2.2 緒言

1 緒言

ルキソリチニブリン酸塩（ジャカビ®錠，以下，RUX）は強力かつ選択的な Janus Kinase（JAK）1 及び JAK2 阻害剤であり，骨髄線維症（MF）及び真性多血症（PV）の治療薬として日本を含む世界各国で承認を得ている。本申請は，造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）に対する製造販売承認事項一部変更承認申請である。

GVHD は同種 HSCT で多く認められる最も重要な合併症で，ドナー由来の免疫細胞（移植片）が移植患者（宿主）の組織や臓器を異物と認識することで免疫反応が起こり，炎症反応が亢進して組織損傷，臓器不全を起こし，最悪の場合死亡に至る。そして，同種 HSCT 後の主な死因の一つが GVHD 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 種類に分類される。急性 GVHD は，皮膚，肝，消化管の少なくとも一臓器の障害が存在し，かつ，GVHD 類似の他の疾患が否定されることで診断され，多くは移植後 100 日以内に発症する。慢性 GVHD は，急性 GVHD と比較してより多くの臓器が障害を受けること，自己免疫疾患に類似した病態を含むさまざまな臨床症状を呈することが特徴的である。多くは移植後 3 ヵ月から 2 年の間に発症し，その診断は，急性 GVHD では認められない慢性 GVHD 特有の臨床症状（診断的徴候），又は病理検査等で裏付けられた特徴的徴候が一つ以上存在し，他の疾患が否定されることで下される。同種 HSCT 後に急性又は慢性 GVHD を発症した患者には副腎皮質ステロイドによる一次治療が行われるが，患者の約半数以上で不応又は改善がみられず，二次治療を必要とする。しかし，急性及び慢性 GVHD ともに前向きの比較試験によって有効性が検証，確立された二次治療は存在しない。また，現在選択されている二次治療では，特に急性 GVHD では長期予後に関して満足できる治療成績が得られておらず，慢性 GVHD では，慢性 GVHD が移植後に長期生存を果たした患者での晩期死亡のリスク因子になっていることに加え，慢性 GVHD 症状により生活の質（QoL）が低下する等の治療上の課題が残されている。よって，急性及び慢性 GVHD ともに，それらの治療上の課題を解決できる新規治療薬の開発が求められている。

ルキソリチニブは，JAK1/JAK2 下流のサイトカインシグナル伝達を阻害することで，急性及び慢性 GVHD の発症に深く関与する炎症性サイトカインを制御し，ドナー由来 Teff の活性化，増殖，分化及び遊走を抑制する。よって，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 症状，並びに長期予後を改善することが期待された。また，先行する医師主導試験の結果，急性及び慢性 GVHD 患者に対する RUX の良好な有効性，安全性が認められたことから，ノバルティス社は Incyte Corporation と共同で，HSCT 後の GVHD を目標適応症とした RUX の臨床開発計画に着手した。

今般，急性 GVHD 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（C2301 試験）及び慢性 GVHD 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（D2301 試験）の結果から，急性及び慢性 GVHD ともに長期生存率と相関するとされる時点の奏効率で，RUX が Best available therapy（現状で利用可能な最良の治療）の成績を大きく上回ることが示された。また，慢性 GVHD では，RUX が患者の慢性

GVHD 症状を抑え QoL 改善に寄与することが示された。RUX の安全性プロファイルについては，既承認の MF 及び PV 患者と比べ GVHD 患者特有の新たな懸念はなく，RUX の減量や休薬，支持療法の併用で管理可能であった。以上より，RUX の良好なベネフィット・リスクバランスが確認されたことから，ノバルティスファーマ株式会社は「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」を効能・効果とする製造販売承認事項一部変更承認申請を実施する。