2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 2
略号一覧 3
1 背景及び概観 4
2 個々の試験結果の要約 4
3 全試験を通しての結果の比較と解析 4

表一覧

該当なし。

図一覧

該当なし。

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）
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
RUX	ruxolitinib	ルキソリチニブ

1 背景及び概観

RUX は強力かつ選択的な Janus Kinase の経口阻害剤であり，骨髄線維症及び真性多血症に対する治療薬として承認を得ている。その後，RUX の移植片対宿主病（GVHD）に対する開発を行い，12 歳以上の青少年及び成人のステロイド抵抗性急性 GVHD 患者を対象とした外国第 II 相試験（INCB 18424-271 試験，以下 271 試験）及び国際共同第 III 相試験（CINC424C2301 試験，以下 C2301 試験），並びに，12 歳以上の青少年及び成人のステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CINC424D2301 試験，以下 D2301 試験）を実施した。今般，第 III 相試験の結果が得られ，急性及び慢性 GVHD に対する有効性及び安全性が確認されたことから，GVHD の効能効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。第 II 相試験及び第 III 相試験は 5 mg 錠を用いて実施した。また各試験で RUX の血漿中未変化体濃度を測定し，GVHD 患者での薬物動態を評価した（2.7.2-Table 1-1）。

2 個々の試験結果の要約

第 III 相試験である 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。血漿中 RUX 濃度の分析法については，C2301 試験及び D2301 試験ではバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を使用し，血漿 50 µL を用い 0.5～500 ng/mL の範囲で定量した。日内及び日間測定の真度はいずれも±15%（LLOQ では±20%）の範囲内であり，精度はいずれも 15%（LLOQ では 20%）以内であった（5.3.1.4-1-DMPK R1701012）。271 試験の血漿中 RUX 濃度の測定もバリデートされた LC/MS/MS 法を使用し，血漿 50 µL を用い 1.0～1000 nmol/L（0.306～306 ng/mL に相当）の範囲で定量した（初回申請時提出資料 1.13.1-1-MF-5.3.1.4-1 に示された定量法）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 6
2 個々の試験結果の要約 6
2.1 患者における試験 6
2.1.1 271 試験 6
2.1.2 C2301 試験 8
2.1.3 D2301 試験 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
3.1 薬物動態 16
3.1.1 青少年被験者における薬物動態 16
3.1.2 急性及び慢性 GVHD 患者における薬物動態 17
3.1.3 民族間比較 18
3.1.4 母集団薬物動態解析 24
3.2 薬力学 30
3.2.1 血中濃度と有効性の関係 30
3.2.2 血中濃度と安全性の関係 35
4 特別な試験 42

表一覧

Table 1-1 臨床薬理に関する試験一覧 6
Table 2-1 RUX 群における PK パラメータ（C2301 試験） 10
Table 2-2 RUX 群におけるトラフ濃度（C2301 試験） 10
Table 2-3 RUX crossover の被験者における PK パラメータ（C2301 試験） 11
Table 2-4 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（C2301 試験） 11
Table 2-5 RUX 群における PK パラメータ（D2301 試験） 15
Table 2-6 RUX 群におけるトラフ濃度（D2301 試験） 15
Table 2-7 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（D2301 試験） 16
Table 3-1 RUX 群における PK パラメータ（C2301 試験，日本人 vs 外国人） 18
Table 3-2 RUX 群におけるトラフ濃度（C2301 試験，日本人 vs 外国人） 19
Table 3-3 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（C2301 試験，日本人 vs 外国人） 20

Table 3-4 RUX 群における PK パラメータ（D2301 試験，日本人 vs 外国人） 21
Table 3-5 RUX 群におけるトラフ濃度（D2301 試験，日本人 vs 外国人） 22
Table 3-6 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（D2301 試験，日本人 vs 外国人） 23
Table 3-7 母集団薬物動態解析における Final model のパラメータ 25

図一覧

Figure 2-1 RUX の血漿中濃度推移（C2301 試験） 9
Figure 2-2 RUX の血漿中濃度推移（D2301 試験） 14
Figure 3-1 急性 GVHD 患者と慢性 GVHD 患者での血漿中濃度の比較 27
Figure 3-2 BSA の違いによる血漿中濃度の比較（< 1.5 m^2 vs ≥ 1.5 m^2） 28
Figure 3-3 外国人と日本人での血漿中濃度の比較 29
Figure 3-4 曝露量と ORR に関するロジスティック回帰分析（C2301 試験） 31
Figure 3-5 曝露量と OS の関係（C2301 試験） 33
Figure 3-6 曝露量と ORR に関するロジスティック回帰分析（D2301 試験） 34
Figure 3-7 曝露量と FFS の関係（D2301 試験） 35
Figure 3-8 曝露量と感染症の関係（C2301 試験） 36
Figure 3-9 曝露量と出血性事象の関係（C2301 試験） 37
Figure 3-10 曝露量と感染症の関係（D2301 試験） 38
Figure 3-11 曝露量と出血性事象の関係（D2301 試験） 38
Figure 3-12 Semi-mechanistic life-span model の模式図 39
Figure 3-13 急性 GVHD 患者に RUX 投与後の血小板数の推移に関する VPC 41

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）
AESI	adverse event of special interest	臨床的に注目すべき有害事象
AIC	Akaike Information Criteria	-
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	aspartate aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration time curve	濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the concentration time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable time	ゼロ時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the concentration time curve over a dosing interval	1 投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BAT	best available therapy	-
BIC	Bayesian Information Criteria	-
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
Cave	average concentration	平均濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal concentration	最高濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DOR	duration of response	奏効期間
DRR	durable response rate	持続する奏効率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FFS	failure-free survival	治療成功生存期間
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
MAGIC	Mount Sinai Acute GVHD International Consortium	-
MDRD	modification of diet in renal disease	-
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
mLSS	Modified Lee Symptom Scale	修正版 LEE 症状スケール
NA	not available	-
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	-
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PV	polycythemia vera	真性多血症
QD	quaque die	1 日 1 回
RUX	ruxolitinib	ルキソリチニブ
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価

1 背景及び概観

RUX の移植片対宿主病（GVHD）に対する臨床開発では，12 歳以上のステロイド抵抗性のグレード II から IV の急性 GVHD 患者を対象とした外国第 II 相試験（INCB 18424-271 試験，以下 271 試験）及び国際共同第 III 相試験（CINC424C2301 試験，以下 C2301 試験）を実施した。また 12 歳以上のステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性 GVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CINC424D2301 試験，以下 D2301 試験）を実施した（Table 1-1）。

RUX の薬物動態に関して各試験で検討するとともに，3 試験のデータを併合した母集団 PK 解析を行い共変量の探索を行った。また曝露量と有効性及び安全性の関係について第 III 相試験の結果を解析し検討した。安全性との関係については，血漿中濃度と血小板数の推移の関係についても母集団 PK/PD モデルを用いて検討した。

Table 1-1 臨床薬理に関する試験一覧

試験番号	相	試験の目的	試験デザイン	対象	投与量*	被験者数**	製剤	資料区分 (資料番号)
外国試験								
271	第 II 相	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群	ステロイド抵抗性急性 GVHD	RUX 5 mg BID (Day 1～3) 10 mg BID (Day 4～) a)	70/71	錠剤 (5 mg)	参考 (5.3.5.2-1)
国際共同試験								
C2301	第 III 相	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	ステロイド抵抗性急性 GVHD	RUX 10 mg BID 又は BAT	308/309 (30)	錠剤 (5 mg)	評価 (5.3.5.1-1)
D2301	第 III 相	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	ステロイド抵抗性慢性 GVHD	RUX 10 mg BID 又は BAT	324/329 (37) b)	錠剤 (5 mg)	評価 (5.3.5.1-2)

*: 食事条件にかかわらず投与（271 試験では PK 採血日は空腹時投与），**:目標/FAS 被験者数（日本人 FAS 被験者数），a) 10 mg BID に増量可，b) 主要解析での被験者数

2 個々の試験結果の要約

2.1 患者における試験

2.1.1 271 試験

ステロイド抵抗性の急性 GVHD 患者を対象とした本試験では，初回用量 5 mg BID で投与を開始し，10 mg BID まで増量可能とした（2.7.6-4.2.1 項）。12 歳以上の被験者の組入れを可能とし

たが 18 歳未満の被験者は試験に組み入れられなかった。PK 採血に関しては，Day 1，7，及び 14 でそれぞれ投与前及び投与後（1 時間及び 2 時間並びに 4～8 時間の間の 1 時点の計 3 点）で PK 評価用の少数点サンプリングを実施した。得られた血漿中未変化体濃度を，RUX の初回承認申請時に提出した MF 患者を対象とした第 I／II 相試験（251 試験）及び第 III 相試験（351 試験）のデータと併合し母集団薬物動態解析を行い，急性 GVHD 患者と MF 患者で薬物動態を比較するとともに共変量を探索した。なお，251 試験及び 351 試験ではほとんどの被験者で初回用量が 10～25 mg BID であり，20～25 mg BID まで増量した。また 251 試験では 25，50，100，及び 200 mg QD 投与も実施した。PK 採血は，経時的な頻回サンプリング（251 試験）及び少数点サンプリング（251 試験及び 351 試験）を実施した。

解析には本試験から 71 名（646 の血漿中濃度）及び MF 患者の 2 試験から 272 名（2193 の血漿中濃度）のデータが含まれ，全体として 54.5%が男性，92%が白人，年齢（範囲）は 18～87 歳であった。体重及び BMI の中央値はそれぞれ 73.6 kg 及び 24.9 kg/m^2 であった。

解析は非線形混合効果モデル解析ソフト NONMEM（version 7.4.1）で行い，ラグタイムのある一次吸収を伴う線形の 2-コンパートメントモデルを用い，吸収速度定数（Ka），ラグタイム（ALAG1），見かけの経口クリアランス（CL/F），中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F），及び組織コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）を推定した。

共変量の検討では，Ka，CL/F，Vc/F，及び Vp/F に及ぼす以下の因子の影響を検討した。被験者背景（年齢，体重，BMI，性別，人種），ベースラインの血小板，疾患，腎機能障害（MDRD criteria），肝機能障害（NCI ODWG criteria），MAGIC ガイドラインによるベースライングレード及び肝臓・皮膚・上部消化管・下部消化管での臓器障害，並びに，臨床検査値（クレアチニンクリアランス，アルブミン，総ビリルビン，ALP，ALT）を時間に依存しない因子として検討した。また併用薬（CYP3A4/2C9 阻害剤及び誘導剤，抗サイトメガロウイルス薬，抗真菌薬，プレドニゾン）及び各評価時点での MAGIC ガイドラインによるグレード及び臓器障害を時間に依存する因子として検討した。

これまで MF 患者で認められていた Vc/F に対する体重の影響，CL/F に対する性別の影響のほかに，吸収速度（Ka）に関しては MF 患者に比べグレード II～IV の急性 GVHD 患者で緩やかであると考えられた（MF 患者の 28%）。CL/F に関しては，MF 患者に比べて急性 GVHD 患者で低く（MF 患者の 66.7%），急性 GVHD 患者の中でもグレード IV の被験者ではその他のグレードの被験者に比べて CL/F は低いと考えられた（その他のグレードの被験者の 72.8%）。また急性 GVHD 患者の CL/F は肝病変の stage によって減少し，肝病変がない被験者に比べ Stages 1～3 及び Stage 4 の被験者の CL/F はそれぞれ 67.4%及び 18.5%と考えられた。併用薬に関しては，中等度及び強力な CYP3A4 阻害剤により CL/F は 15.4%減少すると考えられた。

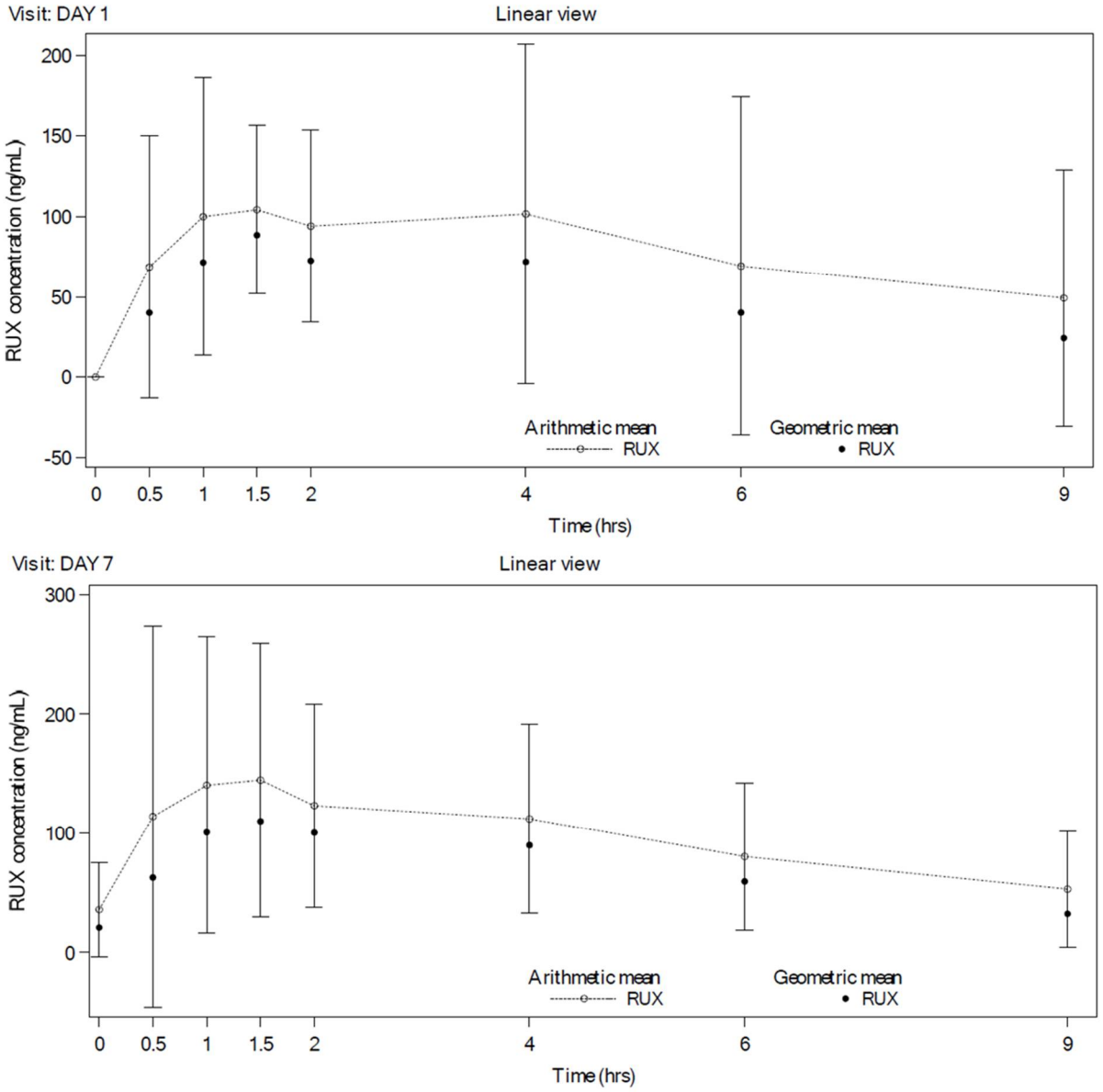
2.1.2 C2301 試験

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 10 mg BID で投与を開始した本試験では，RUX 群の成人被験者 22 名と青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）4 名において，Day 1 及び Day 7 で投与前，投与後 0.5，1.0，1.5，2，4，6，及び 9 時間に PK 採血を実施した（頻回サンプリング）。またこれらの被験者では Week 2，3，4，6，8，16，及び 24 の投与前及び投与後 2 時間でも PK 採血を実施した（少数点サンプリング）。その他の RUX 群の被験者では Day 1，7，Week 2，3，4，6，8，16，及び 24 で少数点サンプリングを実施した。同様に，BAT を受けたのち RUX 投与に切り替えた RUX crossover の被験者でも頻回サンプリング（成人被験者 1 名と青少年被験者 1 名）及び少数点サンプリングを実施した。

Day 1 及び Day 7 における RUX の血漿中濃度推移をFigure 2-1に示す（RUX 群及び RUX crossover の被験者を含む）。両評価日で血漿中濃度の時間推移に大きな違いはなかった。また RUX 群における青少年被験者及び成人被験者の PK パラメータ，並びに，両被験者のパラメータを合計した結果をTable 2-1に示す。青少年被験者の曝露量（Cmax，AUClast，AUCtau，及び AUCinf）の個別値の範囲は，成人被験者の個別値の範囲内であった。Tmax 及び T1/2 も両被験者で明らかな違いはなかった。青少年被験者と成人被験者を合計したパラメータ値は，Day 1 及び Day 7 で Cmax（幾何平均）がそれぞれ 118 ng/mL 及び 137 ng/mL，Tmax（中央値）がそれぞれ 1.59 時間及び 1.57 時間，AUClast（幾何平均）がそれぞれ 511 ng·h/mL 及び 641 ng·h/mL，T1/2（幾何平均）がそれぞれ 1.85 時間及び 1.99 時間であった。

また RUX 群におけるトラフ濃度をTable 2-2に示す。投与開始後，青少年被験者の個別値の範囲（0～135 ng/mL）は成人被験者の個別値（0～209 ng/mL）の範囲内で，両被験者を合計したトラフ濃度は Week 1 には定常状態に達したと考えられ幾何平均（3 名以上の幾何平均）で 14.4～21.4 ng/mL であった。また少数例ではあるが RUX crossover の被験者で PK パラメータ（Table 2-3）及びトラフ値（Table 2-4）が得られ，個別値は RUX 群の個別値の範囲内であり，RUX 群の結果と明らかな違いはなかった。

Figure 2-1 RUX の血漿中濃度推移（C2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-Figure 14.2-3.2.2

平均値（○）±標準偏差及び幾何平均（●），RUX 群及び RUX crossover の被験者を含む。

Table 2-1 RUX 群における PK パラメータ（C2301 試験）

	Day 1			Day 7		
パラメータ	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cmax (ng/mL)	167.7 (56.0)	110.7 (71.5)	118 (70.4)	155.2 (8.7)	135.5 (87.0)	137.1 (82.0)
	[111-357]	[20.8-580]	[20.8-580]	[146-165]	[33.8-744]	[33.8-744]
	n=4	n=22	n=26	n=2	n=21	n=23
Tmax (h)	1.058	1.767	1.592	2.875	1.517	1.567
	[0.5167-2.017]	[1.017-4.117]	[0.5167-4.117]	[1.75-4.00]	[0.5-4.083]	[0.5-4.083]
	n=4	n=22	n=26	n=2	n=21	n=23
AUClast (ng·h/mL)	610.9 (47.0)	494.6 (104.6)	511 (95.7)	637.8 (19.9)	641.6 (88.3)	641.3 (83.2)
	[365.5-963]	[63.82-4484]	[63.82-4484]	[554.8-733.2]	[115.5-3064]	[115.5-3064]
	n=4	n=22	n=26	n=2	n=21	n=23
AUCinf or AUCtau (ng·h/mL)*	535.1 (40.2)	450.6 (82.4)	470.4 (71.2)	561.6	723 (102.5)	713.4 (98.8)
	[377.5-811.1]	[127.7-1247]	[127.7-1247]		[119.3-3621]	[119.3-3621]
	n=3	n=9	n=12	n=1	n=18	n=19
T1/2 (h)	1.427 (27.0)	2.021 (34.8)	1.852 (35.8)	1.13	2.13 (23.5)	1.985 (31.0)
	[1.137-1.909]	[1.181-3.497]	[1.137-3.497]		[1.394-2.729]	[1.13-2.729]
	n=3	n=9	n=12	n=1	n=8	n=9
CL/F (L/h)	18.69 (40.2)	22.19 (82.4)	21.26 (71.2)	17.81	24.11 (96.6)	23.31 (89.4)
	[12.33-26.49]	[8.021-78.3]	[8.021-78.3]		[9.846-83.81]	[9.846-83.81]
	n=3	n=9	n=12	n=1	n=8	n=9

Source: 5.3.5.1-1-Table 14.2-3.3.1

幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］, Tmax は中央値［最小値-最大値］

*: Day 1 (AUCinf), Day 7 (AUCtau)

Table 2-2 RUX 群におけるトラフ濃度（C2301 試験）

評価日	青少年	成人	合計
Day 1 (0h)	0	0	0
	[0-0]	[0-0]	[0-0]
	n=4	n=118	n=122
Week 1 (0h)	5.04 (4662.9)	19.2 (180.8)	18.8 (189.9)
	[0.710-35.8]	[0-202]	[0-202]
	n=2	n=111	n=113
Week 2 (0h)	115 (NA)	18.6 (180.6)	19.0 (183.0)
	[0-115]	[0.826-149]	[0-149]
	n=2	n=89	n=91
Week 3 (0h)	7.41 (70020.8)	19.4 (174.0)	18.8 (197.8)
	[0.573-95.8]	[0-158]	[0-158]
	n=2	n=61	n=63
Week 4 (0h)	57.5 (92.7)	20.4 (176.4)	21.4 (176.5)
	[28.6-135]	[0-209]	[0-209]
	n=3	n=63	n=66
Week 6 (0h)	37.3 (58.1)	13.5 (189.0)	14.4 (186.0)
	[25.5-54.7]	[1.86-155]	[1.86-155]

評価日	青少年	成人	合計
	n=2	n=32	n=34
Week 8 (0h)	110	14.4 (198.4)	15.4 (208.1)
		[0-114]	[0-114]
	n=1	n=33	n=34
Week 16 (0h)	NA	16.4 (87.9)	16.4 (87.9)
		[0-56.4]	[0-56.4]
		n=9	n=9
Week 24 (0h)	NA	45.9	45.9
		n=1	n=1

Source: 5.3.5.1-1-Table 14.2-3.4.1

濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

Table 2-3 RUX crossover の被験者における PK パラメータ（C2301 試験）

	Day 1			Day 7		
パラメータ	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cmax (ng/mL)	149	120	133.7 (15.4)	363	132	218.9 (81.7)
			[120-149]			[132-363]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=1	n=2
Tmax (h)	4.00	1.00	2.50	1.533	4.00	2.767
			[1.00-4.00]			[1.533-4.00]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=1	n=2
AUClast (ng·h/mL)	710.5	467.1	576.1 (30.3)	2010	570.9	1071 (109.9)
			[467.1-710.5]			[570.9-2010]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=1	n=2
AUCinf or AUCtau (ng·h/mL)*	NA	552.2	552.2	2285	NA	2285
		n=1	n=1	n=1		n=1
T1/2 (h)	NA	2.965	2.965	NA	NA	NA
		n=1	n=1			
CL/F (L/h)	NA	18.11	18.11	NA	NA	NA
		n=1	n=1			

Source: 5.3.5.1-1-Table 14.2-3.3.1

幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，Tmax は中央値［最小値-最大値］

*: Day 1 (AUCinf), Day 7 (AUCtau)

Table 2-4 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（C2301 試験）

評価日	青少年	成人	合計
Day 1 (0h)	0	0	0
		[0-0]	[0-0]
	n=1	n=27	n=28
Week 1 (0h)	134	29.3 (171.7)	31.2 (175.8)

評価日	青少年	成人	合計
		[0-186]	[0-186]
	n=1	n=27	n=28
Week 2 (0h)	156	20.8 (217.5)	22.8 (231.1)
		[0-158]	[0-158]
	n=1	n=22	n=23
Week 3 (0h)	NA	18.2 (172.9)	18.2 (172.9)
		[2.38-101]	[2.38-101]
		n=18	n=18
Week 4 (0h)	NA	19.4 (171.4)	19.4 (171.4)
		[2.69-143]	[2.69-143]
		n=19	n=19
Week 6 (0h)	NA	15.2 (259.3)	15.2 (259.3)
		[2.32-124]	[2.32-124]
		n=11	n=11
Week 8 (0h)	NA	26.8 (159.9)	26.8 (159.9)
		[0-75.5]	[0-75.5]
		n=9	n=9
Week 16 (0h)	NA	18.7 (107.3)	18.7 (107.3)
		[5.95-49.5]	[5.95-49.5]
		n=5	n=5

Source: 5.3.5.1-1-Table 14.2-3.4.1
濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

2.1.3 D2301 試験

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 10 mg BID で投与を開始した本試験では，RUX 群の成人被験者 17 名と青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）3 名において，Cycle 1（1 サイクル：28 日間）の Day 1 及び Day 15 で投与前，投与後 0.5，1.0，1.5，4，6，及び 9 時間に PK 採血を実施した（頻回サンプリング）。またこれらの被験者では Cycle 2，7，及び 39 の Day 1 の投与前及び投与後 1.5 時間でも PK 採血を実施した（少数点サンプリング）。その他の RUX 投与被験者（BAT を受けたのち RUX 投与に切り替えた RUX crossover の被験者を含む）では Cycle 1 の Day 1 及び Day 15，並びに，Cycle 2，7，及び 39 の Day 1 で少数点サンプリングを実施した。

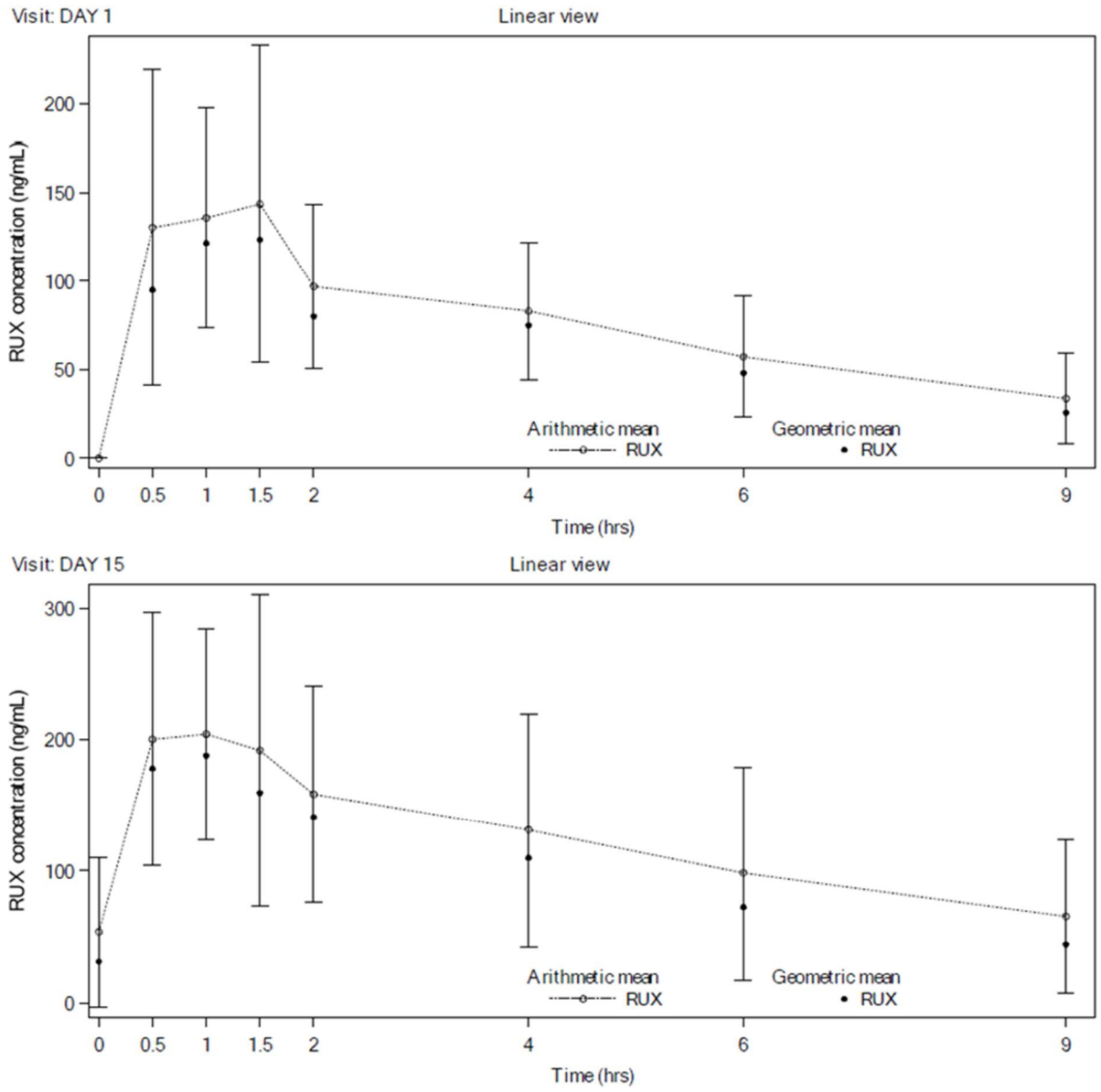
Day 1 及び Day 15 における RUX の血漿中濃度推移をFigure 2-2に示す。両評価日で血漿中濃度の時間推移に大きな違いはなかった。また RUX 群における青少年被験者及び成人被験者の PK パラメータ，並びに，両被験者のパラメータを合計した結果をTable 2-5に示す。青少年被験者の曝露量（Cmax，AUClast，AUCtau，及び AUCinf）の個別値の範囲は，成人被験者の個別値の範囲内であった。Tmax 及び T1/2 も両被験者で明らかな違いはなかった。青少年被験者と成人被験者を合計したパラメータ値は，Day 1 及び Day 15 で Cmax（幾何平均）がそれぞれ 167 ng/mL 及び 215 ng/mL，Tmax（中央値）がそれぞれ 0.833 時間及び 1.00 時間，AUClast（幾何平均）がそ

れぞれ 636 ng·h/mL 及び 945 ng·h/mL，T1/2（幾何平均）がそれぞれ 2.40 時間及び 2.32 時間であった。

RUX 群におけるトラフ濃度をTable 2-6に示すが，青少年被験者の個別値の範囲（5.41～189 ng/mL）は成人被験者の個別値（0～217 ng/mL）の範囲内で，両被験者を合計したトラフ濃度は Cycle 1 Day 8 には定常状態に達したと考えられ幾何平均（3 名以上の幾何平均）は 12.2～34.5 ng/mL であった。RUX crossover の被験者でのトラフ値をTable 2-7に示すが，RUX 群の結果と同様であった。

なお RUX 群に含まれた日本人被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）はランダム化時点で正確には 1[redacted]歳（青少年）であったが，[redacted]であったために 1[redacted]歳（成人）として試験に組み入れられ，治験総括報告書の解析でも成人として扱われたことから（5.3.5.1-2-Section 10.4.1），本申請資料でも成人被験者として扱った結果を示している。この被験者で得られた PK パラメータは Day 1 及び Day 15 で，Cmax が 312 ng/mL 及び 451 ng/mL，AUClast が 1400 ng·h/mL 及び 2190 ng·h/mL であり（5.3.5.1-2-Listing 16.2.6-3.1），Table 2-5に示す成人被験者の結果，並びに，青少年被験者及び成人被験者の合計において Day 1 及び Day 15 の Cmax の最大値，並びに，Day 1 の AUClast の最大値であった。この被験者を青少年被験者として扱った場合，パラメータの個別値の範囲は，Day 1 の Cmax で青少年被験者が 152～312 ng/mL，成人被験者が 67.8～304 ng/mL，Day 15 の Cmax で青少年被験者が 253～451 ng/mL，成人被験者が 95.5～401 ng/mL，Day 1 の AUClast で青少年被験者が 595～1400 ng·h/mL，成人被験者が 313～1180 ng·h/mL となり，いずれのパラメータでも青少年被験者と成人被験者で大きな違いはない。同被験者のトラフ濃度に関しては Cycle 1 Day 15 で 188 ng/mL，Cycle 2 Day 1 で 174 ng/mL，Cycle 7 Day 1 で 20.6 ng/mL が得られており（5.3.5.1-2-Listing 16.2.6-3.2），この被験者を青少年として扱った場合でも各採血日における青少年被験者の個別値は成人被験者の個別値の範囲内となる。以上のことから，この被験者のデータの取扱いの違いは評価結果に影響しないと考えられた。

Figure 2-2 RUX の血漿中濃度推移（D2301 試験）



Source: 5.3.5.1-2-Figure 14.2-3.1

平均値（○）±標準偏差及び幾何平均（●）

Table 2-5 RUX 群における PK パラメータ（D2301 試験）

	Day 1			Day 15		
パラメータ	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cmax (ng/mL)	193 (25.1)	163 (41.5)	167 (39.3)	271 (6.2)	204 (53.3)	215 (48.8)
	[152-249]	[67.8-312]	[67.8-312]	[253-286]	[95.5-451]	[95.5-451]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
Tmax (h)	0.500	1.00	0.833	0.500	1.07	1.00
	[0.483-1.00]	[0.417-4.08]	[0.417-4.08]	[0.483-1.00]	[0.417-2.00]	[0.417-2.00]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
AUClast (ng·h/mL)	711 (15.6)	624 (44.0)	636 (40.8)	878 (23.2)	961 (62.7)	945 (56.1)
	[595-783]	[313-1400]	[313-1400]	[711-1120]	[450-2720]	[450-2720]
	n=3	n=17	n=20	n=3	n=13	n=16
AUCinf or AUCtau (ng·h/mL)*	740 (20.9)	619 (35.2)	642 (32.7)	814 (13.5)	602 (15.6)	656 (20.4)
	[639-857]	[381-1000]	[381-1000]	[740-896]	[485-724]	[485-896]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7
T1/2 (h)	2.46 (13.0)	2.39 (32.5)	2.40 (28.9)	2.17 (1.1)	2.38 (23.6)	2.32 (19.8)
	[2.25-2.70]	[1.53-3.58]	[1.53-3.58]	[2.15-2.18]	[1.59-2.84]	[1.59-2.84]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7
CL/F (L/h)	13.5 (20.9)	16.1 (35.2)	15.6 (32.7)	12.3 (13.5)	16.6 (15.6)	15.2 (20.4)
	[11.7-15.6]	[9.97-26.2]	[9.97-26.2]	[11.2-13.5]	[13.8-20.6]	[11.2-20.6]
	n=2	n=8	n=10	n=2	n=5	n=7

Source: 5.3.5.1-2-Table 14.2-4.1

幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］, Tmax は中央値［最小値-最大値］

*: Day 1 (AUCinf), Day 15 (AUCtau)

Table 2-6 RUX 群におけるトラフ濃度（D2301 試験）

評価日	青少年	成人	合計
Cycle 1 Day 1 (0h)	0	0	0
	[0-0]	[0-0]	[0-0]
	n=4	n=120	n=124
Cycle 1 Day 8 (0h)	NA	28.8 (139.4)	28.8 (139.4)
		[5.50-174]	[5.50-174]
		n=23	n=23
Cycle 1 Day 15 (0h)	17.1 (94.2)	32.4 (174.2)	31.6 (171.8)
	[9.03-53.3]	[0-217]	[0-217]
	n=4	n=100	n=104
Cycle 1 Day 22 (0h)	NA	32.1 (108.5)	32.1 (108.5)
		[4.18 -139]	[4.18 -139]
		n=19	n=19
Cycle 2 Day 1 (0h)	28.4 (170.6)	32.8 (140.5)	32.6 (140.3)
	[5.41-75.8]	[0-183]	[0-183]
	n=4	n=96	n=100
Cycle 3 Day 1 (0h)	NA	30.9 (108.6)	30.9 (108.6)
		[4.39-87.7]	[4.39-87.7]
		n=12	n=12

評価日	青少年	成人	合計
Cycle 4 Day 1 (0h)	NA	12.2 (238.5) [1.77-64.0] n=10	12.2 (238.5) [1.77-64.0] n=10
Cycle 5 Day 1 (0h)	NA	14.9 (715.9) [1.17-163] n=6	14.9 (715.9) [1.17-163] n=6
Cycle 6 Day 1 (0h)	NA	26.6 (115.0) [0-71.4] n=7	26.6 (115.0) [0-71.4] n=7
Cycle 7 Day 1 (0h)	59.9 (122.1) [22.0-189] n=4	33.3 (102.2) [0-188] n=64	34.5 (104.1) [0-189] n=68
Cycle 12 Day 1 (0h)	NA	75.6 n=1	75.6 n=1

Source: 5.3.5.1-2-Table 14.2-4.3
濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

Table 2-7 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（D2301 試験）

評価日	青少年	成人	合計
Cycle 1 Day 1 (0h)	0 [0-0] n=3	0 [0-0] n=32	0 [0-0] n=35
Cycle 1 Day 15 (0h)	31.8 (83.3) [20.0-93.8] n=4	30.5 (185.8) [1.14-364] n=30	30.6 (170.2) [1.14-364] n=34
Cycle 2 Day 1 (0h)	19.7 (98.5) [7.90-39.1] n=3	32.7 (120.4) [0-239] n=32	31.3 (118.4) [0-239] n=35
Cycle 7 Day 1 (0h)	50.0 (83.3) [29.9-83.5] n=2	31.6 (102.7) [10.8-193] n=14	33.5 (99.0) [10.8-193] n=16

Source: 5.3.5.1-2-Table 14.2-4.3
濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 青少年被験者における薬物動態

C2301 試験及び D2301 試験では，12 歳以上の青少年被験者も組み入れて薬物動態，有効性，及び安全性を検討した。RUX は主に CYP3A4 によって，また CYP3A4 に比べ寄与率は小さいが CYP2C9 によっても代謝を受け消失する。これらの代謝酵素の発現量は青少年と成人で大きく異

ならないと考えられる［成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（令和 2 年 6 月 30 日，事務連絡）］。両試験では，さらに本薬に関する以下の点を考慮して，青少年被験者の開始用法用量は成人と同じ 10 mg BID とした。

- 悪性腫瘍被験者 49 名を対象に実施した第 I 相試験の結果，検討した用量（15 mg/m^2 BID～50 mg/m^2 BID）で安全性及び忍容性は良好であった。また 2～21 歳の被験者 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，曝露量にも大きな違いが生じないことが示唆された。
- 体重に基づきクリアランスを予測するアロメトリー法及び生理学的薬物動態モデルにより曝露量を予測した。生理学的モデルについては，本薬の分配係数や酸解離定数等の物理化学的データ，蛋白結合率等の *in vitro* データ，及び血流や代謝酵素発現量等の生理条件を考慮して成人患者での血漿中濃度推移を説明できるモデルを構築した。そして同モデルの生理学的条件を小児の条件とすることで小児患者のモデルを構築した。アロメトリー法及び生理学的薬物動態モデルのいずれによるシミュレーションでも，12～18 歳の被験者に RUX10 mg BID を投与した際の曝露量は，成人被験者に 10 mg BID を投与した場合と同程度であることが予測された（5.3.2.3-1-DMPK R1800133）。

C2301 試験及び D2301 試験の結果，青少年と成人で Cmax，AUC，及びトラフ濃度に明らかな違いはなかった（2.1.2 項及び 2.1.3 項）。また 3.1.4 項に示す母集団薬物動態解析で BSA の違いによる血漿中濃度への影響はみられず，成人被験者と青少年被験者での body size の違いによる血漿中濃度への明らかな影響はないと考えられる。

3.1.2 急性及び慢性 GVHD 患者における薬物動態

急性 GVHD 患者を対象とした C2301 試験と慢性 GVHD 患者を対象とした D2301 試験で PK パラメータを比較した。その結果，初回投与後の Cmax，AUClast，及び AUCinf（青少年及び成人被験者を合計した幾何平均）については，C2301 試験及び D2301 試験で Cmax がそれぞれ 118 ng/mL 及び 167 ng/mL，AUClast がそれぞれ 511 ng·h/mL 及び 636 ng·h/mL，AUCinf がそれぞれ 470 ng·h/mL 及び 642 ng·h/mL と D2301 試験で値が高い傾向がみられた。一方，反復投与後の定常状態では C2301 試験（Day 7）及び D2301 試験（Day 15）で Cmax がそれぞれ 137 ng/mL 及び 215 ng/mL，AUClast がそれぞれ 641 ng·h/mL 及び 945 ng·h/mL，AUCtau がそれぞれ 713 ng·h/mL 及び 656 ng·h/mL で，Cmax 及び AUClast の幾何平均は D2301 試験で高かったが，AUCtau は C2301 試験で高かった。また D2301 試験の初回及び反復投与後の各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（2.1.2 項及び 2.1.3 項）。

RUX 群でのトラフ濃度に関しても幾何平均（青少年及び成人被験者を合計した 3 名以上の幾何平均）は C2301 試験で 14.4～21.4 ng/mL，D2301 試験で 12.2～34.5 ng/mL と，D2301 試験で高

い傾向がみられたが，個別値の範囲は C2301 試験で 0～209 ng/mL，D2301 試験で 0～217 ng/mL であり，両試験で同様であった。RUX crossover の被験者のトラフ値に関しても，D2301 試験の 1 名（Cycle 1 Day 15）で 364 ng/mL と比較的高い濃度が認められたほかは，両試験で同様な結果であった。また 3.1.4 項の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みられず，両 GVHD 患者で PK に大きな違いはないと考えられた（2.1.2 項及び 2.1.3 項）。

3.1.3 民族間比較

C2301 試験における日本人と外国人の PK パラメータをTable 3-1に示す。また RUX 群及び RUX crossover の被験者のそれぞれのトラフ濃度についても，日本人と外国人に分けてTable 3-2及びTable 3-3に示す。日本人で頻回サンプリングは成人 1 名で実施し PK パラメータが得られた。外国人の結果では，青少年被験者の Cmax 及び AUC（AUClast，AUCinf，及び AUCtau）の個別値の範囲は成人被験者の個別値の範囲内であり，日本人の Cmax 及び AUC は外国人（青少年及び成人の合計）の個別値の範囲内であった。

トラフ濃度に関しても，日本人については成人被験者の結果が得られた。RUX 群の外国人の結果では，青少年被験者のトラフ濃度の個別値の範囲は成人の範囲内であり，日本人のトラフ濃度の個別値の範囲（0.801～106 ng/mL）は外国人の個別値の範囲内（0～209 ng/mL）であった。RUX crossover の被験者のトラフ濃度に関しても同様な結果であった。

Table 3-1 RUX 群における PK パラメータ（C2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人	外国人		
パラメータ	成人	青少年	成人	合計
Day 1				
Cmax (ng/mL)	99.9	168 (56.0)	111 (73.6)	119 (72.1)
		[111-357]	[20.8-580]	[20.8-580]
	n=1	n=4	n=21	n=25
Tmax (h)	2.13	1.06	1.60	1.58
		[0.517-2.02]	[1.02-4.12]	[0.517-4.12]
	n=1	n=4	n=21	n=25
AUClast (ng·h/mL)	398	611 (47.0)	500 (108.0)	516 (98.2)
		[366-963]	[63.8-4480]	[63.8-4480]
	n=1	n=4	n=21	n=25
AUCinf (ng·h/mL)	NA	535 (40.2)	451 (82.4)	470 (71.2)
		[378-811]	[128-1250]	[128-1250]
		n=3	n=9	n=12
T1/2 (h)	NA	1.43 (27.0)	2.02 (34.8)	1.85 (35.8)
		[1.14-1.91]	[1.18-3.50]	[1.14-3.50]
		n=3	n=9	n=12
CL/F (L/h)	NA	18.7 (40.2)	22.2 (82.4)	21.3 (71.2)

	日本人	外国人		
パラメータ	成人	青少年	成人	合計
		[12.3-26.5]	[8.02-78.3]	[8.02-78.3]
		n=3	n=9	n=12
Day 7				
Cmax (ng/mL)	89.0	155 (8.7)	138 (89.0)	140 (83.5)
		[146-165]	[33.8-744]	[33.8-744]
	n=1	n=2	n=20	n=22
Tmax (h)	2.00	2.88	1.51	1.54
		[1.75-4.00]	[0.500-4.08]	[0.500-4.08]
	n=1	n=2	n=20	n=22
AUClast (ng·h/mL)	599	638 (19.9)	644 (91.3)	643 (85.7)
		[555-733]	[115-3060]	[115-3060]
	n=1	n=2	n=20	n=22
AUCtau (ng·h/mL)	826	562	717 (106.9)	708 (102.7)
			[119-3620]	[119-3620]
	n=1	n=1	n=17	n=18
T1/2 (h)	NA	1.13	2.13 (23.5)	1.98 (31.0)
			[1.39-2.73]	[1.13-2.73]
		n=1	n=8	n=9
CL/F (L/h)	NA	17.8	24.1 (96.6)	23.3 (89.4)
			[9.85-83.8]	[9.85-83.8]
		n=1	n=8	n=9

Source: 5.3.5.3-7-Table 14.2-3.3.1a

幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］, Tmax は中央値［最小値-最大値］

Table 3-2 RUX 群におけるトラフ濃度（C2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人	外国人		
評価日	成人	青少年	成人	合計
Day 1 (0h)	0	0	0	0
	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]
	n=7	n=4	n=111	n=115
Week 1 (0h)	7.63 (490.0)	5.04 (4662.9)	20.5 (162.9)	20.0 (172.9)
	[0.801-50.4]	[0.710-35.8]	[0-202]	[0-202]
	n=7	n=2	n=104	n=106
Week 2 (0h)	13.6 (359.8)	115	19.1 (171.4)	19.5 (173.9)
	[1.14-106]	[0-115]	[0.826-149]	[0-149]
	n=7	n=2	n=82	n=84
Week 3 (0h)	14.0 (177.4)	7.41 (70020.8)	20.0 (175.5)	19.3 (201.8)
	[2.02-52.7]	[0.573-95.8]	[0-158]	[0-158]
	n=5	n=2	n=56	n=58
Week 4 (0h)	4.49 (55.7)	57.5 (92.7)	22.1 (169.2)	23.1 (168.9)
	[2.51-6.82]	[28.6-135]	[0-209]	[0-209]
	n=3	n=3	n=60	n=63
Week 6 (0h)	2.21 (7.4)	37.3 (58.1)	15.3 (172.9)	16.1 (169.2)

	日本人	外国人		
評価日	成人	青少年	成人	合計
	[2.10-2.33]	[25.5-54.7]	[1.86-155]	[1.86-155]
	n=2	n=2	n=30	n=32
Week 8 (0h)	5.28 (73.5)	110	15.5 (201.1)	16.5 (210.3)
	[3.32-8.41]		[0-114]	[0-114]
	n=2	n=1	n=31	n=32
Week 16 (0h)	NA	NA	16.4 (87.9)	16.4 (87.9)
			[0-56.4]	[0-56.4]
			n=9	n=9
Week 24 (0h)	45.9	NA	NA	NA
	n=1			

Source: 5.3.5.3-7- Table 14.2-3.4.1a

濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

Table 3-3 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（C2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人	外国人		
評価日	成人	青少年	成人	合計
Day 1 (0h)	0	0	0	0
	[0-0]		[0-0]	[0-0]
	n=5	n=1	n=22	n=23
Week 1 (0h)	15.3 (559.5)	134	34.8 (114.1)	37.3 (118.8)
	[1.44-123]		[0-186]	[0-186]
	n=5	n=1	n=22	n=23
Week 2 (0h)	4.83 (539.3)	156	24.3 (185.2)	26.7 (196.6)
	[1.31-17.8]		[0-158]	[0-158]
	n=2	n=1	n=20	n=21
Week 3 (0h)	15.7	NA	18.4 (182.9)	18.4 (182.9)
			[2.38-101]	[2.38-101]
	n=1		n=17	n=17
Week 4 (0h)	5.99 (147.4)	NA	22.2 (160.9)	22.2 (160.9)
	[2.80-12.8]		[2.69-143]	[2.69-143]
	n=2		n=17	n=17
Week 6 (0h)	NA	NA	15.2 (259.3)	15.2 (259.3)
			[2.32-124]	[2.32-124]
			n=11	n=11
Week 8 (0h)	NA	NA	26.8 (159.9)	26.8 (159.9)
			[0-75.5]	[0-75.5]
			n=9	n=9
Week 16 (0h)	NA	NA	18.7 (107.3)	18.7 (107.3)
			[5.95-49.5]	[5.95-49.5]
			n=5	n=5

Source: 5.3.5.3-7-Table 14.2-3.4.1a

濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

D2301 試験における日本人と外国人の PK パラメータをTable 3-4に示す。また RUX 群及び RUX crossover の被験者のそれぞれのトラフ濃度についても，日本人と外国人に分けてTable 3-5及びTable 3-6に示す。日本人では青少年及び成人被験者を合せて 3 名で PK パラメータが得られた。外国人の結果では，青少年被験者の Cmax 及び AUC の個別値の範囲は成人の個別値のほぼ範囲内であった。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かった。

RUX 群のトラフ濃度については，日本人及び外国人ともに，青少年被験者の個別値の範囲は成人の個別値のほぼ範囲内であり，日本人と外国人で比較した場合，日本人の個別値の範囲（10.9～196 ng/mL）は外国人の個別値の範囲内（0～217 ng/mL）であった。RUX crossover の被験者のトラフ濃度に関しても，日本人成人 1 名で比較的高い濃度（364 ng/mL）が認められたほかは同様の結果であった。

Table 3-4 RUX 群における PK パラメータ（D2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人			外国人		
パラメータ	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Day 1						
Cmax (ng/mL)	152	308 (1.8)	243 (42.5)	218 (19.3)	150 (35.0)	157 (35.5)
		[304-312]	[152-312]	[190-249]	[67.8-230]	[67.8-249]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=15	n=17
Tmax (h)	0.483	0.592	0.517	0.750	1.00	1.00
		[0.517-0.667]	[0.483-0.667]	[0.500-1.00]	[0.417-4.08]	[0.417-4.08]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=15	n=17
AUClast (ng·h/mL)	595	1090 (36.2)	891 (44.9)	778 (1.0)	579 (39.2)	600 (38.0)
		[850-1400]	[595-1400]	[773-783]	[313-1180]	[313-1180]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=15	n=17
AUCinf (ng·h/mL)	639	1000	801 (32.7)	857	578 (31.1)	607 (32.2)
			[639-1000]		[381-923]	[381-923]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=7	n=8
T1/2 (h)	2.25	3.28	2.71 (27.1)	2.70	2.28 (32.1)	2.33 (30.3)
			[2.25-3.28]		[1.53-3.58]	[1.53-3.58]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=7	n=8
CL/F (L/h)	15.6	9.97	12.5 (32.7)	11.7	17.3 (31.1)	16.5 (32.2)
			[9.97-15.6]		[10.8-26.2]	[10.8-26.2]
	n=1	n=1	n=2	n=1	n=7	n=8
Day 15						
Cmax (ng/mL)	286	356 (34.4)	331 (27.3)	263 (5.6)	184 (49.0)	194 (46.8)
		[281-451]	[281-451]	[253-274]	[95.5-401]	[95.5-401]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=11	n=13
Tmax (h)	0.483	1.28	0.550	0.750	1.07	1.00
		[0.550-2.00]	[0.483-2.00]	[0.500-1.00]	[0.417-2.00]	[0.417-2.00]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=11	n=13

	日本人			外国人		
パラメータ	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
AUClast (ng·h/mL)	849	1860 (23.6)	1430 (51.0)	892 (33.0)	852 (58.0)	858 (53.4)
		[1580-2190]	[849 -2190]	[711-1120]	[450-2720]	[450-2720]
	n=1	n=2	n=3	n=2	n=11	n=13
AUCtau (ng·h/mL)	896	NA	896	740	602 (15.6)	623 (16.3)
					[485-724]	[485-740]
	n=1		n=1	n=1	n=5	n=6
T1/2 (h)	2.18	NA	2.18	2.15	2.38 (23.6)	2.34 (21.5)
					[1.59-2.84]	[1.59 -2.84]
	n=1		n=1	n=1	n=5	n=6
CL/F (L/h)	11.2	NA	11.2	13.5	16.6 (15.6)	16.1 (16.3)
					[13.8-20.6]	[13.5-20.6]
	n=1		n=1	n=1	n=5	n=6

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-4.1j

幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］, Tmax は中央値［最小値-最大値］

Table 3-5 RUX 群におけるトラフ濃度（D2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人			外国人		
評価日	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cycle 1 Day 1 (0h)	0	0	0	0	0	0
	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]
	n=1	n=17	n=18	n=3	n=103	n=106
Cycle 1 Day 8 (0h)	NA	72.4 (18.4)	72.4 (18.4)	NA	26.4 (140.8)	26.4 (140.8)
		[63.7-82.4]	[63.7-82.4]		[5.50-174]	[5.50-174]
		n=2	n=2		n=21	n=21
Cycle 1 Day 15 (0h)	10.9	60.7 (81.3)	54.9 (95.6)	19.9 (112.5)	28.6 (184.6)	28.3 (181.1)
		[17.9-196]	[10.9-196]	[9.03-53.3]	[0-217]	[0-217]
	n=1	n=16	n=17	n=3	n=84	n=87
Cycle 1 Day 22 (0h)	NA	53.4 (229.0)	53.4 (229.0)	NA	30.2 (103.2)	30.2 (103.2)
		[20.5-139]	[20.5-139]		[4.18-84.2]	[4.18-84.2]
		n=2	n=2		n=17	n=17
Cycle 2 Day 1 (0h)	30.2	73.1 (89.7)	68.6 (90.7)	27.8 (259.0)	28.8 (137.0)	28.8 (138.2)
		[17.5-174]	[17.5-174]	[5.41-75.8]	[0-183]	[0-183]
	n=1	n=13	n=14	n=3	n=83	n=86
Cycle 3 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	NA	30.9 (108.6)	30.9 (108.6)
					[4.39-87.7]	[4.39-87.7]
					n=12	n=12
Cycle 4 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	NA	12.2 (238.5)	12.2 (238.5)
					[1.77-64.0]	[1.77-64.0]
					n=10	n=10
Cycle 5 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	NA	14.9 (715.9)	14.9 (715.9)
					[1.17-163]	[1.17-163]
					n=6	n=6
Cycle 6 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	NA	26.6 (115.0)	26.6 (115.0)

	日本人			外国人		
評価日	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
					[0-71.4]	[0-71.4]
					n=7	n=7
Cycle 7 Day 1 (0h)	35.5	63.2 (103.6)	58.8 (97.4)	71.3 (150.9)	30.6 (97.1)	32.0 (101.5)
		[20.6-188]	[20.6-188]	[22.0-189]	[0-155]	[0-189]
	n=1	n=7	n=8	n=3	n=57	n=60
Cycle 12 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	NA	75.6	75.6
					n=1	n=1

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-4.3j

濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

Table 3-6 RUX crossover の被験者におけるトラフ濃度（D2301 試験，日本人 vs 外国人）

	日本人			外国人		
評価日	青少年	成人	合計	青少年	成人	合計
Cycle 1 Day 1 (0h)	0	0	0	0	0	0
	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]	[0-0]
	n=1	n=1	n=2	n=2	n=31	n=33
Cycle 1 Day 15 (0h)	93.8	364	185 (122.8)	22.1 (9.3)	28.0 (165.6)	27.4 (152.0)
			[93.8-364]	[20.0-24.0]	[1.14-191]	[1.14-191]
	n=1	n=1	n=2	n=3	n=29	n=32
Cycle 2 Day 1 (0h)	24.7	239	76.8 (348.4)	17.6 (161.0)	30.6 (109.3)	29.6 (110.2)
			[24.7-239]	[7.90-39.1]	[0-180]	[0-180]
	n=1	n=1	n=2	n=2	n=31	n=33
Cycle 7 Day 1 (0h)	NA	NA	NA	50.0 (83.3)	31.6 (102.7)	33.5 (99.0)
				[29.9-83.5]	[10.8-193]	[10.8-193]
				n=2	n=14	n=16

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.2-4.3j

濃度 ng/mL，幾何平均（幾何 CV%）［最小値-最大値］，濃度値がすべて 0 の場合は中央値［最小値-最大値］

以上，C2301 試験及び D2301 試験の Cmax，AUC，及びトラフ濃度を日本人と外国人で比較した結果，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。

RUX の PK については，これまでに成人の健康被験者，MF 患者，及び PV 患者で検討しており，日本人と外国人で明らかな違いは認められていない。さらに，民族的要因による影響の受けやすさ［外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（平成 10 年 8 月 11 日，医薬審第 672 号）］の観点から RUX の薬物動態には以下の特徴があり，民族的要因の影響を受けにくいと考えられる（1.13.1-1-MF-2.7.2-3.9.3 項）。

- RUX の薬物動態は線形である。
- RUX は主に CYP3A4 により代謝され消失するが CYP2C9 も寄与する（複数の経路で代謝）。また CYP3A4 の代謝活性には民族差を生じる遺伝多型は報告されていない。

- 食事の影響を受けにくい。

3.1.4 項に示す母集団薬物動態解析でも上記の Cmax，AUC，及びトラフ濃度の比較と同様の結果が得られており，日本人と外国人で PK を比較した場合，一定の傾向はなく明らかな違いはないと考えられた。

3.1.4 母集団薬物動態解析

解析では 271 試験，C2301 試験，及び D2301 試験の計 484 名のデータを使用した。性別では男性 291 名，女性 193 名で男性が 60.1%と若干多かった。人種は White 365 名，日本人を含む Asian 63 名，Black or African American 5 名，American Indian or Alaska Native 2 名，Other 20 名，及び Unknown 29 名で，白人（75.4%）とアジア人（13.0%）が主であり，日本人は 38 名（7.9%）であった。年齢（範囲）は 12～73 歳で，体重及び BSA の中央値はそれぞれ 68.5 kg 及び 1.83 m^2 であった。シミュレーションを含む最終的な解析には共変量データが欠測の被験者を除き 482 名のデータを使用した（4771 の血漿中濃度）。

モデル構築は，2.1.1 項の 271 試験で使用したモデルを参考にして行い，まず急性 GVHD 患者（271 試験及び C2301 試験）のデータを使いコンパートメントモデルや共変量を探索し，急性 GVHD 患者の血漿中濃度を説明できるモデルを構築した（final acute GVHD model）。このモデルを慢性 GVHD 患者（D2301 試験）のデータに適用し，慢性 GVHD 患者の血漿中濃度も説明できるモデルを構築し final GVHD model（以下，final model）とした。

解析は非線形混合効果モデル解析ソフト Monolix（version 2019R2）で行い，ラグタイムのある一次吸収を伴う線形の 2-コンパートメントモデルを用い，吸収速度定数（Ka），ラグタイム（Tlag），見かけの経口クリアランス（CL/F），中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F），及び組織コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F），見かけのコンパートメント間クリアランス（Q）を推定した。共変量の検討には以下の因子を含め forward selection の方法で検討した。Body size の指標としては 2.1.1 項の解析では体重を使用したが，体重と BSA が相関を示したため，本解析におけるモデル構築では BSA を使用した。モデルや共変量の選択は，BIC（3 を超える減少でモデル当てはめが改善と判断）及び尤度比検定（$p < 0.05$）を指標に行った。

- 患者背景：年齢，性別，人種，体重，BSA，腎機能（CLcr に基づく腎機能正常又は軽度障害 (CLcr ≥ 60 mL)，中等度障害 (30 mL < CLcr ≤ 59 mL)，重度障害 (15 mL < CLcr ≤ 30 mL)）
- 疾患：重症度（MAGIC ガイドラインによるグレード），急性 GVHD での下部消化管障害，総ビリルビン（急性 GVHD での肝病変の Stages 及び肝機能に関する因子として検討），急性又は慢性 GVHD
- 併用薬（PK サンプリングの 4 日以内の併用の有無）：中程度及び強い CYP3A4 阻害薬，フルコナゾール（CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害薬）

Final model をTable 3-7に示す。パラメータ推定値の相対的標準誤差は，Vp/F の母集団推定値（4.89）に関して 81.8%と大きかったが，その他のパラメータでは比較的小さく精度は良好であった。また Vp/F に関しては個体間変動 SD の推定値が 4.99 と個体間のばらつきが大きかった。

共変量検討の結果，Ka に対して下部消化管障害の影響及び急性と慢性 GVHD での違い，CL/F 及び Vc/F に対して BSA の影響及び急性と慢性 GVHD での違い，Vp/F に対して下部消化管障害の影響が示唆された。その他の因子の影響は認められなかった。

ベースライン時に下部消化管障害がある場合は，下部消化管障害がない場合に比べて Ka が 65%減少（Ka の自然対数値として 1.06 の減少で Ka としては 65%減少）及び Vp/F が 18 倍増大し Cmax が低下する可能性が示唆されるが AUC への影響はない。また急性 GVHD に比べ慢性 GVHD では Ka の 89%増大，Vc/F の 10%減少及び CL/F の 25%減少が考えられたが，Figure 3-1で急性及び慢性 GVHD 患者の血漿中濃度の比較及び VPC（モデルシミュレーション）を行った結果，両患者で血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた。

CL/F 及び Vc/F と BSA の関係については，BSA の増大によりこれらのパラメータ値が増大すると考えられた。そこで CL/F 及び Vc/F に対する BSA の影響について，BSA の平均値（1.5 m^2）を基準に，1.5 m^2 未満と 1.5 m^2 以上の被験者で血漿中濃度の比較及び VPC を行い検討した（Figure 3-2）。なお青少年被験者の BSA は 1.03～2.31 m^2 であった。BSA が 1.5 m^2 以上の被験者に比べ，1.5 m^2 未満の被験者で血漿中濃度（実測値及び予測値の 90 パーセントタイル）が高い傾向がみられたが全体としては同様であった。このことから共変量の検討で CL/F 及び Vc/F に対する BSA の影響が認められたが血漿中濃度への明らかな影響はないと考えられた。

人種に関しては，White，Asian，Black or African American 及び American Indian or Alaska Native で違いの有無について検討したが有意な共変量ではなかった。非アジア人とアジア人で血漿中濃度を比較した結果，慢性 GVHD では非アジア人に比べアジア人で薬物濃度が高い傾向がみられたが，急性 GVHD では同様であった（5.3.3.5-1-Figure 8-2）。また外国人と日本人の比較に関しても，慢性 GVHD では外国人に比べ日本人で薬物濃度が高い傾向がみられたが，急性 GVHD では同様であり，民族間で一定の傾向はなかった（Figure 3-3）。

Table 3-7　母集団薬物動態解析における Final model のパラメータ

パラメータ	母集団推定値			個体間変動 (SD)		
	推定値	標準誤差	相対標準誤差 (%)	推定値	標準誤差	相対標準誤差 (%)
Ka (h^{-1})	3.35	0.951	28.4	1.16	0.128	11
Ka に対する下部消化管障害の影響 [a)]	-1.06	0.291	27.5	-		
Ka に対する慢性 GVHD の影響 [b)]	0.636	0.34	53.4	-		
Tlag (h)	0.195	0.0376	19.3	0.858	0.126	14.7
Vc/F (L) [c)]	17.5	1.16	6.59	0.145	0.00721	4.99
Vc/F に対する BSA の影響 [d)]	1.35	0.0648	4.8	-		

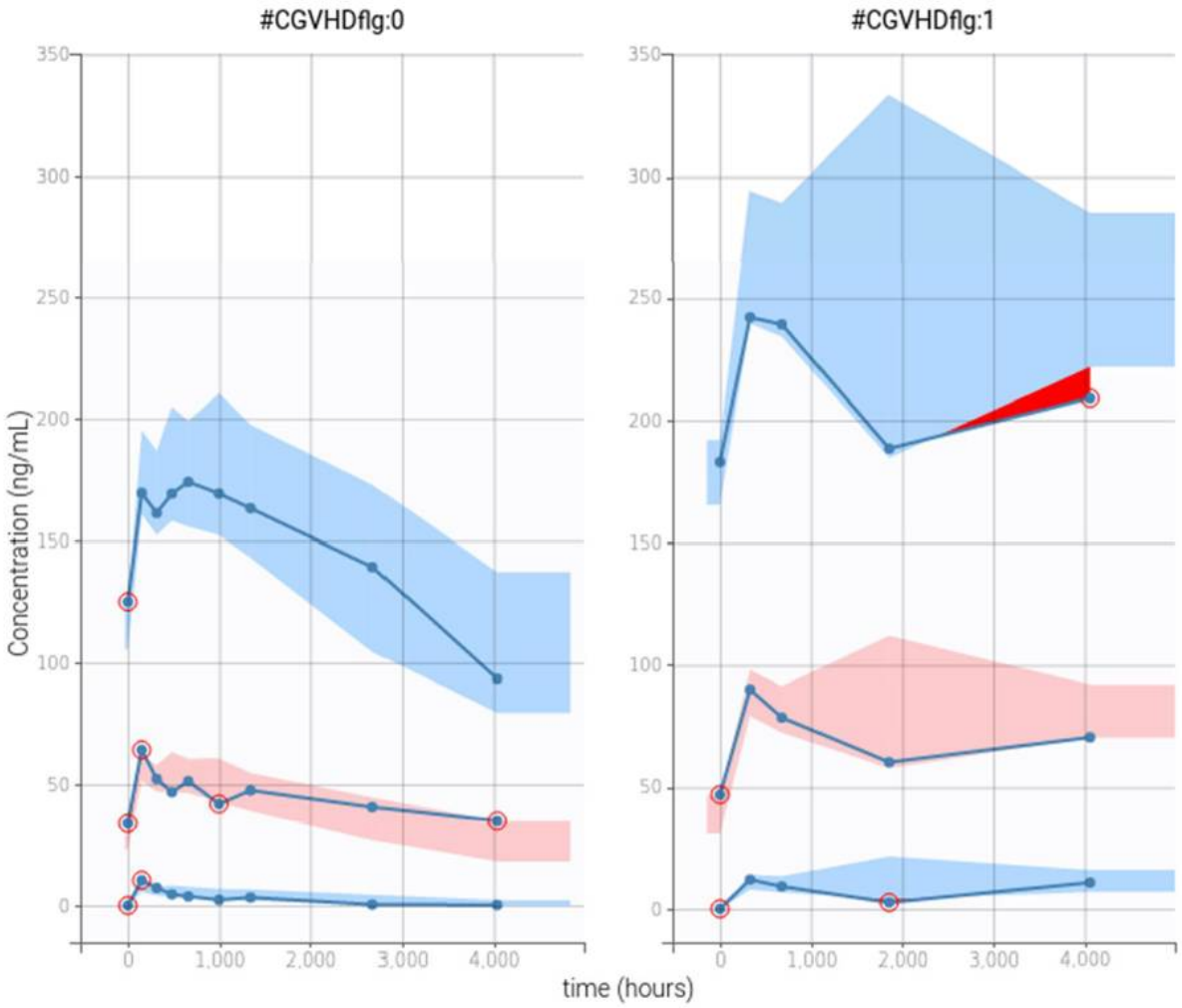
パラメータ	母集団推定値			個体間変動 (SD)		
	推定値	標準誤差	相対標準誤差 (%)	推定値	標準誤差	相対標準誤差 (%)
Vc/F に対する慢性 GVHD の影響 [b)]	-0.103	0.019	18.4	-		
CL/F (L/h) [c)]	6.57	1.47	22.4	0.508	0.0247	4.86
CL/F に対する BSA の影響 [d)]	0.46	0.219	47.7	-		
CL/F に対する慢性 GVHD の影響 [b)]	-0.286	0.0641	22.4	-		
Vp/F (L)	4.89	4	81.8	4.99	0.487	9.75
Vp/F に対する下部消化管障害の影響 [a)]	2.9	0.954	32.8	-		
Q (L/h)	13.8	0.586	4.25	-		

Source: 5.3.3.5-1-Table 7-11

-: 推定せず

a) ベースライン時に下部消化管障害がある場合の違いで自然対数値として表記，b) 急性 GVHD との違いで自然対数値として表記，c) 自然対数値として表記，d) BSA の中央値 1.83 m^2 あたり（BSA/1.83）の違いで自然対数値として表記

Figure 3-1 急性 GVHD 患者と慢性 GVHD 患者での血漿中濃度の比較

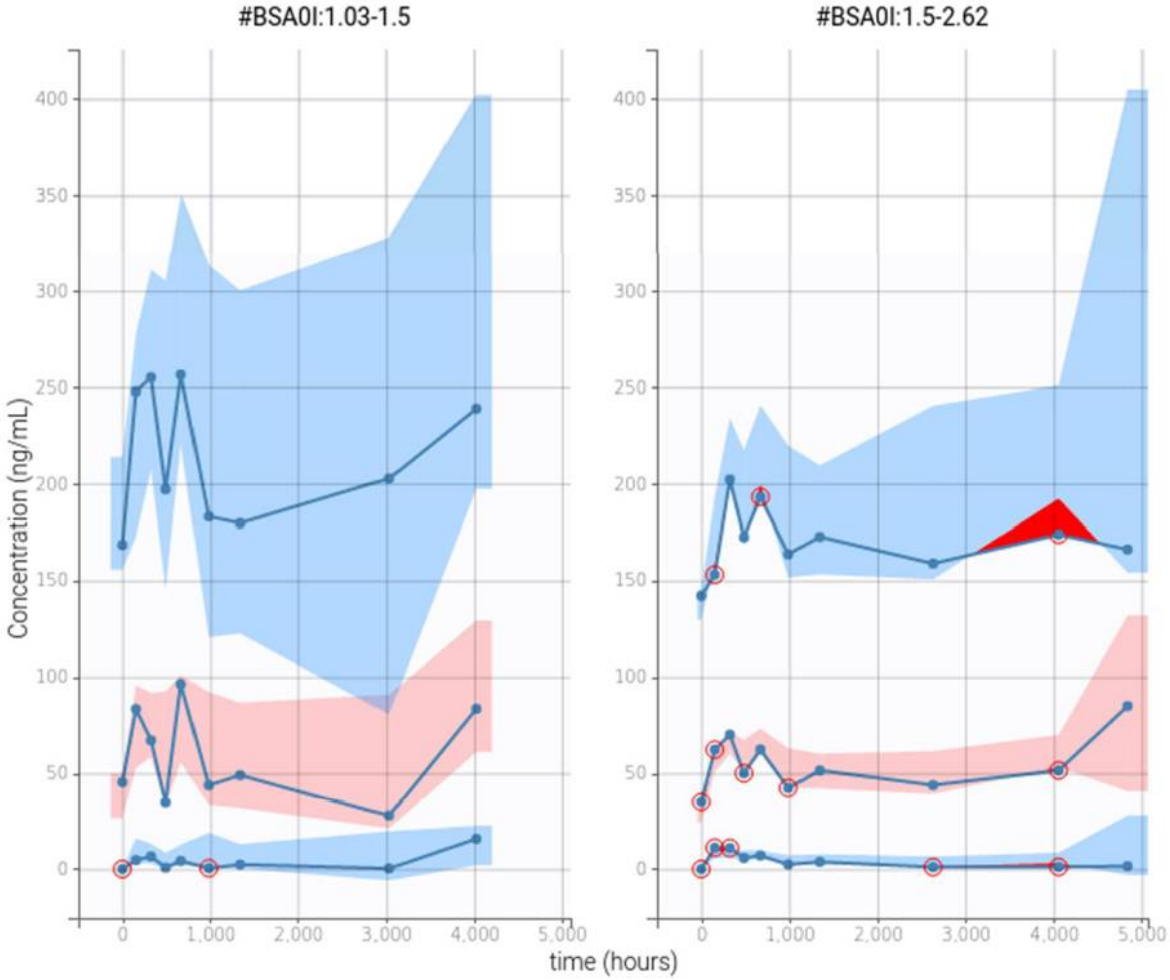


Source: 5.3.3.5-1-Figure 8-10

左図：急性 GVHD，右図：慢性 GVHD

図中の実線は実測値の中央値，並びに，10 及び 90 パーセントタイル。中央（ピンク）及び上下（青）のエリアは中央値及び各パーセントタイルの予測区間。赤丸及び赤のエリアは実測値と予測値の違いを示す。

Figure 3-2 BSA の違いによる血漿中濃度の比較（< 1.5 m^2 vs ≥ 1.5 m^2）



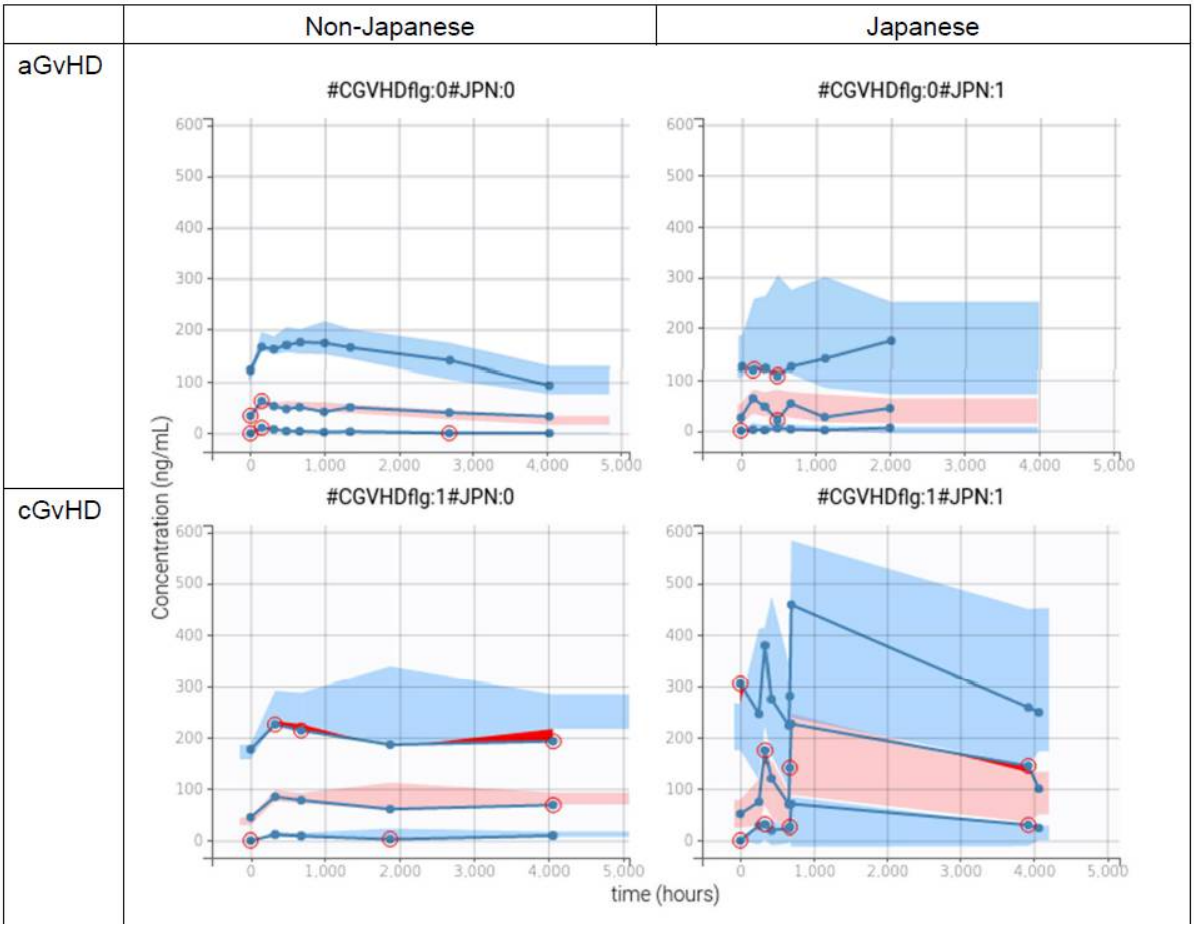
Source: 5.3.3.5-1-Figure 8-11

左図：BSA < 1.5 m^2，右図：BSA ≥ 1.5 m^2

図中の実線は実測値の中央値，並びに，10 及び 90 パーセントタイル。中央（ピンク）及び上下（青）のエリアは中央値及び各パーセントタイルの予測区間。赤丸及び赤のエリアは実測値と予測値の違いを示す。

青少年被験者の BSA は 1.03～2.31 m^2。

Figure 3-3　　外国人と日本人での血漿中濃度の比較



Source: 5.3.3.5-1-Figure 8-4

左：外国人，右：日本人，上：急性 GVHD（acute GVHD），下：慢性 GVHD（chronic GVHD）

図中の実線は実測値の中央値，並びに，10 及び 90 パーセントタイル。中央（ピンク）及び上下（青）のエリアは中央値及び各パーセントタイルの予測区間。赤丸及び赤のエリアは実測値と予測値の違いを示す。

その他，ベースラインの肝機能（総ビリルビン）と薬物動態パラメータの関係については，急性 GVHD 患者のデータ解析（final acute GVHD model，5.3.3.5-1-Section 7.5，Table 7-8，Table 7-9）では，総ビリルビン値が高いほど CL/F が減少する（肝病変がない stage 0 に比べて stage 4 では約 35%低下）と考えられたが，慢性 GVHD 患者のデータも含めた最終解析では関連は認められず，またビリルビンと AST に基づく NCI ODWG criteria（肝機能正常，軽度障害，中等度障害，重度障害）で血漿中濃度を比較した結果でも 4 群間で違いはなかった（5.3.3.5-1-Figure 8-5）。同様にベースラインの腎機能と薬物動態パラメータに関連は認められず，腎機能別（正常及び軽度障害，中等度障害，重度障害）で血漿中濃度を比較した結果でも 3 群間で違いはなかった（5.3.3.5-1-Figure 8-6）。併用薬に関しては，モデル解析において薬物動態パラメータへの影響は

認められなかったが，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（5.3.3.5-1-Table 8-1，Table 8-2）。

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評価した。有効性の指標は，C2301 試験では Day 28 の奏効率（ORR），Day 56 まで持続する ORR（DRR），奏効期間（DOR），及び全生存期間（OS）を，D2301 試験では Cycle 7 Day 1 の ORR，治療成功生存期間（FFS），及び修正版 LEE 症状スケール（mLSS）奏効率を用いた。安全性に関しては，急性及び慢性 GVHD における臨床的に注目すべき有害事象（AESI）である結核を除く感染症及び出血性事象発現までの時間を指標とした。解析対象は C2301 試験及び D2301 試験でそれぞれ 59 日及び 179 日までの有害事象を対象とした。また血小板減少に関して，血漿中濃度推移と血小板数の時間推移の関係についても検討した。

解析方法は，曝露量と有効性の関係についてはロジスティック回帰モデル及び Cox 回帰モデルを使用した。曝露量と安全性の関係については Cox 回帰モデルを用い，被験者あたりの AESI のイベント数の中央値が 2 以上の場合はカウント回帰モデルを用いた解析も行った。曝露量の指標は，母集団 PK モデル（3.1.4 項）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平均 AUC0-12h を用いた（5.3.3.5-2-3.3 項）。また共変量の検討として，患者背景（年齢，性別，人種，体重，BSA），副腎皮質ステロイドの使用（評価日やイベントまでの使用日の割合%），急性 GVHD のグレード（II～IV），慢性 GVHD の重症度（中等症，重症），ベースライン時の皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管の臓器障害の stage（C2301 試験の安全性評価で検討），CNI の使用（評価日やイベントまでの使用日の割合%として安全性評価で検討）の影響を検討した。これらの因子の final モデルへの組入れについては，曝露量と有効性の解析では AUC0-12h のほかに各試験の層別因子であった急性 GVHD のグレード及び慢性 GVHD の重症度を組み入れ，その他の因子については AIC 及びモデルにおけるパラメータ数に基づき組み入れる因子を選択した（AIC が小さくパラメータ数が少なくなるように選択）。曝露量と安全性の解析では AUC0-12h のほかに，AIC 及びモデルにおけるパラメータ数に基づき組み入れる因子を選択した。血漿中濃度推移と血小板数の推移の関係については，母集団 PK/PD モデルで解析した。

3.2.1 血中濃度と有効性の関係

3.2.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

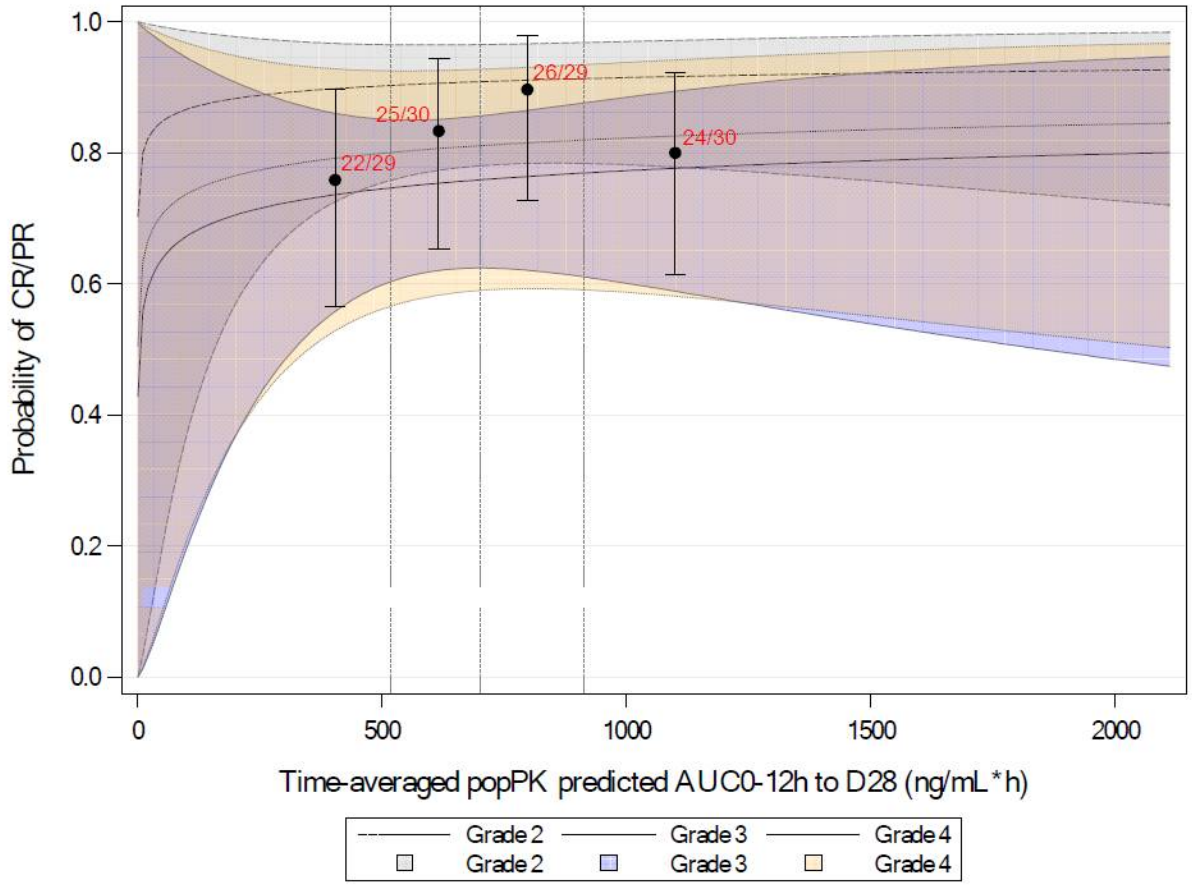
奏効率

曝露量と ORR（Day 28）の関係をロジスティック回帰モデルで検討した結果をFigure 3-4に示す。図中には，被験者を曝露量の四分位数で 4 つのグループに分けて各グループで観察された

ORR も示すが（奏効例数／グループの例数），4 つのグループ間で ORR（95%CI）に重なりがみられた。モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するオッズ比（95%CI）は 0.859（0.397，1.857）で，曝露量の減少により ORR は低下する傾向（すなわち曝露量の増加により ORR が上昇する傾向）がみられたが統計的に有意な影響は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-5）。

また図中にはベースライン時の急性 GVHD グレード別に ORR の予測値を示した（グレード II，III，及び IV の被験者での予測値）。予測値はグレード間で重なり，グレード III の被験者に対するグレード II の被験者でオッズ比は 3.154（0.939，10.597），グレード IV の被験者で 1.363（0.387，4.798）といずれも統計的に有意な差は認められなかった。その他，共変量となる因子は認められなかった。

Figure 3-4　　曝露量と ORR に関するロジスティック回帰分析（C2301 試験）



Source: 5.3.3.5-2- Appendix-Figure 3-1a

Y 軸の CR/PR は complete response/partial response（ORR），図中の曲線は各グレードでの予測値と 95% CI。

持続する奏効率

曝露量の指標として Day 1～Day 28，Day 1～Day 57，及び Day 28～Day 57 の期間の平均 AUC0-12h を検討した結果，AIC の観点から Day 1～Day 28 の期間の AUC0-12h を選択した。

DRR（Day 56 まで持続する ORR）との関係をロジスティック回帰モデルで検討した結果，曝露量の 50%減少に対するオッズ比は 1.318（0.287，6.049）で，曝露量の減少により DRR はむしろ増加する傾向がみられ，曝露量との関連は明らかではなかった。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-6）。この解析は DRR が missing 又は unknown の被験者 30 名を除外して実施したが，これらの被験者を no responder として感度分析を行った結果（計 97 名で解析を実施），曝露量の 50%減少に対するオッズ比は 0.507（0.248，1.038）で，曝露量が減少した場合，DRR も低下する傾向がみられた（5.3.3.5-2-4.3.1.2 項，Table 4-8）。

奏効期間

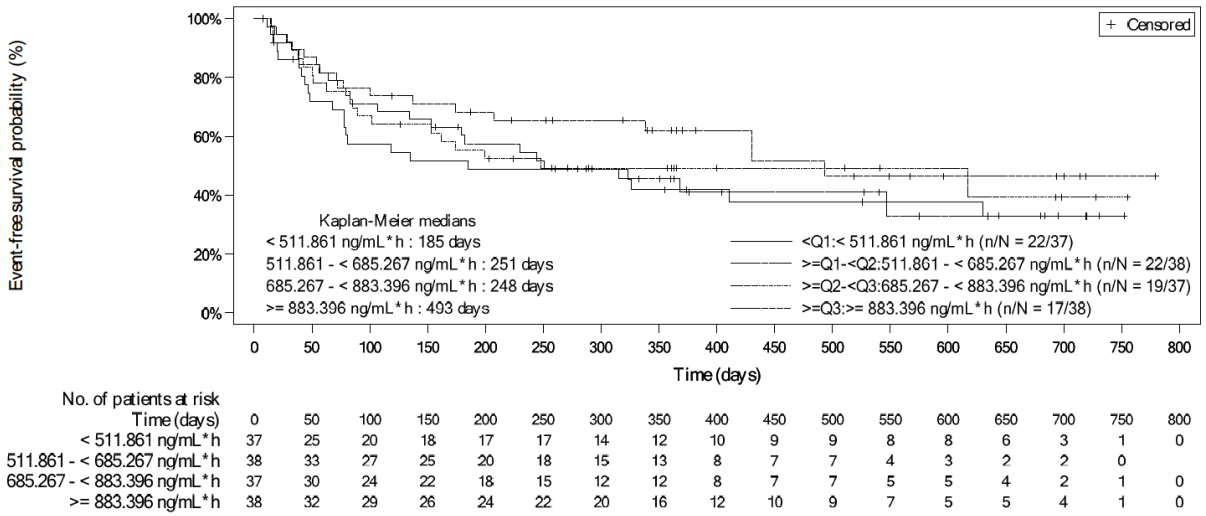
曝露量と DOR の関係を Cox 回帰モデルで検討した結果，曝露量の 50%減少に対するハザード（イベント発生リスク）の比（95%CI）は 1.058（0.782，1.432）で，曝露量との関連は認められなかった。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-12）。

全生存期間

被験者を曝露量の四分位数でグループ分し各グループの OS を Kaplan-Meier 法でFigure 3-5に示す。曝露量が最も高かったグループでは OS が長く，曝露量が最も低かったグループでは OS が短い傾向がみられた。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 1.103（0.793，1.535）で，ハザードの増大傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-11）。

共変量については，ベースライン時の GVHD グレード別で比較した場合，グレード III の被験者に対するグレード II の被験者のハザード比は 0.549（0.320，0.943）とグレード II の被験者でハザードが減少すると考えられた。またグレード III の被験者に対するグレード IV の被験者でハザード比は 1.210（0.692，2.117）と明らかな違いはなかった。その他，年齢（1 歳の差）に対するハザード比は 1.018（1.004，1.032）で，高齢の被験者でハザードが増大すると考えられた。

Figure 3-5　　曝露量と OS の関係（C2301 試験）



No. of patients at risk

Time (days)	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800
< 511.861 ng/mL*h	37	25	20	18	17	17	14	12	10	9	9	8	8	6	3	1	0
511.861 - < 685.267 ng/mL*h	38	33	27	25	20	18	15	13	8	7	7	4	3	2	2	0	
685.267 - < 883.396 ng/mL*h	37	30	24	22	18	15	12	12	8	7	7	5	5	4	2	1	0
>= 883.396 ng/mL*h	38	32	29	26	24	22	20	16	12	10	9	7	5	5	4	1	0

Source: 5.3.3.5-2- Appendix-Figure 3-3a

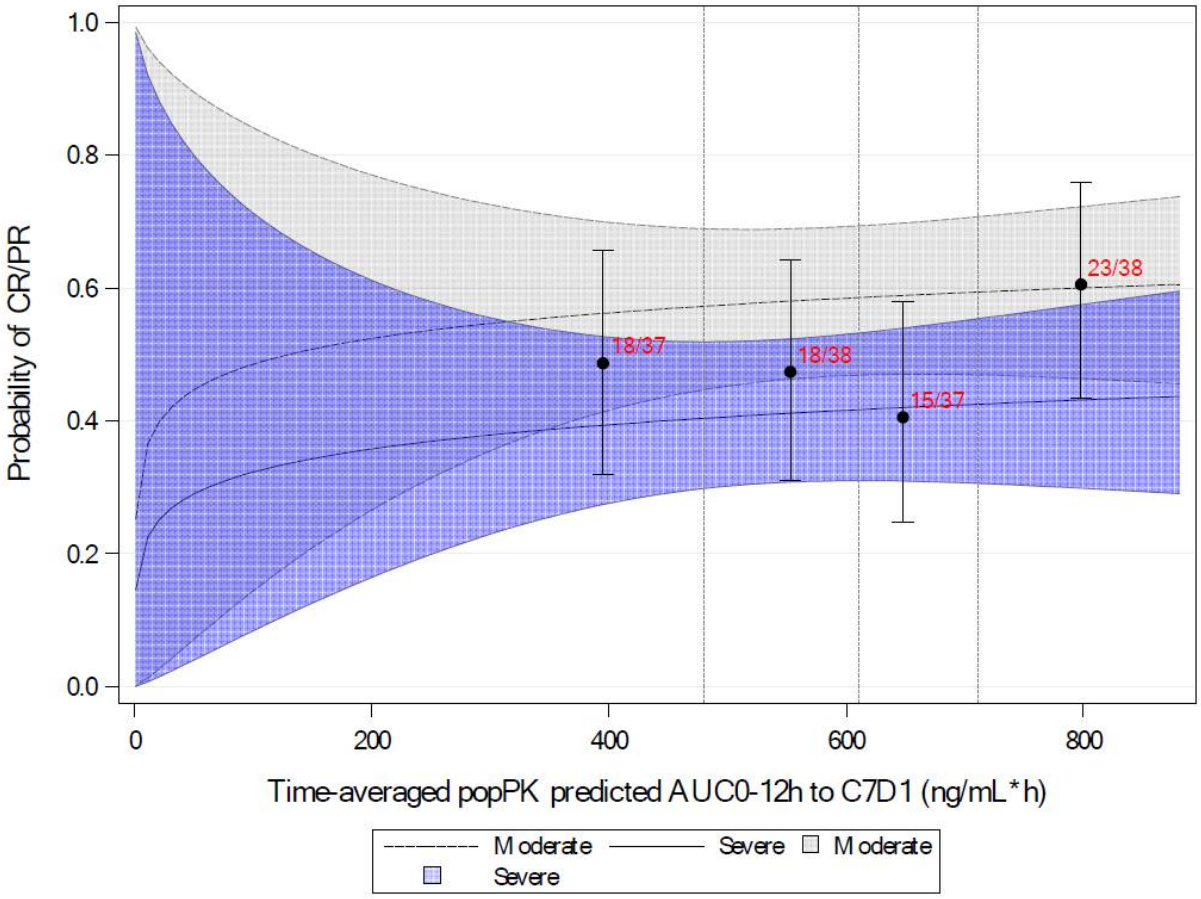
3.2.1.2　慢性 GVHD（D2301 試験）

奏効率

曝露量と ORR（Cycle 7 Day 1）の関係をロジスティック回帰モデルで検討した結果をFigure 3-6に示す。図中には，曝露量の四分位数でグループ分けした場合の各グループでの ORR も示すが，グループ間で 95%CI に重なりがみられた。モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するオッズ比は 0.856（0.447，1.640）で，曝露量の減少により ORR は低下する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-14）。

また図中にはベースライン時の重症度別で予測値も示すが，中等症に比べて重症被験者で ORR の予測値は低い傾向がみられ，オッズ比の結果では中等症被験者に対する重症被験者のオッズ比は 0.506（0.263，0.974）と低かった。その他，共変量となる因子は認められなかった。

Figure 3-6　曝露量と ORR に関するロジスティック回帰分析（D2301 試験）



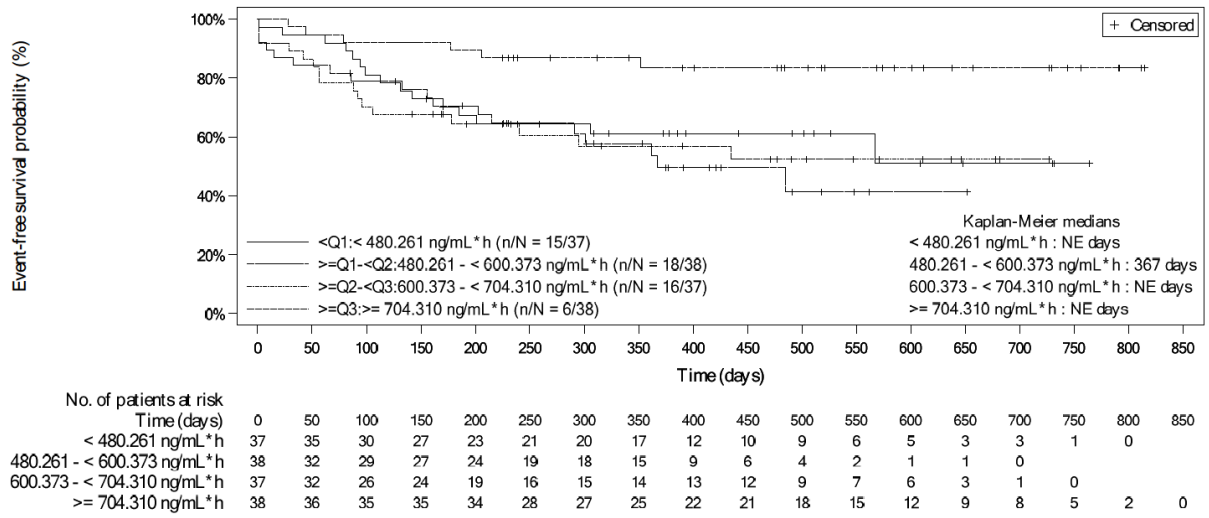
Source: 5.3.3.5-2-Appendix-Figure 4-1a

Y 軸の CR/PR は，complete response/partial response（ORR），図中の曲線はベースライン時の各重症度での予測値と 95% CI。

治療成功生存期間

被験者を曝露量の四分位数でグループ分けし各グループでの FFS を Kaplan-Meier 法でFigure 3-7に示す。曝露量が最も高かったグループで FFS が長い傾向がみられた。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 1.204（0.768，1.887）で，曝露量の減少によりハザードが増大する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量については，副腎皮質ステロイドの使用の 25%減少に対するハザード比は 0.524（0.360，0.761）で，使用の減少でハザードが減少すると考えられた（5.3.3.5-2-Table 4-18）。

Figure 3-7　曝露量と FFS の関係（D2301 試験）



No. of patients at risk

Time (days)	0	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800	850
< 480.261 ng/mL*h	37	35	30	27	23	21	20	17	12	10	9	6	5	3	3	1	0	
480.261 - < 600.373 ng/mL*h	38	32	29	27	24	19	18	15	9	6	4	2	1	1	0			
600.373 - < 704.310 ng/mL*h	37	32	26	24	19	16	15	14	13	12	9	7	6	3	1	0		
>= 704.310 ng/mL*h	38	36	35	35	34	28	27	25	22	21	18	15	12	9	8	5	2	0

Source: 5.3.3.5-2- Appendix-Figure 4-3a

修正版 LEE 症状スケール奏効率

曝露量と mLSS 奏効率の関係をロジスティック回帰モデルで検討した結果，曝露量の 50%減少に対するオッズ比は 1.015（0.474，2.173）で，曝露量との関連は認められなかった。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-19）。

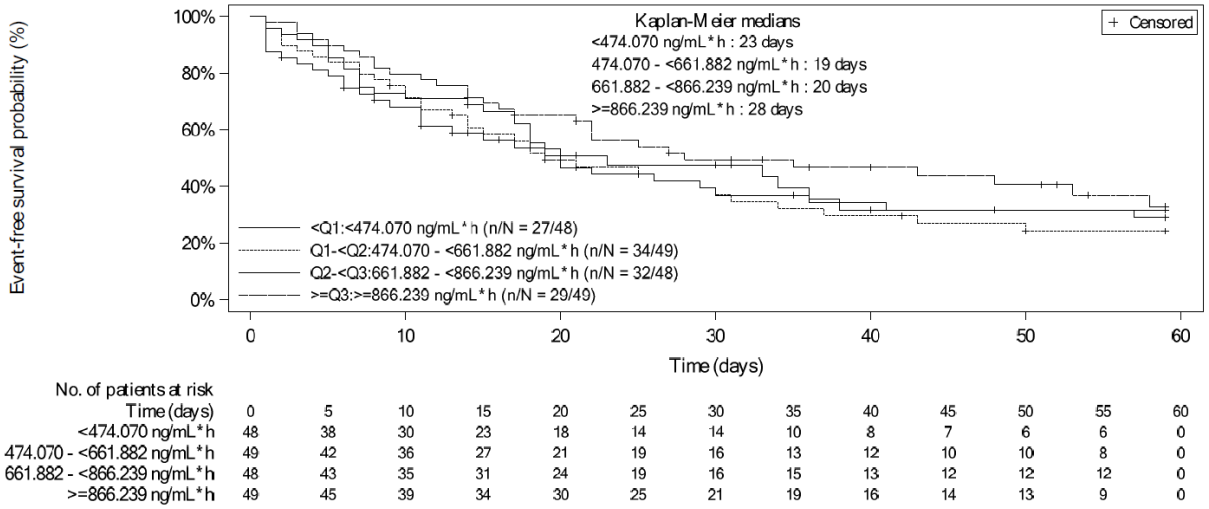
3.2.2　血中濃度と安全性の関係

3.2.2.1　急性 GVHD（C2301 試験）

感染症

全グレードの有害事象を対象とし，被験者を曝露量の四分位数でグループ分けして各グループでの初回事象発現までの時間を Kaplan-Meier 法でFigure 3-8に示す。曝露量が最も高かった群で発現までの時間が長い傾向がみられた（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）。また Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 1.223（0.948，1.578）で，曝露量の減少によりハザードが増大する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-28）。またカウント回帰モデルによる解析を行った結果，曝露量の 50%減少に対するイベント発生率の比は 1.118（0.869，1.437）で，発生率が増大する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-30）。

Figure 3-8　　曝露量と感染症の関係（C2301 試験）



No. of patients at risk

Time (days)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
<474.070 ng/mL*h	48	38	30	23	18	14	14	10	8	7	6	6	0
474.070 - <661.882 ng/mL*h	49	42	36	27	21	19	16	13	12	10	10	8	0
661.882 - <866.239 ng/mL*h	48	43	35	31	24	19	16	15	13	12	12	12	0
>=866.239 ng/mL*h	49	45	39	34	30	25	21	19	16	14	13	9	0

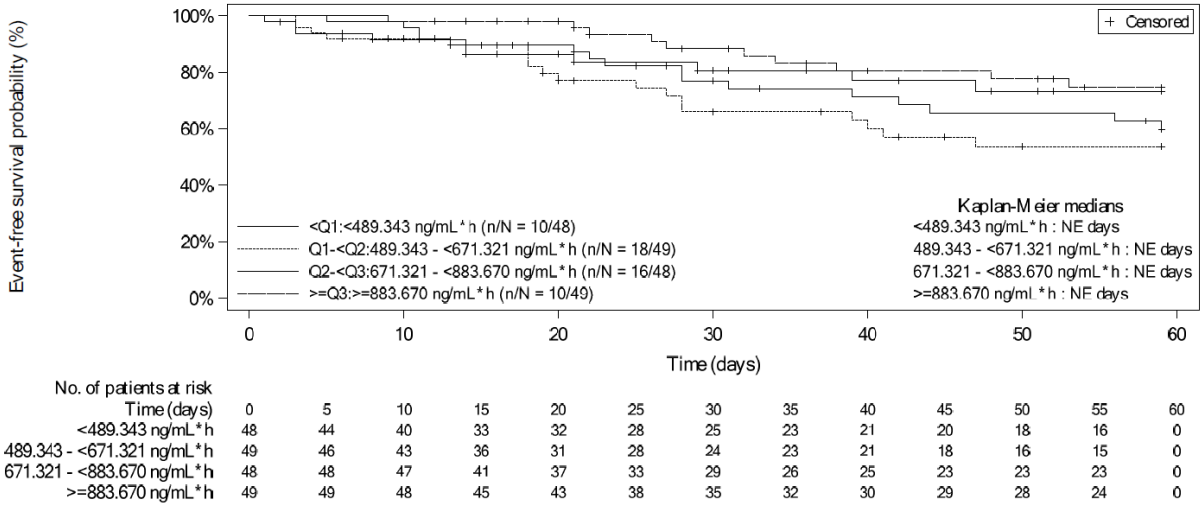
Source: 5.3.3.5-2-Figure 3-7a

C2301 試験では日和見感染及び敗血症／敗血症性ショックについても解析を行う予定であったが，日和見感染を発現した被験者の割合が 10%未満と少なかったことから解析は行わず，敗血症／敗血症性ショックについてのみ解析を行った。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 1.544（0.859，2.774）で，曝露量の減少によりハザードが増大する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量に関しては，男性に対し女性でハザード比が 0.276（0.079，0.956）と低かった。ただし敗血症／敗血症性ショックを発現した被験者の割合は 10%程度と限られているため結果の解釈には注意が必要である（5.3.3.5-2-Table 4-34）。

出血性事象

全グレードの有害事象を対象とし，被験者を曝露量の四分位数でグループ分けして各グループでの初回事象発現までの時間を Kaplan-Meier 法でFigure 3-9に示す。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 0.912（0.618，1.348）で，曝露量の減少によりハザードが減少する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量に関しては，白人に対しアジア人でハザード比が 0.193（0.047，0.796）と低かった。また副腎皮質ステロイド使用の 10%の減少に対しハザード比が 0.510（0.274，0.950）で，副腎皮質ステロイドの使用減少によりハザードが減少すると考えられた（5.3.3.5-2-Table 4-24）。

Figure 3-9　　曝露量と出血性事象の関係（C2301 試験）



No. of patients at risk

Time (days)	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
<489.343 ng/mL*h	48	44	40	33	32	28	25	23	21	20	18	16	0
489.343 - <671.321 ng/mL*h	49	46	43	36	31	28	24	23	21	18	16	15	0
671.321 - <883.670 ng/mL*h	48	48	47	41	37	33	29	26	25	23	23	23	0
>=883.670 ng/mL*h	49	49	48	45	43	38	35	32	30	29	28	24	0

Source: 5.3.3.5-2-Appendix-Figure 3-5a

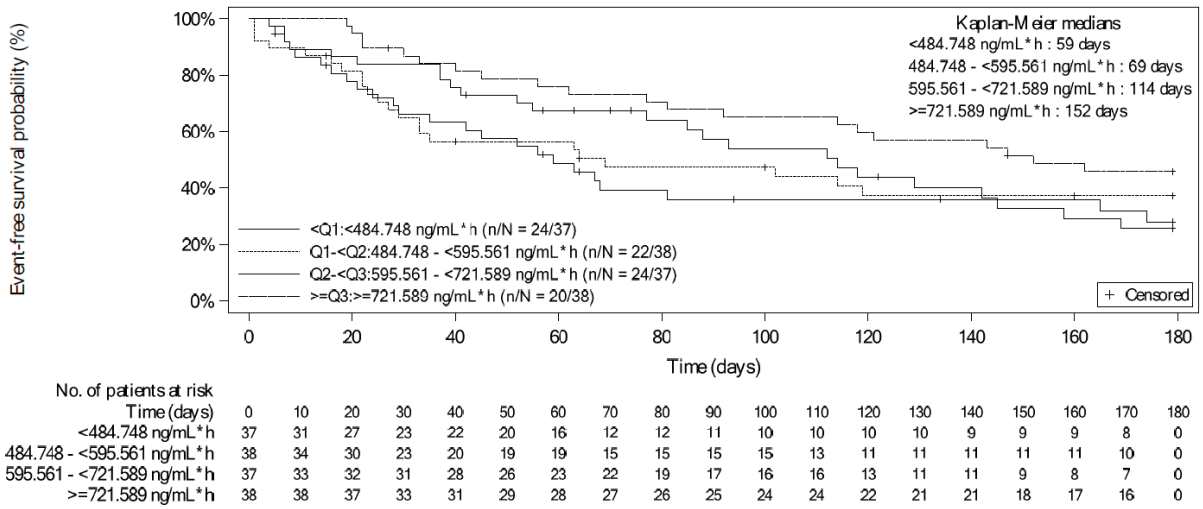
C2301 試験では胃腸出血及び頭蓋内出血についても解析を行う予定であったが，頭蓋内出血を発現した被験者の割合が 10%未満と少なかったことから解析は行わず，胃腸出血についてのみ解析を行った。Cox 回帰モデルで解析した結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 0.992（0.523，1.880）で影響は認められなかった。共変量に関しては，ベースライン時のグレードが III の被験者に対しグレード IV の被験者でハザード比が 4.925（1.670，14.524）と高かった（5.3.3.5-2-Table 4-27）。ただし胃腸出血を発現した被験者の割合は 10%程度と限られているため結果の解釈には注意が必要である。

3.2.2.2　慢性 GVHD（D2301 試験）

感染症

被験者を曝露量の四分位数でグループ分けして各グループでの初回事象発現までの時間を Kaplan-Meier 法でFigure 3-10に示す。曝露量が最も高かった群では発現までの時間が長く，曝露量が最も低かった群では発現までの時間が短い傾向がみられた。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 1.129（0.781，1.631）で，曝露量の減少によりハザードが増大する傾向がみられたが，統計的に有意な影響は認められなかった。共変量については，副腎皮質ステロイド使用の 25%の減少に対するハザード比は 0.644（0.504，0.823）で，副腎皮質ステロイドの使用減少によりハザードは低下すると考えられた（5.3.3.5-2-Table 4-40）。

Figure 3-10　曝露量と感染症の関係（D2301 試験）



No. of patients at risk

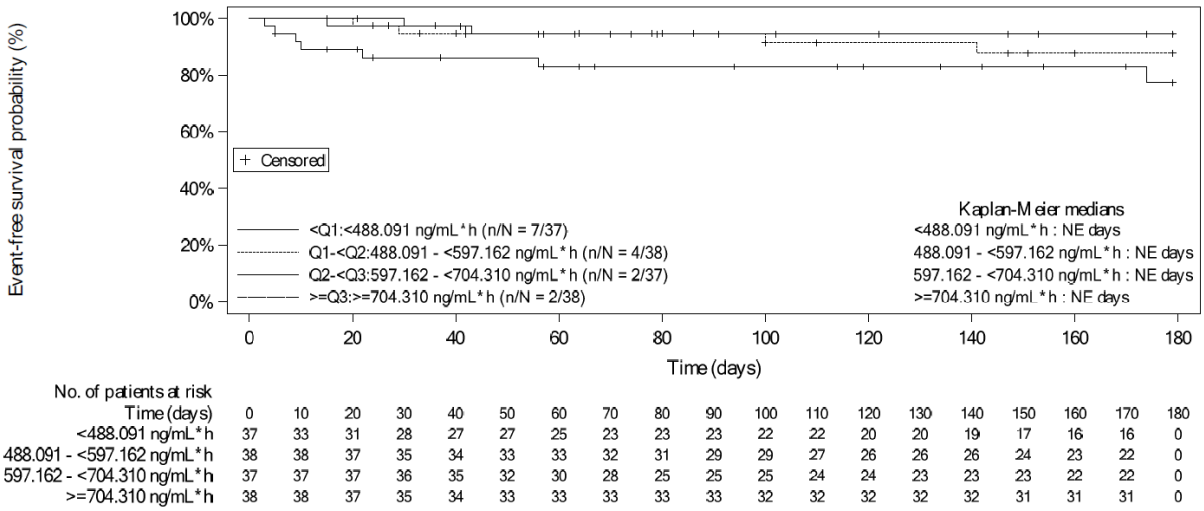
Time (days)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
<484.748 ng/mL*h	37	31	27	23	22	20	16	12	12	11	10	10	10	10	9	9	9	8	0
484.748 - <595.561 ng/mL*h	38	34	30	23	20	19	19	15	15	15	15	13	11	11	11	11	11	10	0
595.561 - <721.589 ng/mL*h	37	33	32	31	28	26	23	22	19	17	16	16	13	11	11	9	8	7	0
>=721.589 ng/mL*h	38	38	37	33	31	29	28	27	26	25	24	24	22	21	21	18	17	16	0

Source: 5.3.3.5-2-Figure 4-5a

出血性事象

被験者を曝露量の四分位数でグループ分けして各グループでの初回事象発現までの時間をKaplan-Meier 法でFigure 3-11に示す。Cox 回帰モデル解析の結果，曝露量の 50%減少に対するハザード比は 2.993（1.272，7.042）で，曝露量の減少によりハザードが増加したが，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。共変量となる因子は認められなかった（5.3.3.5-2-Table 4-36）。

Figure 3-11　曝露量と出血性事象の関係（D2301 試験）



No. of patients at risk

Time (days)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
<488.091 ng/mL*h	37	33	31	28	27	27	25	23	23	23	22	22	20	20	19	17	16	16	0
488.091 - <597.162 ng/mL*h	38	38	37	35	34	33	33	32	31	29	29	27	26	26	26	24	23	22	0
597.162 - <704.310 ng/mL*h	37	37	37	36	35	32	30	28	25	25	25	24	24	23	23	23	22	22	0
>=704.310 ng/mL*h	38	38	37	35	34	33	33	33	33	33	32	32	32	32	32	31	31	31	0

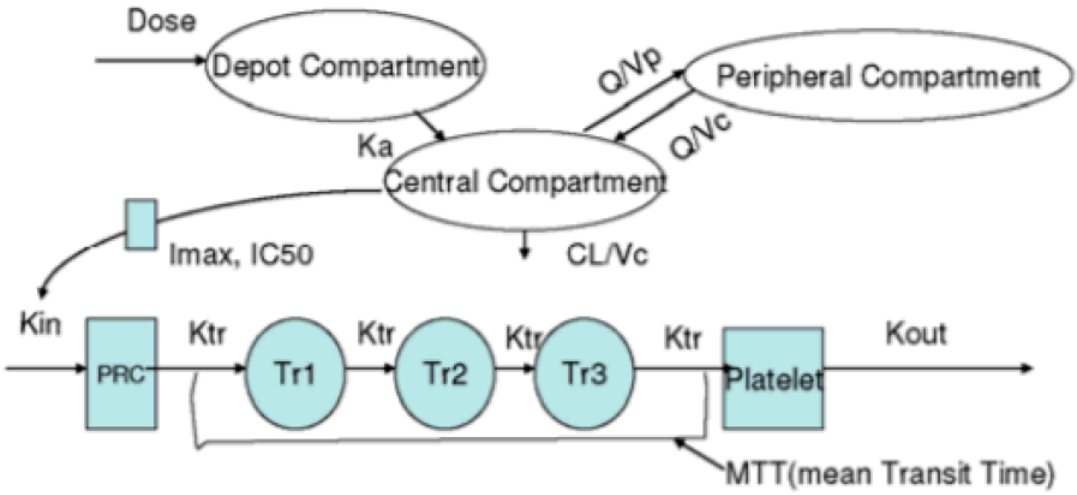
Source: 5.3.3.5-2-Figure 4-4a

3.2.2.3 血小板数推移に関する母集団薬物動態／薬力学解析

初回申請時に提出した母集団 PK／PD 解析報告書（1.13.1-1-MF-5.3.3.5-3）に示した RUX の血漿中濃度と血小板数に関するモデルを参考に，RUX 投与後の血小板数の時間推移を説明する母集団 PK/PD モデルを構築し，RUX 投与による血小板数への影響を検討した。

モデルは，血小板前駆体の生成，前駆体から血小板への分化・生成及び血小板の消失，並びに，RUX による前駆体生成阻害を考慮したモデルを用いた（Figure 3-12）。前駆体から血小板への分化・生成を，前駆体コンパートメント，分化過程を表す 3 つの連続したコンパートメント，及び血小板コンパートメントの 5 つのコンパートメントで表し，血小板数の増加に伴い前駆体生成に feedback が生じる機構を考慮した。RUX の阻害作用については，血漿中濃度（血小板数測定時点間の平均血漿中濃度）と阻害強度の関係を比例式で表した indirect response model を用いた。またパラメータに対する患者背景（年齢，性別，人種，体重，BSA），ベースライン時の検査値（血小板数，eGFR，CLcr，ビリルビン），肝機能障害及び腎機能障害（それぞれ NCI 及び MDRD 基準による障害の程度），並びに，移植後の経過時間の影響を検討した。解析は非線形混合効果モデル解析ソフト Monolix（version 2019R2）で行った。

Figure 3-12 Semi-mechanistic life-span model の模式図



Source: 5.3.3.5-3-Figure 6-2

PK モデル：吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル（Depot Compartment, Central Compartment, Peripheral Compartment）。

RUX の阻害作用：血小板前駆体の生成速度（Kin）に対する阻害を考慮した Indirect response model。血漿中濃度と阻害強度の関係は，図中では Imax（最大阻害効果）及び IC50（50%阻害効果を示す濃度）で示される Imax モデルで示されているが，検討の結果，線形モデル（比例式）を使用。

血小板に関するモデル：前駆体（PRC，precursor），分化過程（Tr1，Tr2，Tr3），及び血小板（Platelet）のコンパートメント及び関連パラメータである分化に関する速度定数（Ktr），Ktr 及びコンパートメント数で定義される mean transit time（MTT）及び消失速度定数（Kout）。血小板数の増加に伴い前駆体生成に feedback が生じる機構もモデルに組み入れた。

模式図のパラメータは，解析で使用したものと必ずしも同じではない。

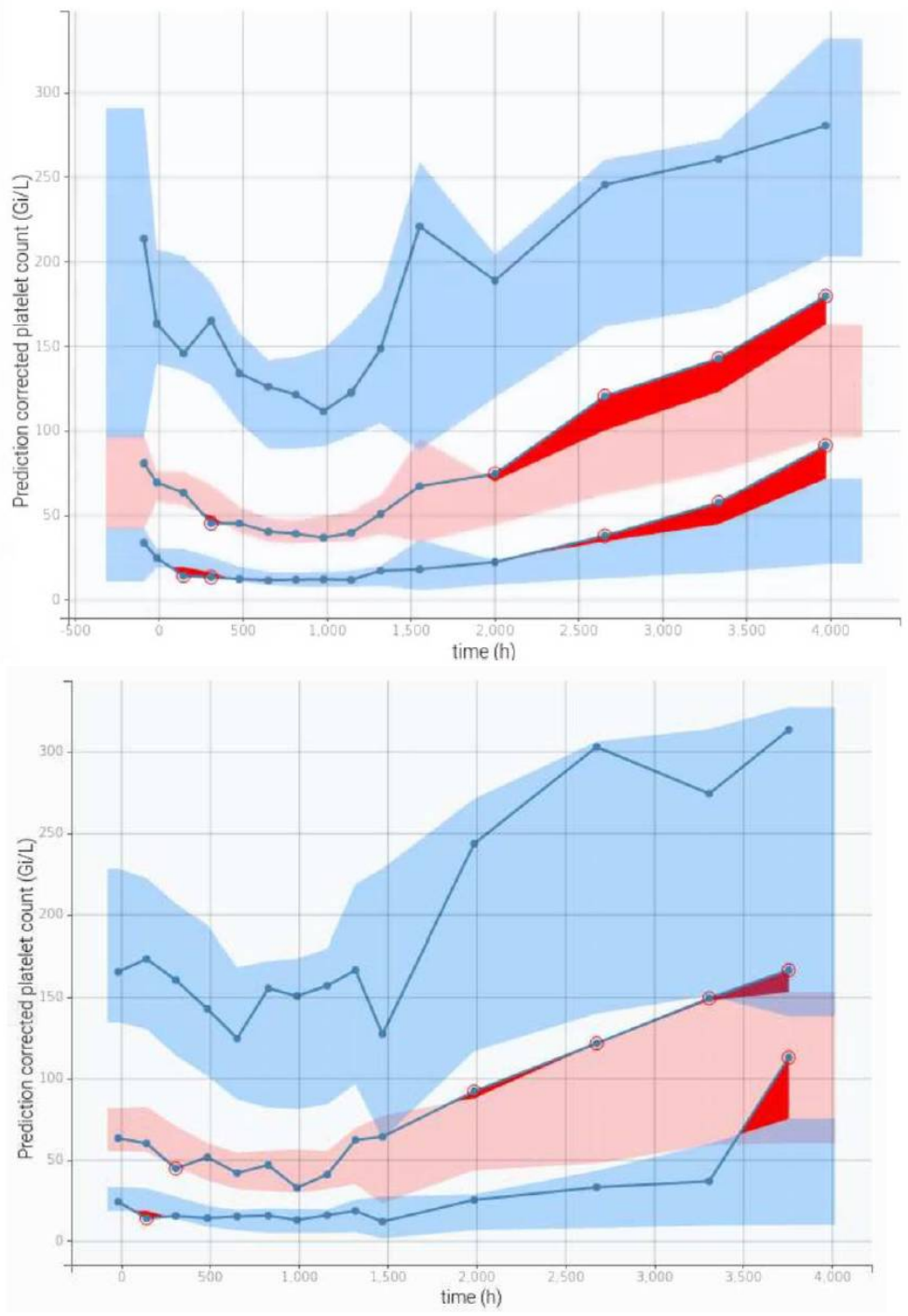
解析では C2301 試験及び D2301 試験のデータを使用する予定であったが，D2301 試験の多くの被験者では血小板数の回復（> 100,000/mm^3）がみられたことから C2301 試験のデータのみを解析した。また血小板輸血により血小板数が上昇するため，血小板輸血のデータも解析に組み入れた。データは約 4：1 の割合で，モデル構築用の training data（被験者数 153 名，血小板測定値 1448）とモデル評価用の test data（被験者数 39 名，血小板測定値 292）に分けて使用した。各被験者での平均血漿中濃度は母集団 PK モデル（3.1.4 項）で推定した。共変量の選択は forward selection による screening 及び backward elimination による確認の順で行い，Wald test と尤度比検定（forward selection：$p < 0.05$，backward elimination：$p < 0.01$）に基づき判断した。

解析の結果，ベースラインの血小板数は移植後経過時間の影響を受けると考えられた。その他の共変量は認められなかった。そのため移植後経過時間の影響を受けるベースラインの血小板数を時間依存的共変量としてモデルに組入れ final model とした。VPC の結果をFigure 3-13に示す。Training data でモデル予測値と実測値の間に大きな違いはみられず，test data についてもモデルで概ね予測可能であった。

RUX を投与しない状態における平均的なベースラインの血小板数は約 79,000/mm^3 で，血小板の分化・生成に要する時間（mean maturation time，MMT）は約 8 日間と推定された（5.3.3.5-3-Table 7-8）。また，移植後時間が経過するにつれて血小板数は回復すると考えられた。

RUX 投与後については，C2301 試験の治療期に相当する 168 日間，5 mg BID 又は 10 mg BID を投与した場合の血小板数をシミュレーションした（血小板輸血は行わないと仮定）。5 mg BID 及び 10 mg BID で血小板数はそれぞれ 70,000/mm^3 及び 50,000/mm^3（中央値）まで減少し，回復については 100,000/mm^3 を超える回復が 5 mg BID で 125 日，10 mg BID で 168 日超と考えられた（5.3.3.5-3-Figure 7-13）。また 5 mg BID 及び 10 mg BID で血小板数が 100,000/mm^3 未満の減少を示す被験者の割合はそれぞれ 80.1%及び 89.1%，50,000/mm^3 未満の減少（Grade 3 以上の減少）を示す被験者の割合はそれぞれ 42.3%及び 61.5%と，5 mg BID に比べ 10 mg BID で血小板がより減少すると考えられた（5.3.3.5-3-Table 7-12）。また C2301 試験のプロトコールの用量漸減基準に従い，RUX を 56 日間 10 mg BID（Day 1～Day 56）で投与したのち，56 日ごとに 5 mg BID（Day 57～Day 112）及び 5 mg QD （Day 113～Day 168）と漸減した場合の血小板数についてもシミュレーションを行った（5.3.3.5-3-Figure 7-14）。この場合，血小板数が 100,000/mm^3 未満の減少を示す被験者の割合は 89.1%，50,000/mm^3 未満の減少を示す被験者の割合は 61.5%と上記の 10 mg BID を継続投与した場合と同様であったが（5.3.3.5-3-Table 7-13），回復に関しては 10 mg BID 継続投与に比べ早く 168 日の治療期終了までに 100,000/mm^3 超に回復すると考えられた。

Figure 3-13　急性 GVHD 患者に RUX 投与後の血小板数の推移に関する VPC



Source: 5.3.3.5-3-Figure 7-11，Figure 7-12

上：training data，下：test data（縦軸の単位 1 Gi/L = 1000/mm^3）

図中の実線は実測値の中央値，並びに，10 及び 90 パーセントタイル。中央（ピンク）及び上下（青）のエリアは中央値及び各パーセントタイルの予測区間。赤丸及び赤のエリアは実測値と予測値の違いを示す。

さらに C2301 試験及び D2301 試験における RUX の血漿中濃度と血小板数減少の関係について，ロジスティック回帰モデルで評価した。C2301 試験で血小板数減少（< 100,000/mm^3）のイベントが生じる確率と Cave（イベント発生までの期間又はイベントがない場合は試験期間中の平均血漿中濃度）の関係を，ベースライン時の血小板数もモデルに組み入れて解析した。その結果，ベースライン時の血小板数は統計的に有意な共変量であったが，Cave は共変量ではなかった。D2301 試験に関しても，血小板数減少（< 100,000/mm^3）と Cave の関係を検討したが Cave は共変量ではなかった。また Grade 3 以上の血小板数減少（< 50,000/mm^3）についても検討したが，Cave は共変量ではなかった（5.3.3.5-3-Table 7-9，Table 7-10，Table 7-11）。

以上のことから，5 mg BID に比べ 10 mg BID で血小板数はより減少するものの，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。

4 特別な試験

該当なし。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 9
1.1.2 評価資料（第 III 相試験）での用法・用量の設定根拠 15
1.1.3 評価資料（第 III 相試験）での対照群の設定根拠 17
1.2 有効性の評価方法 18
1.2.1 診断基準及び効果判定基準 18
1.2.2 評価項目 21
1.2.3 解析対象 25
1.2.4 統計方法 27
1.2.5 部分集団の検討 33
1.2.6 被験者数の設定根拠 35
2 個々の試験結果の要約 36
3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1 試験対象集団 37
3.1.1 選択・除外基準の比較 37
3.1.2 被験者の内訳 37
3.1.3 治験実施計画書の逸脱 39
3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 40
3.1.5 BAT 治療の選択 48
3.1.6 COVID-19 パンデミックの影響 48
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 49
3.2.1 急性 GVHD（C2301 試験） 49
3.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験） 62
3.3 部分集団における結果の比較 72
3.3.1 急性 GVHD（C2301 試験） 72
3.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験） 75
3.4 271 試験（参考資料）での有効性成績 78
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
4.1 用法・用量の検討 79

4.1.1 曝露－反応関係 80
4.1.2 部分集団での検討 80
5 効果の持続，耐薬性 80
5.1 効果の持続 80
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 81
6 付録 82
6.1 用量調節基準 82
6.1.1 急性 GVHD（C2301 試験） 85
6.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験） 85
6.2 用量漸減基準 86
6.2.1 急性 GVHD（C2301 試験） 86
6.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験） 86
6.3 日本人結果 87
6.3.1 急性 GVHD（C2301 試験） 87
6.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験） 89

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 9
Table 1-2 急性 GVHD の臓器障害ステージ（国際標準基準） 19
Table 1-3 急性 GVHD の効果判定基準 19
Table 1-4 慢性 GVHD の重症度分類 20
Table 1-5 慢性 GVHD の効果判定基準（NIH 基準） 21
Table 1-6 本書で示した有効性評価項目とその定義（C2301 試験） 21
Table 1-7 本書で示した有効性評価項目とその定義（D2301 試験） 23
Table 1-8 解析対象集団の定義（C2301 試験） 25
Table 1-9 解析対象集団の定義（D2301 試験） 26
Table 1-10 その他の副次評価項目の評価方法・解析手法（C2301 試験） 29
Table 1-11 その他の副次評価項目の評価方法・解析手法（D2301 試験） 33
Table 1-12 部分集団の定義（C2301 試験） 33
Table 1-13 部分集団の定義（D2301 試験） 34
Table 1-14 期待オッズ比を 2.35，2.5 と仮定した場合の被験者数 36
Table 3-1 被験者の内訳（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 38
Table 3-2 被験者の内訳（D2301 試験，FAS，主要解析） 39
Table 3-3 人口統計学的特性（C2301 試験，FAS） 40
Table 3-4 疾患特性（C2301 試験，FAS） 42
Table 3-5 人口統計学的特性（D2301 試験，FAS，主要解析） 44

Table 3-6 疾患特性（D2301 試験，FAS，主要解析） 46
Table 3-7 初回 BAT として選択された治療法（C2301 試験，SAF） 48
Table 3-8 初回 BAT として選択された治療法（D2301 試験，SAF，主要解析） 48
Table 3-9 Day 28 の ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1） 49
Table 3-10 Day 56 まで持続する ORR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 1） ... 51
Table 3-11 DOR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 52
Table 3-12 Day 28 の奏効又は非奏効別の OS：ランドマーク解析（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 57
Table 3-13 C7D1 の ORR（D2301 試験，FAS，主要解析） 64
Table 3-14 mLSS 奏効率（D2301 試験，FAS，主要解析） 67
Table 3-15 日本人部分集団での有効性（C2301 試験，FAS，日本人） 75
Table 3-16 日本人部分集団での有効性（D2301 試験，FAS，日本人，主要解析） 78
Table 6-1 RUX の用量調節基準（C2301 試験，D2301 試験） 82
Table 6-2 RUX の用量減量段階（C2301 試験） 85
Table 6-3 RUX の再増量（C2301 試験） 85
Table 6-4 RUX の用量減量段階（D2301 試験） 85
Table 6-5 RUX の再増量（D2301 試験） 85
Table 6-6 用量漸減基準（C2301 試験） 86
Table 6-7 用量漸減基準（D2301 試験） 86
Table 6-8 被験者の内訳（C2301 試験，日本人，FAS，データカットオフ 2） 87
Table 6-9 人口統計学的特性（C2301 試験，日本人，FAS） 88
Table 6-10 疾患特性（C2301 試験，日本人，FAS） 89
Table 6-11 被験者の内訳（D2301 試験，FAS，日本人） 89
Table 6-12 人口統計学的特性（D2301 試験，FAS，日本人） 90
Table 6-13 疾患特性（D2301 試験，FAS，日本人） 91

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（C2301 試験） 11
Figure 1-2 試験デザイン（D2301 試験） 13
Figure 1-3 米国以外で実施した階層的検定手法（D2301 試験） 30
Figure 3-1 累積 DOR イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 53
Figure 3-2 Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 54
Figure 3-3 FFS（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 55
Figure 3-4 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 56

Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した EFS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 58
Figure 3-6 累積 NRM イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 59
Figure 3-7 累積 MR イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 60
Figure 3-8 累積慢性 GVHD 発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 61
Figure 3-9 階層的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） 63
Figure 3-10 Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析） 65
Figure 3-11 FFS（D2301 試験，FAS，主要解析） 66
Figure 3-12 Kaplan-Meier 法で推定した DOR 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析） 68
Figure 3-13 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析） 69
Figure 3-14 累積 NRM イベント発現率（D2301 試験，FAS，主要解析） 69
Figure 3-15 累積 MR イベント発現率（D2301 試験，FAS，主要解析） 70
Figure 3-16 部分集団解析での Day 28 の ORR のオッズ比と 95%CI のフォレストプロット（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2） 72
Figure 3-17 部分集団解析での C7D1 の ORR のオッズ比と 95%CI のフォレストプロット（D2301 試験，FAS，主要解析） 76

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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

移植片対宿主病（GVHD）は同種造血幹細胞移植（HSCT）で多く認められる，最も重要な合併症である。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。同種 HSCT 後の主な死因の一つが GVHD である[D'Souza et al. 2020]。そして 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。

臨床的有効性（以下，本書）では，HSCT 後の GVHD 患者に対するルキソリチニブリン酸塩（RUX）の有効性の成績を示す。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。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

対象	試験番号 (評価/参考)	実施地域	試験デザイン /対照の種類	治験治療 /投与量 /投与経路	目標ランダム化/FAS 被験者数(名) (日本人の FAS 被験者数)	投与期間	有効性の主要評価項目	添付資料番号
ステロイド抵抗性急性 GVHD	C2301 (評価)	国際共同	第 III 相 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	Day 28 の ORR （CR + PR）	5.3.5.1-1
	271 (参考)	外国	第 II 相 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	Day 28 の ORR （CR + VGPR + PR）	5.3.5.2-1
ステロイド抵抗性慢性 GVHD	D2301 (評価)	国際共同	第 III 相 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 主要な投与期間 ：24 週間 継続投与期間 ：132 週間	Cycle 7 Day 1 [c] の ORR （CR + PR）	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，ORR：奏効率，CR：完全奏効，PR：部分奏効，VGPR：最良部分奏効
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。
c) 1 サイクルは 28 日とした。

1.1.1.1 評価資料の試験デザインの概略

1.1.1.1.1 急性 GVHD 対象の国際共同第 III 相試験（C2301 試験）

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 Best Available Therapy（現状で利用可能な最良の治療，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 の奏効率［ORR：完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合］で，効果判定は国際標準基準[Harris et al. 2016]に基づき，皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管の各臓器の臓器障害ステージを治験担当医師が評価し，ベースラインからの変化により判定した。本試験は，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（最終投与時来院から Month 24 まで）の 4 期で構成された。試験デザインを Figure 1-1 に示す。

目標ランダム化被験者数は 308 名であった。急性 GVHD と診断された患者からスクリーニング同意取得後，スクリーニングを開始した。スクリーニング期には，以下の 1 から 3 のいずれかで定義されるステロイド抵抗性を含む適格性を確認し，全適格性が確認された被験者から本試験の同意を取得した。

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（以下のいずれか 1 つの基準に該当する場合）
- メチルプレドニゾロンを 2 mg/kg/日以上（又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日以上）まで増量させる必要がある。
- メチルプレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日未満（又はプレドニゾン換算量 0.6 mg/kg/日未満）まで，7 日以上継続して漸減することができない。

- なお，高用量全身副腎皮質ステロイドは，メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日（又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日）である。

同意が得られた被験者は，Day 1 に急性 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，投与開始となった。BAT は，ランダム化前に治験担当医師が決定した。

RUX の用法・用量は 10 mg 1 日 2 回（BID）経口投与とした。RUX と関連ありの臨床検査値異常又は有害事象が認められた被験者では，用量調節基準（Table 6-1）に従って RUX を減量，休薬した。回復後の再増量は可能であったが，10 mg BID を超えないこととした（Table 6-3）。RUX 及び BAT の投与は，急性 GVHD 治療の効果不十分，慢性 GVHD の徴候又は症状の発現，原疾患の再発又は進行，許容できない毒性，又はその他の理由による試験中止基準に合致した場合に中止した。投与中に CR 又は PR を達成した被験者では，Day 7 以降に副腎皮質ステロイドの

漸減が許容された。また，副腎皮質ステロイドの中止後，CNI 及び RUX の漸減（RUX は Day 56 以降）も許容された（Table 6-6）。RUX の漸減は Week 24 までの完了が望ましいとされたが，急性 GVHD 再燃又は安全性上の懸念により難しい場合は，Week 96 までの延長が許容された。BAT 群の被験者は，Day 28 以降 Week 24 までに以下の 1 又は 2 に合致し，かつ慢性 GVHD［de novo 型（急性 GVHD の先行なしに発症），progressive 型（急性 GVHD から移行），又は，quiescent 型（急性 GVHD がいったん終息した後に発症］の徴候又は症状がない場合に，同期間内に RUX 群へのクロスオーバーを可能とした。

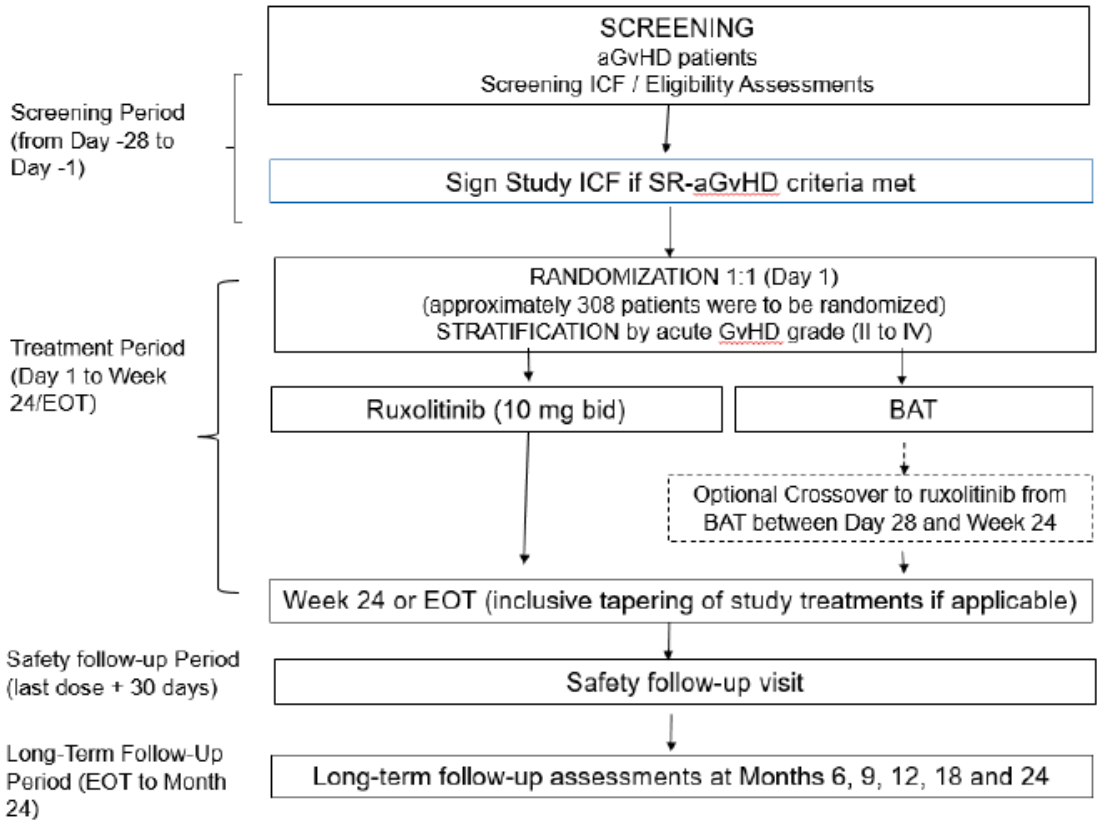
1）Day 28 に主要評価項目の奏効基準（CR 又は PR）未達成

2）効果が消失し，かつ，進行，混合奏効，又は無効の基準を満たし，急性 GVHD に対する追加の全身免疫抑制療法が必要

クロスオーバーした被験者では，RUX 初回投与日を Crossover Day 1 とし，RUX 群と同じ投与方法及び漸減方法に従って Crossover Week 24 まで RUX を投与した。

RUX 又は BAT の最終投与後 30 日間で安全性追跡調査を行い，その後 Month 6，9，12，18 及び 24 時点で長期追跡調査を実施した。

Figure 1-1　　試験デザイン（C2301 試験）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 9-1
aGvHD：急性移植片対宿主病，ICF：同意説明文書及び同意書，SR-aGvHD：ステロイド抵抗性急性移植片対宿主病，EOT：投与終了時

解析実施時点

C2301 試験では，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（データカットオフ 1：データカットオフ日 2019 年 7 月 25 日）で主要解析を実施し，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（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 2 回目の解析を実施した。

1.1.1.1.2 慢性 GVHD 対象の国際共同第 III 相試験（D2301 試験）

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）で，効果判定は NIH 基準[Lee et al. 2015]に基づき，臓器別スコア（皮膚，眼，口腔，食道，上部消化管，下部消化管，肝臓，肺，関節・筋膜）を治験担当医師が評価し，ベースラインからの変化により判定した。本試験は，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。試験デザインを Figure 1-2 に示す。

目標ランダム化被験者数は 324 名であった。以下の 1 から 3 のいずれかで定義されるステロイド抵抗性の基準を満たす，慢性 GVHD 患者から同意を取得した。

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。

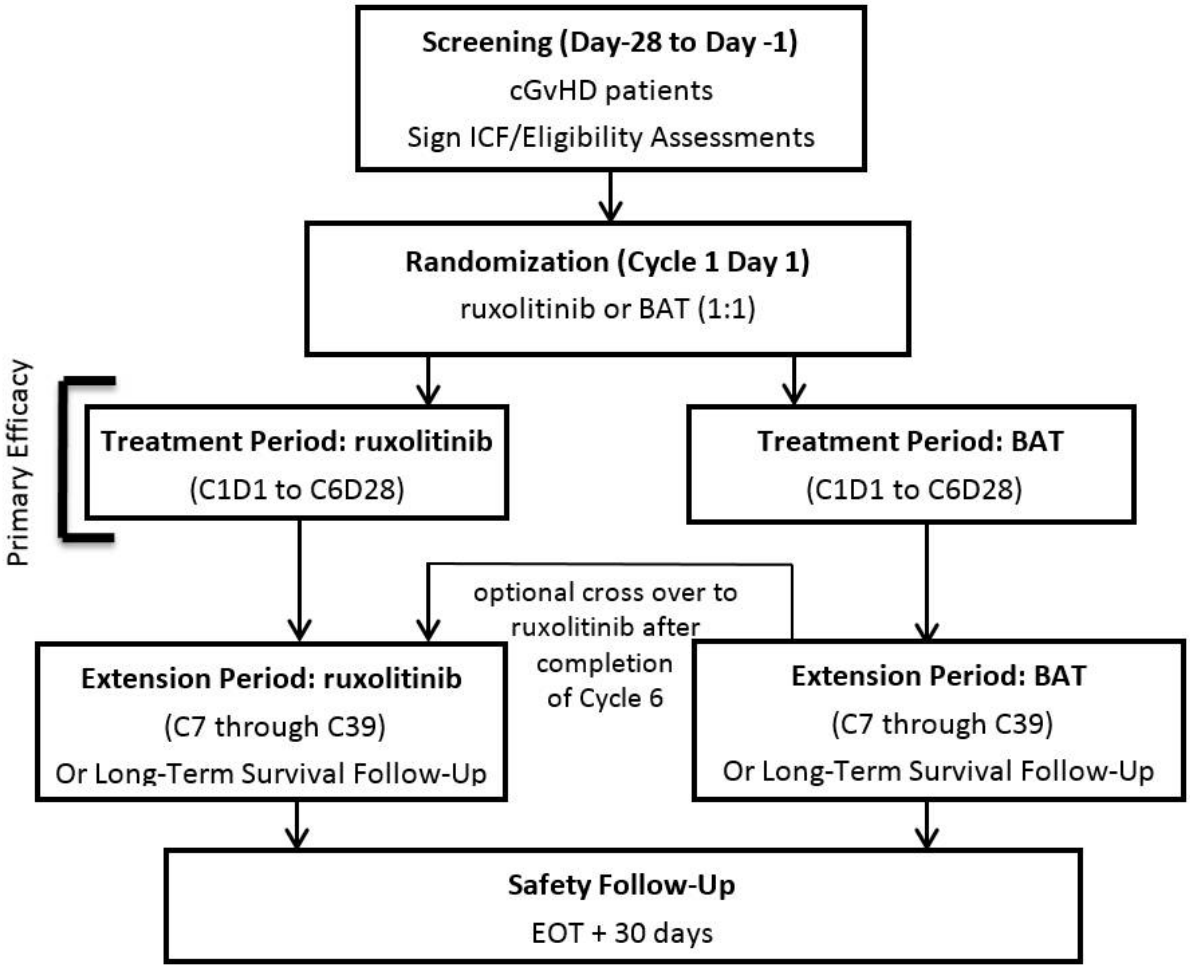
スクリーニング期に全適格性が確認された被験者は，Day 1 に慢性 GVHD の重症度（中等症，重症）を層別因子として RUX 群又は BAT 群に 1：1 の比でランダム化され，投与開始となった。BAT は，ランダム化前に治験担当医師が決定した。

RUX の用法・用量は 10 mg BID 経口投与とした。RUX と関連ありの臨床検査値異常又は有害事象が認められた被験者では，用量調節基準（Table 6-1）に従って RUX を減量，休薬した。回復後の再増量は可能であったが，10 mg BID を超えないこととした（Table 6-5）。RUX 及び BAT の投与は，慢性 GVHD 治療の効果不十分，原疾患の再発又は進行，許容できない毒性，21 日間を超える投与中断，又はその他の理由による試験中止基準に合致した場合に中止した。投与中に CR 又は PR を達成した被験者では，時期を問わず副腎皮質ステロイドの漸減が許容された。また，副腎皮質ステロイドの中止後，CNI 及び RUX の漸減（いずれも C7D1 以降）も許容された（Table 6-7）。BAT 群の被験者は，C7D1 以降の継続投与期間に 1）疾患進行，2）混合奏効，3）不変，4）BAT による許容できない毒性，5）慢性 GVHD 再燃　のいずれかに合致した場合に，

RUX 群へのクロスオーバーを可能とした。クロスオーバーした被験者では，RUX 初回投与日を Crossover Day 1 とし，RUX 群と同じ投与方法及び漸減方法に従って Crossover Cycle 33 Day 28（1 サイクル：28 日間）まで RUX を投与した。

CR 又は PR を達成し，漸減完了によって Cycle 39 以前に投与中止した被験者では，ランダム化された治験治療又はクロスオーバー後の RUX 治療の評価スケジュールに従って，Cycle 39 まで継続的に評価した。また，CR 又は PR 達成以外の理由で Cycle 39 以前に投与中止した被験者では，RUX 又は BAT の最終投与後 30 日間で安全性追跡調査を行うとともに，Cycle 39 まで 3 ヵ月ごと，長期追跡調査として生存状況及び新たな慢性 GVHD 療法の開始を調査した。

Figure 1-2　　試験デザイン（D2301 試験）



Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 9-1
cGvHD：慢性移植片対宿主病，ICF：同意説明文書及び同意書，EOT：投与終了時

解析実施時点

D2301 試験では，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）で中間解析を実施し，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）で主要解析を実施した。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。試験続行に影響を与えないようにするため，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のみ DMC はノバルティス社に結果を通知し，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の結果通知は行われず，試験続行とする規定であった。

1.1.1.2 参考資料の試験デザインの概略

急性 GVHD 対象の外国第 II 相試験（271 試験）

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評価を目的とした，第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要評価項目は Day 28 の ORR［CR，最良部分奏効（VGPR）又は PR を達成した被験者の割合］で，効果判定は MAGIC 基準[Harris et al. 2016]に基づき，皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管の各臓器の臓器障害ステージを治験担当医師が評価し，ベースラインからの変化により判定した。本試験は，スクリーニング期（28 日間），治療期（約 9 ヵ月間），安全性追跡調査期（最終投与後 30～35 日間），及び長期追跡調査期（投与終了から，死亡，同意撤回，又は試験終了のいずれか早い日まで）の 4 期で構成された。

目標被験者数は 70 名であった。以下の 1 から 4 のいずれかで定義されるステロイド抵抗性の基準を満たす急性 GVHD 患者から同意を取得し，スクリーニング期に全適格性が確認された被験者は，Day 1 から RUX を投与した。

1）メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日以上（又は相当量）による一次療法の開始から 3 日後の臓器評価で GVHD の進行が認められる。
2）メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日以上（又は相当量）による一次療法の開始から 7 日後の臓器評価で GVHD の奏効が認められない。
3）皮膚 GVHD 又は上部消化管 GVHD を伴う皮膚 GVHD の治療で低用量（メチルプレドニゾロン 1 mg/kg 以上）のステロイド療法を開始したが，他の臓器で GVHD を新規発症している。
4）副腎皮質ステロイド漸減が困難な患者：メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日を開始し，奏効したが，50%漸減を達成する前に GVHD の進行が認められる。

RUX の開始用法・用量は 5 mg BID 経口投与とし，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。安全性上必要な場合は，治験実施計画書に規定された用量調節基準に従い，RUX の減量又は最長 14 日間の休薬を可とした。回復後の再増量は可能であったが，20 mg/日は超えないこととした。RUX の投与は，RUX の漸減完了，治療不成功（無効，又は GVHD の進行に対して全身療法の追加が必要），原疾患である血液腫瘍の進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，治験担当医師判断による投与中止，又

は死亡が認められるまで継続した。副腎皮質ステロイドの用法・用量は，Day 1 からプレドニゾン 2.5 mg/kg/日を経口投与，又はメチルプレドニゾロン 2.0 mg/kg/日を静脈内投与としたが，Day 1 前から他の用量で副腎皮質ステロイドが投与開始されていた場合は，同用量を継続可とした。また，症状に応じて漸減，再増量が可能であったが，再増量時には，Day 1 時の用量を超えないこととした。副腎皮質ステロイドは，時期を問わず漸減が許容された。RUX は，Day 180 以降に CR 又は VGPR を達成し，かつ，副腎皮質ステロイドを 8 週間以上中止している場合には漸減が許容された。

RUX の投与終了後 30～35 日間で安全性追跡調査を行った後，死亡，同意撤回，試験終了のいずれか早い日まで，8 週間ごとに長期追跡調査を行った。GVHD の進行以外の理由で RUX を投与中止した被験者では，安全性追跡調査時及び以降 28 日ごとに GVHD の臓器障害ステージ及びグレードを評価した。

解析実施時点

271 試験では，被験者の半数が Day 28 の評価を完了又はそれ以前に投与中止した時点でデータカットオフを行い，無益性評価のための解析を実施した。また，被験者の 75%が死亡，投与開始 2 年までの非再発死亡，又は追跡不能となった時点でデータカットオフを行い，最終解析を実施した。

1.1.1.3 併合解析に使用した試験の要約

C2301 試験，D2301 試験では対象集団，及び評価時期や評価項目等の試験デザインが異なるため，有効性については併合解析を実施せず，試験別にその結果を要約した。

1.1.1.4 その他の情報源

骨髄線維症（MF）の申請資料を 1.13.1-1 に，真性多血症（PV）の申請資料を 1.13.1-2 に添付し，その試験成績を本書で引用した。

1.1.2 評価資料（第 III 相試験）での用法・用量の設定根拠

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]。

- Zeiser らの調査では，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 名が対象となった。急性 GVHD 患者の年齢中央値（範囲）は 51（21～75）歳，重症度は全患者がグレード III 又は IV であった。慢性 GVHD 患者の年齢中央値（範囲）は 55（22～74）歳，重症度は全患者が中等症又は重症（中等症：14.6%，重症：85.4%）であった。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（CR 又は PR を達成した患者の割合）は急性 GVHD 患者で 81.5%，慢性 GVHD

患者で 85.4%であった。開始用量によらず忍容性は良好であり，投与中の再発も極めて少なかった[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。

- 20[redacted]年[redacted]月に実施した FDA[redacted]Meeting では，上記のレトロスペクティブ調査に加え，[redacted]が提出された。[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

日本人被験者の RUX の開始用法・用量は，以下に示す理由から，全体集団と同じ 10 mg BID とした。

- 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は認められなかった。

- RUX は主に CYP3A4 により代謝され消失するが，CYP3A4 の代謝活性について民族差が問題となるような遺伝多型は報告されていない。
- 日本人の健康成人を対象に，単回投与では 100 mg まで，反復投与では 25 mg BID（7 日間）までの安全性を確認している。その結果，より高用量の 100 mg 単回投与時の有害事象は，8 名中 1 名にみられた Grade 2 の好中球数減少のみ，25 mg BID 投与時の有害事象は，8 名中各 1 名にみられた Grade 2 の好中球数減少と Grade 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであり，日本人健康成人での忍容性が確認された[Ogama et al. 2013]。
- 健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験を比較した結果，日本人と外国人に RUX を投与したときの薬物動態及び安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった（1.13.1-1-MF-2.5）。
- 成人 MF/PV 患者対象の臨床試験の結果，外国人と日本人の PK，有効性，安全性に大きな違いは認められなかった（1.13.1-1-MF-2.5，1.13.1-2-PV-2.5）。

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。

1.1.3 評価資料（第 III 相試験）での対照群の設定根拠

本項では，第 III 相試験の C2301 試験，D2301 試験の対照群を BAT とした根拠を示す。

グレード II から IV の急性 GVHD（C2301 試験），及び中等症又は重症の慢性 GVHD（D2301 試験）の標準的一次治療はいずれも全身性のステロイド療法であるが，急性 GVHD 患者の約 40%～60%[Jamil and Mineishi 2015]，[Murata et al. 2013]，慢性 GVHD 患者の約 50%～60%[稲本 2017]，[Flowers and Martin 2015]はステロイド抵抗性となり，他の全身療法の追加が必要となる。一方で，急性及び慢性 GVHD ともにステロイド抵抗性に対する標準的な二次治療は確立されておらず，国内外ともに実臨床下では，医師の経験に基づいたさまざまな治療が選択されている状況である。よって C2301 試験，D2301 試験では，実臨床の状況に合わせ，治験担当医師の選択に

よる BAT を対照とすることが最も適切であると判断した。なお，各試験の BAT は，医学専門家と協議の上決定した，以下に示す世界的に使用頻度の高い BAT の中から，治験担当医師がランダム化前に選択するものとした。

C2301 試験

- 選択可能な BAT：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），低用量メトトレキサート（MTX），ミコフェノール酸モフェチル（MMF），mTOR 阻害薬（エベロリムス又はシロリムス），エタネルセプト又はインフリキシマブ

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。

D2301 試験

- 選択可能な BAT：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，又はイブルチニブ

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。

1.2 有効性の評価方法

本項では，RUX の有効性を評価する上で主として用いた 2 試験（C2301 試験及び D2301 試験）の有効性の評価方法を示す。271 試験での有効性評価項目及び評価方法の詳細は，第 5 部に添付する試験総括報告書に示す。

1.2.1 診断基準及び効果判定基準

1.2.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

急性 GVHD は，皮膚，肝，消化管の少なくとも一臓器にステージ 1 以上の障害が存在し，かつ，GVHD 類似の他の疾患が否定される場合に診断される。

急性 GVHD の臓器障害ステージを Table 1-2 に示す。急性 GVHD の重症度（グレード）は，各標的臓器の臓器障害ステージに基づき以下のとおり診断する。

- グレード 0：いずれの臓器でも，ステージ 1～4 の病変がない。
- グレード I：肝臓，上部消化管，下部消化管病変を伴わないステージ 1～2 の皮膚病変を有する。
- グレード II：ステージ 3 の皮膚病変，ステージ 1 の肝臓病変，上部消化管病変，下部消化管病変のいずれかを有する。
- グレード III：ステージ 2～3 の肝臓病変，ステージ 0～3 の皮膚病変を伴うステージ 2～3 の下部消化管病変，ステージ 0～1 の上部消化管病変のいずれかを有する。

- グレード IV：ステージ 0～1 の上部消化管病変を伴う，ステージ 4 の皮膚，肝臓，下部消化管病変のいずれかを有する。

Table 1-2 急性 GVHD の臓器障害ステージ（国際標準基準）

ステージ	皮膚（活動性のある紅斑のみ）	肝臓（ビリルビン）	上部消化管	下部消化管(下痢便／日)
0	活動性のある GVHD の発疹（紅斑）なし	< 2.0 mg/dL	症状なし又は間欠的な悪心，嘔吐，食欲不振	成人：< 500 mL/日，又は< 3 回/日 小児：< 10 mL/kg/日，又は< 4 回/日
1	斑状丘疹状皮疹 < 25% BSA	2.0 – 3.0 mg/dL	持続する悪心，嘔吐，食欲不振	成人：500 − 999 mL/日，又は 3 − 4 回/日 小児：10 − 19.9 mL/kg/日，又は 4 − 6 回/日
2	斑状丘疹状皮疹 25% − 50%BSA	3.1 – 6.0 mg/dL	−	成人：1000 − 1500 mL/日，又は 5 − 7 回/日 小児：20 − 30 mL/kg/日，又は 7 − 10 回/日
3	斑状丘疹状皮疹 > 50% BSA	6.1 – 15.0 mg/dL	−	成人：> 1500 mL/日，又は> 7 回/日 小児：> 30 mL/kg/日，又は> 10 回/日
4	水泡形成と落屑（> 5% BSA）を伴う全身性紅斑症（> 50% BSA）	> 15.0 mg/dL	−	高度の腹痛（± イレウス），又は肉眼的血便（量によらない）

Source: [Harris et al. 2016]

効果判定基準を Table 1-3 に示す。急性 GVHD の効果は，国際標準基準を用いて治験担当医師が判定した。効果判定では，ベースライン時に評価した各臓器（皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管）の臓器障害ステージと，各評価時点での同臓器の臓器障害ステージを比較し評価した。評価は，投与期間中は来院ごと（Week 1 から 8 までは週 1 回，Week 12 から 20 までは 4 週に 1 回）及び投与終了時に実施した。

Table 1-3 急性 GVHD の効果判定基準

評価	定義
完全奏効（CR）	評価可能な全臓器で急性 GVHD の評価ステージが 0（急性 GVHD の全徴候及び症状の完全消失）であり，急性 GVHD の早期進行，混合奏効，又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
部分奏効（PR）	急性 GVHD の徴候又は症状を呈する 1 つ以上の臓器で 1 ステージ改善し，他の臓器又は部位に進行が認められず，急性 GVHD の早期進行，混合奏効，又は無効に対する追加の全身療法を伴わない。
効果不十分	無効，混合奏効，又は進行とする。 • 無効：急性 GVHD を呈するいずれの臓器でも，改善も増悪も認められない。 • 混合奏効：1 つ以上の臓器で急性 GVHD 重症度が少なくとも 1 ステージ改善したが，他の臓器の進行，又は新たな臓器で急性 GVHD の徴候又は症状が認められる。 • 進行：1 つ以上の臓器で 1 ステージ以上増悪し，かついずれの発症臓器でも改善が認められない。

急性 GVHD の再燃は，初回奏効（CR 又は PR）が得られ，免疫抑制剤（ステロイド，CNI）又は治験治療（RUX 又は BAT）の漸減中に急性 GVHD の徴候又は症状が 24 時間を超えて継続し，免疫抑制剤又は治験治療の再増量が必要な場合と定義した。なお，以下の基準を満たす再燃が発現した場合に限り，治療失敗とした。

- メチルプレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日未満（又はプレドニゾン換算量 0.6 mg/kg/日未満）に 7 日以上漸減できず，急性 GVHD の新規全身療法を追加した。
- メチルプレドニゾロンを 2 mg/kg/日超（又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日超）に再増量することに伴い，急性 GVHD の新規全身療法を追加した。

1.2.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

慢性 GVHD は，その所見単独で慢性 GVHD と診断できる「診断的徴候」が一つ以上ある場合，又は，臨床所見だけでは診断できないものの，組織学的検査や画像所見等で支持される「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診断される。

慢性 GVHD の重症度分類を Table 1-4 に示す。臓器障害の原因が GVHD 以外であることが明らかな場合には，当該臓器の障害は重症度の算出に含めないこととした。また，臓器障害の原因が GVHD に加えその他も影響している場合には，その他の原因の内容にかかわらずスコアのダウングレードは行わずに，その臓器障害のスコアを重症度の算出に用いた。

Table 1-4 慢性 GVHD の重症度分類

重症度	診断基準
軽症	• 臓器障害の数：1～2 臓器，各臓器（肺以外）の障害スコア：1 以下，肺障害のスコア：0
中等症	• 臓器障害の数：3 臓器以上，各臓器の障害スコア：1 以下 又は • 臓器障害の数：1 臓器以上（肺以外），各臓器（肺以外）の障害スコア：2 又は • 肺障害のスコア：1
重症	• 臓器障害の数：1 臓器以上，各臓器の障害スコア：3 又は • 肺障害のスコア：2～3

Source: [Jagasia et al. 2015]
皮膚：BSA スコア，特異的皮膚 GVHD スコアのうち，高い方のスコアを用いて重症度を算出する。
肺：臨床スコアではなく，FEV1%を用いて重症度を算出する

効果判定基準を Table 1-5 に示す。慢性 GVHD の効果は，NIH 基準を用いて治験担当医師が判定した。効果判定では，ベースライン時に評価した各臓器（皮膚，眼，口腔，食道，上部消化管，下部消化管，肝臓，肺，関節・筋膜）のスコアと，各評価時点での同臓器のスコアを比較し評価した。評価は，投与期間中は Cycle 1 では 2 週に 1 回，Cycle 2 から 7 では 4 週に 1 回，Cycle 9 から 39 では 12 週に 1 回，及び投与終了時に実施した。

Table 1-5 慢性 GVHD の効果判定基準（NIH 基準）

評価	定義
完全奏効（CR）	新規全身療法の開始又は追加なく，評価可能な全臓器で慢性 GVHD の徴候及び症状が完全消失した。
部分奏効（PR）	新規全身療法の開始又は追加なく，1 つ以上の臓器に改善が認められ，かつ，その他の臓器又は部位に進行がみられない。
効果不十分	不変，混合奏効，又は進行と定義する。 • 不変：安定，又は慢性 GVHD を呈するいずれの臓器においても改善が認められない。 • 混合奏効：1 つ以上の臓器に CR 又は PR が認められるものの，別の臓器に進行が認められる。 • 進行：1 つ以上の臓器に増悪がみられ，かつ，他のいずれの臓器にも改善（CR 又は PR）が認められない。

Source: [Lee et al. 2015]

慢性 GVHD の再燃は，初回奏効（CR 又は PR）が得られ，免疫抑制剤（ステロイド，CNI）又は治験治療（RUX 又は BAT）の漸減中に，症状が悪化又は慢性 GVHD に対する全身療法を再増量した場合と定義した。慢性 GVHD の再燃のうち，慢性 GVHD の新規全身療法を要した場合には治療失敗とされた。

慢性 GVHD の再発は，奏効が得られ治験治療を漸減完了した後に慢性 GVHD 症状が再燃した場合と定義した。

1.2.2 評価項目

1.2.2.1 急性 GVHD（C2301 試験）

1.2.2.1.1 評価項目の定義

本書で示した有効性評価項目とその定義を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 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 競合リスク，主なデータの取扱い
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。 Day 28 の効果判定が欠測，又は Day 28 以前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
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。 Day 56 の効果判定が欠測，又は Day 56 以前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
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。 急性 GVHD の進行前の死亡，及び慢性 GVHD の発現を競合リスクとした。 DOR イベント又は競合リスクが発現しなかった場合は，最後の評価時点（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	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。

評価項目区分	評価項目	定義 競合リスク，主なデータの取扱い
		慢性 GVHD の発現を競合リスクとした。
	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。 生死が不明の場合は，生存が最後に確認された日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	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。 EFS イベントの発現の有無が不明の場合は，生存が最後に確認された日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	非再発死亡（NRM）の発現率	NRM イベント（原疾患の再発又は進行なしの死亡）を発現した被験者の割合。
	血液腫瘍の再発又は進行（MR）の発現率	MR イベント（原疾患である血液腫瘍の再発又は進行）を発現した被験者の割合。
	慢性 GVHD の発現率	慢性 GVHD（重症度は問わない）が発現した被験者の割合。
	副腎皮質ステロイド投与量	Day 56 までに副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合，週ごとの副腎皮質ステロイドの相対的用量強度（RDI），週ごとの副腎皮質ステロイドの累積投与量。
	Day 14 の ORR	Day 14 に CR 又は PR を達成した被験者の割合。 Day 14 の効果判定が欠測，又は Day 14 以前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
	最良総合効果（BOR）	Day 28 までのいずれかの時点で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合。 Day 28 以前に急性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
	患者報告アウトカム	FACT-BMT（移植特異的な QoL 尺度）と EQ-5D-5L のベースラインから各評価時点の変化量。

1.2.2.1.2 評価項目ごとの解析実施時点

本書で示した有効性評価項目のうち，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 Day 14 の ORR と BOR 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で解析（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，RUX crossover の被験者での Crossover Day 28 の ORR，及び主な副次評価項目のうち RUX crossover の被験者での Crossover Day 56 まで持続する ORR 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で解析した結果を示す。

1.2.2.1.3 評価項目の設定根拠

主要評価項目：Day 28 の ORR

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：Day 56 まで持続する ORR

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 評価項目の定義

本書で示した有効性評価項目とその定義を Table 1-7 に示す。

D2301 試験の主な副次評価項目は，有効性評価項目に関する各規制当局との相談の結果，日本を含む米国以外，及び米国で優先順位が異なる。

- 米国以外：
  - 第 1 項目：FFS
  - 第 2 項目：修正版 LEE 症状スケール（mLSS）奏効率
- 米国：
  - 第 1 項目：mLSS 奏効率
  - 第 2 項目：FFS

Table 1-7 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 競合リスク，主なデータの取扱い
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。 C7D1 の効果判定が欠測，又は C7D1 以前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
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。 FFS イベントが発現しなかった場合は，最終連絡日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	mLSS 奏効率	C7D1 で mLSS での奏効を達成した被験者の割合。 mLSS での奏効は，mLSS の合計症状スコア（TSS）がベースラインから 7 ポイント以上減少した場合と定義した。 C7D1 に TSS を算出するためのデータが欠測又は不十分，又は C7D1 以前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
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。 DOR イベントが発現しなかった場合は，最終連絡日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	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。 生死が不明の場合は，生存が最後に確認された日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。
	非再発死亡	NRM イベント（原疾患の再発又は進行なしの死亡）を発現した被験者の割合。

評価項目区分	評価項目	定義 競合リスク，主なデータの取扱い
	（NRM）の発現率	
	血液腫瘍の再発又は進行（MR）の発現率	MR イベント（原疾患である血液腫瘍の再発又は進行）を発現した被験者の割合。
	副腎皮質ステロイド投与量	C7D1 までに副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合，2 週間ごとの体重で調整した副腎皮質ステロイドの平均投与量，1 ヵ月ごとの体重で調整した副腎皮質ステロイドの平均用量強度。
	C4D1 の ORR	C4D1 に CR 又は PR を達成した被験者の割合。 C4D1 の効果判定が欠測，又は C4D1 以前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
	BOR	C7D1 までのいずれかの時点で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合。 C4D1 及び C7D1 の効果判定が欠測，又は C7D1 以前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始した被験者は非奏効とした。
	患者報告アウトカム	FACT-BMT（移植特異的な QoL 尺度）と EQ-5D-5L のベースラインから各評価時点の変化量。

1.2.2.2.2 評価項目ごとの解析実施時点

本書で示した有効性評価項目のうち，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（中間解析）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（主要解析）で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，中間解析は，既承認薬のない慢性 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。

1.2.2.2.3 評価項目の設定根拠

主要評価項目：C7D1 の ORR

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：

- **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 イベントの一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 解析対象

1.2.3.1 急性 GVHD（C2301 試験）

C2301 試験の解析対象集団の定義を Table 1-8 に示す。

Table 1-8 解析対象集団の定義（C2301 試験）

解析対象集団	定義
最大の解析対象集団（FAS）	ランダム化された全被験者。Intent-to-treat の原則に従い，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）	治験治療（RUX 又は BAT）を 1 回以上実施された全被験者。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。
Per-Protocol 集団（PPS）	FAS のうち，以下に示すいずれの逸脱にも該当しない被験者。

解析対象集団	定義
	• ステロイド抵抗性急性 GVHD ではない。 • 予防又は治療目的の副腎皮質ステロイド又は CNI 以外に，2 種類以上の全身性の急性 GVHD 治療歴を有する。 • ランダム割付け時の重症度がグレード II，III，IV ではない。 • 治験治療（RUX 又は BAT）の開始から終了までに，治験実施計画書で規定された併用禁止薬を使用した。 • 実施された治験治療（RUX 又は BAT）が，ランダム化時に割り付けられた治験治療と異なった。 なお，RUX が投与されなかった被験者は評価に含めなかった。
薬物動態解析対象集団（PAS）	評価可能な PK データを 1 時点以上有する全被験者。以下の 2 つの基準を満たす PK データを評価可能とした。 • 採血前に RUX を投与した。 • 採血前最後の RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐しなかった（投与前検体），又は RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐しなかった（投与後検体）。 なお，RUX が投与されなかった被験者は評価に含めなかった。
クロスオーバー解析対象集団（CAS）	BAT 群に割り付けられ，かつ BAT を投与された後，クロスオーバーして RUX を 1 回以上投与された全被験者。

1.2.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

D2301 試験の解析対象集団の定義を Table 1-9 に示す。

Table 1-9 解析対象集団の定義（D2301 試験）

解析対象集団	定義
最大の解析対象集団（FAS）	ランダム化された全被験者。Intent-to-treat の原則に従い，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）	治験治療（RUX 又は BAT）を 1 回以上実施された全被験者。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。
Per-Protocol 集団（PPS）	FAS のうち，以下に示すいずれの逸脱にも該当しない被験者。 • ステロイド抵抗性慢性 GVHD ではない。 • 予防又は治療目的の副腎皮質ステロイド又は CNI 以外に，全身性の慢性 GVHD 治療歴を有する。 • ランダム割付け時の重症度が中等症又は重症ではない。 • 副腎皮質ステロイド又は CNI を漸減することなしに活動性の急性 GVHD から慢性 GVHD（潜在的な重複型）に移行した。 • 治験治療（RUX 又は BAT）の開始から終了までに，治験実施計画書で規定された併用禁止薬を使用した。 • 実施された治験治療（RUX 又は BAT）が，ランダム化時に割り付けられた治験治療と異なった。または，治験治療を実施しなかった。 • 治験治療（RUX 又は BAT）の調剤過誤，又はコンプライアンス不良があった（治験実施計画書からの逸脱として考えられ，記録されている場合）。 • ベースラインでの，いずれかの臓器の慢性 GVHD 評価を欠測した。 • COVID-19 の影響により，C6D1 又は C7D1 の慢性 GVHD 評価ができなかった。

解析対象集団	定義
	なお，RUX が投与されなかった被験者は評価に含めなかった。
薬物動態解析対象集団（PAS）	評価可能な PK データを 1 時点以上有する全被験者。以下の基準を満たす PK データを評価可能とした。 • RUX が投与された。 • 前回の RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐しなかった（投与前検体），又は RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐しなかった（投与後検体）。 • 投与前検体は，次の RUX 投与前に採取した。
クロスオーバー解析対象集団（CAS）	BAT 群に割り付けられ，かつ BAT を投与された後，クロスオーバーして RUX を 1 回以上投与された全被験者。

1.2.4 統計方法

1.2.4.1 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。

1.2.4.1.1 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）

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

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。

補助的解析

主要評価項目の解析結果の頑健性を検討するため，以下の補助的解析を行った。

- 各臓器に対する治療効果を評価するため，FAS を対象に，臓器別及び群別に臓器障害ステージのシフトテーブルを作成し，ベースラインと Day 28 の値を比較した。
- PPS を対象に，主解析と同様の解析を行った。
- 1.2.5.1 項の Table 1-12 に示す各背景因子に対し，FAS を対象に，Day 28 の 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。また，群及びランダム化層別因子を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比と 95%CI を算出した。

感度分析

FAS を対象に，層別をしない Fisher の正確検定を用いて Day 28 の ORR を群間比較した。

Crossover Day 28 の ORR

CAS を対象に，Crossover Day 28 の ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95%CI を示した。

- データの取扱い

以下のいずれかの条件に合致する被験者は Crossover Day 28 で非奏効とした。

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

1.2.4.1.2 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する計画とした。

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）

主要評価項目と同じ方法で解析した（1.2.4.1.1 項）。

- データの取扱い

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され，非奏効とした。

補助的解析

主な副次評価項目の解析結果の頑健性を検討するため，以下の補助的解析を行った。

- 各臓器に対する治療効果を評価するため，Day 28 に奏効が認められた FAS を対象に，臓器別及び群別に臓器障害ステージのシフトテーブルを作成し，Day 28 と Day 56 の値を比較した。
- PPS を対象に，主解析と同様の解析を行った。

Crossover Day 56 まで持続する ORR

CAS を対象に，Crossover Day 56 まで持続する ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95%CI を示した。

- データの取扱い

以下のいずれかの条件に合致する被験者は Crossover Day 56 で非奏効とした。

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

1.2.4.1.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は，いずれも FAS を対象に，Table 1-10 のとおり解析，評価した。なお，いずれの評価項目も，欠測値は補完しなかった。

Table 1-10 その他の副次評価項目の評価方法・解析手法（C2301 試験）

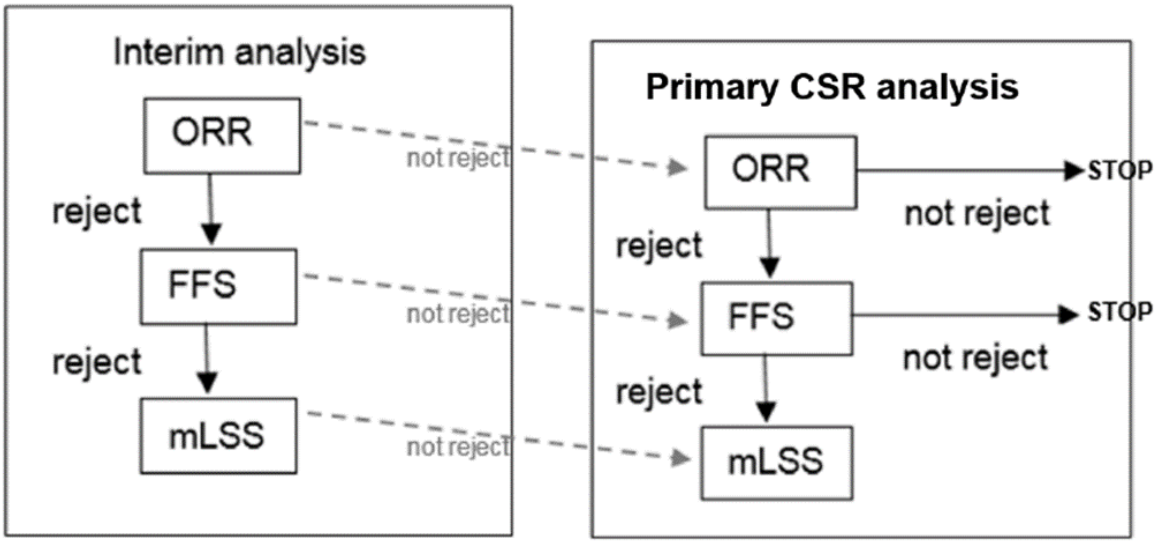
評価項目	解析手法・評価方法
DOR	累積発生関数を用い，競合リスク（急性 GVHD の進行前の死亡，及び慢性 GVHD の発現）を考慮して群別に DOR を図示し，中央値及び各時点の推定累積 DOR イベント発現率及び 95%CI を示した。
FFS	累積発生関数を用い，競合リスク（慢性 GVHD の発現）を考慮して群別に各時点の推定累積 FFS イベント発現率及び 95%CI を示した。また，Kaplan-Meier 法を用いて群別に FFS を図示し，FFS 中央値を算出するとともに，層別 Cox モデルを用いてハザード比及び 95%CI を算出した。 3 つの FFS イベントそれぞれの累積発現率を，他の 2 つのイベントの発現を考慮した上で図示し，推定した。慢性 GVHD の評価は，3 つの FFS イベントが発現しなかった際の競合リスクとみなした。
OS	Kaplan-Meier 法を用いて群別に OS を図示し，中央値及び各時点の生存率及び 95%CI を推定した。また，群及びランダム化層別因子（急性 GVHD の重症度）別に層別 Cox モデルを用いてハザード比及び 95%CI を算出した。 事後解析として Day 28 まで生存していた被験者を対象に，Day 28 時点の奏効又は非奏効別にランドマーク解析を実施した。層別 Cox モデルを用いてハザード比及び 95%CI を算出した。
EFS	Kaplan-Meier 法を用いて群別に EFS を図示し，中央値及び各時点の推定 EFS 率及び 95%CI を群別に推定した。
NRM の発現率	累積発生関数を用い，競合リスク（原疾患の再発又は進行）を考慮して群別に累積 NRM イベント発現率を図示し，各時点の推定累積 NRM イベント発現率及び 95%CI を示した。
MR の発現率	累積発生関数を用い，競合リスク（NRM）を考慮して群別に累積 MR イベント発現率を図示し，各時点の推定累積 MR イベント発現率及び 95%CI を示した。
慢性 GVHD の発現率	累積発生関数を用い，競合リスク（原疾患の再発又は進行，及び慢性 GVHD 発現歴のない死亡）を考慮して群別に累積慢性 GVHD 発現率を図示し，各時点の推定累積慢性 GVHD 発現率及び 95%CI を示した。 また，群別に慢性 GVHD の初回発現について記述統計量を用いて要約するとともに，各群で慢性 GVHD を

評価項目	解析手法・評価方法
	発現した被験者の割合を重症度別，及び全身治療の要不要別に示した。
副腎皮質ステロイド投与量	Day 56 までに副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合及び Fisher の直接確率検定で算出したオッズ比及び 95%CI を示した。 副腎皮質ステロイドの用量は，以下の計算式を用いて算出した。 Corticosteroid dose (mg) = methylprednisolone dose (mg) × 1.25 + prednisone dose (mg) RDI は，Week 1～8 の週ごとに用量 0 の日数も含めて群別に算出した。 累積投与量は，Week 1～8 の週ごとに群別に算出した。
Day 14 の ORR	ランダム化層別因子（急性 GVHD の重症度）で層別化した 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%CI を群別に示した。
BOR	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。また，層別化 CMH 検定で算出したオッズ比及び 95%Wald 信頼区間を示した。
患者報告アウトカム	FACT-BMT（18 歳以上の被験者のみ）は，身体的，機能的，社会的／家族的，及び感情的幸福を含む領域に対する治療の効果を，骨髄移植患者に関連する追加の関心事とともに，評価時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量（増加：改善，減少：悪化）も要約した。 EQ-5D-5L は，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，不安／ふさぎ込み，痛み／不快感の 5 つの健康的側面を，評価時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量（増加：改善，減少：悪化）も要約した。

1.2.4.2 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。日本を含めた米国以外では 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 1-3）。

Figure 1-3 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

1.2.4.2.1 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。

- データの取扱い

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。

補助的解析

主要評価項目の解析結果の頑健性を検討するため，以下の補助的解析を行った。

- FAS を対象に，C7D1 の ORR の内訳（CR，PR，不変，混合奏効，及び進行）について群別に詳細を記述した。
- PPS を対象に，主解析と同様の解析を行った。
- 1.2.5.2 項の Table 1-13 に示す各背景因子に対し，FAS を対象に，C7D1 の 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。また，群及びランダム化層別因子を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比と 95%CI を算出した。

Crossover C7D1 の ORR

CAS を対象に，Crossover C7D1 の ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95%CI を示した。

- データの取扱い

以下のいずれかの条件に合致する被験者は Crossover C7D1 で非奏効とした。

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

1.2.4.2.2 主な副次評価項目（FFS，mLSS 奏効率）

主要評価項目で RUX 群が BAT 群に比べて有意であったため，日本を含む米国以外の地域では，FAS を対象に，FFS，mLSS 奏効率の順に解析した。

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%）。

- データの取扱い

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。

- 補助的解析

Kaplan-Meier 法を用いて群別に FFS を図示し，中央値，3，6，12，18 及び 24 ヵ月時点の FFS 率及び 95%CI を推定した。また，層別 Cox モデルを用いてハザード比及び 95%CI を算出した。

累積発生関数を用い，各 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，又は慢性 GVHD の新規全身療法開始）を他の 2 項目に対する競合リスクとして考慮し，群別に 3，6，12，18 及び 24 ヵ月時点の推定累積 FFS イベント発現率及び 95%CI を示した。

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

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。

1.2.4.2.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は，いずれも FAS を対象に，Table 1-11 のとおり解析，評価した。なお，いずれの評価項目も，欠測値は補完しなかった。

Table 1-11 その他の副次評価項目の評価方法・解析手法（D2301 試験）

評価項目	解析手法・評価方法
DOR	Kaplan-Meier 法を用いて群別に DOR を図示し，中央値及び各時点の推定 DOR 率及び 95%CI を示した。
OS	Kaplan-Meier 法を用いて群別に OS を図示し，中央値及び各時点の生存率及び 95%CI を推定した。また，群及びランダム化層別因子（慢性 GVHD の重症度）別に層別 Cox モデルを用いてハザード比及び 95%CI を算出した。
NRM の発現率	累積発生関数を用い，競合リスク（原疾患の再発又は進行）を考慮して群別に累積 NRM イベント発現率を図示し，各時点の推定累積 NRM イベント発現率及び 95%CI を示した。
MR の発現率	累積発生関数を用い，競合リスク（NRM）を考慮して群別に累積 MR イベント発現率を図示し，各時点の推定累積 MR イベント発現率及び 95%CI を示した。
副腎皮質ステロイド投与量	C7D1 までに副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合は，記述統計量で示した。 副腎皮質ステロイドの用量は，以下の計算式を用いて算出した。 Corticosteroid dose (mg) = methylprednisolone dose (mg) × 1.25 + prednisone dose (mg) 平均投与量は，14 日間ごとに Cycle 7（Day 169～182）まで群別に算出した。 平均用量強度は，28 日間（1 サイクル）ごとに Cycle 6 まで群別に算出した。
C4D1 の ORR	ランダム化層別因子（慢性 GVHD の重症度）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。
BOR	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。また，層別化 CMH 検定で算出したオッズ比及び 95%Wald 信頼区間を示した。
患者報告アウトカム	FACT-BMT（18 歳以上の被験者のみ）は，身体的，機能的，社会的／家族的，及び感情的幸福を含む領域に対する治療の効果を，骨髄移植患者に関連する追加の関心事とともに，評価時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量（増加：改善，減少：悪化）も要約した。 EQ-5D-5L は，移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，不安／ふさぎ込み，痛み／不快感の 5 つの健康的側面を，評価時点ごとに記述統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量（増加：改善，減少：悪化）も要約した。

1.2.5 部分集団の検討

1.2.5.1 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，Table 1-12 の背景因子別に，主要評価項目と同じ解析手法で評価した（1.2.4.1.1 項）。

Table 1-12 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，

背景因子	ベースライン時のカテゴリー
	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
ヒト白血球抗原（HLA）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（血縁非血縁／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

日本人の部分集団解析

FAS のうち，日本の実施医療機関で登録された被験者を対象に，Day 28 の ORR，Day 56 まで持続する ORR，及び FFS について解析，評価した。

1.2.5.2 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，Table 1-13 の背景因子別に，主要評価項目と同じ解析手法で評価した（1.2.4.2.1 項）。

Table 1-13 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

背景因子	ベースライン時のカテゴリー
	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

日本人の部分集団解析

FAS のうち，日本の実施医療機関で登録された被験者を対象に，C7D1 の ORR，FFS，及び mLSS 奏効率について解析，評価した。

1.2.6 被験者数の設定根拠

1.2.6.1 急性 GVHD（C2301 試験）

全体集団の予定被験者数は，主要評価変数である Day 28 の ORR，主な副次評価変数である Day 56 まで持続する ORR に基づいて算出した。

Martin らの報告に基づくと，主要評価項目である Day 28 の ORR は BAT 群で 58%と推定された[Martin et al. 2012]。BAT 群の被験者の急性 GVHD グレード II：III：IV の割合を 0.2：0.4：0.4 と仮定すると，主要評価項目（Day 28 の ORR）が BAT 群で 57%（グレード II/III/IV：69%/59%/50%）と算出され，RUX 投与後の ORR は 18%上昇して 75%（期待オッズ比：2.25）となることが期待された。このような条件下で，片側有意水準 2.5%，90%の検出力を確保するために必要な被験者数を検討し，全体集団の予定被験者数を 308 名（各群 154 名）と設定した。

また，van Groningen らの報告に基づくと，主な副次評価変数である Day 56 まで持続する ORR は BAT 群で約 35%と推定された[van Groningen et al. 2016]。そのデータを基に RUX 投与後の ORR が 20%上昇して 55%となる（期待オッズ比：2.25）ことが期待された。このような条件下で，主要評価変数を基に算出したとおり被験者数を 308 名に設定すると，検出力が 90%以上になることが確認された。

日本人の被験者数

「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法論 2 に基づき，日本人集団での Day 28 の ORR の全体集団に対する一貫性の定義を「全体集団で優越性が示され，かつ日本人集団の RUX 群と BAT 群の ORR の差の点推定値が 0 以上」とした。

シミュレーション用のデータセットは，全体集団設計で用いた仮定に基づき，二値データ（responder 又は non-responder）で作成した。また，日本人集団の有効性を全体集団と同程度と想

定し，10,000 回のシミュレーションによって日本人の被験者数を検討した結果，日本人被験者数が 28 名以上となるとき一貫性担保可能な確率は 80%以上と算出された。

1.2.6.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

全体集団の予定被験者数は，主要評価変数である C7D1 の ORR に基づいて算出した。

Olivieri らが実施したメタアナリシスで，ステロイド抵抗性慢性 GVHD の全身治療における ORR（95%CI）は 0.66（0.62～0.70）と推定された[Olivieri et al. 2015]。しかし，メタアナリシスに含まれたほとんどの試験で客観的奏効基準が使用されていなかったため，国際標準基準を用いた ORR の評価では，より低い ORR になることが予想された。そのため，それぞれの群で期待オッズ比を 2.35 及び 2.5 と仮定した上で，90%の検出力を確保するために必要な被験者数を検討し，全体集団の予定被験者数を 324 名（各群 162 名）と設定した（Table 1-14）。

Table 1-14 期待オッズ比を 2.35，2.5 と仮定した場合の被験者数

BAT の ORR	RUX の ORR	期待オッズ比 [1]	合計サンプルサイズ*
0.58	0.775	2.5	N=247
0.62	0.803	2.5	N=265
0.66	0.829	2.5	N=289
0.58	0.764	2.35	N=278
0.62	0.793	2.35	N=298
0.66	0.820	2.35	N=324

*層別化 CMH 検定（片側 α 値 = 2.5%）に基づく［各重症度（中等症／重症）の被験者の割合を各 50%と仮定］

日本人の被験者数

「国際共同治験に関する基本的考え方について」の方法論 2 に基づき，日本人集団での C7D1 の ORR の全体集団に対する一貫性の定義を「全体集団で優越性が示され，かつ日本人集団の RUX 群と BAT 群の ORR の差の点推定値が 0 以上」とした。

シミュレーション用のデータセットは，全体集団設計で用いた仮定に基づき，二値データ（responder 又は non-responder）で作成した。また，日本人集団の有効性を全体集団と同程度と想定し，10,000 回のシミュレーションによって日本人の被験者数を検討した結果，日本人被験者数が 30 名以上となるとき一貫性担保可能な確率は 80%以上と算出された。

2 個々の試験結果の要約

評価資料である C2301 試験及び D2301 試験，及び参考資料である 271 試験の要約は，いずれも「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

評価資料である C2301 試験及び D2301 試験の結果を 3.1 項～3.3 項に，参考資料である 271 試験の結果を 3.4 項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

C2301 試験，D2301 試験の詳細な選択・除外基準は，第 5 部に添付した各試験の試験総括報告書に示した。

3.1.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

同種 HSCT 歴のある，12 歳以上で 1.1.1.1.1 項に示した 1 から 3 いずれかのステロイド抵抗性基準を満たす，国際標準基準でグレード II から IV の急性 GVHD 患者を対象とした。

3.1.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

同種 HSCT 歴のある，12 歳以上で 1.1.1.1.2 項に示した 1 から 3 いずれかのステロイド抵抗性基準を満たす，2014 年版 NIH 基準で中等症又は重症の慢性 GVHD 患者を対象とした。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 急性 GVHD（C2301 試験）

620 名がスクリーニングされ，そのうち 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ていなかった 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，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（Table 3-1）。なお，FAS で 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%）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-5.1）。

- データカットオフ 1

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。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。投与中止理由を群間比較すると，「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数は 49 名（31.6%）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.1-1.1）。49 名中 33 名（67.3%）が投与中止し，主な理由は有害事象（10 名，20.4%）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.1-1.2）。

- データカットオフ 2

データカットオフ 2 までに，FAS の 309 名中 250 名（116 名，134 名）が割り付けられた治験治療を中止した。投与中止理由は，両群ともに「効果不十分」（20.8%，44.5%）が最も多かった。投与中止理由を群間比較すると，「効果不十分」は RUX 群と比べて BAT 群で，「有害事象」（17.5%，3.9%）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数は 49 名（31.6%）であった（Table 3-1）。49 名中 36 名（73.5%）が投与中止し，主な理由は有害事象（12 名，24.5%）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-1.2）。

Table 3-1　　被験者の内訳（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）

	RUX N = 154 n (%)	BAT N = 155 n (%)	All Patients N = 309 n (%)
治験治療実施	152 (98.7)	150 (96.8)	302 (97.7)
治験治療未実施	2 (1.3)	5 (3.2)	7 (2.3)
割り付けられた治験治療を継続中 a)	3 (1.9)	0	3 (1.0)
割り付けられた治験治療を完了	35 (22.7)	21 (13.5)	56 (18.1)
割り付けられた治験治療を中止 b)	116 (75.3)	134 (86.5)	250 (80.9)
効果不十分	32 (20.8)	69 (44.5)	101 (32.7)
有害事象	27 (17.5)	6 (3.9)	33 (10.7)
死亡	25 (16.2)	21 (13.5)	46 (14.9)
治験実施計画書の治療継続基準の未達	12 (7.8)	9 (5.8)	21 (6.8)
原疾患の再発	8 (5.2)	13 (8.4)	21 (6.8)
医師による判断	6 (3.9)	9 (5.8) d)	15 (4.9)
被験者による判断	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.2)
移植片機能損失	2 (1.3)	0	2 (0.6)
技術上の問題	0	1 (0.6)	1 (0.3)
クロスオーバー実施	0	49 (31.6)	49 (15.9)
長期追跡調査期に移行 c)	96 (62.3)	51 (32.9)	147 (47.6)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-1.1
a) データカットオフ 2（2020 年 1 月 6 日）時点で継続中
b) 治験治療未実施，BAT から RUX へのクロスオーバーを含む。
c) 長期追跡調査期 = 投与終了時来院から Month 24 まで
d) End of crossover Treatment disposition の症例報告書（CRF）で「医師による判断」と記録されたが，Withdrawal of Informed Consent(s)の CRF で「試験参加への同意撤回」と記録された被験者が 1 名（Subject ID #[redacted]）含まれた。しかし，データベースロック後に中止理由は「医師による判断」であり「試験参加への同意撤回」ではなかったことが確認されたため，End of crossover Treatment disposition の CRF を基に集計した本 Table に影響はなかった。

3.1.2.2　慢性 GVHD（D2301 試験）

404 名がスクリーニングされ，そのうち 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 FAS に含まれた（RUX 群 165 名，BAT 群 164 名，以下同順）。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（Table 3-2）。なお，FAS で 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%）（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-5.1）。

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。投与中止理由を群間比較すると，「有害事象」は BAT 群と比べて RUX 群で多く，「効果不十分」は RUX 群と比べて BAT 群で多かった。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数は 61 名（37.2%）であった（Table 3-2）。61 名中 15 名（24.6%）が投与中止し，理由は有害事象及び効果不十分（各 4 名，6.6%）が最も多かった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-1.2）。

Table 3-2　　被験者の内訳（D2301 試験，FAS，主要解析）

	RUX N = 165 n (%)	BAT N = 164 n (%)	All Patients N = 329 n (%)
治験治療実施	165 (100)	158 (96.3)	323 (98.2)
治験治療未実施	0	6 (3.7)	6 (1.8)
治療期を継続中 a)	83 (50.3)	42 (25.6)	125 (38.0)
治療期を完了	0	0	0
治療期の治療を中止 b)	82 (49.7)	122 (74.4)	204 (62.0)
有害事象	28 (17.0)	8 (4.9)	36 (10.9)
効果不十分	24 (14.5)	70 (42.7)	94 (28.6)
原疾患の再発	9 (5.5)	7 (4.3)	16 (4.9)
死亡	8 (4.8)	7 (4.3)	15 (4.6)
治験実施計画書の治療継続基準の未達	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
医師による判断	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (5.5)
被験者による判断	4 (2.4)	11 (6.7)	15 (4.6)
追跡不能	1 (0.6)	0	1 (0.3)
クロスオーバー実施	0	61 (37.2)	61 (18.5)
長期追跡調査期に移行 c)	61 (37.0)	37 (22.6)	98 (29.8)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-1.1
a) データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で治験治療継続中又は Cycle 39 までの治療期の評価を継続中。
b) 治験治療未実施，BAT から RUX へのクロスオーバーを含む。
c) 長期追跡調査 = 投与終了時来院から Cycle 39 まで

3.1.3　治験実施計画書の逸脱

3.1.3.1　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（5.3.5.1-1-C2301 試験

CSR2-Table 14.1-3.1，Table 14.1-4.1a，Table 14.1-5.1，Table 14.1-5.2，Listing 16.2.2-1.1a）。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。

3.1.3.2 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（5.3.5.1-2-D2301 試験 CSR2-Table 14.1-4.1，Table 14.1-5.1，Table 14.1-5.2）。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。

3.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.4.1 急性 GVHD（C2301 試験）

FAS の全被験者（N = 309）の年齢中央値（範囲）は 54.0（12.0～73.0）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（Table 3-3）。

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。良性の血液疾患を有する被験者は少数であった（0.6%，3.2%）（Table 3-4）。

人口統計学的特性及び疾患特性に，群間で大きな違いはなかった。

Table 3-3 人口統計学的特性（C2301 試験，FAS）

人口統計学的特性	RUX N = 154	BAT N = 155	All Patients N = 309
年齢（歳）			
n	154	155	309
平均値（SD）	48.1 (16.30)	50.9 (14.97)	49.5 (15.69)
中央値	52.5	54.0	54.0
Q1-Q3	32.0 − 61.0	41.0 − 63.0	38.0 − 62.0
最小値 − 最大値	12.0 − 73.0	13.0 − 71.0	12.0 − 73.0
年齢グループ − n (%)			
青少年，12 歳以上 18 歳未満	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (2.9)
18 歳以上 65 歳以下	128 (83.1)	126 (81.3)	254 (82.2)

人口統計学的特性	RUX N = 154	BAT N = 155	All Patients N = 309
65 歳超	21 (13.6)	25 (16.1)	46 (14.9)
性別 − n (%)			
女性	62 (40.3)	64 (41.3)	126 (40.8)
男性	92 (59.7)	91 (58.7)	183 (59.2)
人種 – n (%)			
White	111 (72.1)	102 (65.8)	213 (68.9)
Black or African American	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Asian	19 (12.3)	29 (18.7)	48 (15.5)
その他	8 (5.2)	4 (2.6)	12 (3.9)
不明	16 (10.4)	19 (12.3)	35 (11.3)
民族 – n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系	8 (5.2)	12 (7.7)	20 (6.5)
ヒスパニック系／ラテン系以外	94 (61.0)	88 (56.8)	182 (58.9)
報告なし	29 (18.8)	36 (23.2)	65 (21.0)
不明	23 (14.9)	19 (12.3)	42 (13.6)
体重（kg）			
n	150	152	302
平均値（SD）	67.5 (14.04)	66.2 (14.78)	66.9 (14.41)
中央値	67.7	66.2	67.0
Q1-Q3	58.0 − 78.0	54.6 − 74.5	55.6 − 75.6
最小値 – 最大値	28.5 − 97.0	32.9 − 115.5	28.5 − 115.5
身長（cm）			
n	148	144	292
平均値（SD）	169.7 (9.86)	170.0 (10.16)	169.9 (9.99)
中央値	170.0	170.0	170.0
Q1-Q3	161.9 − 177.5	163.0 − 177.0	162.0 − 177.0
最小値 – 最大値	128.7 − 195.0	146.0 − 200.0	128.7 − 200.0
Body mass index（kg/m^2）			
n	146	142	288
平均値（SD）	23.4 (4.24)	22.7 (4.15)	23.1 (4.20)
中央値	23.3	22.5	23.1
Q1-Q3	20.4 − 26.2	19.9 − 24.7	20.1 − 25.5
最小値 – 最大値	13.5 − 34.4	13.9 − 35.7	13.5 − 35.7

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-6.1
Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg)/［height (m)］^{2}

Table 3-4 疾患特性（C2301 試験，FAS）

疾患特性	RUX N = 154	BAT N = 155	All Patients N = 309
原疾患の分類 − n (%)			
悪性−白血病／骨髄異形成症候群（MDS）	129 (83.8)	121 (78.1)	250 (80.9)
悪性−リンパ球増殖性疾患	18 (11.7)	26 (16.8)	44 (14.2)
良性	1 (0.6)	5 (3.2)	6 (1.9)
その他	6 (3.9)	3 (1.9)	9 (2.9)
原疾患である悪性の血液疾患 − n (%)			
急性リンパ性白血病（ALL）	25 (16.2)	16 (10.3)	41 (13.3)
急性骨髄性白血病（AML）	58 (37.7)	63 (40.6)	121 (39.2)
慢性骨髄性白血病（CML）	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
Fanconi 症候群から進展した芽球増加	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ホジキンリンパ腫	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (2.6)
多発性骨髄腫	2 (1.3)	5 (3.2)	7 (2.3)
骨髄異形成症候群（MDS）	26 (16.9)	29 (18.7)	55 (17.8)
非ホジキンリンパ腫	9 (5.8)	19 (12.3)	28 (9.1)
その他の急性白血病	4 (2.6)	3 (1.9)	7 (2.3)
その他の白血病	6 (3.9)	8 (5.2)	14 (4.5)
その他	4 (2.6)	0	4 (1.3)
原疾患である良性の血液疾患 − n (%)			
組織球性疾患	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鎌形赤血球症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
その他	0	3 (1.9)	3 (1.0)
原疾患である血液疾患の診断に関するその他特性 − n (%)			
形質細胞様樹状細胞の芽球性新生物	0	1 (0.6)	1 (0.3)
多発性骨髄腫及び二次性急性骨髄性白血病	0	1 (0.6)	1 (0.3)
骨髄線維症	2 (1.3)	0	2 (0.6)
骨髄腫	0	1 (0.6)	1 (0.3)
骨髄増殖性腫瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
真性赤血球増加症後骨髄線維症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
原発性骨髄線維症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
敗血症性肉芽腫症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
原疾患である血液疾患の診断からスクリーニングまでの期間（年）			
n	154	154	308
平均値（SD）	2.16 (3.195)	1.72 (2.170)	1.94 (2.735)
中央値	1.04	0.86	0.94
最小値 − 最大値	0.2 − 25.7	0.2 − 15.1	0.2 − 25.7
CIBMTR によるリスク評価 − n (%)			
低リスク	46 (29.9)	46 (29.7)	92 (29.8)
中リスク	43 (27.9)	48 (31.0)	91 (29.4)
高リスク	61 (39.6)	55 (35.5)	116 (37.5)

疾患特性	RUX N = 154	BAT N = 155	All Patients N = 309
不明	4 (2.6)	6 (3.9)	10 (3.2)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-7.1

HSCT に関連する背景因子

FAS のうち，ほとんどの被験者（75.4%）で造血細胞移植特異的合併症指数（HCT-CI）は 0～2 と低かった。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%）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-7.2）。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%であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

移植前処置を除き，HSCT に関連する背景因子に群間で大きな違いはなかった。

急性 GVHD の病歴

FAS のうち，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（範囲）は，RUX 群で 11.00（1.0～331.0）日，BAT 群で 10.00（1.0～293.0）日，ステロイド抵抗性急性 GVHD と診断されてからランダム化されるまでの期間中央値（範囲）は，RUX 群で 1.00（0.0～47.0）日，BAT 群で 1.00（0.0～24.0）日であった。大多数の被験者で，試験開始前に急性 GVHD 治療が実施されていた（98.7%，96.1%）。主な急性 GVHD 治療は，両群ともに副腎皮質ステロイドと CNI の併用（49.4%，49.0%），副腎皮質ステロイド，CNI 及び他の急性 GVHD 治療薬の併用（37.0%，31.6%）であった。また，副腎皮質ステロイドのみを投与した被験者は RUX 群で 7.8%，BAT 群で 11.6%，副腎皮質ステロイドと他の急性 GVHD 治療薬を併用した被験者は RUX 群で 5.8%，BAT 群で 7.7%であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-7.4a，Table 14.3-2.1）。ステロイド抵抗性急性 GVHD の診断基準は，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」が最も多かった（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。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（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.1-7.4a）。

臓器障害発生部位を除き，急性 GVHD の病歴に群間で大きな違いはなかった。

3.1.4.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

FAS の全被験者（N = 329）の年齢中央値（範囲）は 49.0（12.0～76.0）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（Table 3-5）。なお，年齢について，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）に基づき集計したことにより，ランダム化時点で RUX 群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）は正確には 1[redacted]歳であったが 1[redacted]歳（成人）として，BAT 群の被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）は正確には 1[redacted]歳であったが 1[redacted]歳（青少年）として試験に組み入れられた。

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。良性の血液疾患を有する被験者は少数であった（Table 3-6）。

人口統計学的特性及び疾患特性に，群間で大きな違いはなかった。

Table 3-5 人口統計学的特性（D2301 試験，FAS，主要解析）

人口統計学的特性	RUX N = 165	BAT N = 164	All Patients N = 329
年齢（歳）			
n	165	164	329
平均値（SD）	45.9 (15.68)	47.2 (16.17)	46.5 (15.92)
中央値	49.0	50.0	49.0
Q1-Q3	33.0 − 57.0	34.5 − 61.0	34.0 − 60.0
最小値 − 最大値	13.0 − 73.0	12.0 − 76.0	12.0 − 76.0
年齢グループ − n (%)			
青少年，12 歳以上 18 歳未満	4 (2.4)	8 (4.9)	12 (3.6)
18 歳以上 65 歳以下	143 (86.7)	134 (81.7)	277 (84.2)
65 歳超	18 (10.9)	22 (13.4)	40 (12.2)
性別 − n (%)			
女性	56 (33.9)	72 (43.9)	128 (38.9)
男性	109 (66.1)	92 (56.1)	201 (61.1)
人種 − n (%)			
White	116 (70.3)	132 (80.5)	248 (75.4)
Black or African American	2 (1.2)	0	2 (0.6)
Asian	33 (20.0)	21 (12.8)	54 (16.4)
American Indian or Alaska Native	2 (1.2)	0	2 (0.6)
その他	9 (5.5)	4 (2.4)	13 (4.0)
不明	3 (1.8)	7 (4.3)	10 (3.0)
民族 − n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系	13 (7.9)	13 (7.9)	26 (7.9)
ヒスパニック系／ラテン系以外	118 (71.5)	115 (70.1)	233 (70.8)
報告なし	26 (15.8)	25 (15.2)	51 (15.5)
不明	8 (4.8)	11 (6.7)	19 (5.8)

人口統計学的特性	RUX N = 165	BAT N = 164	All Patients N = 329
体重（kg）			
n	165	163	328
平均値（SD）	68.5 (18.29)	67.9 (16.71)	68.2 (17.50)
中央値	66.0	67.0	66.1
Q1-Q3	55.0 − 78.9	55.0 − 78.5	55.0 − 78.6
最小値 − 最大値	32.0 − 128.0	37.0 − 128.5	32.0 − 128.5
身長（cm）			
n	143	150	293
平均値（SD）	169.7 (9.77)	169.4 (10.05)	169.6 (9.90)
中央値	169.0	170.0	170.0
Q1-Q3	162.0 − 178.0	160.0 − 177.0	162.0 − 177.5
最小値 − 最大値	145.0 − 191.0	144.3 − 196.0	144.3 − 196.0
Body mass index（kg/m^2）			
n	143	150	293
平均値（SD）	23.4 (5.35)	23.5 (4.92)	23.4 (5.13)
中央値	22.5	22.8	22.7
Q1-Q3	19.2 − 26.3	19.8 − 26.2	19.6 − 26.2
最小値 − 最大値	13.0 − 38.7	14.7 − 42.9	13.0 − 42.9
Performance status 評価 - n(%)			
ECOG	153 (92.7)	148 (90.2)	301 (91.5)
Karnofsky	41 (24.8)	43 (26.2)	84 (25.5)
Lansky	11 (6.7)	14 (8.5)	25 (7.6)
欠測又は未評価	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ECOG performance status - n (%)			
0	39 (23.6)	42 (25.6)	81 (24.6)
1	92 (55.8)	82 (50.0)	174 (52.9)
2	22 (13.3)	22 (13.4)	44 (13.4)
3	0	2 (1.2)	2 (0.6)
欠測又は未評価	12 (7.3)	16 (9.8)	28 (8.5)
Karnofsky performance status - n (%)			
≥ 90	24 (14.5)	17 (10.4)	41 (12.5)
70 − 80	16 (9.7)	19 (11.6)	35 (10.6)
50 − 60	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (2.4)
欠測又は未評価	124 (75.2)	121 (73.8)	245 (74.5)
Lansky performance status - n (%)			
≥ 90	9 (5.5)	4 (2.4)	13 (4.0)
70 − 80	2 (1.2)	9 (5.5)	11 (3.3)
50 − 60	0	1 (0.6)	1 (0.3)
欠測又は未評価	154 (93.3)	150 (91.5)	304 (92.4)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-6.1
Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg)/［height (m)］^{2}

Table 3-6 疾患特性（D2301 試験，FAS，主要解析）

疾患特性	RUX N = 165	BAT N = 164	All Patients N = 329
原疾患の分類 − n (%)			
悪性−白血病／骨髄異形成症候群（MDS）	121 (73.3)	122 (74.4)	243 (73.9)
悪性−リンパ球増殖性疾患	26 (15.8)	33 (20.1)	59 (17.9)
骨髄増殖性腫瘍	9 (5.5)	5 (3.0)	14 (4.3)
非悪性鎌状赤血球症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
非悪性重症型再生不良性貧血	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
非悪性サラセミア	1 (0.6)	0	1 (0.3)
遺伝性代謝性疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
その他	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
原疾患である悪性の血液疾患 − n (%)			
急性リンパ性白血病（ALL）	29 (17.6)	23 (14.0)	52 (15.8)
急性骨髄性白血病（AML）	59 (35.8)	61 (37.2)	120 (36.5)
慢性骨髄性白血病（CML）	4 (2.4)	7 (4.3)	11 (3.3)
本態性血小板血症	2 (1.2)	0	2 (0.6)
ホジキンリンパ腫	7 (4.2)	16 (9.8)	23 (7.0)
多発性骨髄腫	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)
骨髄異形成症候群（MDS）	24 (14.5)	20 (12.2)	44 (13.4)
骨髄線維症	7 (4.2)	4 (2.4)	11 (3.3)
非ホジキンリンパ腫	16 (9.7)	11 (6.7)	27 (8.2)
その他	0	6 (3.7)	6 (1.8)
その他の急性白血病	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (1.8)
その他の白血病	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)
原疾患である良性の血液疾患 − n (%)			
赤血球の分化又は機能の遺伝性異常	1 (0.6)	0	1 (0.3)
重症再生不良性貧血	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
鎌形赤血球症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
サラセミア	1 (0.6)	0	1 (0.3)
欠測	0	1 (0.6)	1 (0.3)
原疾患である血液疾患の診断に関するその他特性 − n (%)			
慢性肉芽腫性疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Gata 2 欠損症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
CIBMTR によるリスク評価 − n (%)			
低リスク	41 (24.8)	47 (28.7)	88 (26.7)
中リスク	43 (26.1)	47 (28.7)	90 (27.4)
高リスク	40 (24.2)	41 (25.0)	81 (24.6)
不明	40 (24.2)	29 (17.7)	69 (21.0)
欠測	1 (0.6)	0	1 (0.3)
初回診断からランダム化までの期間（年）			
n	164	162	326
平均値（SD）	3.90 (4.611)	3.52 (3.574)	3.71 (4.126)

疾患特性	RUX N = 165	BAT N = 164	All Patients N = 329
中央値	2.33	2.32	2.33
最小値 − 最大値	0.6 − 34.2	0.6 − 28.5	0.6 − 34.2

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-7.1
- All results as documented on the pre-transfusion disease history eCRF.

HSCT に関連する背景因子

FAS のうち，ほとんどの被験者（74.2%）で HCT-CI は 0～2 と低かった。移植前処置は，両群ともに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が多かった（58.8%，55.5%）（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-7.2）。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%であった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

HSCT に関連する背景因子に群間で大きな違いはなかった。

慢性 GVHD の病歴

FAS のうち，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。HSCT から慢性 GVHD と診断されるまでの期間中央値（範囲）は，RUX 群で 247.00（20.0～2360.0）日，BAT 群で 230.00（35.0～8047.0）日，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（範囲）は，RUX 群で 125.00（3.0～2009.0）日，BAT 群で 106.00（2.0～1540.0）日であった。大多数の被験者で，試験開始前に慢性 GVHD 治療が実施されていた（98.2%，95.7%）。主な慢性 GVHD 治療は，両群ともに副腎皮質ステロイドのみ（42.4%，49.4%）及び副腎皮質ステロイドと CNI の併用（41.2%，42.1%）であった。また，副腎皮質ステロイド，CNI 及び他の慢性 GVHD 治療薬を併用した被験者は RUX 群で 6.1%，BAT 群で 2.4%，副腎皮質ステロイドと他の慢性 GVHD 治療薬を併用した被験者は RUX 群で 8.5%，BAT 群で 5.5%であった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-7.4，Table 14.1-9.1）。ステロイド抵抗性慢性 GVHD の診断基準は，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」が最も多かった（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（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-7.4）。

慢性 GVHD の病歴に群間で大きな違いはなかった。

3.1.5 BAT 治療の選択

3.1.5.1 急性 GVHD（C2301 試験）

SAF の BAT 群で，初回 BAT として選択された治療法を Table 3-7 に示す。最も多く選択された治療法は ECP（27.3%）で，次いで MMF（16.7%），エタネルセプト（14.7%）であった。

Table 3-7 初回 BAT として選択された治療法（C2301 試験，SAF）

Initial BAT -n (%)	BAT N = 150
Extracorporeal photopheresis (ECP)	41 (27.3)
Mycophenolate mofetil (MMF)	25 (16.7)
Etanercept	22 (14.7)
Anti-thymocyte globulin (ATG)	20 (13.3)
Infliximab	17 (11.3)
Mesenchymal stromal cells (MSC)	15 (10.0)
Low-dose Methotrexate (MTX)	5 (3.3)
Sirolimus	3 (2.0)
Everolimus	2 (1.3)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.3-1.3

3.1.5.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

SAF の BAT 群で，初回 BAT として選択された治療法を Table 3-8 に示す。最も多く選択された治療法は ECP（34.8%）で，次いで MMF（22.2%），イブルチニブ（17.1%）であった。

Table 3-8 初回 BAT として選択された治療法（D2301 試験，SAF，主要解析）

Initial BAT -n (%)	BAT N = 158
Extracorporeal photopheresis (ECP)	55 (34.8)
Mycophenolate mofetil (MMF)	35 (22.2)
Ibrutinib	27 (17.1)
Low-dose Methotrexate (MTX)	10 (6.3)
Imatinib	8 (5.1)
Sirolimus	7 (4.4)
Rituximab	6 (3.8)
Everolimus	5 (3.2)
Infliximab	5 (3.2)

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.3-1.3

3.1.6 COVID-19 パンデミックの影響

3.1.6.1 急性 GVHD（C2301 試験）

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。

3.1.6.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

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。FAS の 329 名中 BAT 群の 3 名が，COVID-19 パンデミックにより主要評価項目の評価時点である C7D1 の評価を欠測した。ただし，3 名中 2 名は C7D1 より前に慢性 GVHD の新規全身療法を開始していたことから，C7D1 評価の実施の有無にかかわらず非奏効に該当した。したがって，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なかった被験者は，厳密には BAT 群の 1 名のみで，当該被験者は治験実施計画書規定に基づき非奏効とされた。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 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，及びその他の副次評価項目の Day 14 の ORR と BOR 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。

3.2.1.1 主要評価項目：Day 28 の奏効率（ORR）

Day 28 の ORR は，Day 28 に CR 又は PR を達成した被験者の割合である。

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 3-9）。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）。

Table 3-9 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)				

	RUX N = 154		BAT N = 155		Odds ratio		
	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	(RUX/BAT)	95%CI	p-value
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 were at the corresponding category.
The 95%CI for the response rate was 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.

PPS での Day 28 の ORR（95%CI）は，RUX 群（N = 97）で 63.9%（53.5%，73.4%），BAT 群（N = 87）で 39.1%（28.8%，50.1%）と FAS の結果と同様であり，主要評価項目の主解析結果の頑健性が確認された（オッズ比：2.86，95%CI：1.55，5.27）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.1.2）。

FAS 対象で層別をしない感度分析の結果，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，主要評価項目の主解析結果の頑健性が確認された（オッズ比：2.55，95%CI：1.61，4.03）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.1.3）。

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た（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Figure 11-2，Table 14.2-1.1.6）。

主要評価項目の主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 1-12 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。その結果は 3.3.1.1 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（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.1.4）。

Crossover Day 28 の ORR

Crossover Day 28 の ORR は，データカットオフ 2 で評価した。

CAS（n = 49）での Crossover Day 28 の ORR（95%CI）は 67.3%（52.5%，80.1%）で，主要評価項目の主解析の RUX 群での結果と同程度であった（Table 3-9，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.1.5）。また，RUX crossover の被験者での，急性 GVHD の臓器障害（皮膚，肝，上部消化管，下部消化管）を Crossover ベースラインと Crossover Day 28 で比較した結果，各臓器の

臓器障害ステージは低下し，臓器症状の改善が認められた（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.1.7）。

3.2.1.2 主な副次評価項目：Day 56 まで持続する奏効率（ORR）

Day 56 まで持続する ORR は，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である。

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 3-10）。

Table 3-10 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.

PPS での Day 56 まで持続する ORR（95%CI）は，RUX 群で 36.1%（26.6%，46.5%），BAT 群で 26.4%（17.6%，37.0%）と FAS の結果と同様であり，主な副次評価項目の主解析結果の頑健性が確認された（オッズ比：1.58，95%CI：0.83，3.01）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.2.2）。

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 FAS の 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 まで維持されていた（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.2.4）。

Crossover Day 56 まで持続する ORR

Crossover Day 56 まで持続する ORR は，データカットオフ 2 で評価した。

CAS（n = 49）での Crossover Day 56 まで持続する ORR（95%CI）は 42.9%（28.8%，57.8%）で，主な副次評価項目の主解析での RUX 群の結果と同程度であった（Table 3-10，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.2.3）。

3.2.1.3 その他の副次評価項目

3.2.1.3.1 奏効期間（DOR）

DOR は，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である。

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（範囲）は，RUX 群で 163.0（22.0～623.0）日，BAT 群で 101.0（10.0～456.0）日であり，BAT 群に比べ RUX 群で長かった。投与開始 6 ヵ月後の推定累積 DOR イベント発現率（95%CI）は，BAT 群［37.34%（24.95%，49.71%）］に比べて RUX 群［8.73%（4.03%，15.68%）］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（Table 3-11，Figure 3-1）。

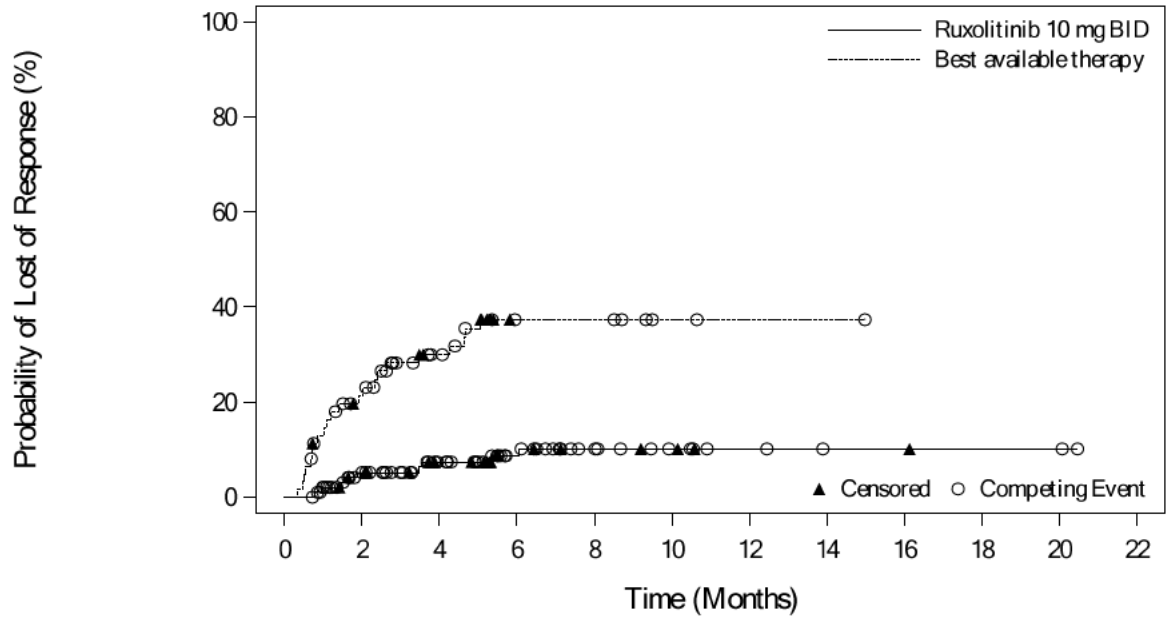
Table 3-11 DOR（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）

	RUX N = 97	BAT N = 62
Number of patients with events	9 (9.3)	22 (35.5)
Number of patients with competing risks	66 (68.0)	26 (41.9)
Death	34 (35.1)	14 (22.6)
Incidence of cGVHD	32 (33.0)	12 (19.4)
Number of patients censored	22 (22.7)	14 (22.6)
Duration of response (day)		
Median	163.0	101.0
Q1 − Q3	78.0 − 246.0	46.0 − 181.0
Min − Max	22.0 − 623.0	10.0 − 456.0
Estimated cumulative incidence and 95% CI at		
1 month	2.06 (0.39, 6.58)	12.97 (6.01, 22.66)
2 months	5.20 (1.92, 10.96)	21.38 (12.05, 32.47)
6 months	8.73 (4.03, 15.68)	37.34 (24.95, 49.71)

	RUX N = 97	BAT N = 62
12 months	10.16 (4.91, 17.64)	37.34 (24.95, 49.71)
18 months	10.16 (4.91, 17.64)	NE (NE, NE)

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.4.1
N: number of subjects whose overall response is CR or PR at Day 28.
The start date is the date of first documented response of CR or PR, which could be prior to or at Day 28.
The event is defined as the progression of aGVHD or addition of systemic therapies for aGVHD after Day 28.
The competing risks include death without prior observation of aGVHD progression and onset of cGVHD.
Duration of response is censored at the last response assessment.
Median and Quartiles are provided using Kaplan-Meier method.

Figure 3-1　累積 DOR イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Number of patients still with response

Ruxolitinib 10 mg BID	97	76	53	29	17	11	6	3	3	2	2	0
Best available therapy	62	41	24	6	6	2	1	1	0	0	0	0

Cumulative number of competing events

Ruxolitinib 10 mg BID	0	14	30	44	53	58	61	64	64	64	64	66
Best available therapy	0	5	15	20	20	24	25	25	26	NA	NA	NA

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.2.1
The competing risks include death without prior observation of aGVHD progression and onset of cGVHD.
NA - Not Applicable

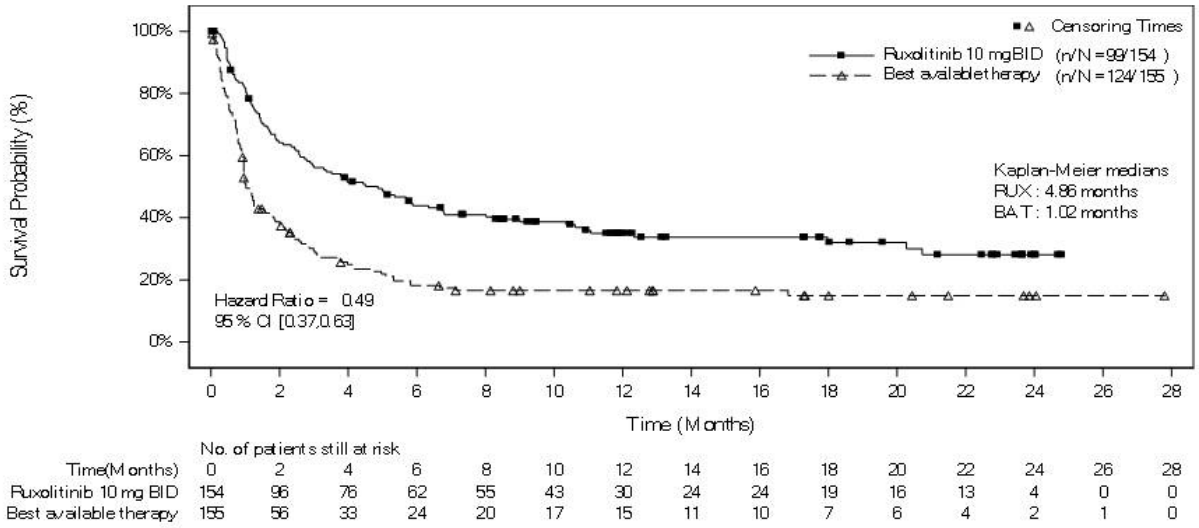
3.2.1.3.2 治療成功生存期間（FFS）

FFS は，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である。

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（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.7.1）。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）（Figure 3-2）。RUX 群では評価期間を通じて，3 つの FFS イベントのうち，非再発死亡と急性 GVHD の新規全身療法開始の発現率は同程度で，原疾患の再発又は進行の発現率は低かった。一方 BAT 群では，急性 GVHD の新規全身療法開始が 50%以上を占めた。競合リスクとされた慢性 GVHD の発現率は，両群ともに FFS イベントの発現率より低かった（Figure 3-3）。主要評価項目の評価時点である Day 28（投与開始 1 ヵ月後）の推定累積 FFS イベント発現率（95%CI）は，BAT 群［49.13%（40.94%，56.80%）］に比べて RUX 群［18.47%（12.74%，25.04%）］で低く，同様の傾向が投与開始 18 ヵ月後まで継続的に確認された（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.7.1）。

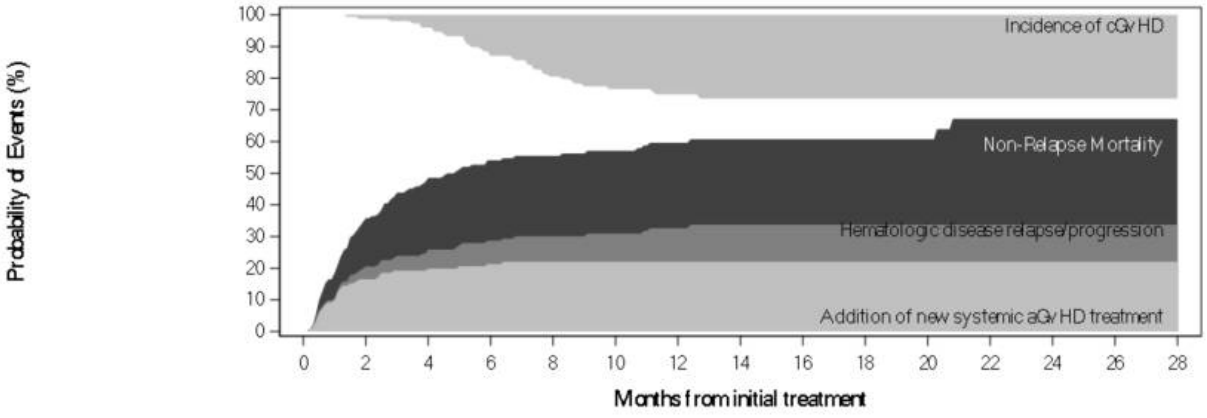
Figure 3-2　Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.5.2
The event includes hematologic disease relapse/progression, non-relapse mortality or addition of systemic aGVHD treatment.

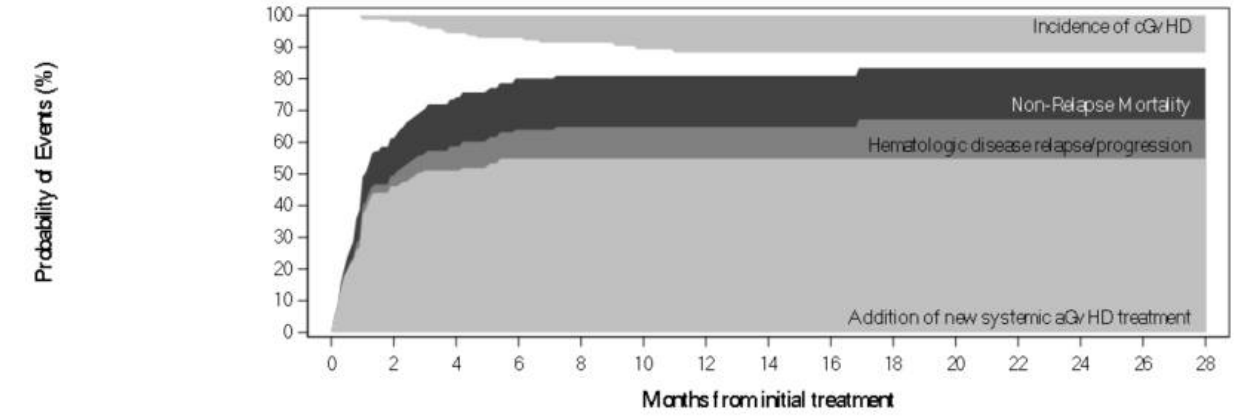
Figure 3-3 FFS（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）

RUX 群



Addition of new systemic aGvHD treatment	0%	17%	20%	21%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%	22%
Hematologic disease relapse/progression	0%	4%	6%	7%	8%	9%	11%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%
Non-Relapse Mortality	0%	15%	23%	25%	25%	26%	27%	27%	27%	27%	27%	33%	33%	33%	33%
Incidence of cGvHD	0%	1%	4%	13%	19%	23%	25%	26%	26%	26%	26%	26%	26%	26%	26%

BAT 群



Addition of new systemic aGvHD treatment	0%	46%	51%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%	55%
Hematologic disease relapse/progression	0%	3%	8%	9%	10%	10%	10%	10%	10%	12%	12%	12%	12%	12%	12%
Non-Relapse Mortality	0%	12%	15%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Incidence of cGvHD	0%	2%	6%	7%	9%	11%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.5.1
The event includes hematologic disease relapse/progression, non-relapse mortality or addition of systemic aGVHD treatment.

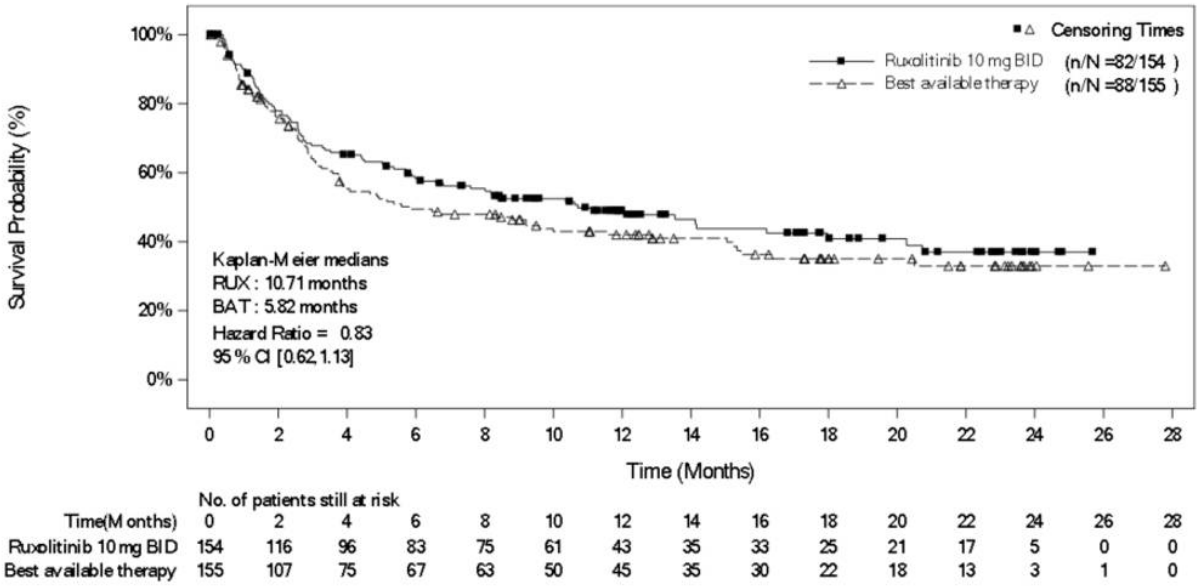
3.2.1.3.3 全生存期間（OS）

OS は，ランダム割付け日から，死亡（死因を問わない）までの期間である。

OS のフォローアップ期間中央値は，BAT 群（3.81 ヵ月）と比べて RUX 群（7.34 ヵ月）で長かった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.5.1.4）。試験中の死亡は，RUX 群で 53.2%（82/154

名），BAT 群で 56.8%（88/155 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値は，BAT 群（5.82 ヵ月）と比べて RUX 群（10.71 ヵ月）で長く，RUX 群での死亡のリスクは，BAT 群に比べて 17%低下した（ハザード比：0.83，95%CI：0.62，1.13）（Figure 3-4，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.5.1.3）。急性 GVHD の重症度で層別化した OS の Time-to-event 解析では，ベースライン時のグレードが低いほど，BAT 群に比べ RUX 群の生存期間が長いことが示された。RUX 投与のベネフィットが最も高かったグレード II での，BAT 群に対する RUX 群のハザード比は 0.60（95%CI：0.34，1.04）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.5.1.2）。

Figure 3-4　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.3.1

事後解析として Day 28 まで生存していた被験者を対象に，Day 28 時点の奏効又は非奏効別に OS のランドマーク解析を実施した。その結果，OS 中央値は，RUX 群で Day 28 に奏効した被験者（97 名）では 17.97 ヵ月，非奏効であった被験者（57 名）中，解析に含まれた 40 名では 5.36 ヵ月（ハザード比：0.57，95%CI：0.35，0.94），BAT 群で Day 28 に奏効した被験者（62 名）では 15.21 ヵ月，非奏効であった被験者（93 名）中，解析に含まれた 73 名では 4.67 ヵ月であった（ハザード比：0.55，95%CI：0.34，0.89）（Table 3-12）。両群ともに，Day 28 に非奏効であった被験者に比べ，奏効した被験者で生存期間が長かった。

Table 3-12 Day 28 の奏効又は非奏効別の OS：ランドマーク解析（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）

	RUX		BAT	
	Responders N = 97	Non-Responders N = 57	Responders N = 62	Non-Responders N = 93
Subjects who are included in analysis − n	97	40	62	73
Subjects who had events − n (%)	44 (45.4)	25 (62.5)	29 (46.8)	43 (58.9)
Subjects who are censored − n (%)	53 (54.6)	15 (37.5)	33 (53.2)	30 (41.1)
Kaplan-Meier median (months)	17.97	5.36	15.21	4.67
Hazard ratio (Responders/Non-Responders) and 95% CI	0.57 (0.35, 0.94)		0.55 (0.34, 0.89)	
Kaplan-Meier estimates (95% CI) of overall survival at the end of				
0 − <1 month	100.00 (100.00, 100.00)	95.00 (81.45, 98.73)	100.00 (100.00, 100.00)	91.78 (82.62, 96.22)
1 − <2 months	90.72 (82.93, 95.06)	72.00 (55.15, 83.42)	96.72 (87.52, 99.17)	73.84 (61.67, 82.67)
2 − <6 months	69.84 (59.59, 77.97)	48.86 (32.58, 63.29)	65.90 (52.26, 76.50)	45.60 (33.24, 57.13)
6 − <12 months	58.82 (47.89, 68.21)	40.38 (24.91, 55.33)	57.77 (43.71, 69.51)	37.15 (25.42, 48.88)
12 − <18 months	48.97 (36.19, 60.56)	33.31 (18.50, 48.85)	42.42 (27.30, 56.76)	34.97 (23.32, 46.84)
18 − <24 months	41.98 (28.07, 55.26)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	31.08 (18.93, 44.02)

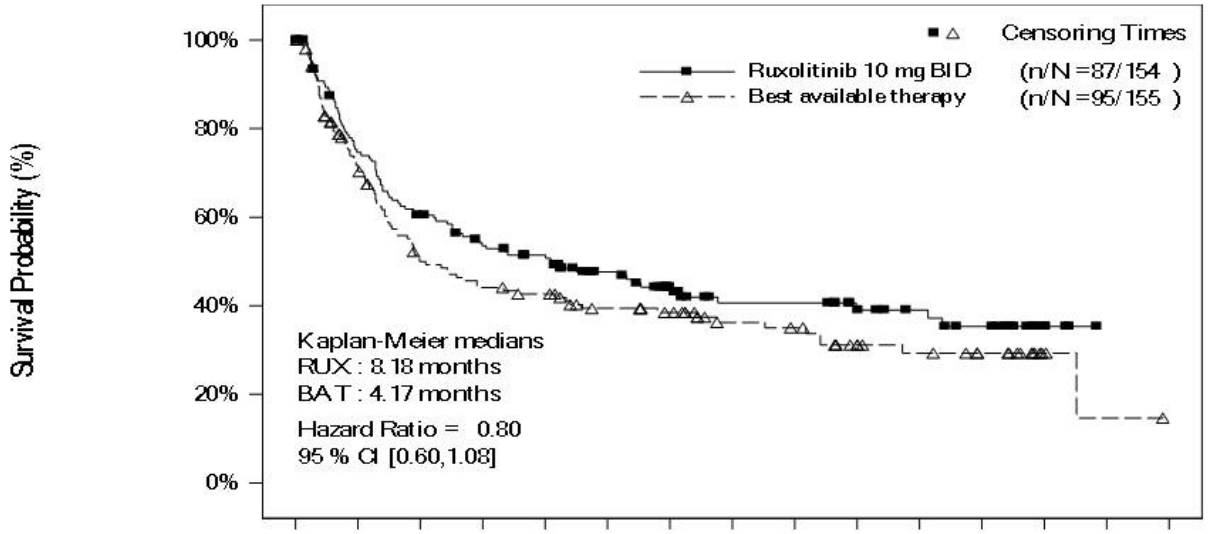
Source: 5.3.5.3-5-Table 3.2-2.1
Hazard ratio and 95% CI are obtained from the stratified Cox proportional hazards model using Wald test.
Only include the patients still at risk on Day 28 visit.

3.2.1.3.4 無イベント生存期間（EFS）

EFS は，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である。

EFS イベントが発現した被験者は，RUX 群で 87 名（56.5%），BAT 群で 95 名（61.3%）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.6.1.3）。Kaplan-Meier 法で推定した EFS 中央値は，BAT 群（4.17 ヵ月）と比べて RUX 群（8.18 ヵ月）で長く，RUX 群での EFS イベントの発現リスクは，BAT 群に比べて 20%低下した（ハザード比 0.80，95%CI：0.60，1.08）（Figure 3-5）。

Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した EFS 曲線（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



No. of patients still at risk

Time(Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ruxolitinib 10 mg BID	154	111	89	76	70	56	40	31	31	25	21	17	5	0	0
Best available therapy	155	102	68	60	56	46	41	30	28	20	16	12	3	1	0

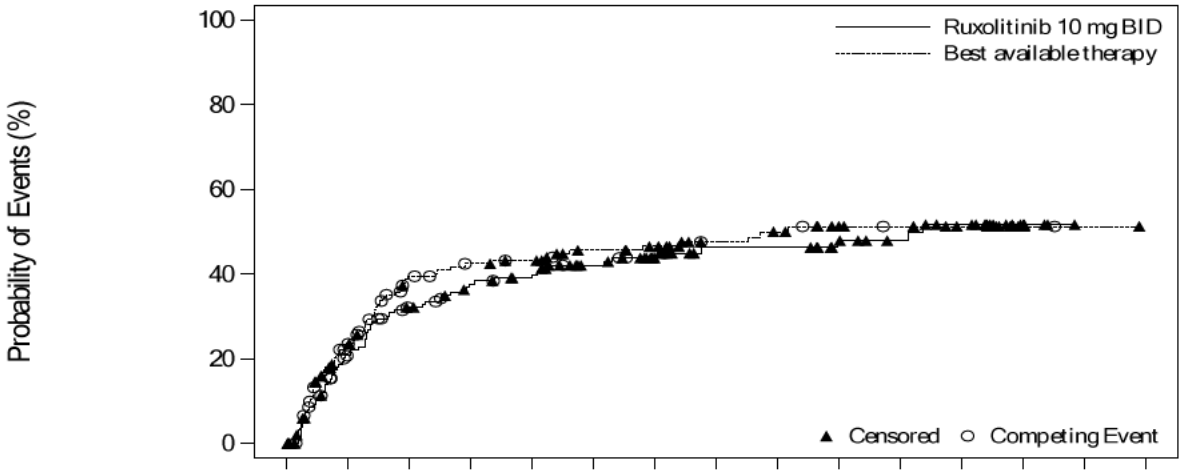
Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.4.1
The event includes hematologic disease relapse/progression, graft failure or death due to any cause.

3.2.1.3.5 非再発死亡（NRM）の発現率

NRM の発現率は，NRM イベント（原疾患の再発又は進行なしの死亡）を発現した被験者の割合である。

NRM イベントが発現した被験者は，RUX 群で 69 名（44.8%），BAT 群で 70 名（45.2%）であった。推定累積 NRM イベント発現率は，試験期間を通じて群間で同程度であった（Figure 3-6，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.8.1）。

Figure 3-6　累積 NRM イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Number of patients still at risk

Ruxolitinib 10 mg BID	154	112	90	77	71	56	40	31	31	25	21	17	5	0	0
Best available therapy	155	103	68	61	57	47	42	31	28	20	16	12	3	1	0

Cumulative number of competing events

Ruxolitinib 10 mg BID	0	6	10	12	13	14	16	17	17	17	17	17	17	17	NA
Best available therapy	0	6	15	18	19	20	20	21	21	23	24	24	24	25	25

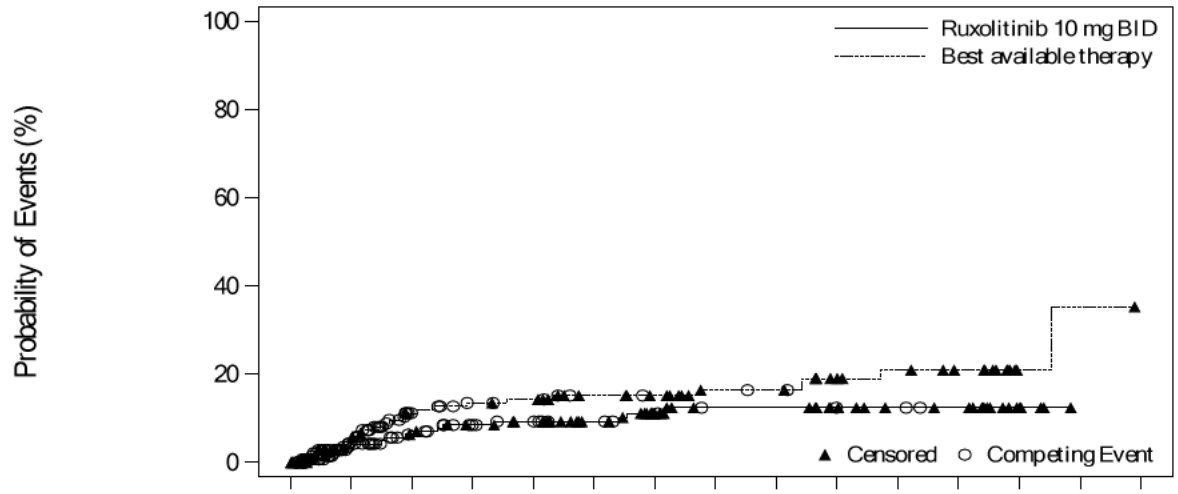
Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.6.1
The competing risk includes hematologic malignancy relapse/progression.
If a patient is not known to have died or to have relapsed/progressed, then NRM will be censored at the latest date the patient was known to be alive (on or before the cut-off date).
NA - Not Applicable

3.2.1.3.6 血液腫瘍の再発又は進行（MR）の発現率

MR は，MR イベント（原疾患である血液腫瘍の再発又は進行）を発現した被験者の割合である。

ベースラインで原疾患として血液腫瘍を有した被験者（各群 147 名）のうち，MR イベントが発現した被験者は，RUX 群で 16 名（10.9%），BAT 群で 25 名（17.0%）と両群で少なかった（Figure 3-7，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.9.1）。これらの結果は，免疫抑制剤の投与による移植片対腫瘍効果が維持されたためと考えられた。

Figure 3-7　累積 MR イベント発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Number of patients still at risk

Ruxolitinib 10 mg BID	147	108	86	74	68	54	38	30	30	24	20	17	5	0	0
Best available therapy	147	97	62	55	52	42	37	28	27	19	15	11	2	1	0

Cumulative number of competing events

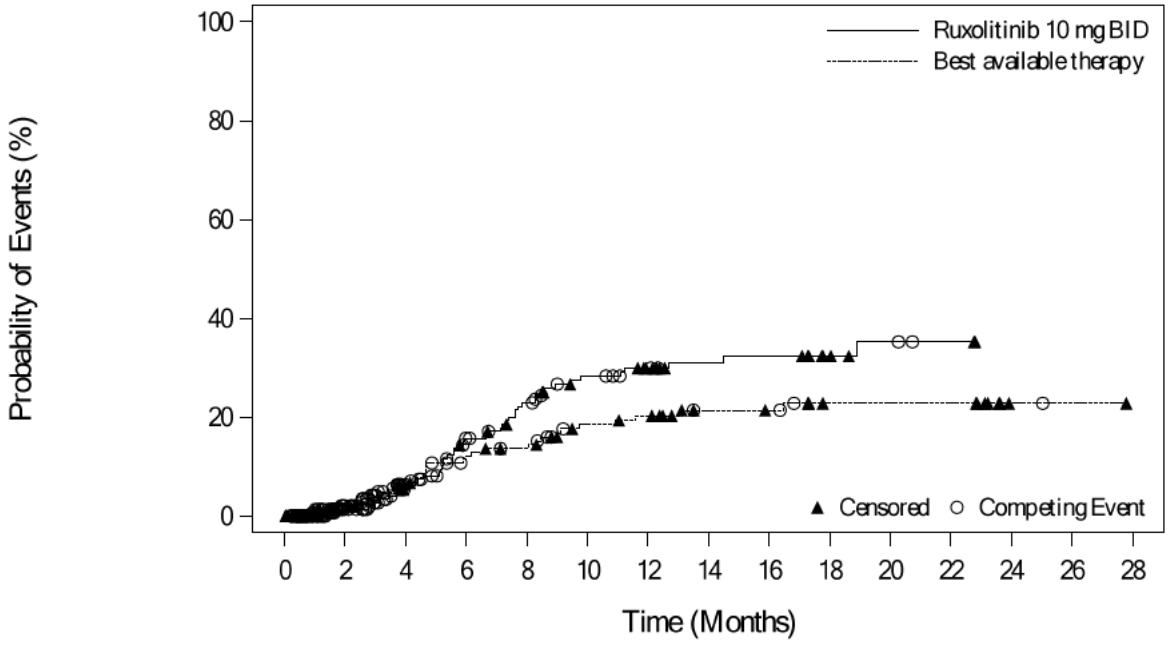
Ruxolitinib 10 mg BID	0	28	45	52	54	58	60	62	62	63	63	65	65	65	NA
Best available therapy	0	33	55	59	60	63	64	64	65	66	66	66	66	66	66

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.7.1
The competing risk includes death with non-relapse mortality.
If a patient is not known to have event or competing risks, then MR will be censored at the latest date the patient was known to be alive (on or before the cut-off date).
NA - Not Applicable

3.2.1.3.7 慢性 GVHD の発現率

慢性 GVHD が発現した被験者は，RUX 群で 45 名（29.2%），BAT 群で 29 名（18.7%）であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.10.1）。慢性 GVHD 発現時期の中央値は，BAT 群（142.0 日）と比べ RUX 群（181.0 日）で長かった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.10.2）。推定累積慢性 GVHD 発現率（95%CI）は，両群ともに経時的に増加した。投与開始後 6 ヵ月時点では RUX 群で 15.71%（10.34%，22.11%），BAT 群で 12.19%（7.40%，18.25%）と同程度であったが，投与開始後 12 ヵ月時点，18 ヵ月時点では，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（Figure 3-8，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.10.1）。慢性 GVHD の発現率は，ベースライン時の急性 GVHD の重症度がグレード II の被験者では BAT 群（5.2%，8/155 名）に比べ RUX 群（14.9%，23/154 名）で高かったが，グレード III 及びグレード IV の被験者では，群間で同程度であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.10.1a）。発現した慢性 GVHD の重症度は，両群ともに軽症が最も多かった（RUX 群：軽症 20.1%，中等症 6.5%，重症 2.6%，BAT 群：7.7%，6.5%，4.5%）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.10.2）。

Figure 3-8　累積慢性 GVHD 発現率（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）



Number of patients still at risk

Ruxolitinib 10 mg BID	154	110	82	57	43	28	20	13	12	7	4	2	0	0	0
Best available therapy	155	100	61	48	43	29	25	16	15	9	9	9	2	1	0

Cumulative number of competing events

Ruxolitinib 10 mg BID	0	37	58	66	68	72	75	77	77	77	77	79	79	NA	NA
Best available therapy	0	41	71	76	77	81	81	82	82	84	84	84	84	85	85

Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.8.1
The competing risk includes deaths without prior onset of cGVHD and hematologic disease relapse/progression.
If a patient is not known to have event or competing risks, then the incidence of cGVHD will be censored at the latest date the patient was known to be alive (on or before the cut-off date).
NA - Not Applicable

3.2.1.3.8 副腎皮質ステロイド投与量

Day 56 までに副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合（95%CI）は，RUX 群で 22.1%（15.8%，29.5%），BAT 群で 14.8%（9.6%，21.4%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（オッズ比：1.63，95%CI：0.91，2.92）。副腎皮質ステロイドの RDI 及び累積投与量は，全評価時点で RUX 群と BAT 群で同程度であった。Day 56 の RDI の割合が 50%以下であった被験者の割合（95%CI）は，RUX 群で 29.2%（22.2%，37.1%），BAT 群で 23.9%（17.4%，31.4%）であり，両群で同程度であった（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.12.1ad）。

3.2.1.3.9 Day 14 の奏効率（ORR）

Day 14 の ORR は，Day 14 に CR 又は PR を達成した被験者の割合である。

Day 14 の ORR（95%CI）は，RUX 群で 63.0%（54.8%，70.6%），BAT 群で 47.1%（39.0%，55.3%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（オッズ比：1.98，95%CI：1.24，3.17）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.3.1）。

3.2.1.3.10 最良総合効果（BOR）

BOR は，Day 28 までのいずれかの時点で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合である。

BOR（95%CI）は，RUX 群で 81.8%（74.8%，87.6%），BAT 群で 60.6%（52.5%，68.4%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（オッズ比：3.07，95%CI：1.80，5.25）（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1-Table 14.2-1.11.1）。

3.2.1.3.11 患者報告アウトカム

- FACT-BMT

ベースラインでの FACT-BMT の試験結果インデックスの平均値（SD）は群間で同程度であり［RUX 群（106 名）：47.90（15.797），BAT 群（94 名）：43.78（16.265）］，投与開始 6 ヵ月（Week 24）でのベースラインからの平均変化量（SD）は BAT 群に比べて RUX 群で大きかった［RUX 群（29 名）：10.76（15.424），BAT 群（12 名）：5.58（13.076）］。

また，ベースラインでの FACT-BMT 総スコアの平均値（SD）は群間で同程度であり［RUX 群（106 名）：86.04（20.496），BAT 群（94 名）：81.95（20.347）］，投与開始 6 ヵ月（Week 24）でのベースラインからの平均変化量（SD）は，BAT 群に比べて RUX 群で大きかった［RUX 群（29 名）：11.76（19.366），BAT 群（12 名）：6.83（19.521）］（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-4.1）。

- EQ-5D-5L

ベースラインでの EQ-5D-5L スコアの平均値（SD）は群間で同程度であり［RUX 群（122 名）：0.51（0.339），BAT 群（118 名）：0.43（0.374）］，投与開始 6 ヵ月（Week 24）でのベースラインからの平均変化量（SD）も群間で同程度であった［RUX 群（32 名）：0.16（0.287），BAT 群（12 名）：0.11（0.161）］（5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-4.2）。

3.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

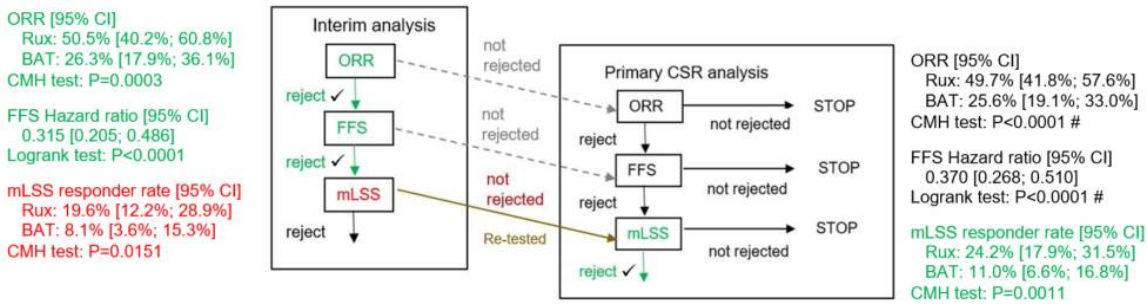
2019 年 7 月 9 日をデータカットオフ日として中間解析を実施，20[redacted]年 [redacted]月に DMC が開催された。その結果，DMC は試験続行を勧告したため，ノバルティス社は試験を続行し，2020 年 5 月 8 日をデータカットオフ日として主要解析を実施した（1.1.1.1.2 項）。

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 3-9 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 3-9　階層的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）



Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 11-1, Table 14.2-1.1.1ia, Table 14.2-1.1.1, Table 14.2-1.2.1ia, Table 14.2-1.2.1, Table 14.2-1.3.1ia, Table 14.2-1.3.1
Results of interim analysis (ORR, FFS, mLSS): significance level for the interim analysis 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 purpose, significance was already achieved as interim analysis.

3.2.2.1　主要評価項目：C7D1 の奏効率（ORR）

C7D1 の ORR は，C7D1 に CR 又は PR を達成した被験者の割合である。

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 3-9，5.3.5.1-2-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 3-9，Table 3-13）。

Table 3-13 C7D1 の ORR（D2301 試験，FAS，主要解析）

	RUX N = 165		BAT N = 164		Odds ratio (RUX/BAT)	95%CI
	n (%)	95%CI	n (%)	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)			
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 was 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.

主要解析での，PPS での C7D1 の ORR（95%CI）は，RUX 群（N＝96）で 55.2%（44.7%，65.4%），BAT 群（N＝92）で 23.9%（15.6%，33.9%）と FAS の結果と同様であり，主要評価項目の主解析結果の頑健性が確認された（オッズ比：4.08，95%CI：2.16，7.69，片側 p＜0.0001，層別化 CMH 検定）（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.2）。

主要評価項目の主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 1-13 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。その結果は 3.3.2.1 項に示す。

青少年被験者（12 歳以上 18 歳未満）での ORR

主要解析時点で，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（5.3.5.1-2-D2301 試験-Listing 16.1.7-1.1，Listing 16.2.6-1.1c，Listing 16.2.3-2.1）。

Crossover C7D1 の ORR

主要解析時点の，CAS（n＝61）での Crossover C7D1 の ORR（95%CI）は 39.3%（27.1%，52.7%）で，主要評価項目の主解析での RUX 群の結果と同程度であった（Table 3-13，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.11.1）。

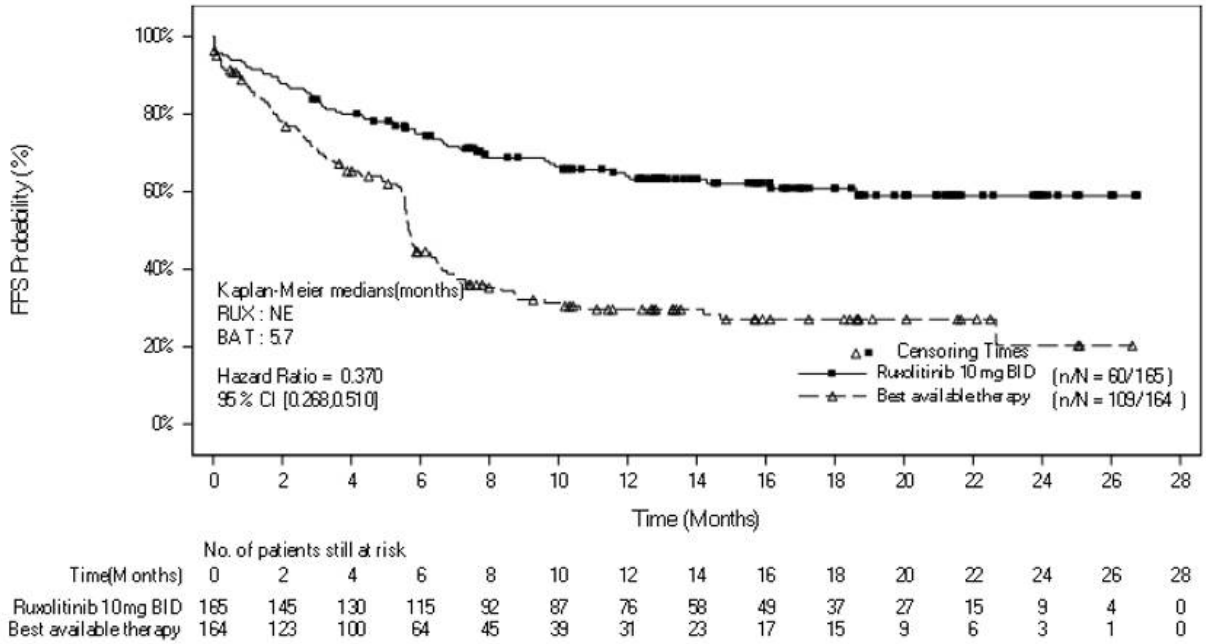
3.2.2.2 主な副次評価項目：治療成功生存期間（FFS）及び修正版 LEE 症状スケール（mLSS）奏効率

3.2.2.2.1 治療成功生存期間（FFS）

FFS は，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である。

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 3-9，5.3.5.1-2-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）（Figure 3-10）。RUX 群では評価期間を通じて，3 つの FFS イベントのうち，非再発死亡と慢性 GVHD の新規全身療法開始の発現率は同程度で，原疾患の再発，進行又は原疾患による死亡の発現率は低かった。一方 BAT 群では，慢性 GVHD の新規全身療法開始がほぼ 50%以上を占めた（Figure 3-11）。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（95%CI）は，BAT 群［44.46%（36.46%，52.14%）］に比べて RUX 群［74.89%（67.48%，80.85%）］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（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.2.1）。

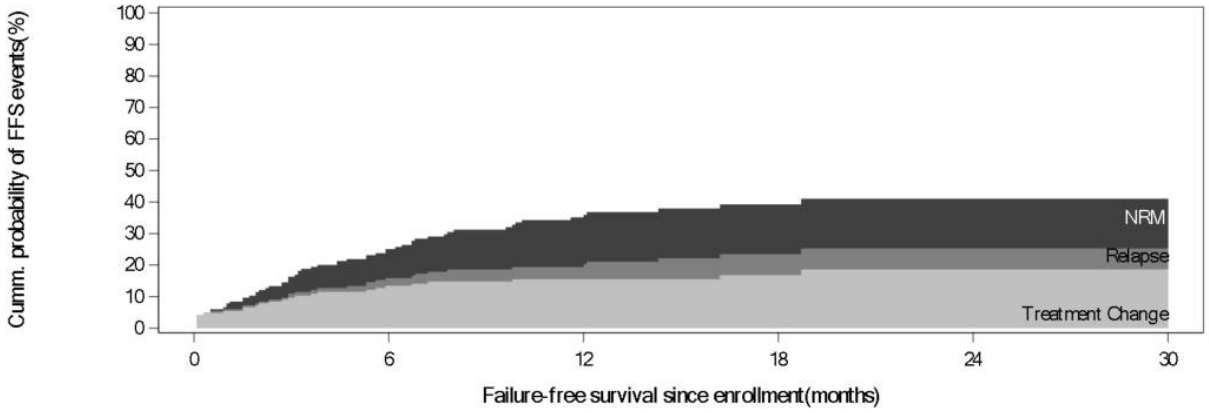
Figure 3-10 Kaplan-Meier 法で推定した FFS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析）



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

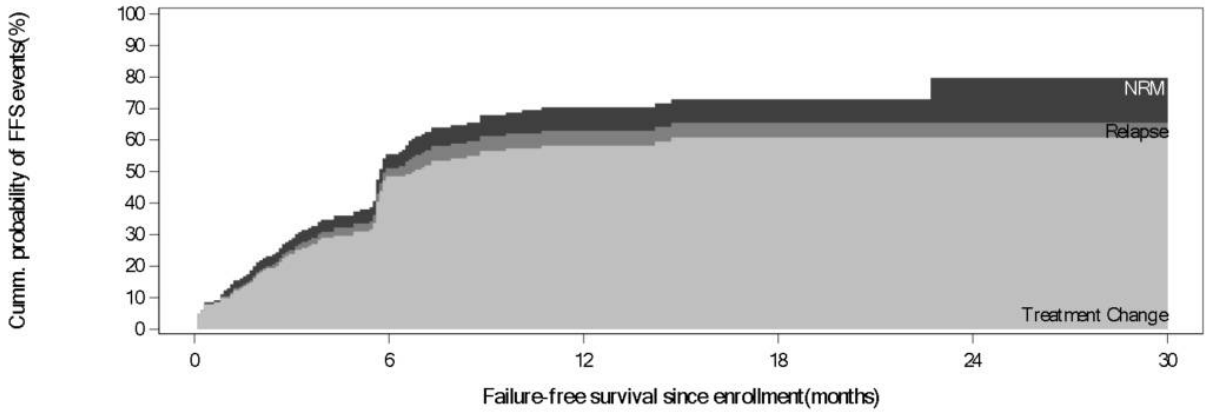
Figure 3-11　　FFS（D2301 試験，FAS，主要解析）

RUX 群



Treatment Change	0%	13.46%	15.55%	16.87%	18.66%	18.66%
Relpase	0%	2.46%	4.70%	6.65%	6.65%	6.65%
NRM	0%	9.19%	15.75%	15.75%	15.75%	15.75%
FFS	100%	74.89%	64.00%	60.73%	58.94%	58.94%

BAT 群



Treatment Change	0%	48.51%	58.24%	60.81%	60.81%	60.81%
Relpase	0%	2.57%	4.69%	4.69%	4.69%	4.69%
NRM	0%	4.46%	7.46%	7.46%	14.22%	14.22%
FFS	100%	44.46%	29.61%	27.04%	20.28%	20.28%

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.2.1
FFS probabilities were obtained by 100% - sum of the probabilities for Treatment change, Relapse and NRM.

3.2.2.2.2 修正版 LEE 症状スケール（mLSS）奏効率

mLSS 奏効率は，C7D1 で mLSS での奏効を達成した被験者の割合であり，慢性 GVHD 患者の合計症状スコア（TSS）を客観的に評価する指標として患者報告により収集した。

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。ベースラインで TSS が 7 ポイント未満であった被験者は非奏効とした（Table 3-14，5.3.5.1-2-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 3-9，5.3.5.1-2-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 3-9，Table 3-14，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.3.1）。

Table 3-14　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 interim analysis.

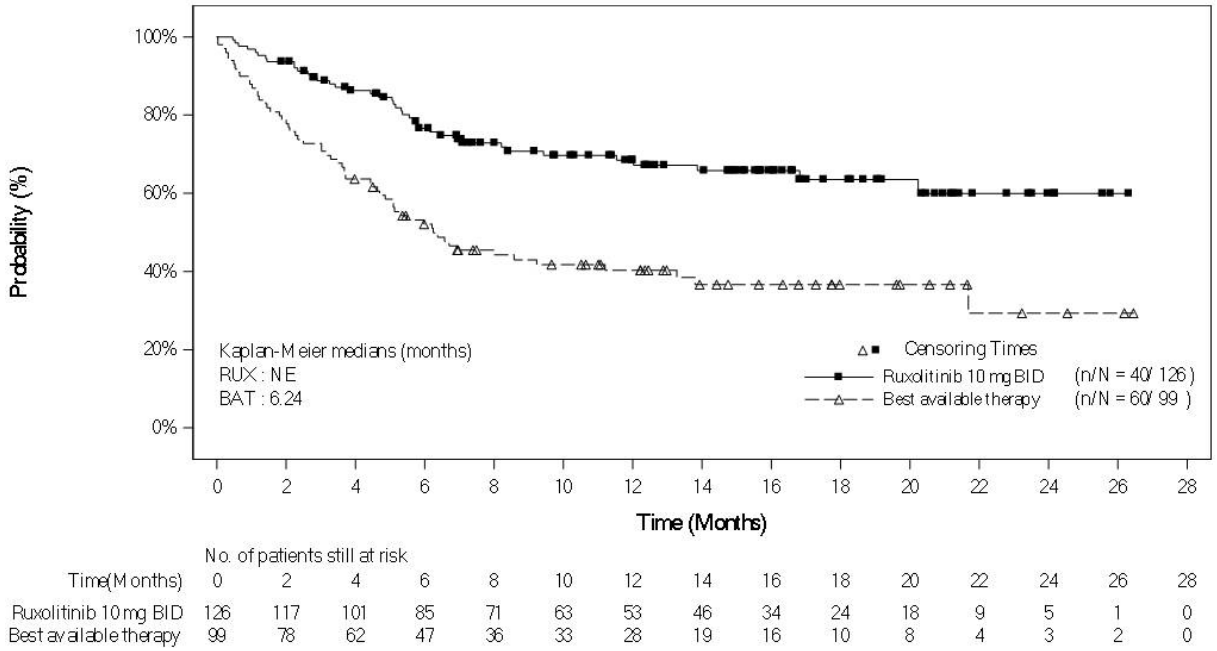
3.2.2.3　その他の副次評価項目

3.2.2.3.1 奏効期間（DOR）

DOR は，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である。

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，RUX 群では中央値に到達せず（20.2 ヵ月，NE），BAT 群では 6.2（4.7，13.3）ヵ月と，BAT 群に比べ RUX 群で長かった。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 DOR 率（95%CI）は，BAT 群［52.11%（41.78%，61.45%）］に比べて RUX 群［76.58%（67.87%，83.22%）］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（Figure 3-12，5.3.5.1-2-D2301 試験- Table 14.2-1.8.1）。

Figure 3-12 Kaplan-Meier 法で推定した DOR 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析）



No. of patients still at risk

Time(Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ruxolitinib 10 mg BID	126	117	101	85	71	63	53	46	34	24	18	9	5	1	0
Best available therapy	99	78	62	47	36	33	28	19	16	10	8	4	3	2	0

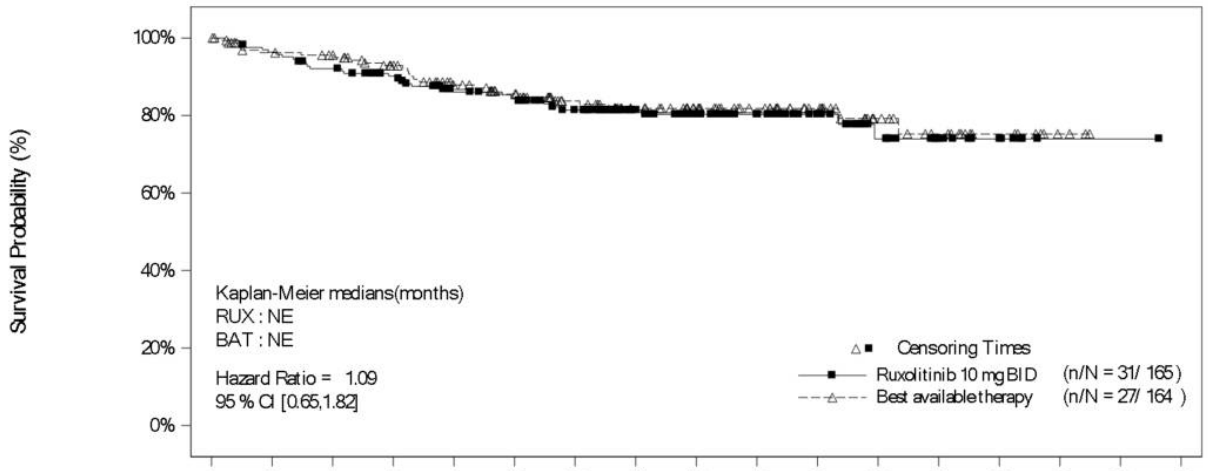
Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.4.1
Include patients with BOR=CR and PR only.

3.2.2.3.2 全生存期間（OS）

OS は，ランダム割付け日から，死亡（死因を問わない）までの期間である。

試験中の死亡は，RUX 群で 18.8%（31/165 名），BAT 群で 16.5%（27/164 名）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値は両群ともに中央値まで達しておらず，死亡のリスクは同程度であった（ハザード比：1.09，95%CI：0.65，1.82）（Figure 3-13，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.6.1）。死亡の期間別の累積発現率は，試験期間を通じて群間で同程度であり，生存率に違いはみられなかった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.6.2）。

Figure 3-13　Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（D2301 試験，FAS，主要解析）



No. of patients still at risk

Time(Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ruxolitinib 10 mg BID	165	158	149	138	116	112	98	75	62	50	37	20	12	7	1	1	0
Best available therapy	164	150	146	133	116	105	89	73	60	49	38	23	16	9	3	0	0

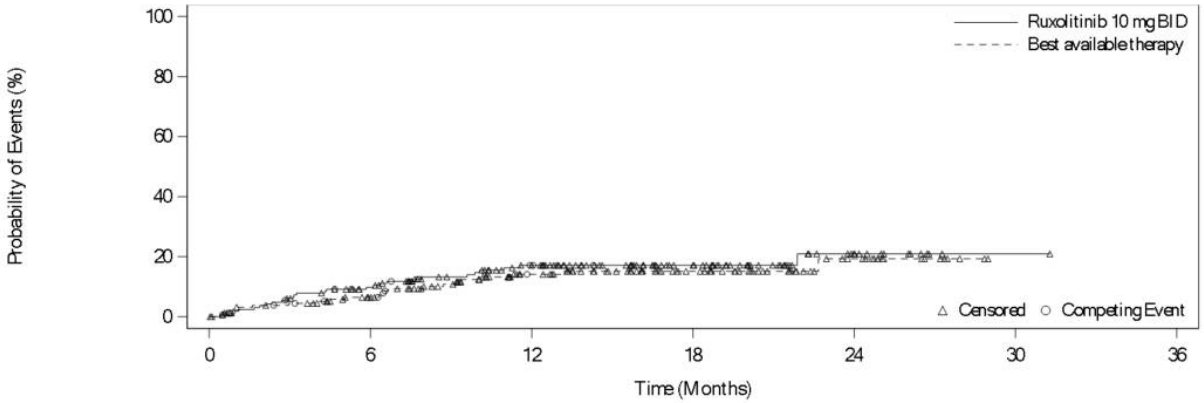
Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.3.1

3.2.2.3.3 非再発死亡（NRM）の発現率

NRM の発現率は，NRM イベント（原疾患の再発又は進行なしの死亡）を発現した被験者の割合である。

NRM イベントが発現した被験者は，RUX 群で 27/165 名，BAT 群で 22/164 名であった。推定累積 NRM イベント発現率は，試験期間を通じて群間で同程度であった（Figure 3-14，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.1-1.7.1）。

Figure 3-14　累積 NRM イベント発現率（D2301 試験，FAS，主要解析）



Cumulative number of competing events

Ruxolitinib 10 mg BID	0	4	7	9	9	9	9
Best available therapy	0	4	8	8	8	8	NA

Number of patients still at risk

Ruxolitinib 10 mg BID	165	135	94	47	12	1	0
Best available therapy	164	130	85	47	15	0	0

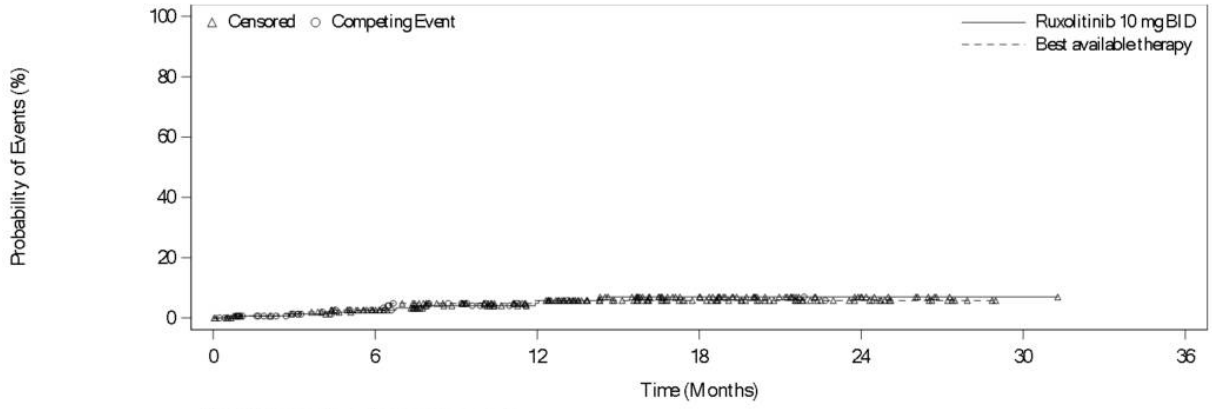
Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.5.1
Underlying disease relapse/recurrence is considered as competing events.
If a patient is not known to have died or experienced the competing event, then NRM will be censored at the latest date the patient was known to be event-free (on or before the cut-off date).

3.2.2.3.4 血液腫瘍の再発又は進行（MR）の発現率

MR の発現率は，MR イベント（原疾患である血液腫瘍の再発又は進行）を発現した被験者の割合である。

ベースラインで原疾患として血液腫瘍を有した被験者（RUX 群 156 名，BAT 群 160 名）のうち，MR イベントが発現した被験者は，RUX 群で 9 名，BAT 群で 8 名であった。主要評価項目の評価時点である C7D1（投与開始 6 ヵ月後）の推定累積 MR イベント発現率（95%CI）は，RUX 群で 2.59%（0.85%，6.08%），BAT 群で 2.65%（0.87%，6.21%）と同程度で，同様の傾向が試験期間を通じて確認された（Figure 3-15，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.7.2）。

Figure 3-15　　累積 MR イベント発現率（D2301 試験，FAS，主要解析）



Cumulative number of competing events							
Ruxolitinib 10 mg BID	0	16	25	25	26	26	26
Best available therapy	0	10	20	21	22	22	NA
Number of patients still at risk							
Ruxolitinib 10 mg BID	156	127	89	45	11	1	0
Best available therapy	160	126	83	45	15	0	0

Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.6.1
Death not proceeded by hematologic relapse/recurrence is considered as competing events.
If a patient is not known to have relapse/recurrence or died without relapse/recurrence, then incidence of MR will be censored at the latest date the patient was known to be event-free (on or before the cut-off date).

3.2.2.3.5 副腎皮質ステロイド投与量

D2301 試験の副腎皮質ステロイド投与量は，SAF を対象に評価した。

C7D1 まで（Day 141～168）に副腎皮質ステロイドを漸減完了した被験者の割合は，BAT 群（16.8%）に比べ RUX 群（24.2%）で高かった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.10.1）。副腎皮質ステロイドの平均投与量は，両群ともに Day 1 から C7D1 にかけて経時的に減量した。いずれの時点でも群間で大きな差はみられなかった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.7.2）。副腎皮質ステロイドの平均用量強度（SD）は，Cycle 1（Day 1 から 28）では RUX 群で 0.52（0.358）

mg/kg/日，BAT 群で 0.54（0.389）mg/kg/日と群間で同程度であった。Cycle 2 以降，試験期間を通じて BAT 群と比べて RUX 群でわずかに低い傾向が継続し，Cycle 6（Day 141～168）では RUX 群で 0.15（0.203）mg/kg/日，BAT 群で 0.19（0.212）mg/kg/日であった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.10.1）。

3.2.2.3.6 C4D1 の奏効率（ORR）

C4D1 の ORR は，C4D1 に CR 又は PR を達成した被験者の割合である。

C4D1 の ORR（95%CI）は，RUX 群で 54.5%（46.6%，62.3%），BAT 群で 31.1%（24.1%，38.8%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（オッズ比：2.77，95%CI：1.75，4.39）。C4D1 で奏効が認められなかった被験者のうち，不変，混合奏効と判断された被験者の割合は群間で同程度であったが，進行がみられた被験者の割合は BAT 群（12.2%）と比べて RUX 群（2.4%）で低かった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.5.1）。

3.2.2.3.7 最良総合効果（BOR）

BOR は，C7D1 までのいずれかの時点で奏効（CR 又は PR）を達成した被験者の割合である。

BOR（95%CI）は，RUX 群で 76.4%（69.1%，82.6%），BAT 群で 60.4%（52.4%，67.9%）であり，BAT 群に比べ RUX 群で高かった（オッズ比：2.17，95%CI：1.34，3.52）。C7D1 までに奏効が認められなかった被験者の割合は，BAT 群で 20.1%，RUX 群で 16.4%で，そのうち BAT 群の 5 名（3.0%）で慢性 GVHD が進行したが，RUX 群で進行した被験者はいなかった（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.4.1）。

3.2.2.3.8 患者報告アウトカム

- FACT-BMT

ベースラインでの FACT-BMT の試験結果インデックスの平均値（SD）は群間で同程度であり［RUX 群（147 名）：59.99（16.210），BAT 群（138 名）：60.07（16.275）］，C7D1 でのベースラインからの平均変化量（SD）は BAT 群に比べて RUX 群で大きかった［RUX 群（91 名）：4.11（11.762），BAT 群（86 名）：－0.19（11.743）］。

また，ベースラインでの FACT-BMT 総スコアの平均値（SD）は群間で同程度であり［RUX 群（147 名）：98.03（23.253），BAT 群（138 名）：97.53（22.709）］，C7D1 でのベースラインからの平均変化量（SD）は BAT 群に比べて RUX 群で大きかった［RUX 群（91 名）：3.76（15.028），BAT 群（86 名）：0.66（16.816）］（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-5.1）。

- EQ-5D-5L

ベースラインでの EQ-5D-5L スコアは群間で同程度であり［RUX 群（145 名）：0.65（0.292），BAT 群（135 名）：0.66（0.261）］，C7D1 でのベースラインからの平均変化量（SD）も群間で同程度であった［RUX 群（90 名）：0.07（0.233），BAT 群（84 名）：0.00（0.226）］（5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-5.2）。

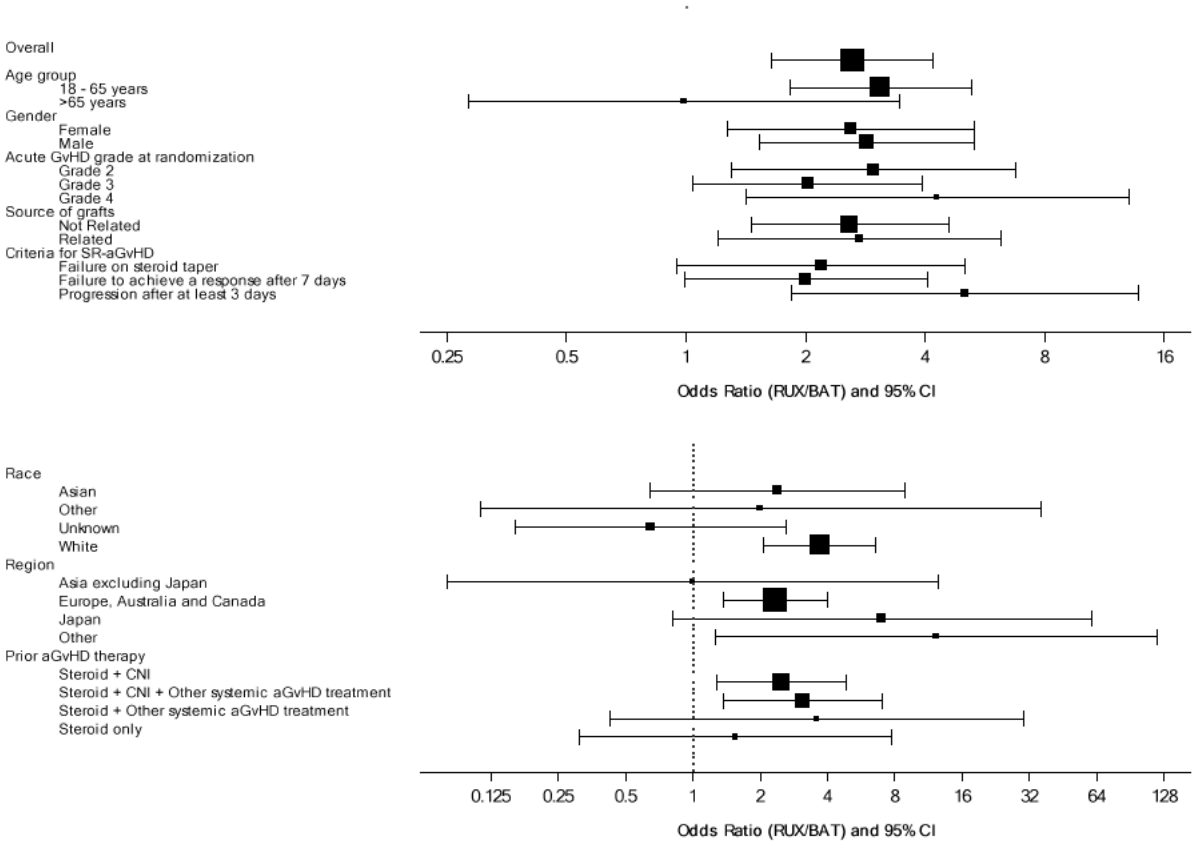
3.3 部分集団における結果の比較

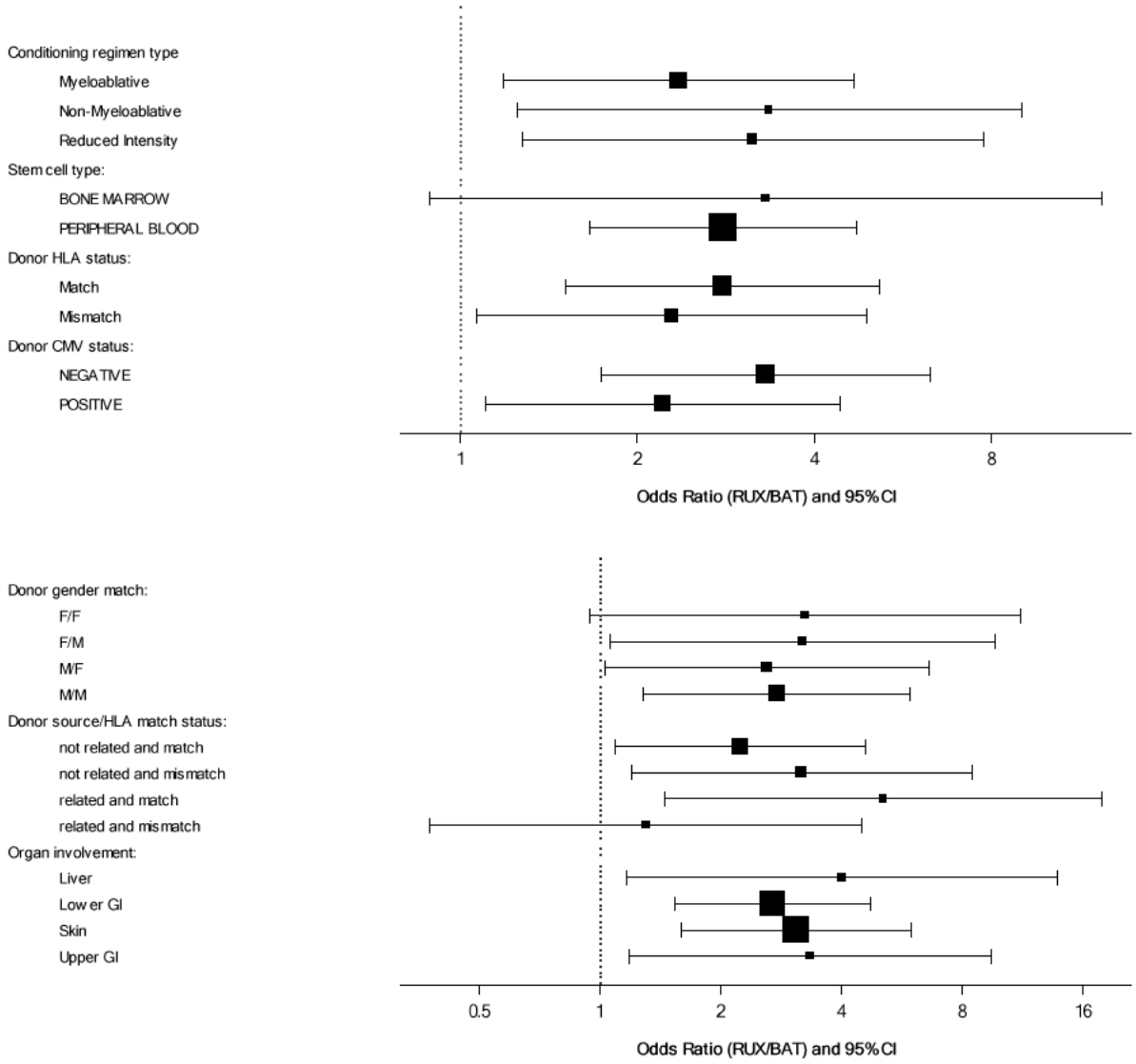
3.3.1 急性 GVHD（C2301 試験）

3.3.1.1 主要評価項目の部分集団

主要評価項目の主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 1-12 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，ランダム化時の急性 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（Figure 3-16，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Table 14.2-1.1.4）。

Figure 3-16 部分集団解析での Day 28 の ORR のオッズ比と 95%CI のフォレストプロット（C2301 試験，FAS，データカットオフ 2）





Source: 5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2-Figure 14.2-1.1.1
X-axis values are represented in natural log scale. Dotted lines shows no effect point.
The area of the box indicates the weight of the sub group, measured by the size of subpopulation.

3.3.1.2 日本人での部分集団解析

3.3.1.2.1 被験者の内訳

登録された日本人 30 名のうち，9 名が RUX 群，21 名が BAT 群にランダム化され，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（5.3.5.3-1-Table 14.1-1.1j）。

- データカットオフ 1，データカットオフ 2

FAS の 30 名中 25 名（RUX 群 7 名，BAT 群 18 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 群は「有害事象」（4 名，0 名），BAT 群は「効果不十分」（0 名，9

名）であった。BAT 群から RUX にクロスオーバーした被験者数は 6 名であった。データカットオフ 1 と 2 で，被験者の内訳に違いはなかった（Table 6-8，5.3.5.3-7-Table 14.1-1.1j）。

3.3.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の日本人（N＝30）の年齢中央値（範囲）は 57.5（18.0～69.0）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（Table 6-9）。

HSCT の原疾患は，FAS の全日本人で悪性で，MDS（RUX 群 22.2%，BAT 群 42.9%，以下同順）及び AML（55.6%，23.8%）が多かった（Table 6-10）。FAS の日本人のうち，HSCT 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（5.3.5.3-7-Table 14.1-7.2j，Table 14.1-7.3j）。

FAS の日本人で，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（範囲）は，RUX 群で 27.00（6.0～167.0）日，BAT 群で 13.00（3.0～126.0）日であった。ステロイド抵抗性急性 GVHD の診断基準は，各群ともに「副腎皮質ステロイドの漸減失敗」が最も多かった（44.4%，57.1%）。ベースライン時の急性 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。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（5.3.5.3-1-Table 14.1-7.4ja）。

SAF の BAT 群の日本人のうち，初回の BAT として選択された治療法は MSC（11 名，52.4%），ATG（6 名，28.6%），インフリキシマブ及び MMF（各 2 名，9.5%）であった（5.3.5.3-1-Table 14.3-1.3j）。

3.3.1.2.3 有効性の結果

日本人被験者（N＝30）での主な有効性の結果を Table 3-15 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（5.3.5.3-7-Table 14.2-1.1.1j）。

主な副次評価項目である Day 56 まで持続する ORR は，BAT 群（28.6%）に比べ RUX 群（66.7%）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 2 名，BAT 群で 3 名であった（5.3.5.3-7-Table 14.2-1.2.1j）。

その他の副次評価項目のうち，Kaplan-Meier 法で推定した FFS 中央値は BAT 群（1.25 ヵ月）と比べて RUX 群（2.73 ヵ月）で長かった（5.3.5.3-1-Figure 14.2-1.5.2j）。主要評価項目の評価時点である Day 28（投与開始 1 ヵ月後）の推定累積 FFS イベント発現率は，BAT 群（42.86%）に

比べて RUX 群（11.11%）で低かった。BAT 群の投与開始 12 ヵ月後は推定不能であったが，投与開始 2 ヵ月後，6 ヵ月後は，Day 28（投与開始 1 ヵ月後）と同様の傾向が継続的に確認された（5.3.5.3-1-Table 14.2-1.7.1j）。

以上の結果，日本人部分集団でも，BAT 群と比べて RUX 群での一貫した有効性が確認された。

Table 3-15 日本人部分集団での有効性（C2301 試験，FAS，日本人）

評価項目			RUX 群 N = 9	BAT 群 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)	

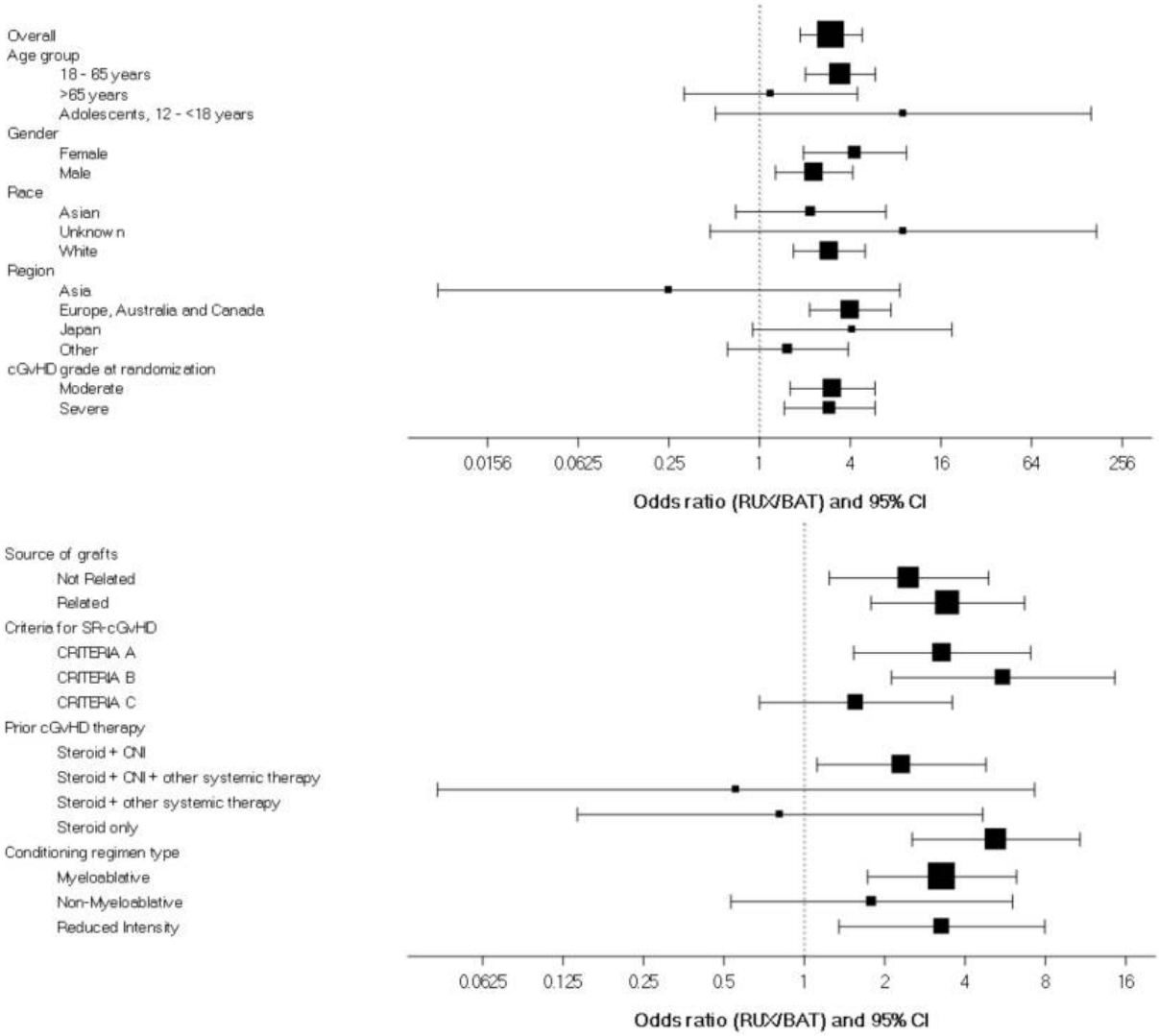
Source: 5.3.5.3-7-Table 14.2-1.1.1j，Table 14.2-1.2.1j，5.3.5.3-1-Figure 14.2-1.5.2j
N: The total number of subjects in the treatment group. It is the denominator for percentage (%) calculation.
n: Number of patients who are at the corresponding category.
The 95%CI for the response rate was calculated using Clopper Pearson exact method.
Odds ratio and 95%CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
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。

3.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

3.3.2.1 主要評価項目の部分集団

主要評価項目の主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 1-13 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，ランダム化時の慢性 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（Figure 3-17，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.1.4）。

Figure 3-17　部分集団解析での C7D1 の ORR のオッズ比と 95%CI のフォレストプロット（D2301 試験，FAS，主要解析）



Source: 5.3.5.1-2-D2301 試験-Figure 14.2-1.1.1
X-axis values are represented in natural log scale.Dotted lines shows no effect point.
The area of the box indicates the weight of the sub group, measured by the size of subpopulation.
Criteria for Steroid-Refractory-cGVHD:
A. Lack of response or disease progression after administration of minimum prednisone 1 mg/kg/day for at least 1 week;
B. Disease persistence without improvement despite continued treatment with prednisone at > 0.5 mg/kg/day or 1 mg/kg/every other day for at least 4 week;
C. Increase to prednisolone dose to > 0.25 mg/kg/day after two unsuccessful attempts to taper the dose).

3.3.2.2　日本人での部分集団解析

3.3.2.2.1 被験者の内訳

登録された日本人 37 名のうち，22 名が RUX 群，15 名が BAT 群にランダム化され，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，20 名（RUX 群 11 名，BAT 群 9 名，以下同順）が割り付けられた治験治療を中止した。主な中止理由は，

RUX 群は「有害事象」（8 名，3 名），BAT 群は「有害事象」に加え，「医師による判断」（0 名，3 名）であった。BAT 群から RUX にクロスオーバーした被験者数は 2 名であった（Table 6-11）。

3.3.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

FAS の日本人（N＝37）の年齢中央値（範囲）は 48.0（15.0～68.0）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（Table 6-12）。なお，18 歳未満の被験者数は Table 6-12 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（5.3.5.1-2-D2301 試験-10.4.1 項）。

HSCT の原疾患は，FAS の日本人の大部分で悪性で，AML（63.6%，40.0%）が最も多かった（Table 6-13）。FAS の日本人のうち，HSCT 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%，血縁者ドナーからの移植は RUX 群で 52.2%，BAT 群で 37.5%であった（5.3.5.3-2-Table 14.1-7.2j, Table 14.1-7.3j）。

FAS の日本人で，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（範囲）は，RUX 群で 192.50（7.0～638.0）日，BAT 群で 112.00（11.0～308.0）日であった（5.3.5.3-2-Table 14.1-7.4j）。ステロイド抵抗性慢性 GVHD の診断基準は，各群ともに診断基準の 3 項目が同程度報告された。スクリーニング時の慢性 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（5.3.5.3-2-Table 14.1-7.5j）。

SAF の BAT 群の日本人のうち，初回の BAT として選択された治療法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（5.3.5.3-2-Table 14.3-1.3j）。

3.3.2.2.3 有効性の結果

日本人被験者（N＝37）での主な有効性の結果を Table 3-16 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（5.3.5.3-2-Table 14.2-1.1.1j）。

主な副次評価項目のうち，Kaplan-Meier 法で推定した FFS 中央値は BAT 群（3.7 ヵ月）と比べて RUX 群（18.6 ヵ月）で長かった。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（33.33%）に比べて RUX 群（72.73%）で高かった。その後，同様の傾向が継続的に確認されたが，BAT 群では投与開始 18 ヵ月後，24 ヵ月後の推定 FFS 率は算出できなかった（5.3.5.3-2-Table 14.2-1.2.1j）。また，mLSS 奏効率は，BAT 群（0%）に比べ RUX 群（13.6%）で高かった。

以上の結果，日本人部分集団でも，BAT 群と比べて RUX 群での一貫した有効性が確認された。

Table 3-16 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 群 N = 22	BAT 群 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 [a)] (TSS reduction ≥ 7 points) - n (%) (95%CI)	3 (13.6) (2.9, 34.9)	0 (NE, NE)
		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
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 was calculated using Clopper Pearson exact method.
Odds ratio and 95%CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
Hazard ratio obtained from stratified Cox model using cGVHD severity at randomization as strata.
a) Subjects with change of or addition of new systemic cGVHD treatment are counted as non-responders irrespective of the TSS value.

3.4 271 試験（参考資料）での有効性成績

本項では，271 試験の最終解析時点での有効性成績を示す。

271 試験には，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 患者が 71 名組み入れられ，全被験者に RUX が投与された。被験者の大部分（81.7%）は 65 歳未満で，年齢中央値（範囲）は 58.0（18～73）歳，女性が 50.7%であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 1.2.1）。原疾患として最も多くの被験者が有していた悪性の血液疾患は，AML と MDS であった（各 28.2%）（5.3.5.2-1-271 試験-Table 1.3.2）。HSCT の主な幹細胞源は末梢血で（80.3%），約半数の被験者（63.4%）が HLA 適合ドナーから HSCT を受けた。ドナーが非血縁者であった被験者は 57.7%であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 1.3.3）。ベースライン時の急性 GVHD の重症度は，グレード II，III，IV がそれぞれ 31.0%，46.5%，22.5%であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 1.2.2）。被験者の 81.7%が臓器障害を有しており，約半数の被験者（52.1%）では，

2 つ以上の臓器に障害がみられた（下部消化管：71.8%，皮膚：50.7%，上部消化管：31.0%，肝臓：22.5%）（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.3.5）。

有効性評価対象集団での Day 28 の ORR（95%CI）は 56.3%（44.0%，68.1%）で，95%CI の下限は，事前に設定した有効性判定の閾値である 40%を上回った。CR，VGPR 又は PR を達成した被験者（40 名）の内訳は CR が 19 名，VGPR が 6 名，PR が 15 名と約半数は CR で（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.1.1），BOR（95%CI）は 76.1%（64.5%，85.4%）であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table Ad. 99.18）。Day 28 で奏効が認められた 40 名での DOR 中央値（95%CI）は 669.0（159.0，NE）日，追跡期間中央値（最小値～最大値）は 195.0（7～805）日であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.2.1）。試験期間中に奏効が認められた被験者は 76.1%で，全体の 62.0%が投与開始 14 日後までに奏効した（5.3.5.2-1-271 試験-Table Ad. 99.18，Table Ad. 99.3）。試験期間中に奏効が認められた被験者での，Kaplan-Meier 法で推定した DOR 中央値（95%CI）は 345.0（154.0，NE）日，追跡期間中央値（範囲）は 128.5（3～805）日であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.2.1，Figure 4.2.1.1）。71 名中 44 名（62.0%）の死亡が報告され，27 名（38.0%）は打切りとされた。OS の中央値（95%CI）は 232.0（93.0，675.0）日であった（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.2.5，Figure 4.2.2.1）。また，Kaplan-Meier 法で推定した 3 ヵ月生存率（63.3%），6 ヵ月生存率（51.3%）はいずれも 50%を上回り，9 ヵ月生存率（48.2%），12 ヵ月生存率（42.2%）はいずれも 40%を上回った（5.3.5.2-1-271 試験-Table 2.2.5）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 III 相試験の C2301 試験，D2301 試験の結果に基づいて，曝露－反応関係，及び部分集団の結果を評価し，推奨用法・用量を決定した。

用法・用量（案）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の場合 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。

4.1 用法・用量の検討

「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者」に対する RUX の用法・用量（案）は，第 III 相試験（C2301 試験，D2301 試験）の成績を基に決定した。1.1.2 項に示すとおり，C2301 試験，D2301 試験ともに RUX の開始用量は 10 mg 1 日 2 回とし，被験者の症状に合わせて，試験ごとに Table 6-1～Table 6-5 の用量調節基準，及び Table 6-6～Table 6-7 の用量漸減基準に沿って用量を増減した。なお，開始用量である 10 mg 1 日 2 回を超える増量は認められなかった。

4.1.1 曝露－反応関係

C2301 試験及び D2301 試験の曝露量と有効性，安全性の関係について，試験ごとに解析を行い評価した。詳細は[2.7.2-3.2.1 項，3.2.2 項]に示す。

曝露量－有効性

急性及び慢性 GVHD 患者ともに，曝露量（AUC）と有効性指標の間に強い相関は認められなかった。しかし，RUX の曝露量が増えるほど ORR 等の治療効果が高まる傾向がみられ，RUX の開始用量を 10 mg 1 日 2 回とすることを支持する結果であると考えた[2.7.2-3.2.1.1 項，3.2.1.2 項]。

曝露量－安全性

急性及び慢性 GVHD 患者ともに，RUX の曝露量（AUC）と感染症，及び出血性事象の発現の間に強い相関は認められなかった。また，RUX の血漿中濃度推移と血小板数減少の関係を検討した結果でも，開始用量を 10 mg 1 日 2 回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[2.7.2-3.2.2.1 項，3.2.2.2 項]。

4.1.2 部分集団での検討

背景因子別の ORR は，C2301 試験では 65 歳超，人種不明，日本を除くアジア諸国での Day 28 の ORR，D2301 試験では日本を除くアジア諸国，慢性 GVHD の前治療（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）での C7D1 の ORR で，BAT 群に比べて RUX 群の ORR が低い傾向であったが，その他ほとんどの部分集団では RUX 群で高く，RUX の効果は概ね一律に認められることが示唆された（3.3.1.1 項，3.3.2.1 項）。

また，日本人集団と全体集団の比較では，C2301 試験，D2301 試験ともに日本人では被験者数が少なく，かつ C2301 試験では割付けに不均衡を認めたため単純な比較には限界があったが，両試験ともに全体集団と同様，日本人集団でも GVHD に対する RUX 10 mg 1 日 2 回の有効性が示された（3.3.1.2 項，3.3.2.2 項）。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

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。

急性 GVHD 患者を対象とした C2301 試験では，Day 28 に RUX 群で BAT 群を上回る ORR が認められた後，その ORR は，RUX 群の多くの被験者で Day 56 まで持続することが確認された。また，DOR 中央値を比較すると，BAT 群（101.0 日）に比べ RUX 群（163.0 日）で長く，RUX 群での効果の持続が確認された。さらに長期間観察した DOR の Time-to-event 解析では，推定累積 DOR イベント発現率が投与開始 6 ヵ月後（RUX 群 8.73%，BAT 群 37.34%，以下同順），12 ヵ月

後（10.16%，37.34%）と BAT 群に比べ RUX 群で継続的に低く，RUX の効果の持続が確認された（3.2.1.1 項，3.2.1.2 項，3.2.1.3.1 項）。なお，C2301 試験は，承認申請時点で継続中である。

慢性 GVHD 患者を対象とした D2301 試験は，長期投与時の有効性を評価するようデザインされており，承認申請時点で継続中である。投与開始 6 ヵ月後（C7D1）に RUX 群で BAT 群を上回る ORR が認められた。また，FFS の中央推定値は BAT 群［5.7（5.6，6.5）ヵ月］に比べて RUX 群［中央値に到達せず（18.6 ヵ月，NE）］で長かった。FFS の Time-to-event 解析でも，推定 FFS 率は投与開始 6 ヵ月後（74.89%，44.46%），12 ヵ月後（64.00%，29.62%），18 ヵ月後（60.73%，27.04%），24 ヵ月後（58.94%，20.28%）と BAT 群に比べ RUX 群で継続的に高く，RUX の効果の持続が確認された。さらに，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）］で長く，RUX 群での効果の持続が確認された（3.2.2.1 項，3.2.2.2 項，3.2.2.3.1 項，5.3.5.1-2-D2301 試験-Table 14.2-1.2.1）。

これら 2 試験の結果は，急性，慢性を問わず，GVHD 患者に RUX 10 mg を投与した際の効果の持続を支持するものであると考えた。

5.2 有効性に関する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していない。

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。

6 付録

6.1 用量調節基準

Table 6-1 RUX の用量調節基準（C2301 試験，D2301 試験）

治験薬との因果関係ありの有害事象[a]に関する，RUX の用量調節	
最悪時の毒性	
臨床検査（血液学的）：好中球減少症（ANC）	
グレード 1（1500 /mm^3～LLN 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 2（1000～1500 /mm^3 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3（750～1000 /mm^3 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3（500～750 /mm^3 未満）	必須：1 段階減量し，グレード 2 以下に回復するまで ANC を 1 日 1 回モニターし，その後減量前の用量を再開。
グレード 4（500 /mm^3 未満）	必須：投与を中断し，グレード 3 以下に回復するまで ANC を 1 日 1 回モニターし，その後 1 段階減量して再開。グレード 2 以下に回復した場合，減量前の用量を再開することができる。14 日以内に回復しなかった場合，当該患者は中止しなければならない。
発熱性好中球減少症（ANC が 750 /mm^3 未満，38.5°C 以上の発熱）	必須：回復するまで投与を中断したのち，1 段階減量して投与再開。
臨床検査（血液学的）：血小板減少症（慢性 GVHD では，必要に応じて治験治療中に輸血可能）	
グレード 1（75,000 /mm^3～LLN 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 2（50,000～75,000 /mm^3 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3（25,000～50,000 /mm^3 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 4（20,000～25,000 /mm^3 未満）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 4（15,000～20,000 /mm^3 未満）	必須：20,000 /mm^3 以上に回復するまで 1 段階減量。 7 日以内に回復した場合，減量前の用量を再開。 7 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量を維持する。
グレード 4（15,000 /mm^3 未満）	必須：20,000 /mm^3 以上に回復するまで投与を中断したのち，1 段階減量して投与再開。グレード 3 以下に回復した場合，減量前の用量を再開することができる。14 日以内に回復しなかった場合，当該患者は中止しなければならない。
臨床検査（腎臓）：血清クレアチニン	
グレード 1（ULN 超～1.5 × ULN）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 2（1.5 × ULN 超～3.0 × ULN）	必須：グレード 1 以下又はベースライン値に回復するまで 1 段階減量し，その後減量前の用量を再開。
グレード 3（3.0 × ULN 超～6.0 × ULN）	必須：グレード 2 以下に回復するまで投与を中断したのち，1 段階減量して投与再開。グレード 1 以下に回復した場合，減量前の用量を再開することができる。
グレード 4（6.0 × ULN 超）	必須：投与を中断し，患者の治験治療を中止。
臨床検査（肝臓）：総ビリルビン増加	
ULN 超～1.5 × ULN	推奨：同じ用量で投与継続。
1.5 × ULN 超～3.0 × ULN	推奨：同じ用量で投与継続。
3.0 × ULN 超～5.0 × ULN*	必須：3.0 × ULN 以下に回復するまで 1 段階減量。3.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場

治験薬との因果関係ありの有害事象[a]に関する，RUX の用量調節	
最悪時の毒性	
	合はより頻繁にモニターする： 14 日以内に回復した場合，1 段階増量。 14 日を過ぎて回復した場合，減量を維持して投与継続。
5.0 × ULN 超～10.0 × ULN*	必須：投与中断。3.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする： 14 日以内に回復した場合，同じ用量で投与再開。 14 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量して投与再開。
10.0 × ULN 超*	必須：投与中断。3.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする： 14 日以内に回復した場合，1 段階減量して投与再開。 14 日を過ぎて回復した場合，患者の治験治療を中止。総ビリルビンがベースライン値まで回復するまで又は 4 週間超安定するまで，LFT[b]を含めて患者を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。
臨床検査（肝臓）：AST 増加，ALT 増加	
ULN 超～3.0 × ULN	推奨：同じ用量で投与継続。
3.0 × ULN 超～5.0 × ULN ベースライン値が 3.0 × ULN 以下の患者	推奨：同じ用量で投与継続。異常値の確認後可及的速やか（なるべく 48～72 時間以内）に，LFT[b]の再検査を行う。再検査でも異常値が確認された場合，3.0 × ULN 以下に回復するまで 1 段階減量して投与する。3.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする： 14 日以内に回復した場合，1 段階増量。 14 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量して投与再開。
ベースライン値が 3.0 × ULN 超～ 5.0 × ULN の患者	推奨：同じ用量で投与継続。ベースライン値以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。
5.0 × ULN 超～10.0 × ULN	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか（なるべく 48～72 時間以内）に，LFT[b]の再検査を行う。5.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。その後： 14 日以内に回復した場合，同じ用量で投与再開。 14 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量して投与再開。
10.0 × ULN 超～20.0 × ULN	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか（なるべく 48～72 時間以内）に，LFT[b]の再検査を行う。5.0 × ULN 以下に回復するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。その後，1 段階減量して投与を再開。
20.0 × ULN 超 臨床的ベネフィットが得られていると治験担当医師により判断された患者	必須：投与中断。異常値の確認後可及的速やか（なるべく 48～72 時間以内）に，LFT[b]の再検査を行う。3 × ULN 以下に回復するまで（ベースライン値が 3.0 × ULN 超～5.0 × ULN の患者の場合は 5 × ULN 以下に回復するまで），LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターし，その後 1 段階減量して投与を再開する。1 段階のみの減量が可能であり，5 × ULN を超えて再発した場合，患者の治験治療を中止する。
その他のすべての患者	必須：患者の治験治療を中止する。 異常値の確認後可及的速やか（なるべく 48～72 時間以内）に，LFT[b]の再検査を行う。ベースラインの状態に回復するまで，又は 4 週間超安定するまで，LFT[b]を週 1 回モニターするか，臨床的に必要な場合はより頻繁にモニターする。

治験薬との因果関係ありの有害事象[a]に関する，RUX の用量調節	
最悪時の毒性	
臨床検査（代謝）：無症候性のアミラーゼ及び／又はリパーゼ増加**	
グレード 1（ULN 超～1.5 × ULN）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 2（1.5 × ULN 超～2.0 × ULN）	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3（2.0 × ULN 超～5.0 × ULN）	推奨：グレード 2 以下に回復するまで投与を中断。その後： 7 日以内に回復した場合，同じ用量で投与再開。 7 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量して投与再開。
グレード 4（5.0 × ULN 超）	推奨：投与を中断し，患者の治験治療を中止。
有害事象（血管障害）：高血圧	
グレード 3	推奨：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量し，その後 1 段階増量。
グレード 4	必須：投与を中断し，患者の治験治療を中止。
有害事象（消化管）：膵炎	
グレード 2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3 以上	必須：投与を中断し，患者の治験治療を中止。
有害事象（消化管）：下痢***	
グレード 1	推奨：同じ用量で投与継続。止瀉薬を開始してもよい。
グレード 2	推奨：同じ用量で投与継続。止瀉薬を開始してもよい。
グレード 3	推奨：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量し，その後 1 段階増量。
グレード 4	必須：投与中断。患者の治験治療を中止。
有害事象（皮膚及び皮下組織障害）：発疹／光感受性	
グレード 1	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3	推奨：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。その後： 7 日以内に回復した場合，1 段階増量。 7 日を過ぎて回復した場合，1 段階減量した用量を維持。
グレード 4	必須：投与中断。患者の治験治療を中止。
その他の有害事象	
グレード 1 又は 2	推奨：同じ用量で投与継続。
グレード 3	推奨：グレード 2 以下に回復するまで 1 段階減量。 推奨：グレード 3 以上の嘔吐又はグレード 3 の悪心の場合，（各院の診療基準に従って）制吐剤でコントロールできないときのみ投与を中断する。
グレード 4	推奨：投与を中断し，その後，治験治療を中止。

すべての用量調節は，最悪時の毒性に基づいて行う。
減量及び再増量の用量は，急性 GVHD では Table 6-2 及び Table 6-3，慢性 GVHD では Table 6-4 及び Table 6-5 を参照する。
[a] CTCAE 第 4.03 版
[b] LFT コア検査は ALT，AST，GGT，総ビリルビン［総ビリルビンが 2.0 × ULN を超えた場合，分画値（直接及び間接）］，及びアルカリホスファターゼ［アルカリホスファターゼが 2.0 × ULN 超えた場合，分画値（アイソフォームの数量化）］から成る。
* 3.0 × ULN を超える総ビリルビン値が間接ビリルビン（非抱合型）のみによるもので，実施医療機関のガイドライン（例：末梢血塗抹標本検査及びハプトグロビン測定）により溶血が病因として除外されている場合は，治験担当医師の判断で 1 段階減量して投与を継続する。
** 膵臓，肝臓及び胆嚢評価のためのコンピュータ断層撮影検査又はその他の画像検査は，グレード 3 以上のアミラーゼ及び／又はリパーゼが最初に確認されてから 1 週間以内に行う必要がある。減量後に，無症候性のグレード 2 のリパーゼ及び／又はアミラーゼ増加が再発した場合，患者は治験治療を永続的に中止する。
*** 腹部仙痛，軟便又は明らかなの下痢の最初の徴候が認められた時点で，止瀉薬の使用を推奨する。

6.1.1 急性 GVHD（C2301 試験）

Table 6-2 RUX の用量減量段階（C2301 試験）

現行の用量	1 回目の減量	2 回目の減量
10 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 1 回
5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 1 回	中止

減量は前の用量で認められた最悪時の毒性に基づいて行う。
5 mg 1 日 1 回未満への減量は認められない。

Table 6-3 RUX の再増量（C2301 試験）

現行の用量	1 回目の増量	2 回目の増量
5 mg 1 日 1 回	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回
5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	–

増量は 10 mg 1 日 2 回を超えてはならない。増量の頻度は 2 週間以上の間隔をあける。

6.1.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

Table 6-4 RUX の用量減量段階（D2301 試験）

開始用量レベル－0	用量レベル－1	用量レベル－2
10 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 1 回

減量は前の用量で認められた最悪時の毒性に基づいて行う。
5 mg 1 日 1 回未満への減量は認められない。

Table 6-5 RUX の再増量（D2301 試験）

現行の用量	1 回目の増量	2 回目の増量
5 mg 1 日 1 回	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回
5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	–

増量は 10 mg 1 日 2 回を超えてはならない。増量の頻度は 2 週間以上の間隔をあける。

6.2 用量漸減基準

6.2.1 急性 GVHD（C2301 試験）

Table 6-6 用量漸減基準（C2301 試験）

薬剤	用量減量基準
副腎皮質ステロイド	CR 又は PR が認められた被験者では，Day 7 以降に，実施医療機関のガイドラインに従い漸減が許容される。 （Day 7 以降に開始してほぼ Day 56 まで続く 7～8 週間の漸減期間において 5 日ごとに 10%減量等）
CNI（シクロスポリン又はタクロリムス）	副腎皮質ステロイドの中止後，CR 又は PR が認められた被験者では，実施医療機関のガイドラインに従い漸減が許容される。 （1 ヵ月につき 25%の減量等）

RUX	副腎皮質ステロイドの中止後，CR 又は PR が認められた被験者では，Day 56 以降に漸減が許容される。
	漸減は，被験者の状態の評価，現在の投与方法，治験担当医師の臨床判断を考慮し，次の指針に従って実施する：
	• 1 回目の漸減後，急性 GVHD 症状が持続的に安定した場合には，2 ヵ月（56 日）ごとに 50%ずつ減量する。
	  • 1 回目の漸減：5 mg BID 経口投与
	  • 2 回目の漸減：5 mg QD 経口投与
	  • 3 回目の漸減：投与中止

Day 56 より前の副腎皮質ステロイド又は CNI の減量中に急性 GVHD が再燃した場合，副腎皮質ステロイドを再増量可能とした。再増量後に CR 又は PR が認められた場合は，副腎皮質ステロイドの再漸減を可能とした。

Day 56 以降の RUX 漸減中に急性 GVHD が再燃した場合，RUX の増量（最高 10 mg BID）を可能とした。

6.2.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

Table 6-7 用量漸減基準（D2301 試験）

薬剤	用量減量基準
副腎皮質ステロイド	慢性 GVHD の症状を十分にコントロールすることのできる，最低限の用量を使用するよう努力する。 CR を達成してから約 2 週間後に，以下のガイドラインに準じて漸減を試みることが推奨される。 漸減中に再燃が生じた場合は，投与を 3 ヵ月以上継続してから漸減の再開を試みる。

副腎皮質ステロイドの漸減に関するガイドライン[Flowers and Martin 2015]

CR 達成後の経過期間（週）	用量，mg/kg 体重
0	現行用量の副腎皮質ステロイドを連日投与（例：1 mg）
2	現行用量の副腎皮質ステロイド（1 mg）／隔日の投与量を 50%減量*（0.5 mg）
4	現行用量の副腎皮質ステロイド（1 mg）／隔日の投与量を 50%減量*（0.25 mg）
6	現行用量の副腎皮質ステロイドを 1 mg 隔日投与
8	現行用量の副腎皮質ステロイドを中止時まで 2 週ごとに 10%減量

薬剤	用量減量基準
	* 隔日投与
CNI（シクロスポリン又はタクロリムス）	副腎皮質ステロイドの中止後，CR 又は PR が認められた被験者では，C7D1 以降 1 ヵ月ごとに 25%漸減するか，実施医療機関の規定に従って漸減する。

RUX	副腎皮質ステロイドの中止後，CR 又は PR が認められた被験者では，C7D1 以降 2 ヵ月（56 日）ごとに 50%の漸減が許容された。
	• 1 回目の漸減後，慢性 GVHD 症状が持続的に安定した場合（慢性 GVHD の徴候及び症状の悪化が認められない場合）には，2 ヵ月（56 日）ごとに 50%ずつ減量する。
	  • 1 回目の漸減：5 mg BID 経口投与
	  • 2 回目の漸減：5 mg QD 経口投与
	  • 3 回目の漸減：投与中止

副腎皮質ステロイド又は CNI の減量中に慢性 GVHD が再燃した場合，副腎皮質ステロイドを再増量可能とした。C7D1 以降の RUX 漸減中に慢性 GVHD が再燃した場合，RUX の増量（最高 10 mg BID）を可能とした。増量後 28 日以内に CR 又は PR が認められた場合は，RUX の再漸減を可能とした。

6.3 日本人結果

6.3.1 急性 GVHD（C2301 試験）

Table 6-8 被験者の内訳（C2301 試験，日本人，FAS，データカットオフ 2）

	RUX N = 9 n (%)	BAT N = 21 n (%)	All Patients N = 30 n (%)
治験治療実施	9 (100)	21 (100)	30 (100)
治験治療未実施	0	0	0
割り付けられた治験治療を継続中 [a)]	0	0	0
割り付けられた治験治療を完了	2 (22.2)	3 (14.3)	5 (16.7)
割り付けられた治験治療を中止 [b)]	7 (77.8)	18 (85.7)	25 (83.3)
有害事象	4 (44.4)	0	4 (13.3)
医師による判断	2 (22.2)	1 (4.8)	3 (10.0)
原疾患の再発	1 (11.1)	4 (19.0)	5 (16.7)
死亡	0	2 (9.5)	2 (6.7)
治験実施計画書の治療継続基準の未達	0	1 (4.8)	1 (3.3)
効果不十分	0	9 (42.9)	9 (30.0)
被験者による判断	0	1 (4.8)	1 (3.3)
クロスオーバー実施	0	6 (28.6)	6 (20.0)
長期追跡調査期に移行 [c)]	4 (44.4)	9 (42.9)	13 (43.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1-1.1j
a) データカットオフ 2（2020 年 1 月 6 日）時点で継続中
b) 治験治療未実施，BAT から RUX へのクロスオーバーを含む。
c) 長期追跡調査期 = 投与終了時来院から Month 24 まで

Table 6-9 人口統計学的特性（C2301 試験，日本人，FAS）

人口統計学的特性	RUX N = 9	BAT N = 21	All Patients N = 30
年齢（歳）			
n	9	21	30
平均値（SD）	53.1 (16.14)	52.4 (13.25)	52.6 (13.89)
中央値	58.0	57.0	57.5
Q1-Q3	54.0 − 63.0	43.0 − 61.0	43.0 − 62.0
最小値 – 最大値	21.0 − 68.0	18.0 − 69.0	18.0 − 69.0
年齢グループ – n (%)			
18 歳以上 65 歳以下	8 (88.9)	20 (95.2)	28 (93.3)
65 歳超	1 (11.1)	1 (4.8)	2 (6.7)
性別 – n (%)			
女性	3 (33.3)	8 (38.1)	11 (36.7)
男性	6 (66.7)	13 (61.9)	19 (63.3)
人種 – n (%)			
Asian	9 (100)	21 (100)	30 (100)
民族 – n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系以外	9 (100)	21 (100)	30 (100)
体重（kg）			
n	9	21	30
平均値（SD）	52.1 (11.05)	54.3 (10.89)	53.6 (10.80)
中央値	54.7	54.0	54.1
Q1-Q3	49.9 − 58.9	45.6 − 60.1	45.6 − 60.1
最小値 – 最大値	33.6 − 64.4	39.2 − 79.8	33.6 − 79.8
身長（cm）			
n	9	21	30
平均値（SD）	165.7 (8.12)	162.9 (8.44)	163.7 (8.31)
中央値	168.3	163.8	164.6
Q1-Q3	157.8 − 172.1	155.0 − 170.3	156.0 − 171.0
最小値 – 最大値	152.9 − 175.2	150.3 − 176.8	150.3 − 176.8
Body mass index（kg/m^2）			
n	9	21	30
平均値（SD）	18.9 (3.90)	20.4 (3.09)	19.9 (3.35)
中央値	18.5	20.3	20.1
Q1-Q3	16.3 − 21.5	17.4 − 22.5	17.4 − 22.5
最小値 – 最大値	13.5 − 25.2	15.3 − 25.5	13.5 − 25.5

Source: 5.3.5.3-7-Table 14.1-6.1j
Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg)/［height (m)］^{2}

Table 6-10 疾患特性（C2301 試験，日本人，FAS）

疾患特性	RUX N = 9	BAT N = 21	All Patients N = 30
原疾患の分類 − n (%)			
悪性 − 白血病／骨髄異形成症候群（MDS）	9 (100)	19 (90.5)	28 (93.3)
悪性 − リンパ球増殖性疾患	0	2 (9.5)	2 (6.7)
原疾患である悪性の血液疾患 − n (%)			
急性リンパ性白血病（ALL）	1 (11.1)	2 (9.5)	3 (10.0)
急性骨髄性白血病（AML）	5 (55.6)	5 (23.8)	10 (33.3)
慢性骨髄性白血病（CML）	0	1 (4.8)	1 (3.3)
多発性骨髄腫	0	1 (4.8)	1 (3.3)
骨髄異形成症候群（MDS）	2 (22.2)	9 (42.9)	11 (36.7)
非ホジキンリンパ腫	0	1 (4.8)	1 (3.3)
その他の急性白血病	1 (11.1)	0	1 (3.3)
その他の白血病	0	2 (9.5)	2 (6.7)
原疾患である血液疾患の診断からスクリーニングまでの期間（年）			
n	9	21	30
平均値（SD）	1.48 (1.970)	1.39 (1.302)	1.42 (1.497)
中央値	0.63	0.70	0.68
最小値 − 最大値	0.4 − 6.6	0.3 − 4.8	0.3 – 6.6
CIBMTR によるリスク評価 − n (%)			
低リスク	4 (44.4)	5 (23.8)	9 (30.0)
中リスク	1 (11.1)	7 (33.3)	8 (26.7)
高リスク	4 (44.4)	9 (42.9)	13 (43.3)

Source: 5.3.5.3-7-Table 14.1-7.1j

6.3.2 慢性 GVHD（D2301 試験）

Table 6-11 被験者の内訳（D2301 試験，FAS，日本人）

	RUX N = 22 n (%)	BAT N = 15 n (%)	All Patients N = 37 n (%)
治験治療実施	22 (100)	15 (100)	37 (100)
治験治療未実施	0	0	0
治療期を継続中 [a)]	11 (50.0)	6 (40.0)	17 (45.9)
治療期を完了	0	0	0
治療期の治療を中止 [b)]	11 (50.0)	9 (60.0)	20 (54.1)
有害事象	8 (36.4)	3 (20.0)	11 (29.7)
死亡	1 (4.5)	0	1 (2.7)
原疾患の再発	1 (4.5)	1 (6.7)	2 (5.4)
効果不十分	1 (4.5)	1 (6.7)	2 (5.4)
治験実施計画書の治療継続基準の未達	0	1 (6.7)	1 (2.7)

	RUX N = 22 n (%)	BAT N = 15 n (%)	All Patients N = 37 n (%)
医師による判断	0	3 (20.0)	3 (8.1)
クロスオーバー実施	0	2 (13.3)	2 (5.4)
長期追跡調査期に移行[c)]	8 (36.4)	5 (33.3)	13 (35.1)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.1-1.1j
a) データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で治験治療継続中又は Cycle 39 までの治療期の評価を継続中。
b) 治験治療未実施，BAT から RUX へのクロスオーバーを含む。
c) 長期追跡調査 = 投与終了時来院から Cycle 39 まで

Table 6-12 人口統計学的特性（D2301 試験，FAS，日本人）

人口統計学的特性	RUX N = 22	BAT N = 15	All Patients N = 37
年齢（歳）			
n	22	15	37
平均値（SD）	46.1 (15.29)	44.2 (19.22)	45.4 (16.76)
中央値	48.5	40.0	48.0
Q1-Q3	39.0 − 56.0	28.0 − 63.0	36.0 − 61.0
最小値 – 最大値	15.0 − 68.0	16.0 − 66.0	15.0 − 68.0
年齢グループ – n (%)			
青少年，12 歳以上 18 歳未満	1 (4.5)	2 (13.3)	3 (8.1)
18 歳以上 65 歳以下	18 (81.8)	12 (80.0)	30 (81.1)
65 歳超	3 (13.6)	1 (6.7)	4 (10.8)
性別 − n (%)			
女性	7 (31.8)	6 (40.0)	13 (35.1)
男性	15 (68.2)	9 (60.0)	24 (64.9)
人種 – n (%)			
Asian	22 (100)	15 (100)	37 (100)
民族 – n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系以外	22 (100)	15 (100)	37 (100)
体重（kg）			
n	22	15	37
平均値（SD）	50.1 (10.21)	50.7 (9.09)	50.4 (9.65)
中央値	48.6	52.3	49.3
Q1-Q3	44.9 − 57.0	42.4 − 54.6	44.9 − 54.9
最小値 – 最大値	32.5 − 72.8	37.0 − 72.2	32.5 − 72.8
身長（cm）			
n	19	10	29
平均値（SD）	164.9 (8.21)	160.1 (10.43)	163.2 (9.15)
中央値	163.4	159.8	162.6
Q1-Q3	158.6 − 169.8	153.8 − 168.1	158.5 − 168.7
最小値 – 最大値	153.5 − 182.4	144.3 − 178.5	144.3 − 182.4
Body mass index（kg/m^2）			
n	19	10	29

人口統計学的特性	RUX N = 22	BAT N = 15	All Patients N = 37
平均値（SD）	18.2 (2.47)	19.1 (3.58)	18.5 (3.02)
中央値	18.0	18.5	18.0
Q1-Q3	16.5 − 20.4	15.2 − 22.7	16.5 − 20.8
最小値 − 最大値	13.0 − 23.4	14.7 − 24.0	13.0 − 24.0
Performance status 評価 - n(%)			
ECOG	19 (86.4)	13 (86.7)	32 (86.5)
Karnofsky	7 (31.8)	7 (46.7)	14 (37.8)
Lansky	3 (13.6)	3 (20.0)	6 (16.2)
ECOG performance status - n (%)			
0	3 (13.6)	2 (13.3)	5 (13.5)
1	9 (40.9)	10 (66.7)	19 (51.4)
2	7 (31.8)	1 (6.7)	8 (21.6)
欠測又は未評価	3 (13.6)	2 (13.3)	5 (13.5)
Karnofsky performance status - n (%)			
≥ 90	6 (27.3)	3 (20.0)	9 (24.3)
70 − 80	0	2 (13.3)	2 (5.4)
50 − 60	1 (4.5)	2 (13.3)	3 (8.1)
欠測又は未評価	15 (68.2)	8 (53.3)	23 (62.2)
Lansky performance status - n (%)			
≥ 90	3 (13.6)	1 (6.7)	4 (10.8)
70 − 80	0	2 (13.3)	2 (5.4)
欠測又は未評価	19 (86.4)	12 (80.0)	31 (83.8)

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.1-6.1j
Body Mass Index (kg/m^2) = weight (kg)/［height (m)］^{2}

Table 6-13 疾患特性（D2301 試験，FAS，日本人）

疾患特性	RUX N = 22	BAT N = 15	All Patients N = 37
原疾患の分類 − n (%)			
悪性 − 白血病／骨髄異形成症候群（MDS）	21 (95.5)	12 (80.0)	33 (89.2)
悪性 − リンパ球増殖性疾患	1 (4.5)	2 (13.3)	3 (8.1)
非悪性 − 重症再生不良性貧血	0	1 (6.7)	1 (2.7)
原疾患である悪性の血液疾患 − n (%)			
急性リンパ性白血病（ALL）	2 (9.1)	1 (6.7)	3 (8.1)
急性骨髄性白血病（AML）	14 (63.6)	6 (40.0)	20 (54.1)
慢性骨髄性白血病（CML）	0	2 (13.3)	2 (5.4)
骨髄異形成症候群（MDS）	5 (22.7)	3 (20.0)	8 (21.6)
非ホジキンリンパ腫	1 (4.5)	0	1 (2.7)
その他	0	2 (13.3)	2 (5.4)
原疾患である良性の血液疾患 − n (%)			
重症再生不良性貧血	0	1 (6.7)	1 (2.7)
CIBMTR によるリスク評価 − n (%)			

疾患特性	RUX N = 22	BAT N = 15	All Patients N = 37
低リスク	4 (18.2)	4 (26.7)	8 (21.6)
中リスク	7 (31.8)	5 (33.3)	12 (32.4)
高リスク	9 (40.9)	4 (26.7)	13 (35.1)
不明	2 (9.1)	2 (13.3)	4 (10.8)
原疾患である血液疾患の診断からランダム化までの期間（年）			
n	22	15	37
平均値（SD）	3.09 (2.083)	3.76 (3.516)	3.36 (2.729)
中央値	2.29	2.17	2.28
最小値－最大値	1.2 − 9.2	0.9 − 12.6	0.9 − 12.6

Source: 5.3.5.3-2-Table 14.1-7.1j
All results as documented on the pre-transfusion disease history eCRF.