

審査報告書

令和6年8月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ジャカビ錠 5 mg、②同錠 10 mg、③同内用液小児用 0.5%
- [一 般 名] ルキシソリチニブリン酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和6年2月27日
- [剤形・含量] ①②1錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg 又は 13.2 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg 又は 10 mg) を含有する錠剤
- ③ 1 mL 中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg) を含有する経口液剤
- [申 請 区 分] ①②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
- ③ 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品 (8) 剤形追加に係る医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 496 号、令和2年12月25日付け薬生薬審発 1225 第 16 号)
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の12歳未満の小児における造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①②骨髄線維症

真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

③ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)

(下線部追加)

[用法及び用量]

①②骨髄線維症

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして1回5 mg～25 mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして1回10 mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25 mg1日2回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキシソリチニブとして1回10 mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5 mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

③ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5 mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4 mg/m²を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ジャカビ錠 5 mg、②同錠 10 mg、③同内用液小児用 0.5%
- [一 般 名] ルキシソリチニブリン酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 2 月 27 日
- [剤形・含量] ①②1 錠中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg 又は 13.2 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg 又は 10 mg) を含有する錠剤
- ③ 1 mL 中にルキシソリチニブリン酸塩 6.6 mg (ルキシソリチニブとして 5 mg) を含有する経口液剤

[申請時の効能・効果]

①②骨髄線維症

真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 ~~—(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)—~~

③ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

(下線部追加・取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

①②骨髄線維症

通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5 mg～25 mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25 mg 1 日 2 回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

③ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、6歳以上12歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回5mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、28日齢以上6歳未満の小児にはルキシソリチニブとして1回4mg/m²を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	38
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

造血幹細胞移植における移植片対宿主病 (GVHD) は、移植関連死の主要な原因の一つである。GVHD は病理組織学的所見や臨床徴候により急性 GVHD (aGVHD) と慢性 GVHD (cGVHD) に分類される。aGVHD に対する一次治療には、ステロイドが用いられるが、約半数の患者でステロイド抵抗性となり、ステロイド抵抗性の aGVHD 患者の 2 年生存率は 20% 未満と予後不良である (Adv Hematol 2011; 601953)。現時点で aGVHD に対する二次治療として小児の用法・用量が承認されている薬剤は、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞、ミコフェノール酸 モフェチル、ルキソリチニブリン酸塩 (本薬) (12 歳以上) のみである。cGVHD に対しても、一次治療としてステロイドが用いられるが、約半数の患者でステロイド抵抗性又は依存性となり、二次治療が必要となる。しかしながら、現時点で cGVHD に対する二次治療として小児の用法・用量が承認されている薬剤は、ミコフェノール酸 モフェチル、イブルチニブ (12 歳以上)、ベルモスジルメシル酸塩 (12 歳以上)、本薬 (12 歳以上) のみである。小児の aGVHD 及び cGVHD のいずれにおいても二次治療として使用可能な薬剤は存在するものの、12 歳未満の小児の aGVHD 及び cGVHD に対する標準的な二次治療は確立していない (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会)。

ルキソリチニブリン酸塩 (本薬) は、米国 Incyte 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、JAK1 及び JAK2 のリン酸化を阻害することで、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を阻害し、造血及び免疫機能に重要なサイトカイン及び増殖因子のシグナル伝達を阻害することから、GVHD に対する有効性が期待される。

本邦において、本薬は、2014 年 7 月に「骨髄線維症」、2015 年 9 月に「真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)」、2023 年 8 月に「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」に係る効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は、2024 年 7 月現在、米国及び欧州を含む 100 カ国以上の国又は地域で承認されており、GVHD に係る効能・効果では米国及び欧州を含む 70 の国又は地域で承認されている。GVHD に係る 12 歳未満の小児の用法・用量は■■■■、■■■■及び■■■■で承認申請されているが、承認されている国又は地域はない。

申請者は、小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象とした国際共同試験をそれぞれ実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、「ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び「ジャカビ内用液小児用 0.5%」の医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」を予定される効能・効果として、令和 2 年 12 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 496 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、ジャカビ内用液小児用 0.5% については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の作用機序 (JAK 阻害作用) については初回承認時に (「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書 (平成 26 年 5 月 15 日))、GVHD に対する薬理作用は成人の

用法・用量の承認時に（「ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg」審査報告書〈令和 5 年 7 月 10 日〉）、審査済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の経口投与時の薬物動態は初回承認時に評価済みであることから（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、本薬の経口投与時の毒性は初回承認時に評価済みであることから（「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された臨床試験における本薬未変化体の血漿中濃度の測定法は 12 歳以上の GVHD に係る承認時と同一の LC/MS/MS 法（定量下限：0.5 ng/mL）であることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。また、本申請に際して提出された臨床試験では、5 mg 錠（申請製剤）、カプセル剤¹⁾ 及び経口液剤（申請製剤）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 CINC424F12201 <2019 年 2 月～2023 年 2 月>）

生後 28 日以上 18 歳未満²⁾ のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 患者を対象に、本薬を経口投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、グループ 1（12 歳以上 18 歳未満）では 10 mg、グループ 2（6 歳以上 12 歳未満）では 5 mg、グループ 3（2 歳以上 6 歳未満）では 4 mg/m² を 1 日 2 回 24 週間反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータ及び反復経口投与後の C_{trough} は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった。

¹⁾ カプセル剤は投与前に水で溶解し、用時調製溶液として投与された。

²⁾ グループ 1、2、及び 3 の患者から得られた薬物動態データを用いて、グループ 4（28 日齢以上 2 歳未満）の患者における開始用量を決定し 28 日齢以上 2 歳未満の患者を組み入れる計画であったが、当該年齢グループの組入れ前に目標被験者数に到達したため、28 日齢以上 2 歳未満の患者の組入れはなかった。

表 1 本薬投与 1 日目の本薬の血漿中薬物動態パラメータ

年齢区分	本薬 投与量	製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
全体集団						
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	5	66.1 (169.8)	1.5 (1.0, 9.0)	128、 371 ^{b)}
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	8	105 (71.4)	1.5 (0.50, 8.0)	443 (37.1) ^{c)}
		カプセル剤	2	36.3、 67.2 ^{b)}	1.5、 1.6 ^{b)}	109、 230 ^{b)}
2 歳以上 6 歳未満	4 mg/m ²	カプセル剤	7	61.2 (81.1)	1.5 (0.50, 4.8)	250 (88.6) ^{c)}
		経口液剤	8	66.5 (60.8)	1.0 (0.50, 4.0)	293 (71.0) ^{c)}
日本人集団						
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	1	184 ^{b)}	1.0 ^{b)}	—
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	2	70.8、 171 ^{b)}	0.95、 6.0 ^{b)}	512 ^{b) d)}
2 歳以上 6 歳未満	4 mg/m ²	カプセル剤	2	88.8、 229 ^{b)}	0.58、 1.4 ^{b)}	404、 661 ^{b)}
		経口液剤	1	35.9 ^{b)}	4.0 ^{b)}	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：該当せず

a) 中央値（最小値，最大値）、b) 個別値、c) 5 例、d) 1 例

表 2 反復経口投与後の本薬の C_{trough} (ng/mL)

年齢区分	本薬 投与量	製剤		7 日目	14 日目	28 日目
全体集団						
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	例数	7	6	12
			C _{trough}	9.27 (379.4)	9.89 (723.6)	26.7 (131.7)
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	例数	6	7	7
			C _{trough}	9.75 (255.5)	10.8 (145.8)	14.5 (164.3)
		カプセル剤	例数	2	2	1
			C _{trough}	1.70、1.73 ^{a)}	0.518、3.01 ^{a)}	2.13 ^{a)}
2 歳以上 6 歳未満	4 mg/m ²	カプセル剤	例数	6	7	6
			C _{trough}	6.18 (195.8)	1.91 (166.4)	2.80 (67.8)
		経口液剤	例数	8	8	6
			C _{trough}	3.99 (277.1)	6.18 (150.2)	4.09 (69.2)
日本人集団						
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	例数	1	1	1
			C _{trough}	108 ^{a)}	162 ^{a)}	83.6 ^{a)}
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	例数	2	2	2
			C _{trough}	8.38、18.5 ^{a)}	3.14、4.97 ^{a)}	0、5.40 ^{a)}
2 歳以上 6 歳未満	4 mg/m ²	カプセル剤	例数	2	2	1
			C _{trough}	0、4.33 ^{a)}	1.07、3.35 ^{a)}	3.13 ^{a)}
		経口液剤	例数	1	1	1
			C _{trough}	2.29 ^{a)}	10.8 ^{a)}	10.5 ^{a)}

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 個別値

6.2.2 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 CINC424G12201 <2020 年 5 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 10 月 19 日]>）

生後 28 日以上 18 歳未満³⁾ のステロイド未治療又は抵抗性の cGVHD 患者を対象に、本薬を経口投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、グループ 1（12 歳以上 18 歳未満）では 10 mg、グループ 2（6 歳以上 12 歳未満）では 5 mg、グループ 3（2 歳以上 6 歳未満）では 4 mg/m² を 1 日 2 回最長 156 週間（39 サイクル、1 サイクルは 28 日間）反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照）。

薬物動態について、反復経口投与後の本薬の C_{trough} は表 3 のとおりであった。

³⁾ グループ 1、2、及び 3 の患者から得られた薬物動態データを用いて、グループ 4（28 日齢以上 2 歳未満）の患者における開始用量を決定し 28 日齢以上 2 歳未満の患者を組み入れる計画であったが、当該年齢グループの組入れ前に目標被験者数に到達したため、28 日齢以上 2 歳未満の患者の組入れはなかった。

表 3 反復経口投与後の本薬の C_{trough} (ng/mL)

年齢区分	本薬 投与量	製剤		サイクル 1			サイクル 3	サイクル 5	サイクル 7
				8 日目	15 日目	22 日目	1 日目	1 日目	1 日目
全体集団									
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	例数	20	19	18	17	14	12
			C _{trough}	16.7 (208.3)	17.8 (195.5)	20.8 (199.5)	11.4 (193.8)	13.0 (176.6)	14.3 (173.7)
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	例数	13	12	11	11	10	8
			C _{trough}	10.9 (146.5)	12.9 (248.2)	11.7 (165.4)	11.3 (193.1)	16.4 (470.7)	10.7 (129.9)
		経口 液剤	例数	1	2	2	2	2	2
			C _{trough}	3.47 ^{a)}	1.26、13.6 ^{a)}	1.36、17.6 ^{a)}	0.698、10.1 ^{a)}	6.58、18.4 ^{a)}	2.97、11.3 ^{a)}
2 歳以上 6 歳未満	4 mg/m ²	経口 液剤	例数	7	7	7	5	4	4
			C _{trough}	3.88 (152.4)	9.43 (121.5)	10.3 (150.4)	5.56 (180.8)	7.32 (102.0)	4.94 (165.9)
日本人集団									
12 歳以上 18 歳未満	10 mg	錠剤	例数	4	4	3	2	2	2
			C _{trough}	16.5 (108.3)	22.9 (115.0)	15.1 (49.5)	11.1、26.2 ^{a)}	3.46、23.4 ^{a)}	17.1、55.7 ^{a)}
6 歳以上 12 歳未満	5 mg	錠剤	例数	1	1	1	1	1	1
			C _{trough}	13.9 ^{a)}	27.3 ^{a)}	26.3 ^{a)}	16.0 ^{a)}	8.74 ^{a)}	11.4 ^{a)}
		経口 液剤	例数	1	2	2	2	2	2
			C _{trough}	3.47 ^{a)}	1.26、13.6 ^{a)}	1.36、17.6 ^{a)}	0.698、10.1 ^{a)}	6.58、18.4 ^{a)}	2.97、11.3 ^{a)}

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 個別値

6.2.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象とした臨床試験（F12201 試験、G12201 試験、INCB 18424-271 試験⁴⁾、C2301 試験⁵⁾ 及び D2301 試験⁶⁾）で得られた本薬の薬物動態データ（計 427 例、3,757 測定時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：Monolix Version 2021R1）。

GVHD 患者に本薬を経口投与した際の薬物動態は、ラグタイムのある一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁷⁾の結果、本薬の Ka に対して下部消化管障害の有無及び aGVHD と cGVHD の違い、CL/F に対して aGVHD と cGVHD の違い、フルコナゾール併用の有無及び BSA、Vc/F に対して aGVHD と cGVHD の違い及び BSA、Vp/F に対して下部消化管障害の有無が選択された。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータは、T_{lag}:0.148 h、Ka:4.057 h⁻¹、CL/F:5.946 L/h、Vc/F:16.416 L、Q:11.59 L、Vp/F:1.654 L であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1 の検討結果を踏まえると、本薬の臨床使用において、薬物動態の観点から有効性及び安全性上大きな問題となるような懸念は認められていないと判断する。ただし、同一用量で本薬の錠剤と経口服液剤を切り替えることが必要になった場合の注意喚起を添付文書で行う必要があると考える。

⁴⁾ 12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象とした海外第 II 相試験。本薬の用法・用量は、5 mg 1 日 2 回経口投与を開始用量とし、投与開始 3 日後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 1 日 2 回経口投与に増量可能とされた。

⁵⁾ 12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験。本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回、24 週間反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた。

⁶⁾ 12 歳以上のステロイド抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験。本薬の用法・用量は、10 mg を 1 日 2 回、最長 156 週間反復経口投与することとされ、有害事象等が認められた場合は用量調節することとされた。

⁷⁾ 12 歳以上の GVHD 患者モデル（成人及び 12 歳以上の aGVHD 及び cGVHD に係る承認申請時に実施された母集団薬物動態解析）で選択された共変量（BSA、aGVHD と cGVHD の違い、aGVHD 患者の下部消化管障害）について検討後、体格（体重及び BSA）及び併用薬（フルコナゾール）が共変量として検討された。

6.R.1 各製剤を投与後の曝露量の差異について

今回の申請における申請製剤は、12 歳以上の患者では錠剤、6 歳以上 12 歳未満の患者では錠剤又は経口液剤、2 歳以上 6 歳未満の患者では経口液剤とされている一方で、F12201 試験では 6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者に錠剤又はカプセル剤が投与され、経口液剤の投与経験はない（6.2.1 参照）。以上を踏まえ、申請者は、カプセル剤と経口液剤との生物学的同等性及び錠剤と経口液剤の切替えについて、それぞれ以下のように説明した。

臨床試験において認められた各製剤間の薬物動態の差異について、母集団薬物動態解析（6.2.3 参照）における共変量（BSA、下部消化管障害の有無及びフルコナゾールの併用有無）の影響を踏まえて以下のとおり考察した。

- F12201 試験において、6 歳以上 12 歳未満の患者に本薬 5 mg をカプセル剤で 1 日 2 回反復投与したところ、錠剤と比較して、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び C_{trough} が低い傾向が認められた（6.2.1 参照）。下部消化管障害に関して、錠剤投与群では 33.3%（3/9 例）で認められた一方、カプセル剤投与では全ての患者（2 例）で認められたことから、下部消化管障害の差が製剤間の曝露量に差異が生じた要因となった可能性がある。しかし、本薬の薬物動態には個体間変動が認められること、症例数が限られることを踏まえると、各集団における下部消化管障害の差がカプセル剤投与の被験者で血漿中濃度が低い傾向を示した要因と結論付けることは困難である。なお、カプセル剤を投与した 2 例中 1 例の C_{max} 及び AUC_{last} の個別値は、錠剤投与群の個別値の範囲内であった。
- G12201 試験において、6 歳以上 12 歳未満の cGVHD 患者に本薬 5 mg を経口液剤で 1 日 2 回反復投与したところ、錠剤と比較して、 C_{trough} が低い傾向が認められた。BSA について、経口液剤を投与した 2 例（0.97 及び 1.00 m²）は、錠剤を投与した 14 例（平均値：0.91 m²、個別値の範囲：0.75～1.25 m²）と比較してやや大きい傾向が認められた。しかし、被験者数が限られることから、BSA の影響が明らかではなく、下部消化管障害及びフルコナゾールの併用の影響についても、同様に明らかではなかった。なお、経口液剤を投与した 2 例中 1 例の C_{trough} の個別値は、錠剤投与群の個別値の範囲内であった。

以上、BSA や下部消化管障害の違いにより各製剤を投与した際の曝露量に差異が生じた可能性があると考えたが、症例数が限られること、本薬の薬物動態には個体間変動が認められることを踏まえると、製剤間の薬物動態の差異について、F12201 試験及び G12201 試験の結果から結論付けることは困難である。

しかし、本薬の溶解性や膜透過性に基づくと、本薬は BCS クラス I に該当することから、本薬の吸収は製剤の違いによる影響を受けにくいと考える。また、曝露量に差異が認められた場合でも、個別値の範囲に重なりが認められている。さらに、薬物濃度－反応の関係について、C2301 試験、D2301 試験、F12201 試験及び G12201 試験の投与開始から評価日までの期間における平均 AUC_{0-12h} と奏効率（aGVHD 及び cGVHD）及び持続する奏効率（aGVHD）の関係を検討した結果、平均 AUC_{0-12h} と奏効率及び持続する奏効率に明確な相関は認められなかった。同様に、平均 AUC_{0-12h} と出血性事象及び感染症（結核を除く）発現の関係を検討した結果、明確な相関は認められなかった。したがって、6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者に経口液剤を投与した成績はないものの、F12201 試験及び G12201 試験において異なる製剤が投与されていた年齢別の有効性及び安全性に明らかに異なる傾向は認められておらず、カプセル剤及び経口液剤はいずれも原薬が溶解した状態で投与されたことも踏まえると、6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者に経口液剤を投与した場合においても、F12201 試験の 6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者にカプセル剤を投与して得られた結果と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

また、錠剤と経口液剤の切替えについて、F12201 試験及び G12201 試験では、錠剤と経口液剤の切替えを推奨しておらず、投与量を変えずに切替えを行った患者はいなかった。しかし、上記のとおり、本薬 5 mg を経口液剤又は錠剤として 1 日 2 回反復投与した場合においても、曝露量、有効性及び安全性に大きな差異は生じないと考えることから、錠剤と経口液剤の切替え時に有効性及び安全性が問題となる可能性は低いと考える。以上より、添付文書では、6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者及び cGVHD 患者では本薬 5 mg を錠剤又は経口液剤で 1 日 2 回経口投与することとし、切替えに関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

2 歳以上 6 歳未満の aGVHD 患者及び 2 歳以上 12 歳未満の cGVHD 患者における経口液剤の有効性及び安全性に関する説明並びにカプセル剤及び経口液剤の製剤特性と投与方法に関する申請者の説明を踏まえると、6 歳以上 12 歳未満の aGVHD 患者に経口液剤を投与することは可能である。

一般に臨床で互換使用や切替えが想定される製剤間の生物学的同等性は確認すべきであること、6 歳以上 12 歳未満の患者では本薬の錠剤と経口液剤のいずれも使用されること等を踏まえると、本薬の錠剤と経口液剤の生物学的同等性を評価すべきであった。錠剤と経口液剤での同用量投与時の本薬の曝露量が異なる懸念は払拭できず、また、F12201 試験及び G12201 試験では錠剤と経口液剤の切替え時の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、錠剤と経口液剤を互換使用することが妥当とは判断できないものの、疾患の重篤性と本薬の特性を考慮すれば、本薬の継続を優先すべきであり、錠剤と経口液剤の切替えが必要になった際に、その切替えを禁止することは妥当とは言えないことから、やむを得ず錠剤と経口液剤を切り替える場合は、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	登録例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国際共同	I/II	F12201 試験	生後 28 日以上 18 歳未満の aGVHD 患者	非盲検 非対照	<グループ 1> 18 例 (日本人 1 例) <グループ 2> 12 例 (日本人 2 例) <グループ 3> 15 例 (日本人 3 例)	<グループ 1 (12 歳以上 18 歳未満)> 本薬 10 mg (錠剤) を BID で経口投与 <グループ 2 (6 歳以上 12 歳未満)> 本薬 5 mg (錠剤又はカプセル剤 ^{a)}) を BID で経口投与 <グループ 3 (2 歳以上 6 歳未満)> 本薬 4 mg/m ² (カプセル剤 ^{a)} 又は経口液剤) を BID で経口投与	国際標準基準に基づく Day 28 の奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合)
	II	G12201 試験	生後 28 日以上 18 歳未満の cGVHD 患者	非盲検 非対照	<グループ 1> 22 例 (日本人 4 例) <グループ 2> 16 例 (日本人 3 例) <グループ 3> 7 例 (日本人 0 例)	<グループ 1 (12 歳以上 18 歳未満)> 本薬 10 mg (錠剤) を BID で経口投与 <グループ 2 (6 歳以上 12 歳未満)> 本薬 5 mg (錠剤又は経口液剤) を BID で経口投与 <グループ 3 (2 歳以上 6 歳未満)> 本薬 4 mg/m ² (経口液剤) を BID で経口投与	NIH 基準に基づく C7D1 の奏効率 (CR 及び PR の被験者の割合)

a) カプセル剤は原薬のみを含有する非ゼラチン硬カプセルの臨床試験用の製剤であり、経口液剤が開発されるまでの期間中に F12201 試験で使用された。

提出された臨床試験の主な有効性評価項目の効果判定基準は表 5 のとおりであった。

表 5 効果判定基準

	定義	
	aGVHD : F12201 試験 (国際標準基準 ^{a)})	cGVHD : G12201 試験 (NIH 基準 ^{b)})
対象臓器	皮膚、肝臓、上部消化管、下部消化管	皮膚、眼、口、食道、上部消化管、下部消化管、肝臓、肺、関節・筋膜
奏効		
完全奏効 (CR)	評価可能な全臓器で aGVHD の評価ステージが 0 (aGVHD の全徴候及び症状の完全消失) であり、aGVHD 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。	新規全身療法の開始又は追加なく評価可能な全臓器で cGVHD の徴候及び症状が完全消失した。
部分奏効 (PR)	aGVHD 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、aGVHD 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。	新規全身療法の開始又は追加なく、1 つ以上の臓器に改善が認められ、かつその他の臓器又は部位に進行が認められない。
効果不十分		
無効	aGVHD を呈するいずれの臓器でも、改善も増悪も認められない。	安定又は cGVHD を呈するいずれの臓器においても改善が認められない。
混合奏効	1 つ以上の臓器で aGVHD 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 aGVHD の徴候又は症状が認められる。	1 つ以上の臓器で CR 又は PR が認められるが、別の臓器で進行が認められる。
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。	1 つ以上の臓器に増悪が認められ、かつ他のいずれの臓器にも CR 又は PR が認められない。

a) Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 4-10、b) 2014 年版、Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401

7.1 国際共同第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 CINC424F12201 <2019 年 2 月～2023 年 2 月>)

生後 28 日以上 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 患者 (表 6) (目標症例数: 45 例⁸⁾ ⁹⁾ 〈グループ 1～3 の最小の目標症例数: 各 5 例¹⁰⁾〉) を対象に、全身副腎皮質ステロイド単独投与又は全身副腎皮質ステロイドと CNI (シクロスポリン若しくはタクロリムス) との併用投与に本薬を上乗せしたときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 カ国 19 施設 (国内 2 施設) で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

〈主な選択基準〉 - ドナーから骨髄、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ている - 治験治療開始前 48 時間以内に国際標準基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 4-10) に基づきグレード II～IV のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD と診断されている (ステロイド抵抗性については、全身副腎皮質ステロイドが投与されており、施設基準又は治験担当医師に基づく判断とされた) - 好中球数^a>1,000/mm³かつ血小板数^a>20,000/mm³であり、骨髄の生着が確認されている 〈主な除外基準〉 - aGVHD に対する以下の全身治療歴を有する - ステロイド未治療: メチルプレドニゾン (又は同等薬) による最長 72 時間の全身副腎皮質ステロイドによる前治療及び GVHD の予防治療以外の全身治療歴を有する - ステロイド抵抗性: 全身副腎皮質ステロイドに加えて、2 種類以上の全身治療歴を有する - cGVHD の臨床像を有する - 過去 6 カ月以内に先行した同種幹細胞移植が不成功であった - 原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる、同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた又は悪性腫瘍早期再発の緊急治療として免疫抑制療法が急速な中止が必要である - コントロール不良な活動性感染症又はウイルス感染 (B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス等) を有する
--

⁸⁾ 第 I 相パートにおいて、グループ 2 及びグループ 3 の最小の目標症例数はそれぞれ 5 例と設定された。第 I 相パートの主要評価項目の一つである C_{max} について、グループ 2 及びグループ 3 からそれぞれ 5 例ずつ得られた値と C2301 試験の 25 例の成人データから得られた値を比較する場合、幾何平均比 1 を仮定し、変動係数を小児患者で 55.7%、成人患者で 40%とすると、幾何平均比として 1 が得られたときの 90%CI は [0.609, 1.641] となり、成人と小児を適切に比較するために十分な精度があるとされた。また、第 II 相パートの主要評価項目である「Day28 の奏効率」について、C2301 試験を参考に期待値を 80%と設定した上で、小児を含む aGVHD 患者を対象とした後向き研究等において奏効率が 50～60%と報告されていること (Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 387-94 及び Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1150-63) から 60%を基準値とし、90%CI の下限値が 60%以上になる確率を 90%確保するために必要な症例数は 45 例 (第 I 相パートの症例を解析に含む) と算出された。ただし、90%CI の下限値が 60%以上になるという基準は目標症例数を算出するためだけに用いられ、当該基準を用いた有効性の判断は計画されなかった。

⁹⁾ ステロイド未治療及びステロイド抵抗性の患者をそれぞれ 20%以上及び 40%以上組み入れることとされた。

¹⁰⁾ グループ 4 は最小の目標症例数が設定されなかった。

試験の概略を図1に示す。本試験は、本薬の薬物動態を評価し第Ⅱ相パートの用法・用量を決定することを主要目的とした第Ⅰ相パートと本薬の有効性を評価することを主要目的とした第Ⅱ相パートから構成され、4つの年齢グループ（グループ1〈12歳以上18歳未満〉、グループ2〈6歳以上12歳未満〉、グループ3〈2歳以上6歳未満〉、グループ4〈生後28日以上2歳未満〉）が設定された¹¹⁾。第Ⅰ相パートでは、グループ1の組入れは行わず、グループ2及び3の組入れを最初に開始した。第Ⅰ相パートのグループ2及び3並びに第Ⅱ相パートのグループ1の結果等を踏まえ、グループ2及び3の第Ⅱ相パートの用法・用量が決定された後に、第Ⅱ相パートのグループ2及びグループ3の組入れに加えて第Ⅰ相パートのグループ4の組入れ開始が計画されていたものの、グループ4の組入れを開始する前に試験全体の目標症例数に到達したため、グループ4に被験者は組み入れなかった。

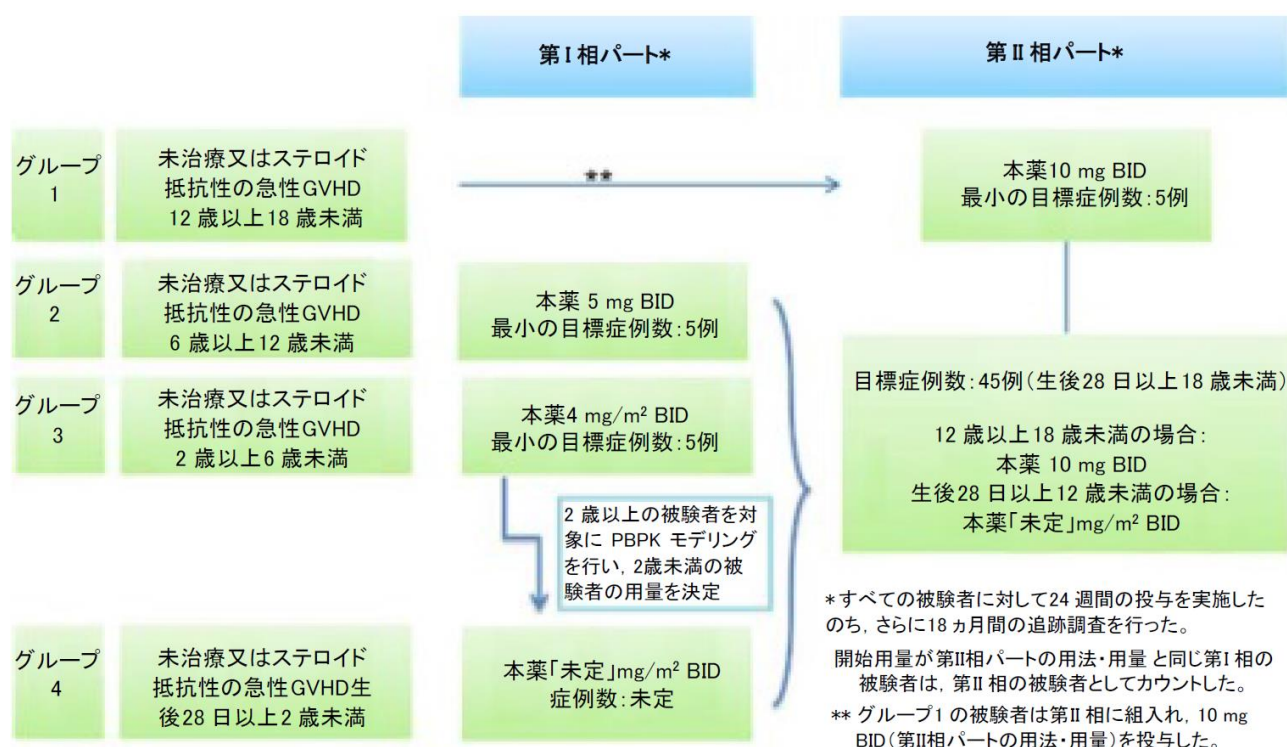


図1 F12201 試験の概略

本薬の用法・用量は以下のとおりであり、全身副腎皮質ステロイド単独投与又は全身副腎皮質ステロイドとCNI（シクロスポリン若しくはタクロリムス）との併用投与¹²⁾への上乗せで、治験薬投与中止基準に該当しない限り24週間投与することとされ、表7にしたがって用量調節することとされた。Day 28に奏効（CR又はPR）が認められた場合は、Day 56から2ヵ月（56日）ごとに1段階減量し中止する¹³⁾こととされ、24週までに本薬の漸減が完了できない場合は、最大48週間までに完了することとされた。

＜グループ1（12歳以上18歳未満）＞

- 本薬 10 mg（錠剤）を BID で経口投与

＜グループ2（6歳以上12歳未満）＞

¹¹⁾ 年齢グループは組入れ時の年齢に基づき決定され、試験期間中に変更はしないこととされた。

¹²⁾ 全身副腎皮質ステロイド及びCNIの用法・用量は各施設の基準に従って決定された。

¹³⁾ Day 7以降、奏効（CR又はPR）が認められた被験者は全身副腎皮質ステロイドを各施設の基準に従って漸減し中止した後、本薬の減量を開始することとされた。

- 本薬 5 mg（錠剤又はカプセル剤¹⁴⁾）を BID で経口投与¹⁵⁾
 <グループ 3（2 歳以上 6 歳未満）>
- 本薬 4 mg/m²（カプセル剤¹⁴⁾ 又は経口服液剤）を BID で経口投与¹⁵⁾
 <グループ 4（生後 28 日以上 2 歳未満）>
- グループ 1～3 で得られた薬物動態データに基づき決定することとされていたものの、グループ 4 の組入れは開始されず、用法・用量は決定されなかった。

表 7 本薬の用量調節方法

減量の目安			
減量レベル	用量		
	グループ 1	グループ 2	グループ 3
開始用量	20 mg/日（10 mg BID）	10 mg/日（5 mg BID）	8 mg/m ² /日（4 mg/m ² BID）
1 段階減量	10 mg/日（5 mg BID）	5 mg/日（5 mg QD 又は 2.5 mg BID）	4 mg/m ² /日（2 mg/m ² BID）
2 段階減量	5 mg/日（5 mg QD）	—	—
副作用に対する用量調節基準			
副作用	程度 ^{a)}	対処方法	
好中球数減少	500/mm ³ 以上 750/mm ³ 未満	1 段階減量する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻す。	
	500/mm ³ 未満（Grade 4）	休薬する。Grade 3 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻すことができる。14 日以内に回復しない場合は、投与中止する。	
	発熱性好中球減少症	休薬する。回復後、1 段階減量した上で再開する。	
血小板数減少	15,000/mm ³ 以上 20,000/mm ³ 未満	1 段階減量する。7 日以内に回復した場合、減量前の用量に戻し、7 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持する。	
	15,000/mm ³ 未満	休薬する。20,000/mm ³ 以上に回復後、1 段階減量した上で再開する。25,000/mm ³ 以上に回復した場合、減量前の用量に戻す。14 日以内に回復しない場合は、投与中止する。	
血清クレアチニン増加	Grade 2	1 段階減量する。Grade 1 以下又はベースライン値以下に回復後、減量前の用量に戻す。	
	Grade 3	休薬する。Grade 2 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。Grade 1 以下に回復後、減量前の用量に戻すことができる。	
	Grade 4	投与中止する。	
総ビリルビン増加	基準値上限の 3 倍超 10 倍以下	休薬する。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、同用量で再開し、14 日以内に未回復の場合、基準値上限の 3 倍以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。	
	基準値上限の 10 倍超	休薬する。14 日以内に基準値上限の 3 倍以下に回復した場合、1 段階減量した上で再開し、14 日以内に未回復の場合、投与中止する。	
AST 増加 又は ALT 増加	<ベースライン値が基準値上限内の場合> 基準値上限の 5 倍超が 2 週間以上 又は基準値上限の 10 倍超 <ベースライン値が基準値上限超の場合> ベースライン値の 3 倍超 かつ基準値上限の 10 倍超	休薬する。回復後、1 段階減量で再開する。	
	基準値上限の 20 倍超	投与中止する。	
AST、ALT 及び 総ビリルビンの増加	<AST、ALT 及び総ビリルビンのいずれも ベースライン値が基準値上限内の場合> AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超であり、 胆汁うっ滞の所見を認めない <AST、ALT 又は総ビリルビンのいずれかの ベースライン値が基準値上限超の場合> AST 又は ALT がベースライン値の 3 倍超 又は基準値上限の 8 倍超（いずれか低い方） かつ総ビリルビンがベースライン値 及び基準値上限の 2 倍超	休薬する。DILI の可能性が否定されなかった場合は投与中止し、DILI の可能性が否定された場合は、回復後、1 段階減量で再開する。	

¹⁴⁾ カプセル剤は原薬のみを含有する非ゼラチン硬カプセルの臨床試験用の製剤であり、経口服液剤が開発されるまでの期間中に使用された。

¹⁵⁾ 第 I 相パートの結果等を踏まえ、第 II 相パートの用量は第 I 相パートと同じ用量が設定された。

アミラーゼ増加 又はリパーゼ増加	Grade 3	休薬する。7 日以内に Grade 2 以下に回復した場合、同用量で再開し、7 日以内に未回復の場合、Grade 2 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。
	Grade 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	1 段階減量する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻す。
	Grade 4	投与中止する。
肺炎	Grade 3 以上	投与中止する。
下痢	Grade 3	1 段階減量する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻す。
	Grade 4	投与中止する。
発疹又は光感受性	Grade 3	1 段階減量する。7 日以内に Grade 2 以下に回復した場合、減量前の用量に戻し、7 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持する。
	Grade 4	投与中止する。
その他の副作用	Grade 3	休薬する。Grade 2 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。
	Grade 4	投与中止する。

ー：該当なし

a) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

本試験に登録された 45 例全例（グループ 1：18 例〈日本人 1 例〉、グループ 2：12 例〈日本人 2 例〉、グループ 3：15 例〈日本人 3 例〉）に本薬が投与され、有効性及び安全性解析対象集団¹⁶⁾とされた。本薬の投与期間の中央値（最小値，最大値）は 117.0（8.0, 342.0）日、観察期間の中央値（最小値，最大値）は 102.3（12.6, 111.3）週であった。

本薬の投与中止例は 23 例（グループ 1：11 例、グループ 2：7 例〈日本人 2 例〉、グループ 3：5 例〈日本人 2 例〉）であり、中止理由の内訳は「効果不十分」12 例（グループ 1：6 例、グループ 2：3 例〈日本人 1 例〉、グループ 3：3 例〈日本人 1 例〉）、「有害事象」10 例（グループ 1：5 例、グループ 2：3 例〈日本人 1 例〉、グループ 3：2 例〈日本人 1 例〉）及び「疾患再燃」1 例（グループ 2：1 例）であった。

有効性について、第 II 相パートの主要評価項目である「Day 28 の奏効率（CR 又は PR を認めた被験者の割合）」の結果は表 8 のとおりであった。

表 8 Day 28 の効果判定及び奏効率（国際標準基準、有効性解析対象集団）

効果判定	例数（%）
	全体集団（45 例）
CR	22（48.9）
PR	16（35.6）
無効	2（4.4）
混合奏効	0
進行	1（2.2）
評価不能（早期中止）	4（8.9）
奏効（CR+PR）（奏効率 [90%CI] ^{a)} （%）	38（84.4 [72.8, 92.5]）

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象及び副作用は、全体集団では、それぞれ 100%（45/45 例）及び 51.1%（23/45 例）に認められ、日本人集団では、それぞれ 100%（6/6 例）及び 66.7%（4/6 例）に認められた。全体集団において 5%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況を表 9 及び表 10 にそれぞれ示した。

¹⁶⁾ 有効性解析対象は第 II 相パートの用法・用量で本薬が 1 回以上投与された被験者と事前に定義され、結果として、第 I 相パートを含め、本試験に登録されたすべての被験者に第 II 相パートの用法・用量で本薬が 1 回以上投与されたため、第 I 相パートを含めた本試験で本薬が 1 回以上投与された被験者が有効性解析対象となった。

表 9 全体集団で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団（45 例）	日本人集団（6 例）
全有害事象	100 (45)	100 (6)
貧血	44.4 (20)	66.7 (4)
好中球数減少	26.7 (12)	66.7 (4)
発熱	22.2 (10)	16.7 (1)
高血圧	20.0 (9)	16.7 (1)
ALT 増加	20.0 (9)	0
好中球減少症	20.0 (9)	0
血小板減少症	20.0 (9)	0
血小板数減少	17.8 (8)	33.3 (2)
白血球数減少	15.6 (7)	33.3 (2)
低カリウム血症	15.6 (7)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	13.3 (6)	0
便秘	11.1 (5)	33.3 (2)
下痢	11.1 (5)	16.7 (1)
低アルブミン血症	11.1 (5)	16.7 (1)
γ -GTP 増加	11.1 (5)	16.7 (1)
腹痛	11.1 (5)	0
発熱性好中球減少症	8.9 (4)	16.7 (1)
副腎機能不全	8.9 (4)	16.7 (1)
嘔吐	8.9 (4)	16.7 (1)
サイトメガロウイルス感染再燃	8.9 (4)	0
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	8.9 (4)	0
血中クレアチニン増加	8.9 (4)	0
蛋白尿	8.9 (4)	0
中心性肥満	6.7 (3)	50.0 (3)
発疹	6.7 (3)	33.3 (2)
低リン血症	6.7 (3)	16.7 (1)
出血性膀胱炎	6.7 (3)	16.7 (1)
皮膚乾燥	6.7 (3)	16.7 (1)
気管支炎	6.7 (3)	16.7 (1)
白血球減少症	6.7 (3)	0
COVID-19	6.7 (3)	0
サイトメガロウイルス感染	6.7 (3)	0
医療機器関連感染	6.7 (3)	0
アデノウイルス検査陽性	6.7 (3)	0
AST 増加	6.7 (3)	0
リパーゼ増加	6.7 (3)	0
リンパ球数減少	6.7 (3)	0
体重増加	6.7 (3)	0
高血糖	6.7 (3)	0
低マグネシウム血症	6.7 (3)	0
咳嗽	6.7 (3)	0

MedDRA ver. 25.1 発現割合%（例数）

表 10 全体集団で 5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	全体集団（45 例）	日本人集団（6 例）
全副作用	51.1 (23)	66.7 (4)
貧血	20.0 (9)	50.0 (3)
好中球数減少	17.8 (8)	50.0 (3)
白血球数減少	15.6 (7)	33.3 (2)
血小板数減少	13.3 (6)	33.3 (2)
好中球減少症	6.7 (3)	0

MedDRA ver. 25.1 発現割合%（例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は 53.3%（24/45 例）に認められ（表 11）、重篤な副作用は 15.6%（7/45 例：移植片機能不全、好中球数減少、サイトメガロウイルス検査陽性、好中球減少症、サイトメガロウイルス血症、皮膚感染、急性膀胱炎、白血球数減少各 1 例〈重複あり〉）に認められた。日本人集団では、重篤な有害事象は 50.0%（3/6 例：好中球数減少、出血性ショック、腸管穿孔、胃腸炎各 1 例〈重複あり〉）に認められ、好中球数減少 1 例は副作用とされた。全体集団での重篤な副作用の転帰は、移植片機能不全 1 例は

未回復、その他は軽快又は回復であった。

表 11 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

重篤な有害事象
発熱 4 例、急性腎障害、発熱性好中球減少症、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス性出血性膀胱炎各 2 例、低カリウム血症、移植片機能不全 ^{a)} 、ウイルス性眼感染、皮膚感染 ^{a)} 、帯状疱疹、免疫性血小板減少症、血小板数減少、胃出血、腸出血、背部痛、肺塞栓症、消化管 GVHD、呼吸不全、出血性障害、腎不全、肺出血、好中球減少症 ^{a)} 、アデノウイルス検査陽性、血小板減少症、肺炎、上気道の炎症、好中球数減少 ^{a)} 、医療機器感染、急性膵炎 ^{a)} 、白血球数減少 ^{a)} 、心嚢液貯留、アデノウイルス感染、出血性ショック、腸管穿孔、アシドーシス、COVID-19、サイトメガロウイルス検査陽性 ^{a)} 、可逆性後白質脳症候群、サイトメガロウイルス血症 ^{a)} 、胃腸炎各 1 例（重複あり）

MedDRA ver. 25.1

a) 副作用とされた事象

投与中止に至った有害事象は、22.2%（10/45 例：好中球数減少、血小板数減少各 2 例、移植片機能不全、リパーゼ増加、好中球減少症、トランスアミナーゼ上昇、血小板減少症、ALT 増加、急性膵炎、アデノウイルス感染、白血球数減少各 1 例〈重複あり〉）に認められ、投与中止に至った副作用は、17.8%（8/45 例：好中球数減少、移植片機能不全、血小板数減少、急性膵炎、好中球減少症、トランスアミナーゼ上昇、ALT 増加、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少各 1 例〈重複あり〉）に認められた。日本人集団では、投与中止に至った有害事象は 33.3%（2/6 例：好中球数減少、血小板数減少各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされた。全体集団での投与中止に至った副作用の転帰は、移植片機能不全、ALT 増加各 1 例は未回復、その他は軽快又は回復であった。

7.2 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 CINC424G12201 <2020 年 5 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 10 月 19 日〕>）

生後 28 日以上 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の cGVHD 患者（表 12）（目標症例数：42 例¹⁷⁾〈グループ 1～3 の最小の目標症例数：各 5 例¹⁸⁾〉）を対象に、全身副腎皮質ステロイド単独投与又は全身副腎皮質ステロイドと CNI（シクロスポリン若しくはタクロリムス）との併用投与に本薬を上乗せしたときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が、本邦を含む 14 の国又は地域 21 施設（国内 2 施設）で実施された。

¹⁷⁾ 主要評価項目である「C7D1 の奏効率」について、D2301 試験を参考に期待値を 70%と仮定した上で、全身副腎皮質ステロイドが投与された小児の cGVHD 患者における奏効率が 30～50%と報告されていること（Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17）から 50%を基準値とし、Clopper-Pearson 法を用いた 90%CI の下限値が 50%以上になる確率を 80%超とするために必要な症例数は 42 例と算出された。ただし、90%CI の下限値が 50%以上になるという基準は目標症例数を算出するためだけに用いられ、当該基準を用いた有効性の判断は計画されなかった。

¹⁸⁾ グループ 4 は最小の目標症例数が設定されなかった。

表 12 主な選択・除外基準

〈主な選択基準〉	
・ドナーから骨髄、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ている	
・第1サイクル Day 1 (C1D1) 前に NIH 基準 (2014 年版、Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401) に基づき中等症又は重症のステロイド未治療又はステロイド抵抗性の cGVHD と診断されている	
・ステロイド未治療: cGVHD の発症後、cGVHD に対する全身治療歴がない (ただし、最長 72 時間の全身副腎皮質ステロイドによる前治療及び GVHD の予防治療は許容された)	
・ステロイド抵抗性: 施設基準又は治験担当医師に基づく判断とされ、cGVHD に対して全身副腎皮質ステロイドが投与され、投与期間が C1D1 前 18 カ月未満である	
〈主な除外基準〉	
・cGVHD に対する JAK 阻害剤の治療歴を有する (ただし、CR 又は PR を認めており、C1D1 前 4 週間又は過去に投与された JAK 阻害剤の半減期の 5 倍までの期間のうち、いずれか長い方の期間 JAK 阻害剤を投与されていない患者は組入れ可能とされた)	
・過去 6 カ月以内の同種幹細胞移植が不成功であった、原疾患である悪性腫瘍の再発が認められる、同種幹細胞移植後の再発に対する治療を受けた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	
・C1D1 前 3 週間以内に CNI の投与を開始した (ただし、C1D1 前 3 週間より前から投与されている場合は許容された)	
・スクリーニング前 7 日以内に、cGVHD 以外の疾患に対して、メチルプレドニゾン 1 mg/kg/日 (プレドニゾン換算 1.25 mg/kg/日) を超える用量で副腎皮質ステロイドが投与された	
・コントロール不良な活動性感染症又はウイルス感染 (B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス等) を有する	

試験の概略を図 2 に示す。本試験は、4 つの年齢グループ (グループ 1 〈12 歳以上 18 歳未満〉、グループ 2 〈6 歳以上 12 歳未満〉、グループ 3 〈2 歳以上 6 歳未満〉、グループ 4 〈生後 28 日以上 2 歳未満〉) が設定された¹⁹⁾。グループ 4 について、F12201 試験のグループ 4 及び本試験のグループ 1~3 の結果を評価し、データモニタリング委員会と協議した上で組入れを開始することが計画されていたものの、本試験のグループ 4 の組入れを開始する前に本試験全体の目標症例数に到達したため、本試験のグループ 4 に被験者は組み入れられなかった。

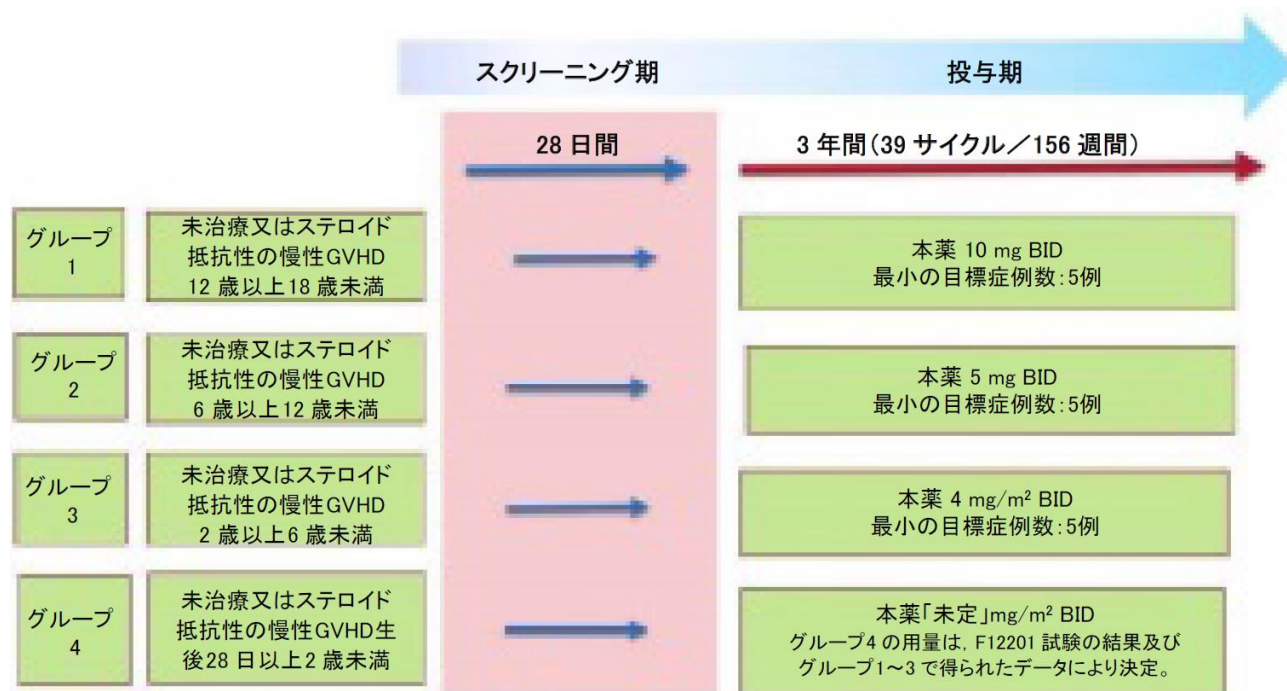


図 2 G12201 試験の概略

¹⁹⁾ 年齢グループは組入れ時の年齢に基づき決定され、試験期間中に変更はしないこととされた。

本薬の用法・用量は以下のとおりであり、全身副腎皮質ステロイド単独投与又は全身副腎皮質ステロイドとCNI（シクロスポリン若しくはタクロリムス）との併用投与²⁰⁾への上乗せで、治験薬投与中止基準に該当しない限り3年間（1サイクル28日間として39サイクル〈156週間〉）投与することとされ、表13にしたがって用量調節することとされた。C7D1に奏効（CR又はPR）が認められた場合は、C7D1から2カ月（約56日）ごとに1段階減量し中止する²¹⁾こととされ、24週までに本薬の漸減が完了できない場合は、最大48週までに完了することとされた。

＜グループ1（12歳以上18歳未満）＞

- ・ 本薬10mg（錠剤）をBIDで経口投与

＜グループ2（6歳以上12歳未満）＞

- ・ 本薬5mg（錠剤又は経口服液剤）をBIDで経口投与

＜グループ3（2歳以上6歳未満）＞

- ・ 本薬4mg/m²（経口服液剤）をBIDで経口投与

＜グループ4（生後28日以上2歳未満）＞

- ・ F12201試験のグループ4及び本試験のグループ1～3の結果に基づき決定することとされたものの、グループ4の組入れは開始されず、用法・用量は決定されなかった。

表13 本薬の用量調節方法

用量調節範囲			
減量レベル	用量		
	グループ1	グループ2	グループ3
開始用量	20 mg/日（10 mg BID）	10 mg/日（5 mg BID）	8 mg/m ² /日（4 mg/m ² BID）
1段階減量	10 mg/日（5 mg BID）	5 mg/日（5 mg QD 又は 2.5 mg BID）	4 mg/m ² /日（2 mg/m ² BID）
2段階減量	5 mg/日（5 mg QD）	—	—
副作用に対する用量調節基準			
副作用	程度 ^{a)}	対処方法	
好中球数減少	500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1段階減量する。Grade 2以下に回復後、減量前の用量に戻す。	
	500/mm ³ 未満（Grade 4）	休薬する。Grade 3以下に回復後、1段階減量した上で再開する。Grade 2以下に回復後、減量前の用量に戻すことができる。14日以内にGrade 2以下に回復しない又は21日以内に回復しない場合は、投与中止する。	
	発熱性好中球減少症	休薬する。回復後、1段階減量した上で再開する。	
血小板数減少	15,000/mm ³ 以上20,000/mm ³ 未満	1段階減量する。7日以内に回復した場合、減量前の用量に戻し、7日以内に未回復の場合は1段階減量を維持する。	
	15,000/mm ³ 未満	休薬する。20,000/mm ³ 以上に回復後、1段階減量した上で再開する。25,000/mm ³ 以上に回復した場合、減量前の用量に戻す。14日以内に回復しない場合は、投与中止する。	
血清クレアチニン増加	Grade 2	1段階減量する。Grade 1以下又はベースライン値以下に回復後、減量前の用量に戻す。	
	Grade 3	休薬する。Grade 2以下に回復後、1段階減量した上で再開する。Grade 1以下に回復後、減量前の用量に戻すことができる。	
	Grade 4	投与中止する。	
総ビリルビン増加	基準値上限の3倍超10倍以下	休薬する。14日以内に基準値上限の3倍以下に回復した場合、同用量で再開し、14日以内に未回復の場合、基準値上限の3倍以下に回復後、1段階減量した上で再開する。	
	基準値上限の10倍超	休薬する。14日以内に基準値上限の3倍以下に回復した場合、1段階減量した上で再開し、14日以内に未回復の場合、投与中止する。	

²⁰⁾ 全身副腎皮質ステロイド及びCNIの用法・用量は各施設の基準に従って決定された。

²¹⁾ 奏効（CR又はPR）が認められた2週間後から全身副腎皮質ステロイドを2週ごとに漸減し中止した後に、本薬の減量を開始することとされた。

AST 増加 又は ALT 増加	<ベースライン値が基準値上限内の場合> 基準値上限の 5 倍超が 2 週間以上 又は基準値上限の 10 倍超 <ベースライン値が基準値上限超の場合> ベースライン値の 3 倍超 かつ基準値上限の 10 倍超	休薬する。回復後、1 段階減量で再開する。
	基準値上限の 20 倍超	投与中止する。
AST、ALT 及び 総ビリルビンの増 加	<AST、ALT 及び総ビリルビンのいずれも ベースライン値が基準値上限内の場合> AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超であり、 胆汁うっ滞の所見を認めない <AST、ALT 又は総ビリルビンのいずれかの ベースライン値が基準値上限超の場合> AST 又は ALT がベースライン値の 3 倍超 又は基準値上限の 8 倍超（いずれか低い方） かつ総ビリルビンがベースライン値 及び基準値上限の 2 倍超	休薬する。DILI の可能性が否定されなかった場合は投与中止し、DILI の可能性が否定された場合は、回復後、1 段階減量で再開する。
アミラーゼ増加 又はリパーゼ増加	Grade 3	休薬する。7 日以内に Grade 2 以下に回復した場合、同用量で再開し、7 日以内に未回復の場合、Grade 2 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。
	Grade 4	投与中止する。
高血圧	Grade 3	1 段階減量する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻す。
	Grade 4	投与中止する。
肺炎	Grade 3 以上	投与中止する。
下痢	Grade 3	1 段階減量する。Grade 2 以下に回復後、減量前の用量に戻す。
	Grade 4	投与中止する。
発疹又は光感受性	Grade 3	1 段階減量する。7 日以内に Grade 2 以下に回復した場合、減量前の用量に戻し、7 日以内に未回復の場合は 1 段階減量を維持する。
	Grade 4	投与中止する。
その他の副作用	Grade 3	休薬する。Grade 2 以下に回復後、1 段階減量した上で再開する。
	Grade 4	投与中止する。

ー：該当なし

a) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

本試験に登録された 46 例全例（グループ 1：22 例〈日本人 4 例〉、グループ 2：17 例〈日本人 3 例〉、グループ 3：7 例）に本薬が投与され、治験実施計画書から逸脱したグループ 2 の 1 例²²⁾を除いた 45 例（グループ 1：22 例〈日本人 4 例〉、グループ 2：16 例〈日本人 3 例〉、グループ 3：7 例）が有効性及び安全性解析対象集団とされた。有効性の主要評価及び安全性の評価目的で 1 回の中間解析が計画され、中間解析時点（全被験者が 1 年間の治験薬投与を完了又は早期中止した時点）における本薬の投与期間の中央値（最小値，最大値）は 55.1（2.1，112.1）週、観察期間の中央値（最小値，最大値）は 72.3（2.3，123.4）週であった。

本薬の投与中止例は 30 例（グループ 1：16 例〈日本人 3 例〉、グループ 2：11 例〈日本人 2 例〉、グループ 3：3 例）であり、中止理由の内訳は「医師による判断」7 例（グループ 1：4 例〈日本人 1 例〉、グループ 2：3 例〈日本人 1 例〉）、「有害事象」6 例（グループ 1：4 例〈日本人 1 例〉、グループ 2：1 例〈日本人 1 例〉、グループ 3：1 例）、「効果不十分」6 例（グループ 1：4 例、グループ 2：1 例、グループ 3：1 例）、「奏効」4 例（グループ 1：2 例、グループ 2：2 例）、「疾患再燃」3 例（グループ 1：1 例〈日本人 1 例〉、グループ 2：1 例、グループ 3：1 例）、「死亡」2 例（グループ 2：2 例）、「生着不全」1 例（グループ 1）及び「保護者の決定」1 例（グループ 2）であった。

²²⁾ 1 歳児。イタリアで登録され、本薬を投与されたものの、当該時点においてイタリアでは 6 歳以上 12 歳未満の患者を組み入れることは認められていなかったため、治験実施計画書からの逸脱（各国の規制要件を超えた登録及び治験薬投与）とされた。

有効性について、主要評価項目である「C7D1 の奏効率（CR 又は PR を認めた被験者の割合）」の中間解析の結果は表 14 のとおりであった（2022 年 10 月 19 日データカットオフ）。

表 14 C7D1 の効果判定及び奏効率の中間解析結果
(NIH 基準、有効性解析対象集団、2022 年 10 月 19 日データカットオフ)

効果判定	例数 (%)
	全体集団 (45 例)
CR	4 (8.9)
PR	14 (31.1)
無効	5 (11.1)
混合奏効	2 (4.4)
進行	0
評価不能 ^{a)}	20 (44.4)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI] ^{b)} (%))	18 (40.0 [27.7, 53.3])

a) 死亡 4 例、早期中止 12 例、欠測 4 例、b) Clopper-Pearson 法

安全性について、全体集団有害事象及び副作用は、全体集団では、それぞれ 97.8% (44/45 例) 及び 57.8% (26/45 例) に認められ、日本人集団では、それぞれ 100% (7/7 例) 及び 57.1% (4/7 例) に認められた。全体集団において 5%以上に認められた有害事象及び副作用を表 15 及び表 16 にそれぞれ示した。

表 15 全体集団で5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団（45 例）	日本人集団（7 例）
全有害事象	97.8 (44)	100 (7)
貧血	22.2 (10)	57.1 (4)
好中球数減少	17.8 (8)	28.6 (2)
COVID-19	17.8 (8)	0
高血圧	15.6 (7)	57.1 (4)
血小板数減少	15.6 (7)	42.9 (3)
頭痛	15.6 (7)	42.9 (3)
発熱	15.6 (7)	14.3 (1)
好中球減少症	13.3 (6)	0
上咽頭炎	11.1 (5)	42.9 (3)
下痢	11.1 (5)	28.6 (2)
肺炎	11.1 (5)	14.3 (1)
血小板減少症	11.1 (5)	0
上気道感染	11.1 (5)	0
白血球数減少	8.9 (4)	28.6 (2)
背部痛	8.9 (4)	28.6 (2)
湿疹	8.9 (4)	28.6 (2)
嘔吐	8.9 (4)	14.3 (1)
低マグネシウム血症	8.9 (4)	14.3 (1)
頻脈	8.9 (4)	0
アレルギー性結膜炎	8.9 (4)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	8.9 (4)	0
ALT 増加	8.9 (4)	0
咳嗽	8.9 (4)	0
腹痛	6.7 (3)	28.6 (2)
便秘	6.7 (3)	28.6 (2)
ステロイド糖尿病	6.7 (3)	28.6 (2)
不眠症	6.7 (3)	28.6 (2)
皮膚乾燥	6.7 (3)	28.6 (2)
末梢性浮腫	6.7 (3)	14.3 (1)
結膜炎	6.7 (3)	14.3 (1)
リンパ球数減少	6.7 (3)	14.3 (1)
低ナトリウム血症	6.7 (3)	14.3 (1)
四肢痛	6.7 (3)	14.3 (1)
疼痛	6.7 (3)	0
インフルエンザ	6.7 (3)	0
パラインフルエンザウイルス感染	6.7 (3)	0
γ-GTP 増加	6.7 (3)	0
高コレステロール血症	6.7 (3)	0
高カリウム血症	6.7 (3)	0
関節痛	6.7 (3)	14.3 (1)

MedDRA ver. 25.1 発現割合%（例数）

表 16 全体集団で5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	全体集団（45 例）	日本人集団（7 例）
全副作用	57.8 (26)	57.1 (4)
貧血	15.6 (7)	42.9 (3)
好中球減少症	13.3 (6)	0
血小板数減少	11.1 (5)	42.9 (3)
好中球数減少	11.1 (5)	28.6 (2)
白血球数減少	6.7 (3)	28.6 (2)
血小板減少症	6.7 (3)	0

MedDRA ver. 25.1 発現割合%（例数）

死亡に至った有害事象は 6.7% (3/45 例：急性呼吸窮迫症候群²³⁾、敗血症性ショック²⁴⁾、アスペルギルス感染²⁵⁾ 各 1 例) に認められたものの、死亡に至った副作用は認められなかった。日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、55.6% (25/45 例) に認められ (表 17)、重篤な副作用は、17.8% (8/45 例：低ナトリウム血症 2 例、帯状疱疹、肺胞蛋白症、真菌性肺炎、四肢痛、血小板減少症、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加、網膜静脈閉塞各 1 例〈重複あり〉) に認められた。日本人集団では、重篤な有害事象は 71.4% (5/7 例：肺胞蛋白症、血中クレアチニン増加、感染性胸水、真菌性肺炎、気胸、網膜静脈閉塞、敗血症、ステロイド糖尿病各 1 例〈重複あり〉) に認められ、重篤な副作用は 42.9% (3/7 例：肺胞蛋白症、真菌性肺炎、血中クレアチニン増加、網膜静脈閉塞〈重複あり〉) に認められた。全体集団での重篤な副作用の転帰は、真菌性肺炎の 1 例は死亡²⁶⁾、低ナトリウム血症、肺胞蛋白症、血小板減少症、血中クレアチニン増加、網膜静脈閉塞 1 例は未回復、その他は軽快又は回復であった。

表 17 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

重篤な有害事象
COVID-19、帯状疱疹 ^{a)} 、低ナトリウム血症 ^{a)} 、筋力低下、発熱各 2 例、失神寸前の状態、末梢性浮腫 ^{a)} 、移植不全、呼吸困難、肺胞蛋白症 ^{a)} 、ステロイド糖尿病、真菌性肺炎 ^{a)} 、敗血症、腸壁気腫症、四肢痛 ^{a)} 、ウイルス性胃腸炎、血小板減少症 ^{a)} 、前兆、エプスタイン・バーウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、尿閉、肝腎症候群、敗血症性ショック、RS ウイルス感染、輸血関連合併症、血中クレアチニン増加 ^{a)} 、網膜静脈閉塞 ^{a)} 、気胸、感染性胸水、尿路感染、肺炎、呼吸窮迫、急性呼吸窮迫症候群、パラインフルエンザウイルス感染、アスペルギルス感染、歯感染、発熱性好中球減少症、ヒトボカウイルス感染各 1 例 (重複あり)

MedDRA ver. 25.1

a) 副作用とされた事象 (帯状疱疹は 1 例、低ナトリウム血症は 2 例)

投与中止に至った有害事象は、15.6% (7/45 例：COVID-19、移植不全、帯状疱疹、肺胞蛋白症、血小板減少症、網膜静脈閉塞、アスペルギルス感染各 1 例) に認められ、投与中止に至った副作用は、6.7% (3/45 例：肺胞蛋白症、網膜静脈閉塞、血小板減少症各 1 例) に認められた。日本人集団では、投与中止に至った有害事象は 28.6% (2/7 例：肺胞蛋白症、網膜静脈閉塞各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。全体集団での投与中止に至った副作用の転帰は、帯状疱疹 1 例は回復、その他は未回復であった。

²³⁾ 1 歳児。原疾患は急性リンパ性白血病。ステロイド抵抗性の cGVHD の診断で本薬の投与が開始された。Day 156 に肺炎 (Grade 2) で入院、抗真菌薬等が投与され、Day 172 に回復、退院となった。Day 422 に呼吸窮迫 (Grade 4) が発現し入院、治療 (詳細不明) が行われ、Day 451 に回復、退院となった。Day 456 に肺炎 (Grade 4) で入院、抗真菌薬が投与され、Day 477 に回復、退院となった。Day 499 に急性呼吸窮迫症候群で入院、本薬の投与は継続され、抗真菌薬投与により治療されたものの、Day 500 に急性呼吸窮迫症候群により死亡した (本薬の最終投与は Day 500)。

²⁴⁾ 1 歳児。原疾患は白血病に伴う骨髄嚢。ステロイド抵抗性の cGVHD の診断で本薬の投与が開始された。Day 1 にベースライン時から認めていた血小板減少症が増悪 (Grade 4)、Day 2 に腹水の増悪、乏尿、黄疸、血清クレアチニン値の上昇等を認め、肝腎症候群の増悪 (Grade 3) により入院となった。Day 3 に Grade 4 の急性呼吸不全に進行、本薬の投与は続けられたものの、Day 15 に 70/40 mmHg までの血圧低下を認め、Day 16 に敗血症性ショックに至った。輸血、血管作動薬の投与等が行われたものの、多臓器機能不全に進展し、Day 16 に敗血症性ショックにより死亡した (本薬の最終投与は Day 15)。

²⁵⁾ 1 歳児。原疾患は急性骨髄性白血病。ステロイド抵抗性の cGVHD の診断で本薬の投与が開始された。Day 43 に抗原検査の結果に基づき、アスペルギルス感染 (Grade 3) と診断され、本薬が減量された。Day 51 から本薬が休薬され (Day 72 に本薬中止が決定され、結果的に本薬の最終投与は Day 50)、Day 54 にアスペルギルス感染の増悪 (Grade 4) により低酸素血症が進行し入院となった。入院後の胸部 CT では肺に複数の真菌の浸潤影、頭部 CT では真菌感染によると考えられる皮質及び脳室周囲の萎縮が認められた。人工呼吸器管理となり、複数の抗真菌薬が投与されたものの、アスペルギルス感染は更なる増悪を認め、心肺不全に至り、Day 78 にアスペルギルス感染により死亡した。

²⁶⁾ 治療下 (本薬最終投与後 30 日まで) の死亡ではないため、死亡に至った有害事象には含まれない。1 歳児。原疾患は急性骨髄性白血病。ステロイド抵抗性の cGVHD の診断で本薬の投与が開始された。Day 17 に呼吸障害が発現、Day 19 に咳嗽の増悪のため入院となった (後に真菌性肺炎〈Grade 3〉と診断)。Day 21 に本薬が休薬された。Day 22 に白血球数減少 (Grade 4)、Day 23 に好中球数減少 (Grade 4)、Day 25 に血小板数減少 (Grade 4) 等の血球減少が認められた。骨髄穿刺が行われ、疾患再燃のため Day 30 に本薬中止が決定され、Day 20 が本薬の最終投与となった。白血球数減少等は一度軽快したものの、Day 32 に Grade 4 に再増悪し、Day 40 に発熱及び Grade 3 の敗血症のため集中治療室入室となった。抗真菌薬投与、輸血等が行われたものの、Day 72 に多臓器不全に進行し、Day 79 に真菌性肺炎により死亡した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）及び国際共同第 II 相試験（G12201 試験）について

申請者は、小児の aGVHD 患者を対象とした F12201 試験及び小児の cGVHD 患者を対象とした G12201 試験を国際共同試験として実施したこと、非盲検非対照試験として実施したこと、並びに有効性及び安全性の評価方法の適切性について、以下のように説明している。

対象疾患に係る外因性民族的要因について、小児の aGVHD 及び cGVHD の診断及び重症度分類の基準に国内外差はなく、試験計画時点の実臨床における治療についても国内外で概ね同様であった（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会）。また、対象疾患に係る内因性民族的要因について、日本人及び外国人の GVHD 患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった（表 1、表 2 及び表 3 並びに「ジャカビ錠 5 mg」審査報告書〈令和 5 年 7 月 10 日〉）。以上を踏まえ、F12201 試験及び G12201 試験を国際共同試験として実施した。

F12201 試験及び G12201 試験のいずれの試験計画時点においても、小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者に対する実臨床における治療は国内外で概ね同様であったものの、国際的な標準治療は確立しておらず、それぞれの医師の判断により利用可能な最良の治療が選択されており、既存治療のいずれかの薬剤を適切な対照群として選択することは困難であった。また、小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者は疾患の重篤性から治療介入は必要とされ、プラセボを対照とすることは困難であった。加えて、小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者は非常に少ないと予想されたことから、実施可能性を考慮して F12201 試験及び G12201 試験を非盲検非対照試験とした。

小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象とした前向き試験はこれまでほとんど実施されておらず、公表文献についても、報告が限られていることに加えて、報告されている奏効率にはばらつきがあり、対象患者の不均一性、限定的な症例数、ステロイド抵抗性の基準が異なること及び標準化された評価項目の欠如から（Ther Adv Hematol 2018; 9: 21-46、Lancet Haematol 2020; 7: e157-67 等）、F12201 試験及び G12201 試験の有効性の判断基準としての閾値を設定することは困難であった。ただし、aGVHD 及び cGVHD の病態生理及び臨床症状は小児と成人で概ね同様であること（Transpl Int 2020; 33: 762-72、Front Pediatr 2022; 10:808103 等）を踏まえると、F12201 試験及び G12201 試験の成績に加えて、12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）の成績を参考に、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは適切であると考ええる。加えて、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者は希少な患者集団であることを踏まえると、信頼水準を 90%、つまり 90%CI を用いて有効性を評価することは妥当であると考えた。

機構は、申請者の説明を踏まえると、F12201 試験及び G12201 試験を国際共同試験として実施したことは妥当であり、対象疾患の重篤性及び希少性と、本薬の有効性が類似の対象では示唆されていることを踏まえれば、非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったと考える。また、F12201 試験及び G12201 試験の信頼水準を 90%として有効性を評価したことは妥当とは言えないが、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者は希少で重篤な患者集団であること、国際的な標準治療が確立していないこと、12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD 患者を対象とした C2301 試験及び D2301 試験で有効性が確認されていることを踏まえて、F12201 試験及び G12201 試験で得られたデータから小児の aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の有効性を総合的に評価する。閾値を設定することが困難だったとは考えるが、F12201 試験及び G12201 試験の症例数設定において公表文献（Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:

1150-63、Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17 等）から仮定された主要評価項目の 90%CI の下限値と比較する基準値自体は、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者に対する本薬の有効性を検討する際の目安になると考える。なお、F12201 試験及び G12201 試験の結果に基づいて小児の aGVHD 及び cGVHD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する際に、12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 及び cGVHD 患者を対象とした C2301 試験及び D2301 試験の結果は参考になるものの、C2301 試験及び D2301 試験はステロイド未治療の患者が含まれていないことから、ステロイド未治療の患者に対する本薬の有効性及び安全性の検討において、C2301 試験及び D2301 試験の結果を参考にするには限界があると考ええる。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

7.R.2.1 aGVHD 患者における有効性について

7.R.2.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、小児の aGVHD に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）の第 II 相パートの主要評価項目は、高用量ステロイドと他の免疫抑制剤との併用投与が行われた aGVHD 患者において、Day 28 の奏効率が治療開始 9 カ月後の非再発死亡率及び長期生存率と関連したとの報告²⁷⁾（Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 1693-9）を参考に、「Day 28 の奏効率」と設定した。なお、12 歳以上の aGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）においても、同一の主要評価項目を設定していた。

小児のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 患者を対象とした F12201 試験の主要評価項目である「Day 28 の奏効率」は表 18 のとおりであった。このうちステロイド抵抗性の患者の「Day 28 の奏効率」[90%CI] は 90.6 [77.5, 97.4] % (29/32 例)、12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象として臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療²⁸⁾に対する本薬の優越性が示された C2301 試験²⁹⁾における本薬群の「Day 28 の奏効率」[95%CI] は 62.3 [54.2, 70.0] % (96/154 例) であり、12 歳以上の aGVHD 患者と比較して小児の aGVHD 患者で本薬の有効性が劣る傾向は認められなかった。F12201 試験の主要評価項目に係る日本人集団の結果は表 18 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、全体集団の結果と同様の傾向であった。

²⁷⁾ aGVHD 患者に対する高用量ステロイドと他の免疫抑制剤との併用投与の有用性を検討することを目的とした臨床研究。

²⁸⁾ 治療法は無作為化前に決定することとされ、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、ミコフェノール酸 モフェチル、エタネルセプト（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、低用量メトトレキサート、体外フォトフェレーシス治療、エベロリムス、シロリムス又はヒト骨髄由来間葉系幹細胞治療から 1 つが選択された。

²⁹⁾ C2301 試験の「Day 28 の奏効率」[95%CI] は本薬群 62.3 [54.2, 70.0] % (96/154 例)、臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療群 39.4 [31.6, 47.5] % (61/155 例) であり、本薬群の臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療群に対する統計学的有意差が示された ($p < 0.0001$ 、有意水準片側 2.5%、CMH 検定)。

表 18 Day 28 の効果判定及び奏効率（国際標準基準、有効性解析対象集団）

総合効果判定	例数 (%)	
	全体集団 (45 例)	日本人集団 (6 例)
CR	22 (48.9)	2 (33.3)
PR	16 (35.6)	3 (50.0)
無効	2 (4.4)	0
混合奏効	0	0
進行	1 (2.2)	1 (16.7)
評価不能（早期中止）	4 (8.9)	0
奏効（CR+PR）（例）	38	5
奏効率 [90%CI] ^{a)} (%)	84.4 [72.8, 92.5]	83.3 [41.8, 99.1]

a) Clopper-Pearson 法

F12201 試験の「Day 28 の奏効率」の 90%CI の下限値 (72.8%) は、F12201 試験の症例数設定において、小児を含む aGVHD 患者を対象とした後向き研究等 (Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 387-94 及び Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1150-63) の奏効率 (50~60%) を踏まえて仮定された基準値 60% を上回った。

なお、F12201 試験の有効性解析対象集団は第 II 相パートの用法・用量で本薬が 1 回以上投与された被験者と事前に定義され、結果として、第 I 相パートを含め、本試験に登録されたすべての被験者に第 II 相パートの用法・用量で本薬が 1 回以上投与されたため、第 I 相パートを含めた本試験で本薬が 1 回以上投与された被験者が有効性解析対象集団となった。有効性解析対象集団のうち、第 II 相パートの用法・用量の決定が主要目的とされた第 I 相パートの被験者 13 例（グループ 2 : 5 例、グループ 3 : 8 例）を除く、第 II 相パートの被験者 32 例（グループ 1 : 18 例、グループ 2 : 7 例、グループ 3 : 7 例）の「Day 28 の奏効率」 [90%CI] は、81.3 [66.3, 91.5] % (26/32 例) であり、第 I 相パートの被験者を含めた結果 (84.4%) と同様の傾向が認められた。

また、F12201 試験の主な副次評価項目とされた「Day 56 まで持続する奏効率 (Day 28 に奏効を達成し、Day 56 まで奏効を維持した被験者の割合)」 [90%CI] は、66.7 [53.4, 78.2] % (30/45 例) であり、一定の奏効の持続が認められた。

全身副腎皮質ステロイドの投与について、F12201 試験のベースラインにおけるステロイド未治療例は 13 例 (28.9%)、ステロイド抵抗性例は 32 例 (71.1%) であった。F12201 試験において、ステロイド未治療の被験者は全身副腎皮質ステロイドの投与を必須、ステロイド抵抗性の被験者は全身副腎皮質ステロイドの投与を必要、と治験実施計画書で規定されており、全例が Day 1 時点で全身副腎皮質ステロイドが投与されていた。Day 7 以降、奏効 (CR 又は PR) が認められた被験者では全身副腎皮質ステロイドを各施設の基準に従って漸減し中止する計画であり、Day 28 までに 86.7% (39/45 例) の被験者が減量を開始、53.3% (24/45 例) の被験者が 50%以上の減量を達成、8.9% (4/45 例) の被験者が漸減を完了、Day 56 までに 93.3% (42/45 例) の被験者が減量を開始、75.6% (34/45 例) の被験者が 50%以上の減量を達成、37.8% (17/45 例) の被験者が漸減を完了した。ステロイド投与期間の中央値 [範囲] は 65.0 [8.0, 342.0] 日、Day 28 及び Day 56 までの平均 1 日総投与量 [SD] はそれぞれ 1.4 [0.72] 及び 1.2 [0.71] mg/kg/日であった。

以上の結果から、小児の aGVHD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

F12201 試験において、主要評価項目を「Day 28 の奏効率」と設定したことは、申請者の説明を踏まえ

ると妥当である。一方、主たる有効性の解析対象集団については、主要目的が異なる第 I 相パートの患者を含めたことは妥当とは言えないが、対象患者数が少ない中で、第 I 相パートの患者を主たる有効性の解析対象集団に含めたことで得られた情報もあり、F12201 試験の結果を以て本薬の有効性を評価することとする。F12201 試験の「Day 28 の奏効率」の 90%CI の下限値 (72.8%) 及び F12201 試験の第 I 相パートの被験者を除いた「Day 28 の奏効率」の 90%CI の下限値 (66.3%) は、症例数設定において仮定された「Day 28 の奏効率」の 90%CI の下限値に対する基準値 60%を計画通り上回った。加えて、副次評価項目で奏効の一定の持続が認められていること及びステロイド剤の投与量が減少する傾向が認められた。さらに、小児と成人の GVHD の病態の共通性と C2301 試験で示された本薬の有効性も考慮すると、本薬は小児の aGVHD に対して、臨床的意義のある有効性を示すものと判断する。

7.R.2.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

F12201 試験における主な患者背景別の「Day 28 の奏効率」の結果は表 19 のとおりであった。ステロイド未治療の集団の奏効率はステロイド抵抗性の集団及び全体集団の奏効率と比較して低い傾向が認められ、ベースラインの aGVHD の重症度、効果不十分以外の理由での早期中止となった被験者の割合等のその他の因子の影響を検討したが、影響を及ぼした因子は同定されなかった。しかしながら、症例数が限られる部分集団の結果であることに加えて、ステロイド未治療の集団の 90%CI がステロイド抵抗性の集団及び全体集団の 90%CI と重なっていたことを踏まえると、ステロイド未治療の集団において有効性が減弱する可能性は示唆されていないと考える。

以上より、各部分集団の症例数が限られるものの、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 19 F12201 試験における主な患者背景別の Day 28 の奏効率 [90%CI] ^{a)}
(国際標準基準、有効性解析対象集団)

		有効性解析対象集団 (45 例)
全体		84.4 [72.8, 92.5] % (38/45 例)
年齢	2 歳以上 6 歳未満 (グループ 3)	86.7 [63.7, 97.6] % (13/15 例)
	6 歳以上 12 歳未満 (グループ 2)	83.3 [56.2, 97.0] % (10/12 例)
	12 歳以上 18 歳未満 (グループ 1)	83.3 [62.3, 95.3] % (15/18 例)
ステロイドの前治療歴	未治療	69.2 [42.7, 88.7] % (9/13 例)
	抵抗性	90.6 [77.5, 97.4] % (29/32 例)
aGVHD の重症度	II	93.1 [79.8, 98.8] % (27/29 例)
	III	66.7 [39.1, 87.7] % (8/12 例)
	IV	75.0 [24.9, 98.7] % (3/4 例)

a) Clopper-Pearson 法

機構は、以下のように考える。

F12201 試験の各部分集団の症例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、検討した範囲では明らかに有効性が減弱する要因は示されていない。ただし、ステロイド未治療の小児の aGVHD 治療における本薬の臨床的位置付けについては、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で別途検討する。

7.R.2.2 cGVHD 患者における有効性について

7.R.2.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、小児の cGVHD 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験（G12201 試験）の主要評価項目は、cGVHD に対する全身治療が行われた患者において、治療開始後 6 カ月時点の奏効率が長期生存率と関連したとの複数の報告³⁰⁾（Blood 2013; 122: 4111-8 及び Blood 2016; 127: 160-6）を参考に、12 歳以上の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（D2301 試験）の主要評価項目と同一の「C7D1 の奏効率」とした。

小児のステロイド未治療又は抵抗性の cGVHD 患者を対象とした G12201 試験の主要評価項目である「C7D1 の奏効率」の中間解析（2022 年 10 月 19 日データカットオフ）の結果は表 20 のとおりであった。このうちステロイド抵抗性の患者の「C7D1 の奏効率」[90%CI] は 39.3 [23.8, 56.5] % (11/28 例)、12 歳以上のステロイド抵抗性の cGVHD 患者を対象として臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療³¹⁾に対する本薬の優越性が示された D2301 試験³²⁾の本薬群の「C7D1 の奏効率」[95%CI] は 49.7 [41.8, 57.6] % (82/165 例) であり、12 歳以上の cGVHD 患者と比較して小児の cGVHD 患者で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められなかった。また、G12201 試験の主要評価項目である「C7D1 の奏効率」について、全体集団と日本人集団の結果は表 20 のとおりであり、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるものの、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった。

表 20 C7D1 の効果判定及び奏効率の中間解析結果
(NIH 基準、有効性解析対象集団、2022 年 10 月 19 日データカットオフ)

総合効果判定	例数 (%)	
	全体集団 (45 例)	日本人集団 (7 例)
CR	4 (8.9)	0
PR	14 (31.1)	4 (57.1)
無効	5 (11.1)	1 (14.3)
混合奏効	2 (4.4)	0
進行	0	0
評価不能 ^{a)}	20 (44.4)	2 (28.6)
奏効 (CR+PR) (例)	18	4
奏効率 [90%CI] ^{b)} (%)	40.0 [27.7, 53.3]	57.1 [22.5, 87.1]

a) 全体集団：死亡 4 例、早期中止 12 例、欠測 4 例、日本人集団：死亡 1 例、早期中止 1 例、b) Clopper-Pearson 法

G12201 試験の「C7D1 の奏効率」の 90%CI の下限値 (27.7%) は、G12201 試験の症例数設定において全身副腎皮質ステロイドが投与された小児の cGVHD 患者における奏効率は 30～50%と報告されていること (Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17) を踏まえ仮定された「C7D1 の奏効率」の 90%CI の下限値に対する基準値 50%を下回った。しかしながら、症例数設定の仮定の根拠とされた文献の調査は NIH 基準が確立される前に実施されたもので、客観的指標を用いずに治療効果が評価されており、また、文献における奏効率について、C7D1 のような一定の時点ではなく、治療開始後の任意の時点での最良奏効率も含まれていた。G12201 試験では、評価時点の C7D1 で評価不能であった被験者の割合が 44.4% (20/45 例：死亡 4 例、早期中止 12 例、欠測 4 例) であり、早期中止 12 例のうち 2 例 (中止理由：医師による判断 1 例、奏効 1 例) は中止前に CR が認められ、欠測 4 例のうち 3 例は C7D1 の許容期間の 2 又は 3 日後に PR が認められ、副次評価項目の一つとされた「C7D1 までの任意の時点での最良奏効率」[90%CI] は 82.2 [70.2, 90.8] % (37/45 例) であった。

³⁰⁾ 2 種類以上の免疫抑制剤による併用投与で抵抗性を示した中等症から重症の cGVHD 患者に対してイマチニブメシル酸塩を投与した臨床研究及び cGVHD 患者における奏効率と生存期間との関連性を検討した臨床研究。

³¹⁾ 治療法は無作為化前に決定することとされ、ミコフェノール酸 モフェチル、インフリキシマブ (遺伝子組換え)、リツキシマブ (遺伝子組換え)、低用量メトトレキサート、体外フォトフェレーシス治療、エベロリムス、シロリムス、ペントスタチン、イマチニブメシル酸塩又はイブルチニブから 1 つが選択された。

³²⁾ D2301 試験の中間解析時点の「C7D1 の奏効率」[95%CI] は本薬群 50.5 [40.2, 60.8] % (49/97 例)、臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療群 26.3 [17.9, 36.1] % (26/99 例) であり、本薬群の臨床試験実施当時に利用可能な最良の治療群に対する統計学的有意差が示された (p=0.0003、有意水準片側 1.176%、CMH 検定)。

また、G12201 試験の副次評価項目の一つとされた「C7D1 までに奏効を達成した被験者における奏効期間」の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、一定の奏効の持続が認められた（中央値 [95%CI] 〈カ月〉：推定不能 [11.8, 推定不能]）。

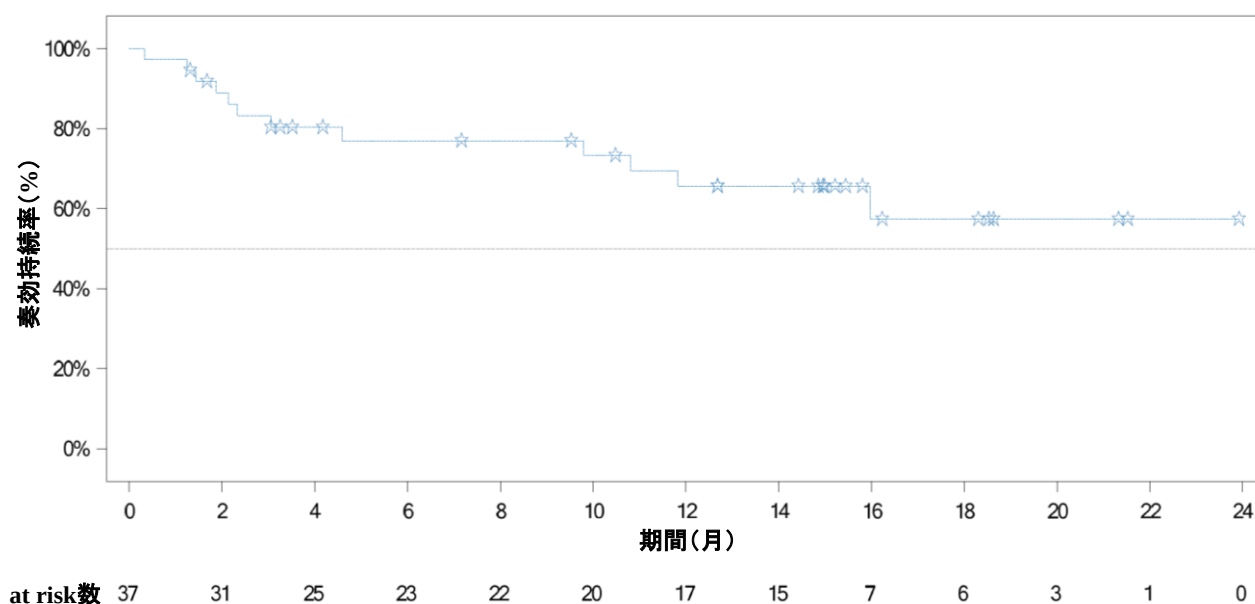


図 3 C7D1 までに奏効が認められた被験者における奏効期間の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(有効性解析対象集団、2022 年 10 月 19 日データカットオフ)

全身副腎皮質ステロイドの投与について、G12201 試験のベースラインにおいて、ステロイド未治療 17 例 (37.8%)、ステロイド抵抗性 28 例 (62.2%) であった。ステロイド未治療の被験者は全身副腎皮質ステロイドの投与を必須、ステロイド抵抗性の被験者は全身副腎皮質ステロイドの投与を必要、と治験実施計画書で規定されていたものの、ステロイド未治療の被験者のうち、治験担当医師の判断で 2 例に全身副腎皮質ステロイドが投与されず、ステロイド抵抗性の被験者のうち、3 例で C1D1 前に全身副腎皮質ステロイドの投与を中止されていた。当該症例 5 例³³⁾を除く、ベースラインで全身副腎皮質ステロイドを使用していた 40 例のうち、C7D1 までに 30 例 (75.0%) の被験者が 50%以上の減量を 1 回以上達成、27 例 (67.5%) の被験者が C7D1 までに低用量 (≤ 0.2 mg/kg/日) までの減量を 1 回以上達成、17 例 (42.5%) の被験者が漸減を完了した。また、1 カ月以上全身副腎皮質ステロイドの投与なしで奏効が認められた被験者の割合は 37.8% (17/45 例) であった。なお、C7D1 までの全身副腎皮質ステロイド投与期間の中央値 [範囲] は 15.9 [1.3, 25.6] 週、C7D1 までの平均 1 日総投与量 [SD] は 0.64 [0.37] mg/kg/日であった。

以上の結果から、小児の cGVHD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

G12201 試験において、主要評価項目を「C7D1 の奏効率」と設定したことは、申請者の説明を踏まえると妥当である。G12201 試験の「C7D1 の奏効率」について、90%CI の下限値は症例数設定において仮定された「C7D1 の奏効率」の 90%CI の下限値に対する基準値を計画とは異なり下回ったものの、少数

³³⁾ C7D1 において、3 例に奏効（ステロイド未治療の 2 例で PR、ステロイド抵抗性の 1 例で CR）が認められた。

例での検討における欠測の影響の大きさ等の関与も考えられ、個々の被験者のデータも踏まえれば、D2301 試験の結果と比較して明らかに劣るとまでは言えない。加えて、C7D1 までの任意の時点の最良奏効率の結果に加えて、副次評価項目で奏効の一定の持続が認められていること及びステロイド剤の投与量が減少する傾向が認められたこと、さらに、小児と成人の GVHD の病態の共通性と D2301 試験で示された本薬の有効性も考慮すると、小児の cGVHD に対しても本薬の有効性は期待できる。

7.R.2.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、主な患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

G12201 試験における主な患者背景別の「C7D1 の奏効率」の中間解析結果は表 21 のとおりであった。2 歳以上 6 歳未満の集団の奏効率は他の年齢の集団及び全体集団の奏効率と比較して低い傾向が認められ、ベースラインの cGVHD の重症度等のその他の因子の影響を検討したが、影響を及ぼした因子は同定されなかった。しかしながら、症例数が限られる部分集団の結果であることに加えて、評価時点の C7D1 で評価不能であった被験者の割合が 57.1% (4/7 例：死亡 1 例、早期中止 2 例、欠測 1 例) であり、早期中止 2 例のうち 2 例 (中止理由：効果不十分 1 例、疾患再燃 1 例) は中止前に PR が認められ、欠測 1 例は C7D1 の許容期間の 3 日後に PR が認められた。副次評価項目の一つとされた「C7D1 までの任意の時点での最良奏効率」[90%CI] は 2 歳以上 6 歳未満の集団で 85.7 [47.9, 99.3] % (6/7 例)、全体集団で 82.2 [70.2, 90.8] % (37/45 例) であり、2 歳以上 6 歳未満の集団において有効性が減弱する可能性は示唆されていないと考える。

以上より、各部分集団の症例数が限られるものの、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 21 G12201 試験における主な患者背景別の C7D1 の奏効率 [90%CI] ^{a)} の中間解析結果
(NIH 基準、有効性解析対象集団、2022 年 10 月 19 日データカットオフ)

		有効性解析対象集団 (45 例)
全体		40.0 [27.7, 53.3] % (18/45 例)
年齢	2 歳以上 6 歳未満 (グループ 3)	28.6 [5.3, 65.9] % (2/7 例)
	6 歳以上 12 歳未満 (グループ 2)	50.0 [27.9, 72.1] % (8/16 例)
	12 歳以上 18 歳未満 (グループ 1)	36.4 [19.6, 56.1] % (8/22 例)
ステロイドの前治療歴	未治療	41.2 [21.2, 63.6] % (7/17 例)
	抵抗性	39.3 [23.8, 56.5] % (11/28 例)
cGVHD の重症度	中等症	52.9 [31.1, 74.0] % (9/17 例)
	重症	32.1 [17.9, 49.4] % (9/28 例)

a) Clopper-Pearson 法

機構は、以下のように考える。

G12201 試験の各部分集団の症例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、検討した範囲では明らかに有効性が減弱する要因は示されていない。ただし、ステロイド未治療の小児の cGVHD 治療における本薬の臨床的位置付けについては、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で別途検討する。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.6 の検討から、F12201 試験及び G12201 試験で認められた本薬の有効性 (7.R.2 参照) を踏まえると、既承認の 12 歳以上の GVHD に係る効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象である感染症、血球減少、出血等の発現に特に注意した上で、本薬と造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、小児の GVHD 患者における本薬

の安全性は管理可能と考える。ただし、臨床試験で検討された日本人症例数は限られていることから、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、小児の aGVHD 患者及び cGVHD 患者をそれぞれ対象とした国際共同第 I/II 相試験 (F12201 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (G12201 試験) における有害事象の発現状況の概要について、以下のよう

に説明している。

F12201 試験及び G12201 試験における有害事象の発現状況の概要は表 22 及び表 23 のとおりであった。F12201 試験及び G12201 試験のそれぞれの全体集団で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は本薬で既知の有害事象であった。また、日本人症例数は限られているものの、全体集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

以上より、本薬の安全性は許容可能であり、日本人に特有の安全性上の懸念はないと考える。

表 22 F12201 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (45 例)	日本人集団 (6 例)
全有害事象	100 (45)	100 (6)
全副作用	51.1 (23)	66.7 (4)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	53.3 (24)	50.0 (3)
重篤な副作用	15.6 (7)	16.7 (1)
Grade 3 以上の有害事象	86.7 (39)	100 (6)
Grade 3 以上の副作用	40.0 (18)	66.7 (4)
投与中止に至った有害事象	22.2 (10)	33.3 (2)
投与中止に至った副作用	17.8 (8)	33.3 (2)
全体集団で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象		
貧血	37.8 (17)	66.7 (4)
好中球数減少	22.2 (10)	50.0 (3)
好中球減少症	20.0 (9)	0
血小板減少症	20.0 (9)	0
高血圧	17.8 (8)	16.7 (1)
血小板数減少	13.3 (6)	33.3 (2)
白血球数減少	13.3 (6)	33.3 (2)
ALT 増加	11.1 (5)	0

MedDRA ver. 25.1、発現割合% (例数)

表 23 G12201 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	全体集団 (45 例)	日本人集団 (7 例)
全有害事象	97.8 (44)	100 (7)
全副作用	57.8 (26)	57.1 (4)
死亡に至った有害事象	6.7 (3)	0
死亡に至った副作用	0	0
重篤な有害事象	55.6 (25)	71.4 (5)
重篤な副作用	17.8 (8)	42.9 (3)
Grade 3 以上の有害事象	64.4 (29)	71.4 (5)
Grade 3 以上の副作用	35.6 (16)	57.1 (4)
投与中止に至った有害事象	15.6 (7)	28.6 (2)
投与中止に至った副作用	6.7 (3)	14.3 (1)
全体集団で 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象		
貧血	20.0 (9)	57.1 (4)
好中球数減少	17.8 (8)	28.6 (2)
血小板数減少	13.3 (6)	42.9 (3)

MedDRA ver. 25.1、発現割合% (例数)

機構は、以下のよう

に考える。

いずれの臨床試験においても有害事象の発現が一定の割合で認められたものの、GVHD は重篤な疾患であること、12 歳以上の GVHD 患者で本薬が既に広く使用されていること、小児の aGVHD 患者及び

cGVHD 患者のそれぞれに対する本薬の一定の有効性が示されていること (7.R.2 参照) 等を踏まえると、本薬と造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、小児の GVHD 患者における本薬の安全性は許容可能である。また、いずれの臨床試験においても日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について全体集団と厳密に比較することは限界があるものの、日本人集団の有害事象の発現状況について、全体集団の有害事象の発現状況と比較して臨床上問題となる傾向は認められておらず、日本人小児に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

7.R.3.2 小児の GVHD 患者と既承認の 12 歳以上の GVHD 患者の安全性の差異について

申請者は、小児の aGVHD 患者を対象とした F12201 試験と 12 歳以上の aGVHD 患者を対象とした C2301 試験の本薬群において認められた安全性情報及び小児の cGVHD 患者を対象とした G12201 試験と 12 歳以上の cGVHD 患者を対象とした D2301 試験の本薬群において認められた安全性情報を基に、小児の GVHD 患者と既承認の 12 歳以上の GVHD 患者の安全性の差異について、以下のように説明している。

F12201 試験と C2301 試験の本薬群における有害事象の発現状況の概要は表 24 のとおりであり、小児の aGVHD 患者を対象とした F12201 試験の症例数は限られているものの、12 歳以上の aGVHD 患者を対象とした C2301 試験と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 24 F12201 試験及び C2301 試験の本薬群における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	F12201 試験 (45 例)	C2301 試験の本薬群 (201 例)
全有害事象	100 (45)	99.0 (199)
全副作用	51.1 (23)	67.2 (135)
死亡に至った有害事象	0	24.4 (49)
重篤な有害事象	53.3 (24)	69.2 (139)
重篤な副作用	15.6 (7)	27.4 (55)
Grade 3 以上の有害事象	86.7 (39)	91.0 (183)
投与中止に至った有害事象	22.2 (10)	29.9 (60)
投与中止に至った副作用	17.8 (8)	18.4 (37)

発現割合% (例数)

C2301 試験の本薬群と比較して F12201 試験で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、好中球数減少 (F12201 試験 : 26.7% 〈12/45 例〉、C2301 試験 : 11.4% 〈23/201 例〉、以下、同順)、ALT 増加 (20.0% 〈9/45 例〉、9.0% 〈18/201 例〉) 及びサイトメガロウイルス検査陽性 (13.3% 〈6/45 例〉、2.0% 〈4/201 例〉) であった。C2301 試験で認められず、F12201 試験のみに 3 例以上に認められた有害事象は、アデノウイルス検査陽性、COVID-19、中心性肥満各 3 例であり、アデノウイルス検査陽性 1 例は副作用とされた。

G12201 試験と D2301 試験の本薬群における有害事象の発現状況の概要は表 25 のとおりであり、小児の cGVHD 患者を対象とした G12201 試験の症例数は限られているものの、12 歳以上の cGVHD 患者を対象とした D2301 試験と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 25 G12201 試験及び D2301 試験の本薬群における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	G12201 試験 (45 例)	D2301 試験の本薬群 (235 例)
全有害事象	97.8 (44)	99.1 (233)
全副作用	57.8 (26)	62.6 (147)
死亡に至った有害事象	6.7 (3)	9.4 (22)
重篤な有害事象	55.6 (25)	48.1 (113)
重篤な副作用	17.8 (8)	20.9 (49)
Grade 3 以上の有害事象	64.4 (29)	69.4 (163)
投与中止に至った有害事象	15.6 (7)	20.4 (48)
投与中止に至った副作用	6.7 (3)	11.1 (26)

発現割合%（例数）

D2301 試験の本薬群と比較して G12201 試験で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、COVID-19（G12201 試験：17.8%〈8/45 例〉、D2301 試験：5.5%〈13/235 例〉、以下、同順）及び好中球数減少（17.8%〈8/45 例〉、3.8%〈9/235 例〉）であった。なお、COVID-19 の発現割合の差異については、試験の実施時期の違いの影響が考えられる。また、D2301 試験で認められず、G12201 試験のみに 3 例以上に認められた有害事象は、アレルギー性結膜炎 4 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

以上より、12 歳未満の小児の GVHD 患者に特有の安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

F12201 試験及び G12201 試験の症例数は限られており、C2301 試験及び D2301 試験の本薬群との比較には限界があるものの、F12201 試験及び G12201 試験の有害事象の発現状況について、C2301 試験及び D2301 試験の本薬群での有害事象の発現状況とそれぞれ比較して臨床上問題となる傾向は認められていない。また、C2301 試験及び D2301 試験の本薬群と比較して F12201 試験及び G12201 試験のそれぞれで発現割合が高かった事象は本薬で既知の有害事象であり、12 歳未満の小児の GVHD 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。

7.R.3.3 投与期間別の安全性について

申請者は、投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）及び国際共同第 II 相試験（G12201 試験）における投与期間別の有害事象の発現状況はそれぞれ表 26 及び表 27 のとおりであり、F12201 試験及び G12201 試験のいずれにおいても、投与期間の長期化に伴い一定期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、本薬の投与期間の長期化に伴い、リスクが増加する懸念はないと考える。

表 26 F12201 試験における投与期間別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与期間 (評価例数 ^{a)})	1 週 (45.0)	2 週 (45.0)	3 週 (45.0)	4 週 (45.0)	5 週 (45.0)	6 週 (44.0)	7 週 (42.5)	8 週 (41.0)	9～12 週 (35.5)	13～16 週 (29.5)	17～20 週 (27.5)	21～24 週 (23.0)	全期間 (45)
全有害事象	66.7 (30)	71.1 (32)	57.8 (26)	40.0 (18)	35.6 (16)	52.3 (23)	37.6 (16)	51.2 (21)	70.4 (25)	50.8 (15)	47.3 (13)	43.5 (10)	100 (45)
全副作用	15.6 (7)	31.1 (14)	15.6 (7)	15.6 (7)	15.6 (7)	20.5 (9)	16.5 (7)	22.0 (9)	28.2 (10)	16.9 (5)	18.2 (5)	17.4 (4)	51.1 (23)
死亡に 至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	11.1 (5)	6.7 (3)	6.7 (3)	4.4 (2)	4.5 (2)	4.7 (2)	2.4 (1)	14.1 (15)	16.9 (5)	10.9 (3)	13.0 (3)	53.3 (24)
重篤な副作用	0	2.2 (1)	2.2 (1)	0	0	0	0	2.4 (1)	2.8 (1)	0	3.6 (1)	0	15.6 (7)
投与中止に 至った有害事象	0	0	2.2 (1)	0	4.4 (2)	0	7.1 (3)	2.4 (1)	2.8 (1)	0	7.3 (2)	0	22.2 (10)
全期間に 20%以上に認められた有害事象													
貧血	11.1 (5)	17.8 (8)	6.7 (3)	6.7 (3)	4.4 (2)	4.5 (2)	7.1 (3)	9.8 (4)	16.9 (6)	6.8 (2)	14.5 (4)	13.0 (3)	44.4 (20)
好中球数減少	6.7 (3)	4.4 (2)	6.7 (3)	6.7 (3)	11.1 (5)	9.1 (4)	9.4 (4)	7.3 (3)	5.6 (2)	13.6 (4)	10.9 (3)	4.3 (1)	26.7 (12)
発熱	2.2 (1)	2.2 (1)	2.2 (1)	0	4.4 (2)	0	0	2.4 (1)	8.5 (3)	6.8 (2)	7.3 (2)	4.3 (1)	22.2 (10)
高血圧	2.2 (1)	4.4 (2)	2.2 (1)	0	2.2 (1)	0	0	2.4 (1)	8.5 (3)	0	10.9 (3)	13.0 (3)	20.0 (9)
ALT 増加	11.1 (5)	6.7 (3)	2.2 (1)	2.2 (1)	2.2 (1)	0	2.4 (1)	4.9 (2)	2.8 (1)	0	0	0	20.0 (9)
好中球減少症	0	2.2 (1)	4.4 (2)	4.4 (2)	4.4 (2)	2.3 (1)	4.7 (2)	4.9 (2)	14.1 (5)	3.4 (1)	3.6 (1)	4.3 (1)	20.0 (9)
血小板減少症	2.2 (1)	6.7 (3)	4.4 (2)	6.7 (3)	4.4 (2)	9.1 (4)	4.7 (2)	7.3 (3)	8.5 (3)	6.8 (2)	3.6 (1)	0	20.0 (9)

MedDRA ver. 25.1、発現割合%（例数）

a) 当該期間開始時の被験者数－当該期間終了時まで投与中止した被験者の半数（全期間を除く）

表 27 G12201 試験（中間解析時点）における投与期間別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与期間 (評価例数 ^{a)})	1 週 (45.0)	2 週 (45.0)	3 週 (44.5)	4 週 (44.0)	5～8 週 (43.0)	9～12 週 (40.0)	13～16 週 (37.0)	17～20 週 (34.5)	21～24 週 (31.0)	25～28 週 (29.0)	29～52 週 (27.0)	全期間 (45)
全有害事象	37.8 (17)	46.7 (21)	56.2 (25)	34.1 (15)	62.8 (27)	55.0 (22)	40.5 (15)	40.6 (14)	41.9 (13)	41.4 (12)	77.8 (21)	97.8 (44)
全副作用	6.7 (3)	11.1 (5)	22.5 (10)	15.9 (7)	25.6 (11)	27.5 (11)	13.5 (5)	14.5 (5)	12.9 (4)	20.7 (6)	29.6 (8)	57.8 (26)
死亡に 至った有害事象	0	0	2.2 (1)	0	0	2.5 (1)	0	0	0	0	0	6.7 (3)
重篤な有害事象	2.2 (1)	0	11.2 (5)	2.3 (1)	25.6 (11)	10.0 (4)	8.1 (3)	5.8 (2)	3.2 (1)	6.9 (2)	14.8 (4)	55.6 (25)
重篤な副作用	0	0	4.5 (2)	0	4.7 (2)	2.5 (1)	0	0	0	3.4 (1)	11.1 (3)	17.8 (8)
投与中止に 至った有害事象	0	0	0	2.3 (1)	4.7 (2)	0	2.7 (1)	0	0	0	11.1 (3)	15.6 (7)
全期間に 20%以上に認められた有害事象												
貧血	4.4 (2)	2.2 (1)	9.0 (4)	2.3 (1)	11.6 (5)	12.5 (5)	10.8 (4)	5.8 (2)	0	0	7.4 (2)	22.2 (10)

MedDRA ver. 25.1、発現割合%（例数）

a) 当該期間開始時の被験者数－当該期間終了時まで投与中止した被験者の半数（全期間を除く）

機構は、F12201 試験及び G12201 試験における投与期間別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴い副作用発現リスクが増加する傾向は認められないことから、安全性の観点から本薬の長期投与に関する特段の注意喚起等の必要はないと判断した。

7.R.3.4 患者背景別の安全性について

申請者は、主な患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）及び国際共同第 II 相試験（G12201 試験）のそれぞれにおける主な患者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 28 及び表 29 のとおりであった。各部分

集団の症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても特段問題となる傾向は認められず、特定の集団に特有の安全性上の懸念はないと考える。

表 28 F12201 試験における主な患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団（45 例）	
		有害事象	重篤な有害事象
全体		100（45/45）	53.3（24/45）
年齢	2 歳以上 6 歳未満（グループ 3）	100（15/15）	40.0（6/15）
	6 歳以上 12 歳未満（グループ 2）	100（12/12）	58.3（7/12）
	12 歳以上 18 歳未満（グループ 1）	100（18/18）	61.1（11/18）
ステロイド の前治療歴	未治療	100（13/13）	46.2（6/13）
	抵抗性	100（32/32）	56.3（18/32）
aGVHD の重症度	II	100（29/29）	51.7（15/29）
	III	100（12/12）	58.3（7/12）
	IV	100（4/4）	50.0（2/4）

発現割合%（発現例数/評価例数）

表 29 G12201 試験（中間解析時点）における主な患者背景別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団（45 例）	
		有害事象	重篤な有害事象
全体		97.8（44/45）	55.6（25/45）
年齢	2 歳以上 6 歳未満（グループ 3）	100（7/7）	57.1（4/7）
	6 歳以上 12 歳未満（グループ 2）	93.8（15/16）	43.8（7/16）
	12 歳以上 18 歳未満（グループ 1）	100（22/22）	63.6（14/22）
ステロイド の前治療歴	未治療	94.1（16/17）	47.1（8/17）
	抵抗性	100（28/28）	60.7（17/28）
cGVHD の重症度	中等症	94.1（16/17）	52.9（9/17）
	重症	100（28/28）	57.1（16/28）

発現割合%（発現例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。

F12201 試験及び G12201 試験の各部分集団の症例数が少ないものの、検討した範囲で特定の要因の影響により明らかに問題となる安全性の変動は認められていないと判断した。ただし、ステロイド未治療の小児の GVHD 治療における本薬の臨床的位置付けについては、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で別途検討する。

7.R.3.5 注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験の成績等に基づき申請者が「臨床的に注目すべき有害事象」として規定した有害事象のうち、本薬の臨床使用上、特に注意を要すると考える有害事象として、感染症、血球減少及び出血に注目して検討を行った。

7.R.3.5.1 感染症

申請者は、本薬使用時の感染症について、以下のように説明している。

F12201 試験及び G12201 試験における感染症³⁴⁾の発現状況は、表 30 のとおりであった。一定の割合で Grade 3 以上の感染症が認められているものの、死亡に至った感染症は G12201 試験で 2 例、投与中止に至った感染症は F12201 試験で 1 例、G12201 試験で 3 例であり、ほとんどの被験者で本薬の継続投与

³⁴⁾ MedDRA CMQ「感染症（結核を除く）」に該当する事象

が可能であった。しかしながら、感染症は本薬の既知の有害事象であり、添付文書で感染症について引き続き注意喚起する必要があると考える。

表 30 F12201 試験及び G12201 試験における感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

	F12201 試験 (45 例)	G12201 試験 (45 例)
有害事象	71.1 (32)	73.3 (33)
Grade 3 以上の有害事象	31.1 (14)	28.9 (13)
副作用	8.9 (4)	15.6 (7)
死亡に至った有害事象	0	4.4 (2)
重篤な有害事象	26.7 (12)	33.3 (15)
投与中止に至った有害事象	2.2 (1)	6.7 (3)
減量に至った有害事象	4.4 (2)	2.2 (1)
休薬に至った有害事象	4.4 (2)	8.9 (4)

発現割合%（例数）

機構は、以下のように考える。

感染症は、本薬で既知のリスクであり、F12201 試験及び G12201 試験のいずれにおいても、一定の割合で Grade 3 以上の感染症及び重篤な感染症が認められていることに加え、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていることから、12 歳未満の小児の GVHD 患者においても 12 歳以上の GVHD 患者と同様の高度な添付文書での注意喚起が必要である。

7.R.3.5.2 血球減少

申請者は、血球減少について、以下のように説明している。

F12201 試験及び G12201 試験における血小板減少症³⁵⁾、赤血球減少症³⁶⁾ 及び白血球減少症³⁷⁾ の発現状況は、表 31 のとおりであった。なお、その他の血球減少³⁸⁾ は認められなかった。一定の割合で Grade 3 以上の血球減少が認められているものの、投与中止に至った血小板減少症は F12201 試験で 3 例、G12201 試験で 1 例、投与中止に至った白血球減少症は F12201 試験で 3 例であり、ほとんどの被験者で本薬の継続投与が可能であった。しかしながら、血球減少は本薬で既知の有害事象であり、添付文書で血球減少について引き続き注意喚起する必要があると考える。

³⁵⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による血小板減少症（広域）」に該当する事象

³⁶⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」に該当する事象

³⁷⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による白血球減少症（広域）」に該当する事象

³⁸⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症（狭域）」に該当する事象

表 31 F12201 試験及び G12201 試験における血球減少の発現状況（安全性解析対象集団）

		F12201 試験 (45 例)	G12201 試験 (45 例)
血小板減少症	有害事象	35.6 (16)	26.7 (12)
	Grade 3 以上の有害事象	33.3 (15)	20.0 (9)
	副作用	13.3 (6)	17.8 (8)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	2.2 (1)	2.2 (1)
	投与中止に至った有害事象	6.7 (3)	2.2 (1)
	減量に至った有害事象	4.4 (2)	4.4 (2)
	休薬に至った有害事象	2.2 (1)	4.4 (2)
赤血球減少症	有害事象	44.4 (20)	22.2 (10)
	Grade 3 以上の有害事象	37.8 (17)	20.0 (9)
	副作用	20.0 (9)	15.6 (7)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	0	0
	投与中止に至った有害事象	0	0
	減量に至った有害事象	4.4 (2)	0
	休薬に至った有害事象	0	2.2 (1)
白血球減少症	有害事象	57.8 (26)	31.1 (14)
	Grade 3 以上の有害事象	55.6 (25)	24.4 (11)
	副作用	28.9 (13)	26.7 (12)
	死亡に至った有害事象	0	0
	重篤な有害事象	11.1 (5)	2.2 (1)
	投与中止に至った有害事象	6.7 (3)	0
	減量に至った有害事象	26.7 (12)	8.9 (4)
	休薬に至った有害事象	15.6 (7)	2.2 (1)

発現割合%（例数）

機構は、以下のように考える。

血球減少は、本薬で既知のリスクであり、F12201 試験及び G12201 試験のいずれにおいても一定の割合で認められていることから、12 歳未満の小児の GVHD 患者においても 12 歳以上の GVHD 患者と同様の添付文書での注意喚起が必要である。

7.R.3.5.3 出血

申請者は、出血について、以下のように説明している。

F12201 試験及び G12201 試験における出血³⁹⁾ の発現状況は、表 32 のとおりであった。一定の割合で出血が認められているものの、投与中止に至った出血は認められておらず、本薬の継続投与が可能であった。しかしながら、出血は本薬で既知の有害事象であり、添付文書で出血について引き続き注意喚起する必要があると考える。

表 32 F12201 試験及び G12201 試験における出血の発現状況（安全性解析対象集団）

		F12201 試験 (45 例)	G12201 試験 (45 例)
有害事象		20.0 (9)	8.9 (4)
Grade 3 以上の有害事象		6.7 (3)	0
副作用		2.2 (1)	0
死亡に至った有害事象		0	0
重篤な有害事象		8.9 (4)	0
投与中止に至った有害事象		0	0
減量に至った有害事象		0	0
休薬に至った有害事象		0	0

発現割合%（例数）

機構は、以下のように考える。

³⁹⁾ MedDRA SMQ の「出血（狭域）」に該当する事象

出血は、本薬で既知のリスクであり、F12201 試験及び G12201 試験のいずれにおいても、一定の割合で認められていることから、12 歳未満の小児の GVHD 患者においても 12 歳以上の GVHD 患者と同様の添付文書での注意喚起が必要である。

7.R.3.6 製造販売後の安全性情報について

申請者は、これまでに得られた本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：2022 年 2 月 23 日から 2023 年 2 月 22 日）には、海外で本薬が最初に承認された日（国際誕生日：2011 年 11 月 16 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で約 317,838 人・年と推定された。臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における製造販売後の安全性情報に関する申請者の説明を踏まえ、現時点で新たな注意喚起等はないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

GVHD は同種造血幹細胞移植後の合併症として発現する重篤かつ致死的な疾患である。本邦における GVHD に対する全身療法の対象は、原則として、aGVHD ではグレード II 以上、cGVHD では中等症又は重症の患者とされている（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療学会）。aGVHD 及び cGVHD のいずれにおいても、標準的な一次治療は副腎皮質ステロイドの全身投与であるものの、約半数の患者がステロイド抵抗性となり、二次治療が必要となる。二次治療について、12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験及び D2301 試験）の結果に基づき、本薬が治療選択肢の一つとなった。しかしながら、12 歳未満の aGVHD 患者及び cGVHD 患者に対する標準的な二次治療は未だ確立しておらず、現在、それぞれの医師の判断による利用可能な最良の治療が選択されている状況である。

生後 28 日以上 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者をそれぞれ対象とした F12201 試験及び G12201 試験において、本薬の一定の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であったことから（7.R.3 参照）、本薬は 12 歳未満の小児の GVHD に対する新たな治療選択肢になると考える。

以上を踏まえ、本薬の申請効能・効果をステロイド抵抗性の GVHD に限定せず、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」とした。なお、F12201 試験及び G12201 試験はそれぞれ生後 28 日以上 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象としており、既承認の根拠となった C2301 試験及び D2301 試験は 12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者及び cGVHD 患者を対象としていたことを踏まえると、18 歳以上の患者については既承認の内容から変わらずステロイド療法によっても十分な治療効果が得られない場合に本薬を使用する旨を注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。

F12201 試験及び G12201 試験において、それぞれ 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性について、造血幹細胞移植に対して

十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられる（7.R.3 参照）。ただし、ステロイド未治療の GVHD について、本邦において、小児及び成人のいずれにおいても全身副腎皮質ステロイドが標準的な一次治療として確立している（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 5 版 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会）。ステロイド未治療患者を対象患者に含め、当該患者に対しては全身副腎皮質ステロイドに本薬を上乗せしたときの有効性及び安全性を検討した F12201 試験及び G12201 試験は非対照試験であり、全身副腎皮質ステロイドと有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていない。さらに、症例数が限られていたことから、F12201 試験及び G12201 試験は非対照試験とされ、仮説検定に基づいた症例数設定もされておらず、本薬の有効性の評価はステロイド抵抗性の患者を対象とした C2301 試験及び D2301 試験の結果も参考に評価したこと等を踏まえると、ステロイド未治療の患者に対して全身副腎皮質ステロイドへの本薬の上乗せを推奨することは適切ではなく、本薬の投与対象にステロイド未治療の GVHD 患者を含めることは妥当ではない。以上より、本薬は 12 歳未満の小児のステロイド抵抗性の GVHD に対する新たな治療選択肢になり、本薬の効能・効果は既承認から変更せずに「造血幹細胞移植後の移植片宿主病(ステロイド剤の投与で効果不十分な場合)」とすることが適切である。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

2 歳以上 12 歳未満の GVHD 患者の本薬の開始用量について、12 歳以上の患者に既承認の用法・用量である 10 mg を BID で経口投与した際と同様の曝露量が得られる用量を予測し⁴⁰⁾、国際共同第 I/II 相試験（F12201 試験）の第 I 相パートにおける本薬の用法・用量は、6 歳以上 12 歳未満の被験者は 5 mg（錠剤又は経口服液剤）を BID で経口投与、2 歳以上 6 歳未満の被験者は 4 mg/m²（経口服液剤）を BID で経口投与する設定とした。F12201 試験の第 I 相パートの結果をデータモニタリング委員会が確認し、2 歳以上 12 歳未満の GVHD 患者における本薬の安全性は管理可能と考えたことから、F12201 試験の第 II 相パート及び国際共同第 II 相試験（G12201 試験）においても F12201 試験の第 I 相パートと同じ用法・用量を設定した。F12201 試験及び G12201 試験の結果、本薬の一定の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性も忍容可能であり（7.R.3 参照）、年齢グループ別の有効性及び安全性は、全体集団と比べて臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかったと考え（7.R.2.1.2、7.R.2.2.2 及び 7.R.3.4 参照）、本薬の申請用法・用量は、6 歳以上 12 歳未満の患者は 5 mg（錠剤又は経口服液剤）を BID で経口投与、2 歳以上 6 歳未満の患者は 4 mg/m²（経口服液剤）を BID で経口投与すると設定した。また、用量調節基準について、用法・用量に関連する注意の項において F12201 試験及び G12201 試験に準じた用量調節基準を設定し（錠剤は既承認の基準と同一）、治療効果が認められた場合の本薬の漸減方法についても、F12201 試験及び G12201 試験における設定で、かつ既承認の錠剤の注意喚起のとおり、用法・用量に関連する注意の項においてステロイド中止後に本薬の漸減を検討するよう注意喚起するとともに、F12201 試験及び G12201 試験で設定した漸減方法を資材等に記載し情報提供する。

⁴⁰⁾ C2301 試験のデータに基づき、アロメトリー法及び PBPK モデルを用いて年齢別にクリアランスを推定し、12 歳以上の患者に錠剤 10 mg を BID で経口投与した場合と同程度の AUC が得られる用量が予測された。アロメトリー法は、小児と成人の体重比に小児の年齢に応じた指数をべき乗し、小児と成人のクリアランス比を算出する手法であり（Clin Pharmacokinet 2014; 53: 327-46）、PBPK モデル解析には Simcyp simulator version 15 を使用し、成人の GVHD 患者のモデル（吸収モデルには the advanced dissolution absorption and metabolism モデルが、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された）及び Simcyp の pediatric population を用いて小児の GVHD 患者のクリアランスが推定された。2 歳以上の被験者については、アロメトリー法及び PBPK モデルによる用量の予測値が同程度であったことから、両手法による予測値の平均値に相当し、5 mg 錠又は経口服液剤で投与可能な用量として、6 歳以上 12 歳未満の被験者は 5 mg（錠剤又は経口服液剤）を BID で経口投与、2 歳以上 6 歳未満の被験者は 4 mg/m²（経口服液剤）を BID で経口投与と設定された。

生後 28 日以上 2 歳未満の GVHD 患者は、F12201 試験及び G12201 試験の対象としていたものの、組み入れられなかった。しかしながら、2 歳以上と 2 歳未満の GVHD の病態に差異はなく、曝露反応関係は年齢にかかわらず同様であると考えられることを踏まえ、PBPK モデリングにより 2 歳以上 18 歳未満の被験者の曝露量と同様の曝露量が得られる用量を予測した⁴¹⁾。結果として、生後 28 日以上 2 歳未満の患者の開始用量は、2 歳以上 6 歳未満の患者と同じ 4 mg/m²（経口液剤）を BID で経口投与と設定することが妥当と考え、申請用法・用量とした。

機構は、以下のように考える。

F12201 試験及び G12201 試験において、それぞれ 18 歳未満のステロイド未治療又は抵抗性の aGVHD 及び cGVHD に対する本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられること（7.R.3 参照）、2 歳未満の GVHD 患者における本薬の有効性及び安全性は検討されていないものの、GVHD は希少かつ重篤な疾患であり、小児の GVHD に対する標準的な二次治療が確立していないことから、そのことのみを理由に実臨床において治療対象となりうる 2 歳未満の GVHD 患者を本薬の投与対象から除外すべきではない。加えて、GVHD の年齢別の病態、本薬の GVHD に係る臨床使用実績等も踏まえれば、本薬の 12 歳未満の用法・用量を、F12201 試験及び G12201 試験に準じて「6 歳以上 12 歳未満は、本薬 5 mg（錠剤又は経口液剤）を BID で経口投与」、「6 歳未満は、本薬 4 mg/m²（経口液剤）を BID で経口投与」と設定することは可能である。ただし、2 歳未満の GVHD 患者は、F12201 試験及び G12201 試験に組み入れられなかったことから、用法・用量についての十分な検討は行われていない旨を添付文書で注意喚起し、造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで慎重に投与される必要がある。なお、「生後 28 日以上」の記載については、生後 28 日未満に GVHD と診断される状況は想定されないことから、特段記載する必要はない。

また、12 歳未満に対する GVHD 患者に対する本薬の用量調節基準について、F12201 試験及び G12201 試験に準じた用量調節基準（錠剤は既承認の基準と同一）を添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、12 歳以上の GVHD 患者と同様に注意喚起し、治療効果が認められた場合の漸減方法についても、F12201 試験及び G12201 試験における設定で規定することが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬投与時の感染症、骨髄抑制、出血性事象、悪性腫瘍⁴²⁾ 及び小児の GVHD 患者に対する長期の安全性（特に骨への影響⁴³⁾）の発現状況を安全性検討事項として、製造販売後調査等を実施することを計画しており、その方法として、日本造血・免疫細胞療学会及び日本造血細胞移植データセンターが構築する GVHD レジストリによる製造販売後データベース調査の実施を計画していると説明した。

機構は、以下のように考える。

⁴¹⁾ PBPK モデル解析には Simcyp simulator version 21 を使用し、成人の GVHD 患者のモデル（吸収モデルには 1st order absorption モデルが、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された）及び Simcyp の pediatric population を用いて、18 歳未満の GVHD 患者のモデルが構築された。構築した 18 歳未満の GVHD 患者の PBPK モデルを用いて、12 歳以上 18 歳未満の患者に 10 mg を BID、6 歳以上 12 歳未満の患者に 5 mg を BID 及び 2 歳以上 6 歳未満の患者に 4 mg/m² を BID で経口投与した場合（製剤にかかわらず 2 歳以上 18 歳未満の患者で認められた曝露量）と同程度の曝露量となるよう、2 歳未満の GVHD 患者における用量が推定された。

⁴²⁾ F12201 試験及び G12201 試験において、悪性腫瘍は認められなかった。

⁴³⁾ 「骨折（HLGT）」に分類される事象について、G12201 試験の 1 例（脊椎圧迫骨折）で認められたものの、副作用とはされなかった。

製造販売後調査において、データベースを用いて申請者が提示した事象について適切に情報収集できるのであれば、申請者が示した検討方針は妥当である。また、調査計画の詳細については今後検討が必要である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 12 歳未満の小児における造血幹細胞移植後の移植片対宿主病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性の移植片対宿主病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ①ジャカビ錠 5 mg、②同錠 10 mg、③同内用液小児用 0.5%
[一 般 名] ルキシリチニブリン酸塩
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 2 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。他に、有効性の評価方法について、以下のような意見も出された。

- F12201 試験及び G12201 試験の症例数設定において、公表文献から仮定された主要評価項目の 90%CI の下限値と比較する基準値は、目標症例数を算出するためだけに用いられ、当該基準を用いた有効性の判断は計画されなかったことを踏まえ、あまり重視しないのであれば、F12201 試験及び G12201 試験の有効性の評価は信頼水準を 95%として評価したほうが、特に F12201 試験及び G12201 試験の成績と C2301 試験及び D2301 試験の成績の比較において、結果の解釈が容易と考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

F12201 試験及び G12201 試験の症例数設定において、仮定された主要評価項目の 90%CI の下限値と比較する基準値は、有効性の判断に用いられることは計画されなかったものの、本剤の審査において、小児の aGVHD 及び cGVHD 患者に対する本薬の有効性を検討する際の目安になり得ると判断し、F12201 試験及び G12201 試験の有効性の評価は信頼水準を 90%で評価した。なお、F12201 試験及び G12201 試験の成績と C2301 試験及び D2301 試験の成績を比較した際の結果の解釈が容易となるように、F12201 試験及び G12201 試験の信頼水準を C2301 試験及び D2301 試験と同様に 95%として比較した結果(表 33 及び表 34)、審査報告 (1) の結論に影響はないと判断した。

表 33 Day 28 の効果判定及び奏効率（国際標準基準、有効性解析対象集団）

総合効果判定	F12201 試験 (45 例)	C2301 試験 (154 例)
奏効 (CR+PR) (例)	38	96
奏効率 [95%CI] ^{a)} (%)	84.4 [70.5, 93.5]	62.3 [54.2, 70.0]

a) Clopper-Pearson 法

表 34 C7D1 の効果判定及び奏効率（NIH 基準、有効性解析対象集団）

総合効果判定	G12201 試験 (45 例)	D2301 試験 (165 例)
奏効 (CR+PR) (例)	18	82
奏効率 [95%CI] ^{a)} (%)	40.0 [25.7, 55.7]	49.7 [41.8, 57.6]

a) Clopper-Pearson 法

以上の本薬の有効性の評価方法に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg、同内用液小児用 0.5% の効能・効果を以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg :

骨髄線維症

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

ジャカビ内用液小児用 0.5% :

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

[効能・効果に関連する注意]

〈骨髄線維症〉

- 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

〈真性多血症〉

- ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

- 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉
- 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(変更なし)

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載した用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg、同内用液小児用 0.5%の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg :

骨髄線維症

通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5 mg～25 mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25 mg 1 日 2 回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

ジャカビ内用液小児用 0.5% :

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4 mg/m² を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意] (今回追加部分のみ)

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

- 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。

1段階減量の基準

投与量	減量又は休薬
1回10 mg 1日2回	1回5 mg 1日2回
1回5 mg 1日2回	1回5 mg 1日1回
1回5 mg 1日1回	休薬
1回4 mg/m ² 1日2回	1回2 mg/m ² 1日2回
1回2 mg/m ² 1日2回	休薬

血小板数	
1.5万/mm ³ 以上2万/mm ³ 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm ³ 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm ³ 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm ³ 未満	2万/mm ³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1段階減量する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm ³ 未満	500/mm ³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、休薬前の用量 ^{注)} を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 ^{注)} で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 ^{注)} から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。

ULN：基準値上限

- 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。
- 錠剤と液剤の生物学的同等性は示されていないため、可能な限り錠剤と液剤の切替えを避け、やむを得ず切り替える場合には、患者の状態を慎重に観察すること。

(下線部追加)

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、

表 35 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

なお、製造販売後データベース調査の実施計画等、製造販売後調査計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 結核 ・ 肝機能障害患者における使用 ・ 腎機能障害患者における使用 ・ 肝機能障害 ・ 出血性事象 ・ 間質性肺疾患 ・ 心不全	・ 進行性多巣性白質脳症 ・ ルキシソリチニブ中止後の有害事象（骨髄線維症及び真性多血症の症状再発を含む） ・ 高血圧 ・ 悪性腫瘍（二次発がん） ・ 心血管系事象 ・ ウェルニッケ脳症 ・ CYP3A4 阻害剤との併用による過剰曝露 ・ ルキシソリチニブと造血成長因子との併用による薬力学的相互作用 ・ 末梢性ニューロパチー	・ ベースラインの血小板数が 10 万/mm³未満の患者における安全性（骨髄線維症及び真性多血症患者） ・ 長期の安全性 ・ GVHD 小児患者における長期の安全性（特に骨への影響）
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における骨髄線維症患者での有効性 ・ 使用実態下における真性多血症患者での有効性		

（下線部追加）

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用） ・ 真性多血症患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用） ・ GVHD 患者を対象とした製造販売後データベース調査	・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

（変更なし）

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。ジャカビ内用液小児用 0.5%は生物由来製品に該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、本品目は新効能医薬品として申請されたものの、本申請に伴う効能・効果の変更は生じないことから、新用量医薬品として申請されたものとみなして再審査期間は残余期間（令和 15 年 8 月 22 日まで）と設定する。

〔効能・効果〕

ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg :

骨髓線維症

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

ジャカビ内用液小児用 0.5% :

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

（下線部追加）

[用法・用量]

ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg :

骨髓線維症

通常、成人には本剤を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキシソリチニブとして 1 回 5 mg～25 mg の範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

真性多血症

通常、成人にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を開始用量とし、1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1 回 25 mg 1 日 2 回を超えないこと。

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

ジャカビ内用液小児用 0.5% :

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

通常、6 歳未満の小児にはルキシソリチニブとして 1 回 4 mg/m² を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aGVHD	Acute Graft vs. Host Disease	急性移植片対宿主病
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-12h}	AUC from time 0 to 12 hours	0 時間から投与 12 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from time 0 to the last measurable time	0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BCS	Biopharmaceutics Classification System	－
BID	bis in die	1 日 2 回
BSA	body surface area	体表面積
C1D1	Cycle 1 Day 1	G12201 試験における第 1 サイクル Day 1
C2301 試験	－	12 歳以上のステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（試験番号 CINC424C2301）
C7D1	Cycle 7 Day 1	G12201 試験における第 7 サイクル Day 1
cGVHD	Chronic Graft vs. Host Disease	慢性移植片対宿主病
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CMQ	Customised MedDRA queries	個別対応 MedDRA 検索式
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
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D2301 試験	－	12 歳以上のステロイド抵抗性の cGVHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（試験番号 CINC424D2301）
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
F12201 試験	－	国際共同第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 CINC424F12201）
G12201 試験	－	国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 CINC424G12201）
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GVHD	Graft vs. Host Disease	移植片対宿主病
JAK	Janus associated kinase	ヤヌスキナーゼ
Ka	Rate constant of absorption	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem massspectrometry with	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PR	Partial response	部分奏効
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
Q	apparent inter-compartment clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
T _{lag}	lag-time	遅滞時間
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V _c /F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V _p /F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	ルキソリチニブリン酸塩