

日本標準商品分類番号

874291

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき
作成された資料です

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤
ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

薬価基準収載



インレビック[®] カプセル100mg

INREBIC[®] capsules

フェドラチニブ塩酸塩水和物カプセル

劇薬、処方箋医薬品^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

新発売

1. 警告

- 1.1 本剤は、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。
- 1.2 本剤の投与により、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び必要に応じて本剤投与前にビタミンB₁製剤の投与を行うこと。神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。[7.3、8.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与により、敗血症等の重篤な感染症の発現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こと。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用のお願い

インレビック®カプセル〔一般名：フェドラチニブ塩酸塩水和物〕/以下、本剤〕は、野生型及び活性化変異型JAK2に対する阻害活性を有する経口投与可能な低分子化合物で、骨髄線維症治療薬として開発されました。本剤は他のJAKファミリーと比較してJAK2に対して高い選択性を示します¹⁾。

本ガイドでは、本剤による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与に際して注意すべき事項、注意を要する副作用とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本冊子をご熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

注：インレビックは米国Impact Biomedicines, Inc (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

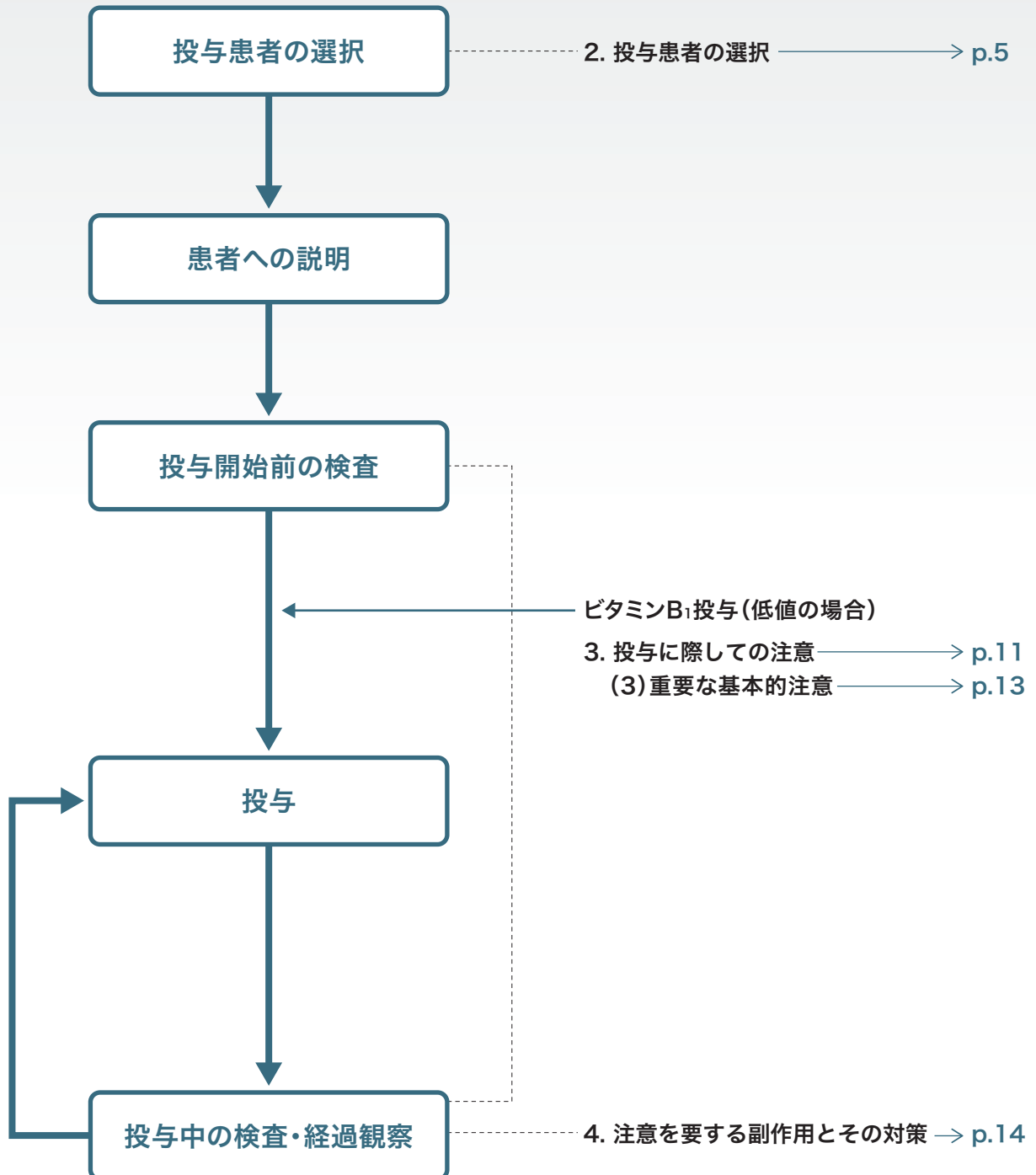
1)社内資料：In vitro 薬効薬理試験(承認時評価資料、CTD2.6.2.2.1)

CONTENTS

適正使用のお願い	2
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 投与患者の選択	
(1) 効能又は効果	5
(2) 禁忌	5
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	6
(4) 相互作用	7
(5) 併用注意	8
3. 投与に際しての注意	
(1) 用法及び用量	11
(2) 投与に際しての検査、注意事項	12
(3) 重要な基本的注意	13
4. 注意を要する副作用とその対策	
(1) 脳症(ウェルニッケ脳症を含む)	14
(2) 骨髄抑制	16
(3) 感染症	17
(4) 肝機能障害	18
(5) ぶどう膜炎	19
(6) 出血	20
(7) 膀胱炎	21
(8) その他の副作用	22
5. Q&A	27
別添	
1. 臨床試験における副作用発現状況	28
2. 試験概要	37

1. 適正使用のためのフロー

本剤は、造血器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患者にのみ投与してください。本剤投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



2. 投与患者の選択

(1) 効能又は効果

4. 効能又は効果

骨髄線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、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。[17.1.1-17.1.3 参照]
- 5.2 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こと。
- 5.3 血小板数 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の患者又は好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者に対して本剤の投与を開始した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

【参考】

国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003 試験) での主な組み入れ基準は以下の通りでした。

適格基準

- 原発性骨髄線維症 (PMF)、真性多血症 (PV) から移行した骨髄線維症 (post-PV MF) 又は本態性血小板血症 (ET) から移行した骨髄線維症 (post-ET MF)
- 動的国際予後判定システム (DIPSS) で、中間-1 リスクで症候性、中間-2 リスク又は高リスクに分類される
- 20歳以上
- ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) performance status (PS) が2以下
- スクリーニング期間中に、MRI又はCTスキャンで脾臓容積が 450cm^3 以上、若しくは左肋骨下縁に5cm以上の触知可能な脾臓が認められる測定可能な脾腫を有する

除外基準

- ウェルニッケ脳症等の脳症の既往歴、ウェルニッケ脳症等の脳症の徴候若しくは症状、又はチアミン欠乏症を有する
- コントロール不良のうっ血性心不全 (ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度)、又は重篤な活動性感染症を有する
- 血小板数が $50\times 10^9/\text{L}$ 未満
- 好中球数が $1.0\times 10^9/\text{L}$ 未満

社内資料：国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003 試験) (承認時評価資料、CTD2.7.6.5.3)

(2) 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 投与患者の選択

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

特定の背景を有する患者	注意
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。
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。
B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)	B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。
重度の腎機能障害のある患者(CLCr 15mL/min以上30mL/min未満)	本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。
中等度の腎機能障害のある患者(CLCr 30mL/min以上60mL/min未満)	患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。
重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)	患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。
生殖能を有する者	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間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こと。
妊婦	妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、臨床曝露量の約0.08倍に相当する投与量で、胚・胎児毒性(着床後胚損失率の増加、胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度増加)が認められている。
授乳婦	授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【参考】

腎機能障害及び肝機能障害が本剤のPKに及ぼす影響は以下の通りでした。

- ・ 中等度腎機能障害患者(CLCr 30mL/min以上60mL/min未満)、重度腎機能障害患者(CLCr 15mL/min以上30mL/min未満)並びに中等度及び重度腎機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人(CLCr 90mL/min以上)に本剤300mg^{注1)}を単回経口投与したとき、健康成人に対する中等度及び重度腎機能障害患者のAUC_{inf}の幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度(結合形及び非結合形を合わせた濃度)でそれぞれ1.51及び1.87、非結合形で1.08及び1.31でした(外国人データ)。

■表1. 腎機能障害が本剤のPKに及ぼす影響

腎機能障害の程度	測定対象	幾何平均値の比[90% CI]	
		C _{max} (例数) ¹⁾	AUC _{inf} (例数) ¹⁾
中等度	結合形+非結合形	1.39[0.96, 2.02](8/6)	1.51[0.94, 2.44](8/4)
	非結合形	1.06[0.81, 1.38](8/6)	1.08[0.78, 1.50](8/4)
重度	結合形+非結合形	1.75[1.17, 2.63](7/5)	1.87[1.17, 3.01](6/5)
	非結合形	1.22[0.91, 1.63](7/5)	1.31[0.95, 1.81](6/5)

1) 腎機能障害を有する患者/健康成人

- ・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)並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人に本剤300mg^{注1)}を、重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)並びに重度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人に本剤200mg^{注1)}を単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者のAUC_{inf}の幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度でそれぞれ1.07、1.14及び0.66、非結合形で1.03、0.92及び1.41でした。

■表2. 肝機能障害が本剤のPKに及ぼす影響

肝機能障害の程度	測定対象	幾何平均値の比[90% CI]	
		C _{max} (例数) ¹⁾	AUC _{inf} (例数) ¹⁾
軽度	結合形+非結合形	1.14[0.89, 1.46](8/8)	1.07[0.74, 1.54](8/7)
	非結合形	1.22[0.96, 1.56](8/8)	1.03[0.73, 1.46](8/7)
中等度	結合形+非結合形	1.25[0.89, 1.76](8/8)	1.14[0.77, 1.67](8/8)
	非結合形	1.01[0.69, 1.48](8/8)	0.92[0.60, 1.42](8/8)
重度	結合形+非結合形	0.90[0.55, 1.47](8/8)	0.66[0.37, 1.19](6/8)
	非結合形	1.86[1.17, 2.97](6/8)	1.41[0.93, 2.16](6/8)

1) 肝機能障害を有する患者/健康成人

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aで代謝され、一部はCYP2C19によっても代謝される。また、本剤はCYP3A、CYP2C19、CYP2D6、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対して阻害作用を示す。

2. 投与患者の選択

(5) 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、 クラリスロマイシン等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、強いCYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3Aかつ強いCYP2C19 阻害剤 フルコナゾール	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	フルコナゾールがCYP3A及びCYP2C19を同時に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、 カルバマゼピン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル、トリアゾラム 等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ランソプラゾール、 ジアゼパム等		本剤がCYP2C19を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2D6の基質となる薬剤 メトプロロール、アミトリプチリン、 ペルフェナジン等		本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質 となる薬剤 メトホルミン、プロカインアミド等		本剤がOCT2、MATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

薬物相互作用

ケトコナゾール(強いCYP3A阻害剤)

健康成人にケトコナゾール(200mg、1日2回14日間)反復経口投与^{注2)}時、本剤300mg^{注1)}を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.93及び3.06であった(外国人データ)。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、ケトコナゾール400mgを1日1回反復経口投与し、本剤400mgを併用で1日1回反復経口投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時における定常状態でのフェドラチニブのAUCの幾何平均値の比は1.95と推定された。

フルコナゾール(中程度のCYP3Aかつ強いCYP2C19阻害剤)

健康成人にフルコナゾール200mgを1日1回14日間反復投与し(1日目は400mg投与)、9日目に本剤100mg^{注1)}を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.70であった(外国人データ)。

リファンピシン(強いCYP3A誘導剤)

健康成人にリファンピシン(600mg、1日1回10日間)反復投与時、9日目に本剤500mg^{注1)}を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.302及び0.195であった(外国人データ)。

エファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)

健康成人にエファビレンツ(600mg、1日1回10日間)反復投与時、9日目に本剤500mg^{注1)}を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ0.715及び0.532であった(外国人データ)。

ミダゾラム(CYP3Aの基質)、オメプラゾール(CYP2C19の基質)、メトプロロール(CYP2D6の基質)

進行固形癌患者に本剤(500mg^{注1)}、1日1回15日間)反復投与時、15日目にミダゾラム^{注2)}2mg、オメプラゾール20mg及びメトプロロール100mgをカクテル薬剤として併用投与したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールの C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ1.82、1.12及び1.60、 AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ3.84、2.82及び1.77であった(外国人データ)。

ジゴキシン(P-gpの基質)、ロスバスタチン(OATP1B1/1B3及びBCRPの基質)、メトホルミン(OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質)

健康成人に本剤600mg^{注1)}を単回投与時、ジゴキシン0.25mg、ロスバスタチン10mg及びメトホルミン1000mgをカクテル薬剤として単回投与して併用したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ0.989、0.804及び0.880であり、 AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ1.113、1.016及び0.973であった。カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンの腎クリアランスの幾何平均値の比は、0.642であった(外国人データ)。

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション(エリスロマイシン(中程度のCYP3A阻害剤))

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、健康成人にエリスロマイシン500mgを1日3回反復投与し、本剤400mgを併用で1日1回単回及び反復投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブのAUCはそれぞれ1.85及び1.18と推定された。

フェドラチニブはP-gpの基質である(*in vitro*)。

注1)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注2)経口剤は国内未承認

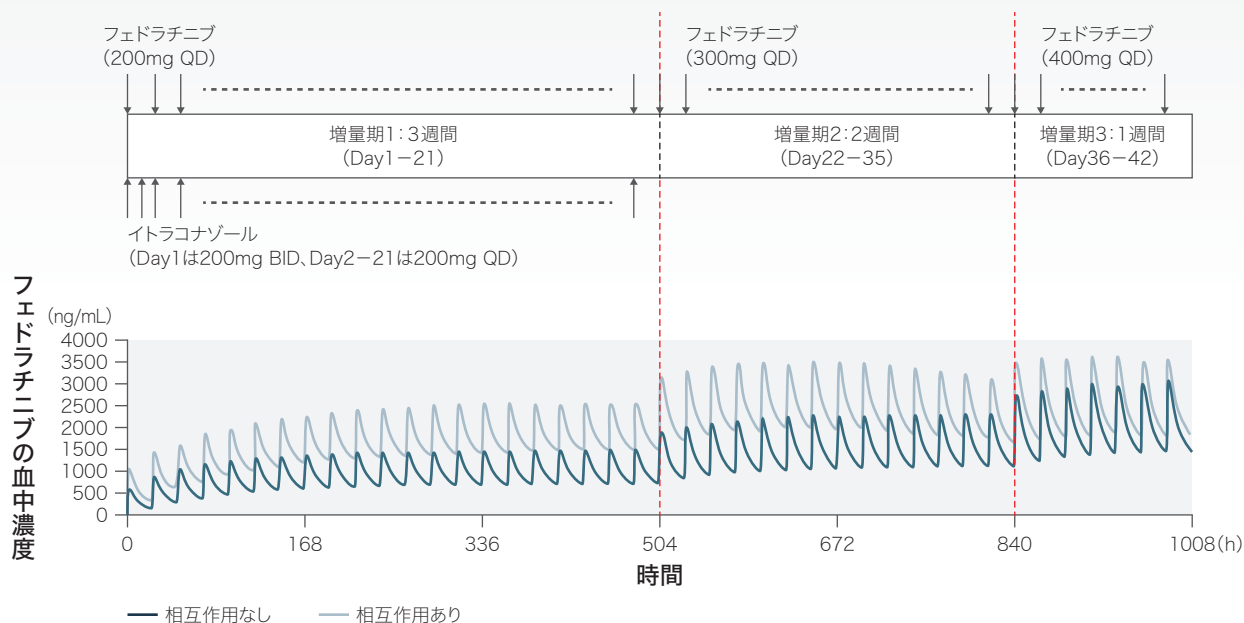
2. 投与患者の選択

【参考】

PBPKモデルによるシミュレーション結果から、強いCYP3A阻害剤(リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)と併用してフェドラチニブ400mgを1日1回経口投与したとき、健康被験者におけるフェドラチニブのAUCは、非併用時と比べて約3倍まで(フェドラチニブ単回投与後)又は約2倍まで(定常状態)増加すると予測されました。強いCYP3A阻害剤を代替できず、やむを得ず併用する場合は、フェドラチニブの用量を200mg 1日1回に減量する必要があります。強いCYP3A阻害剤との併用投与を中止する場合、強いCYP3A阻害剤の投与中止後最初の2週間はフェドラチニブの用量を300mg 1日1回に増量し、その後忍容性が確認された場合には400mg 1日1回に増量することが適切と考えられました。

併用する強いCYP3A阻害剤を投与中止した後の漸増投与(300mg 1日1回)の期間は、イトラコナゾール(反復投与時の半減期30-40h)で2週間程度が適切であると考えられましたが、CYP3A阻害剤の半減期や阻害の機序を踏まえて適宜調節することを検討してください。

■イトラコナゾール中止後のフェドラチニブ用量再増量のためのPBPKシミュレーション設計とがん患者におけるフェドラチニブのシミュレーションPKプロファイル



3. 投与に際しての注意

(1)用法及び用量

用法及び用量

通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200mgで忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤の減量段階

段階	本剤投与量
用量レベル1	400mg
用量レベル2	300mg
用量レベル3	200mg

休薬・減量・中止基準

副作用 ^{注1)}	処置
出血を伴うGrade 3の血小板数減少、Grade 4の血小板数減少	Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。
Grade 4の好中球数減少	Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3以上の赤血球輸血を要する貧血	Grade 2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても48時間以内に回復しない場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3以上のALT、AST、ビリルビン増加	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。 Grade 3以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する^{注2)}。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。 ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade 3以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から1用量レベル下げて投与再開する。

注1) GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.5.0に準じる。

注2) ビタミンB₁製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

7.3 本剤投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量(1日100mg以上を目安)のビタミンB₁経口剤を併用すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

7.4 重度の腎機能障害(クレアチンクリアランス(CLcr)15mL/min以上30mL/min未満)を有する患者に投与する場合は、本剤の1回用量を200mgに減量すること。[9.2.1、16.6.1 参照]

7.5 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を200mgに減量すること。また、強いCYP3A阻害剤との併用投与終了後には、本剤を300mgに増量し、一定期間投与後400mgに増量すること。[10.2、16.7.1 参照]

3. 投与に際しての注意

(2) 投与に際しての検査、注意事項

▶ 投与に際しての検査

1) ビタミンB₁

- ・ ビタミンB₁ (チアミン) の欠乏によりウェルニッケ脳症があらわれることがあります。本剤の投与開始にあたっては、ビタミンB₁濃度を測定し、ビタミンB₁の減少が認められる患者に対してはビタミンB₁補充を行い、ビタミンB₁濃度が回復するまで本剤投与を開始しないでください。本剤投与中はビタミンB₁経口剤の投与を行い、ビタミンB₁欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミンB₁濃度の測定を行ってください。
- ・ 神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察してください。

2) 感染症

- ・ 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ります。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、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、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮してください。
- ・ 本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意してください。

3) 血液検査※

- ・ 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の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)を行い、患者の状態を十分に観察してください。

4) 肝機能検査※

- ・ 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行ってください。

5) ぶどう膜炎

- ・ ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認してください。
- ・ 眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

※ 本剤の臨床試験では、治験薬の各投与前に検査を実施していました。

注意事項

- ・ 嘔吐、下痢等からビタミンB₁欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こす可能性があるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討してください(p.15参照)。

【参考】

海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002 試験) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) Phase IIパートにおけるスケジュール (抜粋)

	スクリーニング 期間	サイクル1			サイクル2-3		サイクル 4-5	サイクル6以降
予定来院日	Day-28~ Day-1	Day1	Day8	Day15	Day1	Day15	Day1	Day1
ウイルス検査 (HBV、HCV、HIV)	●							
ビタミンB ₁ 検査	●	●			●			● (3サイクル毎)
認知評価 (MMSE [※])	●				●			● (3サイクル毎)
血液検査	●	●		●	●	●	●	●
生化学検査	●	●		●	●	●	●	●
悪心・嘔吐・下痢の管理のための 被験者への連絡 (電話等)			●					
尿検査、 血液凝固検査	●	臨床的な適応があれば必要に応じて実施						

※ ミニメンタルステート検査

(3)重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ビタミンB₁ (チアミン) の欠乏によりウェルニッケ脳症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.3、11.1.1 参照]
- 8.1.1 本剤の投与開始前に、ビタミンB₁濃度を測定すること。ビタミンB₁の減少が認められる患者に対してはビタミンB₁補充を行い、ビタミンB₁濃度が回復するまで本剤投与を開始しないこと。
- 8.1.2 本剤投与中はビタミンB₁経口剤の投与を行い、ビタミンB₁欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミンB₁濃度の測定を行うこと。
- 8.1.3 嘔吐、下痢等からビタミンB₁欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こす可能性があるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討すること。
- 8.1.4 神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察すること。

【参考】

- ・国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) ではスクリーニング時にビタミンB₁濃度を測定し、減少が認められる患者に対してはビタミンB₁補充を行い、ビタミンB₁濃度が回復してから本剤の投与を開始しました。
- ・本剤投与開始と同日からビタミンB₁を最低100mg/日の用量で経口投与を行いました。
- ・ウェルニッケ脳症の徴候又は症状がなく、ビタミンB₁濃度が正常範囲より低い、30nmol/L以上の場合はビタミンB₁補給量を1日用量の2倍 (100mgから200mg) に増量しました。
- ・ビタミンB₁濃度が30nmol/L未満の場合、ビタミンB₁経口投与を静脈内投与又は筋肉内投与に切り替えるよう規定されていました。
- ・本剤投与中のビタミンB₁濃度測定は絶食時に試験のスケジュール (p.13) に従って行われました。

4. 注意を要する副作用とその対策

(1) 脳症(ウェルニッケ脳症を含む)

- 本剤の投与により、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されています。
- 本剤投与開始前にビタミンB₁(チアミン)濃度を測定し、ビタミンB₁の減少が認められる患者に対してはビタミンB₁を補充してください。
- 本剤投与中はビタミンB₁経口剤100mgの連日投与を行い、脳症の発症に注意してください。
- 脳症を疑う症状が認められた場合には本剤を休薬し、ビタミンB₁注射等適切な処置を行ってください。
- ウェルニッケ脳症はビタミンB₁の欠乏により発症するため、ビタミンB₁予防投与によりリスク軽減が可能です。
- 悪心、嘔吐、下痢などの消化器系有害事象はビタミンB₁欠乏のリスク因子となるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討するなど適切に管理してください。

発現状況

骨髄増殖性腫瘍患者及び固形癌患者を対象に本剤の連続投与を行った9試験(TED12037/TED12015試験、ARD11936試験、ARD12042試験、EFC12153試験、ARD12181試験、INT12497試験、ARD12888試験及びTES13519試験)の統合解析において、本剤を投与された608例の被験者からウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有する被験者8例が特定され、そのうち1例がウェルニッケ脳症と特定されました。

海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)において、本剤400mgを投与された1例に開始後3サイクル目の時点でGrade 2のビタミンB₁減少及びGrade 1のウェルニッケ脳症を認めました。

国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)において、脳症(ウェルニッケ脳症を含む)は認められませんでした。

対処法

- ・ 本項の前記枠内の記載を参考にしてください。
- ・ 脳症を疑う神経学的所見を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は中止をしてください。
- ・ 国内外の臨床試験でビタミンB₁の予防投与(100mg/日)を義務付けて以降ウェルニッケ脳症は認められていないため、本剤投与中はビタミンB₁投与(100mg/日)を行ってください。海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)及び国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)のスケジュール(p.13)を参考に、ビタミンB₁欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミンB₁濃度を測定してください。
- ・ ウェルニッケ脳症の徴候又は症状がなく、ビタミンB₁濃度が正常範囲より低いが、30nmol/L以上の場合にはビタミンB₁補給量を1日用量の2倍(100mgから200mg)に増量してください。
- ・ ビタミンB₁濃度が30nmol/L未満の場合、海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)及び国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)で規定されていた、以下の補充方法を参考に対処してください。
 - ビタミンB₁濃度が基準値範囲内に回復するまで本剤を中断してください。
 - ビタミンB₁経口投与を直ちに静脈内投与又は筋肉内投与に切り替えてください(ビタミンB₁ 500mgを30分かけて1日3回、2~3日間静脈内投与するか、同量を筋肉内投与してください)。
 - 続いてビタミンB₁ 250~500mgを1日1回3~5日間静脈内または筋肉内投与し、その後はビタミンB₁補給量を以前の1日用量の2倍に増量することを検討してください。
 - ビタミンB₁濃度は空腹状態で評価し、採血後にビタミンB₁補給をしてください。
 - ビタミンB₁補給は、ビタミンB₁のみの製剤を投与してください。
 - ビタミンB₁濃度が低い場合は、マグネシウム濃度が正常であることを確認し、低い場合はマグネシウムを補正してください。
- ・ 運動失調、眼球運動障害(眼振、複視等)、傾眠、錯乱、記憶障害等が認められた場合には休薬し、ビタミンB₁注射(静脈内又は筋肉内)等適切な処置を行ってください。また、神経内科医との連携の下、頭部MRI検査等を実施し、ウェルニッケ脳症と診断された場合には本剤の投与を永続的に中止してください。

【参考】

国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003 試験) Phase IIパートでは、以下の除外基準が適用されました (抜粋)

- ウェルニッケ脳症を含む脳症の既往歴のある患者
 - ビタミンB₁レベル及び脳MRIにより、明らかにウェルニッケ脳症として除外となるような記録がない場合であっても、ウェルニッケ脳症を含む脳症の徴候又は症状が認められた患者 (例：重度の運動失調、眼麻痺、小脳徴候)
 - 全血中のビタミンB₁濃度が基準値を下回り、本剤の投与開始前に補正されていないことが確認されている患者と定義されるビタミンB₁欠乏症患者
- ・ 悪心、嘔吐、下痢などの消化器系有害事象はウェルニッケ脳症のリスク因子となるため、適切に管理してください。
- ・ 本剤投与中は制吐剤の予防的投与も考慮し、下痢の症状が認められた場合は、止瀉剤の投与による速やかな処置を行ってください。
- ・ 消化器毒性が発現した場合は、電子添文の基準 (p11) に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

ウェルニッケ脳症の原因となるビタミンB₁欠乏の防止や忍容性の向上のため、海外第III相試験 (FEDR-MF-002 試験) 及び国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003 試験) では以下の対策が実施されていました。なお、これらの対応は臨床試験における管理方法であり、日常診療における一律の対応を示すものではありません。

【悪心・嘔吐】

- ・ 悪心及び嘔吐の発現リスクを軽減するために、本剤は夕食時に食事と共に服用することが推奨される。
- ・ 投与開始後8週間は予防的に制吐剤 (例：オンダンセトロン、ジメンヒドリナート、ムスカリン受容体拮抗薬) を使用することが強く推奨される。ジメンヒドリナート、ムスカリン受容体拮抗薬等を使用する場合は眠気、その他の神経学的副作用を最小限にするために夜に投与する。なお、制吐剤の選択、投与期間及び使用方法については、各薬剤の添付文書並びに関連法規・規制に従うこと。
- ・ 本剤投与開始後8週間の間に臨床的に問題となる悪心・嘔吐が認められない場合は、予防投与の中止を検討する。

【下痢】

- ・ 被験者には投与開始前に、自宅でロペラミドを使用できるようにし、下痢の管理に関する指示 (治験実施医療機関への連絡時期を含む) を与える。
- ・ 下痢が発現しない場合、ロペラミドを予防薬として投与しないこと。
- ・ 下痢の発現時に、各治験実施医療機関の手順に従いロペラミドを投与する。ロペラミドの使用時には、ロペラミドの添付文書の記載を確認し、患者の症状や状態に応じて投与量を調整することを検討する。
- ・ 食事の調整を行う (十分な水分補給、乳糖含有食品及びアルコールの摂取を避ける、米、バナナ、パンなどの少量の食事など)。
- ・ Grade 3以上の下痢が持続する場合は入院が必要な場合があること。
- ・ 悪心、嘔吐及び下痢の管理については、各サイクル (28日間) のDay1の来院時、最初の3サイクルのDay15の来院時、及びサイクル1のDay8の連絡により評価する (電話連絡も可能とする)。

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における消化管毒性 (悪心、嘔吐、下痢等) の発現状況は以下のとおりでした。

		全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 (日) 中央値 (最小, 最大)
海外第III相試験 (EFC12153試験) n=96	下痢	68 (70.8)	5 (5.2)	30 (1,579)
	悪心	64 (66.7)	0	
	嘔吐	44 (45.8)	3 (3.1)	
海外第II相試験 (ARD12181試験) n=97	下痢	60 (61.9)	4 (4.1)	27.5 (1,552)
	悪心	54 (55.7)	0	
	嘔吐	40 (41.2)	0	
海外第III相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	下痢	62 (46.3)	2 (1.5)	56 (1,810)
	悪心	54 (40.3)	2 (1.5)	
	嘔吐	25 (18.7)	0	
国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	下痢	15 (53.6)	1 (3.6)	134 (1,687)
	悪心	8 (28.6)	0	
	嘔吐	6 (21.4)	0	

4. 注意を要する副作用とその対策

(2) 骨髄抑制

- 骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症、貧血等)があらわれることがあります。
- 本剤は造血に重要なJAK2を阻害するため、MF患者において血小板減少症や貧血を引き起こしやすいことが知られています。
- 本剤の臨床試験において骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症、貧血等)が高頻度に認められています。(発現状況参照)
- 定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症、貧血)の発現状況は以下のとおりでした。

		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	好中球減少症	8(8.3)	6(6.3)	85(-14,561)
	血小板減少症	18(18.8)	13(13.5)	
	貧血	54(56.3)	44(45.8)	
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	好中球減少症	2(2.1)	2(2.1)	47(-22,551)
	血小板減少症	29(29.9)	23(23.7)	
	貧血	47(48.5)	37(38.1)	
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	好中球減少症	9(6.7)	4(3.0)	42(1,333)
	血小板減少症	48(35.8)	36(26.9)	
	貧血	61(45.5)	44(32.8)	
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	好中球減少症	5(17.9)	2(7.1)	113.5(27,672)
	血小板減少症	10(35.7)	4(14.3)	
	貧血	18(64.3)	16(57.1)	

発現時期

血小板減少症及び貧血の発現時期はサイクル2で発現した被験者が最も多く、サイクル3で減少し、サイクル4以降は4例以下でした。Grade 3の貧血の75%は投与開始から3ヵ月以内に発現していました。

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上の骨髄抑制を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

(3) 感染症

- ウイルス再活性化を含む感染症があらわれることがあります。
- 血液検査で白血球数や好中球数を確認するなど、感染症の発現や増悪に注意してください。
- 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、適切な処置を実施してください。
- 感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症をコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における感染症の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	50(52.1)	7(7.3)	185(3,515)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	51(52.6)	8(8.2)	83(1,470)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	59(44.0)	19(14.2)	116(2,923)
国内第I/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	18(64.3)	3(10.7)	236(8,634)

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上の感染症を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

【参考】

国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)PhaseⅡパートでは、以下の除外基準が適用されました。(抜粋)

- 好中球絶対数(ANC)が $1.0 \times 10^9/L$ 未満の場合
- 白血球数(WBC)が $100 \times 10^9/L$ 未満の場合
- 血清検査でB型肝炎ウイルス(HBV)陽性であり、活動性のウイルス感染が認められる患者(以下を除く)
 - ・ B型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)は陰性であるがHBコア抗体(HBcAb)が陽性、又はHBsAbが陽性の患者のうち、HBVウイルスのDNAが陰性の場合
 - ・ HBsAg陽性であるが、標準的プラクティスに基づき、HBVの再活性化を予防するために適切な抗ウイルス治療が行われていた又は考慮されており、本剤投与開始前6ヵ月以上ウイルスDNAが検出されない患者
 - ・ B型肝炎ウイルスワクチン接種が原因で血清反応陽性となった患者
- 血清検査でC型肝炎ウイルス(HCV)陽性かつ活動性のウイルス感染を有する患者(以下を除く)
 - ・ 本剤投与開始前6ヵ月以上HCVウイルスのRNAが検出されないC型肝炎患者
- ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)感染のエビデンスがある患者
- 重篤な活動性感染症を有する患者

4. 注意を要する副作用とその対策

(4) 肝機能障害

- AST、ALT増加を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行ってください。
- 異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 本剤は主にCYP3A経路を介して肝臓で代謝されます。
- 強いCYP3A阻害剤との臨床薬物相互作用試験を実施した結果、本剤の曝露量が上昇しました。
- ラット及びイヌにおける非臨床反復投与毒性試験では、肝臓に胆管上皮の肥大及び増殖が認められ、肝臓が毒性の標的器官であることが示されています。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における肝機能障害の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	16(16.7)	4(4.2)	113(1,477)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	14(14.4)	9(9.3)	71(1,435)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	25(18.7)	12(9.0)	57(1,638)
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	5(17.9)	2(7.1)	71(43,286)

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上のALT、AST、ビリルビンの増加を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

肝機能検査値が回復するまで、週1回のモニタリングを行ってください。

本剤の投与を再開した場合、少なくともその後の3サイクルは2週間ごとに肝機能検査を実施してください。

【参考】

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)PhaseⅡパートでは、以下の除外基準が適用されました(抜粋)

- AST又はALTが正常値上限の3倍を超える場合
- 総ビリルビンが正常値上限の1.5倍を超える場合。但し、総ビリルビンが正常値上限の1.5~3倍且つ直接ビリルビン分画が総ビリルビンの25%未満の場合を除く。

(5)ぶどう膜炎

- 眼痛、充血、羞明、飛蚊症、視力低下等を伴うぶどう膜炎があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前にぶどう膜炎の発現リスクについて患者に説明するとともに、症状があらわれた場合には速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- 異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群におけるぶどう膜炎の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	5(3.7)	599(296,1017)
国内第I/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	5(17.9)	544(244,701)

海外第Ⅲ相試験(EFC12153試験)において、ぶどう膜炎は認められませんでした。

海外第Ⅱ相試験(ARD12181試験)において、Grade 2以下のぶどう膜炎が1例(虹彩毛様体炎)に認められました。

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上のぶどう膜炎を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬・減量又は投与を中止してください。ぶどう膜炎は本剤投与期間の後期(遅発性)に認められました。また、アジア人等特定の民族集団で発現リスクが高い可能性があるため、特別な注意を払い、慎重にモニタリングしてください。ぶどう膜炎が疑われる症状があらわれた場合には、早めに眼科専門医に相談してください。

4. 注意を要する副作用とその対策

(6) 出血

- 本剤は造血に重要なJAK2を阻害するため、MF患者において血小板減少症を引き起こしやすいことが知られています。本剤の臨床試験では血小板減少が高頻度に認められており、注意が必要です。
- 定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 臨床試験では血小板減少を伴わない出血が認められており、本剤投与時には血小板減少の有無にかかわらず出血が発現する可能性があり注意が必要です。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における出血の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	29(30.2)	4(4.2)	113(1,604)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	26(26.8)	6(6.2)	85(1,418)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	25(18.7)	8(6.0)	111(1,587)
国内第I/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	4(14.3)	1(3.6)	394(36,613)

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上の出血、出血を伴うGrade 3以上の血小板数減少を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

【参考】

国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)PhaseⅡパートでは、以下の除外基準が適用されました(抜粋)

- (血小板輸血なしで)血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の場合
- 150mg/日を超える用量のアスピリンを投与中の場合

(7) 膵炎

- アミラーゼ、リパーゼの増加があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に検査を行ってください。
- 異常が認められた場合は休薬、減量、投与中止など、適切な処置を行ってください。
- Grade 3/4のリパーゼ増加は海外第I相試験(TED12037試験)の高用量(680mg 及び800mg)^{注1)}投与時に認められた用量制限毒性でした。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

発現状況

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における膵炎(膵酵素上昇を含む)の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第III相試験 (EFC12153試験) n=96	12(12.5)	6(6.3)	179.5(14,419)
海外第II相試験 (ARD12181試験) n=97	13(13.4)	10(10.3)	72.5(1,281))
海外第III相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	1(0.7)	0	43(43,43)
国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	1(3.6)	1(3.6)	337(302,394)

対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

Grade 3以上のアミラーゼ、リパーゼの上昇や膵炎を認めた場合は電子添文の基準(p.11)に従い、休薬、減量又は投与を中止してください。

【参考】

国内第I/II相試験(FEDR-MF-003試験)PhaseIIパートでは、以下の除外基準が適用されました(抜粋)

- 血清アミラーゼ又はリパーゼが正常値上限の1.5倍を超える場合

4. 注意を要する副作用とその対策

(8) その他の副作用

■心血管系事象

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における心血管系事象に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	10(10.4)	10(10.4)	71.5(8,354)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	4(4.1)	3(3.1)	9(9,130)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	17(12.7)	12(9.0)	85(12,671)
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	1(3.6)	1(3.6)	235(235,235)

海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)における本剤400mg投与群134例で認められた心血管系事象に関連する有害事象の内訳は、心不全6例(4.5%)、うっ血性心不全3例(2.2%)、大動脈瘤、駆出率減少各2例(1.5%)、心筋症、脳出血、右室機能不全、右室不全、ストレス心筋症各1例(0.7%)でした。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)では本剤400mg投与群28例中、心不全を1例(3.6%)に認めました。

対処法

- ・患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。必要に応じて循環器専門医へのコンサルトも考慮してください。

【参考】

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)PhaseⅡパートでは、以下の除外基準が適用されました(抜粋)

- コントロール不良のうっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会の分類でⅢ又はⅣ)を有する場合

■二次性悪性腫瘍

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) n=96	7(7.3)	6(6.3)	372(196,539)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	6(6.2)	3(3.1)	97(43,369)

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	11(8.2)	5(3.7)	141(28,750)
国内第I/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28	3(10.7)	2(7.1)	217(146,316)

海外第Ⅲ相試験(EFC12153試験)における本剤400mg投与群96例で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の内訳は急性骨髄性白血病2例(2.1%)、急性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、骨髄線維症、前立腺癌各1例(1.0%)でした。

海外第Ⅱ相試験(ARD12181試験)における本剤400mg投与群97例で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の内訳は急性骨髄性白血病、膵管内乳頭粘液性腫瘍、脂肪腫、メラノサイト性母斑、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、急性骨髄性白血病への転化各1例(1.0%)でした。

海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)における本剤400mg投与群134例で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の内訳は扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌各4例(3.0%)、胃腺癌、結腸腺癌、良性腺腫、基底細胞癌、悪性黒色腫、陰茎癌、腎新生物、急性骨髄性白血病への転化各1例(0.7%)でした。

国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)における本剤400mg投与群28例で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象の内訳は癌疼痛、前立腺癌、舌新生物各1例(3.6%)でした。

対処法

- ・患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。必要に応じて、がん専門医による治療も考慮してください。

■間質性肺疾患

本剤の臨床試験において、本剤400mg投与群における間質性肺疾患に関連する有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期(日) 中央値(最小, 最大)
海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) n=97	1(1.0)	0	155(155,155)
海外第Ⅲ相試験 (FEDR-MF-002試験) n=134	2(1.5)	1(0.7)	71(1,141)

海外第Ⅱ相試験(ARD12181試験)における本剤400mg投与群97例で認められた間質性肺疾患に関連する有害事象の内訳は、肺臓炎1例でした。

海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)における本剤400mg投与群134例で認められた間質性肺疾患に関連する有害事象の内訳は、器質性肺炎、肺臓炎各1例(0.7%)でした。

海外第Ⅲ相試験(EFC12153試験)及び国内第I/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)では間質性肺疾患に関連する有害事象は認められませんでした。

対処法

- ・胸部X線検査等を行うなど患者の状態を十分に観察してください。異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。必要に応じて呼吸器専門医へのコンサルトも考慮してください。

4. 注意を要する副作用とその対策

■ 比較的良好に見られる有害事象 (5%以上)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28 n(%)	海外第III相試験 (EFC12153試験) n=96 n(%)	海外第II相試験 (ARD12181試験) n=97 n(%)
胃腸障害	21 (75.0)	88 (91.7)	81 (83.5)
下痢	15 (53.6)	63 (65.6)	60 (61.9)
悪心	8 (28.6)	59 (61.5)	54 (55.7)
嘔吐	6 (21.4)	37 (38.5)	40 (41.2)
腹痛	—	12 (12.5)	12 (12.4)
便秘	5 (17.9)	9 (9.4)	20 (20.6)
上腹部痛	—	7 (7.3)	5 (5.2)
消化不良	—	5 (5.2)	5 (5.2)
腹部不快感	2 (7.1)	—	—
血液およびリンパ系障害	21 (75.0)	44 (45.8)	58 (59.8)
貧血	18 (64.3)	38 (39.6)	47 (48.5)
血小板減少症	9 (32.1)	10 (10.4)	26 (26.8)
好中球減少症	5 (17.9)	—	—
リンパ球減少症	3 (10.7)	—	—
白血球減少症	2 (7.1)	—	—
感染症および寄生虫症	18 (64.3)	32 (33.3)	51 (52.6)
尿路感染	—	6 (6.3)	12 (12.4)
上咽頭炎	6 (21.4)	—	—
COVID-19	6 (21.4)	—	—
肺炎	4 (14.3)	—	5 (5.2)
膀胱炎	2 (7.1)	—	—
蜂巣炎	2 (7.1)	—	—
上気道感染	—	5 (5.2)	6 (6.2)
気管支炎	—	—	6 (6.2)
気道感染	—	—	5 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	13 (46.4)	24 (25.0)	33 (34.0)
皮膚乾燥	5 (17.9)	—	—
そう痒症	—	—	17 (17.5)
爪の障害	2 (7.1)	—	—
過角化	2 (7.1)	—	—
寝汗	—	—	6 (6.2)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28 n(%)	海外第III相試験 (EFC12153試験) n=96 n(%)	海外第II相試験 (ARD12181試験) n=97 n(%)
腎および尿路障害	12(42.9)	15(15.6)	12(12.4)
腎機能障害	7(25.0)	—	—
排尿困難	—	6(6.3)	—
慢性腎臓病	2(7.1)	—	—
代謝および栄養障害	10(35.7)	21(21.9)	25(25.8)
腫瘍崩壊症候群	4(14.3)	—	—
食欲減退	2(7.1)	—	9(9.3)
高カリウム血症	3(10.7)	6(6.3)	—
高尿酸血症	2(7.1)	7(7.3)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	10(35.7)	28(29.2)	46(47.4)
末梢性浮腫	5(17.9)	9(9.4)	6(6.2)
疲労	—	12(12.5)	15(15.5)
発熱	4(14.3)	—	11(11.3)
無力症	—	8(8.3)	11(11.3)
疼痛	—	—	5(5.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(35.7)	24(25.0)	34(35.1)
咳嗽	2(7.1)	8(8.3)	13(13.4)
口腔咽頭痛	3(10.7)	—	5(5.2)
呼吸困難	—	6(6.3)	12(12.4)
鼻出血	—	—	8(8.2)
臨床検査	9(32.1)	39(40.6)	40(41.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	3(10.7)	—	—
血中クレアチニン増加	—	10(10.4)	8(8.2)
ALT増加	2(7.1)	9(9.4)	6(6.2)
体重増加	—	9(9.4)	—
体重減少	—	—	9(9.3)
リパーゼ増加	—	5(5.2)	7(7.2)
血中ビリルビン増加	2(7.1)	—	—
糸球体濾過率減少	2(7.1)	—	—
AST増加	—	5(5.2)	6(6.2)
血中アルカリフォスファターゼ増加	—	5(5.2)	—

4. 注意を要する副作用とその対策

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003試験) n=28 n(%)	海外第III相試験 (EFC12153試験) n=96 n(%)	海外第II相試験 (ARD12181試験) n=97 n(%)
筋骨格系および結合組織障害	8(28.6)	32(33.3)	31(32.0)
関節痛	2(7.1)	—	7(7.2)
筋痙攣	2(7.1)	11(11.5)	7(7.2)
四肢痛	—	10(10.4)	6(6.2)
骨痛	—	8(8.3)	7(7.2)
筋肉痛	—	—	6(6.2)
背部痛	—	—	5(5.2)
神経系障害	8(28.6)	25(26.0)	35(36.1)
味覚不全	4(14.3)	—	—
頭痛	—	9(9.4)	13(13.4)
浮動性めまい	—	8(8.3)	11(11.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2(7.1)	—	—
傷害、中毒および処置合併症	3(10.7)	16(16.7)	20(20.6)
転倒	—	—	6(6.2)
挫傷	—	—	5(5.2)
心臓障害	—	12(12.5)	16(16.5)
心不全	—	6(6.3)	—
社会環境	—	5(5.2)	8(8.2)
血液製剤輸血必需者	—	5(5.2)	8(8.2)
眼障害	2(7.1)	5(5.2)	10(10.3)
眼瞼炎	2(7.1)	—	—

FEDR-MF-003試験：MedDRA(ver26.1)、Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ver5.0)

EFC12153試験/ARD12181試験：MedDRA(ver20.1)、Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ver4.03)

5. Q&A

Q1. 飲み忘れた場合の対応は？

飲み忘れに気が付いた場合は、その日は服用せず、翌日に投与を予定していた時間帯に服用してください。

Q2. 過量投与した場合の対応は？

本剤の臨床開発プログラムで、6例の過量投与が報告されました。いずれの事象もGrade 2以下であり、非重篤でした。このうち1例はGrade 1の腹部不快感を発現しましたが、翌日回復しました。過量投与の影響を検討する試験は実施されておらず、解毒剤は知られていません。

過量投与された場合は、更なる本剤の投与は行わず、臨床的にモニタリングし、必要に応じて支持療法を行ってください。

Q3. 投与期間により発現しやすい副作用はありますか？

胃腸障害に関連する有害事象(下痢、悪心又は嘔吐)は、Cycle 1での発現が最も多く、Cycle 2で減少し、Cycle 3以降はさらに減少しほぼ一定となりました[国内第I/II相試験(FEDR-MF-003試験)、海外第III相試験(EFC12153試験)及び海外第II相試験(ARD12181試験)]。

貧血及び血小板減少症はCycle 2で発現した被験者が最も多く、Cycle 3で減少し、Cycle 4以降さらに減少しほぼ一定となりました[国内第I/II相試験(FEDR-MF-003試験)]。

Grade 3又は4のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の有害事象は、投与開始後早期(Cycle 1又は2)に発現し、その後安定する傾向を示しました[海外第III相試験(EFC12153試験)]。

ぶどう膜炎は遅発性に発現する傾向が認められ、発現時期の中央値は544日[国内第I/II相試験(FEDR-MF-003試験)]、599日[海外第III相試験(FEDR-MF-002試験)]でした。

Q4. 食事の影響はありますか？

健康成人(19例)に本剤500mg^{注1)}を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食摂取後投与における、フェドラチニブのC_{max}の幾何平均値の比はそれぞれ1.12及び0.91、AUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ1.22及び1.19でした(外国人データ)。

注1)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

別添

1. 臨床試験における副作用発現状況

■ 国内第I/II相試験 (FEDR-MF-003 試験) の副作用発現状況 (本剤400mg群の全Gradeで1%以上発現)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤群 (n=28)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
少なくとも1事象の副作用が認められた被験者	27 (96.4)	22 (78.6)
血液およびリンパ系障害	20 (71.4)	17 (60.7)
貧血	17 (60.7)	15 (53.6)
血小板減少症	9 (32.1)	4 (14.3)
好中球減少症	5 (17.9)	2 (7.1)
リンパ球減少症	3 (10.7)	3 (10.7)
白血球減少症	2 (7.1)	0
リンパ球増加症	1 (3.6)	0
胃腸障害	15 (53.6)	1 (3.6)
下痢	9 (32.1)	0
嘔吐	4 (14.3)	0
悪心	4 (14.3)	0
腹部不快感	2 (7.1)	0
口内乾燥	1 (3.6)	0
十二指腸潰瘍	1 (3.6)	1 (3.6)
胃潰瘍	1 (3.6)	1 (3.6)
胃炎	1 (3.6)	0
膵炎	1 (3.6)	0
上部消化管出血	1 (3.6)	1 (3.6)
腎および尿路障害	10 (35.7)	1 (3.6)
腎機能障害	5 (17.9)	0
慢性腎臓病	2 (7.1)	1 (3.6)
頻尿	1 (3.6)	0
腎障害	1 (3.6)	0
腎損傷	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	6 (21.4)	4 (14.3)
腫瘍崩壊症候群	4 (14.3)	4 (14.3)
高カリウム血症	2 (7.1)	0
高尿酸血症	1 (3.6)	0
高リン酸血症	1 (3.6)	0
臨床検査	7 (25.0)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	3 (10.7)	0
ALT増加	2 (7.1)	0

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤群(n=28)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
血中ビリルビン増加	2(7.1)	0
糸球体濾過率減少	2(7.1)	0
アミラーゼ増加	1(3.6)	0
AST増加	1(3.6)	0
血中アルカリフォスファターゼ増加	1(3.6)	0
血中クレアチニン増加	1(3.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.6)	0
血小板数減少	1(3.6)	0
血小板数増加	1(3.6)	0
体重減少	1(3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	4(14.3)	0
爪の障害	2(7.1)	0
紫斑	1(3.6)	0
皮膚乾燥	1(3.6)	0
毛質異常	1(3.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(3.6)	0
神経系障害	5(17.9)	0
味覚不全	4(14.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(10.7)	0
末梢性浮腫	3(10.7)	0
肝胆道系障害	2(7.1)	2(7.1)
胆管炎	1(3.6)	1(3.6)
肝障害	1(3.6)	1(3.6)
筋骨格系および結合組織障害	2(7.1)	0
筋痙攣	2(7.1)	0
心臓障害	1(3.6)	1(3.6)
心不全	1(3.6)	1(3.6)
感染症および寄生虫症	1(3.6)	0
副鼻腔炎	1(3.6)	0

MedDRA(ver26.1)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ver5.0)。

データカットオフ日：2023年10月5日

別添

■ 海外第Ⅲ相試験 (EFC12153 試験) の副作用発現状況 (本剤 400mg 群の全 Grade で 1% 以上発現)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤400mg群 (n=96)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
少なくとも1事象の副作用が認められた被験者	86 (89.6)	48 (50.0)
胃腸障害	79 (82.3)	7 (7.3)
下痢	56 (58.3)	4 (4.2)
悪心	56 (58.3)	0
嘔吐	39 (40.6)	3 (3.1)
腹痛	8 (8.3)	0
便秘	5 (5.2)	1 (1.0)
上腹部痛	4 (4.2)	0
消化不良	3 (3.1)	0
鼓腸	3 (3.1)	0
腹部不快感	2 (2.1)	0
腹部膨満	2 (2.1)	0
口内乾燥	2 (2.1)	0
消化器痛	1 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0
舌炎	1 (1.0)	0
口腔潰瘍	1 (1.0)	0
口腔内不快感	1 (1.0)	0
腭炎	1 (1.0)	1 (1.0)
唾液過剰分泌	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	39 (40.6)	31 (32.3)
貧血	33 (34.4)	26 (27.1)
血小板減少症	12 (12.5)	7 (7.3)
好中球減少症	5 (5.2)	3 (3.1)
リンパ球減少症	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査	32 (33.3)	9 (9.4)
ALT増加	10 (10.4)	2 (2.1)
リパーゼ増加	9 (9.4)	4 (4.2)
血中クレアチニン増加	7 (7.3)	0
アミラーゼ増加	5 (5.2)	2 (2.1)
AST増加	3 (3.1)	1 (1.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	3 (3.1)	0
ヘモグロビン減少	3 (3.1)	1 (1.0)
体重増加	3 (3.1)	0
体重減少	2 (2.1)	0

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤400mg群(n=96)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
血中カリウム増加	1(1.0)	0
心電図QT延長	1(1.0)	0
好中球数減少	1(1.0)	1(1.0)
血小板数減少	1(1.0)	1(1.0)
血小板数増加	1(1.0)	1(1.0)
トランスアミナーゼ増加	1(1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17(17.7)	5(5.2)
疲労	9(9.4)	4(4.2)
無力症	6(6.3)	1(1.0)
寒気	1(1.0)	0
限局性浮腫	1(1.0)	0
末梢性浮腫	1(1.0)	0
疼痛	1(1.0)	0
末梢性腫脹	1(1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	15(15.6)	0
皮膚乾燥	4(4.2)	0
寝汗	3(3.1)	0
脱毛症	2(2.1)	0
発疹	2(2.1)	0
皮下出血	1(1.0)	0
多汗症	1(1.0)	0
爪破損	1(1.0)	0
そう痒症	1(1.0)	0
全身性そう痒症	1(1.0)	0
紫斑	1(1.0)	0
斑状皮疹	1(1.0)	0
斑状丘疹性皮疹	1(1.0)	0
皮膚剥脱	1(1.0)	0
蕁麻疹	1(1.0)	0
神経系障害	14(14.6)	0
頭痛	6(6.3)	0
浮動性めまい	5(5.2)	0
味覚不全	2(2.1)	0
注意力障害	1(1.0)	0
感覚鈍麻	1(1.0)	0

別添

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤400mg群(n=96)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
片頭痛	1(1.0)	0
前兆のある片頭痛	1(1.0)	0
代謝および栄養障害	9(9.4)	4(4.2)
高カリウム血症	5(5.2)	2(2.1)
高尿酸血症	2(2.1)	0
食欲減退	1(1.0)	0
高アマラーゼ血症	1(1.0)	0
高リパーゼ血症	1(1.0)	1(1.0)
高マグネシウム血症	1(1.0)	0
高リン血症	1(1.0)	0
低カルシウム血症	1(1.0)	1(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	8(8.3)	0
筋痙攣	5(5.2)	0
骨痛	2(2.1)	0
変形性関節症	1(1.0)	0
四肢痛	1(1.0)	0
感染症および寄生虫症	5(5.2)	1(1.0)
気管支炎	1(1.0)	0
眼感染症	1(1.0)	0
口腔カンジダ症	1(1.0)	0
咽頭炎	1(1.0)	0
肺炎	1(1.0)	1(1.0)
尿路感染症	1(1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(5.2)	0
呼吸困難	2(2.1)	0
咳嗽	1(1.0)	0
鼻出血	1(1.0)	0
くしゃみ	1(1.0)	0
社会環境	5(5.2)	1(1.0)
血液製剤輸血必需者	5(5.2)	1(1.0)
心臓障害	3(3.1)	2(2.1)
心不全	1(1.0)	1(1.0)
心原性ショック	1(1.0)	1(1.0)
上室性頻脈	1(1.0)	0
腎および尿路障害	3(3.1)	1(1.0)

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤400mg群(n=96)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
急性腎障害	1(1.0)	1(1.0)
排尿困難	1(1.0)	0
頻尿	1(1.0)	0
肝胆道系障害	2(2.1)	2(2.1)
高ビリルビン血症	2(2.1)	2(2.1)
肝炎	1(1.0)	1(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(2.1)	2(2.1)
急性白血病	1(1.0)	1(1.0)
結腸腺癌	1(1.0)	1(1.0)
眼障害	1(1.0)	0
霧視	1(1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1(1.0)	0
挫傷	1(1.0)	0
精神障害	1(1.0)	0
無気力	1(1.0)	0
生殖系および乳房障害	1(1.0)	0
勃起不全	1(1.0)	0
血管障害	1(1.0)	0
ほてり	1(1.0)	0

MedDRA(ver20.1)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ver4.03)。

データカットオフ日：2014年2月18日

別添

■ 海外第Ⅱ相試験 (ARD12181 試験) の副作用発現状況 (本剤群の全Gradeで1%以上発現)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤群 (n=97)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
少なくとも1事象の副作用が認められた被験者	88 (90.7)	50 (51.5)
胃腸障害	72 (74.2)	7 (7.2)
悪心	51 (52.6)	0
下痢	50 (51.5)	4 (4.1)
嘔吐	36 (37.1)	0
腹痛	8 (8.2)	1 (1.0)
便秘	8 (8.2)	0
上腹部痛	4 (4.1)	1 (1.0)
消化不良	3 (3.1)	0
腹部膨満	2 (2.1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.1)	0
歯肉出血	2 (2.1)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	0
口内乾燥	1 (1.0)	0
おくび	1 (1.0)	0
鼓腸	1 (1.0)	0
血便	1 (1.0)	0
口腔知覚不全	1 (1.0)	0
えずき	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	39 (40.2)	29 (29.9)
貧血	29 (29.9)	23 (23.7)
血小板減少症	20 (20.6)	15 (15.5)
白血球減少症	2 (2.1)	1 (1.0)
易出血性	1 (1.0)	0
好中球減少症	1 (1.0)	1 (1.0)
脾腫	1 (1.0)	1 (1.0)
自然血腫	1 (1.0)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査	28 (28.9)	14 (14.4)
血中クレアチニン増加	7 (7.2)	0
リパーゼ増加	5 (5.2)	4 (4.1)
ALT増加	4 (4.1)	3 (3.1)
AST増加	4 (4.1)	1 (1.0)
アミラーゼ増加	3 (3.1)	2 (2.1)
血小板数減少	3 (3.1)	2 (2.1)
体重減少	3 (3.1)	1 (1.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)
リンパ球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)
体重増加	1 (1.0)	0
白血球数増加	1 (1.0)	0
神経系障害	19 (19.6)	2 (2.1)
頭痛	5 (5.2)	0
浮動性めまい	4 (4.1)	0
末梢性ニューロパチー	4 (4.1)	1 (1.0)
味覚不全	3 (3.1)	0

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤群(n=97)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
脳症	1(1.0)	1(1.0)
味覚減退	1(1.0)	0
嗜眠	1(1.0)	0
嗅覚障害	1(1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14(14.4)	1(1.0)
疲労	6(6.2)	0
無力症	3(3.1)	1(1.0)
末梢性浮腫	2(2.1)	0
胸痛	1(1.0)	0
注射部位血腫	1(1.0)	0
末梢性腫脹	1(1.0)	0
発熱	1(1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	12(12.4)	0
そう痒症	5(5.2)	0
全身性そう痒症	2(2.1)	0
皮膚乾燥	1(1.0)	0
紅斑	1(1.0)	0
寝汗	1(1.0)	0
発疹	1(1.0)	0
丘疹状皮疹	1(1.0)	0
そう痒性皮疹	1(1.0)	0
脂漏性皮膚炎	1(1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(10.3)	2(2.1)
呼吸困難	5(5.2)	1(1.0)
咳嗽	2(2.1)	0
鼻出血	2(2.1)	0
胸膜障害	1(1.0)	1(1.0)
胸水	1(1.0)	0
鼻漏	1(1.0)	0
代謝および栄養障害	9(9.3)	6(6.2)
食欲減退	2(2.1)	0
高アマラーゼ血症	2(2.1)	1(1.0)
高リパーゼ血症	2(2.1)	1(1.0)
高尿酸血症	2(2.1)	2(2.1)
腫瘍崩壊症候群	2(2.1)	2(2.1)
高血糖	1(1.0)	0
高カリウム血症	1(1.0)	1(1.0)
低マグネシウム血症	1(1.0)	0
感染症および寄生虫症	8(8.2)	2(2.1)
肺炎	2(2.1)	2(2.1)
口腔内膿瘍	1(1.0)	0
蜂巣炎	1(1.0)	1(1.0)
毛包炎	1(1.0)	0
肺感染	1(1.0)	0
皮膚感染	1(1.0)	0

別添

器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	本剤群(n=97)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
上気道感染	1(1.0)	0
尿路感染	1(1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5(5.2)	0
筋痙攣	3(3.1)	0
骨痛	1(1.0)	0
滑液包炎	1(1.0)	0
四肢痛	1(1.0)	0
社会環境	5(5.2)	2(2.1)
血液製剤輸血必需者	5(5.2)	2(2.1)
腎および尿路障害	4(4.1)	2(2.1)
腎不全	2(2.1)	1(1.0)
急性腎障害	1(1.0)	1(1.0)
慢性腎臓病	1(1.0)	0
眼障害	3(3.1)	1(1.0)
眼そう痒症	1(1.0)	0
虹彩毛様体炎	1(1.0)	0
羞明	1(1.0)	1(1.0)
傷害、中毒および処置合併症	3(3.1)	0
挫傷	2(2.1)	0
手技後血腫	1(1.0)	0
手技後出血	1(1.0)	0
心臓障害	2(2.1)	0
動悸	2(2.1)	0
血管障害	2(2.1)	0
血腫	1(1.0)	0
ほてり	1(1.0)	0
耳および迷路障害	1(1.0)	0
回転性めまい	1(1.0)	0
肝胆道系障害	1(1.0)	0
高トランスアミナーゼ血症	1(1.0)	0
精神障害	1(1.0)	0
不安	1(1.0)	0
生殖系および乳房障害	1(1.0)	0
陰嚢浮腫	1(1.0)	0

MedDRA (ver20.1)

Grade判定は、NCI CTCAE規準に基づく(ver4.03)。

データカットオフ日：2014年2月18日

2. 試験概要

	海外第Ⅲ相製造販売後臨床試験 (FEDR-MF-002試験) ¹⁾	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003試験) ²⁾	海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験) ³⁾	海外第Ⅱ相試験 (ARD12181試験) ⁴⁾
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープンラベル	多施設共同、単群、オープンラベル	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	多施設共同、単群、オープンラベル
実施地域	16カ国(アジアパシフィック、欧州)	日本	24カ国(アジアパシフィック、北米、南米、欧州、アフリカ)	10カ国(北米、欧州)
対象 安全性解析 対象例数	ルキソリチニブによる治療歴のある中間-2又は高リスクの原発性骨髄線維症(PMF)、真性多血症(PV)から移行したMF(post-PV MF)又は本態性血小板血症(ET)から移行したMF(post-ET MF)患者 400mg群134例 BAT ^{注2)} 群67例	ルキソリチニブ未治療又はルキソリチニブ抵抗性若しくは不耐容の中間-1(症候性)、中間-2又は高リスクPMF、post-PV MF又はpost-ET MF患者 300mg群3例(第Ⅰ相パート) 400mg群28例(第Ⅰ相パート3例及び第Ⅱ相パート25例)	ルキソリチニブ未治療の脾腫を伴う中間-2又は高リスクPMF、post-PV MF又はpost-ET MF患者289例 (プラセボ96例、400mg群96例、500mg群97例)	ルキソリチニブ治療歴を有し中間-1(症候性)、中間-2又は高リスクPMF、post-PV MF又はpost-ET MF患者97例
本剤投与量	フェドラチニブは400mg/日を1日1回毎日同じ時間(可能であれば夕食後)に経口投与	フェドラチニブ300又は400mg/日を1日1回毎日同じ時間(可能であれば夕食後)に経口投与	フェドラチニブ400又は500mg/日 ^{注1)} 1日1回食事の1時間前又は2時間後に経口投与	フェドラチニブ400mg/日(500又は600mg/日まで増量可能) ^{注1)} を1日1回空腹時(食事の1時間前又は2時間後)に経口投与
対照薬	BAT ^{注2)}	—	プラセボ	—
併用薬	—	治験担当医師の判断でベストサポートケア(BSC)は併用可	治験担当医師の判断でBSCは併用可	治験担当医師の判断でBSCは併用可
主な選択除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 世界保健機関(WHO)分類2016年版に基づくPMF、又はIWG-MRT判定基準2007年版に基づくpost-ET MF又はpost-PV MFと診断され、最新の病理診断レポートで確認されている患者 動的国際予後判定システム(DIPSS)中間-2リスク又は高リスク MRI/CT測定で脾臓容積が450cm³以上、脾臓サイズが左肋骨下縁5cm以上の触知可能な脾腫がスクリーニング期に認められる ルキソリチニブによる治療歴があり、効果不十分、再発又は不耐容の患者 18歳以上 ECOG PS 0~2 	<ul style="list-style-type: none"> 動的国際予後判定システム(DIPSS)の中間-1リスク(症候性)、中間-2リスク又は高リスクのPMF、post-PV MF又はpost-ET MF患者 ECOG PS 0~2 20歳以上 以下の患者は除外した。 ウェルニッケ脳症等の脳症の既往歴 ウェルニッケ脳症等の脳症の徴候若しくは症状、又はチアミン欠乏症を有する患者 コントロール不良のうつ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度)の既往歴 重篤な活動性感染症を有する患者 血小板数が50×10⁹/L未満の患者 	<ul style="list-style-type: none"> 世界保健機関(WHO)分類2008年版及びIWG-MRT判定基準に基づき、PMF、post-PV MF又はpost-ET MFと診断された患者 modified IWG-MRT判定基準(スクリーニング時、Cervantes,2009に基づく)により定義された、中間-2リスク又は高リスクに分類されたMF 肋骨下縁に5cm以上の触知可能な脾腫が認められる 18歳以上 ECOG PS 0~2 	<ul style="list-style-type: none"> 世界保健機関(WHO)分類2008年版及びIWG-MRT判定基準に基づき、PMF、post-PV MF又はpost-ET MFと診断された患者 PMF又はpost-PV MF若しくはpost-ET MFに対するルキソリチニブによる14日以上の治療歴がある患者 動的国際予後判定システム(DIPSS)の中間-1リスク(症候性)、中間-2リスク又は高リスクに分類されるMF患者 肋骨下縁に5cm以上の脾腫が認められる患者 18歳以上
データカットオフ日	2022年12月27日(中間解析)	2023年10月5日(中間解析)	2014年2月18日(試験中止後の安全性追跡調査最終日)	2014年2月18日(試験中止後の安全性追跡調査最終日)

注1)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注2)BAT：Best available therapy(現状で利用可能な最善の治療)

1)社内資料：海外第Ⅲ相試験(FEDR-MF-002試験)(承認時参考資料、CTD2.7.6.5.2)

2)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.3)

3)社内資料：海外第Ⅲ相試験(EFC12153試験(JAKARTA試験))(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.1)

4)社内資料：海外第Ⅱ相試験(ARD12181試験(JAKARTA2試験))(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.4)

製造販売元

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

東京都港区赤坂4-8-18