NOVARTIS

ジャカビ錠 5 mg，同錠 10 mg

2.7.6　個々の試験のまとめ
（造血幹細胞移植後の移植片対宿主病）

作成日:　2021 年 1 月 18 日

改訂日:　2023 年 7 月 3 日

ノバルティス
Confidential
ノバルティスの許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 5
1　生物薬剤学試験 6
2　臨床薬物動態（PK）試験 6
3　臨床薬力学（PD）試験 6
4　有効性及び安全性試験 7
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 7
4.1.1　C2301 試験（評価資料） 7
4.1.2　D2301 試験（評価資料） 77
4.2　非対照試験 152
4.2.1　271 試験（参考資料） 152
5　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 166

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
EQ-5D-5L	EuroQOL 5-dimension 5-level	−

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 C2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR1，5.3.5.1-1-C2301 試験 CSR2

試験の標題

A Phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation

治験実施医療機関

計 105 医療機関（オーストラリア，オーストリア，ブルガリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ノルウェー，韓国，ロシア，サウジアラビア，スペイン，台湾，トルコ，イギリス）

試験期間

2017 年 3 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で継続中

データカットオフ 1：2019 年 7 月 25 日（全被験者が Day 56 の評価を終了又はそれ以前に中止した時点）

データカットオフ 2：2020 年 1 月 6 日（全被験者が約 6 ヵ月間の治験治療を終了又はそれ以前に中止した時点）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ステロイド抵抗性のグレード II から IV の急性移植片対宿主病（GVHD）患者を対象に，Day 28 の奏効率（ORR）を指標として，ルキソリチニブ（RUX）と Best Available Therapy（現状で利用可能な最良の治療，BAT）の有効性を比較する。

主な副次目的

Day 56 まで持続する ORR を RUX と BAT で比較する。

その他の副次目的

- Day 14 における ORR を推定する。
- 奏効期間（DOR）を評価する。
- Day 56 までのステロイド累積投与量を評価する。

- 全生存期間（OS）を評価する。
- 無イベント生存期間（EFS）を評価する。
- 治療成功生存期間（FFS）を評価する。
- 非再発死亡（NRM）を評価する。
- 悪性腫瘍の再発又は進行（MR）の発生率を評価する。
- 慢性 GVHD の発現率を評価する。
- 最良総合効果（BOR）を推定する。
- RUX の薬物動態（PK）を評価する。
- RUX の曝露量—反応関係を評価する。
- 患者報告アウトカムの変化を評価する。
- RUX と BAT の安全性を評価する。

探索目的

- ベースライン時の変異及び遺伝子発現の状態を判定する。
- サイトカイン，急性 GVHD のバイオマーカー，及び免疫細胞のサブセットに対する RUX の影響を評価する。
- RUX の薬力学的マーカーとして，サイトカイン及び急性 GVHD のバイオマーカーを検討する。
- 医療資源の利用を評価する。

試験方法

本試験は，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，BAT を対照として RUX の有効性及び安全性を評価することを目的とした，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。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（投与終了時来院から Month 24 まで）で構成された（Figure 4-1）。

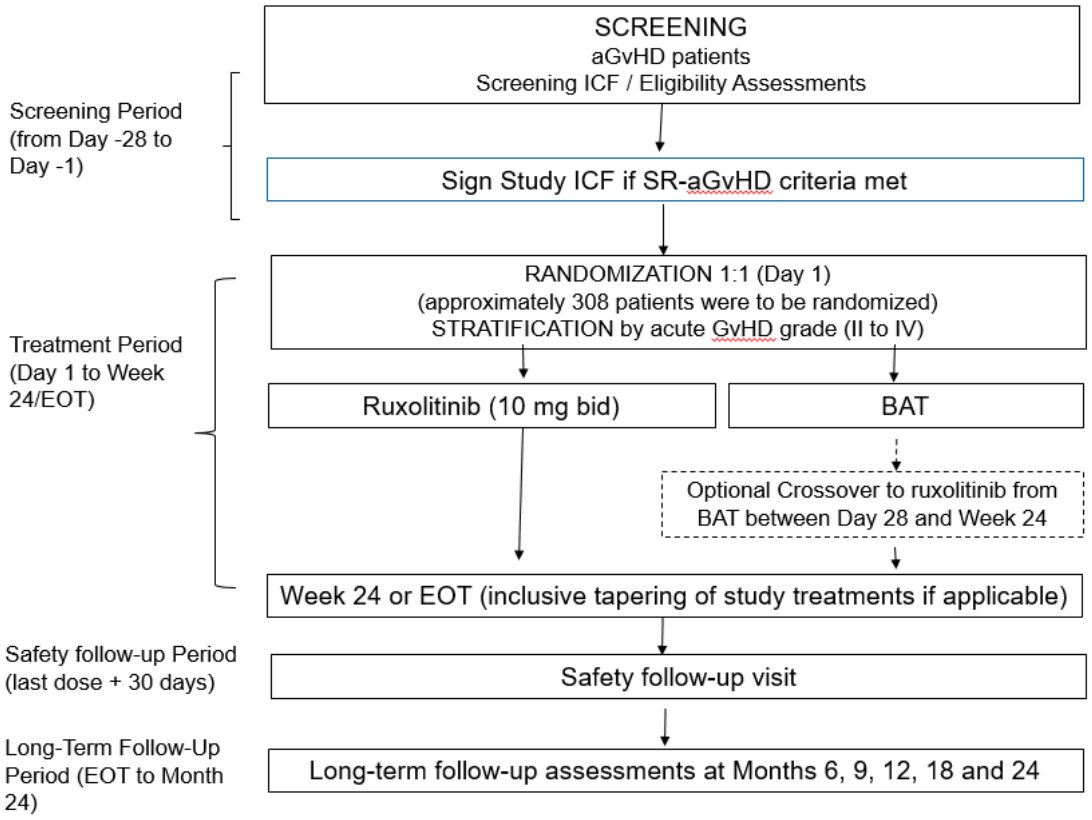
急性 GVHD と診断され同意が得られた被験者をスクリーニング期に登録した。

ステロイド抵抗性基準を満たしすべての適格性が確認された被験者を，本試験の同意取得後に RUX 又は BAT（以下，治験治療）に 1 : 1 の比でランダム化した。治験担当医師はランダム化前に BAT を選択した。ランダム化では急性 GVHD グレード（II，III，IV）を層別因子とした。ランダム化された被験者は Day 1（なるべくランダム化日とし，遅くともランダム化後 72 時間以内）に治験治療を開始した。他の急性 GVHD 治療薬［全身副腎皮質ステロイド± CNI ± 全身療法（急性 GVHD 診断前から予防目的で投与されていた場合に限る）］をスクリーニング期に使用していた場合は継続可とした。効果不十分等の投与中止基準（用量及び投与方法参照）に該当した被験者は治験治療を中止した。CR 又は PR を達成した被験者は Day 7 以降に副腎皮質ステロイドの漸減が可能で，副腎皮質ステロイドの中止後に CNI 及び RUX の漸減が可能であった。RUX

の漸減は Day 56 以降に開始可能であり，Week 24 までに完了することとした。ただし，急性 GVHD 再燃又は安全性上の懸念により Week 24 までに RUX 漸減を完了できない場合は，Week 96 まで RUX 漸減の延長を可とした。BAT 群の被験者は，Day 28～Week 24 にクロスオーバー基準（用量及び投与方法参照）に該当する場合に RUX への切換え（クロスオーバー）を可とした。クロスオーバーした被験者（RUX crossover の被験者）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 までに漸減を完了することとした。Crossover Week 24 までに漸減を完了できない場合は，Crossover Week 96 又はランダム化後 2 年のいずれか早い時点まで漸減可とした。

全被験者に対して，治験治療の最終投与後 30 日に安全性の追跡調査を行い，Month 24 まで長期追跡調査を行った。

Figure 4-1　　試験デザイン（C2301 試験）



Source：CSR2-Figure 9-1
EOT = 投与終了時，ICF = 同意説明文書，SR-aGvHD = ステロイド抵抗性急性 GVHD

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：308 名（各群 154 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- スクリーニング前の同意取得時に 12 歳以上の男女
- 錠剤を嚥下できる患者
- ドナー（適合する非血縁ドナー，兄弟姉妹，ハプロ一致ドナー等）から，骨髄，末梢血幹細胞，又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者。ドナー，前処置の種類は問わない。
- 同種幹細胞移植後に，全身免疫抑制療法を必要とする，国際標準基準（Harris et al. 2016）でグレード II から IV の急性 GVHD と臨床的に診断された患者。急性 GVHD の臓器障害発生部位を生検することが望ましいが，スクリーニングのためには必須ではない。

- 好中球絶対数 > 1000/mm^3 かつ血小板数 ≥ 20,000/mm^3 であり，骨髄及び血小板の生着が確認された患者（治験治療開始前 48 時間以内に確認）。増殖因子の補充及び輸血による支持療法の実施は可とする。
- ステロイド抵抗性急性 GVHD の確定診断を受けている患者。ステロイド抵抗性は，高用量全身副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日）を単独又は CNI 併用（± CNI）で投与し，かつ以下のいずれかを満たすことと定義する：
  - グレード II から IV の急性 GVHD の治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド± CNI の投与開始時点の臓器のステージと比較し，3 日以上後の臓器評価で進行が認められる。
  - グレード II から IV の急性 GVHD の治療としての高用量全身副腎皮質ステロイド± CNI の投与開始時点の臓器のステージと比較し，7 日後の臓器評価で PR 以上を達成できない。
  - 以下のいずれかの基準を満たす，副腎皮質ステロイド漸減が困難な患者：
    - メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日（又はプレドニゾン換算量 2.5 mg/kg/日）以上まで副腎皮質ステロイドを増量する必要がある。
    - メチルプレドニゾロンを 7 日以上継続して 0.5 mg/kg/日（又はプレドニゾン換算量 0.6 mg/kg/日）未満まで漸減することができない。

主な除外基準

- ステロイド抵抗性急性 GVHD に対する全身療法を 2 種類以上実施している患者
- de novo 型慢性 GVHD，又は急性 GVHD 及び慢性 GVHD の両方の特徴をもつ重複型 GVHD の臨床像を示す患者
- 過去 6 ヵ月以内に先行した同種幹細胞移植が不成功であった患者
- 原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる患者，同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた患者，又は悪性腫瘍早期再発の緊急治療として免疫抑制療法の急速な中止が必要であると判断された患者
- 悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナー白血球輸注を実施した後，ステロイド抵抗性急性 GVHD が発現した患者
- コントロール不良な活動性感染症（細菌，真菌，ウイルス，又は寄生虫による，治療を要する重症感染症等）を有する患者
- コントロール不良なウイルス感染（CMV，EBV，HHV-6，HBV，HCV 等）が治療担当医師の評価に基づき確認された患者

用量及び投与方法

RUX 群，RUX crossover の被験者

RUX は 5 mg 錠を 1 回 2 錠，1 日 2 回（20 mg/日）経口投与した。RUX と関連ありと判断された有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合は，治験実施計画書で定めた用量調節基準に従

い RUX を減量又は休薬した（CNI 併用被験者でクレアチニン増加が認められた場合は RUX ではなく CNI を減量した）。RUX は 10 mg BID から 5 mg BID，5 mg QD の 2 段階で減量し，5 mg QD 未満への減量は禁止した。回復後は，事前の規定に従って再増量又は投与再開を可としたが，10 mg BID 超への増量は禁止した。

BAT 群

BAT は，以下の既存療法の中から治験担当医師がランダム化前に選択した。

- 抗胸腺細胞グロブリン，体外循環式光化学療法，間葉系間質細胞，低用量メトトレキサート，ミコフェノール酸モフェチル，mTOR 阻害薬の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 までに進行，混合奏効，又は無効の基準に該当した場合は変更可とした。Day 28～Week 24 に以下のクロスオーバー基準の 1 又は 2 に合致し，かつ 3 に合致した被験者は RUX へのクロスオーバーを可とした。

1. Day 28 に主要評価項目の奏効基準［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］に達しなかった
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
3. 慢性 GVHD（重複型，進行型，又は de novo 型）の徴候又は症状がない

投与中止基準

以下のいずれかに該当した場合，RUX 投与又は BAT を中止した。

- 効果不十分（以下のいずれか又は両方に該当）
  - Day 28（又は Crossover Day 28）に CR 又は PR と判定されない
  - 時期を問わず急性 GVHD に対する追加の全身療法が必要
- 慢性 GVHD（重複型，進行型，又は de novo 型）の徴候又は症状の発現
- 原疾患である血液疾患の進行又は再発
- 免疫抑制剤の急速な漸減，予定外の DLI 投与，幹細胞増殖，化学療法，又は急性 GVHD への作用が予期されるその他の治療を必要とする生着不全の徴候
- 治験治療の中止を要する有害事象
- 妊娠
- 併用禁止薬の使用等，患者の安全に重大なリスクをもたらす治験実施計画書からの逸脱

RUX の用量調節の基準は治験実施計画書で規定されていたのに対し，BAT の用量調節は治験担当医師の判断に委ねられた。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日間

- 治療期：24 週間（RUX 漸減を完了できない場合，最長 96 週間）
- 安全性追跡調査期：最終投与後 30 日間
- 長期追跡調査期：投与終了時来院から Month 24 まで

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。その他の評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

（1）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

（2）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。

急性 GVHD に対する治療効果は，国際標準基準（Harris et al. 2016）に基づき治験担当医師が判定した。ランダム化時に評価した各臓器（皮膚，肝臓，上部消化管，下部消化管）のステージと，Day 28 及び Day 56 で評価した同臓器のステージを比較した。

- 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。
- 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 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 2.2 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。

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン

慢性 GVHD，原疾患である血液疾患の進行又は再発に関する事象は有害事象としなかった。生着不全は有害事象として報告した。

PK

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 名で，Day 1 及び Day 7 の投与前，投与後 0.5，1.0，1.5，2，4，6，及び 9 時間に採血し（頻回サンプリング），血漿中 RUX 濃度を測定した。また，Week 2，3，4，6，8，16，及び 24 の投与前及び投与後 2 時間でも採血した（少数点サンプリング）。その他の RUX 群の被験者では Day 1，Day 7，Week 2，3，4，6，8，16，及び 24 に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。血漿中濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：0.500 ng/mL）。

統計手法

（1）解析対象集団

- 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，割り付けられた治験治療及び層別因子別に解析した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除く全被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験治療を 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を 1 回以上投与された場合はその治験治療，1 回も投与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。
- クロスオーバー解析対象集団：BAT に割り付けられて BAT を実施された後，クロスオーバーして RUX を 1 回以上投与された全被験者。
- 薬物動態解析対象集団：評価可能な PK データを 1 時点以上有する全被験者。以下を満たす PK データを評価可能とした。
  - 採血前に RUX を投与している。
  - 投与前検体：前回の RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐していない。投与後検体：RUX 投与後 2 時間以内に嘔吐していない。

（2）有効性

本書で示した評価項目の解析手法を以下に示す。その他の評価項目については第 5 部に添付した総括報告書に示した。

1）主要評価項目

FAS を対象に Day 28 の ORR を群間比較した。以下の仮説を検証した。

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 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。

補助的解析として，PPS を対象に同じ解析手法で主要評価項目を評価した。また，FAS を対象に，背景因子別の集団で 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。感度分析として，FAS を対象に層別しない Fisher の正確検定を用いて主要評価項目を群間比較した。

以下のいずれかに該当する被験者は非奏効とした。

- ベースライン又は Day 28 の急性 GVHD 治療効果判定が欠測
- Day 28 に CR 又は PR と判定されなかった
- Day 28 評価前に急性 GVHD に対する全身療法を追加

2）主な副次評価項目

主な副次評価項目は，主要評価項目の解析結果が統計学的に有意である場合にのみ検証した。FAS を対象に Day 56 まで持続する ORR を主要評価項目と同じ方法で群間比較した。以下の仮説を検証した。

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

（DORRrux：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）

階層的手順に従って検証し，試験全体の第一種の過誤率を片側 2.5%に保った。以下のいずれかに該当する被験者は非奏効とした。

- Day 28 に CR 又は PR と判定されなかった
- Day 56 の急性 GVHD 治療効果判定が欠測
- Day 56 に CR 又は PR と判定されなかった
- Day 56 評価前に急性 GVHD に対する全身療法を追加

（3）安全性

Day 28 以降は BAT から RUX へのクロスオーバーを可としたことから，Day 28 までのデータとデータカットオフまでのデータについて，SAF を対象として解析した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は，MedDRA の SOC 別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。データカットオフまでの集計では，重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき有害事象について，治験治療の曝露期間で調整した発現率（EAIR）も算出した。EAIR は 100 人年あたりの有害事象発現被験者数であり，［有害事象の発現被験者数/曝露期間の合計（人年）］× 100 により算出した。治験治療との関連で「関連あり：治験治療」又は「関連あり：治験治療，他の急性 GVHD 治療薬の両方又は判別不可能」と分類された有害事象を副作用とした。有害事象の重症度は CTCAE version 4.03 に基づき Grade 1～5 の 5 段階で評価した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査）は CTCAE version 4.03 に基づき，データカットオフまでのデータを用いてベースライン値と治験治療下の最悪グレードを比較するシフトテーブルを作成した。バイタルサインは，データカットオフまでのデータを用いて臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を要約した。

（4）PK

ノンコンパートメント解析法により Cmax，Tmax，AUC，T1/2，CL/F 等の PK パラメータを算出し，これらのパラメータ値及びトラフ濃度等の血漿中濃度の記述統計量を算出した。

試験成績

有効性の主要評価項目，主な副次評価項目はデータカットオフ 1 の解析結果（総括報告書：CSR1）を，安全性評価項目はデータカットオフ 2 の解析結果（総括報告書：CSR2）を提示した。

被験者の内訳

620 名がスクリーニングされ，そのうち 310 名が RUX 群又は BAT 群にランダム化された。310 名中 1 名は，スクリーニング同意書には署名していたものの，誤って治験同意書への署名前にランダム化されたため，すべての解析から除外した。残りの 309 名（RUX 群 154 名，BAT 群 155 名，以下同順）のうち 302 名に治験治療が 1 回以上実施された。

データカットオフ 1 時点で，309 名のうち割り付けられた治験治療を中止した被験者の割合は RUX 群で BAT 群よりも低かった（72.1%，85.2%）。中止理由は RUX 群では効果不十分（20.8%，43.9%），有害事象（16.9%，3.2%）の順に多く，BAT 群では効果不十分，死亡の順に多かった（CSR1-Table 14.1-1.1）。

データカットオフ 2 時点で，中止した被験者の割合は RUX 群で BAT 群よりも低かった（75.3%，86.5%）。中止理由は RUX 群では効果不十分（20.8%，44.5%），有害事象（17.5%，3.9%）の順に多く，BAT 群では効果不十分，死亡（25%，13.5%）の順に多かった。3 名（いずれも RUX 群）が治験治療を実施中であった（CSR2-Table 14.1-1.1）。

BAT 群で 49 名（31.6%）が RUX へクロスオーバーした。クロスオーバーまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 34.0（28.0～162.0）日であった。データカットオフ 2 時点で 49 名中 36 名

（73.5%）が RUX のクロスオーバー治療を中止し，2 名が治療継続中であった。中止理由は有害事象が最も多かった（CSR2-Table 14.1-1.2，Table 14.3-1.11）。

解析したデータセット

ランダム化された 310 名のうち，治験同意書への署名前にランダム化された BAT 群の 1 名を除く 309 名（RUX 群 154 名，BAT 群 155 名，以下同順）を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱又は未投与があった 126 名を除く 183 名（96 名，87 名）を PPS に含めた。PPS から除外した理由は，いずれの群でも併用禁止薬の使用が最も多かった。SAF は，ランダム化された 310 名のうち同意取得前にランダム化された 1 名及び治験治療を実施されなかった 7 名を除く 302 名（152 名，150 名）とした（CSR2-Table 14.1-5.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的特性に群間で不均衡はみられなかった。全体の年齢の中央値（最小値～最大値）は 54.0（12.0～73.0）歳であった。性別は男性が 59.2%，人種は White が 68.9%，Asian が 15.5%を占めた。青少年は 9 名であり，9 名の年齢の中央値（最小値～最大値）は 15.0（12.0～16.0）歳，人種は White の割合が 77.8%であった（CSR2-Table 14.1-6.1，Table 14.1-9.1）。

同種造血幹細胞移植に至った原疾患に群間で不均衡はみられなかった。全体の 9 割以上で原疾患は悪性腫瘍であり，疾患群はいずれの群も白血病又は骨髄異形成症候群が最も多かった（RUX 群 83.8%，BAT 群 78.1%，以下同順）。疾患名はいずれの群も急性骨髄性白血病（37.7%，40.6%）が最も多く，次いで骨髄異形成症候群（16.9%，18.7%）が多かった。移植予後の CIBMTR リスク分類は，高リスクが全体の 37.5%，中リスクが 29.4%，低リスクが 29.8%を占めた（CSR2-Table 14.1-7.1）。

造血細胞移植併存疾患指数（HCT-CI）は，被験者の大部分（75.4%）で 0～2 と低かった。移植前処置の種類は，群間でやや違いが認められた。強度の高い前処置である骨髄破壊的前処置を受けた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（55.2%，41.9%）。強度の低い前処置を受けた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて低かった（骨髄非破壊的前処置：20.1%，26.5%，強度減弱前処置：24.7%，31.6%）。全体で 39 名が T 細胞除去を実施していた（CSR2-Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

主な幹細胞源は末梢血であった（87.0%，76.1%）。全体で，被験者の 59.0%（59.9%，58.2%）がヒト白血球抗原（HLA）適合ドナーから移植され，被験者の 34.0%（31.8%，36.1%）が血縁者から移植された（CSR2-Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。有核細胞数の中央値（最小値～最大値）は RUX 群で 33.3×10^7（0.2～13020.0）NC/kg，BAT 群で 35.0×10^7（0.2～7416.0）NC/kg と，群間で同程度であった（CSR2-Table 14.1-7.3）。

急性 GVHD の特性は群間で同様であった。ベースラインの急性 GVHD グレードは，グレード II が各群で約 3 割（31.2%，34.8%），グレード III が約 4 割（44.8%，43.9%），グレード IV が約 2 割（20.1%，20.6%）を占めた。急性 GVHD に対する前治療はステロイド＋CNI（49.4%，

49.0%）が最も多かった。本試験でグレード II から IV の急性 GVHD と診断されてからステロイド抵抗性が確認されるまでの期間は群間で同様であり，全体での中央値（最小値～最大値）は 10.00（1.0～331.0）日，ステロイド抵抗性が確認されてからランダム化されるまでの期間の中央値（最小値～最大値）は 1.00（0.0～47.0）日であった。ステロイド抵抗性の診断理由は，いずれの群でもステロイド投与開始後 7 日時点の効果不十分が多かった（46.8%，40.6%）。ベースラインの臓器障害発生部位は，いずれの群でも下部消化管（62.3%，74.2%）及び皮膚（60.4%，47.7%）が多かった。皮膚及び肝臓（24.0%，16.1%）は RUX 群で BAT 群に比べて多く，上部消化管（18.2%，23.9%）及び下部消化管は RUX 群で BAT 群に比べて少なかった（CSR2-Table 14.1-7.4a）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

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%）であった。ORR の群間差は有意であり，主要目的が達成された（オッズ比：2.64，95% CI：1.65，4.22，片側 $p < 0.0001$，層別化 CMH 検定）（Table 4-1）。なお，データカットオフ 2 時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，結論に影響はなかった（CSR2-Listing 16.2.6-1.5a）。

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

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

Source: 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 were calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.
*Other: patients with additional systemic therapies along with CR/PR per investigator assessment.

PPS を対象とした補助的解析結果は，FAS における解析結果と同様であった（CSR1-Table 14.2-1.1.2）。ランダム化時の急性 GVHD グレード別，臓器障害発生部位別，HLA 適合性，ステロイド抵抗性の種類別，前治療の種類別，血縁有無別，地域別（オーストラリア・欧州・カナダ，日本，日本以外のアジア）等の背景因子別の部分集団の大部分で，Day 28 の ORR は RUX 群で BAT 群に比べて高く，全体集団と同様の結果であった（CSR1-Table 14.2-1.1.4）。

層別しない Fisher の正確検定を用いた感度分析の結果，主要評価項目の解析手法の頑健性が示された（CSR1-Table 14.2-1.1.3）。

青少年被験者は少なかったが，被験者の大部分（RUX 群 5 名中 4 名，BAT 群 4 名中 3 名）が Day 28 までに PR 又は CR を達成し，治療効果が認められた（CSR1-Table 14.2-1.1.4）。

（2）主な副次評価項目

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，RUX 群で BAT 群に比べて有意に高かった（オッズ比：2.38，95% CI：1.43，3.94，片側 p = 0.0005，層別化 CMH 検定）（Table 4-2）。

Table 4-2　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	41 (26.6)		25 (16.1)				
Partial Response	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: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 was calculated using Clopper Pearson exact method.
One-sided p-value, odds ratio and 95% CI were 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.

安全性の結果

Day 28 までの集計結果及びデータカットオフ 2 までの集計結果のうち，特記しない限り，データカットオフ 2 までの結果を RUX 群，BAT 群別に示す。Day 28 までのすべての結果及び RUX crossover の被験者の結果は，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）治験治療の曝露状況

治験治療の曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 63.0（6.0～463.0）日，BAT 群が 29.0（1.0～188.0）日であり，RUX 群で BAT 群に比べて長かった。総曝露期間は RUX 群（39.5 人年）で BAT 群（19.0 人年）に比べて長かった（CSR2-Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-3 に示す。

Table 4-3　有害事象の発現状況（C2301 試験，SAF，データカットオフ 2 まで）

	RUX N=152 n (%)	BAT N=150 n (%)
有害事象	151 (99.3)	148 (98.7)
副作用 [a)]	101 (66.4)	55 (36.7)
Grade 3 以上の有害事象 [b)]	139 (91.4)	131 (87.3)
治験治療下の死亡 [c)]	43 (28.3)	36 (24.0)
死亡に至った有害事象	33 (21.7)	32 (21.3)
重篤な有害事象	101 (66.4)	80 (53.3)
投与中止に至った有害事象	41 (27.0)	14 (9.3)
減量又は休薬に至った有害事象	83 (54.6)	20 (13.3)
治療を要した有害事象	148 (97.4)	140 (93.3)

Source: CSR2-Table 14.3.1-1.11, Table 14.3.1-1.12, Table 14.3.1-1.13, Table 14.3.1-1.15, Table 14.3.1-1.17, Table 14.3.1-1.18, Table 14.3.1-2.2, Table 14.3.1-2.6
CTCAE version 4.03.最終投与後 30 日までに発現した事象を集計した。
a) 治験治療との関連で「治験治療」又は「治験治療，他の急性 GVHD 治療薬の両方又は判別不可能」と分類された有害事象
b) 同一の被験者が複数の重症度で同一の有害事象を発現した場合，最悪 Grade でカウントした。
c) 症例報告書の死亡ページに記録された，最終投与後 30 日以内の死亡

1）有害事象

- Day 28 までの集計

全有害事象発現率は群間で同程度であった（RUX 群 96.1%，BAT 群 94.7%，以下同順）（CSR2-Table 14.3.1-1.2）。いずれかの群で発現率が 40%以上であった SOC 別有害事象は，感染症および寄生虫症，血液およびリンパ系障害，臨床検査，胃腸障害，代謝および栄養障害であった。いずれの群でも，血球減少の事象及びサイトメガロウイルス感染が多く認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上であった PT 別有害事象は，血小板減少症（RUX 群 32.9%，BAT 群 18.7%，以下同順），貧血（30.3%，28.0%），サイトメガロウイルス感染（25.7%，20.7%）であった。

- データカットオフ 2 までの集計

全有害事象発現率は群間で同程度であった（99.3%，98.7%）。いずれかの群で発現率が 40%以上であった SOC 別有害事象は，感染症および寄生虫症，血液およびリンパ系障害，臨床検査，胃腸障害，代謝および栄養障害，一般・全身障害および投与部位の状態であった。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別有害事象は，感染症および寄生虫症，血液およびリンパ系障害，胃腸障害，臨床検査であった。いずれの群でも，血球減少の事象及びサイトメガロウイルス感染が多く認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上であった PT 別有害事象は，貧血（40.1%，32.0%），血小板減少症（36.8%，20.7%），サイトメガロウイルス感染（30.9%，26.7%），好中球減少症（24.3%，14.7%），末梢性浮腫（24.3%，21.3%），低カリウム血症（22.4%，18.7%），発熱（22.4%，17.3%），血小板数減少（20.4%，16.0%）であった。投与期間別の有害事象発現率は，いずれの期間でも群間で同程度であった（Table 4-4，CSR2-Table 14.3.1-1.22）。

2）副作用

- Day 28 までの集計

全副作用発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（52.0%，28.7%）（CSR2-Table 14.3.1-1.3）。

- データカットオフ 2 までの集計

全副作用発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（66.4%，36.7%）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別副作用は，血液およびリンパ系障害，臨床検査，感染症および寄生虫症，胃腸障害であった。RUX 群で発現率が 5%以上であった PT 別副作用は，血小板減少症，貧血，血小板数減少，好中球減少症，白血球数減少，好中球数減少，サイトメガロウイルス感染，白血球減少症であった（Table 4-5）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象発現率は群間で同程度であった（91.4%，87.3%）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症であった（Table 4-4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

RUX 群の 152 名中 43 名（28.3%），BAT 群の 150 名中 36 名（24.0%）が試験期間中又は投与中止後 30 日以内に死亡した（CSR2-Table 14.3.1-2.2）。死亡した被験者の割合は群間で同程度であった。最も多かった死因は対象疾患（急性 GVHD）であった（RUX 群：21 名，13.8%，BAT 群：21 名，14.0%）。その他の死因のうちいずれかの群で 2 名以上に認められた事象は，RUX 群では敗血症（3 名，2.0%），心停止，疾患進行，多臓器機能不全症候群，敗血症性ショック（各 2 名，1.3%），BAT 群では敗血症性ショック（2 名，1.3%）であった。

死亡に至った有害事象の発現率は群間で同程度であった（21.7%，21.3%）（CSR2-Table 14.3.1-2.6）。多く認められた PT 別事象はいずれの群でも敗血症（5.3%，2.7%），敗血症性ショック（4.6%，2.7%）であった。死亡に至った事象の EAIR は RUX 群で BAT 群に比べて低かった（66.8，106.3)（CSR2-Table 14.3.1-2.7）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 66.4%，BAT 群で 53.3%であった。いずれかの群で発現率が 5%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，敗血症（7.9%，7.3%），発熱（6.6%，4.0%），敗血症性ショック（6.6%，5.3%），下痢（5.3%，2.0%），肺炎（4.6%，5.3%），サイトメガロウイルス感染（3.9%，5.3%）であった。重篤な有害事象の EAIR は RUX 群で BAT 群に比べて低かった（319.4，422.7）（CSR2-Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-1.24）。

重篤な副作用の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（27.0%，12.0%）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 5%以上高かった SOC 別の重篤な副作用は，感染症および寄生虫症（14.5%，6.7%）であった（CSR2-Table 14.3.1-1.14）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

治験治療の中止に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（27.0%，9.3%）。RUX 群で発現率が 2%以上（152 名中 2 名超）であった事象は，好中球減少症（2.6%，0%），敗血症（2.6%，0.7%），貧血（2.0%，0.7%），血小板減少症（2.0%，0.7%）であった。BAT 群では，150 名中 2 名に発現した敗血症性ショックを除き，いずれの事象も 1 名での発現であった（CSR2-Table 14.3.1-1.15）。

2）減量又は休薬に至った有害事象

減量又は休薬に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（54.6%，13.3%）。RUX 群で多く認められた事象は，血小板減少症（14.5%，1.3%），好中球減少症（11.8%，0.7%），血小板数減少（11.2%，2.7%）といった血球減少に関連する事象であった（CSR2-Table 14.3.1-1.17）。

3）治療を要した有害事象

治療を要した有害事象の発現率は群間で同程度であった（97.4%，93.3%）。多く認められた事象はいずれの群でも貧血（31.6%，26.0%），サイトメガロウイルス感染（30.3%，26.7%）であり，いずれの群でも発現率が 20%以上であった（CSR2-Table 14.3.1-1.18）。

4）臨床的に注目すべき有害事象

以下の臨床的に注目すべき有害事象について，関連する事象をグループ化して集計した結果を示す（CSR2-Table 14.3.1-1.20，Table 14.3.1-1.20a）。

- 血球減少：「血小板減少症」（発現率：56.6%，36.7%，EAIR：319.0，251.0），「白血球減少症」（発現率：46.7%，32.0%，EAIR：217.5，213.6），「赤血球減少症（貧血）」（発現率：40.8%，34.0%，EAIR：184.8，233.2）は，いずれも RUX 群で BAT 群に比べて発現率が高く，その傾向は「血小板減少症」が最も顕著であった。
- 感染症：「感染症（結核を除く）」の発現率はいずれの群でも高かった（発現率：82.2%，71.3%，EAIR：681.9，787.0）。いずれかの群で発現率が 10%以上であった PT 別事象は，サイトメガロウイルス感染（30.9%，26.7%），敗血症（10.5%，12.7%），肺炎（10.5%，9.3%），尿路感染（10.5%，6.0%）であった。
- 出血性事象：「出血性事象」の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（発現率：40.1%，28.0%，EAIR：158.2，174.3）。最も多かった PT 別事象はいずれの群でも血尿であった（発現率：7.9%，4.7%，EAIR：25.3，24.3）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

- ヘモグロビン：ベースラインではいずれの群も被験者の約 9 割にヘモグロビン低値（Grade 1 以上）が認められた（CSR2-Table 14.3-3.1a）。ベースライン後に Grade 3 のヘモグロビン低値が認められた被験者の割合は群間で同程度であった（47.4%，46.0%）。
- 血小板数：ベースラインではいずれの群も被験者の約 8 割に血小板数低値（Grade 1 以上）が認められた。ベースライン後に Grade 3 の血小板数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて低く（25.7%，32.7%），Grade 4 は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（53.9%，46.0%）。
- 白血球数：ベースラインの白血球数はいずれの群も被験者の約 7 割で正常であった。ベースライン後に Grade 3 の白血球数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて高く（32.9%，24.0%），Grade 4 は群間で同程度であった（24.3%，24.0%）。
- 好中球数：ベースラインの好中球数はいずれの群も被験者の 8 割以上で正常であった。ベースライン後に好中球数低値が認められた被験者の割合は，Grade 3（16.4%，19.3%），Grade 4（21.7%，16.7%）ともに群間で同程度であった。
- リンパ球数：ベースラインではいずれの群も被験者の 8 割以上にリンパ球数低値（Grade 1 以上）が認められた。ベースライン後にリンパ球数低値が認められた被験者の割合は，Grade 3（21.7%，24.0%），Grade 4（66.4%，64.0%）ともに群間で同程度であった。

2）血液生化学的検査

ベースライン後に認められた ALT，AST，ビリルビン，及び ALP の高値の大部分はいずれの群も Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の高値に悪化した被験者の割合は群間で同程度であり，Grade 4 の割合はいずれの群でも 10%未満と低かった（CSR2-Table 14.3-3.2a）。

RUX 群の 152 名中 8 名，BAT 群の 150 名中 18 名が Hy's law に該当した（CSR2-Table 14.3-3.3.1a）。

（6）バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温）及び体重で注目すべき異常が認められた被験者の割合は，いずれの項目も群間で同程度であった（CSR2-Table 14.3-4.1）。

PK/PD の結果

薬物動態解析対象集団には 200 名（RUX 群 152 名，RUX crossover の被験者 48 名）が含まれた。このうち RUX 群の 26 名（成人 22 名，青少年 4 名）で頻回サンプリングを実施した結果（CSR2-Table 14.1-5.1），RUX の曝露量（Cmax，AUC）は Day 1 に比べて Day 7 で高い傾向がみられたが，明らかな累積は認められなかった。Day 7 の Cmax の幾何平均値は 137.1 ng/mL，AUCtau の幾何平均値は 713.4 ng.h/mL であった（CSR1-Table 14.2-3.3.1）。青少年被験者の曝露量は成人被験者で認められた範囲内であった。RUX crossover の被験者でも同様の結果であった。

4.1.1.1 C2301 試験（付録）

Table 4-4 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（C2301 試験，SAF，データカットオフ 2 まで）

CSR2-Table 14.3.1-1.11

CINC424C2301-Secondary CSR

Table s14.3.1-1.11 Adverse events, regardless of treatment relationship, by system organ class and preferred term (Safety Set)

	RUX N=152		BAT N=150	
Primary system organ class Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**
Number of subjects with at least one event	151 (99.3)	139 (91.4)	148 (98.7)	131 (87.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	108 (71.1)	95 (62.5)	77 (51.3)	64 (42.7)
Anaemia (貧血)	61 (40.1)	54 (35.5)	48 (32.0)	36 (24.0)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	56 (36.8)	51 (33.6)	31 (20.7)	25 (16.7)
Neutropenia (好中球減少症)	37 (24.3)	33 (21.7)	22 (14.7)	18 (12.0)
Leukopenia (白血球減少症)	13 (8.6)	10 (6.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
Pancytopenia (汎血球減少症)	10 (6.6)	7 (4.6)	6 (4.0)	5 (3.3)
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	5 (3.3)	4 (2.6)	5 (3.3)	3 (2.0)
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
Haemolysis (溶血)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Lymphopenia (リンパ球減少症)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Bone marrow failure (骨髄機能不全)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Disseminated intravascular coagulation (播種性血管内凝固)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cytopenia (血球減少症)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Leukocytosis (白血球増加症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Lymphadenopathy (リンパ節症)	1 (0.7)	0	0	0
Anaemia macrocytic (大球性貧血)	0	0	2 (1.3)	0
Hypoglobulinaemia (低グロブリン血症)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	21 (13.8)	9 (5.9)	27 (18.0)	8 (5.3)
Cardiac failure (心不全)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Tachycardia (頻脈)	3 (2.0)	1 (0.7)	9 (6.0)	2 (1.3)
Cardiac arrest (心停止)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	2 (1.3)	0	5 (3.3)	0
Acute coronary syndrome (急性冠動脈症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Angina pectoris (狭心症)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Atrial fibrillation (心房細動)	1 (0.7)	0	7 (4.7)	3 (2.0)
Atrial flutter (心房粗動)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
Bradycardia (徐脈)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Cardiovascular disorder (心血管障害)	1 (0.7)	0	0	0
Cardiovascular insufficiency (心血管不全)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Cytotoxic cardiomyopathy (細胞毒性心筋症)	1 (0.7)	0	0	0
Palpitations (動悸)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Cardiac dysfunction (心機能障害)	0	0	1 (0.7)	0
Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Conduction disorder (伝導障害)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Pericarditis (心膜炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Sinus bradycardia (洞性徐脈)	0	0	1 (0.7)	0
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	0	1 (0.7)	0
Tachyarrhythmia (頻脈性不整脈)	0	0	1 (0.7)	0
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	4 (2.6)	0	4 (2.7)	0
Vertigo (回転性めまい)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Ear pain (耳痛)	1 (0.7)	0	0	0
Hypoacusis (聴力低下)	1 (0.7)	0	0	0
Tinnitus (耳鳴)	1 (0.7)	0	0	0
Ear congestion (耳閉)	0	0	1 (0.7)	0
Ear haemorrhage (耳出血)	0	0	1 (0.7)	0
Middle ear effusion (中耳滲出液)	0	0	1 (0.7)	0
Endocrine disorders (内分泌障害)	8 (5.3)	0	6 (4.0)	0
Cushingoid (クッシング様症状)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0
Adrenal insufficiency (副腎機能不全)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Hypoparathyroidism (副甲状腺機能低下症)	1 (0.7)	0	0	0
Euthyroid sick syndrome (甲状腺機能正常症候群)	0	0	1 (0.7)	0
Hyperthyroidism (甲状腺機能亢進症)	0	0	1 (0.7)	0
Eye disorders (眼障害)	14 (9.2)	0	12 (8.0)	0
Dry eye (ドライアイ)	5 (3.3)	0	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Vision blurred (霧視)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
Cataract (白内障)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Cataract nuclear (核性白内障)	1 (0.7)	0	0	0
Chalazion (霰粒腫)	1 (0.7)	0	0	0
Eye haemorrhage (眼出血)	1 (0.7)	0	0	0
Eye pain (眼痛)	1 (0.7)	0	0	0
Punctate keratitis (点状角膜炎)	1 (0.7)	0	0	0
Retinal haemorrhage (網膜出血)	1 (0.7)	0	0	0
Scleral haemorrhage (強膜出血)	1 (0.7)	0	0	0
Visual impairment (視力障害)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	0	0	3 (2.0)	0
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	0	1 (0.7)	0
Ulcerative keratitis (潰瘍性角膜炎)	0	0	1 (0.7)	0
Visual acuity reduced (視力低下)	0	0	2 (1.3)	0
Xerophthalmia (眼球乾燥症)	0	0	1 (0.7)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	97 (63.8)	33 (21.7)	75 (50.0)	22 (14.7)
Nausea (悪心)	30 (19.7)	1 (0.7)	17 (11.3)	4 (2.7)
Vomiting (嘔吐)	25 (16.4)	4 (2.6)	17 (11.3)	2 (1.3)
Diarrhoea (下痢)	24 (15.8)	11 (7.2)	22 (14.7)	8 (5.3)
Abdominal pain (腹痛)	20 (13.2)	4 (2.6)	13 (8.7)	5 (3.3)
Constipation (便秘)	9 (5.9)	0	6 (4.0)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Dyspepsia (消化不良)	7 (4.6)	0	3 (2.0)	0
Abdominal distension (腹部膨満)	6 (3.9)	0	2 (1.3)	0
Stomatitis (口内炎)	6 (3.9)	0	5 (3.3)	0
Abdominal pain upper (上腹部痛)	5 (3.3)	0	5 (3.3)	1 (0.7)
Dry mouth (口内乾燥)	5 (3.3)	0	7 (4.7)	1 (0.7)
Flatulence (鼓腸)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	0
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Haematochezia (血便排泄)	4 (2.6)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Haemorrhoids (痔核)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	0
Melaena (メレナ)	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
Abdominal discomfort (腹部不快感)	3 (2.0)	0	0	0
Ascites (腹水)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	2 (1.3)
Enteritis (小腸炎)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Intestinal obstruction (腸閉塞)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	3 (2.0)	0	0	0
Rectal haemorrhage (直腸出血)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Anal haemorrhage (肛門出血)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Gastric haemorrhage (胃出血)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Intestinal haemorrhage (腸出血)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pancreatitis (膵炎)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Abdominal rigidity (腹部硬直)	1 (0.7)	0	0	0
Angina bullosa haemorrhagica (水疱性出血性口峡炎)	1 (0.7)	0	0	0
Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Colitis (大腸炎)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Colitis erosive (びらん性大腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Colitis ulcerative (潰瘍性大腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Dyschezia (排便困難)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Dysphagia (嚥下障害)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	1 (0.7)	0	0	0
Erosive duodenitis (びらん性十二指腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Gastric ulcer (胃潰瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Gastric ulcer haemorrhage (出血性胃潰瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Gastritis (胃炎)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Gastrointestinal pain (消化器痛)	1 (0.7)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease (胃食道逆流性疾患)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Haemorrhagic erosive gastritis (出血性びらん性胃炎)	1 (0.7)	0	0	0
Ileal perforation (回腸穿孔)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ileal stenosis (回腸狭窄)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Ileus (イレウス)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Intestinal pseudo-obstruction (偽性腸閉塞)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Jejunal ulcer (空腸潰瘍)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Large intestinal haemorrhage (大腸出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Mouth haemorrhage (口腔内出血)	1 (0.7)	0	0	0
Oesophagitis (食道炎)	1 (0.7)	0	0	0
Oral disorder (口腔障害)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Oral lichen planus (口腔扁平苔癬)	1 (0.7)	0	0	0
Proctalgia (肛門周囲痛)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Proctitis (直腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Small intestinal haemorrhage (小腸出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Small intestinal obstruction (小腸閉塞)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Tongue ulceration (舌潰瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Abdominal tenderness (腹部圧痛)	0	0	1 (0.7)	0
Anal incontinence (肛門失禁)	0	0	1 (0.7)	0
Diarrhoea haemorrhagic (血性下痢)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Duodenal perforation (十二指腸穿孔)	0	0	1 (0.7)	0
Enterocolitis (腸炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Gingival pain (歯肉痛)	0	0	1 (0.7)	0
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	0	0	1 (0.7)	0
Intestinal ischaemia (腸管虚血)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Oesophageal pain (食道痛)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Palatal disorder (口蓋障害)	0	0	1 (0.7)	0
Pancreatitis acute (急性膵炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Peptic ulcer (消化性潰瘍)	0	0	1 (0.7)	0
Salivary gland calculus (唾液腺結石)	0	0	1 (0.7)	0
Toothache (歯痛)	0	0	1 (0.7)	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	82 (53.9)	18 (11.8)	75 (50.0)	21 (14.0)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	37 (24.3)	3 (2.0)	32 (21.3)	3 (2.0)
Pyrexia (発熱)	34 (22.4)	4 (2.6)	26 (17.3)	4 (2.7)
Fatigue (疲労)	11 (7.2)	2 (1.3)	6 (4.0)	3 (2.0)
Asthenia (無力症)	6 (3.9)	2 (1.3)	8 (5.3)	3 (2.0)
Chills (悪寒)	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.3)	0
Generalised oedema (全身性浮腫)	5 (3.3)	0	9 (6.0)	5 (3.3)
Oedema (浮腫)	5 (3.3)	0	1 (0.7)	0
Pain (疼痛)	4 (2.6)	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Face oedema (顔面浮腫)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
General physical health deterioration (全身健康状態悪化)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Malaise (倦怠感)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
Catheter site oedema (カテーテル留置部位浮腫)	1 (0.7)	0	0	0
Catheter site pain (カテーテル留置部位疼痛)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Catheter site thrombosis (カテーテル留置部位血栓症)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Chest pain (胸痛)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Condition aggravated (状態悪化)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Drug intolerance (薬物不耐性)	1 (0.7)	0	0	0
Hyperthermia (高体温症)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Hypothermia (低体温)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Localised oedema (限局性浮腫)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Peripheral swelling (末梢腫脹)	1 (0.7)	0	0	0
Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Tenderness (圧痛)	1 (0.7)	0	0	0
Unevaluable event (評価不能の事象)	1 (0.7)	0	0	0
Vascular device occlusion (血管デバイス閉塞)	1 (0.7)	0	0	0
Atrophy (萎縮)	0	0	1 (0.7)	0
Catheter site erythema (カテーテル留置部位紅斑)	0	0	1 (0.7)	0
Chest discomfort (胸部不快感)	0	0	1 (0.7)	0
Device related thrombosis (医療機器関連血栓症)	0	0	1 (0.7)	0
Disease recurrence (疾患再発)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Injection site bruising (注射部位内出血)	0	0	1 (0.7)	0
Injection site reaction (注射部位反応)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Medical device site erosion (医療機器使用部位びらん)	0	0	1 (0.7)	0
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	18 (11.8)	7 (4.6)	18 (12.0)	7 (4.7)
Cholestasis (胆汁うっ滞)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Drug-induced liver injury (薬物性肝障害)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Hepatic failure (肝不全)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Hepatocellular injury (肝細胞損傷)	2 (1.3)	0	4 (2.7)	2 (1.3)
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Hepatic mass (肝腫瘤)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatitis acute (急性肝炎)	1 (0.7)	0	0	0
Hepatitis cholestatic (胆汁うっ滞性肝炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hepatotoxicity (肝毒性)	1 (0.7)	0	0	0
Jaundice (黄疸)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Liver disorder (肝障害)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Venoocclusive liver disease (静脈閉塞性肝疾患)	1 (0.7)	0	0	0
Bile duct stone (胆管結石)	0	0	1 (0.7)	0
Cholecystitis acute (急性胆嚢炎)	0	0	1 (0.7)	0
Cholelithiasis (胆石症)	0	0	1 (0.7)	0
Hepatic siderosis (肝鉄症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hepatitis (肝炎)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	RUX N=152 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	BAT N=150 Grade >=3 n (%)
Liver tenderness (肝圧痛)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Ocular icterus (黄疸眼)	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
Sphincter of Oddi dysfunction (オッディ括約筋機能不全)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Immune system disorders (免疫系障害)	19 (12.5)	6 (3.9)	22 (14.7)	7 (4.7)
Hypogammaglobulinaemia (低γグロブリン血症)	14 (9.2)	3 (2.0)	7 (4.7)	0
Acute graft versus host disease (急性移植片対宿主病)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
Drug hypersensitivity (薬物過敏症)	2 (1.3)	0	0	0
Acute graft versus host disease in intestine (急性腸管移植片対宿主病)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Graft versus host disease in eye (眼移植片対宿主病)	1 (0.7)	0	0	0
Graft versus host disease in gastrointestinal tract (消化管移植片対宿主病)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Serum sickness (血清病)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Allergy to immunoglobulin therapy (免疫グロブリン療法アレルギー)	0	0	2 (1.3)	0
Chronic graft versus host disease (慢性移植片対宿主病)	0	0	1 (0.7)	0
Chronic graft versus host disease in skin (慢性皮膚移植片対宿主病)	0	0	1 (0.7)	0
Graft versus host disease (移植片対宿主病)	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Secondary immunodeficiency (続発性免疫不全症)	0	0	1 (0.7)	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	124 (81.6)	78 (51.3)	107 (71.3)	71 (47.3)
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	47 (30.9)	14 (9.2)	40 (26.7)	18 (12.0)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Pneumonia (肺炎)	16 (10.5)	11 (7.2)	14 (9.3)	13 (8.7)
Sepsis (敗血症)	16 (10.5)	13 (8.6)	19 (12.7)	18 (12.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	16 (10.5)	6 (3.9)	9 (6.0)	5 (3.3)
Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染)	14 (9.2)	0	10 (6.7)	3 (2.0)
Device related infection (医療機器関連感染)	12 (7.9)	7 (4.6)	8 (5.3)	7 (4.7)
Septic shock (敗血症性ショック)	10 (6.6)	10 (6.6)	8 (5.3)	8 (5.3)
Bacterial infection (細菌感染)	7 (4.6)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
Cystitis (膀胱炎)	7 (4.6)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	7 (4.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
Influenza (インフルエンザ)	6 (3.9)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
Bacteraemia (菌血症)	5 (3.3)	4 (2.6)	7 (4.7)	5 (3.3)
BK virus infection (ＢＫウイルス感染)	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0
Bronchitis (気管支炎)	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cytomegalovirus colitis (サイトメガロウイルス性大腸炎)	4 (2.6)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Enterococcal infection (腸球菌感染)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	4 (2.6)	0	7 (4.7)	0
Parainfluenzae virus infection (パラインフルエンザウイルス感染)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Cystitis viral (ウイルス性膀胱炎)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	0
Escherichia sepsis (大腸菌性敗血症)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0
Herpes simplex (単純ヘルペス)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Infection (感染)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Pseudomonal sepsis (シュードモナス性敗血症)	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Respiratory tract infection (気道感染)	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (0.7)
Respiratory tract infection bacterial (細菌性気道感染)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Rhinitis (鼻炎)	3 (2.0)	0	0	0
Adenovirus infection (アデノウイルス感染)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Bacterial disease carrier (細菌性疾患キャリアー)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Candida infection (カンジダ感染)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
Epstein-Barr viraemia (エプスタイン・バーウイルス血症)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Escherichia infection (大腸菌感染)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Fungal infection (真菌感染)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
Herpes zoster (帯状疱疹)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Human herpesvirus 6 infection (ヒトヘルペスウイルス 6 感染)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (1.3)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Klebsiella infection (クレブシエラ感染)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
Mucormycosis (ムコール症)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia klebsiella (クレブシエラ菌性肺炎)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Sinusitis (副鼻腔炎)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Skin infection (皮膚感染)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Vascular device infection (血管デバイス感染)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Viral infection (ウイルス感染)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Abscess jaw (顎膿瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Asymptomatic bacteriuria (無症候性細菌尿)	1 (0.7)	0	0	0
Bronchiolitis (細気管支炎)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Bronchitis viral (ウイルス性気管支炎)	1 (0.7)	0	0	0
Candida sepsis (カンジダ性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Catheter site infection (カテーテル留置部位感染)	1 (0.7)	0	0	0
Cellulitis (蜂巣炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
Cerebral aspergillosis (脳アスペルギルス症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Conjunctivitis (結膜炎)	1 (0.7)	0	5 (3.3)	0
Cytomegalovirus enteritis	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
(サイトメガロウイルス性小腸炎)				
Cytomegalovirus gastrointestinal infection	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
(サイトメガロウイルス性消化管感染)				
Endocarditis (心内膜炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Enterobacter sepsis (エンテロバクター性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Escherichia bacteraemia (大腸菌性菌血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Febrile infection (熱性感染症)	1 (0.7)	0	0	0
Fungal sepsis (真菌性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Fungal skin infection (皮膚真菌感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Gastroenteritis adenovirus (アデノウイルス性胃腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Genital herpes simplex (陰部単純ヘルペス)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hepatitis E (E型肝炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Lower respiratory tract infection viral	1 (0.7)	0	0	0
(ウイルス性下気道感染)				
Meningitis (髄膜炎)	1 (0.7)	0	0	0
Metapneumovirus infection (メタニューモウイルス感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1 (0.7)	0	0	0
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Osteomyelitis (骨髄炎)	1 (0.7)	0	0	0
Penile infection (陰茎感染)	1 (0.7)	0	0	0
Peritonitis (腹膜炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pharyngotonsillitis (咽頭扁桃炎)	1 (0.7)	0	0	0
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia fungal (真菌性肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia respiratory syncytial viral (ＲＳウイルス肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Proteus infection (プロテウス感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Pseudomonas infection (シュードモナス感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Respiratory syncytial virus infection (ＲＳウイルス感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Salmonellosis (サルモネラ症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Septic embolus (敗血症性塞栓)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Sinusitis fungal (真菌性副鼻腔炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Skin bacterial infection (皮膚細菌感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
Streptococcal bacteraemia (レンサ球菌性菌血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Streptococcal sepsis (レンサ球菌性敗血症)	1 (0.7)	0	0	0
Systemic candida (全身性カンジダ)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Urinary tract infection bacterial (細菌性尿路感染)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Urinary tract infection viral (ウイルス性尿路感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Urosepsis (尿路性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Vaginal infection (膣感染)	1 (0.7)	0	0	0
Viral diarrhoea (ウイルス性下痢)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Wound infection bacterial (細菌性創感染)	1 (0.7)	0	0	0
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	0	2 (1.3)	0
Anal abscess (肛門膿瘍)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Conjunctivitis bacterial (細菌性結膜炎)	0	0	1 (0.7)	0
Encephalitis viral (ウイルス性脳炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Enterococcal bacteraemia (腸球菌性菌血症)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Gastroenteritis clostridial (クロストリジウム菌性胃腸炎)	0	0	1 (0.7)	0
Gastrointestinal viral infection (ウイルス性消化管感染)	0	0	1 (0.7)	0
Gingivitis (歯肉炎)	0	0	1 (0.7)	0
Herpes zoster cutaneous disseminated (皮膚播種性帯状疱疹)	0	0	1 (0.7)	0
Intestinal sepsis (腸敗血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Klebsiella sepsis (クレブシエラ性敗血症)	0	0	1 (0.7)	0
Large intestine infection (大腸感染)	0	0	1 (0.7)	0
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Meningoencephalitis herpetic (ヘルペス性髄膜脳炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Meningomyelitis herpes (ヘルペス性髄膜脊髄炎)	0	0	1 (0.7)	0
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Otitis externa (外耳炎)	0	0	1 (0.7)	0
Pathogen resistance (病原体耐性)	0	0	1 (0.7)	0
Pneumonia cytomegaloviral (サイトメガロウイルス性肺炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pneumonia staphylococcal (ブドウ球菌性肺炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pseudomembranous colitis (偽膜性大腸炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pseudomonal bacteraemia (シュードモナス性菌血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pulmonary mycosis (肺真菌症)	0	0	1 (0.7)	0
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Rhinovirus infection (ライノウイルス感染)	0	0	1 (0.7)	0
Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Systemic mycosis (全身性真菌症)	0	0	1 (0.7)	0
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Urinary tract infection staphylococcal (ブドウ球菌性尿路感染)	0	0	1 (0.7)	0
Viral haemorrhagic cystitis (ウイルス性出血性膀胱炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	31 (20.4)	4 (2.6)	22 (14.7)	8 (5.3)
Fall (転倒)	13 (8.6)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
Contusion (挫傷)	5 (3.3)	0	5 (3.3)	0
Graft loss (移植片機能損失)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	2 (1.3)	0	0	0
Skin laceration (皮膚裂傷)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Spinal fracture (脊椎骨折)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	1 (0.7)	0	0	0
Compression fracture (圧迫骨折)	1 (0.7)	0	0	0
Mouth injury (口腔内損傷)	1 (0.7)	0	0	0
Multiple fractures (多発骨折)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	1 (0.7)	0	0	0
Procedural haemorrhage (処置による出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Procedural pain (処置による疼痛)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Scratch (引っかき傷)	1 (0.7)	0	0	0
Skin injury (皮膚損傷)	1 (0.7)	0	0	0
Sunburn (サンバーン)	1 (0.7)	0	0	0
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Vascular access site pain (血管確保部位疼痛)	1 (0.7)	0	0	0
Wound (創傷)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Wound complication (創合併症)	1 (0.7)	0	0	0
Infusion related reaction (注入に伴う反応)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Overdose (過量投与)	0	0	1 (0.7)	0
Procedural hypotension (処置による低血圧)	0	0	1 (0.7)	0
Sedation complication (鎮静合併症)	0	0	1 (0.7)	0
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	0	0	1 (0.7)	0
Transplant failure (移植不全)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Transplantation complication (移植合併症)	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)
Traumatic fracture (外傷性骨折)	0	0	1 (0.7)	0
Investigations (臨床検査)	89 (58.6)	59 (38.8)	69 (46.0)	51 (34.0)
Platelet count decreased (血小板数減少)	31 (20.4)	27 (17.8)	24 (16.0)	23 (15.3)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	21 (13.8)	20 (13.2)	16 (10.7)	13 (8.7)
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	19 (12.5)	17 (11.2)	16 (10.7)	14 (9.3)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	16 (10.5)	7 (4.6)	11 (7.3)	5 (3.3)
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	14 (9.2)	8 (5.3)	12 (8.0)	9 (6.0)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	9 (5.9)	2 (1.3)	9 (6.0)	3 (2.0)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	9 (5.9)	5 (3.3)	15 (10.0)	9 (6.0)
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	8 (5.3)	0	10 (6.7)	1 (0.7)
Weight decreased (体重減少)	7 (4.6)	0	5 (3.3)	1 (0.7)
Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加)	6 (3.9)	3 (2.0)	7 (4.7)	2 (1.3)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	5 (3.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Amylase increased (アミラーゼ増加)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加)	4 (2.6)	2 (1.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
Lipase increased (リパーゼ増加)	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
Aspergillus test positive (アスペルギルス検査陽性)	3 (2.0)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Bacterial test positive (細菌検査陽性)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0
Blood fibrinogen decreased (血中フィブリノゲン減少)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	0
Immunoglobulins decreased (免疫グロブリン減少)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)
Weight increased (体重増加)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	3 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2 (1.3)	0	0	0
Blood immunoglobulin G decreased (血中免疫グロブリンG減少)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Epstein-Barr virus test positive (エプスタイン・バーウイルス検査陽性)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
General physical condition abnormal (全身健康状態異常)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Viral test positive (ウイルス検査陽性)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Bacillus test positive (バチルス検査陽性)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	RUX N=152 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	BAT N=150 Grade >=3 n (%)
Blood beta-D-glucan increased (血中β－Ｄ－グルカン増加)	1 (0.7)	0	0	0
Blood urea increased (血中尿素増加)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Coagulation factor XIII level decreased (凝固第ＸＩＩＩ因子量減少)	1 (0.7)	0	0	0
Enterococcus test positive (エンテロコッカス検査陽性)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Fibrin D dimer increased (フィブリンＤダイマー増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.7)	0
Fungal test positive (真菌検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Haematocrit decreased (ヘマトクリット減少)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
Haemoglobin increased (ヘモグロビン増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Herpes simplex test positive (単純ヘルペス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Human rhinovirus test positive (ヒトライノウイルス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Immunosuppressant drug level increased (免疫抑制剤濃度増加)	1 (0.7)	0	0	0
Influenza A virus test positive (Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Influenza B virus test positive (Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
International normalised ratio increased (国際標準比増加)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Monocyte count decreased (単球数減少)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Parasite stool test positive (便寄生虫検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Protein total decreased (総蛋白減少)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Prothrombin time prolonged (プロトロンビン時間延長)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Toxoplasma serology positive (トキソプラズマ血清学的検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Troponin I increased (トロポニンＩ増加)	1 (0.7)	0	0	0
Troponin increased (トロポニン増加)	1 (0.7)	0	0	0
Activated partial thromboplastin time prolonged (活性化部分トロンボプラスチン時間延	0	0	1 (0.7)	0
Antithrombin III decreased (アンチトロンビンＩＩＩ減少)	0	0	1 (0.7)	0
Bilirubin conjugated increased (抱合ビリルビン増加)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood albumin decreased (血中アルブミン減少)	0	0	2 (1.3)	0
Blood bicarbonate decreased (血中重炭酸塩減少)	0	0	1 (0.7)	0
Blood calcium decreased (血中カルシウム減少)	0	0	1 (0.7)	0
Blood creatine increased (血中クレアチン増加)	0	0	1 (0.7)	0
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Blood lactic acid increased (血中乳酸増加)	0	0	1 (0.7)	0
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	0	0	1 (0.7)	0
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Blood pressure decreased (血圧低下)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Clostridium test positive (クロストリジウム検査陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Drug level increased (薬物濃度増加)	0	0	1 (0.7)	0
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	0	1 (0.7)	0
Epstein-Barr virus antibody positive (エプスタイン・バーウイルス抗体陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Haptoglobin increased (ハプトグロビン増加)	0	0	1 (0.7)	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased (脳性ナトリウム利尿ペプチド	0	0	2 (1.3)	0
Nitrite urine present (尿中亜硝酸塩陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Pseudomonas test positive (シュードモナス検査陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Red blood cell count decreased (赤血球数減少)	0	0	1 (0.7)	0
Reticulocyte count decreased (網状赤血球数減少)	0	0	1 (0.7)	0
Rubulavirus test positive (ルブラウイルス検査陽性)	0	0	1 (0.7)	0
Serum ferritin increased (血清フェリチン増加)	0	0	4 (2.7)	0
Streptococcus test positive (レンサ球菌検査陽性)	0	0	2 (1.3)	0
White blood cell count increased (白血球数増加)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
White blood cells urine positive (尿中白血球陽性)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	76 (50.0)	43 (28.3)	80 (53.3)	47 (31.3)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	34 (22.4)	15 (9.9)	28 (18.7)	18 (12.0)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	23 (15.1)	2 (1.3)	24 (16.0)	2 (1.3)
Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症)	17 (11.2)	8 (5.3)	19 (12.7)	11 (7.3)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hypophosphataemia (低リン酸血症)	15 (9.9)	7 (4.6)	15 (10.0)	7 (4.7)
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	14 (9.2)	5 (3.3)	16 (10.7)	6 (4.0)
Hyperglycaemia (高血糖)	10 (6.6)	5 (3.3)	15 (10.0)	9 (6.0)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	9 (5.9)	3 (2.0)	10 (6.7)	3 (2.0)
Decreased appetite (食欲減退)	7 (4.6)	1 (0.7)	8 (5.3)	2 (1.3)
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症)	7 (4.6)	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)
Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏)	6 (3.9)	1 (0.7)	0	0
Hyperlipidaemia (高脂血症)	5 (3.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Hypoglycaemia (低血糖)	5 (3.3)	0	8 (5.3)	1 (0.7)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	5 (3.3)	3 (2.0)	6 (4.0)	5 (3.3)
Diabetes mellitus (糖尿病)	4 (2.6)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
Folate deficiency (葉酸欠乏)	3 (2.0)	0	0	0
Hypernatraemia (高ナトリウム血症)	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Steroid diabetes (ステロイド糖尿病)	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (3.3)	1 (0.7)
Haemosiderosis (ヘモジデリン沈着症)	2 (1.3)	0	0	0
Acidosis (アシドーシス)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Dehydration (脱水)	1 (0.7)	0	7 (4.7)	4 (2.7)
Dyslipidaemia (脂質異常症)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Electrolyte imbalance (電解質失調)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Fluid retention (体液貯留)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hyperalbuminaemia (高アルブミン血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Hypermagnesaemia (高マグネシウム血症)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Hypervolaemia (血液量増加症)	1 (0.7)	0	0	0
Hypophagia (過小食)	1 (0.7)	0	0	0
Hypoproteinaemia (低蛋白血症)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
Iron overload (鉄過剰)	1 (0.7)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	1 (0.7)	0	0	0
Vitamin B12 deficiency (ビタミンＢ１２欠乏)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Vitamin K deficiency (ビタミンＫ欠乏)	1 (0.7)	0	0	0
Cachexia (悪液質)	0	0	1 (0.7)	0
Fluid overload (水分過負荷)	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Hyperamylasaemia (高アミラーゼ血症)	0	0	1 (0.7)	0
Hyperferritinaemia (高フェリチン血症)	0	0	1 (0.7)	0
Hyperlipasaemia (高リパーゼ血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypovolaemia (血液量減少症)	0	0	1 (0.7)	0
Lactic acidosis (乳酸アシドーシス)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	44 (28.9)	11 (7.2)	36 (24.0)	11 (7.3)
Arthralgia (関節痛)	12 (7.9)	1 (0.7)	6 (4.0)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Pain in extremity (四肢痛)	9 (5.9)	2 (1.3)	10 (6.7)	2 (1.3)
Back pain (背部痛)	8 (5.3)	3 (2.0)	7 (4.7)	1 (0.7)
Myopathy (ミオパチー)	7 (4.6)	4 (2.6)	9 (6.0)	5 (3.3)
Muscle spasms (筋痙縮)	6 (3.9)	0	0	0
Myalgia (筋肉痛)	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Bone pain (骨痛)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0
Flank pain (側腹部痛)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0
Osteoporosis (骨粗鬆症)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
Arthritis (関節炎)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Muscular weakness (筋力低下)	2 (1.3)	0	4 (2.7)	2 (1.3)
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Osteonecrosis (骨壊死)	2 (1.3)	0	0	0
Groin pain (鼠径部痛)	1 (0.7)	0	0	0
Hypercreatinaemia (高クレアチン血症)	1 (0.7)	0	0	0
Intervertebral disc compression (椎間板圧迫)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Intervertebral disc protrusion (椎間板突出)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Muscle atrophy (筋萎縮)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1 (0.7)	0	0	0
Neck pain (頚部痛)	1 (0.7)	0	0	0
Osteochondrosis (骨端症)	1 (0.7)	0	0	0
Osteopenia (骨減少症)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Polymyositis (多発性筋炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Amyotrophy (筋萎縮症)	0	0	1 (0.7)	0
Bone infarction (骨梗塞)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Fracture pain (骨折痛)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Haemarthrosis (出血性関節症)	0	0	2 (1.3)	0
Muscle tightness (筋緊張)	0	0	1 (0.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (3.3)	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)
(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポ リープを含む）)				
Anogenital warts (肛門性器疣贅)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Glioblastoma multiforme (多形性神経膠芽細胞腫)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Leukaemia recurrent (白血病再発)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)	1 (0.7)	0	0	0
Acute myeloid leukaemia recurrent (再発急性骨髄性白血病)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Erythroleukaemia (赤白血病)	0	0	1 (0.7)	0
Nervous system disorders (神経系障害)	48 (31.6)	13 (8.6)	35 (23.3)	16 (10.7)
Headache (頭痛)	15 (9.9)	1 (0.7)	5 (3.3)	0
Dizziness (浮動性めまい)	7 (4.6)	0	6 (4.0)	0
Tremor (振戦)	6 (3.9)	0	6 (4.0)	2 (1.3)
Dysgeusia (味覚不全)	5 (3.3)	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Encephalopathy (脳症)	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Paraesthesia (錯感覚)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Cognitive disorder (認知障害)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Epilepsy (てんかん)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Seizure (痙攣発作)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Somnolence (傾眠)	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
Syncope (失神)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Amnesia (健忘)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Basal ganglia haemorrhage (大脳基底核出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Cerebral haemorrhage (脳出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Coma (昏睡)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Guillain-Barre syndrome (ギラン・バレー症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Ischaemic stroke (虚血性脳卒中)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Lethargy (嗜眠)	1 (0.7)	0	0	0
Memory impairment (記憶障害)	1 (0.7)	0	0	0
Nervous system disorder (神経系障害)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Peroneal nerve palsy (腓骨神経麻痺)	1 (0.7)	0	0	0
Poor quality sleep (睡眠の質低下)	1 (0.7)	0	0	0
Post herpetic neuralgia (ヘルペス後神経痛)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Presyncope (失神寸前の状態)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Sciatica (坐骨神経痛)	1 (0.7)	0	0	0
Anterograde amnesia (前向性健忘)	0	0	1 (0.7)	0
Cerebral artery embolism (大脳動脈塞栓症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Cerebral infarction (脳梗塞)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Depressed level of consciousness (意識レベルの低下)	0	0	4 (2.7)	3 (2.0)
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Loss of consciousness (意識消失)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Mononeuropathy (単ニューロパチー)	0	0	1 (0.7)	0
Neuralgia (神経痛)	0	0	1 (0.7)	0
Peripheral sensory neuropathy (末梢性感覚ニューロパチー)	0	0	1 (0.7)	0
Petit mal epilepsy (小発作てんかん)	0	0	1 (0.7)	0
Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	0	0	1 (0.7)	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome (可逆性後白質脳症症候群)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Spinal cord compression (脊髄圧迫)	0	0	1 (0.7)	0
Spinal cord haematoma (脊髄血腫)	0	0	1 (0.7)	0
Taste disorder (味覚障害)	0	0	1 (0.7)	0
Product issues (製品の問題)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Device occlusion (医療機器閉塞)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	RUX N=152 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	BAT N=150 Grade >=3 n (%)
Thrombosis in device (医療機器内血栓)	0	0	1 (0.7)	0
Psychiatric disorders (精神障害)	39 (25.7)	5 (3.3)	34 (22.7)	7 (4.7)
Depression (うつ病)	10 (6.6)	2 (1.3)	5 (3.3)	0
Insomnia (不眠症)	9 (5.9)	0	8 (5.3)	0
Anxiety (不安)	6 (3.9)	0	4 (2.7)	0
Confusional state (錯乱状態)	4 (2.6)	1 (0.7)	10 (6.7)	5 (3.3)
Delirium (譫妄)	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)
Depressed mood (抑うつ気分)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Panic attack (パニック発作)	3 (2.0)	0	0	0
Sleep disorder (睡眠障害)	3 (2.0)	0	0	0
Mental disorder (精神障害)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Abnormal behaviour (異常行動)	1 (0.7)	0	0	0
Adjustment disorder with depressed mood (抑うつ気分を伴う適応障害)	1 (0.7)	0	0	0
Conversion disorder (転換性障害)	1 (0.7)	0	0	0
Disorientation (失見当識)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Libido decreased (リビドー減退)	1 (0.7)	0	0	0
Mania (躁病)	1 (0.7)	0	0	0
Psychiatric decompensation (精神的機能代償不全)	1 (0.7)	0	0	0
Restlessness (落ち着きのなさ)	1 (0.7)	0	0	0
Adjustment disorder (適応障害)	0	0	1 (0.7)	0
Agitation (激越)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hallucination (幻覚)	0	0	1 (0.7)	0
Hallucinations, mixed (混合性幻覚)	0	0	1 (0.7)	0
Nervousness (神経過敏)	0	0	1 (0.7)	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	50 (32.9)	11 (7.2)	39 (26.0)	14 (9.3)
Acute kidney injury (急性腎障害)	19 (12.5)	6 (3.9)	11 (7.3)	7 (4.7)
Haematuria (血尿)	12 (7.9)	0	7 (4.7)	1 (0.7)
Dysuria (排尿困難)	8 (5.3)	0	6 (4.0)	0
Renal failure (腎不全)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)
Pollakiuria (頻尿)	5 (3.3)	0	3 (2.0)	0
Cystitis haemorrhagic (出血性膀胱炎)	4 (2.6)	0	7 (4.7)	2 (1.3)
Renal impairment (腎機能障害)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Proteinuria (蛋白尿)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Bladder pain (膀胱痛)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Glycosuria (糖尿)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Hydronephrosis (水腎症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Polyuria (多尿)	1 (0.7)	0	0	0
Urinary incontinence (尿失禁)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
Urinary retention (尿閉)	1 (0.7)	0	0	0
Renal ischaemia (腎虚血)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Renal tubular necrosis (腎尿細管壊死)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Strangury (有痛性排尿困難)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Urinary tract pain (尿路痛)	0	0	1 (0.7)	0
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	6 (3.9)	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Male reproductive tract disorder (男性生殖器障害)	1 (0.7)	0	0	0
Penile erythema (陰茎紅斑)	1 (0.7)	0	0	0
Prostatitis (前立腺炎)	1 (0.7)	0	0	0
Scrotum erosion (陰嚢びらん)	1 (0.7)	0	0	0
Vaginal ulceration (膣潰瘍)	1 (0.7)	0	0	0
Vulvar erosion (外陰部びらん)	1 (0.7)	0	0	0
Vulvovaginal burning sensation (外陰膣灼熱感)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Breast pain (乳房痛)	0	0	1 (0.7)	0
Penis disorder (陰茎障害)	0	0	1 (0.7)	0
Perineal ulceration (会陰潰瘍)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	56 (36.8)	22 (14.5)	45 (30.0)	21 (14.0)
Cough (咳嗽)	16 (10.5)	1 (0.7)	12 (8.0)	0
Dyspnoea (呼吸困難)	8 (5.3)	1 (0.7)	7 (4.7)	2 (1.3)
Epistaxis (鼻出血)	8 (5.3)	1 (0.7)	6 (4.0)	0
Respiratory failure (呼吸不全)	7 (4.6)	7 (4.6)	9 (6.0)	8 (5.3)
Pleural effusion (胸水)	4 (2.6)	0	8 (5.3)	2 (1.3)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	3 (2.0)	0	0	0
Respiratory distress (呼吸窮迫)	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Hypoxia (低酸素症)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
Idiopathic pneumonia syndrome (特発性肺炎症候群)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Lung disorder (肺障害)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Productive cough (湿性咳嗽)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Respiratory disorder (呼吸障害)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Rhinorrhoea (鼻漏)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Acute lung injury (急性肺損傷)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Bronchial fistula (気管支瘻)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Haemoptysis (喀血)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Hiccups (しゃっくり)	1 (0.7)	0	0	0
Hyperventilation (過換気)	1 (0.7)	0	0	0
Nasal congestion (鼻閉)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Nasal obstruction (鼻閉塞)	1 (0.7)	0	0	0
Organising pneumonia (器質化肺炎)	1 (0.7)	0	0	0
Pharyngeal haemorrhage (咽頭出血)	1 (0.7)	0	0	0
Pulmonary alveolar haemorrhage (肺胞出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Rales (ラ音)	1 (0.7)	0	0	0
Respiratory gas exchange disorder (呼吸系ガス交換障害)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	1 (0.7)	0	0	0
Sputum retention (痰貯留)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
Aspiration (誤嚥)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Asthma (喘息)	0	0	1 (0.7)	0
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Laryngeal inflammation (喉頭の炎症)	0	0	1 (0.7)	0
Lung consolidation (肺硬化)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Pneumonitis (肺臓炎)	0	0	2 (1.3)	0
Pneumothorax (気胸)	0	0	1 (0.7)	0
Pulmonary congestion (肺うっ血)	0	0	1 (0.7)	0
Pulmonary oedema (肺水腫)	0	0	5 (3.3)	4 (2.7)
Tachypnoea (頻呼吸)	0	0	1 (0.7)	0
Throat irritation (咽喉刺激感)	0	0	1 (0.7)	0
Wheezing (喘鳴)	0	0	1 (0.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	41 (27.0)	1 (0.7)	29 (19.3)	2 (1.3)
Petechiae (点状出血)	8 (5.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
Dry skin (皮膚乾燥)	7 (4.6)	0	3 (2.0)	0
Pruritus (そう痒症)	7 (4.6)	0	8 (5.3)	0
Rash (発疹)	6 (3.9)	0	5 (3.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	5 (3.3)	0	2 (1.3)	0
Erythema (紅斑)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹)	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
Rash papular (丘疹性皮疹)	2 (1.3)	0	0	0
Blister (水疱)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Blood blister (血性水疱)	1 (0.7)	0	0	0
Dermatitis (皮膚炎)	1 (0.7)	0	0	0
Melanoderma (黒皮症)	1 (0.7)	0	0	0
Onychoclasis (爪破損)	1 (0.7)	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis (脂漏性皮膚炎)	1 (0.7)	0	0	0
Skin erosion (皮膚びらん)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Skin striae (皮膚線条)	1 (0.7)	0	0	0
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Urticaria (蕁麻疹)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Acne (ざ瘡)	0	0	1 (0.7)	0
Epidermolysis (表皮融解)	0	0	1 (0.7)	0
Palmar erythema (手掌紅斑)	0	0	1 (0.7)	0
Penile ulceration (陰茎潰瘍形成)	0	0	1 (0.7)	0
Skin discolouration (皮膚変色)	0	0	1 (0.7)	0
Skin disorder (皮膚障害)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Skin lesion (皮膚病変)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Vascular disorders (血管障害)	45 (29.6)	22 (14.5)	36 (24.0)	13 (8.7)
Hypertension (高血圧)	21 (13.8)	10 (6.6)	19 (12.7)	8 (5.3)
Hypotension (低血圧)	15 (9.9)	6 (3.9)	11 (7.3)	5 (3.3)
Microangiopathy (微小血管症)	3 (2.0)	3 (2.0)	0	0
Haematoma (血腫)	2 (1.3)	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Lymphoedema (リンパ浮腫)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Embolism (塞栓症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Subclavian vein thrombosis (鎖骨下静脈血栓症)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Subgaleal haematoma (帽状腱膜下血腫)	1 (0.7)	0	0	0
Thrombosis (血栓症)	1 (0.7)	0	0	0
Venoocclusive disease (静脈閉塞性疾患)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Venous thrombosis (静脈血栓症)	1 (0.7)	0	0	0
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Haemorrhage (出血)	0	0	1 (0.7)	0
Hot flush (ほてり)	0	0	1 (0.7)	0
Jugular vein thrombosis (頚静脈血栓症)	0	0	1 (0.7)	0
Pelvic venous thrombosis (骨盤静脈血栓症)	0	0	1 (0.7)	0
Peripheral venous disease (末梢静脈疾患)	0	0	1 (0.7)	0
Phlebitis (静脈炎)	0	0	1 (0.7)	0
Vasculitis (血管炎)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	RUX N=152 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	BAT N=150 Grade >=3 n (%)

Numbers (n) represent counts of subjects.
Primary system organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system
Organ class in descending frequency, as reported in the all grades for the RUX treatment arm.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events occurring outside the on-randomized-treatment period are not summarized.
MedDRA version 22.1, CTCAE version 4.03.

Table 4-5　すべての副作用の発現被験者数・発現率（C2301 試験，SAF，データカットオフ 2 まで）

CSR2-Table 14.3.1-1.12

CINC424C2301-Secondary CSR

Table s14.3.1-1.12 Adverse events, with suspected relationship to study treatment, by system organ class and preferred term (Safety Set)

	RUX N=152		BAT N=150	
Primary system organ class Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**
Number of subjects with at least one event	101 (66.4)	88 (57.9)	55 (36.7)	40 (26.7)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	61 (40.1)	55 (36.2)	15 (10.0)	13 (8.7)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	35 (23.0)	32 (21.1)	6 (4.0)	6 (4.0)
Anaemia (貧血)	25 (16.4)	22 (14.5)	8 (5.3)	6 (4.0)
Neutropenia (好中球減少症)	21 (13.8)	17 (11.2)	3 (2.0)	2 (1.3)
Leukopenia (白血球減少症)	9 (5.9)	7 (4.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Pancytopenia (汎血球減少症)	7 (4.6)	4 (2.6)	0	0
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Lymphopenia (リンパ球減少症)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Haemolysis (溶血)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Cytopenia (血球減少症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiac disorders (心臓障害)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)
Atrial flutter (心房粗動)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Cytotoxic cardiomyopathy (細胞毒性心筋症)	1 (0.7)	0	0	0
Atrial fibrillation (心房細動)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Cardiac failure (心不全)	0	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	0	0	1 (0.7)	0
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	0	1 (0.7)	0
Vertigo (回転性めまい)	0	0	1 (0.7)	0
Eye disorders (眼障害)	2 (1.3)	0	0	0
Retinal haemorrhage (網膜出血)	1 (0.7)	0	0	0
Scleral haemorrhage (強膜出血)	1 (0.7)	0	0	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	21 (13.8)	8 (5.3)	5 (3.3)	2 (1.3)
Abdominal pain (腹痛)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Nausea (悪心)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Vomiting (嘔吐)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Constipation (便秘)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
Diarrhoea (下痢)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
Flatulence (鼓腸)	2 (1.3)	0	0	0
Intestinal haemorrhage (腸出血)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Abdominal distension (腹部膨満)	1 (0.7)	0	0	0
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1 (0.7)	0	0	0
Ascites (腹水)	1 (0.7)	0	0	0
Colitis ulcerative (潰瘍性大腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Enteritis (小腸炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Gastrointestinal pain (消化器痛)	1 (0.7)	0	0	0
Ileal perforation (回腸穿孔)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Large intestinal haemorrhage (大腸出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Melaena (メレナ)	1 (0.7)	0	0	0
Pancreatitis (膵炎)	1 (0.7)	0	0	0
Stomatitis (口内炎)	1 (0.7)	0	0	0
Diarrhoea haemorrhagic (血性下痢)	0	0	1 (0.7)	0
Dyspepsia (消化不良)	0	0	1 (0.7)	0
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	6 (3.9)	0	6 (4.0)	3 (2.0)
Pyrexia (発熱)	4 (2.6)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Fatigue (疲労)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Asthenia (無力症)	0	0	1 (0.7)	0
Chills (悪寒)	0	0	1 (0.7)	0
Localised oedema (限局性浮腫)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	5 (3.3)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hepatocellular injury (肝細胞損傷)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Hepatotoxicity (肝毒性)	1 (0.7)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Liver disorder (肝障害)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hepatic failure (肝不全)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Ocular icterus (黄疸眼)	0	0	1 (0.7)	0
Immune system disorders (免疫系障害)	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)
Allergy to immunoglobulin therapy (免疫グロブリン療法アレルギー)	0	0	1 (0.7)	0
Hypogammaglobulinaemia (低γグロブリン血症)	0	0	1 (0.7)	0
Serum sickness (血清病)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	40 (26.3)	29 (19.1)	20 (13.3)	16 (10.7)
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	9 (5.9)	1 (0.7)	9 (6.0)	6 (4.0)
Sepsis (敗血症)	6 (3.9)	5 (3.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
Pneumonia (肺炎)	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Urinary tract infection (尿路感染)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	3 (2.0)	2 (1.3)	0	0
Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Cystitis viral (ウイルス性膀胱炎)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
Cytomegalovirus colitis (サイトメガロウイルス性大腸炎)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Septic shock (敗血症性ショック)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Viral infection (ウイルス感染)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Adenovirus infection (アデノウイルス感染)	1 (0.7)	0	0	0
BK virus infection (ＢＫウイルス感染)	1 (0.7)	0	0	0
Bacteraemia (菌血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
Bacterial infection (細菌感染)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Clostridium difficile colitis (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Cystitis (膀胱炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Cytomegalovirus gastrointestinal infection (サイトメガロウイルス性消化管感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Device related infection (医療機器関連感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Escherichia sepsis (大腸菌性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Fungal infection (真菌感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Gastroenteritis norovirus (ノロウイルス性胃腸炎)	1 (0.7)	0	0	0
Herpes simplex (単純ヘルペス)	1 (0.7)	0	0	0
Human herpesvirus 6 infection (ヒトヘルペスウイルス６感染)	1 (0.7)	0	0	0
Metapneumovirus infection (メタニューモウイルス感染)	1 (0.7)	0	0	0
Mucormycosis (ムコール症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Osteomyelitis (骨髄炎)	1 (0.7)	0	0	0
Parainfluenzae virus infection (パラインフルエンザウイルス感染)	1 (0.7)	0	0	0
Peritonitis (腹膜炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia fungal (真菌性肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pseudomonal sepsis (シュードモナス性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Respiratory syncytial virus infection (ＲＳウイルス感染)	1 (0.7)	0	0	0
Respiratory tract infection (気道感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Skin infection (皮膚感染)	1 (0.7)	0	0	0
Staphylococcal infection (ブドウ球菌感染)	1 (0.7)	0	0	0
Staphylococcal sepsis (ブドウ球菌性敗血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
Vascular device infection (血管デバイス感染)	1 (0.7)	0	0	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Herpes zoster (帯状疱疹)	0	0	1 (0.7)	0
Klebsiella infection (クレブシエラ感染)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Large intestine infection (大腸感染)	0	0	1 (0.7)	0
Oral fungal infection (口腔真菌感染)	0	0	1 (0.7)	0
Pneumonia cytomegaloviral (サイトメガロウイルス性肺炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Urinary tract infection fungal (真菌性尿路感染)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Contusion (挫傷)	2 (1.3)	0	0	0
Compression fracture (圧迫骨折)	1 (0.7)	0	0	0
Graft loss (移植片機能損失)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Investigations (臨床検査)	44 (28.9)	34 (22.4)	19 (12.7)	14 (9.3)
Platelet count decreased (血小板数減少)	22 (14.5)	21 (13.8)	8 (5.3)	8 (5.3)
White blood cell count decreased (白血球数減少)	15 (9.9)	15 (9.9)	10 (6.7)	8 (5.3)
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	13 (8.6)	12 (7.9)	6 (4.0)	6 (4.0)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	5 (3.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	5 (3.3)	2 (1.3)	0	0
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152		BAT N=150	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Aspergillus test positive (アスペルギルス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Bacillus test positive (バチルス検査陽性)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Blood beta-D-glucan increased (血中β－Ｄ－グルカン増加)	1 (0.7)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1 (0.7)	0	0	0
Blood immunoglobulin G decreased (血中免疫グロブリンG減少)	1 (0.7)	0	0	0
Herpes simplex test positive (単純ヘルペス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Human rhinovirus test positive (ヒトライノウイルス検査陽性)	1 (0.7)	0	0	0
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Monocyte count decreased (単球数減少)	1 (0.7)	0	0	0
Troponin I increased (トロポニンＩ増加)	1 (0.7)	0	0	0
Weight increased (体重増加)	1 (0.7)	0	0	0
Fibrin D dimer increased (フィブリンDダイマー増加)	0	0	1 (0.7)	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased (脳性ナトリウム利尿ペプチド	0	0	1 (0.7)	0
Serum ferritin increased (血清フェリチン増加)	0	0	2 (1.3)	0
Weight decreased (体重減少)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.7)	2 (1.3)
Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Hyperlipidaemia (高脂血症)	2 (1.3)	0	0	0
Hypokalaemia (低カリウム血症)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypophosphataemia (低リン酸血症)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Iron overload (鉄過剰)	1 (0.7)	0	0	0
Dehydration (脱水)	0	0	1 (0.7)	0
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	0	0	1 (0.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	6 (3.9)	0	1 (0.7)	0
Arthritis (関節炎)	2 (1.3)	0	0	0
Arthralgia (関節痛)	1 (0.7)	0	0	0
Muscle spasms (筋痙縮)	1 (0.7)	0	0	0
Muscular weakness (筋力低下)	1 (0.7)	0	0	0
Myopathy (ミオパチー)	1 (0.7)	0	0	0
Pain in extremity (四肢痛)	0	0	1 (0.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
(びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫)				
Nervous system disorders (神経系障害)	12 (7.9)	4 (2.6)	6 (4.0)	2 (1.3)
Headache (頭痛)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
Dizziness (浮動性めまい)	2 (1.3)	0	0	0
Dysgeusia (味覚不全)	2 (1.3)	0	0	0
Encephalopathy (脳症)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
Basal ganglia haemorrhage (大脳基底核出血)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Guillain-Barre syndrome (ギラン・バレー症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	1 (0.7)	0	0	0
Presyncope (失神寸前の状態)	1 (0.7)	0	0	0
Hypoaesthesia (感覚鈍麻)	0	0	1 (0.7)	0
Neuralgia (神経痛)	0	0	1 (0.7)	0
Paraesthesia (錯感覚)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Psychomotor hyperactivity (精神運動亢進)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Tremor (振戦)	0	0	1 (0.7)	0
Psychiatric disorders (精神障害)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
Panic attack (パニック発作)	1 (0.7)	0	0	0
Confusional state (錯乱状態)	0	0	1 (0.7)	0
Hallucination (幻覚)	0	0	1 (0.7)	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	10 (6.6)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
Acute kidney injury (急性腎障害)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Haematuria (血尿)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Cystitis haemorrhagic (出血性膀胱炎)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
Pollakiuria (頻尿)	1 (0.7)	0	0	0
Renal failure (腎不全)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Renal impairment (腎機能障害)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Urinary retention (尿閉)	1 (0.7)	0	0	0
Renal tubular necrosis (腎尿細管壊死)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.7)	0	0	0
(生殖系および乳房障害)				
Prostatitis (前立腺炎)	1 (0.7)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (4.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
(呼吸器、胸郭および縦隔障害)				
Epistaxis (鼻出血)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Acute lung injury (急性肺損傷)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Idiopathic pneumonia syndrome (特発性肺炎症候群)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Pleural effusion (胸水)	1 (0.7)	0	0	0
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Lung consolidation (肺硬化)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Respiratory failure (呼吸不全)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (4.6)	0	0	0
(皮膚および皮下組織障害)				

Primary system organ class Preferred term	RUX N=152 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=150 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Petechiae (点状出血)	5 (3.3)	0	0	0
Dry skin (皮膚乾燥)	1 (0.7)	0	0	0
Erythema (紅斑)	1 (0.7)	0	0	0
Urticaria (蕁麻疹)	1 (0.7)	0	0	0
Vascular disorders (血管障害)	6 (3.9)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypertension (高血圧)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
Haematoma (血腫)	1 (0.7)	0	0	0
Subgaleal haematoma (帽状腱膜下血腫)	1 (0.7)	0	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
Primary system organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within primary system
Organ class in descending frequency, as reported in the all grades for the RUX treatment arm.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events occurring outside the on-randomized-treatment period are not summarized.
Treatment-related = Yes to investigational treatment, or to both and/or indistinguishable.
MedDRA version 22.1, CTCAE version 4.03.

4.1.2 D2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-D2301 試験

試験の標題

A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation

治験実施医療機関

計 329 医療機関（オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，インド，イスラエル，イタリア，日本，ヨルダン，韓国，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，サウジアラビア，スペイン，スイス，トルコ，イギリス，米国）

試験期間

2017 年 6 月 29 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で継続中

中間解析のデータカットオフ：2019 年 7 月 9 日［196 名（目標被験者数 324 名の 60.5%）が Cycle 7 Day 1（C7D1，1 サイクルは 28 日間）の評価を完了又はそれ以前に中止した時点］

主要解析のデータカットオフ：2020 年 5 月 8 日（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）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ステロイド抵抗性の中等症又は重症の慢性移植片対宿主病（GVHD）患者を対象に，C7D1 の奏効率（ORR）を指標として，ルキソリチニブ（RUX）と Best Available Therapy（現状で利用可能な最良の治療，BAT）の有効性を比較する。

主な副次目的

- 治療成功生存期間（FFS）を RUX と BAT で比較する。
- 修正版 LEE 症状スケール（mLSS）のスコアのベースラインから C7D1 までの変化を RUX と BAT で比較する。

その他の副次目的

- 最良総合効果（BOR）を推定する。
- C4D1 の ORR を推定する。
- 奏効期間（DOR）を評価する。

- 全生存期間（OS）を評価する。
- 非再発死亡（NRM）を評価する。
- 血液腫瘍の再発又は進行（MR）を評価する。
- C7D1 時点で副腎皮質ステロイドの 1 日量が 50%以上減量した被験者の割合を評価する。
- C7D1 時点ですべての副腎皮質ステロイドの漸減完了に成功した被験者の割合を評価する。
- 患者報告アウトカム（FACT-BMT 及び EQ-5D-5L）の変化を評価する。
- ステロイド抵抗性慢性 GVHD 患者における RUX の薬物動態（PK）を評価する。
- RUX と BAT の安全性を評価する。
- 医療資源の利用を評価する。

探索目的

- ベースライン時の変異及び遺伝子発現の状態を判定する。
- 悪性クローンの再発を判定する。
- サイトカイン，慢性 GVHD のバイオマーカー，及び免疫細胞のサブセットに対する RUX の影響を評価する。
- RUX の薬力学的マーカーとして，サイトカイン及び慢性 GVHD のバイオマーカーを探索する
- 青少年患者を対象に骨の発達のマーカーに対する RUX の影響を評価する。
- 全身療法の漸減完了後の慢性 GVHD の再発を検討する。
- 被験者の生活の質に対する RUX の効果を，患者の印象による変化（PGIC）及び患者の印象による重症度（PGIS）を用いて評価する。

試験方法

本試験は，12 歳以上でステロイド抵抗性の中等症又は重症の GVHD 患者を対象に，BAT を対照として RUX の有効性及び安全性を評価することを目的とした，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。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（Figure 4-1）。治療期完了前に早期中止した被験者は，39 サイクル終了まで長期生存確認調査を実施することとした。

試験開始後に治験実施計画書を改訂し，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て，中間解析を追加した。目標被験者数の 60%に当たる 194 名が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で中間解析，全被験者が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で主要解析を実施する計画とした。

同意を取得後，被験者のスクリーニング検査を実施し，適格性を確認した。すべての適格性が確認された被験者を C1D1 に RUX 又は BAT（以下，治験治療）に 1：1 の比でランダム化した。

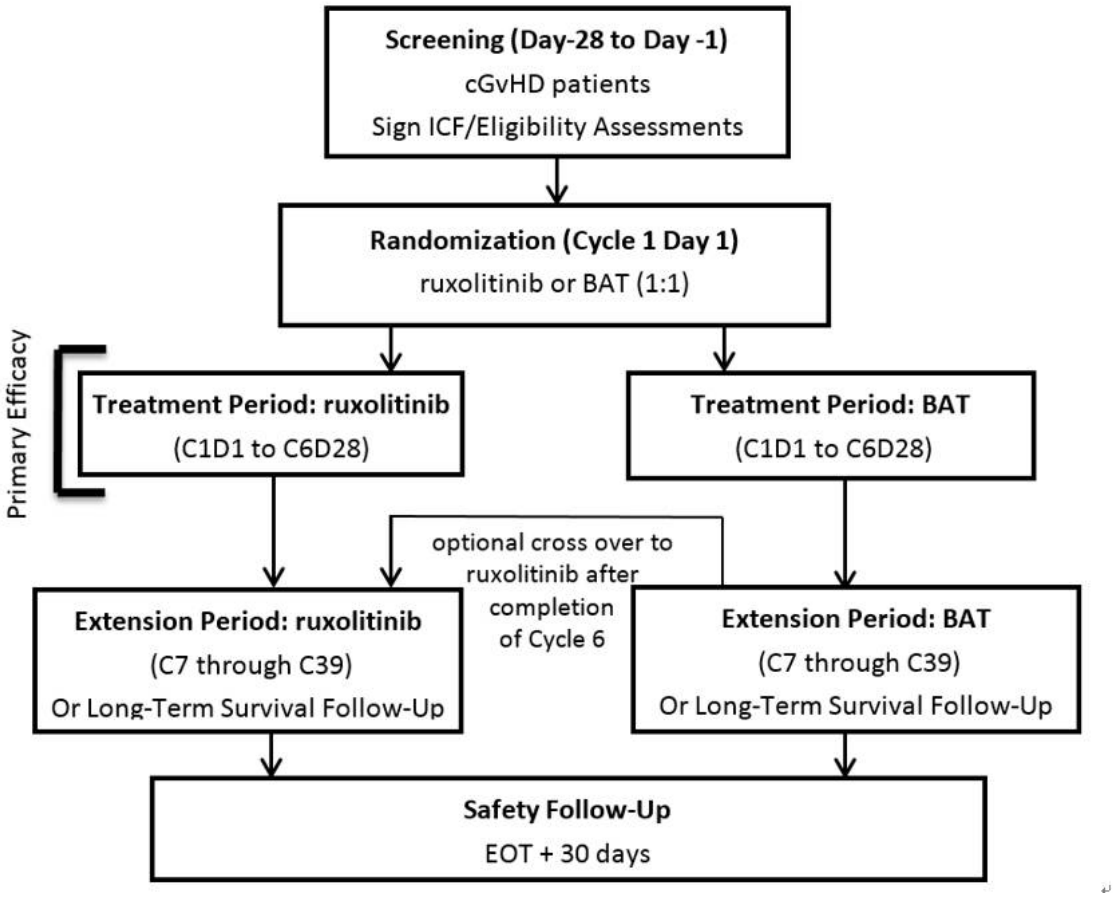
治験担当医師はランダム化前に BAT を選択した。ランダム化では慢性 GVHD の重症度（中等症，重症）を層別因子とした。

ランダム化された被験者は C1D1（基本ランダム化日と C1D1 は同日としたが，ランダム化後 72 時間までは許容された）に割り付けられた治験治療を開始した。他の慢性 GVHD 治療薬［副腎皮質ステロイド±CNI±全身療法（組入れ前から慢性 GVHD の予防目的で使用されていた場合に限る）］をスクリーニング期に使用していた場合は継続可とした。6 サイクルの治療完了後の C7D1 に有効性の主要評価が行われた。効果不十分等の投与中止基準（用量及び投与方法参照）に該当した被験者は治験治療を中止した。CR 又は PR を達成した被験者は，治験実施計画書で定めた用量漸減基準に従って，時期を問わず副腎皮質ステロイドの漸減が可能で，副腎皮質ステロイドの漸減完了後に CNI 及び RUX（いずれも C7D1 以降）の漸減が可能であった。治験治療，副腎皮質ステロイド，及び CNI を漸減完了した被験者は，規定の来院評価スケジュールに従って試験を継続し，慢性 GVHD の再発をモニタリングされた。

BAT 群の被験者は，効果不十分，BAT による許容できない毒性，慢性 GVHD 再燃のいずれかに該当した場合に C7D1 より前に新規全身療法の開始又は追加が可能であったが，その場合は治療失敗とみなされた。C7D1 以降はクロスオーバー基準（疾患進行，混合奏効，不変，BAT による許容できない毒性，又は慢性 GVHD 再燃）に該当する場合に RUX への切換え（クロスオーバー）を可としたが，新規全身療法の開始又は追加は不可とした。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 まで RUX を投与した。

CR 又は PR 達成以外の理由で Cycle 39 終了前に治験治療を中止した被験者に対して，RUX 又は BAT の最終投与後 30 日に安全性の追跡調査を行った。さらに，生存状況及び新たな慢性 GVHD 療法に関する長期追跡調査を約 3 ヵ月ごとに Cycle 39 終了まで行った。

Figure 4-1　　試験デザイン（D2301 試験）



Source：Figure 9-1
cGvHD = 慢性 GVHD，ICF = 同意取得，EOT = 投与終了時

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：324 名（各群 162 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 同意取得時に 12 歳以上の男女
- ドナー（適合する非血縁ドナー，兄弟姉妹，ハプロ一致ドナー等）から，骨髄，末梢血幹細胞，又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を受けた患者。ドナー，前処置の種類は問わない。
- 好中球絶対数 > 1000/mm^3 かつ血小板数 > 25,000/mm^3 であり，骨髄及び血小板の生着が確認された患者
- C1D1 前に NIH 基準（Jagasia et al. 2015）に従って中等症又は重症の慢性 GVHD と臨床的に診断された患者

  - 中等症の慢性 GVHD：スコア 2 の臓器（肺以外）が 1 つ以上ある，スコア 1 の臓器が 3 つ以上ある，又は肺のスコアが 1 である
  - 重症の慢性 GVHD：スコア 3 の臓器が 1 つ以上ある，又は肺のスコアが 2 又は 3 である
- 慢性 GVHD の治療として全身性又は局所副腎皮質ステロイドを投与中であるが，その投与期間は C1D1 の時点で 12 ヵ月未満で，なおかつ CNI 併用の有無にかかわらず，2014 年版 NIH 基準（Martin et al. 2015）により以下のとおり定義されるステロイド抵抗性慢性 GVHD の確定診断を受けている患者：
  - 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
    又は
  - 0.5 mg/kg/日のプレドニゾン連日投与又は> 1 mg/kg 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
    又は
  - 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
- 患者は，C1D1 に，治験実施計画書で規定した BAT の選択肢のうちいずれか 1 つのみの治療を受け入れなければならない（試験中の追加及び変更も可能であるが，使用できるのは規定の BAT のみとする）

主な除外基準

- 慢性 GVHD に対する全身療法を副腎皮質ステロイド ± CNI に加えて 2 種類以上実施している患者
- 副腎皮質ステロイド ± CNI 及び全身療法を漸減中止することなく活動性の急性 GVHD から慢性 GVHD に移行した患者
- 過去に急性 GVHD に対して JAK 阻害薬の投与を受けたことのある患者。ただし，CR 又は PR が達成され，C1D1 前 8 週間以上にわたって JAK 阻害薬の投与を受けていない場合は適格である。
- C1D1 前 6 ヵ月以内に同種幹細胞移植が失敗している患者
- 原疾患の悪性腫瘍の再発が認められる患者，又は同種幹細胞移植施行後の再発に対して治療が行われた患者
- 悪性腫瘍の再発予防の目的で予定外のドナーリンパ球輸注（DLI）が実施された後，ステロイド抵抗性慢性 GVHD を発症した患者。悪性腫瘍の再発管理のためではなく，移植手順の一部として計画された DLI が実施された患者は適格である。
- C1D1 前 7 日以内に，慢性 GVHD 以外の適応症に対してメチルプレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日を超える用量の副腎皮質ステロイド治療を受けた患者

用量及び投与方法

RUX 群，クロスオーバーした被験者

RUX は 5 mg 錠を 1 回 2 錠，1 日 2 回（BID，20 mg/日）経口投与した。RUX と関連ありと判断された有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合は，治験実施計画書で定めた用量調節基準に従い RUX を減量又は休薬（最長 21 日間）した（CNI 併用被験者でクレアチニン増加が認められた場合は RUX ではなく CNI を減量した）。RUX は 10 mg BID から 5 mg BID，5 mg QD の 2 段階で減量し，5 mg QD 未満への減量は禁止した。回復後は，事前の規定に従って再増量又は投与再開を可とした。10 mg BID 超への増量は禁止した。

BAT 群

BAT は，以下の既存療法の中から，治験担当医師がランダム化前に選択した。

- 体外循環式光化学療法（ECP），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），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，イブルチニブ

新規全身療法の開始又は追加，C7D1 以降の RUX 投与へのクロスオーバーについては試験方法参照。

投与中止基準

以下のいずれかに該当した場合，RUX 投与又は BAT を中止した。

- 慢性 GVHD 治療の効果不十分
- 原疾患の再発又は進行
- 免疫抑制剤の急速な漸減，予定外の DLI 投与，幹細胞増殖促進，化学療法，又は慢性 GVHD への作用が予期されるその他の治療を必要とする生着不全の徴候
- 21 日間を超える RUX 投与又は BAT の休薬
- 治験治療の中止を要する有害事象
- 妊娠
- 併用禁止薬の使用等，患者の安全に重大なリスクをもたらす治験実施計画書からの逸脱

RUX の用量調節の基準は治験実施計画書で規定されていたのに対し，BAT の用量調節は治験担当医師の判断に委ねられた。

投与（観察）期間

- 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：最長 132 週間）
- 安全性調査期：最終投与後 30 日

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。その他の評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

慢性 GVHD に対する治療効果は，NIH 基準（Lee et al. 2015）に基づき治験担当医師が判定した。ランダム化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，C7D1 で評価した同臓器のスコアを比較し，評価した。

- 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場合。
- 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（例：4～7 段階評価で 1 ポイント以上の改善，又は 10～12 段階評価で 2 ポイント以上の改善）が認められ，かつ，その他の臓器又は部位に進行がみられない場合。
- 効果不十分：不変，混合奏効，又は進行とする。
  - 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場合。
  - 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場合。
  - 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）が認められない場合。

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）主要評価項目

C7D1 の ORR

ORR は，奏効を達成した被験者の割合とする。奏効は，CR 又は PR を達成し，かつ効果不十分（早期進行，混合奏効，又は不変）に対し新規全身療法を開始又は追加していない場合と定義した。

（2）副次評価項目

主な副次評価項目

本試験では，有効性評価項目に関する各規制当局との相談の結果，米国以外のすべての地域では，第 1 の主な副次評価項目を FFS，第 2 の主な副次評価項目を mLSS とし，米国では，第 1 の主な副次評価項目を mLSS，第 2 の主な副次評価項目を FFS とした。

1）FFS

ランダム化日から以下の FFS イベントのいずれか早い時点までの期間と定義した。

- 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 の新規全身療法の開始又は追加

被験者にいずれのイベントも認められなかった場合，最後の連絡日（カットオフ日又はその前）で打ち切った。

2）C7D1 の mLSS 奏効率

mLSS 奏効率は，mLSS 奏効を達成した被験者の割合とする。mLSS での奏効は，mLSS を用いた合計症状スコア（TSS）がベースラインから臨床的に意味のある減少（7 ポイント以上の減少）を示した場合と定義した。

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン

慢性 GVHD の悪化（慢性 GVHD 再燃を含む），原疾患の再発又は進行に関する事象は有害事象としなかった。生着不全は有害事象として報告した。

PK

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 名で，Day 1 及び Day 15 の投与前，投与後 0.5，1.0，1.5，4，6 及び 9 時間に採血し（頻回サンプリング），血漿中 RUX 濃度を測定した。また Cycle 2，7 及び 39 の投与前及び投与後 1.5 時間でも採血した（少数点サンプリング）。その他の RUX 投与被験者（BAT を実施した後 RUX 投与にクロスオーバーした被験者を含む）では，Day 1，Day 15，Cycle 2，7 及び 39 に少数点サンプリングを実施した。血漿中濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：0.500 ng/mL）。

統計手法

（1）解析対象集団

- 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，割り付けられた治験治療別に解析した。
- Per-Protocol 集団（PPS）：FAS のうち，事前に規定した治験実施計画書からの重大な逸脱に該当した被験者を除く全被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験治療を 1 回以上実施された全被験者。実際に実施された治験治療（割り付けられた治験治療が 1 回以上実施された場合はその治験治療，割り付けられた治験治療が 1 回も実施されなかった場合は最初に実施された治験治療）に基づき解析した。

- クロスオーバー解析対象集団：BAT に割り付けられて BAT を実施された後，クロスオーバーして RUX を 1 回以上投与された全被験者。
- 薬物動態解析対象集団：評価可能な PK データを 1 時点以上有する全被験者。以下を満たす 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）。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。

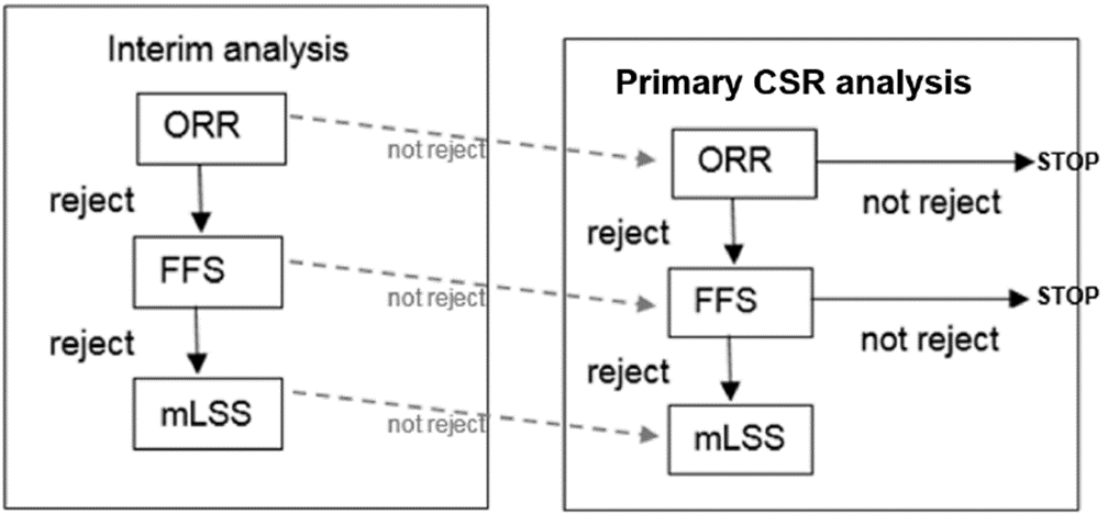
（2）有効性

本書で示した評価項目の統計手法を以下に示す。その他の評価項目の統計手法は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

試験開始後に治験実施計画書を改訂し，目標被験者数の 60%に当たる 194 名が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で中間解析を実施する計画とした。独立した CRO が中間解析を実施し，データモニタリング委員会（DMC）に結果を提供した。DMC が試験続行を勧告したことから，全被験者が C7D1 の評価を完了又はそれ以前に中止した時点で主要解析を実施した。

本試験では，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，Figure 4-2 に示したよう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。中間解析は α = 0.01176，主要解析は α = 0.01858 で検定を実施した。

Figure 4-2　　階層的検定手法（米国以外）



Source: Figure 9-4

ORR: overall response rate; FFS: Failure-free survival; mLSS refers to responder rate based on the modified Lee symptom score (mLSS)

1）主要評価項目

FAS を対象に C7D1 の ORR を群間比較した。以下の仮説を検証した。

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 重症度：中等症，重症）で層別化した Cochrane-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い，片側 p 値，オッズ比，及び 95% Wald 信頼区間を示した。併せて，C7D1 の 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。

以下のいずれかに該当する被験者は非奏効とした。

- C7D1 の慢性 GVHD 治療効果判定が欠測
- C7D1 に CR 又は PR と判定されなかった
- C7D1 評価前に慢性 GVHD に対する新規全身療法を開始又は追加

補助的解析として，PPS を対象に，同じ解析手法で主要評価項目を評価した。

2）主な副次評価項目

第 1 の主な副次評価項目：治療成功生存期間（FFS）

FAS を対象に FFS を群間比較した。以下の仮説を検証した。

H_{02}: $\theta_2 \geq 1$ vs. H_{A2}: $\theta_2 < 1$

（θ_2 は FFS のハザード比：RUX 群／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，重症）で層別化した片側ログランク検定を用いた。

補助的解析として，Kaplan-Meier 法を用いて FFS の分布を推定し，Kaplan-Meier 曲線，中央値，及び各評価時点の FFS 率と 95% CI を群別に示した。併せて，層別 Cox モデルを用いて算出したハザード比及び 95% CI を示した。さらに，累積発生関数を用い，各評価時点での各 FFS イベントの発現率（3 つの FFS イベントのうち他の 2 つの FFS イベントを競合リスクとして考慮）と 95% CI を群別に示した。

第 2 の主な副次評価項目：修正版 LEE 症状スケール（mLSS）奏効率

FAS を対象に C7D1 での mLSS 奏効率を群間比較した。以下の仮説を検証した。

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

（RR_{rux}：RUX 群の C7D1 の mLSS 奏効率，RR_{BAT}：BAT 群の C7D1 の mLSS 奏効率）

群間比較には，ランダム化層別因子（慢性 GVHD 重症度：中等症，重症）で層別化した CMH 検定を用いて，片側 p 値，オッズ比，及び 95% CI を示した。併せて，mLSS 奏効率と 95% CI を群別に示した。

以下のいずれかに該当する被験者は非奏効とした。

- ベースライン又は C7D1 のいずれかで TSS 算出に必要なデータが欠測又は不十分
- C7D1 に臨床的に意味のある TSS の減少が認められない

- 慢性 GVHD に対する新規全身療法を開始又は追加

（3）安全性

C7D1 以降は BAT から RUX へのクロスオーバーを可としたことから，C7D1 までのデータと主要解析のデータカットオフまでのデータについて，SAF を対象として解析した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は，MedDRA の SOC 別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。データカットオフまでの集計では，有害事象及び重篤な有害事象について，治験治療の曝露期間で調整した有害事象発現率（EAIR）も算出した。EAIR は 100 人年あたりの有害事象発現被験者数であり，［有害事象の発現被験者数／曝露期間の合計（人年）］× 100 により算出した。治験治療との関連性で「関連あり」，「関連あり：治験治療」，又は「関連あり：治験治療，他の慢性 GVHD 治療薬の両方又は判別不可能」と分類された有害事象を副作用とした。有害事象の重症度は CTCAE version 4.03 に基づき評価した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査）は CTCAE version 4.03 に基づき，ベースライン値と治験治療下の最悪グレードを比較するシフトテーブルを作成した。バイタルサインは，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を要約した。

（4）PK

ノンコンパートメント解析法により Cmax，Tmax，AUC，T1/2，CL/F 等の PK パラメータを算出し，これらのパラメータ値及びトラフ濃度等の血漿中濃度の記述統計量を算出した。

試験成績

本書では，特記しない限り，主要解析のデータを提示した。

被験者の内訳

本試験では，404 名がスクリーニングされ，そのうち 329 名が RUX 群又は BAT 群にランダム化された（RUX 群 165 名，BAT 群 164 名，以下同順）（Table 14.1-1.3）。329 名のうち，治験治療が実施されなかった BAT 群 6 名を除く 323 名に治験治療が 1 回以上実施された。ランダム化された 329 名で，割り付けられた治験治療を中止した被験者の割合は RUX 群で BAT 群よりも低かった（49.7%，74.4%）。中止理由の内訳は RUX 群では有害事象（17.0%，4.9%），効果不十分（14.5%，42.7%）の順に多く，BAT 群では効果不十分（14.5%，42.7%），治験担当医師の判断（2.4%，8.5%）の順に多かった。主要解析データカットオフ時点で 125 名（RUX 群 83 名，BAT 群 42 名）が治験治療を実施中であった（Table 14.1-1.1）。

6 サイクルの治療を完了後，BAT 群の 61 名（37.2%）が RUX へクロスオーバーした。主要解析データカットオフ時点で 61 名中 15 名（24.6%）が RUX のクロスオーバー治療を中止し，46 名（75.4%）が治療継続中であった。中止理由は有害事象及び効果不十分（各 4 名）が最も多かった（Table 14.1-1.1，Table 14.1-1.2）。

解析したデータセット

ランダム化された 329 名（RUX 群 165 名，BAT 群 164 名，以下同順）全員を FAS に含めた。FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱又は未投与があった 141 名を除く 188 名（96 名，92 名）を PPS に含めた。PPS から除外した理由は，RUX 群ではステロイド抵抗性慢性 GVHD 基準への抵触（13.3%，14.0%），併用禁止薬の使用（10.9%，15.9%）の順に多く，BAT 群では併用禁止薬の使用（10.9%，15.9%），ステロイド抵抗性慢性 GVHD 基準への抵触（13.3%，14.0%）の順に多かった。SAF は，ランダム化された 329 名のうち治験治療を実施されなかった 6 名を除く 323 名（165 名，158 名）とした（Table 14.1-1.1，Table 14.1-5.1，Table 14.1-5.2）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的特性に群間で不均衡はみられなかった。全体の年齢の中央値（最小値～最大値）は 49.0（12.0～76.0）歳であった。性別は男性が 61.1%，人種は White が 75.4%，Asian が 16.4%を占めた。青少年（ベースライン時に 12 歳以上 18 歳未満）は 12 名であった（Table 14.1-6.1）。

同種造血幹細胞移植に至った原疾患に群間で不均衡はみられなかった。全体の 9 割以上で原疾患は悪性であり，疾患群はいずれの群も白血病又は骨髄異形成症候群が最も多かった（RUX 群 73.3%，BAT 群 74.4%，以下同順）。疾患名はいずれの群も急性骨髄性白血病（35.8%，37.2%）が最も多く，次いで急性リンパ芽球性白血病（17.6%，14.0%），骨髄異形成症候群（14.5%，12.2%）の順に多かった。移植予後の CIBMTR リスク分類は，高リスクが全体の 24.6%，中リスクが 27.4%，低リスクが 26.7%，不明が 21.0%を占めた（Table 14.1-7.1）。

移植関連の特性に群間で不均衡はみられなかった。造血細胞移植併存疾患指数（HCT-CI）は，被験者の大部分（74.2%）で 0～2 と低かった。移植前処置の種類は，強度の高い前処置である骨髄破壊的前処置を受けた被験者の割合（58.8%，55.5%），強度の低い前処置を受けた被験者の割合（骨髄非破壊的前処置：13.3%，14.6%，強度減弱前処置：27.3%，29.9%）ともに群間で同程度であった。全体で 37 名が T 細胞除去を実施していた（Table 14.1-7.2，5.3.5.3-5-Table 3.3-1.1）。主な幹細胞源は末梢血であった（85.5%，79.9%）。HLA 適合ドナーからの移植は RUX 群で 71.3%，BAT 群で 76.0%であり，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。有核細胞数の中央値（最小値～最大値）は RUX 群で 56.7×10^7（0.4～28570.0）NC/kg，BAT 群で 32.4×10^7（0.1～9602.0）NC/kg であった（Table 14.1-7.2，Table 14.1-7.3）。

ベースライン時に CRF に入力されたステロイド抵抗性の慢性 GVHD の重症度は，中等症が各群で約 4 割（41.2%，44.5%），重症が約 6 割（58.8%，54.9%）であり，群間で不均衡はなかった。慢性 GVHD の初回診断からステロイド抵抗性慢性 GVHD の診断までの期間は群間で同程度であり，全体での中央値（最小値～最大値）は 111.00（2.0～2009.0）日であった。ステロイド抵抗性の診断理由は，いずれの群でも「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」が最も多く（37.6%，44.5%），「漸減を 2 回試みたもの

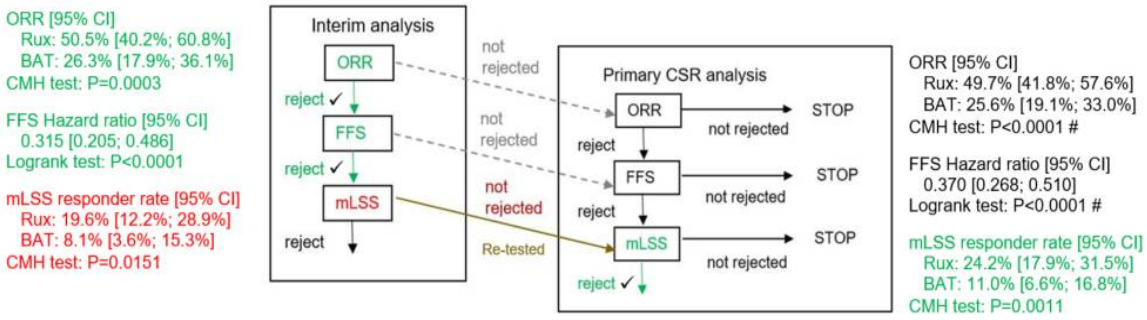
の，プレドニゾンを 0.25 mg/kg/日超に増量（又は同等量に増量）する必要がある（ステロイド依存性）」は全体の 28.6%であった。慢性 GVHD に対する全身療法の前治療は，ステロイド単独（42.4%，49.4%）が最も多く，次いでステロイド＋CNI（41.2%，42.1%）であり，群間で同程度であった（Table 14.1-7.4）。

有効性の結果

2019 年 7 月 9 日をデータカットオフ日として 196 名のデータに基づき有効性に関する中間解析を実施し，20[redacted]年 [redacted]月に DMC が開催された。その結果，DMC が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 329 名のデータに基づき有効性に関する主要解析を実施した。

主要解析時点で，ノバルティス社で中間解析の結果をあらためて確認したところ，DMC 解析と同様の結果が得られた。Figure 4-3 に示す閉手順で統計学的検定を実施した結果，ORR と FFS は中間解析で帰無仮説が棄却されたが（ORR：p = 0.0003，FFS：p < 0.0001），mLSS は中間解析時点では帰無仮説は棄却されず，主要解析で帰無仮説が棄却された（mLSS：p = 0.0011）。各時点で使用された α は中間解析では 0.01176，主要解析では 0.01858 であった。

Figure 4-3　　階層的検定の手順及び結果（米国以外）



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

（1）主要評価項目

C7D1 の奏効率（ORR）

ORR は奏効した被験者の割合とした。奏効は，CR 又は PR を達成し，かつ効果不十分（早期進行，混合奏効，又は不変）に対し新規全身治療を開始又は追加していない場合と定義した。

中間解析時点（N = 196）での C7D1 の ORR（95% CI）は，RUX 群で 50.5%（40.2%，60.8%），BAT 群で 26.3%（17.9%，36.1%）であり，RUX 群で BAT 群に比べて有意に高く，BAT 群に対する RUX 群の優越性が確認された（オッズ比：2.98，95% CI：1.62，5.48，片側 p = 0.0003，層別

化 CMH 検定，片側有意水準＝0.01176）（Figure 4-3，Table 14.2-1.1.1ia）。また，主要解析時点（N＝329）でも，C7D1 の ORR（95% CI）は RUX 群 49.7%（41.8%，57.6%）で BAT 群 25.6%（19.1%，33.0%）に比べて高く（オッズ比：2.99，95% CI：1.86，4.80）（Table 4-1），中間解析と同様の結果であった。

Table 4-1　　C7D1 の ORR（D2301 試験，FAS，主要解析）

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

PPS（N＝188）を対象とした補助的解析の結果は，FAS を対象とした主要解析の結果と同様であった（オッズ比：4.08，95% CI：2.16，7.69）（Table 14.2-1.1.2）。

青少年被験者では，RUX 群の 4 名中 3 名，BAT 群の 8 名中 2 名が C7D1 時点で PR を達成した。（Listing 16.2.3-2.1，Listing 16.2.6-1.2）。

（2）主な副次評価項目

1）治療成功生存期間（FFS）

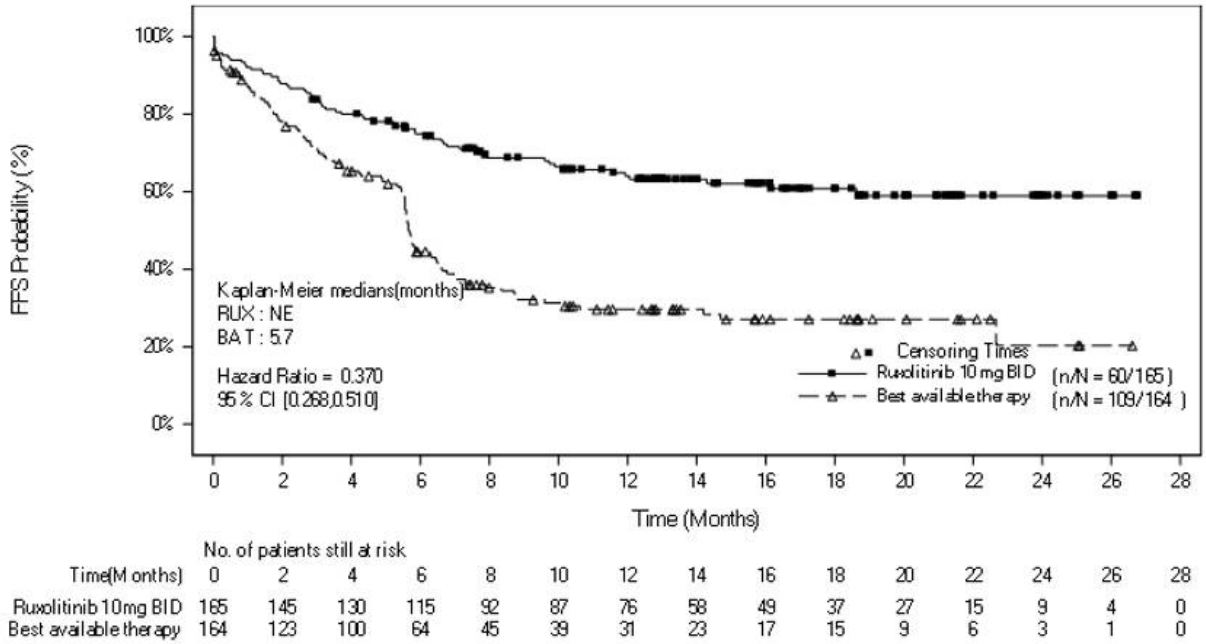
FFS は，ランダム化日から，FFS イベント（原疾患の再発，進行又は原疾患による死亡，NRM，又は慢性 GVHD の新規全身療法の開始又は追加）のいずれか早い時点までの期間とした。

中間解析時点（N＝196）の FFS イベント数は RUX 群で 33 件，BAT 群で 67 件であった。Kaplan-Meire 法で推定した FFS の中央値（95% CI）は RUX 群で中央値に到達せず（11.9 ヵ月，NE），BAT 群で 5.6（4.5，5.8）ヵ月であり，群間に有意な差がみられた（片側 $p < 0.0001$，層別

化ログランク検定，片側有意水準＝0.01176）。また層別 Cox モデルで推定した BAT 群に対する RUX 群のハザード比（95% CI）は 0.315（0.205，0.486）であり，RUX は FFS イベント発現リスクを 68%低下させた。（Figure 4-3，Table 14.2-1.2.1ia）。

主要解析時点（N＝329）でも，BAT 群に対する RUX 群のハザード比（95% CI）は 0.370（0.268，0.510）であり，RUX は FFS イベント発現リスクを 63%低下させた。中間解析と同様の結果であった。ランダム化後 6 ヵ月の FFS 率（95% CI）は，RUX 群［74.89%（67.48%，80.85%）］で BAT 群［44.46%（36.46%，52.14%）］に比べて高く，同様の傾向がランダム化後 24 ヵ月まで認められた（Table 14.2-1.2.1，Figure 4-3，Figure 4-4，Figure 4-5）。

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



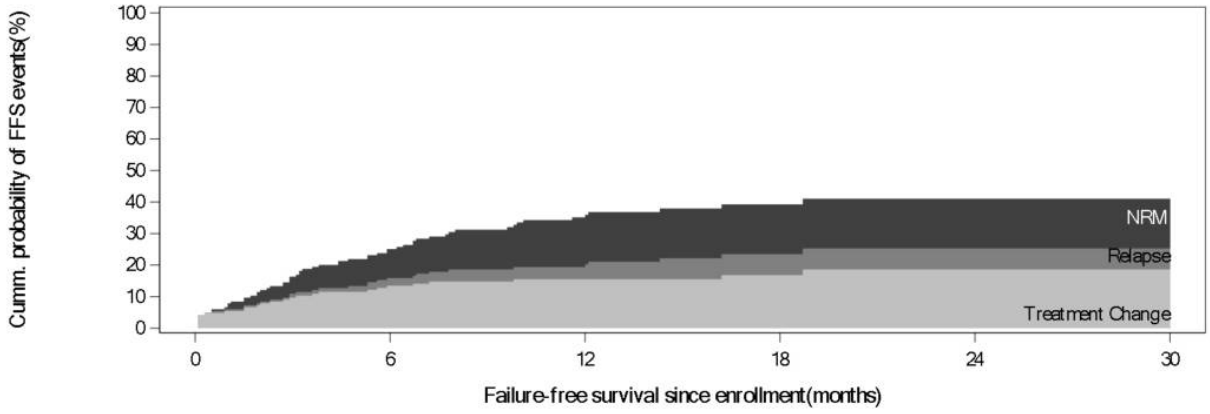
No. of patients still at risk

Time(Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ruxolitinib 10mg BID	165	145	130	115	92	87	76	58	49	37	27	15	9	4	0
Best available therapy	164	123	100	64	45	39	31	23	17	15	9	6	3	1	0

Source: Figure 14.2-1.2.2

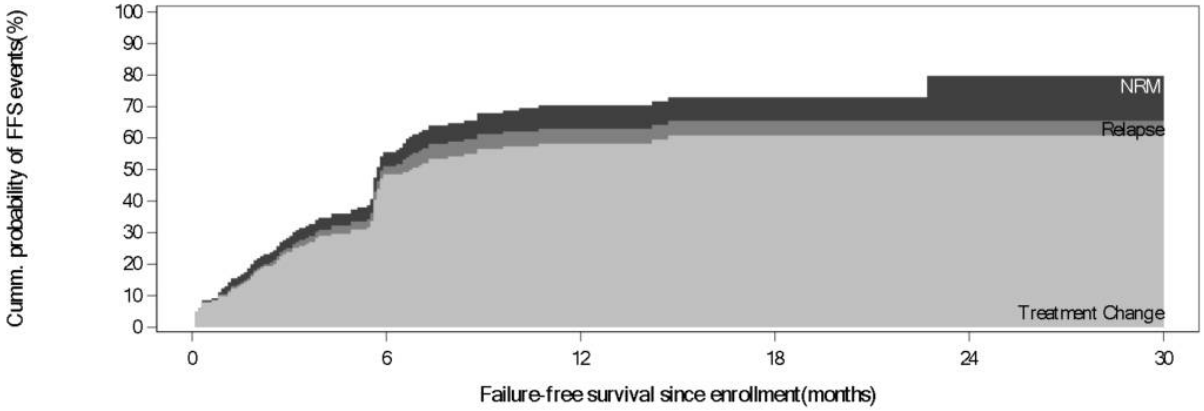
Figure 4-5　　FFS（D2301 試験，FAS，主要解析）

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

2）修正版 LEE 症状スケール（mLSS）に基づく奏効率

mLSS 奏効率は，mLSS 奏効を達成した被験者の割合とする。mLSS での奏効は，mLSS を用いた合計症状スコア（TSS）がベースラインから臨床的に意味のある減少（7 ポイント以上の減少）を示した場合と定義した。

中間解析時点（N = 196）での C7D1 の mLSS 奏効率（95% CI）は，RUX 群で 19.6%（12.2%, 28.9%），BAT 群で 8.1%（3.6%, 15.3%）であり，RUX 群で BAT 群に比べて高かったが，有意な差はみられなかった（オッズ比：2.80，95% CI：1.15，6.77，片側 p = 0.0151，層別化 CMH 検定，片側有意水準 = 0.01176）（Figure 4-3，Table 14.2-1.3.1ia）。主要解析時点（N = 329）での C7D1 の mLSS 奏効率（95% CI）は，RUX 群 24.2%（17.9%，31.5%）で BAT 群 11.0%（6.6%, 16.8%）に比べて有意に高く，BAT 群に対する RUX 群の優越性が確認された（オッズ比：2.62, 95% CI：1.42，4.82，片側 p = 0.0011，層別化 CMH 検定，片側有意水準 = 0.01858）（Figure 4-3, Table 4-2）。

Table 4-2　　C7D1 の 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: Table 14.2-1.3.1
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.
Subjects with change of or addition of new systemic cGVHD treatment are counted as non-responders irrespective of the TSS value.
Odds ratio and 95% CI are calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

（3）COVID-19 パンデミックの影響

本試験の有効性評価に対する 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 の慢性 GVHD 治療効果判定が欠測した。しかし，3 名中 2 名は C7D1 より前に慢性 GVHD に対する新規全身療法を開始していたことから，C7D1 の治療効果判定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 の治療効果判定が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，治験実施計画書の規定に基づき非奏効と判定された。

安全性の結果

C7D1 までの集計結果及び主要解析のデータカットオフまでの集計結果を RUX 群，BAT 群別に示す。クロスオーバーした被験者の集計結果は，死亡を除き，第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）治験治療の曝露状況

C7D1 までの治験治療への曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 25.6（0.7～25.6）週，BAT 群が 24.0（0.6～25.6）週であり，群間で同程度であった（Table 14.3-1.1）。

データカットオフまでの治験治療への曝露期間の中央値（最小値～最大値）は RUX 群が 41.3（0.7～127.3）週，BAT 群が 24.1（0.6～108.4）週であり，RUX 群で BAT 群に比べて長かった。総曝露期間は RUX 群（1748.0 人月）で BAT 群（1061.8 人月）に比べて長かった（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

C7D1 まで及びデータカットオフまでの有害事象の発現状況をそれぞれ Table 4-3 及び Table 4-4 に示す。

Table 4-3　有害事象の発現状況（D2301 試験，SAF，C7D1 まで）

	RUX N=165 n (%)	BAT N=158 n (%)
有害事象	161 (97.6)	145 (91.8)
副作用 a)	104 (63.0)	45 (28.5)
Grade 3 以上の有害事象 b)	94 (57.0)	91 (57.6)
治験治療下の死亡 c)	13 (7.9)	9 (5.7)
死亡に至った有害事象	12 (7.3)	8 (5.1)
重篤な有害事象	55 (33.3)	58 (36.7)
投与中止に至った有害事象	27 (16.4)	11 (7.0)
用量調節又は休薬に至った有害事象	62 (37.6)	26 (16.5)
治療を要した有害事象	138 (83.6)	131 (82.9)

Source: Table 14.3.1-1.1, Table 14.3.1-2.1, Table 14.3.1-2.4
CTCAE version 4.03.
最終投与後 30 日までに発現した事象を集計した。
a) 治験治療との関連性で「関連あり」，「関連あり：治験治療」，又は「関連あり：治験治療，他の慢性 GVHD 治療薬の両方又は判別不可能」と分類された有害事象
b) 同一の被験者が複数の重症度で同一の有害事象を発現した場合，最悪 Grade でカウントした。
c) CRF の死亡ページに記録された，最終投与後 30 日までの死亡

Table 4-4　有害事象の発現状況（D2301 試験，SAF，データカットオフまで）

	RUX N=165 n (%)	BAT N=158 n (%)
有害事象	162 (98.2)	146 (92.4)
副作用 a)	112 (67.9)	48 (30.4)
Grade 3 以上の有害事象 b)	109 (66.1)	93 (58.9)
治験治療下の死亡 c)	16 (9.7)	11 (7.0)
死亡に至った有害事象	15 (9.1)	10 (6.3)
重篤な有害事象	72 (43.6)	63 (39.9)
投与中止に至った有害事象	34 (20.6)	14 (8.9)

	RUX N=165 n (%)	BAT N=158 n (%)
用量調節又は休薬に至った有害事象	71 (43.0)	29 (18.4)
治療を要した有害事象	147 (89.1)	135 (85.4)

Source: Table 14.3.1-1.15, Table 14.3.1-2.2, Table 14.3.1-2.5
CTCAE version 4.03.
最終投与後 30 日までに発現した事象を集計した。
a) 治験治療との関連性で「関連あり」，「関連あり：治験治療」，又は「関連あり：治験治療，他の慢性 GVHD 治療薬の両方又は判別不可能」と分類された有害事象
b) 同一の被験者が複数の重症度で同一の有害事象を発現した場合，最悪 Grade でカウントした。
c) CRF の死亡ページに記録された，最終投与後 30 日までの死亡

1）有害事象

- C7D1 までの集計

全有害事象発現率は群間で同程度であった（RUX 群 97.6%，BAT 群 91.8%，以下同順）（Table 14.3.1-1.1）。いずれかの群で発現率が 30%以上であった SOC 別有害事象は，感染症および寄生虫症，臨床検査，血液およびリンパ系障害，代謝および栄養障害，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害であった。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別有害事象は，臨床検査，血液およびリンパ系障害であった。いずれかの群で発現率が 15%以上であった PT 別有害事象は，貧血（29.1%，12.7%），高血圧（15.8%，12.7%），発熱（15.8%，9.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（15.2%，4.4%）であった（Table 14.3.1-1.3）。

- データカットオフまでの集計

全有害事象発現率は群間で同程度であった（98.2%，92.4%）（Table 14.3.1-1.15）。いずれかの群で発現率が 30%以上であった SOC 別有害事象は，感染症および寄生虫症，臨床検査，血液およびリンパ系障害，代謝および栄養障害，呼吸器，胸郭および縦隔障害，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，筋骨格系および結合組織障害であった。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別有害事象は，臨床検査，血液およびリンパ系障害であった。いずれかの群で発現率が 15%以上であった PT 別有害事象は，貧血（32.1%，13.9%），発熱（20.0%，10.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17.6%，4.4%），高血圧（17.6%，13.3%），血中クレアチニン増加（15.8%，4.4%），下痢（15.8%，15.8%），肺炎（15.8%，13.3%）であった。（Table 4-5，Table 14.3.1-1.16）。

全有害事象の EAIR は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（1055.9，863.3）。いずれかの群で EAIR が 20 以上であった PT 別有害事象は，貧血（42.9，23.3），発熱（24.4，17.3），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（21.4，6.9），高血圧（20.8，22.4），下痢（19.0，26.8），肺炎（17.5，21.2），悪心（13.1，21.8），低カリウム血症（9.4，22.0）であった（Table 14.3.1-1.27）。

2）副作用

- C7D1 までの集計

全副作用発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（63.0%，28.5%）（Table 14.3.1-1.1）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別副作用は，血液およびリンパ系障害，感染症および寄生虫症，臨床検査であった。RUX 群で発現率が 5%以上であった PT 別副作用は，貧血，好中球減少症，血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板数減少，肺炎，血中クレアチニン増加であった（Table 14.3.1-1.4）。

- データカットオフまでの集計

全副作用発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（67.9%，30.4%）（Table 14.3.1-1.15）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 10%以上高かった SOC 別副作用は，血液およびリンパ系障害，感染症および寄生虫症，臨床検査であった。RUX 群で発現率が 5%以上であった PT 別副作用は，貧血，好中球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板減少症，肺炎，血小板数減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加であった（Table 4-6，Table 14.3.1-1.17）。

3）重症度別の有害事象

- C7D1 までの集計

Grade 3 以上の有害事象発現率は群間で同程度であった（57.0%，57.6%）。いずれかの群で発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，貧血（12.7%，7.6%），血小板減少症（10.3%，5.7%）であった（Table 14.3.1-1.3）。

- データカットオフまでの集計

Grade 3 以上の有害事象発現率は RUX 群で 66.1%，BAT 群 58.9%であった。いずれかの群で発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，貧血（15.2%，7.6%），肺炎（13.3%，10.1%），好中球減少症（12.1%，3.8%），血小板減少症（11.5%，5.7%）であった（Table 14.3.1-1.16）。Grade 3 以上の有害事象の EAIR は RUX 群で BAT 群に比べて低かった（123.7，149.0）（Table 14.3.1-1.27）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

- C7D1 までの集計

RUX 群の 165 名中 13 名（7.9%），BAT 群の 158 名中 9 名（5.7%）が治験治療の最終投与後 30 日までに死亡した。最も多かった死因はいずれの群も対象疾患（慢性 GVHD）（RUX 群：12 名，7.3%，BAT 群：6 名，3.8%）であり，その他の死因は RUX 群で全身健康状態悪化，BAT 群で肺炎，敗血症，全身性感染（各 1 名，0.6%）であった。（Table 14.3.1-2.1）。

死亡に至った重篤な有害事象の発現率は群間で同程度であった（7.3%，5.1%）。いずれの群でも最も多く認められた PT 別事象は肺炎（RUX 群：5 名，3.0%，BAT 群：3 名，1.9%）であった（Table 14.3.1-2.4）。

- データカットオフまでの集計

RUX 群の 165 名中 16 名（9.7%），BAT 群の 158 名中 11 名（7.0%）が治験治療の最終投与後 30 日までに死亡した。最も多かった死因はいずれの群も対象疾患（慢性 GVHD）（RUX 群：14 名，8.5%，BAT 群：7 名，4.4%）であり，その他の死因のうち C7D1 以降に報告されたものは，RUX 群でシュードモナス性敗血症，BAT 群で呼吸不全（各 1 名，0.6%）であった（Table 14.3.1-2.2）。

死亡に至った重篤な有害事象の発現率は群間で同程度であった（9.1%，6.3%）。いずれの群でも最も多く認められた PT 別事象は肺炎（RUX 群：5 名，3.0%，BAT 群：3 名，1.9%）であった（Table 14.3.1-2.5）。

- クロスオーバーした被験者の集計

クロスオーバーした被験者の 61 名中 3 名（4.9%）がクロスオーバー後の RUX 投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した。死因は 2 名が対象疾患（慢性 GVHD），1 名が頭蓋内出血であった（Table 14.3.1-2.3）。

2）重篤な有害事象

- C7D1 までの集計

重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 33.3%，BAT 群で 36.7%であった。いずれかの群で発現率が 2%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，肺炎（7.9%，8.2%），発熱（4.8%，1.9%），下気道感染（2.4%，0%），気管支肺アスペルギルス症（1.2%，2.5%）であった（Table 14.3.1-1.5）。

重篤な副作用の発現率は RUX 群で 16.4%，BAT 群で 10.1%であった。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 5%以上高かった SOC 別の重篤な副作用は，感染症および寄生虫症（12.7%，5.1%）であった（Table 14.3.1-1.6）。

- データカットオフまでの集計

重篤な有害事象の発現率は RUX 群で 43.6%，BAT 群で 39.9%であり，C7D1 までの発現率と比較して曝露期間の延長に伴い若干増加した。いずれかの群で発現率が 2%以上であった PT 別の事象は，肺炎（12.7%，8.9%），発熱（6.7%，2.5%），下気道感染（2.4%，0.6%），気管支肺アスペルギルス症（1.2%，2.5%）であった（Table 14.3.1-1.18）。重篤な有害事象の EAIR は RUX 群で BAT 群に比べて低かった（60.3，76.6）（Table 14.3.1-1.28）。

重篤な副作用の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（21.2%，10.1%）。RUX 群で BAT 群に比べて発現率が 5%以上高かった SOC 別の重篤な副作用は，感染症および寄生虫症（16.4%，5.1%）であった（Table 14.3.1-1.19）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

- C7D1 までの集計

治験治療の中止に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（16.4%，7.0%）。RUX 群で発現率が 2%以上（165 名中 3 名超）であった事象は肺炎（4.8%，1.3%）であ

った。BAT 群では，158 名中 2 名に発現した肺炎を除き，いずれの事象も 1 名での発現であった（Table 14.3.1-1.7）。

- データカットオフまでの集計

治験治療の中止に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（20.6%，8.9%）。RUX 群で発現率が 2%以上（165 名中 3 名超）であった事象は肺炎（5.5%，1.3%）であった。BAT 群では，158 名中 2 名に発現した肺炎を除き，いずれの事象も 1 名での発現であった（Table 14.3.1-1.21）。

2）用量調節又は休薬に至った有害事象

- C7D1 までの集計

用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（37.6%，16.5%）。RUX 群で多く認められた事象は貧血（7.9%，0.6%），血中クレアチニン増加（6.1%，0%）であり，BAT 群では 158 名中 3 名に発現した悪心及び発熱を除き，いずれの事象も 2 名以下での発現であった（Table 14.3.1-1.8）。

- データカットオフまでの集計

用量調節又は休薬に至った有害事象の発現率は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（43.0%，18.4%）。RUX 群で多く認められた事象は貧血（9.1%，0.6%），好中球減少症（7.3%，1.3%），血中クレアチニン増加（6.1%，0%），肺炎（4.8%，0.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.2%，0%）であった（Table 14.3.1-1.22）。

3）治療を要した有害事象

- C7D1 までの集計

治療を要した有害事象の発現率は群間で同程度であった（83.6%，82.9%）。いずれかの群で発現率が 10%以上であった事象は，高血圧（12.7%，9.5%），肺炎（9.7%，12.0%），貧血（11.5%，7.0%），発熱（11.5%，8.2%）であった（Table 14.3.1-1.9）。

- データカットオフまでの集計

治療を要した有害事象の発現率は群間で同程度であった（89.1%，85.4%）。いずれかの群で発現率が 10%以上であった事象は C7D1 までに多く認められた発熱（15.8%，9.5%），肺炎（15.2%，12.7%），貧血（15.2%，8.2%），高血圧（13.9%，9.5%）に加えて，低カリウム血症（6.1%，12.0%），下痢（5.5%，10.1%）であった（Table 14.3.1-1.23）。

4）臨床的に注目すべき有害事象

以下の臨床的に注目すべき有害事象について，関連する事象をグループ化して集計した結果を示す。

- 感染症
  - C7D1 までの集計：「感染症（結核を除く）」の発現率はいずれの群でも高かった（62.4%，58.2%）（Table 14.3.1-1.11）。いずれかの群で発現率が 5%以上であった PT 別事象は，肺炎（10.9%，12.7%），上気道感染（8.5%，8.2%），尿路感染（6.7%，3.2%），

上咽頭炎（6.1%，3.8%），サイトメガロウイルス感染再燃（5.5%，8.2%），BK ウイルス感染（5.5%，1.3%）であった（Table 14.3.1-1.12）。

- データカットオフまでの集計：「感染症（結核を除く）」の発現率はいずれの群でも高かった（発現率：72.1%，65.8%，EAIR：169.0，185.0）（Table 14.3.1-1.24，5.3.5.3-4-Table 2.1-12.10）。いずれかの群で発現率が 5%以上であった PT 別事象は，肺炎（15.8%，13.3%），上気道感染（10.9%，9.5%），インフルエンザ（9.1%，7.0%），上咽頭炎（9.1%，5.7%），尿路感染（7.9%，5.1%），結膜炎（6.7%，3.8%），サイトメガロウイルス感染再燃（5.5%，8.9%），BK ウイルス感染（5.5%，1.3%）であった（Table 14.3.1-1.25）。

- 血球減少
  - C7D1 までの集計：「赤血球減少症（貧血）」（29.7%，12.7%），「血小板減少症」（21.2%，14.6%），「白血球減少症」（18.8%，13.9%）は，いずれも RUX 群で BAT 群に比べて発現率が高く，その傾向は「赤血球減少症（貧血）」が最も顕著であった（Table 14.3.1-1.11）。いずれかの群で発現率が 5%以上であった PT 別事象は，貧血（29.1%，12.7%），血小板減少症（10.9%，8.9%），血小板数減少（10.3%，5.7%），好中球減少症（10.9%，5.1%）であった（Table 14.3.1-1.12）。
  - データカットオフまでの集計：「赤血球減少症（貧血）」（発現率：32.1%，13.9%，EAIR：43.0，23.3），「白血球減少症」（発現率：23.6%，14.6%，EAIR：29.0，23.8），「血小板減少症」（発現率：23.0%，15.8%，EAIR：27.4，26.3）は，いずれも RUX 群で BAT 群に比べて発現率が高く，その傾向は「赤血球減少症（貧血）」が最も顕著であった（Table 14.3.1-1.24，5.3.5.3-4-Table 2.1-12.01～Table 2.1-12.03）。いずれかの群で発現率が 5%以上であった PT 別事象は，貧血（32.1%，13.9%），好中球減少症（13.9%，5.1%），白血球減少症（5.5%，1.3%），血小板減少症（12.1%，8.9%），血小板数減少（10.9%，7.0%）であった（Table 14.3.1-1.25）。
- 出血性事象
  - C7D1 までの集計：「出血性事象」の発現率は群間で同程度であった（11.5%，14.6%）（Table 14.3.1-1.11）。PT 別事象の発現率は低く，いずれの事象も 5%未満であった（Table 14.3.1-1.12）。
  - データカットオフまでの集計：「出血性事象」の発現率は群間で同程度であった（12.7%，16.5%）。EAIR は RUX 群で 14.8，BAT 群で 27.4 であった（Table 14.3.1-1.24，5.3.5.3-4-Table 2.1-12.05）。PT 別事象の発現率は低く，いずれの事象も 5%未満であった（Table 14.3.1-1.25）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査（C7D1 までの集計）

- ヘモグロビン：ベースラインではいずれの群も被験者の約半数にヘモグロビン低値（Grade 1 以上）が認められた。ベースライン後に Grade 3 のヘモグロビン低値が認められた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて高く（RUX 群 14.5%，BAT 群 9.5%，以下同順），Grade 4 はいずれの群でも認められなかった（Table 14.3-3.1）。
- 血小板数：ベースラインではいずれの群も被験者の 3 割以上に血小板数低値（Grade 1 以上）が認められた。ベースライン後に Grade 3 の血小板数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で 9.7%，BAT 群で 8.9%であり，Grade 4 は RUX 群で 10.9%，BAT 群で 8.9%であった（Table 14.3-3.1）。
- 白血球数：ベースラインの白血球数はいずれの群も被験者の約 9 割で正常であった。ベースライン後に Grade 3 の白血球数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で 6.1%，BAT 群で 7.6%であり，Grade 4 は RUX 群で 5.5%，BAT 群で 1.9%であった（Table 14.3-3.1）。
- 好中球数：ベースラインの好中球数はいずれの群も被験者の 9 割以上で正常であった。ベースライン後に Grade 3 の好中球数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で 6.7%，BAT 群で 3.8%であり，Grade 4 は RUX 群で 5.5%，BAT 群で 6.3%であった（Table 14.3-3.1）。
- リンパ球数：ベースラインではいずれの群も被験者の 3 割以上にリンパ球数低値（Grade 1 以上）が認められた。ベースライン後に Grade 3 のリンパ球数低値が認められた被験者の割合は RUX 群で 18.2%，BAT 群で 18.4%であり，Grade 4 は RUX 群で 10.9%，BAT 群で 12.7%であった（Table 14.3-3.1）。

2）血液生化学的検査（C7D1 までの集計）

- 肝機能検査で，ベースライン後に認められた ALT，AST，ビリルビン，及び ALP の高値の大部分はいずれの群でも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の高値が認められた被験者の割合は群間で同程度であり，Grade 4 の割合はいずれの群でも 2%未満と低かった（Table 14.3-3.2）。データカットオフまでに BAT 群で 158 名中 4 名が Hy's law に該当したが，RUX 群で該当した被験者はいなかった（Table 14.3-3.3，Table 14.3-3.6）。

（6）バイタルサイン

C7D1 までの集計で，10%超の体重増加が認められた被験者の割合は RUX 群で BAT 群に比べて高かった（22.4%，14.6%）。バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温）の注目すべき異常が認められた被験者の割合は，いずれの項目も群間で同程度であった（Table 14.3-4.1）。

（7）COVID-19 パンデミックの影響

本試験の安全性評価に対する COVID-19 パンデミックの影響は最小限であった。データカットオフまでに RUX 群の 1 名に COVID-19 感染が認められた。本被験者は RUX 最終投与後 30 日以降の Day 558 に咳嗽を呈し，COVID-19 感染が確認された。症状は軽度で，被験者は Day 566 に回復した。

PK/PD の結果

薬物動態解析対象集団には 221 名（RUX 群 164 名，クロスオーバーした被験者 57 名）が含まれた。このうち RUX 群の 20 名（成人 17 名，青少年 3 名）で Day 1 及び Day 15 に頻回サンプリングを実施し，以下の PK パラメータを算出した（Table 14.1-5.1）。

RUX 10 mg 単回投与後（Day 1）の Tmax の中央値は 0.833 h，Cmax の幾何平均値（CV%）は 167 (39.3%) ng/mL，AUCinf の幾何平均値（CV%）は 642 (32.7%) ng·h/mL，AUClast の幾何平均値（CV%）は 636 (40.8%) ng·h/mL，T1/2 の幾何平均値は 2.40 h であった（Table 14.2-4.1）。

RUX 1 回 10 mg，1 日 2 回（20 mg/日）反復投与後（Day 15）の Cmax の幾何平均値（CV%）は 215 (48.8%) ng/mL，AUCtau の幾何平均値（CV%）は 656 (20.4%) ng·h/mL，AUClast の幾何平均値（CV%）は 945 (56.1%) ng·h/mL であり，Day 1 の PK パラメータとの大きな違いはなかった（Table 14.2-4.1）。

成人，青少年（以下同順）の部分集団では，Day 1 の Tmax の中央値は 1.0 h，0.5 h，Cmax の幾何平均値（CV%）は 163 (41.5%) ng/mL，193 (25.1%) ng/mL，AUCinf の幾何平均値（CV%）は 619 (35.2%) ng·h/mL，740 (20.9%) ng·h/mL，AUClast の幾何平均値（CV%）は 624 (44.0%) ng·h/mL，711 (15.6%) ng·h/mL，T1/2 の幾何平均値は 2.39 h，2.46 h であった。青少年被験者の PK プロファイルは成人被験者と同様であった（Table 14.2-4.1）。

4.1.2.1 D2301 試験（付録）

Table 4-5 すべての有害事象の発現被験者数・発現率（D2301 試験，SAF，データカットオフまで）

Table 14.3.1-1.16

Table s14.3.1-1.16 Adverse events, regardless of study treatment relationship for the main treatment period, by system organ class and preferred term (Safety Set)

	RUX N=165		BAT N=158	
Primary system organ class Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**
Number of subjects with at least one event	162 (98.2)	109 (66.1)	146 (92.4)	93 (58.9)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	76 (46.1)	47 (28.5)	38 (24.1)	26 (16.5)
Anaemia (貧血)	53 (32.1)	25 (15.2)	22 (13.9)	12 (7.6)
Neutropenia (好中球減少症)	23 (13.9)	20 (12.1)	8 (5.1)	6 (3.8)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	20 (12.1)	19 (11.5)	14 (8.9)	9 (5.7)
Leukopenia (白血球減少症)	9 (5.5)	7 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
Lymphopenia (リンパ球減少症)	5 (3.0)	3 (1.8)	4 (2.5)	2 (1.3)
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	4 (2.4)	4 (2.4)	5 (3.2)	5 (3.2)
Hypoglobulinaemia (低グロブリン血症)	2 (1.2)	0	0	0
Leukocytosis (白血球増加症)	2 (1.2)	0	0	0
Neutrophilia (好中球増加症)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Pancytopenia (汎血球減少症)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Anaemia macrocytic (大球性貧血)	1 (0.6)	0	0	0
Bone marrow oedema (骨髄浮腫)	1 (0.6)	0	0	0
Haemolysis (溶血)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Microangiopathic haemolytic anaemia	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
(微小血管症性溶血性貧血)				
Splenic haemorrhage (脾臓出血)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Agranulocytosis (無顆粒球症)	0	0	1 (0.6)	0
Atypical haemolytic uraemic syndrome	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
(非定型溶血性尿毒症症候群)				
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	0	0	3 (1.9)	3 (1.9)
Cardiac disorders (心臓障害)	15 (9.1)	2 (1.2)	22 (13.9)	10 (6.3)
Tachycardia (頻脈)	6 (3.6)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0
Cardiac failure (心不全)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Angina pectoris (狭心症)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Arteriosclerosis coronary artery (冠動脈硬化症)	1 (0.6)	0	0	0
Atrial flutter (心房粗動)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Diastolic dysfunction (拡張機能障害)	1 (0.6)	0	0	0
Extrasystoles (期外収縮)	1 (0.6)	0	0	0
Palpitations (動悸)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Atrial fibrillation (心房細動)	0	0	3 (1.9)	0
Cardiogenic shock (心原性ショック)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Cardiovascular disorder (心血管障害)	0	0	1 (0.6)	0
Cyanosis (チアノーゼ)	0	0	1 (0.6)	0
Left ventricular dysfunction (左室機能不全)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症)	0	0	1 (0.6)	0
Myocardial infarction (心筋梗塞)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)
Pericarditis (心膜炎)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮)	0	0	1 (0.6)	0
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	0	0	4 (2.5)	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	8 (4.8)	0	9 (5.7)	0
Ear pain (耳痛)	2 (1.2)	0	3 (1.9)	0
External ear pain (外耳痛)	1 (0.6)	0	0	0
Hypoacusis (聴力低下)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Inner ear disorder (内耳障害)	1 (0.6)	0	0	0
Middle ear inflammation (中耳の炎症)	1 (0.6)	0	0	0
Otorrhoea (耳漏)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Vertigo (回転性めまい)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Deafness (難聴)	0	0	1 (0.6)	0
Ear congestion (耳閉)	0	0	1 (0.6)	0
Tinnitus (耳鳴)	0	0	1 (0.6)	0
Endocrine disorders (内分泌障害)	5 (3.0)	0	9 (5.7)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Adrenal insufficiency (副腎機能不全)	2 (1.2)	0	3 (1.9)	1 (0.6)
Cushingoid (クッシング様症状)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Cushing's syndrome (クッシング症候群)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Androgen deficiency (アンドロゲン欠乏症)	0	0	1 (0.6)	0
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	0	2 (1.3)	0
Eye disorders (眼障害)	26 (15.8)	2 (1.2)	27 (17.1)	5 (3.2)
Dry eye (ドライアイ)	8 (4.8)	0	8 (5.1)	0
Blepharitis (眼瞼炎)	2 (1.2)	0	0	0
Glaucoma (緑内障)	2 (1.2)	0	0	0
Lacrimation increased (流涙増加)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Ocular hyperaemia (眼充血)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Vision blurred (霧視)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	1 (0.6)
Cataract (白内障)	1 (0.6)	0	6 (3.8)	3 (1.9)
Conjunctival haemorrhage (結膜出血)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Corneal erosion (角膜びらん)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Corneal perforation (角膜穿孔)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Eye pain (眼痛)	1 (0.6)	0	0	0
Eye pruritus (眼そう痒症)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Eye swelling (眼部腫脹)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Keratitis (角膜炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Posterior capsule opacification (後嚢部混濁)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Pterygium (翼状片)	1 (0.6)	0	0	0
Refraction disorder (屈折障害)	1 (0.6)	0	0	0
Swelling of eyelid (眼瞼腫脹)	1 (0.6)	0	0	0
Ulcerative keratitis (潰瘍性角膜炎)	1 (0.6)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia (結膜充血)	0	0	2 (1.3)	0
Conjunctival oedema (結膜浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Diplopia (複視)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Eye irritation (眼刺激)	0	0	1 (0.6)	0
Eyelid oedema (眼瞼浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Iritis (虹彩炎)	0	0	1 (0.6)	0
Ocular discomfort (眼部不快感)	0	0	1 (0.6)	0
Papilloedema (視神経乳頭浮腫)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Periorbital oedema (眼窩周囲浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Photophobia (羞明)	0	0	2 (1.3)	0
Punctate keratitis (点状角膜炎)	0	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	70 (42.4)	10 (6.1)	67 (42.4)	15 (9.5)
Diarrhoea (下痢)	26 (15.8)	2 (1.2)	25 (15.8)	3 (1.9)
Nausea (悪心)	19 (11.5)	0	20 (12.7)	2 (1.3)
Constipation (便秘)	13 (7.9)	0	9 (5.7)	0
Vomiting (嘔吐)	13 (7.9)	0	13 (8.2)	2 (1.3)
Haemorrhoids (痔核)	7 (4.2)	0	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Abdominal pain (腹痛)	6 (3.6)	3 (1.8)	8 (5.1)	0
Toothache (歯痛)	5 (3.0)	0	1 (0.6)	0
Abdominal distension (腹部膨満)	4 (2.4)	0	2 (1.3)	0
Gastritis (胃炎)	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Stomatitis (口内炎)	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	3 (1.8)	0	5 (3.2)	1 (0.6)
Dysphagia (嚥下障害)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
Oral pain (口腔内痛)	3 (1.8)	0	3 (1.9)	0
Dry mouth (口内乾燥)	2 (1.2)	0	6 (3.8)	0
Dyspepsia (消化不良)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	0
Flatulence (鼓腸)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Aphthous ulcer (アフタ性潰瘍)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Dental caries (齲歯)	1 (0.6)	0	0	0
Enteritis (小腸炎)	1 (0.6)	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder (消化管運動障害)	1 (0.6)	0	0	0
Gastrointestinal ulcer (胃腸潰瘍)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Haematemesis (吐血)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Ileal stenosis (回腸狭窄)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Ileus (イレウス)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Lip dry (口唇乾燥)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Melaena (メレナ)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Odynophagia (嚥下痛)	1 (0.6)	0	0	0
Oral discomfort (口腔内不快感)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Oral disorder (口腔障害)	1 (0.6)	0	0	0
Pancreatitis (膵炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pancreatitis acute (急性膵炎)	1 (0.6)	0	0	0
Abdominal discomfort (腹部不快感)	0	0	2 (1.3)	0
Anal incontinence (肛門失禁)	0	0	1 (0.6)	0
Ascites (腹水)	0	0	1 (0.6)	0
Enterocolitis (腸炎)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)
Epigastric discomfort (心窩部不快感)	0	0	1 (0.6)	0
Eructation (おくび)	0	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)
Hyperaesthesia teeth (歯の知覚過敏)	0	0	1 (0.6)	0
Intestinal haemorrhage (腸出血)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Intestinal obstruction (腸閉塞)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Large intestine perforation (大腸穿孔)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Lip swelling (口唇腫脹)	0	0	1 (0.6)	0
Oesophageal stenosis (食道狭窄)	0	0	1 (0.6)	0
Oesophagitis (食道炎)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Oral dysaesthesia (口腔知覚不全)	0	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Pneumatosis intestinalis (腸壁気腫症)	0	0	1 (0.6)	0
Rectal haemorrhage (直腸出血)	0	0	1 (0.6)	0
Rectal prolapse (直腸脱)	0	0	1 (0.6)	0
Tongue discolouration (舌変色)	0	0	1 (0.6)	0
Tongue ulceration (舌潰瘍)	0	0	1 (0.6)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	0	0	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	70 (42.4)	12 (7.3)	58 (36.7)	10 (6.3)
(一般・全身障害および投与部位の状態)				
Pyrexia (発熱)	33 (20.0)	5 (3.0)	17 (10.8)	2 (1.3)
Fatigue (疲労)	20 (12.1)	1 (0.6)	16 (10.1)	3 (1.9)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	13 (7.9)	1 (0.6)	17 (10.8)	0
Asthenia (無力症)	5 (3.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	0
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	4 (2.4)	0	2 (1.3)	0
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	3 (1.8)	0	4 (2.5)	0
Chills (悪寒)	2 (1.2)	0	0	0
Generalised oedema (全身性浮腫)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Oedema (浮腫)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Pain (疼痛)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Peripheral swelling (末梢腫脹)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Swelling face (顔面腫脹)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Atrophy (萎縮)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Catheter site haemorrhage (カテーテル留置部位出血)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Catheter site inflammation (カテーテル留置部位炎症)	1 (0.6)	0	0	0
Catheter site pain (カテーテル留置部位疼痛)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Catheter site phlebitis (カテーテル留置部位静脈炎)	1 (0.6)	0	0	0
Chest discomfort (胸部不快感)	1 (0.6)	0	0	0
Face oedema (顔面浮腫)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
General physical health deterioration (全身健康状態悪化)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Granuloma (肉芽腫)	1 (0.6)	0	0	0
Localised oedema (限局性浮腫)	1 (0.6)	0	0	0
Malaise (倦怠感)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Mucosal inflammation (粘膜の炎症)	1 (0.6)	0	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Systemic inflammatory response syndrome (全身性炎症反応症候群)	1 (0.6)	0	0	0
Vaccination site joint pain (ワクチン接種部位関節痛)	1 (0.6)	0	0	0
Xerosis (乾燥症)	1 (0.6)	0	0	0
Axillary pain (腋窩痛)	0	0	1 (0.6)	0
Hypothermia (低体温)	0	0	1 (0.6)	0
Ill-defined disorder (不明確な障害)	0	0	1 (0.6)	0
Unevaluable event (評価不能の事象)	0	0	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	6 (3.6)	0	6 (3.8)	2 (1.3)
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	2 (1.2)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Cholelithiasis (胆石症)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Hepatic steatosis (脂肪肝)	1 (0.6)	0	0	0
Hepatosplenomegaly (肝脾腫大)	1 (0.6)	0	0	0
Hypertransaminasaemia (高トランスアミナーゼ血症)	1 (0.6)	0	0	0
Liver disorder (肝障害)	1 (0.6)	0	0	0
Cholestasis (胆汁うっ滞)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Hepatobiliary disease (肝胆道系疾患)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Immune system disorders (免疫系障害)	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (3.8)	0
Hypogammaglobulinaemia (低γグロブリン血症)	3 (1.8)	1 (0.6)	6 (3.8)	0
Graft versus host disease in eye (眼移植片対宿主病)	1 (0.6)	0	0	0
Seasonal allergy (季節性アレルギー)	1 (0.6)	0	0	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	118 (71.5)	43 (26.1)	104 (65.8)	35 (22.2)
Pneumonia (肺炎)	26 (15.8)	22 (13.3)	21 (13.3)	16 (10.1)
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	18 (10.9)	0	15 (9.5)	2 (1.3)
Influenza (インフルエンザ)	15 (9.1)	0	11 (7.0)	1 (0.6)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	15 (9.1)	0	9 (5.7)	0
Urinary tract infection (尿路感染)	13 (7.9)	1 (0.6)	8 (5.1)	2 (1.3)
Conjunctivitis (結膜炎)	11 (6.7)	0	6 (3.8)	0
BK virus infection (ＢＫウイルス感染)	9 (5.5)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Cytomegalovirus infection reactivation (サイトメガロウイルス感染再燃)	9 (5.5)	2 (1.2)	14 (8.9)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Bronchitis (気管支炎)	8 (4.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	6 (3.6)	3 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)
Respiratory tract infection (気道感染)	6 (3.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Respiratory syncytial virus infection (ＲＳウイルス感染)	5 (3.0)	0	2 (1.3)	0
Epstein-Barr viraemia (エプスタイン・バーウイルス血症)	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Cellulitis (蜂巣炎)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0
Cystitis (膀胱炎)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0
Herpes zoster (帯状疱疹)	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
Oral herpes (口腔ヘルペス)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Pharyngitis (咽頭炎)	3 (1.8)	0	3 (1.9)	0
Rhinitis (鼻炎)	3 (1.8)	0	3 (1.9)	0
Sepsis (敗血症)	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.9)	2 (1.3)
Sinusitis (副鼻腔炎)	3 (1.8)	0	3 (1.9)	0
Viral infection (ウイルス感染)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
Anal abscess (肛門膿瘍)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Aspergillus infection (アスペルギルス感染)	2 (1.2)	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)	3 (1.9)
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Epstein-Barr virus infection reactivation (エプスタイン・バーウイルス感染再燃)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Fungal infection (真菌感染)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.3)	0
Gingivitis (歯肉炎)	2 (1.2)	0	0	0
Human herpesvirus 6 infection (ヒトヘルペスウイルス６感染)	2 (1.2)	0	0	0
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Pneumonia fungal (真菌性肺炎)	2 (1.2)	0	0	0
Tooth infection (歯感染)	2 (1.2)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Adenoviral upper respiratory infection (アデノウイルス性上気道感染)	1 (0.6)	0	0	0
Adenovirus infection (アデノウイルス感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Adenovirus reactivation (アデノウイルス再活性化)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bacteraemia (菌血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Bacterial infection (細菌感染)	1 (0.6)	0	0	0
Bacterial sepsis (細菌性敗血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Bacterial translocation (バクテリアルトランスロケーション)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Brain abscess (脳膿瘍)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bursitis infective (感染性滑液包炎)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	1 (0.6)	0	0	0
Corneal abscess (角膜膿瘍)	1 (0.6)	0	0	0
Coronavirus infection (コロナウイルス感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Cytomegalovirus enteritis (サイトメガロウイルス性小腸炎)	1 (0.6)	0	0	0
Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Enteritis infectious (感染性腸炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Enterococcal infection (腸球菌感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Erysipelas (丹毒)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Escherichia sepsis (大腸菌性敗血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Eye infection (眼感染)	1 (0.6)	0	0	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Gastrointestinal infection (消化管感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Haemophilus infection (ヘモフィルス感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Hordeolum (麦粒腫)	1 (0.6)	0	0	0
Human polyomavirus infection (ヒトポリオーマウイルス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Klebsiella infection (クレブシエラ感染)	1 (0.6)	0	0	0
Measles (麻疹)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Meningitis (髄膜炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Meningitis cryptococcal (クリプトコッカス性髄膜炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Meningitis viral (ウイルス性髄膜炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Metapneumovirus infection (メタニューモウイルス感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Mycobacterial infection (マイコバクテリア感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Nail bed infection bacterial (細菌性爪床感染)	1 (0.6)	0	0	0
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	1 (0.6)	0	0	0
Otitis media (中耳炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Otitis media acute (急性中耳炎)	1 (0.6)	0	0	0
Parainfluenzae virus infection (パラインフルエンザウイルス感染)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Pneumococcal infection (肺炎球菌感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumocystis jirovecii pneumonia (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Pneumonia cytomegaloviral (サイトメガロウイルス性肺炎)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Polyomavirus viraemia (ポリオーマウイルス血症)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Pseudomonal sepsis (シュードモナス性敗血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Pseudomonas infection (シュードモナス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Respiratory tract infection bacterial (細菌性気道感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Respiratory tract infection fungal (真菌性気道感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Respiratory tract infection viral (ウイルス性気道感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Rhinovirus infection (ライノウイルス感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Septic shock (敗血症性ショック)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.9)
Skin bacterial infection (皮膚細菌感染)	1 (0.6)	0	0	0
Skin infection (皮膚感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Soft tissue infection (軟部組織感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Systemic infection (全身性感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Tracheitis (気管炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Urethritis (尿道炎)	1 (0.6)	0	0	0
Urinary tract infection viral (ウイルス性尿路感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Varicella (水痘)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Varicella zoster virus infection (水痘帯状疱疹ウイルス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Viraemia (ウイルス血症)	1 (0.6)	0	0	0
Wound infection (創傷感染)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Abscess limb (四肢膿瘍)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Acute sinusitis (急性副鼻腔炎)	0	0	1 (0.6)	0
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	0	1 (0.6)	0
Campylobacter infection (カンピロバクター感染)	0	0	1 (0.6)	0
Candida infection (カンジダ感染)	0	0	1 (0.6)	0
Catheter site infection (カテーテル留置部位感染)	0	0	1 (0.6)	0
Clostridium difficile infection (クロストリジウム・ディフィシレ感染)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Cystitis viral (ウイルス性膀胱炎)	0	0	3 (1.9)	0
Dacryocystitis (涙嚢炎)	0	0	1 (0.6)	0
Device related infection (医療機器関連感染)	0	0	2 (1.3)	0
Device related sepsis (医療機器関連敗血症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Ear infection (耳感染)	0	0	1 (0.6)	0
Endocarditis (心内膜炎)	0	0	1 (0.6)	0
Escherichia bacteraemia (大腸菌性菌血症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Escherichia infection (大腸菌感染)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Febrile infection (熱性感染症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Herpes zoster reactivation (帯状疱疹再燃)	0	0	1 (0.6)	0
Infection (感染)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)
Large intestine infection (大腸感染)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Liver abscess (肝膿瘍)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Nail infection (爪感染)	0	0	2 (1.3)	0
Oesophageal candidiasis (食道カンジダ症)	0	0	1 (0.6)	0
Paronychia (爪囲炎)	0	0	1 (0.6)	0
Peritonitis (腹膜炎)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumococcal sepsis (肺炎球菌性敗血症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Pneumonia pseudomonal (シュードモナス性肺炎)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Pulmonary nocardiosis (肺ノカルジア症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Suspected COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９の疑い)	0	0	1 (0.6)	0
Systemic candida (全身性カンジダ)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Urosepsis (尿路性敗血症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	19 (11.5)	5 (3.0)	15 (9.5)	3 (1.9)
Fall (転倒)	5 (3.0)	0	7 (4.4)	1 (0.6)
Contusion (挫傷)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Thoracic vertebral fracture (胸椎骨折)	2 (1.2)	0	0	0
Allergic transfusion reaction (アレルギー性輸血反応)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Arthropod bite (節足動物咬傷)	1 (0.6)	0	0	0
Clavicle fracture (鎖骨骨折)	1 (0.6)	0	0	0
Fractured sacrum (仙骨骨折)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Infusion related reaction (注入に伴う反応)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Joint injury (関節損傷)	1 (0.6)	0	0	0
Limb injury (四肢損傷)	1 (0.6)	0	0	0
Post procedural haemorrhage (処置後出血)	1 (0.6)	0	0	0
Procedural pain (処置による疼痛)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Rib fracture (肋骨骨折)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	1 (0.6)	0	0	0
Skin laceration (皮膚裂傷)	1 (0.6)	0	0	0
Spinal fracture (脊椎骨折)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	1 (0.6)	0	0	0
Tendon rupture (腱断裂)	1 (0.6)	0	0	0
Transplant failure (移植不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Wound (創傷)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Hand fracture (手骨折)	0	0	1 (0.6)	0
Lumbar vertebral fracture (腰椎骨折)	0	0	1 (0.6)	0
Road traffic accident (交通事故)	0	0	1 (0.6)	0
Tooth fracture (歯牙破折)	0	0	1 (0.6)	0
Toxicity to various agents (各種物質毒性)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Transfusion-related circulatory overload (輸血に伴う循環過負荷)	0	0	1 (0.6)	0
Wrist fracture (手首関節骨折)	0	0	1 (0.6)	0
Investigations (臨床検査)	93 (56.4)	49 (29.7)	55 (34.8)	28 (17.7)
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	29 (17.6)	10 (6.1)	7 (4.4)	0
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	26 (15.8)	0	7 (4.4)	1 (0.6)
Platelet count decreased (血小板数減少)	18 (10.9)	10 (6.1)	11 (7.0)	9 (5.7)
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	17 (10.3)	3 (1.8)	4 (2.5)	1 (0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased (γーグルタミルトランスフェラーゼ増加)	17 (10.3)	12 (7.3)	6 (3.8)	4 (2.5)
Amylase increased (アミラーゼ増加)	12 (7.3)	5 (3.0)	3 (1.9)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	12 (7.3)	4 (2.4)	7 (4.4)	3 (1.9)
Blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加)	11 (6.7)	0	5 (3.2)	1 (0.6)
Lipase increased (リパーゼ増加)	10 (6.1)	4 (2.4)	2 (1.3)	1 (0.6)
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	8 (4.8)	3 (1.8)	0	0
Fibrin D dimer increased (フィブリンDダイマー増加)	8 (4.8)	2 (1.2)	0	0
Weight increased (体重増加)	8 (4.8)	0	4 (2.5)	0
White blood cell count decreased (白血球数減少)	8 (4.8)	3 (1.8)	4 (2.5)	2 (1.3)
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	7 (4.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	6 (3.6)	6 (3.6)	3 (1.9)	3 (1.9)
Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少)	5 (3.0)	5 (3.0)	5 (3.2)	4 (2.5)
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)
Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇)	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
SARS-CoV-2 test negative (ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性)	3 (1.8)	0	0	0
Serum ferritin increased (血清フェリチン増加)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Weight decreased (体重減少)	3 (1.8)	0	5 (3.2)	0
Blood fibrinogen increased (血中フィブリノゲン増加)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Blood sodium decreased (血中ナトリウム減少)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Blood urea increased (血中尿素増加)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Glutamate dehydrogenase increased (グルタミン酸脱水素酵素増加)	2 (1.2)	0	0	0
White blood cell count increased (白血球数増加)	2 (1.2)	0	0	0
Alanine aminotransferase abnormal (アラニンアミノトランスフェラーゼ異常)	1 (0.6)	0	0	0
Bacterial test positive (細菌検査陽性)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Blood albumin decreased (血中アルブミン減少)	1 (0.6)	0	0	0
Blood calcium decreased (血中カルシウム減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blood cholinesterase increased (血中コリンエステラーゼ増加)	1 (0.6)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase MB increased (血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加)	1 (0.6)	0	0	0
Blood homocysteine increased (血中ホモシステイン増加)	1 (0.6)	0	0	0
Blood magnesium decreased (血中マグネシウム減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Blood phosphorus decreased (血中リン減少)	1 (0.6)	0	0	0
Blood potassium decreased (血中カリウム減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blood pressure abnormal (血圧異常)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blood testosterone decreased (血中テストステロン減少)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Body temperature increased (体温上昇)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Clostridium test positive (クロストリジウム検査陽性)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Creatinine renal clearance increased (腎クレアチニン・クリアランス増加)	1 (0.6)	0	0	0
Crystal urine present (尿中結晶陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Fungal test positive (真菌検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	1 (0.6)	0	0	0
Herpes simplex test positive (単純ヘルペス検査陽性)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Immunoglobulins decreased (免疫グロブリン減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Influenza A virus test positive (Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
International normalised ratio decreased (国際標準比減少)	1 (0.6)	0	0	0
Intraocular pressure test abnormal (眼圧検査異常)	1 (0.6)	0	0	0
JC polyomavirus test positive (ＪＣポリオーマウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Low density lipoprotein increased (低比重リポ蛋白増加)	1 (0.6)	0	0	0
Myocardial strain (心筋ストレイン)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Plasma cells increased (形質細胞増加)	1 (0.6)	0	0	0
Polyomavirus test positive	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
(ポリオーマウイルス検査陽性)				
Protein total decreased (総蛋白減少)	1 (0.6)	0	0	0
Respirovirus test positive (レスピロウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Roseolovirus test positive (ロゼオロウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Urine output decreased (尿量減少)	1 (0.6)	0	0	0
Vitamin D decreased (ビタミンD減少)	1 (0.6)	0	0	0
BK polyomavirus test positive	0	0	1 (0.6)	0
(ＢＫポリオーマウイルス検査陽性)				
Blood erythropoietin decreased	0	0	1 (0.6)	0
(血中エリスロポエチン減少)				
Blood folate decreased (血中葉酸減少)	0	0	1 (0.6)	0
Blood immunoglobulin G decreased	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
(血中免疫グロブリンG減少)				
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Blood urine (尿中血)	0	0	1 (0.6)	0
Eosinophil count increased (好酸球数増加)	0	0	1 (0.6)	0
Epstein-Barr virus test positive	0	0	1 (0.6)	0
(エプスタイン・バーウイルス検査陽性)				
Immunosuppressant drug level increased	0	0	1 (0.6)	0
(免疫抑制剤濃度増加)				
International normalised ratio increased (国際標準比増加)	0	0	1 (0.6)	0
Liver function test abnormal (肝機能検査異常)	0	0	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Lymphocyte count increased (リンパ球数増加)	0	0	2 (1.3)	0
Oxygen saturation decreased (酸素飽和度低下)	0	0	1 (0.6)	0
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	0	0	1 (0.6)	0
Pseudomonas test positive (シュードモナス検査陽性)	0	0	1 (0.6)	0
Serum ferritin decreased (血清フェリチン減少)	0	0	1 (0.6)	0
White blood cells urine positive (尿中白血球陽性)	0	0	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	73 (44.2)	35 (21.2)	60 (38.0)	24 (15.2)
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症)	16 (9.7)	8 (4.8)	14 (8.9)	7 (4.4)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	14 (8.5)	3 (1.8)	21 (13.3)	9 (5.7)
Hyperglycaemia (高血糖)	13 (7.9)	8 (4.8)	5 (3.2)	3 (1.9)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	12 (7.3)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
Hyperkalaemia (高カリウム血症)	10 (6.1)	3 (1.8)	4 (2.5)	1 (0.6)
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	7 (4.2)	0	1 (0.6)	0
Hypomagnesaemia (低マグネシウム血症)	7 (4.2)	0	11 (7.0)	0
Dehydration (脱水)	6 (3.6)	2 (1.2)	3 (1.9)	0
Hypocalcaemia (低カルシウム血症)	6 (3.6)	0	6 (3.8)	2 (1.3)
Decreased appetite (食欲減退)	5 (3.0)	3 (1.8)	6 (3.8)	0
Hyperlipidaemia (高脂血症)	4 (2.4)	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)
Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症)	4 (2.4)	0	4 (2.5)	1 (0.6)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	4 (2.4)	3 (1.8)	5 (3.2)	0
Hypophosphataemia (低リン酸血症)	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (5.1)	2 (1.3)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Diabetes mellitus (糖尿病)	2 (1.2)	0	0	0
Folate deficiency (葉酸欠乏)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Hypercreatininaemia (高クレアチニン血症)	2 (1.2)	0	0	0
Hypermagnesaemia (高マグネシウム血症)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Hypernatraemia (高ナトリウム血症)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Dyslipidaemia (脂質異常症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Fluid retention (体液貯留)	1 (0.6)	0	0	0
Hyperamylasaemia (高アミラーゼ血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hyperphagia (過食)	1 (0.6)	0	0	0
Hypoglycaemia (低血糖)	1 (0.6)	0	5 (3.2)	1 (0.6)
Hypozincaemia (低亜鉛血症)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Steroid diabetes (ステロイド糖尿病)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Type 2 diabetes mellitus (２型糖尿病)	1 (0.6)	0	0	0
Vitamin B complex deficiency (ビタミンＢ群欠乏)	1 (0.6)	0	0	0
Vitamin D deficiency (ビタミンＤ欠乏)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	0
Hypercalcaemia (高カルシウム血症)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Hyperferritinaemia (高フェリチン血症)	0	0	1 (0.6)	0
Iron deficiency (鉄欠乏)	0	0	1 (0.6)	0
Iron overload (鉄過剰)	0	0	1 (0.6)	0
Malnutrition (栄養障害)	0	0	1 (0.6)	0
Obesity (肥満)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Vitamin B1 deficiency (ビタミンＢ１欠乏)	0	0	1 (0.6)	0
Zinc deficiency (亜鉛欠乏)	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	58 (35.2)	4 (2.4)	48 (30.4)	1 (0.6)
Arthralgia (関節痛)	16 (9.7)	0	12 (7.6)	0
Back pain (背部痛)	15 (9.1)	2 (1.2)	11 (7.0)	0
Myalgia (筋肉痛)	15 (9.1)	0	6 (3.8)	0
Pain in extremity (四肢痛)	9 (5.5)	1 (0.6)	5 (3.2)	0
Muscle spasms (筋痙縮)	5 (3.0)	0	6 (3.8)	0
Muscular weakness (筋力低下)	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (3.8)	0
Osteoporosis (骨粗鬆症)	4 (2.4)	0	4 (2.5)	0
Osteonecrosis (骨壊死)	3 (1.8)	0	3 (1.9)	0
Arthritis (関節炎)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Bone pain (骨痛)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Neck pain (頚部痛)	2 (1.2)	0	0	0
Osteoarthritis (変形性関節症)	2 (1.2)	0	3 (1.9)	0
Flank pain (側腹部痛)	1 (0.6)	0	0	0
Fracture pain (骨折痛)	1 (0.6)	0	0	0
Intervertebral disc disorder (椎間板障害)	1 (0.6)	0	0	0
Joint stiffness (関節硬直)	1 (0.6)	0	0	0
Joint swelling (関節腫脹)	1 (0.6)	0	0	0
Muscle tightness (筋緊張)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Myofascial pain syndrome (筋膜疼痛症候群)	1 (0.6)	0	0	0
Myopathy (ミオパチー)	1 (0.6)	0	6 (3.8)	1 (0.6)
Osteopenia (骨減少症)	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0
Soft tissue disorder (軟部組織障害)	1 (0.6)	0	0	0
Spinal pain (脊椎痛)	1 (0.6)	0	0	0
Synovitis (滑膜炎)	1 (0.6)	0	0	0
Tendonitis (腱炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Bursitis (滑液包炎)	0	0	1 (0.6)	0
Foot deformity (足変形)	0	0	1 (0.6)	0
Joint range of motion decreased (関節可動域低下)	0	0	1 (0.6)	0
Muscle atrophy (筋萎縮)	0	0	1 (0.6)	0
Muscle fatigue (筋肉疲労)	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	0	1 (0.6)	0
Plantar fasciitis (足底筋膜炎)	0	0	1 (0.6)	0
Spinal stenosis (脊柱管狭窄症)	0	0	1 (0.6)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	4 (2.4)	2 (1.2)	5 (3.2)	3 (1.9)
Basal cell carcinoma (基底細胞癌)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bone neoplasm (骨新生物)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Post transplant lymphoproliferative disorder (移植後リンパ増殖性障害)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Squamous cell carcinoma of skin (皮膚有棘細胞癌)	1 (0.6)	0	0	0
Fibroma (線維腫)	0	0	1 (0.6)	0
Lung neoplasm (肺新生物)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Oral neoplasm benign (口腔の良性新生物)	0	0	1 (0.6)	0
Pyogenic granuloma (化膿性肉芽腫)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Nervous system disorders (神経系障害)	41 (24.8)	10 (6.1)	36 (22.8)	9 (5.7)
Headache (頭痛)	17 (10.3)	2 (1.2)	12 (7.6)	1 (0.6)
Tremor (振戦)	6 (3.6)	0	8 (5.1)	0
Dizziness (浮動性めまい)	5 (3.0)	0	3 (1.9)	0
Neuralgia (神経痛)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Paraesthesia (錯感覚)	2 (1.2)	0	0	0
Syncope (失神)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.9)	3 (1.9)
Balance disorder (平衡障害)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Brain oedema (脳浮腫)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cerebral infarction (脳梗塞)	1 (0.6)	0	0	0
Depressed level of consciousness (意識レベルの低下)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Dysgeusia (味覚不全)	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0
Epilepsy (てんかん)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hypersomnia (過眠症)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
IIIrd nerve paralysis (第３脳神経麻痺)	1 (0.6)	0	0	0
Migraine (片頭痛)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Nervous system disorder (神経系障害)	1 (0.6)	0	0	0
Presyncope (失神寸前の状態)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Sciatica (坐骨神経痛)	1 (0.6)	0	0	0
Seizure (痙攣発作)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Spinal cord compression (脊髄圧迫)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Aphasia (失語症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Carpal tunnel syndrome (手根管症候群)	0	0	1 (0.6)	0
Cognitive disorder (認知障害)	0	0	1 (0.6)	0
Disturbance in attention (注意力障害)	0	0	1 (0.6)	0
Dysaesthesia (異常感覚)	0	0	1 (0.6)	0
Encephalopathy (脳症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hypogeusia (味覚減退)	0	0	1 (0.6)	0
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)
Polyneuropathy (多発ニューロパチー)	0	0	1 (0.6)	0
Somnolence (傾眠)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	0	1 (0.6)	0
Product issues (製品の問題)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Thrombosis in device (医療機器内血栓)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Psychiatric disorders (精神障害)	27 (16.4)	1 (0.6)	24 (15.2)	3 (1.9)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Insomnia (不眠症)	12 (7.3)	0	7 (4.4)	0
Depression (うつ病)	6 (3.6)	0	6 (3.8)	1 (0.6)
Anxiety (不安)	4 (2.4)	1 (0.6)	6 (3.8)	0
Delirium (譫妄)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Agitated depression (激越性うつ病)	1 (0.6)	0	0	0
Agitation (激越)	1 (0.6)	0	3 (1.9)	2 (1.3)
Anxiety disorder (不安障害)	1 (0.6)	0	0	0
Confusional state (錯乱状態)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Organic brain syndrome (器質性脳症候群)	1 (0.6)	0	0	0
Panic attack (パニック発作)	1 (0.6)	0	0	0
Personality change (人格変化)	1 (0.6)	0	0	0
Restlessness (落ち着きのなさ)	1 (0.6)	0	0	0
Suicidal ideation (自殺念慮)	1 (0.6)	0	0	0
Anhedonia (快感消失)	0	0	1 (0.6)	0
Depressive symptom (抑うつ症状)	0	0	1 (0.6)	0
Libido decreased (リビドー減退)	0	0	1 (0.6)	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	17 (10.3)	5 (3.0)	19 (12.0)	7 (4.4)
Acute kidney injury (急性腎障害)	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (4.4)	4 (2.5)
Renal failure (腎不全)	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
Dysuria (排尿困難)	2 (1.2)	0	0	0
Haematuria (血尿)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Proteinuria (蛋白尿)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	0
Renal impairment (腎機能障害)	2 (1.2)	0	0	0
Pollakiuria (頻尿)	1 (0.6)	0	0	0
Strangury (有痛性排尿困難)	1 (0.6)	0	0	0
Urinary incontinence (尿失禁)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Urinary tract discomfort (尿路不快感)	1 (0.6)	0	0	0
Urogenital disorder (尿生殖器障害)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Cystitis haemorrhagic (出血性膀胱炎)	0	0	1 (0.6)	0
Leukocyturia (白血球尿)	0	0	1 (0.6)	0
Lower urinary tract symptoms (下部尿路症状)	0	0	1 (0.6)	0
Nephrolithiasis (腎結石症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Polyuria (多尿)	0	0	1 (0.6)	0
Sterile pyuria (無菌性膿尿)	0	0	1 (0.6)	0
Urinary retention (尿閉)	0	0	1 (0.6)	0
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	0
Haematospermia (血精液症)	1 (0.6)	0	0	0
Testicular swelling (精巣腫脹)	1 (0.6)	0	0	0
Vaginal disorder (膣障害)	1 (0.6)	0	0	0
Vaginal haemorrhage (膣出血)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Vulvovaginal inflammation (外陰膣の炎症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Breast pain (乳房痛)	0	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	72 (43.6)	20 (12.1)	55 (34.8)	15 (9.5)
(呼吸器、胸郭および縦隔障害)				
Cough (咳嗽)	23 (13.9)	1 (0.6)	14 (8.9)	0
Dyspnoea (呼吸困難)	18 (10.9)	3 (1.8)	11 (7.0)	3 (1.9)
Rhinorrhoea (鼻漏)	8 (4.8)	0	7 (4.4)	0
Productive cough (湿性咳嗽)	6 (3.6)	0	1 (0.6)	0
Epistaxis (鼻出血)	5 (3.0)	0	6 (3.8)	0
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	5 (3.0)	0	5 (3.2)	0
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	5 (3.0)	4 (2.4)	3 (1.9)	3 (1.9)
Hypoxia (低酸素症)	4 (2.4)	2 (1.2)	5 (3.2)	4 (2.5)
Pneumothorax (気胸)	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
Nasal congestion (鼻閉)	3 (1.8)	0	0	0
Pneumonitis (肺臓炎)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
Bronchospasm (気管支痙攣)	2 (1.2)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	2 (1.2)	0	0	0
Dysphonia (発声障害)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Pleuritic pain (胸膜痛)	2 (1.2)	0	0	0
Respiratory failure (呼吸不全)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)	3 (1.9)
Tachypnoea (頻呼吸)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Acute respiratory distress syndrome (急性呼吸窮迫症候群)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Acute respiratory failure (急性呼吸不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Bronchial hyperreactivity (気管支反応性亢進)	1 (0.6)	0	0	0
Bronchiectasis (気管支拡張症)	1 (0.6)	0	0	0
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	1 (0.6)	0	3 (1.9)	0
Emphysema (肺気腫)	1 (0.6)	0	0	0
Laryngeal inflammation (喉頭の炎症)	1 (0.6)	0	0	0
Laryngeal pain (喉頭痛)	1 (0.6)	0	0	0
Nasal obstruction (鼻閉塞)	1 (0.6)	0	0	0
Organising pneumonia (器質化肺炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Oropharyngeal plaque (口腔咽頭プラーク)	1 (0.6)	0	0	0
Pneumomediastinum (気縦隔症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pulmonary oedema (肺水腫)	1 (0.6)	0	0	0
Respiratory disorder (呼吸障害)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Respiratory tract congestion (気道うっ血)	1 (0.6)	0	0	0
Sleep apnoea syndrome (睡眠時無呼吸症候群)	1 (0.6)	0	0	0
Sputum discoloured (変色痰)	1 (0.6)	0	0	0
Atelectasis (無気肺)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hyperventilation (過換気)	0	0	1 (0.6)	0
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	0	0	1 (0.6)	0
Laryngeal oedema (喉頭浮腫)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Lung disorder (肺障害)	0	0	1 (0.6)	0
Obliterative bronchiolitis (閉塞性細気管支炎)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Pharyngeal oedema (咽頭浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Pleural effusion (胸水)	0	0	4 (2.5)	1 (0.6)
Pleurisy (胸膜炎)	0	0	1 (0.6)	0
Pulmonary haemorrhage (肺出血)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Respiratory distress (呼吸窮迫)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Respiratory muscle weakness (呼吸筋力低下)	0	0	1 (0.6)	0
Respiratory symptom (呼吸器症状)	0	0	1 (0.6)	0
Restrictive pulmonary disease (拘束性肺疾患)	0	0	1 (0.6)	0
Rhonchi (低音性連続性ラ音)	0	0	1 (0.6)	0
Sinus congestion (副鼻腔うっ血)	0	0	1 (0.6)	0
Wheezing (喘鳴)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	32 (19.4)	5 (3.0)	24 (15.2)	1 (0.6)
Alopecia (脱毛症)	5 (3.0)	0	1 (0.6)	0
Erythema (紅斑)	4 (2.4)	0	3 (1.9)	0
Acne (ざ瘡)	3 (1.8)	0	4 (2.5)	0
Petechiae (点状出血)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
Dry skin (皮膚乾燥)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Hyperhidrosis (多汗症)	2 (1.2)	0	0	0
Rash (発疹)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	0
Acanthosis nigricans (黒色表皮腫)	1 (0.6)	0	0	0
Dermal cyst (皮膚嚢腫)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Dermatitis (皮膚炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Dermatitis acneiform (ざ瘡様皮膚炎)	1 (0.6)	0	0	0
Dermatitis allergic (アレルギー性皮膚炎)	1 (0.6)	0	0	0
Ecchymosis (斑状出血)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Epidermolysis (表皮融解)	1 (0.6)	0	0	0
Hirsutism (男性型多毛症)	1 (0.6)	0	0	0
Hyperkeratosis (過角化)	1 (0.6)	0	0	0
Lipohypertrophy (脂肪肥大症)	1 (0.6)	0	0	0
Nail dystrophy (爪ジストロフィー)	1 (0.6)	0	0	0
Pain of skin (皮膚疼痛)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Palmar erythema (手掌紅斑)	1 (0.6)	0	0	0
Papule (丘疹)	1 (0.6)	0	0	0
Pyoderma gangrenosum (壊疽性膿皮症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Rash erythematous (紅斑性皮疹)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	0
Skin burning sensation (皮膚灼熱感)	1 (0.6)	0	0	0
Skin discolouration (皮膚変色)	1 (0.6)	0	0	0
Skin disorder (皮膚障害)	1 (0.6)	0	0	0
Skin striae (皮膚線条)	1 (0.6)	0	0	0
Skin texture abnormal (肌のきめ異常)	1 (0.6)	0	0	0
Skin tightness (皮膚のつっぱり感)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Subcutaneous emphysema (皮下気腫)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Toxic epidermal necrolysis (中毒性表皮壊死融解症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blister (水疱)	0	0	1 (0.6)	0
Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍)	0	0	1 (0.6)	0
Dermatitis contact (接触皮膚炎)	0	0	1 (0.6)	0
Drug eruption (薬疹)	0	0	1 (0.6)	0
Ingrowing nail (嵌入爪)	0	0	1 (0.6)	0
Keratosis pilaris (毛孔性角化症)	0	0	1 (0.6)	0
Pruritus (そう痒症)	0	0	7 (4.4)	0
Skin haemorrhage (皮膚出血)	0	0	1 (0.6)	0
Skin hyperpigmentation (皮膚色素過剰)	0	0	1 (0.6)	0
Skin lesion (皮膚病変)	0	0	1 (0.6)	0
Skin mass (皮膚腫瘤)	0	0	1 (0.6)	0
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Social circumstances (社会環境)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Loss of personal independence in daily activities (日常活動における個人の自立の喪失)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Vascular disorders (血管障害)	38 (23.0)	11 (6.7)	34 (21.5)	17 (10.8)
Hypertension (高血圧)	29 (17.6)	9 (5.5)	21 (13.3)	11 (7.0)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	4 (2.4)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Hypotension (低血圧)	4 (2.4)	3 (1.8)	6 (3.8)	3 (1.9)
Haematoma (血腫)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Aortic aneurysm (大動脈瘤)	1 (0.6)	0	0	0
Circulatory collapse (循環虚脱)	1 (0.6)	0	0	0
Thrombosis (血栓症)	1 (0.6)	0	0	0
Venous thrombosis (静脈血栓症)	1 (0.6)	0	0	0
Venous thrombosis limb (四肢静脈血栓症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Embolism (塞栓症)	0	0	1 (0.6)	0
Flushing (潮紅)	0	0	1 (0.6)	0
Lymphoedema (リンパ浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Microangiopathy (微小血管症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Orthostatic hypotension (起立性低血圧)	0	0	1 (0.6)	0
Phlebitis (静脈炎)	0	0	1 (0.6)	0
Poor peripheral circulation (末梢循環不良)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Vena cava thrombosis (大静脈血栓症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events occurring outside the on-randomized-treatment period are not summarized.
MedDRA version 23.0, CTCAE version 4.03.

Table 4-6　すべての副作用の発現被験者数・発現率（D2301 試験，SAF，データカットオフまで）

Table 14.3.1-1.17

CINC424D2301- Primary CSR

Table s14.3.1-1.17 Adverse events, with suspected relationship to study treatment for the main treatment period, by system organ class and preferred term (Safety Set)

	RUX N=165		BAT N=158	
Primary system organ class Preferred term	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**	**All grades n (%)**	**Grade >=3 n (%)**
Number of subjects with at least one event	112 (67.9)	70 (42.4)	48 (30.4)	26 (16.5)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	60 (36.4)	36 (21.8)	15 (9.5)	9 (5.7)
Anaemia (貧血)	39 (23.6)	17 (10.3)	5 (3.2)	2 (1.3)
Neutropenia (好中球減少症)	18 (10.9)	14 (8.5)	4 (2.5)	3 (1.9)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	15 (9.1)	14 (8.5)	6 (3.8)	2 (1.3)
Leukopenia (白血球減少症)	5 (3.0)	5 (3.0)	0	0
Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)
Haemolysis (溶血)	1 (0.6)	0	0	0
Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Lymphopenia (リンパ球減少症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Neutrophilia (好中球増加症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pancytopenia (汎血球減少症)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Nephrogenic anaemia (腎性貧血)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Thrombotic microangiopathy (血栓性微小血管症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Cardiac disorders (心臓障害)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Angina pectoris (狭心症)	1 (0.6)	0	0	0
Atrial flutter (心房粗動)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Cardiac failure (心不全)	1 (0.6)	0	0	0
Diastolic dysfunction (拡張機能障害)	1 (0.6)	0	0	0
Sinus tachycardia (洞性頻脈)	1 (0.6)	0	0	0
Tachycardia (頻脈)	0	0	1 (0.6)	0
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	0	1 (0.6)	0
Ear pain (耳痛)	0	0	1 (0.6)	0
Eye disorders (眼障害)	4 (2.4)	0	2 (1.3)	0
Dry eye (ドライアイ)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Keratitis (角膜炎)	1 (0.6)	0	0	0
Vision blurred (霧視)	1 (0.6)	0	0	0
Eye swelling (眼部腫脹)	0	0	1 (0.6)	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	14 (8.5)	4 (2.4)	12 (7.6)	4 (2.5)
Abdominal pain (腹痛)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	0
Diarrhoea (下痢)	3 (1.8)	0	4 (2.5)	1 (0.6)
Abdominal distension (腹部膨満)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Nausea (悪心)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	0
Vomiting (嘔吐)	2 (1.2)	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1 (0.6)	0	0	0
Constipation (便秘)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Dry mouth (口内乾燥)	1 (0.6)	0	0	0
Flatulence (鼓腸)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Pancreatitis (膵炎)	1 (0.6)	0	0	0
Stomatitis (口内炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	0	0	2 (1.3)	1 (0.6)
Ileus (イレウス)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Intestinal haemorrhage (腸出血)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	13 (7.9)	4 (2.4)	10 (6.3)	2 (1.3)
(一般・全身障害および投与部位の状態)				
Pyrexia (発熱)	6 (3.6)	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.6)
Fatigue (疲労)	4 (2.4)	0	3 (1.9)	0
Asthenia (無力症)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Chills (悪寒)	1 (0.6)	0	0	0
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	1 (0.6)	0	0	0
Pain (疼痛)	1 (0.6)	0	0	0
Face oedema (顔面浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Generalised oedema (全身性浮腫)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	0	1 (0.6)	0
Oedema (浮腫)	0	0	2 (1.3)	0
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	0	0	1 (0.6)	0
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	3 (1.8)	0	0	0
Hepatic function abnormal (肝機能異常)	1 (0.6)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia (高ビリルビン血症)	1 (0.6)	0	0	0
Liver disorder (肝障害)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Immune system disorders (免疫系障害)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Hypogammaglobulinaemia (低γグロブリン血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	51 (30.9)	26 (15.8)	21 (13.3)	8 (5.1)
Pneumonia (肺炎)	12 (7.3)	11 (6.7)	5 (3.2)	4 (2.5)
Urinary tract infection (尿路感染)	5 (3.0)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.6)
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	4 (2.4)	3 (1.8)	0	0
BK virus infection (ＢＫウイルス感染)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Cytomegalovirus infection reactivation (サイトメガロウイルス感染再燃)	3 (1.8)	0	2 (1.3)	0
Epstein-Barr viraemia (エプスタイン・バーウイルス血症)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Upper respiratory tract infection (上気道感染)	3 (1.8)	0	0	0
Epstein-Barr virus infection (エプスタイン・バーウイルス感染)	2 (1.2)	0	0	0
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Oral herpes (口腔ヘルペス)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Pneumonia fungal (真菌性肺炎)	2 (1.2)	0	0	0
Sepsis (敗血症)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
Adenovirus infection (アデノウイルス感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Adenovirus reactivation (アデノウイルス再活性化)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bacteraemia (菌血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bacterial infection (細菌感染)	1 (0.6)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Brain abscess (脳膿瘍)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bronchitis (気管支炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Bronchopulmonary aspergillosis (気管支肺アスペルギルス症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cellulitis (蜂巣炎)	1 (0.6)	0	0	0
Conjunctivitis (結膜炎)	1 (0.6)	0	0	0
Corneal abscess (角膜膿瘍)	1 (0.6)	0	0	0
Cystitis (膀胱炎)	1 (0.6)	0	0	0
Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cytomegalovirus viraemia (サイトメガロウイルス血症)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Enterococcal infection (腸球菌感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Erysipelas (丹毒)	1 (0.6)	0	0	0
Gastroenteritis viral (ウイルス性胃腸炎)	1 (0.6)	0	0	0
Gingivitis (歯肉炎)	1 (0.6)	0	0	0
Herpes zoster (帯状疱疹)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Human herpesvirus 6 infection (ヒトヘルペスウイルス６感染)	1 (0.6)	0	0	0
Human polyomavirus infection (ヒトポリオーマウイルス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Influenza (インフルエンザ)	1 (0.6)	0	0	0
Meningitis (髄膜炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Meningitis cryptococcal (クリプトコッカス性髄膜炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Mycobacterial infection (マイコバクテリア感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Nail bed infection bacterial (細菌性爪床感染)	1 (0.6)	0	0	0
Oral candidiasis (口腔カンジダ症)	1 (0.6)	0	0	0
Pneumococcal infection (肺炎球菌感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Polyomavirus viraemia (ポリオーマウイルス血症)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Pyelonephritis (腎盂腎炎)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Respiratory syncytial virus infection (ＲＳウイルス感染)	1 (0.6)	0	0	0
Septic shock (敗血症性ショック)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Urethritis (尿道炎)	1 (0.6)	0	0	0
Urinary tract infection viral (ウイルス性尿路感染)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Varicella (水痘)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Viraemia (ウイルス血症)	1 (0.6)	0	0	0
Bronchitis bacterial (細菌性気管支炎)	0	0	1 (0.6)	0
Cystitis viral (ウイルス性膀胱炎)	0	0	3 (1.9)	0
Enteritis infectious (感染性腸炎)	0	0	1 (0.6)	0
Gastroenteritis (胃腸炎)	0	0	1 (0.6)	0
Parainfluenzae virus infection (パラインフルエンザウイルス感染)	0	0	1 (0.6)	0
Pharyngitis (咽頭炎)	0	0	1 (0.6)	0
Pseudomonal sepsis (シュードモナス性敗血症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Rhinitis (鼻炎)	0	0	1 (0.6)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165		BAT N=158	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
Skin infection (皮膚感染)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
(傷害、中毒および処置合併症)				
Transplant failure (移植不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Investigations (臨床検査)	50 (30.3)	22 (13.3)	12 (7.6)	4 (2.5)
Alanine aminotransferase increased	17 (10.3)	7 (4.2)	1 (0.6)	0
(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)				
Platelet count decreased (血小板数減少)	10 (6.1)	5 (3.0)	3 (1.9)	2 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	9 (5.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増				
Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加)	9 (5.5)	0	2 (1.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (4.2)	4 (2.4)	2 (1.3)	1 (0.6)
(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)				
Blood creatine phosphokinase increased	6 (3.6)	1 (0.6)	0	0
(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)				
White blood cell count decreased (白血球数減少)	5 (3.0)	2 (1.2)	2 (1.3)	0
Amylase increased (アミラーゼ増加)	4 (2.4)	3 (1.8)	1 (0.6)	0
Blood alkaline phosphatase increased	4 (2.4)	0	1 (0.6)	0
(血中アルカリホスファターゼ増加)				
Neutrophil count decreased (好中球数減少)	4 (2.4)	4 (2.4)	0	0
Blood cholesterol increased (血中コレステロール増加)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Fibrin D dimer increased (フィブリンDダイマー増加)	3 (1.8)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Lipase increased (リパーゼ増加)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
SARS-CoV-2 test negative (ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陰性)	3 (1.8)	0	0	0
Transaminases increased (トランスアミナーゼ上昇)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	2 (1.2)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Weight decreased (体重減少)	2 (1.2)	0	0	0
Weight increased (体重増加)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0
Blood creatine phosphokinase MB increased (血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加)	1 (0.6)	0	0	0
Blood fibrinogen increased (血中フィブリノゲン増加)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Blood pressure increased (血圧上昇)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Blood urea increased (血中尿素増加)	1 (0.6)	0	0	0
Body temperature increased (体温上昇)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Cytomegalovirus test positive (サイトメガロウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged (心電図ＱＴ延長)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Glutamate dehydrogenase increased (グルタミン酸脱水素酵素増加)	1 (0.6)	0	0	0
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Hepatic enzyme increased (肝酵素上昇)	1 (0.6)	0	0	0
Polyomavirus test positive (ポリオーマウイルス検査陽性)	1 (0.6)	0	0	0
Immunosuppressant drug level increased (免疫抑制剤濃度増加)	0	0	1 (0.6)	0
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	13 (7.9)	6 (3.6)	6 (3.8)	4 (2.5)
Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症)	3 (1.8)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia (高トリグリセリド血症)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.3)	2 (1.3)
Hyperglycaemia (高血糖)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Hyperuricaemia (高尿酸血症)	2 (1.2)	0	0	0
Decreased appetite (食欲減退)	1 (0.6)	0	0	0
Hyperamylasaemia (高アミラーゼ血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Hypercreatininaemia (高クレアチニン血症)	1 (0.6)	0	0	0
Hypophosphataemia (低リン酸血症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Dyslipidaemia (脂質異常症)	0	0	1 (0.6)	0
Hypokalaemia (低カリウム血症)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
Hyponatraemia (低ナトリウム血症)	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	7 (4.2)	2 (1.2)	3 (1.9)	0
Back pain (背部痛)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Muscle spasms (筋痙縮)	2 (1.2)	0	0	0
Muscular weakness (筋力低下)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Myalgia (筋肉痛)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Arthritis (関節炎)	0	0	1 (0.6)	0
Nervous system disorders (神経系障害)	10 (6.1)	3 (1.8)	5 (3.2)	1 (0.6)
Headache (頭痛)	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Brain oedema (脳浮腫)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Dizziness (浮動性めまい)	1 (0.6)	0	0	0
Dysgeusia (味覚不全)	1 (0.6)	0	0	0
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Tremor (振戦)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Somnolence (傾眠)	0	0	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders (精神障害)	1 (0.6)	0	0	0
Agitated depression (激越性うつ病)	1 (0.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	5 (3.0)	3 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)
Acute kidney injury (急性腎障害)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
Haematuria (血尿)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pollakiuria (頻尿)	1 (0.6)	0	0	0
Proteinuria (蛋白尿)	1 (0.6)	0	0	0
Renal failure (腎不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cystitis haemorrhagic (出血性膀胱炎)	0	0	1 (0.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	12 (7.3)	6 (3.6)	10 (6.3)	3 (1.9)

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	 Grade >=3 n (%)
Cough (咳嗽)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (1.9)	0
Dyspnoea (呼吸困難)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
Hypoxia (低酸素症)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
Bronchospasm (気管支痙攣)	1 (0.6)	0	0	0
Nasal congestion (鼻閉)	1 (0.6)	0	0	0
Pleuritic pain (胸膜痛)	1 (0.6)	0	0	0
Pneumonitis (肺臓炎)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Productive cough (湿性咳嗽)	1 (0.6)	0	0	0
Pulmonary oedema (肺水腫)	1 (0.6)	0	0	0
Respiratory failure (呼吸不全)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Sputum discoloured (変色痰)	1 (0.6)	0	0	0
Tachypnoea (頻呼吸)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Upper respiratory tract inflammation (上気道の炎症)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Epistaxis (鼻出血)	0	0	1 (0.6)	0
Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	0	0	1 (0.6)	0
Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)	0	0	1 (0.6)	0
Pleural effusion (胸水)	0	0	1 (0.6)	0
Pleurisy (胸膜炎)	0	0	1 (0.6)	0
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Rhinorrhoea (鼻漏)	0	0	2 (1.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	5 (3.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	0

Primary system organ class Preferred term	RUX N=165 All grades n (%)	RUX N=165 Grade >=3 n (%)	BAT N=158 All grades n (%)	BAT N=158 Grade >=3 n (%)
Alopecia (脱毛症)	2 (1.2)	0	0	0
Hyperhidrosis (多汗症)	1 (0.6)	0	0	0
Skin striae (皮膚線条)	1 (0.6)	0	0	0
Skin tightness (皮膚のつっぱり感)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Ecchymosis (斑状出血)	0	0	1 (0.6)	0
Pain of skin (皮膚疼痛)	0	0	1 (0.6)	0
Petechiae (点状出血)	0	0	1 (0.6)	0
Social circumstances (社会環境)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Loss of personal independence in daily activities (日常活動における個人の自立の喪失)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Vascular disorders (血管障害)	4 (2.4)	2 (1.2)	5 (3.2)	3 (1.9)
Haematoma (血腫)	1 (0.6)	0	0	0
Hypertension (高血圧)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.3)
Hypotension (低血圧)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Venous thrombosis (静脈血栓症)	1 (0.6)	0	0	0
Microangiopathy (微小血管症)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Adverse events occurring outside the on-randomized-treatment period are not summarized.
MedDRA version 23.0, CTCAE version 4.03.

4.2 非対照試験

4.2.1 271 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-271 試験

試験の標題

A Single-Cohort, Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease

治験実施医療機関

計 26 医療機関（米国）

試験期間

2016 年 12 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 6 月 5 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

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 を副腎皮質ステロイドと併用したときの有効性を，Day 28 の ORR を指標として評価する。

副次目的

- 長期的な効果の持続を含む RUX のその他の効果を，DOR，長期 ORR，NRM，MR，再発による死亡率，FFS，及び OS を指標として評価する。
- 有害事象及び重篤な有害事象の発現状況，重症度を評価する。
- 副腎皮質ステロイドと併用したときの RUX の PK を評価する。

探索目的

第 5 部に添付した総括報告書に示した。

試験方法

本試験は，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 と副腎皮質ステロイドを併用したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした，第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。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）で構成された。

スクリーニング評価で適格と判断された被験者に Day 1 から RUX を投与した。開始用量は 5 mg BID とし，Day 3 までの投与で血液学的検査値の悪化及び副作用が認められなかった場合は 10 mg BID に増量可とした。抗感染症薬，GVHD 予防薬（CNI 等），輸血，及び局所ステロイドは継続可とした。RUX の投与は，投与中止基準（用量及び投与方法参照）に該当しない限り継続した。Day 180 以降，CR 又は最良部分奏効（VGPR）を達成し，副腎皮質ステロイドを 8 週間以上中止している場合は RUX の漸減を可とした。漸減中に急性 GVHD が再燃した場合は，事前の規定に従って再増量を可とした。全被験者に 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/日を静脈内投与した。その他の用量で副腎皮質ステロイド投与を Day 1 より前に開始している場合は，その用量で継続可とした。副腎皮質ステロイドは治験実施医療機関の手順に従って漸減した。漸減中に GVHD が再燃した場合，Day 1 の用量を超えない限りは再増量を可とした。

RUX の投与終了後に安全性追跡調査を行った後，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 のステージ及びグレードを評価した。

目標被験者数

主要評価項目解析の目標被験者数：70 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 12 歳以上の男女
- 血液疾患に対して，ドナー（適合する非血縁ドナー，兄弟姉妹，ハプロ一致ドナー等）から，骨髄，末梢血幹細胞，又は臍帯血を用いた同種幹細胞移植を 1 回受けた患者。ドナー，前処置の種類は問わない。
- 同種幹細胞移植後に，MAGIC ガイドライン（Harris et al. 2016）でグレード II から IV の急性 GVHD と臨床的に診断された患者。急性 GVHD の臓器障害発生部位を生検することが望ましいが，スクリーニングのためには必須ではない。実施中の GVHD 予防法の種類は問わない。
- 骨髄生着が確認された患者（例：前処置を行っている場合，3 日以上連続して好中球絶対数 $\geq 0.5 \times 10^9$/L）。増殖因子の補充は可とする。
- ステロイド抵抗性急性 GVHD 患者。ステロイド抵抗性は，以下のいずれかを満たすことと定義する：
  - 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。
  - 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。

- 皮膚 GVHD 又は上部消化管 GVHD に伴う皮膚 GVHD の治療で低用量（メチルプレドニゾロン 1 mg/kg/日以上）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。
- 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 2.0 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。

主な除外基準

- 急性 GVHD に対する全身療法を，副腎皮質ステロイドに加えて 2 種類以上実施している患者
- 重複型 GVHD を呈する患者
- 同種幹細胞移植を 2 回以上受けた患者
- 同種幹細胞移植による毒性又は合併症（急性 GVHD を除く）が認められ，未回復の患者
- 原発腫瘍の再発が認められる患者，又は同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた患者
- コントロール不良な活動性感染症を有する患者
- HIV 感染患者，治療を要する活動性の HBV 又は HCV 感染患者，又は HBV 再燃リスクがある患者
- GVHD に関連しない重度の臓器機能不全が認められる患者
- 脾臓を摘出した患者

用量及び投与方法

RUX 5 mg 錠を経口投与した。開始用量は 1 回 1 錠，1 日 2 回とし，Day 3 までの投与で血液学的検査値の悪化又は副作用が認められなかった場合は 1 回 2 錠，1 日 2 回に増量可とした。安全性上必要な場合は，RUX の減量又は最長 14 日間の休薬を可とした。回復後は，事前の規定に従って再増量又は投与再開を可としたが，10 mg BID 超への増量は禁止した。RUX の投与は以下のいずれかに該当するまで継続した。

- RUX の漸減終了
- 治療不成功（無効，又は GVHD の進行に対して追加の全身療法が必要）
- 原疾患である悪性腫瘍の進行
- 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
- 死亡

投与（観察）期間

- 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
- 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

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。その他の評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

有効性

急性 GVHD に対する治療効果は MAGIC ガイドライン（Harris et al. 2016）を用いて判定した。

（1）主要評価項目

Day 28 の ORR

CR，VGPR，又は PR を達成した被験者の割合。ベースラインの臓器ステージと比較した。

（2）主な副次評価項目

6 ヵ月以上の奏効が得られた被験者の割合

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，ECOG スコア

PK 及びバイオマーカー

- Day 1，7，及び 14 の投与前及び投与後（1 及び 2 時間並びに 4～8 時間の間の 1 時点の計 3 点，少数点サンプリング）の血漿中 RUX 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定（LLOQ：1 nmol/L）
- Day 1，7，14，28，56，及び 100 のバイオマーカー濃度（ST2，REG3A，TNFR1，及び Trappin-2）

統計手法

（1）解析対象集団

- 有効性評価可能集団：組み入れられた全被験者
- 安全性評価可能集団：組み入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与された全被験者
- PK 評価可能集団：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後の評価可能な PK データを 1 時点以上有する被験者

（2）有効性

1）主要評価項目

有効性評価可能集団を対象に Day 28 の ORR の点推定値及び Clopper Pearson の正確法を用いた 95% CI を算出した。95% CI の下限が 40%を超える場合に有効であると判断した。Day 28 のデータが欠測の被験者は非奏効とした。

また，ステロイド抵抗性の基準を満たさなかったと FDA が判断した被験者及びステロイド以外の薬剤も一次療法に使用した被験者を除外した部分集団（FDA 評価可能集団）を対象に，同様に解析した。

2）主な副次評価項目

DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて図示するとともに，中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，並びに二重対数変換による Brookmeyer and Crowley 法を用いて 95% CI を算出した。Day 180 の ORR は，Greenwood の公式に基づき算出した 95% CI とともに示した。データカットオフ時点又は試験中止時点で奏効を維持している被験者，及び新たな GVHD 治療を開始した被験者は，最終評価時点で打ち切った。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 19.1 を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。特記しない限り，有害事象は PT を記載した。有害事象は，MedDRA の SOC 別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を示した。ただし，赤血球減少症（貧血），好中球減少症，血小板減少症のカテゴリーには，以下の PT を含めて集計した。

カテゴリー	PT 事象名
赤血球減少症（貧血）	貧血
好中球減少症	好中球減少症，発熱性好中球減少症，好中球数減少
血小板減少症	血小板減少症，血小板数減少

有害事象の重症度は CTCAE version 4.03 に基づき評価した。ただし，5 段階の CTCAE Grade（1：軽度，2：中等度，3：重度，4：生命を脅かす有害事象，5：有害事象による死亡）のうち Grade 1～4 の 4 段階で評価し，有害事象による死亡は当該事象の転帰（死亡）により収集した。

その他の安全性評価項目は，ベースラインからの変化量について記述統計量を示した。また，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合を要約した。

（4）PK

母集団 PK 解析法により，2-コンパートメントモデルを用い吸収速度定数（Ka），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）及びその共変量（年齢，体重，性別，人種等の被験者背景，MAGIC ガイドライングレード，腎機能，肝機能，臨床検査値，併用薬等）を評価するとともに，骨髄線維症患者の PK との比較を行った。結果は治験総括報告書とは別に，PK 解析報告書に示した。

試験成績

本試験では，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達成，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。本書では最終解析のデータカットオフ日までに得られた有効性及び安全性の結果を提示した。

被験者の内訳

71 名が組み入れられ，全被験者に RUX が投与された。71 名中 68 名（95.8%）が RUX の投与を中止した。主な中止理由は，医師判断（23 名，32.4%），有害事象（20 名，28.2%）であった。医師判断により中止した 23 名のうち 6 名は臨床的改善による中止であった（CR：4 名，VGFR：1 名，混合奏効：1 名）。Day 28 又はそれ以前に RUX の投与を中止した被験者は 24 名（33.8%）で，主な中止理由は，有害事象（8 名，11.3%），医師判断（10 名，14.1%）であった（Table 1.1.2，Listing 2.1.1）。

最終解析時点で 24 名（33.8%）が試験継続中であった。そのうち，RUX 投与中であった 3 名（4.2%）は，試験終了に伴い治験薬から市販製剤に投与を切り換えた。既に RUX 投与を中止していた残りの 21 名は，試験終了に伴い安全性評価，疾患評価，及び長期追跡調査を中止した（Table 1.1.2）。

解析したデータセット

組み入れられた全 71 名を有効性評価可能集団，安全性評価可能集団，及び PK 評価可能集団に含めた。ステロイド抵抗性の基準を満たさなかったと FDA が判断した 10 名及びステロイド以外の薬剤も一次療法に使用した 12 名を除外した 49 名を FDA 評価可能集団に含めた（Table 1.1.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性評価可能集団で，被験者の大部分（81.7%）は 65 歳未満であり，年齢中央値（最小値～最大値）は 58.0（18～73）歳であった。性別は女性が 50.7%，人種は White/Caucasian が 93.0%を占めた（Table 1.2.1）。

ベースラインの急性 GVHD の MAGIC グレードは，グレード II，III，IV がそれぞれ 31.0%，46.5%，22.5%であった（Table 1.2.2）。

被験者の 81.7%が臓器障害を有しており（下部消化管：71.8%，皮膚：50.7%，上部消化管：31.0%，肝臓：22.5%），被験者の約半数（52.1%）で 2 つ以上の臓器に病変がみられた（Table 2.3.5）。

被験者の 57.7%は非血縁ドナーから移植され，被験者の 63.4%は HLA 適合ドナーから移植された。ベースラインでのキメリズム検査の結果，ドナー型の平均値は 95.3%（中央値：100.0%，最小値～最大値：0%～100%）であった。サイトメガロウイルス陽性の割合は，被験者では 57.7%，ドナーでは 43.7%であった（Table 1.3.3）。

FDA 評価可能集団では，被験者の 83.7%が臓器障害を有しており（下部消化管：73.5%，皮膚：53.1%，上部消化管：32.7%，肝臓：22.4%），被験者の 55.1%で 2 つ以上の臓器に病変がみられた（Table 2.3.5.9）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

有効性評価可能集団で，Day 28 の ORR（95% CI）は 56.3%（44.0%，68.1%）であり，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。Day 28 に奏効がみられた被験者（40 名）の約半数（19 名）は CR であった（Table 4-1）。

FDA 評価可能集団では，Day 28 の ORR（95% CI）は 57.1%（42.2%，71.2%）であり，Day 28 に奏効がみられた 28 名中 14 名は CR であった（Table 2.1.1.9）。

Table 4-1　　Day 28 の ORR（271 試験，有効性評価可能集団）

Variable	RUX (N = 71)
Number (%) of participants who had an overall response [a]	40 (56.3)
95% CI for ORR	(44.0, 68.1)
Responders	
CR	19 (26.8)
VGPR	6 (8.5)
PR	15 (21.1)
Nonresponders	
MR	3 (4.2)
NR	2 (2.8)
PD	2 (2.8)
Other	1 (1.4)
Missing [b]	23 (32.4)
Death	10 (14.1)
Discontinuation	12 (16.9)
Missing visits	1 (1.4)

Source: Table 2.1.1 and Listing 2.6.1
a) Participants who had a CR, VGPR, or PR at Day 28 response assessment or other response assessments within ± 2 days of Day 28, on or before the start of new anti-GVHD therapy (if applicable).
b) Participants with missing assessment were considered nonresponders.

（2）主な副次評価項目

有効性評価可能集団で，試験期間中に奏効が得られた被験者（54 名）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（最小値～最大値）は 128.5（3～805）日であった（Table 4-2）。

Day 28 時点で奏効が得られた 40 名の DOR の中央値（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。6 ヵ月以上の奏効が得られた被験者の割合（95% CI）は 68.2%（49.6%，81.2%）であった。

CR 被験者 19 名の DOR 中央値（95% CI）は 669.0（106.0，NE）日，VGPR 被験者 6 名で 154.0（43.0，NE）日，PR 被験者 15 名で 262.0（96.0，NE）日であった。追跡期間中央値（最小値～最大値）は，CR 被験者で 428.0（7～805）日，VGPR 被験者で 149.0（43～683）日，PR 被験者で 96.0（24～349）日であった（Table Ad.99.12）。

FDA 評価可能集団では，Day 28 時点で奏効が得られた 28 名の疾患進行，全身療法の追加，又は死亡までの期間の中央値（95% CI）は 16.0（9.0，83.0）日，ステロイド増量，全身療法の追加，

又は死亡までの期間の中央値（95% CI）は 173.0（77.0，304.0）日であった（Figure 4.2.1.2，Figure 4.2.1.3）。

Table 4-2　　Kaplan-Meier 法で推定した DOR（271 試験，有効性評価可能集団）

	Ruxolitinib (N = 71)	
Variable	Response at Any Timepoint [a]	Response at Day 28 [b]
Number (%) of participants who had a response at the specified timepoint	54 (76.1)	40 (56.3)
Number (%) of participants with events [c]	23 (42.6)	16 (40.0)
Progression of disease	7 (13.0)	5 (12.5)
Death	16 (29.6)	11 (27.5)
Duration of response (days) (95% CI)		
25th percentile	96.0 (29.0, 159.0)	154.0 (29.0, 326.0)
50th percentile (median)	345.0 (154.0, NE)	669.0 (159.0, NE)
75th percentile	NE (669.0, NE)	NE (669.0, NE)
% Event-free probability estimates (95% CI)		
Month 3	75.6 (61.0, 85.4)	84.5 (68.7, 92.7)
Month 6	62.1 (45.8, 74.8)	68.2 (49.6, 81.2)
Median follow-up time (days)		
Median	128.5	195.0
Min, max	3, 805	7, 805

Source: Table 2.2.1
NE = not evaluable.
a) Participants who had CR, VGPR, or PR on or before the start of new anti-GVHD therapy (if applicable).
b) Participants who had CR, VGPR, or PR at Day 28 assessment or other response assessments within ± 2 days of Day 28, before the start of new anti-GVHD therapy (if applicable).
c) Denominator is the total number of responders at the specified timepoint.

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

安全性評価可能集団で，RUX 投与期間の中央値（最小値～最大値）は 46.0（4～811）日であった。RUX 投与期間が 29 日以上の被験者は 42 名（59.2%），181 日以上は 18 名（25.4%）であった。1 日平均投与量の中央値（最小値～最大値）は 10.21（5.1～19.7）mg/日であった（Table 3.1.1）。

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-3 に示す。

Table 4-3　　有害事象の発現状況（271 試験，安全性評価可能集団）

	RUX N = 71 n (%)
有害事象	71 (100.0)
副作用 [a)]	54 (76.1)
死亡に至った有害事象	28 (39.4)
治験治療下の死亡 [b)]	25 (35.2)
重篤な有害事象	59 (83.1)

	RUX N = 71 n (%)
投与中止に至った有害事象	23 (32.4)
減量に至った有害事象	25 (35.2)
休薬に至った有害事象	29 (40.8)

Source: Table 3.2.1 and Table Ad.99.8.3
a) RUX と関連あり，又は RUX と副腎皮質ステロイドの両方に関連ありと判断された有害事象
b) 治験治療中又は最終投与後 30 日以内の死亡

1）有害事象

安全性評価可能集団の全被験者（71 名）で有害事象が発現した。主な有害事象は，赤血球減少症（貧血）（64.8%），血小板減少症（62.0%），低カリウム血症（49.3%）であった（Table 4-4）。

Table 4-4　　発現率が 10%以上の有害事象（271 試験，安全性評価可能集団）

PT	RUX N = 71 n (%)
合計	71 (100.0)
赤血球減少症（貧血）	46 (64.8)
血小板減少症 [a]	44 (62.0)
低カリウム血症	35 (49.3)
好中球減少症 [b]	34 (47.9)
末梢性浮腫	33 (46.5)
筋力低下	25 (35.2)
呼吸困難	24 (33.8)
低マグネシウム血症	24 (33.8)
悪心	23 (32.4)
疲労	22 (31.0)
低カルシウム血症	22 (31.0)
下痢	21 (29.6)
白血球数減少	21 (29.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (26.8)
低リン酸血症	19 (26.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (25.4)
高血糖	18 (25.4)
嘔吐	18 (25.4)
急性腎障害	17 (23.9)
背部痛	17 (23.9)
発熱	17 (23.9)
食欲減退	16 (22.5)
高血圧	16 (22.5)

PT	RUX N = 71 n (%)
低血圧	16 (22.5)
腹痛	15 (21.1)
咳嗽	15 (21.1)
頭痛	15 (21.1)
低ナトリウム血症	15 (21.1)
転倒	14 (19.7)
洞性頻脈	14 (19.7)
関節痛	13 (18.3)
血中クレアチニン増加	13 (18.3)
便秘	13 (18.3)
低アルブミン血症	13 (18.3)
血尿	12 (16.9)
四肢痛	12 (16.9)
腹部膨満	11 (15.5)
血中ビリルビン増加	11 (15.5)
うつ病	11 (15.5)
眼乾燥	11 (15.5)
口内乾燥	11 (15.5)
鼓腸	11 (15.5)
下部消化管出血	11 (15.5)
不安	10 (14.1)
錯乱状態	10 (14.1)
浮動性めまい	10 (14.1)
低血糖	10 (14.1)
不眠症	10 (14.1)
頻尿	10 (14.1)
呼吸不全	10 (14.1)
敗血症	10 (14.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (12.7)
サイトメガロウイルス感染	9 (12.7)
高トリグリセリド血症	9 (12.7)
胸水	9 (12.7)
斑状丘疹状皮疹	9 (12.7)
悪寒	8 (11.3)
鼻出血	8 (11.3)
高カリウム血症	8 (11.3)
リンパ球数減少	8 (11.3)
鼻閉	8 (11.3)
霧視	8 (11.3)

Source: Table 3.2.2, Table 3.2.3, Table 3.2.23
a) Includes PTs of thrombocytopenia (14 participants) and platelet count decreased (32 participants); participants who had both terms reported are counted only once.
b) Includes PTs of neutropenia (6 participants), febrile neutropenia (3 participants), and neutrophil count decreased (28 participants); participants who had more than 1 of these terms reported are counted only once.

2）副作用

副作用の発現率は 76.1%であった。主な副作用は，血小板減少症（46.5%），赤血球減少症（貧血）（35.2%），好中球減少症（31.0%），白血球数減少（19.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.3%），リンパ球数減少（9.9%）であった（Table 3.2.5，Table Ad.99.33）。

3）重症度別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象発現率は 97.2%であった。発現率が 40%以上の事象は，血小板減少症（53.5%），赤血球減少症（貧血）（50.7%），好中球減少症（42.3%）であった（Table Ad.99.32, Table Ad.99.33，Table 3.2.22）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

28 名で死亡に至った有害事象が発現し，25 名が試験期間中又は投与中止後 30 日以内に死亡した。RUX との関連ありと判断された事象は 2 名（肺出血，敗血症各 1 名）に発現した。いずれの事象も副腎皮質ステロイドとも関連ありと判断され，また，各被験者の GVHD を含む既往歴の影響も考えられた（Listing 2.7.6）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は 83.1%であった。最も多かった SOC 別の重篤な有害事象は，感染症および寄生虫症（50.7%）であった。主な PT 別事象は敗血症（12.7%），発熱（11.3%），呼吸不全（9.9%），肺感染，肺炎（各 7.0%）であった（Table 3.2.9，Table Ad. 99.33）。

（4）重要な有害事象

1）投与中止に至った有害事象

RUX の投与中止に至った有害事象の発現率は 32.4%であった。主な事象は敗血症（5.6%），血小板減少症，急性腎障害，呼吸不全（各 2.8%）であった（Table 3.2.13，Table Ad. 99.33）。

2）減量又は休薬に至った有害事象

RUX の休薬に至った有害事象の発現率は 40.8%であった。最も多かった事象は血小板減少症（12.7%）であった（Table 3.2.11，Table Ad.99.33）。

RUX の減量に至った有害事象の発現率は 35.2%であった。最も多かった事象は血小板減少症（18.3%）であった（Table 3.2.12，Table Ad.99.33）。

3）臨床的に注目すべき有害事象

以下の臨床的に注目すべき有害事象について，関連する事象をグループ化して集計した結果を示す。

- 血球減少：「血小板減少症」（62.0%），「好中球減少症」（47.9%），「赤血球減少症」（64.8%）のいずれも発現率は高かった（Table 3.2.23）。重篤な事象は 3 名に発現し，PT は血小板減少症，赤血球減少症，好中球減少症であった。
- 感染症：「感染症」（SOC 感染症および寄生虫症）の発現率は 81.7%であった（Table 3.2.2）。主な事象は，サイトメガロウイルス関連の事象（19.7%），尿路感染関連の事象及び敗血症（各 14.1%），菌血症（9.9%），腸球菌感染，肺感染，肺炎（各 8.5%）であった（Table 3.2.2，Listing 2.7.1）。重篤な「感染症」の発現率は 50.7%であり，発現率が高かった PT 別事象は，敗血症（12.7%），肺炎，肺感染（各 7.0%），菌血症（5.6%）であった。
- 出血性事象：「出血性事象」の発現率は 49.3%であった（Table Ad. 99.35）。重篤な事象は 7 名に発現し，PT は下部消化管出血（2 名），上部消化管出血，消化管出血，小腸出血，後腹膜出血，及び肺出血（各 1 名）であった。このうち下部消化管出血，消化管出血，及び肺出血（各 1 名）が死亡に至った（Listing 2.7.1）。

（5）臨床検査

1）血液学的検査

- ヘモグロビン：ベースラインで 88.7%の被験者がヘモグロビン低値（Grade 1 以上）であった。ベースライン後に Grade 3 に悪化した被験者の割合は 45.1%であった（Table 3.3.2，Table 3.3.3）。
- 血小板数：ベースラインで 87.3%の被験者が血小板数低値（Grade 1 以上）であった。ベースライン後に Grade 3，4 に悪化した被験者の割合はそれぞれ 16.9%，43.7%であった（Table 3.3.2，Table 3.3.3）。
- 白血球数：ベースラインで 39.4%の被験者が白血球数低値（Grade 1 以上）であった。ベースライン後に Grade 3，4 に悪化した被験者の割合はそれぞれ 33.8%，15.5%であった（Table 3.3.2，Table 3.3.3）。
- 好中球数：ベースラインで 19.7%の被験者が好中球数低値（Grade 1 以上）であった。ベースライン後に Grade 3，4 に悪化した被験者の割合はそれぞれ 26.8%，15.5%であった（Table 3.3.2，Table 3.3.3）。
- リンパ球数：ベースラインで 83.1%の被験者がリンパ球数低値（Grade 1 以上）であった。ベースライン後に Grade 3，4 に悪化した被験者の割合はそれぞれ 14.1%，42.3%であった（Table 3.3.2，Table 3.3.3）。

2）血液生化学的検査

ベースライン後に ALT，AST，ビリルビンの Grade 3 の高値に該当した被験者の割合は低かった（それぞれ 8.5%，5.6%，2.8%）。Grade 4 の ALT 高値及び AST 高値は認められず，Grade 4 のビリルビン高値に該当した被験者の割合は 7.0%であった（Table 3.3.5，Table 3.3.6）。

Hy’s Law の基準に該当した被験者はいなかった。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温，呼吸数）は被験者の大部分で試験期間を通じて概ね正常であった。16 名で Grade 1 又は 2 の頻脈又は洞性頻脈，1 名で Grade 4 の上室性頻脈が有害事象として報告された（Table 3.2.4）。そのうち，Grade 1 の洞性頻脈 1 件は RUX 及び副腎皮質ステロイドの両薬剤と関連ありとされ（Table Ad.99.8.3），その他の事象はいずれも RUX との関連なしと判断された。

2）身体学的検査，心電図，及び ECOG スコア

身体学的検査及び心電図の結果から，安全性上の懸念は認められなかった。

ECOG スコアが 2 以上の被験者の割合は，ベースラインで 61.4%であったのに対し，Day 21 以降は 50%を下回り，経時的に減少する傾向がみられた（Table 2.3.9）。

PK/PD の結果

PK 評価可能集団（71 名）の血漿中 RUX 濃度を用いて，母集団 PK モデルで予測した RUX の PK パラメータを Table 4-5 に示す。共変量の検討及び骨髄線維症患者との比較に関しては，これまで骨髄線維症患者での検討で認められていた Vc/F に対する体重の影響，CL/F に対する性別の影響ほか，吸収速度（Ka）は骨髄線維症患者に比べてステロイド抵抗性のグレード II から IV の急性 GVHD 患者で緩やかであると考えられた（骨髄線維症患者の 28%）。CL/F に関しては，骨髄線維症患者に比べてステロイド抵抗性急性 GVHD 患者で低く（骨髄線維症患者の 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低い（その他のグレードの被験者の 72.8%）と考えられた。またステロイド抵抗性急性 GVHD 患者の CL/F は肝病変の stage によって減少すると考えられた（肝病変がない被験者の CL/F に対する割合：Stage 1～3 の被験者で 67.4%，Stage 4 の被験者で 18.5%）。中等度及び強力な CYP3A4 阻害薬により CL/F は 15.4%減少すると考えられた。

また，バイオマーカーST2，REG3A，TNFR1，及び Trappin-2 濃度を測定した結果，奏効が得られた被験者と得られなかった被験者で意味のある差はなかった。

Table 4-5　母集団 PK モデルによる RUX の PK パラメータの経験的ベイズ推定値の記述統計量（271 試験，PK 評価可能集団）

Study Parameter	RUX N = 71
Ka (h^{-1})	
Mean (SD)	1.36(0.81)
Median	1.41
5th	0.2
95th	2.65
CL/F (L/h)	
Mean (SD)	11.9 (5.66)
Median	11.0
5th	4.24

Study Parameter	RUX N = 71
95th	20.7
Vc/F (L)	
Mean (SD)	64.7 (18.2)
Median	64.6
5th	36.8
95th	96.5
Vp/F (L)	
Mean (SD)	12.1 (1.83)
Median	12.1
5th	9.56
95th	15.2

Source: DMB-18.34.1-Table 14
CL/F= apparent oral clearance; Ka = first-order absorption rate constant; SD = standard deviation; Vc/F= apparent volume of distribution for the central compartment; Vp/F= apparent volume of distribution for the tissue (peripheral) compartment.

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした臨床試験で RUX 投与被験者に発現した治験治療下の死亡及びその他の重篤な有害事象のうち，国内外のすべての死亡及び日本人に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を試験ごと，投与群ごとに示す。なお，BAT から RUX にクロスオーバーした被験者の場合は，クロスオーバー後に発現した事象のみ叙述を示した。同一被験者に死亡とその他の重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に併せて示した。

5.1 C2301 試験（死亡）

5.1.1 RUX 群

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（心停止），重篤な有害事象（心停止）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群であった。合併症は，白血球減少症，貧血，分裂赤血球，高血圧，及び痔核（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，amlodipine 及び Levan H であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，クレアチンキナーゼ 13 U/L（低値），カリウム 4.3 mmol/L（RR：3.50～5.50 mmol/L），ナトリウム 133 mmol/L（Grade 1，低値），血圧 153/82 mmHg，及びヘモグロビン 106 g/L（Grade 1，低値）であった。

Day 7 に入院下（Day 1 より前に入院）で死戦期呼吸が認められ，心停止（Grade 4）した。心肺蘇生が実施され，自己心拍が再開した。Day 7 の臨床検査値は，乳酸 15 mmol/L 超（Grade 4），クレアチンキナーゼ 1711 IU（Grade 3），及びカリウム 7.2 mmol/L（Grade 4）であった。被験者は集中治療室に移され，持続的腎代替療法及び機械的人工呼吸法を受けた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。tranexamic acid，phytomenadione，calcium gluconate，remifentanil，sodium bicarbonate，magnesium sulfate，insulin human，potassium chloride，Smoflipid，Aminic，及び pantoprazole が投与された。

Day 14 に再び心停止し（重症度が悪化），被験者は死亡した。心肺蘇生が実施されたが，被験者は回復しなかったと報告された。剖検が実施されたかどうかは不明である。Day 13 に methylprednisolone が最終投与された。死亡時点で RUX 及び cyclosporine は投与中であった。

治験担当医師は，心停止は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（敗血症性ショック，細菌性気道感染），重篤な有害事象（敗血症性ショック，細菌性気道感染），AESI（好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，敗血症性ショック，細菌性気道感染）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 63.1×10^9/L（Grade 2，低値），白血球数 8.2×10^9/L（RR：4.00～11×10^9/L），及び好中球絶対数 7.69×10^9/L（RR：1.68～8.14×10^9/L）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 14 に好中球減少症［Grade 4，好中球絶対数 0.74×10^3/μL（RR：1.5～7.7×10^3/μL）］，白血球減少症（Grade 4），血小板減少症（Grade 4，血小板数の報告なし）が発現し，*Streptococcus pneumoniae* 検査で陽性が確認されたため，細菌性気道感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）と診断された。被験者は同日に入院した。ceftriaxone，meropenem，及び vancomycin（呼吸器感染の治療）が投与された。また，Day 14 に mycophenolate mofetil が投与された。Day 15 に血小板数が 8.7×10^9/L（Grade 4，低値）に減少し，白血球数は 0.29×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.21×10^9/L（Grade 4）であった。methylprednisolone は Day 14 に 48 mg（1 日総投与量）に減量され，さらに Day 15 に 30 mg 1 日 1 回に減量された。好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，及び細菌性気道感染のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。Day 17 に好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，及び細菌性気道感染のため methylprednisolone は 40 mg 1 日 1 回に増量された。好中球減少症，白血球減少症，及び血小板減少症の治療は報告されなかった。

Day 19 に細菌性気道感染が悪化し，敗血症性ショック（感染症重症度 Grade 3）を発現し被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 14（[redacted]）であった。剖検は実施されなかった。

死亡時点で好中球減少症，白血球減少症，及び血小板減少症は未消失で，methylprednisolone 及び mycophenolate mofetil を投与中であった。

治験担当医師は，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，敗血症性ショック，及び細菌性気道感染は RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（疾患進行），重篤な有害事象（肺炎球菌性肺炎，インフルエンザ，菌血症），AESI（貧血，菌血症，インフルエンザ，好中球数減少，肺炎球菌性肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 0 と判定された。既往歴は，喘息及び急性リンパ芽球性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，mycophenolate mofetil，cyclosporine，prednisone，及び methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 125×10^9/L（RR：125 ～ 400×10^9/L），白血球数 5.96×10^9/L（RR：4.80 ～ 10.80×10^9/L），好中球絶対数 5.4×10^9/L（RR：1.40～5.60×10^9/L），ヘモグロビン 108 g/L（Grade 1，低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 400 未満であった。

Day 18～Day 92 に Grade 1～Grade 3 の貧血が認められ，臨床検査値は 102 g/L（Grade 1，低値）～76 g/L（Grade 3，低値）の間で変動した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 33～Day 88 に合計 12 単位の赤血球濃厚液が輸血された。臨床検査値を下表に示す。

Day 34 に発熱及び呼吸困難が認められ，胸部 X 線で肺炎球菌性肺炎（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 2）と診断された。好中球数は 0.34×10^3/μL（Grade 4，低値）に減少し，CRP は 203.7 mg/L（高値）であった。Day 34 に血液培養で *Streptococcus species* 陽性，尿培養で *Streptococcus pneumoniae* 陽性が確認された。Day 35 に被験者は入院し，胸部 CT スキャンが実施された（結果不明）。好中球数減少は Grade 3（好中球絶対数の報告なし）に改善した。Day 35 に肺炎球菌性肺炎のため RUX の投与が中断された。filgrastim，amikacin，piperacillin，tazobactam，ceftriaxone，及び levofloxacin が投与され，酸素療法が実施された。Day 36 に好中球数減少は消失した（好中球絶対数の報告なし）。

Day 42 にパラインフルエンザウイルス感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 1）が発現し，ribavirin が投与された。Day 43 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。Day 47 に肺炎球菌性肺炎は消失し，被験者は退院した。Day 54 にパラインフルエンザウイルス感染は消失した。

Day 59 に発熱（Grade 1）が認められた。

Day 62 に発熱（体温 38.6°C）のため被験者は入院した。鼻咽頭吸引液の検査の結果，B 型インフルエンザ及び菌血症が陽性（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）であり，白血球数は 2.72×10^9/L（Grade 2），好中球絶対数は 1.57×10^9/L（正常）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin，tazobactam，ceftazidime，paracetamol，meropenem，amphotericin B，liposome，dexketoprofen，oseltamivir，oxymetazoline，ribavirin，及び ipratropium-salbutamol が投与された。Day 65 に発熱は消失した。Day 77 に prednisone が最終投与された。Day 104 にインフルエンザ及び菌血症は消失し，被験者は退院した。

Day 153 に原疾患の再発が認められた。原疾患の再発のため RUX の投与が中止され，最終投与日はDay 145（[redacted]）であった。cyclosporine の最終投与日は ＊Day 146 であった。

＊Day 174 ，RUX の最終投与から 29 日後，原疾患の進行により被験者は死亡した。

死亡時点で貧血は未消失であった。

治験担当医師は，肺炎球菌性肺炎は RUX，prednisone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。貧血，好中球数減少，インフルエンザ，及び菌血症は RUX，prednisone，cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 133.0-181.0 g/L)
[redacted]	−7	102.0 (L) (G-1)
[redacted]	1	108.0 (L) (G-1)
[redacted]	8	103.0 (L) (G-1)
[redacted]	18	89.0 (L) (G-2)
[redacted]	26	83.0 (L) (G-2)
[redacted]	33	76.0 (L) (G-3)
[redacted]	40	91.0 (L) (G-2)
[redacted]	49	88.0 (L) (G-2)
[redacted]	55	69.0 (L) (G-3)
[redacted]	62	72.0 (L) (G-3)
[redacted]	92	102.0 (L) (G-1)
[redacted]	118	102.0 (L) (G-1)
[redacted]	146	117.0 (L) (G-1)
[redacted]	153	128.0 (L) (G-1)

L: low, G: grade

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（敗血症性ショック），AESI（肺炎，敗血症性ショック，好中球減少症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，サイトメガロウイルス検査陽性（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で prednisone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 4.32 × 10^9/L 及び好中球絶対数 4.0 × 10^9/L（RR：2.00～7.00 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 2343 であった。

Day 8 に好中球減少症（Grade 3）が発現し，肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）と診断された。微生物検査で *Enterococcus faecium* 感染が確認され，白血球数は 0.88 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.60 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。肺炎のため teicoplanin が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 11 の好中球絶対数は 0.30 × 10^9/L（Grade 4，低値），白血球数は 0.40 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 12 に挿管を必要とする呼吸不全が認められ，低血圧（血圧の報告なし）になり集中治療室に移された。被験者は敗血症性ショック（感染症重症度 Grade 3）を発現し，心肺停止した。norepinephrine，amikacin，及び meropenem が投与された。Day 12 に多臓器不全を伴う敗血症性ショックにより被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で肺炎及び好中球減少症は未消失で，RUX 及び prednisone を投与中であった。

治験担当医師は，肺炎，敗血症性ショック，及び好中球減少症は RUX 又は prednisone のいずれとも関連なしと判断した。敗血症性ショックの他の原因として肺炎が考えられると報告された。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（腸閉塞），投与中止に至った有害事象（腸閉塞），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 4），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，原発性骨髄線維症であった。合併症は，血小板減少症（Grade 4），貧血及び好中球減少症（いずれも Grade 3），腹痛（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，mycophenolate mofetil，methylprednisolone，及び tacrolimus であった。併用薬は，hyoscine，fentanyl，paracetamol，血小板及び赤血球濃厚液の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 34 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。

Day 15 の血小板数は 21 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 21 に腸閉塞（Grade 3）が認められ，腸管穿孔の手術のため集中治療室に移された。結腸に異常はなく，腸の苦痛も認められなかった。Day 21 の血小板数は 20 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。腸閉塞のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 21（[redacted]）であった。Day 21 に methylprednisolone 及び tacrolimus が最終投与された。＊ Day 22 に腸閉塞は消失した。

＊ Day 33 ，RUX の最終投与から 12 日後，急性 GVHD により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，腸閉塞は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（虚血性脳卒中，敗血症性ショック），AESI（貧血，敗血症性ショック，レンサ球菌性菌血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群であった。合併症は，サイトメガロウイルス感染（Grade 1），貧血，ステロイド糖尿病，耳感染，高ビリルビン血症，及び神経系障害（いずれも Grade 2），ミオパチー及び身体障害者（いずれも Grade 3），血小板減少症（Grade 4）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び prednisone であった。併用薬は，cidofovir，insulin，血小板及び赤血球濃厚液の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.19 × 10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数 1.69 × 10^9/L（Grade 1，低値），及びヘモグロビン 96 g/L（Grade 2，低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 7907 であった。Day 2～Day 19 に合計 3 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 22 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化し，ヘモグロビンは 67 g/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 22～Day 42 に合計 9 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 34 にレンサ球菌性菌血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。amikacin，piperacillin-tazobactam，vancomycin，及び levofloxacin が投与された。

Day 37 から methylprednisolone の投与を開始した。Day 43 に貧血は消失し，ヘモグロビンは 96 g/L（Grade 2，低値）であった。Day 48～Day 105 に合計 15 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 53 にレンサ球菌性菌血症は消失した。

Day 55 に虚血性脳卒中（Grade 4）が発現した。Day 56 に脱力が認められ，頭部の CT スキャンが実施され上部正面及び右側中央に亜急性虚血病変が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。atorvastatin が投与された。Day 56 に虚血性脳卒中は後遺症を伴う消失と判断された。

Day 99 に腹部を由来とする敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）を発現し，被験者は入院した。Day 99 に血液培養で *Escherichia coli* が確認され，好中球数は $0.35 \times 10^3/\mu L$（Grade 4），白血球数は $0.39 \times 10^3/\mu L$（Grade 4）であった。敗血症性ショックのためDay 99 に RUX の投与が中断され，Day 100 に tacrolimus の投与が中断された。いずれの投与も再開されなかった。Day 104 に腸出血及び血行動態不全が認められた。norepinephrine，amikacin，vancomycin が投与され，機械的人工呼吸法を受けた。

Day 107 に急性 GVHD に起因する敗血症性ショックにより被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 98（[redacted]）で，tacrolimus の最終投与日は ＊ Day 99 であった。剖検は実施されなかった。

死亡時点で prednisone 及び methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，敗血症性ショックは RUX，tacrolimus，prednisone，及び methylprednisoloneのいずれか又はすべてと関連ありと判断した。貧血は RUX と関連ありと判断した。虚血性脳卒中及びレンサ球菌性菌血症は RUX，tacrolimus，prednisone，及び methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（呼吸障害），重篤な有害事象（呼吸障害）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，慢性骨髄性白血病であった。合併症は，大腸菌性気道感染（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び tacrolimus であった。併用薬は，sulfamethoxazole，trimethoprim，及び cefixime であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 34.5 であった。

Day 1 に合併症の細菌性気道感染がGrade 1（感染症重症度 Grade 1）に改善した。Day 5 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が認められた。Day 5 に不特定の有害事象のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。効果不十分によりRUXの投与が中止され，最終投与日はDay 6（[redacted]）であった。＊ Day 6 ～＊ Day 7 に anti-thymocyte immunoglobulin が投与された。感染のため ceftazidime が投与された。＊ Day 11 ～＊ Day 12 に体外循環式光化学療法（ECP）が実施された。

＊Day11 の CMV DNA 定量は 9.350 であった。＊ Day 13 ，RUX の最終投与から 7 日後，肺炎（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）を発現した。acetylcysteine 及び linezolid が投与された。＊ Day 14 ，RUX の最終投与から 8 日後，呼吸の悪化（呼吸障害, Grade 4）及び咽頭出血（Grade 2）が認められた。amphotericin B 及び di-hydrocortisone が投与された。＊ Day 14 から mycophenolic acid の投与を開始した。

＊ Day 15 ，RUX の最終投与から 9 日後，呼吸障害の悪化により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で細菌性気道感染，肺炎，サイトメガロウイルス感染，及び咽頭出血は未消失で，tacrolimus，methylprednisolone，及び mycophenolic acid を投与中であった。

治験担当医師は，呼吸障害は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，サイトメガロウイルス感染及び骨髄増殖性新生物であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。

Day 7 に医師の判断により methylprednisolone が 140 mg 1 日 1 回に増量された。Day 14 に医師の判断により RUX の投与が中断され，再開されなかった。

Day 16 に急性 GVHD により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 13（[redacted]）であった。死亡時点で methylprednisolone を投与中であった。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（2 回目の敗血症），重篤な有害事象（急性心筋梗塞 2 回，敗血症 2 回，敗血症性ショック，小腸閉塞），AESI（細菌感染，サイトメガロウイルス血症，医療機器関連感染，出血性胃潰瘍，敗血症 2 回，敗血症性ショック，皮膚細菌感染，皮膚感染，血小板減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，慢性リンパ性白血病，急性腎障害，及び医療機器関連感染であった。合併症は，高血圧（Grade 2）及び高血糖（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisolone，cyclosporine，及び methylprednisolone であった。併用薬は，metformin 及び insulin であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 76×10^9/L（Grade 1，低値）及びヘモグロビン 83 g/L（Grade 2，低値）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 193 であった。

Day 1 にサイトメガロウイルス血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。被験者は重度の熱傷に該当する広範囲な皮膚の急性 GVHD を有しており，感染のリスクが高かった。免疫抑制剤を投与していた。Day 2 に *Enterobacter cloacae* complex による皮膚感染（Grade 3）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 5 に敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 2）が発現し，創傷部のスワブ検査で染色体性の誘導型 Beta lactamase（cephalosporinase）産生 *Enterobacter cloacae* complex，及び *Klebsiella pneumoniae* が確認された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。norepinephrine，piperacillin-tazobactam，meropenem，ciprofloxacin，daptomycin，caspofungin，及び moxifloxacin が投与された。Day 6～Day 7 に合計 4 単位の血小板が輸血された。

Day 8 に血小板減少症［血小板数 32×10^9/L（Grade 3，低値）］が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 38～Day 73 に合計 19 単位の血小板が輸血された。臨床検査値を下表に示す。

Day 10 にヒックマンカテーテル感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が，Day 17 に複数の菌による皮膚感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。moxifloxacin が投与された。Day 19 に医療機器関連感染は消失し，Day 23 に皮膚細菌感染，皮膚感染，及び敗血症は消失した。Day 30 に中心静脈カテーテル感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が認められた。Day 36 に医療機器関連感染は消失した。

Day 41 に腹痛が増悪し，診察で腸音が聞こえないことを確認した。CT スキャンが実施され，回腸の近位部に明らかな原因が特定できない小腸閉塞（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。

Day 41 に低血圧（Grade 2）が認められ，心電図を実施して急性心筋梗塞（Grade 3）と診断された。トロポニンは 235 ng/L（Grade 3）であった。Day 41 に急性心筋梗塞のため RUX の投与が中断された。Day 42 のトロポニン I は 275 ng/L（Grade 3），血圧は 138/78 mmHg であり，低血圧は消失した。経鼻胃管ドレナージ及び腸管安静の保存療法が実施された。Day 44 に急性心筋梗塞は消失した。

Day 47 に出血性胃潰瘍（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が発現した。Day 54 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回（投与量ミスによる減量）で再開された。

Day 55 から医師の判断により RUX は 5 mg 1 日 2 回にされた。

Day 59 に頻呼吸，高血圧が認められ，心電図で T 波逆転及びびまん性の ST 収縮が確認され，2 回目の急性心筋梗塞（Grade 4）と診断された。被験者は集中治療室に移された。Day 59 に胸部 X 線で肺水腫が確認され，トロポニン I は 1194 ng/L（Grade 3）であった。Day 60 に細菌感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められ，2 回目の急性心筋梗塞のため RUX の投与が中断された。Day 61 に胸部 X 線で両肺に肺水腫による水分過負荷の変化が確認された。glyceryl trinitrate，ramipril，morphine，及び furosemide が投与された。Day 61 に 2 回目の急性心筋梗塞は消失した。Day 62 に 2 回目の急性心筋梗塞のため RUX が 5 mg 1 日 1 回に減量された。Day 63 に細菌感染は消失し，医師の判断により RUX は 5 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 69 に敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）を発現し，被験者は集中治療室に移された。呼吸数は 16 breaths/min，心拍数は 97 beats/min，血圧は 102/65 mmHg，トロポニンは 2287 ng/L であり，胸部 X 線は正常であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。心電図（実施日不明）で広範囲の T 波逆転が認められ，駆出率は 49%であった。また，中隔枝又は対角枝に狭域の前壁梗塞が認められた。Day 71 に敗血症性ショックは消失した。

Day 73 に *Enterococcus faecium* に対してエンテロコッカス検査陽性（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3）が確認された。Day 76 に cyclosporine が最終投与された。

Day 78（[redacted]）に急性 GVHD に起因する敗血症により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 70（[redacted]）であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点でサイトメガロウイルス血症，血小板減少症，出血性胃潰瘍は軽快で，小腸閉塞及びエンテロコッカス検査陽性は未消失であった。また，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，血小板減少症は RUX，methylprednisolone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。サイトメガロウイルス血症，皮膚細菌感染，皮膚感染，出血性胃潰瘍，医療機器関連感染，小腸閉塞，急性心筋梗塞（2 回），細菌感染，敗血症性ショック，及び敗血症（2 回）は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-400.00 × 10^9/L)
[redacted]	−1	102.00 (L) (G-1)
[redacted]	1	76.00 (L) (G-1)
[redacted]	8	32.00 (L) (G-3)
[redacted]	23	42.00 (L) (G-3)
[redacted]	28	46.00 (L) (G-3)
[redacted]	35	50.00 (L) (G-2)
[redacted]	36	-
[redacted]	42	42.00 (L) (G-3)
[redacted]	42	-
[redacted]	49	77.00 (L) (G-1)
[redacted]	56	43.00 (L) (G-3)

L: low, G: grade, (-): not reported

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症），AESI（好中球減少症，敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Other Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，ホジキンリンパ腫であった。合併症は，汎血球減少症（Grade 4），サイトメガロウイルス血症（Grade 2），上気道感染及び腸球菌性菌血症（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，cefepime，foscarnet，filgrastim，daptomycin，血小板及び赤血球濃厚液の輸血であった。

Day −1 の臨床検査値は，好中球絶対数 2.8 × 10^9/L（RR：2.00～8.00 × 10^9/L），白血球数 2.9 × 10^9/L（Grade 2，低値），及び血圧 143/73 mmHg であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で cyclosporine 及び methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 473 であった。

Day 13 に好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が発現した。Day 14 に好中球減少症のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量され，さらに Day 15 に 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 15 の白血球数は 0.6 × 10^9/L（Grade 4）であり，血液培養で *Lomentospora prolificans* 及び *Pseudomonas aeruginosa* 陽性が確認され，被験者は集中治療室に移された。Day 16 に敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現し，白血球数は 0.7 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 17 に低血圧（Grade 4，血圧の報告なし）及び低酸素呼吸不全（Grade 4）が認められ，白血球数は 0.4 × 10^9/L（Grade 4）であった。敗血症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対

する変更はなかった。好中球減少症のため filgrastim が，敗血症のため piperacillin-tazobactam，gentamicin，terbinafine，及び meropenem が，低血圧のため norepinephrine，vasopressin，及び dobutamine が投与され，呼吸補助のため気管内挿管された。

Day 18，被験者の状態は悪化し続け，急性 GVHD に起因する敗血症の悪化により死亡した。剖検は実施されなかった。Day 17 に cyclosporine 及び methylprednisolone が最終投与された。

死亡時点で好中球減少症，低血圧，及び呼吸不全は未消失で，RUX を投与中であった。

治験担当医師は，好中球減少症及び敗血症は RUX，cyclosporine 及び methylprednisolone のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 4），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病，細菌性疾患キャリアー，サイトメガロウイルス感染再燃，及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であった。合併症は，血小板減少症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，methotrexate，mycophenolate mofetil，methylprednisolone，prednisone，及び tacrolimus であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 44×10^9/L（Grade 3，低値）であった。

Day 22 に血小板数が 22×10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。

Day 31 に血小板数が 18×10^9/L（Grade 4，低値）に減少したため，被験者は入院した。Day 31 ～Day 37 に合計 3 単位の血小板が輸血された。

効果不十分により RUX 及び prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 31（[redacted]）であった。＊ Day 31 ～＊ Day 38 に antithymocyte immunoglobulin 及び etanercept が投与された。tacrolimus の最終投与日は＊ Day 38 であった。

＊ Day 39 ，RUX の最終投与から 8 日後，急性 GVHD により被験者は死亡した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（全身健康状態異常），重篤な有害事象（全身健康状態異常，敗血症），AESI（敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，骨髄線維症及びクロストリジウム・ディフィシレ感染であった。合併症は，急性腎障害，末梢性浮腫，及び心室性頻脈（いずれも Grade 2），サイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染）及びエプスタイン・バーウイルス感染再燃（エプスタイン・バーウイルス感染，いずれも Grade 1），コントロールされている高血圧であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，cyclosporine，及び mycophenolate mofetil であった。併用薬は amiodarone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX（10 mg 1 日 1 回）を初回投与され，Day 2 から治験実施計画書に従って規定された通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.39×10^9/L（Grade 2，低値）及び好中球絶対数 1.24×10^9/L（Grade 2，低値）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 123 であった。

Day 7 に肺炎桿菌感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められ，白血球数は 1.59×10^9/L（Grade 3），好中球絶対数 0.73×10^9/L（Grade 3）であった。colistimethate 及び meropenem が投与された。

効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 17（[redacted]）であった。Day 17（[redacted]）～Day 20（[redacted]）に antithymocyte immunoglobulin が投与された。

Day 21（[redacted]）に合併症のサイトメガロウイルス感染が Grade 2（感染症重症度 Grade 2）に悪化した。foscarnet が投与された。

＊ Day 30 [redacted]，RUX の最終投与から 29 日後，敗血症（Grade 4）が発現した。低血圧を伴う高度の敗血症で，呼吸窮迫とともに細動による不整脈が認められたため，投与中の抗感染症薬は中止したと報告された。meropenem が減量された。

＊ Day 31 [redacted] に敗血症は消失した。＊ Day 32 [redacted]，RUX の最終投与から 31 日後，全身健康状態異常が認められ，被験者は死亡した。被験者の全身状態の変化は，複数の感染性疾患及び抵抗性の GVHD に起因すると報告された。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点でサイトメガロウイルス感染及びクレブシエラ感染は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，敗血症及び全身健康状態異常は RUX 及び methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性骨髄性白血病），AESI（貧血，医療機器関連感染，好中球減少症，敗血症，血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，大腸菌性前立腺炎，急性骨髄性白血病，及び肺炎球菌性菌血症であった。合併症は，眼の急性 GVHD 及び貧血（いずれも Grade 2），血小板数減少（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 5.28×10^9/L（RR：4～10×10^9/L），好中球絶対数 4.4×10^9/L（RR：1.8～7.0×10^9/L），ヘモグロビン 90 g/L（Grade 2，低値），及び血小板数 47×10^9/L（Grade 3，低値）であった。スクリーニング時及びベースラインの CMV ステータスは報告されなかった。

Day 5 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化した。Day 7 のヘモグロビンは 88 g/L（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 5，Day 9，及び Day 12 に 1 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 9 に血小板数が減少した（Grade 4，血小板数の報告なし）。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 11，Day 12，及び Day 14 に 1 単位の血小板が輸血された。

効果不十分により本試験での RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 13（[redacted]）であった。＊ Day 14 の血小板数は 26×10^9/L（Grade 3，低値），ヘモグロビンは 83 g/L（Grade 2，低値）であった。

＊ Day 18 ～＊ Day 42 に RUX が投与された（本試験外の投与）。cyclosporine の最終投与日は ＊ Day 25 であった。

＊ Day 25 ，治験治療の RUX の最終投与から 12 日後，敗血症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）と診断された。cidofovir が投与された。

＊ Day 32 ，治験治療の RUX の最終投与から 19 日後，好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が発現した。filgrastim が投与された。

＊ Day 36 ，治験治療の RUX の最終投与から 23 日後，カテーテル感染（医療機器関連感染，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められた。piperacillin-tazobactam 及び amikacin が投与された。＊ Day 40 の芽球細胞は 3.4%（高値），WT1 遺伝子は 0.865%（高値）であり，医療機器関連感染は消失した。

＊ Day 42 ，治験治療の RUX の最終投与から 29 日後，被験者は原疾患を再発し，morphine 及び midazolam が投与された。

＊ Day 42 に敗血症は消失し，methylprednisolone が最終投与された。

＊ Day 43 ，治験治療の RUX の最終投与から 30 日後，急性骨髄性白血病の再発により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で貧血，好中球減少症，及び血小板数減少は未消失であった。

治験担当医師は，貧血，医療機器関連感染，好中球減少症，敗血症，及び血小板数減少は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（全身健康状態異常，シュードモナス性敗血症），重篤な有害事象（全身健康状態異常，呼吸窮迫，シュードモナス性敗血症），AESI（シュードモナス性敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 3），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，前立腺癌，前立腺摘除，及び帯状疱疹であった。合併症は，不整脈及びステロイド糖尿病（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，prednisolone，cyclosporine，mycophenolate mofetil，及び tacrolimus であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの CMV ステータスは報告されなかった。

Day 9 に全身健康状態悪化が認められ，被験者は入院した。

Day 17 に *Pseudomonas aeruginosa* による敗血症（シュードモナス性敗血症，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。Day 19 に呼吸窮迫（Grade 4）が認められた。呼吸窮迫及びシュードモナス性敗血症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin/tazobactam，Bactrim，levofloxacin，epinephrine，amikacin，human albumin，sodium bicarbonate，heparin，terlipressin，及び norepinephrine が投与され，酸素療法が実施された。

Day 20 に被験者は転院し，全身健康状態異常，急性 GVHD に起因するシュードモナス性敗血症により死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で呼吸窮迫は未消失で，RUX，methylprednisolone，及び tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，呼吸窮迫及び全身健康状態異常は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。シュードモナス性敗血症は methylprednisolone 及び tacrolimus と関連ありと判断した。敗血症の他の原因として免疫抑制による感染が考えられると報告された。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（大腸菌性敗血症，サイトメガロウイルス感染，インフルエンザ，急性呼吸窮迫症候群，心不全，点状出血，汎血球減少症，大腸菌感染，敗血症），AESI（サイトメガロウイルス感染，大腸菌感染，大腸菌性敗血症，インフルエンザ，汎血球減少症，敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 1 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，心房細動，前立腺腺腫，及び扁平上皮癌であった。合併症は，コントロールされている高血圧であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，cyclosporine，tacrolimus，mycophenolic acid，及び mycophenolate mofetil であった。併用薬は，urapidil であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 5.3×10^9/L（RR：4.10～9.90×10^9/L），ヘモグロビン 115 g/L（Grade 1，低値），及び血小板数 55×10^9/L（Grade 2，低値）であった。ベースライン時の CMV DNA 定量値は 3515 であった。

Day 15 にサイトメガロウイルス感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められ，白血球数は 2.7×10^9/L（Grade 2，低値）であった。

Day 25 に低血圧（Grade 1）が認められた。Day 26 に *Escherichia coli* による敗血症（大腸菌性敗血症，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3）が発現し，サイトメガロウイルス感染が Grade 4 に悪化（感染症重症度 Grade 3）したため被験者は入院した。被験者は副腎皮質ステロイドにより易感染状態であり，インフルエンザに感染したと報告された。Day 27 にインフルエンザ（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3），汎血球減少症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 4），並びに点状出血，心不全，急性呼吸窮迫症候群，及び高カリウム血症（いずれも Grade 3）が認められた。ヘモグロビンは 8.7 g/L（Grade 4，低値），血小板数は 12×10^9/L（RR：185～445×10^9/L），白血球数は 0.04×10^9/L（Grade 4，低値）であった。前述したいずれの有害事象にも，治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactam，amikacin，dobutamine，oseltamivir，ganciclovir，norepinephrine，epinephrine，calcium gluconate，及び sodium bicarbonate が投与された。Day 27 に酸素療法が実施され，1 単位の血小板が輸血された。

Day 28 に大腸菌感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3）が認められ，急性 GVHD に起因する敗血症により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で大腸菌性敗血症，サイトメガロウイルス感染，インフルエンザ，急性呼吸窮迫症候群，心不全，点状出血，汎血球減少症，大腸菌感染，高カリウム血症，及び低血圧は未消失で，RUX，methylprednisolone，及び tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，大腸菌性敗血症及びインフルエンザは methylprednisolone 及び tacrolimus と関連ありと判断した。敗血症，サイトメガロウイルス感染，急性呼吸窮迫症候群，心不全，点状出血，汎血球減少症，及び大腸菌感染は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（シュードモナス性敗血症），重篤な有害事象（好中球減少症，頭痛，昏睡，呼吸窮迫，腎不全，播種性血管内凝固，シュードモナス性敗血症，肝不全，心不全），投与中止に至った有害事象（頭痛），AESI（貧血，播種性血管内凝固，薬物性肝障害，好中球減少症，シュードモナス性敗血症，血小板減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，非ホジキンリンパ腫，感染，及びブドウ球菌感染であった。合併症は，ステロイド糖尿病（Grade 2），血小板減少症及び好中球減少症（Grade 4），高血圧（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine であった。併用薬は，血小板の輸血であった。

Day –4 の好中球絶対数は 0.4 × 10^9/L（Grade 4，低値），血小板数は 15 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day –2 に好中球減少症（Grade 3）が発現した。

Day –1 に血小板減少症（Grade 3）が発現し，好中球減少症は Grade 2（1.3 × 10^9/L）に改善した。Day –1 の臨床検査値は，白血球数 2.5 × 10^9/L（Grade 2，低値），ヘモグロビン 87 g/L（Grade 2，低値），血小板数 41 × 10^9/L（Grade 3，低値），ALT 67 U/L（RR：12～78 U/L），AST 44 U/L（Grade 1，高値），ALP 95 U/L（RR：50～136 U/L），GGT 148 U/L（Grade 2，高値），及び総ビリルビン 12 µmol/L（RR：3.0～17.0 µmol/L）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの CMV ステータスは陽性であった。

Day 11 に Bactrim，lederfoline，及び valacyclovir による肝臓の胆汁うっ滞（薬物性肝障害，Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 12 の好中球絶対数は 9.4 × 10^9/L（高値）であり，好中球減少症は消失と判断された。Day 12 の ALT は 63 U/L（正常），AST は 161 U/L（Grade 2，高値），ALP は 102 U/L（正常），GGT は 591 U/L（Grade 3，高値），総ビリルビンは 35 µmol/L（Grade 2，高値）であった。

医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 18 であった。Day 19 から tacrolimus の投与を開始した。

Day 19 に好中球減少症（Grade 2）が発現し，好中球絶対数は 1.5 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。また，薬物性肝障害は消失し，ALT は 245 U/L（Grade 2，高値），AST は 91 U/L（Grade 1，高値），ALP は 101 U/L（正常），GGT は 443 U/L（Grade 3，高値），総ビリルビンは 30 µmol/L（Grade 2，高値）であった。Day 26 に血小板減少症が Grade 4（19 × 10^9/L）に悪化し，2 単位の血小板が輸血された。同日にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められた。Day 40 に好中球減少症が Grade 4

［0.4 × 10^9/L（低値）］に悪化し，血小板数は 6 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。ganciclovir が投与された。

Day 41 に頭痛（Grade 2）が認められた。頭痛により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 42（[redacted]）であった。

Day 43 に腎不全，播種性血管内凝固，及び貧血（いずれも Grade 3），*Pseudomonas aeruginosa* による敗血症（感染症重症度 Grade 3），並びに呼吸窮迫，肝不全，及び心不全（いずれも Grade 4）が認められ，昏睡（Grade 4）に至り，被験者は入院して集中治療室に移された。同日のヘモグロビンは 88 g/L（Grade 2），血小板数は 7 × 10^9/L（Grade 4）であった。pentamidine，caspofungin，vancomycin，amikacin，piperacillin-tazobactam，ketamine，hydrocortisone，norepinephrine，cisatracurium，terlipressin が投与され，輸血及び酸素療法が実施された。tacrolimus の最終投与日は Day 43（[redacted]）であった。

＊ Day 44 [redacted]，RUX の最終投与から 2 日後，急性 GVHD に起因するシュードモナス性敗血症の悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で好中球減少症，頭痛，呼吸窮迫，腎不全，播種性血管内凝固，肝不全，心不全，貧血，サイトメガロウイルス感染，及び血小板減少症は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，好中球減少症は methylprednisolone，cyclosporine，及び tacrolimus と関連ありと判断した。シュードモナス性敗血症，昏睡，呼吸窮迫，腎不全，播種性血管内凝固，肝不全，心不全，貧血，薬物性肝障害，及び血小板減少症は RUX，又は methylprednisolone，cyclosporine，及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（肺障害），重篤な有害事象（肺障害），投与中止に至った有害事象（肝細胞損傷），AESI（カンジダ性敗血症，血小板減少症，白血球減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，トキソプラズマ症，出血性ショック，脳血腫，腸血腫，大腿の末梢動脈血腫，腎尿細管壊死，及び血栓性微小血管症であった。合併症は，神経線維腫症，心房細動，脂質異常症，悪性貧血，細菌性尿路感染，及び消化器カンジダ症（いずれも Grade 1），喘息，高血圧，及び栄養障害（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，budesonide-formoterol，ursodeoxycholic acid，metoclopramide，及び Smofkabiven であった。

Day –2 の臨床検査値は，ALT 70 U/L（Grade 1，高値），AST 50 U/L（Grade 1，高値），GGT 103 U/L（Grade 2，高値），総ビリルビン 14 µmol/L（RR：3～20 µmol/L），及び ALP 93 U/L（RR：40～150 U/L）であった。Day −1 の臨床検査値は，血小板数 51 × 10^9/L（Grade 2，低値），白血球数 5.18 × 10^9/L（RR：4.00～10.00 × 10^9/L）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 8 に血小板減少症（Grade 3，血小板数を下表に示す）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 1～Day 87 に合計 45 単位の血小板が輸血された。Day 3～Day 87 に合計 11 単位の赤血球が輸血された。

Day 27 の白血球数は 3.66 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。Day 31 に白血球減少症（Grade 3，白血球数の報告なし）が発現した。治療は報告されなかった。

Day 33 に肝細胞損傷（Grade 2，臨床検査値を下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。肝細胞損傷の治療は報告されなかった。Day 34 の白血球数は 1.36 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 37 に白血球減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 40 に *Candida glabrata* による敗血症（カンジダ性敗血症，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。caspofungin 及び flucytosine が投与された。

Day 51 に肺塞栓症（Grade 2）が発現した。heparin が投与された。Day 68 に白血球減少症のため RUX が 5 mg 1 日 1 回にさらに減量された。Day 69 に白血球減少症のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。肝細胞損傷のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 68（[redacted]）であった。

methylprednisolone による治療は完了し，最終投与日は Day 74 であった。Day 76 にカンジダ性敗血症は消失した。

Day 82 に肺障害（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，入院期間が延長された（Day 1 より前に入院）。Day 82～Day 85 に肺障害のため被験者は機械的人工呼吸法を受けた。piperacillin-tazobactam 及び fluconazole が投与された。

＊ Day 87 に白血球減少症は消失した（白血球数の報告なし）。＊ Day 89 ，RUX の最終投与から 21 日後，肺障害により被験者は死亡した。死亡時点で血小板減少症，肝細胞損傷，及び肺塞栓症は未消失であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験担当医師は，血小板減少症及び白血球減少症は RUX 及び methylprednisolone のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。肝細胞損傷は RUX と関連ありと判断した。肺障害及びカンジダ性敗血症は RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値（血液学的検査）

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 150.00-400.00 × 10^9/L)
[redacted]	−2	60.00 (L) (G-2)
[redacted]	−1	51.00 (L) (G-2)
[redacted]	6	78.00 (L) (G-1)
[redacted]	13	47.00 (L) (G-3)
[redacted]	20	32.00 (L) (G-3)
[redacted]	27	38.00 (L) (G-3)
[redacted]	34	50.00 (L) (G-2)
[redacted]	41	31.00 (L) (G-3)
[redacted]	48	39.00 (L) (G-3)
[redacted]	55	91.00 (L) (G-1)
[redacted]	83	31.00 (L) (G-3)

L: Low, G: Grade

臨床検査値（血液生化学検査）

Date of assessment	Study Day	Total Bilirubin (RR: 3.0-20.0 µmol/L)	AST (RR: 0.0-34.0 U/L)	ALT (RR: 0.0-55.0 U/L)	GGT (RR: 9.0-36.0 U/L)	ALP (RR: 40.0-150.0 U/L)
[redacted]	−2	14.0	50.0 (H) (G1)	70.0 (H) (G1)	103.0 (H) (G2)	93.0
[redacted]	6	13.0	75.0 (H) (G1)	52.0	114.0 (H) (G2)	92.0
[redacted]	13	12.0	46.0 (H) (G1)	68.0 (H) (G1)	88.0 (H) (G1)	95.0
[redacted]	20	11.0	61.0 (H) (G1)	61.0 (H) (G1)	132.0 (H) (G2)	113.0
[redacted]	27	12.0	72.0 (H) (G1)	105.0 (H) (G1)	206.0 (H) (G3)	119.0
[redacted]	34	30.0 (H) (G1)	117.0 (H) (G2)	162.0 (H) (G1)	368.0 (H) (G3)	102.0
[redacted]	41	24.0 (H) (G1)	108.0 (H) (G2)	145.0 (H) (G1)	375.0 (H) (G3)	112.0
[redacted]	48	39.0 (H) (G2)	96.0 (H) (G1)	176.0 (H) (G2)	404.0 (H) (G3)	144.0
[redacted]	55	20.0	75.0 (H) (G1)	67.0 (H) (G1)	206.0 (H) (G3)	150.0
[redacted]	83	51.0 (H) (G2)	160.0 (H) (G2)	150.0 (H) (G1)	231.0 (H) (G3)	347.0 (H) (G1)

H: High, G: Grade

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（疾患進行），AESI（血小板減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：1[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病及び細菌性大腸炎であった。合併症は，てんかん，血中乳酸脱水素酵素増加，白血球数増加，及び貧血（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，methylprednisolone，及び mycophenolate mofetil であった。併用薬は，levetiracetam，赤血球の輸血，及び血小板の輸血であった。

Day −1 の白血球数は 34 × 10^9/L（高値）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD

治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 131 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。

Day 1 の白血球数は 39.49 × 10^9/L（高値）であり，白血球増加症（Grade 3）が認められた。治療は報告されなかった。

Day 6 に 1 単位の血小板が輸血された。その後，Day 7 に著明な白血球増多（白血球増加症，Grade 3）が認められ，Day 8 の白血球数は 79.17 × 10^9/L（高値）であった。hydroxycarbamide が投与された。Day 8 の血小板数は 36 × 10^9/L（Grade 3，低値）で，血小板減少症（Grade 3）が発現し，1 単位の血小板が輸血された。原疾患の再発が認められた。原疾患の再発により RUX，methylprednisolone，及び cyclosporine の投与が中止された。Day 8 に methylprednisolone 及び cyclosporine が最終投与された。

RUX の最終投与日は ＊ Day 11 であった。

＊ Day 39 ，RUX の最終投与から 28 日後，疾患進行により被験者は死亡した。

死亡時点で血小板減少症，白血球増加症，及び著明な白血球増多は未消失であった。

治験担当医師は，血小板減少症は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（多臓器機能不全症候群），重篤な有害事象（多臓器機能不全症候群）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，三尖弁閉鎖不全症，肝脾腫大，エプスタイン・バーウイルス感染，肺炎，ウイルス性脳炎，及び慢性骨髄性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，mycophenolate mofetil，及び methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX（10 mg 1 日 1 回）を初回投与され，Day 2 から治験実施計画書に従って規定された通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 10.6 × 10^9/L（高値）であった。

Day 53 の CRP は 114.68 mg/L（RR：5 mg/L 未満）であった。Day 55 の白血球数は 3.2 × 10^9/L（Grade 1，低値）で，医師の判断により RUX の投与が中断され，再開されなかった。Day 57 に感染による多臓器機能不全症候群を発現し，被験者は死亡した。同日の ALT は 0.62 µkat/L（RR ： 0.17～0.58 µkat/L），AST は 2.62 µkat/L（RR ： 0.17～0.6 µkat/L），ビリルビンは 107.2 µmol（RR ： 0～17.1 µmol）であった。剖検は実施されなかった。RUX の最終投与日は

Day 54（[redacted]），methylprednisolone の最終投与日は Day 56（[redacted]）であった。死亡時点で cyclosporine を投与中であった。

治験担当医師は，多臓器機能不全症候群は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（肺炎），重篤な有害事象（胃腸出血，肺炎），AESI（1 回目，2 回目，4 回目の貧血，2 回目，3 回目の血小板減少症，胃腸出血，肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，サイトメガロウイルス感染及び骨髄異形成症候群であった。合併症は，上腹部痛（Grade 2），血小板減少症及び貧血（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び prednisolone であった。併用薬は，acyclovir，piperacillin，tazobactam，butylscopolamine，hydromorphone，及び budesonide であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 90.2 g/L（Grade 2，低値），及び血小板数 59×10^9/L（Grade 2，低値）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 3 に合併症の貧血が Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化した。同日に 2 単位の赤血球濃厚液が輸血された後，貧血は後遺症を伴う消失と判断された。Day 5 に入院下（Day 1 より前に入院）で 2 回目の貧血（Grade 3）が認められ，合併症の血小板減少症が Grade 2 に悪化し，胃腸出血（Grade 4）が認められた。ヘモグロビンは 4.7 mmol（Grade 3），血小板数は 77×10^9/L（Grade 1）であった。同日に 1 単位の血小板が輸血された後，血小板減少症は後遺症を伴う消失と判断された。Day 5 に hydromorphone 及び metamizole（腹痛の治療）が投与され，2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 6 に 2 回目の貧血は Grade 2 に改善した。Day 7 に 2 単位の赤血球濃厚液が輸血され，2 回目の貧血は後遺症を伴う消失と判断された。2 回目の血小板減少症（Grade 3）が発現した。Day 8 に胃腸出血のため被験者は入院して，2 単位の血小板が輸血され，2 回目の血小板減少症は後遺症を伴う消失と判断された。血小板数は 37×10^9/L（Grade 3，低値），ヘモグロビンは 95.1 g/L（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 9 に被験者は退院し，血小板数は 72×10^9/L（Grade 2，低値），ヘモグロビンは 87 g/L（Grade 2，低値）であった。効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 8（[redacted]）であった。

＊ Day 10 ，治験治療の RUX の最終投与から 2 日後，胃腸出血は非重篤になった。3 回目の貧血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が認められ，2 単位の赤血球濃厚液が輸血された後，発現日と同日に後遺症を伴う消失と判断された。＊ Day 10 ～＊ Day 16 に 3 回目の血小板減少症が発現し，Grade 3～Grade 4（血小板数の報告なし）の間で変動した。＊ Day 10 ～＊ Day 16 に 7 単位の血小板が輸血された。＊ Day 12 ～＊ Day 16 に 4 回目の貧血が認められた。＊ Day 12 ～＊ Day 16 に 11 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

＊ Day 13 ，RUX の最終投与から 5 日後，肺炎（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が認められ，被験者は入院した。metronidazole が投与された。prednisolone 及び cyclosporine の最終投与日は ＊ Day 16 であった。＊ Day 17 ，RUX の最終投与から 9 日後，急性 GVHD に起因する肺炎により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時点で胃腸出血は未消失であった。

治験担当医師は，胃腸出血，貧血（1 回目，2 回目，及び 4 回目），血小板減少症（2 回目，3 回目），及び肺炎は RUX，又は prednisolone，cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（溶血），AESI（血小板減少症 2 回，貧血 3 回，血便排泄）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群であった。合併症は，血栓性静脈炎，高血圧，及びサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，いずれも Grade 1），2 型糖尿病（Grade 4），血小板減少症及び貧血（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisolone 及び cyclosporine であった。併用薬は，insulin であった。

Day −2 の LDH は 4.28 µmol/s*L（RR：2.25～3.75 µmol/s*L）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 62×10^9/L（Grade 2，低値），総ビリルビン 22.3 µmol/L（Grade 1），赤血球数 2.73×10^{12}/L（低値），及びヘモグロビン 83.8 g/L（Grade 2，低値）であった。

Day 2 に合併症の血小板減少症が Grade 3（血小板数の報告なし）に悪化し，1 単位の血小板が輸血された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。同日に血小板減少症は消失した。

Day 5 に溶血（Grade 4）が認められ，合併症の貧血が Grade 3 に悪化した。同日のヘモグロビンは 3.80 mmol/L（RR：8.6～12.1 mmol/L），赤血球数は 1.91 tpt/L（RR：4.6～6.2 tpt/L），ビリルビンは 25.4 µmol/L（RR：0～21 µmol/L）であった。Day 6 の赤血球数は 1.83 tpt/L（RR：4.6～6.2 tpt/L），LDH は 5.19 µmol/s*L（RR：3.75～2.25 µmol/s*L）であった。溶血は，分裂赤血球数の増加，血清 LDH 及びビリルビンの増加，血清ハプトグロビンの減少から微小血管症性溶血性貧血及び移植に関連した微小血管症に起因すると報告された。Day 5 及び Day 6 に合計 4 単位の赤血球濃厚液が輸血された。溶血の治療は報告されなかった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 6 に貧血は消失と判断された。Day 8 のヘモグロビンは 91.8 g/L（Grade 2，低値），赤血球数は 2.97×10^{12}/L（低値）であった。

Day 6～Day 16 に 2 回目の血小板減少症が発現し，Grade 3～Grade 4 の間で変動した。Day 8 の血小板数は 48×10^{9}/L（Grade 3，低値）で，Day 14 は 27×10^{9}/L（Grade 3，低値）であった。Day 6～Day 16 に合計 4 単位の血小板が輸血された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 9 に 2 回目の貧血（Grade 3）が認められ，2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 10 に血便排泄（Grade 3）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。血便排泄の治療は報告されなかった。同日に血便排泄は消失した。Day 10～Day 12 に合計 8 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 12 に 2 回目の貧血は消失した。

Day 14 に 3 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 72.5 g/L）が認められ，赤血球数は 2.41×10^{12}/L であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 13～Day 15 に合計 6 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 15 に 3 回目の貧血は消失と判断された。同日に医師の判断により RUX の投与が中断され，再開されなかった。

Day 16 に急性 GVHD により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 14（[redacted]）であった。

死亡時点で溶血及び血小板減少症は未消失で，cyclosporine 及び prednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，溶血，血便排泄，貧血（3 回），及び血小板減少症（2 回）は RUX，又は prednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。溶血が治験治療に関連しない根拠として，微小血管症性溶血性貧血及び移植に関連した微小血管症によることが示された。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（3 回目の敗血症），重篤な有害事象（サイトメガロウイルス性大腸炎，イレウス，悪心，3 回目の発熱，2 回目，3 回目の敗血症），投与中止に至った有害事象（サイトメガロウイルス性大腸炎，3 回目の敗血症，好中球減少症），AESI（サイトメガロウイルス性大腸炎，好中球減少症，敗血症 3 回，血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病，良性前立腺肥大症，及びサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染）であった。合併症は，高血圧，食欲減退，悪心，及び腹痛（いずれも Grade 3），並びに嘔吐及び口内炎（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisolone であった。併用薬は，granisetron 及び metamizole であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 160×10^9/L（RR：140～350×10^9/L），白血球数 10.70×10^9/L（高値），好中球 75%（RR：43%～75%），リンパ球 4%（低値），好中球絶対数 8.03×10^9/L（RR：1.51～7.50×10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 11 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められた。Day 15 に血小板数減少（Grade 3）が認められ，血小板数は 33×10^9/L（Grade 3，低値）であった。血小板数減少による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 54～Day 135 に合計 10 単位の血小板が輸血された。

Day 18 に敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が発現し，発熱（Grade 2，体温の報告なし）が認められた。敗血症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。vancomycin，paracetamol，及び acyclovir が投与された。同日に発熱は消失した。Day 22 に敗血症は消失した。Day 32 に 2 回目の発熱（Grade 1，体温の報告なし）が認められ，同日に消失と判断された。

Day 51 に真菌感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が認められた。Day 56 の血小板数は 19×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 58 の収縮期血圧は 80 mmHg で，2 回目の敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。また，腹部 CT で小腸のイレウス（Grade 4）が認められた。イレウス及び 2 回目の敗血症のため RUX の投与が中断された。Day 58 に胃瘻造設術（経管栄養）が，Day 59 に回腸瘻造設（腸管手術）が実施された。voriconazole，Primaxin，及び vancomycin が投与された。Day 59 にイレウスは消失した。Day 60 に RUX の投与を 10 mg 1 日 2 回で再開した。Day 69 に 2 回目の敗血症は消失した。Day 95 にサイトメガロウイルス感染は消失した。Day 97 に真菌感染は消失した。

Day 99 に嘔吐（Grade 3）が認められた。Day 101，合併症の悪心は Grade 3 で持続しており，被験者は入院した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。metoclopramide 及び dimenhydrinate が投与された。Day 105 に嘔吐は消失し，被験者は退院した。Day 106 に悪心は Grade 1 に改善した。Day 109 にサイトメガロウイルス感染再燃（2 回目のサイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められた。ganciclovir 及び acyclovir が投与された。

Day 116 に 3 回目の発熱（Grade 1，体温の報告なし）が認められ，被験者は入院した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。tazobactam が投与された。Day 118 に 3 回目の発熱は消失した。

Day 132 に好中球減少症（Grade 4，好中球絶対数の報告なし）が発現した。好中球減少症の治療は報告されなかった。Day 133 にサイトメガロウイルス性大腸炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。

Day 134 に好中球減少性発熱（体温の報告なし）及び 3 回目の敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）を発現した。いずれも検査日は不明であったが，好中球 70%及び 50%（いずれも正常），リンパ球 5%（基準範囲：16%～45%）であり，血液培養でグラム陰性細菌の *Pseudomonas* 属が陽性であった。好中球減少症，サイトメガロウイルス性大腸炎，及び 3 回目の敗血症のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 132（[redacted]）であった。好中球減少症，サイトメガロウイルス性大腸炎，及び 3 回目の敗血症のため prednisolone の投与が中止され，最終投与日は Day 134 であった。ceftolozane-tazobactam 及び foscarnet sodium が投与された。

Day 135 に低血圧（血圧の報告なし）が認められ，急性 GVHD に起因する 3 回目の敗血症が悪化したため被験者は死亡した。死亡時点でサイトメガロウイルス性大腸炎，悪心，好中球減少症，血小板数減少，及び 2 回目のサイトメガロウイルス感染は未消失であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，敗血症（1 回目，3 回目），サイトメガロウイルス性大腸炎，発熱（3 回目），及び血小板数減少は RUX，prednisolone のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。好中球減少症は RUX と関連ありと判断した。敗血症（2 回目），イレウス，及び悪心は RUX 又は prednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（肺炎），重篤な有害事象（肺炎），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 4 回，肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，高血圧及び咳嗽（いずれも Grade 1），貧血，サイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染），及び呼吸困難（いずれも Grade 2），血小板減少症（Grade 4），パラインフルエンザウイルス感染（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び prednisolone であった。併用薬は，amlodipine，ramipril，meropenem，及び metoprolol であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 33 × 10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 3.56 × 10^9/L（RR：3.5～10.00 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陽性であった。

医師の判断により tacrolimus の投与が中止され，最終投与日は Day 4 であった。Day 7 の血小板数は 19 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 8 及び Day 15 に合計 4 単位の赤血球が輸血された。Day 9 に 1 単位の血小板が輸血された。Day 14 の血小板数は 13 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 15 に 1 単位の血小板が輸血された。Day 21 の血小板数は 16 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 22 に肺炎（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が認められ，被験者は一般病棟から集中治療室に移され挿管された。Day 22 に肺炎により RUX の投与が中断され，再開されなかった。meropenem が投与された。Day 28 の白血球数は 3.4 × 10^9/L（Grade 1，低値），血小板数は 5 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 39 に急性 GVHD に起因する肺炎の悪化により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 21（[redacted]）であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で prednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，肺炎は RUX と関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症，血栓性微小血管症），AESI（貧血 3 回，細菌感染，血小板減少症 2 回，敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，慢性腎臓病，形質細胞性骨髄腫，骨髄異形成症候群，低アルブミン血症，及び白血球数減少であった。合併症は，貧血（Grade 2）及び血小板減少症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，methylprednisolone，及び prednisolone であった。併用薬は，folic acid であった。

Day –3 のヘモグロビンは 104 g/L（Grade 1，低値），血小板数は 55 × 10^9/L（Grade 2，低値），白血球数は 3.2 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，LDH 241 U/L（RR：0～248 U/L），尿素 7.33 mmol/L（RR：3.00～9.16 mmol/L），クレアチニン 97.2 µmol/L（RR：0.00～106.10 µmol/L）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 0 であった。

Day 1 に合併症の貧血が Grade 3（ヘモグロビン 78 g/L）に悪化した。また，血小板減少症が Grade 4 に悪化し，血小板数は 28×10^9/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。同日に貧血は消失と判断された。Day 2 に 2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 6 に血小板減少症が Grade 3（血小板数の報告なし）に改善し，同日に消失した。

Day 12 に 2 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）及び 2 回目の血小板減少症（Grade 4，血小板数の報告なし）が認められた。Day 12 に 2 回目の血小板減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 13～Day 75 に合計 26 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 13 に 2 回目の貧血は消失と判断された（ヘモグロビンの報告なし）。Day 15 の血小板数は 19×10^9/L（Grade 4）であった。Day 15 に 3 回目の貧血（Grade 3）が認められ，ヘモグロビンは 79 g/L（Grade 3）であった。貧血は同日に消失と判断された。Day 23 の血小板数は 19×10^9/L（Grade 4）であった。Day 24 に 1 単位の血小板が輸血され，2 回目の血小板減少症は消失した（血小板数の報告なし）。Day 26～Day 76 に合計 21 単位の血小板が輸血された。

効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 50（[redacted]）であった。＊ Day 50 ～＊ Day 61 に infliximab が投与された。cyclosporine の最終投与日は＊ Day 63 であった。

＊ Day 64 ，RUX の最終投与から 14 日後，移植に関連した血栓性微小血管症（Grade 3）が発現したため，入院期間が延長された。＊ Day 67 ，RUX の最終投与から 17 日後，腎機能障害（Grade 1）が認められた。＊ Day 69 の血中尿素は 665 mg/L（RR：0～150 mg/L）であった。＊ Day 72 のクレアチニンは 1.3 mg/dL（Grade 1），血小板数は 18×10^3/μL（Grade 4），LDH は 505 U/L（RR：0～248 U/L）であった。＊ Day 74 の分裂赤血球は 5%～6%（RR：0%～2%）であった。＊ Day 74 ，RUX の最終投与から 24 日後，細菌感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。＊ Day 76 ，RUX の最終投与から 26 日後，プロカルシトニンは 70.9 ng/mL（RR：0～0.05 ng/mL），IL-6 は 2163 pg/mL（高値）であり，敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。ceftolozane-tazobactam，metronidazole，tigecycline，及び prednisone が投与された。被験者はステロイドによる長期の免疫抑制後の敗血症が認められ，腸の GVHD を有していたと報告された。

＊ Day 77 ，RUX の最終投与から 27 日後，白血球数は 0.1×10^3/μL（RR：4～11×10^3/μL），CRP は 37.6（RR：0～0.5，単位の報告なし）であり，急性 GVHD に起因する敗血症の悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で血栓性微小血管症，細菌感染，及び腎機能障害は未消失で，prednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，貧血（3 回）及び血小板減少症（2 回）は RUX と関連ありと判断した。血栓性微小血管症は prednisolone 及び cyclosporine と関連ありと判断した。敗血症及び細菌感染は RUX，又は prednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（多臓器機能不全症候群），重篤な有害事象（心房粗動，多臓器機能不全症候群），AESI（血小板数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，メレナ，好中球数減少，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，サイトメガロウイルス感染（サイトメガロウイルス感染再燃）及び骨髄異形成症候群であった。合併症は，膀胱炎及び大動脈弁閉鎖不全症（いずれも Grade 1），甲状腺機能低下症，低アルブミン血症，ミオパチー，高血圧，高血糖，左室肥大，拡張機能障害，及び糖尿病（いずれも Grade 2），食欲減退，貧血，及び全身性浮腫（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，human albumin，acyclovir，amlodipine，levothyroxine，Bactrim，torasemide，及び赤血球の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，AST 16 U/L（RR：10.0～35.0 U/L），ALT 12 U/L（RR：10.0～35.0 U/L），GGT 10 U/L（RR：0.0～39.0 U/L），総ビリルビン 6.8 µmol/L（RR：0.0～20.5 U/L），ヘモグロビン 97 g/L（Grade 2，低値），血小板数 336×10^9/L（RR：173～390×10^9/L），好中球絶対数 2.17×10^9/L（RR：2.11～9.64×10^9/L），白血球数 3.02×10^9/L（Grade 1，低値），及びクレアチニン 35.4 µmol/L（RR：0～97.2 µmol/L）であった。ベースラインの CMV ステータスは陽性であった。

Day 11 に血小板数が減少した（Grade 1，血小板数の報告なし）。Day 12 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められた。Day 14 に好中球数減少（Grade 2）が認められ，好中球絶対数は 0.79×10^9/L（Grade 3），白血球数は 1.75×10^9/L（Grade 3，低値）であった。ganciclovir が投与された。Day 16 に血小板数減少が Grade 2（血小板数の報告なし）に悪化し，ミオパチー（Grade 2）が認められた。Day 17 に好中球数減少が Grade 3（好中球絶対数の報告なし）に悪化し，RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。filgrastim 及び paracetamol が投与された。Day 18，サイトメガロウイルス感染は Grade 2 で持続していた。foscarnet sodium が投与された。Day 19～Day 47 に合計 7 単位の血小板が輸血された。Day 21 に好中球数減少は消失と判断され，好中球絶対数は 1.67×10^9/L（Grade 1），白血球数は 1.78×10^9/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 22 に血小板数減少が Grade 3（血小板数の報告なし）に悪化した。Day 25 に血小板数減少が Grade 4（血小板数の報告なし）に悪化した。Day 28 の血小板数は 17×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 39 に脳症（Grade 3）が認められた。Day 44 に入院下（Day 1 より前に入院）で継続的な右心室の機能障害を伴う心房粗動（Grade 4）が認められた。Day 45 に被験者は心臓除細動を受けた。Day 45 に ALT が 2802 IU に，AST が 3311 IU に増加（いずれも Grade 4）し，急性腎障害（Grade 3）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。metoprolol 及び rasburicase が投与された。Day 46 に心房粗動は消失し，被験者は退院した。医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 46 であった。

Day 47 にメレナ（Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 48 に 1 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 49 の ALT は 633 U/L（Grade 3，高値），AST は 180 U/L（Grade 3，高値），GGT は 173 U/L（Grade 2，高値），総ビリルビンは 41 µmol/L（Grade 2，高値），クレアチニンは 176.8 µmol/L（Grade 2，高値），eGFR は 25 mL/min，ヘモグロビンは 72 g/L（Grade 3，低値），血小板数は 21×10^9/L（Grade 4，低値）であった。効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 49（[redacted]）であった。

＊ Day 51 ，RUX の最終投与から 2 日後，多臓器機能不全症候群により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点でサイトメガロウイルス感染，血小板数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，急性腎障害，メレナ，脳症，及びミオパチーは未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，血小板数減少，心房粗動，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びメレナは RUX，methylprednisolone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。好中球数減少は RUX と関連ありと判断した。多臓器機能不全症候群は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（脳症，敗血症性ショック），投与中止に至った有害事象（脳症），AESI（血小板数減少，高血圧，敗血症性ショック）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，免疫グロブリン減少，熱性感

染症，及び非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，コントロールされている高血圧，汎血球減少症（Grade 4），糖尿病（Grade 2），良性単クローン性高 γ グロブリン血症（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，mycophenolate mofetil，及び methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で cyclosporine 及び methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 82 × 10^9/L（Grade 1）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 20 に血小板数減少（Grade 4）が認められ，血小板数は 27 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 26 に断続的な高血圧（Grade 3，血圧の報告なし）が認められた。Day 28 の血小板数は 15.00 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 28 に血小板数減少及び血圧が 77/64 mmHg のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。高血圧のため amlodipine 及び Urapidil が投与された。医師の判断により RUX が Day 29 に 5 mg 1 日 2 回に，Day 36 に 5 mg 1 日 1 回にさらに減量された。Day 35 の血小板数は 17.00 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 36 に入院下（Day 1 より前に入院）に脳症（Grade 4）が認められ，血圧は 151/102 mmHg であった。haloperidol が投与された。脳症のため RUX の投与が中止された。Day 35 に cyclosporine が最終投与され，RUX の最終投与日は Day 36（[redacted]）であった。Day 36 の白血球数は 1.67 × 10^9/L（Grade 3，低値），血小板数は 17.00 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 1.39 × 10^9/L（Grade 2）であった。＊ Day 41 に高血圧は消失した（血圧の報告なし）。＊ Day 36 ～＊ Day 49 に ECP が実施され，＊ Day 36 に infliximab が投与された。

＊ Day 49 ，RUX の最終投与から 13 日後，多臓器機能不全症候群を伴う敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現した。ceftazidime，prednisolone，norepinephrine，及び linezolid が投与された。＊ Day 54 ，RUX の最終投与から 18 日後，急性 GVHD に起因する敗血症性ショックにより被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 54 であった。死亡時点で血小板数減少及び脳症は未消失であった。

治験担当医師は，敗血症性ショック，脳症，血小板数減少，及び高血圧は RUX，methylprednisolone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），AESI（血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 4），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ

0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，動脈硬化症，急性骨髄性白血病，及びサイトメガロウイルス感染であった。合併症は，髄膜腫（Grade 1），コントロールされている本態性高血圧症であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 61 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。

Day 1～Day 5 に合計 11 単位の血小板が輸血された。Day 9 に血小板数が 7 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。Day 4 に血小板数減少のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 14 に急性 GVHD により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 13（[redacted]）であった。

死亡時点で血小板数減少は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，血小板数減少は RUX と関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），AESI（尿路感染，貧血，敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，慢性骨髄増殖性疾患であった。合併症は，高血圧，エプスタイン・バーウイルス感染，及び BK ウイルス感染（いずれも Grade 1），貧血，血中尿素増加，及び高血糖（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisone，methylprednisolone，及び cyclosporine であった。併用薬は，bisoprolol, phenoxymethylpenicillin，及び ramipril であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.91 × 10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数 2.42 × 10^9/L（RR：1.60～6.40 × 10^9/L），ヘモグロビン 83 g/L（Grade 2，低値），カリウム 4.7 mmol/L（RR：3.50～5.30 mmol/L），BUN 15.35 mmol/L（高値），及びクレアチニン 47.7 µmol/L（低値）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 5 に急性腎障害（Grade 1）が発現した。Day 7 に高カリウム血症及び代謝性アシドーシス（いずれも Grade 3）が発現した。Day 8 に尿路感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）と診断され，白血球数は 2.14 × 10^9/L（Grade 2，低値），リンパ球数は 0.10 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 1.97 × 10^9/L（RR：1.60～6.40 × 10^9/L）であった。また，ヘモグロビンは 80 g/L（Grade 2，低値），カリウムは 6.1 mmol/L（Grade 3，高値），BUN は 36.77 mmol/L（高

値），クレアチニンは 78.7 µmol/L（RR：61.9～114.9 µmol/L）であった。Day 9 に合併症の貧血が Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化し，代謝性アシドーシスは消失した。Day 10 に cyclosporine の投与が tacrolimus に切り換えられた。Day 11 に低カリウム血症（Grade 2，カリウムの報告なし）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。高カリウム血症のため sodium polystyrene sulfonate が，代謝性アシドーシスのため glucose-sodium bicarbonate 及び sodium bicarbonate が，尿路感染のため meropenem 及び ceftriaxone が，低カリウム血症のため potassium chloride が投与された。Day 10～Day 33 に合計 8 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 11 に急性腎障害及び低カリウム血症は消失した。Day 12 のヘモグロビンは 73 g/L（Grade 3，低値），カリウムは 3.9 mmol/L（正常），BUN は 18.92 mmol/L（高値），クレアチニンは 47.7 µmol/L（低値）であった。効果不十分のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 12（[redacted]）であった。＊ Day 14 に貧血は消失した（ヘモグロビンの報告なし）。＊ Day 14 ，RUX の最終投与から 2 日後，敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が発現した。＊ Day 14 及び ＊ Day 26 に ECP とともに急性 GVHD の治療を受けた。尿路感染のため paracetamol，ceftazidime，及び piperacillin-tazobactam が，敗血症のため vancomycin が投与された。

＊ Day 33 ，RUX の最終投与から 21 日後，急性 GVHD により被験者は死亡した。methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 32 であった。

死亡時点で高カリウム血症及び尿路感染は未消失で，tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，尿路感染，貧血，及び敗血症は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus/cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（直腸出血，敗血症性ショック），AESI（汎血球減少症，直腸出血，敗血症性ショック，白血球数減少，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少，血小板数減少 6 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，慢性骨髄性白血病，血尿，及びサイトメガロウイルス感染であった。合併症は，高血圧，低カリウム血症，及び末梢性浮腫（いずれも Grade 2），慢性中耳炎及び四肢静脈血栓症（いずれも Grade 1），高血糖，貧血，及び低アルブミン血症（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine であった。併用薬は，Bactrim，posaconazole，ganciclovir，ramipril，bisoprolol，insulin，enoxaparin，potassium，及び furosemide であった。

Day –4 の臨床検査値は，ヘモグロビン 77 g/L（Grade 3，低値），血小板数 73 × 10^9/L（Grade 2，低値），赤血球数 2.58 × 10^{12}/L（低値），白血球数 6.9 × 10^9/L（RR：4.00～10.80 × 10^9/L），及び好中球絶対数 5.57 × 10^9/L（RR：1.60～6.40 × 10^9/L）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 1 に汎血球減少症（Grade 3）が発現し，赤血球数は 3.12 × 10^{12}/L（低値），白血球数は 17.63 × 10^9/L（高値），血小板数は 116 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。Day 1 の好中球絶対数は 11.79 × 10^9/L（高値）であった。Day 2 及び Day 8 に各 1 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 10 の血小板数は 12 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 16 に汎血球減少症のため RUX の投与が中断された。filgrastim が投与され，1 単位の血小板が輸血された。Day 17 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回（減量）で再開された。

Day 20 に治験実施計画書に従って RUX が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 22 に 1 単位の血小板が輸血された。Day 24 の血小板数は 18 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 30 に併発したエプスタイン・バーウイルス検査陽性（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）のため RUX が再び 5 mg 1 日 2 回に減量された。また，血小板数は 17 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 31 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。医師の判断により prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 36 であった。Day 37 の血小板数は 9 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 43 に併発した悪心（Grade 2）のため RUX が 5 mg 1 日 1 回に減量された。Day 44 の血小板数は 11 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 51 に白血球数減少（Grade 3）が認められ，白血球数は 0.54 × 10^9/L（Grade 4，低値），血小板数は 16 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.21 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 52 に白血球数減少のため RUX の投与が中断された。白血球数減少の治療は報告されなかった。

Day 60 に直腸出血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められ，被験者は入院した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。Day 64 に白血球数減少は消失と判断され，白血球数は 1.57 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 65 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。医師の判断により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 67（[redacted]）であった。Day 71 に被験者は退院した。

Day 74 に敗血症性ショック（Grade 4）を発現し，被験者は集中治療室に入院し，挿管された。Day 79 に急性 GVHD に起因する敗血症性ショックの悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で汎血球減少症及び直腸出血は未消失で，cyclosporine を投与中であった。

治験担当医師は，白血球数減少は RUX 又は cyclosporine のいずれかと関連ありと判断した。汎血球減少症，直腸出血，及び敗血症性ショックは RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症），AESI（血小板減少症，貧血，敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，サイトメガロウイルス検査陽性（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び prednisone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 134 g/L（Grade 1，低値）及び血小板数 184 × 10^9/L（正常）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 5 に血小板減少症及び貧血（いずれも Grade 1）が認められた。Day 7 のヘモグロビンは 111 g/L（Grade 1，低値），血小板数は 72 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 8 に血小板減少症が Grade 3 に悪化したが，血小板数は 66 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。また，貧血が Grade 2 に悪化し，ヘモグロビンは 98 g/L（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。血小板減少症の治療は報告されなかった。

Day 10 に貧血が Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化し，2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 10 に methylprednisolone が最終投与された。

Day 11 に低血圧（Grade 3，血圧の報告なし）及び敗血症（感染症重症度 Grade 3）を発現し，hydrocortisone 及び meropenem が投与された。Day 11 に急性 GVHD に起因する敗血症により被験者は死亡した。

死亡時点で血小板減少症及び貧血は未消失で，RUX 及び tacrolimus を投与中であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，血小板減少症及び貧血は RUX と関連ありと判断した。敗血症は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（敗血症性ショック），AESI（敗血症性ショック）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病，乳癌，及び卵巣癌であった。合併症は，線維筋痛，B 型肝炎コア抗原陽性，及び大腸菌感染（いず

れも Grade 1），血小板数減少（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，lamivudine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 24×10^9/L（Grade 4，低値）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 7 に併発したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2）のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量され，さらに Day 9 に 5 mg 1 日 1 回に減量された。Day 10 に併発した γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。

Day 14 に敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現し，プロカルシトニンは 1.27 ng/dL（RR：0～0.05 ng/dL），PO_2 は 52 mmHg（RR：83～108 mmHg）であった。被験者の臨床状態は悪化したと報告された。meropenem trihydrate，tigecycline，及び micafungin が投与された。Day 15 に血球減少症（Grade 2，血球数の報告なし）が発現した。

Day 21 に血球減少症は消失し，急性 GVHD に起因する敗血症性ショック（感染症重症度 Grade 3）により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。RUX の最終投与日は Day 9（[redacted]）であった。methylprednisolone の最終投与日は Day 17（[redacted]）であった。

治験担当医師は，敗血症性ショックは RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（状態悪化），重篤な有害事象（肺炎 2 回，敗血症性ショック，サイトメガロウイルス性小腸炎，腎不全，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，尿路性敗血症，呼吸不全，細菌検査陽性，細菌性疾患キャリアー，状態悪化），AESI（2 回目のサイトメガロウイルス感染，貧血，血小板減少症，細菌性疾患キャリアー，サイトメガロウイルス性小腸炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎 2 回，敗血症性ショック，尿路性敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：7[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，急性心筋梗塞 3 回，冠動脈血行再建，及び骨髄異形成症候群であった。合併症は，高血圧及びステロイド糖尿病（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，methylprednisolone，及び prednisone であった。併用薬は，lisinopril 及び insulin lispro であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，クレアチニン 84.0 µmol/L（RR：61.9～106.1 µmol/L），血小板数 110.00×10^9/L（Grade 1，低

値），ヘモグロビン 109.0 g/L（Grade 1，低値），白血球数 21.49 × 10^9/L（高値），及び好中球絶対数 18.31 × 10^9/L（高値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 40 未満であった。

Day 14 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められた。valganciclovir 及び ganciclovir が投与された。Day 17 に敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が疑われた。戦慄及び発熱（体温 38°C）が認められ，被験者は同日に入院した。血液培養で *Kluyvera ascorbata* 陽性が確認された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactam，vancomycin，amikacin，norepinephrine，meropenem，及び ciprofloxacin が投与された。

Day 18 に貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。Day 18～Day 28 に合計 17 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 21 のヘモグロビンは 73 g/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 19 の PCR は 3.7 g/dL（Grade 4），プロカルシトニンは 38.82（Grade 4）で，血液培養の結果は正常であった。同日にサイトメガロウイルス性小腸炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3，CMV ステータスの報告なし）が発現し，腹部 CT で回腸炎が認められた。foscarnet が投与された。Day 19 からサイトメガロウイルス感染のため RUX の投与が中断された。Day 19 に 2 単位の血小板が輸血された。Day 20 に敗血症性ショックは消失した。Day 21 に医師の判断により prednisone の投与が methylprednisolone に切り換えられた。Day 23 に RUX の投与が 10 mg 1 日 2 回で再開された。Day 27 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられ，小腸結腸の生検では小腸炎が確認された。Day 28 のヘモグロビンは 98 g/L（Grade 2，低値）であった。Day 29 に貧血は後遺症を伴う消失と判断された。Day 29 にサイトメガロウイルス感染のため RUX の投与が中断された。

Day 31 に血小板減少症（Grade 3，血小板数の報告なし）が発現した。医師の判断により prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 33 であった。Day 34 に血小板減少症が Grade 4（血小板数の報告なし）に悪化した。Day 35 の血小板数は 10.00 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。治療は報告されなかった。Day 37 に血小板減少症は後遺症を伴う消失と判断された。

Day 37 に肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。Day 38 の胸部及び腹部 CT スキャンで肺炎が認められ，好中球絶対数は 1.44 × 10^9/L（低値）であった。meropenem，vancomycin，及び linezolid が投与された。Day 41 に 1 回目のサイトメガロウイルス感染及びサイトメガロウイルス性小腸炎は消失した。Day 25 に RUX の投与が 10 mg 1 日 2 回で再開された。肺炎による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 47 に腎不全（Grade 2）が認められ，血清クレアチニンは 2.94 mg/dL（高値）であった。Day 47～Day 65 に補液療法が実施された。Day 49 に 1 回目の肺炎は消失した。Day 50 の血清クレアチニンは 3.62 mg/dL（高値）であった。Day 51 から腎不全のため RUX の投与が中断され，Day 65 に 5 mg 1 日 2 回（減量）で再開された。

Day 51 にニューモシスチス・イロベチイ肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。同日に胸部 CT で肺炎が確認された。Day 52 の好中球絶対数は 3.17×10^9/L（正常）で，気管支肺胞洗浄検査の結果は *Pneumocystis* 陽性であった。Bactrim 及び methylprednisolone が投与された。Day 57 に尿路性敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が認められ，白血球数は 7.90×10^9/L（RR：$4.00 \sim 10.00 \times 10^9$/L），好中球絶対数は 6.62×10^9/L（RR：$1.60 \sim 7.00 \times 10^9$/L）であった。同日の血液培養及び尿培養で *Klebsiella* 陽性が確認された。ceftazidime 及び amikacin が投与された。Day 65 に腎不全は消失し，血清クレアチニンは 1.16 mg/dL（RR：0.7～1.2 mg/dL）であった。

Day 66 にサイトメガロウイルス感染再燃（2 回目のサイトメガロウイルス感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 1）が認められた。ganciclovir 及び foscarnet が投与された。Day 66 から 2 回目のサイトメガロウイルス感染のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。被験者の臨床状態が悪化したため，医師の判断により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 66（[redacted]）であった。

Day 69 に肺炎の感染後（2 回目の肺炎，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）及び呼吸不全（Grade 3）が認められ，サイトメガロウイルス感染が Grade 2（感染症重症度 Grade 2）に悪化した。酸素飽和度低値が認められたため酸素補充が実施された。Day 70 に胸部 CT スキャンで肺炎が確認された。Day 69～Day 72 に低酸素流量のため非侵襲的換気及び挿管された。Day 71 に尿路性敗血症は消失し，医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，同日に最終投与された。Day 73 に 2 回目の肺炎及び呼吸不全が Grade 4 に悪化した。Day 73 から挿管され，機械的人工呼吸法を継続して受けた。methylprednisolone，meropenem，amphotericin B-liposome，linezoid，piperacillin-tazobactam，及び vancomycin が投与された。

Day 76 の尿検査で肺炎球菌抗原の陽性（細菌検査陽性，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が確認された。levofloxacin が投与された。Day 80 に発熱及び細菌定着（細菌性疾患キャリアー，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。vancomycin，meropenem，tigecycline，及び colistin が投与された。Day 81 にサイトメガロウイルス感染が Grade 3（感染症重症度 Grade 3）にさらに悪化した。Day 83 に直腸のスワブ検査で *Klebsiella pneumoniae* 陽性が確認され，白血球数は 5.43×10^9/L，好中球絶対数は 5.10×10^9/L であった。同日に細菌検査陽性は消失と判断された。CMV DNA 定量は 10101 であった。

＊ Day 85 ，RUX の最終投与から 19 日後，状態悪化により被験者は死亡した。＊ Day 87 に剖検が実施され，急性肺損傷，アスペルギルスによる真菌性気管炎，まれな CMV 陽性要素を伴う腸の炎症，慢性虚血性心疾患，及び広域にわたる死後の自己融解が認められた。

死亡時点でニューモシスチス・イロベチイ肺炎，細菌性疾患キャリアー，2 回目のサイトメガロウイルス感染，2 回目の肺炎，及び呼吸不全は未消失であった。

治験担当医師は，サイトメガロウイルス感染（2 回目）は RUX，prednisone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。敗血症性ショック，貧血，サイトメガロウイルス性小

腸炎，血小板減少症，肺炎（2 回），腎不全，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，尿路性敗血症，呼吸不全，細菌検査陽性，細菌性疾患キャリアー，及び状態悪化は RUX，又は prednisone/methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（呼吸不全），重篤な有害事象（呼吸不全）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，悪性黒色腫及び骨髄異形成症候群であった。合併症は，サイトメガロウイルス感染（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone あった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，好中球 80.6%（高値），白血球数 8×10^9/L（RR：4.00～10.00 × 10^9/L），好中球絶対数 6.45 × 10^9/L（RR：1.8～7 × 10^9/L）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 23214 であった。

Day 7 に methylprednisolone が漸減された。Day 12 に発熱（Grade 1，体温の報告なし）が認められ，サイトメガロウイルス検査の DNA 値は 69009 mL（Grade 3），好中球は 98.3%（Grade 2）であった。meropenem が投与された。Day 13 に呼吸困難（Grade 1）が発現し，PO_2 は 55 IU で，心電図で洞性頻脈が，胸部 X 線で肺底の気管支血管束が確認され，呼吸不全（Grade 4）と診断された。Day 13 に methylprednisolone が増量された。Day 13～Day 14 に酸素療法が実施された。治験治療に対する変更はなかった。Day 14 に呼吸不全の悪化により被験者は死亡した。死亡時点で発熱は軽快，呼吸困難は未消失で，RUX，methylprednisolone，及び cyclosporine を投与中であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験担当医師は，呼吸不全は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（心停止），重篤な有害事象（下痢，心内膜炎，大動脈弁閉鎖不全症，心停止），AESI（脳出血，汎血球減少症，心内膜炎，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，多発性骨髄腫及び伝染病曝露

（結核）であった。合併症は，ジルベール症候群（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，赤血球数 3.32×10^{12}/L（低値），血小板数 22.00×10^{9}/L（Grade 4，低値），白血球数 2.10×10^{9}/L（Grade 2，低値），及び好中球絶対数 1.77×10^{9}/L（RR：$1.60 \sim 7.99 \times 10^{9}$/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 293 未満であった。

Day 2～Day 92 に合計 90 単位の血小板が輸血された。Day 6～Day 95 に合計 31 単位の赤血球が輸血された。

Day 8 に好中球数減少（Grade 3，好中球数を下表に示す）が認められた。

Day 13 に汎血球減少症（Grade 4，臨床検査値を下表に示す）が発現した。また，Day 13 に汎血球減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 14 に 2 回目の好中球数減少（Grade 4，好中球数を下表に示す）が認められた。Day 22 に汎血球減少症は消失した。

Day 30 に腹痛及び下痢の悪化（Grade 3）が発現し，同日に被験者は入院した。Day 32 に低血圧（Grade 2，血圧の報告なし）が発現し，発現日に消失した。Day 34 に 3 回目の好中球数減少（Grade 4，好中球数を下表に示す）が認められた。piperacillin-tazobactam，daptomycin，及び vancomycin が投与された。Day 33 に医師の判断により RUX の投与が中断され，同日に再開された。

Day 43 に入院下で実施した心エコーで心内膜炎（Grade 4）及び大動脈弁閉鎖不全症（Grade 4）が確認された。心内膜炎に関して，血液培養で *Corynebacterium* 陽性が確認された。Day 48 に脳出血（Grade 3）が発現した。Day 54 に酸素飽和度低下（Grade 2）が認められ，酸素療法が実施された。norepinephrine，amikacin，fosfomycin，及び meropenem が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 71 に結腸内視鏡検査が実施され，結腸の出血を伴う GVHD の進行が確認された。Day 87 に下痢は消失した。

Day 100 に心停止し，被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 99（[redacted]），methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 100 であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で心内膜炎，大動脈弁閉鎖不全症，脳出血，酸素飽和度低下は未消失と判断された。

治験担当医師は，汎血球減少症は RUX と関連ありと判断した。下痢，心内膜炎，大動脈弁閉鎖不全症，及び心停止は RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	RBC count (RR: 4.50-5.50 × 10^{12}/L)	Platelet count (RR: 130.00-400.00 × 10^{9}/L)	WBC count (RR: 4.00-10.80 × 10^{9}/L)	ANC (RR: 1.60-7.99 × 10^{9}/L)
[redacted]	−2	3.32 (L)	21.00 (L) (G-4)	2.91 (L) (G-2)	2.58
[redacted]	1	3.32 (L)	22.00() (L) (G-4)	2.10 (L) (G-2)	1.77

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Date of assessment	Study Day	RBC count (RR: 4.50-5.50 × 10^{12}/L)	Platelet count (RR: 130.00-400.00 × 10^{9}/L)	WBC count (RR: 4.00-10.80 × 10^{9}/L)	ANC (RR: 1.60-7.99 × 10^{9}/L)
[redacted]	8	3.28 (L)	32.00 (L) (G-3)	0.83 (L) (G-4)	0.67 (G-3)
[redacted]	14	3.11 (L)	19.00 (L) (G-4)	0.28 (L) (G-4)	0.14 (G-4)
[redacted]	22	2.75 (L)	15.00 (L) (G-4)	5.62	5.26
[redacted]	28	3.51 (L)	5.00 (L) (G-4)	2.38 (L) (G-2)	2.15
[redacted]	34	3.27 (L)	14.00 (L) (G-4)	0.51 (L) (G-4)	0.46 (G-4)
[redacted]	41	3.16 (L)	6.00(L) (G-4)	1.87 (L) (G-3)	1.70
[redacted]	48	3.08 (L)	52.00 (L) (G-2)	2.34 (L) (G-2)	2.09
[redacted]	89	3.29 (L)	25	2.13 (L) (G-2)	1.70

L: low, H: high, G: grade

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（ウイルス感染），重篤な有害事象（ウイルス感染），AESI（ウイルス感染，メレナ）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。合併症は，B 型肝炎ウイルスキャリアー（肝炎ウイルスキャリアー，Grade 2）及び末梢性感覚運動ニューロパチー（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine あった。併用薬は，lamivudine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 593 未満であった。Day 1～Day 37 に合計 14 単位の赤血球が輸血された。

Day 41 にウイルス感染（Grade 3）が発現し，発熱（体温 38.7°C），悪心，咳嗽，及び疲労が認められ，同日に被験者は入院した。血中乳酸は 2.7 mmol/L（Grade 1，高値），プロカルシトニンは 2.7 ng/mL（高値），CMV 抗原は 39000 mL（高値）であった。Day 42 にメレナ（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし），サイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2，CMV ステータスの報告なし）が認められた。Day 43 に血液培養で *Klebsiella pneumoniae* 陽性が確認された。

Day 44 に喀血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が発現した。acyclovir，avibactam-ceftazidime，及び foscarnet が投与された。メレナによる治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 46 にウイルス感染のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。RUX の最終投与日は Day 45（[redacted]）であった。

医師の判断により methylprednisolone の投与が中止され，最終投与日は＊ Day 47 であった。

＊ Day 50 ，RUX の最終投与から 5 日後，ウイルス感染により被験者は死亡した。死亡時点でサイトメガロウイルス感染，メレナ，及び喀血は未消失で，cyclosporine を投与中であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，ウイルス感染は methylprednisolone 及び cyclosporine と関連ありと判断した。メレナは RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（腎機能障害），重篤な有害事象（急性肺損傷，腎機能障害），AESI（好中球数減少 2 回，血小板数減少 2 回，白血球数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，高脂血症，敗血症，及び急性骨髄性白血病であった。合併症は，高血圧，電解質失調，及び皮膚色素過剰（いずれも Grade 2），血小板数減少，貧血，低アルブミン血症，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 3），褥瘡性潰瘍，末梢性浮腫，胸水，及び腹水（いずれも Grade 1），肝機能異常であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus，methotrexate，hydrocortisone，及び methylprednisolone あった。併用薬は，ursodeoxycholic acid，benzethonium，口腔用製剤，口腔用薬，dexamethasone，furosemide，sulfadiazine，gentamicin，cefepime，vancomycin，及び amphotericin B であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 47×10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 6.2×10^9/L（RR：3.3～8.6×10^9/L），好中球絶対数 5.64×10^9/L（最終報告時点まで，試験を通じて正常），クレアチニン 53 µmol/L（RR：40.7～69.8 µmol/L），及び BUN 12.5 mmol/L（高値）であった。

Day 6 に血中クレアチニン増加（Grade 2，クレアチニンの報告なし）が認められ，RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 7 に合併症の血小板数減少が Grade 4（血小板数の報告なし）に悪化し，RUX が 10 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 8 のクレアチニンは 188.3 µmol/L（Grade 2，高値）であった。Day 11～Day 41 に白血球数減少が認められ，Grade 2～Grade 4 の間で変動した。白血球数は 3.1×10^9/L（Grade 1，低値）～1.6×10^9/L（Grade 3，低値）の範囲であった。Day 11 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められ，血中クレアチニン増加及び血小板数減少のため RUX が 5 mg 1 日 1 回に減量された。lenograstim が投与された。Day 12 に血小板数減少のため RUX の投与が中断された。Day 13 に好中球数減少は消失した（好中球絶対数の報告なし）。Day 15 に 2 回目の好中球数減少（Grade 2）が認められ，好中球絶対数は 1.46×10^9/L（正常），血小板数は 13×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 18

に 2 回目の好中球数減少は消失した（好中球絶対数の報告なし）。Day 19 に血小板数減少は消失した（血小板数の報告なし）。Day 20 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 21 に血小板数減少のため prednisolone に切り換えられ，RUX が 5 mg 1 日 2 回に増量された。Day 7～Day 42 に合計 260 単位の血小板が輸血された。

Day 25 に急性腎機能障害（腎機能障害，Grade 3）が発現し，血中クレアチニン増加は消失した（クレアチニンの報告なし）。併発した肝機能異常（Grade 3）のため RUX が再び 5 mg 1 日 1 回に減量された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。furosemide，potassium，diltiazem，norepinephrine，carperitide，dopamine，及び rocuronium が投与された。

Day 26 に急性肺損傷（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）及び 2 回目の血小板数減少（Grade 4，血小板数の報告なし）が認められた。Day 26 に血小板数減少のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。bromhexine，methylprednisolone，及び Bactrim が投与された。医師の判断により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 25（[redacted]）であった。Day 28 に methylprednisolone に切り換えられ，最終投与された。Day 28 に急性肺損傷は Grade 4（感染症重症度 Grade 2）に悪化した。他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 29 の血小板数は 12×10^9/L（Grade 4）で，胸部 X 線及び CT スキャンで両肺硬化及び両側胸水が確認された。喀痰培養で *Candida glabrata* が確認され，機械的人工呼吸法が開始された。Day 30，Day 32，Day 33，Day 34，及び Day 35 の胸部 X 線では両肺硬化に変化は認められなかった。

Day 32 に腎機能障害が Grade 4 に悪化し，クレアチニンは 2880000 ng/dL（RR：8000000～20000000 ng/dL），BUN は 164000000 ng/dL（RR：8000000～20000000 ng/dL）であった。また，3 回目の好中球数減少（Grade 2，好中球絶対数の報告なし）が認められた。Day 32 に急性腎機能障害の進行のため血液透析が実施された。Day 33 のクレアチニンは 2480000 ng/dL（低値，透析後のクレアチニンは 1070000 ng/dL），BUN は 127000000 ng/dL（高値，透析後の BUN は 47000000 ng/dL）であった。Day 35 に 3 回目の好中球数減少は消失した（好中球絶対数の報告なし）。Day 32～Day 35 に血液透析が実施された。Day 36 の血小板数は 15×10^9/L（Grade 4，低値），クレアチニンは 175 µmol/L（Grade 2，高値），BUN は 28.56 mmol/L（高値）であった。＊ Day 37 ，＊ Day 38 ，及び ＊ Day 39 の BUN は一貫して高値であった。＊ Day 38 ，＊ Day 39 ，及び ＊ Day 41 の胸部 X 線で両肺硬化の寛解が確認された（＊ Day 35 の画像と比較）。

＊ Day 40 に tacrolimus が最終投与され，機械的人工呼吸法を停止して酸素療法を開始した。急性肺損傷は Grade 3 に改善した。＊ Day 41 ，RUX の最終投与から 16 日後，4 回目の好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められ，BUN は 102000000 ng/dL（高値）であった。＊ Day 41 ，被験者の状態悪化のため血液透析は実施できなかった。noradrenaline 及び dopamine が投与された。＊ Day 42 ，RUX の最終投与から 17 日後，酸素吸入器が外され，腎機能障害の悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で急性肺損傷，2 回目の血小板数減少，白血球数減少，4 回目の好中球数減少は未消失であった。

治験担当医師は，急性肺損傷，血小板数減少（2 回），白血球数減少，及び好中球数減少（1 回目及び 4 回目）は RUX と関連ありと判断した。腎機能障害は methylprednisolone 又は tacrolimus のいずれかと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症，血中ビリルビン増加），投与中止に至った有害事象（敗血症），AESI（貧血，2 回目の腸球菌感染，カンジダ感染，敗血症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 8 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群であった。合併症は，サイトメガロウイルス検査陽性，貧血，高血糖，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 2），白血球数減少及び血小板数減少（いずれも Grade 4），好中球数減少及び低血圧（いずれも Grade 3），血中ビリルビン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，anti-thymocyte immunoglobulin（rabbit），prednisolone，及び tacrolimus であった。併用薬は，cefozopran，lenograstim，ursodeoxycholic acid，human albumin，human insulin，及び ganciclovir あった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 1.50×10^9/L（Grade 3，低値），好中球絶対数 1.23×10^9/L（Grade 2），ヘモグロビン 108 g/L（Grade 1，低値），総ビリルビン 25.7 μmol/L（Grade 1，高値），ALT 20.0 U/L（RR：0.0～35.0 U/L），及び AST 14.0 U/L（RR：0.0～30.0 U/L）であった。ベースラインの CMV ステータスは陽性であった。

Day 4 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化した。Day 4～Day 82 のヘモグロビンは 59 g/L（Grade 3，低値）～109 g/L（Grade 1，低値）の間で変動した。ヘモグロビンを下表に示す。Day 5～Day 82 に赤血球濃厚液が複数回輸血された。貧血による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 4～Day 82 に 8 回の好中球数減少が認められ，好中球絶対数は 0.12×10^9/L～0.48×10^9/L（Grade 4）の間で変動した。好中球絶対数を下表に示す。Day 27～Day 34 に sulperazon が投与された。

Day 8 に合併症の血中ビリルビン増加が Grade 2（ビリルビンを下表に示す）に悪化した。Day 9 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）及び上腹部痛（Grade 1）が認められ

た。hyoscine が投与された。Day 14 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）が認められた。Day 15 に上腹部痛は Grade 2 に悪化し，fentanyl が投与された。Day 15 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失と判断された。Day 20 に血中ビリルビン増加が Grade 3（ビリルビンを下表に示す）に悪化した。Day 22 に血中ビリルビン増加は Grade 2 に改善し，2 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）が認められた。Day 26 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2 に悪化した。Day 31 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失と判断された。Day 33 に 2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び腸球菌感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められ，血中ビリルビン増加が Grade 3 に悪化した。腸球菌感染のため daptomycin，piperacillin-tazobactam，及び levofloxacin が投与された。

Day 36 に合併症の血中アルカリホスファターゼ増加が Grade 2 に悪化した。Day 42 に 3 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。Day 43 に血中ビリルビン増加が Grade 4（ビリルビンを下表に示す）にさらに悪化した。血中ビリルビン増加のため amino acids が投与され，ursodeoxycholic acid の投与が継続された。Day 43 に血中ビリルビン増加のため RUX の投与が中断された。Day 44 に細菌感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が発現した。Day 44 から amphotericin-B の投与を開始した。Day 44 に血中アルカリホスファターゼ増加は消失と判断された。Day 47 に 2 回目の血中アルカリホスファターゼ増加が認められた。Day 50 に RUX の投与が再開された。Day 55 に上腹部痛は消失した。

Day 60 に経頚静脈的肝生検が実施され，肝実質に高度の胆汁うっ滞が確認されたが，GVHD の徴候は認められなかった。治験担当医師は胆汁うっ滞は薬剤誘発性であると判断し，tacrolimus が 0.3 mg 1 日 1 回に減量された。Day 73 に細菌感染は消失した。Day 76 に敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）及びカンジダ感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現し，血中アルカリホスファターゼ増加が Grade 3（ALP を下表に示す）に悪化した。Day 77 のプロカルシトニンは 0.627 ng/mL（高値），β-グルカンは 118.8 pg/mL（高値），血圧は 44/50 mmHg であった。敗血症は低血圧及びプロカルシトニン高値に基づいて診断された。

Day 78 に腸球菌感染は消失した。Day 79 に心血管不全（Grade 4）が発現した。Day 79 に心血管不全のため dopamine が投与された。Day 79～Day 82 の収縮期血圧は 46～124 mmHg，拡張期血圧は 40 ～ 69 mmHg の間で変動した。敗血症のため meropenem，ceftazidim，及び sulfamethoxazole-trimethoprim（Bactrim）が，低血圧のため epinephrine が，カンジダ感染のため caspofungin 及び immunoglobulin human normal が投与された。カンジダ感染による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

敗血症（Grade 4）のため RUX，prednisolone，及び tacrolimus の投与が中止され，最終投与日は Day 81（[redacted]）であった。

＊ Day 82 ，RUX の最終投与から 1 日後，*Enterococcus faecium* に起因する 2 回目の腸球菌感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現した。minocycline が投与された。肝不全の進

行により被験者の全身状態は悪化した。＊ Day 83 ，RUX の最終投与から 2 日後，敗血症の悪化（免疫不全状態下での *S. maltophilia septicemia* 敗血症）により被験者は死亡した。
＊ Day 84 に剖検が実施されたが，詳細は報告されなかった。

死亡時点で貧血，2 回目の腸球菌感染，カンジダ感染，血中ビリルビン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，及び心血管不全は未消失であった。

治験担当医師は，貧血，血中ビリルビン増加，カンジダ感染，及び腸球菌感染（2 回目）は RUX，又は prednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。敗血症は RUX，prednisolone，tacrolimus のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

臨床検査値（関連する血液学的検査）

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 135.0-175.0 g/L)	WBC count (RR: 4.00-8.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.60-5.60 × 10^9/L)
[redacted]	−7	105.0 (L) (G-1)	0.80 (L) (G-4)	0.68 (G-3)
[redacted]	−6	99.0 (L) (G-2)	1.20 (L) (G-3)	0.59 (G-3)
[redacted]	−5	99.0 (L) (G-2)	1.90 (L) (G-3)	-
[redacted]	−4	92.0 (L) (G-2)	1.70 (L) (G-3)	-
[redacted]	−3	87.0 (L) (G-2)	2.50 (L) (G-2)	-
[redacted]	−2	85.0 (L) (G-2)	1.70 (L) (G-3)	-
[redacted]	−1	80.0 (L) (G-2)	1.30 (L) (G-3)	1.13 (G-2)
[redacted]	1	108.0 (L) (G-1)	1.50 (L) (G-3)	1.23 (G-2)
[redacted]	2	110.0 (L) (G-1)	1.60 (L) (G-3)	1.10 (G-2)
[redacted]	3	101.0 (L) (G-1)	1.70 (L) (G-3)	0.83 (G-3)
[redacted]	4	72.0 (L) (G-3)	0.70 (L) (G-4)	0.48 (G-4)
[redacted]	5	59.0 (L) (G-3)	1.00 (L) (G-3)	0.66 (G-3)
[redacted]	6	68.0 (L) (G-3)	1.40 (L) (G-3)	-
[redacted]	7	78.0 (L) (G-3)	1.00 (L) (G-3)	0.56 (G-3)
[redacted]	8	81.0 (L) (G-2)	0.70 (L) (G-4)	0.64 (G-3)
[redacted]	9	86.0 (L) (G-2)	0.80 (L) (G-4)	0.53 (G-3)
[redacted]	10	78.0 (L) (G-3)	1.40 (L) (G-3)	0.67 (G-3)
[redacted]	11	89.0 (L) (G-2)	1.20 (L) (G-3)	0.65 (G-3)
[redacted]	13	83.0 (L) (G-2)	1.00 (L) (G-3)	NR
[redacted]	14	96.0 (L) (G-2)	1.00 (L) (G-3)	0.45 (G-4)
[redacted]	15	86.0 (L) (G-2)	1.00 (L) (G-3)	0.93 (G-3)
[redacted]	17	96.0 (L) (G-2)	2.00 (L) (G-2)	1.12 (G-2)
[redacted]	19	91.0 (L) (G-2)	2.00 (L) (G-2)	0.96 (G-3)
[redacted]	20	90.0 (L) (G-2)	1.00 (L) (G-3)	NR
[redacted]	22	76.0 (L) (G-3)	0.80 (L) (G-4)	0.61 (G-3)
[redacted]	24	91.0 (L) (G-2)	1.00 (L) (G-3)	0.56 (G-3)
[redacted]	27	74.0 (L) (G-3)	0.70 (L) (G-4)	-
[redacted]	28	89.0 (L) (G-2)	0.90 (L) (G-4)	0.48 (G-4)
[redacted]	29	81.0 (L) (G-2)	0.80 (L) (G-4)	0.71 (G-3)
[redacted]	30	73.0 (L) (G-3)	0.70 (L) (G-4)	0.18 (G-4)
[redacted]	31	73.0 (L) (G-3)	0.70 (L) (G-4)	0.18 (G-4)

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 135.0-175.0 g/L)	WBC count (RR: 4.00-8.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.60-5.60 × 10^9/L)
[redacted]	33	80.0 (L) (G-2)	0.60 (L) (G-4)	0.35 (G-4)
[redacted]	34	71.0 (L) (G-3)	0.70 (L) (G-4)	-
[redacted]	36	68.0 (L) (G-3)	1.10 (L) (G-3)	0.94 (G-3)
[redacted]	43	89.0 (L) (G-2)	1.80 (L) (G-3)	1.71
[redacted]	50	94.0 (L) (G-2)	0.90 (L) (G-4)	0.79 (G-3)
[redacted]	56	109.0 (L) (G-1)	0.60 (L) (G-4)	0.31 (G-4)
[redacted]	82	81.0 (L) (G-2)	0.15 (L) (G-4)	0.12 (G-4)

(-) NR: not reported; G: grade; H: high; L: low

臨床検査値（肝機能）

Date of assessment	Study Day	Total Bilirubin (RR: 3.4-18.8 µmol/L)	AST (RR: 0.0-30.0 U/L)	ALT (RR: 0.0-35.0 U/L)	ALP (RR: 100.0-310.0 U/L)
[redacted]	−1	20.5 (H) (G1)	11.0	13.0	148.0
[redacted]	1	25.7 (H) (G1)	14.0	20.0	NR
[redacted]	2	25.7 (H) (G1)	25.0	13.0	211.0
[redacted]	3	22.2 (H) (G1)	13.0	27.0	252.0
[redacted]	4	15.4	11.0	23.0	157.0
[redacted]	5	18.8	13.0	22.0	NR
[redacted]	6	27.4 (H) (G1)	18.0	23.0	NR
[redacted]	7	23.9 (H) (G1)	19.0	28.0	NR
[redacted]	8	32.5 (H) (G2)	27.0	16.0	189.0
[redacted]	9	-	-	44.0 (H) (G1)	NR
[redacted]	10	29.1 (H) (G2)	17.0	39.0 (H) (G1)	272.0
[redacted]	11	32.5 (H) (G2)	21.0	46.0 (H) (G1)	254.0
[redacted]	13	32.5 (H) (G2)	27.0	67.0 (H) (G1)	359.0 (H) (G1)
[redacted]	14	46.2 (H) (G2)	35.0 (H) (G1)	78.0 (H) (G1)	384.0 (H) (G1)
[redacted]	15	-	37.0 (H) (G1)	-	-
[redacted]	15	46.2 (H) (G2)	80.0 (H) (G1)	37.0 (H) (G1)	345.0 (H) (G1)
[redacted]	17	53.0 (H) (G2)	27.0	91.0 (H) (G1)	490.0 (H) (G1)
[redacted]	19	53.0 (H) (G2)	26.0	77.0 (H) (G1)	437.0 (H) (G1)
[redacted]	20	58.1 (H) (G3)	30.0	78.0 (H) (G1)	498.0 (H) (G1)
[redacted]	22	53.0 (H) (G2)	81.0 (H) (G1)	34.0	456.0 (H) (G1)
[redacted]	24	54.7 (H) (G2)	40.0 (H) (G1)	98.0 (H) (G1)	507.0 (H) (G1)
[redacted]	25	53.0 (H) (G2)	44.0 (H) (G1)	104.0 (H) (G1)	519.0 (H) (G1)
[redacted]	26	49.6 (H) (G2)	43.0 (H) (G1)	109.0 (H) (G2)	482.0 (H) (G1)
[redacted]	27	47.9 (H) (G2)	48.0 (H) (G1)	114.0 (H) (G2)	474.0 (H) (G1)
[redacted]	28	47.9 (H) (G2)	47.0 (H) (G1)	128.0 (H) (G2)	526.0 (H) (G1)
[redacted]	29	44.5 (H) (G2)	133.0 (H) (G2)	60.0 (H) (G1)	534.0 (H) (G1)
[redacted]	31	53.0 (H) (G2)	46.0 (H) (G1)	125.0 (H) (G2)	706.0 (H) (G1)
[redacted]	33	63.3 (H) (G3)	29.0	103.0 (H) (G1)	707.0 (H) (G1)
[redacted]	34	68.4 (H) (G3)	24.0	87.0 (H) (G1)	660.0 (H) (G1)
[redacted]	35	78.7 (H) (G3)	26.0	82.0 (H) (G1)	772.0 (H) (G1)
[redacted]	36	87.2 (H) (G3)	28.0	82.0 (H) (G1)	1004.0 (H) (G2)
[redacted]	38	124.8 (H) (G3)	27.0	73.0 (H) (G1)	1388.0 (H) (G2)
[redacted]	39	126.5 (H) (G3)	22.0	60.0 (H) (G1)	1294.0 (H) (G2)

Date of assessment	Study Day	Total Bilirubin (RR: 3.4-18.8 µmol/L)	AST (RR: 0.0-30.0 U/L)	ALT (RR: 0.0-35.0 U/L)	ALP (RR: 100.0-310.0 U/L)
[redacted]	40	130.0 (H) (G3)	26.0	66.0 (H) (G1)	1278.0 (H) (G2)
[redacted]	42	172.7 (H) (G3)	60.0 (H) (G1)	93.0 (H) (G1)	1410.0 (H) (G2)
[redacted]	43	212.0 (H) (G4)	59.0 (H) (G1)	106.0 (H) (G2)	1388.0 (H) (G2)
[redacted]	44	198.4 (H) (G4)	38.0 (H) (G1)	65.0 (H) (G1)	868.0 (H) (G2)
[redacted]	45	145.4 (H) (G3)	25.0	55.0 (H) (G1)	671.0 (H) (G1)
[redacted]	46	177.8 (H) (G3)	38.0 (H) (G1)	59.0 (H) (G1)	711.0 (H) (G1)
[redacted]	47	210.3 (H) (G4)	53.0 (H) (G1)	66.0 (H) (G1)	957.0 (H) (G2)
[redacted]	48	184.7 (H) (G3)	42.0 (H) (G1)	65.0 (H) (G1)	907.0 (H) (G2)
[redacted]	49	212.0 (H) (G4)	49.0 (H) (G1)	71.0 (H) (G1)	1063.0 (H) (G2)
[redacted]	50	218.9 (H) (G4)	37.0 (H) (G1)	62.0 (H) (G1)	1001.0 (H) (G2)
[redacted]	51	210.3 (H) (G4)	37.0 (H) (G1)	64.0 (H) (G1)	1103.0 (H) (G2)
[redacted]	52	198.4 (H) (G4)	35.0 (H) (G1)	58.0 (H) (G1)	1063.0 (H) (G2)
[redacted]	53	-	46.0 (H) (G1)	63.0 (H) (G1)	1169.0 (H) (G2)
[redacted]	54	220.6 (H) (G4)	50.0 (H) (G1)	77.0 (H) (G1)	1227.0 (H) (G2)
[redacted]	55	229.1 (H) (G4)	45.0 (H) (G1)	81.0 (H) (G1)	1169.0 (H) (G2)
[redacted]	56	220.6 (H) (G4)	41.0 (H) (G1)	80.0 (H) (G1)	104.0
[redacted]	58	241.1 (H) (G4)	38.0 (H) (G1)	81.0 (H) (G1)	1178.0 (H) (G2)
[redacted]	60	251.4 (H) (G4)	49.0 (H) (G1)	76.0 (H) (G1)	1105.0 (H) (G2)
[redacted]	61	254.8 (H) (G4)	51.0 (H) (G1)	77.0 (H) (G1)	1142.0 (H) (G2)
[redacted]	63	266.8 (H) (G4)	40.0 (H) (G1)	67.0 (H) (G1)	1196.0 (H) (G2)
[redacted]	64	242.8 (H) (G4)	37.0 (H) (G1)	65.0 (H) (G1)	1076.0 (H) (G2)
[redacted]	65	271.9 (H) (G4)	45.0 (H) (G1)	79.0 (H) (G1)	1259.0 (H) (G2)
[redacted]	67	237.7 (H) (G4)	49.0 (H) (G1)	78.0 (H) (G1)	1205.0 (H) (G2)
[redacted]	68	242.8 (H) (G4)	57.0 (H) (G1)	75.0 (H) (G1)	1273.0 (H) (G2)
[redacted]	69	224.0 (H) (G4)	50.0 (H) (G1)	71.0 (H) (G1)	1189.0 (H) (G2)
[redacted]	70	253.1 (H) (G4)	40.0 (H) (G1)	65.0 (H) (G1)	1027.0 (H) (G2)
[redacted]	71	258.2 (H) (G4)	48.0 (H) (G1)	79.0 (H) (G1)	1102.0 (H) (G2)
[redacted]	72	256.5 (H) (G4)	52.0 (H) (G1)	84.0 (H) (G1)	1064.0 (H) (G2)
[redacted]	73	266.8 (H) (G4)	56.0 (H) (G1)	95.0 (H) (G1)	1126.0 (H) (G2)
[redacted]	74	239.4 (H) (G4)	53.0 (H) (G1)	83.0 (H) (G1)	934.0 (H) (G2)
[redacted]	75	263.3 (H) (G4)	54.0 (H) (G1)	99.0 (H) (G1)	1339.0 (H) (G2)
[redacted]	76	265.1 (H) (G4)	49.0 (H) (G1)	96.0 (H) (G1)	1665.0 (H) (G3)
[redacted]	77	266.8 (H) (G4)	44.0 (H) (G1)	85.0 (H) (G1)	1871.0 (H) (G3)
[redacted]	82	248.0 (H) (G4)	71.0 (H) (G1)	53.0 (H) (G1)	1628.0 (H) (G3)

(-) NR: not reported; G: grade; H: high; L: low

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（2 回目の下部消化管出血），重篤な有害事象（2 回目の下部消化管出血），投与中止に至った有害事象（3 回目の血小板数減少），AESI（1 回目と 3 回目の血小板数減少，2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，1 回目と 3 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，カンジダ感染，下部消化管出血 2 回，白血球数減少 3 回，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 10 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，結核及び急性骨髄性白血病であった。合併症は，コントロールされている高血圧，貧血及び末梢性浮腫（いずれも Grade 1），サイトメガロウイルス感染（Grade 2），高血糖（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisone 及び tacrolimus あった。併用薬は，clarithromycin，itraconazole，meropenem，insulin human，furosemide，及び ganciclovir であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を 10 mg 1 日 1 回で初回投与され，Day 2 から通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。Day 1 時点で tacrolimus 及び prednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 199 × 10^9/L（RR：140～400 × 10^9/L），白血球数 24.5 × 10^9/L（高値），好中球絶対数 21.44 × 10^9/L（RR：1.6～5.6 × 10^9/L），ヘモグロビン 93 g/L（Grade 2，低値），AST 23 U/L（RR：0～30 U/L），ALT 21 U/L（RR：0～35 U/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 15240 であった。Day 3～Day 78 に合計 103 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 9 に血小板数減少［124 × 10^9/L（Grade 1，低値）］が認められ，Day 13 に 59 × 10^9/L（Grade 2），Day 14 に 45 × 10^9/L（Grade 3），Day 17 に 12 × 10^9/L（Grade 4）に悪化した。Day 11～Day 70 に合計 22 単位の新鮮凍結血漿が輸血された。Day 14 に白血球数減少［2.3 × 10^9/L（Grade 2，低値）］が認められ，Day 15 に 1.2 × 10^9/L（Grade 3），Day 16 に 0.52 × 10^9/L（Grade 4）に悪化した。Day 16 の好中球絶対数は 0.30 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 17 にカンジダ感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，白血球数は 0.38 × 10^9/L，好中球絶対数は 0.12 × 10^9/L（いずれも Grade 4）であった。piperacillin-tazobactam，minocycline hydrochloride，caspofungin acetate，paracetamol，meropenem，voriconazole，fosfluconazole，micafungin sodium，及び levofloxacin が投与された。この期間中，血小板数減少及び白血球数減少のため Day 16 に RUX が 10 mg 1 日 1 回に減量され，Day 17 に投与が中断された。Day 18 に入院下（Day 1 より前に入院）で下部消化管出血（Grade 3）が発現し，ヘモグロビンは 69 g/L（Grade 3，低値），好中球絶対数は 0.15 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 19 の好中球絶対数は 0.22 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 20 の好中球絶対数は 0.26 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 21 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。Day 22 に血小板数減少は Grade 2（73 × 10^9/L）に改善し，Day 25 に消失した。Day 22 に白血球数減少は Grade 2（2.2 × 10^9/L）に改善し，同日に消失と判断された。Day 17～Day 78 に合計 701 単位の血小板が輸血された。Day 26 に下部消化管出血は消失し，血小板数は 170 × 10^9/L（正常）であった。Day 28 に 2 回目の血小板数減少［113 × 10^9/L（Grade 1）］が認められ，Day 29 に 58 × 10^9/L（Grade 2）に悪化し，同日に消失と判断された。

Day 32～Day 68 に 3 回目の血小板数減少が認められ，Grade 1～Grade 4 の間で変動した。血小板数は 76 × 10^9/L（Grade 1，低値）～6 × 10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。Day 33～

Day 43 に 2 回目の白血球数減少が認められ，Grade 2～Grade 4 の間で変動した。白血球数は 2.5×10^9/L（Grade 2，低値）～0.9×10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。Day 36～Day 40 に好中球数減少（Grade 4，好中球絶対数を下表に示す）が認められた。この期間中，Day 39 に 3 回目の血小板数減少及び 2 回目の白血球数減少のため RUX の投与が中断され，Day 42 に医師の判断により 5 mg 1 日 1 回で再開された。他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 44 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［139 U/L（Grade 2）］が認められ，Day 47 に 73 U/L（Grade 1）に改善し，Day 52 に 36 U/L（Grade 1）となり消失と判断された。Day 44 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［219 U/L（Grade 3）］が認められ，Day 45 に 66 U/L（Grade 1）に改善し，Day 51 に消失した。Day 57 に 2 回目のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［（35 U/L（Grade 1）］が認められ，Day 63 に 108 U/L（Grade 2）に悪化し，Day 64 は 72 U/L（Grade 1）であったが，Day 66 に 444 U/L（Grade 3）に悪化した。Day 69 に 91 U/L（Grade 1）に改善し，Day 72 に 34 U/L となり消失した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 56 に下部消化管はステージ 1 と報告された。Day 57 に 2 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［34 U/L（Grade 1）］が認められ，発現日と同日に消失と判断された。Day 59 に 3 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［58 U/L（Grade 1）］が認められ，Day 64 は 52 U/L（Grade 1）であったが，Day 66 に 216 U/L（Grade 3）に悪化した。Day 67 に Grade 1 に改善し，Day 69 に消失した。Day 64 に 2 回目の下部消化管出血（Grade 4）と診断され，ヘモグロビンは 36 g/L（Grade 3）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。tranexamic acid が投与された。3 回目の血小板数減少のため RUX の投与が中止された。prednisolone 及び RUX の最終投与日は Day 72（[redacted]）であった。Day 73 に下部消化管はステージ 3 と報告された。

＊ Day 74 ，RUX の最終投与から 2 日後，3 回目の血小板数減少が再び Grade 3 に悪化し，＊ Day 75 に Grade 4 にさらに悪化した。＊ Day 74 の血小板数は 3×10^9/L（Grade 4）で，＊ Day 75 は 13×10^9/L であった。

＊ Day 76 ，RUX の最終投与から 4 日後，3 回目の白血球数減少（Grade 3）が認められ，＊ Day 78 に Grade 4（白血球数の報告なし）に悪化した。

＊ Day 79 ，RUX の最終投与から 7 日後，急性 GVHD に起因する 2 回目の下部消化管出血により被験者は死亡した。剖検が実施され，出血部位が小腸であることが判明した。死亡時点で 3 回目の血小板数減少，3 回目の白血球数減少，及びカンジダ感染は未消失で，tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，下部消化管出血（1 回目），血小板数減少（1 回目及び 3 回目），及び白血球数減少（1 回目及び 2 回目）は RUX，prednisolone，tacrolimus のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。下部消化管出血（2 回目）は RUX と関連ありと判断した。カンジダ感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 回目），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

（1 回目及び 3 回目），及び白血球数減少（3 回目）は RUX，又は prednisolone，tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	ANC (RR: 1.60-5.60 × 10^9/L)
[redacted]	−4	18.62
[redacted]	1	21.44
[redacted]	7	28.57
[redacted]	9	-
[redacted]	13	-
[redacted]	14	1.52 (G-1)
[redacted]	15	0.78 (G-3)
[redacted]	16	0.30 (G-4)
[redacted]	17	0.12 (G-4)
[redacted]	18	0.15 (G-4)
[redacted]	19	0.22 (G-4)
[redacted]	20	0.26 (G-4)
[redacted]	21	-
[redacted]	21	0.72 (G-3)
[redacted]	22	1.83
[redacted]	23	-
[redacted]	26	-
[redacted]	28	8.37
[redacted]	29	-
[redacted]	30	-
[redacted]	32	-
[redacted]	33	-
[redacted]	34	-
[redacted]	35	0.78 (G-3)
[redacted]	36	0.30 (G-4)
[redacted]	37	0.12 (G-4)
[redacted]	38	0.33 (G-4)
[redacted]	39	0.30 (G-4)
[redacted]	40	0.27 (G-4)
[redacted]	41	-
[redacted]	42	0.98 (G-3)
[redacted]	43	-
[redacted]	44	4.45
[redacted]	45	-
[redacted]	49	6.03
[redacted]	51	-
[redacted]	53	-
[redacted]	54	-
[redacted]	55	-
[redacted]	56	2.24
[redacted]	58	-

Date of assessment	Study Day	ANC (RR: 1.60-5.60 × 10^9/L)
[redacted]	59	-
[redacted]	60	-
[redacted]	62	-
[redacted]	64	15.48
[redacted]	65	23.98
[redacted]	68	-
[redacted]	73	10.86
[redacted]	74	-
[redacted]	75	-

G: grade, H: high, L: low, (-): Not reported

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（特発性肺炎症候群），重篤な有害事象（敗血症，特発性肺炎症候群），投与中止に至った有害事象（敗血症），AESI（貧血，1 回目の好中球減少症，肺炎，特発性肺炎症候群，血小板減少症，胃腸出血，敗血症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，二次性移植不全（移植不全），サイトメガロウイルス検査陽性，及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であった。合併症は，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，低グロブリン血症，器質化肺炎，高血圧，及び貧血（いずれも Grade 2），血小板減少症及び高トリグリセリド血症（いずれも Grade 3），慢性腎臓病，口唇乾燥，及び肛門周囲痛（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclophosphamide，methylprednisolone，mycophenolate mofetil，prednisolone，及び tacrolimus であった。併用薬は，tiotropium，insulin lispro，human insulin，amlodipine，血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX（10 mg 1 日 1 回）を初回投与され，Day 2 から通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 3.60 × 10^9/L（Grade 1，低値），好中球絶対数 2.74 × 10^9/L（RR：2.13～5.68 × 10^9/L），ヘモグロビン 89 g/L（Grade 2，低値），及び血小板数 40 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 4 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化し，好中球減少症（Grade 1）が発現した。臨床検査値を下表に示す。貧血のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 4～Day 45 に lenograstim が投与され，合計 16 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 4～Day 46 に合計 340 単位の血小板が

輸血された。Day 14 の血小板数は 24×10^9/L（Grade 4，低値）であり，サイトメガロウイルス抗原血症（サイトメガロウイルス検査陽性，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が発現した。

Day 15 に右胸痛の発現後，肺炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）及び敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。同日に好中球減少症は Grade 3 に悪化し，合併症の血小板減少症は Grade 4 に悪化した（臨床検査値を下表に示す）。バイタルサインは，血圧が 76/60 mmHg，心拍数が 100/min，酸素飽和度が室温で 88%であり，プロラクチンは 2 超であった。血液培養で *Pseudomonas aeruginosa* 陽性が確認された。胸部 X 線で右肺中葉の肺硬化が確認され，心電図では心虚血は認められなかった。敗血症のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 14（[redacted]）であった。lenograstim，meropenem，sodium chloride，ringer lactate，norepinephrine，teicoplanin，caspofungin，paracetamol，及び cefepime が投与され，酸素療法が実施された。胸痛は消失したが，両足首痛が発現した。

Day 16 に胃腸出血（Grade 2）が発現し，omeprazole，sodium alginate，vonoprazan，及び Clostridium butyricum が投与された。胸部 X 線の再検査で肺硬化の悪化は認められなかった。Day 21 に血液培養で *Enterococcus faecium* 陽性が認められた。Day 22 に好中球減少症は消失した。

Day 28 に 2 回目の好中球減少症（Grade 1，臨床検査値を下表に示す）が発現し，lenograstim が投与された。同日の血液培養は陰性であった。

＊ Day 30 に敗血症は消失し，急性 GVHD に対して間葉系間質細胞（MSC）の投与が開始された。

＊ Day 38 ，RUX の最終投与から 24 日後，特発性肺炎症候群（Grade 3）と診断された。

MSC の最終投与日は ＊ Day 39 であった。同日（＊ Day 39 ）に 2 回目の好中球減少症は消失した。＊ Day 40 にサイトメガロウイルス検査陽性は消失した。

＊ Day 42 に特発性肺炎症候群の悪化（Grade 4）に伴い呼吸困難が発現した。酸素飽和度は 80%～90%であった。＊ Day 43 にネーザルハイフロー療法が開始された。levofloxacin が投与された。＊ Day 46 の脈拍数は 120 beats/min，血圧は 145/112 mmHg，酸素飽和度は安静時では 70%～80%で維持されたが労作時では 50%に低下した。cyclophosphamide，morphine，及び midazolam が投与され，methylprednisolone の投与が継続された。

＊ Day 47 に胸部 X 線で肺血管透過性の悪化が確認されたが，無気肺は認められなかった。収縮期血圧は 90～100 mmHg に低下した（ベースラインは 120～130 mmHg）。methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 47 であった。

＊ Day 48 ，RUX の最終投与から 34 日後，血圧及び心拍数が徐々に低下し，急性 GVHD に起因する特発性肺炎症候群により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で貧血，肺炎，血小板減少症，及び胃腸出血は未消失で，tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，貧血，好中球減少症（1 回目），血小板減少症，及び胃腸出血は RUX と関連ありと判断した。敗血症，肺炎，及び特発性肺炎症候群は RUX，methylprednisolone，及び tacrolimus のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

臨床検査値（関連する血液学的検査）

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR:124.0-172.0 g/L)	Platelet count (RR: 180.00-340.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.30-8.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 2.13-5.68 × 10^9/L)
[redacted]	−1	88.0 (L) (G-2)	12.00 (L) (G-4)	3.20 (L) (G-1)	2.43
[redacted]	1	89.0 (L) (G-2)	40.00 (L) (G-3)	3.60 (L) (G-1)	2.74
[redacted]	4	73.0 (L) (G-3)	-	2.50 (L) (G-2)	2.00 (G-1)
[redacted]	7	93.0 (L) (G-2)	39.00 (L) (G-3)	8.50 (H)	7.91
[redacted]	14	77.0 (L) (G-3)	24.00 (L) (G-4)	2.70 (L) (G-2)	2.54
[redacted]	15	-	7.00 (L) (G-4)	60.00 (H)	52.50
[redacted]	21	96.0 (L) (G-2)	11.00 (L) (G-4)	4.90	4.51
[redacted]	22	-	-	4.70	4.42
[redacted]	28	85.0 (L) (G-2)	21.00 (L) (G-4)	2.30 (L) (G-2)	2.00 (G-1)
[redacted]	39	-	-	4.40	4.18
[redacted]	46	86.0 (L) (G-2)	4.00 (L) (G-4)	3.80 (L) (G-1)	3.61

L: low, G: grade, (-): not reported

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性骨髄性白血病），AESI（貧血 3 回，サイトメガロウイルス感染，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 2 回，血小板減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，高血糖及び末梢性浮腫（いずれも Grade 1），サイトメガロウイルス感染及び貧血（いずれも Grade 2），低アルブミン血症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び methylprednisolone あった。併用薬は，acyclovir，morphine，furosemide，及び human insulin であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 195 × 10^9/L（RR：130～370 × 10^9/L），ヘモグロビン 79 g/L（Grade 3，低値）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 100 未満であった。

Day 3 に併発した肝障害（Grade 3）のため RUX は 10 mg 1 日 1 回に減量された。Day 4 に治験実施計画書に従って RUX は 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 5 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化し，ヘモグロビンは 73 g/L（Grade 3，低値）であった。Day 7 に血小板減少症（Grade 1）が発現し，血小板数は 129 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。Day 11 にサイトメガロウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3）が認められた。foscarnet が投与された。Day 9～Day 60 に合計 20 単位の赤血球濃厚液が輸血された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 13 に血小板減少症は Grade 2 に悪化し，血小板数は 72 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 18 に血小板減少症は Grade 3 に悪化し，血小板数は 50 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 28 の血小板数は 22 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 28～Day 69 に合計 60 単位の血小板が輸血された。Day 33 にサイトメガロウイルス感染のため RUX は 10 mg 1 日 1 回に減量された。Day 35 に RUX は 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 54 に技術的問題により methylprednisolone の投与が prednisolone に切り換えられた。

Day 60 に 1 回目の貧血は消失と判断され（ヘモグロビンの報告なし），血小板減少症は Grade 4（血小板数の報告なし）にさらに悪化した。Day 60 に原疾患が再発した。Day 61 のヘモグロビンは 81 g/L（Grade 2，低値）であった。血小板減少症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 64 に 2 回目の貧血（Grade 3）が発現し，ヘモグロビンは 77 g/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 64 に 2 回目の貧血は消失と判断された。

Day 69 に 3 回目の貧血（Grade 4）が発現し，ヘモグロビンは 76 g/L（Grade 3，低値）であった。その他の治療は報告されなかった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

原疾患の再発のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 69（[redacted]）であった。

＊ Day 71 [redacted]，RUX の最終投与から 2 日後，血小板数は 11 × 10^9/L（Grade 4，低値）であり，急性骨髄性白血病により被験者は死亡した。

死亡時点で 3 回目の貧血，サイトメガロウイルス感染，及び血小板減少症は未消失で，prednisolone 及び tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，貧血（1 回目）は RUX と関連ありと判断した。サイトメガロウイルス感染，貧血（2 回目及び 3 回目），及び血小板減少症は RUX，又は methylprednisolone，prednisolone，及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（気道感染），重篤な有害事象（腸出血，呼吸不全，気道感染），AESI（エプスタイン・バーウイルス血症，好中球減少症，シュードモナス感染，気道感染，血小板減少症，腸出血，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 3），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病及び産科的肺塞栓症であった。合併症は，低 γ グロブリン血症，サイトメガロウイルス性大腸炎，腋窩静脈血栓症，及び左尺側皮静脈血栓症（四肢静脈血栓症，いずれも Grade 3），サイトメガロウイルス性小腸炎，低カルシウム血症，及び高血圧（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，antithymocyte immunoglobulin，cyclosporine，methotrexate，及び methylprednisolone であった。併用薬は，ursodeoxycholic acid，nifuroxazide，immunoglobulins，ganciclovir，amlodipine，及び enoxaparin であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 51×10^9/L（Grade 2，低値），ヘモグロビン 97 g/L（Grade 2，低値），白血球数 3.62×10^9/L（Grade 1，低値），好中球絶対数 3.13×10^9/L（RR：2.00～8.00×10^9/L）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 250 であった。

Day 1 にエプスタイン・バーウイルス血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。ganciclovir 及び rituximab が投与された。Day 2～Day 24 に合計 17 単位の血小板が輸血された。Day 10 の血小板数は 21×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 12 に好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が発現した。同日に好中球減少症のため RUX は 5 mg 1 日 2 回に減量された。filgrastim が投与された。Day 17 に気道感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）及び *Pseudomonas aeruginosa* 感染による菌血症（シュードモナス感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。血液培養で *Pseudomonas aeruginosa* 陽性が確認され，胸部 CT スキャンで敗血症性塞栓が確認された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Bactrim，amphotericin B，gentamicin，及び ceftolozane-tazobactam が投与された。

Day 19 に血小板減少症（Grade 4）が発現し，血小板数は 9×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 19 に血小板減少症のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。RUX の最終投与日は Day 18（[redacted]）であった。

Day 22 に入院下で腸出血（Grade 4）が発現し，それにより貧血及び低血圧（血圧の報告なし）が認められた。同日の血小板数は 0×10^9/L（Grade 4，低値），ヘモグロビンは 4.8 g/L（Grade 4，低値）であった。腸出血のため被験者は集中治療室に移され，1 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 23 に腸出血は Grade 3 に改善し，Day 24 に後遺症を伴う消失と判断された。不特定の有害事象のため cyclosporine の投与が中止され，同日に最終投与された。Day 24 に methylprednisolone は最終投与された。

Day 24 に臨床的増悪が認められ，挿管された。Day 25 に呼吸不全（Grade 4）が発現した。gentamycin，colistin，及び amphotericin B の投与が継続された。Day 29 に気道感染により被験者は死亡した。シュードモナス感染が明らかな原因と報告された。死亡時点でエプスタイン・バーウイルス血症，好中球減少症，シュードモナス感染，及び血小板減少症は未消失であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験担当医師は，エプスタイン・バーウイルス血症，シュードモナス感染，及び呼吸不全は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。腸出血及び気道感染は RUX，methylprednisolone，及び cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。好中球減少症及び血小板減少症は RUX と関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症性ショック），重篤な有害事象（胃腸出血，敗血症性ショック），AESI（サイトメガロウイルス感染，好中球減少症 2 回，胃腸出血，敗血症性ショック）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 1 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，毛巣嚢胞，気胸，及び非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，血小板減少症（Grade 3），褥瘡性潰瘍及びサイトメガロウイルス感染（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，mycophenolate mofetil, cyclosporine，tacrolimus，及び methylprednisolone であった。併用薬は，血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX（10 mg 1 日 1 回）を初回投与され，Day 2 から通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 75 g/L（Grade 3，低値），血小板数 20.00×10^9/L（Grade 4，低値），白血球数 2.28×10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数 1.73×10^9/L（Grade 1，低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 923 であった。

Day 15 に 2 回目の血小板減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 15 に mycophenolate mofetil による予防投与は中止された。

Day 19 に合併症のサイトメガロウイルス感染が Grade 3（感染症重症度 Grade 2）に悪化した。Day 21 の白血球数は 2.32×10^9/L（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。ganciclovir が投与された。

Day 28 に好中球減少症（Grade 4）が発現した。Day 29 の白血球数は 0.30×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.26×10^9/L（Grade 4，低値）であった。filgrastim が投与された。Day 29 に好中球減少症のため RUX の投与が中断された。同日の CMV DNA 定量は 2.666 であった。

Day 35 に好中球減少症は消失した（好中球絶対数の報告なし）。Day 35 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。Day 37 に医師の判断により RUX の投与が再び中断された。Day 40 に tacrolimus の投与は cyclosporine に切り換えられた。

Day 41 に細菌感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が発現した。治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。ceftazidime，aciclovir，meropenem，voriconazole，及び linezolid が投与された。Day 43 に胃腸出血（Grade 4）が発現し，ヘモグロビンは 78.0 g/L（Grade 3，低値），血小板数は 10.00×10^9/L（Grade 4，低値）で，入院期間が延長された（Day 1 より前に入院）。Day 43 に胃腸出血のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。RUX の最終投与日は Day 42（[redacted]）であった。Day 40～Day 47 に赤血球の輸血，somatostatin，及び pantoprazole が投与され，フォーリープローブ及び経鼻胃プローブが挿入された。Day 44 にサイトメガロウイルス感染は消失した。Day 45 に胃腸出血のため cyclosporine の投与が中断され，再開されず，胃腸出血は消失した。Day 44 に cyclosporine が最終投与された。

Day 45 に filgrastim が投与された。Day 46 に 2 回目の好中球減少症（Grade 4）が発現し，白血球数は 0.17×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.16×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 47 に敗血症性ショックにより被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で 2 回目の好中球減少症は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，サイトメガロウイルス感染，好中球減少症（2 回），胃腸出血，及び敗血症性ショックは RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine/tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（細菌性敗血症），重篤な有害事象（細菌性敗血症，浮動性めまい），AESI（細菌性敗血症，血小板減少症 3 回，リンパ球減少症，3 回目の白血球数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 1 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，高脂血症，血中アルブミン減少，及び急性骨髄性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，mycophenolate mofetil，methylprednisolone，及び cyclosporine であった。

Day −5 の臨床検査値は，血小板数 113.00×10^9/L（Grade 1，低値），白血球数 10.04×10^9/L（RR：4.50～11.00×10^9/L），リンパ球絶対数 1.51×10^9/L（RR：1.50～4.00×10^9/L），好中球絶対数 8.16×10^9/L（高値）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX（10 mg 1 日 1 回）を初回投与され，Day 2 から通常の用法・用量である 10 mg 1 日 2 回を投与された。

Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 0 であった。

Day 5～Day 41 に合計 19 単位の血小板が輸血された。Day 13 に血小板減少症（Grade 4，血小板数を下表に示す），白血球数減少（Grade 1）［2.41 × 10^9/L（Grade 2，低値）］，及びリンパ球減少症（Grade 3）［0.44 × 10^9/L（Grade 3，低値）］が発現した。Day 14 に血小板減少症のため RUX の投与が中断された。同日に血小板減少症は消失と判断された。Day 15 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回（減量）で再開され，被験者は退院した。

Day 19 に自宅で外傷を受け，浮動性めまい（Grade 2）も認められたため，被験者は入院した。Day 19 に白血球数減少は消失した（白血球数の報告なし）。Day 19～Day 39 に 2 回目の血小板減少症が発現し，Grade 2～Grade 4 の間で変動した。血小板数は 57 × 10^9/L（Grade 2，低値）～17 × 10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。Day 20 に前頭部の帽状腱膜下血腫（Grade 2）が発現した。この期間中，Day 19 に浮動性めまい及び 2 回目の血小板減少症のため RUX の投与が中断された。浮動性めまいの治療は報告されなかった。Day 20 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。Day 23 に頭蓋骨 CT スキャンで血腫が確認された。Day 23 に 2 回目の血小板減少症のため RUX の投与が再び中断された。Day 27 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。浮動性めまいのため amlodipine が投与された。Day 27 にリンパ球減少症が Grade 4 に悪化し，リンパ球絶対数は 0.14 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。また，2 回目の白血球数減少（Grade 1）が認められ，白血球数は 2.27 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 29 にリンパ球減少症は Grade 3 に改善した。Day 31 のリンパ球絶対数は 0.39 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。また，2 回目の白血球数減少は Grade 2 に悪化し，白血球数は 2.31 × 10^9/L（Grade 2，低値）であり，同日に消失と判断された。Day 34 に 3 回目の白血球数減少（Grade 1）が認められた。Day 35 に RUX は 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 36 に 3 回目の白血球数減少が Grade 3 に悪化し，医師の判断により RUX は 10 mg 1 日 1 回に減量された。Day 37 に帽状腱膜下血腫は消失し，RUX は 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 38 に尿路のグラム陰性菌陽性（バチルス検査陽性，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められ，白血球数は 1.34 × 10^9/L（Grade 3，低値），好中球絶対数は 1.02 × 10^9/L（Grade 2）であった。Day 40 にバチルス検査陽性は Grade 3（感染症重症度 Grade 3）に悪化した。ertapenem が投与された。

Day 41 にグラム陰性菌敗血症（細菌性敗血症，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現し，白血球数は 2.69 × 10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数は 2.40 × 10^9/L（正常）で，3 回目の血小板減少症（Grade 4）が発現した。リンパ球減少症は消失と判断され，リンパ球絶対数は 0.23 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。細菌性敗血症のため meropenem，glucose，sodium fluoride，sodium bicarbonate，及び epinephrine が投与され，血小板減少症のため 2 単位の血小板が輸血された。同日に細菌性敗血症の悪化により被験者は死亡した。RUX 及び cyclosporine の最終投与日は Day 40（[redacted]）であった。剖検は実施されなかった。

死亡時点で浮動性めまい，バチルス検査陽性，3 回目の血小板減少症，及び白血球数減少は未消失で，mycophenolate mofetil 及び methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，血小板減少症（3 回），リンパ球減少症，及び白血球数減少（3 回目）は RUX，methylprednisolone，及び cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。細菌性敗血症は RUX と関連ありと判断した。浮動性めまいは RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 150-400 × 10^9/L)
[redacted]	−5	113.00 (L) (G-1)
[redacted]	2	38.00 (L) (G-3)
[redacted]	13	21.00 (L) (G-4)
[redacted]	20	43.00 (L) (G-3)
[redacted]	25	20.00 (L) (G-4)
[redacted]	27	57.00 (L) (G-2)
[redacted]	31	34.00 (L) (G-3)
[redacted]	38	17.00 (L) (G-4)
[redacted]	41	16.00 (L) (G-4)

G: grade, L: low

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症，発熱性好中球減少症），重篤な有害事象（発熱，敗血症，頭痛，発熱性好中球減少症），投与中止に至った有害事象（嚥下障害，空腸潰瘍，敗血症，小腸出血），AESI（医療機器関連感染，敗血症，小腸出血，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 2 回，血小板数減少 2 回，小腸出血，発熱性好中球減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 61 × 10^9/L（Grade 2，低値），白血球数 3.95 × 10^9/L（Grade 1，低値），ヘモグロビン 98 g/L（Grade 2，低値），赤血球数 3.03 × 10^9/L（低値），及び好中球絶対数 3.41 × 10^9/L（RR：2.00～7.50 × 10^9/L）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 0 であった。

Day −3～Day 32 に合計 159.9 単位の血小板が輸血された。Day 7 に発熱（Grade 4，体温 38°C）が認められた。Day 8 の血小板数は 12 × 10^9/L（Grade 4，低値）で，血液培養で *Elizabethkingia meningococcal septicemia* 陽性（Grade 4）が確認され，敗血症（Grade 3）と診断された。

piperacillin-tazobactam，ciprofloxacin，及び Bactrim が投与された。Day 9 に髄膜炎（Grade 2）及び頭痛（Grade 3）が発現した。同日の脳脊髄液の細胞診は 316.6 cell/MKL（Grade 3，高値）で，腰椎穿刺の結果は陽性であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。髄膜炎のため meropenem が投与された。Day 9 に発熱及び頭痛は後遺症を伴う消失と判断された。Day 12 の MRI スキャンで髄膜炎の所見が確認された。

Day 19 に大腸炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 1）及び発熱性好中球減少症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現した。Day 20 にカテーテル関連血流感染（医療機器関連感染，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。vancomycin 及び metronidazole が投与された。発熱性好中球減少症の治療は報告されなかった。Day 23 の血小板数は 19×10^9/L（Grade 4，低値），白血球数は 0.31×10^9/L（Grade 4，低値），及び好中球絶対数は 0.26×10^9/L（Grade 4，低値）でいずれも減少した。Day 30 の白血球数は 0.22×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.10×10^9/L（Grade 4，低値）でいずれも減少した。

Day 32 の血液培養で *Elizabethkingia meningitis* 陽性及びバンコマイシン耐性腸球菌陽性が確認された。Day 33 に嚥下障害（Grade 2）及び意識変容が発現した。Day 34 に意識変容及び嚥下障害のため機械的人工呼吸法を受けた。同日に空腸潰瘍（Grade 3）及び小腸出血（Grade 3）が発現した。治療は報告されなかった。嚥下障害，空腸潰瘍，小腸出血，及び敗血症のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 33（[redacted]）であった。

Day 38 に敗血症及び発熱性好中球減少症により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で髄膜炎，大腸炎，医療機器関連感染，嚥下障害，空腸潰瘍，及び小腸出血は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，発熱，敗血症，頭痛，発熱性好中球減少症，医療機器関連感染，嚥下障害，空腸潰瘍，及び小腸出血は RUX 及び methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

5.1.2 クロスオーバー群

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（4 回目の好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少），投与中止に至った有害事象（4 回目の好中球数減少），AESI（3 回目と 4 回目の好中球数減少，血小板数減少，直腸出血，ウイルス性出血性膀胱炎，腸球菌感染，白血球数減少）

投与群：BAT 群［etanercept（25 mg 週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，多発性骨髄腫及びエンテロバ

クター性菌血症であった。合併症は，貧血，サイトメガロウイルス感染再燃，末梢性浮腫，及び口腔カンジダ症（いずれも Grade 2），血小板数減少，ステロイド糖尿病，及び高血圧（いずれも Grade 3），エンテロバクター感染，頻脈，及び血尿（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，mycophenolate mofetil，及び methylprednisolone であった。併用薬は，amlodipine 及び insulin aspart であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 93 g/L（Grade 2，低値），血小板数 38×10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 2.40×10^9/L（Grade 2，低値），及び好中球絶対数 2.15×10^9/L（RR：1.80～7.50×10^9/L）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 2 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数を下表に示す）が認められた。Day 8 に好中球数減少は消失した。

Day 8 に直腸出血（Grade 2）と診断され，ヘモグロビンは 72 g/L（Grade 3，低値）であった。Day 10 に 121 単位の血小板が輸血された。Day 12 に 63 単位の赤血球が輸血された。Day 21 の血小板数は 43×10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 22 に BK ウイルス感染による出血性膀胱炎（ウイルス性出血性膀胱炎，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 28（[redacted]）であった。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。Day 29 の血小板数は 49×10^9/L（Grade 3，低値）であった。

Day 39 に腸球菌感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。Day 43 に 2 回目の好中球数減少（Grade 3）が認められた。Day 44 に腸球菌感染は消失した。Day 67 に 2 回目の好中球数減少は消失した。

Day 71 に水疱性出血性口峡炎（Grade 2）と診断され，ヘモグロビンは 56 g/L（Grade 3，低値）であった。Day 80 に 3 回目の好中球数減少（Grade 4，好中球絶対数の報告なし）が認められた。Day 85 から好中球数減少のため RUX の投与が中断された。Day 94 に 3 回目の好中球数減少は消失し（好中球絶対数の報告なし），治験実施計画書に従って RUX の投与が 10 mg 1 日 2 回で再開された。Day 134 に methylprednisolone の投与が prednisolone に切り換えられた。

Day 135 に 4 回目の好中球数減少（Grade 4）が認められ，好中球絶対数は 1.66×10^9/L（Grade 1，低値）であった。また，白血球数減少（Grade 3，白血球数の報告なし）が認められた。白血球数減少のため filgrastim が投与された。Day 136 の血液検査でサイトメガロウイルス感染再燃の陽性が確認され，ganciclovir が投与された。被験者は症状が悪化し，ホスピスケアが実施された。Day 137 の好中球絶対数は 1.05×10^9/L（Grade 2，低値），白血球数は 0.5×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 138 の好中球絶対数は 0.29×10^9/L（Grade 4，低値）であった。好中球数減少

のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 140（[redacted]）であった。
＊ Day 141の CMV ステータスは陰性であった。

＊ Day 142 ，RUX の最終投与から 2 日後，血小板数が 17 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。prednisolone の最終投与日は ＊ Day 147 であった。cyclosporine の最終投与日は ＊ Day 148 であった。

＊ Day 150 ，RUX の最終投与から 10 日後，急性 GVHD により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で直腸出血，ウイルス性出血性膀胱炎，及び水疱性出血性口峡炎は消失で，4 回目の好中球数減少，白血球数減少，及び血小板数減少は未消失であった。

治験担当医師は，好中球数減少（3 回目及び 4 回目）は RUX，methylprednisolone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。直腸出血，ウイルス性出血性膀胱炎，白血球数減少，及び腸球菌感染は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。直腸出血及びウイルス性出血性膀胱炎は BAT，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。血小板数減少は RUX と関連ありと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	WBC count (RR: 4.00-11.00 10^9/L)	ANC (RR: 1.80-7.50 10^9/L)
[redacted]	−4	3.60 (L) (G-1)	2.93
[redacted]	1	2.40 (L) (G-2)	2.15
[redacted]	8	5.40	4.65
[redacted]	15	4.10	3.25
[redacted]	21	7.50	6.36
[redacted]	29	6.50	5.82
[redacted]	36	4.00	3.43
[redacted]	43	1.80 (L) (G-3)	1.60 (L) (G-1)
[redacted]	50	1.90 (L) (G-3)	1.77 (L) (G-1)
[redacted]	57	2.40 (L) (G-2)	2.16
[redacted]	65	2.80 (L) (G-2)	2.58
[redacted]	71	3.70 (L) (G-1)	3.52
[redacted]	78	2.40 (L) (G-2)	2.13
[redacted]	85	0.20 (L) (G-4)	0.15 (L) (G-4)
[redacted]	113	11.00	9.59 (H)
[redacted]	141	0.30 (L) (G-4)	0.12 (L) (G-4)

G: grade, H: high, L: low

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（脳血管発作），重篤な有害事象（脳血管発作），投与中止に至った有害事象（脳血管発作，血小板減少症），AESI（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板減少症）

投与群：BAT 群［etanercept（25 mg 1 日 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも Grade 2），斑状丘疹状皮疹及び高血糖（いずれも Grade 3），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，bisoprolol，candesartan，及び insulin aspart であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 117×10^9/L（Grade 1，低値），ALT 258 U/L（Grade 2，高値），AST 101 U/L（Grade 1，高値），及び GGT 314.0 U/L（Grade 2，高値）であった。

Day 3 に合併症のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2 に悪化した。Day 5 に合併症の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が Grade 3 に悪化した。Day 8 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Grade 1 に改善した。Day 14 に合併症のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が Grade 1 に改善した。すべての肝機能検査を下表に示す。Day 21 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が Grade 2 に悪化した。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 26（[redacted]）であった。Day 28 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が Grade 3 に悪化した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。ursodeoxycholic acid 及び human albumin が投与された。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 34 に血栓性微小血管症（Grade 3）が発現した。Day 35 に血小板減少症（Grade 4）が発現し，血小板数は 10×10^9/L（Grade 4，低値）であった。1 単位の血小板が輸血された。Day 35 に血小板減少症の発現下で，脳卒中（脳血管発作）及び左不全片麻痺を伴う急激な意識レベルの低下（脳血管発作と臨床的に一致）が認められた。midazolam 及び hyoscine が投与された。脳血管発作及び血小板減少症のため RUX，methylprednisolone，及び tacrolimus の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 34（[redacted]）で，tacrolimus 及び methylprednisolone の最終投与日は Day 35 であった。被験者に一過性脳虚血発作及び感染性梗塞の既往歴はなく，原疾患は安定していたと報告された。

＊ Day 36 [redacted]，RUX の最終投与から 2 日後，脳血管発作（脳卒中）により被験者は死亡した。死亡時点でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血栓性微小血管症，及び血小板減少症は未消失であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は BAT，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。脳血管発作及び血小板減少症は RUX，又は

methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。脳血管発作の他の原因として tacrolimus による血栓性微小血管症が報告された。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	AST (RR: 5.0-37.0 U/L)	ALT (RR: 17.0-63.0 U/L)	GGT (RR: 15.0-85.0 U/L)	Platelet count (RR: 130.00-380.00 × 10^9/L)
[redacted]	−12	-	-	-	169.00
[redacted]	−1	-	198.0 (H) (G2)	307.0 (H) (G2)	117.00 (L) (G-1)
[redacted]	2	101.0 (H) (G1)	258.0 (H) (G2)	314.0 (H) (G2)	98.00 (L) (G-1)
[redacted]	12	-	241.0 (H) (G2)	553.0 (H) (G3)	61.00 (L) (G-2)
[redacted]	16	50.0 (H) (G1)	164.0 (H) (G1)	483.0 (H) (G3)	60.00 (L) (G-2)
[redacted]	23	71.0 (H) (G1)	212.0 (H) (G2)	486.0 (H) (G3)	26.00 (L) (G-3)
[redacted]	30	131.0 (H) (G2)	411.0 (H) (G3)	607.0 (H) (G3)	10.00 (L) (G-4)
[redacted]	36	158.0 (H) (G2)	471.0 (H) (G3)	686.0 (H) (G3)	-

H: high, L: low, (-) NA: Not reported

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（呼吸不全），重篤な有害事象（呼吸窮迫，呼吸不全），AESI（細菌性尿路感染，メレナ 2 回，全身性カンジダ，腸球菌性菌血症，好中球減少症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：BAT 群［anti-thymocyte globulin（80 mg），etanercept（25 mg 週 2 回）／1 日おきに交換］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 2），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，発熱性好中球減少症，硬膜下血腫，敗血症性ショック，急性胆嚢炎，マロリー・ワイス症候群，出血性関節症，及び急性リンパ芽球性白血病であった。合併症は，心内膜下虚血，貧血，尿閉，高血糖，及び上気道感染（いずれも Grade 2），末梢性感覚ニューロパチー及び頻脈（いずれも Grade 1），血小板減少症，大腸炎，及びびらん性食道炎（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，insulin，isophane insulin，及び血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（anti-thymocyte globulin）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，好中球絶対数 9.7 × 10^9/L（高値），血小板数 53 × 10^9/L（Grade 2，低値），及び白血球数 12.50 × 10^9/L（高値）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 35 であった。

Day 2～Day 86 に合計 38 単位の血小板及び 17 単位の赤血球が輸血された。効果不十分のため BAT（anti-thymocyte globulin）の投与が中止され，最終投与日は Day 7（[redacted]）であった。Day 8 から tacrolimus の投与を開始した。Day 14（[redacted]）から別の BAT（etanercept）の投与を開始した。

Day 15 にバンコマイシン耐性腸球菌性菌血症（腸球菌性菌血症，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。posaconazole，linezolid，tigecycline，及び ampicillin が投与された。Day 16 にクレブシエラ尿路感染（細菌性尿路感染，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。meropenem が投与された。細菌性尿路感染及び腸球菌性菌血症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 17 に肛門失禁（Grade 2）が認められた。治療は報告されなかった。Day 28 に尿失禁（Grade 2）が認められた。治療は報告されなかった。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 29（[redacted]）であった。同日（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 29 の血小板数は 19×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 31 に肛門潰瘍（Grade 2）が認められ，Axotal 及び panaline が投与された。Day 34 に腎盂腎炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められた。Day 49 にメレナ（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。その他の治療は報告されなかった。メレナによる治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 50 にメレナは消失した。Day 50 に回腸潰瘍（Grade 3）が認められた。治療は報告されなかった。

Day 63 に粘液分泌物を伴う湿性咳嗽（Grade 2）が認められた。治療は報告されなかった。Day 68 に好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が発現した。G-CSF が投与された。好中球減少症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 71 の好中球絶対数は 1.1×10^9/L（Grade 2，低値）で，痔瘻（Grade 2）が認められた。

Day 80 にカンジダ血症（全身性カンジダ，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）及び喀血（Grade 1）が認められた。全身性カンジダのため Amphoterin B-liposome 及び fluconazole が投与された。全身性カンジダによる治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 84 に 2 回目のメレナ（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。その他の治療は報告されなかった。メレナによる治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 88 に呼吸窮迫（Grade 4）が認められ，酸素療法が実施された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 89 に呼吸不全により被験者は死亡した。緩和ケアを除き，治療は実施されなかった。剖検は実施されなかった。

死亡時点で腸球菌性菌血症は軽快，2 回目のメレナ，細菌性尿路感染，尿失禁，肛門失禁，肛門潰瘍，回腸潰瘍，湿性咳嗽，痔瘻，喀血，好中球減少症，全身性カンジダ，呼吸窮迫，腎盂腎炎は未消失で，methylprednisolone，tacrolimus，及び RUX は投与中であった。

治験担当医師は，細菌性尿路感染，呼吸窮迫，メレナ（2 回），好中球減少症，腸球菌性菌血症，全身性カンジダ，及び呼吸不全は BAT，RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。呼吸不全の他の原因として効果不十分及び本試験の対象である GVHD の進行が考えられた。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（脳症，呼吸不全，2 回目の急性腎障害），重篤な有害事象（無力症，錯乱状態，急性腎障害 2 回，好中球減少症，低酸素症，肺炎，汎血球減少症，舞踏病，意識レベルの低下，腸球菌性菌血症，脳症，敗血症性ショック，呼吸不全），AESI（汎血球減少症，血小板減少症，腸球菌性菌血症，肺炎，敗血症性ショック，好中球減少症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：BAT 群［etanercept（50 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー
被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，肢切断，アルコール乱用，鼻手術，痔核，食欲減退，非心臓性胸痛，腹部膨満，末梢性浮腫，寝汗，悪液質，末梢静脈疾患，知覚過敏，腸管脱，間欠性貧血，血小板減少症，好中球減少症，光線角化症，軽躁，上気道感染，ライノウイルス感染，発熱性好中球減少症，口内炎，下痢，血腫，無力症，背部痛，湿性咳嗽，悪心，排尿困難，急性腎障害，非ホジキンリンパ腫，及びドライアイであった。合併症は，肺気腫，不眠症，痛風，骨粗鬆症，高血圧，挫傷，片耳難聴，疲労，振戦，肺腫瘤，咳嗽，血中乳酸脱水素酵素増加，肛門周囲痛，及び躁病（いずれも Grade 1），甲状腺機能低下症，慢性貧血，慢性 B 型肝炎，末梢性感覚ニューロパチー，サイトメガロウイルス感染，頻尿，便秘，及び低リン酸血症（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，prednisone，及び basiliximab であった。併用薬は，levothyroxine，trazodone，gabapentin，Bactrim，sodium chloride，fluconazole，valganciclovir，amlodipine，nabilone，及び tenofovir であった。

Day −5 の臨床検査値は，クレアチニン 110 µmol/L（RR：60～115 µmol/L），赤血球数 3.7×10^{12}/L（低値），血小板数 134×10^{9}/L（Grade 1，低値），好中球絶対数 5.00×10^{9}/L（RR：2.00～8.00×10^{9}/L），ヘモグロビン 113 g/L（Grade 1，低値），及び白血球数 5.50×10^{9}/L（RR：4.00～11.00×10^{9}/L）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 2580 であった。

医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 27 であった。同日に医師の判断により prednisone の投与が methylprednisone に切り換えられた。

Day 27 に無力症（Grade 2），錯乱状態（Grade 2），急性腎障害（Grade 3），及び好中球減少症（Grade 4）が認められ，被験者は入院した。クレアチニンは 243 µmol/L（Grade 3，高値），好中球絶対数は 0.4×10^{9}/L（Grade 4，低値），eGFR は 23 mL/min（Grade 3，低値）であった。Day 27 から急性腎障害，無力症，錯乱状態，好中球減少症のため etanercept の投与が中断され，再開されなかった。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 19（[redacted]）であった。Day 30 に血小板減少症（Grade 3，血小板数を

下表に示す）が発現した。同日に急性腎障害は消失した。頭部 CT スキャンの結果は正常で，クレアチニンは 89.0 µmol/L，好中球絶対数は 0.30×10^9/L（Grade 4，低値），白血球数は 0.80×10^9/L（Grade 4，低値）で，CMV DNA 定量は 35 未満であった。Day 31 のクレアチニンは 74.0 µmol/L，白血球数は 1.50×10^9/L（Grade 3，低値），好中球絶対数は 0.80×10^9/L（Grade 3，低値）であった。sodium chloride，filgrastim，dextromethorphan，potassium chloride，及び quetiapine が投与された。血小板減少症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 31 に methylprednisone の投与が prednisolone に切り換えられた。Day 31（[redacted]），RUX を初回投与された。Day 32 に無力症，錯乱状態，好中球減少症，悪液質は消失し，被験者は退院した。クレアチニンは 86 µmol/L（正常），eGFR は 80 mL/min（高値），好中球絶対数は 2.2×10^9/L（正常）であった。Day 39 に血小板減少症は消失した。

Day 33 に呼吸困難（Grade 2）が認められた。Day 36 に低酸素症［Grade 3，SpO_2 87%（Grade 3，低値）］が認められ，被験者は入院した。入院下で 4 L/min の酸素療法が実施された。Day 37 の尿培養の結果，原因菌は検出されなかった。同日に肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）と診断され，気管支鏡検査が実施された。Day 39 に併用薬の曝露量に影響を及ぼすため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。酸素療法が実施され，valganciclovir，chlorhexidine，pentamidine，voriconazole，piperacillin-tazobactam，ipratropium，及び azithromycin が投与された。肺炎による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 41 に汎血球減少症（Grade 3）が認められ，血小板数は 41×10^9/L（Grade 3，低値），赤血球数は 2.61×10^{12}/L（Grade 3，低値），白血球数は 2.7×10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 39～Day 48 に 7 単位の血小板及び 4 単位の赤血球濃厚液が輸血され，filgrastim が投与された。医師の判断により prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 42 であった。

Day 43 に舞踏病様運動（舞踏病，Grade 4），意識レベルの低下（Grade 4），低体温（Grade 2），バンコマイシン耐性腸球菌性菌血症［腸球菌性菌血症，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3（血液培養で確認）］，脳症（Grade 4），2 回目の急性腎障害（Grade 4），敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3），及び低酸素血症性呼吸不全（Grade 4）と診断された。Day 43 に汎血球減少症のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。RUX の最終投与日は Day 42（[redacted]）であった。機械的人工呼吸法及び温熱療法を受けた。Day 44 の血液培養では原因菌は検出されず，胸部 CT でフリーエアーが疑われ，全葉に硬化の悪化，気管支肺炎の悪化，新たな肺小結節及び肺小結節の増大が確認された。また，頭部 MRI で副鼻腔に中等度から高度の粘膜肥厚が確認された。同日に持続的腎代替療法を受けた。多臓器不全が継続し，被験者は集中治療室で治療を受けた。levothyroxine，tenofovir，minerals-vitamins，hydromorphone，hydrocortisone，lorazepam，propofol，magnesium，vancomycin，filgrastim，meropenem，acyclovir，salbutamol，ranitidine，ipratropium，paracetamol，folic acid，sodium polystyrene，calcium，glucose，thiamine，pantoprazole，voriconazole，daptomycin，nephrovite，labetalol，metronidazole，hydralazine，及び tenofovir が投与された。

Day 53 に血小板数減少（Grade 4）が認められ，脳症の悪化，呼吸不全，及び 2 回目の急性腎障害により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で低酸素症，肺炎，汎血球減少症，舞踏病，意識レベルの低下，低体温，腸球菌性菌血症，敗血症性ショック，及び呼吸困難は未消失であった。

治験担当医師は，汎血球減少症及び血小板減少症は RUX と関連ありと判断した。無力症，錯乱状態，急性腎障害（1 回目），低酸素症，肺炎，意識レベルの低下，腸球菌性菌血症，及び呼吸不全は prednisone 及び cyclosporine と関連ありと判断した。好中球減少症，舞踏病，脳症，急性腎障害（2 回目），及び敗血症性ショックは RUX，又は prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	RBC count (RR: 4.20-5.80 × 10^{12}/L)	Platelet count (RR: 150.00-400.00 × 10^{9}/L)	WBC count (RR: 4.00-11.00 × 10^{9}/L)	ANC (RR: 2-8 × 10^{9}/L)
[redacted]	−10	3.51 (L)	112.00 (L) (G-1)	5.50	5.00
[redacted]	−5	3.70 (L)	134.00 (L) (G-1)	5.50	5.00
[redacted]	1	3.58 (L)	91.00 (L) (G-1)	2.70 (L) (G-2)	2.10
[redacted]	9	3.60 (L)	91.00 (L) (G-1)	3.40 (L) (G-1)	2.80
[redacted]	16	3.40 (L)	97.00 (L) (G-1)	1.50 (L) (G-3)	1.10 (L) (G-2)
[redacted]	30	3.35 (L)	42.00 (L) (G-3)	0.80 (L) (G-4)	0.30 (L) (G-4)
[redacted]	31	3.25 (L)	37.00 (L) (G-3)	1.50 (L) (G-3)	0.80 (L) (G-3)
[redacted]	33	3.41 (L)	58.00 (L) (G-2)	8.60	5.80
[redacted]	38	2.68 (L)	42.00 (L) (G-3)	3.70 (L) (G-1)	3.10
[redacted]	45	2.73 (L)	29.00 (L) (G-3)	0.10 (L) (G-4)	-
[redacted]	53	2.34 (L)	22.00 (L) (G-4)	4.40	3.20

G: grade, L: low, (-): Not reported

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（イレウス），AESI（血小板数減少，好中球数減少）

投与群：BAT 群［infliximab（300 mg）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，甲状腺未分化癌，及び発熱性好中球減少症であった。合併症は，本態性血小板血症（Grade 1）及びコントロールされている高血圧であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，赤血球の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（infliximab）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。臨床検査値

は，好中球絶対数 3.37 × 10^9/L（RR：1.69～5.84 × 10^9/L）及び血小板数 149 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。

Day 26 に下痢（Grade 2）が認められ，diosmectite，racecadotril，及び loperamide が投与された。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 29（[redacted]）であった。

Day 30 に血小板数減少（Grade 3）が認められ，血小板数は 47 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。

Day 31（[redacted]），RUX を初回投与された。同日に血小板数減少は消失と判断され，血小板数は 58 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 58～Day 70 に合計 3 単位の血小板が輸血された。

Day 66 に好中球数減少（Grade 3）が認められ，好中球絶対数は 0.97 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。発現日に好中球数減少は軽快と判断された。

Day 72 にイレウス（Grade 4）が認められた。Day 72 にイレウスのため methylprednisolone が 48 mg に増量され，Day 73 に 96 mg にさらに増量された。Day 73 にイレウスのため RUX の投与が中断され，再開されなかった。Day 74 にイレウスのため被験者は入院した。経鼻胃管から経腸栄養が開始された（開始日不明）。trimebutine 及び piperacillin-tazobactam が投与された。敗血症性ショックが認められた（発現日不明）。イレウスのため被験者は集中治療室へ移されたと報告された。

Day 79 に急性 GVHD に起因する敗血症性ショックにより被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 72（[redacted]），methylprednisolone の最終投与日は Day 74 であった。死亡時点でイレウス及び下痢は未消失で，cyclosporine を投与中であった。剖検が実施されたかどうかは不明である。

治験担当医師は，イレウス，血小板数減少，及び好中球数減少は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症），AESI（貧血 14 回，肺炎，敗血症，血小板減少症 21 回）

投与群：BAT 群［MSC（630000000 細胞週 1 回），infliximab（670 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，多発性骨髄腫であった。合併

症は，良性前立腺肥大症，痔核，腎不全，心不全，免疫グロブリン減少，サイトメガロウイルス検査陽性，高血糖，及び紅斑（いずれも Grade 1），高血圧，貧血，及び低アルブミン血症（いずれも Grade 2），血小板減少症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び prednisolone であった。併用薬は，Dutas-T，Hamamelis virginiana，human immunoglobulin G，heparin，insulin，metoprolol，ramipril，血小板及び赤血球の輸血であった。

Day −1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 93.5 g/L（Grade 2，低値）及び血小板数 27×10^9/L（Grade 3，低値）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（MSC）を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 3～Day 86 に 14 回の貧血（Grade 3）が認められ，臨床検査値は 101.5 g/L（Grade 1，低値）～75.7 g/L（Grade 3，低値）の範囲であった。Day 3～Day 86 に合計 42 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 3 に上腕に血腫（Grade 1）も認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

効果不十分により MSC の投与が中止され，最終投与日は Day 5（[redacted]）であった。

Day 5～Day 82 に 21 回の血小板減少症（Grade 4，血小板数を下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 2～Day 87 に合計 67 単位の血小板が輸血された。

Day 13（[redacted]）から別の BAT（infliximab）の投与を開始した。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，infliximab の最終投与日は Day 20（[redacted]）であった。

Day 22（[redacted]）に肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。tazobactam，ipratropium，salbutamol，及び pentamidine が投与された。

Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 63（[redacted]）であった。

＊ Day 64 ～＊ Day 67 に ECP が実施された。

＊ Day 87 ，RUX の最終投与から 24 日後，急性 GVHD に起因する敗血症により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で 21 回目の血小板減少症，肺炎，血腫は未消失で，prednisolone 及び tacrolimus は投与中であった。

治験担当医師は，敗血症，貧血（14 回），血小板減少症（21 回），及び肺炎は BAT，RUX，prednisolone，及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 150.00-400.00 × 10^9/L)
[redacted]	1	34.00 (L) (G-3)
[redacted]	2	27.00 (L) (G-3)
[redacted]	9	42.00 (L) (G-3)
[redacted]	16	19.00 (L) (G-4)
[redacted]	23	22.00 (L) (G-4)
[redacted]	31	30.00 (L) (G-3)
[redacted]	38	14.00 (L) (G-4)
[redacted]	45	72.00 (L) (G-2)
[redacted]	52	35.00 (L) (G-3)
[redacted]	59	23.00 (L) (G-4)
[redacted]	66	39.00 (L) (G-3)

G: grade, L: low

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（腹膜炎，大腸炎），重篤な有害事象（腹膜炎，大腸炎），AESI（サイトメガロウイルス感染 2 回，サイトメガロウイルス性大腸炎，血球減少症，好中球数減少，口腔ヘルペス，大腸菌性敗血症，腹膜炎，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少）

投与群：BAT 群［infliximab（700 mg）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，本態性血小板血症，真菌性肺炎，ウイルス性膀胱炎，及びサイトメガロウイルス感染であった。合併症は，肝腫大及び脾腫（いずれも Grade 1），ステロイド糖尿病，低 γ グロブリン血症，低アルブミン血症，及び末梢性浮腫（いずれも Grade 2），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 4），顆粒球数減少（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，prednisolone，及び cyclosporine であった。併用薬は，insulin，amphotericin B，human albumin，及び血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である infliximab を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.6 × 10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数 2.3 × 10^9/L（RR：1.5～7.7 × 10^9/L），ヘモグロビン 86 g/L（Grade 2，低値），及び血小板数 25 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 1～Day 65 に 45 単位の血小板が輸血された。Day 3～Day 63 に 13 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 6 にサイトメガロウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。gancyclovir が投与された。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 8（[redacted]）であった。Day 13 にサイトメガロウイルス感染は消失した。

Day 14 にサイトメガロウイルス性大腸炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現し，好中球絶対数は 0.7×10^9/L（Grade 3，低値），白血球数は 0.9×10^9/L（Grade 4，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。foscarnet sodium，acyclovir が投与され，gancyclovir の投与が継続された。Day 28 の好中球絶対数は 0.40×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 41 に 2 回目のサイトメガロウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が発現した。foscarnet sodium が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 44 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められ，RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 45 に好中球数減少のため RUX が 10 mg（1 日総投与量）にさらに減量された。

Day 47 に 2 回目のサイトメガロウイルス感染は消失し，血球減少症（Grade 4）が認められた。filgrastim が投与された。Day 48 に血球減少症のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。Day 49 の白血球数は 0.6×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.5×10^9/L（Grade 3，低値），ヘモグロビンは 91 g/L（Grade 2，低値），血小板数は 51×10^9/L（Grade 2，低値）であった。

効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 47（[redacted]）であった。＊ Day 55 の白血球数は 0.7×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.5×10^9/L（Grade 3，低値），血小板数は 32×10^9/L（Grade 3，低値），ヘモグロビンは 80 g/L（Grade 2，低値）であった。

＊ Day 59 に口腔ヘルペス（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）及び大腸菌性敗血症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）と診断された。vancomycin，meropenem，及び acyclovir が投与された。

methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 63 ，cyclosporine の最終投与日は ＊ Day 65 であった。

＊ Day 66 ，RUX の最終投与から 19 日後，急性 GVHD に起因する腹膜炎（感染症重症度 Grade 3）及び大腸炎により被験者は死亡した。prednisolone の最終投与日は ＊ Day 66 であった。

死亡時点でサイトメガロウイルス性大腸炎，好中球数減少，口腔ヘルペス，大腸菌性敗血症，及び血球減少症は未消失であった。

治験担当医師は，サイトメガロウイルス感染（1 回目）及びサイトメガロウイルス性大腸炎は BAT と関連ありと判断した。サイトメガロウイルス感染（2 回目），血球減少症，及び好中球数減少は RUX と関連ありと判断した。口腔ヘルペス，大腸菌性敗血症，大腸炎，及び腹膜炎は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（心肺不全），重篤な有害事象（胃腸出血），AESI（貧血，サイトメガロウイルス性大腸炎，胃腸出血，白血球数減少，血小板数減少）

投与群：BAT 群［ECP（週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：7[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病，膵頭十二指腸切除術，十二指腸腺腫の手術，腹水，及び肺塞栓症であった。合併症は，痔核，貧血，大腸菌感染（いずれも Grade 1），僧帽弁閉鎖不全症，白血球数減少，末梢性浮腫，膵不全，及び術後高血圧（いずれも Grade 2），低アルブミン血症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，tacrolimus，及び mycophenolate mofetil であった。併用薬は，amlodipine であった。

Day −1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 104 g/L（Grade 1，低値），血小板数 98×10^9/L（Grade 1，低値），及び白血球数 3.40×10^9/L（Grade 1，低値）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（ECP）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 3 に貧血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。Day 10 にサイトメガロウイルス性大腸炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現した。gancyclovir が投与された。Day 15 に白血球数減少（Grade 3）が認められ，白血球数は 1.80×10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 18 に貧血が Grade 3 に悪化し（ヘモグロビンの報告なし），2 単位の赤血球が輸血された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

効果不十分により methylprednisolone の投与が中止され，最終投与日は Day 23 であった。Day 23 に血小板数減少（Grade 3，血小板数の報告なし）が認められた。Day 23～Day 135 に合計 14 単位の赤血球が輸血された。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 28（[redacted]）であった。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。Day 32 から白血球数減少のため lenograstim が投与された。血小板数減少のため RUX が Day 77 に 15 mg（1 日総投与量），Day 78 に 10 mg（1 日総投与量）に減量され，Day 93 に 5 mg（1 日総投与量）にさらに減量された。Day 100 に血小板数減少のため RUX の投与が中断された。Day 108 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。

Day 149 に貧血は Grade 1 に改善し，ヘモグロビンは 102 g/L（Grade 1，低値）であった。Day 161 に胃腸出血（Grade 4）が認められ，被験者は入院した。胃内視鏡検査の結果，下部食道

からの出血が疑われた。その他の治療は報告されなかった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。発現日と同日に胃腸出血は消失した。

Day 162 に心肺不全により被験者は死亡した。剖検の結果，上部消化管出血後の状態（出血の徴候なし）で，重症全身浮腫は低アルブミン血症による可能性が高く，胸水及び腹水が引き起こされ，ショックが長期化した徴候があった。軽度の全身性動脈硬化症，中等度の肺気腫，前立腺中葉に腺腫性の過形成が認められ，骨髄毒性による損傷に関連した骨髄低形成があった（再発の徴候なし）。また，両側肺下葉に化膿性の気管支肺炎が認められた。両側の化膿性気管支肺炎により心肺機能不全が長期化して形態学的徴候下で被験者は死亡した。死亡時点で貧血，サイトメガロウイルス性大腸炎，白血球数減少，血小板数減少は未消失で，RUX 及び tacrolimus は投与中であった。

治験担当医師は，貧血は BAT，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。胃腸出血は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。白血球数減少及び血小板数減少は BAT と関連ありと判断した。サイトメガロウイルス性大腸炎は methylprednisolone 及び tacrolimus と関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（昏睡），重篤な有害事象（昏迷，昏睡），AESI（フサリウム感染，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 10 回）

投与群：BAT 群［mycophenolate mofetil（1000 mg 1 日 1 回），ECP（週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 1），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，末梢性浮腫，高血糖，及びアスペルギルス感染（いずれも Grade 2），血小板減少症及び好中球減少症（いずれも Grade 3），敗血症（Grade 4）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，prednisone，及び cyclosporine であった。併用薬は，phenoxymethylpenicillin，Bactrim，filgrastim，tenofovir，posaconazole，ganciclovir，furosemide，及び血小板の輸血であった。

Day −5 の臨床検査値は，血小板数 25×10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 7.84×10^9/L（RR：4.00～10.80 × 10^9/L），及び好中球絶対数 5.63×10^9/L（RR：1.60～6.40 × 10^9/L）であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（mycophenolate mofetil）を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び cyclosporine を投与中であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 4300 であった。

Day 3 の血小板数は 21×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 4 から別の BAT（ECP）の投与を開始した。Day 9 に prednisone の投与が methylprednisolone に切り換えられた。Day 11 の血小板

数は 7×10^9/L（Grade 4，低値）で，Day 16 は 24×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 28 に cyclosporine の投与が tacrolimus に切り換えられた。効果不十分により ECP の投与が中止され，最終投与日は Day 30（[redacted]）であった。Day 32 の血小板数は 22×10^9/L（Grade 4，低値）で，Day 33 は 29×10^9/L（Grade 3，低値）であった。被験者は効果不十分のため BAT（mycophenolate mofetil）から RUX へクロスオーバーされ，mycophenolate mofetil の最終投与日は Day 33（[redacted]）であった。Day 33，RUX を初回投与された。Day 40 の血小板数は 6×10^9/L（Grade 4，低値），Day 47 は 4×10^9/L（Grade 4，低値），Day 54 は 37×10^9/L（Grade 3，低値）であった。Day 54 にフサリウム感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。anidulafungin，posaconazole（抗真菌薬の予防投与），及び voriconazole が投与された。Day 61 の血小板数は 22×10^9/L（Grade 4，低値）で，Day 66 は 15×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 74 に prednisone に切り換えられた。Day 76 の血小板数は 14×10^9/L（Grade 4，低値）で，Day 82 は 8×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 90 に昏迷（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。頭部 CT スキャンで異常が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。Day 92 に昏迷は消失した。医師の判断により prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 90 であった。

Day 94 に昏睡により被験者は死亡した。死亡時点でフサリウム感染は未消失で，RUX 及び tacrolimus は投与中であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，昏睡，昏迷，及びフサリウム感染は RUX，又は methylprednisolone/prednisone 及び cyclosporine/tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（特発性肺炎症候群），重篤な有害事象（免疫グロブリン療法アレルギー，特発性肺炎症候群），投与中止に至った有害事象（特発性肺炎症候群），AESI（特発性肺炎症候群，結膜炎，血小板数減少）

投与群：BAT 群［anti-thymocyte globulin（16.6 mg 1 日 1 回），mycophenolate mofetil（1000 mg），MSC（34 mg 週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群，ヘルペス性髄膜脳炎，及び RS ウイルス感染であった。合併症は，低グロブリン血症，貧血，及び末梢性浮腫（いずれも Grade 3），糖尿病，血小板数減少，及び低アルブミン血症（いずれも Grade 2）であった。

急性 GVHD に対する前治療薬は，prednisolone，antithymocyte immunoglobulin（rabbit），mycophenolate mofetil，及び tacrolimus であった。併用薬は，normal human immunoglobulin，ursodeoxycholic acid，micafungin，clarithromycin，entecavir，dalteparin，furosemide，foscarnet，immunoglobulin human normal，albumin human，sodium gualenate hydrate，血小板及び赤血球濃厚液の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である anti-thymocyte globulin を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 56.00×10^9/L（Grade 2，低値），白血球数 4.60×10^9/L（RR：3.20～7.90×10^9/L），好中球絶対数 3.68×10^9/L（RR：1.45～5.93×10^9/L）であった。ベースラインの CMV ステータスは陰性であった。

Day 1 に免疫グロブリン療法アレルギー（Grade 2）が発現した。37.9°C 及び 38.2°C の発熱が認められた。Day 2 に腹痛が発現し，心拍数 150～160 beats/min の頻脈が認められ，酸素飽和度は 88%であった。免疫グロブリン療法アレルギーのため BAT の投与が中断された。酸素療法が実施され，感染予防のため cefepime が投与された。Day 2 に免疫グロブリン療法アレルギーは消失した。Day 9 に白内障（Grade 1）と診断された。

anti-thymocyte globulin の投与は再開されず，効果不十分のため中止され，最終投与日は Day 1 であった。Day 10（[redacted]）から別の BAT（mycophenolate mofetil）の投与を開始した。

効果不十分のため mycophenolate mofetil の投与が中止され，最終投与日は Day 14（[redacted]）であった。Day 20（[redacted]）に他の BAT（MSC）の投与を開始した。Day 20 に低酸素症（Grade 2）が認められ，酸素療法が開始された。Day 27 に低酸素症は消失した。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，MSC の最終投与日は Day 27（[redacted]）であった。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 31 に低酸素症が認められ，特発性肺炎症候群及び結膜炎（いずれも Grade 3）が発現した。Day 31 から特発性肺炎症候群のため酸素療法が開始された。Day 32 に特発性肺炎症候群のため prednisone の投与が中止され，methylprednisolone の投与が開始された。Day 37 に CT スキャンで左上葉にすりガラス様陰影が確認された。Day 42 に特発性肺炎症候群のため RUX が 10 mg 1 日 1 回に減量された。morphine，methylprednisolone，betamethasone，及び levofloxacin が投与された。Day 32~Day 48 に特発性肺炎症候群のため methylprednisolone が 40 mg 1 日 1 回～540 mg 1 日 1 回の間で増減された。tacrolimus に対する変更はなかった。Day 45 に合併症である血小板数減少が Grade 3 に悪化し，血小板数は 50.00×10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 47～Day 48 に 20 単位の血小板が輸血された。Day 48 に CT スキャンが再度実施され，両肺にすりガラス様陰影及び複数の小結節が確認された。特発性肺炎症候群のため RUX が 5 mg 1 日 1 回さらに減量された。特発性肺炎症候群のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 48（[redacted]）であった。ステロイドパルス療法も実施された。

＊ Day 50 の血小板数は 9.00×10^9/L（Grade 4，低値）で，10 単位の血小板が輸血された。

＊ Day 51 ，RUX の最終投与から 3 日後，特発性肺炎症候群は高用量ステロイドの投与に反応せず重篤化し，急速に進行した。被験者は呼吸不全が進行し，特発性肺炎症候群により死亡した。methylprednisolone 及び tacrolimus の最終投与日は ＊ Day 51 であった。剖検は実施されなかった。

死亡時点で白内障，結膜炎，及び血小板数減少は未消失であった。

治験担当医師は，免疫グロブリン療法アレルギーは anti-thymocyte globulin と関連ありと判断した。特発性肺炎症候群，結膜炎，及び血小板数減少は RUX，又は methylprednisolone，tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（呼吸不全），重篤な有害事象（呼吸不全），投与中止に至った有害事象（呼吸不全），AESI（ブドウ球菌性菌血症，白血球数減少，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 3 回）

投与群：BAT 群［MSC（144000000 細胞週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，B 型肝炎，不眠症，及び病原体耐性（いずれも Grade 1），肝機能異常，トキソプラズマ血清学的検査陽性，栄養状態異常，末梢性浮腫，及びサイトメガロウイルス感染再発（いずれも Grade 2），大腸菌性菌血症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，meropenem，ursodeoxycholic acid，atovaquone，Aminic，furosemide，amino acid-carbohydrate，glucose，dopamine，ganciclovir，zolpidem，及び glycine max seed oil であった。

Day −1 の臨床検査値は，白血球数 18.7 × 10^9/L（高値），好中球 96%（高値），血小板数 125 × 10^9/L（Grade 1，低値），及びヘモグロビン 116 g/L（Grade 1，低値）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。Day 17～Day 58 に合計 220 単位の血小板が輸血された。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（MSC）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。

Day 13 に出血性膀胱炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現し，ヘモグロビンは 114 g/L（Grade 1，低値）であった。また，Carbazochrome が投与された。治験治療に対する変更はなかった。医師の判断により methylprednisolone の投与が中止され，最終投与日は Day 14 であった。Day 15 に prednisolone に切り換えられた。

Day 16 にブドウ球菌性菌血症（Grade 3）が発現し，doripenem，teicoplanin，及び daptomycin が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 20 の好中球は 89%（高値）であった。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 26（[redacted]）であった。Day 27（[redacted]），RUX を初回投与された。Day 30 にブドウ球菌性菌血症は消失した。

Day 37 に白血球数減少（Grade 4，白血球数の報告なし）と診断され，白血球数減少のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。治療は報告されなかった。Day 38 に白血球数減少は消失と判断された（白血球数の報告なし）。

Day 39 に心不全（Grade 3）が発現し，carperitide が投与された。Day 40 の血小板数は 12×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 41 に医師の判断により RUX の投与が 10 mg 1 日 2 回で再開された。Day 46 に心不全は消失と判断され，cyclosporine が最終投与された。Day 47 の血小板数は 17×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 52 に酸素飽和度は 90%～95%で変動し，酸素療法（2 L，経鼻）が開始された。Day 53 に胸部 X 線で左下肺に浸潤影の増悪が確認され，胸部 CT スキャンで両下肺に複数の浸潤影が確認された。Day 54 に呼吸不全（Grade 4）と診断され，血圧は 117/71 mmHg であった。Day 54 の血小板数は 13×10^9/L（Grade 4，低値）であった。norepinephrine，methylprednisolone，morphine，及び flunitrazepam が投与された。医師の判断により prednisolone の投与が中止され，最終投与日は Day 54 であった。Day 55 に norepinephrine の投与が中止され，収縮期血圧は 120 mmHg であった。Day 56 の胸部 X 線の結果は前回の結果と同様であった。呼吸不全により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 57 [redacted]）であった。同日 [redacted]）に被験者の状態は一時的に改善したが，再度悪化したため，酸素療法が調整された。＊ Day 64 ，RUX の最終投与から 7 日後，C-反応性蛋白増加（Grade 3）が発現し，酸素 15 L が投与され，酸素飽和度は 87%で維持された。

＊ Day 67 ，RUX の最終投与から 10 日後，SpO_2 を維持できず，血圧及び脈拍数が低下し，呼吸不全の悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時点で出血性膀胱炎及び C-反応性蛋白増加は未消失であった。

治験担当医師は，白血球数減少及び呼吸不全は RUX，prednisolone 及び cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。ブドウ球菌性菌血症は BAT，methylprednisolone，prednisolone，及び cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（アデノウイルス感染），重篤な有害事象（アデノウイルス感染），投与中止に至った有害事象（アデノウイルス感染），AESI（膀胱炎，アデノウイルス感染）

投与群：BAT 群［mycophenolate mofetil（1000 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，高血圧及びサイトメガロウイルス検査陽性（いずれも Grade 2），高脂血症（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，anti-thymocyte immunoglobulin，及び tacrolimus であった。併用薬は，amlodipine 及び gancyclovir であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（mycophenolate mofetil）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，好中球 89%（高値）及び白血球数 3.6×10^9/L（RR：3.30～8.60×10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 20 であった。

被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 28（[redacted]）であった。Day 29（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 53 に膀胱炎（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が発現した。Day 53～Day 77 の尿培養では蛋白，潜血，及び白血球が陽性であった。Day 54 に尿検査でアデノウイルス（1.67×10^8 copy/mL）が検出され，methylprednisolone の投与が prednisolone に切り換えられた。Day 56 の好中球は 91%（高値）であった。Day 57 に膀胱炎は CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2 に増悪した。paracetamol 及び漢方薬（Choreito）が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 61 の血液検査でアデノウイルス陽性（8.75×10^3 copy/mL）が確認された。Day 62 に全身性アデノウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）と診断され，CRP は 3.35 mg/dL（高値）であった。human albumin が投与された。Day 63 の血液検査でアデノウイルス陽性（6.37×10^3 copy/mL）が再度確認され，CRP は 3.44 mg/dL（高値），好中球は 77%（高値）であった。Day 64 に CT スキャンで両側水腎症が確認され，アデノウイルス感染のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 65～Day 81 の CRP は一貫して高値であった。Day 69 の血液検査でアデノウイルス陽性（1.32×10^3 copy/mL）が再度確認された。Day 70 の好中球は 82%（高値）であった。Day 71 に prednisolone の投与は prednisone に切り換えられた。Day 72 にアデノウイルス感染のため RUX が 5 mg 1 日 1 回にさらに減量された。

Day 74 にアデノウイルス感染は CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3 に悪化し，RUX の投与が中断され，再開されなかった。vidarabine，Cidofovir，hydrocortisone，及び flurbiprofen が投与された。アデノウイルス感染のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 73（[redacted]）であった。医師の判断により tacrolimus の投与が中止され，最終投与日は ＊Day 75 であった。

＊Day 84 [redacted]，RUX の最終投与から 11 日後，アデノウイルス感染の悪化（感染症重症度 Grade 3）により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で膀胱炎は未消失で，prednisone を投与中であった。

治験担当医師は，膀胱炎及びアデノウイルス感染は RUX，methylprednisolone，prednisolone，及び tacrolimus のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（肺出血），重篤な有害事象（下痢，肺出血），AESI（貧血 6 回，クロストリジウム・ディフィシレ感染，サイトメガロウイルス感染，血小板減少症，好中球減少症 5 回，敗血症）

投与群：BAT 群［ECP（1 日 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（ECP）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 137.00×10^9/L（Grade 1，低値），ヘモグロビン 101.00 g/L（Grade 1，低値），赤血球数 3.03×10^{12}/L（低値），好中球絶対数 9.80×10^9/L（高値），及び白血球数 12.60×10^9/L（高値）であった。ベースラインの CMV ステータスは報告されなかった。

Day 6～Day 116 に 6 回の貧血の悪化（いずれも Grade 3）が認められ，ヘモグロビンは 107 g/L（Grade 1，低値）～57 g/L（Grade 3，低値）の範囲であった。ヘモグロビンを下表に示す。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 8～Day 113 に 30 単位の赤血球が輸血された。Day 16 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。

Day 26 にサイトメガロウイルス感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，好中球絶対数は 7.99×10^9/L（高値），白血球数は 8.94×10^9/L であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。foscarnet が投与された。

Day 33 に下痢（Grade 2）及び血小板減少症（Grade 4）が認められ，血小板数は 19.10×10^9/L（Grade 4，低値）であった。被験者は下痢のため入院した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。foscarnet が投与され，下痢のため loperamide の投与が継続された。

被験者は効果不十分のため BAT（ECP）から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 33（[redacted]）であった。Day 34（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 34 の CMV ステータスは陽性であった。Day 34～Day 118 に 5 回の好中球減少症が認められ，Grade 3～Grade 4 の間で変動した。好中球絶対数は 1.67×10^9/L（Grade 1，低値）～0.10×10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。好中球絶対数を下表に示す。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。filgrastim が投与された。Day 36～Day 63 に 18 単位の血小板が輸血された。

Day 37 にクロストリジウム・ディフィシレ感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。vancomycin が投与された。Day 41 に血小板減少症のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 46 から急性 GVHD の治療のため mycophenolate mofetil の投与を開始した。Day 49 にサイトメガロウイルス感染は消失した。Day 52 にクロストリジウム・ディフィシレ感染は消失した。Day 61 の CMV DNA 定量は 120 であった。Day 106 に治験実施計画書に従って RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 112 に敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が発現した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。amikacin，meropenem，及び piperacillin-tazobactam が投与された。Day 113 に血小板減少症は消失と判断され，血小板数は 6.00×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，効果不十分により RUX の投与が中止された。いずれも最終投与日は Day 113（[redacted]）であった。

＊ Day 118 [redacted]，RUX の最終投与から 5 日後，肺出血が認められ，ヘモグロビンは 5.5 g/dL（Grade 3，低値）であった。activated eptacog alfa が投与された。発現日と同日（[redacted]）に肺出血により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で下痢及び敗血症は未消失で，prednisone 及び mycophenolate mofetil を投与中であった。

治験担当医師は，下痢，貧血（6 回），サイトメガロウイルス感染，及び血小板減少症は BAT/RUX，又は methylprednisolone/prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。クロストリジウム・ディフィシレ感染，肺出血，敗血症，及び好中球減少症（5 回）は RUX，又は methylprednisolone/prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 120.00-160.00 g/L)	Platelet count (RR: 140.00-450.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.00-11.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.70-7.50 × 10^9/L)
[redacted]	1	101.00 (L) (G-1)	137.00 (L) (G-1)	12.60 (H)	9.80 (H)
[redacted]	9	78.00 (L) (G-3)	75.40 (L) (G-1)	6.89	5.83
[redacted]	16	95.00 (L) (G-2)	48.00 (L) (G-3)	2.62 (L) (G-2)	2.17
[redacted]	26	100.00 (L) (G-1)	49.30 (L) (G-3)	8.94	7.99 (H)
[redacted]	33	107.00 (L) (G-1)	19.10 (L) (G-4)	3.11 (L) (G-1)	2.39
[redacted]	34	73.00 (L) (G-3)	20.10 (L) (G-4)	1.05 (L) (G-3)	0.74 (L) (G-3)
[redacted]	41	84.00 (L) (G-2)	10.60 (L) (G-4)	3.18 (L) (G-1)	2.89
[redacted]	48	71.00 (L) (G-3)	22.30 (L) (G-4)	1.98 (L) (G-3)	1.67 (L) (G-1)
[redacted]	55	73.00 (L) (G-3)	4.70 (L) (G-4)	1.17 (L) (G-3)	0.94 (L) (G-3)
[redacted]	62	76.00 (L) (G-3)	23.90 (L) (G-4)	1.52 (L) (G-3)	1.27 (L) (G-2)
[redacted]	69	74.00 (L) (G-3)	16.10 (L) (G-4)	0.81 (L) (G4)	0.49 (L) (G-4)
[redacted]	77	93.00 (L) (G-2)	16.20 (L) (G-4)	1.66 (L) (G-3)	1.19 (L) (G-2)
[redacted]	83	88.00 (L) (G-2)	6.70 (L) (G-4)	2.16 (L) (G-2)	1.61 (L) (G-1)
[redacted]	91	79.00 (L) (G-3)	12.90 (L) (G-4)	0.31 (L) (G-4)	0.20 (L) (G-4)

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 120.00-160.00 g/L)	Platelet count (RR: 140.00-450.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.00-11.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.70-7.50 × 10^9/L)
[redacted]	113	57.00 (L) (G-3)	6.00 (L) (G-4)	0.18 (L) (G-4)	0.10 (L) (G-4)

L: low, H: high

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（肺臓炎），重篤な有害事象（肺臓炎，呼吸不全），投与中止に至った有害事象（7 回目の好中球減少症，血小板減少症），AESI（貧血，好中球減少症 7 回，血小板減少症，クレブシエラ感染，真菌性下気道感染，肺硬化，パラインフルエンザウイルス感染症，肺臓炎，ウイルス性出血性膀胱炎）

投与群：BAT 群［anti-thymocyte globulin（1500 mg 1 日 1 回），etanercept（25 mg 週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により，急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病，肺塞栓症，頻脈，急性腎障害，及び肛門失禁であった。合併症は，斑状皮疹，不眠症，低アルブミン血症，疲労，低カルシウム血症，及びウイルス検査陽性（尿中 BK ウイルス感染，いずれも Grade 2），下痢及び腹痛（いずれも Grade 3），食欲減退，口腔カンジダ症，血小板減少症，及び貧血（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，prednisolone，及び methylprednisolone であった。併用薬は，budesonide，hyoscine，paracetamol，fentanyl，nystatin，temazepam，albumin human，posaconazole，及び acyclovir であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（anti-thymocyte globulin）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 113 g/L（Grade 1，低値），血小板数 101.00 × 10^9/L（Grade 1，高値），白血球数 12.80 × 10^9/L（高値）及び好中球絶対数 12.07 × 10^9/L（高値）であった。

Day 2～Day 52 に合併症の血小板減少症が Grade 2～Grade 4 の間で変動し，血小板数は 39.00 × 10^9/L（Grade 3，低値）～10.00 × 10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。Day 37～Day 52 に合計 13 単位の血小板が輸血された。臨床検査値を下表に示す。

Day 4～Day 51 に合併症の貧血が Grade 1～Grade 3 の間で変動し，ヘモグロビンは 100.0 g/L（Grade 1，低値）～76.0 g/L（Grade 3，低値）の範囲であった。Day 30～Day 51 に合計 9 単位の赤血球濃厚液が投与された。治験薬及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

BAT（anti-thymocyte globulin）による治療は完了し，最終投与日は Day 5（[redacted]）であった。Day 23（[redacted]）から別の BAT（etanercept）の投与を開始した。

Day 8～Day 49 に 6 回の好中球減少症が認められ，Grade 1～Grade 4 の間で変動した。好中球絶対数は 3.27 × 10^9/L（正常）～0.41 × 10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。G-CSF が投与された。臨床検査値を下表に示す。Day 30 に胸水（Grade 1）が発現し，同日に消失した。治療は報告されなかった。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT（etanercept）の最終投与日は Day 30（[redacted]）であった。Day 31（[redacted]），RUX を初回投与された。

Day 33 に右上葉に肺硬化（Grade 3）が認められた。酸素療法が実施された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 36 に肺硬化は消失した。

Day 37 に血管デバイス感染（CTCAE 及び感染重症度 Grade 2），大腸菌性呼吸器感染（細菌性気道感染，CTCAE Grade 2，感染重症度 Grade 1），*Apergillus galactomannan* による侵襲性肺真菌感染症（真菌性下気道感染，CTCAE 及び感染重症度 Grade 3），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎感染（真菌性下気道感染，CTCAE Grade 4，感染重症度 Grade 3），クレブシエラ菌性肺炎（クレブシエラ感染，CTCAE Grade 3，感染重症度 Grade 2），パラインフルエンザ感染（CTCAE Grade 4，感染重症度 Grade 2）が発現し，好中球絶対数は 0.41 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。また，白血球数減少（Grade 4）が認められ，白血球数は 0.60 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。piperacillin-tazobactam，trimethoprim-sulfamethoxazole，amphotericin-B，vancomycin，ethanol（中心静脈カテーテル感染の予防投与），voriconazole，及び salbutamol が投与された。trimethoprim-sulfamethoxazole の投与が継続された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 43 に BK ウイルスによる出血性膀胱炎（ウイルス性出血性膀胱炎，CTCAE Crade 3，感染重症度 Grade 2），背部痛（Grade 2），便秘（Grade 2），及び急性腎障害（Grade 3）が認められた。conjugated estrogens，bisacodyl，及び movicol が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。発現日に背部痛は消失した。

Day 46 に尿管ステント挿入が実施された。Day 47 に急性腎障害は Grade 2 へ改善し，便秘は消失した。Day 48 に呼吸不全（Grade 4）を発現し，被験者は集中治療室へ移された。piperacillin-tazobactam，trimethoprim-sulfamethoxazole，及び potassium の投与が継続された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 49 に血管デバイス感染は消失し，急性腎障害は Grade 1 にさらに改善した。Day 50 にパラインフルエンザウイルス感染は消失した。Day 51 に 7 回目の好中球減少症（Grade 4），及び急性腎障害は消失した。Day 51 の pO_2 は 66（Grade 2，低値）で，血液培養の結果は陰性であった。G-CSF が投与された。血小板減少症及び 7 回目の好中球減少症のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 51（[redacted]）であった。血小板減少症及び 7 回目の好中球減少症のため cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 52 であった。

Day 53 に血小板減少症が Grade 4 へ悪化した。治療中の薬剤の投与が中止され，緩和ケアが開始されたことが報告された。その後，同日に methylprednisolone が最終投与され，肺臓炎により

被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡診断書では他の重篤な状態を伴う未知の病因による肺炎が死因とされた。

死亡時点で血小板減少症，7 回目の好中球減少症，貧血，細菌性気道感染，真菌性下気道感染，クレブシエラ感染，呼吸不全，及びウイルス性出血性膀胱炎は未消失であった。

治験担当医師は，7 回目の好中球減少症は RUX と関連ありと判断し，1 回目～6 回目の好中球減少症，肺硬化，真菌性下気道感染，クレブシエラ感染，パラインフルエンザウイルス感染，貧血，及びウイルス性出血性膀胱炎は methylprednisolone 及び cyclosporine と関連ありと判断した。

治験担当医師は，血小板減少症は BAT/RUX，methylprednisolone，及び cyclosporine と関連ありと判断した。

治験担当医師は，呼吸不全及び肺臓炎は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 135.0-180.0 g/L)	Platelet count (RR: 150.00-400.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.00-11.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 2.00-8.00 × 10^9/L)
[redacted]	−3	112.0 (L) (G-1)	105.00 (L) (G-1)	6.00	3.72
[redacted]	1	113.0	101.00 (L) (G-1)	12.80 (H)	12.07 (H)
[redacted]	9	94.0 (L) (G-2)	31.00 (L) (G-3)	1.90 (L) (G-3)	1.74 (L) (G-1)
[redacted]	16	91.0 (L) (G-2)	35.00(L) (G-3)	2.00 (L) (G-2)	1.73 (L) (G-1)
[redacted]	23	100.0 (L) (G-1)	35.00 (L) (G-3)	3.30 (L) (G-1)	2.73
[redacted]	30	78.0 (L) (G-3)	19.00 (L) (G-4)	1.50 (L) (G-3)	1.12 (L) (G-2)
[redacted]	37	89.0 (L) (G-2)	10.00 (L) (G-4)	0.60 (L) (G-4)	0.41 (L) (G-4)
[redacted]	45	76.0 (L) (G-3)	37.00 (L) (G-3)	3.50 (L) (G-1)	3.27
[redacted]	52	78.0 (L) (G-3)	39.00 (L) (G-3)	0.10 (L) (G-4)	0.02 (L) (G-4)
[redacted]	53	83.0 (L) (G-2)	21.00 (L) (G-4)	0.10 (L) (G-4)	0.02 (L) (G-4)

G: grade, L: low

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（移植片対宿主病），AESI（カンジダ感染，血小板数減少，クレブシエラ感染，好中球減少症 2 回）

投与群：BAT 群［mycophenolate mofetil（3000 mg）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，慢性リンパ性白血病及び体液貯留であった。合併症は，下痢（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，mycophenolate mofetil，methylprednisolone，及び cyclosporine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（mycophenolate mofetil）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.50×10^9/L（Grade 2，低値），血小板数 53×10^9/L（Grade 2，低値），及び好中球絶対数 2.1×10^9/L（RR：2.0～8.0×10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 14 に血小板数減少（Grade 4）が認められた。発現期間中の血小板数を下表に示す。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 19～Day 75 に合計 26 単位の血小板が輸血された。

Day 21 にクレブシエラ感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められ，白血球数は 2.60×10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 25 に *Candida glabrata* による感染（カンジダ感染，CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactam 及び caspofungin が投与された。Day 27 にクレブシエラ感染及びカンジダ感染は消失した。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は Day 28（[redacted]）であった。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 29（[redacted]）に RUX を初回投与された。医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 35 であった。

Day 49 にクレブシエラ検査陽性（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）及び好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数及び白血球数を下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。感染のため piperacillin-tazobactam，caspofungin が投与された。好中球減少症に対する治療はなかった。Day 51 に好中球減少症は消失と判断された（好中球絶対数の報告なし）。Day 60 のクレブシエラ検査は陰性であった。

Day 62 に 2 回目の好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。G-CSF が投与された。

Day 70 に下部消化管がステージ 4，他の病変臓器がステージ 0 と評価され，急性 GVHD グレード 4 と判定された。効果不十分のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 70（[redacted]）であった。Day 70～Day 73 に etanercept が投与された。Day 71～Day 77 に RUX 5 mg が投与された（本試験外の投与）。

Day 78 に急性 GVHD の進行により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で 2 回目の好中球減少症，血小板数減少は未消失で，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，好中球減少症（2 回）は RUX と関連ありと判断した。血小板数減少，クレブシエラ感染，カンジダ感染，及び移植片対宿主病は mycophenolate mofetil，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-400.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 2.00-8.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 4.00-11.00 × 10^9/L)
[redacted]	1	53.00 (L) (G-2)	2.10	2.50 (L) (G-2)
[redacted]	7	38.00 (L) (G-3)	2.20	2.60 (L) (G-2)
[redacted]	14	22.00 (L) (G-4)	1.70 (L) (G-1)	2.10 (L) (G-2)
[redacted]	21	44.00 (L) (G-3)	2.30	2.60 (L) (G-2)
[redacted]	28	12.00 (L) (G-4)	3.80	5.20
[redacted]	29	77.00 (L) (G-1)	8.30 (H)	9.00
[redacted]	35	24.00 (L) (G-4)	4.80	5.40
[redacted]	44	14.00 (L) (G-4)	2.20	2.60 (L) (G-2)
[redacted]	49	14.00 (L) (G-4)	0.70 (L) (G-3)	1.10 (L) (G-3)
[redacted]	56	30.00 (L) (G-3)	1.60 (L) (G-1)	1.80 (L) (G-3)
[redacted]	64	31.00 (L) (G-3)	0.90 (L) (G-3)	1.40 (L) (G-3)
[redacted]	70	45.00 (L) (G-3)	0.60 (L) (G-3)	1.00 (L) (G-3)

G: grade; L: low; H: high

被験者 C2301-[redacted] – 死亡（敗血症），重篤な有害事象（敗血症），投与中止に至った有害事象（2 回目の汎血球減少症），AESI（敗血症，汎血球減少症 2 回，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 2 回）

投与群：BAT 群［anti-thymocyte globulin（175 mg 1 日 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，β サラセミア，非ホジキンリンパ腫，肺塞栓症，及びクレブシエラ菌性肺炎であった。合併症は，高血圧及びサイトメガロウイルス検査陽性（いずれも Grade 1），血小板数減少（Grade 4）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，mycophenolate mofetil，及び methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である anti-thymocyte globulin を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 9.85 × 10^9/L（RR：4.00～10.00 × 10^9/L），好中球絶対数 9.46 × 10^9/L（高値），血小板数 24 × 10^9/L（Grade 4，低値），及び赤血球数 4.18 × 10^{12}/L（低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 288 であった。

Day 2～Day 11 に 11 単位の血小板が輸血された。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は Day 5（[redacted]）であった。

Day 14 に汎血球減少症（Grade 3）が発現し，白血球数は 1.05 × 10^9/L（Grade 3，低値），血小板数は 16 × 10^9/L（Grade 4，低値），赤血球数は 3.35 × 10^{12}/L（低値）であった。他の急性

GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 14～Day 81 に合計 32 単位の血小板が輸血され，Day 19～Day 79 に合計 33 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 35（[redacted]）に RUX を初回投与された。Day 35 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り替えられた。

Day 41 に併発した肝細胞損傷（Grade 2）のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 48 に prednisone の投与が methylprednisolone に切り換えられた。

Day 49 に汎血球減少症は消失と判断され，白血球数は 1.60×10^9/L（Grade 3，低値），血小板数は 44×10^9/L（Grade 3，低値），赤血球数は 3.13×10^{12}/L（低値）であった。

Day 53 に治験実施計画書に従って RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 63 に 2 回目の汎血球減少症（Grade 3）が発現し，赤血球数は 2.97×10^{12}/L（低値），血小板数は 34×10^9/L（Grade 3，低値），白血球数は 1.22×10^9/L（Grade 3，低値）であった。2 回目の汎血球減少症のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 74（[redacted]）であった。

Day 77 に好中球数減少（Grade 4）が認められ，好中球絶対数は 0.30×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

Day 78 に敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。amikacin 及び imipenem-cilastatin sodium が投与された。Day 81 の白血球数は 0.08×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.06×10^9/L（Grade 4，低値）であった。

methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 84 であった。＊ Day 85 ，RUX の最終投与から 11 日後，敗血症の悪化により被験者は死亡した。死亡時点で 2 回目の汎血球減少症は未消失であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，敗血症は RUX と関連ありと判断した。汎血球減少症（2 回）は RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（急性移植片対宿主病），重篤な有害事象（発熱性好中球減少症，胃腸出血，発熱），投与中止に至った有害事象（全血球数減少，胃腸出血），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：好中球数減少 3 回，血小板数減少，発熱性好中球減少症，全血球数減少，胃腸出血）

投与群：BAT 群［mycophenolate mofetil（1000 mg）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，低カルシウム血症（Grade 1），サイトメガロウイルス感染（Grade 2），血小板減少

症（Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，血小板及び赤血球の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（mycophenolate mofetil）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，赤血球数 3.19×10^{12}/L（低値），白血球数 1.55×10^{9}/L（Grade 3，低値），好中球絶対数 1.5×10^{9}/L（Grade 1，低値），血小板数 21×10^{9}/L（Grade 4，低値），及びヘモグロビン 89 g/L（Grade 2，低値）であった。

Day 15 に好中球数減少（好中球絶対数 0.4×10^{9}/L，Grade 4，低値）が認められた。医師の判断により methylprednisolone の投与が中止され，Day 29 から prednisolone の投与が開始された。Day 30 に好中球数減少（好中球絶対数 0.4×10^{9}/L，Grade 4，低値）が認められた。Day 36 に医師の判断により mycophenolate mofetil の投与が中断され，再開されなかった。Day 1～Day 42 に合計 74 単位の血小板が輸血され，Day 2～Day 42 に合計 41 単位の赤血球が輸血された。

Day 48 に発熱（Grade 2，体温の報告なし），発熱性好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められ，被験者は入院した。発熱は感染及び急性 GVHD によるものであった。発熱及び発熱性好中球減少症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 51 に胃腸出血（Grade 2）が認められ，入院期間が延長された。Piperacillin-tazobactam，vancomycin，及び metamizole が投与された。Day 51 に医師の判断により prednisone の投与が methylprednisolone に切り換えられた。Day 53 に平熱となり，発熱及び発熱性好中球減少症は消失した（好中球絶対数及び体温の報告なし）。効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は Day 35（[redacted]）であった。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 54（[redacted]）に RUX を初回投与された。Day 54 の好中球絶対数は 0.1×10^{9}/L（Grade 4，低値）であった。医師の判断により methylprednisolone の投与が中止され，最終投与日は Day 58 であった。Day 58 に胃腸出血は消失し，赤血球数は 2.94×10^{12}/L（低値），血小板数は 34×10^{9}/L（Grade 3，低値），ヘモグロビンは 88 g/L（Grade 2，低値）であった。Day 63 にクレブシエラ性菌血症及びエンテロバクター感染（いずれも CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が発現した。meropenem が投与された。

Day 65 に全血球数減少（Grade 3）が認められ，赤血球数は 1.57×10^{12}/L（低値），白血球数は 0.12×10^{9}/L（Grade 4，低値），血小板数は 15×10^{9}/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.10×10^{9}/L（Grade 4，低値），ヘモグロビンは 54 g/L（Grade 3，低値）であった。全血球数減少及び胃腸出血のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 65（[redacted]）であった。全血球数減少の治療は報告されなかった。

＊ Day 77 [redacted]，RUX の最終投与から 12 日後，急性 GVHD，感染（クレブシエラ，エンテロバクター，及び血友病），及び血液障害により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で全血球数減少，クレブシエラ性菌血症，及びエンテロバクター感染は未消失であった。

治験担当医師は，全血球数減少は RUX と関連ありと判断した。発熱性好中球減少症及び発熱は BAT 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。胃腸出血は RUX 又は methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（状態悪化），重篤な有害事象（状態悪化，肺炎，敗血症性ショック 2 回，クレブシエラ性敗血症，呼吸不全），投与中止に至った有害事象（呼吸不全），AESI（血球減少症，汎血球減少症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 3 回，クレブシエラ性敗血症，肺炎，敗血症性ショック 2 回）

投与群：BAT 群［etanercept（50 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，形質細胞性白血病及び多発性骨髄腫であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び prednisone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 100×10^9/L（Grade 1，低値），赤血球数 3.35×10^{12}/L（低値），白血球数 13.01×10^9/L（高値），及び好中球絶対数 11.16×10^9/L（RR：1.60～7.00×10^9/L）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 0 であった。

Day 22 の血小板数は 13×10^9/L（Grade 4，低値）であった。効果不十分のため BAT の投与が中止され，最終投与日は Day 22（[redacted]）であった。

Day 27 に医師の判断により methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。Day 29 の血小板数は 18×10^9/L（Grade 4，低値）であった。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 30 に RUX を初回投与された。血小板数は 24×10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 34 に医師の判断により prednisone の投与が methylprednisolone に戻された。

Day 58 に医師の判断により methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。Day 65 に咳嗽が認められた。Day 66 の胸部 X 線で右肺に肺炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2，臨床検査値の報告なし）が確認され，Day 67 に被験者は入院した。Day 67 に肺炎のため RUX の投与が中断された。piperacillin-tazobactam，levofloxacin，及び acetylcysteine が投与され，酸素療法が実施された。Day 69 の咽喉の培養検査で *Pseudomonas aeruginosa* 陽性が確認された。Day 69～Day 77 に持続的気道陽圧が実施された。Day 73 に RUX の投与が再開された。Day 76 の白血球数は 7.73×10^9/L，好中球絶対数は 83×10^9/L（高値）であった。Day 77 に肺炎は消失した。Day 72～Day 99 に合計 10 単位の血小板が輸血され，Day 72～Day 94 に 9 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 77 に敗血症性ショック（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3，白血球数，好中球絶対数の報告なし）が認められ，CRP は 18 mg/dL（Grade 4，高値）であった。入院期間が延長された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。amikacin，vancomycin，及び norepinephrine が投与された。Day 79 に敗血症性ショックは消失した。Day 87 に幻覚（Grade 1）が認められ，Day 92 に無治療で消失した。Day 88 に prednisone が最終投与された。

Day 89 に入院下でクレブシエラ性敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 3，白血球数，好中球絶対数の報告なし）が認められた。血液培養で *Klebsiella pneumoniae* 陽性が確認された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactam，meropenem，tigecycline，及び gentamicin が投与された。Day 104 にクレブシエラ性敗血症は消失した。

Day 107 に血球減少症（Grade 3，臨床検査値の報告なし）が認められた。Day 108 に 2 回目の敗血症性ショック（Grade 4），汎血球減少症［Grade 3，赤血球数，白血球数の報告なし，血小板数 8 × 10^9/L（RR：140～440 × 10^9/L）］，発熱（Grade 2，体温の報告なし），及び低血圧が認められた。Day 107 に血球減少症及び汎血球減少症のため RUX の投与が中断された。敗血症性ショックに対して meropenem が投与され，電解質補充療法が実施された。血球減少症及び汎血球減少症の治療は報告されなかった。Day 108 の CRP は 26.2 mg/dL で，RUX の投与が再開された。

Day 111 に入院下で呼吸不全（Grade 4）が認められた。その後，Day 111 に医師の判断により cyclosporine が最終投与され，汎血球減少症は後遺症を伴う消失と判断された。呼吸不全のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 110（[redacted]）であった。midazolam，furosemide，morphine，及び clonidine が投与され，酸素療法が実施された。＊ Day 112 に呼吸不全は後遺症を伴う消失と判断された。

＊ Day 113 ，RUX の最終投与から 3 日後，臨床状態の悪化（状態悪化）が認められた。midazolam が投与され，酸素療法が実施された。急性呼吸不全が認められ，利尿剤に反応しなかった。＊ Day 113 に急性 GVHD に起因する状態悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で血球減少症は軽快で，2 回目の敗血症性ショックは消失した。

治験担当医師は，状態悪化，肺炎，敗血症性ショック（2 回），クレブシエラ性敗血症，呼吸不全，血球減少症，及び汎血球減少症は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（2 回目の呼吸不全），重篤な有害事象（敗血症 2 回，肺臓炎 2 回，呼吸不全 2 回），AESI（1 回目の肺臓炎，敗血症 2 回，血小板減少症，尿路感染，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 7 回）

投与群：BAT 群［etanercept（50 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 1），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，徐脈，痔核手術，及び急性骨髄性白血病であった。合併症は，高血圧（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び prednisone であった。併用薬は，nifedipine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で prednisone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 77 × 10^9/L（Grade 1，低値），白血球数 3.32 × 10^9/L（Grade 1，低値），及び好中球絶対数 2.74 × 10^9/L（RR：1.60～7.00 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 8 の白血球数は 0.99 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 13 に敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）と診断され，被験者は入院した。血液培養で *Pseudomonas aeruginosa*，*Streptococcus mitis*，*Klebsiella pneumoniae*，及び *Escherichia* の陽性が確認された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。amikacin，ceftazidime，sodium chloride，amino acids–electrolytes–dextrose-lipids，及び fluconazole が投与された。Day 14 に敗血症は消失した。Day 15 に血小板数が 18 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。Day 11～Day 24 に合計 7 単位の血小板が輸血された。

Day 18 に右肺に肺炎（CTCAE Grade 1，感染症重症度 Grade 2）が認められた。colistin が投与された。Day 21 に小発作てんかん（Grade 1）が認められ，同日に消失した。Day 22 に血小板数が 15 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は Day 22（[redacted]）であった。Day 29 に血小板数は 23 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 38（[redacted]）に RUX を 5 mg 1 日 2 回で初回投与された。Day 40 に被験者は退院した。

Day 51 に 2 回目の敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 2）が発現し，血小板数は 23 × 10^9/L，白血球数は 4.5 × 10^9/L，クレアチニンは 2.97 mg/dL（RR の報告なし）であった。Day 52 に尿路感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められた。Day 52 に被験者は入院し，血液検査でグラム陽性菌が確認され，医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 1 回に減量された。Day 53 に腹痛（Grade 2）及びサイトメガロウイルス感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）が認められた。同日に 2 回目の敗血症及び尿路感染のため RUX の投与が中断された。piperacillin-tazobactam，amphotericin B，linezolid，fluconazole，daptomycin，fosfomycin，ceftriaxone，fentanyl，及び gancyclovir が投与された。Day 57 に尿路感染は消失した。

Day 59 に血小板数が 14 × 10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。Day 64 に RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。Day 65 の気管支洗浄検査の培養で *Pseudomonas aeruginosa* 陽性が確認され，肺臓炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）と診断された。Day 66 の白血球数は 1.91 × 10^9/L（Grade 3，低値），好中球絶対数は 0.95 × 10^9/L（Grade 3）であった。Day 68 に 2 回

目の敗血症は CTCAE Grade 3（感染症重症度 Grade 2）に改善した。Day 73 に血小板減少症（Grade 3）が認められ，血小板数は 6×10^9/L（Grade 4，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。肺臓炎のため meropenem，ceftolozane-tazobactam，amphotericin B，及び ceftriaxone が投与された。Day 73 に血小板減少症は消失した。Day 86 に肺臓炎は後遺症を伴う消失と判断され，2 回目の敗血症は消失した。Day 81 に RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量された。

医師の判断により prednisone の投与が中止され，最終投与日は Day 91 であった。

Day 94 に血小板数が 20×10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。Day 99 に 2 回目の肺臓炎（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）及び呼吸不全（Grade 3）が発現した。酸素療法が開始された。酸素濃度 92%の高流量リザーバーマスクを付けたが，酸素飽和度量は低いままだった。呼吸補助の持続的気道陽圧療法（酸素飽和度最大 97%）が実施され，頻呼吸が認められた。呼吸不全のため被験者は集中治療室に移された。Day 102 に気管支洗浄検査を受けた。同日に呼吸不全のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。RUX の最終投与日は Day 101（[redacted]）であった。amphotericin B，trimethoprim-sulfamethoxazole，salbutamol，linezolid，meropenem，omeprazole，propofol，epinephrine，及び fentanyl が投与された。

Day 109 の胸部 CT スキャンで呼吸不全の悪化が確認された。Day 113 に被験者は救命救急に移され，培養検査でシュードモナス性肺臓炎が確認された。Day 113 に 2 回目の肺臓炎は消失した。Day 115 に気管支吸引でグラム陰性菌は陽性であった。Day 115 に血小板数が 10×10^9/L（Grade 4，低値）に減少した。

Day 116 に急性 GVHD に起因する呼吸不全の悪化により被験者は死亡した。＊ Day 120 の剖検の結果で呼吸不全及び敗血症性ショックが確認された。

死亡時点で肺炎，サイトメガロウイルス感染，及び腹痛は未消失で，cyclosporine は投与中であった。

治験担当医師は，血小板減少症は RUX，prednisone，及び cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。敗血症（1 回目）は BAT，又は prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。敗血症（2 回目），肺臓炎（1 回目），及び尿路感染は RUX，又は prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。呼吸不全（2 回）及び肺臓炎（2 回目）は RUX と関連ありと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-440.00 × 10^9/L)
[redacted]	−1	100.00 (L) (G-1)
[redacted]	1	77.00 (L) (G-1)
[redacted]	8	35.00 (L) (G-3)
[redacted]	15	18.00 (L) (G-4)
[redacted]	22	15.00 (L) (G-4)
[redacted]	29	23.00 (L) (G-4)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-440.00 × 10^9/L)
[redacted]	38	28.00 (L) (G-3)
[redacted]	38	28.00 (L) (G-3)
[redacted]	44	35.00 (L) (G-3)
[redacted]	59	14.00 (L) (G-4)
[redacted]	66	38.00 (L) (G-3)
[redacted]	73	6.00 (L) (G-4)
[redacted]	80	42.00 (L) (G-3)
[redacted]	87	48.00 (L) (G-3)
[redacted]	94	20.00 (L) (G-4)
[redacted]	99	29.00 (L) (G-3)
[redacted]	109	33.00 (L) (G-3)
[redacted]	115	10.00 (L) (G-4)

L: low, G: grade

被験者 C2301-[redacted]– 死亡（脳炎），重篤な有害事象（全身性カンジダ，敗血症 2 回，脳炎），投与中止に至った有害事象（脳炎），AESI（全身性カンジダ，敗血症 3 回，好中球減少症 2 回，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 9 回，脳炎，血小板減少症）

投与群：BAT 群［etanercept（50 mg 週 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性骨髄性白血病であった。合併症は，高血圧（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone であった。併用薬は，血小板の輸血であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（etanercept）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 34.00 × 10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 5.56 × 10^9/L（RR：4.00～10.00 × 10^9/L），及び好中球絶対数 4.04 × 10^9/L（RR：1.60～7.00 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 1～Day 20 に合計 19 単位の血小板が輸血された。Day 2 の血液培養で *Candida glabrata* 陽性が確認された。医師の判断により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 5 であった。Day 7 に全身性カンジダ感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現し，中心静脈カテーテルが留置された。発熱はなく（ステロイド投与下），バイタルサインに変化はみられなかった。caspofungin が投与された。治験治療に対する変更はなかった。Day 8 の白血球数は 10.43 × 10^9/L（高値）であった。Day 11 に全身性カンジダ感染は消失した。

Day 15～Day 125 に 9 回の血小板数減少（Grade 4）が認められた。血小板数を下表に示す。

Day 22 に敗血症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が発現し，白血球数は 3.99×10^9/L（Grade 1，低値）であった。効果不十分のため BAT の投与が中止され，最終投与日は Day 22（[redacted]）であった。Day 23 に血小板減少症（Grade 4）が認められた。Day 32 に敗血症は消失した。

Day 39 の血液培養で *Escherichia coli* が確認され，2 回目の敗血症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が発現し，入院期間が延長された（Day 1 より前に入院）。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 42（[redacted]）に RUX を 10 mg 1 日 2 回で初回投与された。Day 42 の白血球数は 1.53×10^9/L（Grade 3，低値）で，CMV ステータスは陰性であった。ceftriaxone が投与された。Day 56 に 2 回目の敗血症は消失した。Day 60 に血小板減少症のため RUX の投与が中断され，被験者は退院した。Day 71 に RUX の投与が規定された用法・用量である 10 mg 1 日 2 回で再開された。

Day 77 に入院下で 3 回目の敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が発現した。methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。血液培養で *Pseudomonas aeruginosa* が確認された。Day 78 に血小板減少症のため RUX の投与が再び中断された。Day 78 の白血球数は 1.86×10^9/L（Grade 3，低値），血小板数は 19×10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 1.67×10^9/L（正常）であった。vancomycin，piperacillin-tazobactam，amikacin，及び norepinephrine が投与された。Day 81 に 3 回目の敗血症は消失した。Day 83 に血小板減少症は消失した。Day 84 に好中球減少症は消失し，治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回（減量）で再開された。Day 85 の好中球絶対数は 1.80×10^9/L であった。

Day 94 に脳炎（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断され，被験者は入院した。Day 96 に脳の MRI で nucleus-capsule 及び右側に島状の腫瘤が確認された。腰椎穿刺が実施され，*Aspergillus* 属が確認された。脳炎のため RUX の投与が中断され，その後中止された。RUX の最終投与日は Day 93（[redacted]）であった。prednisone，acyclovir，trimethoprim-sulfamethoxazole，linezolid，及び voriconazole が投与された。

Day 110 に 2 回目の好中球減少症（Grade 4）が発現し，好中球絶対数は 0.45×10^9/L（Grade 4，低値）であった。lenograstim が投与された。

＊ Day 148 [redacted]，RUX の最終投与から 55 日後，急性 GVHD に起因する感染性脳炎の悪化により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で 2 回目の好中球減少症は軽快で，prednisone は投与中であった。

治験担当医師は，敗血症（3 回目）及び脳炎は RUX と関連ありと判断した。敗血症（2 回目），好中球減少症（2 回），及び血小板減少症は RUX，又は cyclosporine 及び methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。敗血症（1 回目）及び全身性カンジダは BAT，又は cyclosporine 及び methylprednisolone のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-440.00 × 10^9/L)
[redacted]	−3	39.00 (L) (G-3)
[redacted]	1	34.00 (L) (G-3)
[redacted]	8	29.00 (L) (G-3)
[redacted]	15	15.00 (L) (G-4)
[redacted]	22	28.00 (L) (G-3)
[redacted]	29	22.00 (L) (G-4)
[redacted]	36	12.00 (L) (G-4)
[redacted]	42	39.00 (L) (G-3)
[redacted]	50	57.00 (L) (G-2)
[redacted]	56	33.00 (L) (G-3)
[redacted]	64	14.00 (L) (G-4)
[redacted]	71	24.00 (L) (G-4)
[redacted]	78	19.00 (L) (G-4)
[redacted]	85	32.00 (L) (G-3)
[redacted]	92	10.00 (L) (G-4)
[redacted]	99	34.00 (L) (G-3)
[redacted]	110	14.00 (L) (G-4)
[redacted]	125	15.00 (L) (G-4)
[redacted]	147	12.00 (L) (G-4)

L: low, G: grade

5.2 C2301 試験（死亡に至った有害事象）

5.2.1 RUX 群

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（気管支肺アスペルギルス症，脳アスペルギルス症，敗血症性ショック），AESI（菌血症，気管支肺アスペルギルス症，脳アスペルギルス症，皮膚真菌感染，好中球減少症 2 回，細菌性気道感染，敗血症性ショック，上部消化管出血）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 2），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，慢性骨髄性白血病，肝炎ウイルスキャリアー，気管支肺アスペルギルス症，及びサイトメガロウイルス感染であった。合併症は，糖尿病（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び cyclosporine であった。

Day −6 の臨床検査値は，好中球絶対数 0.18 × 10^9/L（Grade 4）であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。また，Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数

0.20 × 10^9/L（Grade 4，低値），及びヘモグロビン 86 g/L（Grade 2，低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 842 であった。

Day 1 に好中球減少症（Grade 4，好中球絶対数 0.07 × 10^9/L）が発現した。Day 2 に好中球減少症のため RUX の投与が中断された。Day 1～Day 75 に合計 40 単位の血小板が輸血された。Day 2～Day 65 に合計 19 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 4 に好中球減少症は消失した。Day 5 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。

Day 23 に *Escherichia coli* 及び *Bacteroides* 属による菌血症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3），*Escherichia coli* 及び *Staphylococcus aureus* による気道感染（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3），2 回目の好中球減少症（Grade 4，好中球絶対数の報告なし）が認められた。amikacin が投与された。治験実施計画書の中止基準に該当するため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 23（[redacted]）であった。

＊ Day 29 [redacted]，RUX の最終投与から 6 日後，*Aspergillus fumigatus* による皮膚真菌感染（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が認められ，白血球数は 0.31 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.17 × 10^9/L（Grade 4）であった。amphotericin B 及び clindamycin が投与された。

＊ Day 31 [redacted]，RUX の最終投与から 8 日後，気管支肺アスペルギルス症及び脳アスペルギルス症（いずれも Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現した。voriconazole が投与された。

＊ Day 38 [redacted]，RUX の最終投与から 15 日後，腹部病巣部に敗血症性ショック（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現し，白血球数は 0.36 × 10^9/L（Grade 4，低値），好中球絶対数は 0.2 × 10^9/L（Grade 4）であった。phytomenadione が投与された。＊ Day 42 [redacted] に敗血症性ショックは消失した。＊ Day 55 [redacted]，RUX の最終投与から 32 日後，*Methicillin resistant Staphylococcus aureus* による毛包炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，furosemide が投与された。＊ Day 59 [redacted] から気管支肺アスペルギルス症のため isavuconazole の投与を開始した。

＊ Month 1.5～2.5頃（日付不明）に上部消化管出血（Grade 2）が認められた。

methylprednisolone 及び cyclosporine の最終投与日は 2017 年 12 月 31 日であった。

データカットオフ（2019 年 7 月 25 日）時点で 2 回目の好中球減少症，細菌性気道感染，及び上部消化管出血は未消失で，菌血症，皮膚真菌感染，及び毛包炎は消失した。

治験担当医師は，好中球減少症（2 回），菌血症，細菌性気道感染，皮膚真菌感染，気管支肺アスペルギルス症，脳アスペルギルス症，敗血症性ショック，及び上部消化管出血は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（真菌性敗血症，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，微小血管症，ムコール症，クレブシエラ菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，肺塞栓症），投与中止に至った有害事象（クレブシエラ菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，血小板減少症，発熱，頻脈，貧血，低酸素症），AESI（血小板減少症，貧血，真菌性敗血症，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，好中球減少症，クレブシエラ菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。合併症は，粘膜の炎症，末梢性浮腫，及び高血圧（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，bicalutamide 及び furosemide であった。

Day −2 の臨床検査値は，クレアチニン 88 µmol/L（RR：59.2～104 µmol/L），尿素 9.7 mmol/L（高値），ヘモグロビン 121 g/L（Grade 1，低値），白血球数 24.4 × 10^9/L（高値），好中球絶対数 22.60 × 10^9/L（高値），及び血小板数 49 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。また，バイタルサインは，心拍数 87 beats/min 及び血圧 146/96 mmHg であった。[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。ベースラインの HHV-6 ウイルスは陽性で，CMV ステータスは陰性であった。

Day 21 にクレブシエラ菌性肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3），頻脈，貧血，低酸素症，及び腎不全（いずれも Grade 3），シュードモナス性敗血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2），血小板減少症（Grade 4），発熱（Grade 1）が認められ，被験者は入院した。ドップラー検査では深部静脈血栓症の徴候は認められず，血液培養で *Pseudomonas orizyhabitans* 及び *Klebsielle pneumoniae* 陽性が確認された。また，心電図及び左室駆出率は正常であった。臨床検査値は，ヘモグロビン 83.0 g/L（Grade 2，低値），血小板数 9.00 × 10^9/L（Grade 4，低値），白血球数 0.10 × 10^9/L（Grade 4，低値），クレアチニン 129 µmol/L（Grade 1，高値），及び尿素 13.3 mmol/L（高値）で，バイタルサインは，体温 38.8°C，心拍数 110 beats/min，及び血圧 150/106 mmHg であった。クレブシエラ菌性肺炎，シュードモナス性敗血症，血小板減少症，発熱，頻脈，貧血，及び低酸素症のため RUX 及び methylprednisolone の投与が中止された。RUX 及び methylprednisolone の最終投与日は Day 21（[redacted]）であった。piperacillin-tazobactam，vancomycin，heparin，amphotericin B-liposome，meropenem，及び paracetamol が投与され，酸素療法が実施された。

＊ Day 24 ，RUX の最終投与から 3 日後，微小血管症（Grade 3）及び鼻出血（Grade 1）と診断された。cyclosporine の最終投与日は ＊ Day 24 であった。発現日と同日に鼻出血は消失した。

＊ Day 26 ，RUX の最終投与から 5 日後，肺塞栓症（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 3）が発現し，好中球数は 0.5×10^9/L（低値，RR：1.8～6.9 × 10^9/L），リンパ球数は 0.10×10^9/L（低値，RR：1.3～3.9 × 10^9/L）であった。＊ Day 26 の CT スキャンで肺疾患が確認された。＊ Day 27 に赤血球濃厚液が輸血された。＊ Day 30 に好中球減少症は消失した。また，細胞診では腫瘍細胞はなかったが炎症が認められ，CT スキャンで胸水が確認された。貧血（ヘモグロビン 48 g/L）も認められ，尿素は 30 mmol/L，クレアチニンは 158 µmol/L，蛋白は 7.60 g/L であった。いずれも RR は報告されなかった。＊ Day 31 の細胞診では出血は認められなかった。

＊ Day 37 ，RUX の最終投与から 16 日後，ヒトヘルペスウイルス 6 感染（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。＊ Day 37 に新たに気管支吸引，気管支洗浄，及び皮膚生検が実施されたが，結果は報告されなかった。ganciclovir 及び foscarnet が投与された。

＊ Day 43 の CT スキャンでは肺疾患の改善は認められなかった。＊ Day 44 ，RUX の最終投与から 23 日後，ムコール症（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 3），ムコール症による敗血症（真菌性敗血症，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3），及び静脈血栓症（Grade 1）が認められた。ornidazole，ceftobiprole，amikacin，norepinephrine，ceftazidime，及び isavuconazole が投与された。heparin の投与が継続された。＊ Day 45 に微小血管症は消失した。＊ Day 45 に tacrolimus の投与を開始した。＊ Day 48 に細胞診で好中球性胞隔炎が認められ，CT スキャンで左胸水が確認された。＊ Day 55 に敗血症による新たな肺疾患が認められた。

＊ Day 56 ，RUX の最終投与から 35 日後，急性 GVHD に起因するシュードモナス性敗血症の悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点でクレブシエラ菌性肺炎，血小板減少症，発熱，頻脈，貧血，低酸素症，腎不全，肺塞栓症，ヒトヘルペスウイルス 6 感染，真菌性敗血症，静脈血栓症，及びムコール症は未消失で，tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，クレブシエラ菌性肺炎及びヒトヘルペスウイルス 6 感染は methylprednisolone 及び cyclosporine と関連ありと判断した。発熱，シュードモナス性敗血症，血小板減少症，貧血，微小血管症，肺塞栓症，好中球減少症，ムコール症，低酸素症，頻脈，及び真菌性敗血症は RUX，又は methylprednisolone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 3），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，急性リンパ性白血病及び急性リンパ性白血病再発であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び methylprednisolone であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 168 × 10^9/L（RR：130～440 × 10^9/L）であった。

効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 14（[redacted]）であった。

＊ Day 14 ～＊ Day 73 に mycophenolate mofetil が投与された。

＊ Day 44 ，RUX の最終投与から 30 日後，血小板数は 23 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。

＊ Day 128 ～＊ Day 129 に vedolizumab が投与された。

＊ Day 153 ，RUX の最終投与から 139 日後，急性 GVHD に起因する全身健康状態悪化により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡時点で methylprednisolone を投与中であった。

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（転倒，骨髄機能不全，腸球菌感染，クレブシエラ菌性肺炎，代謝性アシドーシス，呼吸窮迫），AESI（骨髄機能不全，血小板数減少，腸球菌感染，クレブシエラ菌性肺炎，大腸菌性敗血症，メレナ，蜂巣炎，ヘモグロビン減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Other Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 4），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病，結核，胸水，高尿酸血症，膿瘍ドレナージ，クレブシエラ菌性肺炎，発熱性好中球減少症，汎血球減少症，瘻孔切開，及び各種物質毒性（アヘン類毒性）であった。合併症は，痔瘻，肛門膿瘍，裂肛，痔核，心窩部不快感，喘息，低カルシウム血症，及びブラストシスティス感染（いずれも Grade 1），電解質失調，腹痛，オピオイド嗜癖，及び高血圧（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，methotrexate，及び methylprednisolone であった。併用薬は，trimethoprim-sulfamethoxazole，entecavir，morphine，amlodipine，voriconazole，acyclovir，fluticasone-salmeterol，sodium polystyrene sulfonate，lidocaine，magnesium sulfate，bismuth subgallate，insulin，及び cefepime であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床

検査値は，血小板数 176 × 10^9/L（RR：155～435 × 10^9/L），ヘモグロビン 105 g/L（Grade 1，低値），白血球数 8.14 × 10^9/L（RR：3.90～11.0 × 10^9/L），赤血球数 3.76 × 10^{12}/L（低値），LDH 496 U/L（高値），クレアチニン 63 µmol/L（低値），及び好中球絶対数 7.12 × 10^9/L（RR：1.35～7.50 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 34，EBV ウイルス負荷は 40 であった。

Day 4～Day 60 に血小板数減少が認められ，Grade 1～Grade 4 の間で変動した。血小板数は 133 × 10^9/L（Grade 1，低値）～9 × 10^9/L（Grade 4，低値）の範囲であった。血小板数を下表に示す。Day 6～Day 62 に合計 25 単位の血小板が輸血され，filgrastim 及び eltrombopag が投与された。Day 7～Day 8 にシクロスポリン濃度増加（免疫抑制剤濃度増加，Grade 1）が認められた。本事象の発現期間中，血小板数減少のため，Day 7 に cyclosporine が 140 mg から 130 mg（1 日総投与量）に減量され，Day 8 に 120 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 12 にサイトメガロウイルス検査陽性（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 1）が認められた。ganciclovir 及び foscarnet が投与された。Day 17 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられた。Day 23 に両大腿部から下腿部に浮腫（末梢性浮腫，Grade 1）が発現した。furosemide 及び spironolactone が投与された。Day 24 に RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量され，cyclosporine が 170 mg から 180 mg（1 日総投与量）に増量された。Day 26 に prednisolone の投与が methylprednisone に切り換えられた。Day 28 に methylprednisolone が 120 mg から 160 mg（1 日総投与量）に増量された。血小板数減少のため cyclosporine が Day 32 に 180 mg から 160 mg（1 日総投与量）に減量され，Day 33 に 160 mg から 140 mg（1 日総投与量）に減量された。

Day 26 に蜂巣炎（Grade 3）が発現し，真菌検査陽性（CTCAE Grade 1，感染症重症度 Grade 3）が認められた。cefazolin，vancomycin，clindamycin，piperacillin-tazobactam，及び ceftazidime が投与された。Day 29 の CMV DNA 定量は 418 で，サイトメガロウイルス検査陽性は消失と判断された。Day 29 に転倒（Grade 3）が発生した。激越のため lorazepam を投与した後，傾眠状態が認められた。被験者は早朝に転倒した。頭部 CT スキャンでは頭蓋内の急性異常の所見は認められなかった。転倒の治療は報告されなかった。Day 30 に合併症の電解質失調及び低カルシウム血症が Grade 3 に悪化した。被験者は慢性疼痛のため morphine を投与されていたと報告された。Day 31 に出血性膀胱炎（Grade 1）が発現した。Day 32 に排尿困難（Grade 1）及び血尿（Grade 2）が認められた。排尿困難のため oxybutynin が，電解質失調のため human albumin，calcitriol，calcium carbonate，alfacalcidol，potassium，及び calcium gluconate が投与され，magnesium sulfate の投与が継続された。効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 32（[redacted]）であった。＊ Day 34 に出血性膀胱炎及び排尿困難は消失した。＊ Day 35 ～＊ Day 58 に理学療法が実施された。

＊ Day 36 ，RUX の最終投与から 4 日後，骨髄機能不全（Grade 3）が発現し，入院期間が延長された。血小板数は 40 × 10^9/L（Grade 4，低値），白血球数は 0.61 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。filgrastim が投与された。＊ Day 39 ，RUX の最終投与から 7 日後，創傷

部及び血液培養で *Escherichia coli* 陽性が確認され，細菌性創傷感染（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 2）及び大腸菌性敗血症（CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 3）と診断された。＊ Day 40 に *Aspergillus galactomannan* 抗原陽性（アスペルギルス検査陽性，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 3）が認められ，大腸菌性敗血症は消失した。meropenem 及び caspofungin が投与された。＊ Day 41 に低カルシウム血症は消失と判断された。＊ Day 42 の白血球数は 1.07×10^9/L（Grade 3，低値），マグネシウムは 0.61 mmol/L（Grade 1，低値）であった。＊ Day 43 に morphine 注入後，被験者は数分間反応が無くなったが，その後，意識が戻り，覚醒及び見当識が保たれた。＊ Day 44 ，RUX の最終投与から 12 日後，悪寒（Grade 3），重度の全身痙縮痛（部位の記載なし）及び体重減少（Grade 1）が認められた。骨髄検査は実施されなかった。同日（＊ Day 44 ）に悪寒及び骨髄機能不全は消失し，体重減少のため非経口栄養を受けた。＊ Day 45 に電解質失調は消失と判断された。＊ Day 48 に細菌性創傷感染は消失した。

＊ Day 50 ，RUX の最終投与から 18 日後，エンテロコッカス・フェシウム感染（腸球菌感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，入院期間が延長された。＊ Day 51 にバンコマイシン耐性腸球菌（腸球菌感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 3）が確認され，daptomycin が投与された。＊ Day 52 に腸球菌感染は消失した。＊ Day 55 ，RUX の最終投与から 23 日後，メレナ（Grade 2）が認められ，ヘモグロビンは 81 g/L（Grade 2，低値），血小板数は 12×10^9/L（Grade 4，低値）であった。メレナの治療は報告されなかったが，Day 16 ～Day 62 に合計 20 単位の赤血球濃厚液が輸血された。発現日と同日にメレナは消失した。＊ Day 55 の胸部 CT（造影剤なし）で両肺野末梢側に散在する斑状のすりガラス様陰影が確認された。また，右肺尖部胸膜下の病変及び右傍気管部の病変は完全寛解していた。＊ Day 57 に体重減少は消失した。＊ Day 59 ，RUX の最終投与から 27 日後，悪寒（Grade 1）が再発し，同日に消失した。＊ Day 60 ，RUX の最終投与から 28 日後，ヘモグロビン減少［32 g/L（Grade 3，低値）］が認められ，発現日と同日に消失した。＊ Day 61 ，RUX の最終投与から 29 日後，好中球絶対数は 0.99×10^9/L（Grade 3，低値），*Aspergillus galactomannan* 抗原検査の結果は 2.20 で，低血圧（Grade 3），急性腎障害（Grade 2），代謝性アシドーシス（Grade 4），及びクレブシエラ菌性肺炎（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められ，入院期間が延長された。＊ Day 62 の二酸化炭素は 10 µmol（Grade 4，低値）で，胸部 X 線で右肺上葉及び左肺中葉に硬化（気腔を含む），両肺下葉（右肺の方が広範囲）に斑状の浸潤（気腔を含む），及び軽度の右胸水が確認された。また，血液培養で *Klebsiella pneumoniae* 陽性が確認された。同日の EBV ウイルス負荷は 687，CMV DNA 定量は 59，カルシウムは 1.54 mmol/L（Grade 4，低値），AST は 62.5 U/L（Grade 1，高値）であった。＊ Day 62 に低血圧のため被験者は集中治療室に移された。クレアチニンは 153 µmol/L（Grade 1，高値）で，呼吸窮迫（Grade 4）が認められた。低血圧のため norepinephrine 及び vasopressin が，代謝性アシドーシスのため sodium bicarbonate が，敗血症性ショックのため meropenem が，クレブシエラ菌性肺炎の

ため amikacin が，痔核のため bismuth subgallate が，呼吸窮迫のため hydrocortisone，fentanyl，及び midazolam が投与され，3 単位の新鮮凍結血漿が輸血された。臨床状態の悪化，臨床検査パラメータの悪化，及び乳酸値の上昇が認められ，挿管された。トンネル型カテーテルからの検体培養でグラム陰性桿菌陽性が確認され，カテーテルを抜去して新たに静脈カテーテルを留置した。被験者は一晩中悪化し続け，bicarbonate の注入を必要とする重度のアシドーシスになり，強心剤による最大限の処置にも不応であった。＊ Day 63 ，RUX の最終投与から 31 日後，敗血症性ショック（感染症重症度 Grade 3），多臓器機能不全症候群が発現し，心停止した。

＊ Day 63 のビリルビンは 55.9 µmol/L（Grade 2，高値），クレアチニンは 143 µmol/L（Grade 1，高値），ALP は 153 U/L（Grade 1，高値），白血球数は 0.29×10^9/L（Grade 4，低値）であった。＊ Day 63 に心肺蘇生が実施されたが蘇生せず，急性 GVHD に起因する敗血症性ショック，多臓器機能不全症候群，及びグラム陰性菌菌血症の続発で心停止し，被験者は死亡した。methylprednisolone 及び cyclosporine の最終投与日は＊ Day 62 であった。

死亡時点で血小板数減少，蜂巣炎，真菌検査陽性，アスペルギルス検査陽性，低血圧，血尿，急性腎障害，代謝性アシドーシス，呼吸窮迫，クレブシエラ菌性肺炎，及び末梢性浮腫は未消失であった。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は，血小板数減少は RUX，methylprednisolone/prednisone，cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。転倒，骨髄機能不全，腸球菌感染，クレブシエラ菌性肺炎，メレナ，代謝性アシドーシス，呼吸窮迫，蜂巣炎，ヘモグロビン減少，及び大腸菌性敗血症は RUX，又は methylprednisolone/prednisone 及び cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 155.00-435.00 × 10^9/L)
[redacted]	1	213.00
[redacted]	2	176.00
[redacted]	5	133.00 (L) (G-1)
[redacted]	6	164.00
[redacted]	7	112.00 (L) (G-1)
[redacted]	8	126.00 (L) (G-1)
[redacted]	9	118.00 (L) (G-1)
[redacted]	15	69.00 (L) (G-2)
[redacted]	16	60.00 (L) (G-2)
[redacted]	17	50.00 (L) (G-2)
[redacted]	18	49.00 (L) (G-3)
[redacted]	19	28.00 (L) (G-3)
[redacted]	20	33.00 (L) (G-3)
[redacted]	21	68.00 (L) (G-2)
[redacted]	22	51.00 (L) (G-2)
[redacted]	23	44.00 (L) (G-3)
[redacted]	24	23.00 (L) (G-4)
[redacted]	25	18.00 (L) (G-4)

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 155.00-435.00 × 10^9/L)
[redacted]	26	39.00 (L) (G-3)
[redacted]	27	19.00 (L) (G-4)
[redacted]	28	37.00 (L) (G-3)
[redacted]	29	35.00 (L) (G-3)
[redacted]	30	27.00 (L) (G-3)
[redacted]	31	20.00 (L) (G-4)
[redacted]	32	32.00 (L) (G-3)
[redacted]	33	25.00 (L) (G-3)
[redacted]	34	23.00 (L) (G-4)
[redacted]	40	34.00 (L) (G-3)
[redacted]	41	14.00 (L) (G-4)
[redacted]	42	10.00 (L) (G-4)
[redacted]	43	23.00 (L) (G-4)
[redacted]	44	10.00 (L) (G-4)
[redacted]	45	43.00 (L) (G-3)
[redacted]	46	11.00 (L) (G-4)
[redacted]	47	9.00 (L) (G-4)
[redacted]	48	32.00 (L) (G-3)
[redacted]	49	20.00 (L) (G-4)
[redacted]	50	16.00 (L) (G-4)
[redacted]	51	20.00 (L) (G-4)
[redacted]	52	9.00 (L) (G-4)
[redacted]	54	22.00 (L) (G-4)
[redacted]	55	10.00 (L) (G-4)
[redacted]	56	12.00 (L) (G-4)
[redacted]	57	28.00 (L) (G-3)
[redacted]	58	54.00 (L) (G-2)
[redacted]	59	30.00 (L) (G-3)
[redacted]	60	33.00 (L) (G-3)
[redacted]	61	37.00 (L) (G-3)
[redacted]	63	8.00 (L) (G-4)

L: low, G: grade

被験者 C2301-[redacted] – 重篤な有害事象（肺炎，多発骨折，気管支肺アスペルギルス症），AESI（貧血 2 回，肺炎，気管支肺アスペルギルス症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Other Race

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群，憩室炎，結腸切除，及び血栓溶解であった。合併症は，肺気腫，慢性閉塞性肺疾患，及び貧血（いずれも Grade 2），血小板減少症，糖尿病，及び背部痛（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対

する前治療薬は，mycophenolate mofetil，methylprednisolone，及び cyclosporine であった。併用薬は，insulin lispro であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び cyclosporine（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，白血球数 2.64×10^9/L（Grade 2，低値），好中球絶対数 1.83×10^9/L（Grade 1，低値），及びヘモグロビン 93 g/L（Grade 2，低値）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 0 であった。

Day 3 に合併症の貧血が Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化した。Day 3～Day 78 に合計 9 単位の赤血球濃厚液が輸血され，darbepoetin が投与された。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 4 に貧血は消失した。

医師の判断により Day 6 に methylprednisolone の投与が prednisone に切り換えられ，Day 14 に cyclosporine の投与が tacrolimus に切り換えられた。

Day 20 に発熱（体温の報告なし）が認められ，CRP は 109.5 mg/dL（高値），アスペルギルス抗原は 1.25，好中球絶対数は 11.31×10^9/L（高値），リンパ球数は 0.08×10^9/L（Grade 4，低値）であった。胸部 CT で右肺下葉に肺胞性の凝集領域が認められた。Day 20 に気管支肺アスペルギルス症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）と診断され，全身状態不良，体重減少，腰痛，及び運動困難と関連していた。同日の胸部スキャンで T11，L1，L2，及び L3 に多発骨折（Grade 3）が確認された。Day 21 に被験者は入院した。気管支肺アスペルギルス症及び多発骨折による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 23 の気管支肺胞洗浄検査（PCR 検査）で *Aspergillus fumigatus* 陽性が確認された。気管支肺アスペルギルス症のため ceftriaxone，piperacillin-tazobactam，isavuconazole，cefpodoxime，voriconazole，caspofungin，及び amphotericin B が，多発骨折のため pamidronate 及び calcium carbonate-cholecalciferol が投与された。Day 27 の腰椎の MRI で T11，T12，L1，L2，L3 に多発骨折又は圧迫骨折が確認され，下位胸椎から腰椎レベルの椎体不全が原因とされた。治験担当医師は，骨折は骨粗鬆症と関連ありと報告した。Day 36 の好中球絶対数は 2.8×10^9/L（正常），リンパ球数は 0.25×10^9/L（Grade 3，低値）であった。

Day 41 に L1 の椎体形成術（骨セメント注入療法）が実施され，多発骨折は消失した。Day 43 に消化器の急性 GVHD のため rituximab が，PCR 検査陽性のためエプスタイン・バーウイルス感染予防薬が単回投与された。Day 44 に医師の判断により tacrolimus の投与が cyclosporine に切り換えられた。

Day 46 に医師の判断により prednisone の投与が methylprednisolone に戻された。効果不十分により cyclosporine の投与が中止され，最終投与日は Day 48 であった。Day 50 に消化器の急性 GVHD のため rituximab が，PCR 検査陽性のためエプスタイン・バーウイルス感染予防薬が投与された。

Day 57 に infliximab が単回投与された。効果不十分により治験治療の RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 58（[redacted]）であった。Day 58 に RUX 投与を開始した（本試験外の投与）。Day 60 から prednisone の投与が開始され，最終投与日は Day 62 であった。methylprednisolone の最終投与日は ＊ Day 63 であった。＊Day65 に infliximab が投与され，mycophenolate mofetil の最終投与日は ＊ Day 76 であった。＊ Day 71 から貧血予防のため darbepoetin の投与を開始した。

＊Day77 ，治験治療の RUX の最終投与から 15 日後，呼吸困難及び飽和度低下が認められ，胸部 CT で左肺上部にすりガラス様の凝集領域に囲まれた結節が確認された（ニューモシスチス症の疑い）。同日に肺感染（肺炎，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 2）及び 2 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）と診断された。血液培養は陰性であった。酸素療法が実施され，voriconazole，sulfamethoxazole，ertapenem，salbutamol，ipratropium，spiramycin，及び meropenem が投与された。darbepoetin が投与された。＊Day77 に 2 回目の貧血は消失した。＊ Day 78 に呼吸器の悪化及び錯乱症候群が持続したため，被験者は集中治療室に移された。＊ Day 80 に被験者は集中治療室を退室した。＊ Day 104 に気管支肺アスペルギルス症及び肺炎は消失した。＊ Day 132 に被験者は退院した。

治験担当医師は，貧血（2 回），気管支肺アスペルギルス症，及び肺炎は RUX，methylprednisolone/prednisone，及び tacrolimus/cyclosporine のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。多発骨折は methylprednisolone/prednisone 及び tacrolimus/cyclosporine と関連ありと判断した。

5.2.2 クロスオーバー群

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（心不全，敗血症，失神），AESI（肺炎，敗血症，血小板減少症）

投与群：BAT 群［MSC（90000000 細胞週 1 回），etanercept（25 mg 1 日 1 回を週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 1），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，多発性骨髄腫及び良性単クローン性高 γ グロブリン血症であった。合併症は，エプスタイン・バーウイルス感染（Grade 2）及び貧血（Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus 及び prednisolone であった。併用薬は，赤血球の輸血，acyclovir，meropenem，caspofungin，及び tigecycline であった。

Day −3 に合併症の貧血が Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化した。Day −1 の臨床検査値は，血小板数 109×10^9/L（Grade 1，低値），好中球絶対数 11.65×10^9/L（RR ： 1.60～7.71×10^9/L），白血球数 13×10^9/L（高値），及びヘモグロビン 69 g/L（Grade 3，低値）であっ

た。[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（MSC）を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 0 であった。

Day 2～Day 187 に合計 22 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 15（[redacted]）から別の BAT（etanercept）の投与を開始した。効果不十分のため MSC の投与が中止され，最終投与日は Day 22（[redacted]）であった。効果不十分のため etanercept の投与が中止され，最終投与日は Day 29（[redacted]）であった。被験者は RUX へクロスオーバーされ，Day 30（[redacted]）から 5 mg 1 日 2 回［減量（理由は不明）］を投与された。

Day 34 に 1 単位の血小板が輸血された。Day 65 に貧血が Grade 2 に改善した（ヘモグロビンの報告なし）。Day 69 のヘモグロビンは 96 g/L（Grade 2，低値）であった。Day 96 から治験実施計画書に従って RUX が 15 mg（1 日総投与量）に増量された。Day 103 から通常の用法・用量である RUX 10 mg 1 日 2 回の投与を開始した。医師の判断により tacrolimus の投与が中止され，最終投与日は Day 119 であった。

Day 138 の CMV DNA 定量は 211 であった。Day 139 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE Grade 2，感染症重症度 Grade 1）が認められた。valgancyclovir が投与された。Day 145 にサイトメガロウイルス感染は消失した。

Day 152 に血小板減少症（Grade 3）が発現し，血小板数は 40×10^9/L（Grade 3，低値）であった。血小板減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。その他の治療は報告されなかった。Day 158 に血小板減少症は消失した（血小板数の報告なし）。Day 159 から治験実施計画書に従って RUX が規定された用量である 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 163 に失神（Grade 3）のため，被験者は浴室で転倒した。短期間意識消失し，石の床に頭をぶつけたことが報告された。左のこめかみに長さ 6 cm の裂傷が認められた。被験者は入院し，創傷は治療された。失神は重度の貧血が原因と思われることが報告された。胸部 CT スキャンでは肺塞栓症の徴候はなく，ヘモグロビンは 8.1 g/dL（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 163～Day 164 に失神の治療のため赤血球濃厚液（300 mL 1 日 1 回）が輸血された。Day 164 に失神及び貧血は消失と判断され，ヘモグロビンは 7.3 g/dL（Grade 3，低値）であった。輸血後の全身状態は良好で，被験者は退院した。結果として，ヘモグロビンは 7.3 g/dL から 11.4 g/dL に増加した。Day 166 の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメントは 12421，トロポニンは 1290 であった（単位及び RR の報告なし）。

Day 175 に心不全（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。Day 176 の血圧は 154/92 mmHg，脈拍数は 90 beats/min，CMV DNA 定量は 253 であった。

Day 182 に 2 回目のサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）が認められた。immunoglobulin（サイトメガロウイルス），gancyclovir，及び valgancyclovir が投与された。Day 187 に被験者は退院した。Day 193 に被験者は再び入院した。

Day 203 に肺炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。levofloxacin が投与された。Day 231 に肺炎は消失した。

医師の判断（被験者が試験の要件を遵守できず）により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 236（[redacted]）であった。＊Day249 に 2 回目のサイトメガロウイルス感染は消失した。

＊ Day 266 ，RUX の最終投与から 30 日後，敗血症（Grade 4）が認められた。治療は報告されなかった。＊ Day 267 ，RUX の 最終投与から 31 日後，被験者はさらなる治療を拒否し，敗血症の悪化により死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で prednisolone を投与中であり，心不全は未消失であった。

治験担当医師は，心不全，敗血症，失神，及び肺炎は RUX 又は prednisolone のいずれとも関連なしと判断した。血小板減少症は RUX，prednisolone のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（敗血症，急性心筋梗塞，中枢神経系リンパ腫，腸球菌性髄膜炎），投与中止に至った有害事象（中枢神経系リンパ腫），AESI（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，敗血症，中枢神経系リンパ腫，腸球菌性髄膜炎，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化，好中球数減少 5 回，血小板数減少 4 回）

投与群：BAT 群［etanercept（25 mg 週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 3 と判定された。既往歴は，非ホジキンリンパ腫及びサイトメガロウイルス感染再燃であった。合併症は，血小板減少症及び好中球減少症（いずれも Grade 3），高血糖（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine 及び methylprednisolone であった。併用薬は，piperacillin-tazobactam，filgrastim，trimethoprim-sulfamethoxazole，及び gancyclovir であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である etanercept を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 45.00 × 10^9/L（Grade 3，低値），白血球数 6.10 × 10^9/L（RR：4.00～11.00 × 10^9/L），好中球絶対数 4.10 × 10^9/L（RR：2.00～8.00 × 10^9/L），ALT 130 U/L（Grade 2，高値），及び AST 64 U/L（Grade 1，高値）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 486 であった。

Day 15 から cyclosporine の投与を再開した。Day 15～Day 58 に 4 回の血小板数減少（いずれも Grade 4）が認められた。血小板数を下表に示す。Day 16～Day 45 に合計 40 単位の血小板が輸血された。

Day 22～Day 58 に 5 回の好中球数減少（いずれも Grade 4）が認められた。好中球絶対数を下表に示す。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，最終投与日は Day 25（[redacted]）であった。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 29（[redacted]）に RUX を初回投与された。

Day 32 に静脈内カテーテルのカンジダ・グラブラタ感染（医療機器関連感染，CTCAE 及び感染症重症度 Grade 2）と診断された。Day 43 の好中球絶対数は 0.20×10^9/L（Grade 4），白血球数は 0.50×10^9/L（Grade 4）であった。Day 44 に入院下（Day 1 より前に入院）で敗血症（CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）が発現し，心電図で非 ST 上昇型心筋梗塞（Grade 3）が認められた。心エコー像で壁全体にジスキネジアが認められた。好中球絶対数は 0.10×10^9/L（Grade 4），白血球数は 0.20×10^9/L（Grade 4），体温は 37.5～39°C の範囲であった。血液培養で *Escherichia coli* 及び *Enterococcus faecalis* 陽性が確認された。trimethoprim-sulfamethoxazole，valacyclovir，ciprofloxacin，posaconazole，anidulafungin，及び meropenem が予防投与された。Day 45 に急性心筋梗塞及び敗血症のため RUX の投与が中断され，再開されなかった。トロポニン I は 1429 ng/L（Grade 3）であった。Day 49 に感染のため vancomycin が予防投与され，医療機器関連感染は消失した。トロポニン I は 342 ng/L（Grade 2）で，胸痛は認められなかった。中枢神経系リンパ腫（Grade 4）による錯乱が認められ，入院期間が延長された。Day 50 に敗血症及び急性心筋梗塞は消失した。Day 51 に脳の MRI でリンパ腫又は日和見感染のいずれかを示す複数の多発性出血病変が確認された。

Day 53 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3，臨床検査値の報告なし）が認められた。治療は報告されなかった。同日に原疾患が再発し，腰椎穿刺が実施されたが感染の病原体は確認できなかった。原疾患の再発のため治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬の投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 44（[redacted]），cyclosporine の最終投与日は Day 55，methylprednisolone の最終投与日は Day 61 であった。Day 56 の ALT は 242 U/L（Grade 3，高値），AST は 168 U/L（Grade 2，高値）であった。Day 58 の ALT は 258 U/L（Grade 3，高値），AST は 129 U/L（Grade 2，高値）であった。

＊ Day 66 ，RUX の最終投与から 22 日後，激越（Grade 2）が認められた。血液培養で *Enterococcus faecium* 陽性が確認され，腸球菌性髄膜炎（バンコマイシン耐性腸球菌性髄膜炎，CTCAE Grade 4，感染症重症度 Grade 3）と診断された。teicoplanin 及び linezolid が投与された。＊ Day 67 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2 に改善した（ALT 及び AST の報告なし）。＊ Day 71 に被験者の状態は悪化し，現行の治療が中止され，緩和ケ

アが実施された。＊ Day 76 ，RUX の最終投与から 32 日後，再発マントル細胞リンパ腫により被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。

死亡時点で中枢神経系リンパ腫，腸球菌性髄膜炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び激越は未消失であった。

治験担当医師は，敗血症，急性心筋梗塞，中枢神経系リンパ腫，腸球菌性髄膜炎，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は RUX，又は methylprednisolone，cyclosporine のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 140.00-400.00 × 10^9/L)	ANC (RR: 2.00-8.00 × 10^9/L)
[redacted]	−1	50.00 (L) (G-2)	4.10
[redacted]	1	45.00 (L) (G-3)	4.10
[redacted]	8	29.00 (L) (G-3)	5.40
[redacted]	15	24.00 (L) (G-4)	1.20 (L) (G-2)
[redacted]	22	24.00 (L) (G-4)	0.30 (L) (G-4)
[redacted]	28	38.00 (L) (G-3)	1.30 (L) (G-2)
[redacted]	29	27.00 (L) (G-3)	1.30 (L) (G-2)
[redacted]	36	10.00 (L) (G-4)	0.90 (L) (G-3)
[redacted]	43	32.00 (L) (G-3)	0.20 (L) (G-4)
[redacted]	50	58.00 (L) (G-2)	0.30 (L) (G-4)
[redacted]	56	101.00 (L) (G-1)	0.10 (L) (G-4)
[redacted]	58	16.00 (L) (G-4)	0.10 (L) (G-4)

G: grade, L: low

5.3 C2301 試験（重篤な有害事象）

5.3.1 RUX 群

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（呼吸不全），AESI（菌血症，気管支肺アスペルギルス症，クロストリジウム・ディフィシレ感染，血小板数減少，医療機器関連感染，特発性肺炎症候群，肺炎，処置による出血，敗血症性塞栓，尿路感染，好中球数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 0），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群，サイトメガロウイルス感染，及び急性骨髄性白血病であった。合併症は，肝機能異常及びアレルギー性鼻炎（いずれも Grade 1）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone 及び tacrolimus であった。併用薬は，glycyrrhizic acid-ammonium であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 55 × 10^9/L（Grade 2，低値），白血球数 5.20 × 10^9/L（RR：3.30～7.60 × 10^9/L），好中球絶対数 4.37 × 10^9/L（RR：1.49～5.55 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV ステータスは陰性であった。

Day 15 に血小板数減少（Grade 4）が認められ，血小板数は 22 × 10^9/L（Grade 4，低値）であった。Day 15～Day 92 に合計 250 単位の血小板が輸血された。Day 23 に methylprednisolone の投与が prednisolone に切り換えられた。

Day 25 に気管支肺アスペルギルス症（CTCAE 及び感染症重症度 Grade 3）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。voriconazole が投与された。Day 29 の CMV ステータスは陰性であった。Day 31 にクロストリジウム・ディフィシレ感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。vancomycin 及び sucrose が投与された。Day 31 に prednisolone の投与が methylprednisolone に切り換えられ，Day 38 に methylprednisolone の投与が prednisolone に戻された。Day 40 に血小板数減少のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 43 に医療機器関連感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められ，白血球数は 2.5 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。cefepime 及び teicoplanin が投与された。Day 43 に併発した肝機能異常のため RUX の投与が中断された。Day 44 に気管支肺アスペルギルス症は消失し，Day 45 にクロストリジウム・ディフィシレ感染は消失した。Day 54 に不特定の有害事象のため RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。Day 58 に医療機器関連感染は消失した。医師の判断により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 63（[redacted]）であった。

Day 71 に菌血症（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）及び尿路感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 1）が認められた。Day 72 に好中球数減少（Grade 3）が認められ，好中球絶対数は 1.53 × 10^9/L（正常），白血球数は 1.90 × 10^9/L（Grade 3，低値）であった。piperacillin-tazobactam，cefepime，及び Bactrim が投与された。＊ Day 78 に酸素療法の実施を開始した。prednisolone の最終投与日は ＊ Day 79 であった。また，好中球数減少は消失した（好中球絶対数の報告なし）。

＊ Day 80 ，RUX の最終投与から 17 日後，呼吸不全，特発性肺炎症候群，及び敗血症性塞栓（いずれも Grade 4），肺炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められ，気管支鏡検査で出血（処置による出血，Grade 3）が確認された。呼吸不全の原因は特発性肺炎症候群及び敗血症性塞栓であると報告された。同日（＊ Day 80 ）の CRP は 5300000 ng/dL（高値），血中 LDH は 618 U/L（高値）であった。アスペルギルス抗体陽性が認められ，気管支鏡検査が実施された（結果の報告なし）。＊ Day 80 ～＊ Day 86 に被験者は機械的人工呼吸法を受け，酸素療法の実施が継続された。etanercept，meropenem，carperitide，carbazochrome，

及び tranexamic acid が投与された。また，機械的人工呼吸法実施時の鎮静のため midazolam 及び fentanyl が投与された。

＊ Day 80 に methylprednisolone の投与を開始した。＊ Day 81 に処置による出血は消失し，＊ Day 86 に尿路感染は消失した。methylprednisolone の最終投与日は＊ Day 95 であった。＊ Day 100 に肺炎及び敗血症性塞栓は消失した。

データカットオフ（2019 年 7 月 25 日）時点で血小板数減少，菌血症，及び特発性肺炎症候群は未消失で，呼吸不全は軽快であった。また，tacrolimus を投与中であった。

治験担当医師は，血小板数減少，気管支肺アスペルギルス症，クロストリジウム・ディフィシレ感染，医療機器関連感染，菌血症，好中球数減少，及び尿路感染は RUX と関連ありと判断した。呼吸不全，特発性肺炎症候群，処置による出血，敗血症性塞栓，及び肺炎は RUX，又は methylprednisolone，及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。呼吸不全の他の原因として経気管支肺生検及び合併症の進行が考えられると報告された。

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（ギラン・バレー症候群），投与中止に至った有害事象（ギラン・バレー症候群），AESI（貧血 2 回，白血球減少症，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少，血小板減少症 3 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 4），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 4 と判定された。既往歴は，急性リンパ芽球性白血病であった。合併症は，サイトメガロウイルス感染，貧血，及び末梢性浮腫（いずれも Grade 2），高グロブリン血症，ステロイド糖尿病，腎機能障害，及び血尿（いずれも Grade 1），低アルブミン血症，肝機能異常，及び血小板減少症（いずれも Grade 3）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，prednisolone 及び tacrolimus であった。併用薬は，human immunoglobulin G，foscarnet，human albumin，及び furosemide であった。

Day −1 の臨床検査値は，血小板数 41 × 10^9/L（Grade 3，低値），ヘモグロビン 80 g/L（Grade 2，低値），白血球数 7.10 × 10^9/L（RR：3.90～9.80 × 10^9/L），好中球絶対数 6.71 × 10^9/L（RR：1.17～6.86 × 10^9/L）であった。スクリーニング時の CMV DNA 定量は 100 未満であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である RUX を初回投与された。Day 1 時点で prednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。

Day 12 に合併症の貧血が Grade 3 に悪化し，血小板減少症が Grade 4 に悪化した。臨床検査値を下表に示す。Day 12～Day 168 に合計 160 単位の血小板が輸血された。貧血及び血小板減少症による治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。発現日に貧血及び血小板

減少症は消失と判断された。Day 15 に血小板数減少（Grade 4，血小板数を下表に示す）が認められた。

Day 18 に 2 回目の貧血（Grade 3）及び 2 回目の血小板減少症（Grade 4）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 18～Day 163 に合計 20 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 18～Day 168 に合計 150 単位の血小板が輸血された。Day 23 に 2 回目の血小板減少症は消失と判断された。

Day 26 に 3 回目の血小板減少症（Grade 4）が認められた。Day 26 に 3 回目の血小板減少症のため RUX が 10 mg 1 日 1 回に減量され，5 mg 1 日 1 回にさらに減量された。Day 27 に RUX が 5 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 36 に白血球減少症（Grade 3，白血球数を下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。その他の治療は報告されなかった。Day 77 に tacrolimus が最終投与された。Day 84 に 3 回目の血小板減少症は消失と判断された。Day 85 に治験実施計画書に従って RUX が 5 mg 1 日 1 回に減量された。

Day 155 にギラン・バレー症候群（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。好中球は 77%（RR：28%～89%）であった。神経伝導検査で持続時間，伸展，及び振幅の低下が確認され，握力の異常（右 10 kg，左 10 kg）が認められた。サイトメガロウイルス抗原陽性（Grade 1）が報告され，サイトメガロウイルス陽性細胞 1（Grade 1，高値）が確認された。

Day 156 にギラン・バレー症候群のため prednisolone が 20 mg 1 日 1 回に減量された。immunoglobulin が投与されたが，投与しても症状に変化がないことが報告された。Day 162 に神経伝導検査を実施し，持続時間，伸展，及び振幅の低下に悪化が認められたが，実際の症状は悪化していなかった。Day 166 に医師はギラン・バレー症候群の原因はサイトメガロウイルス感染が疑われるとし，ギラン・バレー症候群の原因は GVHD ではないと判断した。Day 173 に 2 回目の貧血は消失と判断された。ギラン・バレー症候群が 14 日以上継続したため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 176（[redacted]）であった。

＊ Day 182 に神経学的検査が完了した。＊ Day 183 に日常生活動作が改善し，被験者は退院した。

＊ Day 184 にギラン・バレー症候群は Grade 2 に改善し，その後，＊ Day 264 に Grade 1 に改善した。両手足にわずかな不快感が認められたが，日常生活に支障はないことが報告され，医師は症状が安定したと判断した。データカットオフ（2019 年 7 月 25 日）時点でギラン・バレー症候群及び白血球減少症は未消失で，prednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，ギラン・バレー症候群は RUX，prednisolone 及び tacrolimus のいずれか又はすべてと関連ありと判断した。ギラン・バレー症候群の原因は感染性疾患が疑われ，GVHD も原因として疑われたが，治験治療との関連を否定しきれなかった。貧血（2 回），血小板減少症（1 回目及び 2 回目），及び白血球減少症は RUX，又は prednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。血小板減少症（3 回目）は RUX と関連ありと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 134.0-176.0 g/L)	Platelet count (RR: 130.00-370.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 3.90-9.80 × 10^9/L)
[redacted]	−1	80.0 (L) (G-2)	41.00 (L) (G-3)	7.10
[redacted]	2	89.0 (L) (G-2)	45.00 (L) (G-3)	7.40
[redacted]	9	91.0 (L) (G-2)	34.00 (L) (G-3)	8.70
[redacted]	12	72.0 (L) (G-3)	16.00 (L) (G-4)	-
[redacted]	15	89.0 (L) (G-2)	24.00 (L) (G-4)	4.80
[redacted]	18	66.0 (L) (G-3)	11.00 (L) (G-4)	-
[redacted]	23	76.0 (L) (G-3)	10.00 (L) (G-4)	1.70 (L) (G-3)
[redacted]	26	-	17.00 (L) (G-4)	-
[redacted]	29	87.0 (L) (G-2)	16.00 (L) (G-4)	2.00 (L) (G-2)
[redacted]	36	67.0 (L) (G-3)	14.00 (L) (G-4)	1.50 (L) (G-3)
[redacted]	43	73.0 (L) (G-3)	14.00 (L) (G-4)	1.50 (L) (G-3)
[redacted]	50	82.0 (L) (G-2)	12.00 (L) (G-4)	1.90 (L) (G-3)
[redacted]	57	68.0 (L) (G-3)	21.00 (L) (G-4)	1.50 (L) (G-3)
[redacted]	85	80.0 (L) (G-2)	34.00 (L) (G-3)	3.00 (L) (G-1)
[redacted]	113	75.0 (L) (G-3)	38.00 (L) (G-3)	5.50
[redacted]	141	77.0 (L) (G-3)	47.00 (L) (G-3)	5.60
[redacted]	176	88.0 (L) (G-2)	26.00 (L) (G-3)	4.90
[redacted]	208	85.0 (L) (G-2)	62.00 (L) (G-2)	10.40 (H)

H: High, L: Low, G: Grade, (-) NR: Not reported

5.3.2 クロスオーバー群

被験者 C2301-[redacted]– 重篤な有害事象（イレウス），AESI（貧血，血小板減少症）

投与群：BAT 群［MSC（120000000 細胞週 2 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 0），及び上部消化管（ステージ 0）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群，生着症候群，痔核，及び低血糖であった。合併症は，末梢性ニューロパチー，全身性浮腫，及びサイトメガロウイルス検査陽性（いずれも Grade 1），脂質異常症，糖尿病，及び高血圧（いずれも Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，methylprednisolone，prednisolone，及び tacrolimus であった。併用薬は，insulin aspart，insulin glargine，letermovir，nifedipine，furosemide，及び atorvastatin であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（MSC）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，ヘモグロビン 96 g/L（Grade 2，低値）及び血小板数 151 × 10^9/L（Grade 1，低値）であった。

Day 5 に医師の判断により methylprednisolone の投与が prednisolone に切り換えられた。Day 11 に血小板減少症（Grade 2，血小板数を下表に示す）が認められた。被験者は効果不十分のため BAT から RUX へクロスオーバーされ，BAT の最終投与日は Day 26（[redacted]）であった。また，Day 26 に腸型移植関連の微小血管症（移植合併症，Grade 3）が認められた。

Day 32 に医師の判断により prednisolone の投与が methylprednisolone に切り換えられた。Day 33，RUX を初回投与された。また，Day 33 に血小板減少症が Grade 3 に悪化した。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。不特定の有害事象のため tacrolimus の投与が中止され，最終投与日は Day 39 であった。Day 54～Day 129 に合計 230 単位の血小板が輸血された。Day 58 に医師の判断により methylprednisolone の投与が prednisolone に戻された。

Day 68 に原疾患の再発が認められた。

Day 71 に貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められ，2 単位の赤血球が輸血された。Day 75 のヘモグロビンは 64 g/L（Grade 3，低値）であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 71～Day 115 に合計 60 単位の赤血球が輸血された。原疾患の再発のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 83（[redacted]）であった。

＊ Day 103 ，RUX の最終投与から 20 日後，骨髄異形成症候群のためドナー白血球輸注が実施された。

＊ Day 106 ，RUX の最終投与から 23 日後，大量の嘔吐及び腹部膨満のため CT スキャンが実施され，イレウス（Grade 3）が確認された。入院期間が延長された（Day 1 前から入院）。イレウスのため胃管挿入され絶食となった。＊ Day 111 に回腸結腸瘻造設及びストーマ造設が実施された。panthenol，propofol，rocuronium，hydrocortisone，sugammadex，atropine，phenylephrine，ephedrine，及び remifentanil が投与された。＊ Day 113 にストーマから排便があり，水分摂取を開始した。＊ Day 114 ，RUX の最終投与から 31 日後，血小板減少症が Grade 4 に悪化した。＊ Day 115 に血小板減少症は Grade 2 に改善した。＊ Day 118 に流動食を開始した。＊ Day 126 に小腸炎と診断され，絶食となった。＊ Day 131 に大量の嘔吐及び腹部膨満のため CT スキャンが実施され，胃管挿入された。＊ Day 132 にイレウスチューブが抜去された。

データカットオフ（2019 年 7 月 25 日）時点で血小板減少症，移植合併症，イレウス，及び貧血は未消失で，prednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，血小板減少症，貧血，及びイレウスは BAT，又は methylprednisolone/prednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 158-348 × 10^9/L)
[redacted]	−8	172.00
[redacted]	−2	156.00 (L) (G-1)
[redacted]	1	151.00 (L) (G-1)

Date of assessment	Study Day	Platelet count (RR: 158-348 × 10^9/L)
[redacted]	6	122.00 (L) (G-1)
[redacted]	13	74.00 (L) (G-2)
[redacted]	20	75.00 (L) (G-1)
[redacted]	27	68.00 (L) (G-2)
[redacted]	33	45.00 (L) (G-3)
[redacted]	41	82.00 (L) (G-1)
[redacted]	43	60.00 (L) (G-2)
[redacted]	55	56.00 (L) (G-2)
[redacted]	61	26.00 (L) (G-3)
[redacted]	68	35.00 (L) (G-3)
[redacted]	75	17.00 (L) (G-4)
[redacted]	82	27.00 (L) (G-3)
[redacted]	85	55.00 (L) (G-2)
[redacted]	114	19.00 (L) (G-4)
[redacted]	115	73.00 (L) (G-2)
[redacted]	116	83.00 (L) (G-1)

G: grade, L: low

被験者 C2301-[redacted]–重篤な有害事象（可逆性後白質脳症症候群，感染性腸炎，肝機能異常，皮下血腫），AESI（エプスタイン・バーウイルス感染 2 回，血小板数減少，好中球数減少 3 回，貧血，サイトメガロウイルス性小腸炎，感染性腸炎，白血球数減少）

投与群：BAT 群［mycophenolate mofetil（750 mg 1 日 1 回）］から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，ステロイド抵抗性急性 GVHD を発症し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に病変臓器である皮膚（ステージ 3），肝臓（ステージ 0），下部消化管（ステージ 2），及び上部消化管（ステージ 1）の評価により急性 GVHD グレード 2 と判定された。既往歴は，骨髄異形成症候群であった。合併症は，薬剤性肝損傷及び下痢（いずれも Grade 1），高血圧（Grade 2）であった。急性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus，methotrexate，及び methylprednisolone であった。併用薬は，human insulin，ursodeoxycholic acid，loperamide，及び nicardipine であった。

[redacted]（Day 1），治験治療である BAT（mycophenolate mofetil）を初回投与された。Day 1 時点で methylprednisolone 及び tacrolimus（他の急性 GVHD 治療薬）を投与中であった。Day 1 の臨床検査値は，血小板数 114 × 10^9/L（Grade 1，低値），ヘモグロビン 118 g/L（Grade 1，低値），白血球数 4.88 × 10^9/L（RR：3.30～9.40 × 10^9/L），好中球絶対数 2.83 × 10^9/L（RR：1.32～6.86 × 10^9/L），ALT 102 U/L（Grade 1，高値），AST 38 U/L（正常），GGT 70 U/L（Grade 1，高値），及び ALP 221 U/L（正常）であった。ベースラインの CMV DNA 定量は 200 未満であった。

Day 5 にエプスタイン・バーウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。感染予防のため acyclovir, letermovir，及び pentamidine が投与された。Day 11～Day 362 に合計 880 単位の血小板が輸血された。Day 29 に血小板数減少（Grade 3，血小板数を下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。

Day 35 に血小板数減少が Grade 4 に悪化し，このため mycophenolate mofetil が 500 mg（1 日総投与量／1 日 1 回）に減量された。血小板数を下表に示す。

Day 37 に白血球数減少（Grade 3）が認められた。白血球数を下表に示す。Day 48 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められた。エプスタイン・バーウイルス感染のため filgrastim 及び rituximab が投与され，rituximab の副作用予防のため dexchlorpheniramine 及び hydrocortisone が投与された。Day 54 に白血球数減少が Grade 4 に悪化した。Day 63 に貧血（Grade 3，ヘモグロビンを下表に示す）が認められた。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 65 にエプスタイン・バーウイルス感染は消失した。

効果不十分のため BAT（mycophenolate mofetil）の投与が中止され，BAT の最終投与日は Day 68（[redacted]）であった。被験者は BAT から RUX へクロスオーバーされ，Day 69（[redacted]）に RUX を初回投与された。Day 70～Day 332 に合計 32 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 76 に好中球数減少のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 83 にサイトメガロウイルス性小腸炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。foscarnet 及び loperamide が投与された。Day 83 に好中球数減少のため RUX が 5 mg 1 日 1 回にさらに減量された。

Day 84 に 2 回目のエプスタイン・バーウイルス感染（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。同日に急性 GVHD 及びサイトメガロウイルス感染のため生検が実施された（結果の報告なし）。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。2 回目のエプスタイン・バーウイルス感染のため rituximab が投与され，rituximab の副作用予防のため dexchlorpheniramine 及び hydrocortisone が投与された。Day 86 に投与量ミスのため RUX が 5 mg 1 日 2 回に増量された。Day 87 に医師の判断により RUX の投与が中断され，Day 88 に治験実施計画書に従って 5 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。

Day 89 に好中球数減少が Grade 4 に悪化した。Day 90 に好中球数減少のため RUX の投与が中断された。filgrastim が投与された。Day 98 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 121 にサイトメガロウイルス性小腸炎のため Clostridium butyricum が投与され，2 回目のエプスタイン・バーウイルス感染は消失した。

Day 131 に肝機能異常（Grade 1，肝機能検査の結果を下表に示す）が認められた。肝障害のため ammonium glycyrrhizinate-glycine-dl-methionin が投与された。

Day 142 に可逆性後白質脳症症候群及び可逆性脳血管収縮症候群（いずれも Grade 3）が認められた。強直性痙攣が発現したが，3～4 分間で消失した（発現日不明）。左上肢に紫斑が認められ

た。意識消失が認められ，強直性痙攣が認められた（発現日不明）。CT スキャンで頭頂葉及び後頭葉の両側に散在する低密度領域が確認された。低密度領域が明らかになり，右前頭葉に新たな低密度領域が確認された。MRI で頭頂葉及び後頭葉の両側に T2WI とフレア画像に高信号強度領域が示された。治験治療に対する変更はなかったが，Day 143 に可逆性後白質脳症症候群のため tacrolimus の投与が中断された。tacrolimus の投与は再開されず，最終投与日は Day 142 であった。diazepam，levetiracetam，及び verapamil が投与された。

Day 143 に背部痛（Grade 2）が認められた。loxoprofen が局所投与された。同日に被験者の意識は改善し，痙攣の徴候は認められなかった。Day 147 の神経学的所見は正常であった。MRI では，高信号強度領域の改善が確認された。Day 148 の脳波は正常であった。Day 155 の神経学的所見は正常で，MRI では浮腫病変がほぼ消失したことが確認された。Day 160 にサイトメガロウイルス性小腸炎は消失した。Day 160 に血小板数減少及び好中球数減少のため RUX の投与が中断された。

Day 161 に非特異的小腸炎（小腸炎，Grade 2）が認められた。Clostridium butyricum の投与が継続された。同日に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 169 に血小板数減少及び好中球数減少のため RUX の投与が再び中断され，Day 171 に 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 181 に背部痛は消失した。Day 188 に血小板数減少及び好中球数減少のため RUX の投与が再び中断された。

Day 195 に可逆性後白質脳症症候群及び可逆性脳血管収縮症候群は消失と判断された。Day 198 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 213 に血小板数減少及び好中球数減少のため RUX の投与が再び中断され，Day 218 に 5 mg 1 日 1 回で再開された。Day 229 に好中球数減少及び白血球数減少は消失と判断された。

Day 251 に感染性腸炎（CTCAE Grade 3，感染症重症度 Grade 2）が認められた。同日の白血球数は 11.84 mL（高値），好中球絶対数は 7.49 mL（高値），CRP は 0.67 mg/dL（高値），プロカルシトニンは 0.36 ng/mL（RR：0.5 ng/mL 未満），体温は 38.4°C であった。治験治療及び他の急性 GVHD 治療薬に対する変更はなかった。Day 267 に被験者は入院し，血小板数減少（65×10^9/L, Grade 2，低値）のため RUX の投与が中断された。Day 268 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。levofloxacin，garenoxacin，及び carbohydrates-potassium chloride-sodium が投与された。Day 273 に被験者は退院した。Day 281 に血小板数減少のため RUX の投与が中断され，Day 288 に再開された。Day 287 の血小板数は 59×10^9/L（Grade 2，低値）であった。Day 295 に血小板数減少のため RUX の投与が中断された。Day 301 に感染性腸炎は消失した。Day 323 に RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回で再開された。

Day 325 に外傷性皮下血腫（Grade 2）が認められ，頭部 CT スキャンが実施された。Day 326 に被験者は入院した。Day 328 に皮下血腫のため RUX の投与が中断された。Day 332 に貧血は Grade 2 に改善した。

Day 334 に 2 回目の好中球数減少（Grade 3）が認められ，好中球絶対数は 0.77 × 10^9/L（Grade 3, 低値）であった。Day 335 に血腫除去術（左肢背面の血腫除去，ヘモグロビンの報告なし）が実施された。filgrastim が投与された。Day 343 に 2 回目の好中球数減少は消失した。Day 363 にデブリードマン及び血腫除去後の植皮が実施され，alprostadil，trafermin，fentanyl，paracetamol，buprenorphine，及び Sennoside A+B が投与された。

Day 378 に肝機能異常が Grade 3 に悪化し，入院期間が延長された。ammonium glycyrrhizinate-glycine-dl-methionin が投与された。Day 380 に皮下血腫は消失した。

Day 380 に 3 回目の好中球数減少（Grade 3）が認められた。filgrastim が投与された。Day 385 に被験者は退院した。Day 390 に 3 回目の好中球数減少は消失した。

データカットオフ（2020 年 1 月 6 日）時点で貧血，小腸炎，血小板数減少，及び肝機能異常は未消失であった。また，RUX の投与は中断されたままで，methylprednisolone を投与中であった。

治験担当医師は，貧血，好中球数減少（1 回目），血小板数減少，及び白血球数減少は BAT 及び RUX と関連ありと判断した。サイトメガロウイルス性小腸炎，感染性腸炎，エプスタイン・バーウイルス感染（2 回），肝機能異常，皮下血腫，及び好中球数減少（2 回目及び 3 回目）は RUX，又は methylprednisolone 及び tacrolimus のいずれとも関連なしと判断した。可逆性後白質脳症症候群は methylprednisolone 及び tacrolimus と関連ありと判断した。

臨床検査値

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 120.0-150.0 g/L)	Platelet count (RR: 130.00-320.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 3.30-9.40 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.32-6.86 × 10^9/L)
[redacted]	−3	116.0 (L) (G-1)	95.00 (L) (G-1)	4.02	2.89
[redacted]	1	118.0 (L) (G-1)	114.00 (L) (G-1)	4.88	2.83
[redacted]	8	127.0	119.00 (L) (G-1)	10.83 (H)	9.29
[redacted]	15	84.0 (L) (G-2)	87.00 (L) (G-1)	5.52	4.91
[redacted]	22	98.0 (L) (G-2)	73.00 (L) (G-2)	3.64	2.98
[redacted]	29	122.0	49.00 (L) (G-3)	3.01 (L) (G-1)	2.62
[redacted]	35	-	24.00 (L) (G-4)	-	-
[redacted]	36	126.0	25.00 (L) (G-3)	4.71	4.05
[redacted]	37	-	-	1.92 (L) (G-3)	-
[redacted]	43	115.0 (L) (G-1)	59.00 (L) (G-2)	1.45 (L) (G-3)	1.04 (G-2)
[redacted]	50	108.0 (L) (G-1)	44.00 (L) (G-3)	1.60 (L) (G-3)	1.18 (G-2)
[redacted]	54	-	-	0.96 (L) (G-4)	
[redacted]	58	83.0 (L) (G-2)	28.00 (L) (G-3)	1.18 (L) (G-3)	0.87 (G-3)
[redacted]	63	78.0 (L) (G-3)	-	-	-
[redacted]	69	78.0 (L) (G-3)	25.00 (L) (G-3)	1.18 (L) (G-3)	0.84 (G-3)
[redacted]	76	71.0 (L) (G-3)	30.00 (L) (G-3)	0.76 (L) (G-4)	0.55 (G-3)
[redacted]	76	-	-	-	0.61 (L) (G-3)
[redacted]	83	85.0 (L) (G-2)	37.00 (L) (G-3)	1.62 (L) (G-3)	1.18 (G-2)
[redacted]	84	-	-	-	0.65 (L) (G-3)
[redacted]	88	-	18.00 (L) (G-4)	-	-
[redacted]	89	-	-	-	0.45 (L) (G-4)

Date of assessment	Study Day	Hemoglobin (RR: 120.0-150.0 g/L)	Platelet count (RR: 130.00-320.00 × 10^9/L)	WBC count (RR: 3.30-9.40 × 10^9/L)	ANC (RR: 1.32-6.86 × 10^9/L)
[redacted]	90	69.0 (L) (G-3)	20.00 (L) (G-4)	1.30 (L) (G-3)	0.70 (G-3)
[redacted]	97	97.0 (L) (G-2)	24.00 (L) (G-4)	4.36	2.75
[redacted]	104	83.0 (L) (G-2)	55.00 (L) (G-2)	3.81	2.97
[redacted]	111	88.0 (L) (G-2)	24.00 (L) (G-4)	1.74 (L) (G-3)	1.11 (G-2)
[redacted]	118	94.0 (L) (G-2)	32.00 (L) (G-3)	1.73 (L) (G-3)	1.14 (G-2)
[redacted]	125	77.0 (L) (G-3)	40.00 (L) (G-3)	1.43 (L) (G-3)	1.13 (G-2)
[redacted]	153	83.0 (L) (G-2)	42.00 (L) (G-3)	2.14 (L) (G-2)	1.54
[redacted]	181	81.0 (L) (G-2)	47.00 (L) (G-3)	4.19	3.06
[redacted]	209	93.0 (L) (G-2)	69.00 (L) (G-2)	3.81	2.40
[redacted]	229	-	-	-	19.40 (H)
[redacted]	237	86.0 (L) (G-2)	45.00 (L) (G-3)	6.94	5.21
[redacted]	266	-	18.00 (L) (G-4)	-	-
[redacted]	267	-	65.00 (L) (G-2)	-	-
[redacted]	280	-	18.00 (L) (G-4)	-	-
[redacted]	287	78.0 (L) (G-3)	59.00 (L) (G-2)	3.62	1.99
[redacted]	287	-	59.00 (L) (G-2)	-	-
[redacted]	294	-	18.00 (L) (G-4)	-	-
[redacted]	322	-	25.00 (L) (G-3)	-	-
[redacted]	334	-	-	-	0.77 (L) (G-3)
[redacted]	343	-	-	-	3.88
[redacted]	351	92.0 (L) (G-2)	53.00 (L) (G-2)	4.29	2.27
[redacted]	380	-	-	-	0.99 (L) (G-3)
[redacted]	390	-	-	-	1.30 (L) (G-2)
[redacted]	397	104.0 (L) (G-1)	36.00 (L) (G-3)	4.29	1.97

L: low, G: Grade, H: High, (-): Blank field-Not Reported

臨床検査値（肝機能）

Date of assessment	Study Day	Total Bilirubin (RR: 3.4-20.5 µmol/L)	AST (RR: 0.0-40.0 U/L)	ALT (RR: 0.0-40.0 U/L)	GGT (RR: 8.0-51.0 U/L)	ALP (RR: 134.0-359.0 U/L)
[redacted]	−3	5.1	37.0	80.0 (H) (G1)	63.0 (H) (G1)	289.0
[redacted]	1	5.1	38.0	102.0 (H) (G1)	70.0 (H) (G1)	221.0
[redacted]	8	5.1	41.0 (H) (G1)	112.0 (H) (G1)	82.0 (H) (G1)	252.0
[redacted]	15	6.8	69.0 (H) (G1)	111.0 (H) (G1)	70.0 (H) (G1)	237.0
[redacted]	22	6.8	37.0	127.0 (H) (G2)	71.0 (H) (G1)	282.0
[redacted]	29	10.3	57.0 (H) (G1)	231.0 (H) (G3)	75.0 (H) (G1)	271.0
[redacted]	36	15.4	63.0 (H) (G1)	182.0 (H) (G2)	82.0 (H) (G1)	283.0
[redacted]	43	10.3	38.0	73.0 (H) (G1)	83.0 (H) (G1)	292.0
[redacted]	50	5.1	41.0 (H) (G1)	81.0 (H) (G1)	114.0 (H) (G1)	350.0
[redacted]	58	5.1	29.0	60.0 (H) (G1)	108.0 (H) (G1)	319.0
[redacted]	69	5.1	24.0	39.0	98.0 (H) (G1)	427.0 (H) (G1)
[redacted]	76	3.4	28.0	30.0	74.0 (H) (G1)	355.0
[redacted]	83	3.4	30.0	34.0	115.0 (H) (G1)	486.0 (H) (G1)
[redacted]	86	-	-	-	-	-
[redacted]	90	6.8	23.0	21.0	131.0 (H) (G2)	374.0 (H) (G1)
[redacted]	97	6.8	21.0	17.0	112.0 (H) (G1)	343.0

Date of assessment	Study Day	Total Bilirubin (RR: 3.4-20.5 µmol/L)	AST (RR: 0.0-40.0 U/L)	ALT (RR: 0.0-40.0 U/L)	GGT (RR: 8.0-51.0 U/L)	ALP (RR: 134.0-359.0 U/L)
[redacted]	104	5.1	20.0	23.0	88.0 (H) (G1)	253.0
[redacted]	111	5.1	20.0	37.0	62.0 (H) (G1)	214.0
[redacted]	117	-	-	-	-	-
[redacted]	118	5.1	29.0	55.0 (H) (G1)	61.0 (H) (G1)	217.0
[redacted]	125	5.1	31.0	56.0 (H) (G1)	58.0 (H) (G1)	216.0
[redacted]	153	5.1	34.0	49.0 (H) (G1)	186.0 (H) (G2)	492.0 (H) (G1)
[redacted]	166	-	-			
[redacted]	181	6.8	39.0	54.0 (H) (G1)	169.0 (H) (G2)	631.0 (H) (G1)
[redacted]	203	-	-			
[redacted]	209	6.8	31.0	60.0 (H) (G1)	167.0 (H) (G2)	505.0 (H) (G1)
[redacted]	222	-	-			
[redacted]	237	8.6	29.0	64.0 (H) (G1)	135.0 (H) (G2)	584.0 (H) (G1)
[redacted]	287	6.8	25.0	41.0 (H) (G1)	73.0 (H) (G1)	378.0 (H) (G1)
[redacted]	351	5.1	23.0	48.0 (H) (G1)	151.0 (H) (G2)	475.0 (H) (G1)
[redacted]	378	-	58.0 (H) (G1)	120.0 (H) (G1)	246.0 (H) (G2)	477.0 (H) (G1)
[redacted]	397	8.6	127.0 (H) (G2)	192.0 (H) (G2)	1304.0 (H) (G4)	1112.0 (H) (G2)

G: Grade, H: High, (-): Blank field-Not Reported

5.4 D2301 試験（死亡）

5.4.1 RUX 群

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（シュードモナス性敗血症），重篤な有害事象（気管支肺アスペルギルス症，下気道感染 2 回，シュードモナス性敗血症，2 回目の真菌感染），AESI（肺炎，気管支肺アスペルギルス症，下気道感染 2 回，シュードモナス性敗血症，好中球数減少，2 回目の真菌感染）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 32%であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，静脈閉塞性疾患であった。合併症は，喘息であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，folic acid，valaciclovir，carmellose，pantoprazole，phenoxymethylpenicillin，colecalciferol，Bactrim，vitamin D，seretide，dexamethasone，calcium，pilocarpine，cyclosporine，及び prednisolone（25 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 8.9×10^9/L（RR：4.0～11.0×10^9/L），好中球絶対数は 7.3×10^9/L（RR：2.0～7.5×10^9/L），リンパ球絶対数は 0.7×10^9/L（Grade 2，RR：1.5～4.0×10^9/L），血小板数は 111×10^9/L（Grade 1，RR：150～400×10^9/L），体温は 36.4°C であった。

Day 29～Day 120 に 1 回目の真菌感染（Grade 1）が発現した。

Day 30 に肺炎（Grade 3）と診断され，胸部 CT で多数の空洞性肺結節に伴う著明な幅の変化が確認された。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 33 に肺炎は消失した。

Day 34 に気管支肺アスペルギルス症（Grade 3）のため被験者は入院した。Day 35 に気管支肺アスペルギルス症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。voriconazole，penicillin，及び amoxicillin が投与された。Day 40 に被験者は退院した。Day 41 に気管支肺アスペルギルス症は消失した。白血球数は 6×10^9/L，好中球数は 4.6×10^9/L（RR：2～8×10^9/L），血小板数は 147×10^9/L（低値）であった。Day 121 に RUX が規定された用法・用量である 10 mg 1 日 2 回に増量された。＊ Month 4頃（日付不明）に呼吸障害（Grade 1）が認められた。

Day 169 の喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa* が確認された。Day 173 に 1 回目の下気道感染（Grade 2）のため被験者は入院し，体温は 39°C であった。Day 174 の喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa* が再び確認された。心拍数は 177 bpm で頻脈が認められ，酸素飽和度は 88%であった。RUX の投与に対する変更はなかった。酸素療法が実施され，gentamicin 及び bromhexine が投与された。Day 181 に被験者は退院した。Day 187 の胸部 CT で肺に多数の空洞性病変（病変の拡大）が確認された。Day 194 に 1 回目の下気道感染は消失した。Day 196 の白血球数は 2.4×10^9/L（Grade 2），好中球数は 1.5×10^9/L（Grade 1），リンパ球絶対数は 0.7×10^9/L（Grade 2）であった。

Day 202 にシュードモナス性敗血症及び 2 回目の下気道感染（いずれも Grade 3）のため被験者は入院した。喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa*，血液培養でシュードモナス性菌血症が確認された。被験者は疲労を訴えた。好中球数は 0.9×10^9/L（Grade 3），白血球数は 2.0×10^9/L（Grade 2）であった。Day 203 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められた。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 222 の胸部 X 線で両肺上葉に多数の大きな空洞性病変と肺門周囲に分布する空洞性病変（肺上葉よりも小さい病変）が確認された。Day 223 の胸部 X 線で両肺中部～上部の広範囲にわずかな厚壁嚢胞が確認された。gentamicin 及び bromhexine の投与が継続され，filgrastim，piperacillin，tazobactam，ciprofloxacin，sodium chloride，meropenem，tobramycin，及び phenoxymethylpenicillin が投与された。また，酸素療法が実施された。Day 224 に 2 回目の真菌感染（Grade 3）が発現した。気管支肺胞洗浄液の培養で *Pseudomonas aeruginosa* が多量に検出され，PCR 検査で *Aspergillus* に特異的な DNA が検出された。被験者は集中治療室に移され，高流量酸素療法を受けた。RUX の投与に対する変更はなかった。amphotericin B が投与された。Day 225 の胸部 X 線で両肺上葉及び右肺門周囲部に多数の厚壁空洞性病変が確認され，右下の領域で斑状に不透明度の増加が認められた。

Day 226 にシュードモナス性敗血症が Grade 4 に悪化し，シュードモナス性敗血症及び医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 227 に高炭酸ガス血症が認められ，酸素必要量を増やすため高流量酸素療法が再び実施された。シュードモナス性敗血症は悪化し続け，2 型呼吸不全となった。Day 228 の胸部 X 線で右肺下葉に小さな空洞性病変が新たに確認された。

Day 230 にシュードモナス性敗血症により被験者は死亡し，RUX の最終投与日は同日（[redacted]）であった。

死亡時点で呼吸障害，好中球数減少，2 回目の下気道感染，及び 2 回目の真菌感染は未消失であった。

治験担当医師は，下気道感染（2 回目）は RUX と関連ありと判断した。シュードモナス性敗血症，下気道感染（1 回目），真菌感染（2 回目），肺炎，気管支肺アスペルギルス症，及び好中球数減少は RUX と関連なしと判断した。気管支肺アスペルギルス症は prednisolone と関連ありと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：中毒性表皮壊死融解症），重篤な有害事象（中毒性表皮壊死融解症），投与中止に至った有害事象（中毒性表皮壊死融解症），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Unknown Race

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの皮膚の慢性 GVHD 評価で皮膚及び／又は関節硬化のスコアは 3，皮膚所見のスコアは 0，%BSA のスコアは 3（>50% BSA）であった。原疾患は非ホジキンリンパ腫であった。既往歴は，急性 GVHD 及び静脈血栓症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，cyclosporine，tacrolimus，valaciclovir，ursodeoxycholic acid，posaconazole，valganciclovir，及び prednisone（100 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の血小板数は 159 × 10^9/L（RR：150 ～500 × 10^9/L）であった。

Day 8 に皮膚剥離（skin detachment），全身状態の変化，皮膚疼痛，皮膚剥離（cutaneous abruption），及び高体温症が認められた。Day 9 にライエル症候群（中毒性表皮壊死融解症，Grade 4）のため被験者は入院した。中毒性表皮壊死融解症のため prednisone が 80 mg 1 日 1 回に減量され，RUX の投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 9（[redacted]）であった。vancomycin 及び polyvalent immunoglobulin が投与された。＊ Day 10 に発熱（Grade 2，体温の報告なし）が認められ，中毒性表皮壊死融解症のため prednisone が 60 mg 1 日 1 回にさらに減量された。発現日に発熱は消失した。＊ Day 12 に被験者は集中治療室に移された。翌日の 2 回目の免疫蛍光検査では皮膚毒性か GVHD によるものか診断できなかった。

＊ Day 13 ，RUX の最終投与から 4 日後，血小板数減少（Grade 4，8 × 10^9/L）が認められた。同日に慢性 GVHD に起因する中毒性表皮壊死融解症の悪化により被験者は死亡した。

治験担当医師は，中毒性表皮壊死融解症は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎），重篤な有害事象（口腔カンジダ症，全身性感染，四肢痛，肺炎），投与中止に至った有害事象（肺炎），AESI（肺炎，全身性感染，血小板数減少，貧血，細菌性敗血症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に組入れ時の重症度が中等症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの慢性 GVHD 評価で全粘膜の変化のスコアは 1，肺の評価で肺症状のスコアは 0，%FEV_1 は 122.1%であった。原疾患は非ホジキンリンパ腫であった。既往歴は，急性 GVHD，扁平上皮癌，深部静脈血栓症，頚静脈血栓症，皮膚炎，胆嚢炎，水腫性胆嚢炎，全身性強直性間代性発作，及び脂肪腫であった。合併症は，末梢性浮腫，頭痛，椎間板突出，及びてんかんであった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，citalopram，lamotrigine，clobazam，levetiracetam，colecalciferol，aciclovir，hydromorphone，torasemide，Bactrim，cyclosporine，及び prednisolone（70 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 15.0 × 10^9/L（高値，RR：3.8～9.8 × 10^9/L），好中球絶対数は 10.89 × 10^9/L（高値，RR：1.80～7.55 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 2.95 × 10^9/L（RR：1.50～4.00 × 10^9/L），血小板数は 128 × 10^9/L（Grade 1，RR：150～400 × 10^9/L），ヘモグロビンは 140.2 g/L（RR：138.6～195.0 g/L）であった。

Day 37 に口腔カンジダ症（Grade 2）のため食事を摂取できず，被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。fluconazole 及び lidocaine が投与された。Day 40 に口腔カンジダ症は消失し，被験者は退院した。

Day 49 に発熱が認められ，原因不明の全身性感染（Grade 3）のため被験者は入院した。同日に両下肢に疼痛症候群（四肢痛，Grade 3）も認められた。翌日の CRP は 41.3 mg/L（Grade 2，RR：0～5 mg/L）であった。RUX の投与に対する変更はなかった。levofloxacin，tramadol，metamizole，及び droperidol が投与された。Day 54 に全身性感染は消失し，被験者は退院した。Day 55 に四肢痛は Grade 2 に改善し，Day 63 に Grade 3 に再び悪化した。Day 64 に関節痛も認められ，四肢痛の悪化のため被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。hydromorphone が投与された。Day 66 に被験者は退院した。

Day 77 に肺炎（Grade 4）と診断された。Day 78 に被験者は集中治療室に入院した。同日の唾液培養で B 型インフルエンザウイルスが検出され，CRP は 187（Grade 3，単位の報告なし）であった。CT スキャンで非定型肺浸潤が確認された。肺炎のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 79（[redacted]）であった。piperacillin，tazobactam，voriconazole，oseltamivir，salbutamol，ipratropium，及び meropenem が投与された。

＊ Day 79 [redacted] に血小板数減少（Grade 3，臨床検査値の報告なし）が認められ，好中球絶対数は 1.71 × 10^9/L（低値），リンパ球絶対数は 1.03 × 10^9/L（Grade 1）であった。＊ Day 81 [redacted]，RUX の最終投与から 2 日後，アスペルギルス感染（Grade 2）及び貧血（Grade 3，ヘモグロビン

の報告なし）が認められた。8 単位の赤血球濃厚液及び 1 単位の血小板が輸血され，posaconazole が投与された。＊ Day 82 ，RUX の最終投与から 3 日後，血小板数減少は消失した（臨床検査値の報告なし）。＊ Day 83 ，RUX の最終投与から 4 日後，グラム陽性球菌敗血症（細菌性敗血症，Grade 3）が発現し，norepinephrine 及び meropenem が投与された。CT スキャンで進行性の非定型肺浸潤が確認された。＊Day85 に X 線で低濃度勾配の両側肺底部の浸潤影が確認された。＊ Day 86 からその浸潤影の新たな増大が確認された。また，換気パラメータを調整したにもかかわらず，肺浸潤の進行及び呼吸不全が画像で確認された。

＊Day87 の X 線で確認された肺浸潤は，＊Day85 の X 線の結果と比較して変化がみられなかった。

＊ Day 88 ，RUX の最終投与から 9 日後，慢性 GVHD の治療に起因する肺炎により被験者は死亡した。死亡時点で四肢痛，アスペルギルス感染，貧血，及び細菌性敗血症は未消失であった。

治験担当医師は，肺炎は RUX/cyclosporine/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。口腔カンジダ症，全身性感染，四肢痛，血小板数減少，貧血，及び細菌性敗血症は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：頭蓋内出血），重篤な有害事象（肺炎，2 回目の血小板減少症，頭蓋内出血），投与中止に至った有害事象（頭蓋内出血，2 回目の血小板減少症），AESI（貧血，頭蓋内出血，肺炎，2 回目の血小板減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が中等症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 0，%FEV_1 は 76.37%であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，benzylpenicillin，aciclovir，Bactrim，pantoprazole，lekovit CA，folic acid，及び prednisolone（10 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −25）～Day 1 に 1 回目の血小板減少症（Grade 2）が発現し，血小板数は 64×10^9/L（Grade 2）～108×10^9/L（Grade 1）の範囲であった。[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 6.5×10^9/L（RR：4.0～10.0×10^9/L），好中球絶対数は 3.18×10^9/L（RR：1.60～8.00×10^9/L），血小板数は 211×10^9/L（RR：150～410×10^9/L），ヘモグロビンは 99 g/L（Grade 2，RR：120～150 g/L）であった。

Day 141 に咳嗽（Grade 1）が認められ，Bro-zedex，azithromycin，及び amoxicillin-clavulanic acid が投与された。Day 145 に貧血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が認められ，ビタミン B 複合剤及び biological therapies B-dose が投与された。Day 173 に貧血は Grade 3（73 g/L）に悪化した。RUX の投与に対する変更はなかった。ビタミン B 複合剤の投与は継続され，epargriseovit

が投与された。Day 229 に貧血は Grade 1（ヘモグロビンの報告なし）に改善した。ビタミン B 複合剤の投与は継続された。

Day 272 に胸部 CT で気道感染（Grade 2）が確認された。oseltamivir 及び doxycycline が投与された。Day 286 に咳嗽，全身脱力，及び息切れが発現し，胸部 CT で両肺葉のすべての区域の亜区域及び胸膜下領域に結節性及び間質性を示唆する陰影が認められ，両肺に微小な胸水を伴っていたことから肺炎（Grade 3）と診断され，被験者は入院した。心エコーで駆出率 60%及び軽度の僧帽弁前尖逸脱が確認された。白血球数は 5.20×10^9/L（正常），好中球絶対数は 3.08×10^9/L（正常）であった。Day 288 に肺炎のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。同日のヘモグロビンは 7.1（低値，単位の報告なし）であった。primaxin，clarithromycin，及び Bactrim が投与され，輸血が実施された。Day 292 に肺炎は消失し，被験者は退院した。白血球数は 3.1×10^9/L（Grade 1），ヘモグロビンは 98 g/L（Grade 2）であった。

Day 299 に重度の便秘のため緩下薬及び浣腸薬が投与された。その後，Day 300 の早朝から意識変容及び傾眠状態の悪化が認められ，ゆるい便が複数回認められた。Day 300 に昏迷，重度の脱力，皮膚冷湿，下痢，全身脱力，及び痙攣発作により被験者は入院し，脳の CT で左頭蓋内出血（Grade 3）と診断された。脳の MRI 静脈造影で左前頭部に複数の実質内出血（7.4 × 5.2 × 5.0 cm）が確認され，このため正中線が右側へ 16 mm 偏位して完全閉塞していることを確認した。また，CT スキャンの所見と比較して出血範囲が拡大していた。肝酵素異常を伴う 2 回目の血小板減少症（Grade 4，0.024 L［RR：1.5～4.1 L］，低値）も発現した。ヘモグロビンは 7.63 mmol（低値），プロトロンビン時間は 12.3 sec（正常），活性化部分トロンボプラスチン時間は 25.8 sec（低値）であった。重度の脱水及び意識消失が認められた。重度の脱水は浸透圧性下痢に続発したものであった。静脈虚脱が認められ，静脈穿刺が困難であった。被験者は集中治療室に移され，緊急挿管された。限局性の神経脱落を伴う 2 回の全身性強直性間代性発作が発現したため，緊急に神経画像検査を実施した。その結果，広範囲の実質内出血が確認され，3 つの大脳皮質領域で正中線が 16 mm 偏位していた。また，中等度のくも膜下出血を確認した。被験者は換気補助を必要とし，中枢神経系の機能低下が持続した。緊急に神経外科へ照会した結果，現在の臨床症状及び血小板減少症のため，手術による治療は推奨されなかった。Day 300 に頭蓋内出血及び 2 回目の血小板減少症のため RUX の投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 299（[redacted]）であった。levetiracetam，fosphenytoin，mannitol，Bactrim，及び meropenem が投与され，新鮮凍結血漿，単一ドナーの血小板，及びランダムドナーの血小板が輸血された。被験者に改善の徴候はみられず，グラスゴー昏睡尺度のスコアは低下した。被験者は徐々に心停止を伴う難治性ショックを発現し，大規模な心肺蘇生法が実施されたが，奏効しなかった。＊ Day 301 ，RUX の最終投与から 2 日後，慢性 GVHD の治療に起因する頭蓋内出血の悪化により被験者は死亡した。

死亡時点で咳嗽，貧血，及び気道感染は軽快で，2 回目の血小板減少症は未消失であった。

治験担当医師は，頭蓋内出血及び血小板減少症（2 回目）は RUX と関連ありと判断した。貧血は RUX と関連なしと判断した。肺炎は RUX/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：急性呼吸窮迫症候群），重篤な有害事象（急性呼吸窮迫症候群，帯状疱疹），AESI（1 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，1 回目の貧血，好中球減少症 2 回，白血球減少症 4 回，帯状疱疹，リンパ球減少症 4 回，血小板減少症，肺臓炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：1[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。病期分類時の肝臓の慢性 GVHD 評価で肝臓のスコアは 1 であった。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 45%であった。原疾患は急性リンパ芽球性白血病であった。既往歴は，高血糖，真菌性気道感染，及び中枢神経系真菌感染であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，posaconazole，omeprazole，ursodeoxycholic acid，azithromycin，paracetamol，aciclovir，Bactrim，levetiracetam，tocopherol，及び prednisone（25 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day −4）に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 4）が認められ，GGT は 924 U/L（RR：10～50 U/L）であった。ALT は 160 U/L（Grade 2，RR：5～35 U/L），AST は 94 U/L（Grade 2，RR：8～30 U/L），ALP は 364 U/L（Grade 2，RR：35～104 U/L）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。AST は 121 U/L（Grade 2），ALT は 222 U/L（Grade 3），GGT は 1163 U/L（Grade 4），ヘモグロビンは 158 g/L（RR：120～160 g/L），血小板数は 128 × 10^9/L（Grade 1，RR：140～450 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.79 × 10^9/L（Grade 2，RR：1.00～4.00 × 10^9/L），白血球数は 6.15 × 10^9/L（RR：4.00～10.00 × 10^9/L），好中球絶対数は 4.74 × 10^9/L（RR：1.50～8.00 × 10^9/L）であった。同日にアルカリホスファターゼ増加（Grade 2，353 U/L）が認められた。

Day 4 に血小板減少症（Grade 2，血小板数の報告なし）が発現した。Day 8 に血小板減少症は Grade 1（76 × 10^9/L）に改善し，1 回目のリンパ球減少症（Grade 2，リンパ球絶対数 0.52× 10^9/L）及び 1 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3，220 U/L）が発現した。ALT は 338 U/L（Grade 3），GGT は 1693 U/L（Grade 4），ALP は 285 U/L（Grade 2）であった。白血球数は 5.20 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 4.31 × 10^9/L（正常）であった。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 11 に 1 回目のリンパ球減少症は Grade 1（リンパ球絶対数の報告なし）に改善したが，Day 14 にリンパ球絶対数が 0.62 × 10^9/L になり Grade 3 に悪化した。Day 14 に血小板減少症は Grade 2（血小板数 66 × 10^9/L）に悪化し，1 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1

（84 U/L）に改善した。Day 14 に医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 21 に 1 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアルカリホスファターゼ増加は消失した（臨床検査値の報告なし）。Day 28～Day 124 に血小板減少症が発現し，Grade 1～Grade 4 の間で変動した。血小板数は 16～57 × 10^9/L の範囲であった。治療は報告されなかった。

Day 30～Day 72 に 1 回目の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められ，Grade 2～Grade 4 の間で変動した。GGT は 569～579 U/L の範囲であった。Day 65 に 1 回目のリンパ球減少症は Grade 1（リンパ球絶対数の報告なし）に改善した。Day 65～Day 86 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ，Grade 1～Grade 2（ALT の報告なし）の間で変動した。Day 71 に 1 回目のリンパ球減少症は消失した。Day 72～Day 79 に 2 回目のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1，AST の報告なし）が認められた。Day 80 の ALT は 101 U/L（Grade 1）であった。

Day 102 に帯状疱疹（Grade 3）のため被験者は入院した。被験者は左半胸郭から脊椎及び左腕に放散する灼熱痛を訴えた。客観的検査で左乳房から左背部の手術瘢痕にかけて小水疱性皮疹の拡散が認められ，顕著な帯状疱疹の症状を確認した。心電図，心エコー，胸部 X 線，脊柱 RX，及び胸骨 X 線では異常は認められなかった。Day 102 に帯状疱疹のため RUX の投与が中断された。aciclovir，piperacillin，pregabalin，oxycodone，rifamycin，Bactrim，及び foscarnet が投与された。Day 104～Day 107 に 2 回目の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3，臨床検査値の報告なし）が認められた。Day 107 に肺臓炎（Grade 3）が発現し，furosemide，meropenem，linezolid，及び gentamicin が投与された。同日に 1 回目の貧血（Grade 1），1 回目の好中球減少症（Grade 2），及び 1 回目の白血球減少症（Grade 2，臨床検査値の報告なし）が発現した。Day 108～Day 118 に 1 回目の貧血は Grade 2～Grade 3 の間で変動し，1 回目の白血球減少症は Grade 1～Grade 3 の間で変動した（ヘモグロビン及び白血球数の報告なし）。Day 109 に 1 回目の好中球減少症は Grade 3（好中球絶対数の報告なし）に悪化した。Day 114 に肺臓炎は消失した。Day 115 に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。同日に 2 回目のリンパ球減少症（Grade 2，リンパ球絶対数の報告なし）が発現した。Day 116 に 3 回目の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3，367 U/L）が認められた。ALT は 82 U/L（Grade 1），AST は 83 U/L（Grade 1），ALP は 157 U/L（Grade 1）であった。白血球数は 1.46 × 10^9/L（Grade 3），好中球絶対数は 0.63 × 10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.73 × 10^9/L（Grade 2），血小板数は 16 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 118 に 2 回目のリンパ球減少症は Grade 3（リンパ球絶対数の報告なし）に悪化した。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。同日に 2 回目のリンパ球減少症及び 1 回目の好中球減少症は消失した（好中球絶対数及びリンパ球絶対数の報告なし）。Day 120 に 3 回目のリンパ球減少症（Grade 3，リンパ球絶対数の報告なし）が発現した。同日に帯状疱疹のため RUX の投与が再び中断された。その他の治療は報告されなかった。Day 120～Day 132 に 3 回の白血球減少症が発現し，Grade 2～Grade 3（白血球数の報告なし）の間で変動した。Day 126 に 3 回目のリンパ球減少症は消失した。

Day 127～Day 130 に 2 回目の好中球減少症が発現し，Grade 2～Grade 3（好中球絶対数の報告なし）の間で変動した。Day 128～Day 132 に 4 回目のリンパ球減少症が発現し，Grade 2～Grade 4（リンパ球絶対数の報告なし）の間で変動した。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。

Day 130 に呼吸機能が低下し，急性呼吸窮迫症候群と診断された。胸部 X 線及び CT スキャンで複数の胸膜肥厚及び胸水が確認された。Day 132 に 2 回目の貧血（Grade 2，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。同日に被験者は集中治療室に移された。oxycodone の投与が継続された。Day 133 に慢性 GVHD に起因する急性呼吸窮迫症候群により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 119（[redacted]）であった。

死亡時点で 4 回目のリンパ球減少症，血小板減少症，4 回目の白血球減少症，2 回目の貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，3 回目の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，及び帯状疱疹は未消失であった。

治験担当医師は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 回目），リンパ球減少症（4 回），白血球減少症（4 回），血小板減少症，帯状疱疹，急性呼吸窮迫症候群，肺臓炎，貧血（1 回目），及び好中球減少症（2 回）は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（全身健康状態悪化），重篤な有害事象（発熱，急性膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，吐血，全身健康状態悪化），投与中止に至った有害事象（全身健康状態悪化），AESI（吐血，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 1，%FEV_1 は 71%であった。原疾患はホジキンリンパ腫であった。既往歴は，サイトメガロウイルス感染再燃，胸膜炎，及び肺炎であった。合併症は，分類不能型免疫不全症及び中心静脈カテーテル留置であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，Bactrim，esomeprazole，fluconazole，valganciclovir，cyclosporine，及び prednisone（1 日総投与量 75 mg）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 4.67×10^9/L（Grade 1，RR：5.2～12.4×10^9/L），好中球絶対数は 2.79×10^9/L（RR：1.9～8.0×10^9/L）であった。アミラーゼ増加［391 U/L（Grade 3，RR：25～125 U/L）］及びリパーゼ増加［369 U/L（Grade 4，RR：0～57 U/L）］が認められたが，いずれも Day 8 に消失した。Day 9 のアミラーゼは 122 U/L（正常）で，リパーゼは 74 U/L（Grade 1）であった。

Day 27 に原因不明の発熱（Grade 2，39°C）が認められた。被験者は経験的治療として用いられる抗菌薬に耐性があった。翌日に血液培養で *Staphylococcus epidermidis* が認められた。CT スキャンで急性膵炎（Grade 2）と診断され，被験者は入院した。発熱は中心静脈カテーテル敗血症と

の関連が疑われた。Day 28 に発熱のため RUX の投与が中断された。Chloramphenicol-colistin-rolitetracycline，piperacillin-tazobactam，esomeprazole，electrolyte solutions，octreotide，deoxycholic acid，metamizole，ciprofloxacin，pentamidine，ceftazidime，及び isavuconazole が投与された。Day 29 のリパーゼは 199 U/L（Grade 3，RR：8～57 U/L），アミラーゼは 207 U/L（Grade 2）であった。Day 30 に中心静脈カテーテルは抜去され，発熱は消失した。翌日に中心静脈カテーテル敗血症は消失し，アミラーゼは 211 U/L（Grade 2），リパーゼは 359 U/L（Grade 4）であった。Day 37 に入院下で胸部 CT によりニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Grade 3）が確認された。Day 38 のニューモシスチス検査は陽性であった。pentamidine の投与が継続された。Day 49 及び Day 52 のニューモシスチス検査は陰性であった。Day 53 に被験者は退院した。

Day 61 に重篤な全身状態となり，吐血（Grade 3）が認められ，Day 63 に吐血のため被験者は入院した。同日に疲労及び悪心（いずれも Grade 2）が認められ，疲労に対して成分輸血が実施された。翌日の食道胃十二指腸内視鏡検査で活動性出血が確認された。tranexamic acid 及び ranitidine が投与された。Day 66 の食道胃十二指腸内視鏡検査で活動性出血は認められず，同日に吐血は消失した。Day 70 に被験者は治験担当医師の意見に従わず退院した。

Day 71，RUX の投与は再開されず，全身健康状態悪化のため RUX の投与が中止された。同日に全身健康状態悪化により被験者は自宅で死亡した。RUX の最終投与日は Day 27（[redacted]）であった。死亡時点でニューモシスチス・イロベチイ肺炎は軽快で，急性膵炎，疲労，及び悪心は未消失であった。

治験担当医師は，発熱，急性膵炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，吐血，及び全身健康状態悪化は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted] – 死亡（慢性移植片対宿主病，細菌性肺炎），重篤な有害事象（細菌性肺炎），投与中止に至った有害事象（細菌性肺炎），AESI（細菌性肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3 であった（%FEV_1 の報告なし）。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD，B 型肝炎，及び C 型肝炎抗体陽性であった。元喫煙者であった。合併症は，肝酵素上昇，高血圧，不眠症，及び慢性膀胱炎であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，zolpidem，esomeprazole，ursodeoxycholic acid，amlodipine，tribenoside，paraphlebon，Sennae folium pulveratum，sulfure，minodronic acid，cefepime，Bactrim，magnesium oxide，betamethasone，Clostridium butyricum，levofloxacin，sodium picosulfate，rebamipide，hyaluroante sodium，voriconazole，human insulin，guaiazulene，hydrocortisone，brotizolam，tacrolimus，及び prednisolone（50 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −1）に慢性気管支炎（Grade 1）が発現し，bromhexine が投与された。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 8.3 × 10^9/L（RR：3.3～8.6 × 10^9/L），好中球絶対数は 6.34 × 10^9/L（RR：1.32～6.45 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 1.5 × 10^9/L（RR：0.99～4.3 × 10^9/L），血小板数は 103 × 10^9/L（Grade 1，低値，RR：158～348 × 10^9/L）であった。

Day 41 に入院下（20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から入院）で発熱，呼吸不全が発現し，細菌性肺炎（Grade 4）と診断された。細菌性肺炎のため RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 41（[redacted]）であった。酸素療法が実施され，meropenem が投与された。翌日に被験者は意識消失したが，呼びかけに眼を開けた。頻脈及び喘鳴も認められた。白血球数は 3.5 × 10^9/L，好中球絶対数は 1.72 × 10^9/L，リンパ球絶対数は 1.3 × 10^9/L（正常），血小板数は 69 × 10^9/L（Grade 2，低値）であった。血液ガス検査で低酸素症及び高炭酸ガス血症が確認された。細菌性肺炎による急性呼吸不全と報告された。

＊ Day 51 ，RUX の最終投与から 10 日後，慢性 GVHD の治療に起因する細菌性肺炎の悪化により被験者は死亡した。死亡時点で慢性気管支炎は未消失であった。

治験担当医師は，細菌性肺炎は RUX/prednisolone/tacrolimus と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：敗血症），重篤な有害事象（日常活動における個人の自立の喪失，敗血症），投与中止に至った有害事象（敗血症），AESI（敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血小板減少症，白血球減少症，アデノウイルス感染）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。病期分類時の肝臓の慢性 GVHD 評価で肝臓のスコアは 3 であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD，ウイルス性膀胱炎，水痘，及びブドウ球菌感染であった。合併症は，ステロイド糖尿病，高脂血症，骨粗鬆症，脊椎骨折，及び高血圧であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus，prednisone（35 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 5.68 × 10^9/L（RR：4～9 × 10^9/L），好中球絶対数は 5.03 × 10^9/L（RR：1.6～5.76 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.20 × 10^9/L（Grade 4，RR：1.04～4.23 × 10^9/L），血小板数は 116 × 10^9/L（Grade 1，RR：150～350 × 10^9/L），AST は 46 U/L（Grade 1，RR：13～33 U/L），ALT は 90 U/L（Grade 1，RR：8～42 U/L），ALP は 504 U/L（Grade 1，RR：115～359 U/L），総ビリルビンは 66.7 µmol/L（Grade 3，RR：3.4～20.5 µmol/L），GGT は 2228 U/L（Grade 4，RR：11～58 U/L）であった。

Day 15 に日常活動における個人の自立の喪失（Grade 3）のため被験者は入院した。肝機能値は改善したが，日常活動は低下していた。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報

告されなかった。Day 22 にアデノウイルス感染（Grade 3）及び貧血（Grade 2，ヘモグロビン 88 g/L）が認められた。白血球数は 4.22 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 3.88 × 10^9/L（正常），リンパ球絶対数は 0.19 × 10^9/L（Grade 4），血小板数は 80 × 10^9/L（Grade 1）であった。2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

Day 28 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3，239 U/L），ビリルビン増加（Grade 3，88.9 µmol/L），及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1，108 U/L）が認められた。GGT は 2866 U/L（Grade 4）であった。翌日に血小板減少症（Grade 3，35 × 10^9/L）が発現した。白血球数は 3.32 × 10^9/L（Grade 1），リンパ球絶対数は 0.07 × 10^9/L（Grade 4），ALT は 117 U/L（Grade 1），AST は 204 U/L（Grade 3），GGT は 2742 U/L（Grade 4）であった。Day 30 に血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 1，382 U/L）が認められた。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 34 に白血球減少症（Grade 3，1.89 × 10^9/L）が発現した。リンパ球絶対数は 0.02 × 10^9/L（Grade 4）であった。20 単位の血小板及び 2 単位の赤血球濃厚液が輸血され，filgrastim が投与された。同日にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2（131 U/L）に悪化した。Day 37 に白血球減少症は Grade 2（2.87 × 10^9/L）に改善し，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1（100 U/L）に改善した。Day 38 に血小板減少症は Grade 4（18 × 10^9/L）に悪化し，10 単位の血小板が輸血された。

Day 39 に入院下で *Staphylococcal epidermidis* による敗血症（Grade 4）が発現した。血小板減少症は Grade 3（41 × 10^9/L）であった。Day 41 に血小板減少症は Grade 4（12 × 10^9/L）に悪化した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（142 U/L）及び血中アルカリホスファターゼ増加は Grade 2（1191 U/L）であった。Day 42 に血漿中にアデノウイルスが検出された。血小板減少症は Grade 3（33 × 10^9/L）であった。10 単位の血小板及び 2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 45 にアデノウイルス感染のため RUX が 5 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 46 に嚥下困難が発現した。呼吸状態が悪化し，被験者は集中治療室に移された。Day 47 に経口挿管され，鎮静管理された。敗血症のため RUX 及び tacrolimus の投与が中止され，tacrolimus の最終投与日は Day 45（[redacted]），RUX の最終投与日は Day 46（[redacted]）であった。10 単位の血小板が輸血され，meropenem，linezolid，tazobactam，及び caspofungin が投与された。＊ Day 48 に血中ビリルビン増加は Grade 4（302.7 µmol/L）であった。＊ Day 50 に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は Grade 3（647 U/L）で，ALT は 110 U/L（Grade 1），AST は 285 U/L（Grade 3），ALP は 1026 U/L（Grade 2），総ビリルビンは 389.9 µmol/L（Grade 4）であった。同日に疾患進行と診断された。＊ Day 52 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 2（138 U/L）であった。＊ Day 53 に白血球減少症は Grade 3（1.45 × 10^9/L）に悪化し，血中アルカリホスファターゼ増加は Grade 1（759 U/L）であった。＊Day55 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Grade 1（97 U/L）に改善した。2 単位の赤血球濃厚液及び 10 単位の血小板が輸血された。

＊ Day 57 ，RUX の最終投与から 11 日後，慢性 GVHD の治療に起因する敗血症により被験者は死亡した。死亡時点で日常活動における個人の自立の喪失，血小板減少症，白血球減少症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，貧血，及びアデノウイルス感染は未消失であった。

治験担当医師は，血小板減少症及びアデノウイルス感染は RUX と関連ありと判断した。日常活動における個人の自立の喪失，白血球減少症，及び敗血症は RUX/methylprednisone/tacrolimus/prednisone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎，呼吸不全），重篤な有害事象（肺炎，呼吸不全），投与中止に至った有害事象（呼吸不全，肺炎），AESI（肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3，%FEV_1 は 42.8%であった。原疾患は急性リンパ芽球性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD 及び肺炎であった。合併症は，慢性腎臓病，高血圧，高脂血症，高コレステロール血症，低 γ グロブリン血症，不眠症，及び副腎機能不全であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，alendronate，ursodeoxycholic acid，rabeprazole，alfacalcidol，aciclovir，montelukast，budesonide-formoterol，sodium chloride，normal human immunoglobulin，hyaluronate sodium，levofloxacin，trazodone，ramelteon，magnesium oxide，sennoside A+B，ciclosporin，及び prednisolone（20 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day −1）の白血球数は 8.7×10^9/L（高値，RR：3.3～8.6×10^9/L），好中球絶対数は 7.57×10^9/L（高値，RR：1.18～5.89×10^9/L），血小板数は 230×10^9/L（RR：158～348×10^9/L），リンパ球絶対数は 0.78×10^9/L（RR：0.74～4.57×10^9/L）であった。[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。

Day 21 の CT スキャンで肺炎（Grade 3）が確認され，被験者は入院した。CRP は 16.49（Grade 3，RR：0～0.14，単位の報告なし），リンパ球絶対数は 0.55×10^9/L（Grade 2，低値），血小板数は 142×10^9/L（Grade 1，低値），白血球数は 5.5×10^9/L，リンパ球絶対数は 4.62×10^9/L（正常）であった。Day 21 に肺炎のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 22 に呼吸不全（Grade 4）が発現し，Day 23 に肺炎が Grade 4 に悪化した。被験者は集中治療室に移され，人工呼吸器が装着された。気管支鏡検査で肺炎が確認され，気管支肺胞洗浄検査が実施された（結果は不明）。被験者は慢性 GVHD による閉塞性細気管支炎により CO_2 が蓄積しやすい状態で，呼吸不全は CO_2 ナルコーシスによるものと判断された。CRP は 38.77（Grade 4，高値），

PCO_2は 86（Grade 4，RR：36～44），PO_2は 134（Grade 4，RR：85～95），HCO_3は 18（Grade 4，RR：23～27），BE は−0.7（Grade 4），SO_2は 98%（Grade 1，RR：95～97），PH は 7.05（Grade 3，RR：7.38～7.44）で，いずれも単位は報告されなかった。肺炎及び呼吸不全のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 21（[redacted]）であった。酸素療法が実施され，paracetamol，sodium chloride，electrolytes，cefepime，methylprednisolone，meropenem，teicoplanin，micafungin，amphotericin B，Bactrim，midazolam，glucose，fentanyl，heparin，omeprazole，ganciclovir，ursodeoxycholic acid，amino acid nos-electrolytes-glucose，prednisolone，digoxin，verapamil，furosemide，aminophylline，sodium bicarbonate，montelukast，norepinephrine，dexchlorpheniramine，rocuronium，及び tolvaptan が投与された。＊ Day 29 ，RUX の最終投与から 8 日後，慢性 GVHD の治療に起因する肺炎及び呼吸不全（慢性 GVHD による閉塞性換気障害）により被験者は死亡した。

治験担当医師は，肺炎及び呼吸不全は RUX/cyclosporine/methylprednisolone/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎），重篤な有害事象（移植後リンパ増殖性障害，肺炎），投与中止に至った有害事象（移植後リンパ増殖性障害），AESI（好中球減少症，血小板減少症，肺炎，2 回目の貧血，発熱性好中球減少症）

投与群：RUX 群（5 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3，$\%FEV_1$は 35.4%であった。原疾患は骨髄異形成症候群であった。既往歴は，急性 GVHD，サイトメガロウイルス性腸炎，ウイルス性出血性膀胱炎，及び血栓性微小血管症であった。合併症は，高血圧，不眠症，低 γ グロブリン血症，甲状腺機能低下症，高トリグリセリド血症，及びステロイド糖尿病であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，fluticasone，seretide，nifedipine，voriconazole，ursodeoxycholic acid，vonoprazan，clarithromycin，potassium chloride，montelukast，deferasirox，lormetazepam，aciclovir，cyclosporine，piperacillin-tazobactam，fenofibrate，insulin lispro，human insulin，及び prednisolone（60 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −1）に 1 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 41 g/L，RR：137～168 g/L）が認められ，1 回目の貧血のため RUX は初回投与されなかった。白血球数は 3.78×10^9/L（RR：3.30～8.60×10^9/L），好中球絶対数は 2.76×10^9/L（RR：1.16～6.28×10^9/L），リンパ球絶対数は 0.62×10^9/L（Grade 2，RR：0.66～4.47×10^9/L），血小板数は 214×10^9/L（RR：158～348×10^9/L）であった。4 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日に 1 回目の貧血は消失した。

Day 28 に左気胸（Grade 1）が発現した。Day 30 に好中球減少症（Grade 2，臨床検査値の報告なし），Day 36 に血小板減少症（Grade 2，臨床検査値の報告なし）が発現した。Day 49 に気胸は消失した。Day 52 に好中球減少症は Grade 3（1×10^9/L）で，Day 57 に Grade 4（0.37×10^9/L）に悪化した。白血球数は 1.15×10^9/L（Grade 3），血小板数は 70×10^9/L（Grade 2）であった。Day 57 に好中球減少症のため RUX の投与が中断された。Day 59 に発熱性好中球減少症（Grade 3，体温の報告なし）が発現し，好中球絶対数は 0.31×10^9/L であった。発熱性好中球減少症のため RUX の投与は中断されたままであった。piperacillin-tazobactam，meropenem，及び filgrastim が投与された。Day 60 に好中球減少症は Grade 3（0.53×10^9/L）であった。Day 63 に 2 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。4 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 67 に発熱性好中球減少症，好中球減少症（3.42×10^9/L），及び 2 回目の貧血は消失した（ヘモグロビンの報告なし）。同日に移植後リンパ増殖性障害（Grade 3）と診断された。RUX の投与が 5 mg（1 日総投与量）で再開された。脳の MRI で脳膿瘍，リンパ腫，及び神経膠腫，並びに顕著な脳浮腫（Grade 4）が示唆された。被験者は同種造血幹細胞移植を受けており GVHD に対して免疫抑制剤が投与されていたため，リンパ増殖性障害は概して移植後リンパ増殖性障害と考えられた。Day 68 に血小板減少症は Grade 3（血小板数の報告なし）に悪化した。Day 68 に脳浮腫のため RUX の投与が中断され，その後，移植後リンパ増殖性障害のため中止された。RUX の最終投与日は Day 67（[redacted]）であった。酸素療法が実施され，vancomycin，Glyceol，levetiracetam，amphotericin B，levofloxacin，meropenem，Bactrim，amino acids with copper/electrolyte，Aminic，minocycline，及び paracetamol が投与された。＊ Day 70 にアスペルギルス検査値は 0.2（RR：0～0.4，単位の報告なし），CRP は 1.30（RR：0～0.15，単位の報告なし）で，amphotericin B が増量された。同日に腰椎穿刺が実施された。＊ Day 72 に失見当識が発現した。＊ Day 78 に脳の生検で脳膿瘍が確認され，移植後リンパ増殖性障害が確認された。

＊ Day 79 ，RUX の最終投与から 12 日後，譫妄（Grade 1）が発現し，risperidone が投与された。発熱（38°C 超）及び低酸素血症も発現し，5 L/min の酸素療法を必要とした。翌日に肺炎（Grade 4）が発現し，リンパ球は 25.5%（RR：20%～52%），白血球数は 8.89（単位の報告なし），尿比重は 64%（RR：29%～70%），桿状核球は 3.5%（RR：0%～13%），CRP は 16.33（単位の報告なし）であった。低酸素血症が悪化し，リザーバーマスクを用いた 7 L/min の酸素療法を必要とした。高流量経鼻システムによる酸素療法を開始した。酸素流量を増加（40 L/min，FiO_2 75%）したが，酸素飽和度は 80%～90%であった。paracetamol の投与が継続された。

＊ Day 81の白血球数は 2.83×10^9/L（Grade 2），好中球絶対数は 1.36×10^9/L（正常），血小板数は 46×10^9/L（Grade 3）であった。同日に慢性 GVHD の治療に起因する肺炎により被験者は死亡した。

死亡時点で移植後リンパ増殖性障害，血小板減少症，脳浮腫，及び譫妄は未消失であった。

治験担当医師は，好中球減少症及び貧血（2 回目）は RUX と関連ありと判断した。血小板減少症及び発熱性好中球減少症は RUX/cyclosporine/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。移植後リンパ増殖性障害は RUX と関連なしと判断した。肺炎は cyclosporine/prednisolone と関連ありと判断した。移植後リンパ増殖性障害の他の原因は幹細胞移植であった。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：イレウス），重篤な有害事象（イレウス），投与中止に至った有害事象（イレウス），AESI（血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの消化管の慢性 GVHD 評価で食道のスコアは 1，上部消化管のスコアは 3 であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD であった。合併症は，ステロイド糖尿病であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，sulfamethoxazole，heparinoid，metoclopramide，lorazepam，hydroxyzine，multamin，lansoprazole，fosfluconazole，insulin human，fluorometholone，heparin，Aminic，amino acid with carbohydrates，aciclovir，mycophenolate mofetil，furosemide，glycine max seed oil，及び prednisolone（30 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。白血球数は 11.2 × 10^9/L（高値，RR：3.9～9.8 × 10^9/L），好中球絶対数は 9.63 × 10^9/L（高値，RR：1.17～6.86 × 10^9/L）であった。

Day 20 に入院下で感染性腸炎（Grade 2）が発現し，paracetamol，tazobactam，及び pentazocine が投与された。Day 21 に医師の判断により RUX は 10 mg を 1 回投与した後に中断された。白血球数は 8.30 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 6.89 × 10^9/L（正常）であった。Day 23 に RUX の投与が同用量の 10 mg 1 日 2 回で再開された。Day 24 の CRP は 26.72（Grade 3，高値，RR：0～0.5，単位の報告なし）であった。Day 25 に小腸イレウス（Grade 3）と診断され，胃腸管挿入が実施された。同日にイレウスのため RUX の投与が中断され，その後，中止された。RUX の最終投与日は Day 24（[redacted]）であった。＊ Day 26 [redacted] に消化管穿孔が認められ，被験者は集中治療室に移されたと報告された。被験者は手術を拒否しており，morphine が投与された。＊ Day 28 [redacted]，RUX の最終投与から 4 日後，慢性 GVHD に起因するイレウスにより被験者は死亡した。死亡時点で感染性腸炎は未消失で，白血球数は 28.2 × 10^9/L（Grade 3，高値），好中球絶対数は 25.38 × 10^9/L（高値）であった。

治験担当医師は，イレウスは RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：細菌性気道感染，真菌性気道感染，ウイルス性気道感染），重篤な有害事象（真菌感染，真菌性気道感染，細菌性気道感染，ウイルス性気道感染），AESI（真菌感染，真菌性気道感染，細菌性気道感染，ウイルス性気道感染）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3，%FEV_1は 26.9%であった。原疾患は急性リンパ芽球性白血病であった。合併症は，高血圧及び白血球増加症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，ursodeoxycholic acid，posaconazole，trehalose，azithromycin，magnesium，aciclovir，pantoprazole，Bactrim，amlodipine，cyclosporine，及び prednisone（50 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 11.39 × 10^9/L（高値，RR：4.09～10.80 × 10^9/L），好中球絶対数は 5.31 × 10^9/L（RR：1.74～7.92 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 4.83 × 10^9/L（Grade 2，RR：0.71～5.04 × 10^9/L），血小板数は 213 × 10^9/L（RR：135～369 × 10^9/L）であった。

Day 114 に呼吸困難が認められ，皮下気腫（Grade 3），真菌感染（Grade 3），及び気縦隔症（Grade 3，胸部 X 線から診断）と診断された。同日に被験者は入院し，血液ガス分析で急性呼吸不全（Grade 3）が確認された。CT スキャンで右肺に空洞性病変が確認され，*galactomannan* 陽性のためアスペルギルス感染が示唆された。微生物学的検査は正常であった。白血球数は 13.48 × 10^9/L（高値），リンパ球絶対数は 4.93 × 10^9/L（Grade 2），好中球絶対数は 7.23 × 10^9/L（正常），血小板数は 314 × 10^9/L（正常）であった。Day 115 の胸部 CT で気縦隔症及び皮下気腫が確認された。両側肋骨骨折は硬化期であることが確認された。同日に真菌感染，気縦隔症，急性呼吸不全，及び皮下気腫のため RUX の投与が中断された。酸素療法が実施され，voriconazole，amphotericin B，liposome，及び cefepime が投与された。Day 121 に胸部 CT で治療による効果の可能性が示唆され，炎症性又は感染性病変の縮小が確認された。Day 133 に胸部 CT で炎症性気管支病変に関連する気管支血管周囲の持続性微小結節が確認された。Day 135 に RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回（減量）で再開された。Day 136 に被験者の状態は安定し，気縦隔症，急性呼吸不全，及び皮下気腫は消失し，被験者は退院した。

Day 137 にアスペルギルス・フミガーツス感染（Grade 2）により真菌性気道感染（Grade 2）を発現した。Day 273 に効果不十分のため RUX が 5 mg（1 日総投与量）に減量された。白血球数は 19.79 × 10^9/L（高値），好中球絶対数は 14.23 × 10^9/L（高値），リンパ球絶対数は 3.52 × 10^9/L，血小板数は 283 × 10^9/L（正常）であった。aciclovir 及び voriconazole が投与された。

Day 280 に呼吸困難，呼吸不全，及びアシドーシスを発現して被験者は救急室を受診した。細菌性気道感染（ステノトロフォモナス・マルトフィリア感染，Grade 4）及びウイルス性気道感染

（サイトメガロウイルス感染，Grade 4）と診断され，被験者は入院した。また，真菌性気道感染は Grade 4 に悪化した。同日に効果不十分のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 280（[redacted]）であった。気管支分泌物培養結果は陽性（10.000 cfu/mL），*Klebsiella pneumoniae* 陽性（Grade 4），気管支吸引物培養の結果は陽性（Grade 4），*Stenotrophomonas maltophilia* 陽性（Grade 4），*Aspergillus fumigatus* 陽性（Grade 4），サイトメガロウイルス血清検査は 7333 copies/mL（Grade 4）であった。＊ Day 286 ，RUX の最終投与から 6 日後，腎不全（Grade 1）が発現し，＊ Day 288 に Grade 2 に悪化した。voriconazole, Bactrim，ganciclovir，及び furosemide が投与された。＊ Day 291 ，RUX の最終投与から 11 日後，慢性 GVHD に起因する真菌性気道感染，細菌性気道感染，及びウイルス性気道感染により被験者は死亡した。死亡時点で真菌感染は軽快で，腎不全は未消失であった。

治験担当医師は，真菌感染，真菌性気道感染，細菌性気道感染，及びウイルス性気道感染は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：気管支肺アスペルギルス症），重篤な有害事象（気管支肺アスペルギルス症，発熱性好中球減少症），AESI（気管支肺アスペルギルス症，血小板減少症，2 回目の白血球減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症）

投与群：RUX 群（5 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3，%FEV_1 は 35%であった。原疾患は非ホジキンリンパ腫であった。既往歴及び合併症は報告されなかった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，tacrolimus，levofloxacin，seretide，及び methylprednisolone（32 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −18）に好中球減少症（Grade 2，好中球絶対数の報告なし）が発現した。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日に 1 回目の白血球減少症［Grade 2, 2.37 × 10^9/L（RR：4.06～10.60 × 10^9/L）］及び血小板減少症［Grade 4，23 × 10^9/L（RR：150～439 × 10^9/L）］が発現し，好中球減少症は Grade 3［0.75 × 10^9/L（RR：1.90～7.00 × 10^9/L）］に悪化した。リンパ球絶対数は 1.28 × 10^9/L（Grade 1，RR：1.30～3.76 × 10^9/L）であった。好中球減少症のため RUX の投与が 5 mg（1 日総投与量）で開始された。

Day 8 に血小板減少症は Grade 3（41 × 10^9/L）に改善し，1 回目の白血球減少症（5.76 × 10^9/L）は消失した。同日に RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 22 に発熱性好中球減少症（Grade 3，0.75 × 10^9/L，体温 37.3°C）及び 2 回目の白血球減少症（Grade 3，1.71 × 10^9/L）が発現し，リンパ球絶対数は 0.77 × 10^9/L（Grade 2），血小板数は

38 × 10^9/L（Grade 3）であった。Day 22 に 2 回目の白血球減少症，血小板減少症，及び発熱性好中球減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 24 に発熱性好中球減少症は重篤（Grade 3，体温及び好中球絶対数の報告なし）となった。filgrastim 及び amphotericin B が投与され，抗緑膿菌抗生物質での治療及び非侵襲性換気が実施された。同日の血液培養で *Aspergillus* 属が確認され，CRP は 9.04（高値，単位の報告なし），血小板数は 31（低値，単位の報告なし）であった。Day 25 に血小板減少症は Grade 3（39 × 10^9/L）で，2 回目の白血球減少症は Grade 4（0.92 × 10^9/L）に悪化した。好中球絶対数は 0.67 × 10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.16 × 10^9/L（Grade 4）であった。敗血症性ショック及び多臓器不全を発現して被験者は集中治療室に入院し，機械的人工呼吸法のため挿管された。被験者の状態はさらに悪化し，高用量の強心薬の投与及び透析が実施された。同日に血小板減少症，発熱性好中球減少症，及び 2 回目の白血球減少症のため RUX の投与が中断された。

Day 29 に気管支肺アスペルギルス症（Grade 3）を発現し，2 回目の白血球減少症は Grade 3（1.83 × 10^9/L）に改善した。また，リンパ球絶対数は 0.18 × 10^9/L（Grade 4）であった。同日に発熱性好中球減少症は Grade 2（1.42 × 10^9/L）に改善した。気管支肺アスペルギルス症，2 回目の白血球減少症，及び発熱性好中球減少症のため RUX の投与の中断は継続された。3 単位の血小板及び 5 単位の赤血球濃厚液が輸血され，Combivent，montelukast，amikacin，budesonide，Bactrim，amphotericin B，filgrastim，epinephrine，lidocaine，salbutamol，calcium，human albumin，sodium chloride，nifedipine，esomeprazole，fluconazole，tigecycline，linezolid，human insulin，ursodeoxycholic acid，valganciclovir，及び meropenem が投与された。

Day 32 に 2 回目の白血球減少症は Grade 4（白血球数の報告なし）に悪化した。Day 33 に好中球減少症（0.22 × 10^9/L）及び血小板減少症（9 × 10^9/L）はいずれも Grade 4 に悪化し，白血球数は 0.30 × 10^9/L（Grade 4），リンパ球絶対数は 0.05 × 10^9/L（Grade 4）であった。1 単位の血小板が輸血された。同日の抗真菌療法及び支持療法に反応せず，慢性 GVHD の治療に起因する気管支肺アスペルギルス症により被験者は死亡した。RUX の最終投与日は Day 24（[redacted]）であった。

死亡時点で発熱性好中球減少症，2 回目の白血球減少症，好中球減少症，及び血小板減少症は未消失であった。

治験担当医師は，発熱性好中球減少症，気管支肺アスペルギルス症，白血球減少症（2 回目），及び好中球減少症は RUX と関連ありと判断した。血小板減少症は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted] – 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎），重篤な有害事象（発熱性好中球減少症 2 回，急性腎障害，肺炎），投与中止に至った有害事象（急性腎障害），AESI（血小板減少症，白血球減少症，貧血 2 回，リンパ球減少症 2 回，発熱性好中球減少症 2 回，好中球減少症，肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 57%であった。原疾患は急性リンパ芽球性白血病であった。既往歴は，器質化肺炎であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，esomeprazole，ursodeoxycholic acid，cyclosporine，methylprednisolone（124 mg 1 日 1 回），及び prednisolone（10 mL 1 日 3 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日のヘモグロビンは 120 g/L（Grade 1，RR：135～170 g/L），白血球数は 3.63×10^9/L（Grade 1，RR：4.06～10.60×10^9/L），好中球絶対数は 2.69×10^9/L（RR：1.90～7.00×10^9/L），リンパ球絶対数は 0.61×10^9/L（Grade 2，RR：1.30～3.76×10^9/L），BUN は 8.57 mmol/L（高値，RR：2.50～6.43 mmol/L），クレアチニンは 67.2 µmol/L（RR：61.9～114.9 µmol/L）であった。同日に血小板減少症［Grade 3，49×10^9/L（RR：150～439×10^9/L）］が発現した。

Day 7 に 1 回目の発熱性好中球減少症（Grade 3，体温の報告なし）のため被験者は入院した。白血球数は 1.93（低値，RR：4.06～10.6，単位の報告なし），血小板数は 60（低値，RR：150～439，単位の報告なし），好中球は 70.9%（高値，RR：40%～70%）であった。Day 8 に白血球減少症（Grade 4）を発現し，体温は 38.6°C であった。1 回目の発熱性好中球減少症，白血球減少症，及び血小板減少症のため RUX の投与が中断された。同日の白血球数は 0.92×10^9/L（Grade 4），好中球絶対数は 0.73×10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.14×10^9/L（Grade 4），血小板数は 38×10^9/L（Grade 3），CRP は 23.43（高値，RR：0～0.5，単位の報告なし）であった。Day 9 に血液スメアで *Staphylococcus aureus* が確認された。5 単位の血小板及び 2 単位の赤血球濃厚液が輸血され，meropenem，amikacin，teicoplanin，及び filgrastim が投与された。Day 15 に 1 回目の発熱性好中球減少症は消失し，白血球数は 5.77×10^9/L 及び 3.5×10^9/L（いずれも正常），好中球絶対数は 5.05×10^9/L（正常），リンパ球絶対数は 0.32×10^9/L（Grade 3）で，被験者は退院した。同日に血小板減少症は Grade 4（19×10^9/L）に悪化し，血小板減少症のため RUX の投与の中断は継続された。Day 22 に白血球減少症は Grade 3 に改善し，血小板数は 37×10^9/L（Grade 3），白血球数は 1.49×10^9/L（Grade 3），好中球絶対数は 1.09×10^9/L（Grade 2），リンパ球絶対数は 0.24×10^9/L（Grade 3）であった。同日に白血球減少症のため RUX の投与が 10 mg（1 日総投与量減量）で再開された。

Day 29 に好中球減少症（Grade 3，0.58×10^9/L）及び血小板減少症（Grade 3，33×10^9/L）が発現し，白血球数は 1.44×10^9/L（Grade 3），好中球絶対数は 0.39×10^9/L（Grade 3）であった。治療は報告されなかった。

Day 35 に放射線学的及び臨床的所見から侵襲性肺アスペルギルス症の疑いがあり，被験者は入院した。また，2 回目の発熱性好中球減少症（Grade 3，0.71×10^9/L，体温の報告なし）及び 1 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 77 g/L）が認められた。同日に 1 回目のリンパ球減少症（Grade 3，0.34×10^9/L）が発現した。白血球数は 1.96×10^9/L（Grade 3），血小板数は 55×10^9/L（Grade 2）であった。Day 36 に 2 回目の発熱性好中球減少症，血小板減少症，1 回目の貧血，及

び 1 回目のリンパ球減少症のため RUX の投与が中断された。teicoplanin，piperacillin tazobactam，granisetron，chlorhexidine，nystatin，tramadol，amikacin，voriconazole，及び alanyl glutamine が投与された。Day 40 に 2 回目の発熱性好中球減少症（好中球絶対数及び体温の報告なし）は消失し，被験者は退院した。Day 47 に RUX の投与が 10 mg（1 日総投与量）で再開された。Day 56 に 1 回目のリンパ球減少症は消失し，Day 57 に 1 回目の貧血は消失した。Day 57 のリンパ球絶対数は 0.63×10^9/L（Grade 2）であった。

Day 63 に高熱及び呼吸窮迫が認められた。Day 64 に水痘帯状疱疹感染（全身治療として acyclovir が投与された）を合併した急性腎障害（Grade 3，クレアチニン及び BUN の報告なし）のため被験者は入院した。同日の高分解能 CT スキャンでは左肺後上葉の安定が確認され，下葉の肺門周囲に直径 7 mm の空洞性病変が明らかになった。断層撮影法では軟部組織濃度に顕著な違いは認められなかった。Day 65 に 2 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 79 g/L）及び 2 回目のリンパ球減少症（Grade 4，0.13×10^9/L）が発現し，2 回目の貧血及びリンパ球減少症のため RUX の投与が中断された。入院下で肺炎の徴候，サイトメガロウイルス力価増加，及び肺窮迫症が認められた。Day 66 に多葉性肺炎（Grade 3）と診断され，白血球減少症は Grade 2 に改善した。白血球数は 2.50×10^9/L（Grade 2），好中球絶対数は 2.35×10^9/L，リンパ球絶対数は 0.05×10^9/L（Grade 4），血小板数は 43×10^9/L（Grade 3），クレアチニンは 129.9 µmol/L（Grade 1），BUN は 15.71 mmol/L（高値），CRP は 29.13（正常，単位の報告なし）であった。RUX の投与は再開されず，Day 66 に急性腎障害のため投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 64（[redacted]）であった。13 単位の血小板，9 単位の赤血球，及び 2 単位のクリオプレシピテートが輸血された。amphotericin B，liposome，colistimethate，meropenem，bactrim，gancyclovir，granulocyte colony stimulating factor，pheniramine，alanyl glutamine，levofloxacin，megestrol，insulin，paracetamol，ursodeoxycholic acid，glucose，methylprednisolone，sodium succinate，及び sodium chloride が投与された。酸素補充及び非侵襲性機械的人工呼吸法を受けた。＊ Day 69 ，RUX の最終投与から 5 日後，急性腎障害は消失した。＊ Day 98 に被験者は集中治療室に移された。＊ Day 99 ，RUX の最終投与から 35 日後，真菌感染による肺の空洞性病変から大量の出血が認められ，慢性 GVHD の治療に起因する肺炎の悪化により被験者は死亡した。死亡時点で 2 回目のリンパ球減少症は軽快で，白血球減少症，血小板減少症，及び 2 回目の貧血は未消失であった。

治験担当医師は，発熱性好中球減少症（2 回），好中球減少症，急性腎障害，肺炎，血小板減少症，白血球減少症，貧血（2 回），及びリンパ球減少症（2 回）は RUX と関連ありと判断した。

被験者 D2301-[redacted] – 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎），重篤な有害事象（筋力低下，心房粗動，肺炎），投与中止に至った有害事象（心房粗動），AESI（肺炎，血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：7[redacted]歳，[redacted]性，Native American

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が中等症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 0，スクリーニング時の%FEV_1は 103%であった。原疾患は骨髄線維症であった。合併症は，尿閉及びそう痒症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，tamsulosin，folic acid，erythromycin，doxycycline，loteprednol，sodium chloride，methylprednisolone eye drops，triamcinolone，tacrolimus，及び prednisone（60 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −13）に脚の筋力低下（Grade 1）が認められた。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の血圧は 173/103 mmHg，脈拍数は 78 beats/min，血小板数は 55 × 10^9/L（Grade 2，RR：150～450 × 10^9/L）であった。ナトリウムは 132 mmol/L（正常，RR：132～145 mmol/L），カリウムは 4.8 mmol/L（正常，RR：3.2～6.1 mmol/L），白血球数は 8.6 × 10^9/L（正常，RR：3.9～12 × 10^9/L），好中球絶対数は 7.31 × 10^9/L（正常，RR：1.37～9 × 10^9/L）であった。

Day 15 に脚の筋力低下は全身性の筋力低下（Grade 2）に悪化した。同日に高血圧（Grade 2，血圧 158/102 mmHg，脈拍数 88 beats/min）が認められ，lisinopril が投与された。

Day 47 に左肩に筋骨格痛（Grade 2）が発現し，tramadol 及び lidocaine が投与された。Day 61 に全身性の筋力低下は Grade 3 に悪化した。被験者は歩き回ったりベッドから起き上がったりすることが困難であった。息切れ，低血圧（収縮期血圧 80 台後半），頻脈（心拍数 150 台），及び疲労が認められ，経口摂取量が減少した。同日に心房粗動（Grade 3）が発現し，被験者は入院した。心電図で房室伝導比が 2：1 の心房粗動（ナトリウム及びカリウムの報告なし）が認められた。翌日に経食道心電図が実施され，同期式心臓除細動（200J 設定）により洞調律に回復した。心房粗動のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 63（[redacted]）であった。血圧は 116/79 mmHg，脈拍数は 76 beats/min であった。esmolol 及び amiodarone が投与された。

＊ Day 71 [redacted]，RUX の最終投与から 8 日後，血小板数減少（Grade 3，臨床検査値の報告なし）が認められた。1 単位の血小板が輸血された。

入院下で *Aspergillus fumigatus* による肺感染（肺炎）と診断され，＊ Day 91 [redacted]にホスピスへ転院した。morphine，Procet，oseltamivir，paracetamol，bacitracin，lansoprazole，midodrine，furosemide，potassium chloride，sevelamer，metronidazole，vasopressin，phenylephrine，norepinephrine，chlorinated soda solution，cefepime，micafungin，amphotericin B，及び voriconazole が投与された。

＊ Day 92 [redacted]，RUX の最終投与から 29 日後，慢性 GVHD の治療に起因する肺炎により被験者は死亡した。死亡時点で高血圧，左肩の筋骨格痛，及び血小板数減少は未消失で，心房粗動及び筋力低下は軽快であった。

治験担当医師は，筋力低下，心房粗動，及び肺炎は RUX と関連ありと判断した。血小板数減少は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病），重篤な有害事象（貧血 3 回，器質化肺炎），AESI（貧血 3 回，血小板減少症，器質化肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，$\%FEV_1$ は 57%であった。原疾患は非ホジキンリンパ腫であった。合併症は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高血圧，クッシング様症状，甲状腺機能低下症，及び高脂血症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，aciclovir，levothyroxine，metoprolol，dexpanthenol，pentoxifylline，vitamin D，vitamin K，Bactrim，ivabradine，estradiol，norethisterone，hyaluronic acid，beclometasone，formoterol，spironolactone，furosemide，prasterone，amlodipine，furosemide，fluconazole，sirolimus，及び methylprednisolone（6 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日のヘモグロビンは 163 g/L（高値，RR：120～160 g/L），白血球数は 9.57×10^9/L（RR：4.00～10.00×10^9/L），好中球絶対数は 7.05×10^9/L（高値，RR：1.60～6.00×10^9/L），血小板数は 191×10^9/L（RR：150～400×10^9/L）であった。

Day 30～Day 178 に血小板減少症が認められ，Grade 1～Grade 3 の間で変動した。血小板数は $33～128 \times 10^9$/L の範囲であった。治療は報告されなかった。Day 50 に 1 回目の貧血（Grade 1，臨床検査値の報告なし）が認められた。Day 64 に併発した血中クレアチニン増加（Grade 2，Day 64 に発現し，未消失）のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 79 に 1 回目の貧血が Grade 2（臨床検査値の報告なし）に悪化し，RUX が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 90 に血管ポートの選択的検査のため被験者は入院した。Day 91 に 1 回目の貧血が再び Grade 3（ヘモグロビン 67 g/L）に悪化し，入院期間が延長された。1 回目の貧血のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。4 単位の赤血球が輸血された。Day 92 に 1 回目の貧血のため RUX は 5 mg 1 日 2 回にさらに減量された。Day 94 に 1 回目の貧血は消失し（臨床検査値の報告なし），被験者は退院した。

Day 106 に 2 回目の貧血（Grade 1，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。Day 107 に RUX が規定された用量の 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 139 に 2 回目の貧血は Grade 2（ヘモグロビンの報告なし）に悪化し，Day 148 に Grade 3（ヘモグロビン 76 g/L）にさらに悪化して重篤となり，被験者は入院した。Day 148 に 2 回目の貧血のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 149 に 2 回目の貧血のため RUX が 5 mg 1 日 2 回にさらに減量された。

Day 150 に 2 回目の貧血は Grade 1（11.3 g/dL）に改善し，Day 152 に消失した。Day 153 に RUX が 5 mg（1 日投与量）にさらに減量され，その後，医師の判断により投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 153（[redacted]）であった。＊ Day 154 に被験者は退院した。

＊ Day 173 ，RUX の最終投与から 20 日後，慢性移植片対宿主病に関連する特発性器質化肺炎（器質化肺炎，Grade 3）が発現し，被験者は入院した。酸素療法が実施され，ceftriaxone が投与され，methylprednisolone が増量された。

＊ Day 177 ，RUX の最終投与から 24 日後，3 回目の貧血（Grade 3，6.9 g/dL）が認められた。疲労及び呼吸困難が認められ，腎機能不全，肝酵素増加，及び低アルブミン血症の徴候が認められた。2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

＊ Day 178 ，3 回目の貧血は Grade 2（臨床検査値の報告なし）に改善した。同日に肺の GVHD（本試験の対象）の進行により肺炎を引き起こし，心停止して被験者は死亡した。

＊ Day 188 の剖検で膿瘍形成を伴う両側気管支肺炎が確認された。

死亡時点で血小板減少症，器質化肺炎，及び 3 回目の貧血は未消失であった。

治験担当医師は，貧血（3 回）及び血小板減少症は RUX と関連ありと判断した。器質化肺炎は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted] – 死亡（慢性移植片対宿主病：肺炎），重篤な有害事象（無力症，呼吸困難，頻呼吸，肺炎），投与中止に至った有害事象（肺炎），AESI（肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。病期分類時の肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3 であったが，非 GVHD 症状（慢性閉塞性肺疾患）によるものであり，%FEV_1 は 31.8%であった。原疾患は骨髄異形成症候群であった。既往歴は，急性 GVHD 及び心筋梗塞であった。合併症は，無力症（Grade 2），咳嗽，筋力低下，発声障害，末梢腫脹，糖尿病，慢性腎臓病，心不全，動脈硬化症，高コレステロール血症，高血圧，ジルベール症候群，慢性閉塞性肺疾患（Grade 1），血小板減少症，サイトメガロウイルス感染再燃，及び BK ウイルス感染であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，posaconazole，phenoxymethylpenicillin，Thiocodin，fexofenadine，valganciclovir，Bactrim，timonacic，Silybum marianum，ursodeoxycholic acid，folic acid，Vitamin B_{12} NOS，magnesium，colecalciferol，insulin init，metoprolol，amlodipine，allopurinol，furosemide，spironolactone，salmeterol，ciclesonide，ambroxol，及び methylprednisolone（26 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。ECOG スコアは 1，血圧は 145/70 mmHg，脈拍数は 96 beats/min であった。同日の白血球数は 5.92×10^9/L（RR：4.00～10.00×10^9/L），好

中球絶対数は 4.58 × 10^9/L（正常，RR：2.00～7.00 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.78 × 10^9/L（Grade 2，RR：1.00～3.00 × 10^9/L），血小板数は 68 × 10^9/L（Grade 2，RR：150～410 × 10^9/L）であった。

Day 15 に呼吸困難（Grade 3）が発現した。Day 29 に呼吸困難は Grade 4 に悪化し，頻呼吸（Grade 4）及び合併症の無力症の悪化（Grade 4）も認められ，被験者は入院した。同日の胸部 CT で肺炎（Grade 3）が認められた。血圧は 103/76 mmHg，脈拍数は 84 beats/min，白血球数は 10.13 × 10^9/L（高値），好中球絶対数は 8.65 × 10^9/L（高値），リンパ球絶対数は 0.73 × 10^9/L（低値，Grade 2），血小板数は 66 × 10^9/L（低値，Grade 2）であった。Day 30 に無力症，呼吸困難，頻呼吸，及び肺炎のため RUX の投与が中断された。Day 31 の気管支肺胞洗浄検査で *Stenotrophomonas maltophi* が確認され，DNA *Aspergillus spp* 検査で陽性が確認された。CRP は 3 mg/L（RR：0～5 mg/L），酸素飽和度は 95%であった（いずれも検査日不明）。posaconazole, Duovent，rasburicase，human mixtard，amlodipine，valganciclovir，ursodeoxycholic acid，furosemide，methylprednisolone，paracetamol，folic acid，allopurinol，azithromycin，caspofungin，human immunoglobulin，Bactrim，tramadol，ipratropium，voriconazole，ceftazidime，olodaterol，enoxaparin，hydrocortisone，amphotericin B，clemastine，lactulose，theophylline，hydroxyzine，micafungin，morphine，clarithromycin，omeprazole，linezolid，glyceryl trinitrate，sodium bicarbonate，norepinephrine，midazolam，ganciclovir，meropenem，metoclopramide，levofloxacin，及び human albumin が投与された。Day 32 に ECOG スコアは Grade 4 に悪化した。Day 36 に RUX の投与が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回で再開された。翌日に肺炎のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 37（[redacted]）であった。

＊ Day 38 の CRP は 28 mg/L（高値）であった。血液検査で HHV-6 のポリメラーゼ連鎖反応陽性が確認され，肺活量測定で検査結果の悪化が認められた（いずれも検査日不明）。＊ Day 48 に透析が実施された。＊ Day 50 の喀痰培養で *Enterococcus faecium* が認められ，臨床状態は悪化した。また，極端に機能が低下し，無尿に至った。同日に肺炎の進行のため被験者は集中治療室に移され，呼吸療法が実施された。合計 19 単位の血小板及び 4 単位の赤血球濃厚液が輸血された。＊ Day 61 ，RUX の最終投与から 24 日後，肺炎は後遺症を伴う消失と判断された。

＊ Day 62 ，RUX の最終投与から 25 日後，慢性 GVHD の治療に起因する肺炎により被験者は死亡した。死亡時点で無力症，呼吸困難，及び頻呼吸は未消失であった。

治験担当医師は，無力症，呼吸困難，頻呼吸，及び肺炎は RUX/methylprednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

5.4.2 クロスオーバー群

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病：アスペルギルス感染），重篤な有害事象（腸閉塞，発熱 2 回，汎血球減少症，アスペルギルス感染），投与中止に至った有害事象（アスペルギルス感染），AESI（好中球減少症 2 回，白血球減少症 2 回，汎血球減少症，敗血症，貧血，血小板減少症，アスペルギルス感染）

投与群：BAT 群（everolimus）から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 54%，上部消化管及び下部消化管のスコアは 3 であった。原疾患は悪性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD 及び発熱性好中球減少症であった。合併症は，発熱（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），下痢，高グロブリン血症，食欲減退，無力症，及びアスペルギルス感染（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，codeine，pantoprazole，及び prednisone（40 mg 2 日に 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），BAT（everolimus）を 1.5 mg で初回投与された。同日のヘモグロビンは 101 g/L（Grade 1，RR：120～153 g/L），血小板数は 131 × 10^9/L（Grade 1，RR：140～400 × 10^9/L），白血球数は 6.09 × 10^9/L（RR：3.80～10.00 × 10^9/L），好中球絶対数は 3.06 × 10^9/L（RR：1.60～7.50 × 10^9/L），体温は 36.6°C であった。

Day 13 に 1 回目の好中球減少症（Grade 3，0.72 × 10^9/L）が発現した。BAT の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 16 に 1 回目の好中球減少症は消失し（好中球絶対数の報告なし），1 回目の発熱（Grade 2，体温の報告なし）が発現した。ertapenem，isavuconazole，levofloxacin，及び linezolid が投与された。Day 23 に腹痛（Grade 2）が認められ，hyoscine が投与された。Day 26 に腸閉塞（Grade 3）と診断され，被験者は入院した。腸閉塞及び腹痛のため BAT の投与が中断された。ceftriaxone が投与された。Day 34 に治験実施計画書に従って BAT の投与が 0.5 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。Day 37 に被験者は退院した。Day 40 に腸閉塞及び腹痛は消失した。

Day 96 に 1 回目の発熱が Grade 3（体温 40.2°C）に悪化し，被験者は入院した。BAT の投与に対する変更はなかった。isavuconazole の投与が継続され，meropenem 及び azithromycin が投与された。Day 99 に 1 回目の発熱は消失し（体温の報告なし），被験者は退院した。

Day 113 に 2 回目の好中球減少症（Grade 3，0.54 × 10^9/L）及び 1 回目の白血球減少症（Grade 3，1.81 × 10^9/L）が発現した。BAT の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 135 に汎血球減少症（Grade 4），貧血（Grade 3，ヘモグロビン 77 g/L），敗血症（Grade 3），及び 2 回目の好中球減少症（0.06 × 10^9/L）が発現し，1 回目の白血球減少症は Grade 4（0.50 × 10^9/L）に悪化した。リンパ球絶対数は 0.26 × 10^9/L（Grade 3），血小板数は 42 × 10^9/L

（Grade 3）であった。同日に汎血球減少症及び敗血症のため被験者は入院した。汎血球減少症及び敗血症のため BAT の投与が中断された。Day 135～Day 149 に 6 単位の血小板及び 7 単位の赤血球濃厚液が輸血された。Day 136 に真菌培養で *Aspergillus fumigatus* が，咽頭スミアでパラインフルエンザウイルス 3 型が，喀痰培養で *Escherichia cloacae* complex が検出された。linezolid，meropenem，vancomycin，azithromycin，aztreonam，及び ceftazidime が投与された。Day 140 に 2 回目の好中球減少症及び 1 回目の白血球減少症は消失した（臨床検査値の報告なし）。Day 154 に汎血球減少症及び敗血症は消失し（血小板数 $188 \times 10^3/\mu L$，白血球数の報告なし），被験者は退院した。治験実施計画書に従って BAT の投与が 2 mg 1 日 1 回（減量）で再開された。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は主要な投与期間中の Day 161（[redacted]）であった。被験者は BAT（everolimus）から RUX へクロスオーバーされ，継続投与期間（Cycle 7 Day 1）の Day 162（[redacted]）から RUX の投与を開始した。

Day 162～Day 187 に 2 回目の白血球減少症（Grade 2）が発現し，白血球数は $2.55 \sim 2.87 \times 10^9/L$ の範囲であった。Day 169 に 3 回目の好中球減少症（Grade 2，好中球絶対数の報告なし）が発現した。Day 183 に 2 回目の発熱（Grade 2，体温の報告なし）のため被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactum が投与され，isavuconazole 及び filgrastim の投与が継続された。Day 184 の好中球数は $1.35 \times 10^9/L$（Grade 1）であった。Day 188 に 2 回目の発熱は消失し（体温の報告なし），被験者は退院した。Day 195 に 3 回目の白血球減少症（Grade 4）が発現し，白血球数は $3.51 \times 10^9/L$（Grade 1），好中球絶対数は $1.26 \times 10^9/L$（Grade 2），リンパ球絶対数は $0.66 \times 10^9/L$（Grade 2）であった。Day 195 に 3 回目の好中球減少症のため RUX の投与が中断された。その他の治療は報告されなかった。Day 203 に 3 回目の白血球減少症は消失し，白血球数は $3.51 \times 10^9/L$（Grade 1）であった。医師の判断により RUX の投与が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回で再開された。Day 209 に 3 回目の好中球減少症は消失した（臨床検査値の報告なし）。Day 229 に医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。

Day 239 に管理不能のアスペルギルス感染（Grade 4）及び血小板減少症（Grade 4，$9 \times 10^9/L$）が発現した。白血球数は $6.24 \times 10^9/L$，好中球絶対数は $5.01 \times 10^9/L$，リンパ球絶対数は $0.30 \times 10^9/L$ であった。*Aspergillus* による侵襲性真菌感染が発現し，被験者は緩和ケア下に置かれた。アスペルギルス感染のため RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 239（[redacted]）であった。

＊ Day 243 [redacted]，RUX の最終投与から 4 日後，慢性 GVHD に起因するアスペルギルス感染により被験者は死亡した。死亡時点で貧血及び血小板減少症は未消失であった。

治験担当医師は，好中球減少症（2 回），腸閉塞，発熱（1 回目），白血球減少症（1 回目），汎血球減少症，敗血症，及び貧血は BAT と関連なしと判断した。発熱（2 回目），血小板減少症，白血球減少症（3 回目），及びアスペルギルス感染は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（頭蓋内出血），重篤な有害事象（代謝性脳症，転倒，頭蓋内出血），投与中止に至った有害事象（頭蓋内出血），AESI（頭蓋内出血）

投与群：BAT 群（sirolimus）から RUX 群（5 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。原疾患は急性リンパ芽球性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD，低マグネシウム血症，低アルブミン血症，低 γ グロブリン血症，一過性脳虚血発作，溶血，及びラクナ脳卒中であった。合併症は，脊椎圧迫骨折，本態性高血圧症，高脂血症，高血糖，不安，溶血性貧血，末梢性ニューロパチー，ステロイド性ミオパチー，骨減少症，うつ病，末梢性浮腫，扁平上皮癌，呼吸困難，及びアンドロゲン欠乏症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，multivitamins，carmellose，insulin lispro，acetylsalicylic acid，escitalopram，folic acid，amlodipine，calcium carbonate，zoledronic acid，docusate，bactrim，salbutamol，combivent，azithromycin，seretide，gabapentin，cefdinir，posaconazole，montelukast，valganciclovir，rosuvastatin，及び prednisone（35 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），BAT（sirolimus）を 0.5 mg（1 日総投与量）で初回投与された。Day 58 に医師の判断により BAT が 1 mg（1 日総投与量）に増量された。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は主要な投与期間中の Day 168（[redacted]）であった。被験者は RUX へクロスオーバーされ，継続投与期間（Cycle 7 Day 1）の Day 169 に RUX の投与を開始した。

Day 223 に精神状態変化，不安定，及び脱水が認められ，被験者は入院した。代謝性脳症（Grade 3）と診断された。頭部 CT では急性の変化は認められなかった。胸部 X 線が実施された（結果の報告なし）。代謝性脳症のため Day 223 の夕は RUX 5 mg が投与されなかった。sodium chloride，morphine，Breva，及び azithromycin が投与された。Day 224 に代謝性脳症は消失し，被験者は退院した。同日に RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回で再開された。

Day 284 に被験者は転倒（Grade 4）し，頭部を損傷して転倒後に無反応となり，入院した。頭部 CT で 2 箇所の出血が認められ，頭蓋内出血（Grade 4）と診断された。同日に頭蓋内出血のため RUX は朝に投与した後に中断された。diphtheria vaccine toxoid 及び fentanyl が投与された。RUX の投与は再開されず，頭蓋内出血のため中止された。RUX の最終投与日は Day 284（[redacted]）であった。

Day 286 に頭蓋内出血の悪化により被験者は死亡した。

治験担当医師は，代謝性脳症，転倒，及び頭蓋内出血は RUX と関連なしと判断した。代謝性脳症の他の原因として，治験治療の効果不十分，頭蓋内出血の悪化の進行，脱水，及び多剤併用又は低血糖が考えられた。

被験者 D2301-[redacted]– 死亡（慢性移植片対宿主病），重篤な有害事象（肺炎，呼吸不全），AESI（肺炎）

投与群：BAT 群（ECP）から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3，%FEV_1 は 15%であった。原疾患はホジキンリンパ腫であった。既往歴は，急性 GVHD，出血性膀胱炎，肺炎（5 回），血栓性微小血管症，BK ウイルス感染，サイトメガロウイルス感染再燃，エプスタイン・バーウイルス感染再燃，脳出血，腎不全，及び自然気胸であった。合併症は高血圧であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，bisoprolol，azithromycin，montelukast，fenoterol，budesonide，hyaluronic acid，posaconazole，及び methylprednisolone（8 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），BAT（ECP）を 1 単位 2 週に 1 回で初回投与された。

効果不十分のため BAT の投与が中止され，BAT の最終投与日は主要な投与期間中の Day 208（[redacted]）であった。被験者は BAT（ECP）から RUX へクロスオーバーされ，継続投与期間（Cycle 7 Day 1）の Day 222（[redacted]）に RUX の投与を開始した。

Day 248 に胸痛，咳嗽，及び息切れが認められ，被験者は入院した。肺炎（Grade 3）及びサイトメガロウイルス血症（Grade 1）と診断された。胸部 CT スキャンで肺気腫の進行が確認され，酸素療法の実施を開始した。Day 250 に気管支肺胞洗浄検査で *Staphylococcus aureus*，アスペルギルス抗原，及びサイトメガロウイルスが検出された。気管支鏡検査で化膿性分泌物が認められ，胸部 X 線で両肺の線維症を伴う肺気腫及び左胸腔の液貯留が確認された。CRP は 49.7 mmol（Grade 3），CMV PCR は 7.1（Grade 1，単位の報告なし）であった。RUX の投与に対する変更はなかった。acetylcysteine，ceftriaxone，diazepam，furosemide，levofloxacin，nadroparin，Ultracet，及び potassium が投与された。Day 259 に肺炎及びサイトメガロウイルス血症は消失し，被験者は退院した。

Day 260 にアシネトバクター感染，腸球菌感染，及びブドウ球菌感染（いずれも Grade 1）が発現した。医師の判断により RUX の投与が中止され，RUX の最終投与日は Day 260（[redacted]）であった。

＊ Day 261 [redacted]，RUX の最終投与から 1 日後，呼吸不全（Grade 4）が発現し，被験者は入院して集中治療室へ移された。息切れが認められ，呼吸パラメータ（血中酸素）が低下し，頻脈（心拍数 180 bpm）が認められた。循環機能不全も認められ，鎮静下で人工呼吸器を装着された。胸部 CT（実施日不明）で肺線維症，肺気腫の特徴が認められ，肺炎が疑われた。＊ Day 280 に気管支ファイバースコープが実施された。norepinephrine が投与され，酸素療法の実施が継続された。

＊ Day 280 [redacted]，RUX の最終投与から 20 日後，疾患進行により被験者は死亡した。

死亡時点で腸球菌感染及びブドウ球菌感染は軽快，アシネトバクター感染は消失，呼吸不全は後遺症を伴う消失と判断された。

治験担当医師は，肺炎及び呼吸不全は RUX と関連なしと判断した。

5.5 D2301 試験（死亡に至った有害事象）

5.5.1 RUX 群

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（サイトメガロウイルス感染再燃，マイコバクテリア感染，脱水，アデノウイルス再活性化，気管支炎），投与中止に至った有害事象（2 回目の好中球数減少），AESI（血小板数減少，好中球数減少 2 回，アデノウイルス再活性化，気管支炎，サイトメガロウイルス感染再燃，エプスタイン・バーウイルス感染再燃，マイコバクテリア感染，血球減少症／関連する臨床検査値の悪化：血小板数減少 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：7[redacted]歳，[redacted]性，Caucasian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 0 であった（%FEV_1 の報告なし）。原疾患は高度の再生不良性貧血であった。合併症は，鼻出血，リンパ球数減少，高血圧，及び血小板減少症（Grade 3，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，aciclovir，cyclosporine，posaconazole，tranexamic acid，latanoprost，filgrastim，ranitidine，azithromycin，folic acid，pentamidine，amlodipine，hydromol，omeprazole，levofloxacine，clobetasol，mometasone，及び prednisolone（100 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −1）にサイトメガロウイルス感染再燃は 10 copies/mL 未満であった。[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 7.50 × 10^9/L（RR：4.0～11.0 × 10^9/L），好中球絶対数は 7.01 × 10^9/L（高値，RR：2.20～6.30 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.24 × 10^9/L（Grade 3，RR：1.30～4.00 × 10^9/L），血小板数は 25 × 10^9/L（Grade 3，RR：150～450 × 10^9/L）であった。

Day 3 に血小板数減少（Grade 4，血小板数の報告なし）が認められた。RUX の投与に対する変更はなかった。各 1 単位の血小板及び赤血球濃厚液が輸血された。

Day 8 の白血球数は 5.19 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 4.69 × 10^9/L（正常），リンパ球絶対数は 0.18 × 10^9/L（Grade 4），血小板数は 22 × 10^9/L（Grade 4）であった。Day 11 にサイトメガロウイルス感染再燃（サイトメガロウイルス，Grade 2）が認められ，被験者は入院した。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR，検査日不明）の結果は 8443 copies/mL（RR：10 copies/mL 未満）であった。Day 14 の PCR は 56635 copies/mL，Day 22 は 34028 copies/mL，Day 25 は 34674 copies/mL であった。Day 14 に医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 15 に血小板数減少は消失し，血小板数は 42 × 10^9/L であった。翌日に RUX は規定された用法・用量である 10 mg 1

日 2 回に増量された。foscarnet 及び immunoglobulin（サイトメガロウイルス）が投与された。Day 25 に喀痰培養で *Mycobacterium* が確認された。＊ Month 1頃（日付不明）にマイコバクテリア感染（Grade 3）が発現した。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 29 に 1 回目の好中球数減少（Grade 3，0.98×10^9/L）が認められ，白血球数は 1.25×10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.18×10^9/L（Grade 4）であった。治療は報告されなかった。Day 30 に気管支拡張症（Grade 2）が発現した。Day 32 に RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量され，Day 34 に 1 回目の好中球数減少のため RUX の投与が中断された。Day 37 の PCR は 400 copies/mL，Day 38 は 1403 copies/mL，Day 43 の PCR による CMV DNA は 1346 copies/mL であった。Day 42 に 1 回目の好中球数減少は消失した。翌日に被験者は退院し，RUX は規定された用法・用量である 10 mg 1 日 2 回に増量された。

Day 45 に乾性咳嗽（Grade 2）が認められた。Day 50 に浮動性めまい，不安定，脱水（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。頭部 CT では頭蓋内に急性の異常は認められなかった。心室不全，高血圧，頚動脈狭窄，食道狭窄（内視鏡による拡張前）が認められた。気管支腔内超音波検査の結果は正常であった。RUX の投与に対する変更はなかった。補液及び immunoglobulin が点滴静注された。Day 53 に脱水は消失し，被験者は退院した。

Day 61 にサイトメガロウイルス感染再燃（Grade 3）の悪化のため，被験者は再び入院した。immunoglobulin（サイトメガロウイルス），cidofovir，caspofungin，brincidofovir，及び ganciclovir が投与された。PCR による CMV DNA は，Day 66 で 11584 copies/mL（高値），Day 70 で 10574 copies/mL（高値）であった。Day 72 に医師の判断により RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 74 にアデノウイルス再活性化及びエプスタイン・バーウイルス感染再燃（いずれも Grade 3）が発現した。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 77 の PCR による CMV DNA は 3254 copies/mL であった。同日に 1 回目の血小板数減少（Grade 4，23×10^9/L）が認められた。Day 77 に 2 回目の好中球数減少（Grade 3，0.98×10^9/L）が認められ，白血球数は 1.55×10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.38×10^9/L（Grade 3）であった。Day 79 に 2 回目の好中球数減少は Grade 4（0.40×10^9/L）に悪化し，白血球数は 0.90×10^9/L（Grade 4），リンパ球絶対数は 0.33×10^9/L（Grade 3），血小板数は 47×10^9/L（Grade 3）であった。2 回目の好中球数減少のため RUX の投与は中止され，RUX の最終投与日は Day 78（[redacted]）であった。

＊ Day 85 [redacted]，RUX の最終投与から 7 日後，2 回目の血小板数減少（Grade 4，22×10^9/L）が認められた。＊ Day 87 [redacted] に気管支拡張症及び結節の変化を伴う肺の症状の悪化が認められ，気管支鏡検査で *Mycobacterium chimaera* によるものと特定された。＊ Day 96 [redacted] に被験者は退院した。

＊ Day 102 [redacted]，RUX の最終投与から 24 日後，気管支炎（Grade 3）と診断され，＊Day103 に被験者は入院した。同日の EBV DNA は 465876 copies/mL であった。＊ Day 105 の PCR による CMV DNA は 461 copies/mL（高値），翌日の EBV DNA は382542 copies/mL（高値）であった。胸部 X 線で真菌感染とマイコバクテリア感染が組み合わさった気縦隔症と一致す

る肺の悪化が確認された。＊Day108 の EBV DNA は 591472 copies/mL（高値）であった。同日の血小板数は 31 × 10^9/L（Grade 3）であった。carbocisteine，caspofungin，及び amphotericin B liposome が投与され，酸素療法が実施された。＊ Day 108 ，RUX の最終投与から 30 日後，2 回目の好中球数減少は Grade 3（0.89 × 10^9/L）で，＊ Day 110 に消失した。

＊ Day 129 ，RUX の最終投与から 51 日後，肺炎と診断され，doxycycline が投与された。＊ Day 185 ，RUX の最終投与から 107 日後，肺炎に関連する 1 型呼吸不全により被験者は死亡した。

死亡時点でアデノウイルス再活性化，エプスタイン・バーウイルス感染再燃は軽快，サイトメガロウイルス感染再燃，マイコバクテリア感染，咳嗽，気管支拡張症，及び気管支炎は未消失であった。

治験担当医師は，好中球数減少（2 回），マイコバクテリア感染，及びアデノウイルス再活性化は RUX と関連ありと判断した。血小板数減少，脱水，エプスタイン・バーウイルス感染再燃，及び気管支炎は RUX と関連なしと判断した。サイトメガロウイルス感染再燃は cyclosporine/prednisolone と関連ありと判断した。

5.5.2 クロスオーバー群

該当なし

5.6 D2301 試験（重篤な有害事象）

5.6.1 RUX 群

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（尿路感染，肺炎球菌感染），AESI（尿路感染，肺炎球菌感染）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 3 であった（%FEV_1 の報告なし）。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，B 型肝炎及び痙攣発作であった。合併症は，糖尿病，先端巨大症，下垂体機能低下症，不眠症，アスペルギローマ，肺の空洞病変，及び結膜充血であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，teneligliptin，metformin，levothyroxine，brotizolam，ursodeoxycholic acid，rabeprazole，Bactrim，hydrocortisone，ambroxol，carbocisteine，caspofungin，hyaluronate，entecavir，insulin，aciclovir，zolpidem，amoxicillin-clavulanic acid，tacrolimus，及び methylprednisolone（80 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の CRP は正常（RR：0.02 mg/dL 未満），白血球数は 7.5 × 10^9/L（RR：3.3～8.6 × 10^9/L），好中球絶対数は 5.01 × 10^9/L（RR：1.32～6.45 × 10^9/L）であった。

Day 8 に併用薬の曝露量に影響を及ぼすため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 12 に垂直肺気腫（Grade 2）が認められ，amoxicillin-clavulanic acid が投与された。Day 47 に肺気腫は消失した。

Day 50 に高熱（体温の報告なし），背部痛，及び呼吸窮迫が認められた。Day 52 に尿路感染（Grade 3）のため被験者は入院した。CRP は 11.75 mg/dL（高値）であった。Day 54 の CRP は 7.16 mg/dL（高値）で，Day 61 は 0.42 mg/dL（高値）であった。RUX の投与に対する変更はなかった。piperacillin-tazobactam 及び levofloxacin が投与された。Day 64 に尿路感染は Grade 1 に改善し，被験者は退院した。Day 71 に尿路感染は消失した。

Day 98 に鼻漏（Grade 2）が，Day 113 に上咽頭炎（Grade 2）が認められた。bepotastine 及び levofloxacin が投与された。Day 127 に上咽頭炎が消失し，Day 169 に鼻漏が消失した。

Day 214 に高熱（体温の報告なし）及び嘔吐が認められ，肺炎球菌感染（Grade 3）と診断された。Day 216 に被験者は入院した。CRP は 17.10 mg/dL（高値）で，胸部 CT で左肺下葉の浸潤が確認された。Day 223 の胸部 X 線は正常であった。Day 229 の胸部 CT で肺炎の改善が確認された。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 230 に肺炎球菌感染が Grade 2 に改善した。Day 231 の CRP は 0.17 mg/dL（高値）であった。ampicillin-sulbactam，cefepime，及び levofloxacin が投与された。Day 232 に被験者は退院した。Day 245 に肺炎球菌感染は消失した。

データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で RUX を投与中であった。

治験担当医師は，尿路感染及び肺炎球菌感染は RUX/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（上気道の炎症），AESI（好中球数減少，リンパ球数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 40.8%であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は，低 γ グロブリン血症，胃食道逆流性疾患，ステロイド糖尿病，頭痛，及びアルコール摂取（1 年に 1 又は 2 回）であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，zolpidem，vonoprazan，heparinoid，clarithromycin，Montelukast，Bactrim，itraconazole，aciclovir，paracetamol，ambroxol，alendronate，Breo ellipta，dextromethorphan，sodium gualenate hydrate，human immunoglobulin，及び prednisolone（25 mg1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −8）のヘモグロビンは 146 g/L（RR：113～149 g/L），白血球数は 6.8 × 10^9/L（RR：4.3～8.0 × 10^9/L），好中球絶対数は 4.83 × 10^9/L（RR：2.13～5.68 × 10^9/L），リ

ンパ球絶対数は 1.56 × 10^9/L（RR：1.14～3.73 × 10^9/L），血小板数は 107 × 10^9/L（Grade 1，RR：180～340 × 10^9/L）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。

Day 70 に貧血（Grade 1，ヘモグロビンの報告なし）が認められ，mecobalamin が投与された。Day 163 に貧血は Grade 2（ヘモグロビン 91 g/L）に悪化し，darbepoetin alfa が投与された。Day 338 に貧血は Grade 1（ヘモグロビンの報告なし）に改善した。Day 359 の胸部 CT で閉塞性細気管支炎の悪化が疑われた。CRP は 0.01（RR：0～0.4，単位の報告なし），白血球数は 40（低値，RR：43～80，単位の報告なし）であった。Day 365 に上気道の炎症（Grade 3）が認められた。Day 369 に発熱（体温 38.2°C）が認められた。Day 370 に咳嗽の症状が継続したため，被験者は救急室を受診した。胸部 X 線は正常で，一般的な細菌は認められず，A/B 型インフルエンザウイルス抗原検査及びプロカルシトニン検査は陰性であった。CRP は 4.11（高値，単位の報告なし），白血球数は 58（正常，単位の報告なし）であった。Day 371 に投与量ミスにより RUX が 10 mg 1 日 1 回に減量された。Day 372 に呼吸器症状の悪化及び日常生活動作の低下により被験者は入院した。また，RUX が規定された用量の 10 mg 1 日 2 回に増量された。CRP は 4.33（高値，単位の報告なし），白血球数は 51（正常，単位の報告なし）であった。ポリメラーゼ連鎖反応喀痰検査は陰性であった。paracetamol，dextromethorphan，ceftriaxone，levofloxacin，piperacillin-tazobactam，及び clarithromycin が投与された。Day 373 に好中球数減少（Grade 3，好中球絶対数の報告なし）が認められた。アデノウイルス検査，アスペルギルス検査，結核インターフェロン検査，RS ウイルス検査，及びパラインフルエンザウイルス検査はいずれも陰性であった。マイコプラズマ抗体は 40 未満（正常），白血球数は 14（低値，単位の報告なし），CRP は 4.85（高値，単位の報告なし）であった。Day 375 に好中球数減少が Grade 4（0.39 × 10^9/L）に悪化した。白血球数は 1.5 × 10^9/L（Grade 3），リンパ球絶対数は 0.92 × 10^9/L（Grade 1），CRP は 2.91（高値，単位の報告なし），体温は 36.5°C であった。RUX の投与に対する変更はなかった。lenograstim が投与された。Day 378 の CRP は 0.63（高値，単位の報告なし）であった。Day 380 に好中球数減少は Grade 1（1.47 × 10^9/L）に改善した。白血球数は 3 × 10^9/L（Grade 1），CRP は 0.28（高値，単位の報告なし）であった。Day 381 に上気道の炎症は消失し，被験者は退院した。Day 395 に貧血及び好中球数減少は消失し，ヘモグロビンは 116 g/L（正常），好中球絶対数は 3.65 × 10^9/L（正常），白血球数は 5.3 × 10^9/L（正常）であった。

Day 548 にリンパ球数減少（Grade 3）が認められ，リンパ球絶対数は 0.49 × 10^9/L であった。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。

データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点でリンパ球数減少は消失し，RUX を投与中であった。

治験担当医師は，上気道の炎症は RUX/prednisolone と関連ありと判断した。好中球数減少は RUX と関連なしと判断した。リンパ球数減少は他の慢性 GVHD 治療薬と関連ありと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（腎盂腎炎），AESI（腎盂腎炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：2[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は，急性 GVHD，アスペルギルス感染，心筋炎，及び帯状疱疹であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，montelukast，clarithromycin，budesonide-formoterol，famotidine，voriconazole，及び prednisolone（10 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。

Day 419 に下腹部痛，微熱（体温の報告なし），及び頻尿が認められ，CT で腎盂腎炎（Grade 3）と診断された。Day 420 に被験者は入院し，腎盂腎炎のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。尿検査で蛋白尿（蛋白 4+）及び血尿（潜血 3+）が認められ，白血球エステラーゼは 2+，白血球及び赤血球は 100/HPF 超であった。piperacillin-tazobactam，amoxicillin-clavulanate，及び amoxicillin が投与された。Day 426 に治験実施計画書に従って RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量され，被験者は退院した。同日の尿培養で carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* が確認された。

Day 443 に膀胱炎（Grade 2）が発現し，levofloxacin が投与された。Day 447 に腎盂腎炎は消失した。尿検査で蛋白尿（蛋白 1+，Grade 1）が認められたが，血尿は正常（臨床検査値の報告なし）であった。また，白血球は 5～9/HPF，赤血球は 1～4/HPF であった。Day 475 に膀胱炎は消失した。

データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で RUX を投与中であった。

治験担当医師は，腎盂腎炎は RUX/prednisolone と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（気胸 2 回），投与中止に至った有害事象（2 回目の気胸），AESI（貧血，血小板減少症 2 回）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：6[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 56.2%であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は，心房細動，高血圧，及び糖尿病であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，calcium polystyrene sulfonate，vonoprazan，febuxostat，carvedilol，amlodipine，fluticasone，hyaluronate sodium，montelukast，clarithromycin，Sekicode，sitagliptin，insulin lispro，heparinoid，Bactrim，aciclovir，tipepidine，itraconazole，tacrolimus，及び prednisolone（25 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 17.26 × 10^9/L（高値，RR：3.30～8.60 × 10^9/L），好中球絶対数は 14.07 × 10^9/L（高値，RR：1.16～6.28 × 10^9/L），血小板数は 197 × 10^9/L（正常，RR：158～348 × 10^9/L）であった。

Day 29 に入院下（GVHD のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に入院）で呼吸窮迫が認められ，CT スキャンで皮下気腫の悪化が確認された。同日に 1 回目の右気胸（Grade 3）と診断され，胸腔ドレーンが留置された。白血球数は 6.04 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 4.38 × 10^9/L（正常），血小板数は 192 × 10^9/L（正常）であった。Day 29 に 1 回目の気胸のため RUX が 10 mg（1 日総投与量）に減量された。酸素療法が実施された。Day 30 に右肺虚脱が再び認められ，右気胸の悪化が確認された。被験者は皮下気腫の悪化のため陰圧に調整され，X 線の再検査で改善が確認された。同日に RUX が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 32 の CT で皮下気腫及び右気胸の著明な悪化が確認され，手術が推奨された。同日に RUX が 10 mg（1 日総投与量）に減量され，肺の手術が実施された。Day 33（[redacted]）に 1 回目の気胸のため RUX の投与が中断された。human albumin，bromhexine，propofol，remifentanil，fentanyl，rocuronium，atropin，phenylephrine，hydrocortisone，ropivacaine，dexmedetomidine，cefazolin，omeprazole，voriconazole，factor XIII（フィブリン安定化因子），hetastarch，paracetamol，及び meropenem が投与された。また，Day 35 に右の胸腔ドレーンが抜去された。Day 44 に 1 回目の気胸は消失した。Day 45 に RUX の投与が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回で再開された。

Day 63 に入院下で 2 回目の右気胸（Grade 3）及び発熱（Grade 1，体温の報告なし）が発現した。同日の X 線で皮下気腫の再発が確認され，右気胸のためドレーンが留置された。2 回目の気胸のため RUX，prednisolone，及び tacrolimus の投与が中止された。RUX の最終投与日は Day 63（[redacted]），prednisolone 及び tacrolimus の最終投与日は Day 65（[redacted]）であった。＊ Day 64 及び ＊ Day 67 に漏出のため胸膜癒着術が実施された。＊ Day 65 の白血球数は 14.86 × 10^9/L（高値），好中球絶対数は 13.52 × 10^9/L（高値），血小板数は 206 × 10^9/L（正常）であった。paracetamol，diclofenac，voriconazole，aciclovir，omeprazole，ganciclovir，glucose，minocycline，lidocaine，human insulin，cefozopran，Bactrim，dexchlorpheniramine，levofloxacin，amino acids NOS with copper，electrolytes NOS/glucose，carperitide，magnesium sulfate，glucose，sodium chloride，Neoamiyu，Mineric 5，及び vitamins が投与された。＊ Day 67 に発熱は消失した。＊ Day 69 の CT スキャンでは気胸の改善は認められず，酸素療法及びステロイドパルス療法が開始された。＊ Day 87 の CT スキャンでは右気胸に変化は認められなかった（肺上葉の曇った陰影が悪化）。＊ Day 88 に被験者はステロイドパルス療法による一時的な症状軽減しか認められなかった。

＊ Day 86 ，RUX の最終投与から 23 日後，1 回目の血小板減少症（Grade 3，血小板数の報告なし）が発現した。10 単位の血小板が輸血された。＊ Day 87 に貧血（Grade 3，ヘモグロビンの報告なし）が認められた。同日に 4 単位の赤血球濃厚液が輸血され，1 回目の血小板減少症は消失した。＊ Day 88 に貧血は消失した。＊ Day 92 ，RUX の最終投与か

ら 29 日後，2 回目の血小板減少症（Grade 4，14×10^9/L）が発現した。10 単位の血小板が輸血された。

＊ Day 96 ，RUX の最終投与から 33 日後，原疾患（慢性 GVHD）の悪化により被験者は死亡した。死亡時点で 2 回目の気胸及び 2 回目の血小板減少症は未消失であった。

治験担当医師は，気胸（2 回），血小板減少症（2 回），及び貧血は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（低酸素症，肺炎，気胸，呼吸困難，腹痛），AESI（肺炎）

投与群：RUX 群（5 mg 1 日 2 回）

被験者背景：4[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 1，%FEV_1 は 41.5%であった。原疾患は骨髄異形成症候群であった。既往歴は，脂肪肝及び胸骨骨折であった。合併症は，肝機能異常，皮脂欠乏症，高カリウム血症，高コレステロール血症，低 γ グロブリン血症，及び歯肉炎であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，ursodeoxycholic acid，alendronate，clarithromycin，montelukast，rabeprazole，voriconazole，aciclovir，hyaluronate，phosphatidyl choline，bezafibrate，heparinoid，ofloxacin，calcium polystyrene sulfonate，Bactrim，fluorometholone，及び prednisolone（9 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を 5 mg 1 日 2 回で初回投与された。

Day 266 に咳嗽（Grade 1）が認められ，ambroxol が投与された。Day 287 に低酸素症（Grade 2）が発現した。Day 293 に咳嗽が悪化し，歩行時に息切れが認められた。Day 294 の酸素飽和度は 95%で，低酸素症のため被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。酸素療法が実施され，osmosal，carbocisteine，及び Huscode が投与された。また，ambroxol の投与が継続された。Day 303 に被験者は退院した。

Day 443 に発熱（体温の報告なし）及び肺炎（Grade 3）が認められ，被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。cefepime hydrochloride が投与された。Day 447 の CRP は 2.56（単位の報告なし），Day 450 の CRP は 0.58（単位の報告なし）であった。Day 451 に被験者は退院した。

Day 472 に左胸痛が認められた。Day 473 に呼吸困難及び倦怠感が認められ，気胸（Grade 2）と診断された。Day 474 の胸部 X 線及び CT で左気胸が確認され，被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。酸素療法が実施され，paracetamol 及び Osmosal が投与された。Day 474 に肺炎は消失した。Day 483 に X 線が再び実施され，気胸の改善が確認された。Day 485 に気胸は消失し，被験者は退院した。

Day 495 に咽頭炎（Grade 2）が認められ，tranexamic acid 及び bromhexine が投与された。Day 504 に呼吸困難（Grade 2）のため被験者は入院した。酸素飽和度は 97%であった。RUX の投与に対する変更はなかった。酸素療法が実施され，bromhexine，amino acids-electrolytes，dextromethorphan，dequalinium，mometasone，及び codeine が投与された。Day 510 に咽頭炎は消失した。Day 512 の%FEV_1は 28.8%であった。Day 518 に効果不十分により RUX が 10 mg 1 日 2 回に増量された。Day 535 に被験者は退院した。

Day 536 に不快気分及び左下腹部痛（Grade 2）が認められ，被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。paracetamol，metoclopramide，及び Osmosal が投与された。

効果不十分により RUX の投与が中止され，最終投与日は Day 566（[redacted]）であった。

＊ Day 666 [redacted]，RUX の最終投与から 100 日後，慢性 GVHD（試験の適応症）により被験者は死亡した。死亡時点で咳嗽，低酸素症，呼吸困難，及び腹痛は未消失であった。

治験担当医師は，低酸素症，肺炎，気胸，呼吸困難，及び腹痛は RUX と関連なしと判断した。呼吸困難の他の原因として RUX の効果不十分，低酸素症の他の原因として喀出困難，肺炎の他の原因として免疫不全症，及び気胸の他の原因として肺の慢性 GVHD が考えられた。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（サイトメガロウイルス感染，肺炎，脳膿瘍），投与中止に至った有害事象（肺炎，脳膿瘍），AESI（血小板減少症 2 回，サイトメガロウイルス感染，貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肺炎，脳膿瘍，髄膜炎，リンパ球減少症）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。病期分類時の肝臓の慢性 GVHD 評価で肝臓のスコアは 2 であった。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 0，%FEV_1は 117.4%であった。原疾患は骨髄異形成症候群であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は，低γグロブリン血症，甲状腺機能低下症，ステロイド糖尿病，及びヘモクロマトーシスであった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，heparinoid，sulfamethoxazole，levothyroxine，lansoprazole，fluconazole，aciclovir，gatifloxacin，betamethasone，insulin aspart，rebamipide，tacrolimus，及び prednisolone（40 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 10.10×10^9/L（高値，RR：3.90～9.80×10^9/L），好中球絶対数は 8.89×10^9/L（高値，RR：1.17～6.86×10^9/L），血小板数は 101×10^9/L（Grade 1，RR：130～370×10^9/L），ALT は 170 U/L（Grade 2，RR：8～40 U/L），AST は 60 U/L（Grade 1，RR：0～40 U/L），GGT は 1901 U/L（Grade 4，RR：0～70 U/L），ALP は 744 U/L（Grade 1，RR：100～340 U/L），ヘモグロビンは 119 g/L（RR：111～

151 g/L）であった。リンパ球減少症（Grade 3，0.40 × 10^9/L，RR：0.74～5.98 × 10^9/L）が発現した。

Day 22 に 1 回目の血小板減少症（Grade 3，43 × 10^9/L）が発現し，サイトメガロウイルスの抗原血症検査で陽性が認められ，サイトメガロウイルス感染（Grade 3）と診断された。陽性細胞数は 3，白血球数は 5.20 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 4.60 × 10^9/L（正常），リンパ球絶対数は 0.26 × 10^9/L（Grade 3）であった。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 28 にサイトメガロウイルス感染のため被験者は入院した。Day 29 に 1 回目の血小板減少症が Grade 4（24 × 10^9/L）に悪化し，サイトメガロウイルスの抗原血症検査は陽性で，陽性細胞数は 10 であった。20 単位の血小板が輸血され，valganciclovir が投与された。Day 33 に 1 回目の血小板減少症のため RUX が 15 mg（1 日総投与量）に減量された。Day 34 に 1 回目の血小板減少症は Grade 2（50 × 10^9/L）に改善し，同日に消失した。Day 34 に 1 回目の血小板減少症のため RUX が 5 mg 1 日 2 回にさらに減量された。Day 36 に被験者は退院した。Day 43 に 2 回目の血小板減少症（Grade 4，12 × 10^9/L）及び貧血（Grade 2，ヘモグロビン 91 g/L）が発現した。RUX の投与に対する変更はなかった。同日のサイトメガロウイルスの抗原血症検査は陰性で，陽性細胞数は 0 であった。Day 44 に 10 単位の血小板が輸血された。Day 50 にサイトメガロウイルス感染は消失した。Day 57～Day 168 にリンパ球減少症が発現し，Grade 2～Grade 4 の間で変動した。リンパ球絶対数は 0.06～0.61 × 10^9/L の範囲であった。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。

Day 71 に RUX が規定された用量と同じ 10 mg 1 日 2 回に増量され，2 回目の血小板減少症は Grade 2（55 × 10^9/L）に改善した。Day 85 に 2 回目の血小板減少症は Grade 3（45 × 10^9/L）に悪化し，Day 113 に Grade 4（23 × 10^9/L）にさらに悪化した。

Day 127 に貧血が Grade 3（ヘモグロビン 78 g/L）に悪化し，2 回目の血小板減少症は Grade 3（30 × 10^9/L）であった。貧血のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。同日にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3，247 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2，160 U/L）が認められた。治療は報告されなかった。Day 138 に RUX は 5 mg を 1 回投与した後に投与量ミスのため中断された。Day 141 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失し，ALT は 97 U/L，AST は 67 U/L，GGT は 1464 U/L（Grade 4），ALP は 1350 U/L（Grade 2）であった。同日に治験実施計画書に従って RUX の投与が 5 mg 1 日 2 回（前回減量された用量）で再開され，2 単位の赤血球が輸血された。Day 143 に投与量ミスのため RUX の投与が中断された。

Day 146 に発熱（体温の報告なし）及び意識レベルの低下のため被験者は入院した。CT スキャン及び腰椎穿刺で髄膜炎（Grade 3），脳膿瘍（Grade 4），及び肺炎（Grade 4）と診断された。同日の血小板数は 2.6（低値，RR：15.8～34.8），PT は 59.3%（低値，RR：70%～130%），PT 国際標準比は 1.28 秒，乳酸脱水素酵素は 1691（高値，RR：124～222），クレアチンホスホキナーゼは 549（高値，RR：41～153），CRP は 22.86（高値，RR：0～0.5），ヘモグロビンは 6.9

（低値，RR：11.6～14.8），白血球数は 109（高値，RR：33～86），D ダイマーは 15.3（高値）で，いずれも単位は報告されなかった。髄膜炎のため RUX の投与の中断は継続された。Day 146 に被験者は機械的人工呼吸法下に置かれ，Day 147 に集中治療室へ移された。voriconazole，meropenem，vancomycin，ganciclovir，human immunoglobulin G，valganciclovir，sulfamethoxazole，levetiracetam，trimethoprim，dexamethasone，Glyceol，及び furosemide が投与された。RUX の投与は再開されず，Day 168 に肺炎及び脳膿瘍のため中止された。RUX の最終投与日は Day 142（[redacted]）であった。＊ Day 153 に機械的人工呼吸法は停止された。＊ Day 159，RUX の最終投与から 17 日後，アスペルギルス抗原検査で陽性が確認され，肺炎及び脳膿瘍はアスペルギルス感染によるものと考えられた。

＊Day168 に肺炎及び脳膿瘍は Grade 3 に改善し，白血球数は 2.8×10^9/L（Grade 2），リンパ球絶対数は 0.06×10^9/L（Grade 4），CRP は 1.12（高値，単位の報告なし），好中球絶対数は 2.60×10^9/L（正常）であった。同日に 2 回目の血小板減少症は Grade 4（10×10^9/L）に悪化した。20 単位の血小板及び 2 単位の赤血球が輸血され，aciclovir が投与された。＊ Day 175，RUX の最終投与から 33 日後，発熱（Grade 1，体温の報告なし）が認められ，翌日に paracetamol を投与した後に消失した。＊ Day 177 に 2 回目の血小板減少症は Grade 3（33×10^9/L）であった。＊ Day 181 のアスペルギルス抗原検査は陰性であった。＊ Day 189 に肺炎及び脳膿瘍は Grade 2 にさらに改善し，CT 及び MRI スキャンでは感染性疾患の悪化は認められず，被験者は退院した。＊ Day 197 に 2 回目の血小板減少症は Grade 2（59×10^9/L）に改善した。＊ Day 254 に脳膿瘍及び髄膜炎は消失した。

＊ Day 306 ，RUX の最終投与から 164 日後，中枢神経系感染により被験者は死亡した。死亡時点で 2 回目の血小板減少症，貧血，及び肺炎は未消失であった。

治験担当医師は，血小板減少症（2 回）は RUX と関連ありと判断した。サイトメガロウイルス感染，貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肺炎，脳膿瘍，及び髄膜炎は RUX/prednisolone/tacrolimus と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。リンパ球減少症は prednisolone/tacrolimus と関連ありと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（背部痛，肺炎，脾臓出血），投与中止に至った有害事象（肺炎），AESI（貧血，血小板数減少 3 回，肺炎）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が中等症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，$\%FEV_1$ は 69.7%であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は急性 GVHD であった。元喫煙者（喫煙本数 1 日 20 本，30 年間）及びアルコール中毒者（1 日 700 mL，30 年間）であった。合併症は，脊椎圧迫骨折（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），背部痛（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），血小板数減少

（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），2 型糖尿病，貧血（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～），及び高脂血症であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，esomeprazole，Bactrim，paracetamol，lactulose，ursodeoxycholic acid，diquafosol，magnesium oxide，sennoside A+B，hyaluronate sodium，repaglinide，sitagliptin，bezafibrate，tacrolimus，voriconazole，及び prednisolone（10 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日の白血球数は 8.12×10^9/L（RR：2.90～10.70×10^9/L），好中球絶対数は 6.25×10^9/L（RR：1.33～6.63×10^9/L），リンパ球絶対数は 1.30×10^9/L（RR：0.87～4.28×10^9/L），血小板数は 94×10^9/L（Grade 1，RR：109～384×10^9/L），ヘモグロビンは 108 g/L（Grade 1，RR：115～167 g/L），CRP は 0.1 未満（低値，単位の報告なし）であった。

Day 11 に合併症の血小板数減少が Grade 2（1 回目，73×10^9/L）に悪化した。Day 15 に合併症の貧血が Grade 2（ヘモグロビン 95 g/L）に悪化した。Day 25 に合併症の背部痛が Grade 2 に悪化した。背部痛のため loxoprofen 及び pregabalin が投与され，腰用コルセットの着用が推奨された。Day 29 に 1 回目の血小板数減少は Grade 3（40×10^9/L）にさらに悪化した。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 31 に背部痛は Grade 3 にさらに悪化し，被験者は入院した。CRP は 0.1 未満（Grade 1）であった。背部痛の原因は腰部圧迫骨折であると報告された。RUX の投与に対する変更はなかった。paracetamol，fentanyl，及び landiolol が投与され，pregabalin の投与が継続された。Day 32 に 1 回目の血小板数減少は Grade 4（24×10^9/L）に悪化した。

Day 33 に胸部 X 線で肺炎（Grade 3）と診断され，気管支鏡検査で肺胞出血が，CT スキャンで両肺にびまん性のすりガラス様陰影が確認された。CRP は 0.9（Grade 1，単位の報告なし）であった。貧血は Grade 3 に悪化し，ヘモグロビンは 89 g/L であった。同日に被験者は集中治療室へ移され，酸素療法及び人工呼吸が実施され，4 単位の赤血球濃厚液及び 20 単位の血小板が輸血された。Day 33 に RUX は 10 mg を 1 回投与した後に中断され，その後，肺炎のため中止された。同日に tacrolimus が 1 mg 1 日 1 回に減量され，Day 34 に肺炎のため prednisolone の投与が中断された。RUX の最終投与日は Day 33（[redacted]）であった。piperacillin，Bactrim，micafungin，及び human immunoglobulin G が投与された。

＊Day 34 に 1 回目の血小板数減少は Grade 2（61×10^9/L）に改善し，同日に消失した。＊Day36 のサイトメガロウイルス検査のスコアは 2600（Grade 2）であった。同日に肺炎のため methylprednisolone が 125 mg 1 日 2 回に減量され，翌日に 60 mg（1 日総投与量）にさらに減量された。＊ Day 37 に被験者は呼吸状態が改善して抜管され，CRP は 1.9（Grade 1）であった。＊ Day 37 ～＊Day49 に 2 回目の血小板数減少が認められ，Grade 2～Grade 3 の間で変動した。血小板数は 69～29×10^9/L の範囲であった。60 単位の血小板及び 2 単位の赤血球濃厚液が輸血された。＊ Day 38 に prednisolone の投与が 60 mg 1 日 1 回（増量）で再開された。＊ Day 40 に肺炎のため酸素療法が再開された。

＊ Day 41 に被験者は一般病棟へ移された。＊Day45 に胸部 X 線で両側の肺浸潤の改善が認められた。

＊ Day 49 に気管支鏡検査で肺感染はサイトメガロウイルスによるものであることが確認された。＊ Day 50 の CRP は 1.2（Grade 1）であった。＊ Day 52 ，RUX の最終投与から 19 日後，3 回目の血小板数減少（Grade 3，49× 10^9/L）が認められた。肺炎のため prednisolone 及び tacrolimus の投与が中止された。prednisolone 及び tacrolimus の最終投与日は＊ Day 53 であった。20 単位の血小板及び 4 単位の赤血球濃厚液が輸血された。

＊ Day 59 ，RUX の最終投与から 26 日後，左下腹部痛が認められた。腹部 CT スキャンで脾門に出血が認められ，動脈造影で動脈出血が確認された。脾臓出血（Grade 3）と診断され，肝動脈塞栓術が実施された。ヘモグロビンは 8.5%（Grade 2，RR：11.5%～16.7%），ヘマトクリットは 26%（Grade 1，RR：33.7%～48.9%），血小板数は 44 × 10^9/L（Grade 3）であった。2 単位の赤血球が輸血され，lidocaine hydrochloride，sodium chloride，glucose，hydroxyzine，Bactrim，heparin sodium，及び prednisone が投与された。同日に 3 回目の血小板数減少は消失した。

＊ Day 60 の血小板数は 100 × 10^9/L（Grade 1）であった。＊ Day 64 ，RUX の最終投与から 31 日後，4 回目の血小板数減少（Grade 2）が発現し，血小板数は 52 × 10^9/L であった。

＊Day66 のヘモグロビンは 8.6%（Grade 2），ヘマトクリットは 27%（Grade 1），血小板数は 47 × 10^9/L（Grade 3）であった。

＊ Day 79 に腹部 CT スキャンで脾臓周囲の血腫の減少が確認された。治験担当医師は，慢性 GVHD 及び prednisolone の長期投与が間接的に脾臓出血の原因となった可能性があると評価した。＊ Day 109 ，RUX の最終投与から 76 日後，背部痛は消失した。再出血の徴候は認められず，被験者は退院した。＊ Day 242 ，RUX の最終投与から 209 日後，肺炎は消失した。

データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で貧血及び 4 回目の血小板数減少は未消失で，脾臓出血は軽快であった。

治験担当医師は，血小板数減少（1 回目）及び貧血は RUX と関連ありと判断した。血小板数減少（2 回目及び 3 回目），背部痛，肺炎，及び脾臓出血は RUX と関連なしと判断した。肺感染は prednisolone 及び tacrolimus と関連ありと判断した。肺炎の他の原因として骨髄移植が考えられた。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（2 回目の肺炎），投与中止に至った有害事象（2 回目の肺炎），AESI（貧血，2 回目の肺炎，血小板数減少）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：5[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの肺の慢性 GVHD 評価で肺のスコアは 2，%FEV_1 は 43.2%であった。原

疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は肺炎（Grade 1，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，fluconazole，esomeprazole，Sennoside A+B，magnesium oxide，sodium gualenate hydrate，sodium picosulfate，aciclovir，ursodeoxycholic acid，Bactrim，montelukast，diquafosol，azithromycin，Breo ellipta，alendronate，tiotropium，tacrolimus，及び prednisolone（12 mg 1 日 1 回）であった。

[redacted]（Day −11）に 1 回目の肺炎が Grade 2 に悪化した。白血球数は 12.44 × 10^9/L（高値，RR：2.9～7.8 × 10^9/L），好中球絶対数は 11.35 × 10^9/L（高値，RR：1.33～4.84 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.61 × 10^9/L（Grade 2，RR：0.87～3.12 × 10^9/L）であった。levofloxacin が投与された。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。同日に 1 回目の肺炎は消失し，白血球数は 9.2 × 10^9/L（高値），好中球絶対数は 7.35 × 10^9/L（高値），リンパ球絶対数は 1.34 × 10^9/L，血小板数は 138 × 10^9/L（正常，RR：131～384 × 10^9/L），ヘモグロビンは 139 g/L（正常，RR：101～147 g/L）であった。

Day 15 に血小板数減少（Grade 1，117 × 10^9/L）が認められ，Day 29 に Grade 2（67 × 10^9/L）に悪化した。Day 46 に貧血（Grade 2，ヘモグロビン 95 g/L）が認められた。Day 88 に被験者は 10 日間にわたる咳嗽，痰，及び呼吸困難を訴えた。血液検査及び胸部の検査で上気道感染（Grade 2）及び貧血（Grade 3，ヘモグロビン 73 g/L）の悪化が認められた。白血球数は 4.34 × 10^9/L（正常），好中球絶対数は 3.35 × 10^9/L（正常），リンパ球絶対数は 0.82 × 10^9/L（Grade 1）であった。RUX の投与に対する変更はなかった。PA，levofloxacin，cloperastine，及び paracetamol が投与された。Day 91 に上気道感染は消失した。同日に高度の発熱（体温の報告なし），呼吸困難の悪化，脱水（Grade 1），及び肺感染の悪化（2 回目の肺炎，Grade 3）のため被験者は入院した。Day 91 に血小板数減少も Grade 3（47 × 10^9/L）に悪化した。胸部 CT で両側の肺真菌感染，複数の空洞，及びすりガラス様陰影が確認された。CRP は 5.8（Grade 2，基準値下限：0.2，単位の報告なし）であった。同日に RUX は 10 mg を 1 回投与した後に中断された。RUX の投与は再開されず，その後，2 回目の肺炎のため中止された。RUX の最終投与日は Day 91（[redacted]）であった。2 単位の赤血球及び 20 単位の血小板が輸血され，amphotericin B，ganciclovir，piperacillin-tazobactam，Solacet F，dexchlorpheniramine，atovaquone，及び voriconazole が投与された。＊ Day 93 に血小板数減少は再び Grade 4（22 × 10^9/L）に悪化し，酸素吸入療法が実施された。＊ Day 98 に喀痰培養で *Aspergillus fumigatus*（Grade 2）が検出され，2 単位の赤血球が輸血された。＊ Day 99 ～＊ Day 115 に 55 単位の血小板及び 2 単位の赤血球が輸血された。血小板数は 21 × 10^9/L（Grade 4），ヘモグロビンは 90 g/L（Grade 2），リンパ球絶対数は 0.46 × 10^9/L（Grade 3），好中球絶対数は 5.55 × 10^9/L（高値），白血球数は 6.53 × 10^9/L（正常）であった。＊ Day 126 に血小板数減少は Grade 3（27 × 10^9/L）に改善した。＊ Day 219 に胸部 CT で両肺の空洞及びすりガラ

ス様陰影の改善が確認された。＊ Day 224 の CRP は 0.8（Grade 1，単位の報告なし）であった。翌日に被験者は退院した。

＊ Day 228 ，RUX の最終投与から 167 日後，細菌感染による脱水及び急性腎不全のため被験者は入院した。＊ Day 239 に被験者は回復し，退院した。＊ Day 247 に急性胃腸炎及び急性腎不全による全身状態低下のため，被験者は再び入院した。＊ Day 296 の胸部 CT では明らかな悪化の所見は認められなかった。肺真菌症の改善が認められた。＊ Month 9.5 頃 に腰の圧迫骨折及び食道潰瘍による吐血が発現した。菌血症により被験者の全身状態は悪化した。＊ Day 344 に急性意識障害が発現したが，CT スキャン及び MRI の結果は正常であった。＊ Day 352 ，RUX の最終投与から 261 日後，意識レベルがさらに低下して被験者は死亡した。死因は不明であった。

死亡時点で貧血，脱水，及び血小板数減少は未消失で，2 回目の肺炎は軽快であった。
治験担当医師は，貧血及び血小板数減少は RUX と関連ありと判断した。肺炎は RUX と関連なしと判断した。

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（帯状疱疹），AESI（帯状疱疹）

投与群：RUX 群（10 mg 1 日 2 回）

被験者背景：1[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。ベースラインの皮膚の慢性 GVHD 評価で皮膚所見のスコアは 2，%BSA のスコアは 3（>50%）であった。原疾患は急性骨髄性白血病であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は拘束性肺疾患であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，famotidine 及び prednisolone（17.5 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day 1），RUX を初回投与された。

Day 251 に帯状疱疹（Grade 3）が発現した。胸痛及び背部痛が認められた。Day 253 に腹部及び背部に水疱を伴うわずかな発疹が発現し，同時に疼痛が認められた。Day 254 に帯状疱疹のため被験者は入院した。RUX の投与に対する変更はなかった。aciclovir，carbohydrates with potassium chloride/sodium，及び vidarabine が投与された。Day 258 に症状が改善し，被験者は退院した。Day 265 に帯状疱疹は消失した。

データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で RUX を投与中であった。

治験担当医師は，帯状疱疹は RUX と関連ありと判断した。帯状疱疹の再燃の原因として RUX による免疫抑制が考えられた。

5.6.2 クロスオーバー群

被験者 D2301-[redacted]– 重篤な有害事象（2 回目の血小板数減少），投与中止に至った有害事象（1 回目の白血球数減少，2 回目の血小板数減少），AESI（血小板数減少 2 回，貧血 2 回，2 回目の白血球数減少，好中球数減少 3 回）

投与群：BAT 群（mycophenolate mofetil）から RUX 群（10 mg 1 日 2 回）にクロスオーバー

被験者背景：3[redacted]歳，[redacted]性，Asian

本被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に組入れ時の重症度が重症のステロイド抵抗性慢性 GVHD と診断された。原疾患は骨髄異形成症候群であった。既往歴は急性 GVHD であった。合併症は，肝機能異常及び血小板数減少（Grade 2，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）であった。慢性 GVHD に対する前治療薬は，diquafosol，betamethasone，heparinoid，ursodeoxycholic acid，lansoprazole，fluconazole，valaciclovir，tacrolimus，及び prednisolone（7 mg 1 日 2 回）であった。

[redacted]（Day 1），BAT（mycophenolate mofetil）を 500 mg（1 日総投与量）で初回投与された。同日の白血球数は 3.66 × 10^9/L（RR：3.3～9.4 × 10^9/L），好中球絶対数は 2.82 × 10^9/L（RR：1.32～6.86 × 10^9/L），リンパ球絶対数は 0.51 × 10^9/L（Grade 2，RR：0.59～4.89 × 10^9/L），血小板数 56 × 10^9/L（Grade 2，RR：130～320 × 10^9/L），ヘモグロビンは 116 g/L（Grade 1，RR：120～150 g/L）であった。

Day 15 に医師の判断により BAT（mycophenolate mofetil）が 750 mg（1 日総投与量）に増量された。

Day 100 に 1 回目の白血球数減少が認められ，白血球数は 2.57 × 10^9/L（Grade 2）であった。その他の治療は報告されなかった。1 回目の白血球数減少のため BAT（mycophenolate mofetil）の投与が中止された。BAT の最終投与日は主要な投与期間中の Day 169（[redacted]）で，継続投与期間（Cycle 7 Day 1）の Day 170（[redacted]）に RUX の投与を 10 mg 1 日 2 回で開始した。Day 170～Day 184 に 1 回目の好中球数減少（Grade 2，1.11 × 10^9/L）が認められた。Day 183 に 1 回目の白血球数減少は消失した。Day 184 の白血球数は 4.16 × 10^9/L（正常）であった。

Day 198～Day 656 に 2 回目の白血球数減少が認められ，Grade 2～Grade 3 の間で変動した。白血球数は 1.65～3.75 × 10^9/L の範囲であった。治療は報告されなかった。

Day 198 に合併症の血小板数減少が Grade 3（44 × 10^9/L）に悪化した。RUX の投与に対する変更はなかった。Day 219 に 1 回目の血小板数減少が Grade 4（21 × 10^9/L）に悪化し，1 回目の貧血（Grade 3，ヘモグロビン 76 g/L）が認められた。Day 219 に 1 回目の血小板数減少及び 1 回目の貧血のため RUX が 5 mg 1 日 2 回に減量された。Day 219～Day 275 に 2 回目の好中球数減少が認められ，Grade 2～Grade 3 の間で変動した。好中球絶対数は 0.63～1.54 × 10^9/L の範囲であった。治療は報告されなかった。Day 233 に 2 回目の白血球数減少のため RUX が 5 mg（1 日総投与量）にさらに減量された。

Day 247 に 1 回目の血小板数減少が Grade 3（31 × 10^9/L）に改善し，Day 274 に消失と判断された。Day 275 の血小板数は 51 × 10^9/L（Grade 2）であった。

Day 303 に 2 回目の血小板数減少（Grade 3，43 × 10^9/L）が認められ，1 回目の貧血は Grade 2（ヘモグロビン 80 g/L）に改善した。Day 303～Day 401 に 3 回目の好中球数減少（Grade 2）が認められ，好中球絶対数は 1.14～2.66 × 10^9/L の範囲であった。RUX の投与に対する変更はなく，その他の治療は報告されなかった。Day 318 に 1 回目の貧血は消失と判断された。Day 319 のヘモグロビンは 100 g/L（Grade 1）であった。Day 331 に 2 回目の貧血（Grade 2，ヘモグロビン 93 g/L）が認められた。Day 469 に 2 回目の血小板数減少が Grade 4（24 × 10^9/L）に悪化し，4 回目の好中球数減少（Grade 3，0.90 × 10^9/L）が認められた。Day 560 の血小板数は 24 × 10^9/L（Grade 4）であった。

Day 624～Day 693 に 20 単位の血小板が輸血された。Day 628 に 2 回目の血小板数減少及び 2 回目の白血球数減少のため RUX の投与が中断された。Day 648 に 2 回目の血小板数減少（Grade 4, 13 × 10^9/L）は重篤と判断され，被験者は入院した。同日のヘモグロビンは 80 g/L（Grade 2）であった。Day 651 に 2 回目の貧血は Grade 3（ヘモグロビンの報告なし）に悪化した。RUX の投与に対する変更はなかった。pentamidine isethionate，procaterol，olopatadine，及び oseltamivir が投与された。Day 656 に 2 回目の貧血は Grade 2（ヘモグロビン 88 g/L）に改善し，2 回目の白血球数減少は消失し（白血球数の報告なし），被験者は退院した。Day 658 に 4 回目の好中球数減少は消失し（3.57 × 10^9/L），血小板数は 19（低値，単位の報告なし）であった。eltrombopag olamine が投与された。Day 693 に 2 回目の貧血は消失した。Day 704 に 5 回目の好中球数減少（Grade 3，0.51 × 10^9/L）が認められた。治療は報告されなかった。Day 739 に 5 回目の好中球数減少は消失した（2.72 × 10^9/L）。血小板数は 19 × 10^9/L（Grade 4）であった。

RUX の投与は再開されず，Day 739 に 2 回目の血小板数減少のため中止された。RUX の最終投与日は Day 627（[redacted]）であった。データカットオフ（2020 年 5 月 8 日）時点で 2 回目の血小板数減少は未消失であった。

治験担当医師は，血小板数減少（2 回）及び貧血（2 回）は RUX と関連ありと判断した。好中球数減少（3 回）は RUX と関連なしと判断した。白血球数減少（2 回）は BAT/RUX/prednisolone/tacrolimus と関連ありと判断したが，関連する薬剤は判別不可能であった。