

ruxolitinib phosphate (JAN)

ルキソリチニブリン酸塩

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

399, 429

【基本電子添文】 ジャカビ錠2024年9月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ジャカビ錠5mg 2014.07.04承認》

ジャカビ Jakavi 錠5・10mg 内用液小児用0.5% (ノバルティス)

【組成】 ルキソリチニブとして

〔錠剤〕：1錠中5mg, 10mg

〔内用液〕：0.5%

ルキソリチニブリン酸塩6.60mgはルキソリチニブ5mgに相当

【効能・効果】 ①〔錠剤〕 骨髄線維症 ②〔錠剤〕 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 ①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 ②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 ①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 ②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 ③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】 ルキソリチニブとして ①〔錠剤〕 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〔錠剤〕 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25mg1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 ①〔錠剤〕 成人及び12歳以上の小児には1回10mgを1日2回、6歳以上12歳未満の小児には1回5mg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 ②〔内用液〕 6歳以上12歳未満の小児には1回5mgを1日2回、6歳未満の小児には1回4mg/m²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 ③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 ④十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^{*}20万/mm³超：1回20mg 1日

2回 ①血小板数^{*}10万/mm³以上20万/mm³以下：1回15mg 1日2回。^{*}：血小板数5万/mm³以上10万/mm³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/mm³以上10万/mm³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/mm³未満の患者に対する投与は避ける ②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 (1日2回)	10万/mm ³ 以上 12.5万/mm ³ 未満	7.5万/mm ³ 以 上10万/mm ³ 未満	5万/mm ³ 以上 7.5万/mm ³ 未満	5万/mm ³ 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	

③投与中に好中球数が500/mm³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真性多血症 ①血小板数が5万/mm³以上10万/mm³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5万/mm³以上10万/mm³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/mm³未満の患者に対する投与は避ける ②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/mm³以上、10万/mm³未満：減量 (2)5万/mm³未満：休薬 ⑧ヘモグロビン (1)8g/dL以上、12g/dL未満：減量 (2)8g/dL未満：休薬 ③投与中に好中球数が1,000/mm³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 ①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 (特定背景関連注意①④参照)

≪1段階減量の基準≫

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

⑦血小板数 (1)1.5万/mm³以上2万/mm³未満：1段階減量。減量後7日以内に2万/mm³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/mm³以上に回復しない場合は、1段階減量を維持 (2)1.5万/mm³未満：2万/mm³以上になるまで休業し、休業前の用量[※]から1段階減量して再開 ④好中球数 (1)500/mm³以上750/mm³未満：1段階減量。1,000/mm³超に回復した場合は、減量前の用量を再開 (2)500/mm³未満：500/mm³を超えるまで休業し、休業前の用量[※]から1段階減量して再開。1,000/mm³超に回復した場合は、休業前の用量[※]を再開してもよい ⑦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 (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日間休業。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休業前の用量[※]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、休業前の用量[※]から1段階減量して再開 (3)10×ULN超：3×ULN以下になるまで休業し、休業前の用量[※]から1段階減量して再開 ⑧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 (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。[※]：休業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 ⑥治療効果が認められた場合は、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 ⑨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

【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②、特定背景関連注意①a～c、重大な副作用⑥参照)

【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⑤参照)

【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①参照) 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、結核等が再活性化のおそれがあるため、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の実施を考慮する。投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意する (警告②、特定背景関連注意①a～

c)、重大な副作用⑥参照) 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⑥参照) 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④参照) 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①参照) **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴のある患者 a)結核の既感染者 (特に結核の既往歴のあ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②、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照) b)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②、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照) c)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc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②、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照) d)移植片対宿主病に伴う肝病変 (総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上) を有する患者：より頻りに血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい (用法関連注意④a参照) ②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⑥a参照) ③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⑥b参照) ④生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する (特定背景関連注意⑤参照) ⑤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②、特定背景関連注意④参照) ⑥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 ⑦小児等 a)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 b)造血幹細胞移植後の移植片対宿主病：28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない (薬物動態⑥c参照) ⑧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) 及び乳糖耐性蛋白 (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⑦a参照)	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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	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ると考えられる

	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	
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ると考えられる
CYP3A4阻害剤 ・エリスロマイシン ・シプロフロキサシン ・アタザナビル ・ジルチアゼム ・シメチジン等 (薬物動態⑦⑧参照)	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ると考えられる
CYP3A4誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・セイヨウオトギリソウ〔St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)〕含有食品等 (薬物動態⑦⑧参照)	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ため、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ると考えられる

【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** ① **骨髄抑制**：血小板減少症（33.3%）、貧血（29.9%）、好中球減少症（10.7%）、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①参照） ② **感染症**（16.7%）：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（1.7%）、尿路感染（2.6%）、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②、重要な基本的注意②③、特定背景関連注意①②③参照） ③ **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、麻痺症状（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 ④ **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（1.2%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.3%）、血尿（0.7%）等が現れることがある、死亡に至った症例が報告されている（重要な基本的注意④参照） ⑤ **間質性肺疾患**（頻度不明） ⑥ **肝機能障害**：AST（3.2%）、ALT（4.9%）の上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある、死亡に至った症例が報告されている（重要な基本的注意⑤参照） ⑦ **心不全**（0.4%）

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、上咽頭炎	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、錯感覚
心臓障害			動悸
血管障害		高血圧	
呼吸器系障害		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、上腹部痛	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、リバーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害		γ-GTP増加、Al-P増加、血中ビリルビン増加	
皮膚及び皮下組織障害		挫傷	発疹、寝汗
筋骨格系障害		筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛、血中CK上昇	骨痛、背部痛
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

【適用上の注意】〔内用液〕薬剤調製時の注意：体表面積あたりの用量で使用する際には電子添文に記載の投与用量一覧表を参考に調製する 【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阻害剤トファシチ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 ①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 ②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 ③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 【取扱い上の注意】〔内用液〕開封後60日以内に使用する 【保存等】

〔錠剤〕室温保存、〔内用液〕凍結を避け2～8℃で保存。有効期間：〔錠剤〕3年、〔内用液〕18ヵ月 【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_{max} 中央値）で C_{max} に達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失。 C_{max} 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 _{max} (nmol/L)	621 ± 107 (613)	1,450 ± 718 (1,320)	2,380 ± 495 (2,330)	5,430 ± 1,260 (5,300)
T _{max} ※ (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 _{1/2} (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 _{inf} (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)

⑥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 _{max} (nmol/L)	577 ± 70.8 (573)	587 ± 187 (562)	1,200 ± 357 (1,160)	1,290 ± 271 (1,260)
T _{max} ※ (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 _{0-12h} (h・nmol/L)	1,920 ± 678 (1,830)	2,180 ± 949 (2,040)	3,600 ± 838 (3,500)	3,720 ± 864 (3,620)
AUC _{0-12h} 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)

②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_{max}は0.5時間から1.75時間に延長し、C_{max}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 ③分布 (in vitro)：ヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2~4.8% ④代謝 (in vitro)：主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる ⑤排泄 (外国人データ)：健康被験者 (6例) に¹⁴C-ルキノリチニブ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 ⑥特定の背景を有する患者 (外国人データ) ①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②参照) ①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_{max}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③参照) ②小児等：造血幹細胞移植後の28日齢以上18歳未満の急性移植片対宿主病 (GVHD) 患者を対象とした非盲検単群試験において、2歳以上6歳未満、6歳以上12歳未満及び12歳以上18歳未満の患者にそれぞれ開始用量として内用液4mg/m²、錠剤5mg及び錠剤10mgを1日2回とし経口投与時、初回投与後における未変化体の血漿中濃度は投与後1.0~1.5時間 (T_{max}中央値) でC_{max}に達し、その後、1.36~2.05時間の半減期で消失 (特定背景関連注意⑦参照)

年齢 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (h・ng/mL)
2歳以上6歳未満 内用液4mg/m ² (8例)	77.6 ± 52.1 (66.5)	1.00 (0.500-4.00)	2.05 ± 1.19※1 (1.78)	336 ± 261※1 (282)
6歳以上12歳未満 錠剤5mg (8例)	124 ± 74.4 (105)	1.50 (0.500-8.03)	1.68 ± 0.294※1 (1.66)	461 ± 170※1 (438)
12歳以上18歳未満 錠剤10mg (5例)	96.3 ± 68.5 (66.1)	1.50 (1.00-8.97)	1.36※2 (1.07, 1.65)	248※2 (128, 367)

平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)、T_{max}は中央値 (最小値-最大値)。※1：5例。※2：2例の平均値 (個別値)

⑦薬物相互作用 (外国人健康被験者) ①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_{max}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) ②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_{max}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) ③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_{max}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) ④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) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) を阻害する可能性を示唆 (in vitro) ⑤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 ①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30 μ g及びレボノルゲストレル150 μ g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[※]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 \sim 20万/mm³の場合15mg 1日2回、20万/mm³超の場合20mg 1日2回。[※] : 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症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)季肋下に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)、血小板数減少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^{※1}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。^{※1} : 試験対象患者 (1)真性多血症患者 (WHO分類) (2)ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存の患者 (3)脾臓容積が450cm³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^{※2}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)。^{※2} : 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 ⑬48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 Therapy群 (155例) に無作為に割付けされた ⑯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 ⑰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) ⑱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つの主要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 ⑲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%) ⑳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 ㉑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 ㉒国際共同第I/II相試験 (F12201試験) : 造血幹細胞移植後の小児急性GVHD患者^{※1}を対象とした非盲検単群試験において、ルキソリチニブの錠剤、カプセル剤 (国内未承認) 又は液剤を年齢グループ別の開始用量 (12歳以上18歳未満では10mg、6歳以上12歳未満では5mg、2歳以上6歳未満では4mg/m²) で1日2回

経口投与。合計45例（日本人患者6例を含む）にルキシソリチニブが投与された。※¹：28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性急性GVHD（グレードⅡ～Ⅳ）の患者。なお、本剤の承認効能又は効果は「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）」である ⑦主要評価項目である投与28日時の奏効※²率は84.4%（90%CI：72.8%，92.5%）。なお、ステロイド抵抗性の患者の投与28日時の奏効率は90.6%（90%CI：77.5%，97.4%）（29/32例）。※²：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 ④副作用発現頻度は、51.1%（23/45例）。主な副作用は、貧血20.0%（9/45例）、好中球数減少17.8%（8/45例）、白血球数減少15.6%（7/45例）等（2023年2月2日カットオフ） ④国際共同第Ⅱ相試験（G12201試験）：造血幹細胞移植後の小児慢性GVHD患者※¹を対象とした非盲検単群試験において、ルキシソリチニブの錠剤又は液剤を年齢グループ別の開始用量（12歳以上18歳未満では10mg，6歳以上12歳未満では5mg，2歳以上6歳未満では4mg/m²）で1日2回経口投与。合計45例（日本人患者7例を含む）にルキシソリチニブが投与された。※¹：28日齢以上18歳未満の未治療又はステロイド抵抗性慢性GVHD（中等症又は重症）の患者。なお、本剤の承認された効能又は効果は「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）」である ⑦中間解析（2022年10月19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※²率は40.0%（90%CI：27.7%，53.3%）。なお、ステロイド抵抗性の患者の投与24週時の奏効率は39.3%（90%CI：23.8%，56.5%）（11/28例）。※²：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 ④副作用発現頻度は、57.8%（26/45例）。主な副作用は、貧血15.6%（7/45例）、好中球減少症13.3%（6/45例）、好中球数減少11.1%（5/45例）、血小板数減少11.1%（5/45例）等

【薬効薬理】（ルキシソリチニブとして） ①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 ②薬理作用 ③JAK1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 ④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- α 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 ⑤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 γ 、IL-1 β 及びTNF α 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】 ルキシ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°C

【備考】 再審査期間中〔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22日まで〕