

審議結果報告書

令和6年5月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オムジャラ錠100mg、同錠150mg、同錠200mg
[一般名] モメロチニブ塩酸塩水和物
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日

[審議結果]

令和6年5月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] オムジャラ錠 100 mg、同錠 150 mg、同錠 200 mg
 [一般名] モメロチニブ塩酸塩水和物
 [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
 [申請年月日] 令和5年9月8日

令和6年5月7日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
21	表 16、 6 段目	0* ¹ 、8.5、17、51 (QD) 0* ¹ 、8.5 (BID)	0* ¹ 、8.5、17、51 (QD) 0* <u>1</u> 、8.5 (BID)
41	表 37	<u>中央値 (最小値, 最大値)</u>	<u>中央値 (最小値, 最大値)</u> 、*1 : n=18、 *3 : n=8
84	脚注 91	一方、 <u>MOMENTUM</u> 試験では、	一方、 <u>MOMENTUMU</u> 試験では、
85	8~11	<用法・用量に関連する注意> <ul style="list-style-type: none"> 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。 	<用法・用量に関連する注意> -(1) 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。
101	2~3	並びに表 <u>89</u> に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。	並びに表 <u>8989</u> に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

(下線部変更)

以上

審査報告書

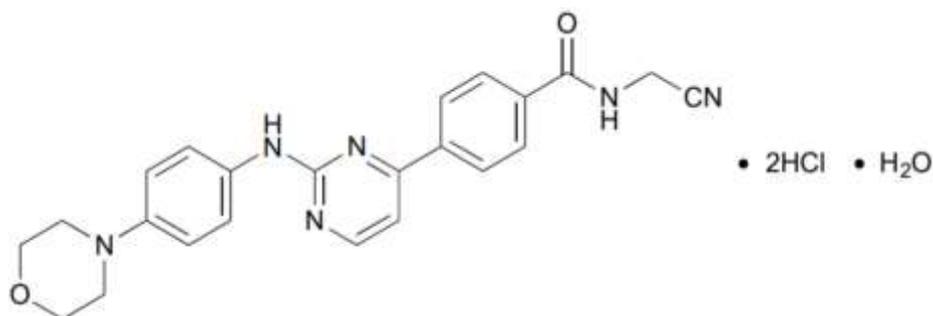
令和6年5月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] オムジャラ錠 100 mg、同錠 150 mg、同錠 200 mg
[一般名] モメロチニブ塩酸塩水和物
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日
[剤形・含量] 1錠中にモメロチニブ塩酸塩水和物 121.94 mg、182.91 mg 又は 243.88 mg (モメロチニブとして 100 mg、150 mg 又は 200 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量： 505.40

化学名：

(日本名) *N*-(シアノメチル)-4-{2-[4-(モルホリン-4-イル)アニリノ]ピリミジン-4-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

(英名) *N*-(Cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨髄線維症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

(修正反映版)

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、悪性腫瘍について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

骨髄線維症

[用法及び用量]

通常、成人にはモメロチニブとして 200 mg 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 4 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オムジャラ錠 100 mg、同錠 150 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] モメロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 8 日
[剤形・含量] 1 錠中にモメロチニブ塩酸塩水和物 121.94 mg、182.91 mg 又は 243.88 mg (モメロチニブとして 100 mg、150 mg 又は 200 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

骨髄線維症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。患者の状態により投与量を 1 日 1 回 150 mg 又は 100 mg に適宜調節する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	43
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	97
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	97

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

MF は、造血幹細胞の異常な産生亢進による骨髄の線維化等が認められる骨髄増殖性腫瘍であり、その原因の一つとして、造血幹細胞における *JAK2* 遺伝子変異等が関与していることが報告されている (J Hematol Oncol 2021;14: 103-21 等)。また、MF では、上記に伴う貧血等が認められ、その原因の一つとして、*ACVR1* を介したシグナル伝達経路の活性化が関与していることが報告されている (Am J Hematol; 2013: 312-6 等)。

本薬は、豪州 Cytopia Research 社により創製された、*JAK1/2* 及び *ACVR1* に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、*JAK1/2* 及び下流のシグナル伝達分子 (*STAT* 等) のリン酸化を阻害すること等により、MF に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、本薬は、*ACVR1* のリガンド (*BMP6*) との相互作用を阻害し、下流のシグナル伝達分子 (*SMAD*) のリン酸化を阻害することで循環血中の鉄濃度を増加させ、造血を促進すると考えられている (Blood Adv 2020; 4: 4282-91)。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Gilead Sciences, Inc 社により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで *JAK* 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験) が 2013 年 12 月から実施された。その後、米国 Sierra Oncology, Inc 社 (現英国 GlaxoSmithKline 社) により、脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで *JAK* 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MOMENTUM 試験) が 2020 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2022 年 6 月及び 11 月に MF に係る承認申請が行われ、米国では 2023 年 9 月に「OJJAARA is indicated for the treatment of intermediate or high-risk myelofibrosis (MF), including primary MF or secondary MF [post-polycythemia vera (PV) and post-essential thrombocythemia (ET)], in adults with anemia.」を効能・効果として承認され、EU では、2024 年 1 月に「Omjjara is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with moderate to severe anaemia who have primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis and who are Janus kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with ruxolitinib.」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 3 月時点において、MF に係る効能・効果にて、30 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、上記の SIMPLIFY-1 試験への患者登録が 2015 年 5 月から開始された。

今般、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は淡黄色～褐色～帯赤褐色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、pH、酸解離定数、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形、粒子径について検討された。原薬には、少なくとも 5 種類の結晶形 (①遊離型、無水物、②一塩酸塩、無水物 (I 型結晶)、③一塩酸塩、無水物 (II 型結晶)、④

二塩酸塩、無水物、⑤二塩酸塩、一水和物) が認められているが、実生産においては二塩酸塩一水和物のみが製造され、安定性試験において結晶形の変化は認められないことが確認されている。

原薬の化学構造は、MS、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、IR、単結晶 X 線構造解析、UV-VIS、及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [redacted]¹⁾、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討、CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
[redacted]	製造方法
結晶形	製造方法、規格及び試験方法
定量法*	製造方法、規格及び試験方法

*: 水分及び塩酸の含量を含む

重要工程として、[redacted] による [redacted]²⁾ の [redacted] 工程、[redacted] の [redacted] 工程及び [redacted] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted] 及び [redacted] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、[redacted] (GC))、水分、強熱残分、塩酸、結晶形、微生物限度、粒子径、定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

1) [redacted]

2) [redacted]

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
30 錠入り	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25°C	60%RH	高密度 ポリエチレ ンボトル*	48 カ月 (1 ロット) 30 カ月 (1 ロット) 24 カ月 (1 ロット)
	加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月
14 錠入り	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25°C	60%RH		6 カ月
	加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

* : 200 mg 錠については 30 錠入り及び 14 錠入りボトルで容器の大きさは異なる

以上より、30 錠入りボトル製剤及び 14 錠入りボトル製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドライン等に基づき、乾燥剤入りの高密度ポリエチレンボトルに包装し、室温保存するときそれぞれ 30 及び 18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は以下の項に示す内容を除き、適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 14 錠入りボトル製剤の有効期間について

申請者は、14 錠入りボトル製剤の 6 カ月時点までの安定性試験成績に加え、以下の点等を踏まえると、14 錠入りボトル製剤の有効期間を 18 カ月とすることは可能と考える旨を説明している。

- 有効成分は加水分解又は酸化により分解するが、下記の分解低減策を講じていること
 - 有効期間にわたって水分に対する十分な保護能が得られるよう、容器に乾燥剤を封入していること
 - 処方に抗酸化剤である没食子酸プロピルを含めていること
- 初期開発ロット³⁾の 14 錠ボトル品及び 30 錠ボトル品を各 3 ロット用いて長期保存試験 (1 ロット : 18 カ月、2 ロット : 24 カ月) を実施した結果、14 錠ボトル品及び 30 錠ボトル品の間で安定性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと
- 初期開発ロットと市販予定製剤の間で、品質及び安定性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、包装形態、製造方法等の差異が安定性プロファイルに及ぼす影響については慎重に評価する必要があると考える。したがって、14 錠入りボトル製剤の有効期間は、当該製剤の基準ロットの最新の長期保存試験成績を踏まえて判断することが適切であり、最終的な判断については、審査報告 (2) に記載する。

³⁾ 基準ロットと比較して、150 mg 錠の形状及び一部ロットの製造工程パラメータが異なる。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 JAK に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト JAK1/2（組換えタンパク）に対する本薬及び M21（ヒトにおける本薬の主要な代謝物、4 参照）の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬及び M21 の K_D 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト JAK1/2（組換えタンパク）に対する本薬及び M21 の結合親和性

JAK	K_D 値 (nmol/L)	
	本薬	M21
JAK1	27, 29	43, 63
JAK2	0.13, 0.14	0.81, 0.77

n=2（個別値）

3.1.2 JAK のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、各種キナーゼ活性に対する本薬の IC_{50} 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 ヒト JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値 (nmol/L)
JAK1	21.0
JAK2	4.32
JAK3	17.1
TYK2	5.03

n=1

3.1.3 JAK シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-17)

ヒト PBMC を用いて、各種リガンド (IL-6、TPO 又は IL-4) 存在下における JAK の下流のシグナル伝達分子 (STAT3、STAT5 又は STAT6) のリン酸化に対する本薬又は M21 の阻害作用が、ECLIA 法又は ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び M21 の EC_{50} 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 各種リガンド存在下における STAT3、STAT5 又は STAT6 のリン酸化に対する本薬又は M21 の阻害作用

STAT	リガンド	JAK	EC_{50} 値 (nmol/L)	
			本薬	M21
STAT3*1	IL-6	JAK1/2	259.3±174.8	689.4±226.9
STAT5*1	TPO	JAK2	59.6±58.9	724.5±584.7
STAT6*2	IL-4	JAK1/3	235.6±158.9	700.4±222.7

平均値±標準偏差、n=6、*1：ECLIA 法が用いられた、*2：ELISA 法が用いられた

ヒト肝癌由来 HepG2 細胞株を用いて、IL-6 存在下における JAK の下流のシグナル伝達分子 (STAT3) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、STAT3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

JAK2 V617F⁴⁾ を発現させたヒト赤芽球性白血病由来 HEL92.1.7 細胞株を用いて、サイトカイン等の非存在下における JAK の下流のシグナル伝達分子 (STAT5) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、STAT5 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

ACD ラット⁵⁾ (5 例/群) を用いて、JAK1/2 の下流のシグナル伝達分子 (STAT3) のリン酸化に対する本薬⁶⁾ の阻害作用が検討された。本薬⁶⁾ 5、10 又は 25 mg/kg が QD で 3 日間経口投与され、最終投与 6 時間後の肝核抽出物を用いてウエスタンブロット法により検討された。その結果、STAT3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.4 ACVR1 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト ACVR1 (組換えタンパク) に対する①本薬及び②M21 の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の K_D 値 (n=2、個別値) は、①6.8、10 及び②36、40 nmol/L であった。

3.1.5 ACVR1 のキナーゼ活性に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-7)

ヒト ACVR1 (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、TR-FRET 法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値 (n=1) は 6.83 nmol/L であった。

3.1.6 ACVR1 シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-17)

HepG2 細胞株を用いて、BMP6 存在下における ACVR1 の下流のシグナル伝達分子 (SMAD1/5/8) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、SMAD1/5/8 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

ACD ラット (5 例/群) を用いて、ACVR1 の下流のシグナル伝達分子 (SMAD1/5/8) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬⁶⁾ 5、10 又は 25 mg/kg が QD で 3 日間経口投与され、最終投与 6 時間後の肝核抽出物を用いてウエスタンブロット法により検討された。その結果、SMAD1/5/8 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.7 HAMP 遺伝子発現に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-13、4.2.1.1-17)

HepG2 細胞株を用いて、BMP6 存在下におけるヘプシジン⁷⁾ をコードする HAMP 遺伝子の発現に対する本薬の阻害作用が qPCR 法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値 (平均値±標準偏差、n=3) は、 652 ± 203 nmol/L であった。

ACD ラット⁵⁾ (5 例/群) を用いて、BMP6 存在下における HAMP 遺伝子の発現に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬⁶⁾ 5、10 又は 25 mg/kg が QD で 3 日間経口投与され、最終投与 6 時間後の肝核抽出物を用いて qPCR 法により検討された。その結果、対照 (精製水、pH1.6) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意なヘプシジン mRNA 発現量の低下が認められた (本薬 5 mg/kg 群 : $p < 0.05$ 、本薬 10 又は 25 mg/kg 群 : $p < 0.001$ 、いずれも Dunnett 検定)。

⁴⁾ JAK2 のコドン 617 のアミノ酸であるバリリン (V) がフェニルアラニン (F) に置換された変異

⁵⁾ PG-APS の腹腔内投与により ACD を誘発させたラット。鉄代謝異常 (血清鉄の低下等) を呈し、赤芽球への鉄流入が低下することにより貧血を発症することが報告されている (Blood 2009; 113: 5277-86)。

⁶⁾ 塩酸塩水和物換算量又は遊離塩基換算量のいずれとしての投与量であるかは不明

⁷⁾ 生体内の鉄輸送体であるフェロポルチンの量を制御するタンパク。ヘプシジンがフェロポルチンに結合すると、フェロポルチンが自己分解を引き起こし、生体内への鉄の供給が停止する (PLoS Comput Biol 2014; 10: e1003421)。

3.1.8 造血に対する作用 (CTD 4.2.1.1-16、4.2.1.1-17)

JAK2 V617F 変異を導入した MPN モデルマウス⁸⁾ (12 例/群) を用いて、赤血球数、脾臓重量等に対する本薬の作用が検討された。本薬の初回投与日を試験開始日 (第 1 日) とし、本薬⁶⁾ 25 又は 50 mg/kg が BID で 49 日間経口投与され、第 50 日目において、対照⁹⁾ 群と比較して、赤血球数、脾臓重量等について、それぞれ以下の結果等が得られた。

- すべての本薬群で、網状赤血球数の統計学的に有意な減少が認められた (本薬 25 mg/kg 群: $p=0.007$ 、本薬 50 mg/kg 群: $p=0.02$ 、Student's *t* 検定)。
- すべての本薬群で、脾臓重量の統計学的に有意な減少が認められた (いずれも $p<0.05$ 、Student's *t* 検定)。
- 本薬 25 及び 50 mg/kg 群で、脾臓における CD71 陽性画分 (初期赤血球前駆細胞) の統計学的に有意な減少が認められた (いずれも $p<0.05$ 、Student's *t* 検定)。また、本薬 50 mg/kg 群で、骨髄における Ter119 陽性画分 (成熟赤血球前駆細胞) 及び Lineage 陰性、KIT 陽性かつ CD34 陽性画分 (前駆細胞) の統計学的に有意な増加が認められた (いずれも $p<0.05$ 、Student's *t* 検定)。

ACD ラット (5 例/群) を用いて、本薬の血清中パラメータ (鉄及びヘプシジン) に対する本薬の作用が検討された。本薬⁶⁾ 5、10 又は 25 mg/kg が QD で 3 日間経口投与された。その結果、本薬の用量依存的な血清鉄の増加及び血清ヘプシジン量の減少が認められた。

また、ACD ラットを用いて、本薬⁶⁾ 25 mg/kg を 7、14 及び 21 日間経口投与した検討においても、上記と同様に血清ヘプシジン量の減少が認められた。

3.1.9 サイトカインシグナル伝達に対する阻害作用

3.1.9.1 転写因子 (NF- κ B) シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-14)

NF- κ B 活性依存的にルシフェラーゼを発現するヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、サイトカイン産生に関わる NF- κ B に対する本薬の阻害作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 ($n=1$) は、600 nmol/L であった。

NF- κ B の上流のシグナル伝達分子であるヒト IKK α 、 β 若しくは ϵ 又は IRAK1 (組換えタンパク) に対する本薬の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 8 のとおりであった。

表 8 IKK α 、 β 若しくは ϵ 又は IRAK1 に対する本薬の結合親和性

	K _D 値 (nmol/L)
IKK α	0.86、0.61
IKK β	2、1.8
IKK ϵ	42、26
IRAK1	7.4、8

$n=2$ (個別値)

⁸⁾ JAK2 V617F 変異を導入した骨髄由来細胞株を移植したマウス。JAK シグナル伝達経路の活性化により、生後より多血、白血球増多等を呈し、経過とともに骨髄の線維化、貧血、脾腫等が惹起されることが報告されている (Blood 2010; 115: 5232-5240、Cancer Res 2006; 66: 11156-65 等)。

⁹⁾ 0.1~0.14 mol/L Captisol 含有 NMP 溶液

3.1.9.2 サイトカイン産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-16, 4.2.1.1-17)

JAK2 V617F 変異を導入した MPN モデルマウス (12 例/群) を用いて、サイトカイン (IL-17、IL-3、IP-10 等) に対する本薬の作用が検討された。本薬の初回投与日を試験開始日 (第 1 日) とし、本薬⁶⁾ 25 又は 50 mg/kg が BID で 49 日間経口投与された。第 50 日目において、対照⁹⁾ 群と比較して、本薬 50 mg/kg 群で、血漿におけるサイトカイン (IL-17、IL-3 及び IP-10) 量の統計学的に有意な減少が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、Student's t 検定)。

ACD ラット (5 例/群) を用いて、本薬のサイトカインシグナル伝達に対する本薬の作用が検討された。本薬⁶⁾ 5、10 又は 25 mg/kg が QD で 3 日間経口投与された。その結果、脾臓における IL-6 mRNA 発現量の低下が認められた。

3.1.10 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.10.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-11)

マウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株、TEL-JAK2 融合タンパク¹⁰⁾ 又は TEL-JAK3 融合タンパク¹¹⁾ を発現させた Ba/F3 細胞株及び JAK2 V617F 変異を発現させた HEL92.1.7 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	変異	n	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
Ba/F3 細胞株	マウス pro-B 細胞	—	19	1.430 ± 0.1892
		TEL-JAK2 融合タンパク	20	0.798 ± 0.05314
		TEL-JAK3 融合タンパク	20	2.425 ± 0.1724
HEL92.1.7 細胞株	ヒト赤芽球性白血病	JAK2 V617F 変異	15	1.805 ± 0.1088

平均値 ± 標準誤差

3 例の正常骨髄細胞を用いて、赤芽球系前駆細胞及び骨髄芽球系前駆細胞に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、赤芽球系前駆細胞及び骨髄芽球系前駆細胞に対する本薬の IC₅₀ 値 (平均値 ± 標準偏差、n=3) は、それぞれ 1.08 ± 0.16 及び 1.06 ± 0.24 μmol/L であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体、イオンチャネル及びトランスポーター等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1, 4.2.1.2-2, 4.2.1.2-3)

①42 種類の酵素、②30 種類の受容体並びに③6 種類の血管作動性受容体及びカルシウムチャネルに対する本薬 10 μmol/L の阻害作用が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、①において、50%以上の阻害率が認められた酵素は、CAMK2D、CAMK4、HIPK2、PKD2、FGFR1、FGFR2、STK17A、IKK1、PHKG2、UGT1A1 及び PDE4 であった。また、②及び③において、50%以上の阻害率が認められた受容体等はなかった。

ヒト結腸・直腸癌由来 Caco-2 細胞株及び THTR1 又は 2 を過剰発現させた HEK293 細胞株を用いて、チアミン輸送¹²⁾ に対する本薬の阻害作用が放射線標識したチアミンの取込み量を指標に検討された。そ

¹⁰⁾ TEL 遺伝子のエクソン 5 と JAK2 遺伝子のエクソン 19 が融合

¹¹⁾ TEL 遺伝子のエクソン 5 と JAK3 遺伝子のエクソン 18 が融合

¹²⁾ JAK2 阻害剤である fedratinib (本邦未承認) の臨床試験において認められたウェルニッケ脳症の機序として、チアミンの輸送体である THTR の阻害が推測されている (Drug Metab Dispos 2017; 45: 76-85)。

の結果、Caco-2 細胞株及び THTR1 又は 2 を過剰発現させた HEK293 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、いずれも 30.0 μmol/L 超 (n=3) であった。

申請者は、上記の CAMK2D、CAMK4、HIPK2、PKD2、FGFR1、FGFR2、STK17A、IKK1、PHKG2、UGT1A1 及び PDE4 に対する阻害作用について、本薬 10 μmol/L は、本薬の臨床推奨用量 (200 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (0.22 μmol/L)¹³⁾ を上回る値であったこと等から、本薬の臨床使用時に、当該酵素に対する本薬の阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (8 例/群) に本薬 0、25、75 及び 250 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 75 及び 250 mg/kg 群で体温の低下が認められた。

申請者は、上記の所見が認められた際のラットの血漿中非結合形本薬の C_{max} (307 ng/mL) は、臨床での推奨用量 (200 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (90.5 ng/mL)¹³⁾ を上回る値であったこと等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERGを導入したHEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.001、0.01、0.1、1及び10 μmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬のIC₅₀値は10 μmol/L超であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

イヌ (4 例/群) に本薬 0、5、30 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図 (PR、RR、QT、QTc 及び QRS 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 30 及び 100 mg/kg 投与により、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧及び平均動脈圧が用量依存的に低下した。また、本薬 100 mg/kg 投与により、心拍数の増加、並びに PR 間隔、RR 間隔及び QT 間隔の短縮が認められた。

申請者は、上記の所見が認められた際のイヌの血漿中非結合形本薬の C_{max} (272 ng/mL) は、臨床での推奨用量 (200 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (90.5 ng/mL) を上回る値であったこと等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

ラット (8 例/群) に本薬 0、25、75 及び 250 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、一回換気量、分時換気量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹³⁾ 海外第 I 相試験 (0108 試験) において、日本人の健康成人に本薬 200 mg を単回経口投与した際の本薬の C_{max} (1,006.0 ng/mL) (6.2.2.1 参照) 及び血漿タンパク非結合分率 (0.09) に基づき算出された。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及びMFに対する有効性について、以下のように説明している。

MF患者の約50%でJAK2のV617F変異が認められており、MFにおいて、JAK2遺伝子の変異等によりJAK-STAT経路が活性化していることが報告されている(J Hematol Oncol 2021;14: 103)。JAK2遺伝子変異が生じると、下流のシグナル伝達分子(STAT等)のリン酸化を介してJAKシグナル伝達経路が恒常的に活性化することにより、造血幹細胞の異常増殖が起こり、骨髄の線維化等が生じることが報告されている(Am J Hematol 2021; 96: 145-62、Blood 2009; 113: 2895-901等)。また、MFでは、ACVR1を介したシグナル伝達経路の活性化により、ヘプシジン産生が亢進している。ヘプシジンの血中濃度が増加すると、循環血中の鉄濃度が減少し、MFの約40%で貧血を生じることが報告されている(Am J Hematol; 2013: 312-6、PLoS Comput Biol 2014; 10: e1003421)。

本薬は、JAK1/2及びその下流のシグナル伝達分子(STAT等)のリン酸化を阻害することにより(3.1.2及び3.1.3参照)、MFにおける細胞増殖を抑制すると考えられる(3.1.10参照)。また、本薬は、本邦で承認されているJAK1/2阻害剤であるRUXと異なり、ACVR1と結合することでACVR1とリガンド(BMP6)との相互作用を阻害し(3.1.5参照)、下流のシグナル伝達分子(SMAD)のリン酸化を阻害する(3.1.6参照)。SMADの標的遺伝子(HAMP遺伝子)の転写活性が阻害され、ヘプシジンの産生が抑制されることで(3.1.7参照)、循環血中の鉄濃度を増加させ、造血を促進すると考えられる(Blood Adv 2020; 4: 4282-91)。

ヒトMF由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用等を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、上記の作用機序に加え、下記の点等を考慮すると、本薬はMFに対して有効性を示す可能性はあると考える。

- 本薬は、V617F変異を有するJAK2を発現させたヒト赤芽球性白血病由来HEL92.1.7細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと(3.1.10参照)
- JAK2 V617F変異を導入したMPNモデルマウス、及びACDラットにおいて、本薬による造血作用が認められたこと(3.1.8参照)

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基(無水物)換算量で記載する。

動物における本薬のPKは、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。非臨床試験で使用された分析法及び定量下限は表10のとおりであった。

表 10 非臨床試験で使用された分析法及び定量下限

動物種	測定試料	測定対象	分析法	定量下限
ラット	血漿	本薬	LC-MS/MS 法	1* ¹ 又は0.415* ² ng/mL
		M8 (M21のニトリル加水分解体)		0.447 ng/mL
		M19 (アミド加水分解体)		0.754 ng/mL
		M21 (モルフォリノラクタム体)		0.858 ng/mL
	組織	放射能	定量的全身オートラジオグラフィ法	4,159 ng Eq./g
イヌ	血漿	本薬、M19、M21	LC-MS/MS 法	1.00 ng/mL

*1：単回静脈内及び経口投与試験における定量下限、*2：単回経口投与試験における定量下限

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬（無水物）5 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬（無水物）20 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬（無水物）を経口投与した際の BA は 50.1%であった。

表 11 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
5 mg/kg (静脈内)	13,933±252	—	10,596±936	2.15±0.645	474±40.0	804±57.0
20 mg/kg (経口)	2,990±1,145	1.67±1.15	21,221±5,575	0.894±0.230	983±232	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず

雄性ラットに本薬（無水物）15 mg/kg を単回経口投与し、本薬、M8、M19 及び M21 の血漿中濃度が検討された（表 12）。

表 12 本薬、M8、M19 及び M21 の PK パラメータ（雄性ラット、単回経口投与）

測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
本薬	11,625±3,207	0.75±0.43	107,334±12,866	148,864±50,332
M8	2.0±0.4	0.25±0	7.8±1.7	9.7±1.5
M19	491±168	1.7±0.6	4,729±902	6,391±2,151
M21	64.8±24.0	3.3±2.3	855±225	1,058±415

平均値±標準偏差、n=3

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬（無水物）10、20 及び 50 mg/kg を QD で 39 週間反復経口投与し、本薬、M19 及び M21 の血漿中本薬濃度が検討された（表 13）。本薬、M19 及び M21 の曝露量に明確な性差は認められず、反復投与による明確な影響も認められなかった。

表 13 本薬、M19 及び M21 の PK パラメータ (雌雄イヌ、39 週間反復経口投与)

測定対象	測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	1	10	549±315	727±211	1.0±0	1.0±0	1,850±1,170	2,580±928
		20	789±437	1,030±466	3.2±4.0	1.3±0.5	3,710±1,970 ^{*1}	3,710±2,440
		50	1,440±453	1,540±807	9.0±10.6	1.3±0.5	9,330±5,660	7,370±4,440
	271	10	663±407	571±368	2.0±1.0	1.3±0.5	2,730±841 ^{*1}	1,720±1,250
		20	947±718	930±657	5.7±4.5	1.8±0.4	5,830±2,500 ^{*1}	3,610±2,720
		50	1,730±1,340 ^{*1}	2,050±894	1.8±1.2	3.3±0.9	7,550±7,600 ^{*1}	10,900±5,750
M19	1	10	267±168	465±235	2.5±1.1	6.0±8.1	2,040±1,360	4,070±2,510
		20	443±287	713±462	4.3±3.5	2.7±0.9	4,570±3,370	5,240±3,790
		50	1,120±722	1,090±706	11.0±9.4	4.0±2.0	11,100±7,790	10,200±5,620
	271	10	425±190	422±278	3.3±0.9	1.7±0.5	2,540±939	2,020±1,510
		20	737±412	858±537	6.3±4.1	3.5±1.1	5,670±2,440	4,960±3,500
		50	1,340±751 ^{*1}	2,030±893	3.2±1.0	3.7±0.7	8,540±6,270 ^{*1}	15,900±9,580
M21	1	10	1.33±1.11	2.11±0.497	1.3±0.4	1.2±0.4	9.20 ^{*2}	—
		20	2.59±1.71	2.54±1.70	1.4±0.5	1.2±0.4	—	12.1 ^{*2}
		50	4.24±1.72	2.78±0.933	9.0±10.6	1.7±1.1	37.5、49.8 ^{*3}	—
	271	10	4.84±2.16	5.02±2.77	1.5±0.5	1.0±0	20.1、27.1 ^{*3}	22.9、29.1 ^{*3}
		20	5.61±1.66	4.48±2.27	3.2±4.0	1.7±0.5	26.4±5.98 ^{*4}	21.1±5.26 ^{*5}
		50	6.06±2.43 ^{*1}	5.24±1.77	2.0±1.1	3.0±1.0	72.3 ^{*2}	46.2±9.86 ^{*4}

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、n=6、—: 算出せず、*1: n=5、*2: n=1、*3: n=2、*4: n=3、*5: n=4

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 10 及び 30 µmol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 16.4×10⁻⁶ 及び 30.4×10⁻⁶ cm/秒であった。当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロールの P_{app A→B} は 18.2~38.7×10⁻⁶ cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び雌雄有色ラットに ¹⁴C 標識体 80 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。アルビノラット及び有色ラットのいずれにおいても、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値に達した。血液中放射能の最高値 (アルビノラット及び有色ラットでそれぞれ 18.9 及び 16.2 µg Eq./g) と比較して組織中放射能の最高値が特に高値を示した組織は、アルビノラットでは小腸、食道及び胃 (それぞれ 1,490、1,400 及び 159 µg Eq./g)、有色ラットではブドウ膜、大腸、食道及び小腸 (それぞれ 119、99.9、73.1 及び 71.4 µg Eq./g) であった。有色ラットのブドウ膜及び有色皮膚以外の組織において、放射能濃度は投与 72 時間後までに定量下限未満となったものの、ブドウ膜及び有色皮膚ではそれぞれ投与 336 及び 168 時間後まで放射能が検出された。当該結果から、申請者は、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示されたものの、イヌを用いた反復投与毒性試験において水晶体以外の眼及び皮膚に毒性所見は認められなかった旨 (5.2 参照)、並びに臨床試験において眼及び皮膚に安全性上の特段の懸念は認められなかった旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬、M8、M19 及び M21 (いずれも 2 $\mu\text{mol/mL}$) を 37°C で 3 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬、M8、M19 及び M21 の血漿タンパク結合が検討された。ラット、イヌ及びヒトにおける本薬及び M21 の血漿タンパク非結合率は、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬、M8、M19 及び M21 の血漿タンパク非結合率 (%)

動物種	本薬	M8	M19	M21
ラット	2.5 \pm 0.2	4.8 \pm 0.2	3.6 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1
イヌ	19.2 \pm 0.7	66.6 \pm 3.2	25.3 \pm 0.2	32.5 \pm 3.7
ヒト	19.2 \pm 0.5	38.0 \pm 2.9	12.2 \pm 0.2	14.6 \pm 0.6

平均値 \pm 標準偏差、n=3

4.2.3 血球移行性

ラット及びヒトの血液と本薬 (500 ng/mL) を 37°C で 6 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。ラット及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.0 及び 1.1 であった。以上より、本薬は血球及び血漿へ同程度に分布することが示された、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められたこと (5.5 参照) から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種非選択的阻害剤 (1-アミノベンゾトリアゾール) 及び NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の CL_{int} が検討された。CYP 分子種非選択的阻害剤存在下及び非存在下における本薬の CL_{int} は、それぞれ 2.4 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 未満及び 9.0 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ であった。以上より、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝には主に CYP が関与することが示された、と申請者は説明している。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果に基づき、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与し、CYP による代謝の後に AO により代謝されて M21 が生成することが示された、と申請者は説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 リトナビルとの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと本薬 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートした。CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 存在下において本薬が代謝された一方で、CYP2D6、2E1 及び 3A5 存在下において本薬はほとんど代謝されなかった。
- ヒト肝細胞と本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻

害剤¹⁴⁾、CYP 分子種非選択的阻害剤 (1-アミノベンゾトリアゾール) 及び AO 阻害剤 (ヒドララジン) 存在下において 37°C で 6 時間インキュベートした。本薬の代謝における CYP3A の寄与率は 36.2% であり、CYP1A2、2C8、2C9 及び 2C19 の寄与率はいずれも 19.3% 以下であった。また、M21 の生成における CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A の寄与率は、それぞれ 22.5、22.2、8.4、22.9 及び 24.1% であった。CYP2B6 及び 2D6 の阻害剤存在下において、本薬の代謝及び M21 の生成は阻害されなかった。また、AO 阻害剤存在下において本薬の代謝はほとんど阻害されなかった一方、CYP 分子種非選択的阻害剤及び AO 阻害剤存在下において M21 の生成が阻害された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能の AUC_{48h} に対する割合は 82.4%)。投与 24 時間後までの尿中には主に M8 が検出され (投与放射能に対する割合は 4.76%、以下、同様)、未変化体も検出された (0.143%)。投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出された (17.8%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に M33 (グルタチオン抱合体) が検出された (7.72%)。投与 24 時間後までの尿中には主に M8 が検出され (4.41%)、未変化体も検出された (0.206%)。投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体が検出された (28.2%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 14.1 及び 77.2% であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 16.6、44.3 及び 33.0% であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。本薬の物理化学的性質 (分子量: 505.40、logP 値: 2.28) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

¹⁴⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、チオテパ、モンテルカスト、スルファフェナゾール、ベンジルニルパノール、キニジン及びリトナビルが用いられた。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形の C_{max} (本薬 : $0.104 \mu\text{mol/L}^{15}$ 、M21 : $0.0925 \mu\text{mol/L}^{16}$)、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 ($1,930 \mu\text{mol/L}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による UGT1A1 及び消化管の CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。なお、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.3 ミダゾラム又はロスバスタチンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.04\sim 30 \mu\text{mol/L}^{17}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁸ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は CYP1A2 及び 2B6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 28.7 及び $9.6 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと M21 ($0.1\sim 25 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁹ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する M21 の阻害作用が検討された。検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、M21 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬及び M21 (いずれも $25 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁹ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び M21 の時間依存的阻害作用が検討された。検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬及び M21 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと本薬及び M21 (いずれも $0.025\sim 25 \mu\text{mol/L}$) を、UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の基質²⁰ 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬及び M21 の阻害作用が検討された。本薬は UGT1A1 及び 1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.9 及び $4.2 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、M21 は UGT1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $15.9 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、M21 は明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁵ SIMPLIFY-1 試験において本薬 200 mg を QD で反復経口投与した際の第 2 週目における本薬の C_{max} (479 ng/mL)、並びに GS-US-352-1152 試験及び GS-352-1153 試験の健康成人における本薬の血漿タンパク非結合形分率 (0.0898) から算出した値

¹⁶ SIMPLIFY-2 試験において本薬 200 mg を QD で反復経口投与した際の第 2 週目における M21 の C_{max} (487 ng/mL)、並びに GS-US-352-1152 試験及び GS-352-1153 試験の健康成人における M21 の血漿タンパク非結合形分率 (0.0814) から算出した値

¹⁷ CYP2B6 及び 2C8 の検討は $0.1\sim 25 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹⁸ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ 7-エトキシレゾルフィン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁹ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド (時間依存的阻害作用の検討ではジクロフェナク)、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²⁰ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール、スリンダックスルホン、トリフルオペラジン、ナフトール、プロポフォール及びナロキソンが用いられた。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と本薬及び M21 (0.1~10 µmol/L) を 72 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) 及び UGT1A1 の mRNA 発現量等が検討され、以下の結果が得られた。当該検討結果等に基づき、臨床使用時において、本薬及び M21 による CYP 分子種及び UGT1A1 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬による CYP1A2、2B6 及び 2C19 並びに UGT1A1 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照²¹⁾ の最大 16.7、28.0、184 及び 113%であったものの、本薬による mRNA 発現量の増加に濃度依存性及びヒト肝細胞のドナー間での一貫性は認められなかった。一方、検討された他の CYP 分子種の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。
- M21 による CYP1A2 及び 2C9 並びに UGT1A1 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ陽性対照²¹⁾ の 10.2、133 及び 138%であったものの、M21 による mRNA 発現量の増加に濃度依存性及びヒト肝細胞のドナー間での一貫性は認められなかった。一方、検討された他の CYP 分子種の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬及び M21 は P-gp 及び BCRP の基質であること、並びに本薬及び M21 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された。なお、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 リトナビルとの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 又は BCRP を介した本薬 (10 µmol/L) 及び M21 (いずれも 1 µmol/L) の輸送が検討された。P-gp 発現細胞株における①本薬及び②M21 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン A 10 µmol/L) 存在下及び非存在下でそれぞれ①1.6 及び 5.0、並びに②1.0 及び 8.1 であった。また、BCRP 発現細胞株における①本薬及び②M21 の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143 10 µmol/L) 存在下及び非存在下でそれぞれ①1.5 及び 4.4、並びに②6.3 及び 8.1 であった。なお、トランスポーター非発現細胞株における①本薬及び②M21 の efflux ratio は、それぞれ①1.4 及び②1.8 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を用いて、OATP1B1 又は OATP1B3 を介した本薬及び M21 (いずれも 1 µmol/L) の輸送が検討された。OATP1B1 発現細胞株における本薬及び M21 の取込み速度は、OATP1B1 阻害剤 (リファンピシン、40 µmol/L) 存在下でそれぞれ 25 及び 29%低下した。また、OATP1B3 発現細胞株における本薬及び M21 の取込み速度は、OATP1B3 阻害剤 (リファンピシン、40 µmol/L) 存在下でそれぞれ 29 及び 33%低下した。
- ヒト OCT1 を発現させた CHO 細胞株を用いて、OCT1 を介した¹⁴C 標識体 (1 及び 10 µmol/L) 及び M21 (0.5 及び 5 µmol/L) の輸送が検討された。OCT1 発現細胞株と OCT1 非発現細胞株との間で、¹⁴C 標識体及び M21 の取込みに明確な差異は認められなかった。

²¹⁾ ①CYP1A2 及び UGT1A1、②CYP2B6、並びに③CYP2C9、2C19 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれ①オメプラゾール (50 µmol/L)、②フェノバルビタール (1,000 µmol/L) 及び③リファンピシン (10 µmol/L) が用いられた。

また、以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形の C_{max} (本薬: $0.104 \mu\text{mol/L}$ 、M21: $0.0925 \mu\text{mol/L}$)、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値 ($1,930 \mu\text{mol/L}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。なお、本薬による BCRP の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.3 ミダゾラム又はロスバスタチンとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT3 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾の輸送に対する本薬 ($15 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。いずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- Caco-2 細胞株を用いて、ゲニステイン (25 nmol/L) の輸送に対する本薬 ($0.7\sim 72 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $2.9 \mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²³⁾の輸送に対する M21 ($0.04\sim 10 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。いずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても、M21 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT1、OCT2 又は MATE1 を発現させた CHO 細胞株、及びヒト OAT3 を発現させた Flp-In 293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁴⁾の輸送に対する M21 ($0.01\sim 10 \mu\text{mol/L}$ ²⁵⁾) の阻害作用が検討された。M21 は OATP1B1、OATP1B3 及び MATE1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 8.4 、 8.5 及び $2.4 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、M21 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、タウロコール酸 (1 又は $2 \mu\text{mol/L}$ ²⁶⁾) の輸送に対する本薬 ($15 \mu\text{mol/L}$) 及び M21 ($0.01\sim 10 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。本薬及び M21 は BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、UGT1A1 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された (4.5.1 及び 4.5.3 参照)。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験) 及び海外

²²⁾ ①P-gp、②OATP1B1、③OATP1B3、④OAT1、⑤OAT3 並びに⑥OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①ジゴキシン (100 nmol/L)、②エストラジオール- 17β -D-グルクロニド ($2 \mu\text{mol/L}$)、③コレシストキニン-8 ($10 \mu\text{mol/L}$)、④p-アミノ馬尿酸 ($2 \mu\text{mol/L}$)、⑤エストロン-3-硫酸 (750 nmol/L) 及び⑥メトホルミン ($10 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²³⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれカルセイン AM ($10 \mu\text{mol/L}$) 及びフェオホルビド A ($1 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁴⁾ ①OATP1B1 及び OATP1B3、②OAT1、③OAT3、④OCT1 及び OCT2 並びに⑤MATE1 の基質として、それぞれ①Fluo 3 ($2 \mu\text{mol/L}$)、②p-アミノ馬尿酸 (M19 の検討では $0.4 \mu\text{mol/L}$ 、M21 の検討では $5 \mu\text{mol/L}$)、③エストロン-3-硫酸 ($1 \mu\text{mol/L}$)、④テトラエチルアンモニウム ($3.6 \mu\text{mol/L}$) 及び⑤テトラエチルアンモニウム ($5 \mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁵⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は $0.014\sim 10 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

²⁶⁾ 本薬及び M21 の検討はそれぞれ 1 及び $2 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

第Ⅲ相試験（MOMENTUM 試験）において、本薬と UGT1A1 の基質又は BCRP の阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、上記の薬物動態学的相互作用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、UGT1A1 及び BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の経口経路における単回投与毒性試験が実施された（表 15）。ラット及びイヌにおける概略の致死量は 750 mg/kg 及び 1,000 mg/kg 超と判断された。主な急性症状として、ラットでは振戦、立毛、異常呼吸、瞳孔散大、四肢赤色化及び活動低下、イヌでは流涎、嘔吐、水様便/便色異常及び耳介蒼白化が認められた。

表 15 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見*2	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	0*1、50、250、500、750	<u>死亡例</u> 750：1/3 例（雄）、1/3 例（雌） 振戦、立毛、異常呼吸、瞳孔散大、四肢赤色化、活動低下 <u>生存例</u> ≥500：四肢赤色化、体重・体重増加量低値（雌雄） 750：立毛、四肢蒼白、摂餌量低値（雌雄）、軟便（雄）	750	4.2.3.1-3
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	15、45、90、150、250、500（雌） 250、1,000（雄）	≥250：流涎、嘔吐、水様便/便色異常、耳介蒼白化	>1,000	4.2.3.1-5

*1：注射用水、*2：急性毒性及び急性毒性に関連した所見

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 4、13 及び 26 週間反復投与毒性試験、並びにイヌを用いた 4、13 及び 39 週間反復投与毒性試験が実施された（表 16）。ラット及びイヌに共通した主な異常又は毒性所見として、赤血球系パラメータの低下、白血球系パラメータの低下と関連する脾臓・胸腺・リンパ組織・骨髄の細胞密度低下、精巣精子形成障害、腎臓尿細管変性が認められた。また、ラットで尾部・指神経伝達速度の遅延、消化管・心臓基部に出血、イヌで後囊下白内障が認められた。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験で認められた一般状態及び心電図異常について、発現の程度及び関連する異常又は所見が認められないことから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 5 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与時の投与 26 週目における本薬の AUC_{0-24h} は 33,800 ng・h/mL (雄) 及び 73,110 ng・h/mL (雌) であり、ヒトにおける臨床曝露量²⁷⁾ (AUC_{0-24h}: 3,288 ng・h/mL) の約 10 倍 (雄) 及び約 22 倍であった。イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 20 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与時の投与 271 日目における血中 AUC_{0-24h} は 4,720 ng・h/mL (雌雄合算平均) であり、臨床曝露量の約 1.4 倍であった。また、ヒト主要代謝物である M21 の AUC_{0-24h} は、本薬 50 mg/kg をラットに反復投与時の投与 26 週目において、3,210 ng・h/mL (雄) 及び 2,370 ng・h/mL (雌) であった。

表 16 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	4 週間 + 回復 28 日間	0*1、10、30、100	<p>≥10: 白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・好中球数低値、骨髄リンパ球数低値、脾臓重量低値、腎臓尿細管空胞化 (雌雄)、精巣変性、精巣上体管腔細胞残屑 (雄)、子宮頸部上皮変性 (雌)</p> <p>≥30: 胸腺重量低値、骨髄赤芽細胞数・正赤芽球数高値、骨髄脂肪細胞増加、腸間膜リンパ節出血、大腸出血 (雌雄)、体重・体重増加量低値 (雄)、卵巣嚢胞発生頻度上昇 (雌)</p> <p>100: 摂餌量低値、赤血球数・Hb・ヘマトクリット・網状赤血球数*2 低値、赤血球分布幅・Hb 分布幅・MCHC 高値、血中ビリルビン高値、骨髄ミエロイド数・M/E 比率低値、骨髄正染性赤芽球数・多核正赤芽球・多核正染性赤芽球高値、胸腺小型化、リンパ節暗色化、直腸暗赤色部位、肝臓単核細胞浸潤減少、骨髄細胞枯渇、胸腺・脾臓リンパ濾胞細胞枯渇、顎下腺・腸間膜リンパ節リンパ濾胞細胞枯渇、顎下腺リンパ節出血、胃・小腸出血 (雌雄)、骨髄好中球桿状核球数低値、心臓心基部出血 (雄)、体重・体重増加量低値、骨髄後骨髄球数低値、腎臓暗色化、卵巣暗色化・隆起、卵巣出血 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	—*4	4.2.3.2-8
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	13 週間 + 回復 10 週間	0*1、4.3、17、68	<p>≥4.3: リンパ球数低値、脾臓重量低値、腸間膜リンパ節リンパ洞赤血球数増加/赤血球貪食 (雄)</p> <p>≥17: 好塩基球数低値 (雌雄)、流涎、好酸球数低値 (雄)、リンパ球数低値、脾臓・胸腺重量低値 (雌)</p> <p>68: 体重・摂餌量低値、MCV・MCH 高値、脾臓脈周囲リンパ鞘リンパ濾胞細胞枯渇、胸腺リンパ濾胞細胞枯渇 (雌雄)、赤血球数低値、精巣上体・精巣・胸腺重量低値、精巣上体精子数減少・生殖細胞残屑、精巣精細管胚上皮変性/萎縮 (雄)、流涎、好酸球数低値、腸間膜リンパ節リンパ洞赤血球数増加/赤血球貪食 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	17	4.2.3.2-10
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	26 週間 + 回復 10 週間	0*1、5、15、50	<p><u>死亡例</u></p> <p>50: 1/20 例 (雌)</p> <p><u>生存例</u></p> <p>≥5: 白血球数・リンパ球数・好塩基球数低値、骨髄細胞密度低下、腎臓尿細管・肝臓クッパー細胞色素沈着 (雌雄)、脾臓重量低値 (雄)</p> <p>≥15: 血中無機リン・尿素窒素高値、腎臓尿細管変性/再生性変化、腸間膜リンパ節リンパ洞赤血球数増加/赤血球貪食、脾臓リンパ濾胞辺縁部細胞枯渇 (雌雄)、顎下リンパ節リンパ濾胞細胞枯渇、顎下リンパ節リンパ洞赤血球数増加/赤血球貪食 (雄)、脾臓重量低値 (雌)</p>	5	4.2.3.2-11

²⁷⁾ SIMPLIFY-1 試験において本薬 200 mg を QD で反復経口投与した際の第 2 週目における本薬の血漿中曝露量

				50 : 流涎、体重低値、尾・指神経伝達速度遅延、遠位感覚速度低下、赤血球数・Hb・ヘマトクリット・MCV 低値、網状赤血球数高値、好酸球数低値、血中総ビリルビン高値、GALT・脾臓・胸腺リンパ濾胞リンパ球枯渇、胃腺胃境界部上皮過形成（雌雄）、摂餌量低値、精巢・精巢上体重量低値、精巢・精巢上体小型化、前胃黄褐色巣、精巢上体精子数減少・生殖細胞残屑、脾臓マクロファージ色素沈着増加、精巢精細管胚上皮変性/萎縮（雄）、顎下リンパ節・腸間膜リンパ濾胞細胞枯渇（雌） 回復性あり		
雌雄イヌ (ビーグル)	強制 経口	4 週間 + 回復 28 日間	0*1、5、30、 100	死亡例 100 : 1/5 例（雌） 流涎、頬周囲出血、異常歩行、食欲不振、消瘦、活動低下、体重減少 生存例 ≥5 : 胸腺萎縮（雄） ≥30 : 骨髓細胞密度低下（雄）、胸腺萎縮（雌） 100 : 軟便/液状便、蝕知可能心拍、嗜眠、異常歩行、振戦、消瘦、耳介/口変色、食欲不振、体重減少、胆嚢上皮肥大、肝臓細胞質希薄化、リンパ節胚中心/リンパ濾胞リンパ球枯渇（雌雄）、部分閉眼瞼（雄）、胸腺・脾臓重量低値、脾臓ヘモジデリン増加、骨髓細胞密度低下（雌）	30	4.2.3.2-14
雌雄イヌ (ビーグル)	強制 経口	13 週間 + 回復 6 週間	0*1、8.5、 17、51 (QD) 0*1、8.5 (BID)	≥8.5 (QD) : 心拍数増加*3 (雌雄) 51 (QD) : PR・QT 間隔短縮*3 (雌) 8.5 (BID) : 心拍数増加*3 (雌雄)	51 (QD) 8.5 (BID)	4.2.3.2-15
雌雄イヌ (ビーグル)	強制 経口	39 週間 + 回復 6 週間	0*1、10、 20、50	死亡例 50 : 1/5 例（雄） 嘔吐/吐物、軟便/水様便、食欲低下、体重減少、体脂肪減少、胸腺小型化、骨髓細胞密度低下、GALT・脾臓リンパ濾胞リンパ球枯渇、胸腺リンパ球枯渇、脾臓分泌顆粒減少、体脂肪枯渇 ≥10 : 赤血球数・Hb・ヘマトクリット低値（雄） ≥20 : 赤血球数・Hb・ヘマトクリット低値（雌） 50 : 嘔吐/吐物、流涎、軟便/水様便、体重・体重増加量低値、摂餌量低値、眼球後嚢下白内障、赤血球数分布幅高値、血中無機リン低値、腎臓尿管空胞化（雌雄）、骨髓細胞密度低下、精巢上体生殖細胞残屑、精巢精子細胞/精母細胞変性（雄）	20	4.2.3.2-16

*1 : 酸性化滅菌水 (pH 1.4~1.6)、*2 : 投与 15 日目、*3 : 傾向含む (投与 1 日目)、*4 : 低用量より毒性が認められたため、無毒性量は求められていない

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 17)。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の非代謝活性化下 3 時間処理で核内倍加及び倍数性異常が認められたが 18 時間処理では認められず、ラットを用いた小核試験では陰性であったことから、遺伝毒性を誘発する可能性は低い、と申請者は説明している。

表 17 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+	0*1、0.32、1.6、8、40、200、1,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1

染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9- (3時間)	0*2、0.1、1、5 µg/mL	核内倍加 倍数性異 常	4.2.3.3.1-2
		S9+ (3時間)	0*2、0.1、5、15 µg/mL (1回目) 0*2、0.1、5、12.7 µg/mL (2回目)	陰性	
		S9- (18時間)	0*2、0.01、0.1、1.25 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)、 単回、強制経口、 骨髄	0*3、250、500、1,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-1

*1：酸性化滅菌水 (pH 1.32~1.6)、*2：1% (v/v) 滅菌水含有培地、*3：酸性化滅菌水 (pH 1.6~1.8)

5.4 がん原性試験

001178-T (hemizygous) CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic (rasH2 Tg) マウスを用いた本薬の経口経路における 26 週間がん原性試験が実施された (表 18)。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の上昇は認められなかった。本薬投与に関連した主な非腫瘍性病変として、脾臓・腸間膜リンパ節のリンパ球密度及び骨髄の細胞密度の低下が認められた。以上より、本薬の非発がん量は 100 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週目における本薬の AUC_{0-t} は 90,200 ng・h/mL (雌雄合算平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量の約 27 倍であった。また、本薬 100 mg/kg/日を反復投与した際の投与 26 週目における M21 の AUC_{0-t} は、991 ng・h/mL (雄) 及び 796 ng・h/mL (雌) であった。

表 18 rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD			
					水		溶媒*2		本薬						
					0	0	3	10	30	100					
雌雄 マウス (rasH2 Tg)	強制 経口	26 週間	腫瘍性病変	雄	0	0	1	0	0	0	100	4.2.3.4.2-1			
			悪性リンパ腫	雌	0	0	0	0	0	1					
			胸腺/胸腺腫	雄	0	0	0	0	0	0					
				雌	0	0	0	2	0	0					
			全身の器官・組織*1/血 管肉腫	雄	4	1	1	2	2	1					
				雌	3	3	0	3	6	3					
			全身の器官・組織*1/血 管腫	雄	0	0	0	1	1	0					
				雌	0	0	1	0	0	1					
			腎臓/尿細管細胞腺腫	雄	0	0	0	2	0	0					
				雌	0	0	0	0	0	0					
			増殖性病変	雄	1	1	0	0	0	0					
			胸腺/ 胸腺上皮細胞過形成	雌	3	1	2	2	4	4					
				雄	92	92	100	92	88	96					
			生存率 (%)	雌	100	92	92	96	96	96					
				雄	92	92	100	92	88	96					
			≥3：体重増加量低値 (雌) ≥10：摂餌量低値 (雌) ≥30：体重増加量低値、肝臓・顎下唾液腺単核細胞浸潤頻度低下 (雄) 100：脾臓リンパ球細胞密度減少発生頻度上昇、骨髄細胞密度減少、腸間膜リンパ節リンパ球細胞密度減少 (雌雄)、体重低値、肝臓・顎下唾液腺単核細胞浸潤頻度低下 (雌)												

*1：全身の器官・組織において発生した個体数を合算、*2：酸性化滅菌水 (pH 1.35~1.80)

ラットを用いた本薬及び本薬/M21 の経口経路における 104 週間がん原性試験が実施された(表 19)。本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、15 mg/kg 群において、雄で精巣間細胞腫の発生頻度の上昇、雌で乳癌及び乳腺線維腺腫の発生頻度の低下が認められた。また、15 mg/kg 群の雄で血管腫の発生頻度の上昇傾向が認められたが、試験実施施設の背景値範囲内であった。本薬の非発がん量は 5 mg/kg/日(雄)、15 mg/kg/日(雌)と判断され、5 mg/kg/日を反復投与した際の投与 26 週目における本薬の AUC₀₋₂₄ は 26,000 ng・h/mL (雌雄合算平均) であり、臨床曝露量の約 7.9 倍であった。また、本薬 5 mg/kg 及び M21 25 mg/kg を同時に反復投与した際の投与 26 週目における M21 の AUC₀₋₂₄ は 1,000 ng・h/mL (雄) 及び 1,070 ng・h/mL (雌) であった。

表 19 ラットを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒	本薬			本薬/M21		
					0 ^{*1}	1.5	5	15	5/25		
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	強制 経口	104 週間	腫瘍性病変								
			精巣/間細胞腺腫	雄	2	4	4	11 ^{*2}	6	5 (雄) 15 (雌)	4.2.3.4.1-1
				雌	-	-	-	-	-		
			胸腺/胸腺腫 (良性+悪性)	雄	1	1	0	1	3		
				雌	0	0	0	1	0		
			悪性リンパ腫 ^{*3}	雄	1	1	2	3	5		
				雌	5	1	0	2	0		
			全身諸臓器/血管肉腫	雄	0	2	3	3	1		
				雌	1	0	0	0	1		
			全身諸臓器/血管腫	雄	1	0	0	6	1		
				雌	0	0	0	2	0		
			乳腺/乳腺癌	雄	0	0	1	0	0		
				雌	27	24	24	10 ^{*2}	15		
			乳腺/線維腺腫	雄	0	3	0	0	1		
				雌	34	24	20	16 ^{*2}	24		
			増殖性病変								
			胸腺/ 胸腺上皮細胞過形成	雄	1	1	5	3	0		
				雌	34	45	36	34	43		
			肝臓/好酸性変異肝細胞	雄	3	1	2	9	1		
				雌	3	8	3	12	1		
			その他所見								
			生存率 (%)	雄	37	48	52	48	43		
	雌	28	33	45	45	35					
≥1.5: 体重低値・精巣腫大 (雄) ≥5: リンパ球数低値 (雌雄)、好中球数・単球数高値、精巣変色巣、腸間膜リンパ節赤血球数増加/赤血球貪食・褐色色素マクロファージ発生頻度・程度上昇 (雄)、骨髓細胞密度低下頻度・程度上昇、脾臓マクロファージ褐色色素沈着頻度・程度上昇 (雌) 15: 脾臓広範囲リンパ球密度低下頻度・程度上昇 (雌雄)、骨髓細胞密度低下頻度・程度上昇 (雄)、腸間膜リンパ節赤血球数増加/赤血球貪食・褐色色素マクロファージ発生頻度・程度上昇 (雌) 5/25: 体重低値、リンパ球数低値、腸間膜リンパ節赤血球数増加/赤血球貪食・褐色色素マクロファージ発生頻度・程度上昇 (雌雄)、好中球数・単球数高値、精巣腫大・変色巣 (雄)、脾臓マクロファージ褐色色素沈着頻度・程度上昇 (雌)											

*1: 酸性化滅菌水 (pH 1.35~1.80)、*2: 本薬投与の影響と判断した所見、*3: 全身の器官・組織に発生した悪性リンパ腫の個体数を合算

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた授受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された (表 20)。雄に本薬を投与して無処置の雌と交配した場合に、受胎率及び精巢中精子濃度及び運動性の低下が認められた。雌に本薬を投与して無処置の雄と交配した場合に、性周期異常、妊娠動物数の低値、早期胚吸収及び着床後胚死亡率の上昇等の初期胚発生への影響が認められた。以上より、雄の生殖能に対する無毒性量は 5 mg/kg/日、雌の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 25 及び 5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の本薬の推定²⁸⁾ AUC_{0-24h} は、24,700 ng・h/mL (雄の生殖能)、142,000 ng・h/mL (雌の生殖能) 及び 25,000 ng・h/mL (初期胚発生) であり、ヒトにおける臨床曝露量の約 7.5 倍、約 43 倍及び約 7.6 倍であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 20)。主な母動物に対する毒性所見としてウサギで流産、主な胚・胎児発生に対する毒性所見として、ラットで早期吸収胚・着床後胚死亡率上昇、生存胎児数・胎児体重低値及び骨格・内臓変異、ウサギで着床後胚死亡率高値、胎児体重低値及び骨化遅延が認められた。ウサギで認められた胎児体重低値及び骨格遅延について、母動物の毒性発現による二次的変化 (Reproductive Toxicology 2011; 92: 36-51) と考える、と申請者は説明している。以上より、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ 6 mg/kg/日及び 60 mg/kg/日と判断され、当該用量を投与した際の本薬の AUC_{0-t} は 25,500 ng・h/mL (ラット: 妊娠 17 日目) 及び 4,100 ng・h/mL (ウサギ: 妊娠 20 日目) であり、臨床曝露量の約 7.8 倍 (ラット) 及び約 1.2 倍 (ウサギ) であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 20)。母動物の生殖能に対する影響は認められなかった。F₁ 出生児に対する影響として、出生児の生存率低下及び体重低値が認められ、乳汁を介した本薬曝露による出生児に対する直接的な影響と考えられた。以上より、次世代発生に対する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断され、生後 10 日目における母動物の本薬の AUC_{0-24h} (830 ng・h/mL) は、臨床曝露量の約 0.3 倍であった。

また、上記の試験成績を踏まえ、①妊娠可能な女性については本薬投与中及び投与終了後少なくとも 1 週間²⁹⁾ は適切な避妊を行うよう指導する、②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を行う、と申請者は説明している。

表 20 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
授受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	交配 4 週前～剖検前日 (QD)	0 ^{*1} 、5、25、100/68 ^{*2}	親動物死亡例 100/68 : 9/22 例 被毛粗剛、削瘦、衰弱、粘液便、呼吸音異常/不規則呼吸、冷感、蒼白、円背、四肢限定使用、赤色鼻汁、皮膚痲痺、胃・回腸・空腸・腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節変色、膵臓ゼラチン様変化、腎皮質両側性変色、膀胱赤色内容物	親動物 (一般毒性) : - ^{*4} 親動物 (生殖能) : 5	4.2.3.5.1-1

²⁸⁾ 雄の生殖能及び雌の初期胚発生はラットを用いた 26 週間経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-11) の投与 13 週目の血中曝露量、雌の生殖能はラットを用いた 4 週間経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-8) の投与 21 日目の血中曝露量から推定

²⁹⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) を踏まえ、本薬のヒトでの半減期 (約 5.4~7.6 時間) の 5 倍を超える期間に基づき設定された。

					<p>生存例 ≥ 5 : 体重・体重増加量・摂餌量低値 ≥ 25 : 被毛粗剛 100/68 : 呼吸音異常/不規則呼吸、衰弱、斜視、不規則呼吸、蒼白、冷感、口腔赤色/無色分泌物、赤色鼻汁、赤色眼脂</p> <p>生殖能 100/68 : 授胎率低値、精巢重量低値、精巢中精子濃度・運動性低下</p>		
	雌 ラット (Sprague Dawley)	強制 経口	交配 14 日前～ 妊娠 7 日 (QD)	<p>0*1、5、 25、 100/68*2</p> <p>親動物 <u>死亡例</u> 100/68 : 11/22 例 振戦、衰弱、円背、四肢限定使用、閉眼、被毛粗剛、円背、運動失調、刺激反射低下、呼吸困難、赤色鼻汁、口腔・生殖器赤色分泌物、粘液状/無形状便、褐色眼脂、皮膚蒼白、腸間膜リンパ節・胃変色、臍臓ゼラチン様変化</p> <p><u>生存例</u> 100/68 : 呼吸音異常/不規則呼吸、衰弱、被毛粗剛、皮膚蒼白・冷感・痲疲、体重・摂餌量低値、子宮・卵巣・臍重量低値</p> <p>生殖能 100/68 : 発情前期数高値</p> <p>初期胚発生 ≥ 25 : 早期胚吸収数・着床後胚死亡率高値、生存胎児数低値 100/68 : 黄体数・着床痕数低値</p>	親動物 (一般毒性) : 25 親動物 (生殖能) : 25 初期胚発生 : 5	4.2.3.5.1-2	
胚・胎児の発生に関する試験	雌 ラット (Sprague Dawley)	強制 経口	妊娠 6 日～17 日 (QD) 帝王切開 : 妊娠 21 日	<p>母動物 <u>死亡例</u> 68 : 1/8 例 蒼白、被毛粗剛、体重・摂餌量低値、胎児損失</p> <p><u>生存例</u> ≥ 17 : 口腔赤色分泌物、体重・体重増加量低値、全胎児損失有母動物数高値 68 : 呼吸異常、削瘦、蒼白、被毛粗剛、摂餌量低値、生存胎児有母動物数低値</p> <p>胚・胎児 ≥ 17 : 早期胚吸収数・着床後胚死亡率高値、生存胎児数低値 17 : 胎児体重低値、腕頭動脈欠損*3 高値</p>	母動物 (一般毒性) : 17 胚・胎児発生 : 4.3	4.2.3.5.2-1	
	雌 ラット (Sprague Dawley)	強制 経口	妊娠 6 日～17 日 (QD) 帝王切開 : 妊娠 21 日	<p>母動物 12 : 体重増加量低値、子宮重量低値</p> <p>胚・胎児 ≥ 6 : 過剰肋骨*3 発生率高値 12 : 早期胚吸収数・着床後胚死亡率高値、胎児体重・生存胎児数低値、仙椎前椎骨*3 数増加率高値</p>	母動物 (一般毒性) : 12 胚・胎児発生 : 6	4.2.3.5.2-2	
	雌 ウサギ (NZW)	強制 経口	妊娠 7 日～20 日 (QD)	<p>母動物 <u>死亡例</u> 75 : 2/5 例 削瘦、糞便減少/無便</p> <p><u>生存例</u></p>	母動物 (一般毒性) : 7.5 胚・胎児発生 : 30	4.2.3.5.2-3	

			帝王切開：妊娠29日		母動物 ≥30：糞便減少/無便、体重増加量・摂餌量低値 75：体重低値 生殖能 75：流産 胚・胎児 75：後期胚吸収数・全吸収胚数、着床後胚死亡高値、胎児体重低値		
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 7日～20日 (QD) 帝王切開：妊娠29日	0*1、7.5、30、60	母動物 60：流産、糞便減少・便変色、摂餌量低値 胚・胎児 60：恥骨/距骨未骨化*3、胸椎体二分骨化*3	母動物 (一般毒性)：30 胚・胎児発生：60	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Sprague Dawley)	強制経口	妊娠 6日～分娩後 20日 (QD)	0*1、2、6、12	母動物 12：体重・摂餌量低値 胚・胎児 ≥6：着床後胚死亡率高値 出生児 ≥6：生存出生児数低値 (雌雄、離乳時) 12：出産児数・平均生存出生児数低値、体重低値 (生後4日目まで)、体重低値 (雄の生後10日まで)、体重低値 (雌雄の離乳後)、摂餌量低値 (雄)	母動物 (一般毒性)：6 生殖能：2 次世代発生：2	4.2.3.5.3-1

*1：酸性化滅菌水 (pH1.35～1.80)、*2：投与5日以降、68 mg/kg/日に減量、*3：変異所見、*4：低用量より毒性が認められたため、無毒性量は求められていない

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた本薬の経口経路における反復投与毒性試験が実施された (表 21)。幼若動物に対する特有の毒性所見として、雌雄で脛骨・大腿骨長短縮、雄で亀頭包皮分離遅延及び神経行動異常、雌で着床後胚死亡率高値及び胚生存率低値が認められた。脛骨・大腿骨長短縮及び亀頭包皮分離遅延は、体重低値等の発育に影響する毒性による二次的変化 (Toxicological Sci 2004; 82: 237-49、Fundamental Toxicological Sci 2020; 7: 85-96) と考える、と申請者は説明している。以上より、幼若動物に対する無毒性量は、一般毒性について 10 mg/kg/日 (雌雄)、生殖能について 10 mg/kg/日 (雄)、3 mg/kg/日 (雌)、神経行動について 3 mg/kg/日 (雄)、10 mg/kg/日 (雌) と判断された。

表 21 幼若動物を用いた毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (Sprague Dawley)	強制経口	生後 7日～56日 (QD) + 回復 10週間	0*1、1、3、10	≥3：前肢握力低下 (雌雄)、下垂体重量低値*2 (雌) 10：体重増加量・摂餌量低値、脛骨長短縮*3、脾臓重量低値*2、大腿骨長短縮*2 (雌雄)、亀頭包皮分離遅延*3、逃避時間延長・誤差数高値、血中リンパ球数低値*2、精巣重量低値*2 (雄)、着床後胚死亡率高値、生存胚数・一腹当たり胚生存率低値 (雌) 回復性あり	一般毒性：10 生殖能：10 (雄)、3 (雌) 神経行動：3 (雄)、10 (雌)	4.2.3.5.4-2

*1：酸性化滅菌水（pH 1.35～1.80）、*2：関連する変化が無いことから悪影響ではないと判断、*3：体重増加量低下に伴う二次的変化と判断

5.7 免疫毒性評価

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、免疫系に対する毒性所見として、リンパ系及び骨髄組織への影響を示唆する血液学的変化及び器官重量の変化等、本薬の JAK2 及び ACVR1 の阻害作用に起因すると考えられる異常所見が認められ（表 16）、本薬の主な標的器官は、リンパ系及び造血系組織と考えられた。なお、免疫抑制に伴う臨床上のリスクについては、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う、と申請者は説明している。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 局所刺激性試験

In vitro モデルを用いた皮膚腐食性試験が実施され、本薬は、重度の皮膚熱傷及び眼損傷を引き起こす物質と判断された（表 22）。また、眼刺激性試験としてウシ角膜を用いた混濁度及び透過性（BCOP）試験が実施され、本薬は重度刺激性物質と判断された（表 22）。

表 22 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚腐食性	Corrositex	原薬 500 mg を膜バリア上に重ね、240 分間処理し、指示薬の変化した時間を記録	UN Packing Group III*区分：処理後 2 時間 21 分後に、膜破壊が生じ、重度の皮膚熱傷及び眼損傷を引き起こす（カテゴリ 1C）	4.2.3.6-1
BCOP	摘出ウシ角膜	20%溶液を滴下後、4 時間後に不透明度を評価	刺激性スコア：142±20.5 GHS 区分：重度刺激性（カテゴリ 1）	4.2.3.6-2

*：United Nations Globally Harmonized System (UN GHS) Hazard Statement H314

5.8.2 光安全性試験

本薬は、198 及び 285 nm に紫外線吸収極大を示すことから、マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された（表 23）。その結果、本薬の光毒性は認められなかった。

表 23 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*1、0.316、1.00、1.79、3.16、5.62、10.0 及び 17.8 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (21～22 J/cm ²) を照射	PIF：- ^{*2} 、MPE：0.015、0.029、光毒性なし	4.2.3.6-3

*1：1%DMSO/DPBS 溶液、*2：細胞毒性が認められないことから算出されず

5.8.3 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）が実施され、本薬の皮膚感作性は認められなかった（表 24）。

表 24 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/Ca)	両耳介背部に 10%、25%及び 50%溶液、及び溶媒対照 (DMSO) を QD で 3 日間塗布	皮膚感作性なし	4.2.3.7.1-1

5.8.4 代謝物に関する評価

ヒトマスバランス試験 (6.2.2.2 項参照) において、本薬投与に関連するすべての物質の曝露量の 10% を超える代謝物として M21 が同定された。本薬の臨床推奨用量 (200 mg QD) における M21 の AUC_{inf} は $6671.7 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}^{30)}$ であり、M21 のヒト血中曝露量の約 50% 以上の血中曝露量が認められたラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-11) の 50 mg/kg/日群及びラットを用いたがん原性試験の本薬/M21 群 (CTD4.2.3.4.1-1) において、一般毒性及びがん原性に対する毒性の特徴付けの評価が実施された結果、M21 に特有の毒性所見は認められなかった。また、胚・胎児に対する毒性の特徴付けについて、M21 は JAK1/2 及び ACVR1 に対して本薬と同様な作用を有すること (3.1 参照) から、M21 の胚・胎児への影響は本薬と同質である可能性が高い、と申請者は説明している。

本薬の代謝過程で生じる可能性があるチオシサン酸について、ラットにおいて、血漿中にチオシサン酸が検出されたものの (CTD4.2.2.4-14)、ラットを用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験においてシアン曝露に関連した毒性所見は認められなかったこと、及び海外第 I / II 相試験 (CCL09101 試験) において、本薬投与に関連した血漿中チオシサン酸濃度の上昇は認められなかった (CTD5.3.3.2-1) ことから、安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

5.8.5 不純物の安全性評価

5.8.5.1 不純物の一般毒性評価

有効成分の純度の高い又は低い原薬について、ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され (表 25)、不純物に起因した毒性学的に意義のある差異は認められなかった。

表 25 不純物含有の原薬を用いた反復経口投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	29 日間 (QD)	0 ^{*1} 低純度ロット ^{*2} : 10、17 高純度ロット ^{*3} :17	【低純度ロット】 ≥10: 体重低値、リンパ球数低値、胸腺・脾臓重量低値 (雌雄)、白血球数低値 (雌) 17: 白血球数低値 (雄) 10: 好酸球数低値 (雌) 【高純度ロット】 17: 体重低値、白血球数・リンパ球数・好酸球数低値、胸腺・脾臓重量低値 (雌雄)、血中総タンパク・アルブミン高値 (雄)、血中アルブミン低値 (雌)	—	4.2.3.7.6-1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	強制経口	28 日間 (QD)	0 ^{*1} 低純度ロット ^{*4} : 10、17 高純度ロット ^{*5} :17	【低純度ロット】 ≥10: 胸腺・脾臓重量低値 (雌雄)、脾臓リンパ球減少 (雄)、胸腺リンパ球減少 (雌) 17: 胸腺リンパ球減少 (雄) 10: 脾臓リンパ球減少 (雌) 【高純度ロット】 17: 胸腺・脾臓重量低値、脾臓・胸腺リンパ球減少 (雌雄)	—	4.2.3.7.6-2

*1: 酸性化滅菌水 (pH 1.35~1.80)、*2: 純度 91.9%、ロット番号: ████████、*3: 純度 96.1%、ロット番号: ████████、*4: 純度 91.1%、ロット番号: ████████、*5: 純度 99.5%、ロット番号: ████████

5.8.5.2 不純物の遺伝毒性評価

³⁰⁾ 海外第 I 相試験 (0108 試験) において、日本人の健康成人へ単回経口投与した際の第 2 週目における M21 の AUC_{inf}

製造工程中の中間体及び不純物について、定量的構造活性相関 (QSAR) モデルを用いて潜在的な変異原性の評価及び Ames 試験 (CTD4.2.3.7.6-4, 4.2.3.7.6-5, 4.2.3.7.6-3) が実施された。その結果、GS-652153、GS-652157、GS-713902 及び GS-642109 が陽性を示した。

上記の結果について、申請者は以下のように説明している。GS-642109 について、アリールボロン酸化合物であり *in vitro* では変異原性を示す可能性があるが、当該不純物とコア構造が類似した構造を有するアリールボロン化合物は *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であり、変異原性を示さないことが報告されていること (Environ Mol Mutagen 2019; 60: 766-77) を踏まえると、GS-642109 は変異原性を有する可能性が低くクラス 5 不純物と判断することが適切と考える。一方で、その他の変異原性を示す不純物 (GS-652153、GS-652157 及び GS-713902) については、原薬製造時に適切に管理する予定である。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 免疫系への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の本薬群で認められた白血球細胞パラメータの低下は、本薬の JAK 阻害作用に起因すると考えられるものの、当該試験では免疫抑制作用に起因する易感染性を示唆する毒性所見は認められていない (5.2 項参照)。しかしながら、JAK1/2 阻害作用を有する薬剤 (トファシチニブ、RUX、バリシチニブ等) では、動物の反復投与毒性試験で本薬と同様な白血球細胞パラメータの低下が認められ、かつヒトにおいて免疫抑制に伴う感染性発現リスクの上昇が認められたこと (「平成 25 年 2 月 28 日付け審査報告書 ゼルヤンツ錠 5 mg」、「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5 mg」、及び「平成 29 年 5 月 19 日付け審査報告書 オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg」) から、添付文書にて注意喚起が行われている。以上を踏まえ、本薬についても、潜在的に免疫抑制に伴う易感染性リスクを有する可能性があり、感染性疾患の発現リスク及び感染性疾患を有するヒトに対する本薬の安全性については、易感染性に関する有害事象の発生状況を踏まえ、「7.R.3.2 感染症」で議論する。

5.R.1.2 赤血球系パラメータへの影響について

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の本薬群で認められた赤血球系パラメータの低値について、臨床試験成績からヒトでは忍容性を有し (7.R.3.3 参照)、本薬では薬理作用に起因する貧血改善効果が期待されること、添付文書にて治療期間中は定期的に血液検査を行う旨を注意喚起すること、及び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適切に管理されることを考慮すると、貧血に関連する安全性上の懸念は低い旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌで認められた赤血球系パラメータ低下及び関連するリンパ節における赤血球貪食・褐色色素マクロファージ、腎臓尿細管・肝臓クッパー細胞色素沈着について、JAK1/2 阻害作用を有する薬剤 (トファシチニブ、RUX、バリシチニブ等) でも認められていることから、JAK 阻害作用に起因した

可能性が考えられる。また、イヌを用いた反復投与毒性試験では、臨床曝露量未満の血中曝露量³¹⁾で当該異常所見が認められており、十分な安全域を有しないことから、当該所見に関するヒトにおける安全性については、関連する有害事象の発生状況を踏まえ、「7.R.3.3 骨髄抑制」で議論する。

5.R.1.3 神経系への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラットを用いた反復投与毒性試験の本薬群で認められた末梢神経伝達障害について、当該所見に対する無毒性量時の血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有するものの、JAK2 阻害作用を有する fedratinib (本邦未承認) では、臨床試験において神経障害であるウェルニッケ脳症が認められていること(「INREBIC capsules 米国添付文書」参照)を踏まえると、当該所見は、本薬の JAK2 阻害作用に起因する可能性があると考えことから、当該毒性所見について添付文書で医療現場へ注意喚起を行うことが適切と判断する。なお、本薬の神経障害に関するヒトへの安全性については、関連する有害事象の発生状況を踏まえ「7.R.4.9 その他」で議論する。

5.R.1.4 水晶体への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

イヌを用いた反復投与毒性試験の本薬群で認められた後囊下白内障の発生頻度の増加について、病理組織学的な異常所見は観察されていないものの、回復終了時点でも認められたことから回復性に乏しい変化であると考え。臨床試験において、白内障に関連した有害事象発生状況の発生頻度の上昇は認められていないものの(7.R.3 及び 7.3 参照)、当該所見が認められない血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有しておらず長期の反復投与で発現する毒性所見であること、及び発生機序に基づくヒトへの外挿性は不明であることから、ヒトへの長期投与において潜在的なリスクを有する可能性があり、当該毒性所見について添付文書で医療現場へ注意喚起を行うことが適切と判断する。

5.R.2 がん原性について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験の本薬群で認められた良性ライディッヒ細胞過形成及び腺腫の発生頻度上昇について、以下のように説明している。

ヒト子宮内膜間質細胞における ACVR1 の欠損により、プロラクチン mRNA レベルが低下したこと(PLoS Genet 2013; 9: e1003863)を踏まえると、本薬の ACVR1 阻害作用がライディッヒ細胞におけるプロラクチン受容体シグナル伝達の抑制及びそれに伴う腺腫形成に関与した可能性は否定できないと考える。また、ラットにおいて、JAK2 阻害による血中プロラクチン濃度低下に伴う LH 濃度上昇が、良性ライディッヒ細胞腫の発生に関与していることが報告されている(Toxicol Sci 2017; 155: 148-56)。

一方で、ヒトのライディッヒ細胞はプロラクチン濃度への依存性を示さないことが報告されていること(Toxicol Sci 2017; 155: 148-56)を踏まえると、ヒトでの腫瘍発生リスクは低いと考える。

以上の発生機序に関する考察に基づき、ヒトでの腫瘍発生リスクは低いと考えるものの、ラットを用いたがん原性試験で認められた所見については、添付文書で注意喚起を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³¹⁾ 2,180 ng·h/mL (雌雄合算平均)

良性ライディッヒ細胞腺腫の発生には、血中 LH 濃度上昇の関与が報告されているが、本薬をラットへ反復投与した場合の血中 LH 濃度測定に関する試験成績は得られていない。一方、ラットを用いた本薬のがん原性試験においては、JAK1/2 阻害作用を有するトファシチニブ³²⁾と同様に、乳癌及び乳腺線維腺腫の発生頻度低下が認められていること (5.4 参照) から、本薬でも JAK2 阻害作用によるプロラクチン濃度低下に伴う LH 濃度上昇の関与が示唆される。しかしながら、ヒトと比較して、ラットのライディッヒ細胞では LH 受容体数が多く、LH に対する感受性が高いことが報告されていること (Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261) から、本薬投与で認められた良性ライディッヒ細胞過形成及び腺腫の発生頻度上昇は、ラットに特有の所見である可能性があること、及び非発がん量投与時の血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有することを踏まえ、当該毒性所見について添付文書で医療現場へ注意喚起を行う旨の申請者の説明は受け入れ可能と考える。

5.R.3 生殖発生毒性

5.R.3.1 雄性生殖器への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の本薬群で認められた精巣毒性について、JAK1/2 阻害作用を有するフィルゴチニブでも同様な精巣毒性が認められており (令和 2 年 8 月 26 日付けジセラカ錠 100 mg、同錠 200 mg 審査報告書)、JAK 阻害作用との関連性は不明とされている。また、本薬で認められた精巣毒性について、精巣毒性に対する無毒性量投与時の血中曝露量と臨床曝露量との間に一定の安全域を有し、休薬により回復性が認められているものの、げっ歯類及び非げっ歯類に共通して認められたことから、ヒトに対して潜在的な精巣毒性リスクを有する可能性があると考え。さらに、生殖発生毒性試験で授胎率の低下が認められたこと (5.5 参照) を踏まえ、当該毒性所見について添付文書で医療現場へ注意喚起を行うことが適切と判断した。

5.R.3.2 胚・胎児・出生児への影響について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- JAK-STAT 経路は胚発生に関与することが報告されており (Science 2002; 296: 1653-5)、JAK1/2 阻害作用を有する薬剤 (トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ等) の胚・胎児発生試験において胎児に催奇形性が認められていることを踏まえると、本薬の作用機序である JAK1/2 阻害は催奇形性を誘発する可能性がある。
- ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験の本薬群で胎児に認められた所見は内臓又は骨格変異のみであり、催奇形性リスクは顕在化していないものの、胎児発育に対する無毒性量投与時の本薬血中曝露量と臨床曝露量との間に十分な安全域を有しておらず、胚発生及び胎児発育に対して悪影響を及ぼす可能性がある。

以上の点を踏まえ、JAK1/2 阻害作用を有する本薬は胎児に対して潜在的な催奇形性作用を有するものの、本邦において、MF 患者に対する治療選択肢が極めて限られていること等を考慮し、胚・胎児への影

³²⁾ Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 203214Orig1s000: Multi-discipline review. From FDA website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000PharmR.pdf (最終確認日: 2024 年 3 月 26 日)

響について添付文書にて医療現場へ注意喚起を行うことを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与が許容されると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の遊離塩基（無水物）の経口製剤として液剤、本薬（無水物）の経口製剤としてカプセル剤及び錠剤、本薬の経口製剤として予備錠剤及び市販予定錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 26）。国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1 試験）において、市販予定錠剤の 150 mg 錠（三角形）と同一処方だが形状が異なる 150 mg 錠（円形）が用いられたものの、規格及び試験方法で規定された試験条件で溶出試験を実施した結果、150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）との間で溶出挙動は同等であったこと等を考慮すると、150 mg 錠の形状の差異が本薬の PK 等に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

なお、市販予定錠剤の 100 mg 錠、150 mg 錠及び 200 mg 錠の間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 26 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口服液剤	海外第 I 相試験（1149 試験）
無水物カプセル剤 （50 及び 150 mg）	海外第 I 相試験（I-02 試験 ^{*1} 及び 0102 試験）、海外第 I / II 相試験（CCL09101 試験及び II-02 試験）、海外第 II 相試験（CCL09101E 試験）
無水物錠剤 （150 mg）	海外第 I 相試験（I-02 試験）
予備錠剤 （50 及び 150 mg）	海外第 I 相試験（0102 試験）
市販予定錠剤 （100、150 及び 200 mg）	海外第 I 相試験（0108 試験 ^{*2} 、1150 試験 ^{*2} 、1151 試験 ^{*3} 、1152 試験 ^{*2} 及び 1153 試験 ^{*2} ）、海外第 II 相試験（1154 試験 ^{*4} 、XAP 試験 ^{*5} 及び 1672 試験）、海外第 III 相試験（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験 ^{*5} ）、国際共同第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験 ^{*4} ）

*1：150 mg カプセルが用いられた、*2：200 mg 錠が用いられた、*3：100 及び 200 mg 錠が用いられた、*4：市販予定錠剤の 100 及び 200 mg 錠に加え、市販予定錠剤の 150 mg 錠（三角形）と同一処方だが形状が異なる 150 mg 錠（円形）が用いられた、*5：市販予定製剤の 100、150 及び 200 mg 錠に加え、150 mg 錠（円形）が用いられた

ヒト①血漿及び②尿中における本薬及び M21（モルフォリノラクタム体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ①0.5 ng/mL 及び②50 ng/mL）。

6.1.1 海外臨床試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1：0102 試験 パート A<2013 年 5 月～8 月>）

健康成人 50 例（PK 解析対象は 50 例）³³⁾ を対象に、無水物カプセル剤と予備錠剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 4 群クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

³³⁾ I 群、II 群、III 群及び IV 群でそれぞれ 12、13、12 及び 13 例（PK 解析対象はそれぞれ 12、13、12 及び 13 例）が対象とされた。

I群：第1日目に本薬（予備錠剤）100 mg、第4日目に本薬（無水物カプセル剤）300 mg を経口投与
 II群：第1日目に本薬（予備錠剤）150 mg、第4日目に本薬（無水物カプセル剤）300 mg を経口投与
 III群：第1日目に本薬（予備錠剤）200 mg、第4日目に本薬（無水物カプセル剤）300 mg を経口投与
 IV群：第1日目に本薬（予備錠剤）300 mg、第4日目に本薬（無水物カプセル剤）300 mg を経口投与

本薬（無水物カプセル剤）投与時に対する本薬（予備錠剤）投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、表 27 のとおりであった。

表 27 無水物カプセル剤に対する予備錠剤の相対的 BA

群	本薬（予備錠剤）の用量 (mg)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{inf}
I	100	0.473 [0.354, 0.633]	0.558 [0.421, 0.739]
II	150	0.656 [0.552, 0.779]	0.697 [0.595, 0.816]
III	200	0.920 [0.790, 1.07]	1.02 [0.875, 1.18]
IV	300	1.16 [0.877, 1.53]	1.42 [1.12, 1.81]

6.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1 : 0102 試験 パート C <2013 年 5 月～8 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬及び M21 の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に本薬 200 mg を空腹時³⁴⁾ に経口投与、第 5 日目に本薬 200 mg を低脂肪食（総カロリー約 400 kcal のうち脂質 20%）摂取後に経口投与、第 9 日目に本薬 200 mg を高脂肪食（総カロリー約 800 kcal のうち脂質 50%）摂取後に経口投与することとされた。

空腹時投与に対する①低脂肪食後投与及び②高脂肪食後投与における本薬及び M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、表 28 のとおりであった。

表 28 食事が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響

	測定対象	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC_{inf}
①	本薬	1.38 [1.19, 1.60]	1.16 [1.01, 1.34]
	M21	1.19 [1.04, 1.35]	1.04 [0.901, 1.19]
②	本薬	1.28 [1.02, 1.60]	1.28 [1.08, 1.52]
	M21	0.812 [0.670, 0.984]	0.936 [0.785, 1.12]

6.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1 : 0102 試験 パート D <2013 年 5 月～8 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 9 日目に本薬 200 mg を空腹時に経口投与、第 4～9 日目にオメプラゾール 20 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時における①本薬及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.645 [0.551, 0.754] 及び 0.667 [0.612, 0.726]、並びに②0.530 [0.414, 0.680] 及び 0.630 [0.565, 0.703] であった。

³⁴⁾ 8 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

また、0102 試験のパート A～D において、本薬（予備錠剤）100～800 mg を単回経口投与した際の本薬及び M21³⁵⁾ の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{inf} ）に基づき、本薬及び M21 の PK の線形性について検討した結果、本薬及び M21 の曝露量は、200 mg までの用量範囲では概ね用量に比例して増加した一方、200 mg を超える用量範囲では用量比を下回って増加した、と申請者は説明している。

6.1.2 本薬の PK に及ぼす食事の影響

0102 試験のパート C の結果（6.1.1.2 参照）に加え、以下の点等を考慮すると、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能である、と申請者は説明している。

- 予備錠剤が用いられた 0102 試験のパート C 並びに市販予定錠剤が用いられた 1150 試験及び 1151 試験の結果、空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、本薬及び M21 の曝露量の範囲に明確な差異は認められなかったこと（表 29）

表 29 本薬及び M21 の PK パラメータ

試験名	製剤	投与時期	測定対象	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
0102 試験 パート C	予備錠剤	空腹時 ^{*1}	本薬	12	380 (178, 719)	2,800 (1,243, 8,953)
			M21	12	505 (219, 1,025)	4,553 (3,915, 7,898)
		低脂肪食 ^{*2} 後	本薬	12	521 (302, 903)	3,502 (1,860, 8,793)
			M21	12	678 (228, 1,200)	5,998 (3,499, 7,834)
		高脂肪食 ^{*3} 後	本薬	12	492 (223, 746)	4,102 (1,751, 7,821)
			M21	12	468 (129, 970)	4,596 (2,466, 8,243)
1151 試験 コホート 3	市販予定錠剤	空腹時 ^{*4}	本薬	12	468 (226, 1,240)	2,395 (1,235, 8,152)
			M21	12	545 (175, 1,030)	4,293 (2,638, 6,331)
1150 試験		中程度脂肪食 ^{*5} 後	本薬	48	513 (172, 1,040)	3,645 (1,123, 14,099)
			M21	48	428 (109, 933)	4,301 (1,414, 8,111) ^{*6}

中央値（最小値，最大値）、*1：8 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する、*2：総カロリー約 400 kcal のうち脂質 20%、*3：総カロリー約 800 kcal のうち脂質 50%、*4：8 時間以上（一晚）絶食後に投与、*5：総カロリー約 600 kcal のうち脂質 27%、*6：n=47

- 本薬の用法・用量に食事時期を規定しなかった SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において、本薬の有効性及び安全性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び MF 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とリトナビル又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、ロスバスタチン又はミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。なお、本項では、特に記載のない限り、MF 患者を対象とした臨床試験では、PMF、Post-PV MF 及び Post-ET MF 患者が対象とされた。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：SIMPLIFY-1 試験＜2013 年 12 月～2019 年 5 月＞）

脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者 432 例（PK 部分解析対象は 21 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を QD で経口投与することとされ、本薬及び M21 の血漿中濃度が検討された。

³⁵⁾ M21 の曝露量は 150～800 mg の用量範囲で検討された。

第2週目³⁶⁾における本薬及びM21のPKパラメータは表30のとおりであった。また、第2週目以降の本薬及びM21の血漿中トラフ濃度は概ね一定であったことから、第2週目までに本薬及びM21の曝露量は定常状態に達すると考える、と申請者は説明している。

表30 本薬及びM21のPKパラメータ

測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	388 (61.4)	1.75 (0.50, 9.17)	2,613 (60.4) *2	5.63 (39.9) *2
M21	362 (53.1)	3.00 (1.00, 9.17)	3,714 (39.0) *2	7.72 (45.3) *3

幾何平均値 (変動係数%)、n=20、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=19、*3: n=18

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.1 : 0108 試験<2013年9月~11月>)

日本人及び外国人の健康成人28例 (各14例、PK解析対象は各14例) を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬200mgを単回経口投与することとされ、本薬及びM21の血漿中濃度が検討された。

本薬及びM21のPKパラメータは表31のとおりであった。

表31 本薬及びM21のPKパラメータ

対象	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	本薬	958 (29.3)	3.00 (0.50, 4.00)	7,322 (44.0)	4.83 (33.3)
	M21	626 (40.9)	4.00 (1.00, 8.00)	6,305 (36.3)	5.65 (31.4)
外国人	本薬	665 (35.9)	3.00 (1.00, 3.05)	4,792 (58.0)	7.63 (39.1)
	M21	490 (52.0)	3.00 (1.50, 4.00)	4,774 (38.5) *2	7.64 (30.3) *2

幾何平均値 (変動係数%)、n=14、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=13

6.2.2.2 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.1 : 1149 試験<2013年11月~12月>)

健康成人6例 (PK解析対象は6例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C標識体200mgを単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与24時間後までの血漿中には、主にM21、未変化体、M8 (M21のニトリル加水分解体) 及びM19 (アミド加水分解体) が検出された (総放射能のAUC_{24h}に対する割合は、それぞれ64.2、17.3、5.8及び5.2%)。

投与264時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ27.5及び69.3%であった。投与24時間後まで³⁷⁾の尿中には主にM21が検出され (11.5%)、その他の代謝物はいずれも投与放射能の2.3%以下であり、未変化体もわずかに検出された (0.6%)。投与72時間後まで³⁸⁾の糞中には、主にM14 (M21のN-脱アルキル化体)、M21及び未変化体が検出された (それぞれ21.4、12.7及び12.6%)。

6.2.2.3 海外第I/II相試験 (CTD 5.3.3.2 : CCL09101 試験<2009年11月~2012年4月>)

中間リスク又は高リスクのMF患者166例 (PK解析対象は80例) を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 (無水物カプセル剤) 100~400mgを

³⁶⁾ 第2週目の来院時に頻回採血を行うこととされた。

³⁷⁾ 1/6例では投与36時間後までの尿中代謝物が検討された。

³⁸⁾ 1/6例では投与168時間後まで、1/6例では投与96時間後までの糞中代謝物がそれぞれ検討された。

QD で経口投与又は本薬（無水物カプセル剤）150 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 32 のとおりであった。本薬（無水物カプセル剤）300 mg 投与時における本薬の蓄積係数³⁹⁾ は 1.00 であった。

表 32 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
100 mg QD	1	3	341 (23.1)	1.08 (0.98, 2.10)	2,097 (54.9)	4.02 (57.5)
	28	3	374 (67.9)	1.00 (0.98, 2.07)	2,093 (47.9)	3.86 (22.4)
150 mg QD	1	21	287 (57.0)	2.98 (1.92, 4.13)	2,024 (75.9)	4.39 (58.0)
	28	18	273 (59.2)	2.00 (0.50, 3.08)	1,711 (85.5)	4.35 (35.7) ^{*2}
200 mg QD	1	3	490 (3.1)	2.00 (1.95, 2.25)	4,121 (26.9)	4.20 (53.7)
	28	3	539 (10.6)	2.00 (1.00, 2.00)	4,204 (28.5)	4.72 (52.9)
300 mg QD	1	27	528 (49.4)	2.17 (0.97, 4.00)	3,689 (60.7)	4.11 (31.9) ^{*3}
	28	27	580 (53.8)	2.00 (0.50, 8.00)	3,419 (59.6)	4.38 (46.1) ^{*4}
400 mg QD	1	6	486 (33.3)	3.03 (2.00, 4.22)	3,282 (38.6)	4.10 (9.11) ^{*5}
	28	5	501 (41.3)	2.07 (0.98, 4.00)	3,496 (45.2)	3.65 (23.3) ^{*5}
150 mg BID	1	17	133 (73.9)	2.00 (0.98, 8.17)	565 (81.7)	2.82 (45.4) ^{*6}
	28	14	234 (94.0)	1.99 (0.92, 4.17)	1,010 (96.3)	3.24 (43.9) ^{*7}

幾何平均値（変動係数%）（n=1 又は 2 の場合は個別値）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：n=17、*3：n=26、*4：n=25、*5：n=4、*6：n=16、*7：n=13

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 リトナビルとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4：1151 試験 コホート 1<2013 年 10 月～2014 年 6 月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、リトナビル（P-gp 及び強い CYP3A 阻害剤）が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1～14 日目に本薬 100 mg を QD で経口投与するとともに、第 8～14 日目にリトナビル 100 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬単独投与時（第 7 日目）に対するリトナビル併用投与時（第 14 日目）における①本薬及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{tau} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.23 [0.964, 1.58] 及び 1.14 [0.961, 1.34]、並びに②1.30 [1.10, 1.54] 及び 1.24 [1.10, 1.40] であった。

上記の結果において、リトナビルとの併用により本薬及び M21 の曝露量に明確な影響は認められなかったことから、本薬と P-gp 及び CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

6.2.3.2 リファンピシンの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4：1151 試験 コホート 3<2013 年 10 月～2014 年 6 月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、リファンピシン（単回投与時：OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤、反復投与時：OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤並びに強い CYP3A 誘導剤）が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1、4 及び 12 日目に本薬 200 mg を経口投与するとともに、第 4～12 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与することとされた。

³⁹⁾ 第 1 日目の AUC_{last} に対する第 28 日目の AUC_{tau} の比

①本薬単独投与時（第1日目）に対するリファンピシン単回併用投与時（第4日目）及び②リファンピシン単回併用投与時（第4日目）に対するリファンピシン反復併用投与時（第12日目）における本薬及びM21の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比〔90%CI〕は、表33のとおりであった。

表33 リファンピシンによる本薬及びM21のPKに及ぼす影響

	測定対象	最小二乗幾何平均値の比〔90%CI〕	
		C_{max}	AUC_{inf}
①	本薬	1.40 [0.972, 2.03]	1.57 [1.22, 2.02]
	M21	1.06 [0.781, 1.43]	1.12 [0.900, 1.41]
②	本薬	0.706 [0.521, 0.957]	0.539 [0.444, 0.655]
	M21	1.31 [0.985, 1.75]	0.854 [0.714, 1.02]

上記の結果に基づき、申請者は以下のように説明している。

リファンピシン単回併用投与により本薬の曝露量の増加が認められたことから、OATP1B1及びOATP1B3阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

また、リファンピシンは単回投与時にOATP1B1及びOATP1B3阻害作用を示し、反復投与時にOATP1B1及びOATP1B3阻害作用とCYP3A誘導作用を示すことから、リファンピシンによるOATP1B1及びOATP1B3阻害作用の影響を排除するため、リファンピシン単回併用投与時とリファンピシン反復併用投与時の本薬及びM21の曝露量を比較した。その結果、リファンピシン単回併用投与時と比較してリファンピシン反復併用投与時に本薬の曝露量の低下が認められたことに加え、活性成分⁴⁰⁾の AUC_{inf} が41%低下したことから、強いCYP3A誘導剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

6.2.3.3 ミダゾラム又はロスバスタチンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4：1151試験 コホート2及び4<2013年10月～2014年6月>）

健康成人24例（PK解析対象は24例）⁴¹⁾を対象に、本薬がロスバスタチン（BCRP基質）又はミダゾラム（CYP3A基質）のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

コホート2：第1及び8日目にロスバスタチン10mgを経口投与するとともに、第4～8日目に本薬200mgをQDで経口投与

コホート4：第1及び11日目にミダゾラム5mgを経口投与するとともに、第4～11日目に本薬200mgをQDで経口投与

ロスバスタチン又はミダゾラム単回投与時に対する本薬併用投与時における①ロスバスタチン及び②ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比〔90%CI〕は、それぞれ①3.23 [2.64, 3.94]及び2.73 [2.23, 3.34]、並びに②0.918 [0.786, 1.07]及び0.838 [0.733, 0.959]であった。

上記の結果に基づき、申請者は以下のように説明している。

本薬との併用によりロスバスタチンの曝露量の増加が認められたことから、BCRP基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、本薬との併用によりミダゾラムの曝露量に明

⁴⁰⁾ *in vitro* 試験において、M21のJAK阻害作用及びACVR1阻害作用はいずれも本薬の約0.4倍であったこと等を考慮し、本薬の AUC_{inf} に、M21の AUC_{inf} の0.4倍の数値を合算し、活性成分の AUC_{inf} とした。

⁴¹⁾ コホート2及び4で各12例（PK解析対象は各12例）が対象とされた。

確な影響は認められなかったことから、本薬と CYP3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3 : 1153 試験<2014 年 6 月~2015 年 2 月>)

中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 20 例 (各 10 例、PK 解析対象は各 10 例)、並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する患者と年齢、性別及び BMI を対応させた健康成人 13 例⁴²⁾ (PK 解析対象は 13 例) を対象に、肝機能障害が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び M21 の血漿中濃度が検討された。

本薬及び M21 の PK パラメータは表 34 のとおりであった。また、投与 4 時間後における①本薬及び②M21 の血漿タンパク非結合率は、健康成人並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ①8.9、10.7 及び 11.2%、並びに②7.9、9.5 及び 8.8%であった。

表 34 肝機能障害の重症度別の本薬及び M21 の PK パラメータ

コホート	肝機能障害の重症度	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
					C _{max}	AUC _{inf}
1	正常	本薬	549 (42.7)	5,148 (57.0)	—	—
		M21	336 (75.2)	4,251 (42.7)	—	—
	中等度	本薬	436 (46.1)	5,561 (56.2)	0.793 [0.520, 1.21]	1.08 [0.710, 1.64]
		M21	124 (77.8)	2,228 (55.3)	0.368 [0.204, 0.666]	0.524 [0.354, 0.775]
2	正常	本薬	455 (51.5)	4,467 (67.2)	—	—
		M21	338 (84.4)	4,530 (50.4)	—	—
	重度	本薬	512 (36.7)	8,805 (53.9)	1.13 [0.751, 1.69]	1.97 [1.29, 3.01]
		M21	82.9 (64.8)	2,359 (44.3)	0.245 [0.144, 0.418]	0.521 [0.343, 0.791]

幾何平均値 (変動係数%)、n=10、—: 算出せず

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3 : 1152 試験<2014 年 8 月~2015 年 3 月>)

中等度 (eGFR が 30~59 mL/min/1.73 m²) 及び重度 (eGFR が 15~29 mL/min/1.73 m²) の腎機能障害を有する患者 20 例 (各 10 例、PK 解析対象は各 10 例)、並びに中等度及び重度の肝機能障害を有する患者と年齢、性別及び BMI を対応させた健康成人 (eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上) 13 例⁴³⁾ (PK 解析対象は 13 例) を対象に、腎機能障害が本薬及び M21 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、本薬及び M21 の血漿及び尿中濃度が検討された。

本薬及び M21 の PK パラメータは表 35 のとおりであった。また、投与 4 時間後における①本薬及び②M21 の血漿タンパク非結合率は、健康成人並びに中等度及び重度の腎機能障害を有する患者でそれぞれ①9.0、9.9 及び 10.5%、並びに②8.4、10.1 及び 12.2%であった。

⁴²⁾ 7/13 例はコホート 1 及び 2 に重複して登録された。

⁴³⁾ 6/13 例はコホート 1 及び 2 に重複して登録された。

表 35 腎機能障害の重症度別の本薬及び M21 の PK パラメータ

コホート	腎機能障害の重症度	測定対象	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL _r (mL/h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害を有する患者/健康成人)	
							C _{max}	AUC _{inf}
1	正常	本薬	9	407 (41.9)	3,782 (44.1)	182 (30.3)	—	—
		M21	9	361 (51.1)	4,460 (38.2)	4,461 (32.8)	—	—
	中等度	本薬	10	341 (56.9)	3,278 (47.1)	111 (84.0)	0.839 [0.536, 1.31]	0.867 [0.545, 1.38]
		M21	10	372 (56.5)	5,365 (48.1)	1,915 (41.9)	1.03 [0.643, 1.65]	1.20 [0.823, 1.76]
2	正常	本薬	10	353 (36.0)	3,520 (42.6)	147 (41.9)	—	—
		M21	10	289 (51.2)	3,863 (35.5)	4,584 (31.6)	—	—
	重度	本薬	10	240 (53.4)	2,954 (59.2)	87.3 (49.3)	0.681 [0.456, 1.02]	0.839 [0.533, 1.32]
		M21	10	278 (60.9)	5,450 (46.2)	791 (43.4)	0.964 [0.593, 1.57]	1.41 [0.959, 2.08]

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず

上記の結果に基づき、以下の点等から、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

- 中等度及び重度の腎機能障害が本薬の AUC_{inf} に明確な影響を及ぼさなかったこと
- 健康成人と比較して重度の腎機能障害を有する患者において M21 の AUC_{inf} が高値を示したものの、M21 の曝露量と安全性との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.8.2 参照) 等を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者における M21 の AUC_{inf} の増加が安全性上問題となる可能性は低いこと

6.2.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1 : 1150 試験 <2014 年 1 月~3 月>)

健康成人 48 例 (解析対象は 48 例) を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 8 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、①本薬 200 mg 及びプラセボ、②本薬 800 mg、③モキシフロキサシン 400 mg 又は④プラセボを単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 9 日間とされた。

本薬 200 及び 800 mg 投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限は、いずれの測定時点においても 10 ms 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与 3 及び 4 時間後において、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 98%CI の下限は 5 ms 超であった。

また、本薬及び M21 の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された結果、本薬及び M21 の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

海外第 I / II 相試験 (CCL09101 試験及び II -02 試験)、海外第 III 相試験 (MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (SIMPLIFY-1 試験) で得られた本薬及び M21 の PK データ (本薬: 618 例及び 3,552 測定時点、M21: 507 例及び 2,228 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.4)。なお、本薬及び M21 の PK は、それぞれ Erlang 吸収過程及び線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、並びに本薬の 2-コンパートメントモデルを組み合わせた一次吸収過程及び線形消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、K_{tr} 及び BA にそれぞれ製剤及び用量の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、①CL_p/F 及び CL_m/F、②K_{tr}、③BA 並びに④V_{2p}/F 及び V_{3m}/F に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、

ALT、AST、eGFR、MF の診断型、MF と診断されてからの期間、24 週時点までの輸血回数、性別、BMI、人種、民族、CYP 阻害剤及び CYP 誘導剤、②製剤、③製剤及び用量並びに④体重が検討された。その結果、(i) CL_m/F 及び (ii) K_{tr} に対する有意な共変量として、それぞれ (i) AST 及び eGFR 並びに (ii) 製剤が選択された。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

- AST 及び eGFR が M21 の AUC_{tau} に及ぼす影響はいずれも限定的⁴⁴⁾であったことから、当該共変量が M21 の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- K_{tr} に対する有意な共変量として製剤が選択された原因について、本薬（無水物カプセル剤）300 mg を投与した患者と本薬（予備錠剤）200 mg を投与した患者との間で、本薬の曝露量は同程度であったこと（6.1.1.1 参照）に起因すると考える。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1 試験）の結果に基づき、本薬及び M21 の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬及び M21 の曝露量は PPK 解析⁴⁵⁾により推定された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

本薬及び M21 の曝露量（1 日平均 AUC_{tau} ）と 24 週時点における①脾臓容積のベースラインからの縮小率及び②TSS のベースラインからの減少率との関連について、線形回帰分析により検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、24 週時点における脾臓容積のベースラインからの縮小率が上昇する傾向が認められた。一方、M21 の曝露量と 24 週時点における脾臓容積のベースラインからの縮小率との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬及び M21 の曝露量と 24 週時点における TSS のベースラインからの減少率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び M21 の曝露量（1 日平均 AUC_{tau} ）と、早期の投与中止に至った患者の割合、間接ビリルビンがベースラインから 2 倍以上増加した患者の割合、並びに下痢、末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の貧血及び Grade 3 以上の血小板減少症の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析により検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の血小板減少症の発現率が上昇する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と検討された他の安全性評価項目との間に明確な関連は認められず、M21 の曝露量と検討されたすべての安全性評価項目との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.9 PK の国内外差

以下の点を考慮すると、本薬及び M21 の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

- 海外第 I 相試験（0108 試験）の日本人と外国人との間で、本薬 200 mg を単回経口投与した際の本

⁴⁴⁾ ①AST 及び②eGFR について、中央値の患者に対する 5 及び 95 パーセンタイル値の患者における M21 の AUC_{tau} の比は、それぞれ①1.105 及び 0.840、並びに②1.298 及び 0.814 と推定された。

⁴⁵⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）において構築された PPK モデルに対して、修正された本薬及び M21 の PK データ（616 例、本薬：3,548 測定時点、M21：2,223 測定時点）に基づき更新された PPK モデルによる推定値（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）

薬及び M21 の曝露量の範囲は概ね重なっていたこと (表 36)

表 36 本薬及び M21 の PK パラメータ

対象	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
日本人	本薬	959 (383, 1,410)	8,056 (2,799, 16,285)
	M21	636 (269, 1,200)	5,890 (3,540, 11,972)
外国人	本薬	716 (139, 1,200)	4,618 (766, 12,203)
	M21	468 (156, 1,190)	5,565 (1,142, 8,352) *

中央値 (最小値, 最大値)、n=14、* : n=13

- 国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験) に組み入れられた日本人患者数は極めて限られていること等から評価には限界があるものの、日本人患者と外国人患者との間で、本薬 200 mg を QD で反復経口投与した際の本薬及び M21 の血漿中トラフ濃度の範囲は概ね重なっていたこと (表 37)

表 37 本薬及び M21 の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

測定時点	測定対象	n	日本人患者	n	外国人患者
第 2 週目	本薬	6	7.77 (4.37, 66.6)	118	18.4 (0.58, 652)
	M21	6	20.2 (19.2, 118)	118	50.3 (2.41, 722)
第 4 週目	本薬	6	10.7 (2.59, 92.9)	105	19.1 (0.89, 657)
	M21	6	28.5 (7.86, 133)	106	43.4 (2.59, 714)
第 8 週目	本薬	4	23.6 (7.46, 32.0)	95	21.6 (0.52, 473)
	M21	4	42.5 (23.9, 71.5)	95	52.3 (0.86, 646)

中央値 (最小値, 最大値)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (1153 試験) の結果 (6.2.4 参照)、中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと等から、中等度以下の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。

一方、海外第 I 相試験 (1153 試験) の結果、健康成人と比較して重度の肝機能障害を有する患者で本薬の AUC_{inf} が約 2 倍増加、M21 の AUC_{inf} が 48% 低下し (6.2.4 参照)、活性成分⁴⁰⁾ の AUC_{inf} が 48% 増加した。また、海外第 I 相試験 (1153 試験) のデータに基づき、ノンパラメトリックな重ね合わせ法を用いて、健康成人及び重度の肝機能障害を有する患者にそれぞれ本薬 200 及び 150 mg を QD で反復経口投与した際の、定常状態における本薬、M21 及び活性成分の AUC_{inf} を推定した結果は表 38 のとおりであった。当該結果を考慮すると、肝機能が正常な患者に本薬 200 mg を投与した際と、重度の肝機能障害を有する患者に本薬 150 mg を投与した際との間で、活性成分の AUC_{inf} は同程度であると想定されること等から、重度の肝機能障害を有する患者に対しては、本薬の開始用量を 150 mg とする必要があると考える。

表 38 定常状態における本薬、M21 及び活性成分の AUC_{tau} (推定値)

	開始用量 (mg)	測定対象	n	AUC _{tau} (ng・h/mL)	AUC _{inf} の比
					(肝機能障害を有する患者/健康成人)
健康成人	200	本薬	13	4,734 (59)	—
		M21	13	4,780 (51)	—
		活性成分	13	7,130 (39)	—
重度の肝機能障害を有する患者	150	本薬	10	6,812 (47)	1.44
		M21	10	1,616 (49)	0.34
		活性成分	10	7,514 (46)	1.05

幾何平均値 (変動係数%)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、本薬 200 mg 投与時の曝露量を上回る曝露量が得られる用量で本薬を反復投与した際の安全性情報が限られていることから、重度の肝機能障害を有する患者に対して本薬を減量しなかった場合の曝露量の増加による安全性上のリスク等を考慮すると、減量の目安として、当該患者に対する本薬の開始用量を 150 mg とする旨を添付文書で注意喚起することについては一定の理解は可能である。ただし、当該患者に本薬 150 mg を投与した場合でも、肝機能が正常な患者に本薬 200 mg を投与した場合と比較して本薬の曝露量が増加する可能性があることに加え、本薬の曝露量と一部の有害事象の発現率との間に関連が認められていること (6.2.8.2 参照) を考慮すると、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必要がある。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、重度の肝機能障害患者に対する本薬の開始用量について注意喚起するとともに (7.R.5 参照)、特定の背景を有する患者に関する注意の項において、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬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。本薬の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

6.R.2 プロトンポンプ阻害剤との併用投与について

申請者は、プロトンポンプ阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (0102 試験) のパート D の結果、オメプラゾールとの併用により本薬及び M21 の AUC_{inf} がそれぞれ約 33 及び 37% 低下し (6.1.1.3 参照)、活性成分⁴⁰⁾ の AUC_{inf} が 36% 低下した。しかしながら、国際共同第 III 相試験 (SIMPLIFY-1 試験) 及び海外第 III 相試験 (MOMENTUM 試験) の本薬群において、プロトンポンプ阻害剤の併用例と非併用例との間で有効性の評価項目の結果に一貫した差異を示す傾向は認められなかったこと (表 39) 等を考慮すると、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

表 39 プロトンポンプ阻害剤の併用の有無別の有効性評価項目の結果 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の本薬群)

	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	併用例	非併用例	併用例	非併用例
	66 例	149 例*	69 例	61 例
24 週時の SRR [95%CI] (%)	16.7 [8.62, 27.9]	30.9 [23.6, 39.0]	17.4 [9.32, 28.4]	27.9 [17.2, 40.8]
24 週時の TSS 改善割合 [95%CI] (%)	25.8 [15.8, 38.0]	29.7 [22.4, 37.8]	20.3 [11.6, 31.7]	29.5 [18.5, 42.6]
24 週時の輸血非依存割合 [95%CI] (%)	63.6 [50.9, 75.1]	67.8 [59.7, 75.2]	20.3 [11.6, 31.7]	41.0 [28.6, 54.3]

* : 24 週時の TSS 改善割合の非併用例は 145 例

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

オメプラゾールとの併用による曝露量の低下の程度に加え、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の本薬群における有効性の評価項目について、プロトンポンプ阻害剤非併用例と比較して併用例で低い傾向が認められたこと（表 39）等を考慮すると、本薬とプロトンポンプ阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 40 に示す試験が提出された。なお、本項では、特に記載のない限り、MF 患者を対象とした臨床試験では、PMF、Post-PV MF 及び Post-ET MF 患者が対象とされた。

表 40 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目	
評価	国際共同	SIMPLIFY-1	III	脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者	432 ①215 ②217	①本薬 200 mg を QD で 24 週間経口投与 ②RUX 5～25 mg を BID で 24 週間経口投与	有効性 安全性	
		0102	I	健康成人	90	パート A：本薬（予備錠剤）100～300 mg を第 1 日目に単回経口投与した後、本薬（無水物カプセル剤）300 mg を第 4 日目に単回経口投与 パート B：本薬 150 及び 800 mg をそれぞれ第 1 及び 4 日目に単回経口投与、又は本薬 400 mg を第 1 日目に単回経口投与 パート C：本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 パート D：本薬 200 mg を第 1 日目に単回経口投与後、オメプラゾール併用下で第 9 日目に本薬 200 mg を単回経口投与	PK	
		海外	0108	I	健康成人	28	本薬 200 mg を単回経口投与	PK 安全性 忍容性
	1153		I	肝機能障害患者	33	本薬 200 mg を単回経口投与	PK	
	CCL09101		I/II	中間又は高リスクの MF 患者	166	本薬（無水物カプセル剤）100～400 mg を QD 又は 150 mg を BID で連日経口投与	安全性 PK 忍容性 有効性	
	SIMPLIFY-2		III	脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUX による治療で血液毒性が認められた MF 患者	156 ①104 ② 52	①本薬 200 mg を QD で連日経口投与 ②BAT	有効性 安全性	
	MOMENTUM		III	脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者	195 ①130 ② 65	①本薬 200 mg を QD で連日経口投与 ②DAN 300 mg を BID で連日経口投与	有効性 安全性	
参考	海外	I-02	I	健康成人	32	本薬（無水物錠剤）150、300 mg 又は本薬（無水物カプセル剤）150 mg を単回経口投与	PK	

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		1149	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識体 200 mg を単回経口投与	PK
		1152	I	腎機能障害患者	33	本薬 200 mg を単回経口投与	PK
		1151	I	健康成人	48	コホート 1: リトナビル併用又は非併用下で本薬 100 mg を QD で 7 日間連日経口投与 コホート 2: 本薬 200 mg を QD で第 4~8 日目、ロスバスタチンを第 1 及び 8 日目に経口投与 コホート 3: 本薬 200 mg を QD で第 1、4 及び 12 日目、リファンピシンを第 4~12 日目に経口投与 コホート 4: 本薬 200 mg を QD で第 4~11 日目、ミダゾラムを第 1 及び 11 日目に経口投与	PK
		1150	I	健康成人	48	本薬 200 mg、800 mg、プラセボ、又はモキシフロキサシンを単回経口投与	PK
		CCL09101E	II	MF 患者	120	CCL09101 試験で忍容性及び有効性が確認された本薬（無水物カプセル剤）の用量を投与	安全性 忍容性 有効性
		II-02	I / II	MF 患者	61	パート 1: 本薬（無水物カプセル剤）200 又は 250 mg を BID で連日経口投与 パート 2: 本薬（無水物カプセル剤）200 mg を BID で連日経口投与	安全性 忍容性 PK 有効性
		1154	II	MF 患者	74	本薬 100~200 mg を QD で連日経口投与	安全性 忍容性 有効性
		1672	II	輸血依存の MF 患者	41	本薬 200 mg を QD で連日経口投与	有効性 安全性
		XAP	II	MF 患者	170	本薬 100~200 mg を QD で連日経口投与	安全性 有効性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 3 試験（0102 試験、0108 試験及び 1153 試験）が提出された（表 40 参照）。当該試験において治験薬投与期間中又は追跡期間中⁴⁶⁾の死亡は認められなかった。

⁴⁶⁾ 追跡期間は、0102試験及び0108試験では治験薬最終投与7日後まで、1153試験では治験薬最終投与14日後までとされた。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : SIMPLIFY-1 試験<2013年12月~2019年5月>)

脾腫⁴⁷⁾を有する中間リスク又は高リスク⁴⁸⁾で、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者 (目標症例数 : 420 例⁴⁹⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を RUX と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 22 の国又は地域、131 施設で実施された。

本試験は、無作為化期 (24 週間) 及び拡大治療期 (最長 216 週間) で構成され、無作為化期における用法・用量は、本薬群では、本薬 200 mg を QD 及び RUX のプラセボを BID、RUX 群では、RUX 5~20 mg⁵⁰⁾ を BID 及び本薬のプラセボを QD でそれぞれ連日経口投与することとされ、いずれの投与群も投与中止基準に該当しない限り 24 週間投与することとされた。また、無作為化期を完了した患者は、拡大治療期に移行し本薬投与を継続又は本薬投与に切り替えることが可能とされ、拡大治療期における用法・用量は、本薬 200 mg を QD で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り最長 216 週間投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 432 例 (本薬群 215 例、RUX 群 217 例) が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 2 例 (各群 1 例) を除く 430 例 (本薬群 214 例、RUX 群 216 例) が安全性の解析対象とされた。なお、無作為化期の本薬群 171 例、RUX 群 197 例が拡大治療期に移行した。

有効性について、主要評価項目とされた 24 週時点の中央判定⁵¹⁾による脾臓容積がベースラインと比較して 35%以上縮小を達成した患者の割合 (SRR) は、表 41 のとおりであり、RUX 群に対する本薬群の非劣性が検証された。

表41 24週時点のSRRの結果 (ITT集団)

	本薬群	RUX 群
例数	215	217
達成例	57	64
達成割合 [95%CI] (%)	26.5 [20.7, 32.9]	29.5 [23.5, 36.0]
非劣性の群間差 [95%CI] *1, *2	9 [2, 16]	
p 値*2	0.014	

*1 : 本薬群の SRR - RUX 群の SRR × 0.6、*2 : ベースライン時の輸血依存状態 (あり、なし)、血小板数 (100 × 10⁹/L 未満、100 × 10⁹/L 以上 200 × 10⁹/L 以下、200 × 10⁹/L 超) を層別因子とした CMH 検定、有意水準両側 0.05

安全性について、無作為化期において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 8/214 例 (3.7%)、RUX 群 4/216 例 (1.9%) に認められた。疾患進行 (本薬群 1 例) を除く患者の死因

47) 左肋骨縁下の触知可能な 5 cm 以上の脾腫と定義された。

48) IPSSによるリスク分類 (Blood 2009; 113: 2895-901) により定義される①中間2-リスク又は高リスクのMF患者、又は②中間1-リスクで症候性脾腫、肝腫大、貧血 (Hb濃度が10 g/dL未満) を伴う、及び/又は利用可能な治療法に不応である患者が対象とされた。

49) 主要評価項目である 24 週時点の SRR について、共通の治療効果を 34%と仮定し、RUX に対する本薬の非劣性の仮説検定において、有意水準両側 5%の下で検出力が 90%を超える症例数として、目標症例数は 420 例と設定された。なお、ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定により、本薬群の 24 週時点の SRR が RUX 群の 24 週時点の SRR の 60%を保持した (本薬群の 24 週時点の SRR と RUX 群の 24 週時点の SRR × 0.6 の差の 95%CI の下限値が 0 を上回った) 場合に非劣性が検証されたとすることとされた。

50) 血小板数、クレアチニンクリアランス、AST又はALT値に基づき調整可能とされた。

51) 治験実施医療機関で撮影された画像 (MRI又はCT) は中央画像検査機関に送付され、放射線科医の資格を有する適切かつ独立した医師によって、関連する全ての画像や脾臓容積の測定値 (画像解析ソフトウェアによって自動的に算出) が盲検下で評価された。

は、本薬群で突然死（原因不明）⁵²⁾、偽膜性腸炎と多臓器不全を伴う敗血症性ショック、敗血症、大動脈解離、原因不明⁵³⁾、上腸間膜静脈血栓症及び腎不全各1例、RUX群で多発外傷、消化管出血、左下葉肺炎及び敗血症各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（日本人患者における死亡は認められなかった）。また、拡大治療期において、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は35/368例（9.5%）に認められた。疾患進行（3例）を除く患者の死因は、心不全及び心停止各3例、呼吸不全及び呼吸停止各2例、子宮癌、慢性腎臓病の悪化、左頭蓋内/実質性出血、多臓器不全、血栓塞栓性イベント脾臓血栓症、心臓発作、胸部感染、頭部外傷、敗血症、気管支肺炎、冠動脈性心疾患の悪化、肺炎、脱水による急性腎不全、突然死（原因不明）⁵⁴⁾、急性呼吸不全、不明⁵⁵⁾、外傷性後脾血腫、原因不明の転倒、両側肺塞栓症、腸間膜梗塞、敗血症性ショック及び悪性黒色腫胸膜転移各1例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された（日本人患者における死亡1例の死因は疾患進行であった）。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第I/II相試験（CTD 5.3.3.2：CCL09101試験＜2009年11月～2012年4月＞）

中間リスク又は高リスク⁴⁸⁾のMF患者（目標症例数：165例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外6施設で実施された。

用法・用量は、第I相パートでは、本薬（無水物カプセル剤）100～400mgをQD、第II相パートでは、本薬（無水物カプセル剤）150mgをQD、300mgをQD又は150mgをBIDでそれぞれ経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り、最大9サイクル（1サイクル：28日間）投与することとされた。

本試験に登録された166全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及びDLTの解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、ベースライン後の脾臓及び貧血の評価が行われなかった1例を除く165例が有効性の解析対象とされた。

DLT評価期間とされた第I相パートの本薬投与開始後28日間において、DLTは本薬400mgQD投与例で2例（Grade3のリパーゼ増加及びGrade3の頭痛）に認められ、MTDは300mgQDと判断された。

有効性について、IWG-MRT基準に基づく治験担当医師判定による臨床的改善割合（%）は、150mgQD、300mgQD及び150mgBID投与例でそれぞれ44.2（23/52例）、57.6（34/59例）及び54.8（23/42例）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、16/166例（150mgQD投与例4例、300mgQD投与例7例、400mgQD投与例2例、150mgBID投与例3例）に認められた。疾患進行による死亡（2例）を除く患者の死因は、頭蓋内出血2例、胃腸出血、感染性小腸結腸炎、肺炎、死亡⁵⁶⁾、心内膜炎、感染、敗血症、急性呼吸不全、拘束性心筋症、呼吸不全、限局性感染及び肺腫瘍各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⁵²⁾ 8歳女性、本薬投与開始後22日目に████で死亡しているところを発見された。

⁵³⁾ 7歳男性、本薬投与開始後5ヵ月14日目に████で死亡しているところを発見された。

⁵⁴⁾ 6歳女性、本薬投与開始後9ヵ月21日目に████に突然死した。

⁵⁵⁾ 6歳男性、本薬投与開始後7ヵ月8日目に████で死亡しているところを発見された。

⁵⁶⁾ 8歳女性、腹水貯留、細菌性腹膜炎、敗血症性ショックを生じ腎不全に進展。透析を含む積極治療を拒否し、本薬開始後145日目に死亡。

7.1.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : SIMPLIFY-2 試験<2014年6月~2019年4月>)

脾腫⁴⁷⁾を有する中間リスク又は高リスク⁵⁷⁾で、RUXによる治療で血液毒性⁵⁸⁾が認められたMF患者(目標症例数:150例⁵⁹⁾)を対象に、本薬の有効性及び安全性をBAT⁶⁰⁾と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外55施設で実施された。

本試験は、無作為化期(24週間)及び拡大治療期(最長204週間)から構成され、無作為化期における用法・用量は、本薬群では本薬200mgをQDで連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り24週間投与することとされた。また、無作為化期を完了した患者は、拡大治療期に移行し、本薬投与を継続する又はBAT群では本薬投与に切り替えることが可能とされ、拡大治療期における用法・用量は、本薬200mgをQDで連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り、最長204週間投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された156例(本薬群104例、BAT群52例)がITT集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、無作為化期から本薬群64例、BAT群40例が拡大治療期に移行した。

有効性について、主要評価項目とされた24週時点の中央判定⁵¹⁾によるSRRは、表42のとおりであり、BAT群に対する本薬群の優越性は検証されなかった。

表42 24週時点のSRRの結果 (ITT集団)

	本薬群	BAT群
例数	104	52
達成例	7	3
達成割合 [95%CI] (%)	6.7 [2.8, 13.4]	5.8 [1.2, 15.9]
群間差 [95%CI] *	1 [-9, 10]	
p値*	0.90	

*: ベースライン時の輸血依存状態(あり、なし)、ベースラインのTSS(18未満、18以上)を層別因子としたCMH検定、有意水準両側0.05

安全性について、無作為化期において、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群6/104例(5.8%)、BAT群5/52例(9.6%)に認められた。疾患進行(本薬群及びBAT群各2例)を除く患者の死因は、本薬群で呼吸不全、細菌感染による敗血症、心停止及び重度呼吸不全各1例、対照群で敗血症2例、肺癌1例であった。このうち、本薬群の心停止及び重度呼吸不全各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、拡大治療期において、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は18/104例(17.3%)に認められた。疾患進行(5例)を除く患者の死因は、敗血症2例、菌血症、肝不全、くも膜下出血、呼吸窮迫、急性腎不全、肺炎、腎炎、市中肺炎、心不全、梗塞及び肺炎合併症各1例であった。このうち、腎炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

⁵⁷⁾ DIPSSによるリスク分類(Blood 2010, 115: 1703-8)により定義される①中間-2リスク若しくは高リスク、又は②中間-1リスクで症候性脾腫及び/又は肝腫大を伴う患者。

⁵⁸⁾ RUXの28日以上投与を現在受けている又は過去に受けたことがあり、次の①又は②のいずれかに該当する患者が対象とされた。①RUXの投与中に赤血球輸血を要した、②RUXの投与開始時又は投与中にRUX20mg BID未満に用量調節し、RUX投与中に(i)グレード3以上の血小板減少症、(ii)グレード3以上の貧血、又は(iii)グレード3以上の血腫(出血)を1つ以上が発現したことがある。

⁵⁹⁾ 主要評価項目である24週時点のSRRについて、本薬群を20%、BAT群を1%と仮定し、有意水準両側5%の下で本薬群とBAT群の割付比率を2:1とした場合、目標症例数を150例とすると検出力は95%以上と算出された。

⁶⁰⁾ BATとして、化学療法(例:ヒドロキシウレア)、アナグレリド、副腎皮質ステロイド、造血成長因子、免疫調節薬、アンドロゲン、インターフェロン等があるが、これらに限定されなかった。また治療を行わないことも許容された。

7.1.3.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : MOMENTUM 試験<2020年2月~2022年12月>)

脾腫、臨床症候及び貧血を有する⁶¹⁾ 中間リスク又は高リスク⁶²⁾ で、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者 (目標症例数 : 180 例⁶³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を DAN (MF に対して本邦適応外) と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 107 施設で実施された。

本試験は、無作為化期 (24 週間) 及び拡大治療期 (最長 180 週間) で構成され、無作為化期における用法・用量は、本薬群では、本薬 200 mg を QD 及び DAN のプラセボを BID、DAN 群では、DAN 300 mg を BID 及び本薬のプラセボを QD でそれぞれ連日経口投与することとされ、いずれの投与群も投与中止基準に該当しない限り、24 週間投与することとされた。また、無作為化期を完了した患者は、拡大治療期に移行し本薬投与を継続する又は本薬投与に切り替えることが可能とされ⁶⁴⁾、拡大治療期における用法・用量は、本薬 200 mg を QD で連日経口投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り、最長 180 週間投与することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 195 例 (本薬群 : 130 例、DAN 群 : 65 例) が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、無作為化期の本薬群 93 例、DAN 41 例が拡大治療期に移行した。

有効性について、主要評価項目とされた 24 週時点の TSS⁶⁵⁾ がベースライン⁶⁶⁾ と比較して 50%以上減少した患者の割合 (TSS 改善割合) は、表 43 のとおりであり、DAN 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 43 24週時点のTSS改善割合 (ITT集団)

	本薬群	DAN 群
例数	130	65
達成例	32	6
達成割合 [95% CI] (%)	24.6 [17.5, 32.9]	9.2 [3.5, 19.0]
群間差 [95% CI] *	15.7 [5.5, 25.8]	
p 値	0.0095	

* : ベースラインの MFSAF TSS (22 未満、22 以上)、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長 (12 cm 未満、12 cm 以上)、無作為化前 8 週間以内の赤血球又は全血の輸血量 (0 単位、1~4 単位、5 単位以上) を層別因子とした CMH 検定、有意水準両側 0.05

安全性について、無作為化期において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 14/130 例 (10.8%)、DAN 群 11/65 例 (16.9%) に認められた。疾患進行 (本薬群 2 例、DAN 群 4 例) を除く患者の死因は、本薬群で呼吸不全 2 例、COVID-19 関連事象、COVID-19 に関連した気管支肺症、上部消化管出血性ショックによる心肺不全、循環不全、全身状態の悪化、脳卒中 (可能性あり)、COVID-

⁶¹⁾ 脾腫は左肋骨縁下の触知可能な 5 cm 以上の脾腫、又は超音波、MRI 若しくは CT の画像上で 450 cm³ 以上の脾臓容積を有すると定義。臨床症候は TSS が 10 以上と定義。貧血は Hb 濃度が 10 g/dL 未満と定義。

⁶²⁾ DIPSS (Blood 2010, 115: 1703-8) 又は DIPSS-plus (J Clin Oncol 2011; 29: 392-7) によるリスク分類で定義される高リスク、中間-1 又は中間-2 リスクの患者。

⁶³⁾ 主要評価項目である TSS 改善割合について、真の群間差を 21% (本薬群を 23%、DAN 群を 2%) と仮定し、有意水準両側 5% の下で本薬群と DAN 群の割付比率を 2 : 1 とした場合、目標症例数を 180 例とすると検出力は 98.8% と算出された。

⁶⁴⁾ DAN 群では①無作為化期を完了した場合は無作為化期の終了時、②DAN を中止したが治験評価を継続し、かつ併用禁止薬を使用しなかった場合は無作為化期の終了時、又は③脾臓増大の判定基準を満たす場合は無作為化期終了前、のいずれかに該当する場合に拡大治療期に本薬投与に切り替えることが可能とされた。なお、無作為化期終了時に DAN による臨床的ベネフィットが得られている患者は、拡大治療期も 24 週間は DAN の投与が可能とされた。

⁶⁵⁾ 骨髄線維症の患者の臨床症状を評価するために作成、バリデートされた質問票である MFSAF v.4.0 (Leuk Res 2017; 54: 26-31) を用いて、7 項目 (疲労、早期膨満感、腹部不快感、盗汗、そう痒感、骨痛及び左肋骨下痛) を 0 (症状なし) から 10 (想像しうる最悪の状態) の 11 段階の数値評価尺度で評価し、各項目のスコアの合計が TSS とされた。

⁶⁶⁾ 24 週時の直前 28 日間の TSS の平均値

19 肺炎による多臓器不全、COVID-19 肺炎による呼吸不全、重度の呼吸不全及び不明⁶⁷⁾ 各 1 例、DAN 群で脳卒中、心原性ショック、左硬膜下血腫、不可逆的な心肺停止、回旋枝病変及び総動脈幹疾患による重度の呼吸不全、死因不明⁶⁸⁾ 及び貧血の悪化各 1 例であった。このうち、DAN 群の心原性ショック及び左硬膜下血腫各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。また、拡大治療期において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 14/134 例 (10.4%) に認められた。死因は、グラム陰性大腸菌感染症、心不整脈、脳出血、ロタウイルス胃腸感染による消化管閉塞、多臓器不全、腎性敗血症、脾臓膿瘍、ブドウ球菌性肺炎、貧血の悪化、臨床状態の悪化、腺癌肝転移、心停止、重症肺敗血症及び突然死⁶⁹⁾ 各 1 例であった。このうち、ロタウイルス胃腸感染による消化管閉塞及びブドウ球菌性肺炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 5 試験 (I-02 試験、1149 試験、1152 試験、1151 試験及び 1150 試験) が提出された (表 40 参照)。本薬投与期間中又は追跡期間中⁷⁰⁾ の死亡は、いずれの試験においても認められなかった。

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2 : CCL09101E 試験<2010 年 8 月~2014 年 6 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、16/120 例 (13.3%) に認められた。疾患進行による死亡 (7 例) を除く患者の死因は、硬膜下血種及び死亡⁷¹⁾ 各 2 例、急性腎不全、間質性肺疾患、呼吸不全、転倒及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.2 : II-02<2011 年 9 月~2014 年 6 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、7/61 例 (11.5%) に認められた。疾患進行による死亡 (1 例) を除く患者の死因は、頭蓋内出血 2 例、肺炎、成長障害、中枢神経系出血及び発熱各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2 : 1154 試験<2014 年 4 月~2018 年 12 月>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、8/74 例 (10.8%) に認められた。疾患進行による死亡 (1 例) を除く患者の死因は、頭蓋脳損傷、肺感染、うっ血性心不全、譫妄、原因不明⁷²⁾、結腸腺癌及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2 : 1672 試験<2016 年 1 月~2017 年 8 月>)

⁶⁷⁾ 7歳男性、本薬投与開始後5ヵ月2日目に \blacksquare で死亡

⁶⁸⁾ 8歳女性、DAN開始後1ヵ月9日目に死亡

⁶⁹⁾ 7歳男性、本薬投与開始後10ヵ月14日目に死亡

⁷⁰⁾ I-02試験において治験薬最終投与7日後まで、1151試験において治験薬最終投与7 (±1) 日後まで、1149試験において治験薬最終投与7 (±1) 日後まで、1150試験において治験薬最終投与7 (±1) 日後まで、1152試験において治験薬最終投与14 (±1) 日後までとされた。

⁷¹⁾ 1例は7歳男性、本薬投与開始後12ヵ月15日目に効果不十分及び衰弱の進行のため投与終了、13ヵ月16日目に死亡。もう1例は7歳女性、本薬投与開始後27ヵ月目に死亡。原因は不明だが不整脈が疑われた。

⁷²⁾ 7歳女性、投与開始日や投与量の詳細情報は不明であり、死因についても不明とされた。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、3/41 例 (7.3%) に認められた。疾患進行による死亡 (1 例) を除く患者の死因は、不明⁷³⁾ 及び敗血症性ショック各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.5 海外第Ⅱ相試験 (XAP 試験<2018 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 7 月 31 日]>)

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、35/225 例 (15.6%) に認められた。疾患進行による死亡 (2 例) を除く患者の死因は、COVID-19 肺臓炎及び不明⁷⁴⁾ 各 3 例、敗血症、上部消化管出血及び突然死⁷⁵⁾ 各 2 例、呼吸器疾患、敗血症性ショック、急性心内膜炎、真菌性肺感染症/気管支肺炎アスペルギルス症、肺炎、細菌性肺炎、多巣性胆管細胞癌、感染、処置後出血、非感染性下痢、心内膜炎、皮膚右頬部扁平上皮癌、病状の悪化⁷⁶⁾、多臓器不全、うっ血性心不全、末期腎疾患、鼻咽頭拡張性病変、院内肺炎、全身状態の悪化、急性呼吸困難及びクロストリジウム・ディフィシル敗血症各 1 例であった。このうち、感染症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験を主要な試験成績として本申請を行った理由について、以下のように説明している。

脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、①JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験) 及び②RUX による治療で血液毒性が認められた MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-2 試験) を実施した。その結果、SIMPLIFY-1 試験において主要評価項目とされた 24 週時点の SRR について RUX 群に対する本薬群の非劣性が示された (7.1.2.1 参照) ものの、副次評価項目とされた 24 週時点の TSS 改善割合について RUX 群に対する本薬群の非劣性が示されなかった (7.R.2.3 参照)。また、SIMPLIFY-2 試験において主要評価項目とされた 24 週時点の SRR について、BAT 群に対する本薬群の優越性は検証されなかった⁷⁷⁾。

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験成績を踏まえ、TSS 改善割合に加えて本薬の効果が期待される輸血非依存割合に対する有効性等を評価するために、脾腫、臨床症状及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MOMENTUM 試験) を実施した。その結果、主要評価項目である 24 週時点の TSS 改善割合について、DAN に対する優越性が検証された (7.1.3.3 参照)。

以上の結果から、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において本薬の有効性が示されたと判断し、当該試験を本申請の主要な試験成績とした。

⁷³⁾ 6歳男性、本薬投与開始後3カ月19日目に死亡。

⁷⁴⁾ 7歳女性、本薬開始後8カ月8日目に意識障害が進行し死亡。6歳男性、本薬開始後4カ月27日目に疾患進行のため本薬投与中止、7カ月8日目に死亡。7歳女性、本薬開始後35カ月24日目に最終受診、その後連絡が取れなくなり、同38カ月22日目に死亡していたとの情報を得た。死亡日及び死亡原因は不明。

⁷⁵⁾ 1例は8歳女性、本薬開始から約5年後に死亡。死因等の詳細不明。もう1例は7歳男性、本薬開始後20カ月29日目に死亡。

⁷⁶⁾ 6歳男性、全身状態悪化し、本薬開始後28カ月11日目に死亡。

⁷⁷⁾ 申請者は、SIMPLIFY-2 試験において 24 週時点の SRR の優越性が示されなかった要因として、①BAT 群の 88.5% の患者で RUX が投与されたこと、②無作為化前の RUX の休薬期間を設定していなかったこと、③本薬群では治験薬投与期間中に MF に対する他の治療は許容されていなかったのに対し、BAT 群のうち RUX の投与を受けた患者では他の MF の治療の実施が許容されていたことが考えられる旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験を本申請における主要な試験成績と考える旨の申請者の説明について一定の理解は可能であり、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、SIMPLIFY-1 試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における対照群の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験の計画当時、中間リスク及び高リスクの MF に対する治療薬として欧米で承認されており、MF 患者に対する治療選択肢として推奨されていたこと（Br J Haematol 2012; 158: 453-71 等）から、SIMPLIFY-1 試験の対照群として RUX を設定した。

また、MOMENTUM 試験の計画当時、臨床症候及び貧血を有する MF 患者に対して臨床的有用性を示した既承認薬はなかったものの、NCCN ガイドライン（v.2.2018）及び ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v85-99）において、MF による貧血に対する治療薬として DAN が推奨されていたことから、MOMENTUM 試験の対照群として DAN を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における有効性の評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

① SIMPLIFY-1 試験

下記の点等から、SIMPLIFY-1 試験の主要評価項目を 24 週時点の SRR と設定し、当該主要評価項目について RUX 群に対する本薬群の非劣性が検証された場合に、(i) 1 番目の副次評価項目として、24 週時点の TSS 改善割合の RUX 群に対する本薬群の非劣性、及び (ii) 2 番目の副次評価項目として、24 週時点の輸血非依存割合の RUX 群に対する本薬群の優越性を示すことにより、本薬の有効性を評価することとした。

- 脾腫は骨髄における血球産生能の低下及び髄外造血により生じ、腹部膨満感、門脈圧亢進、疼痛等の臨床症状を引き起こす MF の主要な臨床所見であり (JHematol Oncol 2012; 5: 43)、脾腫を改善することによりこれらの臨床症状の改善が期待され、臨床的意義があると考えられること
- 脾臓容積の縮小と生存期間延長が関連することが報告されていること (N Engl J Med 2012; 366: 799-807)
- IWG-MRT 及び ELN の専門家委員会において、脾腫に対する奏効基準として脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小すると設定されていること (Blood 2013; 122: 1395-8)
- RUX では脾腫及び臨床症状に対する改善効果が認められている一方、貧血、血小板減少等の血液毒性による減量、休薬及び投与中止が課題であり、JAK 阻害作用に加え、ACVR1 阻害作用による肝臓におけるヘプシジン産生の抑制と、鉄利用効率を向上させる作用を有する本薬は、MF における脾腫及び臨床症状に加え、貧血に対しても有効性が期待できると考えたこと

② MOMENTUM 試験

下記の点等から、MOMENTUM 試験の主要評価項目を 24 週時点の TSS 改善割合と設定した。

- MOMENTUM 試験の対象患者である JAK 阻害剤による治療歴を有する MF 患者の臨床症状に対して有望な治療選択肢は存在しないことから、MOMENTUM 試験においては、MF の臨床症状に対する直接的な有用性指標を主要評価項目として設定することが適切と考えたこと。
- サイトカインの過剰産生、骨髄線維化又は脾腫が原因で生じる MF の全身性症状は、患者の QOL を顕著に低下させること
- 全身性症状は死亡率と関連があり、DIPSS plus 等の予後予測スコアの因子にも含まれていること (Blood 2009; 113: 2895-901、Blood 2010; 115: 1703-8、骨髄線維症診療の参照ガイド令和 4 年改訂版 (第 6 版))
- IWG-MRT の症状反応の効果判定基準において、50%以上 TSS が減少することが設定されていること (Blood 2013; 122: 1395-8)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験の主要評価項目である 24 週時点の SRR について、脾腫を有する MF 患者において脾臓が縮小することは脾腫に起因する諸症状の改善等に繋がることが期待されると考えるものの、脾臓容積が 35%以上縮小することの臨床的意義は明確になっていないと考える。したがって、SIMPLIFY-1 試験における本薬の有効性の評価にあたっては、主要評価項目とされた 24 週時点の SRR に加えて、副次的評価項目とされた TSS 改善割合、輸血非依存割合、及び探索的評価項目とされた OS 等を含めて総合的に検討することとした。

また、MOMENTUM 試験の主要評価項目に関する申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、申請者の説明のとおり、MF における全身性症状は死亡率と関連がある旨が報告されていること等を踏まえると OS の結果も重要と考える。したがって、MOMENTUM 試験における本薬の有効性については、主要評価項目とされた 24 週時点の TSS 改善割合の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以

下のように説明している。

① SIMPLIFY-1 試験

SIMPLIFY-1 試験において、主要評価項目とされた 24 週時点の SRR について、RUX 群に対する本薬群の非劣性が検証された (7.1.2.1 参照)。なお、下記の感度解析の結果、ITT 集団を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

- PPS (本薬群 179 例、RUX 群 203 例)⁷⁸⁾における、24 週時点の SRR は、本薬群 31.3% (56/179 例) 及び RUX 群 31.0% (63/203 例)、非劣性の群間差 [95% CI] は 13 [5, 20] であった
- 非劣性マージンを 16%⁷⁹⁾とした場合の、24 週時点の SRR の群間差 [95%CI] は-3 [-12.5] であり、95%CI の下限値は上記の非劣性マージンを上回った

SIMPLIFY-1 試験では、主要評価項目において本薬の RUX 群に対する非劣性が認められた場合に、副次評価項目について、RUX 群に対する本薬群の (i) 24 週時点の TSS 改善割合⁸⁰⁾の非劣性、(ii) 24 週時点の赤血球輸血非依存割合 (RBC-TI)⁸¹⁾の優越性等の順で、階層的な仮説検定を実施する計画とされた。しかしながら、上記 (i) の結果は表 44 のとおりであり、非劣性の群間差の 95% CI の下限値が 0 を下回り、RUX 群に対する本薬群の非劣性⁸²⁾は示されなかったことから、(i) 以降の評価項目について統計学的な仮説検定は実施されなかった。

表 44 24 週時点の TSS 改善割合 (ITT 集団)

	本薬群	RUX 群
評価例数 ^{*1}	211	211
達成例	60	89
達成割合 [95%I] (%)	28.4 [22.5, 35.0]	42.2 [35.4, 49.2]
非劣性の群間差 [95% CI] ^{*2, *3}		0 [-8, 8]
p 値 ^{*3}		0.98

*1: ITT 集団のうち、ベースラインの TSS が 0 超、又はベースラインの TSS が 0 であるが 24 週時点の TSS が 0 でない若しくは欠測である患者、*2: 本薬群の TSS 改善割合-RUX 群の TSS 改善割合×0.67、*3: ベースライン時の輸血依存状態 (あり、なし)、血小板数 (100×10⁹/L 未満、100×10⁹/L 以上 200×10⁹/L 以下、200×10⁹/L 超) を層別因子とした CMH 検定、有意水準両側 0.05

なお、統計学的な仮説検定は実施されなかったものの、上記 (ii) の 24 週時の RBC-TI [95%CI] (%) は本薬群及び RUX 群でそれぞれ 66.5 [59.8, 72.8] (143/215 例) 及び 49.3 [42.5, 56.2] (107/217 例) であり、本薬群で高い傾向が認められた。

また、探索的評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 45 及び図 1 のと

⁷⁸⁾ ITT 集団から 50 例 (「治験薬の投与期間が計画された期間 (24 週間) の 80%以下」42 例 (本薬群 32 例及び RUX 群 10 例)、「ベースラインの TSS の欠測」5 例 (本薬群 2 例及び RUX 群 3 例)、「治験薬の未投与」2 例 (本薬群及び RUX 群各 1 例)、「無作為化前 30 日以内のベースライン脾臓容積の欠測」1 例 (本薬群 1 例)) が除外された。

⁷⁹⁾ RUX の第 III 相試験 (N Engl J Med 2012; 366: 799-807) に基づき、プラセボとの SRR の差の 95%CI 下限値は 32%であり、固定マージン法を用いた場合、非劣性マージンを 16%とすれば、対照群による治療効果を 50%程度維持される。

⁸⁰⁾ TSSはmodified MPN-SAF TSS v2.0 (J Clin Oncol 2012, 30: 4098-103) を用いて、8項目 (疲労、早期膨満感、腹部不快感、盗汗、そう痒感、骨痛、左肋骨下痛及び非活動性) のうち、非活動性を除く7項目について、0 (症状なし) から10 (想像しうる最悪の状態) の11段階の数値評価尺度で評価し、各項目のスコアの合計とされた。また、TSS改善割合は、TS がベースラインと比較して24週時に50%以上低下した患者の割合と定義された。

⁸¹⁾ 24週時に輸血非依存であった被験者の割合と定義された。輸血非依存は、臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去12週間に赤血球輸血を受けず、かつHb濃度が8 g/dL以上と定義された。

⁸²⁾ ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定により、本薬群の 24 週時点の TSS 改善割合が RUX 群の 24 週時点の TSS 改善割合の 67%を保持された (本薬群の 24 週時点の TSS 改善割合と RUX 群の 24 週時点の TSS 改善割合×0.67 の差の 95%CI の下限値が 0 を上回った) 場合に非劣性が検証されることとされた。

おりであった⁸³⁾。

表 45 OS の解析結果 (安全性の解析対象、2021 年 12 月 3 日データカットオフ)

	本薬群	RUX 群
例数	214	216
死亡数 (%)	67 (31.3)	73 (33.8)
中央値 [95%CI] (年)	未到達 [4.73, 未到達]	未到達 [4.94, 未到達]
ハザード比 [95%CI] *	1.03 [0.74, 1.44]	

*: ベースライン時の輸血依存状態 (あり、なし)、血小板数 ($100 \times 10^9/L$ 未満、 $100 \times 10^9/L$ 以上 $200 \times 10^9/L$ 以下、 $200 \times 10^9/L$ 超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

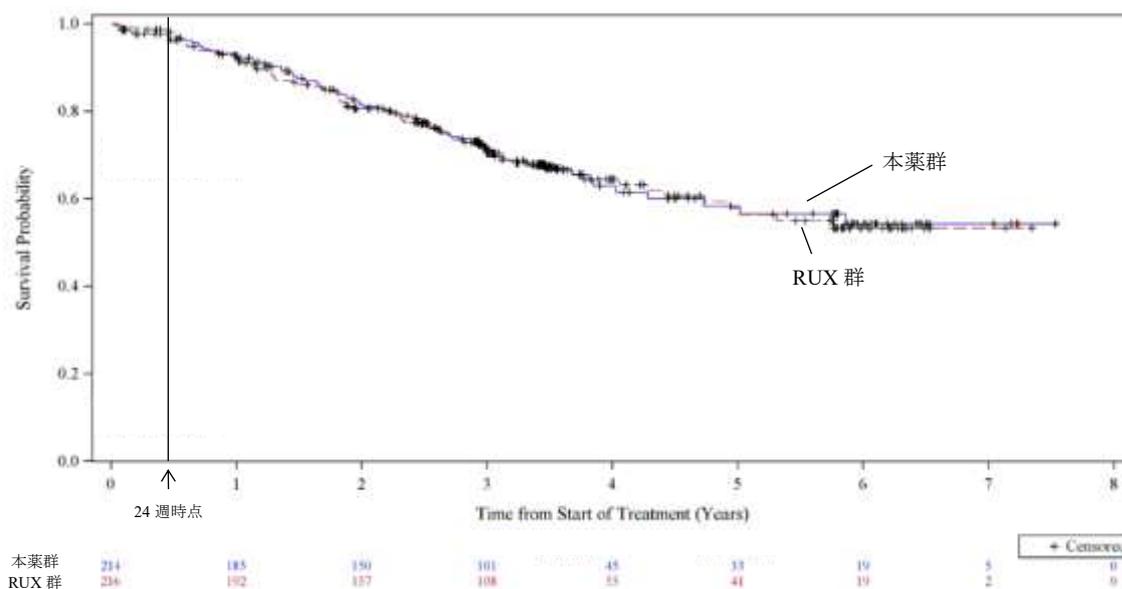


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (安全性の解析対象、2021 年 12 月 3 日データカットオフ)

申請者は、副次評価項目とされた 24 週時の TSS 改善割合に関して RUX 群に対する本薬群の非劣性が示されなかった要因について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験における 24 週時の TSS 改善割合の検討では治験薬の投与中止例は非達成例と扱うこととしていたが、RUX 群と比較して本薬群で治験薬の投与を中止した患者が多く (162 日目までに治験薬の投与を中止した患者は、本薬群及び RUX 群でそれぞれ 14.7% (31/211 例) 及び 5.7% (12/211 例))、群間の 24 週以内の中止割合に不均衡が生じたことにより、TSS 改善割合が低下したことが主要な要因と考えられた⁸⁴⁾。

上記の影響等も考慮して、TSS のベースラインからの変化量に関する探索的解析を実施した結果は、

⁸³⁾ SIMPLIFY-1 試験において疾患進行が認められなかった患者は XAP 試験に組み入れられ継続投与が可能とされたため、SIMPLIFY-1 試験の OS の解析結果には 2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点の XAP 試験の追跡データも含まれる。

⁸⁴⁾ 24 週時までに治験薬の投与を中止した主な理由は有害事象であった (本薬群 58.1% (18/31 例)、RUX 群 66.7% (8 例/12 例))。申請者は、RUX 群と比較して本薬群で治験薬の投与中止に至った有害事象が多く認められた要因として、①本薬群では低 Grade の有害事象により投与中止に至る場合があった (5/18 例が Grade 1 又は 2 の事象により投与中止) 一方、RUX 群では投与中止に至った有害事象は全て Grade 3 以上であったこと、②RUX 群では発現頻度が高い血球減少に対して本薬群よりも厳格な減量・休薬により投与中止に至る有害事象を回避可能であったと考える旨を説明している。なお、治験薬の投与中止に至った患者の割合は RUX 群と比較して本薬群で多く認められた一方、治験薬の休薬又は減量した患者は、本薬群 26.2% (56/214 例) 及び RUX 群 56.0% (121/216 例) であり、本薬群の方が少なかった。

表 46 のとおりであり、TSS のベースラインからの変化量は両群で同程度であり、TSS (7 項目のスコアの合計は 70 ポイント) のベースラインからの変化量の群間差は 1.24 と推定されたことを踏まえると、本薬の投与により MF の臨床症状に対する改善効果は認められたと考える。

表 46 24 週時の TSS のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	本薬群	RUX 群
例数	215	217
ベースラインの TSS (平均値±標準偏差) (評価例数)	19.4±13.2 (213 例)	17.9±11.5 (214 例)
24 週時の TSS (平均値±標準偏差) (評価例数)	12.1±11.2 (177 例)	10.0±8.5 (193 例)
TSS の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) * 群間差 [95%CI] *	-5.87±0.93	-7.11±0.91
	1.24 [-0.40, 2.88]	

* : ベースラインの TSS を共変量、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、年齢及び人種を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定した Mixed-Effect Model Repeated Measures 法により算出

② MOMENTUM 試験

MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験の成績等を踏まえ、脾腫、臨床症候 (ベースラインの TSS が 10 以上と定義⁸⁵⁾) 及び貧血を有し、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした。また、SIMPLIFY-2 試験の成績等 (7.R.1 参照) を踏まえて、無作為化前に JAK 阻害剤の休薬期間を設定するとともに、対照群である DAN 群の試験薬投与期間中の RUX の併用を禁止とした。

上記の設定により実施された MOMENTUM 試験において、主要評価項目とされた 24 週時点の TSS 改善割合について、DAN 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.3.3 参照)。

MOMENTUM 試験では、主要評価項目において本薬の DAN 群に対する優越性が認められた場合に、副次評価項目について、DAN 群に対する本薬群の (i) 24 週時の輸血非依存割合の非劣性、(ii) 24 週時の脾臓容積がベースラインと比較して 25%以上縮小を達成した患者の割合の優越性、(iii) 24 週時の TSS のベースラインからの変化量の優越性、(iv) 24 週時の SRR の優越性、(v) 無作為化期に赤血球又は全血の輸血を実施しなかった患者の割合の優越性の順で、階層的な仮説検定を実施する計画とされ、上記 (i) ~ (v) のいずれの解析においても統計学的な有意差が認められた。

副次評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 47 及び図 2 のとおりであった。

表 47 OS の解析結果 (ITT 集団)

	本薬群	DAN 群
例数	130	65
死亡数 (%)	38 (29.2)	20 (30.8)
中央値 [95%CI] (日)	624.0 [582.0, NC]	NC [471.0, NC]
ハザード比 [95%CI] *	0.890 [0.504, 1.572]	

* : ベースラインの MFSAF TSS (22 未満、22 以上)、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長 (12 cm 未満、12 cm 以上)、無作為化前 8 週間以内の赤血球又は全血の輸血量 (0 単位、1~4 単位、5 単位以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

⁸⁵⁾ 申請者は、SIMPLIFY-1 試験の副次評価項目とされた TSS 改善割合の非劣性が示されなかった要因の一つとして、SIMPLIFY-1 試験ではベースラインの TSS が 10 未満の患者が含まれていたことが考えられる旨を説明している。

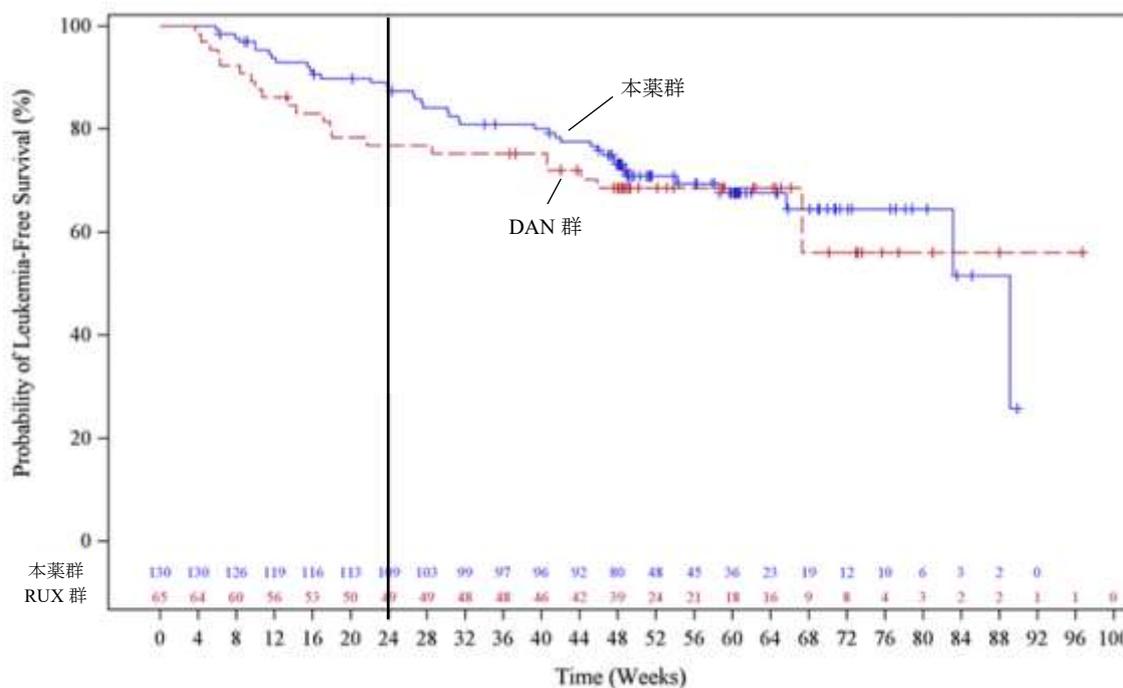


図2 OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

さらに、申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1試験の日本人集団において、主要評価項目とされた24週時のSRR [95%CI] (%)は本薬群50.0 [11.8, 88.2] (3/6例)、RUX群44.4 [13.7, 78.8] (4/9例)であった。また、日本人集団において、副次評価項目とされた24週時のTSS改善割合 [95%CI] (%)は、本薬群33.3 [4.33, 77.7] (2/6例)、RUX群0 [0, 33.6] (0/9例)、24週時のRBC-TI [95%CI] (%)は、本薬群83.3 [35.9, 99.6] (5/6例)、RUX群44.4 [13.7, 78.8] (4/9例)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、MOMENTUM試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- MOMENTUM試験において、主要評価項目とされた24週時点のTSS改善割合について、DAN群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること
- MOMENTUM試験のDAN群では拡大治療期への移行時に本薬投与に切り替えることが可能とされたこと等から評価には限界があるものの、MOMENTUM試験において、DAN群と比較して本薬群でOSが短縮する傾向は認められなかったこと

一方、SIMPLIFY-1試験について、主要評価項目とされた24週時点のSRRは事前に設定された非劣性の基準を満たしたものの、MF患者において脾臓容積が35%以上縮小することの臨床的意義は明確になっていないと考えること(7.R.2.2参照)、副次評価項目とされた24週時点のTSS改善割合ではRUX群に対する本薬群の非劣性が示されなかったこと等を踏まえると、主要評価項目を達成したことのみに基づき、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性が示されたと判断することは困難と考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、SIMPLIFY-1試験の対象患者であるJAK阻害剤による治療歴のないMF患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

- MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験において、主要評価項目とされた投与開始後 24 週時点の SRR の結果から、本薬投与により RUX と同程度の脾臓縮小効果が認められたこと
- 副次評価項目である 24 週時の TSS 改善割合について、RUX 群に対する本薬群の非劣性は示されなかった要因についての申請者の説明は一定の理解は可能であり、探索的な解析であり評価には限界があるものの、TSS のベースラインからの変化量の結果から、TSS に基づく評価において、本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考えること
- 統計学的に解釈することは困難であるものの、副次評価項目とされた 24 週時の RBC-TI について RUX 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと
- SIMPLIFY-1 試験の RUX 群では拡大治療期への移行時に本薬投与に切り替えることが可能とされたこと等から評価には限界があるものの、SIMPLIFY-1 試験において、RUX 群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかったこと

また、日本人患者における有効性について、SIMPLIFY-1 試験において検討された日本人患者数が限られていることから、SIMPLIFY-1 試験の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

- SIMPLIFY-1 試験の日本人集団における、24 週時の SRR、TSS 改善割合及び RBC-TI について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- MF の診断及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.9 参照)

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、心血管系事象、悪性腫瘍及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における安全性の概要は、表 48 のとおりであった。なお、SIMPLIFY-1 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象が RUX 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた理由、及び治験薬の減量に至った有害事象が本薬群と比較して RUX 群で高い傾向が認められた理由について、治験薬の投与中止に至った有害事象の Grade は、RUX 群ではいずれも Grade 3 以上であったのに対し、本薬群では Grade 3 以上が約 70%にとどまったことから、本薬群では自覚症状を伴う低 Grade の有害事象により投与中止に至る場合があった一方、RUX 群では添付文書等に基づき治験実施計画書で規定された開始用量及び用量調節基準に従い、投与中止ではなく減量により対処されたためと考える。

表 48 安全性の概要 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
全有害事象	197 (92.1)	206 (95.4)	122 (93.8)	62 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	77 (36.0)	94 (43.5)	70 (53.8)	42 (64.6)
死亡に至った有害事象	7 (3.3)	7 (3.2)	16 (12.3)	11 (16.9)
重篤な有害事象	49 (22.9)	39 (18.1)	45 (34.6)	26 (40.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (12.6)	12 (5.6)	23 (17.7)	15 (23.1)
治験薬の休薬に至った有害事象	21 (9.8)	21 (9.7)	27 (20.8)	16 (24.6)
治験薬の減量に至った有害事象	27 (12.6)	65 (30.1)	21 (16.2)	6 (9.2)

①SIMPLIFY-1 試験及び②MOMENTUM 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、それぞれ①表 49 及び②表 50 のとおりであった。なお、①SIMPLIFY-1 試験で RUX 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象、並びに②MOMENTUM 試験で DAN 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 49 RUX 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象 (SIMPLIFY-1 試験、無作為化期)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例
全 Grade の有害事象*1		
悪心	34 (15.9)	8 (3.7)
嘔吐	20 (9.3)	8 (3.7)
低血圧	19 (8.9)	1 (0.5)
潮紅	13 (6.1)	1 (0.5)
Grade 3 以上の有害事象*2		
血小板減少症	15 (7.0)	10 (4.6)
治験薬の休薬に至った有害事象*2		
血小板減少症	6 (2.8)	0

*1：本薬群で発現率が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現率が 2%以上高かった事象

表 50 DAN 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象 (MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
全 Grade の有害事象*1		
血小板減少症	29 (22.3)	7 (10.8)
下痢	29 (22.3)	6 (9.2)
悪心	21 (16.2)	6 (9.2)
体重減少	14 (10.8)	3 (4.6)
COVID-19	12 (9.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (7.7)	0
嘔吐	9 (6.9)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
血小板減少症	22 (16.9)	5 (7.7)
COVID-19	3 (2.3)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3)	0
死亡に至った有害事象		
COVID-19	3 (2.3)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3)	0
重篤な有害事象*2		
COVID-19	3 (2.3)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3)	0
血小板減少症	3 (2.3)	0
失神	3 (2.3)	0
発熱	3 (2.3)	0
治験薬の減量に至った有害事象*2		
血小板減少症	10 (7.7)	1 (1.5)
治験薬の休薬に至った有害事象*2		
血小板減少症	5 (3.8)	1 (1.5)
血小板数減少	3 (2.3)	0

*1: 本薬群で発現率が 5%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現率が 2%以上高かった事象

申請者は、SIMPLIFY-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験の無作為化期における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 51 のとおりであった。

表 51 安全性の国内外差の概要 (SIMPLIFY-1 試験)

	例数 (%)					
	外国人患者			日本人患者		
	無作為化期		拡大治療期 165 例*	無作為化期		拡大治療期 6 例*
本薬群 208 例	RUX 群 207 例	本薬群 6 例		RUX 群 9 例		
全有害事象	193 (92.8)	198 (95.7)	152 (92.1)	5 (83.3)	8 (88.9)	5 (83.3)
Grade 3 以上の有害事象	77 (37.0)	89 (43.0)	101 (61.2)	0	5 (55.6)	4 (66.7)
死亡に至った有害事象	7 (3.4)	7 (3.4)	18 (10.9)	0	0	0
重篤な有害事象	49 (23.6)	38 (18.4)	77 (46.7)	0	1 (11.1)	2 (33.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (13.0)	12 (5.8)	41 (24.8)	0	0	2 (33.3)
治験薬の休薬に至った有害事象	21 (10.1)	19 (9.2)	29 (17.6)	0	2 (22.2)	1 (16.7)
治験薬の減量に至った有害事象	27 (13.0)	62 (30.0)	18 (10.9)	0	3 (33.3)	0

*: 無作為化期から拡大治療期に本薬が継続投与された患者

SIMPLIFY-1 試験 (無作為化期) の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例で認められた有害事象は認められなかった。拡大治療期の本薬群 (本薬投与を継続した患者) において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高く、かつ複数例で認められた

有害事象は、貧血（日本人患者：4例（66.7%）、外国人患者：37例（22.4%）、以下、同順）、発熱（2例（33.3%）、15例（9.1%））、便秘（3例（50.0%）、10例（6.1%））、体重減少（2例（33.3%）、6例（3.6%））、上咽頭炎（2例（33.3%）、5例（3.0%））、腎機能障害（2例（33.3%）、3例（1.8%））であった。日本人患者において、複数例で認められた重篤な有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の本薬群において発現率が高かった有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象については注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、SIMPLIFY-1 試験に組み入れられた日本人患者数は極めて限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、拡大治療期において日本人患者で高頻度に発現した有害事象が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象、並びに海外における本薬の添付文書及び本邦既承認の JAK 阻害剤の添付文書で注意喚起されている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における感染症の発現状況は表 52 及び表 53 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で発現率が 5%以上の感染症の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	77 (36.0)	14 (6.5)	92 (42.6)	8 (3.7)	44 (33.8)	20 (15.4)	23 (35.4)	11 (16.9)
上気道感染	12 (5.6)	0	14 (6.5)	0	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0
上咽頭炎	9 (4.2)	0	16 (7.4)	0	0	0	2 (3.1)	0
尿路感染	10 (4.7)	0	11 (5.1)	1 (0.5)	6 (4.6)	1 (0.8)	3 (4.6)	0
COVID-19	0	0	0	0	12 (9.2)	3 (2.3)	0	0
肺炎	5 (2.3)	5 (2.3)	6 (2.8)	4 (1.9)	4 (3.1)	3 (2.3)	6 (9.2)	6 (9.2)

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

表 53 重篤な感染症等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*1	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った感染症	1 (0.5)	2 (0.9)	8 (6.2)	0
敗血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.8)	0
COVID-19	0	0	3 (2.3)	0
COVID-19 肺炎	0	0	3 (2.3)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	0	0	0	0
重篤な感染症*2	13 (6.1)	8 (3.7)	20 (15.4)	11 (16.9)
肺炎	4 (1.9)	3 (1.4)	3 (2.3)	6 (9.2)
敗血症	2 (0.9)	1 (0.5)	0	0
膀胱炎	2 (0.9)	0	1 (0.8)	1 (1.5)
蜂巣炎	0	0	2 (1.5)	1 (1.5)
COVID-19	0	0	3 (2.3)	0
COVID-19 肺炎	0	0	3 (2.3)	0
尿路感染	0	2 (0.9)	2 (1.5)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.8)	3 (4.6)
肺炎	1 (0.5)	0	0	2 (3.1)
膀胱炎	1 (0.5)	0	0	1 (1.5)
気道感染	0	1 (0.5)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った感染症	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (3.8)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.5)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.8)	0
細菌性肺炎	1 (0.5)	0	0	0
敗血症	0	1 (0.5)	0	0
COVID-19 肺炎	0	0	2 (1.5)	0
COVID-19	0	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.8)	0
休薬に至った感染症	6 (2.8)	5 (2.3)	3 (2.3)	3 (4.6)
減量に至った感染症	1 (0.5)	0	0	0

*1 : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)、*2 : いずれかの群で 2 例以上に認められた事象

機構は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における HBV 感染症及び日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）に関する①スクリーニング、モニタリング及び予防投与の実施状況、並びに②発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症に加え、日和見感染症として、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV、及び JC ウイルスを検討した。

上記①について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では、本薬投与前のスクリーニングとして、慢性活動性若しくは急性の HBV 感染者又は HBV のキャリアは除外することとされた。なお、モニタリング及びモニタリングの実施に関する規定はなかった。

上記②について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において、HBV、CMV、結核菌、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV 及び JC ウイルスによる感染症に関連する有害事象⁸⁶⁾の発現状況は表 54 のとおりであった。

表 54 日和見感染症の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
日和見感染症	4 (1.9)	0	10 (4.6)	1 (0.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
帯状疱疹	4 (1.9)	0	9 (4.2)	1 (0.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
真菌性食道炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
リステリア性敗血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な感染症が複数例で認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による①好中球減少症、②血小板減少症及び③貧血について、それぞれ以下のよう

① 好中球減少症

好中球減少症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」及び「好中球数減少」を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における好中球減少症の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。

⁸⁶⁾ MedDRA HLT 「サイトメガロウイルス感染」に該当するPT、MedDRA PTの「B型肝炎」、「B型肝炎ウイルス検査陽性」、「B型肝炎コア抗体陽性」、「B型肝炎コア抗原陽性」、「B型肝炎再活性化」、「B型肝炎抗体陽性」、「B型肝炎抗原陽性」、「B型肝炎表面抗体陽性」、「B型肝炎表面抗原陽性」、「B型肝炎DNA増加」、「B型肝炎DNA測定陽性」、「B型肝炎e抗体陽性」、「B型肝炎e抗原陽性」、「ニューモシスチス・イロベチイ感染」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」、「ニューモシスチス検査陽性」、「アスペルギルス感染」、「異型肺炎」、「ボレリア感染」、「気管支肺アスペルギルス症」、「カンジダ感染」、「シトロバクター感染」、「真菌性食道炎」、「消化器カンジダ症」、「帯状疱疹」、「リステリア性敗血症」、「神経ボレリア症」、「眼帯状疱疹」、「プロピオニバクテリウム感染」、「肺ノカルジア症」、「肺結核」、「セラチア性菌血症」、「セラチア感染」、「結核」、「水痘帯状疱疹ウイルス感染」、「JCウイルスによる顆粒細胞障害」、「JCウイルス感染」、「JCポリオーマウイルス検査陽性」及び「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

表 55 いずれかの群で発現率が 5%以上の好中球減少症の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*1	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症*2	10 (4.7)	7 (3.3)	14 (6.5)	10 (4.6)	10 (7.7)	8 (6.2)	3 (4.6)	3 (4.6)
好中球減少症	9 (4.2)	6 (2.8)	14 (6.5)	10 (4.6)	7 (5.4)	6 (4.6)	2 (3.1)	2 (3.1)

*1 : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 56 重篤な好中球減少症等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った好中球減少症	0	0	0	0
重篤な好中球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.8)	0
好中球減少症	0	1 (0.5)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な好中球減少症	0	0	1 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った好中球減少症	0	0	0	1 (1.5)
好中球減少症	0	0	0	1 (1.5)
休薬に至った好中球減少症	1 (0.5)	0	1 (0.8)	0
減量に至った好中球減少症	0	3 (1.4)	2 (1.5)	1 (1.5)

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

② 血小板減少症

血小板減少症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「血小板減少症」及び「血小板数減少」を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における血小板減少症の発現状況は表 57 及び表 58 のとおりであった。

表 57 いずれかの群で発現率が 5%以上の血小板減少症の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*1	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血小板減少症*2	40 (18.7)	15 (7.0)	63 (29.2)	10 (4.6)	36 (27.7)	28 (21.5)	10 (15.4)	8 (12.3)
血小板減少症	40 (18.7)	15 (7.0)	63 (29.2)	10 (4.6)	29 (22.3)	22 (16.9)	7 (10.8)	5 (7.7)
血小板数減少	0	0	0	0	9 (6.9)	7 (5.4)	3 (4.6)	3 (4.6)

*1 : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 58 重篤な血小板減少症等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った血小板減少症	0	0	0	0
重篤な血小板減少症	0	3 (1.4)	3 (2.3)	0
血小板減少症	0	3 (1.4)	3 (2.3)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な血小板減少症	0	2 (0.9)	2 (1.5)	0
血小板減少症	0	2 (0.9)	2 (1.5)	0
投与中止に至った血小板減少症	3 (1.4)	4 (1.9)	3 (2.3)	0
血小板減少症	3 (1.4)	4 (1.9)	2 (1.5)	0
血小板数減少	0	0	1 (0.8)	0
休薬に至った血小板減少症	6 (2.8)	0	8 (6.2)	1 (1.5)
減量に至った血小板減少症	11 (5.1)	53 (24.5)	12 (9.2)	1 (1.5)

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

③ 貧血

貧血に関連する有害事象として、MedDRA PT の「貧血」、「失血性貧血」、「溶血性貧血」、「鉄欠乏性貧血」、「微小血管症性溶血性貧血」、「ヘマトクリット減少」及び「ヘモグロビン減少」を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における貧血の発現状況は表 59 及び表 60 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で認められた貧血の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*1	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血*2	31 (14.5)	13 (6.1)	82 (38.0)	50 (23.1)	16 (12.3)	11 (8.5)	10 (15.4)	8 (12.3)
貧血	31 (14.5)	13 (6.1)	81 (37.5)	49 (22.7)	15 (11.5)	10 (7.7)	9 (13.8)	7 (10.8)
失血性貧血	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
微小血管症性溶血性貧血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0

*1 : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 60 重篤な貧血等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った貧血	0	0	0	3 (4.6)
貧血	0	0	0	3 (4.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った貧血	0	0	0	0
重篤な貧血	5 (2.3)	8 (3.7)	5 (3.8)	4 (6.2)
貧血	4 (1.9)	8 (3.7)	5 (3.8)	3 (4.6)
失血性貧血	0	0	0	1 (1.5)
微小血管症性溶血性貧血	1 (0.5)	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な貧血	3 (1.4)	6 (2.8)	1 (0.8)	0
貧血	3 (1.4)	6 (2.8)	1 (0.8)	0
投与中止に至った貧血	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (3.1)
貧血	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (3.1)
休薬に至った貧血	2 (0.9)	6 (2.8)	0	2 (3.1)
減量に至った貧血	1 (0.5)	9 (4.2)	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験において、RUX 群と比較して本薬群の血小板減少症、好中球減少症及び貧血の発現率は低かった。しかしながら、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の本薬群において、血小板減少症、好中球減少症及び貧血が一定の頻度で認められ、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象も複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して血小板減少症、好中球減少症、貧血等の骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、定期的に血液検査を実施し、異常が認められた際には本薬の投与中止等の適切な対応が行われるよう添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（広域）」に該当する PT を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における肝機能障害の発現状況は表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61 いずれかの群で発現率が 5%以上の肝機能障害の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	19 (8.9)	6 (2.8)	23 (10.6)	7 (3.2)	19 (14.6)	6 (4.6)	13 (20.0)	6 (9.2)
ALT 増加	10 (4.7)	3 (1.4)	10 (4.6)	0	9 (6.9)	1 (0.8)	5 (7.7)	1 (1.5)
AST 増加	7 (3.3)	1 (0.5)	5 (2.3)	0	7 (5.4)	0	4 (6.2)	0
血中アルカリホスファターゼ 増加	3 (1.4)	0	5 (2.3)	0	10 (7.7)	0	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

表 62 重篤な肝機能障害等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0	0
重篤な肝機能障害	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (2.3)	2 (3.1)
腹水	0	1 (0.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	0
食道静脈瘤	1 (0.5)	0	0	0
GGT 増加	0	0	1 (0.8)	0
肝炎	0	0	1 (0.8)	0
肝毒性	0	0	0	1 (1.5)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.5)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な肝 機能障害	0	1 (0.5)	2 (1.5)	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	0
GGT 増加	0	0	1 (0.8)	0
肝炎	0	0	1 (0.8)	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.5)
投与中止に至った肝機能障害	0	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (3.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	0
ALT 増加	0	0	0	1 (1.5)
AST 増加	0	0	0	1 (1.5)
GGT 増加	0	0	1 (0.8)	0
黄疸	0	0	0	1 (1.5)
休薬に至った肝機能障害	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (3.1)	2 (3.1)
減量に至った肝機能障害	4 (1.9)	0	0	1 (1.5)

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

また、SIMPLIFY-1 試験の本薬群において、Hy's law (Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した症例が 2 例認められた。1 例は 6 歳男性であり、本薬投与後 665 日目に ALT 118 U/L、総ビリルビン値 42.8 $\mu\text{mol/L}$ となった。Grade 3 の血小板減少症のため、834 日目に本薬を 150 mg に減量された。995 日目に本薬 100 mg にさらに減量され、1,001 日目に試験終了のため本薬投与が終了された。1,030 日目の検査では、ALT 75 U/L、総ビリルビン値 29.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、本薬との因果関係は

否定されなかった。2例目は6■歳女性であり、本薬投与後223日目にALT 435 U/L、AST 245 U/L、ALP 174 U/Lとなった。Grade 3の肝酵素上昇のため、252日目に本薬100 mgに減量された。280日目にALT 128 U/L、AST 105 U/L、ALP 141 U/LとGrade 2に改善したため、本薬150 mgに増量された。308日目にALT 490 U/L、AST 530 U/L、ALP 168 U/LとGrade 3に増悪し、本薬投与は中止された。338日目にALT、AST、ALPは正常範囲内となった。なお、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた際には本薬の投与中止等の適切な対応が行われるよう添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQの「静脈の塞栓および血栓」に該当するPTを集計した。

SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験の無作為化期における静脈血栓塞栓症の発現状況は表63及び表64のとおりであった。

表63 静脈血栓塞栓症の発現状況 (SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1試験				MOMENTUM試験			
	本薬群 214例		RUX群 216例		本薬群 130例		DAN群 65例	
全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	
静脈血栓塞栓症	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
門脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
脾静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1試験)、ver.24.0 (MOMENTUM試験)

表 64 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	1 (0.5)	0	0	0
腸間膜静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	1 (0.5)	0	2 (1.5)	1 (1.5)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
脾静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症	0	0	2 (1.5)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	0
脾静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った静脈血栓塞栓症	0	0	1 (0.8)	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
脾静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0
休業に至った静脈血栓塞栓症	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	0
静脈血栓症	0	0	0	1 (1.5)
減量に至った静脈血栓塞栓症	0	0	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験) 、 ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において、認められた静脈血栓塞栓症は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬投与と静脈血栓塞栓症との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められていること等を考慮すると、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 心血管系事象

申請者は、本薬投与による心血管系事象について、以下のように説明している。

心血管系事象に関連する有害事象として、MedDRA PT の「急性心筋梗塞」、「心筋梗塞」、「小脳卒中」、「脳梗塞」、「脳虚血」、「脳血管発作」、「心不全」、「うっ血性心不全」、「心原性ショック」、「冠動脈疾患」、「冠動脈狭窄」、「出血性卒中」、「くも膜下出血」、「大動脈解離」、「虚血性脳卒中」及び「ラクナ梗塞」を集計した。

SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験における心血管系事象の発現状況は表 65 及び表 66 のとおりであった。

表 65 心血管系事象の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)											
	SIMPLIFY-1 試験				SIMPLIFY-2 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 104 例		BAT 群 52 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心血管系事象	8 (3.7)	6 (2.8)	5 (2.3)	2 (0.9)	4 (3.8)	4 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (6.2)	4 (6.2)
心不全	2 (0.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	3 (1.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.9)	0	0	0	0	0
大動脈解離	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
心原性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験) 、 ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

表 66 重篤な心血管系事象等の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)					
	SIMPLIFY-1 試験		SIMPLIFY-2 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 104 例	BAT 群 52 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った心血管系事象	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	3 (4.6)
大動脈解離	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.5)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.5)
治験薬との因果関係が否定できない 死亡に至った心血管系事象	0	0	0	0	0	1 (1.5)
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.5)
重篤な心血管系事象	7 (3.3)	1 (0.5)	4 (3.8)	1 (1.9)	2 (1.5)	4 (6.2)
急性心筋梗塞	2 (0.9)	0	0	0	1 (0.8)	0
心不全	2 (0.9)	0	3 (2.9)	1 (1.9)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.0)	0	0	0
大動脈解離	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脳虚血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.5)
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.5)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.5)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)
治験薬との因果関係が否定できない 重篤な心血管系事象	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.5)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (1.0)	0	0	0
心原性ショック	0	0	0	0	0	1 (1.5)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (1.5)
投与中止に至った心血管系事象	2 (0.9)	0	1 (1.0)	0	0	2 (3.1)
大動脈解離	1 (0.5)	0	0	0	0	0
心不全	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (1.5)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (1.5)
休薬に至った心血管系事象	2 (0.9)	0	0	0	0	0
減量に至った心血管系事象	0	0	0	0	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験において、認められた心血管系事象は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬投与と心血管系事象との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象が認められていること等を考慮すると、臨床試験における心血管系事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による悪性腫瘍について、以下のように説明している。

悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「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) 」に該当する事象を集計した。

SIMPLIFY-1 試験の無作為化期及び拡大治療期における悪性腫瘍の発現状況は表 67 及び表 68 のとおりであった。

表 67 いずれかの群又は投与例で 1%以上の悪性腫瘍の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験、無作為化期及び拡大治療期)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	無作為化期				拡大治療期	
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬継続投与例 171 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪性腫瘍	11 (5.1)	5 (2.3)	14 (6.5)	5 (2.3)	32 (18.7)	15 (8.8)
皮膚有棘細胞癌	3 (1.4)	0	4 (1.9)	1 (0.5)	5 (2.9)	1 (0.6)
基底細胞癌	2 (0.9)	0	3 (1.4)	0	7 (4.1)	2 (1.2)
急性骨髄性白血病	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.3)	4 (2.3)
MF	1 (0.5)	0	0	0	3 (1.8)	2 (1.2)
ボーエン病	0	0	0	0	2 (1.2)	0

表 68 重篤な悪性腫瘍等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験、無作為化期及び拡大治療期)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)		
	無作為化期		拡大治療期
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬継続投与例 171 例
死亡に至った悪性腫瘍	0	2 (0.9)	1 (0.6)
急性骨髄性白血病	0	1 (0.5)	0
再発マンントル細胞リンパ腫	0	1 (0.5)	0
子宮癌	0	0	1 (0.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った悪性腫瘍	0	0	0
重篤な悪性腫瘍	3 (1.4)	2 (0.9)	6 (3.5)
膀胱移行上皮癌	1 (0.5)	0	0
卵巣明細胞癌	1 (0.5)	0	0
脾臓辺縁帯リンパ腫	1 (0.5)	0	0
子宮癌	1 (0.5)	0	1 (0.6)
悪性黒色腫	0	1 (0.5)	0
再発マンントル細胞リンパ腫	0	1 (0.5)	0
再発膀胱移行上皮癌	0	0	1 (0.6)
原発性骨髄線維症	0	0	1 (0.6)
直腸癌	0	0	1 (0.6)
セミノーマ	0	0	1 (0.6)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な悪性腫瘍	0	0	2 (1.2)
直腸癌	0	0	1 (0.6)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.6)
投与中止に至った悪性腫瘍	3 (1.4)	3 (1.4)	11 (6.4)
骨髄線維症	1 (0.5)	0	3 (1.8)
卵巣明細胞癌	1 (0.5)	0	0
脾臓辺縁帯リンパ腫	1 (0.5)	0	0
子宮癌	1 (0.5)	0	0
急性骨髄性白血病	0	1 (0.5)	3 (1.8)
再発マンントル細胞リンパ腫	0	1 (0.5)	0
急性骨髄性白血病への転化	0	1 (0.5)	1 (0.6)
白赤芽球症	0	0	1 (0.6)
原発性骨髄線維症	0	0	1 (0.6)
直腸癌	0	0	1 (0.6)
セミノーマ	0	0	1 (0.6)
休薬に至った悪性腫瘍	0	0	0
減量に至った悪性腫瘍	0	1 (0.5)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.5)	0

MOMENTUM 試験の無作為化期及び拡大治療期における悪性腫瘍の発現状況は表 69 及び表 70 のとおりであった。

表 69 いずれかの群で 1%以上の悪性腫瘍の発現状況 (MOMENTUM 試験、無作為化期及び拡大治療期)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	無作為化期				拡大治療期	
	本薬群 130 例		DAN 群 65 例		本薬継続投与例 93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪性腫瘍	8 (6.2)	6 (4.6)	8 (12.3)	3 (4.6)	8 (8.6)	1 (1.1)
急性骨髄性白血病への転化	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	0	0
急性骨髄性白血病	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
肝臓血管腫	0	0	2 (3.1)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (1.5)	0	4 (4.3)	1 (1.1)
皮膚白血病	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
皮膚癌	0	0	1 (1.5)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	4 (4.3)	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (1.1)	0
髄膜腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (1.1)	0

表 70 重篤な悪性腫瘍等の発現状況 (MOMENTUM 試験、無作為化期及び拡大治療期)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)		
	無作為化期		拡大治療期
	本薬群 130 例	DAN 群 65 例	本薬継続投与例 93 例
死亡に至った悪性腫瘍	3 (2.3)	2 (3.1)	0
急性骨髄性白血病への転化	2 (1.5)	1 (1.5)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.8)	1 (1.5)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った悪性腫瘍	0	0	0
重篤な悪性腫瘍	6 (4.6)	4 (6.2)	2 (2.2)
急性骨髄性白血病への転化	3 (2.3)	2 (3.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.8)	1 (1.5)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.8)	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.8)	0	0
皮膚白血病	0	1 (1.5)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (2.2)
基底細胞癌	0	0	1 (1.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な悪性腫瘍	0	0	0
投与中止に至った悪性腫瘍	5 (3.8)	3 (4.6)	0
急性骨髄性白血病への転化	2 (1.5)	2 (3.1)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.8)	1 (1.5)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.8)	0	0
骨髄線維症	1 (0.8)	0	0
休薬に至った悪性腫瘍	0	0	0
減量に至った悪性腫瘍	0	0	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において、認められた悪性腫瘍は限定的であり、現時点で本薬と悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、当該試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な悪性腫瘍が認められていること等を考慮すると、臨床試験における悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、本薬の製造

販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

SIMPLIFY-1 試験の無作為化期において、ILD は本薬群 1 例（0.5%：肺線維症及び肺肉芽腫 1 例（重複あり））、RUX 群 1 例（0.5%：肺浸潤 1 例）に認められ、当該事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。SIMPLIFY-1 試験の拡大治療期において、ILD は本薬切り替え投与例 2 例（1.0%：胞隔炎及び肺肉芽腫各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の減量に至った ILD 及び治験薬の休薬に至った ILD は認められなかった。

SIMPLIFY-2 試験の無作為化期において、ILD は本薬群 1 例（1.0%：急性呼吸窮迫症候群 1 例）に認められ、当該事象は Grade 3 以上かつ重篤な事象であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。SIMPLIFY-2 試験の拡大治療期において、ILD は本薬継続投与例 3 例（4.7%：肺臓炎 3 例）、本薬切り替え投与例 3 例（7.5%：肺臓炎 2 例及び間質性肺疾患 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な ILD は、本薬継続投与例 2 例（3.1%：肺臓炎 2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD 及びは認められなかった。

MOMENTUM 試験の無作為化期において、ILD は本薬群 1 例（0.8%：肺臓炎 1 例）、DAN 群 1 例（1.5%：間質性肺疾患 1 例）に認められ、当該事象はいずれも Grade 1 又は 2 の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。MOMENTUM 試験の拡大治療期において、ILD は本薬継続投与例 1 例（1.1%：嚢胞性肺疾患及び拘束性肺疾患 1 例（重複あり））に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な ILD は、本薬継続投与例 1 例（1.1%：拘束性肺疾患 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った ILD、治験薬の投与中止に至った ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現は認められていないことから、現時点で本薬投与による ILD の発現について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬と同様に JAK 阻害作用を有する RUX の添付文書において ILD が重大な副作用として注意喚起がされていること等を考慮すると、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 その他

申請者は、①本薬と同様の作用機序を有する RUX において注意が必要とされている事象（「平成 27 年 8 月 18 日付け審査報告書 ジャカビ錠 5 mg」等参照）のうち、上記で検討した以外の事象である出血、②SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の本薬群で発現率が高かった末梢性ニューロパチー、及び③本薬と同様に JAK2 阻害作用を有する fedratinib（本邦未承認）の臨床試験で認められているウェルニッケ脳症（「INREBIC capsules 米国添付文書」参照）について、それぞれ以下のように説明している。

①出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血（狭域及び広域）」に該当する PT を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における出血の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。

表 71 いずれかの群で発現率が 5%以上の出血の発現状況
(SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	42 (19.6)	2 (0.9)	41 (19.0)	5 (2.3)	28 (21.5)	4 (3.1)	12 (18.5)	5 (7.7)
挫傷	16 (7.5)	1 (0.5)	10 (4.6)	0	4 (3.1)	0	0	0
鼻出血	9 (4.2)	0	15 (6.9)	0	7 (5.4)	0	4 (6.2)	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

表 72 重篤な出血等の発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)			
	SIMPLIFY-1 試験		MOMENTUM 試験	
	本薬群 214 例	RUX 群 216 例	本薬群 130 例	DAN 群 65 例
死亡に至った出血	0	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (1.5)
メレナ	0	1 (0.5)	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (1.5)
上部消化管出血	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血	0	0	0	1 (1.5)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (1.5)
重篤な出血	2 (0.9)	8 (3.7)	6 (4.6)	3 (4.6)
挫傷	1 (0.5)	0	0	0
喀血	1 (0.5)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.5)	0	0
鼻出血	0	1 (0.5)	0	0
血尿	0	1 (0.5)	0	0
メレナ	0	1 (0.5)	1 (0.8)	0
粘膜出血	0	1 (0.5)	0	0
腹膜出血	0	1 (0.5)	0	0
処置後出血	0	1 (0.5)	0	0
肺出血	0	1 (0.5)	0	0
失血性貧血	0	0	0	1 (1.5)
血便排泄	0	0	1 (0.8)	0
腹膜腔出血	0	0	1 (0.8)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.8)	0
出血性ショック	0	0	1 (0.8)	0
脾血腫	0	0	1 (0.8)	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (1.5)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (1.5)
上部消化管出血	0	0	1 (0.8)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血	0	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (3.1)
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.5)	0	0
腹膜腔出血	0	0	1 (0.8)	0
出血性ショック	0	0	1 (0.8)	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (1.5)
硬膜下血腫	0	0	0	1 (1.5)
投与中止に至った出血	0	4 (1.9)	2 (1.5)	0
血尿	0	1 (0.5)	0	0
メレナ	0	1 (0.5)	0	0
腹膜出血	0	1 (0.5)	0	0
肺出血	0	1 (0.5)	0	0
腹膜腔出血	0	0	1 (0.8)	0
出血性ショック	0	0	1 (0.8)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.8)	0
休薬に至った出血	0	3 (1.4)	1 (0.8)	2 (3.1)
減量に至った出血	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.8)	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

②末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーについて、以下のように説明している。

末梢性ニューロパチーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー (広域)」に該当する PT を集計した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の無作為化期における末梢性ニューロパチーの発現状況は表 73 のとおりであった。

表 73 いずれかの試験で 2 例以上に認められた末梢性ニューロパチーの発現状況 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験、無作為化期)

PT*	例数 (%)							
	SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例		本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	40 (18.7)	1 (0.5)	24 (11.1)	1 (0.5)	18 (13.8)	1 (0.8)	2 (3.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	20 (9.3)	0	12 (5.6)	1 (0.5)	4 (3.1)	0	1 (1.5)	0
錯感覚	15 (7.0)	0	7 (3.2)	0	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (1.5)	0
筋力低下	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (1.9)	0	1 (0.8)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (2.3)	0	0	0

* : MedDRA ver.22.0 (SIMPLIFY-1 試験)、ver.24.0 (MOMENTUM 試験)

SIMPLIFY-1 試験の無作為化期において、投与中止に至った末梢性ニューロパチーは本薬群 1 例 (0.5%: 錯感覚 1 例) に認められた。休業に至った末梢性ニューロパチーは 1 例に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチー、重篤な末梢性ニューロパチー及び治験薬の減量に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

MOMENTUM 試験の無作為化期において、減量に至った末梢性ニューロパチーは本薬群 1 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチー、重篤な末梢性ニューロパチー及び治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

③ ウェルニッケ脳症

本申請で提出した臨床試験のうち、ウェルニッケ脳症は 1154 試験において 1 例 (1.9%)⁸⁷⁾ に認められた。当該事象は重篤であり治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

出血及び末梢性ニューロパチーについて、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験で認められた事象は概ね Grade 1 又は 2 であったものの、当該事象が一定の頻度で認められていることから、臨床試験における出血及び末梢性ニューロパチーの発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

また、ウェルニッケ脳症について、本申請で提出された臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤なウェルニッケ脳症が認められているものの、発現例数は極めて限定的であること等から、現時点で本薬投与によるウェルニッケ脳症の発現について明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

⁸⁷⁾ 61 歳女性、本薬投与開始から 27 カ月 5 日目に、一過性の歩行障害と転倒の訴えがあった。血液検査でビタミン B1 低値であり、ウェルニッケ脳症が疑われ、ビタミン B1 の補充及び本薬の漸減中止が行われた。MRI 検査では、中脳水道周囲に高信号域あり、ウェルニッケ脳症に矛盾しない所見であった。しかしながら、神経内科医の診察では、ウェルニッケ脳症に特徴的な神経学的所見に乏しく、MRI 検査も非特異的な所見であり、歩行障害と転倒は末梢神経障害による影響が考えられるとの評価であった。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「骨髄線維症」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性（貧血関連の評価項目を含む）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。
- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、JAK 阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、MF 患者に対する本薬に関する記載について、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2024) :
 - DIPSS-plus によるリスク分類で定義される低リスク又は中間-1 リスクの症候性の患者に対する一次治療及び二次治療として本薬の投与が推奨される (Category 2B⁸⁸) 。
 - DIPSS-plus によるリスク分類で定義される中間-2 リスク又は高リスクの移植不適応の患者に対して、①血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満の患者に対する一次治療 (Category 2B⁸⁸)、及び②血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以上の患者に対する一次治療及び二次治療 (Category 2A⁸⁹) として本薬の投与が推奨される。
 - MF に伴う貧血の治療として、①貧血、症候性の脾腫及び全身症状を有する患者に対する治療 (Category 2A⁸⁹)、並びに②貧血を有するものの症候性の脾腫及び全身症状がない患者に対する治療 (Category 2B⁸⁸) として、本薬の投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MF の治療として、唯一の治癒的療法である同種造血幹細胞移植が適応とならない場合には、RUX の投与が推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) 等)。しかしながら、RUX は骨髄抑制作用により重度の血球減少 (貧血及び血小板減少症) が高頻度で認められ、血小板数 5

⁸⁸⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

⁸⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

万/mm³未満の患者では RUX の投与を避けることとされている（「ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg 添付文書」参照）等、RUX の投与が困難な患者が存在する。また、RUX による血球減少により休薬、減量又は投与中止が必要な場合があり（Int J Hematol 2015; 101: 295-304）、減量した患者では有効性が認められず、RUX による治療が無効になる場合もある（Ann Hematol 2020; 99: 1177-91）。RUX 中止後の治療として、MF の各症状に応じた支持療法（貧血に対する赤血球輸血、全身症状に対する低用量のステロイド等）に限定され、治療選択肢は極めて限られている。

以上の状況において、脾腫を有する中間又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験、並びに脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした MOMENTUM 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は MF に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者における本薬と RUX の使い分けについて、SIMPLIFY-1 試験において RUX 群と比較して本薬群で RBC-TI を達成した患者の割合が高い傾向であったこと（7.R.2.3 参照）、RUX 群と比較して本薬群で貧血及び血小板減少の発現率が低かったこと（7.R.3.3 参照）等を考慮すると、貧血や血小板減少を有する MF 患者に対しては、本薬は RUX よりも優先して使用されるものと考え。それ以外の MF 患者に対しては、各薬剤における有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考え。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者について、MOMENTUM 試験において対照群とされた DAN は、MF に対して本邦適応外であることから、日本人患者に対する MOMENTUM 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 海外において、DAN は MF の貧血に対する治療選択肢として推奨されていること（NCCN ガイドライン（v.1.2024））
- JAK 阻害剤による治療歴のある日本人の MF 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の点等を考慮すると、当該患者に対しても本薬の臨床的有用性が期待できると考えること
 - MF の診断及び治療体系、並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.9 参照）
 - 対象患者は異なるものの、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験において、本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められていないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）

また、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者について、下記の点等を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つになり得ると判断した。

- RUX の投与が困難な貧血又は血小板減少を有する MF 患者に対する治療選択肢が限られていること
- 統計学的に解釈することは困難であるものの、SIMPLIFY-1 試験で副次評価項目とされた 24 週時の RBC-TI について、RUX 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと（7.R.2.3 参照）

ただし、SIMPLIFY-1 試験において 24 週時点の TSS 改善割合では RUX 群に対する本薬群の非劣性は示されなかったこと等を考慮すると、JAK 阻害剤による治療歴のない患者に対する本薬の投与については、他の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える (7.R.4.2 参照)。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験、及び脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした MOMENTUM 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の対象患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

また、上記の臨床試験において組入れ対象から除外された①リスク分類が低リスクの患者、②脾腫のない患者、及び③貧血のない患者に対する本薬の投与について、それぞれ下記のように考える。

① 低リスクの患者について

低リスクの MF 患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.1.2024)、造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 (日本血液学会編) 等) において、低リスクと中間-1 リスクとの間で治療体系に差異はなく、低リスクに対しては中間-1 リスクに準じた治療が行われていること等を考慮すると、低リスクの MF 患者についても本薬の投与対象になると考える。

② 脾腫のない患者について

左肋骨縁下に触知可能な 5 cm 以上の脾腫のない MF 患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、海外の診療ガイドラインにおける治療アルゴリズムには脾臓の大きさは含まれていないこと (NCCN ガイドライン (v.1.2024))、脾腫を伴わない臨床症状や貧血を有する MF 患者も存在すること、脾臓の大きさは治療経過で変遷しうることを考慮すると、脾腫のない MF 患者についても本薬の投与対象になると考える。

③ 貧血のない患者について

MOMENTUM 試験では、貧血 (Hb 濃度 10 g/dL 未満と定義) を有する患者が対象とされた一方、SIMPLIFY-1 試験では、貧血の有無を問わず組入れ可能とされた。SIMPLIFY-1 試験の貧血の有無別の有効性及び安全性の結果は、表 74 及び表 75 のとおりであった。

表 74 SIMPLIFY-1 試験における貧血の有無別の有効性の結果

	例数 (%)			
	貧血あり (Hb 濃度 10 g/dL 未満)		貧血なし (Hb 濃度 10 g/dL 以上)	
	本薬群	RUX 群	本薬群	RUX 群
24 週時点の SRR				
評価例数	86	95	129	122
達成例	27	31	30	33
達成割合 [95%CI] (%)	31.4 [21.8, 42.3]	32.6 [23.4, 43.0]	23.3 [16.3, 31.5]	27.0 [19.4, 35.8]
群間差 [95%CI]	-1 [-16, 13]		-4 [-16, 9]	
24 週時点の TSS 改善割合				
評価例数	84	94	127	117
達成例	21	34	39	55
達成割合 [95%CI] (%)	25.0 [16.2, 35.6]	36.2 [26.5, 46.7]	30.7 [22.8, 39.5]	47.0 [37.7, 56.5]
割合差 [95%CI]	-11 (-26, 4)		-16 (-28, -4)	
24 週時の RBC-TI				
評価例数	86	95	129	122
達成例	40	26	103	81
達成割合 [95%CI] (%)	46.5 [35.7, 57.6]	27.4 [18.7, 37.5]	79.8 [71.9, 86.4]	66.4 [57.3, 74.7]
群間差 [95%CI]	19 [5, 33]		13 [1, 26]	

表 75 SIMPLIFY-1 試験の貧血の有無別の安全性の概要 (安全性解析対象、無作為化期)

	例数 (%)			
	貧血あり (Hb 濃度 10 g/dL 未満)		貧血なし (Hb 濃度 10 g/dL 以上)	
	本薬群 86 例	RUX 群 95 例	本薬群 128 例	RUX 群 121 例
全有害事象	80 (93.0)	92 (96.8)	117 (91.4)	114 (94.2)
Grade 3 以上の有害事象	42 (48.8)	52 (54.7)	35 (27.3)	42 (34.7)
死亡に至った有害事象	4 (4.7)	3 (3.2)	3 (2.3)	4 (3.3)
重篤な有害事象	26 (30.2)	23 (24.2)	23 (18.0)	16 (13.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17 (19.8)	5 (5.3)	10 (7.8)	7 (5.8)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	19 (22.1)	34 (35.8)	20 (15.6)	45 (37.2)

SIMPLIFY-1 試験の貧血の有無別での上記の有効性の結果を踏まえると、貧血のない患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。また、SIMPLIFY-1 試験の本薬群において、貧血なしの患者と比較して貧血ありの患者で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められているものの、RUX 群においても同様の傾向が認められていることから、貧血ありの患者では貧血なしの患者と比較して病期がより進行した状態であるためと考える。さらに、RUX 群とは異なり本薬群では貧血なしの患者と比較して貧血ありの患者で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められたことについて、本薬群の貧血ありの患者では、病期の進行により投与中止に至る有害事象が多かったのに対し、RUX 群では治験実施計画書において厳格に開始用量や用量調節基準が規定されたことにより、投与中止に至る有害事象の発現を回避したためと考える (7.R.3.1)。以上を踏まえると、現時点において貧血なしの患者と比較して貧血ありの患者において本薬の安全性上の懸念は示唆されておらず、貧血のない患者についても本薬の投与対象になると考える。

以上より、本薬はリスク分類、並びに脾腫及び貧血の有無を問わず投与対象になると考え、本薬の効能・効果を「骨髄線維症」と設定した。ただし、①本薬の適応患者の選択にあたっては、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において組み入れられた患者の状態 (リスク分類、脾腫の有無、貧血の有無等)、及び各試験の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考えること、並びに②骨髄の線維化

を伴わない PV 患者及び ET 患者は本薬の投与対象ではなく、病理組織学的検査により骨髓の線維化を確認し MF と診断する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した。

<効能・効果に関連する注意>

- 患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性（貧血関連の評価項目を含む）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。
- 病理組織学的検査を行い、骨髓線維症と診断された患者に使用すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

貧血のない患者に対する本薬の投与について、部分集団解析の結果であり評価には限界があるものの、貧血のない患者における本薬の有効性及び安全性の結果を考慮すると、本薬の投与対象を貧血のない患者についても本薬の投与対象に含めることは許容可能と考える。また、低リスクの患者及び脾腫のない患者に対する本薬の投与について、申請者の説明に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であり、本薬の適応となる患者が適切に選択されると考えられることから、当該患者を投与対象に含めることは許容可能と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験で対象とされた患者のリスク分類、脾腫の有無、貧血の状態等を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験で対象とされた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、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旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果において、低リスクの患者、脾腫のない患者及び貧血のない患者を除外する必要はないと考える。

ただし、JAK 阻害剤による治療歴のない患者に対する本薬の投与については、他の治療の実施についても慎重に検討する必要があると考える（7.R.4.1 参照）ことから、効能・効果に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起することが適切であると考えられる。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した上で、効能・効果を申請どおり、「骨髓線維症」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「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こと。特に、JAK 阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 病理組織学的検査を行い、骨髓線維症と診断された患者に使用すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。患者の状態により投与量を 1 日 1 回 150 mg 又は 100 mg に適宜調節する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 重度の肝機能障害患者における本薬の用量について。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはモメロチニブとして 200 mg 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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に投与する場合は、本薬 150 mg を開始用量とすること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/mm ³ 以上 50,000/mm ³ 未満 (本薬投与開始前の血小板数が 100,000/mm ³ 以上の場合)	50 mg 減量を考慮する。100 mg 投与時の場合には 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬 後に再開する場合には、100 mg で再開する。
	25,000/mm ³ 未満	ベースライン又は 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休 薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、休薬前 の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
好中球減少	500/mm ³ 未満	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。休薬後に再開 する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
非血液学的有害事象	グレード 3 以上 ^{注2)}	グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。

注 1) : 休薬前の用量が 100 mg の場合には 100 mg で再開する、注 2) : NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における本薬の用法・用量は、下記の検討に基づき本薬 200 mg 錠を QD で連日経口投与することとされた。

- 中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (CCL09101 試験) において、本薬 (無水物カプセル剤) の MTD は 300 mg QD と判断され、かつ当該用法・用量で一定の有効性が認められたこと (7.1.3.1 参照)
- 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (0102 試験) のパート A において、本薬 (無水物カプセル剤) 300 mg 投与時の曝露量と、本薬 (予備錠剤) 200 mg 投与時の曝露量は同程度であったこと (6.1.1.1 参照)

上記の設定で実施された SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量調節基準について、以下のように説明している。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において、副作用発現時の本薬の減量、休薬又は投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、当該試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 血小板数減少について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では、いずれもベースラインの血小板数及び本薬投与開始後の血小板数の減少の程度に応じた用量調節基準を設定したものの、各試験の対象患者が異なること⁹⁰⁾を考慮し、ベースラインの血小板数が 100,000/mm³ 以上の患者について、本薬投与開始後に①SIMPLIFY-1 試験では 25,000/mm³ 以上 50,000/mm³ 未満、②MOMENTUM 試験では 20,000/mm³ 以上 50,000/mm³ 未満となった場合には 50 mg 減量すると規定された。また、ベースラインの血小板数によらず、本薬開始投与後の血小板数が①SIMPLIFY-1 試験では 25,000/mm³ 未満、②MOMENTUM 試験では 20,000/mm³ 未満となった場合に、回復するまで休薬し⁹¹⁾、休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量すると規定された。SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において異なる用量調節基準を設定していたことを踏まえ、臨床的有意に血小板数が減少した場合に減量又は休薬を考慮することを記載し、減量又は休薬後の血小板数回復の判断基準は臨床試験と概ね同様の 50,000/mm³ 以上又は投与開始前の値を設定し、個々の患者に応じた医師による臨床的判断を可能とした。
- 好中球数減少について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では好中球数が 500/mm³ 未満に減少した場合には本薬を休薬すると設定されていたものの、Grade 3 以上又は重篤な好中球減少症の発現率が低かったこと等を踏まえ、好中球減少が発現した際の用量調節基準は設定しなかった。
- 出血について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では Grade 2 以上の出血が認められた場合の休薬・減量基準が設定されていたものの、当該試験において Grade 2 の出血の発現率は低く、重篤な事象は概ね Grade 3 以上の事象であったことから、Grade 2 の出血発現時の用量調節基準は不要とし、Grade 3 以上の出血については、Grade 3 以上の非血液学的事象が発現した場合の用量調節基準として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁹⁰⁾ SIMPLIFY-1 試験では血小板数が 50,000/mm³ 以上の患者、MOMENTUM 試験では血小板数が 25,000/mm³ 以上の患者が組み入れ対象とされた。

⁹¹⁾ SIMPLIFY-1 試験では、ベースラインの血小板数によらず、本薬投与開始後の血小板数が 25,000/mm³ 未満となった場合には、50,000/mm³ に回復するまで休薬するとされた。一方、MOMENTUM 試験では、ベースラインの血小板数が①100,000/mm³ 以上、②50,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満及び③50,000/mm³ 未満で、本薬投与開始後に 20,000/mm³ になった場合には、それぞれ①50,000/mm³、②ベースラインの 50%及び③25,000/mm³ に回復するまで休薬すると設定された。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、休薬又は減量が必要となる血小板数の基準を目安として設定することが適切と考えること等から、SIMPLIFY-1 試験の設定に準じた内容とすることが適切であると考える。また、好中球減少については、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の設定を踏まえて具体的な基準を設定することが適切であると考える。以上を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。なお、SIMPLIFY-1 試験と MOMENTUM 試験では休薬、減量が必要となる血小板数の基準が異なっていたこと等を踏まえ、当該内容については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/mm ³ 以上 50,000/mm ³ 未満 (本薬投与開始前の血小板数が 100,000/mm ³ 以上の場合)	50 mg 減量を考慮する。100 mg 投与時には 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬 後に再開する場合には、100 mg で再開する。
	25,000/mm ³ 未満	ベースライン又は 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休 薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、休薬前 の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
好中球減少	500/mm ³ 未満	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。休薬後に再開 する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
非血液学的有害事象	グレード3以上 ^{注2)}	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬 する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。

注1) : 休薬前の用量が 100 mg の場合には 100 mg で再開する、注2) : NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

7.R.5.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、MF 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験等における重篤な感染症、MACE 及び悪性腫瘍の発現状況を踏まえ、当該事象について使用実態下における発現状況の把握を目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討に加え、以下の点等から、本調査の安全性検討事項として悪性腫瘍を設定し、製造販売後には当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

- 現時点で本薬と悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、SIMPLIFY-

1 試験及び MOMENTUM 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な悪性腫瘍が認められていること (7.R.3.7 参照) を考慮すると、本調査において、MF 患者における本薬投与による悪性腫瘍のリスク評価を行なうことは意義があると考えること

- 重篤な感染症及び MACE については、下記の点等を考慮し、本調査の安全性検討事項には設定せず、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと考えること
 - 重篤な感染症について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験において一定の頻度で認められており (7.R.3.2 参照)、現時点で一定の情報が得られていると考えることから、製造販売後調査において更なる安全性情報を収集する意義は高くないと考えること
 - MACE について、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における心血管系事象の発現頻度は極めて低く (7.R.3.6 参照)、本邦における MF の患者数等を考慮すると、当該事象に着目した製造販売後調査を実施することは困難と考えること

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験)

7.3.1.1 無作為化期

有害事象は本薬群で 198/214 例 (92.5%)、RUX 群で 206/216 例 (95.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 138/214 例 (64.5%)、RUX 群で 143/216 例 (66.2%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は、表 76 のとおりであった。

表 76 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (SIMPLIFY-1 試験、無作為化期)

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬群 214 例		RUX 群 216 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	198 (92.5)	77 (36.0)	206 (95.4)	94 (43.5)
胃腸障害				
下痢	39 (18.2)	6 (2.8)	43 (19.9)	3 (1.4)
腹痛	22 (10.3)	3 (1.4)	25 (11.6)	1 (0.5)
悪心	34 (15.9)	2 (0.9)	8 (3.7)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	31 (14.5)	13 (6.1)	81 (37.5)	49 (22.7)
血小板減少症	40 (18.7)	15 (7.0)	63 (29.2)	10 (4.6)
神経系障害				
頭痛	38 (17.8)	1 (0.5)	43 (19.9)	0
浮動性めまい	34 (15.9)	0	25 (11.6)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	31 (14.5)	1 (0.5)	26 (12.0)	2 (0.9)

重篤な有害事象は本薬群で 49/214 例 (22.9%)、RUX 群で 39/216 例 (18.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血、肺炎、心房細動及び下痢各 4 例 (1.9%)、発熱、敗血症、急性心筋梗塞、膀胱炎及び心不全各 2 例 (0.9%)、RUX 群で貧血 8 例 (3.7%)、肺炎、発熱及び血小板減少症各 3 例 (1.4%)、尿路感染、急性心不全及び回転性めまい各 2 例 (0.9%) であった。

このうち、本薬群の貧血 3 例、心房細動及び下痢各 2 例、肺炎、急性心筋梗塞及び膀胱炎各 1 例、RUX 群の貧血 6 例、血小板減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 27/214 例 (12.6%)、RUX 群で 12/216 例 (5.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症及び浮動性めまい各 3 例 (1.4%)、倦怠感及び低血圧各 2 例 (0.9%)、RUX 群で血小板減少症 4 例 (1.9%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 3 例、浮動性めまい、倦怠感及び低血圧各 2 例、RUX 群の血小板減少症 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 拡大治療期

有害事象は本薬継続投与例で 157/171 例 (91.8%)、本薬切り替え投与例で 190/197 例 (96.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は本薬継続投与例で 92/171 例 (53.8%)、本薬切り替え投与例で 127/197 例 (64.5%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 10%以上の有害事象は、表 77 のとおりであった。

表 77 いずれかの投与例で発現率が 10%以上の有害事象 (SIMPLIFY-1 試験、拡大治療期)

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬継続投与例 171 例		本薬切り替え投与例 197 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	157 (91.8)	105 (61.4)	190 (96.4)	117 (59.4)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	20 (11.7)	3 (1.8)	23 (11.7)	5 (2.5)
肺炎	20 (11.7)	16 (9.4)	19 (9.6)	12 (6.1)
上気道感染	18 (10.5)	0	18 (9.1)	1 (0.5)
胃腸障害				
下痢	30 (17.5)	0	39 (19.8)	6 (3.0)
悪心	16 (9.4)	0	39 (19.8)	1 (0.5)
腹痛	13 (7.6)	1 (0.6)	27 (13.7)	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	17 (9.9)	3 (1.8)	39 (19.8)	6 (3.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	41 (24.0)	25 (14.6)	32 (16.2)	14 (7.1)
血小板減少症	29 (17.0)	16 (9.4)	40 (20.3)	28 (14.2)
神経系障害				
浮動性めまい	18 (10.5)	0	25 (12.7)	1 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	15 (8.8)	1 (0.6)	28 (14.2)	2 (1.0)
頭痛	13 (7.6)	0	24 (12.2)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	23 (13.5)	0	34 (17.3)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	12 (7.0)	0	20 (10.2)	0

重篤な有害事象は、本薬継続投与例で 79/171 例 (46.2%)、本薬切り替え投与例で 79/197 例 (40.1%) に認められた。各投与例で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬継続投与例で肺炎 16 例 (9.4%)、貧血 7 例 (4.1%)、敗血症 6 例 (3.5%)、心不全 5 例 (2.9%)、本薬切り替え投与例で肺炎 9 例 (4.6%)、尿路感染 5 例 (2.5%)、貧血、急性腎障害、心房細動、呼吸困難、下痢及び血小板減少症各 4 例 (2.0%) であった。このうち、本薬継続投与例の肺炎 4 例、貧血 2 例、本薬切り替え投与例の肺炎 2 例、尿路感染、貧血、急性腎障害及び血小板減少症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬継続投与例で 43/171 例 (25.1%)、本薬切り替え投与例で 49/197 例 (24.9%) に認められた。各投与例で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬継続投与例で骨髄線維症及び急性骨髄性白血病各 3 例 (1.8%)、本薬切り替え投与例で血小板減少症 8 例 (4.1%)、末梢性感覚ニューロパチー 7 例 (3.6%)、疲労 5 例 (2.5%)、骨髄線維症及び下痢各 3 例 (1.5%) であった。このうち、本薬切り替え投与例の末梢性感覚ニューロパチー 7 例、血小板減少症 6 例、疲労 5 例、下痢 3 例、骨髄線維症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I / II 相試験 (CCL09101 試験)

有害事象は①100 mg QD 投与例で 3/3 例 (100%)、②150 mg QD 投与例で 52/52 例 (100%)、③200 mg QD 投与例で 3/3 例 (100%)、④300 mg QD 投与例で 60/60 例 (100%)、⑤400 mg QD 投与例で 6/6 例 (100%) 及び⑥150 mg BID 投与例で 42/42 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①2/3 例 (66.7%)、②47/52 例 (90.4%)、③3/3 例 (100%)、④56/60 例 (100%)、⑤6/6 例 (100%) 及び⑥38/42 例 (90.5%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 40%以上の有害事象は表 78 のとおりであった。

表 78 いずれかの投与例で発現率が 40%以上の有害事象 (CCL09101 試験)

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	100 mg QD 投与例 3 例		150 mg QD 投与例 52 例		200 mg QD 投与例 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100.0)	2 (66.7)	52 (100.0)	35 (67.3)	3 (100.0)	2 (66.7)
胃腸障害						
下痢	0	0	17 (32.7)	1 (1.9)	0	0
悪心	1 (33.3)	0	15 (28.8)	0	2 (66.7)	0
腹痛	0	0	9 (17.3)	2 (3.8)	2 (66.7)	1 (33.3)
神経系障害						
浮動性めまい	1 (33.3)	0	20 (38.5)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	14 (26.9)	0	2 (66.7)	0
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	2 (66.7)	1 (33.3)	24 (46.2)	11 (21.2)	1 (33.3)	1 (33.3)
貧血	2 (66.7)	2 (66.7)	20 (38.5)	16 (30.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1 (33.3)	0	8 (15.4)	0	2 (66.7)	0
全身障害および投与局所様態						
浮腫	2 (66.7)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (33.3)	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	0	0	16 (30.8)	0	2 (66.7)	0

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	300 mg QD 投与例 60 例		400 mg QD 投与例 6 例		150 mg BID 投与例 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	60 (100.0)	48 (80.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	42 (100.0)	28 (66.7)
胃腸障害						
下痢	29 (48.3)	0	2 (33.3)	0	16 (38.1)	0
悪心	19 (31.7)	0	4 (66.7)	0	11 (26.2)	0
腹痛	11 (18.3)	2 (3.3)	0	0	5 (11.9)	1 (2.4)
神経系障害						
浮動性めまい	24 (40.0)	0	5 (83.3)	0	10 (23.8)	0
末梢性ニューロパチー	20 (33.3)	0	2 (33.3)	0	17 (40.5)	0
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	33 (55.0)	18 (30.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	15 (35.7)	9 (21.4)
貧血	22 (36.7)	16 (26.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	13 (31.0)	11 (26.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	300 mg QD 投与例 60 例		400 mg QD 投与例 6 例		150 mg BID 投与例 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸困難	19 (31.7)	1 (1.7)	4 (66.7)	0	8 (19.0)	2 (4.8)
全身障害および投与局所様態						
浮腫	1 (1.7)	0	0	0	3 (7.1)	0
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	21 (35.0)	0	1 (16.7)	0	8 (19.0)	0

重篤な有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②14/52 例 (26.9%)、③1/3 例 (33.3%)、④17/60 例 (28.3%)、⑤5/6 例 (83.3%)、⑥16/42 例 (38.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②貧血 2 例 (3.8%)、④血腫 2 例 (3.3%)、⑥肺炎 3 例 (7.1%)、食道カンジダ症及び尿路感染各 2 例 (4.8%) であった。このうち、④血腫 1 例、⑥食道カンジダ症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②5/52 例 (9.6%)、④8/60 例 (13.3%)、⑤2/6 例 (33.3%)、⑥7/42 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-2 試験)

7.3.3.1 無作為化期

有害事象は本薬群で 101/104 例 (97.1%)、BAT 群で 46/52 例 (88.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 77/104 例 (74.0%)、BAT 群で 20/52 例 (38.5%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 79 のとおりであった。

表 79 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象 (SIMPLIFY-2 試験、無作為化期)

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬群 (104 例)		対照群 (52 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	101 (97.1)	60 (57.7)	46 (88.5)	22 (42.3)
胃腸障害				
下痢	34 (32.7)	2 (1.9)	8 (15.4)	1 (1.9)
悪心	20 (19.2)	2 (1.9)	5 (9.6)	1 (1.9)
腹痛	16 (15.4)	1 (1.0)	8 (15.4)	3 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	20 (19.2)	5 (4.8)	11 (21.2)	1 (1.9)
疲労	16 (15.4)	1 (1.0)	10 (19.2)	1 (1.9)
神経系障害				
浮動性めまい	16 (15.4)	0	4 (7.7)	0
頭痛	16 (15.4)	1 (1.0)	3 (5.8)	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	16 (15.4)	14 (13.5)	10 (19.2)	9 (17.3)
血小板減少症	18 (17.3)	11 (10.6)	6 (11.5)	3 (5.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	18 (17.3)	0	6 (11.5)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 37/104 例 (35.6%)、BAT 群で 12/52 例 (23.1%) に認められた。各群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で貧血 4 例 (3.8%)、心不全 3 例 (2.9%)、BAT 群で全身健康状態悪化、敗血症及び腹痛各 2 例 (3.8%) であった。このうち、本薬群の貧血 2 例、心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 22/104 例 (21.2%)、BAT 群で 1/52 例 (1.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症 5 例 (4.8%)、急性骨髄性白血病及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例 (1.9%) であった。このうち、血小板減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 拡大治療期

有害事象は本薬継続投与例で 63/64 例 (98.4%)、本薬切り替え投与例で 40/40 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬継続投与例で 19/64 例 (29.7%)、本薬切り替え投与例で 27/40 例 (67.5%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 15%以上の有害事象は表 80 のとおりであった。

表 80 いずれかの投与例で発現率が 15%以上の有害事象 (SIMPLIFY-2 試験、拡大治療期)

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬継続投与例 64 例		本薬切り替え投与例 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	63 (98.4)	41 (64.1)	40 (100.0)	30 (75.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	16 (25.0)	1 (1.6)	11 (27.5)	0
無力症	8 (12.5)	2 (3.1)	11 (27.5)	4 (10.0)
末梢性浮腫	10 (15.6)	1 (1.6)	6 (15.0)	1 (2.5)
疲労	7 (10.9)	2 (3.1)	7 (17.5)	1 (2.5)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	8 (12.5)	2 (3.1)	8 (20.0)	1 (2.5)
胃腸障害				
下痢	19 (29.7)	2 (3.1)	10 (25.0)	2 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17 (26.6)	2 (3.1)	8 (20.0)	1 (2.5)
呼吸困難	5 (7.8)	0	7 (17.5)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	6 (9.4)	0	7 (17.5)	1 (2.5)
浮動性めまい	6 (9.4)	1 (1.6)	6 (15.0)	0
頭痛	4 (6.3)	1 (1.6)	6 (15.0)	1 (2.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	15 (23.4)	14 (21.9)	10 (25.0)	9 (22.5)
血小板減少症	8 (12.5)	6 (9.4)	11 (27.5)	7 (17.5)
皮膚および皮下組織障害				
寝汗	3 (4.7)	1 (1.6)	6 (15.0)	1 (2.5)

重篤な有害事象は本薬継続投与例で 33/64 例 (51.6%)、本薬切り替え投与例で 19/40 例 (47.5%) に認められた。各投与例で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬継続投与例で肺炎 6 例 (9.4%)、敗血症 4 例 (6.3%)、本薬切り替え投与例で貧血 4 (10.0%)、発熱及び脾臓梗塞各 3 例 (7.5%) であった。このうち、本薬継続投与例の肺炎 2 例、本薬切り替え投与例の発熱 2 例、貧血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬継続投与例で 15/64 例 (23.4%)、本薬切り替え投与例で 20/40 例 (50.0%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬継続投与例で腎不全 2 例 (3.1%)、本薬切り替え投与例で血小板減少症 4 例 (10.0%)、下痢 3 例 (7.5%)、頭痛及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例 (5.0%) であった。このうち、本薬切り替え投

与例の血小板減少症 4 例、下痢 3 例、頭痛及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (MOMENTUM 試験)

7.3.4.1 無作為化期

有害事象は本薬群で 122/130 例 (93.8%)、DAN 群で 62/65 例 (95.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 76/130 例 (58.5%)、DAN 群で 29/65 例 (44.6%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 81 のとおりであった。

表 81 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (MOMENTUM 試験、無作為化期)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬群 130 例		DAN 群 65 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	122 (93.8)	70 (53.8)	62 (95.4)	42 (64.6)
胃腸障害				
下痢	29 (22.3)	0	6 (9.2)	1 (1.5)
悪心	21 (16.2)	2 (1.5)	6 (9.2)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	17 (13.1)	1 (0.8)	6 (9.2)	1 (1.5)
末梢性浮腫	10 (7.7)	2 (1.5)	9 (13.8)	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	29 (22.3)	22 (16.9)	7 (10.8)	5 (7.7)
貧血	15 (11.5)	10 (7.7)	9 (13.8)	7 (10.8)
臨床検査				
体重減少	14 (10.8)	0	3 (4.6)	0
血中クレアチニン増加	10 (7.7)	1 (0.8)	10 (15.4)	2 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	10 (7.7)	3 (2.3)	10 (15.4)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	13 (10.0)	1 (0.8)	7 (10.8)	0
腎および尿路障害				
急性腎障害	6 (4.6)	4 (3.1)	8 (12.3)	6 (9.2)

重篤な有害事象は、本薬群で 45/130 例 (34.6%)、DAN 群で 26/65 例 (40.0%) に認められた。各群で発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、本薬群で貧血 5 例 (3.8%)、急性腎障害 4 例 (3.1%)、DAN 群で肺炎 6 例 (9.2%)、貧血及び急性腎障害各 3 例 (4.6%)、急性骨髄性白血病への転化、全身健康状態悪化及び脾臓梗塞各 2 例 (3.1%) であった。このうち、本薬群の貧血 1 例、DAN 群の肺炎 2 例、急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 23/130 例 (17.7%)、DAN 群で 15/65 例 (23.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で急性骨髄性白血病への転化、血小板減少症及び COVID-19 肺炎各 2 例 (1.5%)、DAN 群で急性骨髄性白血病への転化及び貧血各 2 例 (3.1%) であった。このうち、本薬群の血小板減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2 拡大治療期

有害事象は本薬継続投与例で 83/93 例 (89.2%)、本薬切り替え投与例で 35/41 例 (85.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬継続投与例で 35/93 例 (37.6%)、本薬切り替え投与例で 17/41 例 (41.5%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 10%以上の有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82 いずれかの投与例で発現率が 10%以上の有害事象 (MOMENTUM 試験、拡大治療期)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬継続投与例 93 例		本薬切り替え投与例 41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	83 (89.2)	48 (51.6)	35 (85.4)	20 (48.8)
胃腸障害				
下痢	16 (17.2)	1 (1.1)	5 (12.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	13 (14.0)	0	4 (9.8)	0
無力症	12 (12.9)	4 (4.3)	0	0
臨床検査				
体重減少	9 (9.7)	0	7 (17.1)	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	13 (14.0)	8 (8.6)	7 (17.1)	6 (14.6)
貧血	10 (10.8)	8 (8.6)	4 (9.8)	1 (2.4)
血管障害				
高血圧	3 (3.2)	1 (1.1)	5 (12.2)	1 (2.4)

重篤な有害事象は、本薬継続投与例で 30/93 例 (32.3%)、本薬切り替え投与例で 12/41 例 (29.3%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬継続投与例で COVID-19 肺炎 4 例 (4.3%)、急性腎障害、尿路感染、発熱性好中球減少症、皮膚有棘細胞癌各 2 例 (2.2%)、本薬切り替え投与例で急性腎障害 2 例 (4.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬継続投与例で 17/93 例 (18.3%)、本薬切り替え投与例で 5/41 例 (12.2%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬継続投与例で貧血 2 例 (2.2%) であり、うち 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (CCL09101E 試験)

有害事象は①100 mg QD 投与例で 3/3 例 (100%)、②150 mg QD 投与例で 37/37 例 (100%)、③200 mg QD 投与例で 2/2 例 (100%)、④300 mg QD 投与例で 46/46 例 (100%)、⑤400 mg QD 投与例で 4/4 例 (100%) 及び⑥150 mg BID 投与例で 28/28 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①3/3 例 (100%)、②34/37 例 (91.9%)、③2/2 例 (100%)、④40/46 例 (87.0%)、⑤4/4 例 (100%) 及び⑥26/28 例 (92.6%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 60%以上の有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83 いずれかの投与例で発現率が 60%以上の有害事象 (CCL09101E 試験)

SOC PT (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	100 mg QD 投与例 3 例		150 mg QD 投与例 37 例		200 mg QD 投与例 2 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100.0)	3 (100.0)	37 (100.0)	27 (73.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
胃腸障害						
下痢	3 (100)	0	5 (13.5)	0	1 (50.0)	0
腹痛	1 (33.3)	0	10 (27.0)	2 (5.4)	2 (100.0)	1 (50.0)

SOC PT (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	100 mg QD 投与例 3 例		150 mg QD 投与例 37 例		200 mg QD 投与例 2 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	0	0	9 (24.3)	0	0	0
浮動性めまい	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (16.2)	1 (2.7)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (100.0)	3 (100.0)	14 (37.8)	11 (29.7)	2 (100.0)	1 (50.0)
血小板減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	14 (37.8)	8 (21.6)	1 (50.0)	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	3 (100.0)	1 (33.3)	10 (27.0)	1 (2.7)	2 (100.0)	0
代謝および栄養障害						
高尿酸血症	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (50.0)	1 (50.0)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	1 (33.3)	0	11 (29.7)	0	2 (100.0)	0

SOC PT (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)					
	300 mg QD 投与例 46 例		400 mg QD 投与例 4 例		150 mg BID 投与例 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (100.0)	38 (82.6)	4 (100.0)	4 (100.0)	28 (100.0)	24 (85.7)
胃腸障害						
下痢	14 (30.4)	2 (4.3)	1 (25.0)	0	9 (32.1)	0
腹痛	4 (8.7)	1 (2.2)	0	0	5 (17.9)	2 (7.1)
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	16 (34.8)	0	3 (75.0)	0	15 (53.6)	0
浮動性めまい	8 (17.4)	0	2 (50.0)	0	5 (17.9)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	17 (37.0)	14 (30.4)	1 (25.0)	1 (25.0)	17 (60.7)	14 (50.0)
血小板減少症	23 (50.0)	17 (37.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	10 (35.7)	9 (32.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	12 (26.1)	1 (2.2)	2 (50.0)	0	12 (42.9)	4 (14.3)
代謝および栄養障害						
高尿酸血症	5 (10.9)	2 (4.3)	0	0	4 (14.3)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	17 (37.0)	0	2 (50.0)	0	6 (21.4)	0

重篤な有害事象は、①2/3 例 (66.7%)、②18/37 例 (48.6%)、③2/2 例 (100%)、④22/46 例 (47.8%)、⑤3/4 例 (75.0%) 及び⑥19/28 例 (67.9%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②疾患進行 3 例 (8.1%)、肺炎、心房細動、成長障害及び尿路感染各 2 例 (5.4%)、④肺炎、疾患進行、硬膜下出血、肺感染及び蜂巣炎各 2 例 (4.3%)、⑥肺炎 3 例 (10.7%)、扁平上皮癌 2 例 (7.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①1/3 例 (33.3%)、②7/37 例 (18.9%)、③0/2 例 (0%)、④9/46 例 (19.6%)、⑤2/4 例 (50.0%) 及び⑥3/28 例 (10.7%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、④血小板減少症 3 例 (6.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第 I / II 相試験 (II-02 試験)

有害事象は①200 mg BID 投与例で 54/54 例 (100%) 及び②250 mg BID 投与例で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①51/54 例 (94.4%) 及び②7/7 例 (100%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 30%以上の有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかの投与例で発現率が 30%以上の有害事象 (II-02 試験)

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	200 mg BID 投与例 54 例		250 mg BID 投与例 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	54 (100.0)	45 (83.3)	7 (100.0)	6 (85.7)
胃腸障害				
下痢	25 (46.3)	1 (1.9)	3 (42.9)	0
悪心	18 (33.3)	1 (1.9)	3 (42.9)	0
嘔吐	13 (24.1)	2 (3.7)	3 (42.9)	0
神経系障害				
浮動性めまい	19 (35.2)	0	3 (42.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (31.5)	0	3 (42.9)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	14 (25.9)	2 (3.7)	3 (42.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	17 (31.5)	6 (11.1)	1 (14.3)	1 (14.3)
感染症および寄生虫症				
副鼻腔炎	3 (5.6)	0	4 (57.1)	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	19 (35.2)	13 (24.1)	5 (71.4)	5 (71.4)
血管障害				
低血圧	12 (22.2)	2 (3.7)	3 (42.9)	0

重篤な有害事象は、①30/54 例 (55.6%)、②3/7 例 (42.9%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎 5 例 (9.3%)、下痢 3 例 (5.6%)、発熱、腹痛、うっ血性心不全、成長障害、胃腸出血、頭蓋内出血、高カリウム血症、低血圧、尿路感染及び嘔吐各 2 例 (3.7%)、②肺炎及び血小板減少症各 2 例 (28.6%) であった。このうち、①肺炎 3 例、下痢、発熱、腹痛及び成長障害各 1 例、②血小板減少症 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①17/54 例 (31.5%)、②2/7 例 (28.6%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①末梢性ニューロパチー 3 例 (5.6%)、血中クレアチニン増加、頭蓋内出血及び活動状態低下各 2 例 (3.7%) であった。このうち、末梢性ニューロパチー 3 例、血中クレアチニン増加及び活動状態低下各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第II相試験 (1154 試験)

有害事象は①100 mg QD 投与例で 12/12 例 (100%)、②150 mg QD 投与例で 10/10 例 (100%) 及び③200 mg QD 投与例で 51/52 例 (98.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①12/12 例 (100%)、②10/10 例 (100%) 及び③43/52 例 (82.7%) に認められた。

いずれかの投与例で発現率が 50%以上の有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85 いずれかの投与例で発現率が50%以上の有害事象 (1154 試験)

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)					
	100 mg QD 投与例 12 例		150 mg QD 投与例 10 例		200 mg QD 投与例 52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	51 (98.1)	40 (76.9)
胃腸障害						
下痢	6 (50.0)	0	5 (50.0)	0	30 (57.7)	2 (3.8)
腹痛	3 (25.0)	1 (8.3)	6 (60.0)	2 (20.0%)	17 (32.7)	4 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	4 (33.3)	0	6 (60.0)	1 (10.0%)	25 (48.1)	6 (11.5)
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	6 (60.0)	0	12 (23.1)	0
臨床検査						
ALT 増加	3 (25.0)	1 (8.3)	5 (50.0)	1 (10.0%)	11 (21.2)	1 (1.9)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	6 (50.0)	0	5 (50.0)	0	20 (38.5)	0
浮動性めまい	5 (41.7)	0	7 (70.0)	0	17 (32.7)	1 (1.9)
頭痛	6 (50.0)	1 (8.3)	5 (50.0)	0	17 (32.7)	0
末梢性ニューロパチー	6 (50.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	0	12 (23.1)	0
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	7 (58.3)	5 (41.7)	7 (70.0)	5 (50.0)	14 (26.9)	10 (19.2)
貧血	7 (58.3)	6 (50.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	17 (32.7)	8 (15.4)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6 (50.0)	0	1 (10.0)	0	15 (28.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	6 (50.0)	1 (8.3)	6 (60.0)	0	18 (34.6)	3 (5.8)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	6 (50.0)	0	2 (20.0)	0	14 (26.9)	0

重篤な有害事象は、①8/12 例 (66.7%)、②7/10 例 (70.0%)、③34/52 例 (65.4%) に認められた。各投与例で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺感染 2 例 (16.7%)、②肺炎、腹痛及び低血圧各 2 例 (20.0%)、③肺炎及び急性腎障害各 5 例 (9.6%)、腹痛 4 例、うっ血性心不全、呼吸困難、肺塞栓症、敗血症及び尿路感染各 3 例 (5.8%)、虫垂炎、無力症、心筋虚血及び発熱各 2 例 (3.8%) であった。このうち、②肺炎及び腹痛各 1 例、③肺炎 2 例、うっ血性心不全、尿路感染、虫垂炎及び発熱各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①2/12 例 (16.7%)、②2/10 例 (20.0%)、③6/52 例 (11.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①頭蓋脳損傷及び急性骨髄性白血病への転化各 1 例 (8.3%)、②うっ血性心不全及び発熱性好中球減少症各 1 例 (10.0%)、③急性骨髄性白血病、心内膜炎、血便排泄、好中球減少症、卵巣癌及びウェルニッケ脳症各 1 例 (1.9%) であった。このうち、②発熱性好中球減少症 1 例、③好中球減少症及びウェルニッケ脳症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅱ相試験 (1672 試験)

有害事象は 39/41 例 (95.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22/41 例 (53.7%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86 発現率が 20%以上の有害事象 (1672 試験)

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)	
	41 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (95.1)	21 (51.2)
胃腸障害		
下痢	10 (24.4)	0
悪心	9 (22.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	12 (29.3)	0

重篤な有害事象は、14/41 例 (34.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び貧血各 3 例 (7.3%)、低血圧、肺感染及び失神寸前の状態各 2 例 (4.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/41 例 (14.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性腎障害、急性骨髄性白血病、胆嚢炎、疾患進行、頭痛及び肝酵素上昇各 1 例 (2.4%) であり、うち、頭痛及び肝酵素上昇各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第Ⅱ相試験 (XAP 試験)

有害事象は 182/225 例 (80.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 78/225 例 (34.7%) に認められた。発現率が 5%以上の有害事象は表 87 のとおりであった。

表 87 発現率が 5%以上の有害事象 (XAP 試験)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	225 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	182 (80.9)	121 (53.8)
感染症および寄生虫症		
COVID-19	31 (13.8)	4 (1.8)
肺炎	22 (9.8)	17 (7.6)
尿路感染	17 (7.6)	4 (1.8)
上気道感染	13 (5.8)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	47 (20.9)	27 (12.0)
血小板減少症	18 (8.0)	15 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疾患進行	15 (6.7)	7 (3.1)
胃腸障害		
下痢	23 (10.2)	4 (1.8)
腹痛	12 (5.3)	1 (0.4)
臨床検査		
血小板数減少	21 (9.3)	13 (5.8)

重篤な有害事象は、98/225 例 (43.6%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 17 例 (7.6%)、貧血 9 例 (4.0%)、急性腎障害 7 例 (3.1%)、COVID-19 肺炎及び心不全各 6 例 (2.7%)、心房細動、COVID-19、蜂巣炎、呼吸困難及び敗血症性ショック各 5 例 (2.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、46/225 例 (20.4%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 12 例 (5.3%)、肺炎、脾腫及び血小板減少症各 3 例 (1.3%) であった。このうち、疾患進行 3 例及び血小板減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- 一部の被験者においてランダム化時に層別因子が誤って登録されていた。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MF に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は JAK1/2 及び ACVR1 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、MF における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本薬の有効性、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	オムジャラ錠 100 mg、同錠 150 mg、同錠 200 mg
[一 般 名]	モメロチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 9 月 8 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2.3 有効性の評価結果について」の項における検討の結果、以下のよう

- 脾腫、臨床症候及び貧血を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のある MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MOMENTUM 試験) において、主要評価項目とされた 24 週時点の TSS 改善割合について、DAN 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、MOMENTUM 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。
- 脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SIMPLIFY-1 試験) において、主要評価項目とされた 24 週時点の SRR は事前に設定された非劣性の基準を満たしたものの、MF 患者において脾臓容積が 35%以上縮小することの臨床的意義は明確になっていないと考えること、副次評価項目とされた 24 週時点の TSS 改善割合では RUX 群に対する本薬群の非劣性が示されなかったこと等を踏まえると、主要評価項目を達成したことのみに基づき当該試験の対象患者に対する本薬の有効性が示されたと判断することは困難と考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、SIMPLIFY-1 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。
 - SIMPLIFY-1 試験において、主要評価項目とされた投与開始後 24 週時点の SRR の結果から、本薬投与により RUX と同程度の脾臓縮小効果が認められたこと
 - 探索的な解析であり評価には限界があるものの、TSS のベースラインからの変化量の結果から、TSS に基づく評価において、本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考えること
 - 統計学的に解釈することは困難であるものの、副次評価項目とされた 24 週時の RBC-TI を達成した患者の割合について、RUX 群と比較して本薬群で高い傾向が認められたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、骨髄抑制、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、心血管系事象、悪性腫瘍及びILDであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「骨髄線維症」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。特に、JAK阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはモメロチニブとして200mg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。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。

- 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に投与する場合は、本薬 150 mg を開始用量とすること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/mm ³ 以上 50,000/mm ³ 未満 (本薬投与開始前の血小板数が 100,000/mm ³ 以上の場合)	50 mg 減量を考慮する。100 mg 投与時の場合には 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬 後に再開する場合には、100 mg で再開する。
	25,000/mm ³ 未満	ベースライン又は 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休 薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、休薬前の 用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
好中球減少	500/mm ³ 未満	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。休薬後に再開 する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
非血液学的有害事象	グレード3以上 ^{注2)}	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬 する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。

注1) : 休薬前の用量が 100 mg の場合には 100 mg で再開する、注2) : NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本薬投与後の重篤な感染症、MACE 及び悪性腫瘍の使用実態下における発現状況の把握を目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の安全性検討事項として悪性腫瘍を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況等について検討する必要があると判断した。なお、情報収集の手法等については、医療情報データベースを用いた情報収集の実施可能性等を踏まえて引き続き検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 当該調査の安全性検討事項については、悪性腫瘍を設定する。
- 悪性腫瘍の情報を取得可能なデータベースが存在することから、当該データベースを用いた調査の実施可能性を確認した後に、MF 患者における悪性腫瘍の発現状況等を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 88 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 89 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 88 医薬品リスク管理計画（案）における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"> • 感染症 • 骨髄抑制 • 肝機能障害 • 肝機能障害患者における使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 静脈血栓塞栓症 • 心血管系事象 • 悪性腫瘍 • ILD 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 89 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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"> • 市販直後調査 • 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

1.6 その他

1.6.1 14錠入りボトル製剤の有効期間について

機構は、基準ロットの最新の長期保存試験成績を踏まえた 14 錠入りボトル製剤の有効期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14 錠入りボトル製剤の基準ロットの 9 カ月までの長期保存試験成績が得られた。その結果、XXXXXXXXXXのデータにばらつきが認められたものの、9 カ月まで安定であり、XXXXXXXXXX以外のデータに変動は認められなかった。また、XXXXXXXXXXのデータについて統計解析を行った結果、18 カ月までに規格を逸脱するリスクは低いことが示された。以上の長期保存試験成績に加え、製剤において有効成分のXXXXXXXXXXを講じていること、初期開発ロットの 14 錠ボトル品の安定性試験成績等（審査報告（1）2.R.1 参照）を踏まえると、14 錠入りボトル製剤の有効期間を 18 カ月と設定することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬と判断する。

[効能・効果]

骨髄線維症

[用法・用量]

通常、成人にはモメロチニブとして 200 mg 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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。
2. 本剤の投与により、重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現し、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こと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「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こと。特に、JAK 阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。
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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
2. 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に投与する場合は、本剤 150 mg を開始用量とすること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50 mg ずつ増量することができる。

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/mm ³ 以上 50,000/mm ³ 未満 (本剤投与開始前の血小板数が 100,000/mm ³ 以上の場合)	50 mg 減量を考慮する。100 mg 投与時には 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬 後に再開する場合には、100 mg で再開する。
	25,000/mm ³ 未満	ベースライン又は 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休 薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、休薬前の 用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
好中球減少	500/mm ³ 未満	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。休薬後に再開 する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。
非血液学的有害事象	グレード3以上 ^{注2)}	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬 する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から 50 mg 減量する ^{注1)} 。

注1) : 休薬前の用量が 100 mg の場合には 100 mg で再開する、注2) : NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACD	anemia of chronic disease	慢性疾患に伴う貧血
ACVR1	activin A receptor type I	アクチビン A 受容体 1 型
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AUC	area under the curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BAT	best available therapy	利用可能な最良の治療法
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BMP	bone morphogenetic protein	
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL _m /F	apparent clearance of M21	M21 の見かけのクリアランス
CL _p /F	apparent clearance of Momelotinib	本薬の見かけのクリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
CMH 検定		Cochran-Mantel-Haenszel 検定
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
DAN	danazol	ダナゾール
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System	
DIPSS-plus	Dynamic International Prognostic Scoring System-plus	
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ET	Essential thrombocythemia	本態性血小板血症
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GHS	Globally Harmonized System	世界調和システム
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HAMP	hepcidin antimicrobial peptide	
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	haematocrit	ヘマトクリット
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment	
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IPSS	International Prognostic Scoring System	
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JAK1/2	JAK1 and JAK2	JAK1 及び JAK2
JAK1/3	JAK1 and JAK3	JAK1 及び JAK3
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
Ktr	absorption transit rate constant	吸収トランジット速度定数
K _D	dissociation constant	解離定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球 Hb
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球 Hb 濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
M/E	Myeloid/erythroid	顆粒球系細胞/赤芽球系細胞
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	骨髄線維症症状評価フォーム
MOMENTUM 試験		SRA-MMB-301 試験
MPE	mean photo effect	平均光作用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, myeloproliferative neoplasms	
NF-κB	nuclear factor κB	核内因子 κB
NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	Overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数

PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PG-APS	peptidoglycan polysaccharide fragment	
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo-irritancy factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PMF	Primary myelofibrosis	原発性骨髄線維症
Post-ET MF		本態性血小板血症後の骨髄線維症
Post-PV MF		真性多血症後の骨髄線維症
PPS	Per protocol set	
PT	Preferred term	基本語
PV	polycythemia vera	真性赤血球増加症又は真性多血症
QD	quaque die	1日1回
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 PCR
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RUX	ruxolitinib phosphate	ルキシソリチニブリン酸塩
SIMPLIFY-1 試験		GS-US-352-0101 試験
SIMPLIFY-2 試験		GS-US-352-1214 試験
SMAD	proteins with homology to C. elegans Sma and Drosophila mothers against decapentaplegic (Mad) proteins	
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SRR	Splenic response rate	脾臓縮小割合
STAT	signal transducer and activator of transcription	
THTR	thiamine transporter	チアミントランスポーター
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TR-FRET	time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
TSS	Total symptom score	総症状スコア
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet	紫外線
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _{2p} /F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
V _{3m} /F	apparent volume of distribution of M21 compartment	見かけの M21 コンパートメント分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		モメロチニブ塩酸塩水和物
トファシチニブ		トファシチニブクエン酸塩
フィルゴチニブ		フィルゴチニブマレイン酸塩
0102 試験		GS-US-352-0102 試験
0108 試験		GS-US-352-0108 試験

1149 試験		GS-US-352-1149 試験
1150 試験		GS-US-352-1150 試験
1151 試験		GS-US-352-1151 試験
1152 試験		GS-US-352-1152 試験
1153 試験		GS-US-352-1153 試験
1154 試験		GS-US-352-1154 試験
1672 試験		GS-US-352-1672 試験
I -02 試験		YM387- I -02 試験
II -02 試験		YM387- II -02 試験