン、プレドニゾン及びタクロリムスとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。

群 6 例及び BAT→本薬群 5 例) に、重篤な副作用は 46.7% (7/15 例: 本薬群 5 例及び BAT→本薬群 2 例) に認められた。全集団で 2%以上に認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は表 21 及び表 22 のとおりであった。認められた重篤な副作用のうち、敗血症 (4 例)、敗血症性ショック、好中球数減少、汎血球減少症及び呼吸不全 (各 2 例)、サイトメガロウイルス性大腸炎、肺炎、脳症、血小板減少症、肺塞栓症、シュードモナス性敗血症、移植片機能損失、好中球減少症、ウイルス感染、急性肺損傷、下部消化管出血、特発性肺炎症候群、ギラン・バレー症候群、細菌性敗血症、肝炎、血小板数減少、脳炎及びアデノウイルス感染 (各 1 例) の転帰は未回復であった。

表 21 全集団で 2%以上に認められた重篤な有害事象 (データカットオフ時点まで) (安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	全体 (201 例)	本薬群 (152 例)	BAT→本薬群 (49 例)	全体 (15 例)	本薬群 (9 例)	BAT→本薬群 (6 例)
全ての重篤な有害事象	69.2 (139)	66.4 (101)	77.6 (38)	73.3 (11)	66.7 (6)	83.3 (5)
敗血症	9.5 (19)	7.9 (12)	14.3 (7)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
敗血症性ショック	6.5 (13)	6.6 (10)	6.1 (3)	0	0	0
呼吸不全	6.0 (12)	3.9 (6)	12.2 (6)	13.3 (2)	11.1 (1)	16.7 (1)
発熱	5.0 (10)	6.6 (10)	0	0	0	0
肺炎	4.5 (9)	4.6 (7)	4.1 (2)	0	0	0
CMV 感染	4.5 (9)	3.9 (6)	6.1 (3)	0	0	0
下痢	4.0 (8)	5.3 (8)	0	0	0	0
急性腎障害	2.5 (5)	2.0 (3)	4.1 (2)	0	0	0
呼吸窮迫	2.5 (5)	2.0 (3)	4.1 (2)	0	0	0
汎血球減少症	2.0 (4)	2.0 (3)	2.0 (1)	0	0	0
胃腸出血	2.0 (4)	1.3 (2)	4.1 (2)	0	0	0
血小板減少症	2.0 (4)	1.3 (2)	4.1 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合% (発現例数)

表 22 全集団で 2%以上に認められた重篤な副作用 (データカットオフ時点まで) (安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	全体 (201 例)	本薬群 (152 例)	BAT→本薬群 (49 例)	全体 (15 例)	本薬群 (9 例)	BAT→本薬群 (6 例)
全ての重篤な副作用	26.9 (54)	27.0 (41)	26.5 (13)	46.7 (7)	55.6 (5)	33.3 (2)
敗血症	3.5 (7)	3.3 (5)	4.1 (2)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
血小板減少症	2.0 (4)	1.3 (2)	4.1 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合 (発現例数)

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの投与中止に至った有害事象は、全集団では 29.4% (59/201 例: 本薬群 41 例及び BAT→本薬群 18 例) に、投与中止に至った副作用は 17.4% (35/201 例: 本薬群 25 例及び BAT→本薬群 10 例) に認められた。日本人集団では、投与中止に至った有害事象は 46.7% (7/15 例: 本薬群 4 例及び BAT→本薬群 3 例) に認められ、副作用は 40.0% (6/15 例: 本薬群 4 例及び BAT→本薬群 2 例) に認められた。全集団で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 23 のとおりであった。認められた投与中止に至った副作用のうち、敗血症、好中球減少症、好中球数減少、血小板減少症及び血小板数減少 (各 2 例)、サイトメガロウイルス性大腸炎、好中球減少症、脳症、肺塞栓症、肝細胞損傷、移植片機能損失、汎血球減少症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、細菌性敗血症、全血球数減少、脳炎、呼吸不全及びアデノウイルス感染 (各 1 例) の転帰は未回復であった。

表 23 全集団で2%以上に認められた投与中止に至った有害事象  
(データカットオフ時点まで) (安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	全体 (201例)	本薬群 (152例)	BAT→本薬群 (49例)	全体 (15例)	本薬群 (9例)	BAT→本薬群 (6例)
全投与中止に至った有害事象	29.4 (59)	27.0 (41)	36.7 (18)	46.7 (7)	44.4 (4)	50.0 (3)
血小板減少症	3.0 (6)	2.0 (3)	6.1 (3)	0	0	0
敗血症	2.5 (5)	2.6 (4)	2.0 (1)	13.3 (2)	22.2 (2)	0
好中球減少症	2.5 (5)	2.6 (4)	2.0 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver.22.1

発現割合% (発現例数)

## 7.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 CINC424D2301 <2017年6月~2020年5月8日 34) カットオフ> (2022年12月試験終了))

12歳以上のステロイド抵抗性のcGVHD患者(表24)(目標症例数:324例<sup>35)</sup>(各群162例))を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同標準治療対照無作為化非盲検並行群間比較試験が日本を含む27カ国329施設(国内37施設)で実施された。

D2301試験では、本薬群又は現状で利用可能な最良の治療(BAT)群<sup>36)</sup>に無作為化された。1サイクルを28日間とし、BAT群に割り付けられた被験者は、基準<sup>13)</sup>を満たした場合は、本薬群にクロスオーバー(BAT→本薬群)することが可能とされた。

表 24 主な選択基準及び除外基準

### <選択基準>

- ドナーから骨髄、末梢血幹細胞又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者。
- 第1サイクルDay1(C1D1)前にNIH基準(Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401)に基づき、中等症又は重症のcGVHDと診断された患者。
  - 中等症:スコア2の臓器(肺以外)が1つ以上ある、スコア1の臓器が3つ以上ある又は肺のスコアが1。
  - 重症:スコア3の臓器が1つ以上ある又は肺のスコアが2又は3。
- 好中球数 $>1,000/\text{mm}^3$ かつ血小板数 $>25,000/\text{mm}^3$ であり、骨髄及び血小板の生着が確認された患者。
- C1D1時点で12カ月未満の全身性又は局所副腎皮質ステロイド投与を受けており、かつCNI併用の有無にかかわらず2014年版NIH基準(Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1343-59)に基づき、以下のいずれかの基準を満たすステロイド抵抗性cGVHDの確定診断を受けている患者。
  - 1mg/kg/日以上プレドニゾン(又は同等量)を1週間以上投与(又は同等量を投与)した後の効果不十分又は進行。
  - 0.5mg/kg/日超のプレドニゾン連日投与又は1mg/kg超のプレドニゾン隔日投与を4週間以上実施(又は同等量の投与を実施)しても改善が認められない。
  - 漸減を2回試みたものの、プレドニゾン(又は同等量)を0.25mg/kg/日超(又は同等量)に増量する必要がある。

### <除外基準>

- cGVHDに対する全身療法を副腎皮質ステロイド±CNIに加え2種類以上実施している患者。
- 副腎皮質ステロイド±CNI及び全身療法を漸減中止することなく活動性のaGVHDからcGVHDに移行した患者。
- 過去にaGVHDに対してJAK阻害薬の投与を受けたことのある患者。ただし、完全奏効又は部分奏効が達成され、C1D1前8週間以上JAK阻害薬の投与を受けていない場合を除く。
- C1D1前6カ月以内に同種幹細胞移植が失敗している患者。
- 原疾患の悪性腫瘍の再発が認められる患者又は同種幹細胞移植施行後の再発に対して治療が行われた患者。

本薬の用法・用量は、10mgを1日2回、156週間反復経口投与することとされ、C2301試験と同様の基準(表11)に従い用量調節することとされた。奏効(CR又はPR)が認められた場合は、本薬をC7D1

<sup>34)</sup> 全被験者がC7D1の評価を完了又はそれ以前に中止した時点。

<sup>35)</sup> メタアナリシスによりステロイド抵抗性のcGVHDに対する全身療法の奏効率に関する効果量の統合推定値[95%信頼区間]は0.66 [0.62, 0.70]との報告(The Lancet Haematology 2015; 2: e297-305)を参考に、BAT群の奏効率は66%と仮定された。また、期待するオッズ比を2.35とすると本薬群の想定される奏効率は82%であり、D2301試験の割付因子であるcGVHDの重症度別(中等症又は重症)の被験者比を0.5:0.5とし、cGVHDの重症度別の奏効率はともに82%と仮定された。以上の仮定より、有意水準片側2.5%のもとcGVHDの重症度で層別化したCMH検定を適用した場合、90%の検出力を確保するには324例(割付比率1:1)が必要と算出された。なお、D2301試験ではNIH基準(Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 984-99)を用いて評価されることも踏まえ、D2301試験のBAT群の奏効率は報告よりも低くなると想定されたため、BAT群の奏効率を0.58~0.66の範囲で変化させた複数のシナリオで検討した上で、目標症例数が324例に設定された。

<sup>36)</sup> 治療法は無作為化前に決定することとされ、MMF、インフリキシマブ(遺伝子組換え)、リツキシマブ(遺伝子組換え)、低用量メトトレキサート、体外フォトフェレーシス治療、エベロリムス、シロリムス、ペントスタチン、イマチニブメシル酸塩又はイブルチニブから1つが選択された。

から2カ月（56日）ごとに1段階減量し中止する<sup>37)</sup>こととされた。なお、いずれの群においてもステロイド及びCNI（シクロスポリン又はタクロリムス）の併用が可能とされた。

無作為に割り付けられた329例（本薬群165例〈日本人22例〉及びBAT群164例〈日本人15例〉）がFAS、治験治療が1回以上実施された323例（本薬群165例〈日本人22例〉及びBAT群158例〈日本人15例〉）が安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

データカットオフ時点までの全被験者における治験薬の総投与期間の中央値（最小値、最大値）は、本薬群41.3（0.7, 127.3）週及びBAT群24.1（0.6, 108.4）週であった。日本人被験者における治験薬の総投与期間は、本薬群44.4（3.0, 112.1）週及びBAT群29.1（0.6, 83.3）週であった。

中止理由は204例（本薬群82例〈日本人11例〉及びBAT群122例〈日本人9例〉）であり、中止理由の内訳は「効果不十分」94例（本薬群24例〈日本人1例〉及びBAT群70例〈日本人1例〉）、「有害事象」36例（本薬群28例〈日本人8例〉及びBAT群8例〈日本人3例〉）、「医師判断」18例（本薬群4例及びBAT群14例〈日本人3例〉）、「再発」16例（本薬群9例〈日本人1例〉及びBAT群7例〈日本人1例〉）、「死亡」15例（本薬群8例〈日本人1例〉及びBAT群7例）、「同意撤回」15例（本薬群4例及びBAT群11例）、「治験中止基準に該当」9例（本薬群4例及びBAT群5例〈日本人1例〉）及び「追跡不能」1例（本薬群1例）であった。

なお、C7D1以降にBAT群から本薬群にクロスオーバーした被験者（BAT→本薬群）は37.2%（61/164例）であり、データカットオフ時点までの本薬の総投与期間の中央値（最小値、最大値）は、43.3（2.6, 98.7）週であった。BAT→本薬群の日本人被験者は13.3%（2/15例）であり、データカットオフ時点までの本薬の総投与期間はそれぞれ65.4及び15.7週であった。

D2301試験では主要評価項目として「C7D1の奏効率（CR又はPRを認めた被験者の割合）」が、主な副次的評価項目として「治療成功生存期間（原疾患の再発若しくは進行、非再発死亡又はcGVHDの新規全身療法開始のイベントが発現した最も早い時点までの期間）」及び「mLSS奏効率<sup>38)</sup>」がそれぞれ設定された。「C7D1の奏効率」、「治療成功生存期間」、「mLSS奏効率」の順に検定を行い、先行する評価項目について統計学的有意差が得られた場合にのみ次の評価項目で検定を実施することとされた。また、目標症例数の60%が評価可能となった時点での中間解析が計画されており、主要評価項目及び2つの主な副次評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には、データモニタリング委員会から申請者へ結果の通知は行われずに試験続行とする規定であった。結果として、中間解析時点で主な副次評価項目の1つで統計学的有意差が認められなかったため、最終解析時点まで試験が続行された。

有効性について、主要評価項目である「C7D1の奏効率（CR又はPRを認めた被験者の割合）」は表25のとおりであり、中間解析時点において本薬群とBAT群の間で統計学的有意差が示された（ $p=0.0003$ 、有意水準片側1.176%、CMH検定）。

<sup>37)</sup> 副腎皮質ステロイドを中止（CRが達成された約2週間後に漸減し中止）した後に、本薬の減量を開始することとされた。

<sup>38)</sup> 30項目、7種類のサブスケールからなる、cGVHDの自記式症状評価スケール。合計症状スコアがベースラインから7ポイント以上減少した場合に「奏効」と定義した。

表 25 C7D1 の奏効率<sup>a)</sup>及び総合効果判定 (FAS)

		中間解析時点		最終解析時点	
		本薬群 (97例)	BAT群 (99例)	本薬群 (165例)	BAT群 (164例)
総合 効果 判定	CR	8.2% (8例)	3.0% (3例)	6.7% (11例)	3.0% (5例)
	PR	42.3% (41例)	23.2% (23例)	43.0% (71例)	22.6% (37例)
	無効	5.2% (5例)	8.1% (8例)	5.5% (9例)	9.1% (15例)
	混合奏効	7.2% (7例)	11.1% (11例)	6.1% (10例)	10.4% (17例)
	進行	2.1% (2例)	15.2% (15例)	2.4% (4例)	12.8% (21例)
	その他 <sup>b)</sup>	3.1% (3例)	4.0% (4例)	3.0% (5例)	5.5% (9例)
	評価不能 <sup>c)</sup>	32.0% (31例)	35.4% (35例)	33.3% (55例)	36.6% (60例)
奏効率 [95%CI] <sup>d)</sup>		50.5 [40.2, 60.8] % (49例)	26.3 [17.9, 36.1] % (26例)	49.7 [41.8, 57.6] % (82例)	25.6 [19.1, 33.0] % (42例)
オッズ比 <sup>e)</sup>		2.98 [1.62, 5.48]		2.99 [1.86, 4.80]	
p値 <sup>e, f)</sup>		0.0003		—	

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

b) 奏効 (CR 又は PR) を認めたものの、治験責任医師の判断により全身療法を追加

c) 死亡、早期中止又は欠測

d) 二項分布の正確な両側 95%信頼区間

e) cGVHD の重症度 (中等症又は重症) を層別因子とした CMH 検定

f) 中間解析における実際の評価対象例 196 例に基づき  $\alpha$  消費関数として  $p$  消費関数 ( $p=1.5$ ) を用いて、中間解析時点で片側 1.176%、最終解析時点で片側 1.858% が有意水準とされ、主な副次評価項目も含めて第一種の過誤確率は 2.5% に制御された。

C7D1 までの安全性<sup>39)</sup> について、全集団における有害事象は本薬群 97.6% (161/165 例) 及び BAT 群 91.8% (145/158 例) に、副作用は本薬群 63.0% (104/165 例) 及び BAT 群 28.5% (45/158 例) に認められた。日本人集団における有害事象は本薬群 95.5% (21/22 例) 及び BAT 群 100% (15/15 例) に、副作用は本薬群 81.8% (18/22 例) 及び BAT 群 46.7% (7/15 例) に認められた。全集団のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。

<sup>39)</sup> C7D1 以降に BAT 群から本薬群にクロスオーバーすることが可能とされたことから、本薬群と BAT 群の比較は C7D1 までに発現した事象に基づき解析した。

表 26 全集団のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (C7D1 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
全有害事象	97.6 (161)	91.8 (145)	95.5 (21)	100 (15)
貧血	29.1 (48)	12.7 (20)	45.5 (10)	6.7 (1)
高血圧	15.8 (26)	12.7 (20)	13.6 (3)	6.7 (1)
発熱	15.8 (26)	9.5 (15)	13.6 (3)	13.3 (2)
ALT 増加	15.2 (25)	4.4 (7)	18.2 (4)	0
血中クレアチニン増加	13.9 (23)	4.4 (7)	4.5 (1)	0
肺炎	10.9 (18)	12.7 (20)	22.7 (5)	26.7 (4)
血小板減少症	10.9 (18)	8.9 (14)	18.2 (4)	6.7 (1)
好中球減少症	10.9 (18)	5.1 (8)	4.5 (1)	6.7 (1)
下痢	10.3 (17)	13.3 (21)	0	20.0 (3)
疲労	10.3 (17)	7.6 (12)	0	0
咳嗽	10.3 (17)	7.0 (11)	0	6.7 (1)
血小板数減少	10.3 (17)	5.7 (9)	18.2 (4)	6.7 (1)
高トリグリセリド血症	9.7 (16)	8.2 (13)	4.5 (1)	0
呼吸困難	9.7 (16)	6.3 (10)	4.5 (1)	0
AST 増加	9.7 (16)	2.5 (4)	18.2 (4)	0
悪心	9.1 (15)	10.1 (16)	9.1 (2)	6.7 (1)
γGTP 増加	9.1 (15)	3.2 (5)	13.6 (3)	6.7 (1)
上気道感染	8.5 (14)	8.2 (13)	13.6 (3)	0
頭痛	8.5 (14)	7.6 (12)	9.1 (2)	20.0 (3)
低カリウム血症	7.9 (13)	10.1 (16)	13.6 (3)	13.3 (2)
高血糖	7.9 (13)	3.2 (5)	4.5 (1)	0
末梢性浮腫	7.3 (12)	8.9 (14)	9.1 (2)	6.7 (1)
嘔吐	7.3 (12)	6.3 (10)	0	0
便秘	7.3 (12)	5.1 (8)	13.6 (3)	0
血中コレステロール増加	7.3 (12)	4.4 (7)	0	6.7 (1)
背部痛	6.7 (11)	7.0 (11)	4.5 (1)	6.7 (1)
不眠症	6.7 (11)	3.8 (6)	9.1 (2)	6.7 (1)
筋肉痛	6.7 (11)	3.2 (5)	9.1 (2)	0
尿路感染	6.7 (11)	3.2 (5)	4.5 (1)	6.7 (1)
アミラーゼ増加	6.7 (11)	1.9 (3)	0	6.7 (1)
上咽頭炎	6.1 (10)	3.8 (6)	13.6 (3)	20.0 (3)
関節痛	6.1 (10)	5.1 (8)	0	6.7 (1)
リパーゼ増加	6.1 (10)	1.3 (2)	0	6.7 (1)
CMV 感染再燃	5.5 (9)	8.2 (13)	0	0
高カリウム血症	5.5 (9)	2.5 (4)	4.5 (1)	6.7 (1)
高コレステロール血症	5.5 (9)	1.3 (2)	9.1 (2)	0
BK ウイルス感染	5.5 (9)	1.3 (2)	4.5 (1)	0
低マグネシウム血症	3.6 (6)	7.0 (11)	9.1 (2)	6.7 (1)
振戦	3.6 (6)	5.1 (8)	0	0
腹痛	1.2 (2)	5.1 (8)	0	6.7 (1)

MedDRA/J ver.23.0

発現割合% (発現例数)

表 27 全集団のいずれかの群で5%以上に認められた副作用 (C7D1 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
全副作用	63.0 (104)	28.5 (45)	81.8 (18)	46.7 (7)
貧血	21.8 (36)	3.2 (5)	40.9 (9)	0
血小板減少症	8.5 (14)	3.8 (6)	13.6 (3)	0
好中球減少症	8.5 (14)	2.5 (4)	4.5 (1)	0
ALT 増加	7.9 (13)	0.6 (1)	13.6 (3)	0
肺炎	6.1 (10)	3.2 (5)	9.1 (2)	13.3 (2)
血小板数減少	6.1 (10)	1.9 (3)	18.2 (4)	0
血中クレアチニン増加	5.5 (9)	1.3 (2)	0	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合% (発現例数)

全集団における C7D1 までの有害事象としての死亡は、6.2% (20/323 例：本薬群 12 例及び BAT 群 8

例)に認められた(表28)。このうち、日本人集団における死亡は7例(本薬群5例:肺炎<sup>40,41)</sup>(2例)、細菌性肺炎<sup>42)</sup>、敗血症<sup>43)</sup>、呼吸不全<sup>40)</sup>及びイレウス<sup>44)</sup>(各1例)、重複あり、BAT群2例:肺炎<sup>45)</sup>及び多臓器機能不全症候群<sup>46)</sup>(各1例)であった。

表28 死亡に至った有害事象(全集団、C7D1まで、安全性解析対象集団)

投与群	死亡例数	事象名
本薬群	12例	肺炎 <sup>a)</sup> (5例)、気管支肺炎アスペルギルス症 <sup>a)</sup> 、細菌性肺炎 <sup>a)</sup> 、呼吸不全 <sup>a)</sup> 、敗血症 <sup>a)</sup> 、急性呼吸窮迫症候群、全身健康状態悪化、イレウス及び中毒性表皮壊死融解症(各1例)、重複あり
BAT群	8例	肺炎 <sup>a)</sup> 及び敗血症性ショック <sup>a)</sup> (各3例)、急性呼吸窮迫症候群、心原性ショック、多臓器機能不全症候群及び全身性感染(各1例)、重複あり

MedDRA/J ver.23.0

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象(本薬群:7例(肺炎4例及びその他の事象各1例、重複あり)、BAT→本薬群:4例(肺炎及び敗血症性ショック各2例))

全集団におけるC7D1までの重篤な有害事象は、本薬群33.3%(55/165例)及びBAT群36.7%(58/158例)に、重篤な副作用は本薬群16.4%(27/165例)及びBAT群10.1%(16/158例)に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は本薬群45.5%(10/22例)及びBAT群53.3%(8/15例)に、重篤な副作用は本薬群22.7%(5/22例)及びBAT群33.3%(5/15例)に認められた。全集団のいずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は、それぞれ表29及び表30のとおりであった。認められた重篤な副作用のうち、本薬群の肺炎(3例)、マイコバクテリア感染、細菌性肺炎、日常活動における個人の自立の喪失、呼吸不全、頻呼吸、無力症、呼吸困難、敗血症及び気管支肺炎アスペルギルス症(各1例)、BAT群の肺炎(2例)、敗血症性ショック、急性腎障害及び低酸素症(各1例)の転帰は未回復であった。

- <sup>40)</sup> 51歳女性。原疾患は急性リンパ芽細胞性白血病。Day 21に肺炎が発現し入院、同日より本薬を減量。Day 22に呼吸不全が発現し本薬を中止。Day 23に肺炎が増悪し、人工呼吸器管理を開始。抗菌薬、抗真菌薬等の投与が行われたものの、Day 29に肺炎及び呼吸不全により死亡。肺炎及び呼吸不全は、本薬に加え、cGVHDに対して投与されていたシクロスポリン、メチルプレドニゾン及びプレドニゾンとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>41)</sup> 51歳女性。原疾患は骨髄異形成症候群。Day 57に好中球減少症が発現し、本薬を休薬。Day 59に発熱性好中球減少症が発現し、抗菌薬及びG-CSFの投与を開始。Day 67に発熱性好中球減少症及び好中球減少症は回復し、本薬の投与を再開。Day 68に脳浮腫及び移植後リンパ増殖性障害のため本薬を中止。Day 72に失見当識が発現し、Day 78の脳生検で脳膿瘍を確認。Day 79に発熱及び低酸素血症が発現し、Day 80に肺炎と診断。低酸素血症の増悪を認め、Day 81に肺炎により死亡。肺炎は、cGVHDに対して投与されていたシクロスポリン及びプレドニゾンとの因果関係ありと判断され、本薬との因果関係は否定された。
- <sup>42)</sup> 61歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病。Day 41に細菌性肺炎が発現。本薬は中止され、抗菌薬投与が行われたものの、Day 51に細菌性肺炎の増悪により死亡。細菌性肺炎は、本薬に加え、cGVHDに対して投与されていたプレドニゾン及びタクロリムスとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>43)</sup> 41歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病。Day 39に入院下で*Staphylococcal epidermidis*による敗血症及び血小板減少症が発現。Day 42に血漿中にアデノウイルスが検出され、Day 45に本薬を減量、タクロリムスを中止。Day 46に嚥下困難が発現し、呼吸困難の増悪を認め、集中治療室に入室。Day 47に経口挿管され、鎮静管理となり、敗血症のため本薬を中止。抗菌薬及び抗真菌薬の投与が行われたものの、Day 57に敗血症により死亡。敗血症は、本薬に加え、cGVHDに対して投与されていたメチルプレドニゾン、タクロリムス及びプレドニゾンとの因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>44)</sup> 31歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病。Day 20に感染性腸炎が発現し、Day 21に本薬を休薬。Day 23に本薬の投与を再開。Day 24にCRP上昇を認め、Day 25に小腸イレウスと診断され、本薬を中止。Day 26に消化管穿孔が認められ、集中治療室に入室。被験者は手術を拒否し、鎮痛剤が投与され、Day 28にイレウスにより死亡。イレウスと本薬との因果関係は否定された。
- <sup>45)</sup> 61歳女性。原疾患は急性骨髄性白血病。BATとしてMMFを投与。Day 64に肺炎が発現し、抗菌薬を投与。Day 81に肺炎は改善したものの、Day 109に水痘を発現し、Day 123に肺炎が悪化(ウイルス性、微生物不明)。Day 126に肺炎のためBAT(MMF)を中止。抗菌剤及び抗真菌剤の投与が行われたものの、Day 154に肺炎後の多臓器不全により死亡。肺炎は、BAT(MMF)に加え、cGVHDに対して投与されていたプレドニゾン及びタクロリムスと因果関係ありと判断されたものの、いずれの薬剤によるものかは判別不可能であった。
- <sup>46)</sup> 61歳女性。原疾患は慢性骨髄性白血病。BATとしてイブルチニブを投与。肝機能障害及び呼吸機能障害が増悪し、Day 2からDay 5に胸水のため胸腔ドレナージを実施。Day 5に入院下で多臓器機能不全症候群が発現し、心嚢液貯留が悪化。同日、心嚢液貯留のため心嚢ドレナージが実施され、多臓器機能不全症候群のためBAT(イブルチニブ)を中止(最終投与:Day 4)。輸血等が行われたものの、Day 7に多臓器機能不全症候群により死亡。多臓器機能不全症候群とBAT(イブルチニブ)との因果関係は否定された。

表 29 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象 (C7D1 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
全ての重篤な有害事象	33.3 (55)	36.7 (58)	45.5 (10)	53.3 (8)
肺炎	7.9 (13)	8.2 (13)	22.7 (5)	26.7 (4)
発熱	4.8 (8)	1.9 (3)	0	0
下気道感染	2.4 (4)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	1.2 (2)	2.5 (4)	0	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合% (発現例数)

表 30 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な副作用 (C7D1 まで) (安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
全ての重篤な有害事象	16.4 (27)	10.1 (16)	22.7 (5)	33.3 (5)
肺炎	6.1 (10)	2.5 (4)	9.1 (2)	13.3 (2)
発熱	2.4 (4)	0.6 (1)	0	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合% (発現例数)

全集団における C7D1 までの投与中止に至った有害事象は、本薬群 16.4% (27/165 例：肺炎〈8 例〉、気胸〈2 例〉、急性腎障害、ALT 増加、貧血、心房粗動、体温上昇、脳膿瘍、クッシング様症状、全身健康状態悪化、イレウス、ウイルス性髄膜炎、好中球減少症、好中球数減少、細菌性肺炎、移植後リンパ増殖性障害、発熱、腎不全、呼吸不全、敗血症、敗血症性ショック、血栓症及び中毒性表皮壊死融解症〈各 1 例〉、重複あり) 及び BAT 群 7.0% (11/158 例：肺炎〈2 例〉、貧血、全身健康状態悪化、好中球減少症、敗血症性ショック、非定型溶血性尿毒症症候群、下痢、微小血管症、多臓器機能不全症候群、血小板数減少、肺塞栓症、血小板減少症、血栓性微小血管症、嘔吐及び白血球数減少〈各 1 例〉、重複あり) に認められた。投与中止に至った副作用は、本薬群 9.7% (16/165 例：肺炎〈6 例〉、急性腎障害、ALT 増加、貧血、心房粗動、体温上昇、脳膿瘍、好中球減少症、好中球数減少、細菌性肺炎、発熱、腎不全、呼吸不全、敗血症及び敗血症性ショック〈各 1 例〉、重複あり) 及び BAT 群 3.8% (6/158 例：肺炎〈2 例〉、敗血症性ショック、微小血管症、肺塞栓症、血栓性微小血管症及び白血球数減少〈各 1 例〉、重複あり) に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は本薬群 40.9% (9/22 例：肺炎〈4 例〉、イレウス、脳膿瘍、細菌性肺炎、敗血症、移植後リンパ増殖性障害、気胸及び呼吸不全〈各 1 例〉、重複あり) 及び BAT 群 20.0% (3/15 例：肺炎、多臓器機能不全症候群及び白血球数減少〈各 1 例〉) に認められ、本薬群の肺炎 (2 例)、脳膿瘍、細菌性肺炎、敗血症及び呼吸不全 (各 1 例) 並びに BAT 群の肺炎及び白血球数減少 (各 1 例) は副作用と判断された。

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの安全性について、全集団 226 例 (本薬群 165 例及び BAT→本薬群 61 例)<sup>47)</sup> では、有害事象が 94.7% (214/226 例) に、副作用が 60.2% (136/226 例) に認められた。日本人集団 24 例 (本薬群 22 例及び BAT→本薬群 2 例)<sup>48)</sup> では、有害事象が 95.8% (23/24 例) に、副作用が 83.3% (20/24 例) に認められた。全集団で 10%以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 31 及び表 32 のとおりであった。

<sup>47)</sup> 評価期間の中央値 (最小値, 最大値) は、本薬が投与された 226 例全例で 41.4 (0.7, 127.3) 週、本薬群 165 例で 41.3 (0.7, 127.3) 週、BAT 群→本薬群 61 例で 42.3 (2.6, 98.7) 週であった。

<sup>48)</sup> 評価期間の中央値 (最小値, 最大値) は、本薬が投与された 24 例全例で 44.4 (3.0, 112.1) 週、本薬群 22 例で 44.4 (3.0, 112.1) 週、BAT 群→本薬群 2 例で 65.4 及び 15.7 週 (個別値) であった。

表 31 全集団で 10%以上に認められた有害事象（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	全体 (226 例)	本薬群 (165 例)	BAT→本薬群 (61 例)	全体 (24 例)	本薬群 (22 例)	BAT→本薬群 (2 例)
全有害事象	94.7 (214)	98.2 (162)	85.2 (52)	95.8 (23)	100 (22)	50.0 (1)
貧血	28.8 (65)	32.1 (53)	19.7 (12)	45.8 (11)	45.5 (10)	50.0 (1)
発熱	18.1 (41)	20.0 (33)	13.1 (8)	16.7 (4)	18.2 (4)	0
高血圧	14.6 (33)	17.6 (29)	6.6 (4)	12.5 (3)	13.6 (3)	0
肺炎	14.6 (33)	15.8 (26)	11.5 (7)	25.0 (6)	27.3 (6)	0
下痢	14.2 (32)	15.8 (26)	9.8 (6)	4.2 (1)	4.5 (1)	0
ALT 増加	14.2 (32)	17.6 (29)	4.9 (3)	16.7 (4)	18.2 (4)	0
好中球減少症	13.3 (30)	13.9 (23)	11.5 (7)	4.2 (1)	4.5 (1)	0
咳嗽	13.3 (30)	13.9 (23)	11.5 (7)	4.2 (1)	4.5 (1)	0
上気道感染	13.3 (30)	10.9 (18)	19.7 (12)	12.5 (3)	13.6 (3)	0
血中クレアチニン増加	12.8 (29)	15.8 (26)	4.9 (3)	8.3 (2)	9.1 (2)	0
血小板減少症	11.5 (26)	12.1 (20)	9.8 (6)	16.7 (4)	18.2 (4)	0
疲労	11.5 (26)	12.1 (20)	9.8 (6)	0	0	0
頭痛	10.2 (23)	10.3 (17)	9.8 (6)	16.7 (4)	13.6 (3)	50.0 (1)

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（発現例数）

表 32 全集団で 10%以上に認められた副作用（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	全体 (226 例)	本薬群 (165 例)	BAT→本薬群 (61 例)	全体 (24 例)	本薬群 (22 例)	BAT→本薬群 (2 例)
全副作用	60.2 (136)	67.9 (112)	39.3 (24)	83.3 (20)	86.4 (19)	50.0 (1)
貧血	21.7 (49)	23.6 (39)	16.4 (10)	41.7 (10)	40.9 (9)	50.0 (1)
好中球減少症	10.2 (23)	10.9 (18)	8.2 (5)	4.2 (1)	4.5 (1)	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（発現例数）

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの有害事象による死亡は、全集団で 7.5%（17/226 例：本薬群 15 例及び BAT→本薬群 2 例）に認められた（表 33）。このうち、日本人集団における死亡は、肺炎<sup>40,41)</sup>（2 例）、細菌性肺炎<sup>42)</sup>、敗血症<sup>43)</sup>、呼吸不全<sup>40)</sup>及びイレウス<sup>44)</sup>（各 1 例、重複あり）であった。

表 33 死亡に至った有害事象（全集団、データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

投与群	死亡例数	事象名
本薬群	15 例	肺炎 <sup>a)</sup> （5 例）、細菌性肺炎 <sup>a)</sup> 、呼吸不全 <sup>a)</sup> 、敗血症 <sup>a)</sup> 、急性呼吸窮迫症候群、気管支肺アスペルギルス症、イレウス、細菌性気道感染、真菌性気道感染、ウイルス性気道感染及び中毒性表皮壊死融解症（各 1 例）、重複あり
BAT→本薬群	2 例	アスペルギルス感染及び頭蓋内出血（各 1 例）

MedDRA/J ver.23.0

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象（本薬群：8 例〈肺炎 5 例及びその他の事象各 1 例、重複あり〉）

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの重篤な有害事象は、全集団で 41.6%（94/226 例：本薬群 72 例及び BAT→本薬群 22 例）に、重篤な副作用は 19.0%（43/226 例：本薬群 35 例及び BAT→本薬群 8 例）に認められた。日本人集団について、重篤な有害事象は 62.5%（15/24 例：本薬群 14 例及び BAT→本薬群 1 例）に、重篤な副作用は 33.3%（8/24 例：本薬群 8 例）に認められた。全集団で 2%以上に認められた重篤な有害事象及び重篤な副作用は表 34 及び表 35 のとおりであった。認められた重篤な副作用のうち、肺炎（6 例）、細菌性肺炎、下気道感染、CMV 感染再燃、マイコプラズマ感染、頭蓋内出血、血小板減少症、無力症、呼吸困難、頻呼吸、気管支肺アスペルギルス症、日常生活における個人の自立の喪失及び敗血症、呼吸不全（各 1 例）の転帰は未回復であった。

表 34 全集団で 2%以上に認められた重篤な有害事象（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	全体 (226 例)	本薬群 (165 例)	BAT→本薬群 (61 例)	全体 (24 例)	本薬群 (22 例)	BAT→本薬群 (2 例)
全ての重篤な有害事象	41.6 (94)	43.6 (72)	36.1 (22)	62.5 (15)	63.6 (14)	50.0 (1)
肺炎	11.1 (25)	12.7 (21)	6.6 (4)	25.0 (6)	27.3 (6)	0
発熱	6.6 (15)	6.7 (11)	6.6 (4)	0	0	0
下気道感染	2.2 (5)	2.4 (4)	1.6 (1)	0	0	0
呼吸困難	2.2 (5)	1.8 (3)	3.3 (2)	4.2 (1)	4.5 (1)	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（発現例数）

表 35 全集団で 2%以上に認められた重篤な副作用（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	全体 (226 例)	本薬群 (165 例)	BAT→本薬群 (61 例)	全体 (24 例)	本薬群 (22 例)	BAT→本薬群 (2 例)
全ての重篤な副作用	19.0 (43)	21.2 (35)	13.1 (8)	33.3 (8)	36.4 (8)	0
肺炎	5.3 (12)	7.3 (12)	0	8.3 (2)	9.1 (2)	0
発熱	2.7 (6)	3.0 (5)	1.6 (1)	0	0	0
下気道感染	2.2 (5)	2.4 (4)	1.6 (1)	0	0	0
呼吸困難	0.9 (2)	1.2 (2)	0	0	0	0

MedDRA/J ver.23.0

発現割合%（発現例数）

本薬が投与された被験者におけるデータカットオフ時点までの投与中止に至った有害事象は、全集団で 18.1%（41/226 例：本薬群 34 例及び BAT→本薬群 7 例）に、投与中止に至った副作用は 10.6%（24/226 例：本薬群 21 例及び BAT→本薬群 3 例）に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は 41.6%（10/24 例：本薬群 9 例及び BAT→本薬群 1 例）に、投与中止に至った副作用は 16.7%（4/24 例：本薬群 4 例）に認められた。全集団で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎 4.0%（9/226 例：本薬群 9 例）のみであった。認められた投与中止に至った副作用のうち、肺炎（2 例）、腎不全、好中球数減少、頭蓋内出血、血小板減少症、高アミラーゼ血症、細菌性肺炎、敗血症、呼吸不全、皮膚のつっぱり感及び体温上昇の転帰は未回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 試験デザインについて

申請者は、aGVHD 患者を対象とした C2301 試験及び cGVHD 患者を対象とした D2301 試験を国際共同試験として実施したこと、現状で利用可能な最良の治療（BAT）を対照とし、非盲検で実施したことについて、以下のように説明している。

外因性民族的要因について、aGVHD 及び cGVHD の病態に明らかな国内外差はなく、診断及び治療は国内外で同様であり、重症度の分類及び効果判定についても国内外で同一の基準が用いられている（Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 945-56, Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:31-47、造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会等）。また、内因性民族的要因について、日本人及び外国人の GVHD 患者における本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異は認められていない（6.2.1～6.2.3 参照）。したがって、C2301 試験及び D2301 試験を国際共同試験として実施した。

対照薬について、ステロイド抵抗性の aGVHD 又は cGVHD に対する標準療法は、C2301 試験及び D2301 試験計画時点で国内外ともに確立されておらず、医師が患者の状態に応じて最良と思われる治療が実施されており、いずれかの薬剤を対照薬として選択することは適切ではないと考えた。また、ステロイド抵抗性の aGVHD 又は cGVHD は疾患の重篤性から治療介入は必要とされ、プラセボを対照とす

ることは困難であった。したがって、C2301 試験及び D2301 試験は BAT<sup>21,36)</sup> を対照とし、非盲検下で実施した。

なお、C2301 試験及び D2301 試験の BAT 群において無作為化時に選択された治療法は表 36 のとおりであり、特に体外フォトフェレーシス治療及びヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療の割合に全集団と日本人集団との間で差異が認められた。

表 36 C2301 試験及び D2301 試験の BAT 群で無作為化時に選択された治療法 (安全性解析対象集団)

	C2301 試験		D2301 試験	
	全集団 (150 例)	日本人集団 (21 例)	全集団 (158 例)	日本人集団 (15 例)
体外フォトフェレーシス治療	27.3 (41)	0	34.8 (55)	0
MMF	16.7 (25)	9.5 (2)	22.2 (35)	40.0 (6)
エタネルセプト (遺伝子組換え)	14.7 (22)	0	0	0
ATG	13.3 (20)	28.6 (6)	0	0
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	11.3 (17)	9.5 (2)	3.2 (5)	0
ヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療	10.0 (15)	52.4 (11)	0	0
低用量メトトレキサート	3.3 (5)	0	6.3 (10)	0
シロリムス	2.0 (3)	0	4.4 (7)	0
エベロリムス	1.3 (2)	0	3.2 (5)	0
イブルチニブ	0	0	17.1 (27)	40.0 (6)
イマチニブ	0	0	5.1 (8)	13.3 (2)
リツキシマブ (遺伝子組換え)	0	0	3.8 (6)	6.7 (1)

割合% (例数)

機構は、ステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD の治療環境、外因性及び内因性民族的要因に関する申請者の説明を踏まえると、C2301 及び D2301 を国際共同試験とし、BAT を対照として非盲検下で実施したことは妥当と考える。また、C2301 試験及び D2301 試験の BAT 群で無作為化時に選択された治療法について、全集団では体外フォトフェレーシス治療の割合が高かった一方で、日本人集団ではヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療の割合が高かったが、いずれも GVHD に対する二次治療として同様の位置付けであり (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会)、有効性に大きな違いはないと考えられること、その他の治療法については概ね同様の傾向であったことから、C2301 試験及び D2301 試験に基づいて本薬の有効性を評価することは可能と考える。

## 7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、aGVHD 及び cGVHD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

### 7.R.2.1 aGVHD 患者における有効性について

#### 7.R.2.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、aGVHD 患者における有効性について、以下のように説明している。

aGVHD における本薬の有効性は、ステロイド抵抗性のグレード II~IV の aGVHD 患者を対象とした C2301 試験の結果に基づき評価した。主要評価項目は、高用量ステロイドと他の免疫抑制剤との併用投与が行われた aGVHD 患者において、Day 28 の奏効率が治療開始 9 カ月後の非再発死亡率及び長期生存率と相関したとの報告<sup>49)</sup> (Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 1693-9) を参考に、「Day 28 の奏効率」と設定した。

C2301 試験において、「Day 28 の奏効率 (CR 又は PR を認めた被験者の割合)」について、本薬群と

<sup>49)</sup> aGVHD 患者に対する高用量ステロイドと他の免疫抑制剤との併用投与の有用性を検討することを目的とした臨床研究。

BAT 群の群間に統計学的有意差が示された（表 12）。

C2301 試験において治験実施計画書からの重大な逸脱が 126 例に認められ、その内訳は、「併用禁止薬の使用」60 例（本薬群 32 例及び BAT 群 28 例）、「その他の逸脱：ランダム化層別因子の双方向自動応答技術と症例報告書の情報の不一致」55 例（本薬群 28 例及び BAT 群 27 例）、「ステロイド抵抗性 aGVHD 基準に不該当」22 例（本薬群 7 例及び BAT 群 15 例）、「aGVHD ステージ基準に不該当」9 例（本薬群 6 例及び BAT 群 3 例）、「aGVHD に対する前治療が除外基準に該当」1 例（BAT 群 1 例）及び「治験薬調製エラー」1 例（BAT 群 1 例）であった。これらの被験者を除外した PPS（本薬群 97 例及び BAT 群 87 例）を対象に主解析と同様の解析を実施した結果、FAS を対象とした主解析と同様の傾向が認められた（Day 28 の奏効率 [95%CI] : 本薬群 63.9 [53.5, 73.4] % (62/97 例)、BAT 群 39.1 [28.8, 50.1] % (34/87 例)、オッズ比<sup>50)</sup> [95%CI] : 2.86 [1.55, 5.27]）。また、PPS においても、各臓器の臓器障害ステージを判定するために必要なデータが欠測していた被験者及び各臓器の臓器障害ステージの判定方法が治験実施計画書から逸脱していた被験者（本薬群 14 例及び BAT 群 6 例）が含まれていたため、当該被験者を非奏効とした事後的な感度分析を実施した。当該感度分析の結果においても、Day 28 の奏効率について、BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた（Day 28 の奏効率 [95%CI] : 本薬群 49.5 [39.2, 59.8] % (48/97 例)、BAT 群 32.2 [22.6, 43.1] % (28/87 例)、オッズ比<sup>50)</sup> [95%CI] : 2.08 [1.14, 3.80]）。逸脱の内訳のうち「併用禁止薬の使用」は、抗真菌薬、免疫抑制剤、NSAIDs、ヘパリン、ワルファリン等が使用されたことから、aGVHD 患者で合併することの多い感染症や aGVHD 症状への対処のために必要となったものと考えられる。「その他の逸脱：ランダム化層別因子の双方向自動応答技術と症例報告書の情報の不一致」は、前者にはランダム化時点で評価した aGVHD グレードが入力され、後者にはランダム割付後に評価した aGVHD グレードが入力されたことにより、両者に記録されたグレードに差異が生じたものであった。aGVHD の症状は短期間のうちにも変動することがあり得るため、記録されたグレードに差異が生じたものの、多くの症例では選択基準である aGVHD グレード II 以上を満たしていた。治験実施計画書からの重大な逸脱に該当する症例が多かったものの、疾患背景により逸脱となった症例も多く、やむを得なかったと考える。

本薬群と BAT 群で逸脱の発生に偏りは認められず、感度分析の結果は主解析の結果と同様の傾向が示された。したがって、C2301 試験において主解析の結果から本薬のステロイド抵抗性の aGVHD に対する有効性は示されたと考える。

また、C2301 試験の主要評価項目における全集団と日本人集団の結果は表 37 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

<sup>50)</sup> aGVHD のグレード II~IV を層別因子とした CMH 検定。

表 37 Day 28 の奏効率<sup>a)</sup>及び総合効果判定 (FAS)

		全集団		日本人集団	
		本薬群 (154 例)	BAT 群 (155 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
総合 効果 判定	CR	34.4% (53 例)	19.4% (30 例)	44.4% (4 例)	14.3% (3 例)
	PR	27.9% (43 例)	20.0% (31 例)	44.4% (4 例)	38.1% (8 例)
	無効	4.5% (7 例)	6.5% (10 例)	11.1% (1 例)	0% (0 例)
	混合奏効	6.5% (10 例)	11.0% (17 例)	0% (0 例)	14.3% (3 例)
	進行	2.6% (4 例)	8.4% (13 例)	0% (0 例)	23.8% (5 例)
	その他 <sup>b)</sup>	0.6% (1 例)	4.5% (7 例)	0% (0 例)	0% (0 例)
	評価不能 <sup>c)</sup>	23.4% (36 例)	30.3% (47 例)	0% (0 例)	9.5% (2 例)
奏効率 [95%CI] <sup>d)</sup>		62.3 [54.2, 70.0] % (96 例)	39.4 [31.6, 47.5] % (61 例)	88.9 [51.8, 99.7] % (8 例)	52.4 [29.8, 74.3] % (11 例)

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

b) 奏効 (CR 又は PR) を認めたものの、治験責任医師の判断により全身療法を追加

c) 死亡、早期中止又は欠測

d) 二項分布の正確な両側 95%信頼区間

C2301 試験の主な副次評価項目である「Day 28 に奏効を達成した被験者における Day 56 の奏効率 (CR 又は PR を認めた被験者の割合)」は表 38 のとおりであり、BAT 群と比較して本薬群で高かった (オッズ比 [95%CI] : 2.38 [1.43, 3.94])。日本人集団における結果についても、結果の解釈には限界があるものの、全集団と同様の傾向であった。

表 38 Day 28 に奏効を達成した被験者における Day 56 の奏効率<sup>a)</sup>及び総合効果判定 (FAS)

		全集団		日本人集団	
		本薬群 (154 例)	BAT 群 (155 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
評価例数 <sup>b)</sup>		96 例	61 例	8 例	11 例
総合 効果 判定	CR	26.6% (41 例)	16.1% (25 例)	44.4% (4 例)	14.3% (3 例)
	PR	13.0% (20 例)	5.8% (9 例)	22.2% (2 例)	14.3% (3 例)
	無効	0.6% (1 例)	0.6% (1 例)	11.1% (1 例)	4.8% (1 例)
	混合奏効	3.2% (5 例)	2.6% (4 例)	0% (0 例)	4.8% (1 例)
	進行	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)
	その他 <sup>c)</sup>	0% (0 例)	0.6% (1 例)	0% (0 例)	0% (0 例)
	評価不能 <sup>d)</sup>	18.8% (29 例)	13.5% (21 例)	11.1% (1 例)	14.3% (3 例)
奏効率 [95%CI]		39.6 [31.8, 47.8] % (61 例)	21.9 [15.7, 29.3] % (34 例)	66.7 [29.9, 92.5] % (6 例)	28.6 [11.3, 52.2] % (6 例)

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

b) Day 28 に奏効 (CR 又は PR) を達成した被験者。なお、主要評価項目である Day 28 の奏効率を評価した後、データカットオフ時点 (2020 年 1 月 6 日) で副次評価項目を評価した際に、各群 1 例ずつ Day 28 時点の有効性が非奏効から奏効に変更された。この変更に伴う主要評価項目の結果に影響はないことは確認された。

c) 奏効 (CR 又は PR) を認めたものの、治験責任医師の判断により全身療法を追加

d) 死亡、早期中止又は欠測

また、その他の副次評価項目について、「Day 28 に奏効を達成した被験者における奏効期間 (aGVHD の進行又は新規全身療法開始のイベントが発現した最も早い時点までの期間)」の中央値 (四分位範囲) は、本薬群で 163.0 (78.0, 246.0) 日、BAT 群で 101.0 (46.0, 181.0) 日であった。データカットオフ時点の「治療成功生存期間 (原疾患の再発若しくは進行、非再発死亡又は aGVHD の新規全身療法開始のイベントが発現した最も早い時点までの期間)」の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおり、中央値は本薬群で 4.86 カ月、BAT 群で 1.02 カ月、ハザード比 [95%CI] は 0.49 [0.37, 0.63] であった。データカットオフ時点の Kaplan-Meier 法で推定した「全生存期間」の中央値は、本薬群で 10.71 カ月、BAT 群で 5.82 カ月、ハザード比 [95%CI] は 0.83 [0.62, 1.13] であった。いずれの副次評価項目においても BAT 群と比較して本薬群で延長傾向が認められた。

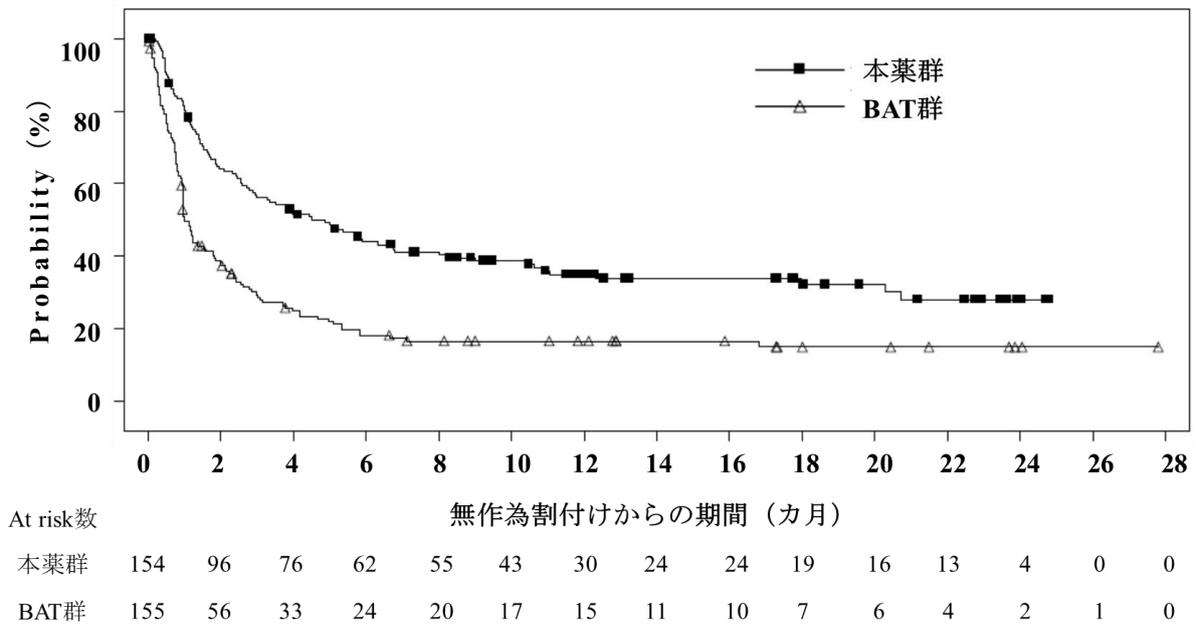


図1 治療成功生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、データカットオフ時)

機構は、以下のとおり考える。

ステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象とした C2301 試験における主要評価項目を「Day 28 の奏効率」と設定し、副次評価項目の「Day 28 に奏効を達成した被験者における Day 56 の奏効率 (CR 又は PR を認めた被験者の割合)」や「Day 28 に奏効を達成した被験者における奏効期間」、「治療成功生存期間」、「全生存期間」等の結果も考慮して、本薬の有効性を評価することは妥当である。

C2301 試験において、主要評価項目である「Day 28 の奏効率」について本薬群と BAT 群の群間に統計学的有意差が示された。FAS に治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した症例が一定数含まれていたことについて、aGVHD の疾患背景により併用薬に規定されていない薬剤が必要となったことはやむを得ない。また、aGVHD グレードの評価時点の違いにより記録されたグレードに差異が生じたものの、多くの症例では選択基準を満たしており、これらの症例を試験に組み入れたことは問題なかった。逸脱症例を除外した PPS を対象とした解析、さらには事後的な感度分析においても、「Day 28 の奏効率」について BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。加えて、副次評価項目においても BAT 群と比較して本薬群で高い有効性が認められたことから、ステロイド抵抗性の aGVHD に対する本薬の有効性は示されたと判断した。さらに、日本人の症例数に限りがあるものの、主要評価だけでなく副次評価項目においても全集団と日本人集団で同様の傾向が認められたことから、日本人患者における本薬の有効性は期待できる。

#### 7.R.2.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

C2301 試験における主な患者背景別の「Day 28 の奏効率」は表 39 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、いずれの集団においても、本薬群が BAT 群より劣る傾向は認められなかった。

表 39 患者背景別の Day 28 の奏効率<sup>a)</sup> (FAS)

		本薬群 (154 例)	BAT 群 (155 例)
年齢	12 歳以上 15 歳未満	100% (2/2 例)	100% (2/2 例)
	15 歳以上 65 歳未満	65.1% (82/126 例)	40.2% (49/122 例)
	65 歳以上	50.0% (13/26 例)	35.5% (11/31 例)
性	男性	62.0% (57/92 例)	39.6% (36/91 例)
	女性	64.5% (40/62 例)	40.6% (26/64 例)
aGVHD の 重症度	グレード II	75.5% (40/53 例)	50.9% (27/53 例)
	グレード III	56.3% (40/71 例)	38.9% (28/72 例)
	グレード IV	56.7% (17/30 例)	23.3% (7/30 例)
ドナー	血縁者	59.2% (29/49 例)	36.4% (20/55 例)
	非血縁者	64.8% (68/105 例)	42.0% (42/100 例)
aGVHD に伴う 臓器障害	肝	45.9% (17/37 例)	20.0% (5/25 例)
	皮膚	73.1% (68/93 例)	47.3% (35/74 例)
	上部消化管	67.9% (19/28 例)	37.8% (14/37 例)
	下部消化管	58.3% (56/96 例)	33.9% (39/115 例)

a) PR 又は CR を認めた被験者の割合

機構は、部分集団の結果は慎重に解釈する必要があるものの、検討した各部分集団で全集団と同様の傾向が認められたことから、本薬群は特定の部分集団に偏ることなく一貫して BAT 群を上回る有効性があると考える。

## 7.R.2.2 cGVHD 患者における有効性について

### 7.R.2.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、cGVHD 患者における有効性について、以下のように説明している。

cGVHD における本薬の有効性は、ステロイド抵抗性の中等症又は重症の cGVHD 患者を対象とした D2301 試験から検討した。主要評価項目は、cGVHD 患者において、6 カ月時点の奏効率が長期生存率と相関したとの報告<sup>51)</sup> (Blood 2013; 122: 4111-8 及び Blood 2016; 127: 160-6) を参考に、「C7D1 の奏効率」とした。

D2301 試験において、「C7D1 の奏効率 (CR 又は PR を認めた被験者の割合)」について、本薬群と BAT 群の群間に統計学的有意差が示された (表 25)。

D2301 試験において治験実施計画書からの重大な逸脱が 141 例に認められ、その内訳は、「ステロイド抵抗性 cGVHD 基準の不一致」45 例 (本薬群 22 例及び BAT 群 23 例)、「併用禁止薬の使用」44 例 (本薬群 18 例及び BAT 群 26 例)、「cGVHD 評価ができなかった」23 例 (本薬群 11 例及び BAT 群 12 例)、「割り付けられた治験治療と異なった」19 例 (本薬群 8 例及び BAT 群 11 例)、「コンプライアンス不良」17 例 (本薬群 13 例及び BAT 群 4 例)、「減量又は中止基準の不遵守」9 例 (本薬群 7 例及び BAT 群 2 例)、「cGVHD と aGVHD の両方の特徴を併せ持つ重複型 GVHD を有する患者」3 例 (本薬群 2 例及び BAT 群 1 例)、「COVID-19 の影響により治療効果判定の欠測」6 例 (本薬群 2 例及び BAT 群 4 例)、「cGVHD の重症度が中等症又は重症ではない」2 例 (本薬群 1 例及び BAT 群 1 例) 及び「治験薬調製エラー」4 例 (BAT 群 4 例、重複あり) であった。これらの被験者を除外した PPS (本薬群 96 例及び BAT 群 92 例) を対象に主解析と同様の解析を実施した結果、FAS を対象にした主解析と同様の傾向が認められた (C7D1 の奏効率 [95%CI] : 本薬群 55.2 [44.7, 65.4] % (53/96 例)、BAT 群 23.9 [15.6, 33.9] % (22/92 例)、オッズ比<sup>52)</sup> [95%CI] : 4.08 [2.16, 7.69])。ただし、PPS においても、肺の障

<sup>51)</sup> 2 種類以上の免疫抑制剤による併用療法で抵抗性を示した中等症から重症の cGVHD 患者に対してイマチニブメシル酸塩を投与した臨床研究及び cGVHD 患者における奏効率と生存期間の関連性を検討した臨床研究。

<sup>52)</sup> cGVHD の重症度 (中等症又は重症) を層別因子とした CMH 検定。

害スコアを判定するために必要なデータが欠測していた被験者（BAT 群 1 例）が含まれていたため、当該被験者を非奏効とした事後的な感度分析を実施した。当該感度分析の結果においても、C7D1 の奏効率について、BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた（C7D1 の奏効率 [95%CI] : 本薬群 55.2 [44.7, 65.4] % (53/96 例)、BAT 群 22.8 [14.7, 32.8] % (21/92 例)、オッズ比<sup>52)</sup> [95%CI] : 4.30 [2.27, 8.13]）。逸脱の内訳のうち「ステロイド抵抗性 cGVHD 基準の不一致」は、選択基準のステロイド抵抗性 cGVHD の規定より少ないステロイドの投与量又は短い投与期間であったものの、治験担当医師により、臨床的に二次治療が必要なステロイド抵抗性 cGVHD と判断され、組み入れられたものであった。これらの症例の一部は、ステロイドによる副作用や CNI との併用によりステロイドを減量したため、選択基準のステロイド投与量又は投与期間には合致しなかった患者である可能性があると考える。「併用禁止薬の使用」は、抗真菌薬、免疫抑制剤、NSAIDs、ヘパリン、ワルファリン等が使用されたことから、cGVHD 患者で合併することの多い感染症や cGVHD 症状への対処のために必要となったものと考える。治験実施計画書からの重大な逸脱に該当する症例が多かったものの、疾患背景により逸脱となった症例も多く、やむを得なかったと考える。

本薬群と BAT 群で逸脱の発生に偏りは認められず、感度分析の結果は主解析の結果と同様の傾向が示された。したがって、D2301 試験において主解析の結果から、本薬のステロイド抵抗性 cGVHD に対する有効性は示されたと考える。

また、D2301 試験における全集団と日本人集団の結果は表 40 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

表 40 C7D1 の奏効率<sup>a)</sup>及び総合効果判定（最終解析時点）（FAS）

		全集団		日本人集団	
		本薬群 (165 例)	BAT 群 (164 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
総合 効果 判定	CR	6.7% (11 例)	3.0% (5 例)	4.5% (1 例)	0% (0 例)
	PR	43.0% (71 例)	22.6% (37 例)	45.5% (10 例)	20.0% (3 例)
	無効	5.5% (9 例)	9.1% (15 例)	13.6% (3 例)	26.7% (4 例)
	混合奏効	6.1% (10 例)	10.4% (17 例)	0% (0 例)	6.7% (1 例)
	進行	2.4% (4 例)	12.8% (21 例)	0% (0 例)	6.7% (1 例)
	その他 <sup>b)</sup>	3.0% (5 例)	5.5% (9 例)	0% (0 例)	6.7% (1 例)
	評価不能 <sup>c)</sup>	33.3% (55 例)	36.6% (60 例)	36.4% (8 例)	33.3% (5 例)
奏効率 [95%CI] <sup>d)</sup>		49.7 [41.8, 57.6] % (82 例)	25.6 [19.1, 33.0] % (42 例)	50.0 [28.2, 71.8] % (11 例)	20.0 [4.3, 48.1] % (3 例)

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

b) 奏効 (CR 又は PR) を認めたものの、治験責任医師の判断により全身療法を追加

c) 死亡、早期中止又は欠測

d) 二項分布の正確な両側 95%信頼区間

D2301 試験の主な副次評価項目である、データカットオフ時点の「治療成功生存期間」の Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおり、中央値 [95%CI] (カ月) は本薬群で推定不能 [18.6, 推定不能]、BAT 群で 5.7 [5.6, 6.5]、ハザード比 [95%CI] は 0.370 [0.268, 0.510] であり、BAT 群と比較して本薬群で延長傾向が認められた。また、もう 1 つの主な副次評価項目である「mLSS 奏効率」 [95%CI] は、本薬群で 24.2 [17.9, 31.5] % (40/165 例)、BAT 群で 11.0 [6.6, 16.8] % (18/164 例)、オッズ比 [95%CI] は 2.62 [1.42, 4.82] であり、BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。日本人集団における結果について、データカットオフ時点の「治療成功生存期間」の中央値 [95%CI] (カ月) は本薬群で 18.6 [3.2, 推定不能]、BAT 群で 3.7 [1.4, 6.5]、「mLSS 奏効率」 [95%CI] は本薬群で 13.6 [2.9, 34.9] % (3/22 例)、BAT 群で 0% (0/15 例) であり、症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

また、その他の副次評価項目について、「C7D1 に奏効を達成した被験者における奏効期間」の中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬群で推定不能 [20.2, 推定不能]、BAT 群で 6.2 [4.7, 13.3] であり、BAT 群と比較して本薬群の方が長い傾向を認めた。なお、データカットオフ時点の「全生存期間」についても検討したが、本薬群及び BAT 群のいずれにおいても生存確率が 50% 点に達していなかったため中央値は推定されず、両群に差異も認められなかった。

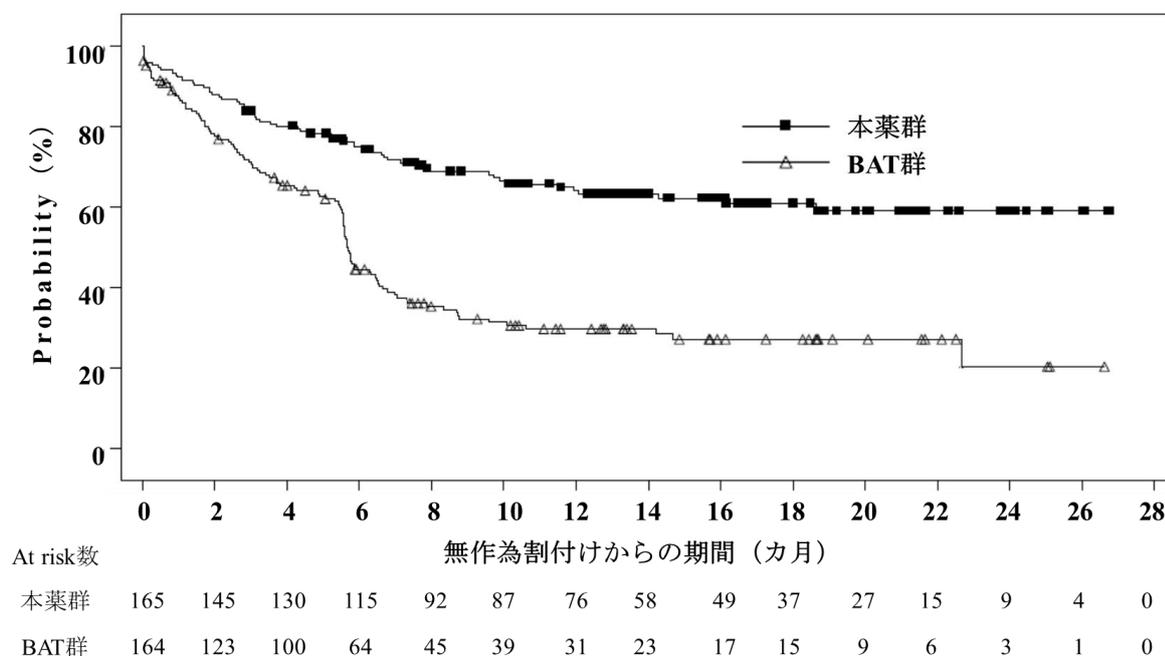


図2 治療成功生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、データカットオフ時点)

機構は、以下のとおり考える。

ステロイド抵抗性の cGVHD 患者を対象とした D2301 試験における主要評価項目を「C7D1 の奏効率」とし、副次評価項目の「治療成功生存期間」や「mLSS 奏効率」、「C7D1 に奏効を達成した被験者における奏効期間」等の結果も考慮して、本薬の有効性を評価することは妥当である。

D2301 試験において、主要評価項目である「C7D1 の奏効率」について本薬群と BAT 群の群間に統計学的有意差が示された。FAS に治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した症例が一定数含まれていたことについて、選択基準のステロイド抵抗性 cGVHD の規定については、該当する被験者を組み入れることが本来適切であるものの、申請者が説明するようにステロイドによる副作用や CNI との併用によりステロイドの減量が行われる場合もあると考えられ、いずれの症例も治験担当医師により臨床的に二次治療が必要なステロイド抵抗性 cGVHD と判断された症例であったことを踏まえると、このような症例の集団が、組入れ基準に合致した症例と臨床的に異なる集団とは言えない。また、cGVHD の疾患背景により併用薬に規定されていない薬剤の使用が必要となったことはやむを得ない。逸脱症例を除外した PPS を対象とした解析、さらには事後的な感度分析においても、「C7D1 の奏効率」について BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。加えて、副次評価項目においても BAT 群と比較して本薬群で高い有効性が認められたことから、ステロイド抵抗性の cGVHD に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、日本人の症例数に限りがあるものの、主要評価だけでなく副次評価項目においても全集団と日本人集団で同様の傾向が認められたことから、日本人患者における本薬の有効性は期待できる。

### 7.R.2.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

D2301 試験における主な患者背景別の「C7D1 の奏効率」は表 41 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、いずれの集団においても、本薬群が BAT 群より劣る傾向は認められなかった。

表 41 患者背景別の C7D1 の奏効率<sup>a)</sup> (FAS)

		本薬群 (165 例)	BAT 群 (164 例)
年齢	12 歳以上 15 歳未満	100% (1/1 例)	0% (0/3 例)
	15 歳以上 65 歳未満	48.3% (69/143 例)	23.5% (31/132 例)
	65 歳以上	57.1% (12/21 例)	37.9% (11/29 例)
性	男性	47.7% (52/109 例)	28.3% (26/92 例)
	女性	53.6% (30/56 例)	22.2% (16/72 例)
cGVHD の重症度	中等症	59.5% (47/79 例)	32.5% (26/80 例)
	重症	40.7% (35/86 例)	19.0% (16/84 例)
ドナー	血縁者	50.6% (45/89 例)	24.4% (21/86 例)
	非血縁者	48.7% (37/76 例)	26.9% (21/78 例)

a) CR 又は PR を認めた被験者の割合

機構は、部分集団の結果は慎重に解釈する必要があるものの、検討した各部分集団で全集団と同様の傾向が認められたことから、本薬群は特定の部分集団に偏ることなく一貫して BAT 群を上回る有効性があると考ええる。

### 7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の検討の結果、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、安全性は管理可能と考える。ただし、GVHD 患者を対象とした臨床試験で検討された日本人症例数は限られ、実臨床における GVHD の治療に係る併用薬、合併症等は多様であることを踏まえ、日本人の GVHD 患者における本薬の安全性については、製造販売後に併用薬や背景因子を含め、引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.3.1 有害事象等の発現状況について

申請者は、aGVHD 患者及び cGVHD 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

aGVHD 患者を対象とした C2301 試験における有害事象<sup>53)</sup> の概要は表 42 及び表 43、cGVHD 患者を対象とした D2301 試験における有害事象<sup>54)</sup> の概要は表 44 及び表 45 のとおりであった。いずれの試験においても、全集団において、BAT 群と比較して本薬群で副作用及び重篤な副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は両群に大きな差はなかった。また、日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

C2301 試験の全集団の Day 28 までのいずれかの群で 10% 以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症、貧血、血小板数減少及び好中球減少症、D2301 試験の全集団の C7D1 までのいずれ

<sup>53)</sup> Day 28 以降に BAT 群から本薬群にクロスオーバーすることが可能とされたことから、本薬群と BAT 群の比較は Day28 までに発現した事象に基づき解析した。

<sup>54)</sup> C7D1 以降に BAT 群から本薬群にクロスオーバーすることが可能とされたことから、本薬群と BAT 群の比較は C7D1 までに発現した事象に基づき解析した。

かの群で10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び血小板減少症であり、血球減少に関連する事象の発現割合が高い傾向であった。

表 42 aGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (C2301 試験、Day 28 まで、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬群 (9 例)	BAT 群 (21 例)
有害事象	96.1 (146)	94.7 (142)	100 (9)	90.5 (19)
Grade 3 以上の有害事象	78.3 (119)	79.3 (119)	88.9 (8)	76.2 (16)
副作用	52.0 (79)	28.7 (43)	88.9 (8)	47.6 (10)
死亡に至った有害事象	7.9 (12)	11.3 (17)	0	4.8 (1)
重篤な有害事象	37.5 (57)	34.0 (51)	22.2 (2)	33.3 (7)
重篤な副作用	11.2 (17)	8.0 (12)	22.2 (2)	14.3 (3)
全集団のいずれかの群で10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象				
血小板減少症	27.0 (41)	16.0 (24)	33.3 (3)	0
貧血	22.4 (34)	18.7 (28)	44.4 (4)	19.0 (4)
血小板数減少	14.5 (22)	13.3 (20)	44.4 (4)	23.8 (5)
好中球減少症	13.2 (20)	9.3 (14)	11.1 (1)	4.8 (1)

MedDRA/J ver.22.1、発現割合% (発現例数)

表 43 aGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (C2301 試験、全期間<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	全集団	日本人集団
	本薬投与例 (201 例)	本薬投与例 (15 例)
有害事象	98.5 (198)	100 (15)
Grade 3 以上の有害事象	91.0 (183)	100 (15)
副作用	66.2 (133)	86.7 (13)
死亡に至った有害事象	23.9 (48)	40.0 (6)
重篤な有害事象	69.2 (139)	73.3 (11)
重篤な副作用	26.9 (54)	46.7 (7)
全集団で10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象		
血小板減少症	31.8 (64)	26.7 (4)
貧血	31.3 (63)	33.3 (5)
好中球減少症	21.4 (43)	6.7 (1)
血小板数減少	15.4 (31)	33.3 (5)
白血球数減少	11.4 (23)	33.3 (5)
好中球数減少	10.4 (21)	26.7 (4)
敗血症	10.4 (21)	13.3 (2)

MedDRA/J ver.22.1、発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

表 44 cGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (D2301 試験、C7D1 まで、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬群 (22 例)	BAT 群 (15 例)
有害事象	97.6 (161)	91.8 (145)	95.5 (21)	100 (15)
Grade 3 以上の有害事象	57.0 (94)	57.6 (91)	59.1 (13)	80.0 (12)
副作用	63.0 (104)	28.5 (45)	81.8 (18)	46.7 (7)
死亡に至った有害事象	7.3 (12)	5.1 (8)	22.7 (5)	13.3 (2)
重篤な有害事象	33.3 (55)	36.7 (58)	45.5 (10)	53.3 (8)
重篤な副作用	16.4 (27)	10.1 (16)	22.7 (5)	33.3 (5)
全集団のいずれかの群で10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象				
貧血	12.7 (21)	7.6 (12)	22.7 (5)	6.7 (1)
血小板減少症	10.3 (17)	5.7 (9)	18.2 (4)	6.7 (1)

MedDRA/J ver.23.0、発現割合% (発現例数)

表 45 cGVHD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (D2301 試験、全期間<sup>a)</sup>、安全性解析対象集団)

	全集団	日本人集団
	本薬投与例 (226 例)	本薬投与例 (24 例)
有害事象	94.7 (214)	95.8 (23)
Grade 3 以上の有害事象	61.5 (139)	75.0 (18)
副作用	60.2 (136)	83.3 (20)
死亡に至った有害事象	7.5 (17)	20.8 (5)
重篤な有害事象	41.6 (94)	62.5 (15)
重篤な副作用	19.0 (43)	33.3 (8)
全集団で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象		
貧血	13.7 (31)	29.2 (7)
肺炎	11.9 (27)	25.0 (6)
好中球減少症	10.2 (23)	4.2 (1)

MedDRA/J ver.23.0、発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

機構は、BAT 群と比較して本薬群で、副作用及び重篤な副作用の発現割合が高い傾向であることが認められているものの、死亡に至った有害事象の発現割合が高い傾向は認められておらず、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により本薬は忍容可能と判断した。なお、Grade 3 以上の有害事象のうち、血球減少に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められたことから、7.R.3.4.1 で検討する。

### 7.R.3.2 時期別の有害事象について

申請者は、時期別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

C2301 試験の本薬投与例における Day 168 まで及び D2301 試験の本薬投与例におけるデータカットオフ時までの投与時期別の有害事象の発現状況は表 46 及び表 47 のとおりであった。C2301 試験及び D2301 試験において、各区分の期間が異なることに留意する必要があるものの、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 46 C2301 試験の本薬投与例における本薬投与時期別の有害事象の概要 (Day 168 まで、安全性解析対象集団)

	Day 0 ~7	Day 8 ~14	Day 15 ~21	Day 22 ~28	Day 29 ~35	Day 36 ~42	Day 43 ~49	Day 50 ~56	Day 57 ~84	Day 85 ~112	Day 113 ~140	Day 141 ~168
評価例数 <sup>a)</sup>	200.0	195.5	187.5	180.5	175.5	167.5	155.0	141.5	116.5	88.5	73.5	65.5
有害事象	68.5 (137)	63.9 (125)	69.3 (130)	65.9 (119)	61.0 (107)	65.7 (110)	60.0 (93)	55.8 (79)	88.4 (103)	68.9 (61)	57.1 (42)	50.4 (33)
Grade 3 以上の有害事象	39.5 (79)	40.4 (79)	42.1 (79)	39.3 (71)	39.9 (70)	39.4 (66)	34.8 (54)	31.8 (45)	55.8 (65)	37.3 (33)	21.8 (16)	16.8 (11)
副作用	13.0 (26)	22.5 (44)	25.1 (47)	26.0 (47)	27.4 (48)	25.7 (43)	19.4 (30)	17.0 (24)	34.3 (40)	35.0 (31)	17.7 (13)	9.2 (6)
重篤な有害事象	6.0 (12)	11.3 (22)	14.4 (27)	12.7 (23)	11.4 (20)	13.7 (23)	9.0 (14)	9.9 (14)	33.5 (39)	18.1 (16)	16.3 (12)	9.2 (6)
重篤な副作用	0.5 (1)	1.5 (3)	4.3 (8)	5.0 (9)	4.0 (7)	5.4 (9)	3.9 (6)	4.9 (7)	9.4 (11)	6.8 (6)	2.7 (2)	3.1 (2)

MedDRA/J ver.23.0、発現割合% (発現例数)

a) 当該期間開始時の被験者数ー当該期間終了時まで投与中止した被験者の半数

表 47 D2301 試験の本薬投与例における本薬投与時期別の有害事象の概要 (Month 12 まで、安全性解析対象集団)

	Day 0 ~7	Day 8 ~14	Day 15 ~21	Day 22 ~28	Day 29 ~56	Day 57 ~84	Day 85 ~112	Day 113 ~140	Day 141 ~168	Day 169 ~196	Day 197 ~Month 12
評価例数 <sup>a)</sup>	226.0	225.5	224.5	223.5	219.0	208.0	193.0	178.5	169.5	158.0	122.5
有害事象	36.7 (83)	31.9 (72)	34.7 (78)	34.5 (77)	56.2 (123)	53.8 (112)	46.1 (89)	44.3 (79)	38.9 (66)	36.1 (57)	77.6 (95)
Grade 3 以上の有害事象	8.4 (19)	9.8 (22)	9.8 (22)	13.0 (29)	25.6 (56)	20.7 (43)	18.7 (36)	9.5 (17)	11.2 (19)	12.7 (20)	35.1 (43)
副作用	8.0 (18)	8.0 (18)	13.4 (30)	13.0 (29)	29.7 (65)	26.0 (54)	19.2 (37)	17.9 (32)	16.5 (28)	10.8 (17)	30.2 (37)
重篤な有害事象	3.1 (7)	2.2 (5)	3.6 (8)	8.5 (19)	14.6 (32)	9.6 (20)	10.9 (21)	3.9 (7)	6.5 (11)	6.3 (10)	19.6 (24)
重篤な副作用	0.9 (2)	0 (0)	1.8 (4)	3.6 (8)	8.2 (18)	4.8 (10)	4.1 (8)	0.6 (1)	1.8 (3)	1.9 (3)	8.2 (10)

MedDRA/J ver.23.0、発現割合% (発現例数)

a) 当該期間開始時の被験者数-当該期間終了時まで投与中止した被験者の半数

機構は、C2301 試験及び D2301 試験における投与時期別の有害事象の発現状況から、本薬は、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向を示さないと判断した。

### 7.R.3.3 患者背景別の有害事象について

申請者は、主な患者背景別の有害事象の発現割合について、以下のように説明している。

C2301 試験及び D2301 試験の本薬投与例における、主な患者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。一部の集団では症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても、特段問題となる傾向は認められなかった。

表 48 患者背景別の有害事象 (データカットオフ時点まで) (安全性解析対象集団)

		C2301 試験 本薬投与例 (201 例)		D2301 試験 本薬投与例 (226 例)	
		有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
年齢	12 歳以上 15 歳未満	100 (3/3)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)
	15 歳以上 65 歳未満	98.8 (161/163)	66.9 (109/163)	94.3 (183/194)	41.2 (80/194)
	65 歳以上	97.1 (34/35)	80.0 (28/35)	100 (29/29)	41.4 (12/29)
性	男性	99.1 (115/116)	67.2 (78/116)	96.6 (141/146)	41.1 (60/146)
	女性	97.6 (83/85)	71.8 (61/85)	91.3 (73/80)	42.5 (34/80)
aGVHD の重症度	グレード II	100 (71/71)	69.0 (49/71)		
	グレード III	97.8 (91/93)	71.0 (66/93)		
	グレード IV	97.3 (36/37)	64.9 (24/37)		
aGVHD に伴う臓器障害	肝	100 (42/42)	69.0 (29/42)		
	皮膚	97.4 (112/115)	68.7 (79/115)		
	上部消化管	100 (37/37)	59.5 (22/37)		
	下部消化管	98.5 (129/131)	68.7 (90/131)		
cGVHD の重症度	中等症			93.6 (102/109)	32.1 (35/109)
	重症			95.7 (112/117)	50.4 (59/117)
肝機能	正常	98.5 (128/130)	67.7 (88/130)	94.6 (194/205)	41.5 (85/205)
	軽度	100 (21/21)	76.2 (16/21)	92.9 (13/14)	42.9 (6/14)
	中等度	100 (27/27)	63.0 (17/27)	100 (4/4)	25.0 (1/4)
	重度	95.7 (22/23)	78.3 (18/23)	100 (3/3)	66.7 (2/3)
腎機能 <sup>a)</sup>	正常	99.3 (136/137)	68.6 (94/137)	94.0 (110/117)	41.9 (49/117)
	軽度	95.9 (47/49)	69.4 (34/49)	95.8 (68/71)	38.0 (27/71)
	中等度	100 (15/15)	73.3 (11/15)	94.3 (33/35)	42.9 (15/35)
	重度	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	100 (2/2)	100 (2/2)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) D2301 試験の 1 例は腎機能障害の程度は不明であった

b) C2301 試験の重度の被験者は 0 例であったため、解析は未実施

機構は、部分集団の結果は慎重に解釈する必要はあるものの、検討したいずれの集団でも概ね全体の

結果と類似した傾向が示されていることから、本薬の安全性プロファイルが大きく異なるような特定の背景を有する患者集団は認められていないと判断した。

### 7.R.3.4 注目すべき有害事象について

申請者は、C2301 試験及び D2301 試験で多く認められた副作用、本薬の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象等を考慮し、注目すべき有害事象として、血球減少、出血性事象、感染症、骨への影響及び悪性腫瘍について、以下のとおり説明している。

#### 7.R.3.4.1 血球減少について

申請者は、血球減少について、以下のように説明している。

C2301 試験及び D2301 試験における血小板減少症<sup>55)</sup>、赤血球減少症<sup>56)</sup>、白血球減少症<sup>57)</sup> 及びその他の血球減少<sup>58)</sup> の発現状況は、それぞれ表 49 及び表 50 のとおりであった。

表 49 C2301 試験における血球減少に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		Day 28 まで		全期間 <sup>a)</sup>
		本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬投与例 (201 例)
血小板減少症	有害事象	50.0 (76)	32.7 (49)	53.2 (107)
	Grade 3 以上の有害事象	41.4 (63)	29.3 (44)	46.8 (94)
	副作用	30.3 (46)	8.7 (13)	34.3 (69)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0.7 (1)	1.3 (2)	2.5 (5)
	投与中止に至った有害事象	2.0 (3)	0	4.5 (9)
	減量に至った有害事象	11.2 (17)	1.3 (2)	15.9 (32)
赤血球減少症	有害事象	30.3 (46)	29.3 (44)	38.8 (78)
	Grade 3 以上の有害事象	22.4 (34)	20.0 (30)	31.8 (64)
	副作用	11.2 (17)	3.3 (5)	15.9 (32)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0	0	0
	投与中止に至った有害事象	2.0 (3)	0.7 (1)	1.5 (3)
	減量に至った有害事象	1.3 (2)	0	3.0 (6)
白血球減少症	有害事象	32.9 (50)	26.7 (40)	44.3 (89)
	Grade 3 以上の有害事象	28.9 (44)	22.0 (33)	40.8 (82)
	副作用	18.4 (28)	7.3 (11)	28.4 (57)
	死亡に至った有害事象	0	0	0.5 (1)
	重篤な有害事象	0.7 (1)	2.0 (3)	4.0 (8)
	投与中止に至った有害事象	1.3 (2)	0	4.5 (9)
	減量に至った有害事象	7.9 (12)	0	10.9 (22)
その他の 血球減少	有害事象	5.9 (9)	4.7 (7)	9.0 (18)
	Grade 3 以上の有害事象	4.6 (7)	3.3 (5)	7.0 (14)
	副作用	3.3 (5)	0	5.0 (10)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	2.0 (3)	0	2.5 (5)
	投与中止に至った有害事象	1.3 (2)	0	2.0 (4)
	減量に至った有害事象	0.7 (1)	0.7 (1)	1.0 (2)
	休薬に至った有害事象	2.0 (3)	0	3.5 (7)

発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

<sup>55)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症 (広域)」に分類される事象

<sup>56)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による赤血球減少症 (広域)」に分類される事象

<sup>57)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症 (広域)」に分類される事象

<sup>58)</sup> MedDRA SMQ 「造血障害による 2 種以上の血球減少症 (狭域)」に分類される事象

表 50 D2301 試験における血球減少に関する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		C7D1 まで		全期間 <sup>a)</sup>
		本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬投与例 (226 例)
血小板減少症	有害事象	21.2 (35)	14.6 (23)	19.9 (45)
	Grade 3 以上の有害事象	15.2 (25)	10.1 (16)	14.6 (33)
	副作用	14.5 (24)	5.7 (9)	13.3 (30)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0	0.6 (1)	1.8 (4)
	投与中止に至った有害事象	0	1.3 (2)	1.3 (3)
	減量に至った有害事象	1.8 (3)	0	1.8 (4)
	休薬に至った有害事象	2.4 (4)	1.3 (2)	2.2 (5)
赤血球減少症	有害事象	29.7 (49)	12.7 (20)	28.8 (65)
	Grade 3 以上の有害事象	12.7 (21)	7.6 (12)	13.7 (31)
	副作用	21.8 (36)	3.2 (5)	21.7 (49)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0.6 (1)	0	1.8 (4)
	投与中止に至った有害事象	0.6 (1)	0.6 (1)	0.9 (2)
	減量に至った有害事象	4.8 (8)	0	6.2 (14)
	休薬に至った有害事象	3.0 (5)	0.6 (1)	3.1 (7)
白血球減少症	有害事象	18.8 (31)	13.9 (22)	22.1 (50)
	Grade 3 以上の有害事象	12.7 (21)	10.8 (17)	16.4 (37)
	副作用	12.7 (21)	5.7 (9)	15.0 (34)
	死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	2.4 (4)	1.3 (2)	3.1 (7)
	投与中止に至った有害事象	1.2 (2)	1.3 (2)	0.9 (2)
	減量に至った有害事象	4.8 (8)	0.6 (1)	5.8 (13)
	休薬に至った有害事象	6.1 (10)	1.3 (2)	6.2 (14)
その他の 血球減少	有害事象	1.2 (2)	1.3 (2)	0.9 (2)
	Grade 3 以上の有害事象	0.6 (1)	1.3 (2)	0.4 (1)
	副作用	0.6 (1)	0.6 (1)	0.4 (1)
	死亡に至った有害事象	0	0	0
	重篤な有害事象	0	1.3 (2)	0
	投与中止に至った有害事象	0	0	0
	減量に至った有害事象	0	0.6 (1)	0
	休薬に至った有害事象	0	0.6 (1)	0

発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験のいずれにおいても、血球減少の発現割合が BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたものの、本薬群と BAT 群で重篤な血球減少及び治験薬の投与中止に至った血球減少の発現割合に臨床上問題となるような差異は認められていないと判断した。ただし、日本人の GVHD 患者の検討例数は限られていることから、治験より多様な背景の患者に本薬が投与される実臨床において、異なる傾向が認められないか、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.4.2 出血性事象について

申請者は、出血性事象について、以下のように説明している。

C2301 試験及び D2301 試験における出血性事象<sup>59)</sup>の発現状況は、それぞれ表 51 及び表 52 のとおりであった。

<sup>59)</sup> MedDRA SMQ 「出血 (狭域)」 に分類される事象

表 51 C2301 試験における出血性事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	Day 28 まで		全期間 <sup>a)</sup>
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬投与例 (201 例)
有害事象	25.0 (38)	22.0 (33)	36.8 (74)
Grade 3 以上の有害事象	4.6 (7)	2.7 (4)	12.4 (25)
副作用	6.6 (10)	1.3 (2)	10.4 (21)
死亡に至った有害事象	0	0	1.0 (2)
重篤な有害事象	2.0 (3)	1.3 (2)	7.0 (14)
投与中止に至った有害事象	0	0	2.0 (4)
減量に至った有害事象	0	0	0
休薬に至った有害事象	1.3 (2)	0	2.0 (4)

発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

表 52 D2301 試験における出血性事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	C7D1 まで		全期間 <sup>a)</sup>
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬投与例 (226 例)
有害事象	11.5 (19)	14.6 (23)	11.5 (26)
Grade 3 以上の有害事象	2.4 (4)	1.9 (3)	2.7 (6)
副作用	1.2 (2)	3.2 (5)	1.3 (3)
死亡に至った有害事象	0	0	0.9 (2)
重篤な有害事象	2.4 (4)	1.3 (2)	2.7 (6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0.9 (2)
減量に至った有害事象	0	0.6 (1)	0
休薬に至った有害事象	1.2 (2)	1.9 (3)	1.8 (4)

発現割合% (発現例数)

a) データカットオフ時点まで

機構は、以下のように考える。

C2301 試験において、副作用とされた出血性事象の発現割合が BAT 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたものの、C2301 試験及び D2301 試験のいずれにおいても本薬群と BAT 群で重篤な出血性事象及び治験薬の投与中止に至った出血性事象の発現割合に临床上問題となるような差異は認められていないと判断した。ただし、日本人の GVHD 患者の検討例数は限られていることから、治験より多様な背景の患者に本薬が投与される実臨床において、異なる傾向が認められないか、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.4.3 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

C2301 試験及び D2301 試験における感染症 (結核以外)<sup>60)</sup> の発現状況は、それぞれ表 53 及び表 54 のとおりであった。C2301 試験及び D2301 試験における感染症の発現割合は、BAT 群と比較して本薬群で高く、また、死亡に至った有害事象も認められたことから、感染症のリスクについては、製造販売後調査等を実施し、引き続き検討する (7.R.6 参照)。

<sup>60)</sup> MedDRA CMQ 「感染症 (結核を除く)」 に分類される事象

表 53 C2301 試験における感染症の発現状況（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団		
	Day 28 まで		全期間 <sup>a)</sup>
	本薬群 (152 例)	BAT 群 (150 例)	本薬投与例 (201 例)
有害事象	61.2 (93)	58.7 (88)	79.1 (159)
Grade 3 以上の有害事象	32.2 (49)	37.3 (56)	51.7 (104)
副作用	17.1 (26)	8.7 (13)	24.9 (50)
死亡に至った有害事象	5.9 (9)	5.3 (8)	12.9 (26)
重篤な有害事象	21.7 (33)	17.3 (26)	39.8 (80)
投与中止に至った有害事象	3.3 (5)	2.0 (3)	8.5 (17)
減量に至った有害事象	0.7 (1)	0	1.0 (2)
休薬に至った有害事象	3.9 (6)	0.7 (1)	10.0 (20)

発現割合%（発現例数）

a) データカットオフ時点まで

表 54 D2301 試験における感染症の発現状況（データカットオフ時点まで）（安全性解析対象集団）

	全集団		
	C7D1 まで		全期間 <sup>a)</sup>
	本薬群 (165 例)	BAT 群 (158 例)	本薬投与例 (226 例)
有害事象	62.4 (103)	58.2 (92)	69.5 (157)
Grade 3 以上の有害事象	20.6 (34)	20.9 (33)	26.1 (59)
副作用	27.3 (45)	11.4 (18)	26.5 (60)
死亡に至った有害事象	5.5 (9)	4.4 (7)	5.3 (12)
重篤な有害事象	20.6 (34)	20.3 (32)	27.0 (61)
投与中止に至った有害事象	8.5 (14)	1.9 (3)	8.0 (18)
減量に至った有害事象	4.2 (7)	1.3 (2)	4.9 (11)
休薬に至った有害事象	6.1 (10)	4.4 (7)	8.0 (18)

発現割合%（発現例数）

a) データカットオフ時点まで

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験のいずれにおいても、副作用とされた感染症の発現割合が BAT 群と比較して本薬群で高く、死亡に至った有害事象も認められている。感染症については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載され注意喚起されており、GVHD においても引き続き注意する必要がある。また、日本人の GVHD 患者の検討例数は限られていることから、治験より多様な背景の患者に本薬が投与される実臨床において、異なる傾向が認められないか、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.4.4 骨への影響について

申請者は、幼若動物を用いた毒性試験において、骨成長に対する影響が認められている（5.R 参照）ことを踏まえ、本薬の臨床試験における骨折等の骨に関する有害事象の発現状況に基づき、低年齢層の患者の骨への影響の有無及び投与期間の延長に伴う骨への影響の変化について、以下のように説明している。

C2301 試験において、Day 28 までの骨折は本薬群 2.0%（3/152 例）及び BAT 群 0.7%（1/150 例）に認められ、本薬群と BAT 群で同程度であった。データカットオフ時点までの本薬投与例の骨折は 3.5%（7/201 例）に認められた。D2301 試験において、C7D1 までの骨折は本薬群 2.4%（4/165 例）及び BAT 群 3.8%（6/158 例）に認められ、本薬群と BAT 群で同程度であった。データカットオフ時点までの本薬投与例の骨折は 3.5%（8/226 例）に認められた。いずれの試験においても、試験の対象である 12 歳以上の被験者において、特定の年齢層で骨折の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

また、C2301 試験において、Day 28 時点までの骨関連有害事象<sup>61)</sup>の発現割合は、本薬群 13.2% (20/152 例) 及び BAT 群 11.3% (17/150 例) に認められ、本薬群と BAT 群で同程度であった。D2301 試験において、C7D1 時点までの骨関連有害事象は本薬群 15.8% (26/165 例) 及び BAT 群 19.0% (30/158 例) に認められ、本薬群と BAT 群で同程度であった。いずれの試験においても、試験の対象である 12 歳以上の被験者において、特定の年齢層で骨関連有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

なお、成人の骨髄線維症及び真性多血症患者を対象とした臨床試験において、いずれも本薬の曝露期間延長に伴う骨折の発現割合の上昇は認められなかった。骨髄線維症患者を対象とした比較試験では、骨折の発現割合について、対照（プラセボ又は BAT）群と比較して本薬群で高かったものの、半月板損傷がプラセボ群と比較して本薬群で多かったことが一因と考えられ、本薬と関連ありと判断された骨折は 1 例（転倒による骨折）であった。また、真性多血症患者を対象とした比較試験では、骨折の発現割合は、本薬群と対照（プラセボ又は BAT）群で同程度であった。

以上より、現時点で本薬投与による骨への影響について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験において、骨折及び骨関連事象の発現割合について、本薬群と BAT 群で同程度であり、特定の年齢層で高くなる傾向は認められなかったこと、他疾患対象も含め、本薬を用いた臨床試験で曝露期間の延長に伴う骨折の発現割合の上昇は認められなかったことを踏まえると、現時点で添付文書において骨への影響について注意喚起する必要はない。ただし、幼若動物を用いた毒性試験において骨の変化が認められていること、日本人の GVHD 患者の検討例数は限られ、治験より多様な背景の患者に本薬が投与される実臨床における骨への影響に関する検討が必要であることから、製造販売後調査等により広く情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.4.5 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

C2301 試験では、データカットオフ時点までに本薬投与例で 4 例（中枢神経系リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、多形性神経膠芽細胞腫及び白血病再発各 1 例）に悪性腫瘍が認められ、いずれも本薬の投与を中止した。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を除き、本薬との因果関係は否定された。D2301 試験では、データカットオフ時点までに本薬投与例で 4 例（基底細胞癌 2 例、カポジ肉腫及び皮膚有棘細胞癌各 1 例）に悪性腫瘍が認められ、うち 1 例（カポジ肉腫）は本薬の投与中止に至ったものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、日本人集団において、悪性腫瘍は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験における本薬投与例で悪性腫瘍が認められたものの、C2301 試験で認められたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を除き本薬との因果関係が否定された。したがって、現時点で添付文書において悪性腫瘍について注意喚起する必要はない。ただし、日本人の GVHD 患者の検討例数は限られていることから、治験より多様な背景の患者に本薬が投与される実臨床において、異なる傾向が認められないか、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

<sup>61)</sup> 「骨障害（先天性障害および骨折を除く）（HLGT）、ただし、骨および関節感染（関節炎を除く）（HLT）を除く」、「骨折（HLGT）」、「筋骨格系および結合組織障害 NEC（HLGT）」、「ただし筋骨格系、結合組織感染及び炎症 NEC（HLT）」、「軟部組織障害 NEC（HLT）を除く」、「正常値を下回る身長（PT）」、「低身長（PT）」及び「成長遅延（PT）」に分類される事象

### 7.R.3.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、これまでに得られた本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2022年2月23日から2023年2月22日）には、海外で本薬が最初に承認された日（国際誕生日：2011年11月16日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で約 317,838 人・年と推定された。臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における製造販売後の安全性情報について、申請者の説明を踏まえ、現時点では新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないと判断した。

### 7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における GVHD の全身療法の対象は、原則として、aGVHD ではグレード II 以上、cGVHD では中等症又は重症の患者とされている（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会）。aGVHD 及び cGVHD のいずれも標準的な一次治療は副腎皮質ステロイドの全身投与であるものの、約半数の患者がステロイド抵抗性となり、二次治療が必要となる。現時点では、二次治療について、aGVHD 及び cGVHD のいずれも、前向き比較試験によって有効性及び安全性が示された治療は存在せず、それぞれの医師の判断による利用可能な最良の治療が選択されている状況である。また、aGVHD 患者ではステロイド抵抗性の場合の長期予後は不良であり、6 カ月生存率及び 2 年生存率はそれぞれ 50% 未満及び 20% 未満と低いことが報告されている（Blood 2020; 136: 429-40、Leukemia; 34: 1229-40）。cGVHD 患者においてもステロイド抵抗性の場合の長期予後は不良であり（Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17）、cGVHD が移植後に長期生存した患者における死亡のリスク因子となっているとの報告もある（Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 266-74、Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 1702-9）。以上の課題を解決することを期待して、aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の開発を実施した。

ステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者をそれぞれ対象とした C2301 試験及び D2301 試験において、本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えた（7.R.3 参照）。

以上を踏まえ、本薬の申請効能・効果を「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」とした。また、GVHD における本薬の臨床的位置付け並びに C2301 試験及び D2301 試験の対象患者を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、ステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合に本薬を使用する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験において、それぞれステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の意義のある有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は、造血幹細胞移植に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される場合には管理可能と考えられ（7.R.3 参照）、かつ得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容可能と判断する。なお、C2301 試験及び D2301 試験の対象はステロイド抵抗性の患者であったことも踏まえ、本薬の投与対象がステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者である旨については効能・効果に関連する注意の項ではなく、効能・効果で明確にすることが適切である。以上を踏ま

えると、本薬の効能・効果を「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）」と設定することが適切である。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 成人における用法・用量について

申請者は、成人における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

C2301 試験及び D2301 試験では、ステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象に本薬 1 回 5~10 mg を 1 日 2 回経口投与した報告 (Leukemia 2015; 29: 2062-8) を参考に、開始用法・用量を本薬 1 回 10 mg を 1 日 2 回とした。本薬投与により臨床検査値異常又は有害事象が認められた場合は、共通の用量調節基準 (表 11) に基づき用量を調整した。また、治療効果が認められた場合の本薬の漸減方法について、ステロイドによる副作用のリスクを最小限にするためにまずステロイドを漸減して中止し、その後、GVHD の再燃等を防ぐために本薬を 2 カ月ごとに半量ずつ漸減し投与中止することとした。

上記の用法・用量を設定した C2301 試験及び D2301 試験の結果、それぞれステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるものの、日本人集団における有効性及び安全性は、全集団と比べて臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。したがって、成人における本薬の申請用法・用量は、C2301 試験及び D2301 試験に準じて設定し、用法・用量に関連する注意の項において用量調節基準を設定することが適切と考えた。なお、C2301 試験及び D2301 試験では、GVHD に伴う肝病変の有無にかかわらず総ビリルビン値に応じて減量・休薬基準を設定していたものの、GVHD に伴う肝病変を有する患者では治療を継続することで肝機能の改善が期待できること、並びに aGVHD 及び cGVHD 患者データを併合して実施した母集団薬物動態解析において、薬物動態にベースライン時の肝機能の影響は認められなかったこと (6.2.3 参照) を踏まえ、GVHD に伴う肝病変を有する患者での休薬規定は設けず減量規定のみ設定することが妥当と考えた。また、治療効果が認められた場合の本薬の漸減方法については、用法・用量に関連する注意の項でステロイド中止後に本薬の漸減を検討するよう注意喚起するとともに、C2301 試験及び D2301 試験で設定した漸減方法を適正使用資材等に記載し情報提供する。

機構は、以下のように考える。

C2301 試験及び D2301 試験において、それぞれステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の意義のある有効性が示され (7.R.2 参照)、得られた有効性を考慮すれば安全性 (7.R.3 参照) は許容可能と考えられることから、成人における本薬の用法・用量を C2301 試験及び D2301 試験に準じて設定することは妥当である。また、造血幹細胞移植に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与され、定期的な肝機能検査により肝機能の状態が確認されること等を前提とすれば、GVHD に伴う肝病変を有する患者での休薬規定は設けず減量規定のみ設定するとの申請者の説明は妥当と判断する。治療効果が認められた場合の本薬の漸減方法については、GVHD の再発等を防ぐために重要な情報であることから、本薬の漸減方法の目安として C2301 試験及び D2301 試験で設定した漸減方法 (ステロイド中止後に本薬を 2 カ月ごとに半量ずつ漸減) を添付文書の用法・用量に関連する注意の項に記載し、注意喚起することが適切である。

### 7.R.5.2 12 歳以上の小児における用法・用量について

申請者は、12歳以上の小児における用法・用量について、以下のとおり説明している。

2～21歳の悪性腫瘍患者49例に本薬15～50 mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与した第I相試験において、体表面積換算での投与量に対して曝露量はほぼ比例して増加したこと（*Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1717-24）から、成人と体格に大きな違いがない青年期（12歳以上18歳未満）の患者では、成人と同じ用量を投与した場合に曝露量は成人と大きな違いはないと考えた。また、C2301試験及びD2301試験開始前に実施した薬物動態シミュレーションにおいて、12歳以上18歳未満の患者に本薬10 mgを1日2回投与したときの曝露量は成人に同用量を投与したときと同程度であると予測された。以上より、C2301試験及びD2301試験では、12歳以上の小児における用法・用量を成人と同一の用法・用量と設定した。

C2301試験及びD2301試験では、12歳以上の小児の被験者数が極めて限られていたものの、12歳以上の小児と成人で薬物動態に大きな違いは認められなかった（6.R.1参照）。有効性については、いずれの試験においても、12歳以上15歳未満の集団において本薬群とBAT群で奏効率にほぼ違いは認められなかったものの、本薬群は全例で主要評価項目を達成していた（表39及び表41）。安全性については、12歳以上15歳未満の集団において、他の年齢層と比較して有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった（表48）。以上より、申請用法・用量は、12歳以上の小児と成人の用法・用量を同一とした。

機構は、C2301試験及びD2301試験に組み入れられた12歳以上の小児の被験者数が極めて限られていることから、慎重に解釈する必要があるが、C2301試験及びD2301試験において、12歳以上の小児と成人の被験者で有効性、安全性及び薬物動態に大きな違いは認められなかったことから、12歳以上の小児に対する用法・用量を成人と同一とすることは妥当と考える。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬投与時の感染症の発現状況を確認するために製造販売後調査等を実施することを計画しており（7.R.3.4.3参照）、その方法として、造血幹細胞移植・細胞治療レジストリを基盤としたGVHDレジストリによる製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

aGVHD患者及びcGVHD患者を対象とした臨床試験における日本人の患者数や12歳以上の小児患者数は限られていること、幼若動物を用いた毒性試験において、骨の変化が認められていること等から、製造販売後調査等において、以下の点等を検討する必要がある。調査方法を含め、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

- ・血球減少、出血性事象、感染症、骨への影響、悪性腫瘍の発現状況
- ・12歳以上の小児患者における安全性（特に骨への影響）

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する有効性は示され、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は造血幹細胞移植後の移植片対宿主病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和5年7月7日

### 申請品目

[販売名] ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一般名] ルキシリチニブリン酸塩  
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年2月10日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果以下のように設定することが適切と判断した。また、GVHDに係る効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

#### 【効能・効果】

骨髄線維症

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

【効能・効果に関連する注意】（GVHDに係る記載のみ抜粋）

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(下線部追加)

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量を以下のように設定することが適切と判断した。また、GVHDに係る用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが必要と判断し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

骨髄線維症

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

真性多血症

通常、成人にはルキソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

【用法・用量に関連する注意】 (GVHDに係る記載のみ抜粋)

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

- 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。以下の基準の1段階減量として、1回10mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日2回に、1回5mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日1回に減量する。1回5mg1日1回で投与している場合は、本剤を休薬すること。

血小板数	
1.5万/mm <sup>3</sup> 以上 2万/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm <sup>3</sup> 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm <sup>3</sup> 未満	2万/mm <sup>3</sup> 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm <sup>3</sup> 以上 750/mm <sup>3</sup> 未満	1段階減量する。 1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm <sup>3</sup> 未満	500/mm <sup>3</sup> を超えるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm <sup>3</sup> 超に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、 5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、 10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 <sup>注)</sup> から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	

<u>3×ULN 超</u>	<u>3×ULN 以下になるまで、1段階減量を継続する。</u>
----------------	----------------------------------

注) 休業前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。  
ULN：基準値上限

- 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、漸増を考慮すること。

(下線部追加)

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、造血幹細胞移植・細胞治療レジストリを基盤とした GVHD レジストリを用いて製造販売後データベース調査を行うことは妥当であると判断した。

なお、製造販売後データベース調査の実施計画等、製造販売後調査計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>結核</li> <li>肝機能障害患者における使用</li> <li>腎機能障害患者における使用</li> <li>肝機能障害</li> <li>出血性事象</li> <li>間質性肺炎患</li> <li>心不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>進行性多巣性白質脳症</li> <li>ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む）</li> <li>高血圧</li> <li>悪性腫瘍（二次発がん）</li> <li>ウェルニッケ脳症</li> <li>CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露</li> <li>ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用</li> <li>末梢性ニューロパシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインの血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の患者における安全性（骨髄線維症及び真性多血症）</li> <li>長期の安全性</li> <li><u>GVHD 小児患者における安全性（特に骨への影響）</u></li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における骨髄線維症患者での有効性</li> <li>使用実態下における真性多血症患者での有効性</li> </ul>		

(下線部追加)

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li><u>市販直後調査 (GVHD)</u></li> <li>骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>真性多血症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>GVHD 患者を対象とした製造販売後データベース調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>市販直後調査による情報提供 (GVHD)</u></li> <li>医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

(下線部追加)

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
15	表 13	高カリウム血症 日本人集団 BAT 群 (21 例) <u>23.8 (5)</u>	高カリウム血症 日本人集団 BAT 群 (21 例) <u>0</u>
16	12	本薬群の敗血症、シュードモナス性敗血症、肺塞栓症、好中球数減少及び汎血球減少症並びに	本薬群の敗血症、シュードモナス性敗血症、肺塞栓症、好中球数減少、汎血球減少症及び肺炎並びに
21	21	「治療成功生存期間（原疾患の再発若しくは進行、非再発死亡又は cGVHD の新規全身療法開始のイベントが発現した最も早い時点までの期間）」	「治療成功生存期間（原疾患の再発若しくは進行又は原疾患による死亡、非再発死亡又は cGVHD の新規全身療法開始のイベントが発現した最も早い時点までの期間）」
29	2	治験実施計画書からの重大な逸脱が <u>126</u> 例に認められ	治験実施計画書からの重大な逸脱が <u>122</u> 例に認められ
29	7	これらの被験者を除外した PPS (本薬群 97 例及び BAT 群 87 例)	これらの被験者等を除外した PPS (本薬群 97 例及び BAT 群 87 例)
32	17	治験実施計画書からの重大な逸脱が <u>141</u> 例に認められ	治験実施計画書からの重大な逸脱が <u>139</u> 例に認められ
32	25	これらの被験者を除外した PPS (本薬群 96 例及び BAT 群 92 例)	これらの被験者等を除外した PPS (本薬群 96 例及び BAT 群 92 例)

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10年と設定する。

#### [効能・効果]

骨髄線維症

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

#### [用法・用量]

骨髄線維症

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

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
aGVHD	Acute Graft vs. Host Disease	急性移植片対宿主病
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BAT	Best available therapy	現状で利用可能な最良の治療
BAT→本薬群	—	国際共同第 III 相試験 (CINC424C2301 試験及び CINC424D2301 試験) において、BAT 群に割り付けられ、C2301 試験では Day 28 以降、D2301 試験では C7D1 以降に本薬群にクロスオーバーされた被験者
BSA	Body surface area	体表面積
C1D1	Cycle 1 Day 1	D2301 試験における第 1 サイクル Day 1
C2301 試験	—	国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CINC424C2301)
C7D1	Cycle 7 Day 1	D2301 試験における第 7 サイクル Day 1
cGVHD	Chronic Graft vs. Host Disease	慢性移植片対宿主病
CI	Confidence interval	信頼区間
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	—	経口クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	—
CMQ	Customised MedDRA queries	個別対応 MedDRA 検索式
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CR	Complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D2301 試験	—	国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 CINC424D2301)
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GVHD	Graft vs. Host Disease	移植片対宿主病
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
JAK	Janus associated kinase	ヤヌスキナーゼ
Ka	Rate constant of absorption	吸収速度定数

LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合抗原複合体
mLSS	Modified Lee symptom scale	修正版 LEE 症状スケール
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸 モフェチル
NEC	Not Elsewhere Classified	他に特定されない
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
P-ROM score	Photographic Range of Motion score	—
PPS	Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
$t_{max}$	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Vc/F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	ルキソリチニブリン酸塩