

再審査報告書

令和 7 年 7 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① ジャカビ錠 5 mg ② ジャカビ錠 10 mg
有 効 成 分 名	ルキシソリチニブリン酸塩
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果 *	1. <u>骨髄線維症</u> 2. <u>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）</u> 3. <u>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）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 *	1. <u>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。</u> 2. <u>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。</u> 3. <u>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。</u>
承 認 年 月 日 *	1. ① 平成 26 年 7 月 4 日 2. ① 平成 27 年 9 月 24 日（効能・効果及び用法・用量の追加） 1.2.② 平成 29 年 3 月 7 日（10 mg 錠の追加） 3.①② 令和 5 年 8 月 23 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間 *	1. ① 10 年 2. ① 1.①の残余期間（平成 27 年 9 月 24 日～令和 6 年 7 月 3 日） 1.2.② 1.①の残余期間（平成 29 年 3 月 7 日～令和 6 年 7 月 3 日） 3.①② 10 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> **
備 考	*再審査申請時点の状況について記載している。 **真性多血症の承認時に承認条件として付された（平成 27 年 9 月 24 日）。なお、骨髄線維症及び真性多血症の承認時に付された承認条件（国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。）については、製造販売後に実施された調査の結果が厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（骨髄線維症は令和 2 年 11 月 20 日付けの事務連絡、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）は令和 5 年 4 月 28 日付けの事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジャカビ錠 5 mg 及び同錠 10 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクとして、平成 27 年 9 月に「悪性腫瘍 (二次発がん)」及び「末梢性ニューロパチー」、令和 5 年 8 月に「心血管系事象」が新たに設定され、同年同月に重要な不足情報の「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」が「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 (骨髄線維症患者及び真性多血症患者)」に変更され、重要な不足情報として、「GVHD¹小児患者における安全性 (特に骨への影響)」が新たに設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 小児患者における安全性 (特に骨への影響)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要 (注)

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 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 製造販売後臨床試験 (AJP01 試験) 製造販売後臨床試験 (B2301 試験) 	<ul style="list-style-type: none"> 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) 製造販売後臨床試験 (AJP01 試験) 製造販売後臨床試験 (B2301 試験) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (適正使用に関する Q&A と臨床試験成績～ジャカビ錠を処方される先生方へ～) の作成と提供 患者向け資材 (ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ～感染症を早期発見するために～) の作成と提供

下線部：今回の再審査対象

(注)：通知に基づき令和 5 年 8 月に医薬品リスク管理計画書から削除した製造販売後臨床試験 (A2202 試験及び A2411 試験) については、本表に記載していない。

¹ GVHD：移植片対宿主病

2. 製造販売後調査等の概要

表 3、表 4 に示す特定使用成績調査及び表 5、表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（骨髄線維症、A1401）	
目的	骨髄線維症患者を対象に、本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	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）、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/mm ³ 未満の患者における安全性、長期の安全性
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
調査方法	中央登録方式、全例調査方式
対象患者	承認日以降に本剤が投与された全症例（当該調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例とし、レトロスペクティブに症例登録を可能とした）を本調査へ組み込むこととした。ただし、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）への効能が承認された日付以降に本剤が投与された真性多血症患者を除くこととした。
実施期間	平成26年7月～令和5年8月
目標症例数	180例
観察期間	本剤投与開始後1年間とした。ただし、1年を超えて本剤が投与される場合には、投与開始から最長3年間を観察期間とした。
実施施設数	383施設
収集症例数	963例
安全性解析対象症例数	892例
有効性解析対象症例数	891例
備考	-

表 4 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査（真性多血症、B1401）	
目的	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）患者を対象に、本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	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）、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/mm ³ 未満の患者における安全性、長期の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における真性多血症患者での有効性
調査方法	中央登録方式、全例調査方式
対象患者	追加適応の承認日以降に本剤を初めて使用する真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）の全患者
実施期間	平成27年9月～令和6年4月
目標症例数	120 例（平成29 年 6 月 30 日までに本剤を投与した真性多血症の観察期間 3 年経過症例として）
観察期間	本剤投与開始後3年間

実施施設数	273施設
収集症例数	568例
安全性解析対象症例数	550例
有効性解析対象症例数	550例
備考	-

表 5 製造販売後臨床試験 I の概要

原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の患者を対象とした JAK*阻害剤 (INC424**) の非盲検、多施設共同、臨床試験の継続試験 (AJPO1 試験)	
目的	原発性骨髄線維症 (Primary myelofibrosis ; PMF) 及び真性多血症 (Polycythemia vera ; PV) 又は本態性血小板血症 (Essential thrombocythemia ; ET) から移行した骨髄線維症 (Post polycythemia veramyelofibrosis ; PPV-MF、Post essential thrombocythemia-myelofibrosis ; PET-MF) 患者において適正使用の推進のための更なる本剤の安全性に関する情報を収集する。
安全性検討事項	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、悪性腫瘍 (二次発がん)
有効性に関する検討事項	1) 各時点における脾腫サイズの投与開始前からの変化について評価する。 2) EORTC QOL-C30 及び Seven-day modified MFSAF 質問票を用いて、MF への影響に関して患者報告に基づくアウトカムを評価する。
試験デザイン	PMF、PPV-MF 及び PET-MF 患者を対象に本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集、検討する非盲検、多施設共同、臨床試験の継続試験である。
対象患者	原発性骨髄線維症及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の患者 (PMF 及び PV 又は ET から移行した PPV-MF、PET-MF の患者)
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日 (承認日) ~平成 27 年 4 月 17 日
用法・用量	すべての患者に対して本剤 5、15 又は 20 mg を 1 日 2 回、24 週間経口投与する。開始用量は投与開始前の血小板数に基づいて決定する。投与開始前の血小板数が 50,000/ μ L~100,000/ μ L 未満の患者は 5 mg 1 日 2 回、100,000/ μ L~200,000/ μ L の患者は 15 mg 1 日 2 回、200,000/ μ L を超える患者は 20 mg 1 日 2 回の用量で投与を開始する。その後は、各患者に最も適切な用量を投与するため、安全性及び有効性に基づいて用量を調節する。最小用量は 5 mg 1 日 2 回 (強力な CYP3A4 阻害薬の併用時は 5 mg 1 日 1 回) とし、最大用量は 25 mg 1 日 2 回とする。
観察期間	24 週
予定症例数	50 例
評価項目	【安全性】 試験実施中に発現した有害事象 【有効性】 脾腫サイズの変化 患者報告に基づくアウトカム
投与症例数	51 例
安全性解析対象症例数	51 例
有効性解析対象症例数	50 例
備考	*ヤヌスキナーゼ **本剤の臨床試験時の名称

表 6 製造販売後臨床試験 II の概要

ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症患者を対象に有効性及び安全性を検討するランダム化非盲検多施設共同第 III 相試験 : JAK 阻害剤 INC424 と best available care との比較試験の継続試験 (B2301 試験)	
目的	ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症患者を対象に、INC424 の有効性及び安全性を Best Available Therapy と比較検討する。
安全性検討事項	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、悪性腫瘍 (二次発がん)
有効性に関する検討事項	瀉血実施不要及び脾臓容積減少の両評価による INC424 の有効性を Best Available Therapy と比較する。
試験デザイン	ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症患者を有する被験者を対象と

	して、本剤の有効性及び安全性を治験責任(分担)医師の選択による Best Available Therapy と比較する、国際共同、ランダム化、非盲検、多施設共同、第Ⅲ相試験の継続試験である。
対象患者	ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症患者
実施期間	平成 27 年 9 月 24 日 (承認日) ~平成 30 年 2 月 9 日
用法・用量	開始用量 1 日 2 回 10 mg (朝と夜の投与間隔: 約 12 時間)、標準化投与パラダイムに従い増量又は減量 (5 又は 10 mg ずつ) する。本剤の用量は最高 1 日 2 回 25 mg、最低 1 日 1 回 5 mg とする。
観察期間	256 週間
予定症例数	11 例 (日本人)
評価項目	<p>【安全性】 安全性及び耐容性の検討では、有害事象の発現率、期間及び重症度のモニタリング、診察、並びにバイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数、体温) の変化、身長及び体重、Performance status、臨床検査、心機能検査、骨髄生検の評価を行う。</p> <p>【有効性】 Week32 時点で奏効が得られた被験者の割合を評価する。奏効は以下の項目の両方を達成したことと定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Week8 から Week32 まで瀉血実施不要が持続し、かつランダム化されてから Week8 までの瀉血実施が 1 回以下。 • Week32 時点で画像検査による評価により脾臓容積のベースラインからの減少が 35%以上。
投与症例数	第Ⅲ相試験には 222 例が登録され、そのうち日本人は 18 例であった。18 例のうち 11 例が、承認後、製造販売後臨床試験に移行した。
安全性解析対象症例数	11 例
有効性解析対象症例数	製造販売後臨床試験として集計は行っていない。
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 及び表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 「医療従事者向け資材の作成及び提供」の概要

医療従事者向け資材 (適正使用に関する Q&A と臨床試験成績~ジャカビ錠を処方される先生方へ~) の作成と提供	
目的	本剤の適正使用を推進するための情報を提供する。
安全性検討事項	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、ルキ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)、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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者 (以下、「MR」) が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼した。 • 企業ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) ホームページに掲載した。
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日 (承認日) ~実施中
備考	

表 8 「患者向け資材の作成と提供」の概要

患者向け資材 (ジャカビ治療を受ける患者さん・ご家族の方へ~感染症を早期発見するために~) の作成と提供	
目的	本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促す。
安全性検討事項	骨髄抑制、感染症、結核
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> • 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼した。 • 企業ホームページ及び機構ホームページに掲載した。
実施期間	平成 26 年 7 月 4 日 (承認日) ~実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった（各リスクの定義については別添参照）。承認時の臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、下記の表に未記載の安全性検討事項についてはいずれも、安全性上の新たな懸念は認められず、現時点において新たな対応は不要と判断した。

表 9 特定使用成績調査 I 及び II における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査 I		特定使用成績調査 II	
	892		550	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
骨髄抑制	129 (14.5)	288 (32.3)	17 (3.1)	135 (24.5)
感染症	98 (11.0)	59 (6.6)	21 (3.8)	30 (5.5)
結核	4 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肝機能障害患者における使用*1	27 (38.0)	27 (38.0)	5 (12.5)	15 (37.5)
腎機能障害患者における使用*2	32 (45.1)	27 (38.0)	8 (32.0)	8 (32.0)
肝機能障害	22 (2.5)	98 (11.0)	7 (1.3)	67 (12.2)
出血性事象	43 (4.8)	48 (5.4)	9 (1.6)	22 (4.0)
間質性肺疾患	7 (0.8)	6 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	18 (2.0)	4 (0.4)	5 (0.9)	2 (0.4)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
悪性腫瘍（二次発がん）	8 (0.9)	4 (0.4)	5 (0.9)	1 (0.2)

(注)：特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

*1：合併症として肝機能障害を有する症例数 71 例（特定使用成績調査 I）、40 例（特定使用成績調査 II）を母数として算出

*2：合併症として腎機能障害を有する症例数 71 例（特定使用成績調査 I）、25 例（特定使用成績調査 II）を母数として算出

表 10 製造販売後臨床試験 I 及び II における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	製造販売後臨床試験 I		製造販売後臨床試験 II	
	51		11	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
骨髄抑制	1 (2.0)	42 (82.4)	0	0
感染症	0	7 (13.7)	0	2 (18.2)
結核	0	0	0	0
肝機能障害患者における使用*1	0	0	—	—
腎機能障害患者における使用*2	0	0	—	—
肝機能障害	0	7 (13.7)	0	0
出血性事象	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
間質性肺疾患	1 (2.0)	0	0	0
心不全	0	0	0	0
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
悪性腫瘍（二次発がん）	0	0	0	0

(注)：製造販売後臨床試験の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

- *1：合併症として肝機能障害を有する症例数 15 例（製造販売後臨床試験Ⅰ）を母数として算出（製造販売後臨床試験Ⅱの症例なし）。
- *2：合併症として腎機能障害を有する症例数 2 例（製造販売後臨床試験Ⅰ）を母数として算出（製造販売後臨床試験Ⅱの症例なし）。

重要な不足情報に設定している事項（「GVHD 小児患者における安全性（特に骨への影響）」を除く）について、特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおいて、ベースラインの血小板数が 10 万/mm³ 未満の患者の副作用発現割合は 10 万/mm³ 以上の患者と明らかな違いはなく、特徴的な副作用の発現傾向も認められなかった。また、長期使用に伴う副作用の発現割合の増加及び特徴的な副作用の発現傾向も認められなかった。

以上より、重要な不足情報に設定している「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（骨髄線維症患者及び真性多血症患者）」及び「長期の安全性」は、医薬品リスク管理計画書から削除可能と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,142 例 2,018 件、予測できない重篤な副作用は 554 例 816 件、予測できない非重篤な副作用は 548 例 885 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 15 件以上収集された主な副作用は表 11 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	971	1,701	554	816	548	885
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞ポリープを含む)	92	136	90	132	4	4
第 2 原発性悪性疾患	24	24	24	24	0	0
血液およびリンパ系障害	95	104	35	38	63	66
リンパ球減少症	12	15	7	7	5	8
脾腫	50	50	5	5	45	45
代謝および栄養障害	71	76	42	45	31	31
高カリウム血症	17	19	17	18	1	1
神経系障害	103	114	46	48	63	66
注意力障害	25	25	0	0	25	25
胃腸障害	105	111	51	54	57	57
腹部不快感	29	29	0	0	29	29
皮膚および皮下組織障害	58	60	5	5	53	55
そう痒症	32	32	0	0	32	32
腎および尿路障害	87	96	71	78	18	18
腎機能障害	47	48	44	45	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	153	182	74	77	83	105
死亡	36	36	36	36	0	0

活動性低下	29	29	0	0	29	29
離脱症候群	21	21	10	10	11	11
全身健康状態悪化	16	16	6	6	10	10
早期満腹	23	23	0	0	23	23
臨床検査	334	449	89	96	264	353
血中乳酸脱水素酵素増加	31	31	1	1	30	30
血圧低下	18	18	1	1	17	17
C-反応性蛋白増加	18	18	2	2	16	16
リンパ球数減少	42	42	32	32	10	10
体重減少	16	16	0	0	16	16
白血球数増加	73	73	17	17	56	56
血小板数増加	56	56	2	2	54	54
QOL 低下	17	17	0	0	17	17
傷害、中毒および処置合併症	41	49	26	29	17	20
転倒	23	23	11	11	12	12

MedDRA/J version (27.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I

脾臓の縮小率：有効性解析対象症例 891 例のうち、投与開始時及び開始後の触知可能な脾臓の長さの測定値を有する 319 例での有効症例²⁾の割合は、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後及び最終評価時で、それぞれ 26.2% (54/206 例)、33.1% (43/130 例)、38.1% (32/84 例)、30.6% (15/49 例) 及び 22.6% (72/319 例) であった。

承認時までの臨床試験とは評価方法等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国際共同第Ⅱ相試験 (A2202 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (351 試験) における 24 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は、それぞれ 31.7% (38/120 例) 及び 41.9% (65/155 例)、また、海外第Ⅲ相試験 (A2352 試験) における 48 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は 28.5% (41/144 例) であり、本調査の結果は承認時までの臨床試験の結果と比較して特筆すべき違いは認められなかった。

医師による全般改善度評価：6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後及び最終評価時の全般改善度の有効割合³⁾ (95%信頼区間) は、それぞれ 52.0% (48.6, 55.3)、48.8% (44.7, 52.8)、39.0% (34.7, 43.3)、35.4% (30.6, 40.3) 及び 30.3% (27.3, 33.4) であった。

全生存期間：Kaplan-Meier 法を用いて算出した各評価時点の生存割合の点推定値 (95%信頼区間) は、本剤投与開始から 182 日後で 92.2% (90.1, 93.8)、364 日後で 87.1% (84.5, 89.3)、728 日後で 78.4% (75.0, 81.4) 及び 1,092 日後で 71.8% (68.0, 75.2) であった。

5.2. 特定使用成績調査 II

脾臓の縮小率：有効性解析対象症例 550 例のうち、投与開始時及び開始後の触知可能な脾臓の長さの測定値を有する 128 例での有効症例の割合は、6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後及び最終評価時で、それぞれ 31.8% (27/85 例)、34.5% (20/58 例)、34.1% (15/44 例)、31.4% (11/35 例) 及び 27.3% (35/128 例) であった。

²⁾ ベースラインの脾臓の測定値が 0 cm 超かつ脾臓縮小率の評価が完全消失又は 50%以上の症例

³⁾ 有効割合 = 「著明改善」+ 「改善」 / 「著明改善」+ 「改善」+ 「不変」+ 「悪化」+ 「判定不能」+ 「不明・未記載」×100

承認時までの臨床試験とは評価方法等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）における 32 週時の奏効率⁴⁾ は 22.7%（25/110 例）であり、本調査の結果は承認時までの臨床試験の結果と比較して特筆すべき違いは認められなかった。

ヘマトクリット値、白血球数、血小板数の推移：ヘマトクリット値、白血球数、血小板数の推移を確認した結果、投与開始時の検査値から概ね減少傾向が確認された。

医師による全般改善度評価：6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、36 カ月後及び最終評価時の全般改善度の有効割合（95%信頼区間）は、それぞれ 61.3%（57.1, 65.4）、68.7%（64.2, 72.9）、66.1%（61.2, 70.7）、61.1%（56.0, 66.2）及び 52.9%（48.6, 57.2）であった。

原疾患の悪化の割合：有効性解析対象症例 550 例のうち、最終評価時の医師による全般改善度「悪化」が 24 例、脾臓縮小評価「増大」は 7 例及びベースラインと比較してヘマトクリット値が上昇した症例が 51 例であり、これらのいずれかに該当し「原疾患の悪化」と判断された症例の割合は 14.4%（79/550 例）であった。

5.3. 製造販売後臨床試験Ⅰ及び製造販売後臨床試験Ⅱ

製造販売後臨床試験として実施した承認日以降から試験終了までの期間に限定した集計は実施していない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 19 件、研究報告は 3 件あった。それらの概要を表 12 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① Core RMP の改訂（重要な潜在的リスクに「非黒色腫皮膚癌」の追記等）情報（2 件） ② 米国添付文書の改訂（「結核」、「B 型肝炎」の追記等）情報（4 件） ③ 欧州製品概要の改訂（「B 型肝炎の再活性化」の追記等）情報（4 件） ④ 企業中核データシートの改訂（「B 型肝炎の再活性化」の追記等）情報（3 件） ⑤ 欧州ファーマコビジランス・リスク評価委員会による勧告（「感染症」及び「結核」に関する注意喚起の改訂等）に関する情報（2 件） ⑥ スイス添付文書の改訂（「感染症」及び「敗血症」の追記）情報（平成 29 年 4 月） ⑦ カナダ添付文書の改訂（「感染症」に関する警告及び予防措置の追記等）情報（2 件） ⑧ オーストラリア添付文書の改訂（「心血管系事象」、「血栓症」、「二次性悪性腫瘍」、「憩室炎」の追記）情報（令和 5 年 9 月）
------	---

⁴⁾ 奏効は以下の両基準に該当した場合

- ・ヘマトクリットコントロール：瀉血実施基準を「連続 2 回の検査で、ヘマトクリット値が 45%超かつベースライン値より 3%以上高い、又は 48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から 8 週時まで瀉血実施 1 回以下、かつ 8 週時から 32 週時まで瀉血実施不要。
- ・脾臓容積 5%以上縮小：32 週時の MRI 又は CT に基づく脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小。

研究報告	① ルキシリチニブによる幼若ラットの発育遅延及び骨への影響が認められたとの研究報告（2件） ② B細胞リンパ腫の発症リスク増加に関する研究報告（平成30年7月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

なお、骨髄線維症患者及び真性多血症患者における「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）」及び「長期の安全性」については、特定使用成績調査において安全性上の新たな懸念は認められなかったことから、医薬品リスク管理計画書の重要な不足情報から削除することは可能と考える。

以上

(別添)

各リスクの定義

リスクの名称	定義
重要な特定されたリスク	
骨髄抑制	SMQ 造血障害による赤血球減少症、造血障害による白血球減少症、造血障害による血小板減少症、造血障害による2種以上の血球減少症（狭域）、
感染症	SOC 感染症および寄生虫症 PT 尿培養陽性、亜硝酸塩尿症、ヘルペス後神経痛、小水疱性皮疹、三叉神経痛
結核	HLT 結核感染、マイコバクテリア同定検査および血清学的検査
肝機能障害患者における使用*	SMQ 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域） HLGT 肝および肝胆道系障害
腎機能障害患者における使用*	HLT 腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎治療手技
肝機能障害	SMQ 薬剤に関連する肝障害－包括的検索
出血性事象	SMQ 出血
間質性肺疾患	SMQ 間質性肺疾患（狭域）
心不全	SMQ 心不全（狭域）
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍（二次発がん）	SMQ 悪性腫瘍

MedDRA/J version (25.1)

* 「定義」の欄には各疾患の定義を記載しており、この「定義」に該当する合併症を有する患者で発現した副作用を集計している。

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語