2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 7
1 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症及び開発の根拠 8
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 8
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 10
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 11
1.2 臨床開発計画 12
1.2.1 臨床開発計画の概略 12
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 15
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 19
2 生物薬剤学に関する概括評価 19
3 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 薬物動態 19
3.2 薬力学 20
3.2.1 臨床薬理の結論 21
4 有効性の概括評価 21
4.1 有効性評価の計画 21
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 21
4.1.2 有効性の評価方法 22
4.2 用法・用量設定の根拠 28
4.3 目標適応症に対する有効性 30
4.3.1 被験者の内訳 30
4.3.2 治験実施計画書の逸脱 31
4.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性 31
4.3.4 有効性の結果 33
4.4 特別な患者集団での有効性 40
4.4.1 部分集団での検討 40
4.4.2 特別な患者集団での検討 45
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 45
4.5.1 効果の持続 45
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 45

5 安全性の概括評価 45
5.1 安全性評価の計画 45
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 45
5.1.2 安全性の評価方法 46
5.1.3 曝露状況 47
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 47
5.1.5 COVID-19 パンデミックの影響 47
5.2 有害事象 48
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 48
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 51
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 55
5.3.1 感染症 55
5.3.2 血球減少 59
5.3.3 その他の臨床的に注目すべき有害事象 61
5.4 臨床検査 61
5.4.1 血液学的検査 62
5.4.2 血液生化学的検査 62
5.5 特別な患者集団での安全性 63
5.5.1 日本人 63
5.5.2 青少年 67
5.5.3 部分集団 67
5.5.4 特別な患者集団での検討 68
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 68
5.6.1 市販後の使用経験 68
5.7 安全性に関するその他の事項 69
5.7.1 過量投与 69
5.7.2 乱用を誘発する可能性 69
5.7.3 離脱症状及び反跳現象 69
5.7.4 妊娠，出産，及び授乳 69
6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
6.1 治療の背景 69
6.1.1 疾患又は症状 69
6.1.2 現行の治療 70
6.2 ベネフィット 70
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 74
7 参考文献 75

7.1 文献 75
7.2 外国規制当局との協議記録 77

表一覧

Table 1-1 GVHD の分類 9
Table 1-2 臨床データパッケージの一覧 14
Table 4-1 本書で示した有効性評価項目とその定義（C2301 試験） 22
Table 4-2 本書で示した有効性評価項目とその定義（D2301 試験） 23
Table 4-3 部分集団の定義（C2301 試験） 27
Table 4-4 部分集団の定義（D2301 試験） 28
Table 4-5 Day 28 の ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1） 34
Table 4-6 Day 56 まで持続する ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1） 35
Table 4-7 その他の副次評価項目（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 36
Table 4-8 C7D1 の ORR（D2301 試験，FAS，主要解析） 37
Table 4-9 mLSS 奏効率（D2301 試験，FAS，主要解析） 39
Table 4-10 その他の副次評価項目（D2301 試験，FAS，主要解析） 40
Table 4-11 日本人部分集団での有効性（C2301 試験，FAS，日本人） 42
Table 4-12 日本人部分集団での有効性（D2301 試験，FAS，日本人，主要解析） 44
Table 5-1 急性 GVHD の有害事象の発現状況（C2301 試験，SAF） 48
Table 5-2 慢性 GVHD の有害事象の発現状況（D2301 試験，SAF） 48
Table 5-3 Day 28 までの急性 GVHD の PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）（C2301 試験，SAF） 49
Table 5-4 C7D1 までの慢性 GVHD の PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）（D2301 試験，SAF） 50

図一覧

Figure 1-1 JAK1/2 阻害剤による T 細胞への影響 12
Figure 4-1 米国以外で実施した階層的検定手法（D2301 試験） 25
Figure 4-2 階層検定の手順及びその結果（米国以外のすべての地域）（D2301 試験） 37
Figure 4-3 Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析） 39
Figure 6-1 急性 GVHD 及び慢性 GVHD での主なベネフィットの要約（FAS） 72
Figure 6-2 急性 GVHD 及び慢性 GVHD での主なリスクの要約（SAF） 73

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
aGVHD	acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophils count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BAT	Best Available Therapy	現状で利用可能な最良の治療
BID	bis in diem/twice a day	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
BSA	body surface area	体表面積
CAS	crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
cGVHD	chronic graft versus host disease	慢性移植片対宿主病
CI	confidence interval	信頼区間
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	−
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル
CML	chronic myelogenous leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMC	data monitoring committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
DORR	durable overall response rate	−
EAIR	exposure-adjusted incidence rate	曝露期間で調整した発現率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	−
ECP	extracorporeal photopheresis	体外循環式光化学療法
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	end of treatment	投与終了時

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
EQ-5D-5L	EuroQOL 5-dimension 5-level	−
EU	European Union	欧州連合
FACT-BMT	functional assessment of cancer therapy - bone marrow transplantation	−
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV_1%	forced expiratory volume in one second	1 秒率
FFS	failure-free survival	治療成功生存期間
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	gamma glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
GVT	graft versus tumor	移植片対腫瘍
HCT-CI	hematopoietic cell transplantation comorbidity index	造血細胞移植特異的合併症指数
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICF	informed consent form	同意説明文書及び同意書
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
ITT	intention-to-treat	−
JAK	Janus kinase	−
LFT	liver function tests	肝機能検査
LLN	lower limit of normal	基準値下限
LSS	Lee symptom scale	Lee 症状スケール
MAGIC	The Mount Sinai Acute GVHD International Consortium	−
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
mLSS	modified Lee symptom scale	修正版 LEE 症状スケール
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MR	malignancy relapse/progression	悪性腫瘍の再発又は進行
MSC	mesenchymal stromal cells	間葉系間質細胞
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類のラパマイシン標的蛋白質
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	−
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRM	non-relapse mortality	非再発死亡期間
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PV	polycythemia vera	真性多血症
QD	quaque die, once a day	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
RDI	relative dose intensity	相対的用量強度
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RR	response rate	奏効が得られた被験者の割合
RUX	ruxolitinib	ルキソリチニブ
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SR-aGVHD	steroid-refractory acute graft versus host disease	ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Teff	effector T cell	エフェクターT 細胞
TNF-α	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
TSS	total symptom score	合計症状スコア
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	ビジュアルアナログスケール
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

用語の定義一覧

用語	定義
試験名	各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 • CINC424C2301 試験 → C2301 試験 • CINC424D2301 試験 → D2301 試験 • INCB 18424-271 試験 → 271 試験

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

ルキソリチニブリン酸塩（国内販売名：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，国内外ともに，骨髄線維症（MF）及び真性多血症（PV）に対する治療薬として承認を得ている。

そして今般，第 III 相試験の結果から，造血幹細胞移植（HSCT）後の急性及び慢性移植片対宿主病（GVHD）に対する RUX の有効性及び安全性が確認されたことから，その治療薬として RUX の効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を実施する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

同種 HSCT は，成人及び小児を問わず，白血病，悪性リンパ腫等の血液腫瘍患者，及び重症再生不良性貧血，遺伝性代謝異常疾患等の非悪性血液疾患患者での根治的免疫療法である。同種 HSCT の実施件数は移植技術の向上とともに増加しており，2006 年から 2014 年の間に全世界で 100 万件以上の HSCT が実施され，うち約 40%が同種 HSCT であった（Gratwohl et al. 2015）。国内での同種 HSCT の実施件数は，2006 年の 1 年間で約 2,700 件であったのに対し，2018 年には約 3,600 件まで増加した（日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会 2019a）。同種 HSCT の実施に際し，問題視されているのは合併症による死亡である。同種 HSCT 後の生存率は過去 10 年間で改善傾向にあるものの，国内では 1 年生存率が 64.2%，5 年生存率が 48.5%と低く（日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会 2019b），国内外ともに主な死亡原因の 1 つが GVHD である（D'Souza et al. 2020）。

GVHD は同種 HSCT で多く認められる，最も重要な移植合併症である。GVHD は，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（D'Souza et al. 2020）。GVHD の発現は，急性及び慢性ともにドナーソース（HLA 適合又は不適合，血縁者又は非血縁者）や移植前処置の強度，GVHD の予防状況等のさまざまな因子に起因する（Nassereddine et al. 2017，Arai et al. 2015，Filipovich et al. 2005）。

同種 HSCT で使用される幹細胞源は末梢血，骨髄，若しくは臍帯血を由来とする。欧米では以前より血縁，非血縁を問わず末梢血幹細胞移植の頻度が高いが，本邦では非血縁者間での末梢血幹細胞移植が実施可能となったのが 2010 年からと遅く，現在でも非血縁者間では主に骨髄移植が行われている。また，日本人は体格が小さく単一臍帯血での臍帯血移植が可能であることから，欧米と比べて臍帯血移植の実施頻度が高い（Yamamoto 2019）。このように国内外でドナー選択の傾向には違いがみられるが，GVHD の治療はいずれの種類の移植を実施した場合でも同様に行われており，GVHD が移植の成功に関わる重大な合併症であることに違いはない。

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 種類に分けられる（Table 1-1）。急性 GVHD の診断及び重症度分類は，1970 年代に Glucksberg により初めて提唱され，その後，consensus conference において改定されたものである（Przepiorka et al. 1995, Harris et al. 2016）。慢性 GVHD の診断は，2005 年に National Institutes of Health（NIH）のワーキンググループ（NIH consensus development project）によって基準が提唱され，その後 2014 年に改訂された（Filipovich et al. 2005，Jagasia et al. 2015）。日本でも，これらの国際基準を参考に日本造血細胞移植学会（2021 年 4 月 1 日より日本造血・免疫細胞療法学会）がガイドラインを設定しており，GVHD の診断基準に国内外で大きな違いはない（日本造血細胞移植学会 2018）。

Table 1-1　　GVHD の分類

分類	亜分類	発症時期 a)	急性 GVHD 症状	慢性 GVHD 症状
急性 GVHD	古典的	100 日以内	あり	なし
	持続型，再燃型，遅発型	100 日以降	あり	なし
慢性 GVHD	古典的	規定なし	なし	あり
	重複型	規定なし	あり	あり
				あるいは診断歴あり（改善していても良い）

Source: 日本造血細胞移植学会 2018
a) 移植あるいはドナーリンパ球輸注からの日数

1.1.1.1　急性 GVHD

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る。多くは移植後 100 日以内に発症する古典的急性 GVHD であるが，100 日以降に発症する場合には非典型的急性 GVHD に分類される。非典型的急性 GVHD には，古典的急性 GVHD の臨床病態が 100 日以降も持続する持続型，いったん軽快した急性 GVHD が 100 日以降に再燃する再燃型，100 日以降に de novo に発症する遅発型が含まれる（Table 1-1，日本造血細胞移植学会 2018）。

同種 HSCT を受けた患者での急性 GVHD 発現率は 30%～50%である（Zeiser and Blazar 2017, Malard et al. 2020）。急性 GVHD の重症度は，国際的に標準化された基準に従い皮膚，肝，上部消化管，下部消化管の臓器障害ステージによりグレード I から IV（IV が最重症）に分類され（Harris et al. 2016，日本造血細胞移植学会 2018），14%～36%がグレード III 又は IV である（Zeiser and Blazar 2017，Malard et al. 2020）。急性 GVHD の重症度はその後の治療の反応性及び転帰に影響すると言われており，2 年生存率はグレード III で 25%～30%，グレード IV で 1%～2%である（Hill et al. 2018，Malard et al. 2020）。

1.1.1.2　慢性 GVHD

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）が一つ以上ある場合，又は病理検査等で裏付けられた特徴的徴候が一つ以上あり他の疾患が否定される場合に下される。慢性 GVHD は従来の古典的と，一度慢性 GVHD と診断された患者が，その改善の有無にかかわらず一つ以上の急性 GVHD 症状をもつ重複型に分類される（Table 1-1，日本造血細胞移植学会 2018）。

慢性 GVHD は同種 HSCT 後の晩期合併症であり，同種 HSCT を受けた患者での発現率は 30%～70%である（Jagasia et al. 2015）。慢性 GVHD 全体の約 30%は急性 GVHD の既往がない新規の疾患であるが（Lee 2017），約 70%は急性 GVHD からの移行又は急性 GVHD 消失後の発症であり，急性 GVHD は慢性 GVHD のリスク因子の一つである（Kanda et al. 2014）。慢性 GVHD の重症度は，NIH 基準（Jagasia et al. 2015）に基づき Performance status，皮膚，口腔，眼，消化管，肝，肺，関節・筋膜，性器，その他の症状スコアから軽症，中等症，及び重症に分類される（日本造血細胞移植学会 2018）。軽症は予後良好であるが，中等症及び重症では治療関連死が多くみられ，生存率が低い。軽症，中等症，及び重症の 2 年生存率は，それぞれ 97%，86%，62%である（Arai et al. 2011）。また，慢性 GVHD は移植生存者の晩期死亡のリスク因子であり，患者の身体的及び機能的な健康状態，並びに生活の質（QoL）に悪影響を及ぼすとされている（Lee 2017，Arai et al. 2015，Atsuta et al. 2016，Kurosawa et al. 2019）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

同種 HSCT 後に急性又は慢性 GVHD を発症した患者の約半数が，一次治療（副腎皮質ステロイド）に対して不応又は改善がみられず，二次治療を必要とする。しかし，国内外でさまざまな二次治療が実施されているものの，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，確立された治療法は存在しない。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 QoL が低下したり，免疫抑制剤の長期使用に伴い感染症の発現リスクが増える等の治療上の課題が残されている。よって，これらの GVHD 治療に対する課題を解決することを目標に，急性及び慢性 GVHD に対する RUX の開発を実施した。

1.1.2.1 急性 GVHD

急性 GVHD の治療は，原則，重症度グレード II 以上の患者が対象で，標準的な一次治療は，国内外ともに副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン）の全身投与である（日本造血細胞移植学会 2018）。一次治療の効果判定はより早期に行うことが基本となっており，治療開始 3 日目以降の悪化，又は治療開始 5 日目で改善がみられない場合にはステロイド抵抗性と判断され，早めに二次治療へ移行することが推奨されている。実際，副腎皮質ステロイド投与中に患者の約半数でステロイド抵抗性が発現する（Jamil and Mineishi 2015，Murata et al. 2013）。ステロイド抵抗性を発現した患者の長期予後は不良で 6 ヵ月生存率は 50%未満，2 年生存率は 20%未満である

（Toubai and Magenau 2020，Malard et al. 2020）。ステロイド抵抗性となった後の二次治療は，世界的に抗胸腺細胞グロブリン（ATG），体外循環式光化学療法（ECP），間葉系間質細胞（MSC），ミコフェノール酸モフェチル（MMF），TNF-α 阻害剤（エタネルセプト又はインフリキシマブ）等が検討されているが，前向き比較試験によって有用性が示されているものはなく，国内で承認されている薬剤は ATG 及び MSC のみである（日本造血細胞移植学会 2018）。また，上述のとおり，ステロイド抵抗性を発現した患者の生存率が低いことに加え，二次治療で奏効しなかった場合の生存率は 30%未満とさらに低いことから（Toubai and Magenau 2020），長期予後を改善する新たな二次治療薬の開発が求められている。

1.1.2.2 慢性 GVHD

慢性 GVHD の治療は，重症度によって局所療法又は全身療法が適応される。軽症の場合は原則，局所療法が適応となり，中等症以上又は軽症であっても機能障害や肝障害を呈する場合や高リスク因子（血小板 10 万以下，progressive onset，プレドニゾロン 0.5 mg/kg 以上投与中の発症，総ビリルビン 2 mg/dL 以上等）を有する場合は全身療法が適応となる。標準的な一次治療は，国内外ともに副腎皮質ステロイドであり，中等症及び重症の患者に対してはプレドニゾロンの全身投与が行われる（日本造血細胞移植学会 2018）。患者の約半数は投与開始後 2 年以内にステロイド抵抗性になるとされ，それらの患者の予後は不良である（稲本 2017，Wolff et al. 2011，Flowers and Martin 2015）。慢性 GVHD の二次治療は，世界的に ECP，リツキシマブ，ペントスタチン，MMF，並びに mTOR 阻害薬（シロリムス及びエベロリムスを含む）等が検討されているが，前向き比較試験によって有用性が示されているものはなく，既承認薬は米国及びカナダで承認されているイブルチニブのみ，本邦では ECP が医療機器として承認されているのみである。また，確立した二次治療がないことに加え，慢性 GVHD 治療での課題はさらに 2 点存在する。1 点目は，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とされていることである。具体的には，同種 HSCT の 2 年後に再発することなく生存していた患者での死亡のリスクは，一般的な集団と比較して 11 倍高いとされるが，その主な原因が慢性 GVHD であると考えられている（Arai et al. 2015，Atsuta et al. 2016）。そして 2 点目は，慢性 GVHD 症状が原因で QoL が大きく低下することである。複数の質問票（SF-36，FACT-BMT，VAS）を用いて患者の QoL を調査した結果，慢性 GVHD を有する集団のスコアは全評価指標にて低く，慢性 GVHD が身体的及び機能的な健康状態，並びに QoL に悪影響を及ぼしていることが示された（Kurosawa et al. 2019）。よって，これらの課題を解決するため，慢性 GVHD 患者の予後を改善させるとともに，慢性 GVHD 症状を抑え，QoL を向上させるような薬剤の開発が求められている。

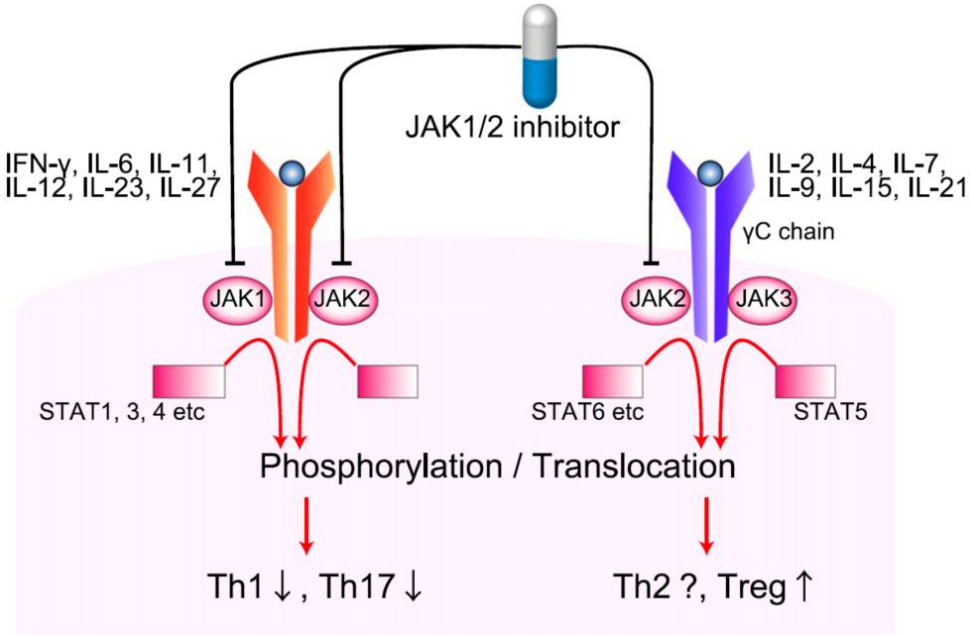
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

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（Figure 1-1）。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，GVHD 急性期の過

剰な炎症性サイトカイン産生を抑制する（Spoerl et al. 2014）。また，ドナー由来エフェクターT 細胞（Teff）の増殖を抑制し，$CD4^+$ T 細胞から IFN-γ/IL-17A 産生細胞への分化を抑制する（Spoerl et al. 2014，Heine et al. 2013）。GVHD モデルマウスを用いた検討の結果，ルキソリチニブが IFN シグナルの伝達を阻害することにより，GVHD 標的臓器への T 細胞遊走で重要な役割を担う CXC ケモカイン受容体 3 の発現を減少させ，移植片対腫瘍（GVT）効果に影響を及ぼすことなく GVHD を抑制することが明らかとなった（Choi et al. 2014）。また，ルキソリチニブは制御性 T 細胞（Treg）の生存及び増殖に必要な JAK3 経路には影響を与えないため，相対的な Treg の増加による免疫制御にも寄与していると考えられている（Spoerl et al. 2014）。加えて，急性及び慢性 GVHD モデルを用いた非臨床試験では，GVHD の症状改善及び死亡率の低下が確認されている（Choi et al. 2014，Zeiser et al. 2015）。

以上より，ルキソリチニブは，JAK1 及び JAK2 を選択的に阻害することで，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。その結果，GVHD の病態形成の抑制に寄与し，GVT 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る。

Figure 1-1　　JAK1/2 阻害剤による T 細胞への影響



Source: Teshima 2014

1.2　　臨床開発計画

1.2.1　　臨床開発計画の概略

ノバルティス社と Incyte Corporation（以下，Incyte 社）は RUX の悪性腫瘍領域での共同開発契約を締結し，米国では Incyte 社が，米国以外ではノバルティス社が開発を進めている。RUX は

2011 年 11 月に MF を適応症として米国で初めて承認され，現在，国内外ともに MF 及び PV に対する治療薬として承認を得ている。

1.2.1.1 GVHD に対する外国での臨床開発計画

急性 GVHD

米国では，Incyte 社が実施した外国第 II 相試験［INCB 18424-271 試験（以下，271 試験）］の結果を基に，2019 年 5 月に急性 GVHD に対して承認を取得している。271 試験は 12 歳以上のステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象に実施した試験で，RUX の開始用量は 5 mg BID とし，Day 3 までの投与で血液学的検査値の悪化及び副作用が認められなかった場合は 10 mg BID に増量可とされていた。271 試験では，主要評価項目である Day 28 の ORR［完全奏効（CR），最良部分奏効（VGPR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合］での有効性が確認され，10 mg BID を上限とした投与量での忍容性が確認された。

ノバルティス社は，米国以外での効能・効果追加の承認申請のため，12 歳以上のステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）を 2017 年より開始した。RUX の開始用法・用量は，医師主導試験の結果（Spoerl et al. 2014，Zeiser et al. 2015）に基づき 10 mg BID に設定した。

慢性 GVHD

米国以外での開発に際し，ノバルティス社は用法・用量設定試験は行わず，急性 GVHD と同様に RUX の開始用法・用量を 10 mg BID と設定の上（Spoerl et al. 2014，Zeiser et al. 2015），慢性 GVHD 患者を対象とした第 III 相試験を開始する計画とした。第 III 相試験の開始にあたっては，まず 2016 年 [redacted] 月に EMA とノバルティス社との間で Scientific Advice を実施し，D2301 試験の主な試験デザインについて協議した。その結果，同種 HSCT 歴のある 12 歳以上のステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とすること，RUX の開始用法・用量を 10 mg BID とすること，並びに主要評価項目を C7D1 の ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合），主な副次評価項目を FFS とすることが了承された（EMA SA 2016）。

一方で，米国での開発に際し FDA と Incyte 社との間で実施された [redacted] Meeting（20[redacted]年[redacted]月）では，[redacted]が推奨された（FDA 20[redacted]）。また，[redacted] とすることは，[redacted] Meeting（20[redacted]年[redacted]月）で了承された（FDA 20[redacted]，4.2 項）。

以上のとおり，EMA 及び FDA との相談を通じて推奨された[redacted]が異なったことから，Incyte 社及びノバルティス社は[redacted]とした。

今般，急性 GVHD 患者を対象とした C2301 試験，及び慢性 GVHD 患者を対象とした D2301 試験の成績から RUX の高い有効性及び良好な安全性プロファイルが確認されたため，ノバルティス社は 2020 年 11 月に EMA と pre-submission meeting を実施し，2021 年 2 月に急性及び慢性 GVHD の効能・効果追加の承認申請を実施した（承認日：急性／慢性 GVHD ともに 2022 年 4 月 29 日）。また，米国では Incyte 社が，D2301 試験の結果を基に 20[redacted]年[redacted]月に効能・効果追加の承認申請を実施した（承認日：2021 年 9 月 22 日）。

1.2.1.2 GVHD に対する国内での臨床開発計画

国内でステロイド抵抗性の急性及び慢性 GVHD 治療薬として RUX の開発に着手するにあたり，第 III 相試験開始までに実施した健康成人，及び成人 MF/PV 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，安全性に明らかな違いが認められなかったこと（4.2 項），急性及び慢性 GVHD ともに医療環境に国内外差がなかったことから，内因性及び外因性民族的要因の影響を受けにくいと判断した。よって，国内では GVHD 患者に対する第 I，II 相試験は実施せず，国際共同第 III 相試験［C2301 試験（ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者対象），D2301 試験（ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者対象）］に参加した。なお，D2301 試験の参加に先立ち[redacted]相談（受付番号：[redacted]，相談日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，[redacted]について合意を得た。また，[redacted]については，[redacted]するよう助言を得た[[redacted]相談記録]。その後，C2301 試験及び D2301 試験の成績が得られ RUX の高い有効性及び良好な安全性プロファイルが確認されたこと，及び日本人の結果が全体と同様であるため全体の結果を日本人集団に外挿可能と考えられたことから，[redacted]相談で確認の上[[redacted]相談（オーファン以外）記録]，「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」を効能・効果（案）とする一変申請を実施することとした。なお，RUX は，2020 年 12 月 25 日に希少疾病用医薬品指定を受けている。

Table 1-2 臨床データパッケージの一覧

試験番号/相	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	目標ランダム化/FAS 被験者数(日本人)	投与期間	資料区分	添付資料番号
ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象とした試験								
C2301 /III	国際共同	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 並行群間 /BAT 対照	RUX /10 mg BID /経口 BAT /治験担当医師がレジメン選択	308/309 （30）	最長 24 週間	評価	[5.3.5.1-1]
271 /II	外国	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群	RUX/ 5 mg BID (Day 1～3) 10 mg BID (Day 4～) [a)] /経口	70/71	約 9 ヵ月間	参考	[5.3.5.2-1]

試験番号/相	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	目標ランダム化/FAS 被験者数(日本人)	投与期間	資料区分	添付資料番号
ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした試験								
D2301 /III	国際共同	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 並行群間 /BAT 対照	RUX /10 mg BID /経口 BAT /治験担当医師がレジメン選択	324/329 [b)] (37)	最長 156 週間	評価	[5.3.5.1-2]

Source: 5.2
BAT：現状で利用可能な最良の治療，BID：1 日 2 回，GVHD：移植片対宿主病，PK：薬物動態，RUX：Ruxolitinib
a) Day 3 までの投与で血液学的検査値の悪化，かつ副作用がみられなかった場合には，10 mg BID に増量可とした。
b) 主要解析での目標ランダム化/FAS 被験者数。なお，中間解析の目標被験者数は 194 名，FAS 被験者数は 196 名であった。

1.2.1.3 実施中及び計画中の臨床試験

GVHD については承認申請時点で，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 試験を実施中であるが，その他，小児患者を対象とした国際共同試験（ステロイド抵抗性急性 GVHD：CINC424F12201 試験，ステロイド抵抗性慢性 GVHD：CINC424G12201 試験）を実施中である。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，評価試験である C2301 試験，D2301 試験の試験デザインの論点を示す。なお，両試験で検討した用法・用量の設定根拠は 4.2 項に示す。

1.2.2.1 急性 GVHD（C2301 試験）

1.2.2.1.1 試験デザイン

本試験は，同種 HSCT 歴のある 12 歳以上でステロイド抵抗性のグレード II から IV の急性 GVHD 患者を対象に，RUX の有効性及び安全性を BAT と比較した，第 III 相，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。主要評価項目は Day 28 の ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）とした。試験期間は，スクリーニング期（28 日間），治療期（24 週間），安全性追跡調査期（最終投与後 30 日間），及び長期追跡調査期（投与終了時来院から Month 24 まで）の 4 期で構成された。解析は，全被験者が Day 56 の評価を完了又はそれ以前に早期中止した時点で 1 回目のデータカットオフ（データカットオフ 1）を行い主要解析を，さらに，全被験者が 6 ヵ月後の評価を完了又はそれ以前に早期中止した時点で 2 回目のデータカットオフ（データカットオフ 2）を行い，より長い観察期間での評価が必要となる副次評価項目及び安全性評価項目の解析を実施する計画とした。試験デザインの詳細は[2.7.3-1.1.1.1.1 項]に示す。

対象患者

同種 HSCT 歴のある，12 歳以上で以下の 1 から 3 のいずれかのステロイド抵抗性基準を満たす，国際標準基準（Harris et al. 2016）でグレード II から IV の急性 GVHD 患者を対象とした。

1）高用量全身副腎皮質ステロイド±CNI 投与開始時点と比較して，3 日以上後の臓器評価で進行が認められる。

2）高用量全身副腎皮質ステロイド±CNI 投与開始時点と比較して，7 日後の臓器評価で CR 又は PR が認められない。

3）副腎皮質ステロイドの漸減に失敗

ランダム化

急性 GVHD 患者では重症度（グレード II，III，IV）ごとに奏効率及び長期生存が異なることから，重症度を層別因子としてランダム化した（Westin et al. 2011）。

対照薬の設定根拠

ステロイド抵抗性の急性 GVHD に対して有効性が検証され，確立された治療薬はない。そのため，患者の状態を考慮してさまざまな治療が選択されていることから，治験担当医師の選択による Best available therapy（現状で利用可能な最良の治療，BAT）を対照薬に設定した。BAT は，世界的に多く使用され治験実施計画書で規定された 9 種類の治療より治験担当医師がランダム化前に選択するものとし，選択可能な BAT は，ATG，ECP，MSC，低用量メトトレキサート（MTX），MMF，mTOR 阻害薬（エベロリムス又はシロリムス），エタネルセプト，インフリキシマブであった。また，Day 28 までに効果不十分（疾患進行，混合奏効，無効）とされた被験者では，同期間中に BAT の変更が認められた。

なお，選択可能な BAT の選択肢が多く，投与スケジュールや投与手順，用量調整の方法がさまざまであったため，本試験は非盲検で実施した。

主要評価項目の設定根拠

Day 28 の ORR は，非再発死亡の発現率及び長期生存率と強く相関することが確認され，転帰を予測する最良の代替指標であると考えられたことから，主要評価項目に設定した（Levine et al. 2010）。Levine らの報告では，高用量ステロイドと他の免疫抑制剤の併用療法を受けた急性 GVHD 患者 180 名を対象とした試験で，治療開始 28 日後に奏効（CR 又は PR）を達成しなかった患者は，達成した患者と比較して治療開始 9 ヵ月後の非再発死亡の発現率が有意に高く，長期生存率は有意に低かった。多変量解析，特異度分析，及び感度分析の結果，Day 28 の ORR は非再発死亡の発現率及び長期生存率の最も強力な予測因子であることが示された。

主な副次評価項目の設定根拠

主な副次評価項目は，主要評価項目で確認した早期の効果の持続性を確認するため，Day 56 まで持続する ORR とした。

1.2.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

1.2.2.2.1 試験デザイン

本試験は，同種 HSCT 歴のある 12 歳以上でステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性 GVHD 患者を対象に，RUX の有効性及び安全性を BAT と比較した，第 III 相，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験である。主要評価項目は Cycle 7 Day 1（C7D1，1 サイクル：28 日間）の ORR（CR 又は PR を達成した被験者の割合）とした。試験期間は，スクリーニング期（28 日間），治療期［最長 156 週間：主要な治療期間（24 週間），継続治療期間（132 週間）］，安全性調査期（最終投与後 30 日間）の 3 期で構成された。解析は，目標被験者数の 60%に当たる 194 名が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で中間解析を，全被験者が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で主要解析を実施する計画であった。中間解析は独立した開発業務受託機関が実施し，データモニタリング委員会（DMC）が評価した。そして，主要評価項目及び 2 つの主な副次評価項目のすべてを達成した場合には DMC はノバルティス社に結果を通知し，その後ノバルティス社は開鍵してすべての解析を実施することとした。一方，3 つのうちいずれかの評価項目が達成されなかった場合には，DMC からノバルティス社へ試験続行を勧告する規定であった。試験デザインの詳細は[2.7.3-1.1.1.1.2 項]に示す。

対象患者

同種 HSCT 歴のある，12 歳以上で以下の 1 から 3 のいずれかのステロイド抵抗性基準を満たす，2014 年版 NIH 基準（Jagasia et al. 2015）で中等症又は重症の慢性 GVHD 患者を対象とした。

1）1 mg/kg/日以上のプレドニゾンを 1 週間以上投与（又は同等量を投与）した後の効果不十分又は進行。

2）0.5 mg/kg/日超のプレドニゾン連日投与，又は 1 mg/kg 超のプレドニゾン隔日投与を 4 週間以上実施（又は同等量の投与を実施）しても改善が認められない。

3）漸減を 2 回試みたものの，プレドニゾンを 0.25 mg/kg/日超に増量（又は同等量に増量）する必要がある。

ランダム化

慢性 GVHD 患者では重症度（中等症，重症）ごとに死亡率が異なるという報告に基づき，重症度を層別因子としてランダム化した（Pérez-Simón et al. 2012）。

対照薬の設定根拠

ステロイド抵抗性の慢性 GVHD に対して有効性が検証され，確立された治療薬はない。そのため，患者の状態を考慮してさまざまな治療が選択されていることから，治験担当医師の選択による BAT を対照薬に設定した。BAT は，世界的に多く使用され治験実施計画書で規定された 10 種類の治療より治験担当医師がランダム化前に選択するものとし，選択可能な BAT は，ECP，低用量 MTX，MMF，mTOR 阻害薬（エベロリムス又はシロリムス），インフリキシマブ，リツ

キシマブ，ペントスタチン，イマチニブ，及びイブルチニブであった。また，C7D1 までに効果不十分（疾患進行，混合奏効，無効）とされた，又は毒性が認められた被験者では，同期間中に BAT の変更又は追加が認められた。

なお，選択可能な BAT の選択肢が多く，投与スケジュールや投与手順，用量調整の方法がさまざまであったため，本試験は非盲検で実施した。

主要評価項目の設定根拠

投与開始 6 ヵ月後の ORR が長期生存率と相関することが複数の試験結果から報告されているため，C7D1 の ORR を主要評価項目に設定した（Olivieri et al. 2013，Palmer et al. 2016）。Olivieri らの報告では，2 種類以上の免疫抑制療法に抵抗性を示した中等症から重症の慢性 GVHD 患者 40 名を対象とした試験で，投与開始 6 ヵ月後に奏効（CR 又は PR）を達成した患者は，達成しなかった患者と比べて 36 ヵ月後の長期生存率が有意に高かった。また，Palmer らの報告では，慢性 GVHD 患者 575 名を対象とした試験で，投与開始 6 ヵ月後の医師報告による ORR は長期生存率と相関し，転帰を予測する代替指標であると考えられた。なお，投与開始 6 ヵ月後という評価時点は，薬剤による一過性の効果ではなく，慢性 GVHD 患者の症状改善が反映される，臨床的意義が見込まれる時点を考慮して選択した（Martin et al. 2015）。

主な副次評価項目の設定根拠

- **FFS**

FFS は，原疾患の再発又は原疾患による死亡，非再発死亡，及び慢性 GVHD の新規全身療法開始を慢性 GVHD 治療の失敗とみなした評価指標であり，慢性 GVHD の臨床的なメリットを反映する複合エンドポイントとして NIH コンセンサスで提唱されていることから，主な副次評価項目に設定した（Martin et al. 2015）。慢性 GVHD の新規全身療法の開始がない場合に，慢性 GVHD の症状コントロールが十分に行われていると考えられることから，慢性 GVHD の新規全身療法開始が FFS イベントの 1 つとして設定された。実際 Palmer らの研究により，新規全身療法の開始がその後の非再発死亡のリスクを増加させ，長期生存率を低下させることが報告されている（Palmer et al. 2015）。慢性 GVHD の状態を直接評価する主要評価項目（C7D1 の ORR）に加え，長期的な効果の持続を示す FFS を併せて評価することにより，包括的に RUX の慢性 GVHD への効果を判定できるものと考えた。

- **mLSS 奏効率**

慢性 GVHD 治療の臨床的意義を評価するために，患者報告アウトカムを臨床試験の評価項目として用いることが NIH コンセンサス開発プロジェクトより推奨されている（Pavletic et al. 2006, Martin et al. 2015）。Lee 症状スケール（LSS）は，30 項目，7 種類のサブスケールからなる自記式症状評価スケールであり，慢性 GVHD の症状の変化を検出するために最も信頼性の高い指標とされている（Lee et al. 2002）。患者は，0～4 の 5 段階で慢性 GVHD に関連する症状の煩わしさを報告し，0～100 の範囲で合計症状スコア（TSS）を算出する（スコアが高いほど症状が悪化

していることを表す）。慢性 GVHD 患者を対象とした多施設共同観察研究で，組入れ 6 ヵ月後の LSS の改善がその後の長期生存率及び非再発死亡を予測できたことから（Palmer et al. 2016），LSS を用いた患者報告アウトカム（mLSS 奏効率）を主な副次評価項目に設定した。また，107 名の慢性 GVHD 患者を対象とした前方視的研究の結果，TSS で 6～7 ポイントの差が臨床的に意義のある差であることが示唆されたため（Lee et al. 2002），TSS が 7 ポイント以上減少した場合を奏効とした。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

第 III 相試験の C2301 試験及び D2301 試験では市販 5 mg 錠を使用した。また第 II 相試験の 271 試験では同じ処方の 5 mg 錠を使用した。RUX の薬物動態は食事の影響を受けにくく，空腹時投与に比べ高脂肪食の食後投与で Cmax の低下がみられたが，AUC の比（食後／空腹）の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準の範囲内であったことから（初回申請時提出資料 1.13.1-1-MF-2.7.1-2.2.3 項），第 III 相試験では食事条件にかかわらず RUX を投与した。また第 II 相試験でも PK 採血日には RUX を空腹時に投与したが，それ以外の日は食事条件にかかわらず投与した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

C2301 試験では，RUX 群及び BAT を受けたのち RUX 投与に切り替えた RUX crossover の被験者も含め，RUX の投与を受けた成人被験者 23 名と青少年被験者 5 名で，Day 1 及び Day 7 に頻回採血を行い RUX の血漿中未変化濃度を測定し PK パラメータを算出した。またその他の RUX の投与を受けた被験者でもトラフ等の少数点サンプリングを実施し血漿中濃度を測定した。D2301 試験でも同様に，成人被験者 17 名と青少年被験者 3 名において，Cycle 1 の Day 1 及び Day 15 で頻回の PK 採血を行い PK パラメータを算出した。またその他の RUX の投与を受けた被験者でも少数点サンプリングを実施し血漿中濃度を測定した。両試験ともに，初回投与後と反復投与後で血漿中濃度に大きな違いはなかった。また青少年被験者の曝露量（Cmax 及び AUC）の個別値の範囲は，成人被験者の個別値の範囲内であり，Tmax 及び T1/2 も両被験者で同様であった。トラフ濃度についても青少年被験者と成人被験者で明らかな違いはなかった。また 271 試験，C2301 試験及び D2301 試験のデータを併合して実施した母集団薬物動態解析で BSA の違いによる PK

への明らかな影響はなく，したがって成人被験者と青少年被験者で body size の違いによる血漿中濃度の違いはないと考えられた（2.7.2-2.1.2 項，2.1.3 項，3.1.1 項，3.1.4 項）。

C2301 試験と D2301 試験で Cmax 及び AUC を比較した結果，D2301 試験で幾何平均が高い傾向がみられたが，D2301 試験のパラメータの個別値の範囲は C2301 試験の個別値の範囲内であった。トラフ濃度に関しても幾何平均では D2301 試験で高い傾向がみられたが，個別値の範囲は両試験で同様であった。また母集団薬物動態解析の結果でも急性 GVHD 患者と慢性 GVHD 患者で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた（2.7.2-3.1.2 項）。

C2301 試験で日本人と外国人で PK パラメータ及びトラフ値を比較した結果，日本人の個別値は外国人の個別値の範囲内であった。D2301 試験では日本人の Cmax 及び AUC の最大値は外国人の最大値を上回る傾向を示したが大きな違いはなく，トラフ濃度については，日本人の個別値の範囲は外国人の個別値の範囲内であった。このように D2301 試験で日本人の薬物濃度が高い傾向がみられたが大きな違いはなく，また C2301 試験では明らかな違いはなかった。母集団薬物動態解析でも日本人と外国人で PK を比較した結果，民族間で一定の傾向はなく，日本人と外国人で明らかな違いはないと考えられた（2.7.2-3.1.3 項）。

その他，母集団薬物動態解析においてベースラインの肝機能（総ビリルビン）及び腎機能（クレアチニンクリアランス）と薬物動態パラメータに関連は認められなかった。併用薬の影響についても検討した結果，CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 と CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾール併用で 1.49～1.78 倍のトラフ濃度の上昇が認められた（2.7.2-3.1.4 項）。

3.2 薬力学

C2301 試験及び D2301 試験の各試験で曝露量と有効性及び安全性の関係を検討した。有効性の指標は，C2301 試験では Day 28 の ORR，Day 56 まで持続する ORR，DOR，及び OS を，D2301 試験では C7D1 の ORR，FFS，及び mLSS 奏効率を用いた。安全性に関しては，臨床的に注目すべき有害事象である感染症及び出血性事象発現までの時間等を指標とした。曝露量の指標は母集団薬物動態モデルで推定した各被験者における投与開始から評価日，イベント又は打ち切りまでの期間等における血漿中濃度の平均 AUC0-12h を用いた。有効性及び安全性の指標との関係をロジスティック回帰モデル及び Cox 回帰モデル等を用いて解析した。また血漿中濃度と血小板数減少の関係について母集団薬物動態／薬力学解析も行い検討した（2.7.2-3.2 項）。

有効性

C2301 試験及び D2301 試験で，曝露量の増加により ORR が増加する傾向がみられた（曝露量が減少した場合 ORR が低下する傾向）。その他，OS（C2301 試験）及び FFS（D2301 試験）でも曝露量が高いほどハザード（イベント発生リスク）が小さい傾向がみられた。持続する ORR（C2301 試験）に関しては missing 又は unknown の被験者を no responder とした感度分析の結果，曝露量が高いほど持続する ORR が高いことが示唆された（2.7.2-3.2.1 項）。

安全性

C2301 試験及び D2301 試験で感染症発現に関して曝露量が高いほどハザードが小さい傾向がみられた（感染症との関連については感染症治療薬併用の影響の可能性もあり解釈には注意が必要である）。感染症の subgroup である敗血症／敗血症性ショック（C2301 試験）についても解析を行った結果，同様の結果が得られた。出血性事象に関しては，C2301 試験では曝露量が高いほどハザードが大きい傾向がみられた。出血性事象の subgroup である胃腸出血についても解析を行った結果，関連は認められなかった。D2301 試験では，曝露量が高いほどハザードが減少したが，出血性事象を発現した被験者の割合は 10%程度と限られており解釈には注意が必要である。また血小板数への影響に関しては，開始用量を 10 mg BID とし休薬又は減量により管理することは可能と考えられた（2.7.2-3.2.2 項）。

3.2.1 臨床薬理の結論

- 青少年被験者と成人被験者で PK に明らかな違いはなかった。また母集団薬物動態解析で BSA の違いによる血漿中濃度への明らかな影響はなかった（2.7.2-3.1.1 項）。
- 急性 GVHD と慢性 GVHD 患者で PK に大きな違いはないと考えられた（2.7.2-3.1.2 項）。
- 日本人と外国人で PK に明らかな違いはないと考えられた（2.7.2-3.1.3 項）。
- 母集団薬物動態解析で，PK に肝機能及び腎機能の影響は認められなかった（2.7.2-3.1.4 項）。
- 曝露量と有効性の関係から曝露量が高いほどベネフィットが期待されると考えられた（2.7.2-3.2.1 項）。
- 曝露量と安全性の関係に関しては，強い関連は認められなかった（2.7.2-3.2.2 項）。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

急性 GVHD 患者に対する RUX の有効性は，日本も参加した国際共同第 III 相試験である C2301 試験を「評価資料」として評価した。また，申請用法・用量は異なるものの，米国の承認申請に用いた外国第 II 相試験である 271 試験を「参考資料」として参照した。慢性 GVHD 患者に対する RUX の有効性は，日本も参加した国際共同第 III 相試験である D2301 試験を「評価資料」として評価した。

本書では C2301 試験と D2301 試験の結果を要約し，詳細は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。また，271 試験は，試験概要を「2.7.3 臨床的有効性」に，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，C2301 試験及び D2301 試験の有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の評価方法を中心に示し，その他の有効性評価項目の詳細は[2.7.3-1.2 項]に示す。

4.1.2.1 有効性評価項目

4.1.2.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

本書で示した有効性評価項目とその定義を Table 4-1 に示す。

主要評価項目，主な副次評価項目は，全被験者が Day 56 の来院を完了又はそれ以前に中止した時点（データカットオフ 1：データカットオフ日 2019 年 7 月 25 日）で主要解析した結果を示す。また，その他の副次評価項目，主要評価項目のうち部分集団解析は，全被験者が約 6 ヵ月の来院を完了又はそれ以前に中止した時点（データカットオフ 2：データカットオフ日 2020 年 1 月 6 日）で解析した結果を示す。

Table 4-1 本書で示した有効性評価項目とその定義（C2301 試験）

評価項目区分	評価項目	定義
主要評価項目	Day 28 の ORR	Day 28 に CR 又は PR を達成した被験者の割合。
主な副次評価項目	Day 56 まで持続する ORR	Day 28 に CR 又は PR を達成し，Day 56 まで CR 又は PR を維持した被験者の割合。
その他の副次評価項目	奏効期間（DOR）	Day 28 に奏効（CR 又は PR）を達成した被験者を対象に，Day 28 までに最初に奏効が認められた日から，Day 28 以降の DOR イベント（急性 GVHD の進行，又は急性 GVHD の新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間。
	治療成功生存期間（FFS）	ランダム割付け日から，FFS イベント（原疾患の再発又は進行，非再発死亡，急性 GVHD の新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間。
	全生存期間（OS）	ランダム割付け日から，死亡（死因を問わない）までの期間。
	無イベント生存期間（EFS）	ランダム割付け日から，EFS イベント［原疾患の再発又は進行，生着不全，又は死亡（死因を問わない）］が発現した最も早い時点までの期間。

4.1.2.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

本書で示した有効性評価項目とその定義を Table 4-2 に示す。

主要評価項目と主な副次評価項目は，目標被験者数の 60%に当たる 194 名が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点（データカットオフ日 2019 年 7 月 9 日）で中間解析した結果と，全被験者が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点（データカットオフ日 2020 年 5 月 8 日）で主要解析した結果を示す。また，その他の副次評価項目は，主要解析時点で解析した結果を示す。なお，中間解析の実施は，承認薬のない慢性 GVHD 患者に早期に RUX を届けることを目的とし，試験開始後（治験実施計画書の第 00 版から第 1 版への更新時）に追加した。

Table 4-2 本書で示した有効性評価項目とその定義（D2301 試験）

評価項目区分	評価項目	定義
主要評価項目	C7D1 の ORR	C7D1 に CR 又は PR を達成した被験者の割合。
主な副次評価項目	FFS	ランダム割付け日から，FFS イベント（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）が発現した最も早い時点までの期間。
	mLSS 奏効率	C7D1 で mLSS での奏効を達成した被験者の割合。
その他の副次評価項目	DOR	C7D1 までに奏効（CR 又は PR）を達成した被験者を対象に，C7D1 までに最初に奏効が認められた日から，C7D1 以降の DOR イベント（慢性 GVHD の進行，死亡，又は慢性 GVHD の新規全身療法開始）が発現した最も早い時点までの期間。
	OS	ランダム割付け日から，死亡（死因を問わない）までの期間。
	患者報告アウトカム	FACT-BMT のベースラインから各評価時点の変化量。

4.1.2.2 解析対象

4.1.2.2.1 急性 GVHD（C2301 試験）

有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とし，ランダム化された全被験者を対象に，ITT の原則に従ってランダム化時に割り付けられた治験治療（RUX 又は BAT）別に解析した。安全性解析対象集団（SAF）は，治験治療（RUX 又は BAT）を 1 回以上実施された全被験者を対象に，実施された治験治療（割り付けられた治験治療が 1 回以上実施された場合はその治験治療，割り付けられた治験治療が 1 回も実施されなかった場合は最初に実施された治験治療）に基づき解析した。その他，C2301 試験で規定した解析対象集団の定義は[2.7.3-Table 1-8]に示す。

4.1.2.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

有効性の主要な解析対象集団は FAS とし，ランダム化された全被験者を対象に，ITT の原則に従ってランダム化時に割り付けられた治験治療（RUX 又は BAT）別に解析した。SAF は，治験治療（RUX 又は BAT）を 1 回以上実施された全被験者を対象に，実施された治験治療（割り付けられた治験治療が 1 回以上実施された場合はその治験治療，割り付けられた治験治療が 1 回も実施されなかった場合は最初に実施された治験治療）に基づき解析した。その他，D2301 試験で規定した解析対象集団の定義は[2.7.3-Table 1-9]に示す。

4.1.2.3 解析方法

本項では，主要評価項目及び主な副次評価項目の解析方法を示した。その他の評価項目の解析手法の詳細は，急性 GVHD（C2301 試験）は[2.7.3-1.2.4.1 項]及び[2.7.3-Table 1-6]に，慢性 GVHD（D2301 試験）は[2.7.3-1.2.4.2 項]及び[2.7.3-Table 1-7]に示す。

4.1.2.3.1 急性 GVHD（C2301 試験）

C2301 試験では，多重性を調整するため，主要評価項目と主な副次評価項目はあらかじめ定めた閉手順で検定した。具体的には，データカットオフ 1 の主要解析で，主要評価項目（Day 28 の ORR）で帰無仮説が棄却された場合に，主な副次評価項目（Day 56 まで持続する ORR）を検定した。各々の検定の有意水準は片側 2.5%とし，試験全体の第 1 種の過誤率は片側 2.5%に保たれた。

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析方法

- **主要評価項目（Day 28 の ORR）**

RUX 群の BAT 群に対する優越性を検証するため，FAS を対象に以下の統計的仮説を検定し，Day 28 の ORR を群間比較した：

H_0: $ORR_{rux} \leq ORR_{BAT}$ vs. H_1: $ORR_{rux} > ORR_{BAT}$

（ORR_{rux}：RUX 群の Day 28 の ORR，ORR_{BAT}：BAT 群の Day 28 の ORR）

- **主な副次評価項目（Day 56 まで持続する ORR）**

主要評価項目で RUX 群が BAT 群に比べて有意である場合にのみ検証した。

FAS を対象に以下の統計的仮説を検定し，Day 56 まで持続する ORR を群間比較した：

H_0: $DORR_{rux} \leq DORR_{BAT}$ vs. H_1: $DORR_{rux} > DORR_{BAT}$

（$DORR_{rux}$：RUX 群の Day 56 まで持続する ORR，$DORR_{BAT}$：BAT 群の Day 56 まで持続する ORR，DORR：durable overall response rate）

主要評価項目，主な副次評価項目ともに，群間比較にはランダム化層別因子（急性 GVHD の重症度：グレード II，III，IV）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い，片側有意水準 2.5%として，p 値，オッズ比及び 95% Wald 信頼区間を示した。併せて，ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95%信頼区間（CI）を群別に示した。

データの取扱い

- **主要評価項目（Day 28 の ORR）**

以下のいずれかの条件に合致する被験者は Day 28 で非奏効とした。

- Day 1（ベースライン）又は Day 28 の急性 GVHD 評価が欠測。
- Day 28 に奏効（CR 又は PR）が認められない。
- Day 28 より前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した。

- **主な副次評価項目（Day 56 まで持続する ORR）**

Day 28 に CR，Day 56 に PR の場合は持続奏効とし，以下のいずれかの条件に合致する被験者は Day 56 で非奏効とした。

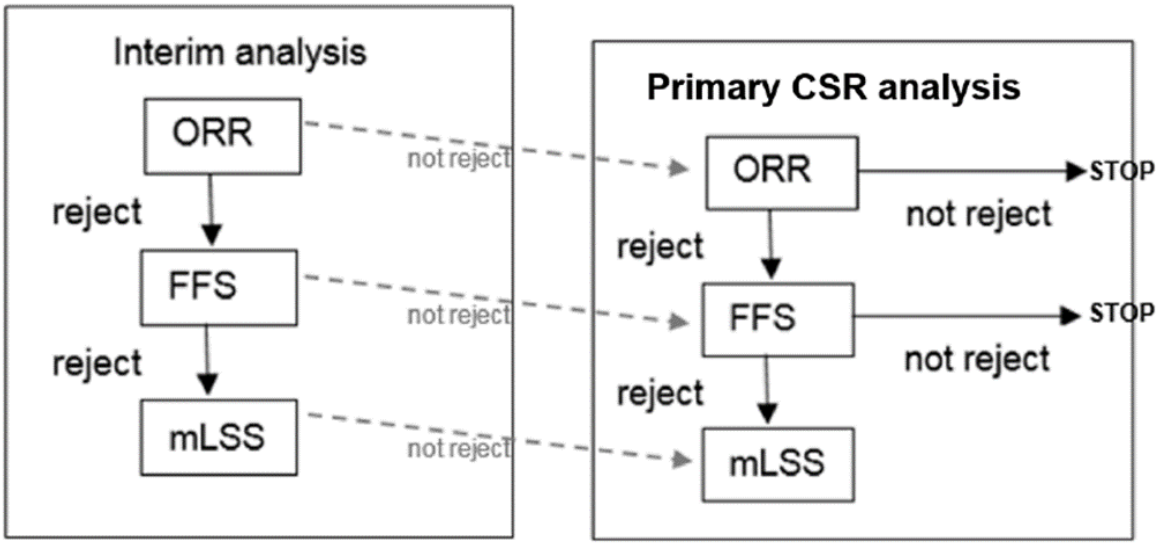
- Day 28 に奏効（CR 又は PR）が認められない。
- Day 56 の急性 GVHD の効果判定が欠測。
- Day 56 に奏効（CR 又は PR）が認められない。
- Day 56 より前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した。

なお，BAT 群にランダム割付けされた後，クロスオーバー基準を満たして RUX にクロスオーバーした被験者は，急性 GVHD の新規全身療法を開始したものとし，非奏効とした。

4.1.2.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

D2301 試験では，試験全体の第 1 種の過誤率を片側 2.5%に保つため，α 消費関数に従い中間及び主要解析の各時点で消費できる α を算出するとともに，主要評価項目と主な副次評価項目はあらかじめ定めた閉手順で検定することとした。米国以外では C7D1 の ORR，FFS，mLSS 奏効率の順（米国では C7D1 の ORR，mLSS 奏効率，FFS の順）に検定を行い，先行する評価項目について BAT 群に対する RUX 群の優越性が確認された場合に，次の評価項目を検証することで多重性を調整した（Figure 4-1）。

Figure 4-1　　米国以外で実施した階層的検定手法（D2301 試験）



Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 9-4

主要評価項目及び主な副次評価項目の解析方法

- **主要評価項目（C7D1 の ORR）**

RUX 群の BAT 群に対する優越性を検証するため，FAS を対象に以下の統計的仮説を検定し，C7D1 の ORR を群間比較した：

$H_0: ORR_{rux} \leq ORR_{BAT}$　vs.　$H_1: ORR_{rux} > ORR_{BAT}$

（ORR_{rux}：RUX 群の C7D1 の ORR，ORR_{BAT}：BAT 群の C7D1 の ORR）

群間比較には，ランダム化層別因子（慢性 GVHD の重症度：中等症又は重症）で層別化した CMH 検定を用い（試験全体の片側有意水準 2.5%），p 値，オッズ比及び 95% Wald 信頼区間を示した。併せて，ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95%CI を群別に示した。

- **主な副次評価項目（FFS，mLSS 奏効率）**

（1）FFS

以下の統計的仮説を検定し，FFS を群間比較した：

$H_{02}: \theta_2 \geq 1$ vs. $H_{A2}: \theta_2 < 1$ ［θ_2：FFS のハザード比（RUX 群 対 BAT 群）］

群間比較には，ランダム化層別因子（慢性 GVHD の重症度：中等症又は重症）で層別化したログランク検定を用いた（試験全体の片側有意水準：2.5%）。

（2）mLSS 奏効率

以下の統計的仮説を検定し，mLSS 奏効率を群間比較した：

$H_0: RR_{rux} \leq RR_{BAT}$ vs. $H_1: RR_{rux} > RR_{BAT}$

（RR_{rux}：RUX 群の C7D1 で奏効が得られた被験者の割合，RR_{BAT}：BAT 群の C7D1 で奏効が得られた被験者の割合）

群間比較には，ランダム化層別因子（慢性 GVHD の重症度：中等症又は重症）で層別化した CMH 検定を用いた（試験全体の片側有意水準：2.5%）。また，C7D1 で奏効（mLSS を指標に評価した TSS が 7 ポイント以上減少）が得られた被験者の割合と 95%CI を群別に示した。

データの取扱い

- **主要評価項目（C7D1 の ORR）**

以下のいずれかの条件に合致する被験者は C7D1 で非奏効とした。

- Day 1（ベースライン）又は C7D1 の慢性 GVHD 評価が欠測。
- C7D1 に奏効（CR 又は PR）が認められない。
- C7D1 より前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した。

- **主な副次評価項目（FFS，mLSS 奏効率）**

（1）FFS

欠測値は補完せず，FFS イベントが発現しなかった場合，最終連絡日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。

（2）mLSS 奏効率

以下のいずれかの条件に合致した被験者は，C7D1 で非奏効とした。

- ベースライン又は C7D1 に TSS を算出するためのデータが欠測又は不十分。
- C7D1 に 7 ポイント以上の TSS の減少が認められない。
- C7D1 より前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した。

4.1.2.4 部分集団の検討

4.1.2.4.1 急性 GVHD（C2301 試験）

主要評価項目の主解析で統計的に有意な結果が得られたため，主要評価項目について Table 4-3 の背景因子別に評価した。また，日本人を対象に主要評価項目，主な副次評価項目，及びその他の副次評価項目のうち FFS について評価した。

Table 4-3 部分集団の定義（C2301 試験）

背景因子	ベースライン時のカテゴリー
年齢	12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳以下，65 歳超
性別（被験者）	男性，女性
人種	Asian，Black or African American，White，Other，Unknown
地域	欧州／オーストラリア／カナダ，日本を除くアジア諸国，日本，その他
急性 GVHD の重症度［ランダム割付け時に双方向自動応答技術（IRT）に入力された重症度］	グレード II，III，IV
ドナーソース（血縁非血縁）	血縁者，非血縁者
ステロイド抵抗性急性 GVHD の基準	3 日以上経過後の進行，7 日以降の奏効未達，副腎皮質ステロイドの漸減に失敗
急性 GVHD の前治療 a)	副腎皮質ステロイドのみ， 副腎皮質ステロイド＋CNI， 副腎皮質ステロイド＋CNI＋他の急性 GVHD 治療薬（治療目的で投与）， 副腎皮質ステロイド＋CNI＋他の急性 GVHD 治療薬（予防目的で投与）， 副腎皮質ステロイド＋CNI＋他の急性 GVHD 治療薬（治療及び予防目的で投与）， 副腎皮質ステロイド＋他の急性 GVHD 治療薬（治療目的で投与）， 副腎皮質ステロイド＋他の急性 GVHD 治療薬（予防目的で投与）， 副腎皮質ステロイド＋他の急性 GVHD 治療薬， 副腎皮質ステロイド＋CNI＋他の急性 GVHD 治療薬
移植前処置	骨髄破壊的，骨髄非破壊的，強度減弱
幹細胞源	骨髄，末梢血，単一臍帯血
HLA スコア適合性	適合，不適合 HLA スコアが 1:1 のときに適合（例：10/10，8/8，6/6，12/12），その他は不適合とした
性別（ドナー／被験者）	女性／女性，女性／男性，男性／女性，男性／男性
ドナーの CMV 感染状況	陰性，陽性
ドナーソースと HLA 適合性	非血縁者／適合，非血縁者／非適合，血縁者／適合，血縁者／非適合
ランダム割付け時の急性 GVHD に伴う臓器障害	皮膚，上部消化管，下部消化管，肝臓

a) 他の急性 GVHD 治療薬：副腎皮質ステロイド及び CNI 以外の全身性急性 GVHD 治療薬

4.1.2.4.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

主要評価項目の主解析で統計的に有意な結果が得られたため，主要評価項目について Table 4-4 の背景因子別に評価した。また，日本人を対象に主要評価項目，主な副次評価項目について評価した。

Table 4-4　　部分集団の定義（D2301 試験）

背景因子	ベースライン時のカテゴリー
年齢	12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳以下，65 歳超
性別（被験者）	男性，女性
人種	American Indian Or Alaska Native，Asian，Black Or African American，White，Other，Unknown
地域	欧州／オーストラリア／カナダ，日本を除くアジア諸国，日本，その他
慢性 GVHD の重症度（ランダム割付け時に IRT に入力された重症度）	中等症，重症
ドナーソース（血縁非血縁）	血縁者，非血縁者
ステロイド抵抗性慢性 GVHD の基準	1）1 mg/kg/日以上のプレドニゾンを 1 週間以上投与（又は同等量を投与）した後の効果不十分又は進行 2）0.5 mg/kg/日超のプレドニゾン連日投与，又は 1 mg/kg 超のプレドニゾン隔日投与を 4 週間以上実施（又は同等量の投与を実施）しても改善が認められない 3）漸減を 2 回試みたものの，プレドニゾンを 0.25 mg/kg/日超に増量（又は同等量に増量）する必要がある
慢性 GVHD の前治療 a)	副腎皮質ステロイドのみ， 副腎皮質ステロイド＋CNI， 副腎皮質ステロイド＋CNI＋他の慢性 GVHD 治療薬， 副腎皮質ステロイド＋他の慢性 GVHD 治療薬
移植前処置	骨髄破壊的，骨髄非破壊的，強度減弱

a) 他の慢性 GVHD 治療薬：副腎皮質ステロイド及び CNI 以外の全身性慢性 GVHD 治療薬

4.2　　用法・用量設定の根拠

用法・用量設定の根拠の詳細は[2.7.3-1.1.2 項]に示す。

第 III 相試験（C2301 試験，D2301 試験）の開始用法・用量を 10 mg 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。2016 年 [redacted] 月に実施した scientific advice で EMA はこの用量を了承した（EMA SA 2016）。

- ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者（54 名），ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者（41 名）を対象とした Zeiser らの調査では，急性及び慢性 GVHD 患者ともに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，ORR 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（Zeiser et al. 2015）。

20[redacted]年[redacted]月に FDA と Incyte 社で実施した[redacted] Meeting では追加データが提示され，FDA は上記に加え，以下の追加データに基づき[redacted]を了承した。

- [redacted]（FDA 20[redacted]）。

青少年（12 歳以上 18 歳未満）での用法・用量の設定根拠

青少年被験者の開始用法・用量は，以下の結果を考慮し，2 試験ともに成人被験者と同様の 10 mg BID とした[2.7.2-3.1.1 項]。

- 悪性腫瘍患者 49 名を対象に実施した第 I 相試験の結果，本試験で用いた用量（15 mg/m^2 BID ～50 mg/m^2 BID）での安全性及び忍容性は良好であった。また，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（Loh et al. 2015）。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，曝露量に大きな違いが生じないことが示唆された。
- アロメトリー法，及び生理学的薬物動態モデルを用いて PK シミュレーションを行った結果，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[5.3.2.3-1-DMPK R1800133]。

日本人での用法・用量の設定根拠

第 III 相試験（C2301 試験，D2301 試験）開始までに実施した健康成人及び成人 MF/PV 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，安全性に明らかな違いが認められなかったことから，日本人被験者の RUX の開始用法・用量は，全体集団と同じ 10 mg BID とした。

また，日本人での開始用法・用量を 10 mg BID に設定するにあたっては，20[redacted]年[redacted]月に実施した D2301 試験に関する[redacted]相談（受付番号：[redacted]）での PMDA からの助言に基づき，以下を考慮した（[redacted]相談記録）。

- D2301 試験では，[redacted]
- D2301 試験で[redacted]を確認し，かつ，[redacted]を確認した上で，[redacted]した。

- D2301 試験での[redacted]は，[redacted]した。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳の概要を以下に，その詳細を[2.7.3-3.1.2 項]に示す。

急性 GVHD（C2301 試験）

310 名が急性 GVHD の重症度（グレード II，III，IV）を層別因子として RUX 群又は BAT 群に 1：1 の比でランダム化された。310 名中，スクリーニング同意書のみに署名し，ランダム化前に治験同意書に署名しなかった 1 名を除く 309 名（RUX 群 154 名，BAT 群 155 名，以下同順）が FAS に含まれた。FAS での IRT に入力された重症度に群間で不均衡はなかった（RUX 群：グレード II：34.4%，III：46.1%，IV：19.5%，BAT 群：34.2%，46.5%，19.4%）。また，FAS のうち 302 名（152 名，150 名）に治験治療が 1 回以上実施され SAF に含まれた。

主要解析時点であるデータカットオフ 1 までに，FAS の 309 名中 243 名（111 名，132 名）が割り付けられた治験治療を中止した。主な投与中止理由は，両群ともに「効果不十分」（20.8%，43.9%）が最も多かった。投与中止理由のうち「効果不十分」は RUX 群と比べて BAT 群で，「有害事象」（16.9%，3.2%）は BAT 群と比べて RUX 群で多く，その他の理由は群間で大きな違いはなかった。BAT 群から RUX にクロスオーバーした被験者 49 名中 33 名が投与中止し，主な理由は有害事象であった。

データカットオフ 2 での被験者の内訳の傾向は，データカットオフ 1 と同様であった。

慢性 GVHD（D2301 試験）

329 名が慢性 GVHD の重症度（中等症，重症）を層別因子として RUX 群又は BAT 群に 1：1 の比でランダム化され（RUX 群 165 名，BAT 群 164 名，以下同順），全被験者が FAS に含まれた。FAS での IRT に入力された重症度に群間で不均衡はなかった（RUX 群：中等症：47.9%，重症：52.1%，BAT 群：48.8%，51.2%）。また，FAS のうち 323 名（165 名，158 名）に治験治療が 1 回以上実施され SAF に含まれた。

主要解析までに，FAS の 329 名中 204 名（82 名，122 名）が割り付けられた治験治療を中止した。主な投与中止理由は，RUX 群では「有害事象」（17.0%，4.9%），BAT 群では「効果不十分」（14.5%，42.7%）であった。投与中止理由のうち「有害事象」は BAT 群と比べて RUX 群で，「効果不十分」は RUX 群と比べて BAT 群で多く，その他の理由は群間で大きな違いはなかった。BAT 群から RUX にクロスオーバーした被験者 61 名中 15 名（24.6%）が投与中止し，主な理由は有害事象及び効果不十分であった。

4.3.2 治験実施計画書の逸脱

急性 GVHD（C2301 試験）

治験実施計画書の逸脱は FAS の 266 名（86.1%）に認められ，群間で同程度であった（RUX 群 85.7%，BAT 群 86.5%，以下同順）。逸脱が認められた被験者のうち治験実施計画書で定めた重大な逸脱に抵触した被験者（RUX 群 57 名，BAT 群 65 名）と，逸脱とはされなかったものの割り付けられたが投与開始に至らなかった被験者（RUX 群 1 名，BAT 群 3 名）に該当する RUX 群の計 58 名，BAT 群の計 68 名が PPS から除外され，PPS の被験者数は RUX 群で 96 名（62.3%），BAT 群で 87 名（56.1%）であった。PPS から除外された逸脱のうち，いずれかの群で 10%以上にみられた事象は「併用禁止薬の使用」（20.8%，18.1%）と「その他の逸脱：ランダム化層別因子の IRT と症例報告書（CRF）の情報の不一致」（18.2%，17.4%）であった。これらの逸脱は，いずれも群間で発現率に大きな違いはなく，有効性の結果の解釈には影響を及ぼさないと考えた[2.7.3-3.1.3.1 項]。

慢性 GVHD（D2301 試験）

治験実施計画書の逸脱は FAS の 213 名（64.7%）に認められ，群間で同程度であった（RUX 群 63.0%，BAT 群 66.5%，以下同順）。逸脱が認められた被験者のうち治験実施計画書で定めた重大な逸脱に抵触した被験者（RUX 群 69 名，BAT 群 70 名）と，逸脱とはされなかったものの割り付けられたが投与開始に至らなかった被験者（BAT 群 2 名）に該当する RUX 群の計 69 名，BAT 群の計 72 名が PPS から除外され，PPS の被験者数は RUX 群で 96 名（58.2%），BAT 群で 92 名（56.1%）であった。PPS から除外された逸脱のうち，いずれかの群で 10%以上にみられた事象は「ステロイド抵抗性慢性 GVHD 基準の不一致」（13.3%，14.0%），「併用禁止薬の使用」（10.9%，15.9%）であった。これらの逸脱は，いずれも群間で発現率に大きな違いはなく，有効性の結果の解釈には影響を及ぼさないと考えた[2.7.3-3.1.3.2 項]。

4.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性を以下に，その詳細を[2.7.3-3.1.4 項]～[2.7.3-3.1.6 項]に示す。

急性 GVHD（C2301 試験）

FAS の全被験者（N = 309）の年齢中央値は 54.0 歳であった。ほとんど（85.1%）が 65 歳以下で，18 歳未満が 9 名（2.9%）含まれた。性別は男性が 59.2%で，人種は White が 68.9%，Asian が 15.5%であった。BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった。

HSCT の原疾患は FAS の大部分の被験者で悪性で，急性骨髄性白血病（AML）（RUX 群 37.7%，BAT 群 40.6%，以下同順）及び骨髄異形成症候群（MDS）（16.9%，18.7%）が多かった。

- 移植関連の病歴

移植前処置として，強度の高い前処置である骨髄破壊的移植前処置を受けた被験者は BAT 群と比べ RUX 群で多く（55.2%，41.9%），強度の低い前処置を受けた被験者は BAT 群に比べ RUX 群で少なかった（骨髄非破壊的移植前処置：20.1%，26.5%，強度減弱前処置：24.7%，31.6%）。HSCT の主な幹細胞源は末梢血で（87.0%，76.1%），骨髄（12.3%，19.4%）及び単一臍帯血（0.6%，4.5%）は少なかった。HLA 適合ドナーからの移植は，各ドナー数あたり RUX 群で 59.9%，BAT 群で 58.2%，血縁者ドナーからの移植は RUX 群で 31.8%，BAT 群で 36.1%であり，ともに群間で同程度であった。

- 急性 GVHD の病歴

グレード II から IV の急性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性急性 GVHD と診断されるまでの期間中央値は，RUX 群で 11.00 日，BAT 群で 10.00 日であった。ステロイド抵抗性急性 GVHD と診断された主な理由は，両群ともに「ステロイド治療開始後 7 日時点でのステロイドの効果不十分」であった（46.8%，40.6%）。ベースライン時に CRF に入力された急性 GVHD の重症度（グレード II，III，IV）は，RUX 群（31.2%，44.8%，20.1%）と BAT 群（34.8%，43.9%，20.6%）で同程度であった。その他，RUX 群ではグレード 0 が 4 名，グレード I が 2 名，BAT 群ではグレード 0 が 1 名であった。多くみられた急性 GVHD の臓器障害発生部位は，両群ともに下部消化管（62.3%，74.2%），次いで皮膚（60.4%，47.7%）であったが，部位別に両群を比較すると，肝（24.0%，16.1%）と皮膚は BAT 群と比べて RUX 群で多く，上部消化管（18.2%，23.9%）と下部消化管は BAT 群に比べて RUX 群で少なかった。

SAF の BAT 群（N = 150）で初回 BAT として多く選択された治療法は，ECP（27.3%），MMF（16.7%），エタネルセプト（14.7%）であった。

人口統計学的特性及びその他の特性について，移植前処置及び臓器障害発生部位を除き，群間で大きな違いはなかった。なお，C2301 試験のデータカットオフ 2（2020 年 1 月 6 日）までに得られた結果に対する COVID-19 パンデミックの影響はなかった。

慢性 GVHD（D2301 試験）

FAS の全被験者（N = 329）の年齢中央値は 49.0 歳であった。ほとんど（87.8%）が 65 歳以下で，18 歳未満が 12 名（3.6%）含まれた。性別は男性が 61.1%で，人種は White が 75.4%，Asian が 16.4%であった。BMI の平均値は 23.4 kg/m^2 であった。

HSCT の原疾患は FAS の大部分の被験者で悪性で，AML（35.8%，37.2%），急性リンパ性白血病（17.6%，14.0%）及び MDS（14.5%，12.2%）が多かった。

- 移植関連の病歴

HSCT の主な幹細胞源は末梢血で（85.5%，79.9%），骨髄（13.3%，18.9%）及び単一臍帯血（1.2%，1.2%）は少なかった。HLA 適合ドナーからの移植は，各ドナー数あたり RUX 群で

71.3%，BAT 群で 76.0%，血縁者ドナーからの移植は RUX 群で 54.5%，BAT 群で 52.1%であり，ともに群間で同程度であった。

- 慢性 GVHD の病歴

約半数（54.7%）の被験者が，慢性 GVHD の前に急性 GVHD を発症していた。慢性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断されるまでの期間中央値は，RUX 群で 125.00 日，BAT 群で 106.00 日であった。ステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された主な理由は，両群ともに「1 mg/kg/日以上のプレドニゾンを 1 週間以上投与（又は同等量を投与）した後の効果不十分又は進行」であった（37.6%，44.5%）。ベースライン時に CRF に入力された慢性 GVHD の重症度（中等症，重症）は，RUX 群（41.2%，58.8%）と BAT 群（44.5%，54.9%）で同程度であった。その他，BAT 群では 1 名（0.6%）が軽症であった。

SAF の BAT 群（N = 158）で初回 BAT として多く選択された治療法は，ECP（34.8%），MMF（22.2%），イブルチニブ（17.1%）であった。

人口統計学的特性及びその他の特性について，いずれの項目も群間で大きな違いはなかった。なお，D2301 試験の主要解析（データカットオフ：2020 年 5 月 8 日）に対する COVID-19 パンデミックの影響は最小限であった。BAT 群の 1 名が COVID-19 パンデミックの影響により C7D1 の有効性評価が実施できず，当該被験者は，治験実施計画書規定に基づき非奏効と判定された [2.7.3-3.1.6.2 項]。

4.3.4 有効性の結果

4.3.4.1 急性 GVHD（C2301 試験）

C2301 試験では，特に断りのない限り，主要評価項目，主な副次評価項目は主要解析時点であるデータカットオフ 1 の結果を，その他の副次評価項目はより観察期間の長いデータカットオフ 2 の結果を示す。

4.3.4.1.1 主要評価項目：Day 28 の ORR

Day 28 の ORR（95%CI）は，RUX 群で 62.3%（54.2%，70.0%），BAT 群で 39.4%（31.6%，47.5%）であり，RUX 群の BAT 群に対する優越性が示された（オッズ比：2.64，95%CI：1.65，4.22，片側 $p < 0.0001$，層別化 CMH 検定）（Table 4-5）。なお，データカットオフ 2 時点のデータクリーニングの結果，各群で 1 名が非奏効から奏効に修正されたが，結果に影響はなかった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Listing 16.2.6-1.5a）。主解析の頑健性を確認するため，PPS を対象とした補助的解析，及び FAS 対象で層別をしない解析による感度分析を実施した結果，FAS 対象の主解析と同様に Day 28 の ORR は BAT 群に比べ RUX 群で高かった。

各臓器に対する治療効果を評価するため，FAS での急性 GVHD の臓器障害（皮膚，肝，上部消化管，下部消化管）をベースラインと Day 28 で比較した。その結果，各臓器の臓器障害ステ

ージは BAT 群と比べて RUX 群で大きく低下する傾向がみられ，RUX 群でのより大きな治療効果が認められた[2.7.3-3.2.1.1 項]。

Table 4-5 Day 28 の ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1）

	RUX N = 154		BAT N = 155		Odds ratio		
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	(RUX/BAT)	95%CI	p-value
Overall response							
Responders							
Complete Response (CR)	53 (34.4)		30 (19.4)				
Partial Response (PR)	43 (27.9)		31 (20.0)				
Non-responders							
No Response	7 (4.5)		10 (6.5)				
Mixed response	10 (6.5)		17 (11.0)				
Progression	4 (2.6)		13 (8.4)				
Other *	1 (0.6)		7 (4.5)				
Unknown	36 (23.4)		47 (30.3)				
Death	15 (9.7)		22 (14.2)				
Early discontinuation	17 (11.0)		16 (10.3)				
Missing visits	4 (2.6)		9 (5.8)				
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	96 (62.3)	(54.2,70.0)	61 (39.4)	(31.6, 47.5)	2.64	(1.65, 4.22)	< 0.0001

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.1.1
N: The total number of subjects in the treatment group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of patients who are at the corresponding category.
The 95%CI for the response rate is calculated using Clopper Pearson exact method.
One-sided p-value, odds ratio and 95%CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
*Other: patients with additional systemic therapies along with CR/PR per investigator assessment.

主要評価項目の解析で有意な結果が得られたため，データカットオフ 2 で，主要評価項目について Table 4-3 の背景因子別に部分集団解析した。その結果は 4.4.1.1.1 項に示す。

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）での ORR

青少年被験者（n = 9）のうち Day 28 で奏効した被験者は，RUX 群では 5 名中 4 名，BAT 群では 4 名中 3 名であった。奏効した被験者のうち，CR は各群で 3 名，PR は RUX 群で 1 名，BAT 群で 0 名であった[2.7.3-3.2.1.1 項]。

4.3.4.1.2 主な副次評価項目：Day 56 まで持続する ORR

Day 56 まで持続する ORR（95%CI）は，RUX 群で 39.6%（31.8%，47.8%），BAT 群で 21.9%（15.7%，29.3%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で有意に高かった（オッズ比：2.38，95%CI：1.43，3.94，片側 p = 0.0005，CMH 検定）（Table 4-6）。主解析の頑健性を確認するため，PPS を対象とした補助的解析を実施した結果，FAS 対象の主解析と同様に Day 56 まで持続する ORR は BAT 群に比べ RUX 群で高かった。

各臓器に対する治療効果を評価するため，Day 28 で奏効が得られた RUX 群 96 名，BAT 群 61 名を対象に，急性 GVHD の臓器障害（皮膚，肝，上部消化管，下部消化管）を Day 28 と Day 56 で比較した。その結果，Day 28 でみられた各臓器の臓器障害の改善（臓器障害ステージの低下）傾向は，両群ともに Day 56 まで維持されており，RUX 群での治療効果の持続が認められた[2.7.3-3.2.1.2 項]。

Table 4-6 Day 56 まで持続する ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1）

	RUX N = 154		BAT N = 155		Odds ratio		
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	(RUX/BAT)	95%CI	p-value
Overall response							
Responders							
Complete Response (CR)	41 (26.6)		25 (16.1)				
Partial Response (PR)	20 (13.0)		9 (5.8)				
Non-responders							
No Response	1 (0.6)		1 (0.6)				
Mixed response	5 (3.2)		4 (2.6)				
Progression	0		0				
Other *	0		1 (0.6)				
Unknown	29 (18.8)		21 (13.5)				
Death	7 (4.5)		2 (1.3)				
Early discontinuation	13 (8.4)		15 (9.7)				
Missing visits	9 (5.8)		4 (2.6)				
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	61 (39.6)	(31.8, 47.8)	34 (21.9)	(15.7, 29.3)	2.38	(1.43, 3.94)	0.0005

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.2.1
N: The total number of subjects in the treatment group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of patients who were at the corresponding category.
The 95%CI for the response rate is calculated using Clopper Pearson exact method.
One-sided p-value, odds ratio and 95%CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Durable ORR at Day 56 is defined as the proportion of all patients who achieve a complete response (CR) or partial response (PR) at Day 28 and maintain a CR or PR at Day 56.
*Other: patients with additional systemic therapies along with CR/PR per investigator assessment.

4.3.4.1.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の概略を本項に，詳細は[2.7.3-3.2.1.3 項]に示す。

- Day 28 に奏効を達成した被験者（RUX 群 97 名，BAT 群 62 名）での DOR 中央値は，BAT 群（101.0 日）に比べ RUX 群（163.0 日）で長かった。投与開始 6 ヵ月後の推定累積 DOR イベント発現率は BAT 群（37.34%）に比べて RUX 群（8.73%）で低く，同様の傾向が投与開始 12 ヵ月後まで継続的に確認された。
- FFS イベントが発現した被験者は，RUX 群で 91 名（59.1%），BAT 群で 121 名（78.1%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した FFS 中央値は BAT 群（1.02 ヵ月）と比べて RUX 群

（4.86 ヵ月）で長く，RUX 群での FFS イベントの発現リスクは，BAT 群に比べて 51%低下した（ハザード比 0.49，95%CI：0.37，0.63）。

- OS 及び EFS の結果，BAT 群に比べて RUX 群では死亡のリスクが 17%低下し（ハザード比：0.83，95%CI：0.62，1.13），EFS イベントの発現リスクも 20%低下した（ハザード比 0.80，95%CI：0.60，1.08）。

Table 4-7　その他の副次評価項目（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）

評価項目	RUX	BAT
DOR (days)	N = 97	N = 62
Median (min − max)	163.0 (22.0 − 623.0)	101.0 (10.0 − 456.0)
Estimated cumulative incidence of loss of response (95% CI) at 6 months	8.73 (4.03, 15.68)	37.34 (24.95, 49.71)
FFS (months)	N = 154	N = 155
Median	4.86	1.02
Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	0.49 (0.37, 0.63)	
OS (months)	N = 154	N = 155
Kaplan-Meier Median	10.71	5.82
Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	0.83 (0.62, 1.13)	
EFS (months)	N = 154	N = 155
Kaplan-Meier Median	8.18	4.17
Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	0.80 (0.60, 1.08)	

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.4.1，Figure 14.2-1.5.2，Figure 14.2-1.3.1，Figure 14.2-1.4.1

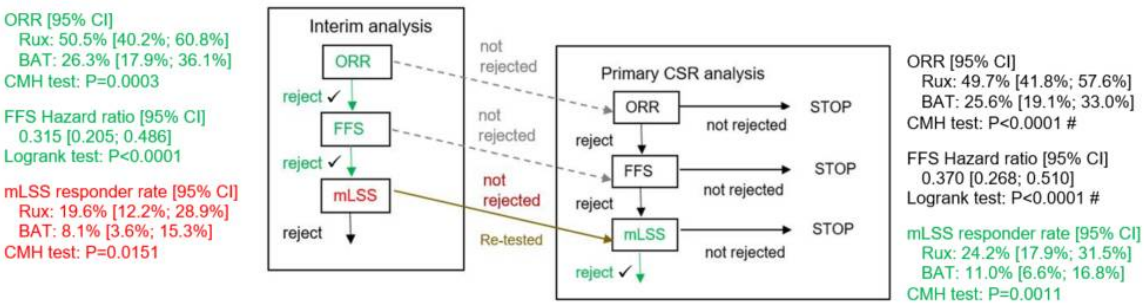
4.3.4.2　慢性 GVHD（D2301 試験）

2019 年 7 月 9 日をデータカットオフ日として中間解析を実施，20[redacted]年 [redacted]月に DMC が開催された。その結果，DMC は試験続行を勧告したため，ノバルティス社は試験を続行し，2020 年 5 月 8 日をデータカットオフ日として主要解析を実施した。

主要評価項目及び 2 つの主な副次評価項目は，いずれも BAT 群に比べて RUX 群での優越性が確認された。また，主要解析時点でノバルティス社で中間解析結果を改めて確認したところ，DMC と同様の結果が得られることが確認された。

本試験での，米国以外のすべての地域での統計学的検定の概要，及び試験結果を Figure 4-2 に示す。D2301 試験では，主要評価項目と主な副次評価項目は中間及び主要解析の結果を，その他の副次評価項目は主要解析の結果を示す。中間解析で C7D1 の ORR，FFS，mLSS 奏効率を解析した際の消費 α は 0.01176 であり，主要解析で mLSS 奏効率を解析した際の消費 α は 0.01858 であった。また，C7D1 の ORR，FFS は中間解析で有意であったため，主要解析の C7D1 の ORR，FFS の p 値は記述的な値として示した。

Figure 4-2　　階層検定の手順及びその結果（米国以外のすべての地域）（D2301 試験）



Results of interim analysis (ORR, FFS, mLSS): significance level for the IA as per the pre-defined alpha-spending function: alpha = 0.01176.
Results of primary CSR analysis (mLSS): significance level for the CSR (remaining alpha, if not rejected at interim analysis): alpha = 0.01858.
P values given for descriptive purposes; significance was achieved at interim analysis.

4.3.4.2.1 主要評価項目：C7D1 の ORR

C7D1 の ORR（95%CI）は，中間解析では RUX 群（N = 97）で 50.5%（40.2%，60.8%），BAT 群（N = 99）で 26.3%（17.9%，36.1%）であり，RUX 群の BAT 群に対する優越性が示された（オッズ比：2.98，95% CI：1.62，5.48，片側 p = 0.0003，層別化 CMH 検定，片側有意水準 0.01176）（Figure 4-2，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.1ia）。また，主要解析でも，中間解析と同様に BAT 群に比べて RUX 群で高かった（オッズ比：2.99，95%CI：1.86，4.80）。主要解析で奏効が認められた被験者のうち，CR を達成した被験者の割合は群間で同程度であったが（RUX 群 6.7%，BAT 群 3.0%），PR は BAT 群（22.6%）に比べて RUX 群（43.0%）で多かった。非奏効であった被験者では，不変又は混合奏効の被験者の割合は群間で同程度であったが，進行は RUX 群（2.4%）に比べて BAT 群（12.8%）で多かった（Figure 4-2，Table 4-8）。主解析の頑健性を確認するため，PPS を対象とした補助的解析を実施した結果，FAS 対象の主解析と同様に C7D1 の ORR は BAT 群に比べ RUX 群で高かった[2.7.3-3.2.2.1 項]。

Table 4-8　　C7D1 の ORR（D2301 試験，FAS，主要解析）

	RUX N = 165		BAT N = 164		Odds ratio	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	(RUX/BAT)	95%CI
Overall response						
Responders						
Complete Response (CR)	11 (6.7)		5 (3.0)			
Partial Response (PR)	71 (43.0)		37 (22.6)			
Non-responders						
Unchanged Response	9 (5.5)		15 (9.1)			
Mixed response	10 (6.1)		17 (10.4)			
Progression	4 (2.4)		21 (12.8)			
Other *	5 (3.0)		9 (5.5)			
Unknown	55 (33.3)		60 (36.6)			

	RUX N = 165		BAT N = 164		Odds ratio (RUX/BAT)	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI		95%CI
Death	16 (9.7)		11 (6.7)			
Early discontinuation	33 (20.0)		33 (20.1)			
Missing visits	6 (3.6)		16 (9.8)			
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	82 (49.7)	(41.8, 57.6)	42 (25.6)	(19.1, 33.0)	2.99	(1.86, 4.80)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.1
N: The total number of subjects in the treatment group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of patients who are at the corresponding category.
The 95% CI for the response rate is calculated using Clopper Pearson exact method.
Odds ratio and 95%CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
* Other: patient with additional systemic therapies along with CR/PR per investigator assessment.

主要評価項目の解析で有意な結果が得られたため，主要評価項目について Table 4-4 の背景因子別に部分集団解析した。その結果は 4.4.1.2.1 項に示す。

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）での ORR

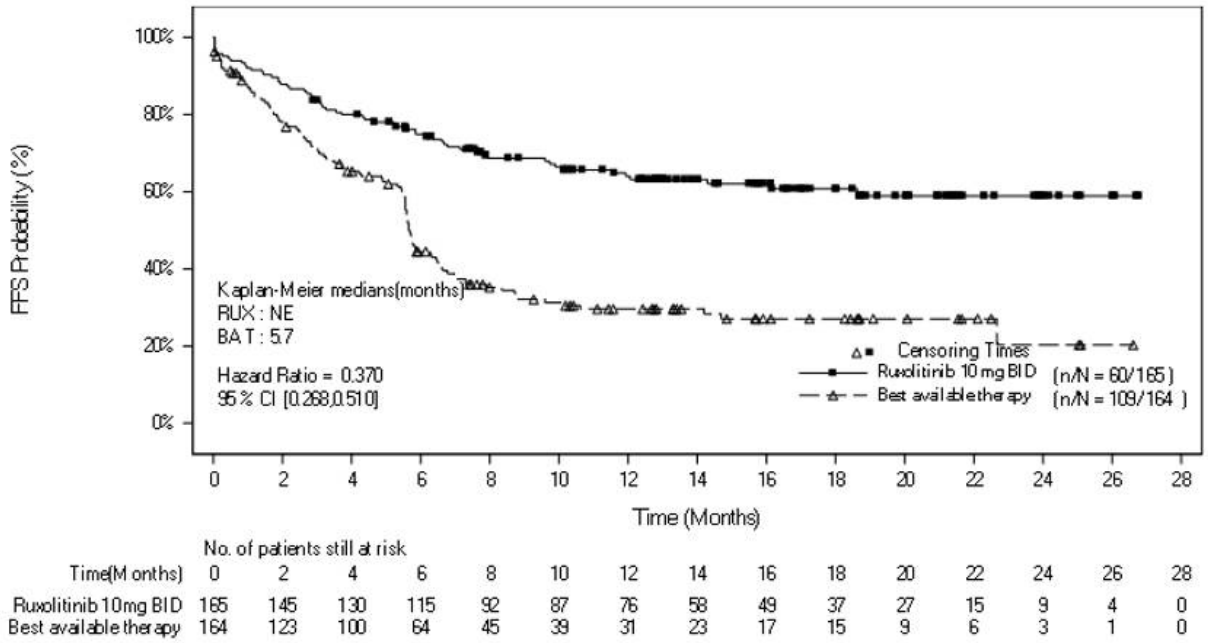
主要解析時点の，青少年被験者（n = 12）のうち C7D1 で奏効した被験者は，RUX 群では 4 名中 3 名，BAT 群では 8 名中 2 名で，いずれも PR が認められた[2.7.3-3.2.2.1 項]。

4.3.4.2.2 主な副次評価項目（FFS，mLSS）

FFS

FFS 中央推定値は，中間解析では RUX 群（N = 97）で中央値に到達せず（11.9 ヵ月，NE），BAT 群（N = 99）では 5.6（4.5，5.8）ヵ月であり，RUX 群での FFS イベントの発現リスクは，BAT 群に比べて 68.5%低下した（ハザード比：0.315，95%CI：0.205，0.486，片側 p < 0.0001，層別化ログランク検定，片側有意水準 0.01176）（Figure 4-2，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.2.1ia）。FFS 中央推定値は，主要解析では RUX 群で中央値に到達せず（18.6 ヵ月，NE），BAT 群では 5.7（5.6，6.5）ヵ月であった（ハザード比：0.370，95%CI：0.268，0.510）。主要評価項目の評価時点である C7D1（投与開始 6 ヵ月後）の推定 FFS 率は BAT 群に比べて RUX 群で高く，その後同様の傾向が投与開始 24 ヵ月後まで継続的に確認された（Figure 4-2，Figure 4-3，[2.7.3-3.2.2.2.1 項]）。

Figure 4-3　　Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析）



Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.2.2

mLSS 奏効率

ベースラインで TSS の値が得られた被験者は RUX 群で 90.3%，BAT 群で 86.0%であり，TSS が 7 ポイント未満であった被験者は，それぞれ 13.9%（23/165 名），11.6%（19/164 名）であった。ベースライン TSS が 7 ポイント未満であった被験者は非奏効とした（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.3.3）。

mLSS 奏効率（95%CI）は，中間解析では群間に有意差が認められなかったが（Figure 4-2，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.3.1ia），主要解析では RUX 群で 24.2%（17.9%，31.5%），BAT 群で 11.0%（6.6%，16.8%）であり，BAT 群に比べて RUX 群で有意に改善した（オッズ比 2.62，95%CI：1.42，4.82，p＝0.0011，層別化 CMH 検定，片側有意水準 0.01858）（Figure 4-2，Table 4-9，[2.7.3-3.2.2.2.2 項]）。

Table 4-9　　mLSS 奏効率（D2301 試験，FAS，主要解析）

	RUX N = 165		BAT N = 164		Odds ratio	
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	(RUX/BAT)	95%CI
Subjects with valid TSS at baseline	149 (90.3)		141 (86.0)			
Subjects with valid TSS at Cycle 7 Day 1						
All	92 (55.8)		87 (53.0)			
Without prior change of systemic cGVHD treatment	89 (53.9)		64 (39.0)			
Responders (TSS reduction ≥ 7 points)	40 (24.2)	(17.9, 31.5)	18 (11.0)	(6.6, 16.8)	2.62	(1.42, 4.82)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.3.1
Subjects with change of or addition of new systemic cGVHD treatment were counted as non-responders irrespective of the TSS value.
Odds ratio and 95% CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Required significance level was alpha=0.01858 if not significant at the IA.

4.3.4.2.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の概略を本項に，詳細は[2.7.3-3.2.2.3 項]に示す。

- C7D1 までに奏効を達成した被験者（RUX 群 126 名，BAT 群 99 名）での DOR 中央値（95%CI）は，BAT 群［6.2（4.7，13.3）ヵ月］に比べ RUX 群［中央値に到達せず（20.2 ヵ月，NE）］で長かった。C7D1（投与開始 6 ヵ月後）の推定 DOR 率は BAT 群（52.11%）に比べて RUX 群（76.58%）で高く，同様の傾向が投与開始 24 ヵ月後まで継続的に確認された。
- OS は，追跡期間が短く，主要解析時点では両群とも中央値に到達しなかった。
- 移植特異的な QoL 尺度である FACT-BMT 総スコアの結果，C7D1 でのベースラインからの平均変化量は BAT 群（0.66）に比べて RUX 群（3.76）で大きかった。

Table 4-10 その他の副次評価項目（D2301 試験，FAS，主要解析）

評価項目	RUX	BAT
DOR (months)	N = 126	N = 99
Median (95% CI)	NE (20.2, NE)	6.2 (4.7, 13.3)
Kaplan-Meier estimates (95% CI) at 6 months	76.58 (67.87, 83.22)	52.11 (41.78, 61.45)
OS (months)	N = 165	N = 164
Kaplan-Meier Median	NE	NE
Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	1.086 (0.648, 1.820)	
FACT-BMT	N = 91	N = 86
Mean change from baseline to 6 months in total scores (SD)	3.76 (15.028)	0.66 (16.816)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験- Table 14.2-1.8.1，Table 14.2-1.6.1，Table 14.2-5.1

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討

4.4.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

4.4.1.1.1 主要評価項目の部分集団

主要評価項目の解析で有意な結果が得られたため，主要評価項目について Table 4-3 の背景因子（人口統計学的特性及び疾患特性）別に部分集団解析した。その結果，本試験の被験者背景で群間に不均衡がみられた移植前処置及び臓器障害発生部位をはじめ，ベースライン時の急性 GVHD の重症度，ドナーソース等を含めたほとんどの部分集団で，Day 28 の ORR は BAT 群に比べて RUX 群で高く，オッズ比は 1.30～12.28 の範囲であった。一方で，65 歳超，人種不明，日本を除くアジア諸国といった部分集団ではオッズ比が 1 以下であったが，それらの部分集団の被験

者数が少なく，そのような結果となった明確な理由を結論づけることはできなかった（[2.7.3-Figure 3-16]，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.1.4）。

以上より，主要な被験者の背景因子によらず，RUX の有効性は一貫して BAT を上回ることが示唆された。よって，RUX は急性 GVHD 患者に対して，患者背景を問わず有効な治療法になり得ると考える。

4.4.1.1.2 日本人での検討

日本人 30 名（RUX 群 9 名，BAT 群 21 名，以下同順）がランダム化され，FAS に含まれた。また，全 30 名に治験治療が実施され，SAF に含まれた。データカットオフ 1，2 の両時点までに割り付けられた治験治療を中止した被験者は 25 名（7 名，18 名）であった[2.7.3-3.3.1.2.1 項]。各群での被験者数に違いがあるため結果の解釈には注意が必要であるが，日本人の有効性及び安全性の評価は可能であると考えた。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の日本人の年齢中央値は 57.5 歳であった。ほとんど（93.3%）が 65 歳以下で，18 歳未満は含まれなかった。性別は男性が 63.3%で，BMI の平均値は 19.9 kg/m^2 であった。HSCT の原疾患は FAS の全日本人で悪性で，MDS（22.2%，42.9%）及び AML（55.6%，23.8%）が多かった。FAS の日本人での主な幹細胞源は骨髄（55.6%，33.3%）と末梢血（33.3%，42.9%）であり，単一臍帯血（11.1%，23.8%）であった被験者も日本人全体の約 2 割存在した。HLA 適合ドナーからの移植は，各ドナー数あたり RUX 群で 55.6%，BAT 群で 28.6%，血縁者ドナーからの移植は RUX 群で 33.3%，BAT 群で 23.8%であった。グレード II から IV の急性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性急性 GVHD と診断されるまでの期間中央値は，RUX 群で 27.00 日，BAT 群で 13.00 日であった。ベースライン時に CRF に入力された急性 GVHD の重症度は，RUX 群（グレード II：33.3%，III：55.6%，IV：11.1%）と BAT 群（42.9%，47.6%，9.5%）で同程度であった。ステロイド抵抗性急性 GVHD と診断された主な理由は，各群ともに「副腎皮質ステロイドの漸減失敗」であった（44.4%，57.1%）。日本人で最も多くみられた急性 GVHD の臓器障害発生部位は，両群ともに下部消化管（88.9%，81.0%）であった。肝臓（0%，14.3%）は RUX 群では確認されず，BAT 群のみでみられた。SAF の BAT 群の日本人のうち，初回の BAT として選択されたのは MSC が 11 名（52.4%），ATG が 6 名（28.6%），インフリキシマブ及び MMF が各 2 名（各 9.5%）であった[2.7.3-3.3.1.2.2 項]。一部の項目では群間で違いがみられたものの，層別因子であった GVHD の重症度等は同程度であった。

全体と日本人の比較では，日本人被験者が 30 名と少ないため厳密な比較は困難であるものの，傾向の異なる項目がみられた。具体的には，移植関連では全体の 8 割超で幹細胞源が末梢血であったのに対し日本人では約 4 割と少なく，代わりに，日本人の約 2 割では単一臍帯血が用いられた。また，日本人では HLA 適合移植が少ない傾向がみられた。急性 GVHD の病歴関連では，ステロイド抵抗性急性 GVHD と診断された理由として，全体では「ステロイド治療開始後 7 日時

点でのステロイドの効果不十分」が多かったのに対して，日本人では「ステロイドの漸減失敗」が多かった。急性 GVHD の臓器障害発生部位は，全体，日本人ともに下部消化管が最も多かったのは同様であったが，割合は日本人の方が高く，また，全体で 2 番目に多くみられた皮膚の障害は，日本人では少なかった。初回 BAT は，全体では 1 割の選択であった MSC が日本人では半数以上に選択されており，加えて，ATG も多く選択された。これらの全体と日本人の間でみられた違いは，1.1.1 項で示したとおり，日本で優先的に選択される幹細胞源やドナーソースの傾向が海外と異なることによるものが大きいと考えられた。しかしながら，全体の部分集団解析の結果にもみられるとおり（4.4.1.1.1 項），移植時点での条件の違いが本試験の有効性の結果に大きく影響することはないと考えた。また，初回 BAT の選択も全体と日本人で異なったが，国内外ともに効果の確立された薬剤はなく，地域ごとに医師の薬剤使用経験等に基づき使いやすい薬剤が選択されたと考えられた。なお，C2301 試験に組み入れられた日本人患者集団は，本邦で市販後に RUX の投与が予想される患者集団と比べて大きな相違はないと考える。

有効性の結果

日本人での主な有効性評価項目の結果を Table 4-11 に示す。主要評価項目である Day 28 の ORR は，BAT 群（52.4%）に比べ RUX 群（88.9%）で高かった。奏効が認められた被験者のうち，CR は RUX 群で 4 名，BAT 群で 3 名，PR は RUX 群で 4 名，BAT 群で 8 名であった[2.7.3-3.3.1.2.3 項]。また，Day 56 まで持続する ORR，及び FFS の結果でも，BAT 群と比べて RUX 群での一貫した有効性が確認された。

Table 4-11　日本人部分集団での有効性（C2301 試験，FAS，日本人）

評価項目			RUX N = 9	BAT N = 21
主要評価項目	Day 28 の ORR	n (%) 95% CI	8 (88.9) (51.8,99.7)	11 (52.4) (29.8, 74.3)
		Odds ratio (RUX/BAT) (95%CI)	7.00 (0.81, 60.4)	
主な副次評価項目	Day 56 まで持続する ORR	n (%) 95% CI	6 (66.7) (29.9, 92.5)	6 (28.6) (11.3, 52.2)
		Odds ratio (RUX/BAT) (95%CI)	6.08 (0.88, 42.1)	
その他の副次評価項目	FFS	Kaplan-Meier Median (months)	2.73	1.25
		Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	0.44 (0.14, 1.33)	

Source: 5.3.5.3-7-Table 14.2-1.1.1j，Table 14.2-1.2.1j，5.3.5.3-1-Figure 14.2-1.5.2j
Day 28 の ORR，Day 56 まで持続する ORR はデータカットオフ 1，FFS はデータカットオフ 2 の結果を示す。

4.4.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

4.4.1.2.1 主要評価項目の部分集団

主要評価項目の解析で有意な結果が得られたため，主要評価項目について Table 4-4 の背景因子（人口統計学的特性及び疾患特性）別に部分集団解析した。その結果，ベースライン時の慢性 GVHD の重症度，ドナーソース等を含めたほとんどの部分集団で，C7D1 の ORR は BAT 群に比べて RUX 群で高かった。一方で，日本を除くアジア諸国，慢性 GVHD の前治療のうち副腎皮質ステロイド，CNI 及び他の慢性 GVHD 治療薬併用，副腎皮質ステロイドと他の慢性 GVHD 治療薬併用の部分集団ではオッズ比が 1 以下であったが，それらの部分集団の被験者数が少なく，そのような結果となった明確な理由を結論づけることはできなかった（[2.7.3-Figure 3-17]，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.4）。

以上より，主要な被験者の背景因子によらず，RUX の有効性は一貫して BAT を上回ることが示唆された。よって，RUX は慢性 GVHD 患者に対して，患者背景を問わず有効な治療法になり得ると考える。

4.4.1.2.2 日本人での検討

日本人 37 名（RUX 群 22 名，BAT 群 15 名，以下同順）がランダム化され，FAS に含まれた。また，全 37 名に治験治療が実施され，SAF に含まれた。主要解析までに，割り付けられた治験治療を中止した被験者は 20 名（11 名，9 名）であった[2.7.3-3.3.2.2.1 項]。

人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の日本人の年齢中央値は 48.0 歳であった。ほとんど（89.2%）が 65 歳以下で，18 歳未満が 4 名（10.8%）含まれた。性別は男性が 64.9%で，BMI の平均値は 18.5 kg/m^2 であった。なお，18 歳未満の被験者数は集計上 RUX 群 1 名，BAT 群 2 名の計 3 名となっているが，CRF で収集した誕生日情報（[redacted]，当該年の 7 月 1 日時点で算出）に基づき年齢を集計したことにより，RUX 群の日本人 1 名（被験者番号 [redacted]）はランダム化時点で正確には 1[redacted] 歳であったが，1[redacted] 歳として試験に組み入れられたことが確認された。日本人での 18 歳未満の被験者は，実際には RUX 群 2 名，BAT 群 2 名の計 4 名であった。HSCT の原疾患は FAS の大部分の日本人で悪性で，AML（63.6%，40.0%）が最も多かった。FAS の日本人での主な幹細胞源は骨髄（45.5%，66.7%）と末梢血（50.0%，20.0%）であり，単一臍帯血（4.5%，13.3%）であった被験者も日本人全体の 1 割弱存在した。HLA 適合ドナーからの移植は，各ドナー数あたり RUX 群で 52.2%，BAT 群で 50.0%であった。血縁者ドナーからの移植は RUX 群で 52.2%，BAT 群で 37.5%であり，BAT 群に比べ RUX 群で多かった。慢性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断されるまでの期間中央値は，RUX 群で 192.50 日，BAT 群で 112.00 日であり，BAT 群に比べ RUX 群で長かった。ベースライン時に CRF に入力された慢性 GVHD の重症度は，RUX 群（中等症：22.7%，重症：77.3%）と BAT 群（26.7%，73.3%）で同程度であった。ステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された理由は，各群ともに診断基準の 3 項目が同程度報告された。

SAF の BAT 群の日本人のうち，初回の BAT として選択されたのはイブルチニブ及び MMF（各 6 名，40.0%），イマチニブ（2 名，13.3%），リツキシマブ（1 名，6.7%）であった[2.7.3-3.3.2.2.2 項]。日本人での人口統計学的特性及びその他の特性について，HSCT に関連する因子（主な原疾患である AML の割合，幹細胞源，ドナーが血縁者であった割合），及び慢性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断されるまでの期間中央値を除き，群間で大きな違いはなかった。

全体と日本人の比較では，日本人被験者が 37 名と少ないため厳密な比較は困難であるものの，傾向の異なる項目がみられた。それらの項目の一部は，急性 GVHD 患者対象の C2301 試験と類似していた。移植関連では，全体の 8 割超で幹細胞源が末梢血であったのに対し日本人では約 4 割と少なく，代わりに，日本人の約 1 割では単一臍帯血が用いられた。日本人では HLA 適合移植が少ない傾向がみられた。これらの全体と日本人の間でみられた違いは，C2301 試験と同様に日本で優先的に選択される幹細胞源やドナーソースの傾向が海外と異なることによるものが大きいと考えられたが（1.1.1 項，4.4.1.1.1 項），全体の部分集団解析の結果にもみられるとおり（4.4.1.2.1 項），移植時点での条件の違いが本試験の有効性の結果に大きく影響することはないと考えた。また，初回 BAT の選択も全体と日本人で異なったが，国内外ともに効果の確立された薬剤はなく，地域ごとに医師の薬剤使用経験等に基づき使いやすい薬剤が選択されたと考えられた。なお，D2301 試験に組み入れられた日本人患者集団は，本邦で市販後に RUX の投与が予想される患者集団と比べて大きな相違はないと考える。

有効性の結果

日本人での主な有効性評価項目の結果を Table 4-12 に示す。主要評価項目である C7D1 の ORR は，BAT 群（20.0%）に比べ RUX 群（50.0%）で高かった。奏効が認められた被験者のうち，CR は RUX 群で 1 名，BAT 群で 0 名，PR は RUX 群で 10 名，BAT 群で 3 名であった[2.7.3-3.3.2.2.3 項]。また，FFS 及び mLSS 奏効率の結果でも，BAT 群と比べて RUX 群での一貫した有効性が確認された。

Table 4-12　日本人部分集団での有効性（D2301 試験，FAS，日本人，主要解析）

評価項目			RUX N = 22	BAT N = 15
主要評価項目	C7D1 の ORR	n (%) 95% CI	11 (50.0) (28.2, 71.8)	3 (20.0) (4.3, 48.1)
		Odds ratio (RUX/BAT) (95%CI)	4.13 (0.90, 18.9)	
主な副次評価項目	FFS	Kaplan-Meier Median (months) (95%CI)	18.6 (3.2, NE)	3.7 (1.4, 6.5)
		Hazard ratio (RUX/BAT) (95%CI)	0.343 (0.139, 0.849)	
	mLSS 奏効率	Subjects with valid TSS at baseline - n (%)	22 (100.0)	15 (100.0)
		Responders (TSS reduction ≥ 7 points) - n (%) (95%CI)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	0 (NE, NE)

評価項目		RUX N = 22	BAT N = 15
	Odds ratio (RUX/BAT) (95%CI)	NE (NE, NE)	

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1.1j, Table 14.2-1.2.1j, Table 14.2-1.3.1j

4.4.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団に対して有効性を評価する臨床試験は実施していない。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 効果の持続

4.3.4 項に示したとおり，申請時の用法・用量で実施した 2 つの第 III 相試験の結果，急性及び慢性 GVHD ともに RUX を投与した場合の耐薬性，及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

4.5.2 耐薬性又は反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。

RUX を漸減せずに投与中止した場合，GVHD が再燃する可能性がある。よって，患者の状態，併用療法，及び医師の臨床判断に基づき，適切な漸減方法を検討する必要がある。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

安全性評価に用いた全試験の一覧を Table 1-2 に，試験方法及び結果の要約を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に，重要な安全性に関する評価を「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

急性 GVHD 患者，慢性 GVHD 患者に対する RUX の安全性は，それぞれ日本が参加した国際共同第 III 相試験である C2301 試験，D2301 試験の結果に基づき評価した。C2301 試験は，全被験者が約 6 ヵ月間の治験治療を終了又はそれ以前に中止した時点でデータカットオフ（データカットオフ 2，2020 年 1 月 6 日）した結果を用いた。D2301 試験は，全被験者が C7D1（投与開始 6 ヵ月後）の評価を終了又はそれ以前に中止した時点でデータカットオフ（2020 年 5 月 8 日）した結果を用いた。その他，外国で実施した急性 GVHD 患者を対象とした 271 試験の結果も参照した。

C2301 試験，D2301 試験，271 試験は，対象疾患，曝露期間，又は有害事象のプロファイルが試験間で異なったことから，本書では併合せずに試験ごとに評価した。

RUX は MF 及び PV の治療薬として国内外で承認されている。市販後の使用経験として，本書改訂時点で直近 4 年間に関する複数の定期的安全性最新報告（PSUR，調査期間：2019 年 2 月 23 日から 2023 年 2 月 22 日）を用いた。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，C2301 試験及び D2301 試験の安全性の評価方法の概要を示し，詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

安全性解析対象集団（SAF）は，治験治療（RUX 又は BAT）を 1 回以上実施された全被験者とした。

C2301 試験では Day 28 以降，D2301 試験では C7D1 以降に，BAT 群の被験者は RUX へクロスオーバーすることが許容され，約 3〜4 割の被験者がクロスオーバーした。RUX 群及び BAT 群での安全性プロファイルを適切に評価するために，群間比較には C2301 試験では Day 28 まで，D2301 試験では C7D1 までの結果を主に用いた。また，長期投与での RUX の安全性を評価するために，各試験のデータカットオフまでの結果を用い，全 RUX 投与被験者（RUX 群の被験者と BAT 群のクロスオーバーした被験者の併合，RUX overall）の安全性を評価した。

有害事象及び臨床検査値の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）の第 4.03 版に従って判定した。有害事象の標準化に際して使用した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version は，C2301 試験の投与群別の解析では 22.1，D2301 試験の投与群別の解析及び各試験の RUX overall の被験者の解析では 23.0 であった。なお，version 22.1 では PT「サイトメガロウイルス感染」には感染再燃も含まれたのに対し，version 23.0 では感染再燃は PT「サイトメガロウイルス感染再燃」にコーディングされ，PT「サイトメガロウイルス感染」と区別して集計された。

C2301 試験では，「治験治療と関連あり」と判断された有害事象，並びに「治験治療と他の急性 GVHD 治療薬（副腎皮質ステロイド ± CNI ± 予防目的の全身療法）の両方と関連あり又は判別不可能」と判断された有害事象を副作用とした。D2301 試験では，「治験治療と関連あり」と判断された有害事象，「治験治療と他の慢性 GVHD 治療薬の両方と関連あり又は判別不可能」と判断された有害事象，並びに「関連あり」と判断されたものの関連する薬剤情報が欠測の有害事象を副作用とした。

治験治療下で発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を群別に集計した。データカットオフまでの集計では，治験治療の曝露期間で調整した有害事象発現率（EAIR，100 人年あたりの有害事象発現被験者数により算出）も示した。臨床的に注目すべき有害事象は，関連する有害事象をグループ化し，包括的に評価した。

各試験での死亡は，CRF の死亡ページに記録された死因（死亡の主因。各被験者で 1 事象）を集計し，対象疾患や原疾患に関連する事象も含まれた。また，CRF の有害事象ページに記録された転帰が死亡の有害事象（死亡に至った有害事象。複数認められた被験者では，全事象）も集計

した。治験治療との関連は有害事象で評価した。死亡に至った有害事象には，対象疾患や原疾患に関連する事象は含まれない（治験担当医師が有害事象として報告した場合は含めた）。また，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，用量調節又は休薬に至った有害事象を集計した。なお，用量調節及び休薬は，RUX に対しては治験実施計画書で規定した基準に基づいて実施されたが，BAT に対しては治験担当医師の判断に基づいて実施された。

C2301 試験及び D2301 試験の日本人部分集団での安全性は 5.5.1 項で要約した。

5.1.3 曝露状況

C2301 試験及び D2301 試験の曝露状況の詳細は 2.7.4-1.2 項に示す。

いずれの試験も，割り付けられた治験治療を中止した被験者の割合は，データカットオフ時点で RUX 群の方が BAT 群と比べて低かった。このため，治験治療の曝露期間は RUX 群の方が長く，群間で不均衡が認められた。

急性 GVHD

C2301 試験のデータカットオフ 2 時点で，SAF の治験治療の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群（152 名）が 63.0（6.0～463.0）日，BAT 群（150 名）が 29.0（1.0～188.0）日であり，RUX 群で BAT 群と比べて 2 倍以上長かった。総曝露期間は RUX 群（39.5 人年）で BAT 群（19.0 人年）と比べて長かった。RUX 群の RUX の用量強度の中央値は Day 28 までが 20.0 mg/日，データカットオフ 2 までが 16.6 mg/日であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの，SAF の治験治療の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群（165 名）が 25.6（0.7～25.6）週，BAT 群（158 名）が 24.0（0.6～25.6）週であり，群間で同程度であった。

データカットオフ時点で，曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 41.3（0.7～127.3）週，BAT 群が 24.1（0.6～108.4）週であり，RUX 群で BAT 群と比べて 1.5 倍以上長かった。総曝露期間は RUX 群（1748.0 人月）で BAT 群（1061.8 人月）と比べて長かった。RUX 群の RUX の用量強度の中央値は C7D1 までが 19.6 mg/日，データカットオフまでが 18.6 mg/日であった。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

C2301 試験及び D2301 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は 4.3.3 項に示す。

5.1.5 COVID-19 パンデミックの影響

C2301 試験のデータカットオフ 2（2020 年 1 月 6 日）までの結果に対する COVID-19 パンデミックの影響はなかった。D2301 試験では，パンデミックに対してとられた手順変更の適切な記録及び保管を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施医療機関に依頼し，また，逸脱集計のカテゴリーに COVID-19

関連を追加した。その結果，データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）までに COVID-19 に関連する治験治療の中断や試験参加の中止はなかった。SAF の RUX 群 1 名に COVID-19 が発現したが，Grade 2 で処置なく消失した。安全性評価に対するパンデミックの影響は最小限であった。

5.2 有害事象

C2301 試験及び D2301 試験の有害事象の発現状況をそれぞれ Table 5-1 及び Table 5-2 に示す。

Table 5-1 急性 GVHD の有害事象の発現状況（C2301 試験，SAF）

	Day 28 まで		データカットオフ 2 まで
	RUX N = 152 n (%)	BAT N = 150 n (%)	RUX overall N = 201 n (%)
有害事象	146 (96.1)	142 (94.7)	198 (98.5)
副作用	79 (52.0)	43 (28.7)	133 (66.2)
Grade 3 以上の有害事象	119 (78.3)	119 (79.3)	183 (91.0)
治験治療下の死亡	15 (9.9)	21 (14.0)	62 (30.8)
死亡に至った有害事象	12 (7.9)	17 (11.3)	48 (23.9)
重篤な有害事象	57 (37.5)	51 (34.0)	139 (69.2)
投与中止に至った有害事象	17 (11.2)	6 (4.0)	59 (29.4)
用量調節又は休薬に至った有害事象	56 (36.8)	14 (9.3)	108 (53.7)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.3.1-1.2, Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.7, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.5, 5.3.5.3-4-Table 2.1-1.2, Table 2.1-20.2

Table 5-2 慢性 GVHD の有害事象の発現状況（D2301 試験，SAF）

	C7D1 まで		データカットオフまで
	RUX N = 165 n (%)	BAT N = 158 n (%)	RUX overall N = 226 n (%)
有害事象	161 (97.6)	145 (91.8)	214 (94.7)
副作用	104 (63.0)	45 (28.5)	136 (60.2)
Grade 3 以上の有害事象	94 (57.0)	91 (57.6)	139 (61.5)
治験治療下の死亡	13 (7.9)	9 (5.7)	19 (8.4)
死亡に至った有害事象	12 (7.3)	8 (5.1)	17 (7.5)
重篤な有害事象	55 (33.3)	58 (36.7)	94 (41.6)
投与中止に至った有害事象	27 (16.4)	11 (7.0)	41 (18.1)
用量調節又は休薬に至った有害事象	62 (37.6)	26 (16.5)	90 (39.8)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.4, 5.3.5.3-4-Table 2.1-1.2, Table 2.1-20.2

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

C2301 試験及び D2301 試験で比較的よくみられた有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.1 項に示す。

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの全有害事象の発現率は，RUX 群で 96.1%，BAT 群で 94.7%（以下同順）と群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった有害事象は血小板減少症（32.9%，18.7%）であった（Table 5-3）。

全副作用の発現率は，RUX 群で BAT 群と比べて高かった（52.0%，28.7%）。RUX 群で BAT 群と比べて発現率が 5%以上高かった PT 別副作用は，血小板減少症（19.1%，4.0%），貧血（11.2%，3.3%），血小板数減少（11.2%，4.7%），好中球減少症（7.2%，1.3%）であった。いずれも血球減少に関連する事象であり，RUX の既知の副作用であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は群間で同程度であった（78.3%，79.3%）。RUX 群で BAT 群と比べて発現率が 10%以上高かった事象は血小板減少症（27.0%，16.0%）であった。

Table 5-3 Day 28 までの急性 GVHD の PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）（C2301 試験，SAF）

PT	RUX N = 152 n (%)	BAT N = 150 n (%)
合計	146 (96.1)	142 (94.7)
血小板減少症	50 (32.9)	28 (18.7)
貧血	46 (30.3)	42 (28.0)
サイトメガロウイルス感染 [a]	39 (25.7)	31 (20.7)
末梢性浮腫	28 (18.4)	26 (17.3)
血小板数減少	26 (17.1)	21 (14.0)
好中球減少症	24 (15.8)	19 (12.7)
低カリウム血症	21 (13.8)	25 (16.7)
高血圧	16 (10.5)	14 (9.3)
低アルブミン血症	16 (10.5)	16 (10.7)
低マグネシウム血症	16 (10.5)	19 (12.7)
発熱	16 (10.5)	18 (12.0)
下痢	14 (9.2)	15 (10.0)
好中球数減少	10 (6.6)	15 (10.0)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.3.1-1.2
MedDRA version 22.1
RUX 群の発現率の降順
a) サイトメガロウイルスへの感染，感染再燃ともに，MedDRA version 22.1 では PT サイトメガロウイルス感染にコーディングされた。

データカットオフ 2 までの全有害事象の発現率は，RUX 群で 99.3%，BAT 群で 98.7%（Grade 3 以上：91.4%，87.3%）であった。曝露期間で調整した有害事象発現率である EAIR は，全 Grade（4991.2，4712.9），Grade 3 以上（1299.1，1428.7）ともに，RUX 群と BAT 群で大きな違いはなかった。

データカットオフ 2 までの，RUX 群と RUX crossover の被験者（49 名）を併合した RUX overall の被験者では，全有害事象の発現率は 98.5%であり，主な PT 別事象は貧血（37.8%），血小板減少症（35.3%），好中球減少症（23.4%）であった。

全副作用の発現率は 66.2%であり，主な副作用は血小板減少症（21.9%），貧血（15.9%），血小板数減少，好中球減少症（各 12.9%）であった。いずれも血球減少に関連する事象であり，RUX の既知の副作用であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 91.0%であり，主な事象は血小板減少症（31.8%），貧血（31.3%），好中球減少症（21.4%）であった。

投与期間別の有害事象発現率（発現するリスクのある被験者総数を推定して算出）を検討した結果，RUX 投与開始後 6 ヵ月以内の全有害事象の発現率の推移に特定の傾向は認められず，6 ヵ月以降は発現率が低下した。また，主な PT 別有害事象で，投与期間の延長に伴う発現率の上昇はみられなかった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの全有害事象の発現率は，RUX 群で 97.6%，BAT 群で 91.8%と群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた。RUX 群で BAT 群と比べて発現率が 10%以上高かった事象は貧血（29.1%，12.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.2%，4.4%）であった（Table 5-4）。

全副作用の発現率は RUX 群で BAT 群と比べて高かった（63.0%，28.5%）。RUX 群で BAT 群と比べて発現率が 5%以上高かった PT 別副作用は，貧血（21.8%，3.2%），好中球減少症（8.5%，2.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.9%，0.6%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は群間で同程度であった（57.0%，57.6%）。PT 別で，RUX 群で BAT 群と比べて発現率が 10%以上高い事象はなかった。

Table 5-4 C7D1 までの慢性 GVHD の PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）（D2301 試験，SAF）

PT	RUX N = 165 n (%)	BAT N = 158 n (%)
合計	161 (97.6)	145 (91.8)
貧血	48 (29.1)	20 (12.7)
高血圧	26 (15.8)	20 (12.7)
発熱	26 (15.8)	15 (9.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (15.2)	7 (4.4)
血中クレアチニン増加	23 (13.9)	7 (4.4)
好中球減少症	18 (10.9)	8 (5.1)
肺炎	18 (10.9)	20 (12.7)
血小板減少症	18 (10.9)	14 (8.9)

PT	RUX N = 165 n (%)	BAT N = 158 n (%)
咳嗽	17 (10.3)	11 (7.0)
下痢	17 (10.3)	21 (13.3)
疲労	17 (10.3)	12 (7.6)
血小板数減少	17 (10.3)	9 (5.7)
悪心	15 (9.1)	16 (10.1)
低カリウム血症	13 (7.9)	16 (10.1)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.3.1-1.3
MedDRA version 23.0
RUX 群の発現率の降順

データカットオフまでの全有害事象の発現率は，RUX 群で 98.2%，BAT 群で 92.4%（Grade 3 以上：66.1%，58.9%）であった。EAIR は，全 Grade では RUX 群で BAT 群と比べて高く（1055.9，863.3），Grade 3 以上では RUX 群で BAT 群と比べて低かった（123.7，149.0）。

データカットオフまでの，RUX 群と RUX crossover の被験者（61 名）を併合した RUX overall の被験者では，全有害事象の発現率は 94.7%であり，主な PT 別事象は貧血（28.8%），発熱（18.1%），高血圧，肺炎（各 14.6%）であった。

全副作用の発現率は 60.2%であり，主な副作用は貧血（21.7%），好中球減少症（10.2%），血小板減少症（8.4%）であった。いずれも血球減少に関連する事象であり，RUX の既知の副作用であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 61.5%であり，主な事象は貧血（13.7%），肺炎（11.9%），好中球減少症（10.2%）であった。

投与期間別の有害事象発現率（発現するリスクのある被験者総数を推定して算出）を検討した結果，RUX 投与開始後 12 ヵ月以内の全有害事象の発現率の推移に特定の傾向は認められなかった。また，主な PT 別有害事象で，投与期間の延長に伴う発現率の上昇はみられなかった。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

C2301 試験及び D2301 試験の死亡の詳細は 2.7.4-2.1.2 項に，死亡した被験者の一覧はそれぞれ 2.7.4-Table 7-3 及び 2.7.4-Table 7-10 に示す。

急性 GVHD

C2301 試験

Day 28 までに，RUX 群で 15 名（9.9%），BAT 群で 21 名（14.0%）（以下同順）が治験治療下で死亡し，その割合は群間で同程度であった。最も多かった死因（CRF の死亡ページに記録された死因）はいずれの群も対象疾患である急性 GVHD（急性 GVHD 又は急性 GVHD 治療に伴う合併症）であり（9 名，17 名），その他の死因はいずれも 1 名であった。

データカットオフ 2 までに，RUX 群で 43 名（28.3%），BAT 群で 36 名（24.0%）が治験治療下で死亡し，その割合は群間で同程度であった。RUX crossover の被験者では 19 名（38.8%）が治験治療下で死亡した。

RUX 群と RUX crossover の被験者を併合した RUX overall の被験者としては，データカットオフ 2 までに 62 名（30.8%）が治験治療下で死亡した。最も多かった死因は急性 GVHD（29 名）であった。その他の死因（33 名）のうち 2 名以上に認められたものは，敗血症（4 名），呼吸不全（3 名），心停止，疾患進行，多臓器機能不全症候群，敗血症性ショック（各 2 名）であった。

死亡に至った有害事象は，Day 28 までに RUX 群で 12 名（7.9%），BAT 群で 17 名（11.3%）（以下同順）に発現し，その割合は群間で同程度であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別事象は，敗血症（3 名，2 名），敗血症性ショック（3 名，3 名），肺炎（1 名，3 名），呼吸不全（1 名，3 名），移植片対宿主病（0 名，3 名）であった。死亡に至った副作用はいずれの群でも少なく（2 名，3 名），RUX 群ではシュードモナス性敗血症，敗血症（各 1 名），BAT 群では敗血症，肝不全，多臓器機能不全症候群，腎盂腎炎（各 1 名）であった。

データカットオフ 2 までに，死亡に至った有害事象は RUX 群で 33 名（21.7%），BAT 群で 32 名（21.3%）に発現し，その割合は群間で同程度であった。RUX crossover の被験者では 15 名（30.6%）に発現した。

RUX overall の被験者としては，死亡に至った有害事象は 48 名（23.9%）に認められた。主な PT 別事象は，敗血症（7 名），敗血症性ショック，呼吸不全（各 4 名）であった。死亡に至った副作用は 14 名に認められた。14 名中 9 名（敗血症 3 名，敗血症性ショック 2 名，シュードモナス性敗血症，ウイルス感染，アデノウイルス感染，呼吸不全，各 1 名）では，副作用は RUX と他の急性 GVHD 治療薬の両方に関連するか，又は判別不可能と判断された。残る 5 名（下部消化管出血，細菌性敗血症，肺炎，敗血症，呼吸不全，各 1 名）では RUX のみに関連すると判断されたが，急性 GVHD の症状や合併症，併用薬も死亡に関連したと考えられた。なお，RUX crossover の被験者で特有の事象はなかった。

271 試験（参考資料）

71 名中 25 名（35.2%）が治験治療下で死亡した。このうち 7 名で死因は GVHD 進行であった。

死亡に至った有害事象は 71 名中 28 名（39.4%）に認められ，最も多かった PT 別事象は呼吸不全（6 名）であった。死亡に至った副作用は 2 名（肺出血，敗血症，各 1 名）に発現し，いずれの事象も RUX と副腎皮質ステロイドの両方に関連ありと判断されたが，急性 GVHD の症状や併用薬も死亡に関連したと考えられた。RUX のみに関連すると判断された事象はなかった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までに，RUX 群で 13 名（7.9%），BAT 群で 9 名（5.7%）が治験治療下で死亡し，その割合は群間で同程度であった。最も多かった死因はいずれの群も対象疾患である慢

性 GVHD（慢性 GVHD 又は慢性 GVHD 治療に伴う合併症）であり（12 名，6 名），その他の死因はいずれも 1 名であった。

データカットオフまでに，RUX 群で 16 名（9.7%），BAT 群で 11 名（7.0%）が治験治療下で死亡し，その割合は群間で同程度であった。RUX crossover の被験者では 3 名（4.9%）が治験治療下で死亡した。

RUX overall の被験者としては，データカットオフまでに 19 名（8.4%）が治験治療下で死亡した。最も多かった死因は慢性 GVHD（16 名）であり，その他の死因は全身健康状態悪化，頭蓋内出血，シュードモナス性敗血症が各 1 名であった。

死亡に至った有害事象は，C7D1 までに RUX 群で 12 名（7.3%），BAT 群で 8 名（5.1%）（以下同順）に発現し，その割合は群間で同程度であった。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別事象は，肺炎（5 名，3 名），敗血症性ショック（0 名，3 名）であった。死亡に至った副作用はいずれの群でも少なく（7 名，4 名），RUX 群では肺炎（4 名），気管支肺アスペルギルス症，細菌性肺炎，呼吸不全，敗血症（各 1 名），BAT 群では肺炎，敗血症性ショック（各 2 名）であった。

データカットオフまでに，死亡に至った有害事象は RUX 群で 15 名（9.1%），BAT 群で 10 名（6.3%）に発現し，その割合は群間で同程度であった。RUX crossover の被験者では 2 名（3.3%）に発現した。

RUX overall の被験者としては，死亡に至った有害事象は 17 名（7.5%）に認められた。主な PT 別事象は肺炎（5 名）であり，その他の事象は 1 名で発現した。死亡に至った副作用は 8 名に認められた。8 名中 5 名（肺炎 3 名，細菌性肺炎，敗血症，呼吸不全，各 1 名）では，副作用は RUX と他の慢性 GVHD 治療薬の両方に関連するか，又は判別不可能と判断された。残る 3 名（肺炎，頭蓋内出血，気管支肺アスペルギルス症，各 1 名）では RUX のみに関連すると判断されたが，合併症，併用薬も死亡に関連したと考えられた。

5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

C2301 試験及び D2301 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.3 項に示す。

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 37.5%，BAT 群で 34.0%（以下同順）であり，群間で同程度であった。PT 別では，敗血症（5.3%，2.0%）を除き発現率は各群 5%未満と低く，いずれの事象も群間で同程度であった。重篤な副作用の発現率は群間で同程度であった（11.2%，8.0%）。

データカットオフ 2 までの重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 66.4%，BAT 群で 53.3%であった。EAIR は RUX 群で BAT 群と比べて低かった（319.4，422.7）。RUX overall の被験者の重篤な有害事象の発現率は 69.2%（139 名）であり，主な事象は敗血症（9.5%），敗血症性ショック（6.5%），呼吸不全（6.0%）であった。

重篤な有害事象のうち，RUX のみと関連ありと判断された事象は 27 名で報告された。27 名中 11 名は重篤な有害事象により投与を中止し（好中球数減少，移植片機能損失，血小板減少症，ウイルス感染，胃腸出血，ウイルス性膀胱炎，肺炎，下部消化管出血，脳炎，トランスアミナーゼ上昇，細菌性敗血症，各 1 名），うち 3 名（肺炎，細菌性敗血症，脳炎）は転帰が死亡（脳炎は RUX 最終投与後 30 日より後の死亡），2 名（好中球数減少，移植片機能損失）は最終報告時点で転帰が未消失であった。その他の被験者では，RUX のみと関連する重篤な副作用は，RUX の用量調節，休薬，又は加療により投与継続が可能であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 33.3%，BAT 群で 36.7%（以下同順）であり，群間で同程度であった。PT 別では，肺炎（7.9%，8.2%），発熱（4.8%，1.9%）を除き発現率は各群 3%未満と低く，いずれの事象も群間で同程度であった。重篤な副作用の発現率は RUX 群で 16.4%，BAT 群で 10.1%であった。

データカットオフまでの重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 43.6%，BAT 群で 39.9%であった。EAIR は RUX 群で BAT 群と比べて低かった（60.3，76.6）。RUX overall の被験者の重篤な有害事象の発現率は 41.6%（94 名）であり，主な事象は肺炎（11.1%），発熱（6.6%），呼吸困難，下気道感染（各 2.2%）であった。

重篤な有害事象のうち，RUX のみと関連ありと判断された事象は 21 名で報告された。21 名中 5 名は重篤な有害事象により投与を中止し（同一被験者で発現した血中クレアチニン増加及び血小板減少症，各 1 名に発現した頭蓋内出血，肺炎，急性腎障害，心房粗動），うち 1 名（頭蓋内出血）は転帰が死亡であった。その他の被験者では，RUX のみと関連する重篤な副作用は，RUX の用量調節，休薬，又は加療により投与継続が可能であった。

5.2.2.3 その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，用量調節又は休薬に至った有害事象を示す。C2301 試験及び D2301 試験の投与中止に至った有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.4.1 項，用量調節又は休薬に至った有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.4.2 項に示す。

5.2.2.3.1 投与中止に至った有害事象

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの投与中止に至った有害事象の発現率は RUX 群で 11.2%，BAT 群で 4.0%（以下同順）であった。PT 別ではいずれの有害事象も発現率は各群 2%以下と低く，RUX 群で最も多かった事象は貧血（2.0%，0.7%），血小板減少症（2.0%，0%）であった。

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者の投与中止に至った有害事象の発現率は 29.4%であり，主な事象は血小板減少症（3.0%），敗血症，好中球減少症（各 2.5%）であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの投与中止に至った有害事象の発現率は RUX 群で 16.4%，BAT 群で 7.0%（以下同順）であった。PT 別では，肺炎（4.8%，1.3%）を除き，いずれの有害事象も発現率は各群 2%未満であった。

データカットオフまでの RUX overall の被験者の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.1%であった。肺炎（4.0%）を除き，いずれの事象も発現率は 1%未満と低かった。

5.2.2.3.2 用量調節又は休薬に至った有害事象

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は RUX 群で 36.8%，BAT 群で 9.3%（以下同順）であった。RUX 群で発現率が最も高かった事象は血小板減少症（9.9%，0.7%）であり，次いで好中球減少症（8.6%，0.7%），血小板数減少（7.9%，2.0%）であった。BAT 群では血小板数減少を除き各事象 1～2 名（2%未満）での発現であった。

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者の用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は 53.7%であり，主な事象は血小板減少症（14.9%），血小板数減少（10.4%），好中球減少症（9.0%）であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は RUX 群で 37.6%，BAT 群で 16.5%（以下同順）であった。RUX 群で発現率が最も高かった事象は貧血（7.9%，0.6%）であり，次いで血中クレアチニン増加（6.1%，0%），好中球減少症（4.8%，1.3%）であった。BAT 群では発熱（2.4%，1.9%），悪心（0%，1.9%）を除き各事象 1～2 名（2%未満）での発現であった。

データカットオフまでの RUX overall の被験者の用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は 39.8%であり，主な事象は貧血（8.8%），好中球減少症（6.6%），血中クレアチニン増加（4.9%）であった。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

RUX の作用機序，非臨床成績，及び既承認の適応症でのデータから想定，懸念される事象を臨床的に注目すべき有害事象とし，関連する有害事象をグループ化して定義した（2.7.4-1.1.2.1.1 項）。臨床的に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.5 項に示し，本項には特に重要である感染症，血球減少について要約し，さらに悪性腫瘍についても記述した。

5.3.1 感染症

感染症は HSCT 後の患者で高頻度に認められる合併症である。HSCT 後の患者では，GVHD 罹患，並びに GVHD の予防又は治療のための免疫抑制剤の使用により，ウイルスや真菌に対して

易感染状態となる。また，骨髄破壊的移植前処置による骨髄抑制，サイトメガロウイルス感染，及び治療に伴って，細菌感染の頻度が増加する可能性がある（García-Cadenas et al. 2017，Young et al. 2016）。C2301 試験及び D2301 試験では，治験実施医療機関の規定に従った抗感染症薬の予防及び治療目的の使用を許容した。

なお，解析時は「感染症（結核を除く）」として集計したが，いずれの試験でも結核は発現しなかったため，本項では「感染症」と記載した。また，サイトメガロウイルス感染／感染症，敗血症／敗血症性ショック，病原体別（ウイルス，細菌，真菌，不明）の感染症をそれぞれグループ化して検討した結果も要約する。その他の感染症カテゴリーは 2.7.4-2.1.5 項に示した。

急性 GVHD

C2301 試験の FAS では，ベースラインの既往歴又は合併症として，SOC 感染症および寄生虫症がいずれの群でも被験者の 6 割以上（RUX 群 65.6%，BAT 群 62.6%，以下同順）に認められた（2.7.4-1.3.1 項）。

SAF の Day 28 までの感染症の発現率は，全 Grade（61.2%，58.7%），Grade 3 以上（32.2%，37.3%）ともに群間で同程度であった。死亡に至った事象の発現率は群間で同程度であり（5.9%，5.3%），RUX 群での主な PT 別事象は敗血症（2.0%，1.3%），敗血症性ショック（2.0%，2.0%）であった。重篤な事象の発現率は群間で同程度であり（21.7%，17.3%），敗血症（5.3%，2.0%）を除き，いずれの事象も各群 3%未満と低かった。投与中止に至った事象の発現率は低かった（3.3%，2.0%）。

データカットオフ 2 までの感染症の発現率は RUX 群（82.2%）で BAT 群（71.3%）と比べて高く，EAIR は RUX 群の方が低かった（681.9，787.0）。

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者の感染症の発現率は 79.1%（159 名），Grade 3 以上は 51.7%であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 2 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象は 12.9%（26 名）に発現したが，このうち RUX と関連ありと判断された事象は 3 名のみであった（敗血症，肺炎，細菌性敗血症，各 1 名）。これらの被験者では急性 GVHD の症状や合併症，併用薬も死亡に関連したと考えられた。重篤な事象の発現率は 39.8%であり，敗血症（9.5%），敗血症性ショック（6.5%），肺炎（4.5%）が多かった。投与中止に至った事象は 8.5%（17 名）に発現したが，このうち RUX と関連ありと判断された事象は 5 名に認められ，うち 2 名は加療により回復した。感染症を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬が不要で，加療により管理可能であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の FAS では，ベースラインの既往歴又は合併症として，SOC 感染症および寄生虫症がいずれの群でも被験者の 4 割以上（RUX 群 44.2%，BAT 群 44.5%，以下同順）に認められた（2.7.4-1.3.1 項）。

SAF の C7D1 までの感染症の発現率は，全 Grade（62.4%，58.2%），Grade 3 以上（20.6%，20.9%）ともに群間で同程度であった。死亡に至った事象の発現率は群間で同程度であり（5.5%，4.4%），RUX 群での主な PT 別事象は肺炎（3.0%，1.9%）であった。重篤な事象の発現率は群間で同程度であり（20.6%，20.3%），肺炎（7.9%，8.2%）を除き，いずれの事象も各群 3%未満と低かった。投与中止に至った事象の発現率は RUX 群で 8.5%，BAT 群で 1.9%であった。

データカットオフまでの感染症の発現率は RUX 群（72.1%）で BAT 群（65.8%）と比べて高く，EAIR は RUX 群の方が低かった（169.0，185.0）。

データカットオフまでの RUX overall の被験者の感染症の発現率は 69.5%（157 名），Grade 3 以上は 26.1%であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 4 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象は 5.3%（12 名）に発現し，このうち RUX と関連ありと判断された事象は 3 名（肺炎 2 名，気管支肺アスペルギルス症 1 名）で認められた。重篤な事象の発現率は 27.0%であり，肺炎（11.1%），下気道感染（2.2%），気道感染（1.8%）が多かった。投与中止に至った事象は 8.0%（18 名）で認められたが，このうち RUX と関連ありと判断された事象は 1 名のみであり，加療により軽快した。感染症を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬が不要で，加療により管理可能であった。

5.3.1.1 サイトメガロウイルス感染／感染症

C2301 試験の投与群別の解析とその他の解析では MedDRA version が異なり，サイトメガロウイルス感染再燃がコーディングされる PT が異なるが（5.1.2 項），いずれの解析でも「サイトメガロウイルス感染／感染症」の定義には感染再燃も含まれた。

急性 GVHD

C2301 試験の FAS では，ベースラインの既往歴又は合併症として，PT サイトメガロウイルス感染が RUX 群で BAT 群と比べて多く認められた（RUX 群 23.4%，BAT 群 18.1%，以下同順）。

SAF の Day 28 までのサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は，全 Grade（28.3%，24.0%），Grade 3 以上（9.2%，10.0%）ともに群間で同程度であった。死亡に至った事象や投与中止に至った事象はなく，重篤な事象の発現率は群間で同程度であった（3.9%，4.0%）。

データカットオフ 2 までのサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は RUX 群（35.5%）と BAT 群（32.0%）で同程度であり，EAIR は RUX 群で BAT 群と比べて低かった（154.0，214.5）。

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者のサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は 32.3%（65 名），Grade 3 以上は 11.4%であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 2 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象はなく，重篤な事象の発現率は 7.0%であり，サイトメガロウイルス感染再燃（2.5%），サイトメガロウイルス感染（2.0%），サイトメガロウイルス性大腸炎（1.5%），サイトメガロウイルス性小腸炎，サイトメガロウイルス検査陽性（各 0.5%）であった。投与中止に至った事象の発現率は 1.0%（2 名）と低く，サイトメガロウイルス感染／

感染症を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬が不要で，加療により管理可能であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の FAS では，ベースラインの既往歴又は合併症として，PT サイトメガロウイルス感染再燃（RUX 群 5.5%，BAT 群 4.3%，以下同順）は RUX 群，BAT 群で同程度に認められ，PT サイトメガロウイルス感染（0.6%，1.8%）は少なかった。

SAF の C7D1 までのサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は，全 Grade（9.1%，10.8%），Grade 3 以上（1.8%，1.9%）ともに群間で同程度であった。死亡に至った事象や投与中止に至った事象はなく，重篤な事象の発現率は群間で同程度であった（2.4%，1.9%）。

データカットオフまでのサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は RUX 群（9.7%）と BAT 群（11.4%）で同程度であり，EAIR は RUX 群で BAT 群と比べて低かった（10.7，18.4）。

データカットオフまでの RUX overall の被験者のサイトメガロウイルス感染／感染症の発現率は 8.8%（20 名），Grade 3 以上は 1.3%であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 6 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象や投与中止に至った事象はなく，重篤な事象の発現率は 1.8%であり，サイトメガロウイルス感染再燃（0.9%），サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス性肺炎（各 0.4%）であった。サイトメガロウイルス感染／感染症を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬が不要で，加療により管理可能であった。

5.3.1.2 敗血症／敗血症性ショック

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの敗血症／敗血症性ショックの発現率に群間で大きな違いはなく（RUX 群 12.5%，BAT 群 8.7%，以下同順），Grade 3 以上の発現率は RUX 群で 11.2%，BAT 群で 6.0%であった。死亡に至った事象（4.6%，3.3%），重篤な事象（10.5%，5.3%），投与中止に至った事象（1.3%，0.7%）の発現率は群間で同程度であった。

データカットオフ 2 までの敗血症／敗血症性ショックの発現率は RUX 群（24.3%）と BAT 群（20.7%）で同程度であり，EAIR は RUX 群で BAT 群と比べて低かった（79.4，111.3）

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者の敗血症／敗血症性ショックの発現率は 25.4%（51 名），Grade 3 以上は 21.9%であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 2 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象の発現率は 10.0%（20 名）であり，このうち 2 名（細菌性敗血症，敗血症，各 1 名）で RUX に関連すると判断された。これらの被験者では合併症，免疫抑制療法の併用等も死亡に関連したと考えられた。重篤な事象の発現率は 19.9%であり，敗血症（9.5%），敗血症性ショック（6.5%），シュードモナス性敗血症（1.5%）を除き各事象 1～2 名での発現であった。投与中止に至った事象の発現率は 4.0%（8 名）と低く，敗血症／敗血症性シ

ョックを発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬が不要で，加療により管理可能であった。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの敗血症／敗血症性ショックの発現率は，RUX 群で BAT 群と比べて低い傾向が認められた（RUX 群 2.4%，BAT 群 6.3%，以下同順）。Grade 3 以上の発現率は RUX 群で 2.4%，BAT 群で 5.7%であった。死亡に至った事象（0.6%，1.9%），重篤な事象（1.8%，4.4%），投与中止に至った事象（1.2%，0.6%）の発現率は低く，群間で同程度であった。

データカットオフまでの敗血症／敗血症性ショックの発現率は RUX 群（4.2%）で BAT 群（7.0%）と比べて低く，EAIR も RUX 群の方が低かった（4.5，10.9）。

データカットオフまでの RUX overall の被験者の敗血症／敗血症性ショックの発現率は 3.5%（8 名），Grade 3 以上は 3.5%であった。死亡に至った事象の発現率は 0.9%（2 名）であり，RUX のみに関連すると判断された事象はなかった。重篤な事象の発現率は 3.1%であり，敗血症（3 名）を除き各事象 1～2 名での発現であった。投与中止に至った事象の発現率は 1.8%（4 名）と低かった。

5.3.1.3 病原体別

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの病原体別感染症の発現率は，ウイルス感染が RUX 群で BAT 群と比べて高い傾向であったが，明らかな違いはなかった。その他の病原体カテゴリーは RUX 群，BAT 群（以下同順）で同程度であった（ウイルス：39.5%，32.0%，細菌：15.8%，15.3%，真菌：5.9%，5.3%，病原体不明：28.3%，26.0%）。

データカットオフ 2 までの病原体別感染症の EAIR は，ウイルス感染が RUX 群で BAT 群と比べて高い傾向であり，その他の病原体カテゴリーは群間で同程度であった（ウイルス：316.6，292.5，細菌：91.9，113.4，真菌：44.2，58.0，病原体不明：250.3，288.5）。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの病原体別感染症の発現率は，病原体にかかわらず，群間で同程度であった（ウイルス：28.5%，23.4%，細菌：6.1%，6.3%，真菌：6.1%，5.7%，病原体不明：44.2%，43.7%）。

データカットオフまでの病原体別感染症の EAIR は，病原体にかかわらず，群間で同程度であった（ウイルス：49.9，51.5，細菌：10.0，11.0，真菌：7.1，9.9，病原体不明：99.7，113.7）。

5.3.2 血球減少

HSCT 後の患者では，ウイルス感染，GVHD 罹患，骨髄毒性のある治療といった血球減少要因を有することが多く，血小板減少症，貧血，好中球減少症等の血球減少の合併が高頻度に認めら

れる（Nakamae et al. 2011）。また，血球減少は，RUX の作用機序に基づく既知の副作用である。なお，C2301 試験及び D2301 試験の治験実施計画書では，RUX に起因する 500/mm^3 以上 750/mm^3 未満の好中球数減少又は 15,000/mm^3 以上 20,000/mm^3 未満の血小板数減少がみられた場合に RUX を減量し，RUX に起因する 500/mm^3 未満の好中球数減少又は 15,000/mm^3 未満の血小板数減少がみられた場合に RUX を休薬することを規定していた。

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までの血球減少のうち，血小板減少症（RUX 群 50.0%，BAT 群 32.7%，以下同順）及び白血球減少症（32.9%，26.7%）の発現率は RUX 群で BAT 群と比べて高く，赤血球減少症（30.3%，29.3%）は群間で同程度であった。血球減少の大半は Grade 3 以上であった（血小板減少症：41.4%，29.3%，白血球減少症：28.9%，22.0%，赤血球減少症：22.4%，20.0%）。重篤な事象の発現率はいずれの群も低かった（血小板減少症：0.7%，1.3%，白血球減少症：0.7%，2.0%，赤血球減少症：0%，0%）。

データカットオフ 2 までの血球減少の EAIR は，血小板減少症（319.0，251.0）は RUX 群で BAT 群と比べて高く，赤血球減少症（184.8，233.2）及び白血球減少症（217.5，213.6）は RUX 群の方が低いか，群間で同程度であった。

データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者の血球減少の発現率は，血小板減少症が 53.2%（Grade 3 以上：46.8%），赤血球減少症が 38.8%（Grade 3 以上：31.8%），白血球減少症が 44.3%（Grade 3 以上：40.8%）であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 2 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った血小板減少症及び赤血球減少症はなかった。1 名が白血球減少症により死亡し，RUX と関連なしと判断された。重篤な事象の発現率は 4%以下と低かった。投与中止に至った事象は 5%未満と低く，血球減少を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬，加療により管理可能であった。臨床検査では，好中球数は試験期間を通してベースラインより低く推移したが，リンパ球数は増加傾向であり，ヘモグロビン，白血球数，血小板数は一過性の低下を示した後ベースライン程度まで回復した。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までの血球減少は，血小板減少症（RUX 群 21.2%，BAT 群 14.6%，以下同順），赤血球減少症（29.7%，12.7%），白血球減少症（18.8%，13.9%）のいずれも RUX 群で BAT 群と比べて発現率が高い傾向が認められた。血球減少の大半は Grade 3 以上であった（血小板減少症：15.2%，10.1%，白血球減少症：12.7%，10.8%，赤血球減少症：12.7%，7.6%）。重篤な事象の発現率はいずれの群も低かった（血小板減少症：0%，0.6%，白血球減少症：2.4%，1.3%，赤血球減少症：0.6%，0%）。

データカットオフまでの血球減少の EAIR は，赤血球減少症（43.0，23.3）は RUX 群で BAT 群と比べて高く，血小板減少症（27.4，26.3）及び白血球減少症（29.0，23.8）は群間で同程度であった。

データカットオフまでの RUX overall の被験者の血球減少の発現率は，血小板減少症が 19.9%（Grade 3 以上：14.6%），赤血球減少症が 28.8%（Grade 3 以上：13.7%），白血球減少症が 22.1%（Grade 3 以上：16.4%）であった。ほとんどの事象は RUX 投与開始後 2 ヵ月以内に初回発現した。死亡に至った事象はなかった。重篤な事象の発現率は 4%未満と低かった。投与中止に至った事象は 2%未満と低く，血球減少を発現した被験者の大部分は RUX の用量調節又は休薬，加療により管理可能であった。臨床検査では，白血球数，好中球数は試験期間を通してベースラインより低く推移したが，リンパ球数はベースラインより高く推移し，血小板数は増加傾向で，ヘモグロビンは一過性の低下を示した後ベースライン程度まで回復した。

5.3.3 その他の臨床的に注目すべき有害事象

5.3.3.1 悪性腫瘍

急性 GVHD

C2301 試験の Day 28 までに悪性腫瘍はいずれの群でも認められなかった。

データカットオフ 2 までに悪性腫瘍は RUX overall の被験者で 4 名（2.0%）に認められ，PT 別事象は中枢神経系リンパ腫，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，多形性神経膠芽細胞腫，白血病再発（各 1 名）であった。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は RUX と他の急性 GVHD 治療薬の両方に関連するか，又は判別不可能と判断された。死亡に至った事象はなく，中枢神経系リンパ腫及び多形性神経膠芽細胞腫は重篤であった。4 名全員が悪性腫瘍により RUX の投与を中止した。

慢性 GVHD

D2301 試験の C7D1 までに悪性腫瘍は RUX 群で 2 名（1.2%）に認められ（基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌，各 1 名），BAT 群では認められなかった。

データカットオフまでに悪性腫瘍は RUX overall の被験者で 4 名（1.8%）に認められた。PT 別事象は基底細胞癌（2 名），カポジ肉腫，皮膚有棘細胞癌（各 1 名）であり，いずれも RUX と関連なしと判断された。カポジ肉腫を除き非黒色腫皮膚癌（NMSC）であった。死亡に至った事象はなく，基底細胞癌及びカポジ肉腫は重篤であった。1 名で悪性腫瘍（カポジ肉腫）により RUX の投与を中止した。

5.4 臨床検査

C2301 試験及び D2301 試験での臨床検査結果の詳細は 2.7.4-3 項に示す。

5.4.1 血液学的検査

急性 GVHD

C2301 試験のベースラインで発現率が高かった（いずれかの群で 10%以上）Grade 3 又は 4 の異常は，Grade 3 のヘモグロビン低値（RUX 群 8.6%，BAT 群 11.3%，以下同順），Grade 3 のリンパ球数低値（38.2%，35.3%），Grade 4 のリンパ球数低値（21.1%，29.3%），Grade 3 の血小板数低値（18.4%，22.0%）であった。Day 28 までに新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の異常低値の発現率は，ヘモグロビン，白血球数，リンパ球数，好中球数，血小板数のいずれの項目も群間で同程度であった。データカットオフ 2 までの RUX overall の被験者で発現率が高かった（30%以上）Grade 3 の異常は，ヘモグロビン低値（47.7%），白血球数低値（34.8%），リンパ球数低値（37.8%），血小板数低値（31.3%）であり，Grade 4 の異常はリンパ球数低値（60.3%），血小板数低値（47.7%）であった。

慢性 GVHD

D2301 試験のベースラインで発現率が高かった（いずれかの群で 5%以上）Grade 3 又は 4 の異常は，Grade 3 のリンパ球数低値（11.5%，11.4%），Grade 3 の血小板数低値（3.0%，5.7%）であった。C7D1 までに新たに発現又は悪化した Grade 3 又は 4 の異常低値の発現率は，ヘモグロビン，白血球数，リンパ球数，好中球数，血小板数のいずれの項目も群間で同程度であった。データカットオフまでの RUX overall の被験者で発現率が高かった（10%以上）Grade 3 の異常は，ヘモグロビン低値（14.8%），リンパ球数低値（16.9%）であり，Grade 4 の異常は血小板数低値（10.7%）であった。

5.4.2 血液生化学的検査

急性 GVHD

C2301 試験で，ベースライン後 Day 28 までに認められた血液生化学的検査値異常の大部分は RUX 群，BAT 群のいずれの群でも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の異常の発現率は群間で同程度であり，Grade 4 はいずれの群でも低かった。データカットオフ 2 までに，RUX 群の 8 名（5.3%），BAT 群の 18 名（12.0%）が Hy’s law に該当した。RUX 群の 8 名では，既往歴や合併症，併用薬により肝機能検査値が上昇した可能性が考えられた。RUX overall の被験者での異常の大部分は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の発現率はほとんどの項目で 10%未満であり，Grade 4 は低かった。

慢性 GVHD

D2301 試験で，ベースライン後 C7D1 までに認められた血液生化学的検査値異常の大部分はいずれの群でも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の高値の発現率は群間で同程度であり，Grade 4 はいずれの群でも低かった。データカットオフまでに RUX 群で Hy's law に該当した被験者はな

く，BAT 群で 4 名が該当した。RUX overall の被験者での異常の大部分は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3，Grade 4 ともに発現率は低かった。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 日本人

C2301 試験及び D2301 試験の日本人被験者での安全性の結果の詳細は 2.7.4-5.1.1 項に示す。

5.5.1.1 急性 GVHD

曝露状況

C2301 試験のデータカットオフ 2 時点で，SAF の治験治療の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 72.0（14.0～335.0）日，BAT 群が 29.0（1.0～68.0）日であり，RUX 群で BAT 群と比べて 2 倍以上長かった。RUX 群の RUX の用量強度の中央値は Day 28 までが 19.2 mg/日，データカットオフ 2 までが 11.4 mg/日であった。

有害事象

データカットオフ 2 までに有害事象は RUX 群 9 名全員（100%），BAT 群 21 名中 20 名（95.2%）に認められた。PT 別で，RUX 群で BAT 群と比べて多く認められた事象（発現率の差が 30%以上）は血小板減少症（4 名，2 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は RUX 群 9 名（100%），BAT 群 18 名（85.7%）に認められ，RUX 群で BAT 群と比べて多く認められた PT 別事象（発現率の差が 30%以上）は血小板減少症（3 名，0 名）であった。RUX 群と RUX crossover の被験者（6 名）を併合した RUX overall の被験者では，15 名全員（100%）に有害事象が認められ，主な PT 別有害事象は貧血（7 名），血小板減少症，血小板数減少，白血球数減少（各 5 名）であった。これらの事象は Grade 3 以上の有害事象としても多く認められた。

治験治療下の死亡は RUX 群で 4 名（44.4%），BAT 群で 4 名（19.0%），RUX crossover の被験者で 6 名中 3 名（50.0%）に認められた。RUX overall の被験者での死因は，急性 GVHD，敗血症，急性骨髄性白血病，腎機能障害，アデノウイルス感染，特発性肺炎症候群，呼吸不全（各 1 名）であった。日本人だけでみられた事象は急性骨髄性白血病，腎機能障害，アデノウイルス感染，特発性肺炎症候群であった。

死亡に至った有害事象は RUX 群で 3 名（33.3%），BAT 群で 3 名（14.3%），RUX crossover の被験者で 3 名（50.0%）に認められた。RUX overall の被験者で認められた PT 別事象は，敗血症，腎機能障害，下部消化管出血，アデノウイルス感染，特発性肺炎症候群，呼吸不全（各 1 名）であった。このうち日本人だけでみられた事象は腎機能障害，下部消化管出血，特発性肺炎症候群，アデノウイルス感染であった。死亡に至った副作用は敗血症，呼吸不全，アデノウイルス感染，下部消化管出血であり，このうち下部消化管出血は RUX のみに関連すると判断された。下部消

化管出血が認められた被験者の死因は急性 GVHD であり，ステージ 3 の下部消化管病変を伴っていた。

重篤な有害事象は RUX 群で 6 名（66.7%），BAT 群で 10 名（47.6%），RUX crossover の被験者で 5 名（83.3%）に認められた。RUX overall の被験者で複数名に認められた PT 別事象は敗血症，呼吸不全，特発性肺炎症候群（各 2 名）であった。敗血症及び呼吸不全は全体集団の RUX overall の被験者でも高頻度（敗血症 9.5%，呼吸不全 6.0%）に認められた。特発性肺炎症候群は日本人だけで認められたが，HSCT 後に予測される事象であった。その他に RUX overall の被験者で日本人だけでみられた事象は，肝機能異常，アデノウイルス感染，感染性腸炎，皮下血腫，可逆性後白質脳症症候群，急性肺損傷，ギラン・バレー症候群（各 1 名）であり，HSCT 後の免疫抑制下の易感染性患者で想定される感染症，又は重症な疾患であるステロイド抵抗性 GVHD の特性を反映するものであった。

投与中止に至った有害事象は RUX 群で 4 名（44.4%），RUX crossover の被験者で 3 名（50.0%）に発現し，BAT 群では認められなかった。RUX 投与後に日本人だけでみられた事象はギラン・バレー症候群，特発性肺炎症候群，アデノウイルス感染であった。RUX のみと関連ありと判断された事象はなかった。

臨床的に注目すべき有害事象のうち，感染症，血球減少の日本人での発現状況は以下のとおりであった。なお，日本人で悪性腫瘍はみられなかった。

- 感染症：RUX 群 8 名，BAT 群 18 名に認められた。RUX overall の被験者では 12 名に発現し，死亡に至った事象は 2 名（敗血症，アデノウイルス感染），重篤な事象は 5 名，投与中止に至った事象は 4 名に認められた。これらの事象で RUX のみと関連ありと判断されたものはなかった。
  - サイトメガロウイルス感染／感染症：RUX 群 5 名，BAT 群 6 名，RUX overall の被験者 6 名
  - 敗血症／敗血症性ショック：RUX 群 2 名，BAT 群 2 名，RUX overall の被験者 2 名
- 血球減少：血小板減少症は RUX 群 8 名，BAT 群 8 名（以下同順），赤血球減少症は 5 名，6 名，白血球減少症は 7 名，8 名に認められた。RUX overall の被験者では，血小板減少症は 10 名，赤血球減少症は 7 名，白血球減少症は 9 名に発現し，重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は血小板数減少が 1 名に認められ，RUX と他の急性 GVHD 治療薬の両方に関連するか，又は判別不可能と判断され，最終報告時点で未消失であった。

C2301 試験では日本人の被験者数が全体集団と比べて少なく直接的な比較は困難であるものの，日本人では全体と比べて治験治療下の死亡の割合が高かった。FAS のベースラインでは，日本人の急性 GVHD の重症度は全体と同様であったが，急性 GVHD の診断からステロイド抵抗性の診断までの期間の中央値は全体と比べて長く（4.3.3 項，4.4.1.1.2 項），ステロイド等の免疫抑制剤による治療期間が長い被験者が多く含まれていたと考えられる。治験治療下で死亡した日本人の年齢は 57～69 歳であり，1 名を除き全員が 60 歳代であった。RUX 投与後の死亡例に関しては，

投与開始時から血球が少ない被験者や感染症を合併している被験者も含まれていた。日本人に特徴的な死亡に関連する背景因子は特定されなかったが，全体集団と比べ免疫抑制下での治療が長く状態の悪さが死亡に関連している可能性が考えられた。日本人 RUX 投与被験者で報告された死亡，重篤な有害事象は，免疫抑制下の易感染性患者で想定される感染症，原疾患，HSCT 後に予測される事象，又は重症な対象疾患の特性を反映するものであり，日本人患者に特徴的な事象はなかった。

日本人での感染症の頻度は全体と比べて高かったが，RUX 群と BAT 群で同程度であった。RUX 群の血球減少は日本人の方が高頻度であったが，多くが RUX の用量調節や休薬，又は加療により管理可能であり，投与中止に至った事象は BAT 群と同程度に少なかった。

臨床検査

RUX overall の被験者で認められた主な血液学的検査値異常は，リンパ球数低値（Grade 3：1 名，Grade 4：14 名，以下同順），ヘモグロビン低値（12 名，該当なし），血小板数低値（0 名，12 名），白血球数低値（5 名，4 名）であった。主な血液生化学的検査値異常は，アルブミン低値［10 名（ただしこのうち 6 名はベースラインでも Grade 3），該当なし］，GGT 高値（5 名，4 名），リン酸塩低値（6 名，1 名）であった。RUX overall の被験者で 1 名が Hy's law に該当した。本被験者では，併用薬により肝機能検査値が上昇した可能性が考えられた。

以上より，日本人で特有の傾向はみられず，全体と同様に日本人でも RUX の安全性が示された。

5.5.1.2 慢性 GVHD

曝露状況

D2301 試験の C7D1 までの治験治療の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 25.6（3.0～25.6）週，BAT 群が 25.6（0.6～25.6）週であり，群間で同程度であった。

データカットオフ時点で，曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群で 44.4（3.0～112.1）週，BAT 群で 29.1（0.6～83.3）週であり，RUX 群で BAT 群と比べて長かった。総曝露期間は RUX 群（236.6 人月）で BAT 群（116.3 人月）と比べて長かった。RUX 群の RUX の用量強度の中央値は C7D1 までが 19.8 mg/日，データカットオフまでが 19.5 mg/日であった。

有害事象

データカットオフまでに有害事象は RUX 群 22 名全員（100%），BAT 群 15 名全員（100%）に認められた。PT 別で，RUX 群で BAT 群と比べて多く認められた事象（発現率の差が約 30%以上）は貧血（RUX 群 10 名，BAT 群 1 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は RUX 群 17 名（77.3%），BAT 群 12 名（80.0%）に認められ，RUX 群で BAT 群と比べて明らかに多く認められた PT 別事象はなかった。RUX 群と RUX crossover の被験者（2 名）を併合した RUX overall の

被験者では 24 名中 23 名（95.8%）に有害事象が認められ，主な PT 別有害事象は貧血（11 名），肺炎，上咽頭炎（各 6 名），血小板数減少（5 名）であった。これらの事象は Grade 3 以上の有害事象としても多く認められた。

治験治療下の死亡は RUX 群で 5 名（22.7%），BAT 群で 2 名（13.3%）に認められ，RUX crossover の被験者では認められなかった。いずれの死因も慢性 GVHD であった。

死亡に至った有害事象は RUX 群で 5 名（22.7%），BAT 群で 2 名（13.3%）に認められ，RUX crossover の被験者では認められなかった。RUX 群で認められた PT 別事象は，肺炎（2 名），細菌性肺炎，敗血症，呼吸不全，イレウス（各 1 名）であった。日本人だけでみられた事象は細菌性肺炎，敗血症，呼吸不全，イレウス（各 1 名）であった。死亡に至った有害事象のうち肺炎（1 名），細菌性肺炎，敗血症，呼吸不全は RUX と他の慢性 GVHD 治療薬の両方に関連するか，又は判別不可能と判断された。RUX のみに関連すると判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は RUX 群で 14 名（63.6%），BAT 群で 8 名（53.3%），RUX crossover の被験者で 1 名（50.0%）に認められた。RUX overall の被験者で複数名に認められた PT 別事象は肺炎（6 名），気胸（2 名）であり，いずれも全体集団の RUX overall の被験者でも認められた。

投与中止に至った有害事象は RUX 群で 9 名（40.9%），BAT 群で 3 名（20.0%），RUX crossover の被験者で 1 名（50.0%）に発現した。RUX 投与後に日本人だけでみられた事象はイレウス，脳膿瘍，細菌性肺炎，移植後リンパ増殖性障害であった。RUX のみと関連ありと判断された事象はなかった。

臨床的に注目すべき有害事象のうち，感染症，血球減少の日本人での発現状況は以下のとおりであった。なお，日本人で悪性腫瘍はみられなかった。

- 感染症：RUX 群 19 名，BAT 群 12 名に認められた。RUX overall の被験者では 20 名に発現し，死亡に至った事象は 4 名（肺炎 2 名，細菌性肺炎 1 名，敗血症 1 名），重篤な事象は 11 名，投与中止に至った事象は 7 名に認められた。これらの事象で RUX のみと関連ありと判断されたものは 1 名に発現し（重篤な帯状疱疹），加療により消失又は軽快した。
  - サイトメガロウイルス感染／感染症：RUX 群 2 名，BAT 群 2 名，RUX overall の被験者 2 名
  - 敗血症／敗血症性ショック：RUX 群 1 名，BAT 群 1 名，RUX overall の被験者 1 名
- 血球減少：血小板減少症は RUX 群 8 名，BAT 群 3 名（以下同順），赤血球減少症は 10 名，1 名，白血球減少症は 6 名，6 名に認められた。RUX overall の被験者では，血小板減少症は 9 名，赤血球減少症は 11 名，白血球減少症は 7 名に発現し，重篤な事象は 1 名，投与中止に至った事象は 1 名に認められ（いずれも同一被験者の血小板数減少），RUX と関連なしと判断された。

D2301 試験では日本人の被験者数が全体集団と比べて少なく直接的な比較は困難であるものの，日本人では全体と比べて治験治療下の死亡の割合及び重篤な有害事象の発現率が高かった。FAS のベースラインでは，慢性 GVHD が重症である被験者の割合が日本人の方が高かったことから

（4.3.3 項，4.4.1.2.2 項），日本人では重症化した被験者が多かった可能性が考えられたが，個々の死亡の臨床経過では，日本人に特徴的な死亡に関連する背景因子は特定されなかった。日本人 RUX 投与被験者で報告された死亡，重篤な有害事象は，免疫抑制下の易感染性患者で想定される感染症，原疾患，HSCT 後に予測される事象，又は重症な対象疾患の特性を反映するものであり，日本人患者に特徴的な事象はなかった。

日本人での感染症の頻度は全体と同程度であった。RUX 群の血球減少は日本人の方が高頻度であったが，多くが RUX の用量調節や休薬，又は加療により管理可能であり，投与中止に至った副作用はなかった。

臨床検査

RUX overall の被験者で認められた主な血液学的検査値異常は，リンパ球数低値（Grade 3：9 名，Grade 4：2 名，以下同順），ヘモグロビン低値（6 名，該当なし），血小板数低値（1 名，8 名），白血球数低値，好中球数低値（各 3 名，2 名）であった。主な血液生化学的検査値異常は，グルコース高値（4 名，0 名），GGT 高値［6 名，2 名（ただしこの 2 名はベースラインでも Grade 4）］であった。Hy's law に該当した被験者はいなかった。

以上より，日本人で特有の傾向はみられず，全体と同様に日本人でも RUX の安全性が示された。

5.5.2 青少年

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）は，C2301 試験で 9 名（RUX 群 5 名，BAT 群 4 名，以下同順），D2301 試験で 11 名（4 名，7 名）が SAF に含まれた。青少年被験者は他の年齢別部分集団と比べて少なく，単純な比較は困難であるものの，他の年齢別部分集団と比べて有害事象の発現率に特記すべき違いはなかった。青少年被験者での RUX の安全性プロファイルは，各試験の全体集団の安全性プロファイルと同様であった（2.7.4-5.1.2 項）。

ヒトでの 12 歳に相当する動物を用いた毒性試験で，RUX による骨形成及び骨構造への影響は認められなかった（2.4-7 項）。C2301 試験及び D2301 試験のいずれの試験でも，成長遅延に関連する事象及び RUX と関連のある骨関連の有害事象は認められなかった。

5.5.3 部分集団

C2301 試験及び D2301 試験の RUX overall の被験者のデータを対象に，有害事象，重篤な有害事象について，年齢（12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳以下，65 歳超），性別（男性，女性），人種（White，Asian，その他），地域（日本を除くアジア諸国，日本，その他），シクロスポリン併用（あり，なし），ランダム化時の急性 GVHD の臓器障害発生部位（C2301 試験のみ：皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管）別に検討した。その結果，一部の部分集団は他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，有害事象発現率及び重篤な

有害事象の発現率に一定の傾向はみられず，各部分集団の結果は全体集団の結果と概ね一致した（2.7.4-5.1.3 項）。

5.5.4 特別な患者集団での検討

肝機能障害又は腎機能障害を有する GVHD 患者を対象とした試験は実施していない。

C2301 試験及び D2301 試験の RUX overall の被験者のデータを対象に，有害事象発現状況及び血液学的検査値について，ベースラインの肝機能障害の程度（正常，軽度，中等度，重度）別，並びにベースラインの腎機能障害の程度（正常，軽度，中等度，重度）別に検討した。その結果，肝機能障害又は腎機能障害が中等度又は重度の部分集団は他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，有害事象の発現率や血液学的検査の異常低値の割合に，ベースラインの肝機能障害又は腎機能障害がなしの集団とありの集団で特定の傾向はみられなかった（2.7.4-5.1.3 項）。

肝機能障害又は腎機能障害による RUX の PK に対する影響を母集団薬物動態解析で評価した結果を 3.1 項に示す。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.6.1 市販後の使用経験

本剤は，骨髄線維症の治療薬として 2011 年 11 月 16 日（国際誕生日）にライセンスパートナーである Incyte 社により米国で Jakafi の販売名で初めて承認され，2023 年 5 月現在，Novartis 社において世界 110 ヵ国以上で Jakavi の販売名で製造販売承認を取得している。GVHD に係る適応症については，61 ヵ国で急性 GVHD，59 ヵ国で慢性 GVHD の治療薬としてそれぞれ承認を取得している。一方，国内においては，ジャカビ錠の販売名で 2014 年 7 月に骨髄線維症，2015 年 9 月に真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）を効能又は効果として承認されている。

市販後の使用経験として，2011 年 11 月 16 日から 2023 年 2 月 22 日までに収集された安全性情報が定期的安全性最新報告（PSUR）にて報告されており，推定使用患者数は約 317,838 人年であった。2023 年 2 月 22 日までの市販後の使用経験を踏まえ，最新の EU RMP Version 15.0 では，重篤な感染症が重要な特定されたリスクとして，発達毒性が重要な潜在的リスクとして定められている。また，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 過量投与

RUX の過量投与に対する解毒剤は知られていない。RUX 200 mg までの単回投与で忍容性が認められた。RUX 推奨用量を超える反復投与は白血球減少症，貧血，血小板減少症等の骨髄抑制のリスクが増加する危険性があり，適切な対症療法を行う必要がある。血液透析は，RUX の体内からの排出を促進しないと考えられる。

5.7.2 乱用を誘発する可能性

RUX の薬物乱用の報告はこれまでになく，薬物乱用に関するリスクは知られていない。なお，薬物乱用に関する試験は実施していない。

5.7.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。RUX を漸減せずに投与中止した場合，GVHD の症状や徴候が増加する可能性がある。患者の状態，併用療法，及び医師の臨床判断に基づき，適切な漸減方法を検討する必要がある。

5.7.4 妊娠，出産，及び授乳

ヒト胎児への潜在的リスクがあることから，妊娠可能な女性に対しては，RUX 投与期間中は適切な避妊を行うことを指導し，妊娠中又は妊娠している可能性のある女性は，RUX の使用を避ける必要がある。また，授乳期間中の RUX の使用も避ける必要がある。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

GVHD は同種 HSCT で多く認められる移植合併症で，急性 GVHD の多くは移植後 100 日以内に，慢性 GVHD の多くは移植後 3 ヵ月から 2 年の間に発症する。急性 GVHD は皮膚，肝，消化管の少なくとも一臓器に障害が起こることを特徴とし，移植後早期の死亡の原因となる重大な合併症である。慢性 GVHD も同様に臓器障害が生じるが，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を特徴とする。慢性 GVHD は移植後の晩期合併症のひとつであり，晩期死亡のリスクを高めることに加え，慢性 GVHD 症状が原因で社会復帰を困難にさせる等，QoL を低下させることが大きな課題となっている（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

GVHD は，原則，急性 GVHD ではグレード II 以上，慢性 GVHD では中等症又は重症の患者が全身療法の対象となる。急性及び慢性 GVHD ともに，標準的な一次治療は副腎皮質ステロイドの全身投与であるが，両疾患ともに約半数の患者がステロイド抵抗性となり，二次治療を必要とする。二次治療は，急性及び慢性 GVHD ともにさまざまな薬剤が検討されているが，前向き比較試験によって有効性が検証，確立された治療法は存在しない。よって，世界的にも選択される治療方法は定まらず，医師それぞれの判断によりさまざまな治療が選択されている状況である。急性 GVHD では，ステロイド抵抗性を発現した患者の長期予後は不良で，6 ヵ月生存率は 50%未満，2 年生存率は 20%未満と低い。また，二次治療を実施した場合でも，奏効しなかった場合の生存率は 30%未満と低い（Toubai and Magenau 2020，Malard et al. 2020）。慢性 GVHD では，同種 HSCT の 2 年後に再発することなく生存していた患者での死亡のリスクが，一般的な集団と比べて 11 倍高く，慢性 GVHD が移植生存者での晩期死亡のリスク因子になっている（Arai et al. 2015，Atsuta et al. 2016）。加えて，慢性 GVHD 症状が原因で QoL が低下することが大きな課題となっている（Kurosawa et al. 2019）。以上のことから，急性 GVHD に対しては，長期的な予後改善に繋げることのできる新規治療薬，慢性 GVHD に対しては，長期的な予後改善に加え，慢性 GVHD の症状を抑え QoL を向上させるような新規治療薬の開発が求められている（1.1.2 項）。

6.2 ベネフィット

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。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，GVT 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る（1.1.3 項）。また，2 つの第 III 相試験結果から，RUX は，一次治療である副腎皮質ステロイドに抵抗性を示した GVHD 患者に，臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすことが明らかになった。

急性 GVHD 患者に対して，RUX は，既存治療と比べて早期から高い奏効をもたらした。

C2301 試験の結果，主要評価項目の Day 28 の ORR は BAT 群（39.4%）と比べて RUX 群（62.3%）で有意に高かった（Figure 6-1，4.3.4.1.1 項，Zeiser et al. 2020）。1.2.2.1.1 項に示したとおり，早期奏効［投与開始 28 日後の奏効（CR 又は PR）］は，急性 GVHD 患者で非再発死亡の発現率のリスクを下げ，生存期間の延長に寄与すると報告されていることから，この結果の臨床的意義は高いと考える。また，部分集団解析の結果より，ベースライン時の急性 GVHD の重症度，臓器障害発生部位，ドナーソース等を含めたほとんどの集団で BAT 群と比べて RUX 群で Day 28 ORR が高く，被験者の背景因子を問わず RUX の効果が認められた（4.4.1.1.1 項）。さらに，Day 28 に奏効（CR 又は PR）がみられた被験者のうち，Day 56 まで長期的に ORR を持続した被験者の割合も，BAT 群（21.9%）に比べて RUX 群（39.6%）で有意に高く（Figure 6-1，

4.3.4.1.2 項），効果の持続が確認された。この結果は，Day 28 で奏効した被験者を対象とした奏効期間（DOR）の結果（RUX 群：163.0 日，BAT 群：101.0 日）とも一貫していた（4.3.4.1.3 項）。

また，追跡期間が短く情報が十分ではないものの，治療成功生存期間（FFS）は BAT 群と比べて RUX 群で延長した（FFS 中央値：RUX 群 4.86 ヵ月，BAT 群 1.02 ヵ月）。FFS は「ランダム割付け日から，原疾患の再発又は進行，非再発死亡，急性 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」を示す。よって FFS の結果から，RUX は，既存治療に比べて同種 HSCT の原疾患の再発や進行を増加させず，急性 GVHD の悪化を抑えたまま（急性 GVHD の新規全身療法開始を必要としないまま）生存期間の延長に寄与する可能性が示唆された。さらに，全生存期間（OS）及び無イベント生存期間［EFS：ランダム割付け日から，原疾患の再発又は進行，生着不全，又は死亡（死因を問わない）のうち，いずれか早い時点までの期間］の結果，BAT 群に比べて RUX 群では死亡のリスクが 17%低下し，EFS イベントの発現リスクも 20%低下した（4.3.4.1.3 項）。

慢性 GVHD 患者に対して，RUX は，既存治療と比べて高い奏効をもたらした。

D2301 試験の結果，主要評価項目の C7D1 の ORR は BAT 群（26.3%）と比べて RUX 群（50.5%）で有意に高かった（Figure 6-1，4.3.4.2.1 項）。1.2.2.2.1 項に示したとおり，投与開始 6 ヵ月後の奏効（CR 又は PR）は，慢性 GVHD 患者の生存期間の延長に寄与すると報告されていることから，この結果の臨床的意義は高いと考える。また，部分集団解析の結果より，ベースライン時の慢性 GVHD の重症度，ドナーソース等を含めたほとんどの集団で BAT 群と比べて RUX 群で C7D1 の ORR が高く，RUX の効果がさまざまな背景をもつ被験者で認められた（4.4.1.2.1 項）。

また，追跡期間が短く情報が十分ではないものの，C7D1 までに奏効（CR 又は PR）した被験者での DOR は，BAT 群と比べて RUX 群で長く［RUX 群：中央値に到達せず（20.2 ヵ月，NE），BAT 群：6.2（4.7，13.3）ヵ月］，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（4.3.4.2.3 項）。FFS は，BAT 群と比べて RUX 群で延長した［FFS 中央推定値：RUX 群：中央値に到達せず（18.6 ヵ月，NE），BAT 群：5.7（5.6，6.5）ヵ月］。FFS は「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」を示す。よって FFS の結果から，RUX は，既存治療に比べて同種 HSCT の原疾患の再発や進行を増加させず，慢性 GVHD の悪化を抑えたまま（慢性 GVHD の新規全身療法開始を必要としないまま）生存期間の延長に寄与する可能性が示唆された（Figure 6-1，4.3.4.2.2 項）。

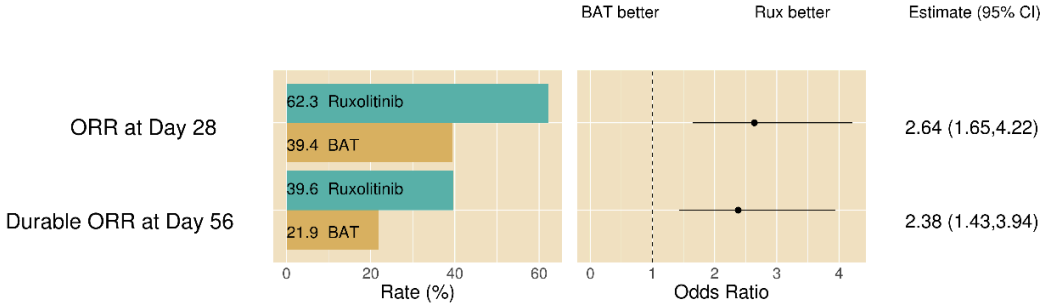
慢性 GVHD 患者に対して，RUX は，患者報告による慢性 GVHD の症状を改善し，QoL の改善に寄与した。

慢性 GVHD 患者の総合的な症状をスコア化し客観的に評価した結果，C7D1 の合計症状スコア（TSS）が 7 ポイント以上減少し mLSS 奏効を達成した被験者の割合は，BAT 群（11.0%）と比

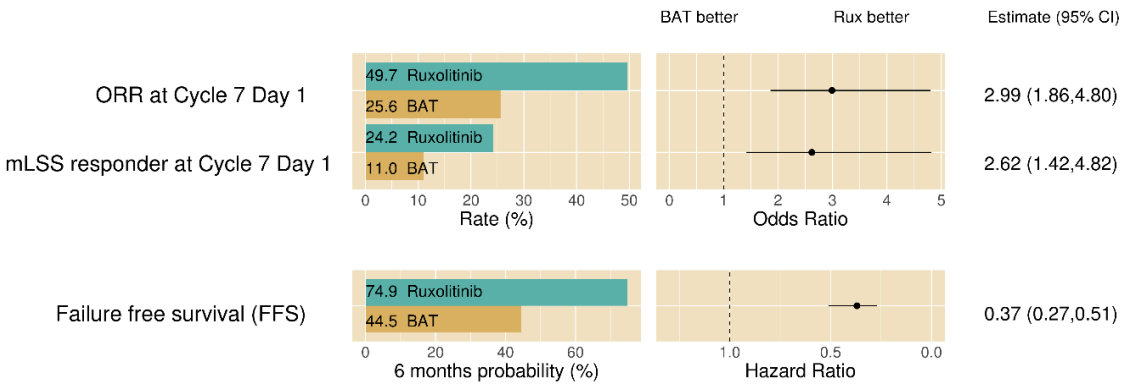
べて RUX 群（24.2%）で多かった（Figure 6-1，4.3.4.2.2 項）。1.2.2.2.1 項に示したとおり，mLSS 奏効率の測定に用いた TSS は，前方視的研究の結果，6〜7 ポイントの差が臨床的に意義のある差であることが示唆されている（Lee et al. 2002）。また，移植特異的な QoL 尺度である FACT-BMT のベースラインから C7D1 の平均変化量は，BAT 群（0.66）と比べて RUX 群（3.76）で大きかった。慢性 GVHD では，急性 GVHD と比べてより多くの臓器が障害を受けさまざまな臨床症状を呈することが知られているが，mLSS 奏効率及び FACT-BMT の結果から，RUX により患者報告による慢性 GVHD の臨床症状を抑えられること，並びに QoL の改善が期待できることが示唆された。

Figure 6-1　　急性 GVHD 及び慢性 GVHD での主なベネフィットの要約（FAS）

急性 GVHD



慢性 GVHD



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-1.2.1，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-1.2.1，Table 14.2-1.3.1

6.3　　リスク

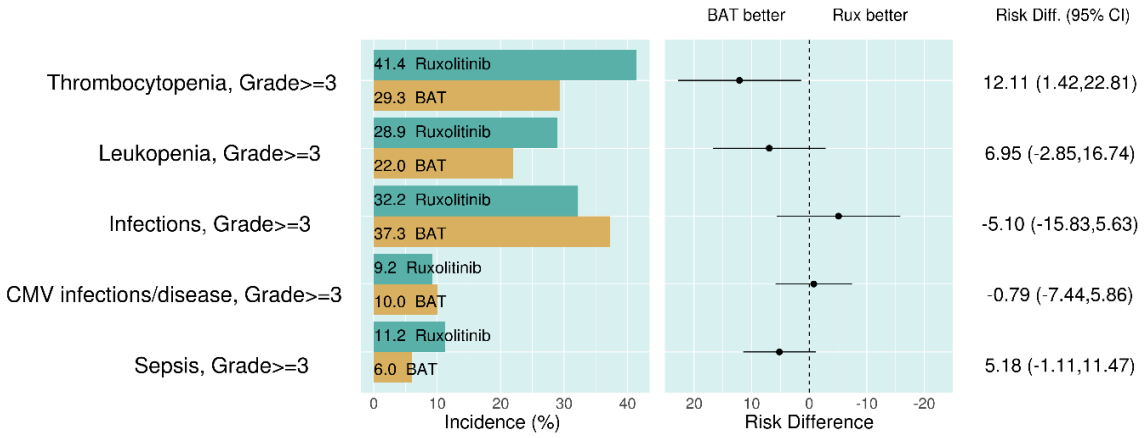
ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象とした C2301 試験及びステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした D2301 試験の安全性の結果から，RUX は，これらの試験で用いた用法・用量とその調節基準，支持療法を用いることで，GVHD に対する治療薬として十分に管理可能な長期安全性プロファイルを有することが示された。死亡及び重篤な有害事象は C2301 試験で D2301 試験と比べて多く認められたが，いずれの試験でも，認められた事象は GVHD の症状，免疫抑

制下の易感染状態，又は RUX の作用機序から予測されたものであり，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。以上より，GVHD 患者に対する RUX のリスク評価は，MF 及び PV と同様の RMP に基づき，リスクに関する未解決の問題点を含めて継続的に情報収集を行い評価する予定である[1.11]。

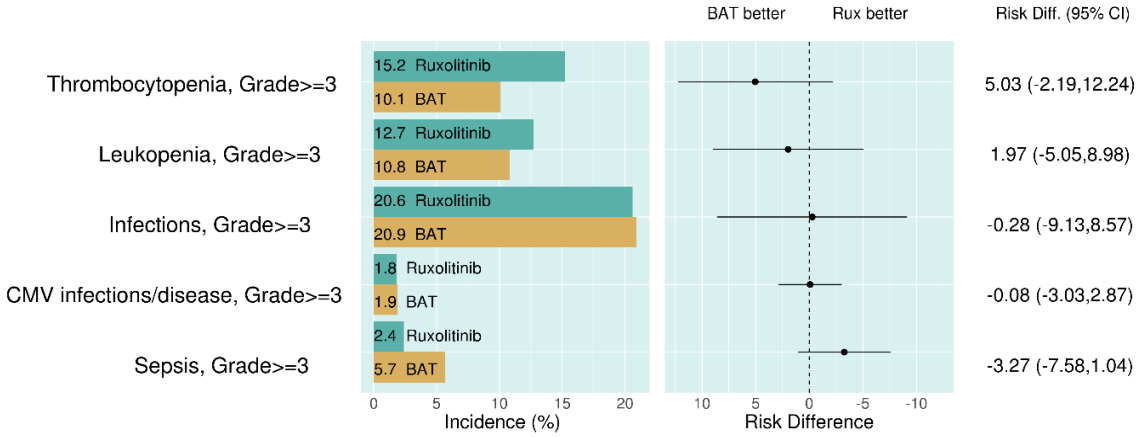
なお，C2301 試験及び D2301 試験での結果から，対象集団での RUX の主なリスクとして Grade 3 以上の血小板減少症，白血球減少症，感染症，サイトメガロウイルス感染／感染症，及び敗血症／敗血症性ショックを検討した（Figure 6-2）。血球減少は，いずれの試験でも RUX 群で BAT 群に比べて発現率が高かった。血球減少は RUX の作用機序から予測される可逆的な副作用であり，既承認の適応症における安全性プロファイルも確立されている。C2301 試験，D2301 試験で血球減少は RUX の減量や休薬，加療により管理可能であり，投与中止に至った事象は BAT 群と同程度に少なかった。感染症は，いずれの試験でも多く認められ，免疫抑制下の易感染状態の対象患者で予測されたとおりであった。感染症の発現率は RUX 群と BAT 群で同程度であり，また RUX に起因する感染症による死亡や RUX の投与中止は少なく，加療により管理可能であった。同様に，サイトメガロウイルス感染／感染症，敗血症／敗血症性ショックのリスクが RUX の投与により増大することはなかった。血球減少，感染症のリスクに対しては，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うよう，引き続き添付文書等で注意喚起する。

Figure 6-2　　急性 GVHD 及び慢性 GVHD での主なリスクの要約（SAF）

急性 GVHD（C2301 試験，Day 28 まで）



慢性 GVHD（D2301 試験，C7D1 まで）



Source: 5.3.5.3-4-Table BR-1
Infections：Infections excluding tuberculosis として集計したが，いずれの試験でも結核は発現しなかったため Infections と表記

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果（案）は「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」とし，推奨する用法・用量（案）は「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。」とした。これらは，検証的試験である 2 つの第 III 相試験（C2301 試験と D2301 試験）の結果を主な根拠とした。また，用法及び用量に関連する注意（案）として，血小板数，絶対好中球数，総ビリルビンの検査値異常が生じた場合には，第 III 相試験（C2301 試験と D2301 試験）と同様の基準に従い，適宜減量又は休薬することとした。

効能又は効果（案），用法及び用量（案），並びに用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

総合的なベネフィットとリスク

ステロイド抵抗性 GVHD 患者に対する治療選択肢は極めて限られており，予後は不良である。そのため，新たな治療が求められているものの，これまでにランダム化比較試験でその有効性が検証され，確立された治療法は存在しなかった。

ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者，又はステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象にした 2 つの第 III 相試験において，長期生存率と相関するとされる時点の ORR で，RUX は BAT を大きく上回った。さらに慢性 GVHD では，RUX が患者報告による慢性 GVHD の症状を改善し，QoL の改善に寄与することが示された。

安全性プロファイルは，RUX の作用機序，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，RUX の減量や休薬，支持療法を用いることにより 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 MF 患者及び 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懸念はみられなかった。

以上の結果，造血幹細胞移植後の GVHD 患者に対する RUX の投与は，適切なリスク管理をすることにより，臨床上のベネフィットがリスクを確実に上回るものと考えられた。

7 参考文献

7.1 文献

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Flowers ME and Martin PJ (2015)] How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood; 125(4):606-15.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Jamil MO and Mineishi S (2015)] State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. Int J Hematol; 101(5):452-66.

[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.

[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.

[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.

[Lee SJ (2017)] Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood; 129(1):30-7.

[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.

[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.

[Malard F, Huang XJ, Sim JPY (2020)] Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. Leukemia; 34(5):1229-40.

[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.

[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.

[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.

[Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, et al. (2017)] Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. Anticancer Res; 37(4):1547-55.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. (1995)] 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant; 15(6):825-8.

[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.

[Teshima T (2014)] JAK inhibitors: a home run for GVHD patients? Blood; 123(24):3691-3.

[Toubai T and Magenau J (2020)] Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease. Blood; 136(4):429-40.

[Westin JR, Saliba RM, De Lima M, et al. (2011)] Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. Adv Hematol; 2011:601953.

[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.

[Yamamoto H (2019)] Single cord blood transplantation in Japan; expanding the possibilities of CBT. Int J Hematol; 110(1):39-49.

[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.

[Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. (2015)] Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia; 29(10):2062-8.

[Zeiser R and Blazar BR (2017)] Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med; 377(22):2167-79.

[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.

稲本 賢弘 (2017) 移植後長期フォローアップと慢性 GVHD. 日本造血細胞移植学会雑誌; 6(2):84-97. (available upon request)

日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会 (2019a) 日本における造血細胞移植. 2019 年度 全国調査報告書. II. 移植件数の集計, 表 1 移植種類別報告件数の年次推移 (Internet) Available from: <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/2-1.pdf> (Accessed 09 January 2021) (available upon request)

日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会 (2019b) 日本における造血細胞移植. 2019 年度 全国調査報告書. III. 移植アウトカムの解析, 図 1 疾患別生存曲線 (Internet) Available from: <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/3-3-1.pdf> (Accessed 09 January 2021) (available upon request)

日本造血細胞移植学会 (2018) 造血細胞移植ガイドライン第 1 巻 GVHD 第 4 版 (Internet) Available from: <https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_02_gvhd_ver04.pdf> (Accessed 09 January 2021) (available upon request)

7.2 外国規制当局との協議記録

米国当局との協議記録

[FDA 20[redacted]] Minutes of the [redacted] meeting with the FDA ([redacted] 20[redacted])

[FDA 20[redacted]] Minutes of the [redacted] meeting with the FDA ([redacted] 20[redacted])

欧州当局との協議記録

[EMA SA 2016] Minutes of the Scientific Advice meeting with the CHMP ([redacted]2016)