

ruxolitinib phosphate (JAN)  
**ルキソリチニブリン酸塩**  
 ヤススキナーゼ (JAK) 阻害剤 **399,429**

基本電子添文 ジャカビ錠2023年 8月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) 《ジャカビ錠5mg 2014.07.04承認》  
 ジャカビ Jakavi 錠5・10mg (ノバルティス)

【組成】〔錠剤〕：1錠中ルキソリチニブリンとして5mg, 10mg  
 ルキソリチニブリン酸塩6.60mgはルキソリチニブリン5mgに相当

【効能・効果】①骨髄線維症 ②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) 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)

【効能関連注意】①骨髄線維症 ③患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、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 ④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 ②真性多血症 ④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 ⑤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、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 ⑥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、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

【用法・用量】ルキソリチニブリンとして ①骨髄線維症：1回5mg～25mgの範囲で1日2回、12時間毎を目安に経口投与。患者の状態により適宜増減 ②真性多血症：1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg/日2回を超えない ③造血幹細胞移植後の移植片対宿主病：成人及び12歳以上の小児には1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与。患者の状態により適宜減量

【用法関連注意】①骨髄線維症、真性多血症 ④他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ⑤十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量できる。ただし、初回投与後、4週間は増量しない ②骨髄線維症 ③投与開始にあたっては、血小板数に基づき次を参考に開始用量を決定する ⑦血小板数 $\geq 20$ 万/mm<sup>3</sup>超：1回20mg 1日2回 ⑧血小板数 $\geq 10$ 万/mm<sup>3</sup>以上20万/mm<sup>3</sup>以下：1回15mg 1日2回。\*：血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、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、投与の可否を慎重に検討する。血小板数5万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg 1日2回から開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意する。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避ける ④投与中に血小板数が減少した場合、次表を参考に減量又は休薬を考慮する。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 1日2回から再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する

1回用量 (併用2回)	10万/mm <sup>3</sup> 以上 12.5万/mm <sup>3</sup> 未満	7.5万/mm <sup>3</sup> 以上 10万/mm <sup>3</sup> 未満	5万/mm <sup>3</sup> 以上 7.5万/mm <sup>3</sup> 未満	5万/mm <sup>3</sup> 未満
25mg	20mg	10mg	5mg	休薬
20mg	変更なし	10mg	5mg	
15mg		10mg	5mg	
10mg		変更なし	5mg	
5mg			変更なし	

④投与中に好中球数が $\geq 500$ /mm<sup>3</sup>未満に減少した場合には休薬する。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 1日2回から再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する ③真性多血症 ③血小板数が $\geq 5$ 万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、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、投与の可否を慎重に検討する。血小板数 $\geq 5$ 万/mm<sup>3</sup>以上10万/mm<sup>3</sup>未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意する。血小板数5万/mm<sup>3</sup>未満の患者に対する投与は避ける ④投与

中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、次を参考に減量又は休薬を考慮する。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 1日2回から再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する ⑦血小板数 (1)5万/mm<sup>3</sup>以上、10万/mm<sup>3</sup>未満：減量 (2)5万/mm<sup>3</sup>未満：休薬 (4)ヘモグロビン(1)8g/dL以上、12g/dL未満：減量 (2)8g/dL未満：休薬 ④投与中に好中球数が $\geq 1,000$ /mm<sup>3</sup>未満に減少した場合には休薬する。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg 1日2回から再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する ④造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 ④副作用により本剤を休薬、減量する場合は、次の基準を考慮する。次の基準の1段階減量として、1回10mg 1日2回で投与している場合は1回5mg 1日2回に、1回5mg 1日2回で投与している場合は1回5mg 1日1回に減量する。1回5mg 1日1回で投与している場合は、本剤を休薬する(特定背景関連注意⑩参照) ⑦血小板数 (1)1.5万/mm<sup>3</sup>以上2万/mm<sup>3</sup>未満：1段階減量。減量後7日以内に2万/mm<sup>3</sup>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<sup>3</sup>以上に回復しない場合は、1段階減量を維持 (2)1.5万/mm<sup>3</sup>未満：2万/mm<sup>3</sup>以上になるまで休薬し、休薬前の用量\*から1段階減量して再開 ⑧好中球数 (1)500/mm<sup>3</sup>以上750/mm<sup>3</sup>未満：1段階減量。1,000/mm<sup>3</sup>超に回復した場合は、減量前の用量を再開 (2)500/mm<sup>3</sup>未満：500/mm<sup>3</sup>を超えるまで休薬し、休薬前の用量\*から1段階減量して再開。1,000/mm<sup>3</sup>超に回復した場合は、休薬前の用量\*を再開してもよい ⑨総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝臓病を有さない場合(ULN；基準値上限) (1)3×ULN超、5×ULN以下：3×ULN以下になるまで、1段階減量 (2)5×ULN超、10×ULN以下：3×ULN以下になるまで最長14日間休薬。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量\*で再開してもよい。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\*から1段階減量して再開 (3)10×ULN超：3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量\*から1段階減量して再開 ⑩総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝臓病を有する場合(ULN；基準値上限) 3×ULN超：3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続。\*：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 ①治療効果が認められない場合は、本剤の漸減を検討する。本剤の漸減は、ステロイドの中止後に、2ヵ月ごとに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。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

【警告】①本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ行う。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始する ②本剤により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意する(重要な基本的注意⑩、特定背景関連注意⑩～⑫、重大な副作用⑩参照)

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性(特定背景関連注意⑩参照)

【重要な基本的注意】①血小板減少症、貧血、好中球減少症が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行う(重大な副作用⑩参照) ②免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化する場合があるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、投与開始前に適切な処置を考慮する。投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意する(警告⑩、特定背景関連注意⑩～⑫、重大な副作用⑩参照) ③帯状疱疹が現れることがあるので、投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導する(重大な副作用⑩参照) ④出血が現れることがあるので、投与中は定期的に血液検査等を実施する(重大な副作用⑩参照) ⑤肝機能障害が現れることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査等を実施する(重大な副作用⑩参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ③結核の既感染者(特に結核の既往歴のあ

## 2 ルキン

る患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)：結核を活動化させるおそれがある(警告<sup>②</sup>，重要な基本的注意<sup>②</sup>，重大な副作用<sup>②</sup>参照) ①感染症(敗血症，肺炎，ウイルス感染等)を合併している患者：免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある(警告<sup>②</sup>，重要な基本的注意<sup>②</sup>，重大な副作用<sup>②</sup>参照) ②B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBe抗体若しくはHBs抗体陽性の患者：B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が現れるおそれがある(警告<sup>②</sup>，重要な基本的注意<sup>②</sup>，重大な副作用<sup>②</sup>参照) ③移植片対宿主病に伴う肝臓病変(総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上)を有する患者：より頻回に血球数を測定し，投与量を調節することが望ましい(用法関連注意<sup>④⑤</sup>参照) ④腎機能障害患者：減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意する。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある(薬物動態<sup>⑥⑦</sup>参照) ⑤肝機能障害患者：減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意する。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある(薬物動態<sup>⑥⑦</sup>参照) ⑥生殖能を有する者：妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する(特定背景関連注意<sup>⑧</sup>参照) ⑦妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。動物実験(ラット)において，胚・胎児毒性(着床後死亡の増加，胎児重量の減少)が認められたとの報告がある(禁忌<sup>⑨</sup>，特定背景関連注意<sup>⑧</sup>参照) ⑧授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において，本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し，母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある ⑨小児等 ⑩骨髄線維症，真性多血症：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑪造血幹細胞移植後の移植片対宿主病：12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑫高齢者：患者の状態を十分に観察し，慎重に投与する。臨床試験において，高齢者(65歳超)では，65歳以下の患者と比較して，血小板減少症，心不全等の発現が増加することが報告されている

【相互作用】本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され，CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また，*in vitro*の検討から，本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)を阻害する可能性が示唆されている  
併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 ・イトラコナゾール ・リトナビル ・クラリスロマイシン 等 (薬物動態 <sup>⑥⑦</sup> 参照)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるの で，CYP3A4阻害作用 のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮する。や むを得ず強力な CYP3A4阻害剤と本剤 を併用投与する場合 には，本剤の減量を考 慮するとともに，患者 の状態を慎重に観察し ，有害事象の発現に十分 注意する	これらの薬剤の強力な CYP3A4阻害作用によ り，本剤の代謝が阻害 されと考えられる
CYP3A4及びCYP2C9 を阻害する薬剤 ・フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある	これらの薬剤の2つの 代謝酵素(CYP3A4及 びCYP2C9)の阻害作用 により，本剤の代謝が 阻害されと考えられる
CYP3A4阻害剤 ・エリスロマイシン ・シプロフロキサシン ・アザナビル ・ジルチアゼム ・シメチジン等 (薬物動態 <sup>⑥⑦</sup> 参照)	本剤の血中濃度が上昇 するおそれがあるの で，CYP3A4阻害剤と 本剤を併用投与する場 合には，患者の状態を 慎重に観察し，有害事 象の発現に十分注意す る	これらの薬剤の CYP3A4阻害作用によ り，本剤の代謝が阻害 されと考えられる
CYP3A4誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・セイウオトギリソ ウ〔St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ ワート)〕含有食品等 (薬物動態 <sup>⑥⑦</sup> 参照)	本剤の血中濃度が低下 し，本剤の有効性が減 弱する可能性があるの で，CYP3A4誘導作用 のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮する	これらの薬剤の CYP3A4誘導作用によ り，本剤の代謝が促進 されと考えられる

【副作用】次の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②骨髄抑制：血小板減少症(35.1%)，貧血(31.1%)

%)，好中球減少症(9.2%)，汎血球減少症(0.9%)等が現れることがある(重要な基本的注意<sup>①</sup>参照) ③感染症(17.2%)：細菌，真菌，ウイルス又は原虫による重篤な感染症(带状疱疹(1.8%)，尿路感染(2.5%)，結核(0.1%)等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり，死亡に至った症例が報告されている。投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察する(警告<sup>②</sup>，重要な基本的注意<sup>②③</sup>，特定背景関連注意<sup>①⑧⑨</sup>参照) ④進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)：投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，痲痺症状(片麻痺，四肢麻痺)，言語障害等の症状が現れた場合には，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに，中止し，適切な処置を行う ⑤出血：脳出血等の頭蓋内出血(0.1%)(初期症状：頭痛，悪心・嘔吐，意識障害，片麻痺等)，胃腸出血(1.3%)，処置後出血(0.1%)，鼻出血(1.4%)，血尿(0.8%)等が現れることがあり，死亡に至った症例が報告されている(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) ⑥間質性肺炎患(頻度不明) ⑦肝機能障害：AST(3.5%)，ALT(5.2%)の上昇等を伴う肝機能障害が現れることがあり，死亡に至った症例が報告されている(重要な基本的注意<sup>②</sup>参照) ⑧心不全(0.5%)

### ②その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症		肺炎，敗血症	サイトメガロウイルス感染，BKウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少		
代謝及び栄養障害		体重増加，高コレステロール血症	高トリグリセリド血症，体液貯留，低カルシウム血症，食欲減退
精神障害		不眠症	
神経系障害		頭痛，浮動性めまい	末梢性ニューロパチー，錯覚
心臓障害			動悸
血管障害		高血圧	
呼吸器系障害		鼻咽頭炎，呼吸困難，咳嗽	ラ音
胃腸障害	下痢	悪心，腹痛，嘔吐，便秘，腹部膨満，口内炎，鼓腸	口内乾燥，口腔内潰瘍形成，消化不良，上腹部痛，リパーゼ上昇，アミラーゼ上昇
肝胆道系障害		γ-GTP増加，A1-P増加，血中ビリルビン増加	
皮膚及び皮下組織障害		挫傷	疹，寝汗
筋骨格系障害		筋痙攣，四肢痛，筋肉痛，関節痛	骨痛，背部痛，血中CPK上昇
腎及び尿路障害		血中尿素増加，血中クレアチニン上昇	
全身障害		末梢性浮腫，無力症，発熱，疲労	
臨床検査			APTT延長

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果，主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events：MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について，TNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.33(0.91，1.94)及び1.48(1.04，2.09)であり，95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え，TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また，本剤でも，国内市販後の自発報告において，心血管系事象の発現が認められている ②非臨床試験に基づく情報 ③イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では，心拍数増加を伴う血圧低下が認められ，ラットを用いた呼吸機能検査では，分時換気量減少が認められた ④イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において，皮膚乳頭腫の発現が認められた。また，本剤との因果関係は明らかでないものの，投与後に非黒色腫皮膚癌(基底細胞

癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む)等の悪性腫瘍(二次発癌)の発現が報告されている ④ 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量(AUC)は、最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍(骨成長の抑制)、13倍(骨折)であった【保存等】室温保存。有効期間：3年【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

【薬物動態】(ルキソリチニブとして) ① 血中濃度 ② 単回投与：健康被験者に10, 25, 50及び100mgを空腹時に単回経口投与時、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間(T<sub>max</sub>中央値)でC<sub>max</sub>に達し、その後、2.5~3.4時間の半減期で消失。C<sub>max</sub>及びAUCは投与量にほぼ比例(承認用法・用量での1日最大用量は50mg)

《本剤10, 25, 50, 100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ》

投与量	10mg(8例)	25mg(8例)	50mg(8例)	100mg(8例)
C <sub>max</sub> (nmol/L)	621±107 (613)	1,450±718 (1,320)	2,380±495 (2,330)	5,430±1,260 (5,300)
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	0.5(0.25-1.5)	0.5(0.25-1.5)	0.5(0.25-1.5)	0.5(0.25-1.5)
T <sub>1/2</sub> (h)	3.18±1.31 (2.98)	2.51±0.638 (2.44)	2.86±0.542 (2.81)	3.40±0.907 (3.28)
AUC <sub>inf</sub> (h・nmol/L)	2,290±914 (2,160)	4,020±1,220 (3,830)	8,650±2,230 (8,430)	22,600±7,780 (21,500)
CL/F(L/h)	15.9±4.89 (15.1)	22.6±9.09 (21.3)	19.8±4.20 (19.4)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差(幾何平均値)。\*：中央値(最小値-最大値)

③ 反復投与：健康被験者に10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与時AUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった  
《本剤10及び25mgを1日2回反復経口投与時の薬物動態パラメータ》

	10mg(8例) 反復投与 1日目	10mg(8例) 反復投与 7日目	25mg(8例) 反復投与 1日目	25mg(8例) 反復投与 7日目
C <sub>max</sub> (nmol/L)	577±70.8 (573)	587±187 (562)	1,200±357 (1,160)	1,290±271 (1,260)
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	0.375 (0.25-1.0)	0.5 (0.25-1.0)	0.5 (0.25-1.5)	0.5 (0.25-0.5)
AUC <sub>0-12h</sub> (h・nmol/L)	1,920±678 (1,830)	2,180±949 (2,040)	3,600±838 (3,500)	3,720±864 (3,620)
AUC <sub>0-12h</sub> 比 (7日目/初日)	—	1.12±0.117 (1.11)	—	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差(幾何平均値)。\*：中央値(最小値-最大値)

④ 吸収 食事の影響：健康被験者(16例)に食後20mgを単回経口投与時、空腹時に比べT<sub>max</sub>は0.5時間から1.75時間に延長し、C<sub>max</sub>は42%低下。AUCは6.4%低下したが比(食後/空腹)の90%信頼区間は0.80~1.25の範囲内

⑤ 分布(in vitro)：ヒト血漿中及び血清中の非結合型率は、3.2~4.8%

⑥ 代謝(in vitro)：主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる ⑦ 排泄(外国人データ)：健康被験者(6例)に<sup>14</sup>C-ルキソリチニブ25mgを単回経口投与時の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%を回収。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満。放射能の70%以上を投与後24時間以内に回収 ⑧ 特定の背景を有する患者(外国人データ) ⑨ 腎機能障害患者：健康被験者〔クレアチニンクリアランス(CLcr)80mL/min超〕、軽度腎機能障害患者(CLcr 50~80mL/min)、中等度腎機能障害患者(CLcr 30~49mL/min)、重度腎機能障害患者(CLcr 30mL/min未満)及び透析を受けている末期腎機能障害患者に25mgを単回経口投与時、未変化体の血漿中濃度は同様(各群8例)。8種類の活性代謝物のAUC(合計)は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した(特定背景関連注意⑩参照) ⑩ 肝機能障害患者：健康被験者、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類 A)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類 B)及び重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類 C)に25mgを単回経口投与時、AUCは、健康被験者に比べ軽度、中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった(各群8例)。C<sub>max</sub>は肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者(2.8時間)に比べて肝機能障害患者(各患者群で4.1~5.0時間)で延長(特定背景関連注意⑩参照) ⑪ 薬物相互作用(外国人健康被験者) ⑫ ケトコナゾール(強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤)：16例にケトコナゾール(200mg、1日2回4日間)反復投与時、本剤10mgを併用時の本剤未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長(相互作用参照) ⑬ エリスロマイシン(CYP3A4阻害剤)：14例に

エリスロマイシン(500mg、1日2回4日間)反復投与時、本剤10mgを併用時の本剤未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった(相互作用参照) ⑭ リファンピシン(CYP3A4誘導剤)：12例にリファンピシン(600mg、1日1回11日間)反復投与時、本剤50mgを併用投与時の本剤未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮。8種類の活性代謝物のAUC(合計)に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加(相互作用参照) ⑮ 本剤の経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白(P-gp)及び乳糖耐性蛋白(BCRP)を阻害する可能性を示唆(in vitro) ⑯ ミダゾラム(CYP3A4基質)：23例に本剤25mg(1日2回1日間)を反復投与時にミダゾラム経口液剤4mgを併用時、本剤はミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった ⑰ 経口避妊薬：24例に本剤25mg(1日2回10日間)を反復投与時に経口避妊薬(エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲストレル150µgを含有)を併用時、本剤はエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ① 骨髄線維症：骨髄線維症患者<sup>※1</sup>を対象とした試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与。開始用量は、ベースラインの血小板数が10万~20万/mm<sup>3</sup>の場合15mg 1日2回、20万/mm<sup>3</sup>超の場合20mg 1日2回〔<sup>※1</sup>：試験対象患者 (1)原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血腫から移行した骨髄線維症患者(WHO分類及びIWG-MRT規準に基づき診断) (2)IWG-MRTリスク分類の高リスク又は中間-2リスクの患者 (3)造血幹細胞移植が不適応の患者 (4)季節下に5cm以上の脾腫を有する患者) ② 国際共同第Ⅱ相試験[A2202試験](非盲検非対照試験、2013年6月7日カットオフ) ③ 合計120例(日本人患者30例を含む)に本剤を投与。骨髄線維症患者における合併症の主な要因である脾腫に関して、主要評価項目である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31.7% ④ 副作用発現頻度は、本剤群で92.5%〔111/120例(日本人30例を含む)〕。主な副作用は、貧血58.3%(70/120例)、血小板減少28.3%(34/120例)、血小板減少症26.7%(32/120例)等 ⑤ 海外第Ⅲ相試験[351試験](二重盲検無作為化比較試験、2013年1月25日カットオフ) ⑥ 合計309例が本剤群(155例)又はプラセボ群(154例)に無作為に割付け。主要評価項目である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本剤群で41.9%、プラセボ群で0.7%で、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった(Fisherの正確検定p<0.0001) ⑦ 副作用発現頻度は、本剤群で76.1%(118/155例)。主な副作用は、本剤群では血小板減少症34.2%(53/155例)、貧血25.2%(39/155例)、疲労12.9%(20/155例)等 ⑧ 海外第Ⅲ相試験[A2352試験](非盲検無作為化比較試験、2012年12月1日カットオフ) ⑨ 合計219例が本剤群(146例)又はBest Available Therapy群(73例)に無作為に割付け。主要評価項目である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本剤群で28.5%、Best Available Therapy群で0%で、Best Available Therapy群と比較して本剤群で有意に高かった(p<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定) ⑩ 副作用発現頻度は、本剤群で82.9%(121/146例)。主な副作用は、本剤群では血小板減少症43.8%(64/146例)、貧血32.9%(48/146例)、体重増加11.0%(16/146例)等 ⑪ 真性多血症 国際共同第Ⅲ相試験(B2301試験)：真性多血症患者<sup>※2</sup>を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg 1日2回とし、被験者の状態により5mg 1日1回から25mg 1日2回の範囲で本剤を経口投与〔<sup>※2</sup>：試験対象患者 (1)真性多血症患者(WHO分類) (2)ヒドロキシルカミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者 (3)脾臓容積が450cm<sup>3</sup>以上の脾腫を有する患者) ⑫ 合計222例(日本人患者18例を含む)が本剤群(110例)又はBest Available Therapy群(112例)に無作為に割付け。主要評価項目である32週時の奏効<sup>※3</sup>率は本剤群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%で、Best Available Therapy群と比較して本剤群で有意に高かった(P<0.0001, 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。<sup>※3</sup>：奏効は、次の両基準に該当した場合 (1)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 (2)脾臓容積35%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 ⑬ 48週時点での副作用発現頻度は、本剤群で70.9%〔78/110例(日本人6例を含む)〕。主な副作用は、貧血21.8%(24/110例)、血小板減少症10.9%(12/110例)、体重増加8.2%(9/110例)等 ⑭ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 ⑮ 国際共同第Ⅲ相試験(C2301試験)：造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)患者〔12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードⅡ~Ⅳ)の患者〕を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg 1日2回とし本剤を経口投与。合計309例(日本人患者30例を含む)がルキソリチニブ群(154例)又はBest Available

## 4 ルキソ

Therapy群(155例)に無作為に割付けされた ㉞主要評価項目である投与28日時の奏効\*率はルキソリチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった( $p < 0.0001$ , Cochran-Mantel-Haenszel検定)。\*:追加の全身治療がなく、国際標準基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者 ㉟副作用発現頻度は、本剤群で66.4%〔101/152例(日本人9例を含む)〕。主な副作用は、血小板減少症23.0%(35/152例)、貧血16.4%(25/152例)、血小板数減少14.5%(22/152例)等(2020年1月6日カットオフ) ㊱国際共同第Ⅲ相試験(D2301試験):造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者〔12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD(中等症又は重症)の患者〕を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg 1日2回とし本剤を経口投与。合計329例(日本人患者37例を含む)がルキソリチニブ群(165例)又はBest Available Therapy群(164例)に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には試験を続行する計画であった ㊲中間解析(2019年7月9日カットオフ)において、ルキソリチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効率はルキソリチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった( $p = 0.0003$ , Cochran-Mantel-Haenszel検定, 有意水準片側1.176%) ㊳最終解析(2020年5月8日カットオフ)において、主要評価項目である投与24週時の奏効率はルキソリチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で高かった。\*:追加の全身治療がなく、NIH基準で完全奏効又は部分奏効を得られた患者 ㊴副作用発現頻度は、本剤群で67.9%〔112/165例(日本人22例を含む)〕。主な副作用は、貧血23.6%(39/165例)、好中球減少症10.9%(18/165例)、ALT増加10.3%(17/165例)等 【薬効薬理】(ルキソリチニブとして) ㊵作用機序:JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御 ㊶薬理作用 ㊷JAK1及びJAK2阻害作用(*in vitro*):野生型及び変異型(V617F)のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制。また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害 ㊸動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用(*in vivo*):変異型JAK2(V617F)を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF- $\alpha$ の血中濃度の上昇を抑制。変異型JAK2(V617F)を発現するマウス由来骨髄細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少 ㊹動物モデルにおけるGVHD抑制作用(*in vivo*):急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFN $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 及びTNF $\alpha$ の抑制、STAT3/STAT5リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与。更に、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少

(性状)ルキソリチニブリン酸塩は白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。融点:194~198℃

(備考)再審査期間中〔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)について2024年7月3日まで。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)について2023年8月23日から10年〕