

電子添文改訂のお知らせ

2023年8月

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

ジャカビ錠 5mg
ジャカビ錠 10mg
JAKAVI® Tablets

このたび、標記製品の効能又は効果、並びに用法及び用量の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

◇4.効能又は効果、6.用法及び用量（全文）

改訂後（2023年8月改訂）	改訂前
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none">○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）	<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none">○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） <p>←追記</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈骨髄線維症〉</p> <p>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、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>通常、成人にはルキソリチニブとして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する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。</p> <p>〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉</p> <p>通常、成人及び12歳以上の小児にはルキソリチニブとして1回10mg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。</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈骨髄線維症〉</p> <p>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、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>通常、成人にはルキソリチニブとして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する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。</p> <p>←追記</p>

◇改訂理由及び解説（効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂）

「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）」（以下、造血幹細胞移植後の移植片対宿主病）の効能追加に伴い改訂しました。

◇その他の改訂内容(改訂部分抜粋)

改訂後（2023年8月改訂）	改訂前				
<p>1. 警告</p> <p>1.1 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、造血管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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。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こと。</p>	<p>1. 警告</p> <p>1.1 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、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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こと。</p>				
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉</u></p> <p>5.5 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。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 ←追記</p>				
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈骨髓線維症、真性多血症〉</u></p> <p>7.1～7.8（略）</p> <p><u>〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉</u></p> <p>7.9 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。以下の基準の1段階減量として、1回10mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日2回に、1回5mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日1回に減量する。1回5mg1日1回で投与している場合は、本剤を休薬すること。[9.1.4参照]</p> <table border="1" data-bbox="164 1727 769 2011"> <thead> <tr> <th data-bbox="164 1727 464 1771">血小板数</th> <th data-bbox="464 1727 769 1771"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="164 1771 464 1839">1.5万/mm³以上2万/mm³未満</td> <td data-bbox="464 1771 769 2011">1段階減量する。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段階減量を維持する。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u></p> <p>7.1～7.8（略）</p> <p>←追記</p>
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。				

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2023年8月改訂)		改訂前
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。	
<p>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</p> <p>7.10 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。</p>		←追記

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2023年8月改訂)	改訂前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.4 <u>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</u> 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。[7.9参照]</p> <p>9.7 小児等 〈<u>骨髓線維症、真性多血症</u>〉 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈<u>造血幹細胞移植後の移植片対宿主病</u>〉 <u>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。</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 ←追記</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 ←追記</p>
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髓抑制 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%) 等があらわれることがある。[8.1参照]</p> <p>11.1.2 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 (帯状疱疹 (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。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]</p> <p>11.1.3 <u>進行性多巣性白質脳症 (PML)</u> (頻度不明) 本剤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あらわれた場合には、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.4 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 (1.3%)、処置後出血 (0.1%)、鼻出血 (1.4%)、血尿 (0.8%) 等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]</p> <p>11.1.5 間質性肺疾患 (頻度不明)</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髓抑制 血小板減少症 (40.9%)、貧血 (37.5%)、好中球減少症 (4.3%)、汎血球減少症 (頻度不明) 等があらわれることがある。[8.1参照]</p> <p>11.1.2 感染症 (10.4%) 細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症 (帯状疱疹 (2.6%)、尿路感染 (1.9%)、結核 (0.2%) 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。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]</p> <p>11.1.3 <u>進行性多巣性白質脳症</u> (頻度不明) 本剤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あらわれた場合には、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.4 出血 脳出血等の頭蓋内出血 (0.2%) (初期症状:頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、胃腸出血 (0.8%)、処置後出血 (0.2%)、鼻出血 (1.7%)、血尿 (0.6%) 等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]</p> <p>11.1.5 間質性肺疾患 (頻度不明)</p>

[下線部()改訂、()削除]

改訂後 (2023年8月改訂)				改訂前				
11.1.6 肝機能障害				11.1.6 肝機能障害				
AST (3.5%)、ALT (5.2%) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]				AST (3.2%)、ALT (4.1%) の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]				
11.1.7 心不全 (0.5%)				11.1.7 心不全 (0.6%)				
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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	—	—
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	食欲減退	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症	高コレステロール血症
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	—	—
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	—	—
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	—
心臓障害	—	—	動悸	血管障害	—	高血圧	—	—
血管障害	—	高血圧	—	呼吸器系障害	—	鼻咽頭炎、ラ音、呼吸困難、咳嗽	肺炎	—
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	—
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、ALP増加、血中ビリルビン増加	—	—
肝胆道系障害	—	γ-GTP増加、ALP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	—
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	骨痛、背部痛、血中CPK上昇	—
筋骨格系障害	—	筋痙縮、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	—	—
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	—	—
全身障害	—	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	—	臨床検査	—	—	APTT延長	—
臨床検査	—	—	APTT延長	血液及びリンパ系障害	—	—	—	—
				代謝及び栄養障害	—	—	—	—
				精神障害	—	—	—	—
				神経系障害	—	—	—	—
				心臓障害	—	—	—	—
				血管障害	—	—	—	—
				呼吸器系障害	—	—	—	—
				胃腸障害	—	—	—	—
				肝胆道系障害	—	—	—	—
				皮膚及び皮下組織障害	—	—	—	—
				筋骨格系障害	—	—	—	—
				腎及び尿路障害	—	—	—	—
				全身障害	—	—	—	—
				臨床検査	—	—	—	—

[下線部()改訂、()削除]

改訂後（2023年8月改訂）	改訂前
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 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。</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>←追記</p>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈骨髄線維症〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2202試験） （略）</p> <p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験（351試験） （略）</p> <p>17.1.3 海外第Ⅲ相試験（A2352試験） （略）</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験） （略）</p> <p>〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉</p> <p>17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（C2301試験）</p> <p>造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）患者^{*4}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10mg1日2回とし本剤を経口投与した。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。主要評価項目である投与28日時の奏効^{*5}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²¹⁾（$p < 0.0001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4%（101/152例（日本人9例を含む））であった。</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈骨髄線維症〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 （略）</p> <p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 （略）</p> <p>17.1.3 海外第Ⅲ相試験 （略）</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 （略）</p> <p>←追記</p>

改訂後 (2023年8月改訂)	改訂前
<p>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) 等であった。</p> <p>(2020年1月6日カットオフ)</p> <p>*4: 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</p> <p>*5: 追加の全身治療がなく、国際標準基準²²⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者</p> <p>17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (D2301試験)</p> <p>造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者^{*6}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10mg1日2回とし本剤を経口投与した。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。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^{*7}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²³⁾ (p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%)。</p> <p>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^{*7}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²³⁾。</p> <p>副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9% (112/165例 (日本人22例を含む)) であった。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) 等であった。</p> <p>*6: 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</p> <p>*7: 追加の全身治療がなく、NIH基準²⁴⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者</p>	<p>←追記</p>

[下線部(____)改訂、(____)削除]

改訂後 (2023年8月改訂)	改訂前
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>ルキソリチニブは、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する。</p> <p>18.2 薬理作用</p> <p>18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用(<i>in vitro</i>)</p> <p>ルキソリチニブは、<i>in vitro</i>で野生型及び変異型 (V617F) のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{25),26)}。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の活性を阻害した²⁵⁾。</p> <p>18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用(<i>in vitro</i>)</p> <p>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、ルキソリチニブは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した^{27),28)}。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、ルキソリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた²⁹⁾。</p> <p>18.2.3 動物モデルにおけるGVHD抑制作用(<i>in vitro</i>)</p> <p>ルキソリチニブは、急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFNγ、IL-1β及びTNFα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した³⁰⁾。さらに、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた³¹⁾。</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>骨髄線維症及び真性多血症の患者では多くの場合、JAK2遺伝子の変異等によるJAK2キナーゼの恒常的な活性化が認められている。ルキソリチニブは、<i>in vitro</i>で野生型及び変異型 (V617F) のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{21,22)}。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の活性を阻害した²¹⁾。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、ルキソリチニブは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した^{23,24)}。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、ルキソリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた²⁵⁾。</p> <p>←追記</p>
<p>21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p style="text-align: right;">削除→</p>	<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>〈真性多血症〉</p> <p>21.2 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。</p>

[下線部()改訂、()削除]

◇改訂理由及び解説

「1. 警告」の項

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病においても既存効能と同様の注意喚起が必要であることから設定しました。

「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の効能又は効果は、「17. 臨床成績」の項に記載している本効能追加承認時の評価試験であるC2301試験及びD2301試験の結果に基づき設定したことから、適応患者の選択にあたっては、「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する必要があると考え、注意喚起として設定しました。

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

7.9項：副作用が認められた場合の本剤の休薬・減量は、C2301試験及びD2301試験の基準に基づいて設定しました。また、移植片対宿主病に伴う肝病変を有する患者については、治療を継続することで肝機能の改善が期待できることや試験結果を踏まえ、減量基準のみ設定しました。

7.10項：治療効果が認められた場合の本剤の漸減は、C2301試験及びD2301試験で設定した基準に基づき、ステロイドの漸減終了後に可能としました。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

9.1項：当該患者では肝機能低下に注意する必要があることから、本剤を投与する場合には、より頻回に血球数算定を行い、必要に応じて本剤の投与量を調整するよう設定しました。

9.7項：C2301試験及びD2301試験では、成人及び青少年（12歳以上）患者を対象としているため、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ことを明記しました。

「11. 副作用」の項

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の発現頻度は、「骨髓線維症」の承認時の評価試験である351試験、A2352試験及びA2202試験、「真性多血症」の効能追加承認時の評価試験であるB2301試験、「造血幹細胞移植後の移植片対宿主病」の効能追加承認時の評価試験であるC2301試験及びD2301試験を併合集計した頻度に変更しました。

また、新たに追加した副作用は、敗血症、サイトメガロウイルス感染、BKウイルス感染、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、血中CPK上昇、血中クレアチニン上昇です。

「15. その他の注意」の項

本剤と同じヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるトファシチニブクエン酸塩の関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心血管系事象及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現リスクが認められたことに起因し、米国において本剤の添付文書が改訂されました。それに伴い、国内においても同様の注意喚起が必要と判断し記載しました。

「17. 臨床成績」の項

C2301試験及びD2301試験の有効性及び安全性の結果を17.1.5項及び17.1.6項に記載しました。

「18. 薬効薬理」の項

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の効能追加に伴い改訂しました。

「21. 承認条件」の項

既存効能「真性多血症」の承認条件が解除されたため、記載を削除しました。

「23. 主要文献」の項

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の効能追加に伴い、社内資料及び文献を追記しました。

改訂電子添文も併せてご参照下さい。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

また、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認いただけます。



(01)14987443351575

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No.320 (2023年9月) に掲載される予定です。

【資料請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp