ジャカビ錠 5 mg，同錠 10 mg に関する資料

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

ノバルティスファーマ株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については，「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。

1 開発の経緯

ルキソリチニブリン酸塩の造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する開発の経緯図を Table 1-1 に示す。なお，小児患者を対象とした国際共同試験（急性 GVHD：CINC424F12201 試験，慢性 GVHD：CINC424G12201 試験）を実施中である。

Table 1-1 開発の経緯図

試験項目 ＼ 年			2016 (H28)	2017 (H29)	2018 (H30)	2019 (R1)	2020 (R2)	2021 (R3)	2022 (R4)	2023 (R5)
薬理	効力を裏付ける試験	外国/効力を裏付ける試験								
毒性	生殖発生毒性	外国/幼若動物毒性試験								
臨床	比較対照試験	国際共同/C2301試験: Ph3, 急性移植片対宿主病		3 ●				● 4		
		国際共同/D2301試験: Ph3, 慢性移植片対宿主病		6 ●						● 12
臨床（参考）	非対照試験	外国/271試験: Ph2, 急性移植片対宿主病	12 ●			● 6				

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
表 一 覧 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

表 一 覧

Table 1-1　主要国での承認状況 3
Table 2-1　米国の添付文書の概略 3
Table 2-2　EU の共通の添付文書 13

1 外国における使用状況等

ルキソリチニブリン酸塩（以下，本剤）は 2011 年 11 月に骨髄線維症（MF）を適応症として米国で初めて承認され，2023 年 5 月時点で，米国，欧州連合，スイス，カナダ，日本を含む 110 ヵ国以上で MF の治療薬として，米国，欧州連合，スイス，日本，カナダを含む 100 カ国以上で真性多血症（PV）に対する治療薬として，また，米国，欧州連合，スイス，カナダを含む 60 カ国以上で移植片対宿主病（GVHD）の治療薬として承認を得ている。GVHD に係る主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認日	効能・効果	剤型
米国	2019 年 5 月 24 日	成人及び 12 歳以上の青少年におけるステロイド抵抗性急性移植片対宿主病	5 mg，10 mg，15 mg，20 mg，25 mg
	2021 年 9 月 22 日	成人及び 12 歳以上の青少年における一次治療又は二次治療が無効な慢性移植片対宿主病	5 mg，10 mg，15 mg，20 mg，25 mg
欧州	2022 年 4 月 29 日	成人及び 12 歳以上の青少年におけるコルチコステロイド又は他の全身療法で効果不十分な急性又は慢性移植片対宿主病	5 mg，10 mg，15 mg，20 mg

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CCDS / Basic Prescribing Information, 20[redacted] 年[redacted] 月改訂），米国の添付文書（2023 年 1 月改訂）及び EU の共通の添付文書（2022 年 5 月改訂）を添付する。また，米国の添付文書及び EU の共通の添付文書の概略を以下に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets
剤型・含量	1 錠中にルキソリチニブを 5 mg 又は 10 mg 又は 15 mg 又は 20 mg 又は 25 mg 含有する。
効能・効果	**1 効能・効果** **1.1 骨髄線維症** 本剤は，中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者の治療を適応とする。 **1.2 真性多血症** 本剤はヒドロキシウレアに対して効果不十分又は不耐容の真性多血症患者の治療を適応とする。 **1.3 急性移植片対宿主病** 本剤は成人及び 12 歳以上の青少年のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病（GVHD）患者の治療を適応とする。 **1.4 慢性移植片対宿主病** 本剤は一次治療又は二次治療が無効な成人及び 12 歳以上の青少年の慢性 GVHD 患者の治療を適応とする。

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets
用法・用量	**2 用法・用量** **2.1 安全性評価のためのモニタリング** 本剤投与前： • 全血球数を測定する［警告及び使用上の注意（5.1）参照］ • 診療ガイドラインに従い，結核，単純ヘルペス，帯状疱疹及び B 型肝炎を含む過去の感染症について確認する［警告及び使用上の注意（5.2）参照］ 本剤投与中： • 投与量が安定するまで 2～4 週ごと，その後は臨床的に必要な場合に全血球数を測定する［警告及び使用上の注意（5.1）参照］ • 投与開始から約 8～12 週間後に脂質パラメータを評価する［警告及び使用上の注意（5.5）参照］ **2.2 MF** 本剤の推奨開始用量は，血小板数に基づく（Table 1）。さらなる用量調節は，安全性と有効性を十分に鑑み実施すること。 **Table 1: MF：本剤の推奨開始用量** 血小板数 / 開始用量 200×10^9 /L 超 / 1 回 20 mg 1 日 2 回 100×10^9 /L 以上～200×10^9 /L 以下 / 1 回 15 mg 1 日 2 回 50×10^9 /L 以上～100×10^9 /L 未満 / 1 回 5 mg 1 日 2 回 **MF 患者に対する血小板数 100×10^9 /L 以上で投与開始した患者の血液毒性に対する用量変更ガイドライン** **投与中断及び再開時の用量** 本剤の投与中に血小板数 50×10^9 /L 未満，若しくは絶対好中球数（ANC）が 0.5×10^9 /L 未満に減少した場合には，投与を中断すること。血小板数が 50×10^9 /L 以上，ANC が 0.75×10^9 /L 以上に回復した場合，投与を再開してもよい。投与再開時の最大用量を Table 2 に示す。 **Table 2: MF：血小板減少症による投与中断から再開する場合の最大用量** 現在の血小板数 / 本剤投与再開時の最大用量* 125×10^9 /L 以上 / 1 回 20 mg 1 日 2 回 100～125×10^9 /L 未満 / 1 回 15 mg 1 日 2 回 75～100×10^9 /L 未満 / 1 回 10 mg 1 日 2 回を 2 週間以上 安定した場合は 1 回 15 mg 1 日 2 回への増量が可能 50～75×10^9 /L 未満 / 1 回 5 mg 1 日 2 回を 2 週間以上 安定した場合は 1 回 10 mg 1 日 2 回への増量が可能 50×10^9 /L 未満 / 引き続き中断 *上記は再開時の最大用量である。投与再開する場合は，中断時の用量から 1 回 5 mg 1 日 2 回以上を減量した用量で開始する。 ANC が 0.5×10^9 /L 未満に減少し投与中断後，0.75×10^9 /L 以上に回復した場合，中断前 1 週間の最大用量から 1 回 5 mg 1 日 1 回若しくは 1 回 5 mg 1 日 2 回以上を減量した用量で投与を再開する。

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

用量減量

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

Table 3: MF：血小板減少症に対する推奨用量

血小板数	血小板数減少時の用量				
	25 mg 1 日 2 回	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回
	新規用量				
100～125×10⁹ /L 未満	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回			
75～100×10⁹ /L 未満	10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	変更なし	
50～75×10⁹ /L 未満	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	
50×10⁹ /L 未満	投与中断				

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

効果不十分であるが，血小板数と好中球数が適正な場合には，5 mg 1 日 2 回の用量幅で最大 25 mg 1 日 2 回まで増量してもよい。投与開始後 4 週間は増量せず，また，2 週ごとを上回る頻度で増量してはならない。

下記の条件をすべて満たす患者では，用量の増量を検討する：

a. 投与開始前と比較し，触診により測定した脾臓の長さが 50%縮小，若しくは CT 又は MRI で測定した脾臓容積が 35%以上縮小しなかった。

b. 4 週目の血小板数が 125×10⁹ /L 超であり，その間に 100×10⁹ /L を下回らなかった。

c. ANC が 0.75×10⁹ /L 超である。

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

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

このセクションは，血小板数 50×10⁹ /L 以上 100×10⁹ /L 未満でルキソリチニブの治療を行う患者のみが該当する。血小板数が 100×10⁹ /L 以上の患者の血液毒性に対する用量変更は，セクション 2.2（MF 患者に対する血小板数 100×10⁹ /L 以上で投与開始した患者の血液毒性に対する用量変更ガイドライン）を参照。

投与中断及び再開時の用量

本剤の投与中に血小板数 25×10⁹ /L 未満，若しくは ANC が 0.5×10⁹ /L 未満に減少した場合には，投与を中断すること。血小板数が 35×10⁹ /L 以上，ANC が 0.75×10⁹ /L 以上に回復した場合，投与を再開してもよい。再開は，1 回 5 mg 1 日 2 回若しくは 1 回 5 mg 1 日 1 回のどちらかで投与する。再開時の用量が，血小板数が 25×10⁹ /L 未満若しくは ANC が 0.5×10⁹ /L 未満となり中止に至った，中断前 1 週間の最大用量を超えてはならない。

用量減量

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

血小板数が 35×10^9 /L 未満に減少した場合，Table 4 の用量調節基準に従い，用量減量を検討すること。

Table 4: MF：血小板減少症に対する用量調節

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

MF 患者に対する血小板数 50×10^9 /L 以上 100×10^9 /L 未満で投与開始した患者の有効性が十分ではない場合の用量変更

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

セクション 2.2（MF 患者に対する血小板数が 100×10^9 /L 以上で投与開始した患者の有効性が十分ではない場合の用量変更）に示すように有効性が不十分の場合は，用量を 1 日 5 mg ずつ，最大 1 回 10 mg 1 日 2 回まで増量してもよい。

下記の条件をすべて満たす患者では，用量の増量を検討する：

a. 少なくとも血小板数が 40×10^9 /L あり
b. 血小板数が 4 週以内で 20%を超える減少を認めない
c. ANC が 1×10^9 /L 超あり
d. 4 週以内に有害事象や血液毒性による減量や中断が行われていない。

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

出血に対する用量調節

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

2.3 PV

本剤の推奨開始用量は 10 mg 1 日 2 回である。用量は，安全性及び有効性に基づき漸増可能である。

PV 患者に対する用量調節のカイドライン

用量減量

Table 5 に示すとおり，ヘモグロビン及び血小板数が低下した場合は減量を考慮すること。

Table 5: PV：減量表

ヘモグロビン（g/dL）及び/又は血小板数（$\times10^9$/L）	推奨用量
ヘモグロビン 12 以上及び血小板数 100 以上	変更なし
ヘモグロビン 10 以上 12 未満及び血小板数 75 以上 100 未満	用量の減量を考慮し，貧血及び血小板減少症による休薬を避けることが望ましい

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

ヘモグロビン 8 以上 10 未満又は血小板数 50 以上 75 未満	5 mg 1 日 2 回で減量 用量が 5 mg 1 日 2 回の患者は 5 mg1 日 1 回に減量
ヘモグロビン 8 未満又は血小板数 50 未満	休薬

投与中断及び再開時の用量

ヘモグロビンが 8 g/dL 未満，血小板数が 50×10^9/L 未満又は ANC が 1.0×10^9/L 未満となった場合は，投与を中断する。

血液学的検査項目が容認できるレベルまで回復した後，投与を再開してもよい。中断後の本剤再開時に使用可能な用量を Table 6 に示す。

患者のヘモグロビン，血小板数又は ANC に関する**最も重症度の高いカテゴリー**を用いて，再開時の最大の開始用量を決定する。

Table 6: PV：血液学的検査項目に対する安全性の理由から中断した場合の本剤再開時の用量

ヘモグロビン（g/dL）	血小板（$\times10^9$/L）	ANC（$\times10^9$/L）	再開時の最大用量
8 未満	50 未満	1.0 未満	休薬継続
8 以上 10 未満	50 以上 75 未満	1.0 以上 1.5 未満	5 mg 1 日 2 回 [a] 又は投与中断前の用量より 5 mg 1 日 2 回少ない用量
10 以上 12 未満	75 以上 100 未満	1.5 以上 2.0 未満	10 mg 1 日 2 回 [a] 又は投与中断前の用量より 5 mg 1 日 2 回少ない用量
12 以上	100 以上	2.0 以上	15 mg 1 日 2 回 [a] 又は投与中断前の用量より 5 mg 1 日 2 回少ない用量

[a]2 週間以上投与を継続する。安定している場合は，5 mg 1 日 2 回の用量幅で増量してもよい。

5 mg 1 日 2 回投与中に投与中断が必要となった場合は，5 mg 1 日 2 回又は 5 mg 1 日 1 回の用量から再開してもよいが，ヘモグロビンが 10 g/dL 以上，血小板数が 75×10^9/L 以上，ANC が 1.5×10^9/L 以上となった場合には，それより高用量で再開しないこと。

投与再開後の用量の管理

投与中断後，本剤を再開した後で用量を漸増してもよいが，1 日最大総投与量は投与中断前の用量より 5 mg 少ない用量とする。瀉血による貧血後に投与を中断する場合は例外とし，この場合には本剤再開後の 1 日最大総投与量は限定されない。

効果不十分による用量調節

効果不十分であるが，血小板数，ヘモグロビン及び好中球数が適正な場合には，5 mg 1 日 2 回の用量幅で最大 25 mg 1 日 2 回まで増量してもよい。投与開始後 4 週間は増量せず，また，2 週ごとを上回る頻度で増量してはならない。

患者が以下の条件をすべて満たす場合には，増量を検討する。

1. 以下の 1 つ以上に該当し，効果不十分な場合：
   a. 瀉血のため増量の継続が必要である。
   b. WBC が基準値上限を超えている。
   c. 血小板数が基準値上限を超えている。
   d. 触知可能な脾臓の縮小がベースラインから 25%未満である。
2. 血小板数が 140×10^9/L 以上の場合
3. ヘモグロビンが 12 g/dL 以上の場合
4. ANC が 1.5×10^9/L 以上の場合

2.4 急性 GVHD

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

本剤の推奨開始用量は 5 mg 1 日 2 回である。ANC 及び血小板数が本剤の初回投与時と比較して 50%以上減少しなければ，4 日目以降に 10 mg 1 日 2 回への増量を検討する。治療効果が認められ，治療用量のコルチコステロイドを中止した患者では，投与 6 ヵ月後に本剤の漸減を検討する。本剤の投与量を約 8 週間ごとに漸減する（10 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 1 回）。本剤の漸減中又は漸減後に急性 GVHD の徴候又は症状が再発した場合は，再投与を検討すること。

急性 GVHD 患者に対する用量調節のカイドライン

本剤の投与開始前，用量が安定するまで 2～4 週ごと，その後患者の状態に応じて，血小板数，ANC を含む全血球数及びビリルビンをモニタリングする。

副作用が発現した場合は，Table 7 に示すように本剤の用量を調節する。10 mg 1 日 2 回投与されている患者では，5 mg 1 日 2 回に減量することができる。5 mg 1 日 2 回投与されている患者は，5 mg 1 日 1 回に減量することができる。5 mg 1 日 1 回投与に忍容性がない患者については，臨床的に及び/又は臨床検査値が回復するまで投与を中断すること。

Table 7: 急性 GVHD 患者に対する用量調節

臨床検査値	推奨用量
支持療法後の臨床的に重大な血小板数減少	1 段階減量する。血小板数が以前の値まで回復した場合，減量前の用量を再開できる。
本剤に関連する ANC 減少　1×10^9/L 未満	最長 14 日間休薬する。回復後，1 段階減量して投与を再開する。
肝 GVHD を伴わない総ビリルビン増加	3.0～5.0×ULN：回復するまで 1 段階減量を維持する。 >5.0～10.0×ULN：1.5×ULN 以下になるまで最長 14 日間休薬する。回復後，同一用量で投与を再開する。 >10.0×ULN：1.5×ULN 以下になるまで最長 14 日間休薬する。回復後，1 段階減量して投与を再開する。
肝 GVHD に伴う総ビリルビン増加	>3.0×ULN：回復するまで 1 段階減量を維持する。

2.5 慢性 GVHD

本剤の推奨開始用量は 10 mg 1 日 2 回である。治療効果が認められ，治療用量のコルチコステロイドを中止した患者では，投与 6 ヵ月後に本剤の漸減を検討する。本剤の投与量を約 8 週間ごとに漸減する（10 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回から 5 mg 1 日 1 回）。本剤の漸減中又は漸減後に GVHD の徴候又は症状が再発した場合は，再投与を検討すること。

慢性 GVHD 患者に対する用量調節のカイドライン

本剤の投与開始前，用量が安定するまで 2～4 週ごと，その後患者の状態に応じて，血小板数，ANC を含む全血球数及びビリルビンをモニタリングする。

副作用が発現した場合は，Table 8 に示すように本剤の用量を調節する。10 mg 1 日 2 回投与されている患者では，5 mg 1 日 2 回に減量することができる。5 mg 1 日 2 回投与されている患者は，5 mg 1 日 1 回に減量することができる。5 mg 1 日 1 回投与に忍容性がない患者については，臨床的に及び/又は臨床検査値が回復するまで投与を中断すること。

Table 8: 慢性 GVHD 患者に対する用量調節

臨床検査値	推奨用量

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

血小板数減少　20×10⁹/L 未満	1 段階減量する。減量後 7 日以内に回復した場合は，減量前の用量を再開してもよい。減量後 7 日を過ぎても回復しない場合は，1 段階減量を維持する。
本剤に関連する ANC 減少　0.75×10⁹/L 未満	1 段階減量する。回復した場合は，減量前の用量を再開する。
本剤に関連する ANC 減少　0.5×10⁹/L 未満	最長 14 日間休薬する。回復した場合は，休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開する。1.0 × 10⁹ /L 超に回復した場合，休薬前の用量を再開してもよい。
総ビリルビン増加　3.0～5.0×ULN	回復するまで 1 段階減量を維持する。14 日以内に回復した場合，減量前の用量を再開する。14 日を過ぎても回復しない場合は，1 段階減量を維持する。
総ビリルビン増加　>5.0～10.0×ULN	最長 14 日間休薬する。14 日以内に回復した場合は，休薬前の用量で投与を再開する。14 日を過ぎても回復しない場合は，休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン増加　>10.0×ULN	最長 14 日間休薬する。14 日以内に回復した場合は，休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開する。14 日を過ぎても回復しない場合は，投与を中止する。
その他の副作用：Grade 3	回復するまで 1 段階減量を維持する。
その他の副作用：Grade 4	投与を中止する。

2.6 強力な CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールとの薬物相互作用のための用量調節

強力な CYP3A4 阻害剤又は 200mg 以下のフルコナゾールと併用投与するときは，以下のように用量調節を行うこと。200 mg/日を超える用量のフルコナゾールと併用しないこと。

Table 9: 強力な CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールとの薬物相互作用のための用量調整

強力な CYP3A4 阻害剤又は 200 mg 以下のフルコナゾールとの併用投与	推奨用量
血小板数に基づいた MF 患者の開始用量：	
血小板数 100×10⁹ /L 以上	1 回 10 mg 1 日 2 回
血小板数 50×10⁹ /L 以上 100×10⁹ /L 未満	1 回 5 mg 1 日 1 回
PV 患者の開始用量：	1 回 5 mg 1 日 2 回
本剤を以下の安定用量で投与されていた MF/PV 患者：	
10 mg 1 日 2 回以上	用量を 50%減量する（処方可能な最も近い用量に切り上げる）
5 mg 1 日 2 回	用量を 5 mg 1 日 1 回に減量する
5 mg 1 日 1 回	強力な CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールの投与を避けるか，強力な CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールを使用している間の本剤の投与を中断する
急性 GVHD 患者又は慢性 GVHD 患者の開始用量：	
フルコナゾール 200 mg 以下	急性 GVHD 患者：5 mg 1 日 1 回

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

	慢性 GVHD 患者：5 mg 1 日 2 回
その他の CYP3A4 阻害剤	血球数をより頻回にモニタリングし，副作用が発現した場合は本剤の用量を調節する。

2.7 臓器機能障害

中等度又は重度の腎機能障害を有する患者，透析を受けている末期腎疾患患者

中等度（CLcr 30～59 mL/min）又は重度の腎機能障害（CLcr 15～29 mL/min）を有する患者，透析を受けている末期腎疾患（ESRD）患者に対する用量調節表を Table 10 に示す。透析を要しない ESRD（CLcr 15 mL/min 未満）患者では本剤投与を避けること。

Table 10: 腎機能障害患者に対する用量調節

腎機能障害	血小板数	推奨開始用量
MF 患者		
中等度又は重度	150×10^9 /L 超	用量調節不要
	100×10^9 /L 以上～150×10^9 /L 以下	1 回 10 mg 1 日 2 回
	50×10^9 /L 以上～100×10^9 /L 未満	1 回 5 mg 1 日 1 回
	50×10^9 /L 未満	投与を避ける
透析を受けている ESRD	100×10^9 /L 以上～200×10^9 /L 未満	透析後に 1 回 15 mg
	200×10^9 /L 超	透析後に 1 回 20 mg
PV 患者		
中等度又は重度	すべて	5 mg 1 日 2 回
透析を受けている ESRD	すべて	透析後に 1 回 10 mg
急性 GVHD 患者		
中等度又は重度	すべて	1 回 5 mg 1 日 1 回
透析を受けている ESRD	すべて	透析後に 1 回 5 mg
慢性 GVHD 患者		
中等度又は重度	すべて	1 回 5 mg 1 日 2 回
透析を受けている ESRD	すべて	透析後に 1 回 10 mg

ESRD：末期腎疾患，CLcr：クレアチニンクリアランス

肝機能障害

肝機能障害を有する患者に対する用量調節表を Table 11 に示す。

Table 11: 肝機能障害患者に対する用量調節

肝機能障害	血小板数	推奨開始用量
MF 患者	150×10^9 /L 超	用量調節不要
軽度，中等度，重度（Child-Pugh 分類 A, B, C ）	100×10^9 /L 以上～150×10^9 /L 以下	1 回 10 mg 1 日 2 回
	50×10^9 /L 以上～100×10^9 /L 未満	1 回 5 mg 1 日 1 回
	50×10^9 /L 未満	投与を避ける
PV 患者	すべて	5 mg 1 日 2 回
軽度，中等度，重度（Child-Pugh 分類 A, B, C ）		
急性 GVHD 患者		
	すべて	用量調節不要

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets

肝 GVHD を伴わない NCI 基準に基づく軽度，中等度，重度		
Stage 1, 2, 又は 3 の肝急性 GVHD	すべて	用量調節不要
Stage 4 の肝急性 GVHD	すべて	1 回 5 mg 1 日 1 回
慢性 GVHD 患者		
肝 GVHD を伴わない NCI 基準に基づく軽度，中等度，重度	すべて	用量調節不要
Score 1 又は 2 の肝慢性 GVHD	すべて	用量調節不要
Score 3 の肝慢性 GVHD	すべて	血球数をより頻回にモニタリングし，副作用が発現した場合は本剤の用量を調節する。

2.8 投与方法

本剤は経口投与製剤であり，食事の有無に関係なく服用可能である。

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

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

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

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

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

禁忌	なし

警告及び使用上の注意	

5. 警告及び使用上の注意

5.1 血小板減少症，貧血，好中球減少症

本剤投与は，血小板減少症，貧血，好中球減少症を引き起こす可能性がある。

本剤の減量又は一時的な投与中断により，血小板減少症を管理すること。血小板輸血が必要になる可能性がある。

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

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

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

5.2 感染リスク

細菌，マイコバクテリア，真菌及びウイルスによる重篤な感染症が起こる。重篤な活動性感染症が回復するまで，本剤の投与開始を遅らせること。本剤投与中は感染症の徴候及び症状を注意深く観察し，迅速に管理すること。臨床ガイドラインに従って積極的なモニタリング及び抗菌剤の予防投与を行うこと。

結核

本剤の投与を受けていた患者において，結核感染が報告されている。本剤投与中は活動性の結核の徴候を注意深く観察し，迅速に管理すること。

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets
	本剤の投与を開始する前に，患者の結核の危険因子を評価し，リスクの高い患者に対しては潜在性の感染の検査を行うこと。危険因子は，結核の蔓延率の高い国の過去の居住又は旅行，活動性の結核感染者との密な接触，過去の活動性又は潜在性の結核に対する適切な処置が確認できない等が挙げられるが，その限りではない。 活動性又は潜在性の結核のエビデンスがある患者は，本剤投与開始前に結核専門医に相談すること。活動性の結核を治療中の患者における本剤の投与継続の判断は包括的なリスク・ベネフィットの判断に基づいて行うこと。 *進行性多巣性白質脳症（PML）* MF 患者への本剤投与において，進行性多巣性白質脳症（PML）が起こる。もし PML が疑われる場合には，投与を中止し評価すること。 *帯状疱疹及び単純ヘルペス* 本剤の投与を受けた患者において，帯状疱疹が報告されている。帯状疱疹の初期徴候及び症状について患者に説明し，疑われる場合には可能な限り早期に治療を受けるよう指示すること。 本剤の投与を受けた患者において，単純ヘルペスウイルスの再活性化及び/又は播種が報告されている。単純ヘルペス感染症の発現について患者を観察すること。単純ヘルペスの播種の徴候が認められた場合は，本剤の投与中断を検討すること。臨床ガイドラインに従って患者を速やかに治療し，モニタリングすること。 *B 型肝炎* 本剤を投与した慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染患者で，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加を伴う又は伴わない B 型肝炎ウイルス量（HBV-DNA 抗体価）の増加が報告されている。慢性 HBV 感染患者におけるウイルス複製に対する本剤の影響は不明である。慢性 HBV 感染患者には，診療ガイドラインに従って治療及びモニタリングを行うこと。 **5.3 本剤の投与中断又は中止後の MF の症状の悪化** 本剤の中断又は投与中止後に，骨髄増殖性腫瘍の症状が投与開始前の状態まで，およそ 1 週間で一般的に再燃する。一部の患者において，本剤の投与中止後に以下のような有害事象が 1 事象以上発現した。：発熱，呼吸困難，低血圧，DIC 又は多臓器不全 本剤の投与中止後又は本剤の用量を漸減中に，これらが 1 事象以上発現した場合，同時に生じている疾患に対する治療の検討を行い，本剤投与の再開又は増量を検討すること。主治医への相談なしに本剤投与の中断又は中止を行わないよう患者に指導すること。本剤投与の中断又は中止の理由が血小板減少症又は好中球減少症以外の場合，突然中止するのではなく本剤の用量漸減を考慮すること。 **5.4 非黒色腫皮膚癌** 本剤を投与した患者で，基底細胞癌，扁平上皮癌，メルケル細胞癌を含む非黒色腫皮膚癌（NMSC）が報告されている。定期的な皮膚の検査を行うこと。 **5.5 脂質増加** 本剤投与により，総コレステロール，低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及びトリグリセリド等の脂質パラメータが上昇することが報告されている。本剤投与患者において，これらの脂質パラメータの上昇が心血管系疾患の罹患率及び死亡率に及ぼす影響は確認されていない。本剤の投与開始から約 8~12 週間後に脂質パラメータを評価すること。脂質異常症の管理のための臨床ガイドラインに従ってモニタリング及び治療を行うこと。 **5.6 主要心血管イベント（MACE）** 本剤の適応とならない関節リウマチ患者において，他の JAK 阻害薬により，心血管死，心筋梗塞，脳卒中等の MACE のリスクが，TNF 阻害薬を投与した患者と比較して上昇することが報告されている。

販売名	JAKAFI® (ruxolitinib) tablets
	特に喫煙中又は喫煙歴を有する患者及び他の心血管リスク因子を有する患者では，本剤の投与開始又は投与継続を判断する際に，個々の患者のベネフィットとリスクを考慮すること。重篤な心血管系事象の症状及びそれらの事象が発現した場合の対応について，患者に説明すること。 **5.7 血栓症** 本剤の適応とならない関節リウマチ患者において，他の JAK 阻害薬により，深部静脈血栓症，肺塞栓症，動脈血栓症等の血栓症のリスクが，TNF 阻害薬を投与した患者と比較して上昇することが報告されている。臨床試験での MF 及び PV 患者における血栓塞栓症の発現率は，本剤投与患者と対照群の患者とで同程度であった。 血栓症の症状が認められた患者は速やかに評価し，適切に治療すること。 **5.8 二次性悪性腫瘍** 本剤の適応とならない関節リウマチ患者において，他の JAK 阻害薬により，非黒色腫皮膚癌を除くリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが，TNF 阻害薬を投与した患者と比較して上昇することが報告されている。喫煙中及び喫煙歴を有する患者では，さらにリスクが高まる。 特に既知の二次性悪性腫瘍（治療が成功した NMSC を除く）を有する患者，悪性腫瘍を発現した患者，及び喫煙中又は喫煙歴を有する患者では，本剤の投与開始又は投与継続を判断する際に，個々の患者のベネフィットとリスクを考慮すること。
改訂年月	2023 年 1 月

Table 2-2 EU の共通の添付文書

販売名	Jakavi tablets
剤型・含量	1 錠中にルキソリチニブを 5 mg 又は 10 mg 又は 15 mg 又は 20 mg 含有する。
効能・効果	**骨髄線維症** 本剤は，原発性骨髄線維症（慢性特発性骨髄線維症），真性多血症後の骨髄線維症，又は本態性血小板血症後の骨髄線維症の成人患者における脾腫又は諸症状の治療を適応とする。 **真性多血症** 本剤は，ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症の成人患者の治療を適応症とする。 **移植片対宿主病** 本剤は，コルチコステロイド又は他の全身療法で効果不十分な急性又は慢性移植片対宿主病の成人及び 12 歳以上の青少年患者の治療を適応とする。
用法・用量	本剤は悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること。 本剤の投与開始前に，全血球数（白血球分画を含む）の測定を行うこと。 本剤の用量が安定するまでは 2～4 週ごとに，その後は患者の状態に応じて，全血球数（白血球分画を含む）をモニタリングすること。 **用量** ***開始用量*** MF に対する本剤の推奨開始用量は，血小板数に基づく（Table 1）。 **Table 1: MF における開始用量** 血小板数 / 開始用量 200,000 / mm³ 超 / 1 回 20 mg 1 日 2 回 100,000 / mm³ 以上 200,000 /mm³ 以下 / 1 回 15 mg 1 日 2 回 75,000 / mm³ 以上 100,000 /mm³ 未満 / 1 回 10 mg 1 日 2 回 50,000 / mm³ 以上 75,000 / mm³ 未満 / 1 回 5 mg 1 日 2 回

PV に対する本剤の推奨開始用量は 10 mg 1 日 2 回経口投与である。

急性及び慢性 GVHD に対する本剤の推奨開始用量は 10 mg 1 日 2 回経口投与である。本剤は，コルチコステロイド及び／又はカルシニューリン阻害薬（CNI）の継続使用に追加することができる。

用量調節

有効性及び安全性に基づいて用量を調節する。

MF 及びPV

効果不十分と考えられるが血球数が適切な場合には，最大 5 mg 1 日 2 回の用量幅で増量することとし，最大量は 25 mg 1 日 2 回とする。

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

血小板数が 50,000/mm³ 未満又は好中球数が 500/mm³ 未満となった場合は本剤の投与を中止する。PV の場合，ヘモグロビンが 8 g/dL 未満となった場合も投与を中断する。血球数がこれらの数値を超えて回復した後は，5 mg 1 日 2 回から投与を再開し，白血球分画を含む全血球数のモニタリングを慎重に行いながら漸増してもよい。

投与中に血小板数が減少した場合は，血小板減少症による投与中断を避けるため，Table 2 の記載に従い減量を検討する。

Table 2: MF 患者の血小板減少症に対する推奨用量

	血小板数減少時の用量				
	25 mg 1 日 2 回	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回
血小板数	**新規用量**				
100,000 /mm³ 以上 125,000 /mm³ 未満	20 mg 1 日 2 回	15 mg 1 日 2 回	変更なし	変更なし	変更なし
75,000 /mm³ 以上 100,000 /mm³ 未満	10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	変更なし	変更なし
50,000 /mm³ 以上 75,000 /mm³ 未満	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	変更なし
50,000 /mm³ 未満	投与中断	投与中断	投与中断	投与中断	投与中断

PV の場合，ヘモグロビンが 12 g/dL 未満となった場合にも減量を検討し，ヘモグロビンが 10 g/dL 未満となった場合には減量が推奨される。

GVHD

成長因子，抗感染症療法及び輸血等の標準的な支持療法後に血小板減少症，好中球減少症又は総ビリルビン増加が認められた GVHD 患者では，減量及び投与中断が必要となる場合がある。1 段階の減量が推奨される（10 mg 1 日 2 回の場合 5 mg 1 日 2 回，5 mg1 日 2 回の場合 5 mg 1 日 1 回）。5 mg 1 日 1 回投与で投与継続が困難な場合は休薬すること。推奨用量の詳細を Table 3 に示す。

Table 3: 血小板減少症，好中球減少症又は総ビリルビン増加を伴う GVHD 患者に対する推奨用量

臨床検査値	**推奨用量**

	血小板数 20,000 /mm³ 未満	1 段階減量する。減量後 7 日以内に回復した場合は，減量前の用量を再開してもよい。減量後 7 日を過ぎても回復しない場合は，1 段階減量を維持する。
	血小板数 15,000 /mm³ 未満	20,000 /mm³ 以上になるまで休薬し，休薬前の用量から 1 段階減量して投与再開する。
	ANC 500/mm³ 以上 750/mm³ 未満	1 段階減量する。1,000/mm³ 超に回復した場合は，減量前の用量を再開する。
	ANC 500/mm³ 未満	500/mm³ を超えるまで休薬し，休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開する。 1,000/mm³ 超に回復した場合，休薬前の用量を再開してもよい。
	GVHD の肝病変を有さない総ビリルビン増加	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，休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開する。
	GVHD の肝病変を有する総ビリルビン増加	3×ULN 超：3×ULN 以下になるまで，1 段階減量を継続する。

強力な CYP3A4 阻害薬又はフルコナゾール併用時の用量調節

本剤を強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 と CYP3A4 の二重阻害薬（例：フルコナゾール）と併用する場合には，本剤の 1 回の投与量を約半量に減量し，1 日 2 回投与を行う。1 日 200 mg を超えるフルコナゾールとの併用投与は避けること。

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

特別な集団

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では，特別な用量調節を必要としない。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 ml/分未満）を有する MF 患者では，血小板数に基づく推奨開始用量を約半量に減量して 1 日 2 回投与する必要がある。重度の腎機能障害のある PV 患者及び GVHD 患者に対する推奨開始用量は 5 mg 1 日 2 回とする。本剤投与中は，安全性及び有効性を注意深くモニタリングすること。

	血液透析を受けている ESRD 患者における最良の投与上の選択肢を決定するためのデータは限られている。同患者集団で入手されているデータを用いて薬物動態・薬力学に関するシミュレーションを実施したところ，血液透析中の ESRD の MF 患者では開始用量として，15～20 mg を 1 回投与するか，10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与する投与法が推奨され，投与は血液透析当日に限定して透析後に実施することが推奨されている。血小板数が 100,000 /mm^3～200,000 /mm^3 の MF 患者では，15 mg を 1 回投与するのが望ましく，血小板数が 200,000 /mm^3 を超える MF 患者では，20 mg を 1 回投与又は 10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与するのが望ましい。その後の投与（1 回投与又は 10 mg を 12 時間の間隔を空けて 2 回投与）は，血液透析当日に限定して，各透析セッション後に行う。 血液透析を受けている ESRD の PV 患者に対する推奨開始用量は 10 mg を 1 回投与又は 5 mg の 12 時間間隔での 2 回投与であり，血液透析当日にのみ透析後に投与する。以上の用量はシミュレーションによって推奨されたものであり，ESRD の患者で用量を調節する場合には，個々の患者で安全性及び有効性を慎重に確認してから行うこと。なお，腹膜透析又は持続的静脈-静脈血液濾過を受けている患者への投与に関するデータは得られていない。 ESRD の GVHD 患者への投与に関するデータは得られていない。 *肝機能障害* 肝機能障害（程度は問わない）を有する MF 患者では，血小板数に基づく推奨開始用量を約半量にして 1 日 2 回投与する必要がある。その後は安全性及び有効性の注意深いモニタリングに基づいて用量を調節すること。PV 患者の推奨開始用量は 5 mg 1 日 2 回投与である。本剤投与中に肝機能障害と診断された患者では，本剤投与開始後の最初の 6 週間は少なくとも 1～2 週ごとに，肝機能及び血球数が安定した後は臨床的必要性に応じて，全血球数（白血球分画を含む）を測定すること。血球減少症のリスクを減少させるために，本剤の用量調節をすることができる。 GVHD に関連しない軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する GVHD 患者では，本剤の開始用量を 50%減量すること。 GVHD の肝病変を認め，総ビリルビンが ULN の 3 倍を超えて上昇している患者では，血球数をより頻繁にモニタリングする必要があり，1 段階減量することが推奨される。 *高齢患者（65 歳以上）* 高齢患者に対する追加の用量調節は推奨されない。 *小児集団* 18 歳以下の MF 及び PV の小児及び青少年患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 GVHD の小児患者（12 歳以上）における本剤の安全性及び有効性は，無作為化第 III 相試験（REACH2 及び REACH3）から得られたエビデンスによって裏付けられている。GVHD の 12 歳以上の小児患者における本剤の用量は成人と同じである。12 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 *投与中止* MF 及び PV 患者に対する本剤の投与は，ベネフィット-リスク比が良好である限り継続してもよい。ただし，投与開始後に脾臓サイズの縮小又は症状の改善が認められない場合には，6 ヵ月後に投与を中止すること。 ある程度の臨床的改善が認められた患者に関しては，脾臓の長さがベースラインと比較して 40%増加し（概ね脾臓容積の 25%増加に相当），疾患関連症状に明確な改善が認められなくなった時点で投与を中止することが望ましい。 GVHD 患者では，奏効が認められた場合はコルチコステロイドの投与中止後に本剤の漸減を検討してもよい。2 ヵ月ごとに本剤の用量を 50%減量することが推奨される。本剤の漸減中又は漸減後に GVHD の徴候又は症状が再発した場合は，漸増を検討すること。

	投与方法 本剤は食後又は空腹時に経口投与する。 飲み忘れた場合，追加の服用は行わず，処方どおりに次回の服用を行う。
禁忌	有効成分又は添加物のいずれかに対する過敏症がある患者。 妊婦及び授乳婦。
警告及び使用上の注意	骨髄抑制 本剤を投与すると，血小板減少症，貧血，好中球減少症などの血液学的有害事象が発現する可能性がある。本剤の投与開始前に，全血球数（白血球分画を含む）の測定を行うこと。MF 患者において，血小板数が 50,000/mm^3 未満又は絶対好中球数が 500/mm^3 未満となった場合には，投与を中止する。 治療開始時に血小板数が少ない（200,000/mm^3 未満）MF 患者では，投与中に血小板減少症が発現する可能性が高いことが認められている。 血小板減少症は一般に可逆性であり，通常は本剤の減量又は投与中断により管理できる。しかし，患者の状態に応じて血小板輸血が必要になる場合がある。 貧血が発現した患者では，輸血が必要になる場合がある。貧血が認められた患者では用量調節又は投与中断を検討してもよい。 投与開始時のヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者は，ベースラインのヘモグロビンがより多い患者と比較して，投与中にヘモグロビンが 8.0 g/dL 未満となるリスクが高い（79.3%対 30.1%）。ベースラインのヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者に対しては，血液学的検査項目並びに本剤に関連する有害事象の臨床徴候及び症状のモニタリングをさらに高頻度に実施することが推奨される。 好中球減少症（ANC 500/mm^3 未満）は一般に可逆性であり，本剤の投与中断により管理することができた。 患者の状態に応じて全血球数をモニタリングし，必要に応じ用量を調節すること。 感染 本剤を投与された患者において，細菌，マイコバクテリア，真菌，ウイルス等の重篤な日和見感染の発現が認められている。重篤な感染症の発現リスクについて患者を評価すること。医師は，本剤投与中の患者に感染症の徴候及び症状がないか注意深く観察し，適切な治療を速やかに開始すること。重篤な活動性感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。 本剤を投与された患者において，結核が報告されている。このため，治療を開始する前に，活動性又は非活動性（潜在性）の結核について，各国の勧告に基づき，結核の既往歴，結核患者との接触歴，胸部レントゲン検査，ツベルクリン反応検査，インターフェロンγ応答測定等により患者を評価すること。なお，処方医師は，ツベルクリン皮膚反応検査が特に重症疾患や免疫不全の患者では偽陽性となるおそれがあることに留意すること。 本剤を投与した慢性 B 型肝炎患者において，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を伴う又は伴わない B 型肝炎ウイルス価（HBV-DNA 力価）の上昇が報告されている。本剤の投与を開始する前に B 型肝炎のスクリーニング検査を実施することが推奨される。慢性 HBV 感染患者に対しては，診療ガイドラインに従って治療及びモニタリングを行うこと。 帯状疱疹 医師は，帯状疱疹の初期の徴候及び症状を患者に説明し，これらが発現した場合にはできる限り速やかに受診するよう助言すること。 進行性多巣性白質脳症

	本剤を投与された患者において，進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されている。医師は，患者自身が注意することができない PML の特徴的な徴候（認知，神経及び精神的な症状と徴候）に特に警戒すること。患者が新たなもしくは悪化した症状及び徴候を示すかどうかよく観察し，これらの症状及び徴候が発現した際は，神経内科医への紹介や適切な診断方法を考慮すること。もし，PML が疑われた場合，PML の可能性が除外されるまで，投与は中断すること。 非黒色腫皮膚癌 本剤を投与された患者において，基底細胞癌，扁平上皮癌及びメルケル細胞癌を含む非黒色腫皮膚癌（NMSC）が報告されている。これらの MF 及び PV 患者の大部分にはヒドロキシウレアの長期投与歴及び NMSC 又は前癌性皮膚病変の既往があった。本剤との因果関係は確立されていない。皮膚癌のリスクの高い患者では定期的な皮膚の検査が推奨される。 脂質パラメータの異常／上昇 本剤の投与は，総コレステロール，高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール，低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール及びトリグリセリドなどの脂質パラメータの上昇と関連している。脂質モニタリング及び臨床ガイドラインに従った脂質異常症の治療が推奨される。 特別な集団 *腎機能障害* 重度の腎機能障害を有する患者では，本剤の開始用量を減量すること。血液透析を受けている ESRD を有する MF 患者に対する開始用量は，血小板数に基づいて決定するが，PV 患者では 10 mg 1 回投与が推奨開始用量である。その後の投与（MF 患者は 20 mg 1 回投与又は 10 mg を 12 時間間隔で 2 回投与，PV 患者は 10 mg 1 回投与又は 5 mg を 12 時間間隔で 2 回投与）は，血液透析当日にのみ各透析後に行う。さらなる用量調節を行う場合は，安全性及び有効性を慎重にモニタリングしながら行うこと。 *肝機能障害* 肝機能障害を有する MF 及び PV 患者では，本剤の開始用量を約半量に減量する必要がある。さらなる用量調節を行う場合は，本剤の安全性及び有効性に基づいて行うこと。GVHD と関連のない肝機能障害を有する GVHD 患者では，本剤の開始用量を約半量に減量すること。 相互作用 本剤を強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 と CYP2C9 の二重阻害薬（例：フルコナゾール）と併用する場合には，本剤の 1 回投与量を約半量に減量して 1 日 2 回投与する必要がある（モニタリング頻度に関しては，セクション 4.2 及び 4.5 を参照）。 本剤と腫瘍縮小効果を有する薬剤を併用した場合の血球減少症は管理可能であった（血球減少症発現時の用量調節に関しては，セクション 4.2 を参照）。 離脱症状 本剤の投与中断又は投与中止後には，MF の症状が約 1 週間で再燃する可能性がある。本剤を中止した患者において，特に急性の併発疾患が認められた場合，重度の有害事象が発現した例がある。突然の投与中止がこれらの事象の一因であるかどうかは証明されていない。漸減の有用性は不明だが，緊急の投与中止が求められない限り，必要に応じて漸減を考慮することが望ましい。 添加物 本剤は乳糖を含有する。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には，本剤を投与してはならない。

	本剤は 1 錠中に 1 mmol（23 mg）未満のナトリウムを含有しており，実質的に「ナトリウムフリー」である。
改訂年月	2022 年 5 月

[redacted]

JAKAVI® (ruxolitinib)
Novartis: 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg Tablets
Incyte: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg Tablets

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

2頁から45頁まで未公表のため削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

JAKAFI® (ruxolitinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Monitoring to Assess Safety (2.1)	01/2023
Warnings and Precautions, Risk of Infection (5.2)	01/2023

INDICATIONS AND USAGE

Jakafi is a kinase inhibitor indicated for treatment of:

- intermediate or high-risk myelofibrosis, including primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis in adults. (1.1)
- polycythemia vera in adults who have had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea. (1.2)
- steroid-refractory acute graft-versus-host disease in adult and pediatric patients 12 years and older. (1.3)
- chronic graft-versus-host disease after failure of one or two lines of systemic therapy in adult and pediatric patients 12 years and older. (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Doses should be individualized based on safety and efficacy. Starting doses per indication are noted below.

Myelofibrosis (2.2)

- The starting dose of Jakafi is based on patient's baseline platelet count:
  - Greater than 200×10^9/L: 20 mg given orally twice daily
  - 100×10^9/L to 200×10^9/L: 15 mg given orally twice daily
  - 50×10^9/L to less than 100×10^9/L: 5 mg given orally twice daily
- Monitor complete blood counts every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated. Modify or interrupt dosing for thrombocytopenia.

Polycythemia Vera (2.3)

- The starting dose of Jakafi is 10 mg given orally twice daily.

Acute Graft-Versus-Host Disease (2.4)

- The starting dose of Jakafi is 5 mg given orally twice daily.

Chronic Graft-Versus-Host Disease (2.5)

- The starting dose of Jakafi is 10 mg given orally twice daily.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia: Manage by dose reduction, or interruption, or transfusion. (5.1)
- Risk of Infection: Assess patients for signs and symptoms of infection and initiate appropriate treatment promptly. Serious infections should have resolved before starting therapy with Jakafi. (5.2)
- Symptom Exacerbation Following Interruption or Discontinuation: Manage with supportive care and consider resuming treatment with Jakafi. (5.3)
- Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: Perform periodic skin examinations. (5.4)
- Lipid Elevations: Assess lipid levels 8-12 weeks from start of therapy and treat as needed. (5.5)
- Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): Monitor for development of MACE. (5.6)
- Thrombosis: Evaluate and treat symptoms of thrombosis promptly. (5.7)
- Secondary Malignancies: Monitor for development of secondary malignancies, particularly in patients who are current or past smokers. (5.8)

ADVERSE REACTIONS

- In myelofibrosis and polycythemia vera, the most common hematologic adverse reactions (incidence > 20%) are thrombocytopenia and anemia. The most common nonhematologic adverse reactions (incidence ≥ 15%) are bruising, dizziness, headache, and diarrhea. (6.1)
- In acute graft-versus-host disease, the most common hematologic adverse reactions (incidence > 50%) are anemia, thrombocytopenia, and neutropenia. The most common nonhematologic adverse reactions (incidence > 50%) are infections (pathogen not specified) and edema. (6.1)
- In chronic graft-versus-host disease, the most common hematologic adverse reactions (incidence > 35%) are anemia and thrombocytopenia. The most common nonhematologic adverse reactions (incidence ≥ 20%) are infections (pathogen not specified) and viral infections. (6.1)

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

DRUG INTERACTIONS

- Fluconazole: Avoid concomitant use with fluconazole doses greater than 200 mg. Reduce Jakafi dosage with fluconazole doses less than or equal to 200 mg. (2.6, 7)
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Reduce, interrupt, or discontinue Jakafi doses as recommended except in patients with acute or chronic graft-versus-host-disease. (2.6, 7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal Impairment: Reduce Jakafi starting dose or avoid treatment as recommended. (2.7, 8.6)
- Hepatic Impairment: Reduce Jakafi starting dose or avoid treatment as recommended. (2.7, 8.7)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

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

Revised: 01/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Myelofibrosis
1.2 Polycythemia Vera
1.3 Acute Graft-Versus-Host Disease
1.4 Chronic Graft-Versus-Host Disease
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Monitoring to Assess Safety
2.2 Recommended Dosage for Myelofibrosis
2.3 Recommended Dosage for Polycythemia Vera
2.4 Recommended Dosage for Acute Graft-Versus-Host Disease
2.5 Recommended Dosage for Chronic Graft-Versus-Host Disease
2.6 Dose Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole
2.7 Dose Modifications for Renal or Hepatic Impairment
2.8 Method of Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia
5.2 Risk of Infection
5.3 Symptom Exacerbation Following Interruption or Discontinuation of Treatment with Jakafi
5.4 Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
5.5 Lipid Elevations
5.6 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
5.7 Thrombosis
5.8 Secondary Malignancies
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Jakafi
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Myelofibrosis
14.2 Polycythemia Vera
14.3 Acute Graft-Versus-Host Disease
14.4 Chronic Graft-Versus-Host Disease
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Myelofibrosis

Jakafi is indicated for treatment of intermediate or high-risk myelofibrosis (MF), including primary MF, post-polycythemia vera MF and post-essential thrombocythemia MF in adults.

1.2 Polycythemia Vera

Jakafi is indicated for treatment of polycythemia vera (PV) in adults who have had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea.

1.3 Acute Graft-Versus-Host Disease

Jakafi is indicated for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD) in adult and pediatric patients 12 years and older.

1.4 Chronic Graft-Versus-Host Disease

Jakafi is indicated for treatment of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after failure of one or two lines of systemic therapy in adult and pediatric patients 12 years and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Monitoring to Assess Safety

Prior to Jakafi treatment:

- Perform a complete blood count *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inquire about past infections, including tuberculosis, herpes simplex, herpes zoster, and hepatitis B *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

During treatment with Jakafi:

- Perform a complete blood count every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Assess lipid parameters approximately 8-12 weeks following initiation of Jakafi therapy *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.2 Recommended Dosage for Myelofibrosis

The recommended starting dose of Jakafi is based on platelet count (Table 1). Doses may be titrated based on safety and efficacy.

Table 1: Jakafi Starting Doses for Myelofibrosis

Platelet Count	Starting Dose
Greater than 200 × 10^9/L	20 mg orally twice daily
100 × 10^9/L to 200 × 10^9/L	15 mg orally twice daily
50 × 10^9/L to less than 100 × 10^9/L	5 mg orally twice daily

Dose Modification Guidelines for Hematologic Toxicity for Patients with Myelofibrosis Starting Treatment with a Platelet Count of 100 × 10^9/L or Greater

Treatment Interruption and Restarting Dosing

Interrupt treatment for platelet counts less than 50 × 10^9/L or absolute neutrophil count (ANC) less than 0.5 × 10^9/L.

After recovery of platelet counts above 50 × 10^9/L and ANC above 0.75 × 10^9/L, dosing may be restarted. Table 2 illustrates the maximum allowable dose that may be used in restarting Jakafi after a previous interruption.

Table 2: Myelofibrosis: Maximum Restarting Doses for Jakafi after Safety Interruption for Thrombocytopenia for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of 100 × 10^9/L or Greater

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

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

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

Dose Reductions

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

Table 3: Myelofibrosis: Dosing Recommendations for Thrombocytopenia for Patients Starting Treatment with a Platelet Count of 100 × 10^9/L or Greater

	Dose at Time of Platelet Decline				
Platelet Count	**25 mg twice daily**	**20 mg twice daily**	**15 mg twice daily**	**10 mg twice daily**	**5 mg twice daily**
	New Dose	**New Dose**	**New Dose**	**New Dose**	**New Dose**
100 to less than 125 × 10^9/L	20 mg twice daily	15 mg twice daily	No Change	No Change	No Change
75 to less than 100 × 10^9/L	10 mg twice daily	10 mg twice daily	10 mg twice daily	No Change	No Change
50 to less than 75 × 10^9/L	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	No Change
Less than 50 × 10^9/L	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold

Dose Modification Based on Insufficient Response for Patients with Myelofibrosis Starting Treatment with a Platelet Count of 100 × 10^9/L or Greater

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

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

a. Failure to achieve a reduction from pretreatment baseline in either palpable spleen length of 50% or a 35% reduction in spleen volume as measured by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI);
b. Platelet count greater than 125 × 10^9/L at 4 weeks and platelet count never below 100 × 10^9/L;
c. ANC Levels greater than 0.75 × 10^9/L.

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

Dose Modifications for Hematologic Toxicity for Patients with Myelofibrosis Starting Treatment with Platelet Counts of 50 × 10^9/L to Less Than 100 × 10^9/L

This section applies only to patients with platelet counts of 50 × 10^9/L to less than 100 × 10^9/L prior to any treatment with Jakafi. See dose modifications in Section 2.2 *(Dose Modification Guidelines for Hematological Toxicity for Patients with Myelofibrosis Starting Treatment with a Platelet Count of 100 × 10^9/L or Greater)* for hematological toxicity in patients whose platelet counts were 100 × 10^9/L or more prior to starting treatment with Jakafi.

Treatment Interruption and Restarting Dosing

Interrupt treatment for platelet counts less than 25×10^9/L or ANC less than 0.5×10^9/L.

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

Dose Reductions

Reduce the dose of Jakafi for platelet counts less than 35×10^9/L as described in Table 4.

Table 4: Myelofibrosis: Dosing Modifications for Thrombocytopenia for Patients with Starting Platelet Count of 50×10^9/L to Less Than 100×10^9/L

Platelet Count	Dosing Recommendations
Less than 25×10^9/L	• Interrupt dosing.
25×10^9/L to less than 35×10^9/L AND the platelet count decline is less than 20% during the prior four weeks	• Decrease dose by 5 mg once daily. • For patients on 5 mg once daily, maintain dose at 5 mg once daily.
25×10^9/L to less than 35×10^9/L AND the platelet count decline is 20% or greater during the prior four weeks	• Decrease dose by 5 mg twice daily. • For patients on 5 mg twice daily, decrease the dose to 5 mg once daily. • For patients on 5 mg once daily, maintain dose at 5 mg once daily.

Dose Modifications Based on Insufficient Response for Patients with Myelofibrosis and Starting Platelet Count of 50×10^9/L to Less Than 100×10^9/L

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

If the response is insufficient as defined in Section 2.2 *(see Dose Modification Based on Insufficient Response with Myelofibrosis Starting Treatment with a platelet count of 100×10^9/L or Greater)*, doses may be increased by increments of 5 mg daily to a maximum of 10 mg twice daily if:

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

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

Dose Modification for Bleeding

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

2.3 Recommended Dosage for Polycythemia Vera

The recommended starting dose of Jakafi is 10 mg twice daily. Doses may be titrated based on safety and efficacy.

Dose Modification Guidelines for Patients with Polycythemia Vera

Dose Reductions

Dose reductions should be considered for hemoglobin and platelet count decreases as described in Table 5.

Table 5: Polycythemia Vera: Dose Reductions

Hemoglobin and/or Platelet Count	Dosing Recommendations
Hemoglobin greater than or equal to 12 g/dL AND platelet count greater than or equal to 100×10^9/L	• No change required.
Hemoglobin 10 to less than 12 g/dL AND platelet count 75 to less than 100×10^9/L	• Dose reductions should be considered with the goal of avoiding dose interruptions for anemia and thrombocytopenia.
Hemoglobin 8 to less than 10 g/dL OR platelet count 50 to less than 75×10^9/L	• Reduce dose by 5 mg twice daily. • For patients on 5 mg twice daily, decrease the dose to 5 mg once daily.
Hemoglobin less than 8 g/dL OR platelet count less than 50×10^9/L	• Interrupt dosing.

Treatment Interruption and Restarting Dosing

Interrupt treatment for hemoglobin less than 8 g/dL, platelet counts less than 50×10^9/L or ANC less than 1.0×10^9/L.

After recovery of the hematologic parameter(s) to acceptable levels, dosing may be restarted.

Table 6 illustrates the dose that may be used in restarting Jakafi after a previous interruption.

Table 6: Polycythemia Vera: Restarting Doses for Jakafi after Safety Interruption for Hematologic Parameter(s)

Use the **most severe category** of a patient's hemoglobin, platelet count, or ANC abnormality to determine the corresponding maximum restarting dose.

Hemoglobin, Platelet Count, or ANC	Maximum Restarting Dose
Hemoglobin less than 8 g/dL OR platelet count less than 50×10^9/L OR ANC less than 1×10^9/L	Continue hold
Hemoglobin 8 to less than 10 g/dL OR platelet count 50 to less than 75×10^9/L OR ANC 1 to less than 1.5×10^9/L	5 mg twice daily[a] or no more than 5 mg twice daily less than the dose which resulted in dose interruption
Hemoglobin 10 to less than 12 g/dL OR platelet count 75 to less than 100×10^9/L OR ANC 1.5 to less than 2×10^9/L	10 mg twice daily[a] or no more than 5 mg twice daily less than the dose which resulted in dose interruption
Hemoglobin greater than or equal to 12 g/dL OR platelet count greater than or equal to 100×10^9/L OR ANC greater than or equal to 2×10^9/L	15 mg twice daily[a] or no more than 5 mg twice daily less than the dose which resulted in dose interruption

[a] Continue treatment for at least 2 weeks; if stable, may increase dose by 5 mg twice daily.

Patients who had required dose interruption while receiving a dose of 5 mg twice daily, may restart at a dose of 5 mg twice daily or 5 mg once daily, but not higher, once hemoglobin is greater than or equal to 10 g/dL, platelet count is greater than or equal to 75×10^9/L, and ANC is greater than or equal to 1.5×10^9/L.

Dose Management after Restarting Treatment

After restarting Jakafi following treatment interruption, doses may be titrated, but the maximum total daily dose should not exceed 5 mg less than the dose that resulted in the dose interruption. An exception to this is dose interruption following phlebotomy-associated anemia, in which case the maximal total daily dose allowed after restarting Jakafi would not be limited.

Dose Modifications Based on Insufficient Response for Patients with Polycythemia Vera

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

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

1. Inadequate efficacy as demonstrated by one or more of the following:
    a. Continued need for phlebotomy
    b. WBC greater than the upper limit of normal range
    c. Platelet count greater than the upper limit of normal range

d. Palpable spleen that is reduced by less than 25% from Baseline

2. Platelet count greater than or equal to 140×10^9/L
3. Hemoglobin greater than or equal to 12 g/dL
4. ANC greater than or equal to 1.5×10^9/L

2.4 Recommended Dosage for Acute Graft-Versus-Host Disease

The recommended starting dose of Jakafi is 5 mg given orally twice daily. Consider increasing the dose to 10 mg twice daily after at least 3 days of treatment if the ANC and platelet counts are not decreased by 50% or more relative to the first day of dosing with Jakafi.

Consider tapering Jakafi after 6 months of treatment in patients with response who have discontinued therapeutic doses of corticosteroids. Taper Jakafi by one dose level approximately every 8 weeks (10 mg twice daily to 5 mg twice daily to 5 mg once daily). If aGVHD signs or symptoms recur during or after the taper of Jakafi, consider retreatment.

Dose Modification Guidelines for Patients with Acute Graft-Versus-Host Disease

Monitor complete blood counts (CBC), including platelet count and ANC, and bilirubin prior to initiating therapy, every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as indicated clinically.

Modify the dose of Jakafi for adverse reactions as described in Table 7. For dose reductions, patients who are currently receiving Jakafi 10 mg twice daily may have their dose reduced to 5 mg twice daily; patients receiving 5 mg twice daily may have their dose reduced to 5 mg once daily. Patients who are unable to tolerate Jakafi at a dose of 5 mg once daily should have treatment interrupted until their clinical and/or laboratory parameters recover.

Table 7: Dose Modifications for Adverse Reactions in Patients with Acute GVHD

Laboratory Parameter	Dosing Recommendations
Clinically significant thrombocytopenia after supportive measures	Reduce dose by 1 dose level. When platelets recover to previous values, dosing may return to prior dose level.
ANC less than 1×10^9/L considered related to Jakafi	Hold Jakafi for up to 14 days; resume at 1 dose level lower upon recovery.
Total Bilirubin elevation, no liver GVHD	3.0-5.0 × ULN: Continue Jakafi at 1 dose level lower until recovery. > 5.0-10.0 × ULN: Hold Jakafi for up to 14 days until bilirubin ≤ 1.5 × ULN; resume at current dose upon recovery. Total bilirubin > 10.0 × ULN: Hold Jakafi for up to 14 days until bilirubin ≤ 1.5 × ULN; resume at 1 dose level lower upon recovery.
Total Bilirubin elevation, liver GVHD	> 3.0 × ULN: Continue Jakafi at 1 dose level lower until recovery.

2.5 Recommended Dosage for Chronic Graft-Versus-Host Disease

The recommended starting dose of Jakafi is 10 mg given orally twice daily.

Consider tapering Jakafi after 6 months of treatment in patients with response who have discontinued therapeutic doses of corticosteroids. Taper Jakafi by one dose level approximately every 8 weeks (10 mg twice daily to 5 mg twice daily to 5 mg once daily). If GVHD signs or symptoms recur during or after the taper of Jakafi, consider retreatment.

Dose Modification Guidelines for Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease

Monitor complete blood counts (CBC), including platelet count and ANC, and bilirubin prior to initiating therapy, every 2 to 4 weeks until doses are stabilized, and then as indicated clinically.

Modify the dose of Jakafi for adverse reactions as described in Table 8. For dose reductions, patients who are currently receiving Jakafi 10 mg twice daily may have their dose reduced to 5 mg twice daily; patients receiving 5 mg twice daily may have their dose reduced to 5 mg once daily. Patients who are unable to tolerate Jakafi at a dose of 5 mg once daily should have treatment interrupted until their clinical and/or laboratory parameters recover.

Table 8: Dose Modifications for Adverse Reactions in Patients with Chronic GVHD

Parameter	Dosing Recommendations
Platelet count less than 20×10^9/L	Reduce Jakafi by 1 dose level. If resolved within 7 days, dosing may return to initial dose level. If not resolved within 7 days, then maintain at 1 dose level lower.
ANC less than 0.75×10^9/L considered related to Jakafi	Reduce Jakafi by 1 dose level; resume at initial dose level upon recovery.
ANC less than 0.5×10^9/L considered related to Jakafi	Hold Jakafi for up to 14 days; resume at 1 dose level lower upon recovery. May resume initial dose level when ANC greater than 1.0×10^9/L.
Total Bilirubin: 3.0-5.0 × ULN	Continue Jakafi at 1 dose level lower until recovery. If resolved within 14 days, then increase by one dose level. If not resolved within 14 days, then maintain the decreased dose level.
Total Bilirubin: > 5.0-10.0 × ULN	Hold Jakafi for up to 14 days until resolved; resume at current dose upon recovery. If not resolved within 14 days, then resume at 1 dose level lower upon recovery.
Total Bilirubin: > 10.0 × ULN	Hold Jakafi for up to 14 days until resolved; resume at 1 dose level lower upon recovery. If not resolved within 14 days, discontinue.
Other Adverse Reactions: Grade 3	Continue Jakafi at 1 dose level lower until recovery.
Other Adverse Reactions: Grade 4	Discontinue Jakafi.

2.6 Dose Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole

Modify the Jakafi dosage when coadministered with strong CYP3A4 inhibitors or doses of less than or equal to 200 mg of fluconazole *[see Drug Interactions (7)]*, according to Table 9. Avoid concomitant use of Jakafi with fluconazole doses of greater than 200 mg daily.

Table 9: Dose Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole

For patients coadministered strong CYP3A4 inhibitors or doses of less than or equal to 200 mg of fluconazole	**Recommended Jakafi Dose Modification**
Starting dose for patients with MF with a platelet count:	
• Greater than or equal to 100×10^9/L	10 mg twice daily
• 50×10^9/L to less than 100×10^9/L	5 mg once daily
Starting dose for patients with PV:	5 mg twice daily
If on stable dose for patients with MF or PV:	
• Greater than or equal to 10 mg twice daily	Decrease dose by 50% (round up to the closest available tablet strength)
• 5 mg twice daily	5 mg once daily
• 5 mg once daily	Avoid strong CYP3A4 inhibitor or fluconazole treatment or interrupt Jakafi treatment for the duration of strong CYP3A4 inhibitor or fluconazole use
Starting dose for patients with aGVHD or cGVHD:	
Fluconazole doses of less than or equal to 200 mg	5 mg once daily for patients with aGVHD; 5 mg twice daily for patients with cGVHD
Other CYP3A4 inhibitors	Monitor blood counts more frequently for toxicity and modify the Jakafi dosage for adverse reactions if they occur *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*.

2.7 Dose Modifications for Renal or Hepatic Impairment

Moderate to Severe Renal Impairment or End Stage Renal Disease on Dialysis

Modify the Jakafi dosage for patients with moderate (CLcr 30 to 59 mL/min) to severe (CLcr 15 to 29 mL/min) renal impairment or end stage renal disease (ESRD) on dialysis according to

Table 10. Avoid use of Jakafi in patients with ESRD (CLcr less than 15 mL/min) not requiring dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Table 10: Dose Modifications for Renal Impairment

Renal Impairment Status	Platelet Count	Recommended Starting Dosage
Patients with MF		
Moderate or Severe	Greater than 150 × 10^9/L	No dose adjustment
	100 to 150 × 10^9/L	10 mg twice daily
	50 to less than 100 × 10^9/L	5 mg daily
	Less than 50 × 10^9/L	Avoid use *[see Use in Specific Populations (8.6)]*
ESRD on dialysis	100 to 200 × 10^9/L	15 mg once after dialysis session
	Greater than 200 × 10^9/L	20 mg once after dialysis session
Patients with PV		
Moderate or Severe	Any	5 mg twice daily
ESRD on dialysis	Any	10 mg once after dialysis session
Patients with aGVHD		
Moderate or Severe	Any	5 mg once daily
ESRD on dialysis	Any	5 mg once after dialysis session
Patients with cGVHD		
Moderate or Severe	Any	5 mg twice daily
ESRD on dialysis	Any	10 mg once after dialysis session

ESRD = end stage renal disease and CLcr = creatinine clearance

Hepatic Impairment

Modify the Jakafi dosage for patients with hepatic impairment according to Table 11.

Table 11: Dose Modifications for Hepatic Impairment

Hepatic Impairment Status	Platelet Count	Recommended Starting Dosage
Patients with MF Mild, Moderate, or Severe (Child-Pugh Class A, B, C)	Greater than 150 × 10^9/L	No dose adjustment
	100 × 10^9/L to 150 × 10^9/L	10 mg twice daily
	50 to less than 100 × 10^9/L	5 mg daily
	Less than 50 × 10^9/L	Avoid use *[see Use in Specific Populations (8.7)]*

Hepatic Impairment Status	Platelet Count	Recommended Starting Dosage
Patients with PV Mild, Moderate, or Severe (Child-Pugh Class A, B, C)	Any	5 mg twice daily
Patients with aGVHD		
Mild, Moderate, or Severe based on NCI criteria without liver GVHD	Any	No dose adjustment
Stage 1, 2 or 3 Liver aGVHD	Any	No dose adjustment
Stage 4 Liver aGVHD	Any	5 mg once daily
Patients with cGVHD		
Mild, Moderate, or Severe based on NCI criteria without liver GVHD	Any	No dose adjustment
Score 1 or 2 Liver cGVHD	Any	No dose adjustment
Score 3 Liver cGVHD	Any	Monitor blood counts more frequently for toxicity and modify the Jakafi dosage for adverse reactions if they occur *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*.

2.8 Method of Administration

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

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

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

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

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

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

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

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

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia

Treatment with Jakafi can cause thrombocytopenia, anemia and neutropenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Manage thrombocytopenia by reducing the dose or temporarily interrupting Jakafi. Platelet transfusions may be necessary *[see Dosage and Administration (2)]*.

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

Severe neutropenia (ANC less than 0.5×10^9/L) was generally reversible by withholding Jakafi until recovery.

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

5.2 Risk of Infection

Serious bacterial, mycobacterial, fungal and viral infections have occurred *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Delay starting therapy with Jakafi until active serious infections have resolved. Observe patients receiving Jakafi for signs and symptoms of infection and manage promptly. Use active surveillance and prophylactic antibiotics according to clinical guidelines.

Tuberculosis

Tuberculosis infection has been reported in patients receiving Jakafi. Observe patients receiving Jakafi for signs and symptoms of active tuberculosis and manage promptly.

Prior to initiating Jakafi, patients should be evaluated for tuberculosis risk factors, and those at higher risk should be tested for latent infection. Risk factors include, but are not limited to, prior residence in or travel to countries with a high prevalence of tuberculosis, close contact with a person with active tuberculosis, and a history of active or latent tuberculosis where an adequate course of treatment cannot be confirmed.

For patients with evidence of active or latent tuberculosis, consult a physician with expertise in the treatment of tuberculosis before starting Jakafi. The decision to continue Jakafi during treatment of active tuberculosis should be based on the overall risk-benefit determination.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred with Jakafi treatment. If PML is suspected, stop Jakafi and evaluate.

Herpes Zoster and Herpes Simplex

Herpes zoster infection has been reported in patients receiving Jakafi *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Advise patients about early signs and symptoms of herpes zoster and to seek treatment as early as possible if suspected.

Herpes simplex virus reactivation and/or dissemination has been reported in patients receiving Jakafi *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Monitor patients for the development of herpes simplex infections. If a patient develops evidence of dissemination of herpes simplex, consider interrupting treatment with Jakafi; patients should be promptly treated and monitored according to clinical guidelines.

Hepatitis B

Hepatitis B viral load (HBV-DNA titer) increases, with or without associated elevations in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, have been reported in patients with chronic HBV infections taking Jakafi. The effect of Jakafi on viral replication in patients with chronic HBV infection is unknown. Patients with chronic HBV infection should be treated and monitored according to clinical guidelines.

5.3 Symptom Exacerbation Following Interruption or Discontinuation of Treatment with Jakafi

Following discontinuation of Jakafi, symptoms from myeloproliferative neoplasms may return to pretreatment levels over a period of approximately one week. Some patients with MF have experienced one or more of the following adverse events after discontinuing Jakafi: fever, respiratory distress, hypotension, DIC, or multi-organ failure. If one or more of these occur after discontinuation of, or while tapering the dose of Jakafi, evaluate for and treat any intercurrent illness and consider restarting or increasing the dose of Jakafi. Instruct patients not to interrupt or discontinue Jakafi therapy without consulting their physician. When discontinuing or interrupting therapy with Jakafi for reasons other than thrombocytopenia or neutropenia *[see Dosage and Administration (2.8)]*, consider tapering the dose of Jakafi gradually rather than discontinuing abruptly.

5.4 Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)

Non-melanoma skin cancers including basal cell, squamous cell, and Merkel cell carcinoma have occurred in patients treated with Jakafi. Perform periodic skin examinations.

5.5 Lipid Elevations

Treatment with Jakafi has been associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined in patients treated with Jakafi. Assess lipid parameters approximately 8-12 weeks following initiation of Jakafi therapy. Monitor and treat according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

5.6 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Another JAK-inhibitor has increased the risk of MACE, including cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with Jakafi particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur.

5.7 Thrombosis

Another JAK-inhibitor has increased the risk of thrombosis, including deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and arterial thrombosis (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated. In patients with MF and PV treated with Jakafi in clinical trials, the rates of thromboembolic events were similar in Jakafi and control treated patients.

Patients with symptoms of thrombosis should be promptly evaluated and treated appropriately.

5.8 Secondary Malignancies

Another JAK-inhibitor has increased the risk of lymphoma and other malignancies excluding NMSC (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with Jakafi, particularly in patients with a known secondary malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Risk of Infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Symptom Exacerbation Following Interruption or Discontinuation of Treatment with Jakafi *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Non-Melanoma Skin Cancer *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Lipid Elevations *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Secondary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Myelofibrosis

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

In these two Phase 3 studies, patients had a median duration of exposure to Jakafi of 9.5 months (range 0.5 to 17 months), with 89% of patients treated for more than 6 months and 25% treated for more than 12 months. One hundred and eleven (111) patients started treatment at 15 mg twice daily and 190 patients started at 20 mg twice daily. In patients starting treatment with 15 mg twice daily (pretreatment platelet counts of 100 to 200 $\times 10^9$/L) and 20 mg twice daily (pretreatment platelet counts greater than 200 $\times 10^9$/L), 65% and 25% of patients, respectively, required a dose reduction below the starting dose within the first 8 weeks of therapy.

In a double-blind, randomized, placebo-controlled study of Jakafi, among the 155 patients treated with Jakafi, the most frequent adverse reactions were thrombocytopenia and anemia *[see Table 13]*. Thrombocytopenia, anemia and neutropenia are dose-related effects. The three most frequent nonhematologic adverse reactions were bruising, dizziness and headache *[see Table 12]*.

Discontinuation for adverse events, regardless of causality, was observed in 11% of patients treated with Jakafi and 11% of patients treated with placebo.

Table 12 presents the most common nonhematologic adverse reactions occurring in patients who received Jakafi in the double-blind, placebo-controlled study during randomized treatment.

Table 12: Myelofibrosis: Nonhematologic Adverse Reactions Occurring in Patients on Jakafi in the Double-blind, Placebo-controlled Study During Randomized Treatment

	Jakafi (N=155)			Placebo (N=151)		
Adverse Reactions	**All Grades[a] (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Bruising[b]	23	< 1	0	15	0	0
Dizziness[c]	18	< 1	0	7	0	0
Headache	15	0	0	5	0	0
Urinary Tract Infections[d]	9	0	0	5	< 1	< 1
Weight Gain[e]	7	< 1	0	1	< 1	0
Flatulence	5	0	0	< 1	0	0
Herpes Zoster[f]	2	0	0	< 1	0	0

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0
[b] includes contusion, ecchymosis, hematoma, injection site hematoma, periorbital hematoma, vessel puncture site hematoma, increased tendency to bruise, petechiae, purpura
[c] includes dizziness, postural dizziness, vertigo, balance disorder, Meniere's Disease, labyrinthitis
[d] includes urinary tract infection, cystitis, urosepsis, urinary tract infection bacterial, kidney infection, pyuria, bacteria urine, bacteria urine identified, nitrite urine present
[e] includes weight increased, abnormal weight gain
[f] includes herpes zoster and post-herpetic neuralgia

Description of Selected Adverse Reactions

Anemia

In the two Phase 3 clinical studies, median time to onset of first CTCAE Grade 2 or higher anemia was approximately 6 weeks. One patient (< 1%) discontinued treatment because of anemia. In patients receiving Jakafi, mean decreases in hemoglobin reached a nadir of approximately 1.5 to 2.0 g/dL below baseline after 8 to 12 weeks of therapy and then gradually recovered to reach a new steady state that was approximately 1.0 g/dL below baseline. This pattern was observed in patients regardless of whether they had received transfusions during therapy.

In the randomized, placebo-controlled study, 60% of patients treated with Jakafi and 38% of patients receiving placebo received red blood cell transfusions during randomized treatment. Among transfused patients, the median number of units transfused per month was 1.2 in patients treated with Jakafi and 1.7 in placebo treated patients.

Thrombocytopenia

In the two Phase 3 clinical studies, in patients who developed Grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was approximately 8 weeks. Thrombocytopenia was generally reversible with dose reduction or dose interruption. The median time to recovery of platelet counts above 50×10^9/L was 14 days. Platelet transfusions were administered to 5% of patients

receiving Jakafi and to 4% of patients receiving control regimens. Discontinuation of treatment because of thrombocytopenia occurred in < 1% of patients receiving Jakafi and < 1% of patients receiving control regimens. Patients with a platelet count of 100 × 10^9/L to 200 × 10^9/L before starting Jakafi had a higher frequency of Grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to patients with a platelet count greater than 200 × 10^9/L (17% versus 7%).

Neutropenia

In the two Phase 3 clinical studies, 1% of patients reduced or stopped Jakafi because of neutropenia.

Table 13 provides the frequency and severity of clinical hematology abnormalities reported for patients receiving treatment with Jakafi or placebo in the placebo-controlled study.

Table 13: Myelofibrosis: Worst Hematology Laboratory Abnormalities in the Placebo-Controlled Study[a]

	Jakafi (N=155)			Placebo (N=151)		
Laboratory Parameter	**All Grades[b] (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Thrombocytopenia	70	9	4	31	1	0
Anemia	96	34	11	87	16	3
Neutropenia	19	5	2	4	< 1	1

[a] Presented values are worst Grade values regardless of baseline

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

Additional Data from the Placebo-Controlled Study

- 25% of patients treated with Jakafi and 7% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 abnormalities in alanine transaminase (ALT). The incidence of greater than or equal to Grade 2 elevations was 2% for Jakafi with 1% Grade 3 and no Grade 4 ALT elevations.
- 17% of patients treated with Jakafi and 6% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 abnormalities in aspartate transaminase (AST). The incidence of Grade 2 AST elevations was < 1% for Jakafi with no Grade 3 or 4 AST elevations.
- 17% of patients treated with Jakafi and < 1% of patients treated with placebo developed newly occurring or worsening Grade 1 elevations in cholesterol. The incidence of Grade 2 cholesterol elevations was < 1% for Jakafi with no Grade 3 or 4 cholesterol elevations.

Polycythemia Vera

In a randomized, open-label, active-controlled study, 110 patients with PV resistant to or intolerant of hydroxyurea received Jakafi and 111 patients received best available therapy *[see Clinical Studies (14.2)]*. The most frequent adverse reaction was anemia. Discontinuation for

adverse events, regardless of causality, was observed in 4% of patients treated with Jakafi. Table 14 presents the most frequent nonhematologic adverse reactions occurring up to Week 32.

Table 14: Polycythemia Vera: Nonhematologic Adverse Reactions Occurring in ≥ 5% of Patients on Jakafi in the Open-Label, Active-controlled Study up to Week 32 of Randomized Treatment

	Jakafi (N=110)		Best Available Therapy (N=111)	
Adverse Reactions	**All Grades[a] (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Diarrhea	15	0	7	< 1
Dizziness[b]	15	0	13	0
Dyspnea[c]	13	3	4	0
Muscle Spasms	12	< 1	5	0
Constipation	8	0	3	0
Herpes Zoster[d]	6	< 1	0	0
Nausea	6	0	4	0
Weight Gain[e]	6	0	< 1	0
Urinary Tract Infections[f]	6	0	3	0
Hypertension	5	< 1	3	< 1

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0
[b] includes dizziness and vertigo
[c] includes dyspnea and dyspnea exertional
[d] includes herpes zoster and post-herpetic neuralgia
[e] includes weight increased and abnormal weight gain
[f] includes urinary tract infection and cystitis

Clinically relevant laboratory abnormalities are shown in Table 15.

Table 15: Polycythemia Vera: Selected Laboratory Abnormalities in the Open-Label, Active-controlled Study up to Week 32 of Randomized Treatment[a]

	Jakafi (N=110)			Best Available Therapy (N=111)		
Laboratory Parameter	**All Grades[b] (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3 (%)**	**Grade 4 (%)**
Hematology						
Anemia	72	< 1	< 1	58	0	0
Thrombocytopenia	27	5	< 1	24	3	< 1
Neutropenia	3	0	< 1	10	< 1	0
Chemistry						
Hypercholesterolemia	35	0	0	8	0	0
Elevated ALT	25	< 1	0	16	0	0
Elevated AST	23	0	0	23	< 1	0
Hypertriglyceridemia	15	0	0	13	0	0

[a] Presented values are worst Grade values regardless of baseline
[b] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0

Acute Graft-Versus-Host Disease

In a single-arm, open-label study, 71 adults (ages 18-73 years) were treated with Jakafi for aGVHD failing treatment with steroids with or without other immunosuppressive drugs *[see Clinical Studies (14.3)]*. The median duration of treatment with Jakafi was 46 days (range, 4-382 days).

There were no fatal adverse reactions to Jakafi. An adverse reaction resulting in treatment discontinuation occurred in 31% of patients. The most common adverse reaction leading to treatment discontinuation was infection (10%). Table 16 shows the adverse reactions other than laboratory abnormalities.

Table 16: Acute Graft-Versus-Host Disease: Nonhematologic Adverse Reactions Occurring in ≥ 15% of Patients in the Open-Label, Single-Cohort Study

	Jakafi (N=71)	
Adverse Reactions[a]	**All Grades[b] (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Infections (pathogen not specified)	55	41
Edema	51	13
Hemorrhage	49	20
Fatigue	37	14
Bacterial infections	32	28
Dyspnea	32	7
Viral infections	31	14
Thrombosis	25	11
Diarrhea	24	7
Rash	23	3
Headache	21	4
Hypertension	20	13
Dizziness	16	0

[a] Selected laboratory abnormalities are listed in Table 17 below
[b] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03

Selected laboratory abnormalities during treatment with Jakafi are shown in Table 17.

Table 17: Acute Graft-Versus-Host Disease: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in the Open-Label, Single Cohort Study

	Jakafi (N=71)	
	Worst grade during treatment	
Laboratory Parameter	**All Grades[a] (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Hematology		
Anemia	75	45
Thrombocytopenia	75	61
Neutropenia	58	40
Chemistry		
Elevated ALT	48	8
Elevated AST	48	6
Hypertriglyceridemia	11	1

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03

Chronic Graft-Versus-Host Disease

In a Phase 3, randomized, open-label, multi-center study, 165 patients were treated with Jakafi and 158 patients were treated with best available therapy for cGVHD failing treatment with steroids with or without other immunosuppressive drugs *[see Clinical Studies (14.4)]*; sixty-five patients crossed over from best available therapy to treatment with Jakafi, for a total of 230 patients treated with Jakafi. The median duration of exposure to Jakafi for the study was 49.7 weeks (range, 0.7 to 144.9 weeks) in the Jakafi arm. One hundred and nine (47%) patients were on Jakafi for at least 1 year.

There were five fatal adverse reactions to Jakafi, including 1 from toxic epidermal necrolysis and 4 from neutropenia, anemia and/or thrombocytopenia. An adverse reaction resulting in treatment discontinuation occurred in 18% of patients treated with Jakafi. An adverse reaction resulting in dose modification occurred in 27%, and an adverse reaction resulting in treatment interruption occurred in 23%. The most common hematologic adverse reactions (incidence > 35%) are anemia and thrombocytopenia. The most common nonhematologic adverse reactions (incidence ≥ 20%) are infections (pathogen not specified) and viral infection.

Table 18 presents the most frequent nonlaboratory adverse reactions occurring up to Cycle 7 Day 1 of randomized treatment.

Table 18: Chronic Graft-Versus-Host Disease: All-Grade (≥ 10%) and Grades 3-5 (≥ 3%) Nonlaboratory Adverse Reactions Occurring in Patients in the Open-Label, Active-controlled Study up to Cycle 7 Day 1 of Randomized Treatment

Adverse Reactions[b]	Jakafi (N = 165)		Best Available Therapy (N = 158)	
	All Grades[a] (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections and infestations				
Infections (pathogen not specified)	45	15	44	16
Viral infections	28	5	23	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain	18	1	13	0
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	16	2	9	1
Fatigue	13	1	10	2
Edema	10	1	12	1
Vascular disorders				
Hypertension	16	5	13	7
Hemorrhage	12	2	15	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough	13	0	8	0
Dyspnea	11	1	8	1
Gastrointestinal disorders				
Nausea	12	0	13	2
Diarrhea	10	1	13	1

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03
[b] Grouped terms that are composites of applicable adverse reaction terms.

Clinically relevant laboratory abnormalities are shown in Table 19.

Table 19: Chronic Graft-Versus-Host Disease: Selected Laboratory Abnormalities in the Open-Label, Active-controlled Study up to Cycle 7 Day 1 of Randomized Treatment[a]

Laboratory Test	Jakafi (N = 165)		Best Available Therapy (N = 158)	
	All Grades[b] (%)	Grade ≥ 3 (%)	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Hematology				
Anemia	82	13	75	8
Neutropenia	27	12	23	9
Thrombocytopenia	58	20	54	17
Chemistry				
Hypercholesterolemia	88	10	85	8
Elevated AST	65	5	54	6
Elevated ALT	73	11	71	16
Gamma glutamyltransferase increased	81	42	75	38
Creatinine increased	47	1	40	2
Elevated lipase	38	12	30	9
Elevated amylase	35	8	25	4

[a] Presented values are worst Grade values regardless of baseline
[b] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Jakafi. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure:

- Infections and Infestations: Herpes simplex virus reactivation and/or dissemination

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Jakafi

Fluconazole

Concomitant use of Jakafi with fluconazole increases ruxolitinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of exposure-related adverse reactions. Avoid concomitant use of Jakafi with fluconazole doses of greater than 200 mg daily. Reduce the Jakafi dosage when used concomitantly with fluconazole doses of less than or equal to 200 mg *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of Jakafi with strong CYP3A4 inhibitors increases ruxolitinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of exposure-related adverse reactions. Reduce the Jakafi dosage when used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors except in patients with aGVHD or cGVHD *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Strong CYP3A4 Inducers

Concomitant use of Jakafi with strong CYP3A4 inducers may decrease ruxolitinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce efficacy of Jakafi. Monitor patients frequently and adjust the Jakafi dose based on safety and efficacy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

When pregnant rats and rabbits were administered ruxolitinib during the period of organogenesis adverse developmental outcomes occurred at doses associated with maternal toxicity *(see Data)*. There are no studies with the use of Jakafi in pregnant women to inform drug-associated risks.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

No data are available regarding the presence of ruxolitinib in human milk, the effects on the breast fed child, or the effects on milk production. Ruxolitinib and/or its metabolites were present in the milk of lactating rats *(see Data)*. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for thrombocytopenia and anemia shown for Jakafi in human studies, discontinue breastfeeding during treatment with Jakafi and for two weeks after the final dose.

Data

Animal Data

Lactating rats were administered a single dose of [^{14}C]-labeled ruxolitinib (30 mg/kg) on postnatal Day 10, after which plasma and milk samples were collected for up to 24 hours. The AUC for total radioactivity in milk was approximately 13-fold the maternal plasma AUC. Additional analysis showed the presence of ruxolitinib and several of its metabolites in milk, all at levels higher than those in maternal plasma.

8.4 Pediatric Use

Myelofibrosis

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

Polycythemia Vera

The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of polycythemia vera in pediatric patients have not been established.

Acute Graft-Versus-Host Disease

The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of steroid-refractory aGVHD has been established for treatment of pediatric patients 12 years and older. Use of Jakafi in pediatric patients with steroid-refractory aGVHD is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Jakafi in adults *[see Clinical Studies (14.3)]* and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients. The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of steroid-refractory aGVHD has not been established in pediatric patients younger than 12 years old.

Chronic Graft-Versus-Host Disease

The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of cGVHD after failure of one or two lines of systemic therapy has been established for treatment of pediatric patients 12 years and older. Use of Jakafi in pediatric patients with cGVHD after failure of one or two lines of systemic therapy is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of Jakafi in adults and adolescents *[see Clinical Studies (14.4)]* and additional pharmacokinetic and safety data in

pediatric patients. The safety and effectiveness of Jakafi for treatment of cGVHD has not been established in pediatric patients younger than 12 years old.

Other Myeloproliferative Neoplasms, Leukemias, and Solid Tumors

The safety and effectiveness of ruxolitinib were assessed but not established in a single-arm trial (NCT01164163) in patients with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms. The patients included 18 children (age 2 to < 12 years) and 14 adolescents (age 12 to < 17 years). Overall, 19% of patients received more than one cycle. No new safety signals were observed in pediatric patients in this trial.

The safety and effectiveness of ruxolitinib in combination with chemotherapy for treatment of high-risk, de novo CRLF2 rearranged or JAK pathway–mutant Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) were assessed but not established in a single-arm trial (NCT02723994). The patients included 2 infants (age < 2 years), 42 children (age 2 to < 12 years) and 62 adolescents (age 12 to < 17 years). No new safety signals were observed in pediatric patients in this trial.

Juvenile Animal Toxicity Data

Administration of ruxolitinib to juvenile rats resulted in effects on growth and bone measures. When administered starting at postnatal day 7 (the equivalent of a human newborn) at doses of 1.5 to 75 mg/kg/day, evidence of fractures occurred at doses ≥ 30 mg/kg/day, and effects on body weight and other bone measures [e.g., bone mineral content, peripheral quantitative computed tomography, and x-ray analysis] occurred at doses ≥ 5 mg/kg/day. When administered starting at postnatal day 21 (the equivalent of a human 2-3 years of age) at doses of 5 to 60 mg/kg/day, effects on body weight and bone occurred at doses ≥ 15 mg/kg/day, which were considered adverse at 60 mg/kg/day. Males were more severely affected than females in all age groups, and effects were generally more severe when administration was initiated earlier in the postnatal period. These findings were observed at exposures that are at least 27% the clinical exposure at the maximum recommended dose of 25 mg twice daily.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients with MF in clinical studies with Jakafi, 52% were 65 years and older, while 15% were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of Jakafi were observed between these patients and younger patients.

Clinical studies of Jakafi in patients with aGVHD did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Of the total number of patients with cGVHD treated with Jakafi in clinical trials, 11% were 65 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of Jakafi were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Total exposure of ruxolitinib and its active metabolites increased with moderate (CLcr 30 to 59 mL/min) and severe (CLcr 15 to 29 mL/min) renal impairment, and ESRD (CLcr less than 15 mL/min) on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Modify Jakafi dosage as recommended *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Exposure of ruxolitinib increased with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Reduce Jakafi dosage as recommended in patients with MF or PV with hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.7)]*. Reduce Jakafi dosage as recommended for patients with Stage 4 liver aGVHD.

Monitor blood counts more frequently for toxicity and modify the Jakafi dosage for adverse reactions if they occur for patients with Score 3 liver cGVHD *[see Dosage and Administration (2.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

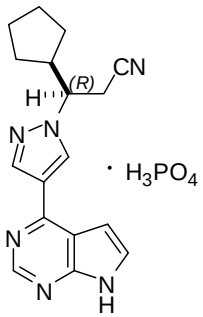
10 OVERDOSAGE

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

Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of Jakafi.

11 DESCRIPTION

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



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

Jakafi (ruxolitinib) Tablets are for oral administration. Each tablet contains 6.6 mg, 13.2 mg, 19.8 mg, 26.4 mg, or 33 mg of ruxolitinib phosphate equivalent to 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, or 25 mg of ruxolitinib free base, respectively, together with microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, sodium starch glycolate, povidone and hydroxypropyl cellulose.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

JAK-STAT signaling pathways play a role in regulating the development, proliferation, and activation of several immune cell types important for GVHD pathogenesis. In a mouse model of aGVHD, oral administration of ruxolitinib was associated with decreased expression of inflammatory cytokines in colon homogenates and reduced immune-cell infiltration in the colon.

12.2 Pharmacodynamics

Jakafi inhibits cytokine induced STAT3 phosphorylation in whole blood from patients with MF and PV. STAT3 phosphorylation reached maximal inhibition 2 hours after Jakafi dosing and returned to near baseline by 10 hours in patients with MF and PV.

Cardiac Electrophysiology

At a dose of 1.25 to 10 times the highest recommended starting dosage, Jakafi does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Mean ruxolitinib maximal plasma concentration (C_{max}) and AUC increased proportionally over a single dose range of 5 mg to 200 mg (4 times the approved highest recommended total daily dosage of 25 mg twice daily). Mean ruxolitinib C_{max} ranged from 205 nM to 7100 nM and AUC ranged from 862 nM*hr to 30700 nM*hr over a single dose range of 5 mg to 200 mg.

Absorption

Ruxolitinib achieves C_{max} within 1 hour to 2 hours post-dose. Oral absorption of ruxolitinib is estimated to be at least 95%.

Effect of Food

No clinically relevant changes in the pharmacokinetics of ruxolitinib were observed upon administration of Jakafi with a high-fat, high-calorie meal (approximately 800 to 1000 calories of which 50% were derived from fat).

Distribution

The mean ruxolitinib volume of distribution at steady-state is 72 L (coefficient of variation [CV] 29%) in patients with MF and 75 L (23%) in patients with PV.

Protein binding of ruxolitinib is approximately 97%, mostly to albumin.

Elimination

The mean elimination half-life of ruxolitinib is approximately 3 hours and the mean elimination half-life of ruxolitinib and its metabolites is approximately 5.8 hours in healthy volunteers.

Ruxolitinib clearance (%CV) was 17.7 L/h in women and 22.1 L/h in men with MF (39%).

Ruxolitinib clearance (%CV) was 12.7 L/h (42%) in patients with PV.

Ruxolitinib clearance (%CV) was 11.8 L/h (63%) in patients with aGVHD.

Ruxolitinib clearance (%CV) was 9.7 L/h (51%) in patients with cGVHD.

Metabolism

Ruxolitinib is metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C9.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled ruxolitinib, 74% of radioactivity was excreted in urine and 22% via feces. Unchanged drug accounted for less than 1% of the excreted total radioactivity.

Specific Populations

No clinically relevant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed based on age (12-73 years), race (White, Asian), sex, or weight (29-139 kg).

Patients with Renal Impairment

Total AUC of ruxolitinib and its active metabolites increased by 1.3-, 1.5-, 1.9-, and 1.6-fold in subjects with mild, moderate, severe renal impairment, and with ESRD after dialysis, respectively, compared to subjects with normal renal function (CLcr $\geq$ 90 mL/min). The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition, was consistent with the corresponding increase in metabolite exposure with renal impairment. Ruxolitinib is not removed by dialysis; however, the removal of some active metabolites by dialysis cannot be ruled out.

Patients with Hepatic Impairment

No clinically relevant effect on ruxolitinib pharmacokinetics was observed based on mild to severe hepatic impairment by NCI criteria (total bilirubin > ULN and any AST) in patients with aGVHD or cGVHD.

Ruxolitinib AUC increased in subjects with mild (Child-Pugh A) by 1.9-fold, moderate (Child-Pugh B) by 1.3-fold, and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment by 1.7-fold compared to that in subjects with normal hepatic function.

The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition, was consistent with the corresponding increase in ruxolitinib exposure except in the severe hepatic impairment cohort

where the pharmacodynamic activity was more prolonged in some subjects than expected based on plasma concentrations of ruxolitinib.

Patients with Liver Involvement in Graft-Versus-Host Disease

No clinically relevant effect on ruxolitinib pharmacokinetics was observed based on Stage 1, 2 or 3 liver aGVHD, or Score 1, or 2 liver cGVHD.

A lower apparent clearance of ruxolitinib was observed in patients with Stage 4 liver aGVHD compared to patients with no liver aGVHD.

The effect of Score 3 liver cGVHD on the pharmacokinetics of ruxolitinib is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Fluconazole: Fluconazole 100 to 400 mg once daily (a moderate CYP3A4 and CYP2C9 inhibitor) increases steady state ruxolitinib AUC by approximately 100% to 300% *[see Dosage and Administration (2.6) and Drug Interactions (7)]*.

Strong CYP3A4 inhibitors: Ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased ruxolitinib C_{max} by 33% and AUC by 91% and prolonged ruxolitinib half-life from 3.7 hours to 6 hours *[see Dosage and Administration (2.6) and Drug Interactions (7)]*.

Moderate CYP3A4 inhibitors: Erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) increased ruxolitinib C_{max} by 8% and AUC by 27% *[see Drug Interactions (7)]*.

Strong CYP3A4 inducers: Rifampin (strong CYP3A4 inducer) decreased ruxolitinib C_{max} by 32% and AUC by 61%. The relative exposure to ruxolitinib's active metabolites increased approximately 100% *[see Drug Interactions (7)]*.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Ruxolitinib and its M18 metabolite did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4. Ruxolitinib did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Transporter Systems: Ruxolitinib and its M18 metabolite did not inhibit the P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 or OAT3 at clinically relevant concentrations. Ruxolitinib was not a P-gp substrate.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Myelofibrosis

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

The starting dose of Jakafi was based on platelet count. Patients with a platelet count between 100 and 200 × 10^9/L were started on Jakafi 15 mg twice daily and patients with a platelet count greater than 200 × 10^9/L were started on Jakafi 20 mg twice daily. Doses were then individualized based upon tolerability and efficacy with maximum doses of 20 mg twice daily for patients with platelet counts between 100 to less than or equal to 125 × 10^9/L, of 10 mg twice daily for patients with platelet counts between 75 to less than or equal to 100 × 10^9/L, and of 5 mg twice daily for patients with platelet counts between 50 to less than or equal to 75 × 10^9/L.

Study 1

Study 1 (NCT00952289) was a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 309 patients who were refractory to or were not candidates for available therapy. The median age was 68 years (range 40 to 91 years) with 61% of patients older than 65 years and 54% were male. Fifty percent (50%) of patients had primary MF, 31% had post-polycythemia vera MF and 18% had post-essential thrombocythemia MF. Twenty-one percent (21%) of patients had red blood cell transfusions within 8 weeks of enrollment in the study. The median hemoglobin count was 10.5 g/dL and the median platelet count was 251 × 10^9/L. Patients had a median palpable spleen length of 16 cm below the costal margin, with 81% having a spleen length 10 cm or greater below the costal margin. Patients had a median spleen volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of 2595 cm^3 (range 478 cm^3 to 8881 cm^3). (The upper limit of normal is approximately 300 cm^3).

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

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

Study 2

Study 2 (NCT00934544) was an open-label, randomized study in 219 patients. Patients were randomized 2:1 to Jakafi versus best available therapy. Best available therapy was selected by the investigator on a patient-by-patient basis. In the best available therapy arm, the medications received by more than 10% of patients were hydroxyurea (47%) and glucocorticoids (16%). The median age was 66 years (range 35 to 85 years) with 52% of patients older than 65 years and 57% were male. Fifty-three percent (53%) of patients had primary MF, 31% had post-polycythemia vera MF and 16% had post-essential thrombocythemia MF. Twenty-one percent (21%) of patients had red blood cell transfusions within 8 weeks of enrollment in the study. The median hemoglobin count was 10.4 g/dL and the median platelet count was 236×10^9/L. Patients had a median palpable spleen length of 15 cm below the costal margin, with 70% having a spleen length 10 cm or greater below the costal margin. Patients had a median spleen volume as measured by MRI or CT of 2381 cm^3 (range 451 cm^3 to 7765 cm^3).

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

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

Study 1 and 2 Efficacy Results

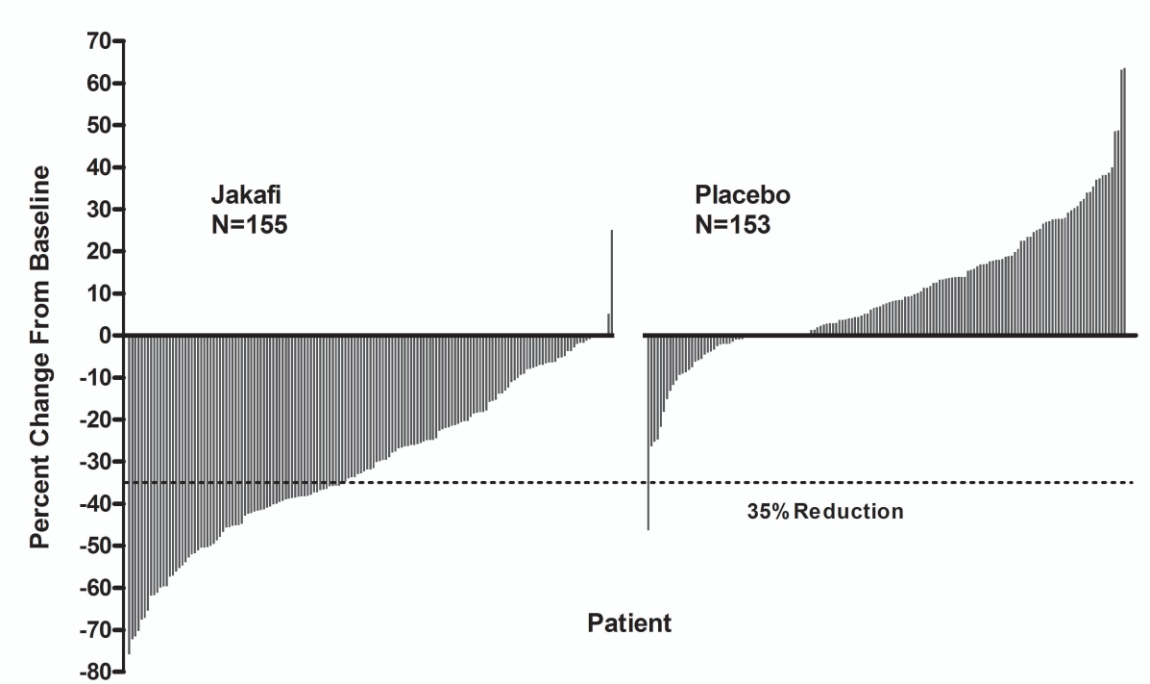
Efficacy analyses of the primary endpoint in Studies 1 and 2 are presented in Table 20 below. A significantly larger proportion of patients in the Jakafi group achieved a 35% or greater reduction in spleen volume from baseline in both studies compared to placebo in Study 1 and best available therapy in Study 2. A similar proportion of patients in the Jakafi group achieved a 50% or greater reduction in palpable spleen length.

Table 20: Percent of Patients with Myelofibrosis Achieving 35% or Greater Reduction from Baseline in Spleen Volume at Week 24 in Study 1 and at Week 48 in Study 2 (Intent to Treat)

	Study 1		**Study 2**	
	Jakafi (N=155)	**Placebo (N=154)**	**Jakafi (N=146)**	**Best Available Therapy (N=73)**
Time Points	Week 24		Week 48	
Number (%) of Patients with Spleen Volume Reduction by 35% or More	65 (42)	1 (< 1)	41 (29)	0
P-value	< 0.0001		< 0.0001	

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

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



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

Table 21 presents assessments of Total Symptom Score from baseline to Week 24 in Study 1 including the proportion of patients with at least a 50% reduction (ie, improvement in symptoms). At baseline, the mean Total Symptom Score was 18.0 in the Jakafi group and 16.5 in the placebo group. A higher proportion of patients in the Jakafi group had a 50% or greater reduction in Total Symptom Score than in the placebo group, with a median time to response of less than 4 weeks.

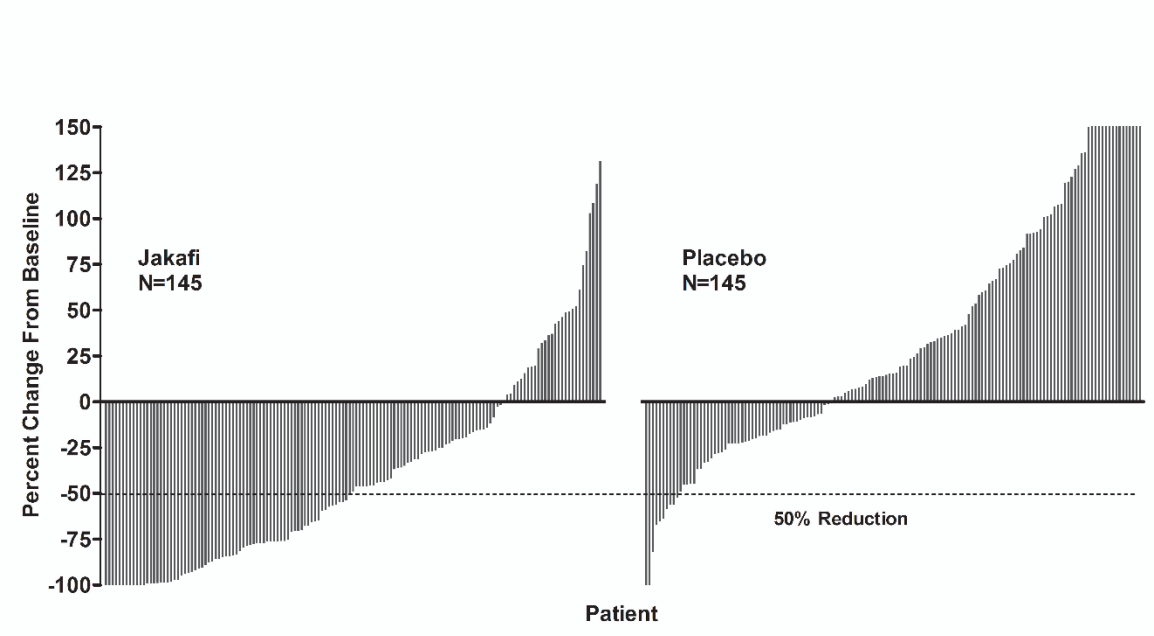
Table 21: Improvement in Total Symptom Score in Patients with Myelofibrosis

	Jakafi (N=148)	**Placebo (N=152)**
Number (%) of Patients with 50% or Greater Reduction in Total Symptom Score by Week 24	68 (46)	8 (5)
P-value	< 0.0001	

Figure 2 shows the percent change from baseline in Total Symptom Score for each patient at Week 24 (Jakafi N=129, placebo N=103) or the last evaluation on randomized therapy prior to Week 24 for patients who did not complete 24 weeks of randomized treatment (Jakafi N=16,

placebo N=42). Results are excluded for 5 patients with a baseline Total Symptom Score of zero, 8 patients with missing baseline and 6 patients with insufficient post-baseline data.

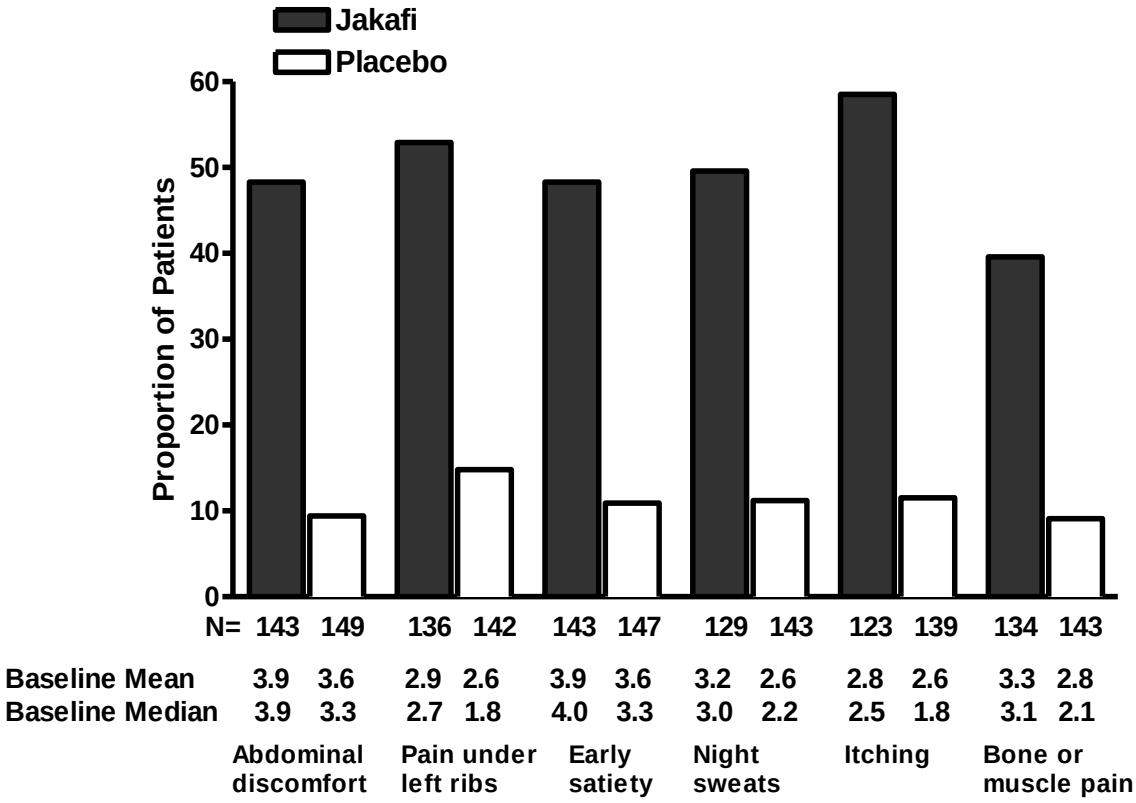
Figure 2: Percent Change from Baseline in Total Symptom Score at Week 24 or Last Observation for Each Patient (Study 1)



Worsening of Total Symptom Score is truncated at 150%.

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

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



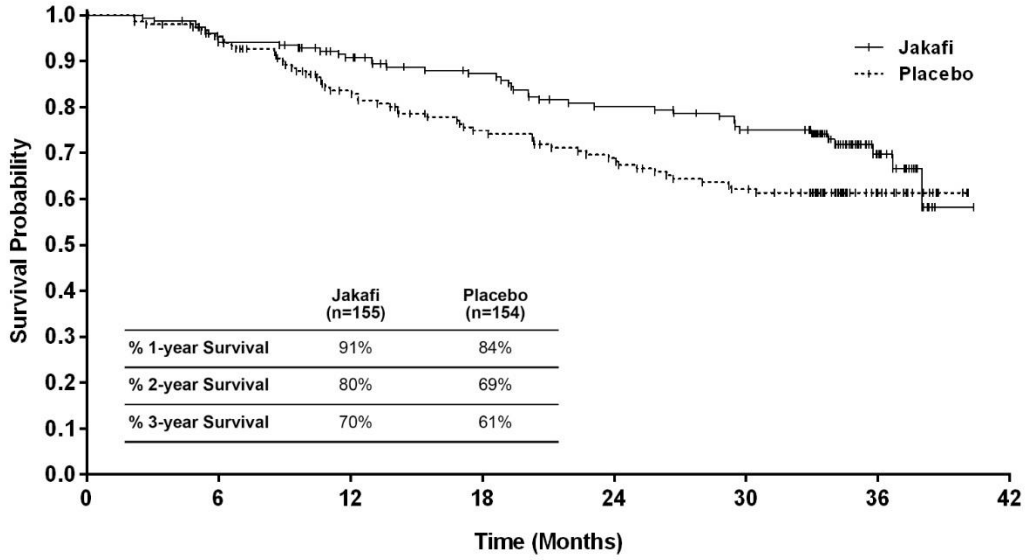
Individual score range = 0 to 10

An exploratory analysis of patients receiving Jakafi also showed improvement in fatigue-related symptoms (i.e., tiredness, exhaustion, mental tiredness, and lack of energy) and associated impacts on daily activities (i.e., activity limitations related to work, self-care, and exercise) as measured by the PROMIS® Fatigue 7-item short form total score at Week 24. Patients who achieved a reduction of 4.5 points or more from baseline to Week 24 in the PROMIS® Fatigue total score were considered to have achieved a fatigue response. Fatigue response was reported in 35% of patients in the Jakafi group versus 14% of the patients in the placebo group.

Overall survival was a secondary endpoint in both Study 1 and Study 2. Patients in the control groups were eligible for crossover in both studies, and the median times to crossover were 9 months in Study 1 and 17 months in Study 2.

Figure 4 and Figure 5 show Kaplan-Meier curves of overall survival at prospectively planned analyses after all patients remaining on study had completed 144 weeks on study.

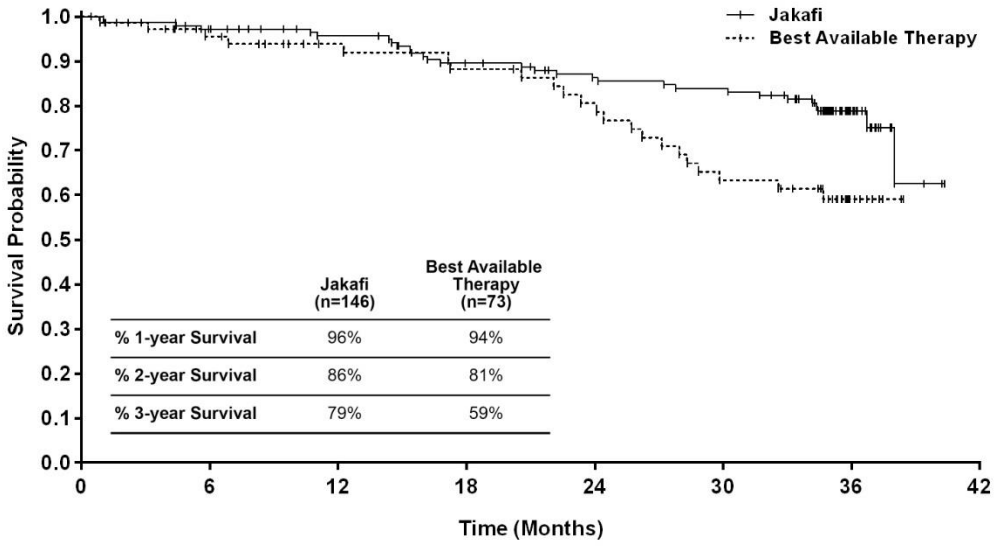
Figure 4: Overall Survival - Kaplan-Meier Curves by Treatment Group in Study 1



	Jakafi (n=155)	Placebo (n=154)
% 1-year Survival	91%	84%
% 2-year Survival	80%	69%
% 3-year Survival	70%	61%

Number at Risk:								
Jakafi	155	145	134	122	111	102	29	0
Placebo	154	142	117	101	92	82	32	0

Figure 5: Overall Survival - Kaplan-Meier Curves by Treatment Group in Study 2



	Jakafi (n=146)	Best Available Therapy (n=73)
% 1-year Survival	96%	94%
% 2-year Survival	86%	81%
% 3-year Survival	79%	59%

Number at Risk:								
Jakafi	146	135	126	115	107	104	33	0
Best Available Therapy	73	58	50	47	42	33	9	0

14.2 Polycythemia Vera

Study 3 (NCT01243944) was a randomized, open-label, active-controlled Phase 3 study conducted in 222 patients with PV. Patients had been diagnosed with PV for at least 24 weeks, had an inadequate response to or were intolerant of hydroxyurea, required phlebotomy and exhibited splenomegaly. All patients were required to demonstrate hematocrit control between 40-45% prior to randomization. The age ranged from 33 to 90 years with 30% of patients over 65 years of age and 66% were male. Patients had a median spleen volume as measured by MRI or CT of 1272 cm^3 (range 254 cm^3 to 5147 cm^3) and median palpable spleen length below the costal margin was 7 cm.

Patients were randomized to Jakafi or best available therapy. The starting dose of Jakafi was 10 mg twice daily. Doses were then individualized based upon tolerability and efficacy with a maximum dose of 25 mg twice daily. At Week 32, 98 patients were still on Jakafi with 8% receiving greater than 20 mg twice daily, 15% receiving 20 mg twice daily, 33% receiving 15 mg twice daily, 34% receiving 10 mg twice daily, and 10% receiving less than 10 mg twice daily. Best available therapy (BAT) was selected by the investigator on a patient-by-patient basis and included hydroxyurea (60%), interferon/pegylated interferon (12%), anagrelide (7%), pipobroman (2%), lenalidomide/thalidomide (5%), and observation (15%).

The primary endpoint was the proportion of subjects achieving a response at Week 32, with response defined as having achieved both hematocrit control (the absence of phlebotomy eligibility beginning at the Week 8 visit and continuing through Week 32) and spleen volume reduction (a greater than or equal to 35% reduction from baseline in spleen volume at Week 32). Phlebotomy eligibility was defined as a confirmed hematocrit greater than 45% that is at least 3 percentage points higher than the hematocrit obtained at baseline or a confirmed hematocrit greater than 48%, whichever was lower. Secondary endpoints included the proportion of all randomized subjects who achieved the primary endpoint and who maintained their response 48 weeks after randomization, and the proportion of subjects achieving complete hematological remission at Week 32 with complete hematological remission defined as achieving hematocrit control, platelet count less than or equal to 400×10^9/L, and white blood cell count less than or equal to 10×10^9/L.

Results of the primary and secondary endpoints are presented in Table 22. A significantly larger proportion of patients on the Jakafi arm achieved a response for the primary endpoint compared to best available therapy at Week 32 and maintained their response 48 weeks after randomization. A significantly larger proportion of patients on the Jakafi arm compared to best available therapy also achieved complete hematological remission at Week 32.

Table 22: Percent of Patients with Polycythemia Vera Achieving the Primary and Key Secondary Endpoints in Study 3 (Intent to Treat)

	Jakafi (N=110)	**Best Available Therapy (N=112)**
Number (%) of Patients Achieving a Primary Response at Week 32	25 (23%)	1 (< 1%)
95% CI of the response rate (%)	(15%, 32%)	(0%, 5%)

	Jakafi (N=110)	Best Available Therapy (N=112)
P-value	< 0.0001	
Number (%) of Patients Achieving a Durable Primary Response at Week 48	22 (20%)	1 (< 1%)
95% CI of the response rate (%)	(13%, 29%)	(0%, 5%)
P-value	< 0.0001	
Number (%) of Patients Achieving Complete Hematological Remission at Week 32	26 (24%)	9 (8%)
95% CI of the response rate (%)	(16%, 33%)	(4%, 15%)
P-value	0.0016	

Primary Response defined as having achieved both the absence of phlebotomy eligibility beginning at the Week 8 visit and continuing through Week 32 and a greater than or equal to 35% reduction from baseline in spleen volume at Week 32.

Additional analyses for Study 3 to assess durability of response were conducted at Week 80 only in the Jakafi arm. On this arm, 91 (83%) patients were still on treatment at the time of the Week 80 data cut-off. Of the 25 patients who achieved a primary response at Week 32, 19 (76% of the responders) maintained their response through Week 80, and of the 26 patients who achieved complete hematological remission at Week 32, 15 (58% of the responders) maintained their response through Week 80.

In an assessment of the individual components that make up the primary endpoint, there were 66 (60%) patients with hematocrit control on the Jakafi arm vs. 21 (19%) patients on best available therapy at Week 32; 51 (77% of hematocrit responders) patients on the Jakafi arm maintained hematocrit control through Week 80. There were 44 (40%) patients with spleen volume reduction from baseline greater than or equal to 35% on the Jakafi arm vs. 1 (< 1%) patient on best available therapy at Week 32; 43 (98% of spleen volume reduction responders) patients on the Jakafi arm maintained spleen volume reduction through Week 80.

14.3 Acute Graft-Versus-Host Disease

Study 4 (NCT02953678) was an open-label, single-arm, multicenter study of Jakafi for treatment of patients with steroid-refractory aGVHD Grades 2 to 4 (Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) criteria) occurring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Jakafi was administered at 5 mg twice daily, and the dose could be increased to 10 mg twice daily after 3 days in the absence of toxicity.

There were 49 patients with aGVHD refractory to steroids alone. These patients had a median age of 57 years (range, 18-72 years), 47% were male, 92% were Caucasian, and 14% were Hispanic. At baseline, aGVHD was Grade 2 in 27%, Grade 3 in 55%, and Grade 4 in 18%; 84% had visceral GVHD; the median MAGIC biomarker score was 0.47 (range, 0.10-0.92); and the median ST2 level was 334 mcg/L (range, 55-1286 mcg/L). The median duration of prior corticosteroid exposure at baseline was 15 days (range: 3 – 106 days).

The efficacy of Jakafi was based on Day-28 overall response rate (ORR) (complete response, very good partial response or partial response by Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) criteria) and the duration of response. The ORR results are presented in Table 23; Day-28 ORR was 100% for Grade 2 GVHD, 40.7% for Grade 3 GVHD, and 44.4% for Grade 4 GVHD.

The median duration of response, calculated from Day-28 response to progression, new salvage therapy for aGVHD or death from any cause (with progression being defined as worsening by one stage in any organ without improvement in other organs in comparison to prior response assessment) was 16 days (95% CI 9, 83). Also, for the Day-28 responders, the median time from Day-28 response to either death or need for new therapy for aGVHD (additional salvage therapy or increase in steroids) was 173 days (95% CI 66, NE).

Table 23: Day-28 Overall Response Rate for Patients with Steroid-Refractory Acute GVHD in Study 4

	Refractory to Steroids Alone (n=49)
Overall Response (%) (95% CI)	28 (57.1%) (42.2, 71.2)
Complete Response	15 (30.6%)
Very Good Partial Response	2 (4.1%)
Partial Response	11 (22.4%)

14.4 Chronic Graft-Versus-Host Disease

Study 5 (REACH-3; NCT03112603) was a randomized, open-label, multicenter study of Jakafi in comparison to best available therapy (BAT) for treatment of corticosteroid-refractory cGVHD after allogeneic stem cell transplantation. Eligible patients were ≥ 12 years old with moderate or severe cGVHD as defined by NIH Consensus Criteria requiring additional therapy after failure of corticosteroid therapy and no more than one additional salvage treatment. Patients were excluded if they had ANC < 1 Gi/L and platelet count < 25 Gi/L, estimated creatinine clearance < 30 ml/min, progressive onset cGVHD, oxygen saturation < 90%, total bilirubin > 2 mg/dL, or diarrhea due to GVHD.

A total of 329 patients were randomized 1:1 to receive either Jakafi 10 mg twice daily (n=165) or BAT (n=164). BAT was selected by the investigator prior to randomization and included the following treatments: extracorporeal photopheresis (ECP), low-dose methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), mTOR inhibitors (everolimus or sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib, or ibrutinib. Randomization was stratified by cGVHD severity (moderate versus severe). On Cycle 7 Day 1 and thereafter, patients randomized to BAT could cross over to Jakafi if they had disease progression, mixed response, unchanged response, cGVHD flare, or toxicity to BAT. All patients also received standard supportive care, including anti-infective medications. GVHD prophylaxis and cGVHD treatment medications initiated before randomization, including systemic corticosteroids, calcineurin inhibitors, and topical or inhaled corticosteroid therapy, were allowed to be continued per institutional guidelines. Table 24 shows the demographics and baseline disease characteristics of the randomized population.

Table 24: REACH-3: Demographics and Baseline Chronic GVHD Characteristics

	Jakafi (N=165)	**Best Available Therapy (N=164)**
Median Age, Years (range)	49 (13, 73)	50 (12, 76)
Age 12 to < 18 Year, n (%)	4 (2)	8 (5)
Age > 65 Years, n (%)	18 (11)	22 (13)
Male, n (%)	109 (66)	92 (56)
Race, n (%)		
White	116 (70)	132 (81)
Black	2 (1)	0
Asian	33 (20)	21 (13)
American Indian or Alaska native	2 (1)	0
Other	9 (6)	4 (2)
Unknown	3 (2)	7 (4)
Median (range) time (days) from cGVHD diagnosis to randomization	174 (7-2017)	150 (10-1947)
Prior Therapy		
No prior treatment for cGVHD	2 (1)	1 (1)
Failed first-line steroids alone	115 (70)	125 (76)
Failed first-line combination including steroids	42 (25)	30 (18)
Failed two lines of therapy	6 (4)	8 (5)
≥ 4 Organs involved, n (%)	67 (41)	63 (38)
Severe cGVHD, n (%)	86 (52)	79 (48)
Median (range) cGVHD Total Symptom Score	19 (0-80)	18 (1-54)
Median (range) corticosteroid dose at baseline (PE mg/kg)[a]	0.29 (0.01-1.81)	0.26 (0.06-1.21)

[a] Prednisone equivalent milligrams/kilogram

The efficacy of Jakafi was based on overall response rate (ORR) through Cycle 7 Day 1, where overall response included complete response or partial response according to the 2014 NIH Response Criteria and durability of the response. The ORR results are presented in Table 25; the difference in ORR between Jakafi and BAT arms was 13% (95% CI 3%, 23%). The median time to first response in the responders was 3 weeks (range, 2 to 24) for the Jakafi arm and 4 weeks (range, 2 to 25) for the BAT arm. The median duration of response, calculated from first response to progression, death, or new systemic therapies for cGVHD, was 4.2 months (95% CI 3.2, 6.7) for the Jakafi arm and 2.1 months (95% CI 1.6, 3.2) for the BAT arm; and the

median time from first response to death or new systemic therapies for cGVHD was 25 months (95% CI 16.8, NE) for the Jakafi arm and 5.6 months (95% CI 4.1, 7.8) for the BAT arm.

Table 25: Overall Response Rate through Cycle 7 Day 1 for Patients with Chronic GVHD in Study 5

	Jakafi (N=165)	**Best Available Therapy (N=164)**
Overall Response (%) (95% CI)[a]	116 (70%) (63%, 77%)	94 (57%) (49%, 65%)
Complete Response (%)	14 (8%)	8 (5%)
Partial Response (%)	102 (62%)	86 (52%)

[a] 95% CI of Overall Response Rate is estimated using Clopper-Pearson method.

ORR results were supported by exploratory analyses of patient-reported symptom severity which showed at least a 7-point decrease in the cGVHD Total Symptom Score at any time through Cycle 7 Day 1 in 66 (40%; 95% CI 32, 48) patients in the Jakafi arm and 47 (29%; 95% CI 22, 36) patients in the BAT arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Jakafi (ruxolitinib) Tablets are available as follows:

Jakafi Trade Presentations

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Thrombocytopenia, Anemia and Neutropenia

Inform patients that Jakafi is associated with thrombocytopenia, anemia and neutropenia, and of the need to monitor complete blood counts before and during treatment. Advise patients to observe for and report bleeding *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections

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

Inform patients regarding the early signs and symptoms of herpes zoster and of progressive multifocal leukoencephalopathy, and advise patients to seek advice of a clinician if such symptoms are observed *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Symptom Exacerbation Following Interruption or Discontinuation of Treatment with Jakafi

Inform patients that after discontinuation of treatment, signs and symptoms from myeloproliferative neoplasms are expected to return. Instruct patients not to interrupt or discontinue Jakafi therapy without consulting their physician *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Non-Melanoma Skin Cancer

Inform patients that Jakafi may increase their risk of certain non-melanoma skin cancers. Advise patients to inform their healthcare provider if they have ever had any type of skin cancer or if they observe any new or changing skin lesions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Lipid Elevations

Inform patients that Jakafi may increase blood cholesterol, and of the need to monitor blood cholesterol levels *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Advise patients that events of major adverse cardiovascular events (MACE) including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death, have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated. Advise patients, especially current or past smokers or patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Thrombosis

Advise patients that events of DVT and PE have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated. Advise patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Secondary Malignancies

Advise patients, especially current or past smokers and patients with a known secondary malignancy (other than a successfully treated NMSC), that lymphoma and other malignancies (excluding NMSC) have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which Jakafi is not indicated *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Drug-Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all medications they are taking, including over-the-counter medications, herbal products and dietary supplements *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Dialysis

Inform patients on dialysis that their dose should not be taken before dialysis but only following dialysis *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Lactation

Inform women not to breastfeed during treatment with Jakafi and for two weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Compliance

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

Manufactured for:
Incyte Corporation
1801 Augustine Cut-off
Wilmington, DE 19803

Jakafi is a registered trademark of Incyte. All rights reserved.
U.S. Patent Nos. 7598257; 8415362; 8722693; 8822481; 8829013; 9079912; 9814722; 10016429
© 2011-2022 Incyte Corporation. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
Jakavi 10 mg tablets
Jakavi 15 mg tablets
Jakavi 20 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Jakavi 5 mg tablets
Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect
Each tablet contains 71.45 mg lactose monohydrate.

Jakavi 10 mg tablets
Each tablet contains 10 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect
Each tablet contains 142.90 mg lactose monohydrate.

Jakavi 15 mg tablets
Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect
Each tablet contains 214.35 mg lactose monohydrate.

Jakavi 20 mg tablets
Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

Excipient with known effect
Each tablet contains 285.80 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Jakavi 5 mg tablets
Round curved white to almost white tablets of approximately 7.5 mm in diameter with “NVR” debossed on one side and “L5” debossed on the other side.

Jakavi 10 mg tablets
Round curved white to almost white tablets of approximately 9.3 mm in diameter with “NVR” debossed on one side and “L10” debossed on the other side.

Jakavi 15 mg tablets
Ovaloid curved white to almost white tablets of approximately 15.0 x 7.0 mm with “NVR” debossed on one side and “L15” debossed on the other side.

Jakavi 20 mg tablets
Elongated curved white to almost white tablets of approximately 16.5 x 7.4 mm with “NVR” debossed one one side and “L20” debossed on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Myelofibrosis (MF)

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

Polycythaemia vera (PV)

Jakavi is indicated for the treatment of adult patients with polycythaemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea.

Graft versus host disease (GvHD)

Jakavi is indicated for the treatment of patients aged 12 years and older with acute graft versus host disease or chronic graft versus host disease who have inadequate response to corticosteroids or other systemic therapies (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

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

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

Posology

Starting dose
The recommended starting dose of Jakavi in myelofibrosis (MF) is based on platelet counts (see Table 1):

Table 1 Starting doses in myelofibrosis

Platelet count	Starting dose
Greater than 200,000/mm^3	20 mg orally twice daily
100,000 to 200,000/mm^3	15 mg orally twice daily
75,000 to less than 100,000/mm^3	10 mg orally twice daily
50,000 to less than 75,000/mm^3	5 mg orally twice daily

The recommended starting dose of Jakavi in polycythaemia vera (PV) is 10 mg given orally twice daily.

The recommended starting dose of Jakavi in acute and chronic graft versus host disease (GvHD) is 10 mg given orally twice daily. Jakavi can be added to the continued use of corticosteroids and/or calcineurin inhibitors (CNIs).

Dose modifications
Doses may be titrated based on efficacy and safety.

Myelofibrosis and polycythaemia vera
If efficacy is considered insufficient and blood counts are adequate, doses may be increased by a maximum of 5 mg twice daily, up to the maximum dose of 25 mg twice daily.

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

Treatment should be discontinued for platelet counts less than 50,000/mm^3 or absolute neutrophil counts less than 500/mm^3. In PV, treatment should also be interrupted when haemoglobin is below 8 g/dl. After recovery of blood counts above these levels, dosing may be re-started at 5 mg twice daily and gradually increased based on careful monitoring of complete blood cell count, including a white blood cell count differential.

Dose reductions should be considered if the platelet count decreases during treatment as outlined in Table 2, with the goal of avoiding dose interruptions for thrombocytopenia.

Table 2 Dosing recommendation for MF patients with thrombocytopenia

	Dose at time of platelet decline				
	25 mg twice daily	20 mg twice daily	15 mg twice daily	10 mg twice daily	5 mg twice daily
Platelet count	**New dose**				
100,000 to <125,000/mm^3	20 mg twice daily	15 mg twice daily	No change	No change	No change
75,000 to <100,000/mm^3	10 mg twice daily	10 mg twice daily	10 mg twice daily	No change	No change
50,000 to <75,000/mm^3	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	5 mg twice daily	No change
Less than 50,000/mm^3	Hold	Hold	Hold	Hold	Hold

In PV, dose reductions should also be considered if haemoglobin decreases below 12 g/dl and is recommended if it decreases below 10 g/dl.

Graft versus host disease
Dose reductions and temporary interruptions of treatment may be needed in GvHD-patients with thrombocytopenia, neutropenia, or elevated total bilirubin after standard supportive therapy including growth-factors, anti-infective therapies and transfusions. One dose level reduction step is recommended (10 mg twice daily to 5 mg twice daily or 5 mg twice daily to 5 mg once daily). In patients who are unable to tolerate Jakavi at a dose of 5 mg once daily, treatment should be interrupted. Detailed dosing recommendations are provided in Table 3.

Table 3 Dosing recommendations during ruxolitinib therapy for GvHD patients with thrombocytopenia, neutropenia or elevated total bilirubin

Laboratory parameter	**Dosing recommendation**
Platelet count <20,000/mm^3	Reduce Jakavi by one dose level. If platelet count ≥20,000/mm^3 within seven days, dose may be increased to initial dose level, otherwise maintain reduced dose.
Platelet count <15,000/mm^3	Hold Jakavi until platelet count ≥20,000/mm^3, then resume at one lower dose level.
Absolute neutrophil count (ANC) ≥500/mm^3 to <750/mm^3	Reduce Jakavi by one dose level. Resume at initial dose level if ANC >1,000/mm^3.
Absolute neutrophil count <500/mm^3	Hold Jakavi until ANC >500/mm^3, then resume at one lower dose level. If ANC >1,000/mm^3, dosing may resume at initial dose level.
Total bilirubin elevation not caused by GvHD (no liver GvHD)	>3.0 to 5.0 x upper limit of normal (ULN): Continue Jakavi at one lower dose level until ≤3.0 x ULN.
	>5.0 to 10.0 x ULN: Hold Jakavi up to 14 days until total bilirubin ≤3.0 x ULN. If total bilirubin ≤3.0 x ULN dosing may resume at current dose. If not ≤3.0 x ULN after 14 days, resume at one lower dose level.
	>10.0 x ULN: Hold Jakavi until total bilirubin ≤3.0 x ULN, then resume at one lower dose level.
Total bilirubin elevation caused by GvHD (liver GvHD)	>3.0 x ULN: Continue Jakavi at one lower dose level until total bilirubin ≤3.0 x ULN.

Dose adjustment with concomitant strong CYP3A4 inhibitors or dual CYP2C9/3A4 inhibitors
When ruxolitinib is administered with strong CYP3A4 inhibitors or dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole) the unit dose of ruxolitinib should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily (see section 4.5). The concomitant use of ruxolitinib with fluconazole doses greater than 200 mg daily should be avoided.

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

Special populations

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

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) the recommended starting dose based on platelet count for MF patients should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. The recommended starting dose for PV and GvHD patients with severe renal impairment is 5 mg twice daily. Patients should be carefully monitored with regard to safety and efficacy during ruxolitinib treatment.

There are limited data to determine the best dosing options for patients with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations based on available data in this population suggest that the starting dose for MF patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 15-20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. A single dose of 15 mg is recommended for MF patients with platelet count between 100,000/mm^3 and 200,000/mm^3. A single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart is recommended for MF patients with platelet count of >200,000/mm^3. Subsequent doses (single administration or two doses of 10 mg given 12 hours apart) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session.

The recommended starting dose for PV patients with ESRD on haemodialysis is a single dose of 10 mg or two doses of 5 mg given 12 hours apart, to be administered post-dialysis and only on the day of haemodialysis. These dose recommendations are based on simulations and any dose modification in ESRD should be followed by careful monitoring of safety and efficacy in individual patients. No data is available for dosing patients who are undergoing peritoneal dialysis or continuous venovenous haemofiltration (see section 5.2).

There are no data for GvHD patients with ESRD.

Hepatic impairment
In MF patients with any hepatic impairment the recommended starting dose based on platelet count should be reduced by approximately 50% to be administered twice daily. Subsequent doses should be adjusted based on careful monitoring of safety and efficacy. The recommended starting dose is 5 mg twice daily for PV patients. Patients diagnosed with hepatic impairment while receiving ruxolitinib should have complete blood counts, including a white blood cell count differential, monitored at least every one to two weeks for the first 6 weeks after initiation of therapy with ruxolitinib and as clinically indicated thereafter once their liver function and blood counts have been stabilised. Ruxolitinib dose can be titrated to reduce the risk of cytopenia.

In patients with mild, moderate or severe hepatic impairment not related to GvHD, the starting dose of ruxolitinib should be reduced by 50% (see section 5.2).

In patients with GvHD liver involvement and an increase of total bilirubin to >3 x ULN, blood counts should be monitored more frequently for toxicity and a dose reduction by one dose level is recommended.

Elderly patients (≥65 years)
No additional dose adjustments are recommended for elderly patients.

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

In paediatric patients (12 years of age and older) with GvHD, the safety and efficacy of Jakavi are supported by evidence from the randomised phase 3 studies REACH2 and REACH3. The Jakavi dose in paediatric patients with GvHD aged 12 years and older is the same as in adults. The safety and efficacy of Jakavi have not been established in patients less than 12 years of age.

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

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

In GvHD, tapering of Jakavi may be considered in patients with a response and after having discontinued corticosteroids. A 50% dose reduction of Jakavi every two months is recommended. If signs or symptoms of GvHD reoccur during or after the taper of Jakavi, re-escalation of treatment should be considered.

Method of administration

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

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

4.3 Contraindications

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

Pregnancy and lactation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Myelosuppression

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

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

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

Patients developing anaemia may require blood transfusions. Dose modifications or interruption for patients developing anaemia may also need to be considered.

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

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

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

Infections

Serious bacterial, mycobacterial, fungal, viral and other opportunistic infections have occurred in patients treated with Jakavi. Patients should be assessed for the risk of developing serious infections. Physicians should carefully observe patients receiving Jakavi for signs and symptoms of infections and initiate appropriate treatment promptly. Treatment with Jakavi should not be started until active serious infections have resolved.

Tuberculosis has been reported in patients receiving Jakavi. Before starting treatment, patients should be evaluated for active and inactive ("latent") tuberculosis, as per local recommendations. This can include medical history, possible previous contact with tuberculosis, and/or appropriate screening such as lung x-ray, tuberculin test and/or interferon-gamma release assay, as applicable. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

Hepatitis B viral load (HBV-DNA titre) increases, with and without associated elevations in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, have been reported in patients with chronic HBV infections taking Jakavi. It is recommended to screen for HBV prior to commencing treatment with Jakavi. Patients with chronic HBV infection should be treated and monitored according to clinical guidelines.

Herpes zoster

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

Progressive multifocal leukoencephalopathy

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

Non-melanoma skin cancer

Non-melanoma skin cancers (NMSCs), including basal cell, squamous cell, and Merkel cell carcinoma, have been reported in patients treated with ruxolitinib. Most of the MF and PV patients had histories of extended treatment with hydroxyurea and prior NMSC or pre-malignant skin lesions. A causal relationship to ruxolitinib has not been established. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

Lipid abnormalities/elevations

Treatment with Jakavi has been associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides. Lipid monitoring and treatment of dyslipidaemia according to clinical guidelines is recommended.

Special populations

Renal impairment
The starting dose of Jakavi should be reduced in patients with severe renal impairment. For patients with end-stage renal disease on haemodialysis the starting dose should be based on platelet counts for MF patients, while the recommended starting dose is a single dose of 10 mg for PV patients (see section 4.2). Subsequent doses (single dose of 20 mg or two doses of 10 mg given 12 hours apart in MF patients; single dose of 10 mg or two doses of 5 mg given 12 hours apart in PV patients) should be administered only on haemodialysis days following each dialysis session. Additional dose modifications should be made with careful monitoring of safety and efficacy (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment
The starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% in MF and PV patients with hepatic impairment. Further dose modifications should be based on the safety and efficacy of the medicinal product. In GvHD patients with hepatic impairment not related to GvHD, the starting dose of Jakavi should be reduced by approximately 50% (see sections 4.2 and 5.2).

Interactions

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

The concomitant use of cytoreductive therapies with Jakavi was associated with manageable cytopenias (see section 4.2 for dose modifications during cytopenias).

Withdrawal effects

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

Excipients

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

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

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

Interactions resulting in dose reduction of ruxolitinib

CYP3A4 inhibitors
Strong CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, boceprevir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole)
In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 33% and 91%, respectively, than with ruxolitinib alone. The half-life was prolonged from 3.7 to 6.0 hours with concurrent ketoconazole administration.

When administering ruxolitinib with strong CYP3A4 inhibitors the unit dose of ruxolitinib should be reduced by approximately 50%, to be administered twice daily.

Patients should be closely monitored (e.g. twice weekly) for cytopenias and dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

Dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors
In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with a dual CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor, fluconazole, resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 47% and 232%, respectively, than with ruxolitinib alone.

50% dose reduction should be considered when using medicinal products which are dual inhibitors of CYP2C9 and CYP3A4 enzymes (e.g. fluconazole). Avoid the concomitant use of ruxolitinib with fluconazole doses greater than 200 mg daily.

Enzyme inducers

CYP3A4 inducers (such as, but not limited to, avasimibe, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin (rifampicin), St.John's wort (Hypericum perforatum))
Patients should be closely monitored and the dose titrated based on safety and efficacy (see section 4.2).

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

Other interactions to be considered affecting ruxolitinib

Mild or moderate CYP3A4 inhibitors (such as, but not limited to, ciprofloxacin, erythromycin, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidine)
In healthy subjects co-administration of ruxolitinib (10 mg single dose) with erythromycin 500 mg twice daily for four days resulted in ruxolitinib C_{max} and AUC that were higher by 8% and 27%, respectively, than with ruxolitinib alone.

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

Effects of ruxolitinib on other medicinal products

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

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

A study in healthy subjects indicated that ruxolitinib did not inhibit the metabolism of the oral CYP3A4 substrate midazolam. Therefore, no increase in exposure of CYP3A4 substrates is anticipated when combining them with ruxolitinib. Another study in healthy subjects indicated that ruxolitinib does not affect the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel. Therefore, it is not anticipated that the contraceptive efficacy of this combination will be compromised by co-administration of ruxolitinib.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Animal studies have shown that ruxolitinib is embryotoxic and foetotoxic. Teratogenicity was not observed in rats or rabbits. However, the exposure margins compared to the highest clinical dose were low and the results are therefore of limited relevance for humans (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As a precautionary measure, the use of Jakavi during pregnancy is contraindicated (see section 4.3).

Women of childbearing potential/Contraception

Women of child-bearing potential should use effective contraception during the treatment with Jakavi. In case pregnancy should occur during treatment with Jakavi, a risk/benefit evaluation must be carried out on an individual basis with careful counselling regarding potential risks to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

Haematological adverse drug reactions (any Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade) included anaemia (83.8%), thrombocytopenia (80.5%) and neutropenia (20.8%).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia are dose-related effects.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were bruising (33.3%), other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria) (24.3%) and dizziness (21.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities identified as adverse reactions were increased alanine aminotransferase (40.7%), increased aspartate aminotransferase (31.5%) and hypertriglyceridaemia (25.2%). In phase 3 clinical studies in MF, neither CTCAE grade 3 or 4 hypertriglyceridaemia or increased aspartate aminotransferase, nor CTCAE grade 4 increased alanine aminotransferase or hypercholesterolaemia were observed.

Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 30.0% of patients.

Polycythaemia vera
The most frequently reported adverse drug reactions were anaemia and increased alanine aminotransferase.

Haematological adverse reactions (any CTCAE grade) included anaemia (61.8%), thrombocytopenia (25.0%) and neutropenia (5.3%). Anaemia and thrombocytopenia CTCAE grade 3 or 4 were reported in 2.9% and 2.6% of the patients, respectively.

The three most frequent non-haematological adverse reactions were weight gain (20.3%), dizziness (19.4%) and headache (17.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities (any CTCAE grade) identified as adverse reactions were increased alanine aminotransferase (45.3%), increased aspartate aminotransferase (42.6%), and hypercholesterolaemia (34.7%). No CTCAE grade 4 increased alanine aminotransferase or hypercholesterolaemia, and one CTCAE grade 4 increased aspartate aminotransferase were observed.

Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 19.4% of patients.

Acute GvHD
The most frequently reported overall adverse drug reactions were thrombocytopenia, anaemia and neutropenia.

Haematological laboratory abnormalities identified as adverse drug reactions included thrombocytopenia (85.2%), anaemia (75.0%) and neutropenia (65.1%). Grade 3 anaemia was reported in 47.7% of patients (grade 4 not applicable per CTCAE v4.03). Grade 3 and 4 thrombocytopenia were reported in 31.3% and 47.7% of patients, respectively.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were cytomegalovirus (CMV) infection (32.3%), sepsis (25.4%) and urinary tract infections (17.9%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities identified as adverse drug reactions were increased alanine aminotransferase (54.9%), increased aspartate aminotransferase (52.3%) and hypercholesterolaemia (49.2%). The majority were of grade 1 and 2.

Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 29.4% of patients.

Chronic GvHD
The most frequently reported overall adverse drug reactions were anaemia, hypercholesterolemia and increased aspartate aminotransferase.

Haematological laboratory abnormalities identified as adverse drug reactions included anaemia (68.6%), thrombocytopenia (34.4%) and neutropenia (36.2%). Grade 3 anaemia was reported in 14.8% of patients (grade 4 not applicable per CTCAE v4.03). Grade 3 and 4 neutropenia were reported in 9.5% and 6.7% of patients, respectively.

The three most frequent non-haematological adverse drug reactions were hypertension (15.0%), headache (10.2%) and urinary tract infections (9.3%).

The three most frequent non-haematological laboratory abnormalities identified as adverse drug reactions were hypercholesterolaemia (52.3%), increased aspartate aminotransferase (52.2%) and increased alanine aminotransferase (43.1%). The majority were grade 1 and 2.

Discontinuation due to adverse events, regardless of causality, was observed in 18.1% of patients.

Tabulated list of adverse drug reactions from clinical studies

The safety of Jakavi in MF patients was evaluated using the long-term follow-up data from two phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) including data from patients initially randomised to ruxolitinib (n=301) and patients who received ruxolitinib after crossing over from control treatments (n=156). The median exposure upon which the adverse drug reaction frequency categories for MF patients are based was 30.5 months (range 0.3 to 68.1 months).

The safety of Jakavi in PV patients was evaluated using the long-term follow-up data from two phase 3 studies (RESPONSE, RESPONSE 2) including data from patients initially randomised to ruxolitinib (n=184) and patients who received ruxolitinib after crossing over from control treatments (n=156). The median exposure upon which the adverse drug reaction frequency categories for PV patients are based was 41.7 months (range 0.03 to 59.7 months).

The safety of Jakavi in acute GvHD patients was evaluated in the phase 3 study REACH2, including data from patients initially randomised to Jakavi (n=152) and patients who received Jakavi after crossing over from the best available therapy (BAT) arm (n=49). The median exposure upon which the adverse drug reaction frequency categories were based was 8.9 weeks (range 0.3 to 66.1 weeks).

The safety of Jakavi in chronic GvHD patients was evaluated in the phase 3 study REACH3, including data from patients initially randomised to Jakavi (n=165) and patients who received Jakavi after crossing over from BAT (n=61). The median exposure upon which the adverse drug reaction frequency categories were based was 41.4 weeks (range 0.7 to 127.3 weeks).

In the clinical study programme the severity of adverse drug reactions was assessed based on the CTCAE, defining grade 1=mild, grade 2=moderate, grade 3=severe, grade 4=life-threatening or disabling, grade 5=death.

Adverse drug reactions from clinical studies in MF and PV (Table 4) and in acute and chronic GvHD (Table 5) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4 Frequency category of adverse drug reactions reported in the phase 3 studies in MF and PV

Adverse drug reaction	**Frequency category for MF patients**	**Frequency category for PV patients**
Infections and infestations		
Urinary tract infections[d]	Very common	Very common
Herpes zoster[d]	Very common	Very common
Pneumonia	Very common	Common
Sepsis	Common	Uncommon
Tuberculosis	Uncommon	Not known[e]
HBV reactivation	Not known[e]	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders[a,d]		
Anaemia[a]		
CTCAE[c] grade 4 (<6.5g/dl)	Very common	Uncommon
CTCAE[c] grade 3 (<8.0 – 6.5g/dl)	Very common	Common
Any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Thrombocytopenia[a]		
CTCAE[c] grade 4 (<25,000/mm^3)	Common	Uncommon
CTCAE[c] grade 3 (50,000 – 25,000/mm^3)	Very common	Common
Any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Neutropenia[a]		
CTCAE[c] grade 4 (<500/mm^3)	Common	Uncommon
CTCAE[c] grade 3 (<1,000 – 500/mm^3)	Common	Uncommon

Any CTCAE[c] grade	Very common	Common
Pancytopenia[a,b]	Common	Common
Bleeding (any bleeding including intracranial, and gastrointestinal bleeding, bruising and other bleeding)	Very common	Very common
Bruising	Very common	Very common
Gastrointestinal bleeding	Very common	Common
Intracranial bleeding	Common	Uncommon
Other bleeding (including epistaxis, post-procedural haemorrhage and haematuria)	Very common	Very common
Metabolism and nutrition disorders		
Hypercholesterolaemia[a] any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Hypertriglyceridaemia[a] any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Weight gain	Very common	Very common
Nervous system disorders		
Dizziness	Very common	Very common
Headache	Very common	Very common
Gastrointestinal disorders		
Elevated lipase, any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Constipation	Very common	Very common
Flatulence	Common	Common
Hepatobiliary disorders		
Increased alanine aminotransferase[a]		
CTCAE[c] grade 3 (> 5x – 20 x ULN)	Common	Common
Any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Increased aspartate aminotransferase[a]		
Any CTCAE[c] grade	Very common	Very common
Vascular disorders		
Hypertension	Very common	Very common

[a] Frequency is based on new or worsened laboratory abnormalities compared to baseline.

[b] Pancytopenia is defined as haemoglobin level <100 g/l, platelet count <100x10^9/l, and neutrophil count <1.5x10^9/l (or low white blood cell count of grade 2 if neutrophil count is missing), simultaneously in the same lab assessment

[c] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0; grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life-threatening

[d] These ADRs are discussed in the text.

[e] ADR derived from post-marketing experience

Upon discontinuation, MF patients may experience a return of MF symptoms such as fatigue, bone pain, fever, pruritus, night sweats, symptomatic splenomegaly and weight loss. In clinical studies in MF the total symptom score for MF symptoms gradually returned to baseline value within 7 days after dose discontinuation (see section 4.4).

Table 5 Frequency category of adverse drug reactions reported in the phase 3 studies in GvHD

	Acute GvHD (REACH2)	Chronic GvHD (REACH3)
Adverse drug reaction	**Frequency category**	**Frequency category**
Infections and infestations		
CMV infections	Very common	Common
CTCAE[3] grade ≥3	Very common	Common
Sepsis	Very common	-
CTCAE grade ≥3	Very common	-
Urinary tract infections	Very common	Common
CTCAE grade ≥3	Common	Common
BK virus infections	-	Common
CTCAE grade ≥3	-	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders		
Thrombocytopenia[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Very common	Common
CTCAE grade 4	Very common	Very common
Anaemia[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Very common	Very common
Neutropenia[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Very common	Common
CTCAE grade 4	Very common	Common
Pancytopenia[1,2]	Very common	-
Metabolism and nutrition disorders		
Hypercholesterolaemia[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Common	Common
CTCAE grade 4	Common	Uncommon
Weight gain	-	Common
CTCAE grade ≥3	-	N/A[5]
Nervous system disorders		
Headache	Common	Very common
CTCAE grade ≥3	Uncommon	Common
Vascular disorders		
Hypertension	Very common	Very common
CTCAE grade ≥3	Common	Common
Gastrointestinal disorders		
Increased lipase[1]	-	Very common
CTCAE grade 3	-	Common
CTCAE grade 4	-	Uncommon
Increased amylase[1]	-	Very common
CTCAE grade 3	-	Common
CTCAE grade 4	-	Common
Nausea	Very common	-
CTCAE grade ≥3	Uncommon	-
Constipation	-	Common
CTCAE grade ≥3	-	N/A[5]

Hepatobiliary disorders		
Increased alanine aminotransferase[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Very common	Common
CTCAE grade 4	Common	Uncommon
Increased aspartate aminotransferase[1]	Very common	Very common
CTCAE grade 3	Common	Common
CTCAE grade 4	N/A[5]	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Increased blood creatine phosphokinase[1]	-	Very common
CTCAE grade 3	-	Common
CTCAE grade 4	-	Common
Renal and urinary disorders		
Increased blood creatinine[1]	-	Very common
CTCAE grade 3	-	Common
CTCAE grade 4	-	N/A[5]

[1] Frequency is based on new or worsened laboratory abnormalities compared to baseline.
[2] Pancytopenia is defined as haemoglobin level <100 g/l, platelet count <100 x 10^9/l, and neutrophil count <1.5 x 10^9/l (or low white blood cell count of grade 2 if neutrophil count is missing), simultaneously in the same laboratory assessment.
[3] CTCAE Version 4.03.
[4] Grade ≥3 sepsis includes 20 (10%) grade 5 events.
[5] Not applicable: no cases reported

Description of selected adverse drug reactions

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

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

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

In the randomised period of the pivotal studies, anaemia was less frequent in PV patients than in MF patients (40.8% versus 82.4%). In the PV population, the CTCAE grade 3 and 4 events were reported in 2.7%, while in the MF patients the frequency was 42.56%.

In the phase 3 acute and chronic GvHD studies, anaemia CTCAE grade 3 was reported in 47.7% and 14.8% of patients, respectively.

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

In the randomised period of the pivotal studies, the rate of patients experiencing thrombocytopenia was lower in PV (16.8%) patients compared to MF (69.8%) patients. The frequency of severe (i.e. CTCAE grade 3 and 4) thrombocytopenia was lower in PV (2.7%) than in MF (11.6%) patients.

In the phase 3 acute GvHD study, grade 3 and 4 thrombocytopenia was observed in 31.3% and 47.7% of patients, respectively. In the phase 3 chronic GvHD study, grade 3 and 4 thrombocytopenia was lower (5.9% and 10.7%) than in acute GvHD.

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

In the randomised period of the phase 3 studies in PV patients, neutropenia was reported in 1.6% of patients exposed to ruxolitinib compared to 7% in reference treatments. In the ruxolitinib arm one patient developed CTCAE grade 4 neutropenia. An extended follow-up of patients treated with ruxolitinib showed 2 patients reporting CTCAE grade 4 neutropenia.

In the phase 3 acute GvHD study, grade 3 and 4 neutropenia was observed in 17.9% and 20.6% of patients, respectively. In the phase 3 chronic GvHD study grade 3 and 4 neutropenia was lower (9.5% and 6.7%) than in acute GvHD.

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

During the long-term follow-up of phase 3 clinical studies in MF, the cumulative frequency of bleeding events increased proportionally to the increase in the follow-up time. Bruising events were the most frequently reported bleeding events (33.3%). Intracranial and gastrointestinal bleeding events were reported in 1.3% and 10.1% of patients respectively.

In the comparative period of phase 3 studies in PV patients, bleeding events (including intracranial and gastrointestinal, bruising and other bleeding events) were reported in 16.8% of patients treated with ruxolitinib, 15.3% of patients receiving best available therapy in RESPONSE study and 12.0% of patients receiving best available therapy in RESPONSE 2 study. Bruising was reported in 10.3% of patients treated with ruxolitinib, 8.1% of patients receiving best available therapy in RESPONSE study and 2.7% of patients receiving best available therapy in RESPONSE 2 study. No intracranial bleeding or gastrointestinal haemorrhage events were reported in patients receiving ruxolitinib. One patient treated with ruxolitinib experienced a grade 3 bleeding event (post-procedural bleeding); no grade 4 bleeding was reported. Other bleeding events (including events such as epistaxis, post-procedural haemorrhage, gingival bleeding) were reported in 8.7% of patients treated with ruxolitinib, 6.3% of patients treated with best available therapy in RESPONSE study and 6.7% of patients treated with best available therapy in RESPONSE 2 study.

During the long-term follow-up of phase 3 studies in PV, the cumulative frequency of bleeding events increased proportionally to the increase in the follow-up time. Bruising events were the most frequently reported bleeding events (17.4%). Intracranial and gastrointestinal bleeding events were reported in 0.3% and 3.5% of patients respectively.

In the comparative period of the phase 3 acute GvHD study, bleeding events were reported in 25.0% and 22.0% of patients in the ruxolitinib and BAT arms respectively. The sub-groups of bleeding events were generally similar between treatment arms: bruising events (5.9% in ruxolitinib vs. 6.7% in BAT arm), gastrointestinal events (9.2% vs. 6.7%) and other haemorrhage events (13.2% vs. 10.7%). Intracranial bleeding events were reported in 0.7% of patients in the BAT arm and in no patients in the ruxolitinib arm.

In the comparative period of the phase 3 chronic GvHD study, bleeding events were reported in 11.5% and 14.6% of patients in the ruxolitinib and BAT arms respectively. The sub-groups of bleeding events were generally similar between treatment arms: bruising events (4.2% in ruxolitinib vs. 2.5% in BAT arm), gastrointestinal events (1.2% vs. 3.2%) and other haemorrhage events (6.7% vs. 10.1%). No intracranial bleeding events were reported in either treatment arm.

Infections

In the phase 3 pivotal studies in MF, grade 3 or 4 urinary tract infection was reported in 1.0% of patients, herpes zoster in 4.3% and tuberculosis in 1.0%. In phase 3 clinical studies sepsis was reported in 3.0% of patients. An extended follow-up of patients treated with ruxolitinib showed no trends towards an increase in the rate of sepsis over time.

In the randomised period of the phase 3 studies in PV patients, one (0.5%) CTCAE grade 3 and no grade 4 urinary tract infection was reported. The rate of herpes zoster was similar in PV (4.3%) patients and MF (4.0%) patients. There was one report of CTCAE grade 3 post-herpetic neuralgia amongst the PV patients. Pneumonia was reported in 0.5% of patients treated with ruxolitinib compared to 1.6% of patients in reference treatments. No patients in the ruxolitinib arm reported sepsis or tuberculosis.

During long-term follow-up of phase 3 studies in PV, frequently reported infections were urinary tract infections (11.8%), herpes zoster (14.7%) and pneumonia (7.1%). Sepsis was reported in 0.6% of patients. No patients reported tuberculosis in long-term follow-up.

In the phase 3 acute GvHD study, during the *comparative period*, urinary tract infections were reported in 9.9% (grade ≥3, 3.3%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 10.7% (grade ≥3, 6.0%) in the BAT arm. CMV infections were reported in 28.3% (grade ≥3, 9.3%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 24.0% (grade ≥3, 10.0%) in the BAT arm. Sepsis events were reported in 12.5% (grade ≥3, 11.1%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 8.7% (grade ≥3, 6.0%) in the BAT arm. BK virus infection was reported only in the ruxolitinib arm in 3 patients with one grade 3 event. During *extended follow-up* of patients treated with ruxolitinib, urinary tract infections were reported in 17.9% (grade ≥3, 6.5%) of patients and CMV infections were reported in 32.3% (grade ≥3, 11.4%) of patients. CMV infection with organ involvement was seen in very few patients; CMV colitis, CMV enteritis and CMV gastrointestinal infection of any grade were reported in four, two and one patients, respectively. Sepsis events, including septic shock, of any grade were reported in 25.4% (grade ≥3, 21.9%) of patients.

In the phase 3 chronic GvHD study, during the *comparative period*, urinary tract infections were reported in 8.5% (grade ≥3, 1.2%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 6.3% (grade ≥3, 1.3%) in the BAT arm. BK virus infection was reported in 5.5% (grade ≥3, 0.6%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 1.3% in the BAT arm. CMV infections were reported in 9.1% (grade ≥3, 1.8%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 10.8% (grade ≥3, 1.9%) in the BAT arm. Sepsis events were reported in 2.4% (grade ≥3, 2.4%) of patients in the ruxolitinib arm compared to 6.3% (grade ≥3, 5.7%) in the BAT arm. During *extended follow-up* of patients treated with ruxolitinib, urinary tract infections and BK virus infections were reported in 9.3% (grade ≥3, 1.3%) and 4.9% (grade ≥3, 0.4%) of patients, respectively. CMV infections and sepsis events were reported in 8.8% (grade ≥3, 1.3%) and 3.5% (grade ≥3, 3.5%) of patients, respectively.

Elevated lipase

In the randomised period of the RESPONSE study, the worsening of lipase values was higher in the ruxolitinib arm compared to the control arm, mainly due to the differences among grade 1 elevations (18.2% vs 8.1%). Grade ≥2 elevations were similar between treatment arms. In RESPONSE 2, the frequencies were comparable between the ruxolitinib and the control arm (10.8% vs 8%). During long-term follow-up of phase 3 PV studies, 7.4% and 0.9% of patients reported grade 3 and grade 4 elevation of lipase values. No concurrent signs and symptoms of pancreatitis with elevated lipase values were reported in these patients.

In phase 3 studies in MF, high lipase values were reported in 18.7% and 19.3% of patients in the ruxolitinib arms compared to 16.6% and 14.0% in the control arms in COMFORT-I and COMFORT-II studies, respectively. In patients with elevated lipase values, no concurrent signs and symptoms of pancreatitis were reported.

In the *comparative period* of the phase 3 acute GvHD study, new or worsened lipase values were reported in 19.7% of patients in the ruxolitinib arm compared to 12.5% in the BAT arm; corresponding grade 3 (3.1% vs 5.1%) and grade 4 (0% vs 0.8%) increases were similar. During *extended follow-up* of patients treated with ruxolitinib, increased lipase values were reported in 32.2% of patients; grade 3 and 4 were reported in 8.7% and 2.2% of patients respectively.

In the *comparative period* of the phase 3 chronic GvHD study, new or worsened lipase values were reported in 32.1% of patients in the ruxolitinib arm compared to 23.5% in the BAT arm; corresponding grade 3 (10.6% vs 6.2%) and grade 4 (0.6% vs 0%) increases were similar. During *extended follow-up* of patients treated with ruxolitinib, increased lipase values were reported in 35.9% of patients; grade 3 and 4 were observed in 9.5% and 0.4% of patients, respectively.

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

In the randomised period of the pivotal study in PV patients, the mean systolic blood pressure increased by 0.65 mmHg in the ruxolitinib arm versus a decrease of 2 mmHg in the BAT arm.

Paediatric patients
A total of 20 patients aged 12 to <18 years with GvHD were analysed for safety: 9 patients (5 in the ruxolitinib arm and 4 in the BAT arm) in the study REACH2 and 11 patients (4 in the ruxolitinib arm and 7 in the BAT arm) in the study REACH3. Based on the similar exposure observed in adolescents and adults, the safety of ruxolitinib at the recommended dose of 10 mg twice daily is similar in frequency and severity.

Elderly
A total of 29 patients in study REACH2 and 25 patients in REACH3 aged >65 years and treated with ruxolitinib were analysed for safety. Overall, no new safety concerns were identified and the safety profile in patients >65 years old is generally consistent with that of patients aged 18-65 years old.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of ruxolitinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EJ01

Mechanism of action

Ruxolitinib is a selective inhibitor of the Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 and JAK2 (IC_{50} values of 3.3 nM and 2.8 nM for JAK1 and JAK2 enzymes, respectively). These mediate the signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function.

MF and PV are myeloproliferative neoplasms known to be associated with dysregulated JAK1 and JAK2 signalling. The basis for the dysregulation is believed to include high levels of circulating cytokines that activate the JAK-STAT pathway, gain-of-function mutations such as JAK2V617F, and silencing of negative regulatory mechanisms. MF patients exhibit dysregulated JAK signalling regardless of JAK2V617F mutation status. Activating mutations in JAK2 (V617F or exon 12) are found in >95% of PV patients.

Ruxolitinib inhibits JAK-STAT signalling and cell proliferation of cytokine-dependent cellular models of haematological malignancies, as well as of Ba/F3 cells rendered cytokine-independent by expressing the JAK2V617F mutated protein, with IC_{50} ranging from 80-320 nM.

JAK-STAT signalling pathways play a role in regulating the development, proliferation, and activation of several immune cell types important for GvHD pathogenesis.

Pharmacodynamic effects

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

Baseline elevations in inflammatory markers associated with constitutional symptoms such as TNFα, IL-6 and CRP in subjects with MF were decreased following treatment with ruxolitinib. MF patients did not become refractory to the pharmacodynamic effects of ruxolitinib treatment over time. Similarly, patients with PV also presented with baseline elevations in inflammatory markers and these markers were decreased following treatment with ruxolitinib.

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

Clinical efficacy and safety

Myelofibrosis
Two randomised phase 3 studies (COMFORT-I and COMFORT-II) were conducted in patients with MF (primary MF, post-polycythaemia vera MF or post-essential thrombocythaemia MF). In both studies, patients had palpable splenomegaly at least 5 cm below the costal margin and risk category of intermediate-2 or high risk based on the International Working Group (IWG) Consensus Criteria. The starting dose of Jakavi was based on platelet count. Patients with platelet counts ≤100,000/mm^3 were not eligible for enrolment in COMFORT studies but 69 patients were enrolled in the EXPAND study, a Phase Ib, open label, dose-finding study in patients with MF (primary MF, post-polycythaemia vera MF or post-essential thrombocythaemia MF) and baseline platelet counts ≥50,000 and <100,000/mm^3.

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

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

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

Secondary endpoints included proportion of patients achieving a ≥35% reduction of spleen volume from baseline at week 24 and duration of maintenance of a ≥35% reduction from baseline spleen volume.

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

Table 6 Percentage of patients with ≥35% reduction from baseline in spleen volume at week 24 in COMFORT-I and at week 48 in COMFORT-II (ITT)

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

A significantly higher proportion of patients in the Jakavi group achieved ≥35% reduction from baseline in spleen volume (Table 6) regardless of the presence or absence of the JAK2V617F mutation (Table 7) or the disease subtype (primary MF, post-polycythaemia vera MF, post-essential thrombocythaemia MF).

Table 7 Percentage of patients with ≥35% reduction from baseline in spleen volume by JAK mutation status (safety set)

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

The probability of maintaining spleen response (≥35% reduction) to Jakavi for at least 24 weeks was 89% in COMFORT-I and 87% in COMFORT-II; 52% maintained spleen responses for at least 48 weeks in COMFORT-II.

In COMFORT-I, 45.9% subjects in the Jakavi group achieved a ≥50% improvement from baseline in the week 24 total symptom score (measured using MFSAF diary v2.0), as compared to 5.3% in the placebo group ($p<0.0001$ using chi-square test). The mean change in the global health status at week 24, as measured by EORTC QLQ C30 was +12.3 for Jakavi and -3.4 for placebo ($p<0.0001$).

In COMFORT-I, after a median follow-up of 34.3 months, the death rate in patients randomised to the ruxolitinib arm was 27.1% versus 35.1% in patients randomised to placebo; HR 0.687; 95% CI 0.459-1.029; p=0.0668.

In COMFORT-I, after a median follow–up of 61.7 months, the death rate in patients randomised to the ruxolitinib arm was 44.5% (69 of 155 patients) versus 53.2% (82 of 154) in patients randomised to placebo. There was a 31% reduction in the risk of death in the ruxolitinib arm as compared to placebo (HR 0.69; 95% CI 0.50-0.96; p=0.025).

In COMFORT-II, after a median follow-up of 34.7 months, the death rate in patients randomised to ruxolitinib was 19.9% versus 30.1% in patients randomised to best available treatment (BAT); HR 0.48; 95% CI 0.28-0.85; p=0.009. In both studies, the lower death rates noted in the ruxolitinib arm were predominantly driven by the results obtained in the post polycythaemia vera and post essential thrombocythaemia subgroups.

In COMFORT-II, after a median follow-up of 55.9 months, the death rate in patients randomised to the ruxolitinib arm was 40.4% (59 of 146 patients) versus 47.9% (35 of 73 patients) in patients randomized to best available therapy (BAT). There was a 33% reduction in risk of death in the ruxolitinib arm compared to the BAT arm (HR 0.67; 95% CI 0.44-1.02; p=0.062).

Polycythaemia vera

A randomised, open-label, active-controlled phase 3 study (RESPONSE) was conducted in 222 patients with PV who were resistant to or intolerant of hydroxyurea defined based on the European LeukemiaNet (ELN) international working group published criteria. 110 patients were randomised to the ruxolitinib arm and 112 patients to the BAT arm. The starting dose of Jakavi was 10 mg twice daily. Doses were then adjusted in individual patients based on tolerability and efficacy with a maximum dose of 25 mg twice daily. BAT was selected by the investigator on a patient-by-patient basis and included hydroxyurea (59.5%), interferon/pegylated interferon (11.7%), anagrelide (7.2%), pipobroman (1.8%) and observation (15.3%).

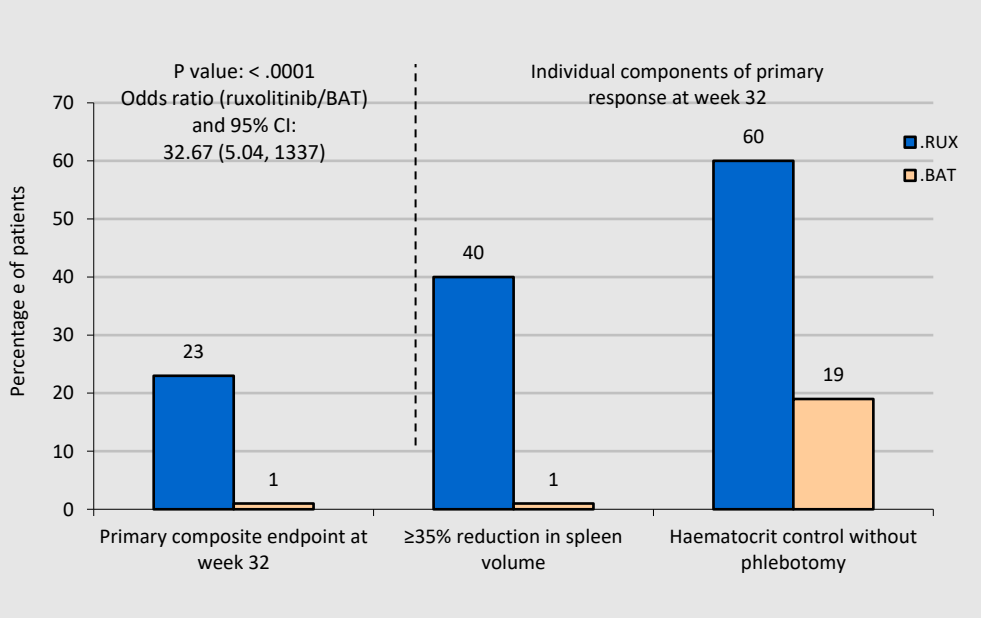
Baseline demographics and disease characteristics were comparable between the two treatments arms. The median age was 60 years (range 33 to 90 years). Patients in the ruxolitinib arm had PV diagnosis for a median of 8.2 years and had previously received hydroxyurea for a median of approximately 3 years. Most patients (>80%) had received at least two phlebotomies in the last 24 weeks prior to screening. Comparative data regarding long-term survival and incidence of disease complications is missing.

The primary composite endpoint was the proportion of patients achieving both an absence of phlebotomy eligibility (HCT control) and a ≥35% reduction in spleen volume from baseline at week 32. Phlebotomy eligibility was defined as a confirmed HCT of >45%, i.e. at least 3 percentage points higher than the HCT obtained at baseline or a confirmed HCT of >48%, depending on which was lower. Key secondary endpoints included the proportion of patients who achieved the primary endpoint and remained free from progression at week 48, as well as the proportion of patients achieving complete haematological remission at week 32.

The study met its primary objective and a higher proportion of patients in the Jakavi group achieved the primary composite endpoint and each of its individual components. Significantly more patients treated with Jakavi (23%) achieved a primary response (p<0.0001) compared to BAT (0.9%). Haematocrit control was achieved in 60% of patients in the Jakavi arm compared to 18.8% in the BAT arm and a ≥35% reduction in spleen volume was achieved in 40% of patients in the Jakavi arm compared to 0.9% in the BAT arm (Figure 1).

Both key secondary endpoints were also met. The proportion of patients achieving a complete haematological remission was 23.6% on Jakavi compared to 8.0% on BAT (p=0.0013) and the proportion of patients achieving a durable primary response at week 48 was 20% on Jakavi and 0.9% on BAT (p<0.0001).

Figure 1 Patients achieving the primary endpoint and components of the primary endpoint at week 32



Symptom burden was assessed using the MPN-SAF total symptom score (TSS) electronic patient diary, which consisted of 14 questions. At week 32, 49% and 64% of patients treated with ruxolitinib achieved a ≥50% reduction in TSS-14 and TSS-5, respectively, compared to only 5% and 11% of patients on BAT.

Treatment benefit perception was measured by the Patient Global Impression of Change (PGIC) questionnaire. 66% of patients treated with ruxolitinib compared to 19% treated with BAT reported an improvement as early as four weeks after beginning treatment. Improvement in perception of treatment benefit was also higher in patients treated with ruxolitinib at week 32 (78% versus 33%).

Additional analyses from the RESPONSE study to assess durability of response were conducted at week 80 and week 256 following randomisation. Out of 25 patients who had achieved primary response at week 32, 3 patients had progressed by week 80 and 6 patients by week 256. The probability to have maintained a response from week 32 up to week 80 and week 256 was 92% and 74%, respectively (see Table 8).

Table 8 Durability of primary response in the RESPONSE study

	Week 32	Week 80	Week 256
Primary response achieved at week 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Patients maintaining primary response	n/a	22/25	19/25
Probability of maintaining primary response	n/a	92%	74%
* According to the primary response composite endpoint criteria: absence of phlebotomy eligibility (HCT control) and a ≥35% reduction in spleen volume from baseline. n/a: not applicable			

A second randomised, open label, active-controlled phase 3b study (RESPONSE 2) was conducted in 149 PV patients who were resistant to, or intolerant of, hydroxyurea but without palpable splenomegaly. The primary endpoint defined as the proportion of patients achieving HCT control (absence of phlebotomy eligibility) at week 28 was met (62.2% in the Jakavi arm versus 18.7% in the BAT arm). The key secondary endpoint defined as the proportion of patients achieving complete haematological remission at week 28 was also met (23.0% in the Jakavi arm versus 5.3% in the BAT arm).

Graft-versus-host disease
Two randomised phase 3, open-label, multi-centre studies investigated Jakavi in patients 12 years of age and older with acute GvHD (REACH2) and chronic GvHD (REACH3) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) and insufficient response to corticosteroids and/or other systemic therapies. The starting dose of Jakavi was 10 mg twice daily.

Acute graft-versus-host disease
In REACH2, 309 patients with grade II to IV corticosteroid-refractory, acute GvHD were randomised 1:1 to Jakavi or BAT. Patients were stratified by severity of acute GvHD at the time of randomisation. Corticosteroid refractoriness was determined when patients had progression after at least 3 days, failed to achieve a response after 7 days or failed corticosteroid taper.

BAT was selected by the investigator on a patient-by-patient basis and included anti-thymocyte globulin (ATG), extracorporeal photopheresis (ECP), mesenchymal stromal cells (MSC), low dose methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), mTOR inhibitors (everolimus or sirolimus), etanercept, or infliximab.

In addition to Jakavi or BAT, patients could have received standard allogeneic stem cell transplantation supportive care including anti-infective medicinal products and transfusion support. Ruxolitinib was added to continued use of corticosteroids and/or calcineurin inhibitors (CNIs) such as cyclosporine or tacrolimus and/or topical or inhaled corticosteroid therapies per institutional guidelines.

Patients who received one prior systemic treatment other than corticosteroids and CNI for acute GvHD were eligible for inclusion in the study. In addition to corticosteroids and CNI, prior systemic medicinal product for acute GvHD was allowed to continue only if used for acute GvHD prophylaxis (i.e. started before the acute GvHD diagnosis) as per common medical practice.

Patients on BAT could cross over to ruxolitinib after day 28 if they met the following criteria:
- Failed to meet the primary endpoint response definition (complete response [CR] or partial response [PR]) at day 28; OR
- Lost the response thereafter and met criteria for progression, mixed response, or no response, necessitating new additional systemic immunosuppressive treatment for acute GvHD, AND
- Did not have signs/symptoms of chronic GvHD.

Tapering of Jakavi was allowed after the day 56 visit for patients with treatment response.

Baseline demographics and disease characteristics were balanced between the two treatment arms. The median age was 54 years (range 12 to 73 years). The study included 2.9% adolescent, 59.2% male and 68.9% white patients. The majority of enrolled patients had malignant underlying disease.

The severity of acute GvHD was grade II in 34% and 34%, grade III in 46% and 47%, and grade IV in 20% and 19% of the Jakavi and BAT arms, respectively.

The reasons for patients' insufficient response to corticosteroids in the Jakavi and BAT arms were i) failure in achieving a response after 7 days of corticosteroid treatment (46.8% and 40.6%, respectively), ii) failure of corticosteroid taper (30.5% and 31.6%, respectively) or iii) disease progression after 3 days of treatment (22.7% and 27.7%, respectively).

Among all patients, the most common organs involved in acute GvHD were skin (54.0%) and lower gastrointestinal tract (68.3%). More patients in the Jakavi arm had acute GvHD involving skin (60.4%) and liver (23.4%), compared to the BAT arm (skin: 47.7% and liver: 16.1%).

The most frequently used prior systemic acute GvHD therapies were corticosteroids+CNIs (49.4% in the Jakavi arm and 49.0% in the BAT arm).

The primary endpoint was the overall response rate (ORR) on day 28, defined as the proportion of patients in each arm with a complete response (CR) or a partial response (PR) without the requirement of additional systemic therapies for an earlier progression, mixed response or non-response based on investigator assessment following the criteria by Harris et al. (2016).

The key secondary endpoint was the proportion of patients who achieved a CR or PR at day 28 and maintained a CR or PR at day 56.

REACH2 met its primary objective. ORR at day 28 of treatment was higher in the Jakavi arm (62.3%) compared to the BAT arm (39.4%). There was a statistically significant difference between the treatment arms (stratified Cochrane-Mantel-Haenszel test p<0.0001, two-sided, OR: 2.64; 95% CI: 1.65, 4.22).

There was also a higher proportion of complete responders in the Jakavi arm (34.4%) compared to BAT arm (19.4%).

Day-28 ORR was 76% for grade II GvHD, 56% for grade III GvHD, and 53% for grade IV GvHD in the Jakavi arm, and 51% for grade II GvHD, 38% for grade III GvHD, and 23% for grade IV GvHD in the BAT arm.

Among the non-responders at day 28 in the Jakavi and BAT arms, 2.6% and 8.4% had disease progression, respectively.

Overall results are presented in Table 9.

Table 9 Overall response rate at day 28 in REACH2

	Jakavi N=154		**BAT N=155**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Overall response	96 (62.3)	54.2, 70.0	61 (39.4)	31.6, 47.5
OR (95% CI)	2.64 (1.65, 4.22)			
p-value (2-sided)	p <0.0001			
Complete response	53 (34.4)		30 (19.4)	
Partial response	43 (27.9)		31 (20.0)	

The study met its key secondary endpoint based on the primary data analysis (data cut-off date: 25-Jul-2019). Durable ORR at day 56 was 39.6% (95% CI: 31.8, 47.8) in the Jakavi arm and 21.9% (95% CI: 15.7, 29.3) in the BAT arm. There was a statistically significant difference between the two treatment arms (OR: 2.38; 95% CI: 1.43, 3.94; p=0.0007). The proportion of patients with a CR was 26.6% in the Jakavi arm versus 16.1% in the BAT arm. Overall, 49 patients (31.6%) originally randomised to the BAT arm crossed over to the Jakavi arm.

Chronic graft-versus-host disease
In REACH3, 329 patients with moderate or severe corticosteroid-refractory, chronic GvHD were randomised 1:1 to Jakavi or BAT. Patients were stratified by severity of chronic GvHD at the time of randomisation. Corticosteroid refractoriness was determined when patients had lack of response or disease progression after 7 days, or had disease persistence for 4 weeks or failed corticosteroid taper twice.

BAT was selected by the investigator on a patient-by-patient basis and included extracorporeal photopheresis (ECP), low dose methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF), mTOR inhibitors (everolimus or sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib, or ibrutinib.

In addition to Jakavi or BAT, patients could have received standard allogeneic stem cell transplantation supportive care including anti-infective medicinal products and transfusion support. Continued use of corticosteroids and CNIs such as cyclosporine or tacrolimus and topical or inhaled corticosteroid therapies were allowed per institutional guidelines.

Patients who received one prior systemic treatment other than corticosteroids and/or CNI for chronic GvHD were eligible for inclusion in the study. In addition to corticosteroids and CNI, prior systemic medicinal product for chronic GvHD was allowed to continue only if used for chronic GvHD prophylaxis (i.e. started before the chronic GvHD diagnosis) as per common medical practice.

Patients on BAT could cross over to ruxolitinib on cycle 7 day 1 and thereafter due to disease progression, mixed response, or unchanged response, due to toxicity to BAT, or due to chronic GvHD flare.

Efficacy in patients that transition from active acute GvHD to chronic GvHD without tapering off corticosteroids and any systemic treatment is unknown. Efficacy in acute or chronic GvHD after donor lymphocyte infusion (DLI) and in patients who did not tolerate steroid treatment is unknown.

Tapering of Jakavi was allowed after the cycle 7 day 1 visit.

Baseline demographics and disease characteristics were balanced between the two treatment arms. The median age was 49 years (range 12 to 76 years). The study included 3.6% adolescent, 61.1% male and 75.4% white patients. The majority of enrolled patients had malignant underlying disease.

The severity at diagnosis of corticosteroid-refractory chronic GvHD was balanced between the two treatment arms, with 41% and 45% moderate, and 59% and 55% severe, in the Jakavi and the BAT arms, respectively.

Patients' insufficient response to corticosteroids in the Jakavi and BAT arm were characterised by i) a lack of response or disease progression after corticosteroid treatment for at least 7 days at 1 mg/kg/day of prednisone equivalents (37.6% and 44.5%, respectively), ii) disease persistence after 4 weeks at 0.5 mg/kg/day (35.2% and 25.6%), or iii) corticosteroid dependency (27.3% and 29.9%, respectively).

Among all patients, 73% and 45% had skin and lung involvement in the Jakavi arm, compared to 69% and 41% in the BAT arm.

The most frequently used prior systemic chronic GvHD therapies were corticosteroids only (43% in the Jakavi arm and 49% in the BAT arm) and corticosteroids+CNIs (41% patients in the Jakavi arm and 42% in the BAT arm).

The primary endpoint was the ORR on day 1 of cycle 7, defined as the proportion of patients in each arm with a CR or a PR without the requirement of additional systemic therapies for an earlier progression, mixed response or non-response based on investigator assessment per National Institutes of Health (NIH) criteria.

A key secondary endpoint was failure free survival (FFS), a composite time to event endpoint, incorporating the earliest of the following events: i) relapse or recurrence of underlying disease or death due to underlying disease, ii) non-relapse mortality, or iii) addition or initiation of another systemic therapy for chronic GvHD.

REACH3 met its primary objective. At the time of primary analysis (data cut-off date: 08-May-2020), the ORR at week 24 was higher in the Jakavi arm (49.7%) compared to the BAT arm (25.6%). There was a statistically significant difference between the treatment arms (stratified Cochrane-Mantel-Haenszel test p<0.0001, two-sided, OR: 2.99; 95% CI: 1.86, 4.80). Results are presented in Table 10.

Among the non-responders at cycle 7 day 1 in the Jakavi and BAT arms, 2.4% and 12.8% had disease progression, respectively.

Table 10 Overall response rate at cycle 7 day 1 in REACH3

	Jakavi N=165		**BAT N=164**	
	n (%)	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Overall response	82 (49.7)	41.8, 57.6	42 (25.6)	19.1, 33.0
OR (95% CI)	2.99 (1.86, 4.80)			
p-value (2-sided)	p<0.0001			
Complete response	11 (6.7)		5 (3.0)	
Partial response	71 (43.0)		37 (22.6)	

The key secondary endpoint, FFS, demonstrated a statistically significant 63% risk reduction of Jakavi versus BAT (HR: 0.370; 95% CI: 0.268, 0.510, p<0.0001). At 6-months, the majority of FFS events were “addition or initiation of another systemic therapy for cGvHD” (probability of that event was 13.4% vs 48.5% for the Jakavi and the BAT arms, respectively). Results for “relapse of underlying disease” and non-relapse mortality (NRM) were 2.46% vs 2.57% and 9.19% vs 4.46%, in the Jakavi and the BAT arms, respectively. No difference of cumulative incidences between treatment arms was observed when focusing on NRM only.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Jakavi in all subsets of the paediatric population for the treatment of MF and PV. In GvHD paediatric patients (12 years of age and older), the safety and efficacy of Jakavi are supported by evidence from the randomised phase 3 studies REACH2 and REACH3 (see section 4.2 for information on paediatric use). In REACH2, responses were observed at day 28 in 4/5 adolescent patients with acute GvHD (3 had CR and 1 had PR) in the ruxolitinib arm and in 3/4 adolescent patients (3 had CR) in the BAT arm. In REACH3, responses were observed at cycle 7 day 1 in 3/4 adolescent patients with chronic GvHD (all had PR) in the ruxolitinib arm and in 2/8 adolescent patients (both had PR) in the BAT arm.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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

Distribution

The mean volume of distribution at steady state is approximately 75 litres in MF and PV patients. At clinically relevant concentrations of ruxolitinib, binding to plasma proteins *in vitro* is approximately 97%, mostly to albumin. A whole body autoradiography study in rats has shown that ruxolitinib does not penetrate the blood-brain barrier.

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearity/non-linearity

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

Special populations

Effects of body surface area, age, gender or race
Based on studies in healthy subjects, no relevant differences in ruxolitinib pharmacokinetics were observed with regard to gender and race. In a population pharmacokinetic evaluation in MF patients, no relationship was apparent between oral clearance and patient age or race. The predicted oral clearance was 17.7 l/h in women and 22.1 l/h in men, with 39% inter-subject variability in MF patients. Clearance was 12.7 l/h in PV patients, with a 42% inter-subject variability and no relationship was apparent between oral clearance and gender, patient age or race, based on a population pharmacokinetic evaluation in PV patients. Clearance was 10.4 l/h in patients with acute GvHD and 7.8 l/h in patients with chronic GvHD, with a 49% inter-subject variability. No relationship was apparent between oral clearance and gender, patient age or race, based on a population pharmacokinetic evaluation in GvHD patients. Exposure was increased in GvHD patients with a low body surface area (BSA). In subjects with a BSA of 1 m^2, 1.25 m^2 and 1.5 m^2, the predicted mean exposure (AUC) was respectively 31%, 22% and 12% higher than the typical adult (1.79 m^2).

Paediatric population
The pharmacokinetics of Jakavi in paediatric patients <18 years old with MF and PV have not been established. The pharmacokinetics profile observed in adolescent patients with acute or chronic GvHD was comparable to the overall patient population (see section 5.1, “Paediatric population”). Ruxolitinib has not yet been evaluated in paediatric patients with acute or chronic GvHD below the age of 12.

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

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

In GvHD patients with hepatic impairment not related to GvHD, the starting dose of ruxolitinib should be reduced by 50%.

5.3 Preclinical safety data

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

In juvenile rat studies, administration of ruxolitinib resulted in effects on growth and bone measures. Reduced bone growth was observed at doses ≥5 mg/kg/day when treatment started on postnatal day 7 (comparable to human newborn) and at ≥15 mg/kg/day when treatment started on postnatal days 14 or 21 (comparable to human infant, 1–3 years). Fractures and early termination of rats were observed at doses ≥30 mg/kg/day when treatment was started on postnatal day 7. Based on unbound AUC, the exposure at the NOAEL (no observed adverse effect level) in juvenile rats treated as early as postnatal day 7 was 0.3-fold that of adult patients at 25 mg twice daily, while reduced bone growth and fractures occurred at exposures that were 1.5- and 13-fold that of adult patients at 25 mg twice daily, respectively. The effects were generally more severe when administration was initiated earlier in the postnatal period. Other than bone development, the effects of ruxolitinib in juvenile rats were similar to those in adult rats. Juvenile rats are more sensitive than adult rats to ruxolitinib toxicity.

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium starch glycolate (Type A)
Povidone K30
Hydroxypropylcellulose 300 to 600 cps
Lactose monohydrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

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

Not all pack sizes or types may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Jakavi 5 mg tablets
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tablets
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg tablets
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg tablets
EU/1/12/773/010-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 August 2012
Date of latest renewal: 24 April 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spain

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets
56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/006 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/006 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 5 mg tablets
ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday





PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 10 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets
56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/014	14 tablets
EU/1/12/773/015	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 10 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/016 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 10 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/016 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 10 mg tablets
ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday





PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets
56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/007	14 tablets
EU/1/12/773/008	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/009 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 15 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/009 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 15 mg tablets
ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday





PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

14 tablets
56 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/010	14 tablets
EU/1/12/773/011	56 tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

Multipack: 168 (3 packs of 56) tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/012 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 20 mg ruxolitinib (as phosphate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablets

56 tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/773/012 168 tablets (3x56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Jakavi 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday
Tuesday
Wednesday
Thursday
Friday
Saturday
Sunday



B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Jakavi 5 mg tablets
Jakavi 10 mg tablets
Jakavi 15 mg tablets
Jakavi 20 mg tablets
ruxolitinib

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Jakavi is and what it is used for
2. What you need to know before you take Jakavi
3. How to take Jakavi
4. Possible side effects
5. How to store Jakavi
6. Contents of the pack and other information

1. What Jakavi is and what it is used for

Jakavi contains the active substance ruxolitinib.

Jakavi is used to treat adult patients with an enlarged spleen or with symptoms related to myelofibrosis, a rare form of blood cancer.

Jakavi is also used to treat adult patients with polycythaemia vera who are resistant to or intolerant of hydroxyurea.

Jakavi is also used to treat patients 12 years of age and older and adults with graft-versus-host disease (GvHD). There are two forms of GvHD: an early form called acute GvHD that usually develops soon after the transplantation and can affect skin, liver and gastrointestinal tract, and a form called chronic GvHD, which develops later, usually weeks to months after the transplantation. Almost any organ can be affected by chronic GvHD.

How Jakavi works
Enlargement of the spleen is one of the characteristics of myelofibrosis. Myelofibrosis is a disorder of the bone marrow, in which the marrow is replaced by scar tissue. The abnormal marrow can no longer produce enough normal blood cells and as a result the spleen becomes significantly enlarged. By blocking the action of certain enzymes (called Janus Associated Kinases), Jakavi can reduce the size of the spleen in patients with myelofibrosis and relieve symptoms such as fever, night sweats, bone pain and weight loss in patients with myelofibrosis. Jakavi can help reduce the risk of serious blood or vascular complications.

Polycythaemia vera is a disorder of the bone marrow, in which the marrow produce too many red blood cells. The blood becomes thicker as a result of the increased red blood cells. Jakavi can relieve the symptoms, reduce spleen size and the volume of red blood cells produced in patients with polycythaemia vera by selectively blocking enzymes called Janus Associated Kinases (JAK1 and JAK2), thus potentially reducing the risk of serious blood or vascular complications.

Graft-versus-host disease is a complication which occurs after transplantation when specific cells (T cells) in the donor's graft (e.g. bone marrow) do not recognise the host cells/organs and attack them. By selectively blocking enzymes called Janus Associated Kinases (JAK1 and JAK2), Jakavi reduces signs and symptoms of the acute and the chronic forms of graft-versus-host disease leading to disease improvement and survival of the transplanted cells.

If you have any questions about how Jakavi works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you take Jakavi

Follow all your doctor's instructions carefully. They may differ from the general information contained in this leaflet.

Do not take Jakavi
- if you are allergic to ruxolitinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant or breast-feeding.

If either of the above applies to you, tell your doctor who will then decide whether you should start treatment with Jakavi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Jakavi
- if you have any infections. It may be necessary to treat your infection before starting Jakavi. It is important that you tell your doctor if you have ever had tuberculosis or if you have been in close contact with someone who has or has had tuberculosis. Your doctor may perform tests to see if you have tuberculosis or any other infections. It is important that you tell your doctor if you have ever had hepatitis B.
- if you have any kidney problems. Your doctor may need to prescribe a different dose of Jakavi.
- if you have or have ever had any liver problems. Your doctor may need to prescribe a different dose of Jakavi.
- if you are taking other medicines (see section "Other medicines and Jakavi").
- if you have ever had tuberculosis.
- if you have ever had skin cancer.

Talk to your doctor or pharmacist during your treatment with Jakavi
- if you experience unexpected bruising and/or bleeding, unusual tiredness, shortness of breath during exercise or at rest, unusually pale skin, or frequent infections (these are signs of blood disorders).
- if you experience fever, chills or other symptoms of infections.
- if you experience chronic coughing with blood-tinged sputum, fever, night sweats and weight loss (these can be signs of tuberculosis).
- if you have any of the following symptoms or if anyone close to you notices that you have any of these symptoms: confusion or difficulty thinking, loss of balance or difficulty walking, clumsiness, difficulty speaking, decreased strength or weakness on one side of your body, blurred and/or loss of vision. These may be signs of a serious brain infection and your doctor may suggest further testing and follow-up.
- if you develop painful skin rash with blisters (these are signs of shingles).
- if you notice skin changes. This may require further observation, as certain types of skin cancer (non-melanoma) have been reported.

Blood tests
Before you start treatment with Jakavi, your doctor will perform blood tests to determine the best starting dose for you. You will need to have further blood tests during treatment so that your doctor can monitor the amount of blood cells (white cells, red cells and platelets) in your body and assess how you are responding to the treatment and whether Jakavi is having an unwanted effect on these cells. Your doctor may need to adjust the dose or stop treatment. Your doctor will carefully check if you have any signs or symptoms of infection before starting and during your treatment with Jakavi. Your doctor will also regularly check the level of lipids (fat) in your blood.

Children and adolescents
This medicine is not intended for use by children or adolescents aged below 18 years, who have the disease myelofibrosis or polycythaemia vera because it has not been studied in this age group.

For the treatment of graft-versus-host disease, Jakavi can be used in patients 12 years and older.

Other medicines and Jakavi
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

It is particularly important that you mention any of the following medicines containing any of the following active substances, as your doctor may need to adjust the Jakavi dose for you.

The following may increase the risk of side effects with Jakavi:
- Some medicines used to treat infections. These include medicines used to treat fungal diseases (such as ketoconazole, itraconazole, posaconazole, fluconazole and voriconazole), medicines used to treat certain types of bacterial infections (antibiotics such as clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, or erythromycin), medicines to treat viral infections, including HIV infection/AIDS (such as amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), medicines to treat hepatitis C (boceprevir, telaprevir).
- Nefazodone, a medicine to treat depression.
- Mibefradil or diltiazem, medicines to treat hypertension and chronic angina pectoris.
- Cimetidine, a medicine to treat heartburn.

The following may reduce the effectiveness of Jakavi:
- Avasimibe, a medicine to treat heart disease.
- Phenytoin, carbamazepine or phenobarbital and other anti-epileptics used to stop seizures or fits.
- Rifabutin or rifampicin, medicines used to treat tuberculosis (TB).
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), a herbal product used to treat depression.

While you are taking Jakavi you should never start a new medicine without checking first with the doctor who prescribed Jakavi. This includes prescription medicines, non-prescription medicines and herbal or alternative medicines.

Pregnancy and breast-feeding
Do not take Jakavi during pregnancy. Talk to your doctor about how to take appropriate measures to avoid becoming pregnant during your treatment with Jakavi.

Do not breast-feed while taking Jakavi. Tell your doctor if you are breast-feeding.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
If you experience dizziness after taking Jakavi, do not drive or use machines.

Jakavi contains lactose and sodium
Jakavi contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Jakavi

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The dose of Jakavi depends on the patient's blood cell count. Your doctor will measure the amount of blood cells in your body and find the best dose for you, particularly if you have liver or kidney problems.
- The recommended starting dose in myelofibrosis is 5 mg twice daily, 10 mg twice daily, 15 mg twice daily or 20 mg twice daily, depending on your blood cell count.
- The recommended starting dose in polycythaemia vera and in graft-versus-host disease is 10 mg twice daily.
- The maximum dose is 25 mg twice daily.

Your doctor will always tell you exactly how many Jakavi tablets to take.

During the treatment your doctor may recommend a lower or higher dose to you if the results of blood tests show that this is necessary, if you have problems with your liver or kidneys, or if you also need treatment with certain other medicines.

If you receive dialysis, take either one single dose or two separate doses of Jakavi only on dialysis days, after the dialysis has been completed. Your doctor will tell you if you should take one or two doses and how many tablets to take for each dose.

You should take Jakavi every day at the same time, either with or without food.

You should continue taking Jakavi for as long as your doctor tells you to. This is a long-term treatment.

Your doctor will regularly monitor your condition to make sure that the treatment is having the desired effect.

If you have questions about how long to take Jakavi, talk to your doctor or pharmacist.

If you experience certain side effects (e.g. blood disorders), your doctor might need to change the amount of Jakavi you have to take or tell you to stop taking Jakavi for a while.

If you take more Jakavi than you should
If you accidentally take more Jakavi than your doctor prescribed, contact your doctor or pharmacist immediately.

If you forget to take Jakavi
If you forgot to take Jakavi simply take your next dose at the scheduled time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Jakavi
If you interrupt your treatment with Jakavi your symptoms related to myelofibrosis or polycythaemia vera may come back. In graft-versus-host disease, a reduction in your dose or stopping your treatment with Jakavi is possible if you respond to treatment and your doctor will supervise this procedure. Therefore, you should not stop taking Jakavi or change the dose without discussing it with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Most of the side effects of Jakavi are mild to moderate and will generally disappear after a few days to a few weeks of treatment.

Myelofibrosis and polycythaemia vera

Some side effects could be serious
Seek medical help immediately prior to taking the next scheduled dose if you experience the following serious side effects:
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- any sign of bleeding in the stomach or intestine, such as passing black or bloodstained stools, or vomiting blood
- unexpected bruising and/or bleeding, unusual tiredness, shortness of breath during exercise or at rest, unusually pale skin, or frequent infections (possible symptoms of blood disorders)
- painful skin rash with blisters (possible symptoms of shingles (*herpes zoster*))
- fever, chills or other symptoms of infections
- low level of red blood cells (*anaemia*), low level of white blood cells (*neutropenia*) or low level of platelets (*thrombocytopenia*)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- any sign of bleeding in the brain, such as sudden altered level of consciousness, persistent headache, numbness, tingling, weakness or paralysis

Other side effects
Other possible side effects include the following listed below. If you experience these side effects, talk to your doctor or pharmacist.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- high level of cholesterol or fat in the blood (*hypertriglyceridaemia*)
- abnormal liver function test results
- dizziness
- headache
- urinary tract infections
- weight gain
- fever, cough, difficult or painful breathing, wheezing, pain in chest when breathing (possible symptoms of pneumonia)
- high blood pressure (*hypertension*), which may also be the cause of dizziness and headaches
- constipation
- high level of lipase in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- reduced number of all three types of blood cells - red blood cells, white blood cells, and platelets (*pancytopenia*)
- frequently passing wind (*flatulence*)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- tuberculosis
- recurrence of hepatitis B infection (which can cause yellowing of the skin and eyes, dark brown-colored urine, right-sided stomach pain, fever and feeling nauseous or being sick).

Graft-versus-host disease (GvHD)

Some side effects could be serious
Seek medical help immediately prior to taking the next scheduled dose if you experience the following serious side effects:
Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- fever, pain, redness, and/or difficulty breathing (possible symptoms of an infection with the cytomegalovirus (*cytomegalovirus infection)*)
- fever, pain when urinating (possible symptoms of a urinary tract infection)
- fast heart rate, fever, confusion and rapid breathing (possible symptoms of sepsis, which is a serious condition that occurs in response to an infection that causes widespread inflammation)
- tiredness, fatigue, pale skin (possible symptoms of anaemia which is caused by low level of red blood cells), frequent infections, fever, chills, sore throat or mouth ulcers due to infections (possible symptoms of neutropenia which is caused by low level of white blood cells), spontaneous bleeding or bruising (possible symptoms of thrombocytopenia which is caused by low levels of platelets)
- low counts of all three types of blood cells - red blood cells, white blood cells, and platelets (*pancytopenia*)

Other side effects
Other possible side effects include the following listed below. If you experience these side effects, talk to your doctor or pharmacist.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- high level of cholesterol (*hypercholesterolaemia*)
- headache
- high blood pressure (*hypertension*)
- high level of lipase in the blood
- abnormal blood test, which could indicate possible damage to the pancreas (elevated amylase)
- feeling sick (nausea)
- abnormal liver function test results
- increased blood level of enzyme from muscle potentially indicating muscle damage and/or muscle breakdown (increased blood creatine phosphokinase)
- increased blood level of creatinine, a substance normally eliminated by the kidneys into the urine, which may mean that your kidneys are not functioning properly (increased blood creatinine)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- fever, pain, redness, and/or difficulty breathing (possible symptoms of infection with BK virus)
- weight gain
- constipation

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Jakavi

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton or blister after “EXP”.

Do not store above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Jakavi contains
- The active substance of Jakavi is ruxolitinib.
- Each 5 mg Jakavi tablet contains 5 mg of ruxolitinib.
- Each 10 mg Jakavi tablet contains 10 mg of ruxolitinib.
- Each 15 mg Jakavi tablet contains 15 mg of ruxolitinib.
- Each 20 mg Jakavi tablet contains 20 mg of ruxolitinib.
- The other ingredients are: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, sodium starch glycolate, povidone, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate.

What Jakavi looks like and contents of the pack
Jakavi 5 mg tablets are white to almost white round tablets with “NVR” debossed on one side and “L5” debossed on the other side.
Jakavi 10 mg tablets are white to almost white round tablets with “NVR” debossed on one side and “L10” debossed on the other side.
Jakavi 15 mg tablets are white to almost white oval tablets with “NVR” debossed on one side and “L15” debossed on the other side.
Jakavi 20 mg tablets are white to almost white elongated tablets with “NVR” debossed on one side and “L20” debossed on the other side.

Jakavi tablets are supplied in blister packs containing 14 or 56 tablets or multipacks containing 168 (3 packs of 56) tablets

Not all packs may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spain

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

ルキソリチニブリン酸塩の同種同効品として，効能・効果から類似している医薬品である，抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン，イブルチニブ及びミコフェノール酸 モフェチルを選択した。

販売名	ジャカビ錠 5 mg，同錠 10 mg	[サイモグロブリン点滴静注用 25mg]	[イムブルビカカプセル 140mg]	[セルセプトカプセル 250 及び同懸濁用散 31.8%]
一般的名称	ルキソリチニブリン酸塩	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	イブルチニブ	ミコフェノール酸 モフェチル
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	サノフィ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	中外製薬株式会社
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）	中等症以上の再生不良性貧血 造血幹細胞移植の前治療 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，膵移植，小腸移植	慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）	腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合） 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，心移植，肝移植，肺移植，膵移植 ループス腎炎 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
添付文書改訂日	-	2023 年 4 月改訂（第 2 版）	2023 年 2 月改訂（第 5 版）	2021 年 6 月改訂（第 2 版）

最新の添付文書を参照すること。

＊2023年４月改訂（第２版）
2022年６月改訂（第１版、再審査結果）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22000AMY00004000
販売開始	2008年11月

THYIeL01

免疫抑制剤

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

サイモグロブリン® 点滴静注用 25mg

Thymoglobuline® I.V. Infusion

sanofi

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、再生不良性貧血、造血幹細胞移植又は臓器移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の試験投与でショック状態等の過敏症が認められた患者［7.1 参照］
2.2 重症感染症（肺炎、敗血症等）を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］
2.3 妊婦［9.5 参照］
2.4 弱毒生ワクチンを投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		1バイアル中の分量	備　考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	25mg	ウサギ血液由来
添加剤	グリシン	50mg	－
	D-マンニトール	50mg	－
	ポリソルベート80	2.5mg	－
	塩化ナトリウム	10mg	－
	pH調節剤２成分		

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞及び赤血球を使用している。

3.2 製剤の性状

性　　状	白色ないし乳白色の凍結乾燥製剤である。本剤を日局注射用水で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液となる。
pH[注)]	6.5～7.2
浸透圧比[注)]	約0.9（生理食塩液に対する比）

注）日局注射用水５mLで溶解後

4. 効能又は効果

○中等症以上の再生不良性貧血
○造血幹細胞移植の前治療
○造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
○下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植

5. 効能又は効果に関連する注意

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

5.1 本剤は下記の重症度基準による中等症以上の再生不良性貧血患者に使用すること。

再生不良性貧血の重症度基準
（厚生労働省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準（平成16年度修正））[1)]

最重症	好中球200/μL未満に加えて、以下の１項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 血小板　20,000/μL未満
重症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　20,000/μL未満 好中球　500/μL未満 血小板　20,000/μL未満
やや重症	以下の２項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
中等症	以下の２項目以上を満たす 網赤血球　60,000/μL未満 好中球　1,000/μL未満 血小板　50,000/μL未満
軽症	それ以外のもの

注）定期的な赤血球輸血とは毎月２単位以上の輸血が必要なときを指す。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

5.2 ステロイド療法によっても十分な効果が得られない場合にのみ適用を考慮すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

5.3 本剤は、原則としてステロイド療法で十分な治療効果が得られない場合に使用すること。
5.4 原則として、急性拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は５日間とする。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植５日前より４日間とする。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5～3.75mgを、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液500mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は５日間とする。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

腎移植の場合

通常、１日１回体重１kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、１バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、６時間以上かけ緩徐

に点滴静注する。投与期間は7～14日間とする。
肝移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。
心移植の場合
通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして1.5～2.5mgを、1バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液50mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注する。投与期間は最大14日間とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の試験投与を行うこと。
試験投与は通常、本剤1バイアルを日局注射用水5mLにて溶解後、その0.5mL（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして2.5mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、1時間以上かけて点滴静注する。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。[2.1 参照]

＊**7.2** 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者には、他種由来の抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン製剤の投与も考慮した上で、本剤をやむを得ず再投与する際には、投与に先立って、本剤に対する抗体の有無の確認や救急処置対策等、必要な処置を講じた上で、医師の十分な観察のもと慎重に投与すること。[8.6 参照]

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

7.3 本剤を投与する際には、血小板を含む全血算値に十分注意し、以下に示す減量基準等を参考に、適切な処置を行うこと。
(1) 血小板数が50,000～75,000/mm^{3}又は白血球数が2,000～3,000/mm^{3}の場合、本剤の減量を考慮すること。
(2) 持続的で重度の血小板減少症（<50,000/mm^3）又は白血球減少症（<2,000/mm^3）が認められた場合、本剤の投与中止を考慮すること。

7.4 心移植後の急性拒絶反応の治療において、1.5mg/kgよりも高用量を投与する期間は、過度の免疫抑制状態の持続を避けるため、5日間までを目安にすること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中並びに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が発症する場合がある。[11.1.3-11.1.6 参照]

8.3 間質性肺炎を起こすことがあるので、咳嗽、呼吸困難、低酸素症等の呼吸器症状に注意すること。[11.1.7 参照]

8.4 本剤投与の初期に発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等があらわれることがあるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ、重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤、抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。[11.1.2 参照]

8.5 本剤投与時に交差反応性抗体に起因する血小板減少があらわれ、出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8、11.1.9 参照]

8.6 本剤投与に先立って、本剤又は他のウサギ血清製剤の治療歴の有無を必ず確認すること。また、本剤の投与後には、患者にウサギ血清製剤を投与した旨を十分認識させるために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。[7.2 参照]

8.7 AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝障害、血小板減少、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。[9.3、11.1.8、11.1.10 参照]

8.8 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.12 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤又は他のウサギ血清製剤の投与歴のある患者
ショックを起こすおそれがある。

9.1.2 ウイルス感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 細菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.4 真菌感染症の患者
本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.6 アレルギー素因のある患者

9.1.7 心疾患のある患者
心機能を悪化させるおそれがある。

9.1.8 免疫抑制剤を投与された肝炎ウイルスキャリアの患者
免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。[11.1.3 参照]

9.1.9 急性腎障害の危険性の高い患者
投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。[11.1.12 参照]

9.2 腎機能障害患者
腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.12 参照]

9.3 肝機能障害患者
肝機能を悪化させるおそれがある。[8.7、11.1.10 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.3 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等
慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風疹及びこれらの混合ワクチン等 ［2.4 参照］	本剤投与後、弱毒生ワクチンを接種する場合には、発病するおそれがある。	本剤の免疫抑制作用による。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症あるいはリンパ増殖性疾患を惹起する危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作用が増強される可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.4%）

呼吸困難、血圧低下、頻脈等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1 参照］

11.1.2 重度のinfusion reaction（サイトカイン放出症候群を含む）（頻度不明）

重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫）に至ることがあるので、発熱、悪寒、呼吸困難、悪心、嘔吐、下痢、頻脈、低血圧、高血圧、倦怠感、発疹、頭痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4 参照］

11.1.3 感染症（肺炎、敗血症等）（11.2%）

ウイルス（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等）、細菌、真菌（アスペルギルス等）等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。［8.2、9.1.8 参照］

11.1.4 発熱性好中球減少症（頻度不明）

［8.2 参照］

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.7 間質性肺炎（2.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3 参照］

11.1.8 血小板減少（31.0%）、**白血球減少**（頻度不明）

［8.5、8.7、13.1 参照］

11.1.9 出血傾向

脳出血（1.7%）、下血、胃腸出血（いずれも1.2%）、くも膜下出血、肺出血、肺胞出血（いずれも0.4%）等の出血があらわれることがある。［8.5 参照］

11.1.10 重篤な肝障害（6.2%）

［8.7、9.3 参照］

11.1.11 リンパ増殖性疾患（1.2%）

発熱、リンパ節腫大等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.12 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.8、9.1.9、9.2 参照］

11.2 その他の副作用

	40%以上	10～40%未満	10%未満
過敏症[注1]		発疹、そう痒症	筋痛、紅斑、血清病[注3]
発熱及びインフルエンザ様症状[注2]	発熱、熱感	頭痛、関節痛、悪寒	胸痛
血液		好中球減少、リンパ球減少、血清総蛋白減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、高カリウム血症	
精神神経系			感覚減退、筋硬直、めまい
消化器		悪心、嘔吐、下痢、腹痛	
肝臓		AST増加、ALT増加、LDH増加	Al-P増加、ビリルビン増加
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下、頻脈
血管			静脈炎
その他	CRP増加	脱力、疼痛、末梢性浮腫	耳鳴、呼吸困難、無力症、倦怠感、投与部位反応（疼痛、腫脹、紅斑）

注1）副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。
注2）副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。
注3）発熱、発疹、関節痛、筋肉痛などの症状を伴う。なお、これらの症状は自然に消退する場合があるが、副腎皮質ホルモン剤の投与で速やかに軽減される。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はウサギ抗体を用いたイムノアッセイなどの検査結果に影響を及ぼす可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、白血球減少、血小板減少が発現することがあるので、用法及び用量に定められている投与量を超えて投与しないこと。［11.1.8 参照］

13.2 処置

本剤の過量投与が疑われた場合は、輸血、血液造血因子、抗感染症薬の投与等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ無菌管理を考慮し、血液学的検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤に日局注射用水５mLを加える。粉末が完全に溶解するまで、できるだけ泡を立てないよう静かに円を描くように回して溶解する。急激な振盪溶解を避けること。

(2) 本剤は蛋白製剤であるため、その溶液はわずかに混濁することがあるが、本剤の薬効には影響を及ぼさない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

(3) 本剤には防腐剤が含まれていないので、溶解後は速やかに使用すること。

14.1.2 希釈

〈効能共通〉

(1) 生理食塩液又は５%ブドウ糖注射液以外の製剤との配合は避けること。

〈中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

(2) 生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液500mLで希釈すること。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

(3) １バイアル（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンとして25mg）あたり、生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 １回の投与は６時間以上かけて注入するよう流速を設定すること。

14.2.2 点滴静注する際には、点滴セットにインラインフィルター（ポアサイズ0.2ミクロン）を使用すること。

14.2.3 注入後に残った残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外市販後の自発報告において本剤投与後の核酸増幅検査でB型肝炎ウイルスが陽性であった症例が１例報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

２週間反復静脈内投与試験（サル）において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン）の減少がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、サイモグロブリン2.5mg/kg/日及び3.75mg/kg/日を、５日間、12時間以上かけて点滴静注したときの薬物動態を検討した結果は以下のとおりであった。各投与量におけるCmaxは、投与量の増加に伴った上昇が認められた。血中サイモグロブリン濃度は、投与期間中徐々に上昇し、最終投与終了後から緩やかに消失した。また、サイモグロブリン投与後、両投与群の11症例において14日目以降から抗体の出現が認められた[2]。

再生不良性貧血患者における薬物動態学的パラメータ

投与群		Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（day）
2.5mg/kg/日群（n=6）	平均	119.0	8.1[注)]
	最小−最大	46.7−234.0	3.9−14.3[注)]
3.75mg/kg/日群（n=9）	平均	173.5	7.8
	最小−最大	52.0−500.0	2.0−16.0

注）n=4

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中等症以上の再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

〈中等症以上の再生不良性貧血〉

中等症以上の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：41例）における有効性解析対象は28例であり、６ヵ月目の有効率（「著効」+「有効」/症例数）は、2.5mg/kg/日群が13.3%（２/15例）、3.75mg/kg/日群が23.1%（３/13例）であり、全体では17.9%（５/28例）であった。

〈造血幹細胞移植の前治療〉

骨髄移植患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：再登録２例を含む107例）における急性GVHD抑制の有効性解析対象は71例、生着の有効性解析対象は70例であった。急性GVHDの抑制効果は、グレードⅡ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で18.3%（13/71例）であった。グレードⅢ以上の急性GVHD発症率は2.5mg/kg/日投与で9.9%（７/71例）であった。生着率は2.5mg/kg/日投与で81.4%（57/70例）であった。

〈造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病〉

骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（登録症例数：40例）における有効性解析対象は既存療法無効例と考えられた急性GVHD患者24例であり、有効率（「著効」+「有効」/症例数）は2.5mg/kg/日群が61.5%（８/13例）、3.75mg/kg/日群が72.7%（８/11例）であり、全体では66.7%（16/24例）であった。

国内における再生不良性貧血、造血幹細胞移植の前治療及び造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病に対する臨床試験での安全性評価対象症例160例中159例（99.4%）に3,443件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱145例（90.6%）、熱感120例（75.0%）、白血球減少120例（75.0%）、CRP増加113例（70.6%）、好中球減少87例（54.4%）等であった。

〈臓器移植後の急性拒絶反応の治療〉

17.1.2 海外臨床試験

外国における腎移植後の急性拒絶反応の治療を目的とした二重盲検比較試験において、腎移植後に急性拒絶反応が発生した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを１日１回静脈内投与した結果、血清クレアチニン値を指標とした寛解率は87.8%（72/82例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は10日［３日、14日］であった[3]。

安全性評価対象症例のうち本剤が投与された82例中82例（100%）に940件の副作用（関連性がunlikelyのものを含む）が認められた。主な副作用は、悪寒40例（48.8%）、疼痛38例（46.3%）、白血球減少32例（39.0%）、腹痛31例（37.8%）、高血圧30例（36.6%）、末梢性浮腫28例（34.1%）、無力症、血小板減少症、高カリウム血症各22例（26.8%）、発熱20例（24.4%）、貧血19例（23.2%）等であった。

17.1.3 国内臨床研究

腎移植後にステロイド抵抗性の急性拒絶反応が発現した患者に、免疫抑制剤併用下、本剤1.5mg/kgを１日１回静脈内投与した結果、投与終了14日後の血清クレアチニン値が投与前値よりも低い患者の割合は85.7%（６/７例）であった。なお、本剤の投与日数（中央値［最小値、最大値］）は７日［５日、10日］であった。

17.1.4 肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療における副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、T細胞表面抗原（CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、TCR$\alpha\beta$）並びに白血球表面抗原（CD11a）に対し親和性を示した[4,5]。また、ヒトリンパ球細胞傷害性試験において補体存在下リンパ球を溶解させた[6]。以上のことから、本剤は、ヒトT細胞表面抗原に結合し、補体依存性の細胞傷害を惹起させることにより、再生不良性貧血並びにGVHDに関与しているT細胞を減少させ、その結果これらの疾患に対して効果を示すと考えられる。

18.2 免疫抑制作用

18.2.1 ヒトリンパ球細胞傷害性試験（*in vitro*）

ヒトリンパ球に対する補体依存性の細胞傷害性を検討した結果、本剤約20μg/mLは陰性対照と比較してリンパ球の溶解を25%増加させた[6]。

18.2.2 E-ロゼット形成阻止作用（*in vitro*）

ヒトリンパ球を用いたE-ロゼット形成阻止作用を検討した結果、本剤約15μg/mLは陰性対照と比較してE-ロゼット形成を50%抑制した[6]。

18.2.3 サルにおける皮膚移植片生着延長試験（*in vivo*）

本剤（25mg/匹）は、サルにおける皮膚移植片が拒絶されるまでの日数を延長させ、*in vivo*での拒絶反応を抑制した[6]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
（Anti-human Thymocyte Immunoglobulin, Rabbit）

分　子　量：約160,000

本　　質：ヒトの胸腺細胞を抗原とし、ウサギを免疫して得られた抗血清から分離精製されたポリクローナル抗体で、免疫グロブリンGに属するたん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）中尾眞二　他：臨床血液.2006；47（1）：27-46

2）社内資料：再生不良性貧血患者での薬物動態（2008年7月16日承認、申請資料概要へ.（2）1））

3）Gaber A O, et al.：Transplantation. 1998;66:29-37

4）社内資料：ヒトT細胞表面抗原親和性（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.（1）2））

5）Tsuge I, et al.：Current Therapeutic Research. 1995;56（7）:671-7

6）社内資料：効力薬理試験（2008年7月16日承認、申請資料概要ホ.（1）1））

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MN
＊＊2023年2月改訂（第5版、効能変更、用法変更）
＊2022年12月改訂（第4版、効能変更）
貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品※

イブルチニブカプセル

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00387000
販売開始	2016年5月

1．警告

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

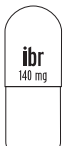
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 中等度以上の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.1参照］
2.3 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者［10.1、16.7.1、16.7.7参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	イムブルビカカプセル140mg
有効成分	（1カプセル中） イブルチニブ140mg
添加剤	（内容物）結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）酸化チタン、ゼラチン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別コード	ibr 140mg

＊＊4．効能又は効果

＊〇慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
〇原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
〇マントル細胞リンパ腫
〇造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）〉

＊5.1 未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3、17.1.4参照］

〈マントル細胞リンパ腫〉

＊＊5.2 強力な化学療法の適応となる未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊＊5.3 Ann Arbor分類Ⅰ期の未治療のマントル細胞リンパ腫における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉

＊5.4 「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。［17.1.10、17.1.11参照］

＊＊6．用法及び用量

＊〈慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉
通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈マントル細胞リンパ腫〉
・未治療の場合
ベンダムスチン塩酸塩及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・再発又は難治性の場合
通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 Grade 3注）以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 慢性移植片対宿主病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

＊＊7.2 以下のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用薬に応じて次のように投与すること。

CYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

効能又は効果	併用薬	投与方法
慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫	ボリコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.2参照］
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.7参照］

効能又は効果	併用薬	投与方法
造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)	ボリコナゾール	イブルチニブとして280mgを1日1回経口投与すること。[10.2参照]
	ポサコナゾール	イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること。[10.2、16.7.7参照]

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫〉

7.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

＊**7.4** リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与が困難な場合を除き、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用投与すること。

＊**7.5** リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

〈未治療のマントル細胞リンパ腫〉

＊＊**7.6** 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.9参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

7.7 治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。

8.2 肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]

8.3 貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

8.4 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。[9.1.3、11.1.6参照]

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.6 肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.10参照]

8.7 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 不整脈のある患者又はその既往歴のある患者

心房細動等の不整脈があらわれることがある。[8.4、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が著しく上昇する。[2.2、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇する。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット:心血管系の奇形、ウサギ:胸骨分節の癒合)が報告されている。[2.4、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

＊＊＊**〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫〉**

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3[注)]以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)version 4.0に準じる。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) イトラコナゾール イトリゾール クラリスロマイシン クラリス、クラリシッド [2.3、16.7.1、16.7.7参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 リトナビル含有製剤 コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル ボリコナゾール[7.2、16.7.2参照] ポサコナゾール[7.2、16.7.7参照] フルコナゾール エリスロマイシン[16.7.3参照] シプロフロキサシン ジルチアゼム[16.7.7参照] ベラパミル アミオダロン アプレピタント	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品［16.7.5参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン［16.7.4、16.7.7参照］	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。
抗凝固剤 抗血小板剤	出血のおそれがある。	出血のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊＊11.1.1 出血

脳出血(0.1%)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

11.1.2 白血球症(頻度不明)

頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがある。

＊＊＊11.1.3 感染症

肺炎(14.5%)、敗血症(2.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化(0.1%)があらわれることがある。［8.2、9.1.1参照］

11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

＊＊＊11.1.5 骨髄抑制

貧血(12.3%)、好中球減少症(22.1%)、血小板減少症(17.1%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがある。［8.3、9.1.2参照］

＊＊＊11.1.6 不整脈

心房細動(5.4%)、心房粗動(0.7%)、心室性不整脈(0.3%)等の重篤な不整脈があらわれることがある。［8.4、9.1.3参照］

＊＊11.1.7 腫瘍崩壊症候群(0.4%)

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。［8.5参照］

＊＊11.1.8 過敏症(0.9%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.9 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)（頻度不明）

11.1.10 肝不全、肝機能障害(頻度不明)

肝不全、ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

＊＊＊11.1.11 間質性肺疾患(1.6%)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.7参照］

＊＊＊11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
＊ 感染症及び寄生虫症		皮膚感染、上気道感染	尿路感染、気管支炎、副鼻腔炎、インフルエンザ	
＊ 良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			基底細胞癌、扁平上皮癌、前立腺癌	悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群、皮膚癌
血液及びリンパ系障害			リンパ球増加症、発熱性好中球減少症、白血球増加症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、脱水	
＊ 精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	
眼障害注)			眼乾燥、霧視、視力低下、結膜炎、流涙増加	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血	呼吸困難	
胃腸障害	下痢(27.3%)、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、挫傷		そう痒症、点状出血、紅斑、爪破損、蕁麻疹、血管浮腫、脂肪織炎	急性熱性好中球性皮膚症(Sweet症候群)
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛、関節痛、筋痙縮		関節障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、末梢性浮腫	無力症、硬膜下血腫	
＊ 臨床検査			血中クレアチニン増加	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

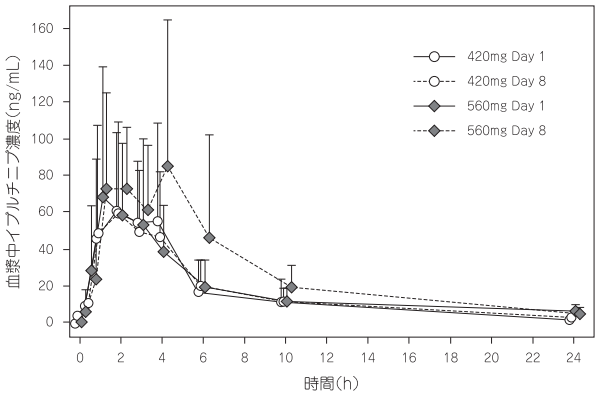
16.1.1 再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg[注1)]～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC_{max}及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。[1)]

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ[平均値(標準偏差)]

測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
1日目	140	3	42.53 ± 23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ± 128.60	3.90 ± 1.67
	280	3	68.47 ± 14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ± 72.42	5.64 ± 1.50
	420	9	87.33 ± 62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ± 265.26	6.99 [b)] ± 3.34
	560	6	94.57 ± 65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ± 238.74	7.35、5.33 [c)]
8日目	420	8	77.50 ± 58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ± 189.61	4.60 [b)] ± 1.86
	560	6	105.47 ± 68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ± 476.16	6.39、4.23 [c)]

算術平均値±標準偏差、a):中央値(範囲)、b):n=6、c):個別値(n=2)



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回(Day 1)又は反復(Day 8)経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

16.1.2 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病患者

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$ [a)](h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week1 1日目	420	7	386 ± 166	2.08 (1.78, 4.50)	1843 ± 1146	4.86 (4.42, 5.15) [b)]
	Week2 1日目	420	7	275 ± 171	4.08 (1.85, 5.28)	2102 ± 938	3.83, 10.2 [c)]
ボリコナゾール併用	Week1 1日目	280	4	399 ± 126	3.83 (1.78, 5.75)	4003 ± 1586	4.88 [c)]
	Week2 1日目	280	4	432 ± 374	3.87 (1.75, 5.43)	2970 ± 2201	N/A
フルコナゾール併用	Week1 1日目	420	8	628 ± 526	3.91 (1.97, 4.25)	5134 ± 4173	N/A
	Week2 1日目	420	8	678 ± 701	3.95 (1.82, 5.17)	6235 ± 5875	4.33, 4.56 [c)]

算術平均値±標準偏差、N/A:報告対象となるデータなし
a):中央値(範囲)、b):n=3、c):個別値

12歳以上の日本人及び外国人慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブ140[注1)]～420mgを1日1回反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は下表のとおりであった。[2)]

慢性移植片対宿主病患者にイブルチニブを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	測定日	用量(mg)	n	C_{max}(ng/mL)	t_{max} [a)](h)	AUC_{last}(ng・h/mL)	$t_{1/2}$ [a)](h)
中程度以上のCYP3A阻害剤併用なし	Week2 1日目	420	23	235 ± 261	2.00 (0.880, 6.05)	1313 ± 1017 [b)]	4.10 (1.34, 10.1) [c)]
	Week2 1日目	140 [d)]	1	158	1.00	388	5.51
ボリコナゾール併用	Week2 1日目	280	12	436 ± 292	2.00 (0.930, 5.00)	2934 ± 1805	4.04 (2.47, 9.04) [e)]
	Week2 1日目	140	3	322 ± 258	2.22 (1.00, 4.00)	1610, 1010 [f)]	ND
ポサコナゾール併用	Week2 1日目	420 [g)]	2	98.4, 241	3.92, 1.75	1060 [h)]	ND
	Week2 1日目	280	13	289 ± 296	2.00 (1.88, 6.00)	1979 ± 1205 [i)]	4.70 (4.02, 5.70) [j)]
	Week2 1日目	140	10	140 ± 124	2.83 (1.87, 5.38)	915 ± 617	4.97 (4.95, 5.88) [k)]
フルコナゾール併用	Week2 1日目	420	6	629 ± 480	2.05 (1.12, 4.08)	3662 ± 2392	4.92 (4.46, 5.39) [k)]
	Week2 1日目	280	4	242 ± 93.9	2.99 (1.92, 5.08)	1638 ± 819	5.49 [h)]

算術平均値±標準偏差、ND:算出されず
a):中央値(範囲)、b):n=20、c):n=10、d):イブルチニブの減量を要する併用薬の併用はなかったが140mgに減量された、e):n=7、f):n=2、g):イブルチニブを減量されなかった、h):n=1、i):n=12、j):n=5、k):n=4
注1)CYP3A阻害作用を有するボリコナゾール又はポサコナゾール併用時並びに副作用発現時は減量することとされた。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時[注2)]及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%(90%CI:2.1～3.9%)及び7.6%(90%CI:6.4～9.0%)であった[3)]。健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[4)]。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与(modified fasting投与)したときと比較して絶食時[注2)]にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[5)]。(外国人データ)

16.3 分布

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域(*in vitro*、50～1000ng/mL)で概ね一定であった[6)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[3)]、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積(Vdz/F)は10837Lであった[5)]。(外国人データ)

16.4 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)[7)、8)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[9)]。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった[1)]。

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった[10)]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ(100μg)を静脈内投与したときの全身クリアランス(CL)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった[3)]。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス(CL/F)は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった[3)]。(外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例、中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者10例及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者8例にイブルチニブ140mg[注1)]を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される[11)]。(外国人データ)[2.2、9.3.1、9.3.2参照]

16.6.2 12歳以上の小児

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

12歳以上の慢性移植片対宿主病患者を対象とした国内外の臨床成績における血漿中イブルチニブ濃度(162例、1,281測定時点)に基づき母集団薬物動態解析を実施した。イブルチニブ420mgを1日1

回経口投与したとき、薬物動態パラメータの推定値は、小児と成人で同程度であった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人(18例)にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール(経口剤：国内未発売)400mg(4～9日目に投与)とイブルチニブ120mg及び40mg[注1)](それぞれ1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した[12)]。(外国人データ)［2.3、10.1参照］

16.7.2 ボリコナゾール

B細胞性腫瘍患者(26例)にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg 1日2回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した[13)]。(外国人データ)［7.2、10.2参照］

16.7.3 エリスロマイシン

B細胞性腫瘍患者(25例)にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg 1日3回とイブルチニブ140mg 1日1回[注1)]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した[13)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.4 リファンピシン

健康成人(18例)にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg(4～13日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び11日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した[14)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人(8例)にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg[注1)]を併用投与(非絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した[3)]。(外国人データ)［10.2参照］

16.7.6 オメプラゾール

健康成人(20例)にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg(3～7日目に投与)とイブルチニブ560mg(1日目及び7日目に投与)を併用投与(絶食時)したとき、イブルチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった[15)]。(外国人データ)

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

イブルチニブ140mg[注1)]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、ポサコナゾール及びジルチアゼムを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11、8.3及び4.4倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与(非絶食時)した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。[16)]［2.3、7.2、10.1、10.2参照］

注1)本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

注2)一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食。

17. 臨床成績

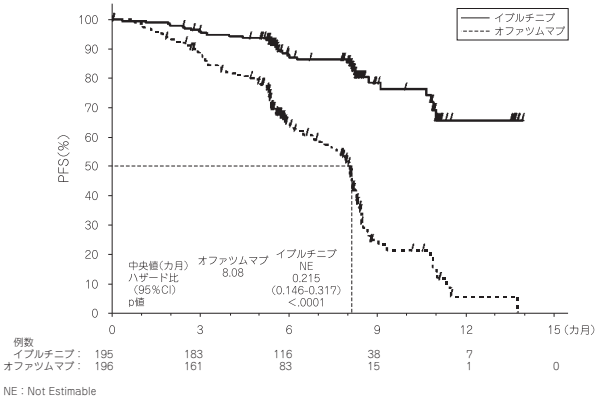
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)〉

＊17.1.1 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブ(遺伝子組換え)を対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与(modified fasting投与)した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。[17)]

本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験)

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者(8例)では、7例がカットオフ時点[注)]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%(5/8例)であった(95%CI：24.5～91.5%)。[1)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症4例(50.0%)、貧血4例(50.0%)、発疹3例(37.5%)、口内炎3例(37.5%)等であった。

注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点。

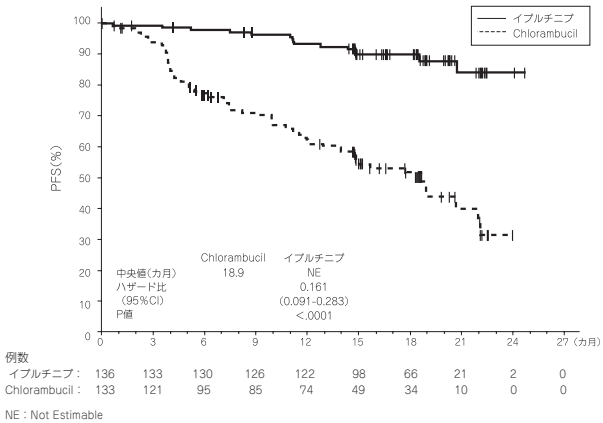
＊17.1.3 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注1)]を対象とし、chlorambucil[注2)]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった[18)]。

本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。［5.1参照］

注1)フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。

注2)本邦では、承認されていない。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

＊17.1.4 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注)]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95% CI：34.9～96.8%)。[19)]

本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。［5.1参照］

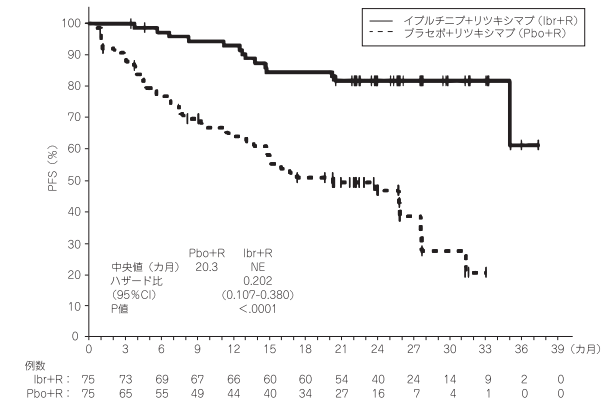
注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

＊17.1.5 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1127-CA試験、ランダム化パート)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象に、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]とプラセボ(Pbo＋R群)を対照としてリツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]と本剤420mg 1日1回を併用投与(Ibr＋R群)した。主要評価項目とされた第6回International Workshop of Waldenstrom's Macroglobulinemia(IWWM)基準(改訂版)[20)]に基づく独立評価委員会判定による中間解析時点の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、Ibr＋R群で未到達(95%CI：35.0～NE)、Pbo＋R群で20.3ヵ月(95%CI：13.7～27.6)であり、Ibr＋R群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.202(95%CI：0.107～0.380)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2017年10月17日データカットオフ)[21)]。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された75例中64例(85.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、挫傷14例(18.7%)、下痢13例(17.3%)、心房細動12例(16.0%)、高血圧12例(16.0%)、筋痙縮11例(14.7%)、好中球減少症10例(13.3%)等であった。

＊17.1.6 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：54179060WAL2002試験)

未治療及び再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とし、リツキシマブ(遺伝子組換え)[注)]と本剤420mg 1日1回を併用投与した。主要評価項目とされた第6回IWWM基準(改訂版)に基づく独立評価委員会判定による奏効率(部分奏効以上の奏効が認められた被験者の割合)は87.5%(14/16例)であった(95%CI：61.7～98.4%)[22)]。

本剤が投与された16例中12例(75.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹6例(37.5%)、好中球数減少4例(25.0%)、そう痒症3例(18.8%)、紅斑3例(18.8%)、血小板数減少3例(18.8%)、高血圧3例(18.8%)等であった。

注)リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～4週及び第17～20週の第1日目に計8回静脈内投与した。

〈マントル細胞リンパ腫〉

17.1.7 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注)]を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI：10.4～NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI：4.2～7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI：0.32～0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)[23)]。

本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。

注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

17.1.8 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)

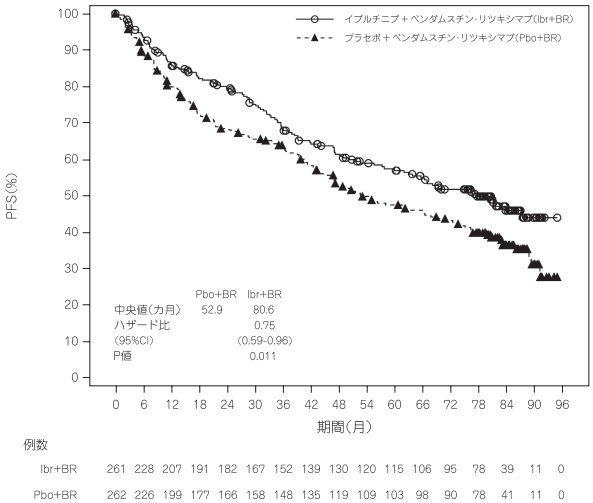
1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI：65.6～97.7%)[24)]。

本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。

＊＊17.1.9 国際共同臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765MCL3002試験)

Ann Arbor分類Ⅱ、Ⅲ又はⅣ期で、65歳以上の未治療のマントル細胞リンパ腫患者523例(日本人11例を含む)を対象とし、ベンダムスチン塩酸塩とリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用療法(BR[注)])で、本剤560mg(Ibr＋BR群)又はプラセボ(Pbo＋BR群)を1日1回で経口投与した。主要評価項目であるRevised Response Criteria for Malignant Lymphoma(Revised RC)に基づく治験担当医師判定による最終解析時点の無増悪生存期間の中央値は、Ibr＋BR群で80.6ヵ月(95%CI：61.9～NE)、Pbo＋BR群で52.9ヵ月(95%CI：43.7～71.0)であり、Ibr＋BR群で統計学的に有意な延長が認められた[ハザード比0.75(95%CI：0.59～0.96)、p=0.011(層別log-rank検定)][25)]。

注)ベンダムスチン塩酸塩90mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1及び2日目、リツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第1～6サイクルの第1日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。また、第6サイクル終了後に完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した被験者には、維持療法としてリツキシマブ(遺伝子組換え)375mg/m^{2}を第8～30サイクルの第1日目(2サイクルごと)に最大12回静脈内投与することとされた。



無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された259例(日本人6例を含む)中237例(91.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹96例(37.1%)、下痢74例(28.6%)、肺炎66例(25.5%)、血小板減少症64例(24.7%)、悪心58例(22.4%)等であった。[7.6参照]

〈造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)〉

＊17.1.10 海外臨床試験成績(第Ⅰb/Ⅱ相試験：PCYC-1129-CA試験)

18歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)[26)]の改訂事項を2点反映したNIH Consensus Development Project Criteria(2005)[27)]に基づく主要解析時点の全奏効率は66.7%(28/42例)であった(95%CI：50.5～80.4%)[28)]。

本剤が投与された42例中35例(83.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労19例(45.2%)、下痢11例(26.2%)、挫傷11例(26.2%)、口内炎7例(16.7%)、筋痙縮7例(16.7%)、上気道感染6例(14.3%)等であった。[5.4参照]

＊17.1.11 国内臨床試験成績(第Ⅲ相試験：54179060GVH3001試験)

12歳以上のステロイド依存性又は抵抗性の日本人慢性移植片対宿主病患者を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。主要評価項目であるNIH Consensus Development Project Criteria(2014)に基づく主要解析時点の全奏効率は73.7%(14/19例)であった(95%CI：48.8～90.9%)[2)]。

本剤が投与された19例中15例(78.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、肺炎4例(21.1%)、口内炎3例(15.8%)、挫傷3例(15.8%)、上気道感染2例(10.5%)、高血圧2例(10.5%)、間質性肺疾患2例(10.5%)、発疹2例(10.5%)等であった。[5.4参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した[29)、30)]。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した[30)、31)]。

*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した[29)]。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた[32)]。

18.3 慢性移植片対宿主病に対する作用

*In vivo*試験において、イブルチニブはT及びB細胞が発症に関与するマウス慢性移植片対宿主病モデル(LP/Jの骨髄細胞をC57BL/6に移植、又はC57BL/6の骨髄細胞をB10.BRに移植)での慢性移植片対宿主病症状(強皮症、又は肺及び肝の線維化)を改善し、無増悪生存期間を延長した[33)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イブルチニブ(Ibrutinib)

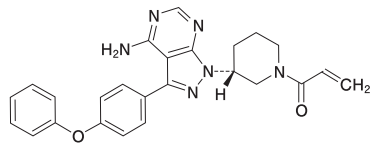
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$

分子量：440.50

性　状：白色の固体

化学構造式：



融　点：149～158℃

分配係数：3.97(Log P，1-オクタノール/pH7緩衝液)

溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かないところに保管すること。

＊21. 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。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]

23．主要文献

1）社内資料：イブルチニブの国内第I相試験（PCI-32765-JPN-101）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2）
2）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅲ相試験（54179060GVH3001）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討（PCI-32765CLL1011）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.9）
4）社内資料：イブルチニブの食事の影響の検討（PCI-32765CLL1001）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.7）
5）社内資料：イブルチニブの海外第Ib/II相試験（PCYC-1102-CA）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.3）
6）社内資料：イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討（12-083-Hu-X-PB）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.1.1.3）
7）社内資料：ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-013-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
8）社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討（12-014-Hu-X-MT）（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.1.3）
9）社内資料：イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討（13-047-Hu-X-ENZ）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3）
10）社内資料：イブルチニブのマスバランスの検討（PCI-32765CLL1004）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.6）
11）社内資料：肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討（PCI-32765CLL1006）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.10）
12）社内資料：イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1002）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.5）
13）社内資料：イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765LYM1003）
14）社内資料：イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1010）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.8）
15）社内資料：イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討（PCI-32765CLL1005）
16）社内資料：生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2）
17）Byrd JC, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 213-223
18）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1115-CA）
19）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅰ相試験（54179060LEU1001）
＊20）Owen RG, et al.：Br J Haematol. 2013; 160(2):171-176
＊21）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCYC-1127-CA）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.1）
＊22）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（54179060WAL2002）（2022年12月23日承認、CTD2.7.6.2）
23）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅲ相試験（PCI-32765-MCL3001）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.3）
24）社内資料：イブルチニブの国内第Ⅱ相試験（PCI-32765-MCL2002）（2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1）
＊＊25）社内資料：イブルチニブの国際共同第Ⅲ相試験（PCI-32765MCL3002）
26）Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 984-999
27）Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al.: Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 252-266
28）社内資料：イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（PCYC-1129-CA）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
29）Ponader S, et al.: Blood. 2012; 119: 1182-1189
30）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
31）de Rooij MFM, et al.: Blood. 2012; 119: 2590-2594
32）社内資料：ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用（2016年12月2日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
33）Dubovsky JA, Flynn R, Du J, et al.: J Clin Invest. 2014; 124(11): 4867-4876

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

共同開発
Pharmacyclics LLC

pharmacyclics®
An AbbVie Company

最新の添付文書を参照すること。

＊2021年6月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年（カプセル）
　　2年（懸濁用散）

日本標準商品分類番号
87399

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
販売開始	1999年11月	2015年12月

免疫抑制剤
ミコフェノール酸　モフェチル製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

セルセプト®カプセル250
セルセプト®懸濁用散31.8%
CELLCEPT® Capsules
CELLCEPT® Powder for Oral Suspension

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

＊ **1．警告**

〈効能共通〉

1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性が報告されているので、妊娠する可能性のある女性に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。［9.4、9.5参照］

〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉

1.2 本剤の投与は免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

〈ループス腎炎〉

1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

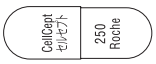
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 本剤投与中は生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	セルセプトカプセル250	セルセプト懸濁用散31.8%
有効成分	1カプセル中 ミコフェノール酸　モフェチル　250mg	1ボトル、110g中 ミコフェノール酸　モフェチル　34.98g
添加剤	内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム

3.2 製剤の性状

販売名	セルセプトカプセル250
剤　形	硬カプセル
色　調	キャップ：淡青色 ボディ：淡赤褐色
外　形	
長　径	約19.6mm
号　数	1号
質　量	約379mg

販売名	セルセプト懸濁用散31.8%
性　状	白色の粉末 精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である
1ボトル（110g）に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり	
懸濁液の濃度	ミコフェノール酸　モフェチル 200mg/mL
懸濁液の液量	175mL

＊4．効能又は効果

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
○ループス腎炎
○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

5．効能又は効果に関連する注意

〈ループス腎炎〉

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

＊6．用法及び用量

〈腎移植〉

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

〈心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉

通常、成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

〈ループス腎炎〉

成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回150～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
成人：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回250～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。
小児：通常、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
製剤共通
7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が25mL/分/1.73 m^{2}未満）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。[9.2.1、16.6.2参照]
懸濁用散
7.2 本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。[14.2.1参照]
〈ループス腎炎〉
製剤共通
7.3 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

[参考：懸濁液の投与量（mL）]

ミコフェノール酸　モフェチルの1回投与量	懸濁液200mg/mLの液量
200mg	1mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5mL
2,000mg	10mL

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるので、十分注意すること。[11.1.1-11.1.3、11.1.5参照]
8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
8.2.1 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。[11.1.1-11.1.4、11.1.7参照]
8.2.2 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。[11.1.5参照]
8.3 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
8.4 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）欠損症（Lesch-Nyhan症候群、Kelley-Seegmiller症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるので十分注意すること。
8.5 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 心障害が起こることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉
8.7 急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉
9.1.1 重篤な消化器系疾患のある患者
症状を増悪させるおそれがある。
9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[16.6.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.1参照]
〈懸濁用散〉
9.1.4 フェニルケトン尿症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。
9.1.5 遺伝性フルクトース不耐症の患者
症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者
血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2参照]
9.2.2 重度の腎障害のある患者
重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5、14.2.1参照]
9.4.1 本剤は催奇形性が報告されていること。
9.4.2 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
9.4.3 本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること。
9.4.4 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある[1),2)]。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。[1.1、2.2、9.4、14.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2参照]

＊9.7 小児等

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉
国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児（特に6歳未満）の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制〉
〈ループス腎炎〉
〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン　等） [2.3参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン ミゾリビン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレスチラミン コレスチミド		コレスチラミンとの併用により、本剤のAUCが40％低下したとの報告がある。
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。
ランソプラゾール		併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
セベラマー		併用により、本剤のC_{max}が30％、AUCが25％低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラブラン酸（合剤）		併用により、本剤のトラフ値が約50％低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
リファンピシン		リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	副作用があらわれるおそれがある。	腎尿細管での分泌が競合し、本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）
免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1、9.1.3参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1参照]

11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）
[8.1、8.2.1参照]

11.1.4 血液障害
汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）があらわれることがある。[8.2.1、8.3参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、**リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）**（以上0.7%）
他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。[8.1、8.2.2参照]

11.1.6 消化管障害
消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）があらわれることがある。

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）
脱水症状に至った症例も報告されている。患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[8.2.1参照]

11.1.8 アシドーシス、低酸素症（以上頻度不明）、**糖尿病**（0.5%）、**脱水症**（0.2%）

11.1.9 血栓症（0.2%）
脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがある。

11.1.10 重度の腎障害（頻度不明）
腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.11 心障害
心不全（0.3%）、狭心症（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 肝機能障害（1.8%）、**黄疸**（0.2%）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸があらわれることがある。

11.1.13 肺水腫（0.1%）、**無呼吸**（頻度不明）、**気胸**（0.1%）

11.1.14 痙攣（0.3%）、**錯乱、幻覚、精神病**（以上頻度不明）
異常が認められた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.15 アレルギー反応（頻度不明）、**難聴**（0.1%）

11.2 その他の副作用[注1)]

	1%以上	1%未満	頻度不明
血液	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血
消化器	下痢（12.0%）、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、膵炎、メレナ、消化不良、嚥下障害	腸絨毛萎縮[注2)]、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥
精神神経系		頭痛、しびれ（四肢・舌等）、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常
肝臓	AST、ALT、γ-GTP、LDHの上昇	Al-P、ビリルビン、LAPの上昇	
腎臓	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉	頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難
代謝異常	高尿酸血症（4.9%）、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症	コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス
皮膚		脱毛、発疹、蜂巣炎、痤瘡、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、瘙痒、発汗、男性型多毛症
呼吸器	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり
筋・骨格		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛	下腿痙直
循環器		高血圧、頻脈	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣
眼		白内障	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血
耳			耳痛、耳鳴
内分泌		甲状腺機能低下	副甲状腺障害、クッシング症候群
＊その他	免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加[注3)]、CRP上昇	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症	顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頚部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応[注4)]

注1）発現頻度は使用成績調査を含む。

注2）遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。

注3）腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

＊注4）本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレスチラミン（胆汁酸結合剤）投与により排泄を促進することによって除去できる。

14. 適用上の注意

〈カプセル〉

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈懸濁用散〉

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。［7.2、9.4、9.5参照］

14.2.2 他剤と混ぜないこと。

14.2.3 調製は次の手順で行うこと。

(1) 施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

(2) メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

(3) 量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(4) 残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

(5) チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかり締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

(6) 調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸　モフェチルとして200mg/mLとなる（懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165mLである）。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

14.3.2 激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

14.3.3 調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験（40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与）で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある[3]。

15.2.2 サルで、下痢、貧血、白血球減少（45mg/kg/日以上）が報告されている。

15.2.3 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

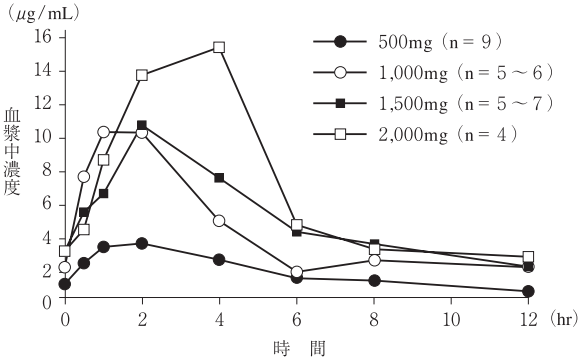
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植患者

腎移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～2,000mg[注1)]を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸（MPA）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた[4),5)]。

反復経口投与3週目における平均血漿中MPA濃度



反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (μg・hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
500（n=9）	18.4±3.16	4.74±2.36	0.56±0.23
1,000（n=5）	48.8±16.4	12.6±5.22	1.95±0.99
1,500（n=5）	57.8±21.3	11.8±2.73	1.99±2.01
2,000（n=4）[注1)]	80.6±16.7	19.3±5.17	2.61±0.91

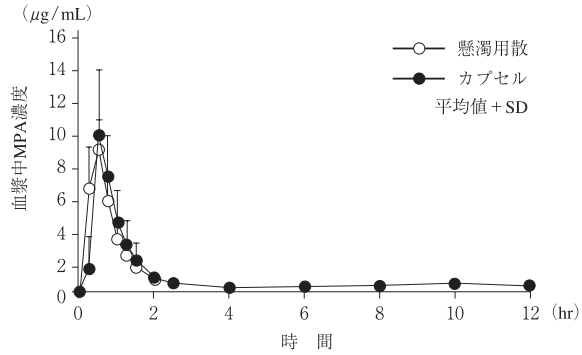
平均値±SD、n；症例数

注1）本剤の腎移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与である。

16.1.2 剤形間の生物学的同等性試験

懸濁用散（試験製剤）とカプセル（標準製剤）を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル（ミコフェノール酸　モフェチルとして250mg）を健康成人男性に絶食時単回経口投与したときの血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}48h}$）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり、両剤形の生物学的同等性が確認された[6)]。

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (μg·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
懸濁用散（n=37）	9.35±1.86	15.5±3.74	0.460±0.138	12.9±4.87
カプセル（n=36）	10.9±3.44	16.4±4.17	0.639±0.211	13.1±3.65

平均値±SD、n；症例数

16.1.3 健康成人

健康成人12例にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7)]（外国人データ）。

	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)
MPA	0.726±0.443	24.0±11.9	15.8±8.40	57.9±16.4

平均値±SD

16.2 吸収

16.2.1 腸肝循環

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収された[8)]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3～200μg/mLの濃度範囲では97～98%であり、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合であった（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

ミコフェノール酸　モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン（HEM）に加水分解される（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人

MPA由来の代謝物については、健康成人4例に^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチルを1,000mg単回経口投与したとき、投与後72時間までに約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体（MPAG）であった。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としてはHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった（外国人データ）。

16.5.2 乳汁移行

^{14}C-ミコフェノール酸　モフェチル6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAGであった[9)]。［9.6参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児腎移植患者での薬物動態

(1) 小児腎移植患者（2～17歳）

小児腎移植患者（2～17歳）にミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の投与3カ月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間（12カ月）における平均投与量は655.0mg/m^2/日であった[10]。

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）
<6歳（3）	0.5±0.0	11.5±7.8	−
6歳～<12歳（5）	0.5±0.2	25.3±10.4	−
12歳～（7）	1.0±0.6	19.1±8.0	−
全患者（15）	−	20.9±10.2	46.7±19.0

(2) 小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）

小児腎移植患者（生後3カ月～18歳以下）にミコフェノール酸　モフェチル（懸濁用散）として1回600mg/m^{2}を1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。小児腎移植患者におけるMPAの平均$AUC_{0\text{-}12h}$は、ミコフェノール酸　モフェチル（カプセル）として1回1,000mgを1日2回反復経口投与した成人腎移植患者の結果と同様であった（外国人データ）。

測定時期	年齢範囲（例数）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）注2)	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）注2)
移植後7日目	3カ月～<2歳（6）注3)	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3カ月～<6歳（17）	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳～<12歳（16）	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳～18歳（21）	1.16±0.830	11.7±10.7	26.3±9.14注4)
	全患者（54）	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後3カ月目	3カ月～<2歳（4）注3)	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3カ月～<6歳（15）	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳～<12歳（14）	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳～18歳（17）	0.978±0.484	17.9±9.57	53.6±20.3注5)
	全患者（46）	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6注6)
移植後9カ月目	3カ月～<2歳（4）注3)	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3カ月～<6歳（12）	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳～<12歳（11）	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳～18歳（14）	1.09±0.518	18.1±7.29	56.7±14.0
	全患者（37）	1.03±0.488	25.4±11.1	61.1±15.7

注2）600mg/m^{2}用量に補正した
注3）3カ月～<6歳と重複する
注4）n=20
注5）n=16
注6）n=45

16.6.2 腎機能低下患者での薬物動態

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[11]（外国人データ）。[7.1、9.1.2、9.2.1参照]

GFR（mL/min/1.73m^2）	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}96h}$（μg・hr/mL）
>80（n=6）	0.8±0.3	25.3±8.0	45.0±22.6
50-80（n=6）	0.8±0.3	26.0±3.8	59.9±12.9
25-49（n=6）	0.8±0.3	19.0±13.2	52.9±25.5
<25（n=6）	1.0±0.4	16.3±10.8	78.6±46.4
透析後投与（n=6）	0.8±0.3	16.1±7.3	76.9±25.4
投与後透析（n=6）	2.3±3.8	7.1±2.8	60.5±38.1

平均値±SD、n；症例数

16.6.3 心移植患者での薬物動態

心移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[12]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）
心移植後1日目	2.02±1.83（n=17）	11.6±7.45（n=17）	36.7±11.9（n=16）
心移植後5日目	1.58±0.998（n=10）	13.3±7.80（n=10）	実施せず
心移植後退院前日	1.77±1.32（n=11）	11.5±6.76（n=11）	43.3±20.8（n=9）
心移植後6カ月	1.12±0.655（n=52）	19.8±9.27（n=54）	53.9±20.0（n=53）

平均値±SD、n；症例数

16.6.4 肝移植患者での薬物動態

肝移植患者にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg 1日2回7日間の静脈投与注1)に引き続き、ミコフェノール酸　モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]（外国人データ）。

測定時期	T_{max}（hr）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・hr/mL）
初回投与日（n=21）	1.13±0.430	13.2±6.64	31.0±14.3
投与開始6カ月後（n=14）	1.07±0.600	29.3±17.2	60.6±18.4

平均値±SD、n；症例数

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例26例の成績概要は以下のとおりであった[14]。

難治性拒絶反応に対する治療効果　症例数（%）

著　効	有　効	やや有効	無　効	計
12（46.2）	6（23.1）	3（11.5）	5（19.2）	26
18（69.2）		8（30.8）		

拒絶反応再発率　症例数（%）

再発なし	再発あり
22（84.6）	4（15.4）

移植腎生着率　症例数（%）

生　着	機能廃絶
23（88.5）	3（11.5）

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった（外国人データ）。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果　症例数（%）

≧5.0mg/dL	<5.0mg/dL	計
7/13（53.8）	45/64（70.3）	52/77（67.5）

〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人）

腎移植後の患者136例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸　モフェチルとして1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例125例の成績は以下のとおりであった[15]。

急性拒絶反応の発現率　症例数（%）

1回投与量	急性拒絶反応の発現例数（%）	投与例数
1,000mg	22（34.9）	63
1,500mg	17（27.4）	62

生存率　症例数（%）

1回投与量	生存例数（%）
1,000mg	63（100）
1,500mg	61（98.4）

移植腎生着率　症例数（%）

1回投与量	生着例数（%）
1,000mg	62（98.4）
1,500mg	58（93.5）

17.1.4 国内臨床試験（小児）

小児腎移植患者25例（2～17歳）に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸　モフェチルとして1回300～600mg/m^{2}を1日2回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後6カ月の拒絶反応発現率は24.0%（6/25例）、腎移植後1年の生存率及び生着率はいずれも100.0%（25/25例）であった[10]。

副作用は25例中16例（64.0%）に30件発現し、主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。

〈心移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.5～3.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[16]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=289	AZA群 n=289
移植後6カ月間における心血行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	92（31.8）	100（34.6）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	18（6.2）	33（11.4）

〈肝移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸　モフェチル（MMF;1回1,500mgを1日2回経口投与）あるいはアザチオプリン（AZA;1.0～2.0mg/kg/日の経口投与）を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった[17]（外国人データ）。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=278	AZA群 n=287
移植後6カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数（死亡又は再移植を含む）（%）	106（38.1）	137（47.7）
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数（%）	39（14.0）	42（14.6）

〈肺移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.7 海外成績

肺移植患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[18)-20)]（外国人データ）。

〈膵移植における拒絶反応の抑制〉

17.1.8 海外成績

膵移植（膵腎同時移植）患者における拒絶反応の抑制効果が認められている[21)-28)]（外国人データ）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ミコフェノール酸　モフェチルは、生体内で速やかにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、salvage系2つのプリン生合成経路の内、*de novo*経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する[29)-32)]。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は*de novo*、salvage両系に依存している[29),33)]。MPAはsalvage系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する[29),30)]。

18.2 免疫薬理作用

18.2.1 *in vitro* 試験

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した[32),34),35)]。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった[32)]。

18.2.2 *in vivo* 試験

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓のDNA合成の特異的抑制を示した[3),35)-37)]。

18.3 移植免疫抑制作用

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた（イヌ腎臓、ラット心臓・小腸）。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した（イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス膵臓）[38)-45)]。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した[46)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミコフェノール酸　モフェチル
（Mycophenolate Mofetil）（JAN）

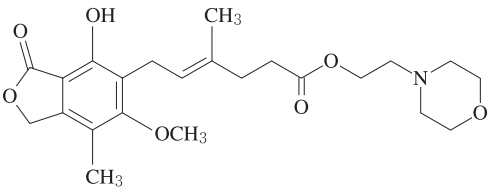
化学名：2-morpholinyl（*E*）-6-（1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl）-4-methyl-4-hexenoate

分子式：$C_{23}H_{31}NO_7$

分子量：433.49

性　状：白色の結晶性の粉末である。*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融解範囲：94～98℃（融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内）

20．取扱い上の注意

カプセルは、湿気を避けて保存すること。

21．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。

22．包装

〈セルセプトカプセル250〉

100カプセル（PTP10カプセル×10）
100カプセル（バラ）

〈セルセプト懸濁用散31.8%〉

110g（ボトル）

23．主要文献

1）Hoeltzenbein M，et al．Am J Med Genet A．2012;158A:588-96．
2）Coscia LA，et al．Clin Transpl．2009:103-22．
3）Figueroa J，et al．Transplantation．1993;55:1371-4．
4）高橋公太，他．移植．1997;32:135-46．
5）腎移植患者における薬物動態（国内）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-3）
6）社内資料：剤形間の生物学的同等性試験（国内）
7）健康成人における薬物動態（海外）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-1）
8）胆汁中排泄及び腸肝循環（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-3）
9）乳汁中移行（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-4）
10）飯島一誠，他．日本小児腎臓病学会雑誌．2011;24:36-46．
11）Johnson HJ，et al．Clin Pharmacol Ther．1998;63:512-8
12）心移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-1）
13）肝移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-2）
14）打田和治，他．移植．2000;35:29-42．
15）高橋公太，他．移植．2001;36:39-61．
16）Kobashigawa J，et al．Transplantation．1998;66:507-15．
17）肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要ト.2-1-2）
18）Zuckermann A，et al．J Heart Lung Transplant．1999;18:432-40．
19）Ross DJ，et al．J Heart Lung Transplant．1998;17:768-74．
20）Palmer SM，et al．Transplantation．2001;71:1772-6．
21）Odorico JS，et al．Transplantation．1998;66:1751-9．
22）Rigotti P，et al．Clin Nephrol．2000;53:52-4．
23）Merion RM，et al．Transplantation．2000;70:105-11．
24）Oh JM，et al．J Clin Pharmacol．2001;41:861-9．
25）Stegall MD，et al．Transplantation．1997;64:1695-700．
26）Bruce DS，et al．Transplant Proc．1998;30:1538-40．
27）Gruessner RWG，et al．Transplantation．1998;66:318-23．
28）Kaufman DB，et al．Transplantation．1999;67:586-93．
29）Allison AC，et al．Immunol Rev．1993;136:5-28．
30）Lee HJ，et al．Cancer Res．1985;45:5512-20．
31）IMPDH，GMPSの特異的抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-1-2）
32）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:161-73．
33）Allison AC，et al．Lancet．1975;2:1179-83．
34）Grailer A，et al．Transplant Proc．1991;23:314-5．
35）抗体産生抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-1-4）
36）Eugui EM，et al．Scand J Immunol．1991;33:175-83．
37）Eugui EM，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:15-8．
38）Platz KP，et al．Surgery.1991;110:736-41．
39）Morris RE，et al．Transplant Proc．1990;22:1659-62．
40）Platz KP，et al．Transplantation．1991;51:27-31．
41）Bechstein WO，et al．Transplant Proc．1993;25:702-3．
42）Hao L，et al．Transplant Proc．1990;22:876-9．
43）Morris RE，et al．Transplant Proc．1991;23 Suppl 2:19-25．
44）Steele DM，et al．Transplant Proc．1993;25:754-5．
45）Yoshida S，et al．Transplant Proc．2000;32:2492-3．
46）ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用（1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1-2-2-5-3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

最新の添付文書を参照すること。

2023年XX月改訂（第X版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品
（注意―医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号
874291、873999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

ジャカビ錠5mg
ジャカビ錠10mg

JAKAVI Tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000
販売開始	2014年9月	2017年5月

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

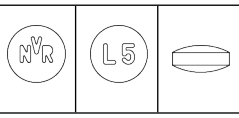
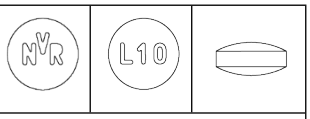
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキソリチニブとして5mg）	1錠中ルキソリチニブリン酸塩13.2mg（ルキソリチニブとして10mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
色・剤形	白色の素錠	
識別コード	NVR L5	NVR L10
形状		
直径（mm）	7.5	9.3
厚さ（mm）	3.6	4.5
質量（g）	0.16	0.32

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉
5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
〈真性多血症〉
5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉
5.5 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨髄線維症、真性多血症〉

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

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

〈骨髄線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数[注)]	開始用量
20万/mm³超	1回20mg1日2回
10万/mm³以上20万/mm³以下	1回15mg1日2回

注）血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「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理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm³以上12.5万/mm³未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm³以上10万/mm³未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm³以上7.5万/mm³未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm³未満	休薬				

7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「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理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm³以上、10万/mm³未満	減量
	5万/mm³未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

7.9 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。[9.1.4 参照]

血小板数	
1.5万/mm³以上2万/mm³未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm³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/mm³以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm³未満	2万/mm³以上になるまで休薬し、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm³以上750/mm³未満	1段階減量する。 1,000/mm³超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm³未満	500/mm³を超えるまで休薬し、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm³超に回復した場合は、休薬前の用量[注)]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、休薬前の用量注) 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、休薬前の用量注) 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、休薬前の用量注) 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	
3×ULN 超	3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。

注）休薬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

7.10 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1 参照]

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]

8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2 参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4 参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体若しくは HBs 抗体陽性の患者

B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値上限の 3 倍以上)を有する患者

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の 13 倍であったとの報告がある。

9.7 小児等

〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65 歳超）では、65 歳以下の患者と比較して、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 に比べて寄与率は小さいが CYP2C9 によっても代謝される。また、in vitro の検討から、本剤は P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力な CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量	これらの薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

	を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	
CYP3A4 及び CYP2C9 を阻害する薬剤 フルコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の 2 つの代謝酵素（CYP3A4 及び CYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ〔St. John’s Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等 ［16.7.3 参照］	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるので、CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（35.1%）、貧血（31.1%）、好中球減少症（9.2%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 感染症（17.2%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（1.8%）、尿路感染（2.5%）、結核（0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。［1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3 参照］

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.3%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.4%）、血尿（0.8%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.4 参照］

11.1.5 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.5%）、ALT（5.2%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.5 参照］

11.1.7 心不全（0.5%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	－	肺炎、敗血症	サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	－	－
代謝及び栄養障害	－	体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退
精神障害	－	不眠症	－
神経系障害	－	頭痛、浮動性めまい	末梢性ニューロパチー、錯感覚
心臓障害	－	－	動悸
血管障害	－	高血圧	－
呼吸器系障害	－	鼻咽頭炎、呼吸困難、咳嗽	ラ音
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、上腹部痛、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害	－	γ-GTP 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加	－
皮膚及び皮下組織障害	－	挫傷	発疹、寝汗
筋骨格系障害	－	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛	骨痛、背部痛、血中 CPK 上昇
腎及び尿路障害	－	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	－

	5%以上	1～5%未満	1%未満
全身障害	－	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	－
臨床検査	－	－	APTT 延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2 イヌを用いた 26 及び 52 週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最□推奨用量を投与した成人での AUC の 1.5 倍（骨成長の抑制）、13 倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

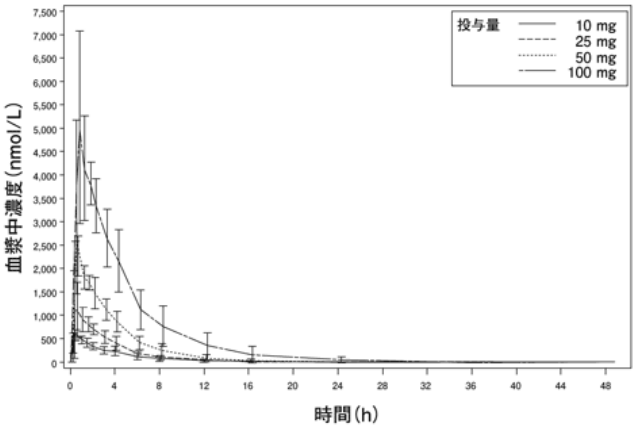
健康被験者にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後 0.5 時間（Tmax 中央値）で Cmax に達し、その後、2.5～3.4 時間の半減期で消失した。Cmax 及び AUC は投与量にほぼ比例した[1)]。

注）本剤の承認された用法及び用量での 1 日最大用量は 50mg である。

健康被験者にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax（nmol/L）	Tmax 注) （h）	$T_{1/2}$（h）	AUCinf（h・nmol/L）	CL/F（L/h）
10mg（n=8）	621±107（613）	0.5（0.25-1.5）	3.18±1.31（2.98）	2,290±914（2,160）	15.9±4.89（15.1）
25mg（n=8）	1,450±718（1,320）	0.5（0.25-1.5）	2.51±0.638（2.44）	4,020±1,220（3,830）	22.6±9.09（21.3）
50mg（n=8）	2,380±495（2,330）	0.5（0.25-1.5）	2.86±0.542（2.81）	8,650±2,230（8,430）	19.8±4.20（19.4）
100mg（n=8）	5,430±1,260（5,300）	0.5（0.25-1.5）	3.40±0.907（3.28）	22,600±7,780（21,500）	15.9±4.94（15.2）

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキソリチニブ 10、25、50 及び 100mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキソリチニブ 10 及び 25mg を 7 日間 1 日 2 回反復経口投与したとき AUC の累積比はそれぞれ 1.12 及び 1.03 で大きな累積は認められなかった[1)]。

健康被験者にルキソリチニブ 10 及び 25mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax（nmol/L）	Tmax 注) （h）	AUC_{0-12h}（h・nmol/L）	AUC_{0-12h} 比（7 日目/初日）
10mg（n=8）	1 日目	577±70.8（573）	0.375（0.25-1.0）	1,920±678（1,830）	－
	7 日目	587±187（562）	0.5（0.25-1.0）	2,180±949（2,040）	1.12±0.117（1.11）
25mg（n=8）	1 日目	1,200±357（1,160）	0.5（0.25-1.5）	3,600±838（3,500）	－
	7 日目	1,290±271（1,260）	0.5（0.25-0.5）	3,720±864（3,620）	1.03±0.0568（1.03）

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16 例）に食後にルキソリチニブ 20mg を単回経口投与したとき、空腹時に比べ Tmax は 0.5 時間から 1.75 時間に延長し、Cmax は 42%低下した。AUC は 6.4%低下したが比（食後／空腹）の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった[2)]。

16.3 分布

ルキソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる[4]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に^{14}C標識したルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された[5]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者（クレアチニンクリアランス（CLcr）80mL/min超）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した[6]（外国人のデータ）。[9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した[7]（外国人のデータ）。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）

健康被験者（16例）にケトコナゾール（200mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したときルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した[8]（外国人のデータ）。[10.2 参照]

16.7.2 エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）

健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった[8]（外国人のデータ）。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン（CYP3A4誘導剤）

健康被験者（12例）にリファンピシン（600mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した[8]（外国人のデータ）。[10.2 参照]

16.7.4 ルキソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された[9]（*in vitro*）。

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A4基質）

健康被験者（23例）にルキソリチニブ25mg（1日2回1日間）を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった[10]（外国人のデータ）。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者（24例）にルキソリチニブ25mg（1日2回10日間）を反復投与時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有）を併用したとき、ルキソリチニブはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった[11]（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2202試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm^{3}の場合15mg1日2回、20万/mm^{3}超の場合20mg1日2回とした。

合計120例（日本人患者30例を含む）に本剤が投与された。

骨髄線維症患者における合併症の主な要因[12]である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった[13]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5%（111/120例（日本人30例を含む））であった。主な副作用は、貧血58.3%（70/120例）、血小板数減少28.3%（34/120例）、血小板減少症26.7%（32/120例）等であった。

（2013年6月7日カットオフ）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（351試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm^{3}の場合15mg1日2回、20万/mm^{3}超の場合20mg1日2回とした。

合計309例がルキソリチニブ群（155例）又はプラセボ群（154例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[14]（Fisherの正確検定 $p<0.0001$）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1%（118/155例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2%（53/155例）、貧血25.2%（39/155例）、疲労12.9%（20/155例）等であった。

（2013年1月25日カットオフ）

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（A2352試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投

与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。
合計219例がルキソリチニブ群（146例）又はBest Available Therapy群（73例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[15]（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定）。
副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9%（121/146例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8%（64/146例）、貧血32.9%（48/146例）、体重増加11.0%（16/146例）等であった。
（2012年12月1日カットオフ）

※1：試験対象患者
- 原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類[16]及びIWG-MRT規準[17]に基づき診断）
- IWG-MRTリスク分類[18]の高リスク又は中間-2リスクの患者
- 造血幹細胞移植が不適応の患者
- 季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）

真性多血症患者※2を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし、被験者の状態により5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例（日本人患者18例を含む）がルキソリチニブ群（110例）又はBest Available Therapy群（112例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効※3率はルキソリチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[19]（p＜0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）。
48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9%（78/110例（日本人6例を含む））であった。主な副作用は、貧血21.8%（24/110例）、血小板減少症10.9%（12/110例）、体重増加8.2%（9/110例）等であった。

※2：試験対象患者
- 真性多血症患者（WHO分類[16]）
- ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存[20]の患者
- 脾臓容積が450cm³以上の脾腫を有する患者

※3：奏効は、以下の両基準に該当した場合
- ヘマトクリットコントロール：瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
- 脾臓容積35%以上縮小：32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（C2301試験）

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)患者※4を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計309例（日本人患者30例を含む）がルキソリチニブ群（154例）又はBest Available Therapy群（155例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である投与28日時の奏効※5率はルキソリチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[21]（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。
副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4%（101/152例（日本人9例を含む））であった。主な副作用は、血小板減少症23.0%（35/152例）、貧血16.4%（25/152例）、血小板数減少14.5%（22/152例）等であった。
（2020年1月6日カットオフ）

※4：12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードII～IV)の患者

※5：追加の全身治療がなく、国際標準基準[22]で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（D2301試験）

造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者※6を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計329例（日本人患者37例を含む）がルキソリチニブ群（165例）又はBest Available Therapy群（164例）に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的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試験を続行する計画であった。中間解析（2019年7月9日カットオフ）において、ルキソリチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効※7率はルキソリチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[23]（p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%）。
最終解析（2020年5月8日カットオフ）において、主要評価項目である投与24週時の奏効※7率はルキソリチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で高かった[23]。
副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9%（112/165例（日本人22例を含む））であった。主な副作用は、貧血23.6%（39/165例）、好中球減少症10.9%（18/165例）、ALT増加10.3%（17/165例）等であった。

※6：12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD（中等症又は重症）の患者

※7：追加の全身治療がなく、NIH基準[24]で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ルキソリチニブは、JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する。

18.2 薬理作用

18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用（*in vitro*）

ルキソリチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した[25,26]。また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した[25]。

18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用（*in vivo*）

変異型JAK2（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキソリチニブは脾臓重量を減少

させ、炎症性サイトカインである IL-6 及び TNF-α の血中濃度の上昇を抑制した[27),28)]。変異型 JAK2（V617F）を発現するマウス由来骨髄細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキソリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた[29)]。

18.2.3 動物モデルにおける GVHD 抑制作用（*in vivo*）

ルキソリチニブは、急性 GVHD マウスモデルにおいて、炎症性サイトカイン IFNγ、IL-1β 及び TNFα の抑制、STAT3/STAT5 リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与した[30)]。さらに、慢性 GVHD モデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた[31)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキソリチニブリン酸塩（Ruxolitinib Phosphate）

化学名

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

分子式

$C_{17}H_{18}N_6 \cdot H_3PO_4$

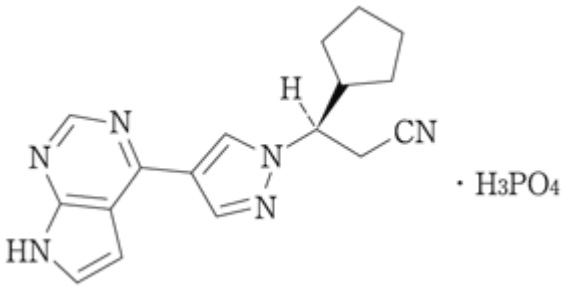
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194～198℃

分配係数

－0.057（1-オクタノール／pH1.0 緩衝液）、2.562（1-オクタノール／pH4.3 緩衝液）、2.814（1-オクタノール／pH7.4 緩衝液）

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈真性多血症〉

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

22. 包装

〈ジャカビ錠 5mg〉

20 錠 ［10 錠（PTP）×2］

120 錠 ［10 錠（PTP）×12］

〈ジャカビ錠 10mg〉

20 錠 ［10 錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1101 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.2.1）［20142625］

2）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1102 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.2.2）［20142624］

3）社内資料：蛋白結合率（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.1.1）［20142634］

4）社内資料：CYP 代謝酵素の同定（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.1.2）［20142639］

5）Shilling,A.D.et al.：Drug Metab.Dispos. 2010；38（11），2023-2031［20142299］

6）社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（142 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.4.2）［20142631］

7）社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（137 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.4.1）［20142632］

8）Shi.J.G.，Chen.X.，Emm.T.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2012；52（6），809-818［20142301］

9）社内資料：膜透過性，薬物トランスポーター阻害及び腸での CYP3A4,Pgp,BCRP 阻害（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2-2.1.3）［20142641］

10）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2103 試験）（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.2）［20151293］

11）社内資料：経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との薬物相互作用（2102 試験）（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.2-2.1）［20151292］

12）Mesa,R.A.：Blood 2009；113（22），5394－5400［20142280］

13）社内資料：骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験（2202 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.2.1）［20142622］

14）社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（351 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20142620］

15）社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（2352 試験）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6-4.1.2）［20142621］

16）Tefferi,A.and Vardiman,J.W.：Leukemia 2008；22（1），14-22［20142281］

17）Barosi,G.et al.：Leukemia 2008；22（2），437-438［20142282］

18）Cervantes,F.et al.：Blood 2009；113（13），2895-2901［20142283］

19）社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（2301 試験）（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20151295］

20）Barosi,G.et al.：Br.J.Haematol. 2010；148（6），961-963［20155488］

21）社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（C2301 試験）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［20XXXXXX］

22）Harris AC, Young R, Devine S, et al.： Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; 22(1):4-10［20XXXXXX］

23）社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2301 試験）（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.6-4.1.2）［20XXXXXX］

24) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6):984-999 [20XXXXXX]
25) 社内資料：In vitro 酵素阻害作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2-2.1）[20142613]
26) 社内資料：In vitro 腫瘍増殖抑制作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2-2.2）[20142614]
27) 社内資料：In vivo 腫瘍増殖抑制作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2-2.3）[20142618]
28) 社内資料：In vivo サイトカイン産生抑制作用（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.6.2-2.3）[20142616]
29) 社内資料：In vivo（変異型 JAK）腫瘍増殖抑制作用（2015 年 9 月 24 日承認、CTD2.6.2-2.2.1）[20151290]
30) 社内資料：In vivo 急性 GVHD 抑制作用（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.6.2-2.1）[20XXXXXX]
31) 社内資料：In vivo 慢性 GVHD 抑制作用（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.6.2-2.2）[20XXXXXX]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 １－２３－１

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　「4. 効能又は効果」欄 3
1.1　「4. 効能又は効果」 3
1.2　「4. 効能又は効果」の設定根拠 3
2　「5. 効能又は効果に関連する注意」欄 4
2.1　「5. 効能又は効果に関連する注意」 4
2.2　「5. 効能又は効果に関連する注意」の設定根拠 5
3　「6. 用法及び用量」欄 5
3.1　「6. 用法及び用量」 5
3.2　「6. 用法及び用量」の設定根拠 5
4　「7. 用法及び用量に関連する注意」欄 7
4.1　「7. 用法及び用量に関連する注意」 7
4.2　「7. 用法及び用量に関連する注意」の設定根拠 9

1 「4. 効能又は効果」欄

1.1 「4. 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：変更箇所）

1.2 「4. 効能又は効果」の設定根拠

○ 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）

移植片対宿主病（GVHD）は，同種造血幹細胞移植後に多く認められる最も重要な移植合併症であり，死亡に至る主な原因の一つである。GVHD は，病理組織学的あるいは臨床徴候により急性 GVHD と慢性 GVHD の 2 種類に分けられ，ともに発症機序の各過程において，Janus kinase（JAK）-Signal transducer and activator of transcription 経路の活性化が認められている（CTD 2.5 臨床に関する概括評価）。ルキソリチニブは，強力かつ選択的な JAK1 及び JAK2 の阻害剤である。これまでの非臨床薬理試験において，JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害することで，急性及び慢性 GVHD において炎症性サイトカインを制御し，ドナー由来エフェクターT 細胞の活性化，増殖，分化及び遊走を抑制することが認められていることから，ルキソリチニブは GVHD の病態形成の抑制に寄与し，移植片対腫瘍効果に影響を与えることなく急性及び慢性 GVHD に対して効果を発揮すると期待できる（CTD 2.4 非臨床試験の概括評価）。

ルキソリチニブリン酸塩（国内販売名：ジャカビ®錠，以下，RUX）の GVHD 患者に対する臨床的有用性は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を対象とした C2301 試験，ステロイド抵抗性慢性 GVHD を対象とした D2301 試験の，2 つの国際共同第 III 相試験の結果に基づき評価した。両試験での RUX の開始用法・用量は 10 mg 1 日 2 回とした。

C2301 試験の結果，主要評価項目の Day 28 の奏効率（ORR，CR 又は PR と評価された患者の割合）は，Best Available Therapy（BAT）群と比べて RUX 群で有意に高く，投与開始 28 日後という早期の時点で，RUX は急性 GVHD 患者に効果をもたらすことが明らかとなった。また，Day 28 に奏効（CR 又は PR）がみられた被験者のうち，Day 56 まで ORR を持続した被験者の割合は，BAT 群に比べて RUX 群で有意に高かった。さらに，Day 28 で奏効がみられた被験者の奏効期間（DOR）も，BAT 群と比べて RUX 群で長く，これらの結果から，RUX が BAT に比べ長期的に効果を持続することが確認された。

D2301 試験の結果，主要評価項目の Cycle 7 Day 1（C7D1，1 サイクル：28 日）の ORR は，BAT 群と比べて RUX 群で有意に高く，投与開始 6 ヵ月後の時点で，RUX は慢性 GVHD 患者に効果をもたらすことが明らかとなった。また，C7D1 までに奏効（CR 又は PR）がみられた被験者

での DOR は，BAT 群と比べて RUX 群で長く，RUX が BAT に比べ長期的に効果を持続することが確認された。さらに，主要な副次評価項目である FFS（ランダム割付け日から，原疾患の再発，進行，又は原疾患による死亡，非再発死亡，慢性 GVHD の新規全身療法開始のうち，いずれか早い時点までの期間）は，BAT 群と比べて RUX 群で延長した。もう一つの主要な副次評価項目である mLSS（修正版 LEE 症状スケール）奏効率についても，C7D1 のスコアが大きく減少（症状改善）した被験者の割合が，BAT 群と比べて RUX 群で高かったことから，慢性 GVHD 患者での生活の質を改善できると考えられた。

C2301 試験及び D2301 試験の安全性の結果から，RUX の安全性プロファイルは，作用機序，造血幹細胞移植後の患者，又は併用薬から想定された範囲であり，これらの試験で用いた用法・用量とその調節基準，支持療法を用いることで，GVHD に対する治療薬として十分に管理可能であることが示された。また，既承認の骨髄線維症（MF）患者及び真性多血症（PV）患者で確立されている RUX の安全性プロファイルと照らし合わせても，GVHD 患者に特有の新たな安全性上の懸念はみられなかった。また，C2301 試験及び D2301 試験の日本人で，全体と比較して特有の傾向はみられず，日本人でも同様に RUX の安全性が示された。

また，C2301 試験及び D2301 試験はステロイド抵抗性の患者を対象として実施し，その結果，RUX の有効性及び安全性が確認されたため，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が本剤の治療対象となることを効能又は効果の項で明確にする必要があると考えた。

以上より，効能又は効果を「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）」と設定した。

2 「5. 効能又は効果に関連する注意」欄

2.1 「5. 効能又は効果に関連する注意」

〈骨髄線維症〉
5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
〈真性多血症〉
5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

5.5 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：変更箇所）

2.2 「5. 効能又は効果に関連する注意」の設定根拠

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉
5.5 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。

RUX の効能又は効果は，C2301 試験及び D2301 試験の結果に基づき設定したことから，RUX の適応患者の選択にあたっては，これらの「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，RUX の有効性及び安全性を十分に理解する必要があると考え，使用上の注意として注意喚起することとした。

3 「6. 用法及び用量」欄

3.1 「6. 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：変更箇所）

3.2 「6. 用法及び用量」の設定根拠

〈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。

C2301 試験及び D2301 試験の成人での開始用法・用量を 10 mg 1 日 2 回投与（BID）とすることは，Zeiser らのレトロスペクティブ調査での良好な成績を基に決定した。Zeiser らの調査は，ステロイド抵抗性急性 GVHD 及びステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象として実施され，多くが免疫抑制療法に加えて RUX 5～10 mg BID を投与しており，奏効率（ORR，CR 又は PR と評価された患者の割合）は急性 GVHD 患者で 81.5%，慢性 GVHD 患者で 85.4%であった。開始用量によらず忍容性は良好であり，投与中の再発も極めて少なかった。

青少年（12 歳以上 18 歳未満）被験者での用法・用量は，悪性腫瘍患者 49 名を対象に実施した第 I 相試験の結果及び薬物動態（PK）シミュレーションの結果に基づいて設定した。第 I 相試験では，使用したすべての用量（15 mg/m^2 BID～50 mg/m^2 BID）で，安全性及び忍容性は良好であった。また，同試験に登録された 2～21 歳の患者 42 名で評価した RUX の PK は，成人の健康被験者及び MF 患者と同様の濃度推移プロファイルを示し，体表面積あたりの投与量に対して曝露量（Cmax 及び AUC）はほぼ比例して増加した。成人被験者と body size に大きな違いがない青少年被験者では，同じ用量を投与した場合，曝露量にも大きな違いが生じないことが示唆された。また，アロメトリー法，及び生理学的薬物動態モデルを用いて実施した PK シミュレーションでは，12～18 歳に RUX 10 mg BID を投与した際の曝露量は，成人 GVHD 患者に RUX 10 mg BID を投与した際と同程度であることが予測された。以上より，成人被験者と同様の 10 mg BID とした。

また，日本人被験者の用法・用量は，C2301 試験及び D2301 試験開始までに実施した健康成人，成人 MF 及び PV の患者対象の臨床試験の結果，外国人と日本人の間で PK，有効性，及び安全性プロファイルに明らかな違いが認められなかったことから，全体集団と同じ 10 mg BID とした。

1.2 項に示したように，C2301 試験及び D2301 試験の結果から，RUX の 10 mg BID における急性及び慢性 GVHD 患者に対する高い有効性が確認された。安全性プロファイルも概ね良好であり，RUX の減量，休薬，又は加療により管理可能であった。また，日本人の有効性及び安全性の結果は全体と同様であった。

C2301 試験では，Day 28 までの 1 日用量平均値（相対的用量強度平均値，以下同様）は 18.2 mg（91.2%），中央値（相対的用量強度中央値，以下同様）は 20.0 mg（100.0%）であり，多くの被験者が開始用量を維持していた。データカットオフ 2 時点での治療期の 1 日用量平均値は 15.7 mg，中央値は 16.6 mg であり，有害事象による減量や奏効を得られた被験者での用量漸減が行われていた。曝露期間中央値は 63.0 日であった。日本人の Day 28 までの 1 日用量平均値は 16.7 mg（83.6%），中央値は 19.2 mg（96.0%），治療期の 1 日用量平均値は 12.4 mg，中央値は 11.4 mg であり，治療期の平均用量は全体よりやや低いものの Day 28 までに減量又は休薬が必要な被験者は少なかった。日本人の曝露期間中央値は 72.0 日であり，全体集団より長かった。D2301 試験では，治療期の 1 日用量平均値は 16.7 mg（83.4%），中央値は 18.6 mg（93.1%）であり，長期治療を必要とする慢性 GVHD でも多くの被験者が開始用量を維持していた。曝露期間中央値は 41.3 週であった。日本人の 1 日用量平均値は 17.2 mg（86.2%），中央値は 19.5 mg（97.3%），曝露期

間中央値は 44.4 週であり，全体集団と同様であった。以上より，急性及び慢性 GVHD 患者における開始用量 10 mg BID の忍容性が示されたと考えた。

以上より，用法及び用量を「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。」と設定した。

4 「7. 用法及び用量に関連する注意」欄

4.1 「7. 用法及び用量に関連する注意」

〈骨髄線維症、真性多血症〉

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

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

〈骨髄線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数注)	開始用量
20 万/mm³ 超	1 回 20mg1 日 2 回
10 万/mm³ 以上 20 万/mm³ 以下	1 回 15mg1 日 2 回

注）血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「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理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に投与可能と判断する場合、1 回 5mg1 日 2 回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数 5 万/mm³ 未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

<table>
<tr><td rowspan="2">血小板数</td><td colspan="5">1 回あたりの用量（1 日 2 回）</td></tr>
<tr><td>25mg</td><td>20mg</td><td>15mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td></tr>
<tr><td>10 万/mm³ 以上
12.5 万/mm³ 未満</td><td>20mg</td><td colspan="4">変更なし</td></tr>
<tr><td>7.5 万/mm³ 以上
10 万/mm³ 未満</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td colspan="2">変更なし</td></tr>
<tr><td>5 万/mm³ 以上
7.5 万/mm³ 未満</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>5mg</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

5 万/mm³ 未満	休薬

7.5 本剤の投与中に好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「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理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数 5 万/mm³ 以上 10 万/mm³ 未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数 5 万/mm³ 未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1 回の投与量として 5mg とする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5mg1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5 万/mm³ 以上、10 万/mm³ 未満	減量
	5 万/mm³ 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL 以上、12g/dL 未満	減量
	8g/dL 未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が 1,000/mm³ 未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1 回 5 mg1 日 2 回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

7.9 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。［9.1.4 参照］

血小板数	
1.5 万/mm³ 以上 2 万/mm³ 未満	1 段階減量する。減量後 7 日以内に 2 万/mm³ 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/mm³ 以上に回復しない場合は、1 段階減量を維持する。
1.5 万/mm³ 未満	2 万/mm³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量注) から 1 段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm³ 以上 750/mm³ 未満	1 段階減量する。1,000/mm³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm³ 未満	500/mm³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量注) から 1 段階減量して投与を再開する。1,000/mm³ 超に回復した場合は、休薬前の用量注) 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、休薬前の用量注）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、休薬前の用量注）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、休薬前の用量注）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	
3×ULN 超	3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。

注）休薬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

7.10 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：変更箇所）

4.2 「7. 用法及び用量に関連する注意」の設定根拠

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

7.9 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。［9.1.4 参照］

血小板数	
1.5 万/mm³ 以上 2 万/mm³ 未満	1 段階減量する。減量後 7 日以内に 2 万/mm³ 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/mm³ 以上に回復しない場合は、1 段階減量を維持する。
1.5 万/mm³ 未満	2 万/mm³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量注）から 1 段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm³ 以上 750/mm³ 未満	1 段階減量する。1,000/mm³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm³ 未満	500/mm³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量注）から 1 段階減量して投与を再開する。1,000/mm³ 超に回復した場合は、休薬前の用量注）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、休薬前の用量注）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、休薬前の用量注）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[注)] 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	
3×ULN 超	3×ULN 以下になるまで、1 段階減量を継続する。

注）休薬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

7.10 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。

C2301 試験及び D2301 試験では，開始用量を 10 mg BID とし，RUX と関連ありの臨床検査値異常又は有害事象が認められた場合に，共通の用量調節基準に基づき用量調整した。その結果，いずれの試験においても GVHD 患者での有効性及び管理可能な安全性プロファイルが確認されたため，同様の用量調節基準を用いて休薬及び減量基準を設定した。なお，C2301 試験及び D2301 試験では，移植片対宿主病に伴う肝病変（肝 GVHD）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が，肝 GVHD 患者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，急性及び慢性 GVHD 患者データを併合して実施した母集団薬物動態解析で PK にベースライン時の肝機能の影響は認められなかった[2.7.2-3.1.4 項]ことを踏まえ，肝 GVHD 患者での休薬規定は設けず減量規定のみ設けた（米国の添付文書も同様の記載）。減量は，1 段階ずつの減量（10 mg BID の場合は 5 mg BID，5 mg BID の場合は 5 mg 1 日 1 回投与）を推奨した。

治療効果が認められた場合の RUX 漸減は，C2301 試験及び D2301 試験で設定した基準に基づき，ステロイドの漸減終了後に可能とした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　使用上の注意（案）及びその設定根拠 3
2　1. 警告欄 3
3　9. 特定の背景を有する患者に関する注意欄 4
9.1 合併症・既往歴等のある患者欄 4
9.7 小児等欄 4
4　11. 副作用欄 4
11.1 重大な副作用欄 5
11.2 その他の副作用欄 6

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

今回の適応追加の承認申請に際し，造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（以下，GVHD）を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）で，有効性及び安全性を検討した。

使用上の注意（案）は，2021 年 1 月改訂版の添付文書，C2301 試験及び D2301 試験の結果を基に総合的に勘案し，作成した。

C2301 試験及び D2301 試験では，既承認の適応症に対する使用経験より特定された安全性プロファイルと比較して，GVHD 患者特有の新たな安全性の懸念は認められなかったことから，「1. 警告」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11. 副作用」以外の使用上の注意に関する追記及び変更は不要と判断した。なお，「11. 副作用」の副作用頻度は，既存の集計に加えて C2301 試験及び D2301 試験で認められた副作用の併合解析に基づき算出し，記載を変更，追記した。なお，改訂箇所は下線及び取り消し線で明示した。

以下に，今回改訂する「1. 警告」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11. 副作用」の注意喚起について，設定根拠とともに記載した。

2 1. 警告欄

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

1. 警告の設定根拠

今回の適応効能においても，既存適応と同様に緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与されるよう，また，本剤投与により，副作用があらわれる可能性があること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し，理解が得られた場合，且つ治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤が投与されるよう，注意喚起を設定した。

3 9. 特定の背景を有する患者に関する注意欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者欄

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変（総ビリルビン値が正常値上限の 3 倍以上）を有する患者より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.1 合併症・既往歴等のある患者の設定根拠

当該患者では肝機能低下に注意すべきと考え，米国添付文書に基づき，本剤を投与する場合には，より頻回に血球数算定を行い，必要に応じて本剤の投与量を調整する必要があると考え設定した。

9.7 小児等欄

9.7 小児等

〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7 小児等の設定根拠

造血幹細胞移植後の GVHD 患者では，成人及び青少年（12 歳以上）患者を対象とした C2301 試験及び D2301 試験を実施している。よって，低出生体重児，新生児，乳児又は 12 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していないことを明記した。

4 11. 副作用欄

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 副作用の設定根拠

添付文書新記載要領のテンプレートであるため記載した。

11.1 重大な副作用欄

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（~~40.9~~35.1%）、貧血（~~37.5~~31.1%）、好中球減少症（~~4.3~~9.2%）、汎血球減少症（~~頻度不明~~ 0.9%）等があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 感染症（~~10.4~~17.2%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（~~2.6~~1.8%）、尿路感染（~~1.9~~2.5%）、結核（~~0.2~~0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。［1.2、8.2 、8.3 、9.1.1-9.1.3 参照］

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（~~0.2~~0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（~~0.8~~1.3%）、処置後出血（~~0.2~~0.1%）、鼻出血（~~1.7~~1.4%）、血尿（~~0.6~~0.8%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.4 参照］

11.1.5 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（~~3.2~~3.5%）、ALT（~~4.1~~5.2%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.5 参照］

11.1.7 心不全（~~0.6~~0.5%）

11.1 重大な副作用の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき記載した。なお，発現頻度については，骨髄線維症効能取得時の評価試験である 351 試験，A2352 試験及び A2202 試験，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）効能取得時の評価試験である B2301 試験，本申請の評価試験である C2301 試験及び D2301 試験で認められた副作用にて再集計を行った結果に基づき頻度を変更した。また，一部記載整備を行った。

11.2 その他の副作用欄

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	~~頻度不明~~
感染症	－	肺炎、敗血症	サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染	－
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	~~白血球数減少~~	－	－
代謝及び栄養障害	~~体重増加~~ －	~~食欲減退、~~体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退	~~高コレステロール血症~~
精神障害	－	不眠症	－	－
神経系障害	－	頭痛、浮動性めまい、~~末梢性ニューロパチー、錯感覚~~	末梢性ニューロパチー、錯感覚	－
心臓障害	－	－	動悸	－
血管障害	－	高血圧	－	－
呼吸器系障害	－	鼻咽頭炎、~~ラ音~~、呼吸困難、咳嗽	~~肺炎~~ラ音	－
胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸、~~消化不良、上腹部痛~~	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、上腹部痛、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇	－
肝胆道系障害	－	γ-GTP 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加	－	－
皮膚及び皮下組織障害	－	~~寝汗、~~挫傷	発疹、寝汗	－
筋骨格系障害	－	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛	骨痛、背部痛、血中 CPK 上昇	－
腎及び尿路障害	－	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	－	－
全身障害	~~疲労~~ －	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	－	－
臨床検査	－	－	APTT 延長	－

11.2 その他の副作用の設定根拠

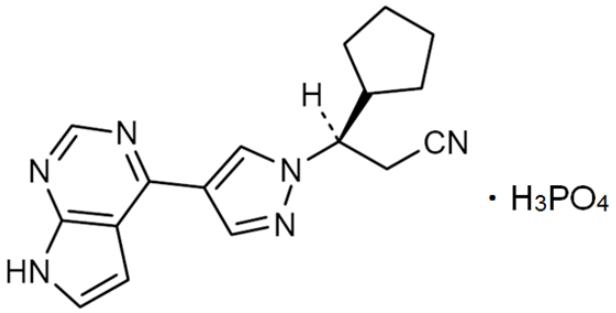
今回の効能追加で実施された臨床試験で新たに認められた副作用を本剤の企業中核データシートに基づき追記した。なお，発現頻度については，骨髄線維症効能取得時の評価試験である 351 試験，A2352 試験及び A2202 試験，真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）効能取得時の評価試験である B2301 試験，本申請の評価試験である C2301 試験及び D2301 試験で認められた副作用にて再集計を行った結果に基づき頻度を変更した。

1.9 一般的名称に係る文書

既承認医薬品に係る資料として CTD 1.13.1-1 に添付

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>【日本名】(3R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル 一リン酸塩
【英　名】(3R)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ 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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ルキソリチニブリン酸塩
製剤：ジャカビ錠 5 mg［1 錠中ルキソリチニブリン酸塩 6.6 mg（ルキソリチニブとして 5 mg）含有］
ジャカビ錠 10 mg［1 錠中ルキソリチニブリン酸塩 13.2 mg（ルキソリチニブとして 10 mg）含有）］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性試験（概略の致死量）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>経口投与</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄 300～900 mg/kg, 雌 100～300 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>> 40 mg/kg</td></tr>
</table>
亜急性毒性／慢性毒性試験（すべて経口投与）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与量 (mg/kg/ 日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間
＋4 週間休薬</td><td>0, 15, 50, 100</td><td>≥ 15 mg/kg/日: 網状赤血球↓(雄), 白血球·リンパ球·好酸球·好塩基球↓, 骨髄: 赤血球前駆細胞↓
≥ 50 mg/kg/日: 体重増加↓(雄), 摂餌量↓(雄)
100 mg/kg/日: 体重増加↓(雌), 摂餌量↓(雌), 赤血球·Hb·Ht·網状赤血球↓(雌), 胸腺: 細胞密度↓, 脾臓: 赤脾髄·動脈周囲リンパ組織鞘細胞密度↓</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

				無毒性量: 50 mg/kg/日
		26 週間 + 6 週間休薬	0, 5, 15, 30, 60	≥ 5 mg/kg/日: 体重増加↓(雄) ≥ 30 mg/kg/日: 白血球·リンパ球↓ 60 mg/kg/日: 体重↓(雄), 摂餌量↓(雄), Hb↓, 赤血球·Ht↓(雌), 血小板↑(雌), 脾臓·下顎リンパ節: リンパ球↓, 副腎: 皮質萎縮(雄) 無毒性量: 雄 30 mg/kg/日, 雌 60 mg/kg/日
	イヌ	4 週間 + 4 週間休薬	0, 3, 10, 20	≥ 10 mg/kg/日: 網状赤血球·赤血球·Hb·Ht↓, 大型非染色性球↑, 骨髄: 細胞密度↓, 胸腺: リンパ球↓, 腸間膜·下顎リンパ節: 傍皮質リンパ球過形成 20 mg/kg/日: 糞便異常, 体重増加↑(雌), 摂餌量↑(雌), 消化管: びらん·炎症, 腸管関連リンパ系組織: リンパ球↓·壊死, 脾臓: 濾胞/胚中心活性低下 無毒性量: 10 mg/kg/日
		26 週間 + 6 週間休薬	0, 0.5, 2.5, 5, 10	死亡: 10 mg/kg/日: 雌雄各 1 例 切迫殺: 10 mg/kg/日: 雄 1 例 ≥ 5 mg/kg/日: 皮膚発赤, 四肢脱毛·腫脹, 下痢, 軟便, 赤血球·Hb·Ht↓(雄), リンパ節·腸管関連リンパ系組織·脾臓·胸腺: リンパ球↓, リンパ節: 肉芽腫性炎症·炎症性細胞浸潤, 肺: 炎症 10 mg/kg/日: 指間嚢胞, 乳頭腫, 赤血球·Hb·Ht↓(雌), 好中球·単球↑, リンパ球·好酸球↓, 血小板↑, 皮膚: 扁平上皮乳頭腫 無毒性量: 2.5 mg/kg/日
		52 週間 + 6 週間休薬	0, 0.75, 1.5, 3, 6	切迫殺: 6 mg/kg/日: 雄 3 例, 雌 1 例 (残りの雄 4 例も試験 197 日に切迫殺) ≥ 3 mg/kg/日: 好酸球↓, 腸管関連リンパ系組織: リンパ球↓, 皮膚·皮下·足蹠: 化膿性肉芽腫炎 6 mg/kg/日: 脱毛, 皮膚変色, 皮膚損傷, 乳頭腫, 皮膚炎, リンパ球·赤血球·Hb·Ht↓, 腸間膜リンパ節: リンパ球↓, 無毒性量: 1.5 mg/kg/日
副作用	〈骨髄線維症〉 国際共同第 II 相試験（A2202 試験） 副作用発現率　111/120（日本人 30 例を含む）= 92.5% 主な副作用の種類　例数（%） 貧血　70 例（58.3%） 血小板数減少　34 例（28.3%） 血小板減少症　32 例（26.7%） （2013 年 6 月 7 日カットオフ）			

	海外第 III 相試験（351 試験） 副作用発現率　118/155 = 76.1% 主な副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　53 例（34.2%） 貧血　39 例（25.2%） 疲労　20 例（12.9%） （2013 年 1 月 25 日カットオフ） 海外第 III 相試験（A2352 試験） 副作用発現率　121/146 = 82.9% 主な副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　64 例（43.8%） 貧血　48 例（32.9%） 体重増加　16 例（11.0%） （2012 年 12 月 1 日カットオフ） 〈真性多血症〉 国際共同第 III 相試験（B2301 試験） 副作用発現率　78/110（日本人 6 例を含む）= 70.9% 主な副作用の種類　例数（%） 貧血　24 例（21.8%） 血小板減少症　12 例（10.9%） 体重増加　9 例（8.2%）
会社	ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入

＜追加・変更＞下線部

化学名・別名	
構造式	
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）
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。
劇薬等の指定	
市販名及び	

有効成分・分量	
毒性	
副作用	〈骨髄線維症〉 国際共同第 II 相試験（A2202 試験） 副作用発現率　111/120（日本人 30 例を含む）= 92.5% 主な副作用の種類　例数（%） 貧血　70 例（58.3%） 血小板数減少　34 例（28.3%） 血小板減少症　32 例（26.7%） （2013 年 6 月 7 日カットオフ） 海外第 III 相試験（351 試験） 副作用発現率　118/155 = 76.1% 主な副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　53 例（34.2%） 貧血　39 例（25.2%） 疲労　20 例（12.9%） （2013 年 1 月 25 日カットオフ） 海外第 III 相試験（A2352 試験） 副作用発現率　121/146 = 82.9% 主な副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　64 例（43.8%） 貧血　48 例（32.9%） 体重増加　16 例（11.0%） （2012 年 12 月 1 日カットオフ） 〈真性多血症〉 国際共同第 III 相試験（B2301 試験） 副作用発現率　78/110（日本人 6 例を含む）= 70.9% 主な副作用の種類　例数（%） 貧血　24 例（21.8%） 血小板減少症　12 例（10.9%） 体重増加　9 例（8.2%） 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉 国際共同第 III 相試験（C2301 試験） 副作用発現率　101/152（日本人 9 例を含む）= 66.4% 主な副作用の種類　例数（%） 血小板減少症　35 例（23.0%） 貧血　25 例（16.4%） 血小板数減少　22 例（14.5%） （2020 年 1 月 6 日カットオフ）

	国際共同第 III 相試験（D2301 試験） 副作用発現率　112/165（日本人 22 例を含む）= 67.9% 主な副作用の種類　例数（%） 貧血　39 例（23.6%） 好中球減少症　18 例（10.9%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　17 例（10.3%） （2020 年 5 月 8 日カットオフ）
会社	

1.12 添付資料一覧

目　次

目　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 5

1 第 3 部

該当資料なし

2 第 4 部

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	PRECLIN-18-02-1	Summary Report: Evaluation of the Preclinical Efficacy and Pharmacodynamic Activity of Ruxolitinib in a MHC-Mismatched Mouse Model of Acute Graft-Versus-Host Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.1-2	PRECLIN-20.04.1	Summary Report: Effect of Therapeutic Dosing of Ruxolitinib (INCB018424) in a Model of Sclerodermatous Chronic Graft-Versus-Host Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
—	—	該当資料なし	—	—	—	—

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.4　がん原性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	1570143	A dose range finding oral gavage study in the juvenile sprague-dawley rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	参考
4.2.3.5.4-2	1570144	An oral gavage toxicity study with a 12-week recovery period in the juvenile sprague-dawley rat	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ	海外	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―
4.2.3.7　その他の毒性試験						
―	―	該当資料なし	―	―	―	―

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
4.3-1	Ali H, Salhotra A, Modi B, et al. (2020) Ruxolitinib for the treatment of graft-versus-host disease. Expert Rev Clin Immunol; 16(4):347-59.	海外
4.3-2	Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. Nature; 423(6937):337-42.	海外
4.3-3	Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. (2014) Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. PLoS One; 9(10):e109799.	海外
4.3-4	Heine A, Held SAE, Daecke SN, et al. (2013) The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. Blood; 122(7):1192-202.	海外
4.3-5	Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. (2000) The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res; 15(1):2-12.	海外
4.3-6	Li J (2013) JAK-STAT and bone metabolism. JAKSTAT; 2(3):e23930.	海外
4.3-7	Lin X, Wu L, Zhang Z, et al. (2014) MiR-335-5p promotes chondrogenesis in mouse mesenchymal stem cells and is regulated through two positive feedback loops. J Bone Miner Res; 29(7):1575-85.	海外
4.3-8	Ross FP (2013) Osteoclast biology and bone resorption. In: Rosen CJ (ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames[Iowa]:John Wiley & Sons Inc, p. 25-33.	海外
4.3-9	Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. (2014) Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. Blood; 123(24):3832-42.	海外
4.3-10	Teshima T (2014) JAK inhibitors: a home run for GVHD patients? Blood; 123 (24):3691-3.	海外
4.3-11	Yang M, Mailhot G, Birnbaum MJ, et al. (2006) Expression of and role for ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 (OGR1) during osteoclastogenesis. J Biol Chem; 281(33):23598-605.	海外
4.3-12	Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey. Leukemia; 29(10): 2062-8.	海外

3 第 5 部

添付資料番号	Report No./Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	―	全臨床試験一覧表	―	―	国内	評価	―
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	DMPK R1701012	Quantitative determination of INC424 in human plasma by LC-MS/MS Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	フランス	海外	評価	なし
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	DMPK R1800133	Projected Pharmacokinetic Parameters and Anticipated Therapeutic Dose of Ruxolitinib (INC424) in Paediatric population	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	評価	なし
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	INCB 18424-271, CINC424C2301, CINC424D2301	Population pharmacokinetics of ruxolitinib in steroid-refractory (SR) acute and chronic (a+c) Graft versus Host Disease (GvHD) adult and adolescent patients Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.3.5-2	－	Exposure-response report of ruxolitinib in patients with corticosteroid-refractory graft versus host disease (acute and chronic) after allogeneic stem cell transplantation	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.3.5-3	CINC424C2301, CINC424D2301	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of ruxolitinib and platelet count in adult and adolescent patients with Graft versus Host Disease (GvHD, acute and chronic) Modeling Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ノバルティス	海外	評価	あり
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-1	INC424C2301_CSR1 (Primary Analysis)	A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation	2017 年 3 月 10 日～ 2019 年 7 月 25 日 （データカットオフ 1） 本報告時点で継続中	オーストラリア，オーストリア，ブルガリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ノルウェー，韓国，ロシア，サウジアラビア，スペイン，台湾，トルコ，英国，計 105 施設	国際共同	評価	あり
	INC424C2301 Amendment 1	Amendment 1 to CINC424C2301 Primary Analysis	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Release date)	－	国際共同	評価	あり
	INC424C2301_CSR2 (Secondary Analysis)	A Phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation	2017 年 3 月 10 日～ 2020 年 1 月 6 日 （データカットオフ 2） 本報告時点で継続中	オーストラリア，オーストリア，ブルガリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ノルウェー，韓国 ，ロシア，サウジアラビア，スペイン，台湾，トルコ，英国，計 105 施設	国際共同	評価	あり
	INC424C2301 errata list	errata list	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-2	INC424D2301 (Primary Analysis)	A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation	2017 年 6 月 29 日～ 2020 年 5 月 8 日 本報告時点で継続中	オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，インド，イスラエル，イタリア，日本，ヨルダン，韓国，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，サウジアラビア，スペイン，スイス，トルコ，英国，米国，計 329 施設	国際共同	評価	あり
	INC424D2301 errata list	errata list	－	－	－	－	－
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	INCB 18424-271	A Single-Cohort, Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease (REACH-1)	2016 年 12 月 27 日～ 2019 年 6 月 5 日	米国，計 26 施設	海外	参考	－
	DMB-18.34.1	Population Pharmacokinetic Analysis of the JAK Inhibitor Ruxolitinib Tablets in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease INCB 18424-271	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	－
	DMB-18.31.1	Determination of INCB018424 Concentrations in Human Plasma Samples From Incyte Clinical Study INCB 18424-271	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考	－

添付資料番号	Report No./Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	C2301_CSR 2 Japanese subgroup	Acute Graft vs Host Disease: C2301 Subgroup analysis for Japan at CSR2	―	―	国内	―	あり
5.3.5.3-2	D2301 Japanese subgroup	Chronic Graft vs Host Disease: D2301 Subgroup analysis for Japan and lab listing	―	―	国内	―	あり
5.3.5.3-3	Outputs for J-RMP and J-PI	Acute and Chronic Graft vs Host Disease: Outputs for J-RMP and J-PI	―	―	国内	―	-
5.3.5.3-4	SCS Appendix 1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	―	―	海外	―	あり
5.3.5.3-5	SCE Appendix 1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	―	―	海外	―	あり
5.3.5.3-6	J-SCS Appendix 1	Acute and Chronic Graft vs Host Disease: SCS Appendix 1 - Japan (Integrated Summary of Safety, data analyses)	―	―	国内	―	あり
5.3.5.3-7	C2301_CSR 1 Japanese subgroup	Acute Graft vs Host Disease: C2301 Subgroup analysis for Japan at CSR1	―	―	国内	―	あり
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PSUR (23Feb2019 - 22Feb2020)	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Period covered by this report: 23 Feb 2019 - 22 Feb 2020	Period covered: 2019 年 2 月 23 日～ 2020 年 2 月 22 日	―	海外	参考	―
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	ae-lists	副作用一覧表	―	―	国内	評価	―
5.3.7-2	sae-lists	重篤な有害事象一覧表	―	―	国内	評価	―
5.3.7-3	lab-lists	臨床検査値の異常変動一覧表	―	―	国内	評価	―

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Arai S, Jagasia M, Storer B, et al. (2011) Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. Blood; 118(15):4242-9.	海外
5.4-2	Arai S, Arora M, Wang T, et al. (2015) Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant; 21(2):266-74.	海外
5.4-3	Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, et al. (2016) Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant; 22(9):1702-9.	海外
5.4-4	D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. (2020) Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant; 26(8):e177-82.	海外
5.4-5	EMA SA 2016 Minutes of the Scientific Advice meeting with the CHMP ([redacted]2016)	海外
5.4-6	FDA 20[redacted] Minutes of the [redacted] meeting with the FDA ([redacted] 20[redacted])	海外
5.4-7	FDA 20[redacted] Minutes of the [redacted] meeting with the FDA ([redacted] 20[redacted])	海外
5.4-8	Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant; 11(12):945-56.	海外
5.4-9	Flowers ME and Martin PJ (2015) How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood; 125(4):606-15.	海外
5.4-10	García-Cadenas I, Rivera I, Martino R, et al. (2017) Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. Bone Marrow Transplant; 52(1):107-13.	海外
5.4-11	Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. (2015) One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. Lancet Haematol; 2(3):e91-100.	海外
5.4-12	Harris AC, Young R, Devine S, et al. (2016) International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant; 22(1):4-10.	海外
5.4-13	Heine A, Held SA, Daecke SN, et al. (2013) The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. Blood; 122(7):1192-202.	海外
5.4-14	Hill L, Alousi A, Kebriaei P, et al. (2018) New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. Ther Adv Hematol; 9(1):21-46.	海外
5.4-15	Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant; 21(3):389-401.	海外
5.4-16	Jamil MO and Mineishi S (2015) State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. Int J Hematol; 101(5):452-66.	海外
5.4-17	Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, et al. (2014) Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Bone Marrow Transplant; 49(2):228-35.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-18	Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, et al. (2019) Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. Biol Blood Marrow Transplant; 25(9):1851-8.	海外
5.4-19	Labrador J, López-Corral L, Vazquez L, et al. (2015) Incidence and risk factors for life-threatening bleeding after allogeneic stem cell transplant. Br J Haematol; 169(5):719-25.	海外
5.4-20	Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, et al. (2002) Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant; 8(8):444-52.	海外
5.4-21	Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. (2015) Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant; 21(6):984-99.	海外
5.4-22	Lee SJ (2017) Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood; 129(1):30-7.	海外
5.4-23	Levine JE, Logan B, Wu J, et al. (2010) Graft-versus-host disease treatment: predictors of survival. Biol Blood Marrow Transplant; 16(12):1693-9.	海外
5.4-24	Loh ML, Tasian SK, Rabin KR, et al. (2015) A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADVL1011). Pediatr Blood Cancer; 62(10):1717-24.	海外
5.4-25	Malard F, Huang XJ, Sim JPY (2020) Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia; 34(5):1229-40.	海外
5.4-26	Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. (2012) First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant; 18(8):1150-63.	海外
5.4-27	Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. (2015) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant; 21(8):1343-59.	海外
5.4-28	Murata M, Nakasone H, Kanda J, et al. (2013) Clinical factors predicting the response of acute graft-versus-host disease to corticosteroid therapy: an analysis from the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant; 19(8):1183-9.	海外
5.4-29	Nakamae H, Storer B, Sandmaier BM, et al. (2011) Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs. Haematologica; 96(12):1838-45.	海外
5.4-30	Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, et al. (2017) Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. Anticancer Res; 37(4):1547-55.	海外
5.4-31	Ogama Y, Mineyama T, Yamamoto A, et al. (2013) A randomized dose-escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ruxolitinib (INC424) in healthy Japanese volunteers. Int J Hematol; 97(3):351-9.	海外
5.4-32	Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, et al. (2013) Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. Blood; 122(25):4111-8.	海外
5.4-33	Olivieri J, Manfredi L, Postacchini L, et al. (2015) Consensus recommendations for improvement of unmet clinical needs--the example of chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol; 2(7):e297-305.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-34	Palmer J, Chai X, Martin PJ, et al. (2015) Failure-free survival in a prospective cohort of patients with chronic graft-versus-host disease. Haematologica; 100(5):690-5.	海外
5.4-35	Palmer J, Chai X, Pidala J, et al. (2016) Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. Blood; 127(1):160-6.	海外
5.4-36	Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. (2006) Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant; 12(3):252-66.	海外
5.4-37	Pérez-Simón JA, Afram G, Martino R, et al. (2012) Evaluation of prognostic factors among patients with chronic graft-versus-host disease. Haematologica; 97(8):1187-95.	海外
5.4-38	Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant; 15(6):825-8.	海外
5.4-39	Toubai T and Magenau J (2020) Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease. Blood; 136(4):429-40.	海外
5.4-40	van Groningen LF, Liefferink AM, de Haan AF, et al. (2016) Combination Therapy with Inolimomab and Etanercept for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant; 22(1):179-82.	海外
5.4-41	Westin JR, Saliba RM, De Lima M, et al. (2011) Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. Adv Hematol; 2011:601953.	海外
5.4-42	Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. (2011) Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant; 17(1):1-17.	海外
5.4-43	Yamamoto H (2019) Single cord blood transplantation in Japan; expanding the possibilities of CBT. Int J Hematol; 110(1):39-49.	海外
5.4-44	Young JH, Logan BR, Wu J, et al. (2016) Infections after Transplantation of Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells from Unrelated Donors. Biol Blood Marrow Transplant; 22(2):359-70.	海外
5.4-45	Zeiser R and Blazar BR (2017) Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med; 377(22):2167-79.	海外
5.4-46	Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. (2020) Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med; 382(19):1800-10.	海外