

**オムジャラ錠100mg
オムジャラ錠150mg
オムジャラ錠200mg
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起源又は発見の経緯

モメロチニブ塩酸塩水和物（以下、モメロチニブ）は、Cytopia Research 社によって創製されたヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 並びにアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）/アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）を強力に阻害する低分子化合物である。その後、YM BioSciences 社、Gilead Sciences 社、Sierra Oncology 社を通じて、骨髄線維症（MF）患者に対する治療薬として開発が進められ、2022 年 7 月に GlaxoSmithKline（GSK）社が全世界におけるモメロチニブの開発を継承した。

MF の病因として JAK-STAT シグナル伝達経路の恒常的な活性化が重要な役割を果たすと考えられている[Greenfield, 2021]。JAK1 及び JAK2 はいずれも非受容体型のチロシンキナーゼであり、JAK1 及び JAK2 を介する JAK-STAT シグナル伝達経路は、細胞増殖及びサイトカイン、赤血球、血小板産生を調節する[Seif, 2017; da Costa Reis Monte-Mór, 2009; Walz, 2006]。MF 患者において骨髄増殖性腫瘍（MPN）に寄与する JAK-STAT 経路の遺伝子変異として、JAK2 に加え、CALR 及び MPL 等の遺伝子変異が報告されており、いずれも変異により JAK-STAT 経路を活性化する[Kleppe, 2015; Kralovics, 2005]。原発性骨髄線維症（PMF）患者では、JAK2 V617F 変異が約 60%、CALR 変異が約 20%～35%、MPL 変異が約 5%～8% に認められる[Gerds, 2022, 2022; Vannucchi, 2015]。二次性 MF 患者では、Post PV-MF で JAK2 変異が 100%、Post ET-MF で JAK2 変異が 50%～60%、CALR 変異が 20%～30%、MPL 変異が 5%～10%に認められる[Bose, 2020; Mora, 2022]。

JAK-STAT シグナル伝達経路が恒常的に活性化されると、骨髄微小環境において、異常な骨髄増殖及び炎症誘発性サイトカインの過剰分泌による不可逆的な炎症が誘発され[O'Sullivan, 2018]、骨髄線維化、血球分化及び血球機能の異常、並びに持続的な全身性炎症が引き起こされる[Leimkuhler, 2019; Zambetti, 2016; Čokić, 2015; Schepers, 2013]。

ACVR1（ALK2）は骨、心臓、脳及びその他の組織の発達を担う経路において機能する I 型骨形成タンパク質（BMP）受容体であり[Rooney, 2021]、BMP は様々な炎症性疾患における重要な調節因子としての役割を担うことが報告されている[Lowery, 2018]。過剰なサイトカインの産生により ACVR1 シグナル伝達が活性化すると、鉄のマスター制御因子であるヘプシジンが増加し、体内の鉄の恒常性に障害が起こる[Steinbicker, 2011; Theurl, 2011; Nemeth, 2004]。ヘプシジンの増加により、腸管からの鉄吸収の低下、マクロファージ内への鉄の取り込みの亢進、及び赤血球造血のための鉄利用能の低下が生じる[Ganz, 2013; Steinbicker, 2011]。

モメロチニブは、MF の病因に関わる JAK-STAT シグナル伝達経路を阻害することに加え、ACVR1 阻害作用による貧血改善の特徴を有する新規の ACVR1/JAK 阻害剤である。モメロチニブは、JAK1 及び JAK2 に対する強力な阻害活性（JAK1, IC₅₀ 26.9 nM; JAK2, IC₅₀ 1.4 nM）を有する低分子化合物であり、JAK-STAT 経路の恒常的活性化に対する強力な阻害活性を有する[Asshoff, 2017]。加えて、ACVR1 に対する阻害活性（IC₅₀ 8.4 nM）を有し、ACVR1 阻害により、肝臓におけるヘプシジン産生の抑制と、赤血球造血に必要な鉄利用効率を向上させることで、造血を促進させ、貧血改善に作用する[Asshoff, 2017]。後述のとお

り、ルキシソリチニブでは主に造血の役割を担う JAK2 を阻害することで生じる重症度の高い貧血や血小板減少が臨床上的な重要な問題となっている。モメロチニブはこの問題を回避するため、ルキシソリチニブとは異なる特徴的な薬理学的特性として、JAK-STAT 経路を介さない ACVR1 の阻害作用による造血作用を期待して開発されている。

1.5.2. MF について

1.5.2.1. MF の病態及び疫学

MF は骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血を基本病態とする造血器腫瘍であり、多様な臨床所見を呈する致死性疾患である。

主な臨床症状として、血球減少や炎症性サイトカインの上昇等による貧血、疲労、盗汗、発熱、悪液質、骨痛、そう痒症、体重減少や、脾腫に伴う腹部膨満感や疼痛、下痢等がみられる[Iurlo A, 2017; Tefferi A, 2021; 赤司, 2023]。これらの全身症状により、MF 患者では社会活動や身体活動が制限され、QOL が著しく低下する。

MF は予後不良な致死性疾患である。本邦における PMF の生存期間の中央値は 3.9 年であり、MF の臨床症状や予後は国内外で同様である[赤司, 2023; Takenaka, 2017; Cervantes, 2009; Verstovsek, 2022; Visser, 2012; Roaldsnes, 2017]。

MF の臨床所見のうち、貧血と赤血球輸血依存性は重要な予後不良因子であり、本邦では診断時の約 70% に貧血 (Hgb 値 10 g/dL 未満) が認められる[赤司, 2023]。貧血やその対症療法である赤血球輸血により生じる鉄過剰症は、患者の状態悪化や合併症の併発に繋がり、予後不良の原因となる[Naymagon, 2017]。Hgb 値 10 g/dL 未満は、予後スコアリングシステムである International Prognostic Scoring System (IPSS)、Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)、Dynamic International Prognostic Scoring System-plus (DIPSS-plus) 共通で使用されるリスク因子であり、輸血依存性は最も広く用いられている DIPSS-plus におけるリスク因子に含まれていることから、この 2 つは死亡リスクに影響する主要因子として考えられている[Gangat, 2011; Passamonti, 2010; Mesa, 2022]。実際、貧血はその程度を問わず MF の予後に寄与することが報告されており、特に重度の貧血 (Hgb 値 8 g/dL 未満又は輸血依存と定義) は中等度の貧血 (Hgb 値 8 以上、10 g/dL 未満と定義) と比較して、1.5 倍を超える死亡リスクの増加が示された[Nicolosi, 2018]。

MF は世界的に希少な疾病であり、欧米での PMF の年間発症率は 10 万人当たり 0.22~2.0 人と推定されている[Shallis, 2021, Titmarsh, 2014]。本邦では、日本血液学会統計調査委員会の調査によると年間 150 例前後の新規 PMF 発症例が登録されており、2017 年の登録数

(223 例) から、国内の年間発症率は 10 万人当たり約 0.18 人と推定される[赤司, 2020 総務省統計局, 2017]。本邦における PMF 患者の発症年齢の中央値は 66 歳であり、年齢階層ごとの患者割合では 60 歳代 (32%) 及び 70 歳代 (31%) が多くを占める。男女比は 2:1 と男性に多い[赤司, 2023]。

1.5.2.2. MF の治療法と問題点

本邦における MF の治療は、患者の年齢、併存疾患、症状、DIPSS-plus を用いたリスク評価 (低リスク、中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク)、Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) の Performance Status、及び患者の希望等を考慮し、各患者に応じて個別に選択する。海外においても予後スコアリングシステムを用いたリスク分類に基づく治療方法が選択されており、国内外で治療方法は一貫している[赤司, 2023; 日本血液学会, 2018, Kim, 2021; Gerds, 2022; Vannucchi, 2015]。

リスク評価が低リスク又は中間-1 リスクで、かつ臨床所見のない患者では、比較的予後が良好であることから、経過観察が望ましいとされている。一方、倦怠感、体重減少、発熱、盗汗等の全身症状や貧血等の血球減少がみられる場合には、QOL が著しく低下することから各症状に対する治療を行う。中間-2 リスク又は高リスクの患者に対しては、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) が唯一の治癒的治療法であり、移植を受けた患者の約 50% で長期生存が得られることから、可能な場合にはその実施が推奨される[日本血液学会, 2018]。しかしながら、allo-HSCT は特に高齢者では死亡率が高く、適当なドナー及び良好な全身状態を有する 70 歳未満の限られた患者のみ対象とされる[Tiribelli, 2020; 赤司, 2023]。

allo-HSCT の適応とならない場合、ルキソリチニブの投与を行う。ルキソリチニブは本邦で MF に対する治療薬として承認された唯一の JAK1/2 阻害剤であり、国内外のガイドラインで allo-HSCT 不適応の患者に対して推奨される国際的な標準治療薬である[赤司, 2023 日本血液学会, 2018; Gerds, 2022; Vannucchi, 2015; Kim, 2021]。ルキソリチニブは、JAK2 変異の有無にかかわらず、全身倦怠感、腹部不快感、そう痒感等の自覚症状の改善、脾腫の改善、及び生存期間の延長がみられ[Harrison, 2012; Mesa, 2013; Verstovsek, 2012]、2014 年に本邦で承認されて以降、MF 治療の成績向上に寄与している。しかしながら、1.5.2.3 項に後述するように、ルキソリチニブの投与では、主に造血の役割を担う JAK2 を阻害することで生じる貧血、血小板減少症等の重度の血球減少が高頻度に認められ、原疾患の進行により血球減少が認められる患者では、輸血、投与量の減量や中断・中止が必要になる場合がある[Ortani, 2015]。これにより、多くの MF 患者は十分な治療効果を得るための用量を維持することが困難な状況にあり、临床上の重要な問題となっている。

その他の治療として、各症状に対する支持療法等が実施される。全身症状に対しては、症状の改善を目的として低用量のステロイドやヒドロキシウレアが用いられるが、いずれも治療効果は乏しく、ヒドロキシウレアでは貧血増悪がよく見られる[Iurlo, 2017; 赤司, 2023]。MF に伴う貧血に対しては、赤血球輸血、プレドニゾロン、ダナゾールや酢酸メテノロン等の蛋白同化ホルモンが支持療法として用いられる[赤司, 2023; 日本血液学会, 2018]。脾腫に伴う腹部症状に対しては、ルキソリチニブ、ヒドロキシウレア、放射線照射や摘脾の有効性が報告されている。放射線照射は脾腫に伴う症状を改善させるものの、その効果は 3~6 ヶ月と一過性であり、血球減少や重篤な感染症が生じる[Kitanaka, 2016; 赤司, 2023, 日本血液学会, 2018]。薬物療法に抵抗性の脾腫、特に症状を有する又は増大傾向を示す脾腫に対して、摘脾は治療選択肢の一つではあるものの、摘脾後に血栓症等の合併症や、周術期死亡が生じる[赤司, 2023]。

1.5.2.3. 既存治療に対するアンメットニーズ

本邦での既存治療の問題点及びそれに対するアンメットニーズを以下に示す。

標準治療薬のルキシソリチニブによる血球減少

ルキシソリチニブの用法・用量は、10～50 mg/日の範囲で患者の状態により適宜増減される。投与開始に当たっては、血小板数に基づき開始用量を調整する必要がある、血小板数 5 万/mm³ 未満の患者では投与を避けることが注意喚起されている[ジャカビ錠 5 mg/ジャカビ錠 10 mg 添付文書, 2021]。一方、有効性は用量に依存することが報告されており[Francesca, 2017; Mesa, 2013; Vikas, 2021]、本邦において、ルキシソリチニブ 20 mg/日以上を投与することで脾腫縮小効果が向上し、40～50 mg/日を投与することで全身症状の改善効果が最も高くなることが示されている[Kirito, 2018]。また、ルキシソリチニブによる脾臓縮小が生存率と相関することから、ルキシソリチニブの用量は可能な限り高く維持することが望ましいと考えられている[赤司, 2023]。しかしながら、ルキシソリチニブの投与により、高い頻度でグレード 3 又は 4 の血球減少〔貧血（60.0%）、血小板減少症（20.0%）〕が認められ、原疾患の進行により血球が減少している患者では輸血、ルキシソリチニブの投与量の減量や中断・中止が必要な場合がある[Oritani, 2015]。血球減少を回避するために減量した患者では有効性が認められず、ルキシソリチニブによる治療が無効になる可能性もある[Harrison, 2020]。本邦では診断時の MF 患者の臨床症状のうち約 70%に貧血（Hgb 値 10 g/dL 未満）、約 30%に血小板数減少（血小板数 10 万/μl 未満）が認められ[赤司, 2023]、ルキシソリチニブの市販後調査によると、承認用法・用量が 10～50 mg/日であるのに対し、65%の患者が 20 mg/日未満の低用量で治療しており、19%の患者は承認用量よりも低い 10 mg/日未満の治療を受けている[ジャカビ錠特定使用成績調査, 2023]。

このように、多くの MF 患者は骨髄の線維化に伴い血球が減少した状態にあり、ルキシソリチニブの骨髄抑制作用のために、十分な治療効果を得るための用量を維持することが困難な状況にある。先述のとおり、貧血、赤血球輸血依存及び血小板数減少はリスク因子として挙げられ、特に、貧血やその対症療法である赤血球輸血により生じる鉄過剰症は、患者の状態悪化や合併症の併発に繋がり予後不良の原因となることから、これらを回避又は軽減することが治療上重要となる。したがって、骨髄機能に対する毒性が少なく、予後に影響する貧血等、血球数の低下した患者や輸血依存性の患者においても十分な用量で長期投与が可能な新たな治療薬が望まれている（2.5.1.2.2.）。

有効な二次治療の欠如

先述のとおり、ルキシソリチニブ投与では重度の血球減少が高頻度に認められ、原疾患の進行により血球が減少している患者では投与中止に至る場合がある。ルキシソリチニブの臨床試験（COMFORT-I 試験及び COMFORT-II 試験）では、50%以上の患者が 3 年以内、70%以上の患者が 5 年以内に投与中止に至っている[Harrison, 2020]。本邦でも同様に、市販後調査において 64%の中止例が認められ、最も多かった中止理由は有害事象、次いで原疾患の悪化であった。投与中止に至った主な有害事象（原疾患である「骨髄線維症」の有害事象を除く）は、貧血及び血小板数減少であった[ジャカビ錠特定使用成績調査, 2023]。ルキシソリチニブ投与中止後の経過及び治療実態として、MF の症状や脾臓の大きさはルキシソリチニブを中止してから約 1 週間以内に投与開始前のレベルに戻るとの報告があり[Harrison, 2020]、ルキシソリチニブを除く中止後の治療は各症状に応じた支持療法等に限定され、MF に対して承認さ

れた二次治療薬は本邦に存在しない。米国のデータベース調査によると、ルキシソリチニブ投与を中止した患者での無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ約 6 ヶ月、約 11 ヶ月であり、予後不良である[Mascarenhas, 2020 ; Kuykendall, 2018]。本邦におけるルキシソリチニブ中止後の治療は、各症状に応じた支持療法等〔全身症状に対する低用量のステロイドやヒドロキシウレア、貧血に対する赤血球輸血、血小板輸血、プレドニゾロン、ダナゾールや酢酸メテノロン、脾腫に対する放射線照射や脾摘等〕に限定される。赤血球輸血や血小板輸血の実施は可能だが、効果持続期間は限られ、合併症及び死亡リスクの増加や QOL 低下につながる。脾腫に対する放射線照射や脾摘は重篤な合併症や死亡のリスクを伴う[赤司, 2023]。ヒドロキシウレア、ダナゾール、酢酸メテノロン等は MF に対して承認されていない。このように、MF 治療ではルキシソリチニブによる重度の血球減少や病態の進展により血球産生能が更に低下すること等により、ルキシソリチニブの投与を中止せざるを得ない患者が 64% も存在し、その場合の有効な治療は本邦に存在しない。有効性についても、ルキシソリチニブ投与では一部の患者で脾臓縮小効果が認められないことや、効果の認められた患者でも治療開始 2~3 年後に反応が消失するとの報告があるにもかかわらず[Harrison, 2020]、ルキシソリチニブ後に切り替え可能な有効な治療は本邦に存在しない。したがって、これらの患者に対する新規治療法の速やかな導入が不可欠である (2.5.1.2.2.)。

1.5.2.4. モメロチニブの特徴及び有用性

脾腫の縮小効果を示し、その効果が維持される

脾腫は MF 診断時の 75% に認められ、腹部膨満感、疼痛、不快感等の症状を引き起こす MF の代表的な臨床所見である。24 週時の SRR (35% 以上の脾臓容積の縮小) について、ピボタル第 III 相試験 (JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験及び JAK 阻害剤の治療歴があり、臨床症候及び貧血を有する MF 患者を対象とした MOMENTUM 試験) では JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、モメロチニブの一貫した脾腫の縮小効果が認められ (22.3%~26.5%)、SIMPLIFY-1 試験で標準治療のルキシソリチニブに対する非劣性 ($p=0.014$)、MOMENTUM 試験でダナゾールに対する優越性 ($p=0.0011$) が示された。SIMPLIFY-1 試験のベースラインで貧血を有する被験者 (ヘモグロビン値 12 g/dL 未満) 集団では、全体集団と同様の脾臓縮小効果がモメロチニブ群及びルキシソリチニブ群で認められた。一方、ベースラインの血小板数が少ない被験者 (血小板数 15 万/ μ l 以下) 集団では、ルキシソリチニブ群で SRR が低下した一方、モメロチニブ群では全体集団 (モメロチニブ群 : 26.5%、ルキシソリチニブ群 : 29.5%) と同程度の脾臓縮小効果が認められた (モメロチニブ群 23.4%、ルキシソリチニブ群 3.5%)。血小板数が減少した患者集団ではルキシソリチニブの用量調節が必要になり、低用量では効果が十分に認められない可能性が示唆され、この結果からルキシソリチニブと差別化されたモメロチニブのベネフィットが示された。SIMPLIFY-1 試験でのモメロチニブ群の脾臓容積縮小の持続期間 [無作為化期 (24 週間) 以降のモメロチニブの非盲検期/拡大治療期を含む追跡調査期間の中央値 : 35.4 ヶ月] の中央値は 156.3 週であり、モメロチニブによる脾腫の縮小効果は長期的に維持されることが示唆された。また、更なる脾臓容積の縮小や 48 週時までに新たな被験者で脾臓縮

小が認められ、時間の経過とともにモメロチニブによる脾臓縮小効果の増加が認められた (2.5.6.2.)。

貧血及び輸血依存を改善させ、その効果が維持される

貧血とそれに伴う輸血依存は MF 患者の生存率や QOL の低下に関連することから既存治療の重要な課題とされる。これらの改善効果を客観的に評価するために設定した 24 週時の輸血非依存割合 [24 週間の無作為化期間のうち、後半の 12 週間に輸血非依存 (赤血球輸血が行われておらず、過去 12 週にヘモグロビン値が 8 g/dL 未満でないこと) の状態にある被験者の割合] について、モメロチニブ群では JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず対照群と比較して一貫して高かった [SIMPLIFY-1 試験: モメロチニブ群 66.5%、ルキシソリチニブ群 49.3% ($p < 0.001$)、MOMENTUM 試験: モメロチニブ群 30.0%、ダナゾール群 20.0% (非劣性の検定: $p = 0.0116$ 、優越性の検定: $p = 0.1265$)、SIMPLIFY-2 試験: モメロチニブ群 43.3%、BAT 群 21.2% ($p = 0.001$)]。この結果はベースラインで貧血又は輸血依存を有する被験者でも一貫していた。そのうち、ルキシソリチニブを対照とした SIMPLIFY-1 試験では、貧血の重症度に関わらずルキシソリチニブ群と比較してモメロチニブ群の輸血非依存割合は一貫して高かった。軽度の貧血を有する集団 (ヘモグロビン値 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満) では最も群間差が大きかった (群間差 30.1%、全体集団での群間差 17.2%)。SIMPLIFY-1 試験でのモメロチニブ群の輸血非依存の持続期間 [無作為化期 (24 週間) 以降のモメロチニブの拡大治療期を含む追跡調査期間の中央値: 35.4 ヶ月] は中央値に到達せず、モメロチニブによる貧血及び輸血依存の改善効果は長期的に維持されることが示唆された。MOMENTUM 試験でも同様に中央値には到達せず、データカットオフ時点 (2021 年 12 月 3 日) で輸血非依存が消失した被験者の割合は 7.7%であった。その他の輸血負荷関連項目 [輸血依存割合、輸血の必要性、累積輸血リスク、ヘモグロビン値増加 (0.5~2.0 g/dL 以上の増加)] の評価でも JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず対照群と比較してモメロチニブ群で一貫して高い効果が認められた。以上の複数の評価結果からモメロチニブの貧血及び輸血依存の改善効果が示された。

貧血に関連するモメロチニブの安全性プロファイルについて、貧血の有害事象の発現割合 (全体、グレード 3 以上の順) は、ルキシソリチニブを対照とした SIMPLIFY-1 試験でルキシソリチニブ群 [37.5% (22.7%)] と比較してモメロチニブ群 [14.5% (6.1%)] で低かった (全体で 23%の差、グレード 3 以上で 16.6%の差)。貧血に対する支持療法であるダナゾールを対照とした MOMENTUM 試験ではモメロチニブ群 [11.5% (7.7%)] とダナゾール群 [15.4% (10.8%)] で同程度であった。以上より、貧血に関連する安全性プロファイルからもモメロチニブの貧血改善効果が支持された (2.5.6.2.)。

MF の多様な全身症状を改善させる

MF 患者ではその多様な全身症状により日常的な身体活動や社会活動が制限される。患者報告アウトカム (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) を用いた 24 週時の総症状スコア (TSS) 改善割合 (TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合) では、第 III 相試験で JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、モメ

ロチニブの一貫した症状改善効果が認められ（24.6%～28.4%）、MOMENTUM 試験でダナゾールに対する優越性（ $p=0.0095$ ）が示された。MOMENTUM 試験では、データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）で TSS 改善の効果が最長で 40 週間維持されていた。SIMPLIFY-1 試験では、試験デザインの影響 [ベースラインの TSS を層別因子の 1 つとして無作為化割付けを実施しなかったこと、ノンレスポnderの被験者のうちモメロチニブ群では低グレードの有害事象による中止例が多かったこと、非劣性マージンを適切に設定できなかったこと等] から事前に規定した手法でのルキシソリチニブに対する非劣性は示せなかったものの、Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) 解析によるベースラインからの TSS 変化量の群間差は 70 ポイントスケール中の 1.24 点と小さく、各症状項目のベースラインからの変化量及び多重代入法による各症状項目の改善の結果から、ルキシソリチニブと同程度の症状改善効果を有することが示唆された（2.5.6.2.）。

生存期間の延長が期待できる

JAK 阻害剤治療歴のない患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験の全生存期間（OS）（追跡調査期間の中央値：モメロチニブ群 3.43 年、ルキシソリチニブ群 3.47 年）は、試験デザイン上の理由（ルキシソリチニブ群の被験者は 24 週以降の非盲検期／拡大治療期にモメロチニブ投与にクロスオーバーする）から投与群間の直接比較は困難であるものの、24 週間の無作為化期でのルキシソリチニブ投与の有無に関わらず、2 群間で同程度であった [OS のハザード比：1.03（95%CI：0.74, 1.44）、 $p=0.8646$]。JAK 阻害剤治療歴のない中間又は高リスク MF 患者を対象とした生存期間に関するレトロスペクティブ研究では、モメロチニブではルキシソリチニブと比較して投与期間中の生存期間が延長する傾向が示されている（中央値：25 ヶ月、10 ヶ月、 $p<0.001$ ）。JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした MOMENTUM 試験（2021 年 12 月 3 日のデータカットオフ時点）の OS（追跡調査期間の中央値：モメロチニブ群 0.75 年、ダナゾール群 0.81 年）では、SIMPLIFY-1 試験同様、試験デザイン上の理由（ダナゾール群の被験者は 24 週以降の非盲検期／拡大治療期にモメロチニブ投与にクロスオーバーする）から投与群間の直接比較は困難であるものの、OS のハザード比（95%CI）は 0.734（0.382, 1.409、 $p=0.3510$ ）であり、モメロチニブ群で良好な結果を示した。試験終了時の結果においても、OS のハザード比（95%CI）は 0.890（0.504, 1.572、 $p=0.6879$ ）であり、データカットオフ時点の結果と同様の傾向が認められた。そのうち、24 週間の無作為化期までのハザード比（95%CI）は 0.506（0.238, 1.076、 $p=0.0719$ ）であり、顕著な改善傾向が認められた。脾臓容積の減少や貧血の重症度が生存期間と相関していることを考慮すると、モメロチニブによる脾臓縮小効果及び貧血改善効果が長期予後の改善に影響を及ぼす可能性が示唆された（2.5.6.2.）。

1.5.3. 開発の経緯

1.5.3.1. 本邦における開発の経緯

モメロチニブ単回投与時の PK、安全性及び忍容性を比較検討するため、日本人及び白人の健康成人を対象に第 I 相試験（GS-US-352-0108 試験）を実施した。その結果、日本人の曝露量は白人よりも高い値を示したものの、臨床的に重要な差ではないと考えられたこと、健

康成人及びMF患者におけるモメロチニブのPKと年齢、体重、性別等の共変量の間に大きな相関はないと考えられること、国内外でMFの治療体系及び診断基準に大きな差異はないことを根拠に、日本人患者を対象としたモメロチニブ反復投与時の忍容性及びPKを検討する第I相試験を実施せず、JAK阻害剤治療歴のないMF患者を対象としたSIMPLIFY-1試験に参加した。なお、海外で実施されたルキシソリチニブ治療により血液毒性が認められたMF患者を対象としたSIMPLIFY-2試験及びJAK阻害剤の治療歴があり、臨床症候及び貧血を有するMF患者を対象としたMOMENTUM試験への日本人患者の組み入れはなかった。

3つの第III相試験（SIMPLIFY-1試験、SIMPLIFY-2試験、MOMENTUM試験）の結果、SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験の2試験において、モメロチニブの有効性が検証され、良好な安全性が示された。SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験について、人種を含む有効性の部分集団解析を行った結果、各集団の結果は概して全体集団と一貫しており、モメロチニブの有効性に影響を及ぼす重要な効果修飾因子は特定できなかった。内因性及び外因性民族的要因について、MFの診断及び治療体系並びにモメロチニブのPK、PD及び曝露-反応（E-R）関係等に明確な国内外差〔日本、東アジア（台湾、韓国、シンガポール）、北米及び欧州〕は認められなかった。これらの検討結果を支持するように、SIMPLIFY-1試験の日本人集団では、被験者数が限られているもののSRRは全体集団と同様の結果を示し、全体集団と同様に日本人集団での有効性が示された。また、安全性に明確な国内外差は認められなかった。日本人を除くアジア人集団（韓国、台湾、シンガポール）でも、全体集団及び日本人集団と同様にモメロチニブの有効性が示された。MOMENTUM試験においては、日本人患者は組み入れられていないものの、全体集団と同様、アジア人集団でもダナゾールに対するモメロチニブの有効性が示された。MFの病態には、JAK-STAT経路の恒常的な活性化が深く関わっていると考えられ、生物学・薬理的な観点からも、JAK阻害剤であるモメロチニブが、対象集団の違いによる影響を受けることなく有効性を示すことは妥当であると考えられた。実際、この2試験での有効性の結果から、モメロチニブの一貫した治療効果が確認されている。

以上より、日本人を含むGS-US-352-0108試験及びSIMPLIFY-1試験に加え、日本人集団が含まれないMOMENTUM試験等の外国人成績も活用した臨床データパッケージで評価することは妥当であると考え、モメロチニブの骨髄線維症を適応とする本承認申請では、海外で実施された第I相試験、第I/II相試験、第II試験、第III相試験を含む計17試験にて臨床データパッケージを構成した（2.5.1.3.2.）。

今般、本邦及び海外で実施した臨床試験成績等から、モメロチニブはMFの脾腫や臨床症状に対する良好な成績を示すとともに、ACVR1阻害作用により既存治療の課題である貧血を改善する新規治療薬として考えられたことから、製造販売承認申請を行うこととした。

なお、モメロチニブの開発計画において、本剤の[]及び[]について助言を得るため、医薬品医療機器総合機構と医薬品[] [] []相談（[]）、医薬品[] [] []相談（[] [] []）、医薬品[] [] []相談（[]）、医薬品[] [] []相談（[]）、医薬品[] [] []相談（[]）及び医薬品[] [] []相談（[]）を実施した。

1.5.4. 海外の開発状況

本剤は米国、プエルトリコ、欧州、イギリスで承認を取得している（2024年3月1日時点）。

1.5.5. 開発の経緯図

開発の経緯図を図 1.5.5.1 に示す（2023年8月1日時点）。

なお、起原または発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第2部に記載できる場合には、第2部での当該内容の記載場所を表 1.5.5.1 に示し、第1部（5）における記載を省略する。

表 1.5.5.1 第1部（5）に関する内容の第2部における記載場所

第1部（5）に記載を省略した内容	第2部での記載場所
製剤開発	2.3.P.2. 製剤開発の経緯
非臨床試験	2.4. 非臨床試験の概括評価
臨床データパッケージ	2.5.1.3.2. 日本の臨床開発計画及び海外臨床データの利用

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験の種類/試験番号		国 内	海 外
品質に関する資料			○
非臨床試験	薬理試験		○
	薬物動態試験		○
	毒性試験	単回投与毒性試験	○
		反復投与毒性試験	○
		遺伝毒性試験	○
		がん原性試験	○
		生殖発生毒性試験	○
		局所刺激性試験	○
		その他の毒性試験	○
第 I 相試験	YM387-I-02		○
	GS-US-352-0102		○
	GS-US-352-0108		○
	GS-US-352-1151		○
	GS-US-352-1149		○
	GS-US-352-1150		○
	GS-US-352-1152		○
	GS-US-352-1153		○
第 I/II 相試験	CCL09101		○
	YM387-II-02		○
第 II 相試験	CCL09101E		○
	GS-US-352-1672		○
	GS-US-352-1154		○
	SRA-MMB-4365 (XAP) ¹		○
第 III 相試験	GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)	○	○
	GS-US-352-1214 (SIMPLIFY-2)		○
	SRA-MMB-301 (MOMENTUM) ¹		○

1. 臨床データパッケージに含まれるデータのカットオフ日：2021 年 12 月 3 日

図 1.5.5.1 開発の経緯図

1.5.6. 参考文献

Asshoff M, Petzer V, Warr MR, et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood*. 2017;129(13):1823-30.

Bose P, Verstovsek S. Mutational profiling in myelofibrosis: implications for management. *Int J Hematol*. 2020; 111, 192-9.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.

Francesca P, Giuseppe AP, Massimiliano B, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(45):79073-86.

Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-7.

Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721-41.

Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Sep;20(9):1033-1062.

Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):103.

Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98.

Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1177-91.

Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of myelofibrosis: old and new strategies. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017 Mar 08;10:1-10.

Kim SY, Bae SH, Bang SM, et al. The 2020 revision of the guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med*. 2021; 36: 45-62.

Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2018 Jan;107(1):92-7.

Kitanaka A, Takenaka K, Shide K, et al. Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. *Int J Hematol*. 2016. 103(4): p. 423-8.

Kleppe M, Kwak M, Koppikar P, et al. JAK-STAT pathway activation in malignant and nonmalignant cells contributes to MPN pathogenesis and therapeutic response. *Cancer Discov*. 2015;5(3):316-31.

Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.

Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rock and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018;97(3):435-41.

Leimkühler NB, Schneider RK. Inflammatory bone marrow microenvironment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):294-302.

Lowery JW, Rosen V. Bone Morphogenetic Protein-Based Therapeutic Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4): a022327.

Mascarenhas J, Mehra M, He J, et al. Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis. *J Med Econ*. 2020;23(7):721-7.

Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2022;36(9):2261-8.

Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. *J Hematol Oncol*. 2013. 6: p. 79.

Mora B, Guglielmelli P, Kuykendall A, et al. Prediction of thrombosis in post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a study on 1258 patients. *Leukemia*. 2022; 36, 2453-60.

Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis related anemia: current and emerging therapeutic strategies. *Hemasphere*. 2017;1(1):e1.

Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-3.

Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia*. 2018;32(5):1254-8.

Oritani K, Okamoto S, Tauchi T, et al. A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. *Int J Hematol*. 2015 Mar;101(3):295-304.

O'Sullivan JM, Harrison CN. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(2):121-31.

Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.

Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, et al. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol*. 2017; 98: 85-93.

Rooney L, Jones C. Recent Advances in ALK2 Inhibitors. *ACS Omega*. 2021;6(32):20729–34.

Schepers K, Pietras EM, Reynaud D, et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self reinforcing leukemic niche. *Cell Stem Cell*. 2013;13(3):285-99.

Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, et al. The role of JAK STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):23.

Shallis RM, Zeidan AM, Wang R, et al. Epidemiology of the Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021; 35: 177-89.

Steinbicker AU, Sachidanandan C, Vonner AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood*. 2011;117(18):4915-23.

Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, et al. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int J Hematol*. 2017 Jan;105(1):59-69.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(1):145-62.

Theurl I, Schroll A, Nairz M, et al. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. *Haematologica*. 2011;96(12):1761-9.

Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, et al. The role of allogeneic stem cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case based review. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(4):708-16.

Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic

review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014; 89: 581-7.

Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v85-99.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double blind, placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.

Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J, et al. Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol*. 2022; 101: 131-7.

Vikas G, Martin G, Bruno M, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma*. 2021 Apr;62(4):918-26.

Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 3257-66.

Walz C, Crowley BJ, Hudon HE, et al. Activated Jak2 with the V617F point mutation promotes G1/S phase transition. *J Biol Chem*. 2006;281(26):18177-83.

Zambetti NA, Ping Z, Chen S, et al. Mesenchymal inflammation drives genotoxic stress in hematopoietic stem cells and predicts disease evolution in human pre leukemia. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):613-27.

da Costa Reis Monte-Mór B, Plo I, da Cunha AF, et al. Constitutive JunB expression, associated with the JAK2 V617F mutation, stimulates proliferation of the erythroid lineage. *Leukemia*. 2009;23(1):144-52.

Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory cytokine IL 6 and JAK STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:453020.

ジャカビ（ルキソリチニブリン酸塩）．添付文書（2021年1月5日）．Available at URL (2023.07): https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_4291034F1029_1_09.

ジャカビ（ルキソリチニブリン酸塩）．特定使用成績調査（2023年）．Available at URL (2023.07): https://www.drs-net.novartis.co.jp/siteassets/common/pdf/jak/ts/ts_jak_pms_chosa_mf_20230601.pdf.

赤司 浩一，小松 則夫，下田 和哉，ら．骨髄線維症診療の参照ガイド 令和1年改訂版（第5版）．令和2年（2020年）2月．Available at URL (2023.07): <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/10.pdf>.

赤司 浩一，下田 和哉，桐戸 敬太，ら．骨髄線維症診療の参照ガイド 令和4年改訂版（第6版）．令和5

年（2023 年）3 月. Available at URL (2023.07): <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Myelofibrosis.pdf>

総務省統計局 人口推計. Available at URL (2023.07): <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2017np/index.html>.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版. 金原出版. 2020. Available at URL (2023.07): http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_4.html.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

2024年3月1日時点において、米国、プエルトリコ、欧州、イギリスで承認を取得している。米国、欧州における承認状況を以下に示す。

また本項には以下資料を添付した。

米国の添付文書の原文

欧州の添付文書の原文

企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1 外国における承認状況（2024 年 3 月現在）

承認国	効能又は効果、用法及び用量			
米国	貧血を有する成人における、原発性骨髄線維症又は二次性骨髄線維症（真性多血症及び本態性血小板血症から移行）を含む、中間リスク又は高リスクの骨髄線維症の治療を適応とする。 推奨用量は 200 mg の 1 日 1 回投与である。 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における本剤の推奨開始用量は 150 mg の 1 日 1 回投与である。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。血液学的及び非血液学的副作用は、下表に記載のとおり管理すること。100 mg の 1 日 1 回投与に忍容性のない患者では、本剤の投与は中止すること。			
	血小板減少症		用量調節 ^a	
	ベースライン時の血小板数	血小板数		
	≥100×10 ⁹ /L	20×10 ⁹ /L - <50×10 ⁹ /L		1 日用量を前回から 50 mg 減量する。
		<20×10 ⁹ /L		血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。
	≥50×10 ⁹ /L - <100×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L		血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。
	<50×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L	血小板数がベースライン値に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	
	好中球減少症		用量調節 ^a	
	好中球絶対数<0.5×10 ⁹ /L		好中球絶対数が 0.75×10 ⁹ /L 以上になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	
	肝毒性 (他に明らかな原因がある場合を除く)		用量調節 ^a	
ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 5 倍超）、及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 2 倍超）		AST 及び ALT が ULN の 2 倍以下又はベースライン値 ^c 、及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下又はベースライン値 ^d になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。 ULN の 5 倍超の ALT 又は AST 増加が再度認められた場合は本剤の投与を中止する。		
その他の非血液学的副作用		用量調節 ^a		
Grade 3 以上 ^e		副作用が Grade 1 以下（又はベースラインの状態）に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。		
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ULT＝基準値上限				
^a 臨床的に適切であれば、本剤の投与の再開又は開始用量まで増量する				
^b 前回の 1 日用量が 100 mg の場合は、100 mg で再開することができる				
^c ベースライン値が ULN の 2 倍超の場合				
^d ベースライン値が ULN の 1.5 倍超の場合				
^e National Cancer Institute 有害事象共通用語基準（CTCAE）を用いてグレードを判定する				

承認国	効能又は効果、用法及び用量																																					
欧州	<p>原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症を有し、JAK 阻害剤による治療歴がない又はルキシソリチニブの治療歴のある、中等度から重度の貧血を有する成人患者における、疾患に関連した脾腫又は症状の治療を適応とする。</p> <p>推奨用量は 200 mg の 1 日 1 回投与である。</p> <p>重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者における本剤の推奨開始用量は 150 mg の 1 日 1 回投与である。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。血液学的及び非血液学的毒性に対する用量調節を下表のとおり考慮すること。100 mg の 1 日 1 回投与に忍容性のない患者では、本剤による治療は中止すること。</p> <table><tr><th colspan="3">血液学的毒性</th></tr><tr><th colspan="2">血小板減少症</th><th rowspan="2">用量調節^a</th></tr><tr><th>ベースライン時の血小板数</th><th>血小板数</th></tr><tr><td rowspan="2">≥100×10⁹/L</td><td>20×10⁹/L - <50×10⁹/L</td><td>1 日用量を前回から 50 mg 減量する。</td></tr><tr><td><20×10⁹/L</td><td>血小板数が 50×10⁹/L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。</td></tr><tr><td>≥50×10⁹/L - <100×10⁹/L</td><td><20×10⁹/L</td><td>血小板数が 50×10⁹/L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。</td></tr><tr><td><50×10⁹/L</td><td><20×10⁹/L</td><td>血小板数がベースライン値に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。</td></tr><tr><th colspan="2">好中球減少症</th><th>用量調節^a</th></tr><tr><td colspan="2">好中球絶対数<0.5×10⁹/L</td><td>好中球絶対数が 0.75×10⁹/L 以上になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。</td></tr><tr><th colspan="2">肝毒性 (他に明らかな原因がある場合を除く)</th><th>用量調節^a</th></tr><tr><td colspan="2">ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 5 倍超）、及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 2 倍超）</td><td>AST 及び ALT が ULN の 2 倍以下又はベースライン値、及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下又はベースライン値になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。 ULN の 5 倍超の ALT 又は AST 増加が再度認められた場合は本剤の投与を中止する。</td></tr><tr><th colspan="2">その他の非血液学的副作用</th><th>用量調節^a</th></tr><tr><td colspan="2">Grade 3 以上^c Grade 2 以上^cの出血</td><td>副作用が Grade 1 以下（又はベースラインの状態）に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する^b。</td></tr></table>	血液学的毒性			血小板減少症		用量調節 ^a	ベースライン時の血小板数	血小板数	≥100×10 ⁹ /L	20×10 ⁹ /L - <50×10 ⁹ /L	1 日用量を前回から 50 mg 減量する。	<20×10 ⁹ /L	血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	≥50×10 ⁹ /L - <100×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L	血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	<50×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L	血小板数がベースライン値に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	好中球減少症		用量調節 ^a	好中球絶対数<0.5×10 ⁹ /L		好中球絶対数が 0.75×10 ⁹ /L 以上になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。	肝毒性 (他に明らかな原因がある場合を除く)		用量調節 ^a	ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 5 倍超）、及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 2 倍超）		AST 及び ALT が ULN の 2 倍以下又はベースライン値、及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下又はベースライン値になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。 ULN の 5 倍超の ALT 又は AST 増加が再度認められた場合は本剤の投与を中止する。	その他の非血液学的副作用		用量調節 ^a	Grade 3 以上 ^c Grade 2 以上 ^c の出血		副作用が Grade 1 以下（又はベースラインの状態）に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。
血液学的毒性																																						
血小板減少症		用量調節 ^a																																				
ベースライン時の血小板数	血小板数																																					
≥100×10 ⁹ /L	20×10 ⁹ /L - <50×10 ⁹ /L	1 日用量を前回から 50 mg 減量する。																																				
	<20×10 ⁹ /L	血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。																																				
≥50×10 ⁹ /L - <100×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L	血小板数が 50×10 ⁹ /L に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。																																				
<50×10 ⁹ /L	<20×10 ⁹ /L	血小板数がベースライン値に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。																																				
好中球減少症		用量調節 ^a																																				
好中球絶対数<0.5×10 ⁹ /L		好中球絶対数が 0.75×10 ⁹ /L 以上になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。																																				
肝毒性 (他に明らかな原因がある場合を除く)		用量調節 ^a																																				
ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 5 倍超）、及び／又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超（ベースライン値が異常値の場合は、ベースライン値の 2 倍超）		AST 及び ALT が ULN の 2 倍以下又はベースライン値、及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下又はベースライン値になるまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。 ULN の 5 倍超の ALT 又は AST 増加が再度認められた場合は本剤の投与を中止する。																																				
その他の非血液学的副作用		用量調節 ^a																																				
Grade 3 以上 ^c Grade 2 以上 ^c の出血		副作用が Grade 1 以下（又はベースラインの状態）に回復するまで休薬する。 前回より 50 mg 少ない 1 日用量で再開する ^b 。																																				
	<p>ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ULT＝基準値上限</p> <p>a 臨床的に適切であれば、本剤の投与の再開又は開始用量まで増量する</p> <p>b 前回の 1 日用量が 100 mg の場合は、100 mg で再開することができる</p> <p>c National Cancer Institute 有害事象共通用語基準（CTCAE）を用いてグレードを判定する</p>																																					

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OJJAARA safely and effectively. See full prescribing information for OJJAARA.

OJJAARA (mometinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

INDICATIONS AND USAGE

OJJAARA is a kinase inhibitor 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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended dosage: 200 mg orally once daily with or without food. (2.1)
- Severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C): Reduce the starting dose to 150 mg orally once daily. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 100 mg, 150 mg, 200 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Risk of Infections: Do not initiate OJJAARA in patients with an active infection. Monitor for signs and symptoms of infection, including reactivation of hepatitis B, and initiate appropriate treatment promptly. (5.1)
- Thrombocytopenia and Neutropenia: Manage by dose reduction or interruption. (5.2)

- Hepatotoxicity: Obtain liver tests before initiation of and periodically throughout treatment with OJJAARA. (5.3)
- Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): Monitor for symptoms, evaluate and treat promptly. (5.4)
- Thrombosis: Evaluate and treat symptoms of thrombosis promptly. (5.5)
- Malignancies: Monitor for development of secondary malignancies, particularly in current or past smokers. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions ($\geq 20\%$ in either study) are thrombocytopenia, hemorrhage, bacterial infection, fatigue, dizziness, diarrhea, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1/B3 inhibitors: Monitor for adverse reactions. (7.1)
- Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) substrates: Reduce rosuvastatin (BCRP substrate) dosage. Follow approved product information recommendations for other BCRP substrates. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 9/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Laboratory Monitoring for Safety
- 2.3 Dosage Modification for Hepatic Impairment
- 2.4 Dosage Modification for Adverse Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Risk of Infections
- 5.2 Thrombocytopenia and Neutropenia
- 5.3 Hepatotoxicity
- 5.4 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
- 5.5 Thrombosis
- 5.6 Malignancies

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on OJJAARA

- 7.2 Effect of OJJAARA on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of OJJAARA is 200 mg orally once daily. OJJAARA may be taken with or without food.

Swallow OJJAARA tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

If a dose of OJJAARA is missed, the next scheduled dose should be taken the following day.

2.2 Laboratory Monitoring for Safety

Obtain the following blood tests prior to starting treatment with OJJAARA, periodically during treatment, and as clinically indicated:

- Complete blood count (CBC) with platelets [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hepatic panel [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

2.3 Dosage Modification for Hepatic Impairment

The recommended starting dosage in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) is 150 mg orally once daily [*see Use in Specific Populations (8.6)*]. No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment.

2.4 Dosage Modification for Adverse Reactions

Manage hematologic and non-hematologic adverse reactions as described in Table 1.

Table 1: Dose Modifications for OJJAARA-Related Adverse Reactions

Thrombocytopenia		Dose Modification^a
Baseline Platelet Count	Platelet Count	
$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L$ to $< 50 \times 10^9/L$	Reduce daily dose by 50 mg from the last given dose
	$< 20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to $50 \times 10^9/L$ Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
$\geq 50 \times 10^9/L$ to $< 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to $50 \times 10^9/L$ Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
$< 50 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to baseline Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
Neutropenia		Dose Modification^a
Absolute neutrophil count (ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$		Interrupt treatment until $ANC \geq 0.75 \times 10^9/L$ Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
Hepatotoxicity (unless other apparent causes)		Dose Modification^a
ALT and/or AST $> 5 \times ULN$ (or $> 5 \times$ baseline, if baseline is abnormal) and/or total bilirubin $> 2 \times ULN$ (or $> 2 \times$ baseline, if baseline is abnormal)		Interrupt treatment until AST and ALT $\leq 2 \times ULN$ or baseline ^c and total bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$ or baseline ^d Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b If reoccurrence of ALT or AST elevations $> 5 \times ULN$, permanently discontinue OJJAARA
Other Non-Hematologic		Dose Modification^a
Grade 3 or higher ^e		Interrupt treatment until the toxicity resolves to Grade 1 or lower (or baseline) Restart OJJAARA at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; ULN = upper limit of normal.

^a Reinitiate or escalate treatment up to starting dosage as clinically appropriate.

^b May reinitiate treatment at 100 mg if previously dosed at 100 mg.

^c If baseline $> 2 \times ULN$.

^d If baseline $> 1.5 \times ULN$.

^e Graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events per (CTCAE).

Discontinue OJJAARA in patients unable to tolerate 100 mg once daily.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg round tablet – brown with an underlined “M” debossed on one side and “100” on the other side.

150 mg triangular tablet – brown with an underlined “M” debossed on one side and “150” on the other side.

200 mg capsule-shaped tablet – brown with an underlined “M” debossed on one side and “200” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Infections

Serious (including fatal) infections (e.g., bacterial and viral, including COVID-19) occurred in 13% of patients treated with OJJAARA. Infections regardless of grade occurred in 38% of patients treated with OJJAARA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Delay starting therapy with OJJAARA until active infections have resolved. Monitor patients receiving OJJAARA for signs and symptoms of infection and initiate appropriate treatment promptly.

Hepatitis B Reactivation

Hepatitis B viral load (HBV-DNA titer) increases, with or without associated elevations in alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST), have been reported in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection taking Janus Kinase (JAK) inhibitors, including OJJAARA. The effect of OJJAARA on viral replication in patients with chronic HBV infection is unknown. In patients with HBV infections, check hepatitis B serologies prior to starting OJJAARA. If HBsAg and/or anti-HBc antibody is positive, consider consultation with a hepatologist regarding monitoring for reactivation versus prophylactic hepatitis B therapy. Patients with chronic HBV infection who receive OJJAARA should have their chronic HBV infection treated and monitored according to clinical HBV guidelines.

5.2 Thrombocytopenia and Neutropenia

OJJAARA can cause thrombocytopenia and neutropenia [see *Adverse Reactions (6.1)*].

New or worsening thrombocytopenia, with platelet count less than $50 \times 10^9/L$, was observed in 20% of patients treated with OJJAARA. Eight percent of patients treated with OJJAARA had baseline platelet counts less than $50 \times 10^9/L$.

Severe neutropenia, absolute neutrophil count (ANC) less than $0.5 \times 10^9/L$, was observed in 2% of patients treated with OJJAARA.

Assess complete blood counts (CBC), including platelet and neutrophil counts, before initiating treatment and periodically during treatment as clinically indicated. Interrupt dosing or reduce the dose for thrombocytopenia or neutropenia [see *Dosage and Administration* (2.4)].

5.3 Hepatotoxicity

Two of the 993 patients with MF who received at least one dose of OJJAARA in clinical trials experienced reversible drug-induced liver injury. Overall, new or worsening elevations of ALT and AST (all grades) occurred in 23% and 24%, respectively, of patients treated with OJJAARA; Grade 3 and 4 transaminase elevations occurred in 1% and 0.5% of patients, respectively. New or worsening elevations of total bilirubin occurred in 16% of patients treated with OJJAARA. All total bilirubin elevations were Grades 1-2. The median time to onset of any grade transaminase elevation was 2 months, with 75% of cases occurring within 4 months.

Delay starting therapy in patients presenting with uncontrolled acute and chronic liver disease until apparent causes have been investigated and treated as clinically indicated. When initiating OJJAARA, refer to dosing in patients with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Monitor liver tests at baseline, every month for 6 months during treatment, then periodically as clinically indicated. If increases in ALT, AST or bilirubin related to treatment are suspected, modify OJJAARA dosage based upon Table 1 [see *Dosage and Administration* (2.4)].

5.4 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Another JAK inhibitor increased the risk of MACE, including cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke [compared with those treated with tumor necrosis factor (TNF) blockers] in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with OJJAARA, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Inform patients receiving OJJAARA of the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur.

5.5 Thrombosis

Another JAK inhibitor increased the risk of thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis (compared with those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated.

Evaluate patients with symptoms of thrombosis and treat appropriately.

5.6 Malignancies

Another JAK inhibitor increased the risk of lymphoma and other malignancies excluding nonmelanoma skin cancer (NMSC) (compared with those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated. Current or past smokers were at increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with OJJAARA, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Risk of Infections and Hepatitis B Reactivation [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Thrombocytopenia and Neutropenia [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Major Adverse Cardiovascular Events [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Thrombosis [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Malignancies [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of OJJAARA was evaluated in 215 patients in 2 clinical trials (MOMENTUM and SIMPLIFY-1 anemic subgroup [hemoglobin (Hb) <10 g/dL]) [*see Clinical Studies (14)*].

MOMENTUM

Patients in the MOMENTUM trial had been previously treated with a JAK inhibitor and were randomly assigned 2:1 to receive double-blind OJJAARA 200 mg orally once daily (n = 130) or danazol 300 mg orally twice daily (n = 65) for 24 weeks, after which they were eligible to receive open-label OJJAARA in an extended treatment phase. Among patients who received OJJAARA, 72% were exposed for 24 weeks or longer and 52% were exposed for 48 weeks or longer [*see Clinical Studies (14)*].

Serious adverse reactions occurred in 35% of patients who received OJJAARA during the randomized treatment period of the MOMENTUM trial; the most common serious adverse reactions ($\geq 2\%$) included bacterial infection (8%), viral infection (5%), hemorrhage (4%), acute kidney injury (3%), pneumonia (3%), pyrexia (3%), thrombosis (3%), syncope (2%),

thrombocytopenia (2%), and renal and urinary tract infection (2%). Fatal adverse reactions occurred in 12% of patients who received OJJAARA; the most common ($\geq 2\%$) fatal adverse reaction was viral infection (5%).

Permanent discontinuation of OJJAARA due to an adverse reaction occurred in 18% of patients during the randomized treatment period of the MOMENTUM trial. Adverse reactions that resulted in permanent discontinuation ($\geq 2\%$) included viral infection (2%) and thrombocytopenia (2%). Dosage reduction or treatment interruption due to an adverse reaction occurred in 34% of patients. Adverse reactions requiring dosage reduction and/or treatment interruption ($\geq 2\%$) included thrombocytopenia (13%), bacterial infection (2%), diarrhea (2%), and neutropenia (2%).

Among the 130 patients treated with OJJAARA during the randomized treatment period of MOMENTUM, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were thrombocytopenia, diarrhea, hemorrhage, and fatigue (Table 2).

Table 2: Adverse Reactions Occurring in $\geq 5\%$ of Patients Receiving OJJAARA during Randomized Treatment in MOMENTUM

Adverse Reaction	OJJAARA n = 130		Danazol ^a n = 65	
	All Grades ^b %	Grade ≥ 3 %	All Grades %	Grade ≥ 3 %
Thrombocytopenia ^c	28	22	17	12
Diarrhea ^c	22	0	9	2
Hemorrhage ^c	22	2	18	8
Fatigue ^c	21	2	20	5
Nausea ^c	16	2	9	3
Bacterial infection ^{c,d}	15	8	18	8
Abdominal pain ^c	13	1	18	3
Viral infection ^{c,d}	12	5	3	0
Pruritus ^c	11	2	11	0
Elevated liver enzymes ^c	10	2	9	3
Pyrexia ^c	10	2	8	0
Cough ^c	8	0	5	0
Paresthesia ^c	8	1	2	0
Dizziness ^c	8	2	2	0
Vomiting ^c	8	1	0	0

Rash ^c	6	0	11	0
Renal and urinary tract infection ^{c,d}	6	2	11	5
Arrhythmia ^c	5	1	6	2
Neutropenia	5	5	3	3

^a Study was not designed to evaluate meaningful comparisons of the incidence of adverse reactions across treatment groups.

^b Adverse reactions graded using CTCAE v.5.

^c Grouped term includes other related terms.

^d Excludes opportunistic infections.

SIMPLIFY-1

Patients in the SIMPLIFY-1 trial were JAK inhibitor naïve and randomly assigned 1:1 to receive double-blind OJJAARA 200 mg orally once daily (n = 215) or ruxolitinib 5 to 20 mg orally twice daily (n = 217). Upon completion of the double-blind treatment phase, all patients were eligible to receive OJJAARA during the open-label phase. The safety of OJJAARA was evaluated in the population of patients with MF who were anemic at study entry. SIMPLIFY-1 enrolled 180 anemic patients who received OJJAARA (n = 85) or ruxolitinib (n = 95). Among these anemic patients who received OJJAARA, 78% were exposed for 24 weeks or longer and 61% were exposed for 48 weeks or longer [see *Clinical Studies (14)*].

Serious adverse reactions occurred in 28% of the anemic patients who received OJJAARA during the randomized treatment period of the SIMPLIFY-1 trial; the most common serious adverse reactions ($\geq 2\%$) included bacterial infection (7%), pneumonia (6%), heart failure (4%) arrhythmia (2%), and respiratory failure (2%). A fatal adverse reaction (bacterial infection) occurred in 1 patient who received OJJAARA.

Permanent discontinuation of OJJAARA due to an adverse reaction occurred in 19% of the anemic patients during the randomized treatment period of the SIMPLIFY-1 trial. Adverse reactions that resulted in permanent discontinuation of OJJAARA ($\geq 2\%$) included bacterial infection (2%), dizziness (2%), fatigue (2%), hypotension (2%), and thrombocytopenia (2%). Dosage reductions or treatment interruptions of OJJAARA due to an adverse reaction occurred in 21% of patients. Adverse reactions requiring dosage reduction and/or treatment interruption ($\geq 2\%$) were thrombocytopenia (8%), pneumonia (4%), bacterial infection (2%), abdominal pain (2%), elevated liver enzymes (2%), and hypotension (2%).

Among the 85 anemic patients treated with OJJAARA during the randomized treatment period of SIMPLIFY-1, the most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were dizziness, fatigue, bacterial infection, hemorrhage, thrombocytopenia, diarrhea, and nausea (Table 3).

Table 3: Adverse Reactions Occurring in $\geq 5\%$ of Anemic Patients Receiving OJJAARA during Randomized Treatment in SIMPLIFY-1

Adverse Reactions	OJJAARA n = 85 Baseline Hb <10 g/dL		Ruxolitinib ^a n = 95 Baseline Hb <10 g/dL	
	All Grades ^b	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
	%	%	%	%
Dizziness ^c	24	1	15	2
Fatigue ^c	22	0	25	1
Bacterial infection ^{c,d}	21	8	12	2
Hemorrhage ^c	21	1	18	2
Thrombocytopenia ^c	21	11	34	6
Diarrhea ^c	20	1	20	1
Nausea ^c	20	0	3	1
Abdominal pain ^c	18	1	14	1
Cough ^c	14	0	11	0
Hypotension ^c	14	2	0	0
Pain in extremity	12	0	5	0
Pyrexia ^c	12	1	11	0
Rash ^c	12	0	3	0
Renal and urinary tract infection ^{c,d}	12	1	4	0
Elevated liver enzymes ^c	11	4	9	0
Headache ^c	11	0	16	0
Peripheral edema	11	0	8	0
Arrhythmia ^c	8	2	2	1
Paresthesia ^c	8	0	3	0
Pneumonia ^c	8	8	5	3
Vomiting ^c	8	0	5	0
Back pain	7	1	2	0
Viral infection ^{c,d}	6	0	13	2
Vitamin B1 deficiency	6	0	7	0

^a Study was not designed to evaluate meaningful comparisons of the incidence of adverse reactions across treatment groups.

^b Adverse reactions graded using CTCAE v.4.03.

^c Grouped term includes other related terms.

^d Excludes opportunistic infections.

Other Adverse Reactions

Clinically relevant adverse reactions occurring in <5% of anemic patients in the MOMENTUM

and SIMPLIFY-1 studies include:

Eye Disorders: Blurred vision.

Infections and Infestations: Fungal infection (excludes opportunistic infections).

Nervous System Disorders: Neuralgia, peripheral neuropathy, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy.

Vascular Disorders: Flushing.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on OJJAARA

Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1/B3 Inhibitors

Momelotinib is an OATP1B1/B3 substrate. Concomitant use with an OATP1B1/B3 inhibitor increases momelotinib maximal concentrations (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase the risk of adverse reactions with OJJAARA. Monitor patients concomitantly receiving an OATP1B1/B3 inhibitor for adverse reactions and consider OJJAARA dose modifications [see *Dosage and Administration* (2.4)].

7.2 Effect of OJJAARA on Other Drugs

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Substrates

Momelotinib is a BCRP inhibitor. OJJAARA may increase exposure of BCRP substrates, which may increase the risk of BCRP substrate adverse reactions [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. When administered concomitantly with OJJAARA, initiate rosuvastatin (BCRP substrate) at 5 mg and do not increase to more than 10 mg once daily. Dose adjustment of other BCRP substrates may also be needed. Follow approved product information recommendations for other BCRP substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data on the use of OJJAARA in pregnant women are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. Based on animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, momelotinib may cause embryo-fetal toxicity at exposures lower than the expected exposure in patients receiving 200 mg once daily (see *Data*). OJJAARA should only be used during pregnancy if the expected benefits to the mother outweigh the potential risks to the fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data: In an embryofetal development study, pregnant rats received momelotinib 2, 6 or 12 mg/kg/day orally, during the period of organogenesis (Gestation Day 6 to 17). Embryo-fetal toxicity (embryonic death, soft tissue anomalies, skeletal variations, and lower mean fetal body weights) was observed at 12 mg/kg (in the presence of maternal toxicity). Skeletal variations were observed (in the absence of maternal toxicity) at 6 mg/kg/day at exposures 3.5 times the exposure at the recommended human dose of 200 mg daily based on combined momelotinib and M21 (a major human metabolite) AUC. No developmental toxicity was observed at 2 mg/kg/day at exposures equivalent to the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC).

In an embryofetal developmental study, pregnant rabbits received momelotinib at 7.5, 30 or 60 mg/kg/day orally during the period of organogenesis (Gestation Day 7 to 20). Momelotinib was associated with maternal toxicity at 60 mg/kg/day, which resulted in reduced mean fetal weight, delayed bone ossification, and an abortion at less than the exposure at the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC). No developmental toxicity was observed at lower doses tested in rabbits.

In a pre- and post-natal development study, pregnant rats received momelotinib 2, 6 or 12 mg/kg/day orally from organogenesis through lactation (Gestation Day 6 to lactation Day 20). Decreased pup body weights and embryo-lethality were observed in the dams administered 6 and 12 mg/kg/day. Pup survival was significantly reduced in the 12 mg/kg/day group from birth to Day 4 of lactation. Momelotinib exposure in dams at 12 mg/kg and 6 mg/kg were approximately 2 times the exposure at the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC). The exposure in dams at the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) dose of 2 mg/kg was less than the exposure at the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of momelotinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is not known whether OJJAARA is excreted in human milk. Momelotinib was present in rat pups following nursing from treated dams with adverse effects observed in the offspring. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse

reactions in a breastfed child, patients should not breastfeed during treatment with OJJAARA, and for at least 1 week after the last dose of OJJAARA.

Data

Animal Data: In a pre- and postnatal development study, momelotinib was administered orally to rats during the lactation period; the drug was detected in plasma of nursing pups, which adversely affected pup survival.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Advise females of reproductive potential who are not pregnant to use highly effective contraception during therapy and for at least 1 week after the last dose of OJJAARA.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of OJJAARA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

There were 275 patients aged 65 years and older in the clinical studies for MF [see *Clinical Studies (14)*]. Of the total number of OJJAARA-treated patients in these studies, 163/216 (75%) were aged 65 years and older, and 63/216 (29%) were aged 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness of OJJAARA have been observed between patients aged 65 years and older and younger adult patients.

8.6 Hepatic Impairment

The recommended starting dose of OJJAARA in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 150 mg orally once daily [see *Dosage and Administration (2.3)*]. No dose modification is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

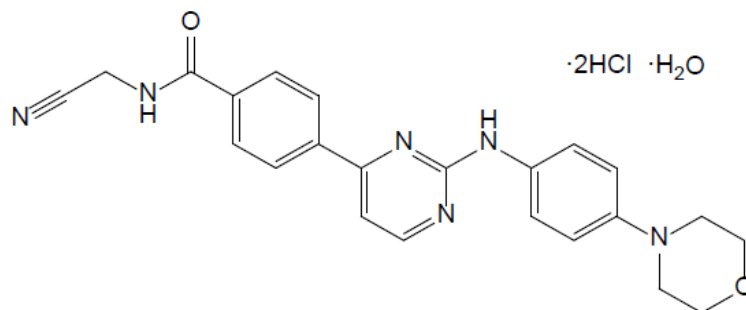
Momelotinib is extensively metabolized [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Momelotinib exposure increased with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). No clinically significant changes in momelotinib exposure were observed in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

There is no known antidote for overdose with OJJAARA. If overdose is suspected, the patient should be monitored for signs or symptoms of adverse reactions or effects, and appropriate supportive treatment should be instituted immediately. Further management should be as clinically indicated. Hemodialysis is not expected to enhance the elimination of momelotinib.

11 DESCRIPTION

OJJAARA contains momelotinib dihydrochloride monohydrate, which is a kinase inhibitor with the chemical name N-(Cyanomethyl)-4-(2-{[4-(morpholin-4-yl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)benzamide dihydrochloride monohydrate. It has a molecular formula of $C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$, molecular weight of 505.40 and the following structural formula:



Momelotinib dihydrochloride monohydrate is a light yellow to brown to reddish-brown solid and is slightly soluble in water and insoluble in aqueous buffers across a pH range of 2.1 to 9. Momelotinib free base has a molecular formula of $C_{23}H_{22}N_6O_2$ and a molecular weight of 414.47.

OJJAARA (momelotinib) tablets are for oral administration. Each tablet contains 100 mg, 150 mg, or 200 mg of momelotinib, which is equivalent to 121.94 mg, 182.91 mg, or 243.88 mg, respectively, of momelotinib dihydrochloride monohydrate as the active ingredient. The core of each tablet contains the following inactive ingredients: lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, propyl gallate, silicon dioxide, and sodium starch glycolate. The film coating of each tablet contains the following inactive ingredients: polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, red iron oxide, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Momelotinib is an inhibitor of wild type Janus Kinase 1 and 2 (JAK1/JAK2) and mutant JAK2^{V617F}, which contribute to signaling of a number of cytokines and growth factors that are important for hematopoiesis and immune function. Momelotinib and its major human circulating metabolite, M21, have higher inhibitory activity for JAK2 compared to JAK3 and tyrosine kinase 2 (TYK2). Momelotinib and M21 additionally inhibit activin A receptor type 1 (ACVR1), also known as activin receptor like kinase 2 (ALK2), which produces subsequent inhibition of liver hepcidin expression and increased iron availability resulting in increased red blood cell production. MF is a myeloproliferative neoplasm associated with constitutive activation and dysregulated JAK signaling that contributes to inflammation and hyperactivation of ACVR1. JAK signaling recruits and activates STAT (signal transducers and activation of transcription) proteins resulting in nuclear localization and subsequent regulation of gene transcription.

12.2 Pharmacodynamics

Momelotinib inhibited STAT3 phosphorylation in whole blood from patients with MF. Maximal inhibition of STAT3 phosphorylation occurred 2 hours after momelotinib dosing and inhibition persisted for at least 6 hours [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. Iron availability and erythropoiesis was assessed by analysis of circulating hepcidin concentrations. An acute and sustained reduction of circulating hepcidin was observed for the duration of the 24-week administration of momelotinib to patients with MF [see *Clinical Pharmacology (12.1)*].

Cardiac Electrophysiology

Momelotinib did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent at 4 times the highest recommended dosage of 200 mg.

12.3 Pharmacokinetics

Momelotinib pharmacokinetic parameters are presented as mean (%CV) and were derived in patients with MF unless otherwise specified.

The momelotinib steady-state C_{\max} is 479 ng/mL (61%) and AUC is 3,288 ng·h/mL (60%) at the maximum recommended dosage. Momelotinib exposure (i.e., C_{\max} and AUC) increases dose proportionally from 100 mg to 300 mg (0.5 to 1.5 times the maximum recommended dosage), but less than dose-proportional at doses from 400 mg to 800 mg (2 to 4 times the maximum recommended dosage). There is no clinically significant accumulation.

Absorption

Median time to momelotinib C_{\max} (T_{\max}) at steady state is 2 hours (Q1: 1 hour; Q3: 3 hours) post dose.

Effect of Food

No clinically significant differences in momelotinib pharmacokinetics were observed following administration of either a high-fat meal (800 kcal; 50% fat) or low-fat meal (400 kcal; 20% fat) in healthy subjects.

Distribution

Momelotinib steady state apparent volume of distribution is 984 L (118%). Momelotinib plasma protein binding is approximately 91% in healthy volunteers.

Elimination

The elimination half-life of momelotinib and the M21 metabolite is 4 to 8 hours. Momelotinib clearance is 103 L/h (87%).

Metabolism: Momelotinib is metabolized by multiple cytochrome P450 (CYP) enzymes including CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C9 (17%), CYP2C19 (19%), and CYP1A2 (9%).

M21 is an active human metabolite that has approximately 40% of the pharmacological activity of the parent. M21 is formed by CYP followed by aldehyde oxidase metabolism of momelotinib. The mean M21 to momelotinib ratio for AUC ranged from 1.4 to 2.1.

Excretion: Following a single oral dose of radiolabeled momelotinib, 69% (13% unchanged) of radioactivity was excreted in feces and 28% (<1% unchanged) in urine. Approximately 12% of the administered dose was excreted in urine as M21.

Specific Populations

No clinically significant differences in momelotinib and M21 pharmacokinetics were observed based on age (range: 28 to 92 years), race (83% White, 6% Asian, 2% Black), sex (60% male), weight (range: 34 kg to 138 kg), renal impairment (eGFR: 16.4 mL/min/1.73 m² to above 120 mL/min/1.73 m²), or mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). The effect of end stage renal disease receiving dialysis on momelotinib pharmacokinetics is unknown.

Patients with Hepatic Impairment: Momelotinib C_{max} increased by 13% and AUC increased by 97% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). The M21 metabolite C_{max} decreased by 76% and AUC decreased by 48% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

OATP1B1/1B3 Inhibitors: Momelotinib C_{max} increased by 40% and AUC increased by 57% following concomitant use with a single dose of a OATP1B1/1B3 inhibitor (rifampin). The M21 metabolite C_{max} increased by 6% and AUC increased by 12%.

BCRP Substrates: A BCRP substrate (rosuvastatin) C_{max} increased by 220% and AUC increased by 170% following concomitant use of a single dose of rosuvastatin at 10 mg with multiple doses of momelotinib (200 mg once daily).

Other Drugs: No clinically significant differences in momelotinib and M21 metabolite pharmacokinetics were observed when used concomitantly with a strong CYP3A4 inducer (tested with multiple-dose rifampin), a strong CYP3A4 inhibitor (ritonavir), or an acid reducing agent (omeprazole, a proton pump inhibitor).

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of a CYP3A4 substrate (midazolam) were observed when used concomitantly with momelotinib.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Momelotinib is a weak, reversible, time-independent inhibitor of CYP2B6 but does not inhibit CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4/5. The M21 metabolite does not inhibit any of these CYP enzymes.

Momelotinib and M21 do not induce CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, or P-glycoprotein (P-gp).

Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT): Momelotinib is an inhibitor of UGT1A1 and UGT1A9. The M21 metabolite is an inducer of UGT1A1.

Transporter Systems: Momelotinib and M21 are substrates in vitro for efflux transporters, P-gp and BCRP, and hepatic uptake transporters, OATP1B1/1B3. Momelotinib is an inhibitor of BCRP.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenicity potential of momelotinib was assessed in *rasH2* transgenic mice and Sprague-Dawley rats. There was no evidence of tumorigenicity in male or female mice that received momelotinib doses up to 100 mg/kg/day for 26 weeks. In a 2-year oral carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, momelotinib caused benign Leydig cell tumors at a dose of 15 mg/kg/day (17 times the maximum recommended dose based on combined momelotinib and M21 AUC). The increase in Leydig cell adenomas was considered related to a rat-specific phenomenon (i.e., prolactin-dependent Leydig cell tumorigenesis).

Momelotinib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay, or clastogenic in an in vitro chromosomal aberration assay with human peripheral blood lymphocytes or in vivo in a rat bone marrow micronucleus assay.

In fertility studies in rats, momelotinib was administered for at least 70 days (males) and 14 days (females) prior to cohabitation and up to the implantation day (gestation Day 7) at doses of 5, 25, and 68 mg/kg/day. Momelotinib reduced sperm concentration and motility and reduced testes and seminal vesicle weights at 25 mg/kg/day or greater (approximately 13 times the recommended dose based on combined momelotinib and M21 AUC) leading to reduced fertility at 68 mg/kg/day. In females, momelotinib reduced ovarian function (reproductive cycles and ovulation) at 68 mg/kg/day and decreased the number of pregnant females and increased pre- and post-implantation loss with most pregnant rats having total litter loss at 25 mg/kg/day or greater. Exposures at the NOAEL in male and female rats at 5 mg/kg/day are approximately 3-times the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of OJJAARA in the treatment of adults with intermediate 1, intermediate 2, or high-risk MF, including primary MF, post-PV MF or post-ET MF, as defined by the Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) or International Prognostic Scoring System (IPSS) for MF, was established in the MOMENTUM trial and in a subpopulation of adults with anemia in the SIMPLIFY-1 trial. All patients received a starting dosage of OJJAARA 200 mg once daily. Eligible patients had baseline platelet count of $\geq 25 \times 10^9/L$ in MOMENTUM and $\geq 50 \times 10^9/L$ in SIMPLIFY-1.

MOMENTUM

MOMENTUM (NCT04173494) was a double-blind, 2:1 randomized, active-controlled trial in 195 symptomatic and anemic adults with MF who had previously received an approved JAK inhibitor therapy. Patients were treated with OJJAARA 200 mg once daily or danazol 300 mg twice daily for 24 weeks, then switched to open-label treatment with OJJAARA.

The median age was 71 years (range 38 to 86 years) with 79% of patients aged 65 years and older, and 63% of patients were male. Overall, 81% of patients were White, 9% of patients were Asian, 2% of patients were Black, and 6% of patients were Hispanic or Latino. Sixty-four percent of patients had primary MF, 19% had post-PV MF, and 17% had post-ET MF. Five percent of patients had intermediate-1 risk, 57% had intermediate-2 risk, and 35% had high-risk disease. Within the 8 weeks prior to treatment, 79% of patients had received red blood cell (RBC) transfusions (median of 4 RBC units; interquartile range: 1-6). At baseline, 13% and 15% of patients were transfusion independent (defined as no red blood cell transfusions in the 12 weeks before the first dose and Hb \geq 8 g/dL) in the OJJAARA and danazol groups, respectively. The baseline median Hb count was 8 g/dL and the median platelet count was $96 \times 10^9/L$ (range $24 \times 10^9/L$ to $733 \times 10^9/L$). The baseline median palpable spleen length was 11 cm below the left costal margin; the median central spleen volume measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) was 2,105 cm³ (range 609 cm³ to 9,717 cm³).

Symptoms were measured using the Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF v4.0) diary. The MFSAF v4.0 patient diary, completed throughout the randomized treatment period, captured the core symptoms of MF: fatigue (weariness and tiredness), night sweats (or feeling hot or flushed), itching, abdominal discomfort (feeling pressure or bloating), pain under ribs on left side, feeling of fullness after beginning to eat, and bone pain. For each item, symptom scores, ranging from 0 (absent) to 10 (worst imaginable), were added to create a daily Total Symptom Score (maximum score of 70). At baseline, the mean MFSAF v4.0 Total Symptom Score was 28 in the OJJAARA group and 26 in the danazol group.

The efficacy of OJJAARA in the treatment of patients with primary or secondary MF and anemia was established based on a significantly higher percentage of patients treated with OJJAARA compared to danazol achieving a MFSAF v4.0 Total Symptom Score reduction of 50% or more at Week 24 compared with their own baseline score (Table 4). Other endpoints included transfusion independence, spleen volume response, MFSAF v4.0 Total Symptom Score change from baseline, and percentage of patients with no transfusions.

Table 4: Percent of Patients Achieving Symptom Reduction, Transfusion Independence, and Spleen Volume Reduction at Week 24 in MOMENTUM

	OJJAARA n = 130	Danazol n = 65	p-value
Patients with MFSAF v4.0 Total Symptom Score Reduction of 50% or more, n (%) Treatment difference ^a (95% CI)	32 (25%) 16% (6, 26)	6 (9%)	<0.01
Patients with Transfusion Independence (no transfusion or Hb <8 g/dL between Weeks 12 and 24), n (%) Non-inferiority treatment difference ^{a, b} (95% CI)	39 (30%) 14% (2, 25)	13 (20%)	0.023
Patients with Spleen Volume Reduction by 25% or More, n (%) Treatment difference ^a (95% CI)	51 (39%) 33% (23, 44)	4 (6%)	<0.0001
MFSAF v4.0 Total Symptom Score Change from Baseline ^b (SE) Treatment difference ^c (95% CI)	-9.4 (1.1) -6.2 (-10, -2.4)	-3.1 (1.6)	0.001
Patients with Spleen Volume Reduction by 35% or More, n (%) Treatment difference ^a (95% CI)	29 (22%) 18% (10, 27)	2 (3%)	0.001
Patients with No Transfusions ^{c, d} (during the 24-week treatment period), n (%) Treatment difference ^a (95% CI)	46 (35%) 17% (8, 26)	11 (17%)	0.001

^a Analyses stratified by baseline MFSAF v4.0 Total Symptom Score (<22 vs. ≥22), baseline palpable spleen length below the left costal margin (<12 vs. ≥12 cm), and baseline red blood cell or whole blood units transfused in the 8-week period before randomization (0, 1-4, ≥5 units).

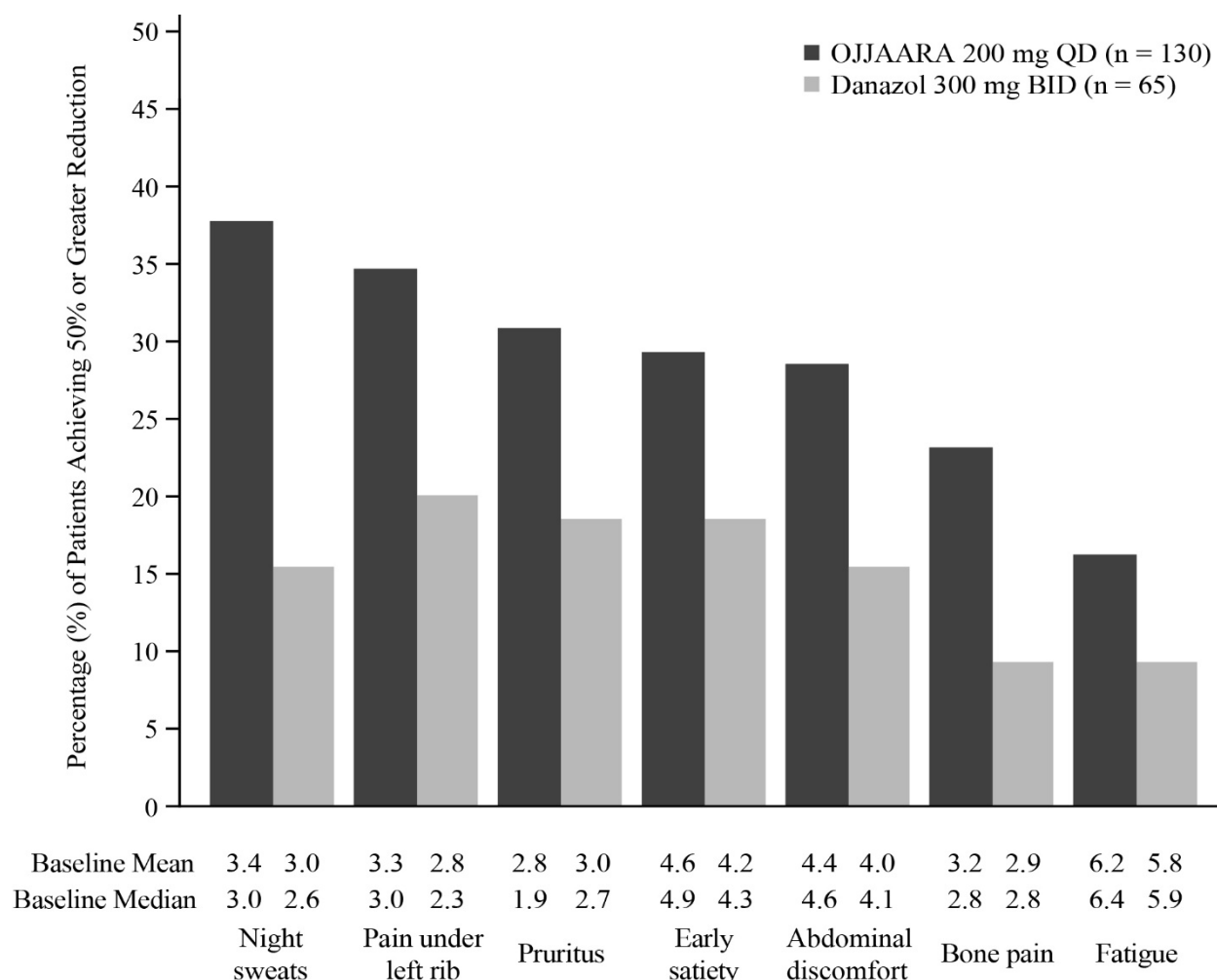
^b Non-inferiority difference between OJJAARA response rate and 80% of danazol response rate.

^c Least squares means and difference are reported.

^d Eight subjects treated with OJJAARA and 3 subjects treated with danazol had no transfusion, but discontinued treatment prior to Week 24.

Figure 1 shows the percentage of patients treated with OJJAARA and danazol who achieved a 50% or greater reduction from baseline for each individual symptom in the MFSAF v4.0.

Figure 1: Percent of Patients Achieving a 50% or Greater Reduction in Individual MFSAF v4.0 Symptom Scores at Week 24^a in MOMENTUM



QD = once daily; BID = twice a day.

^a Thirty-six (27.7%) subjects treated with OJJAARA and 27 (41.5%) subjects treated with danazol discontinued treatment prior to Week 24.

SIMPLIFY-1

SIMPLIFY-1 (NCT01969838) was a double-blind, randomized, active-controlled trial in 432 adults with MF who had not previously received a JAK inhibitor. Patients were treated with OJJAARA 200 mg once daily or ruxolitinib adjusted dose twice daily for 24 weeks. Patients were eligible to switch to open-label OJJAARA after 24 weeks (without tapering of the JAK inhibitor received during the randomization period). The baseline characteristics and efficacy results provided are for the subset of patients who had anemia (Hb <10 g/dL) at baseline (n = 181).

The median age was 68 years (range 25 to 86 years) with 67% of patients aged 65 years and older, and 59% of patients were male. Eighty-one percent of patients were White, 8% of patients

were Asian, 1% of patients were Black, and 2% of patients were Hispanic or Latino. Sixty-three percent of patients had primary MF, 13% had post-PV MF, and 24% had post-ET MF. Four percent of patients had intermediate-1 risk, 25% had intermediate-2 risk, and 71% had high-risk disease. At baseline, 29% and 44% of patients were transfusion independent in the groups treated with OJJAARA or ruxolitinib, respectively. The baseline median Hb measurement was 8.8 g/dL and the median platelet count was $193 \times 10^9/L$ (range $54 \times 10^9/L$ to $2,865 \times 10^9/L$). Median palpable spleen length at baseline was 12 cm below the left costal margin; the median spleen volume at baseline (measured by MRI or CT) was $1,843 \text{ cm}^3$ (range 352 cm^3 to $9,022 \text{ cm}^3$).

The efficacy of OJJAARA in the treatment of patients with MF in SIMPLIFY-1 was based on spleen volume response (reduction by 35% or greater). A numerically lower percent of patients treated with OJJAARA (25%) achieved a Total Symptom Score reduction of 50% or more at Week 24 compared with ruxolitinib (36%).

The spleen volume reduction results are presented in Table 5.

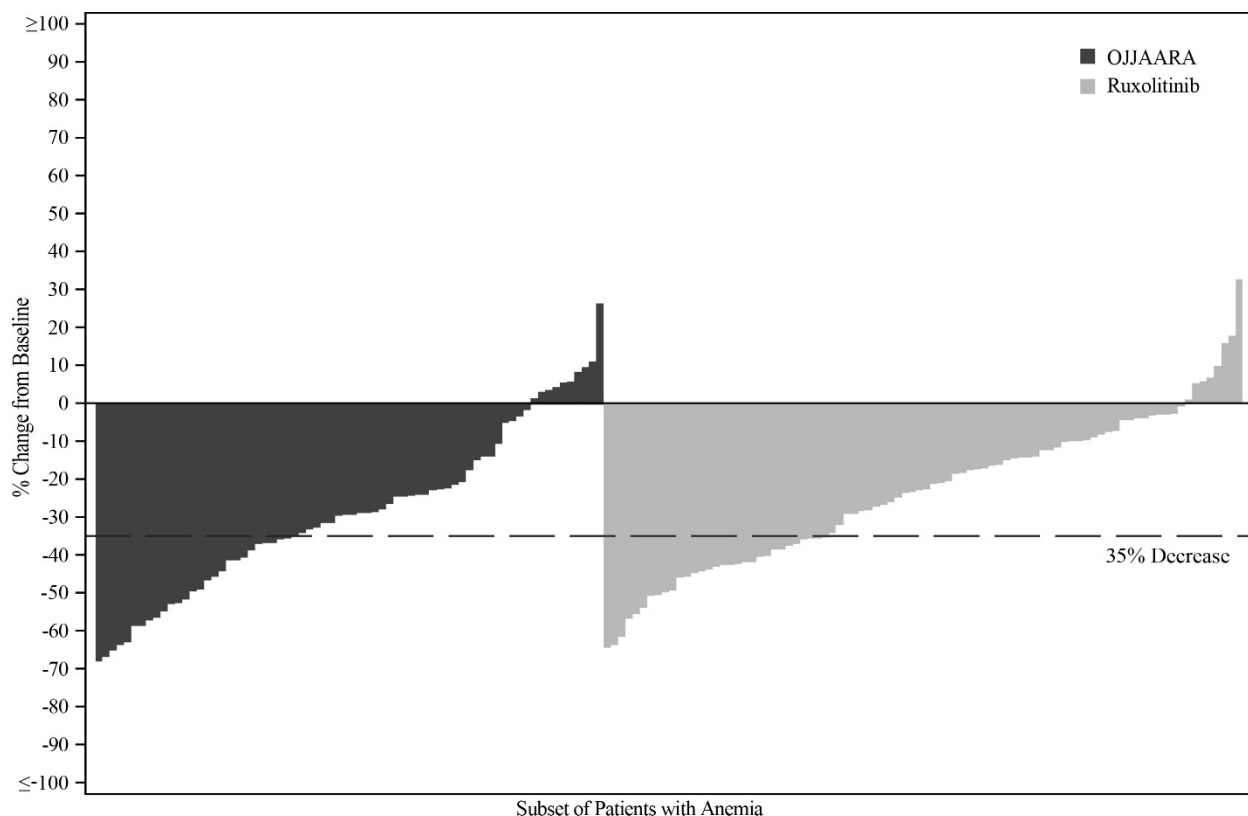
Table 5: Percent of Patients^a Achieving 35% or Greater Reduction from Baseline in Spleen Volume at Week 24 in SIMPLIFY-1

	OJJAARA n = 86	Ruxolitinib n = 95
Patients with Spleen Volume Reduction by 35% or More, n (%) (95% CI)	27 (31.4%) (21.8, 42.3)	31 (32.6%) (23.4, 43.0)

^a Subset of patients with anemia (Hb <10 g/dL) at baseline.

Figure 2 shows the percent change from baseline in spleen volume for each patient at Week 24 in SIMPLIFY-1.

Figure 2: Percent Change from Baseline in Spleen Volume for Each Patient at Week 24 in SIMPLIFY-1^{a, b}



^a Subset of patients with anemia (Hb <10 g/dL) at baseline.

^b Missing data rates for OJJAARA and ruxolitinib were 19% and 8%.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OJJAARA (mometotinib) tablets are available as follows:

Table 6: OJJAARA Presentations

NDC Number	Strength	Description	Tablets per Bottle
NDC 81864-103-30	100 mg	Round-shaped brown film-coated tablet with “M” on one side and “100” on the other side.	30
NDC 81864-102-30	150 mg	Triangular-shaped brown film-coated tablet with “M” on one side and “150” on the other side.	30
NDC 81864-101-30	200 mg	Capsule-shaped brown film-coated tablet with “M” on one side and “200” on the other side.	30

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Dispense to patient in original bottle only. Store in original bottle to protect from moisture. Replace cap securely each time after opening. Do not discard desiccant.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA approved patient labeling (Patient Information).

Infections

Inform patients that OJJAARA can increase the risk of infections (including COVID-19) and instruct them to promptly report to their healthcare provider any signs and symptoms of infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Thrombocytopenia and Neutropenia

Inform patients that OJJAARA can cause thrombocytopenia and neutropenia, and of the need to monitor complete blood count, including platelet and neutrophil counts, before and during treatment. Advise patients to observe for and report any bleeding to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Hepatotoxicity

Inform patients that OJJAARA can cause hepatotoxicity, and of the need to monitor liver blood tests before and during treatment [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Advise patients that events of MACE including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death have been reported in clinical studies with another JAK inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated. Advise patients, especially current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events and to report them to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Thrombosis

Advise patients that events of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated. Advise patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Malignancies

Advise patients, especially current or past smokers, that lymphoma and other malignancies (excluding non-melanoma skin cancers (NMSC)) have been reported in clinical studies with another JAK inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which OJJAARA is not indicated [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Pregnancy

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].
- Advise females of reproductive potential who are not pregnant to use highly effective contraception during therapy and for 1 week after the last dose of OJJAARA [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

Lactation

Advise patients not to breastfeed during treatment with OJJAARA and for at least 1 week after the last dose of OJJAARA [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.



GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701

©2023 GSK group of companies or its licensor.

OJJ:1PI

PHARMACIST—DETACH HERE AND GIVE LEAFLET TO PATIENT

PATIENT INFORMATION
OJJAARA (oh-JAR-uh)
(mometinib)
tablets, for oral use

What is OJJAARA?

OJJAARA is a prescription medicine used to treat adults with certain types of myelofibrosis (MF) who have anemia. It is not known if OJJAARA is safe and effective in children.

Before taking OJJAARA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection. See “**Risk of Infections**” in the section “**What are the possible side effects of OJJAARA?**”.
- have or have had hepatitis B
- have or have had liver problems
- have had a heart attack, or have or have had other heart problems, or stroke
- have or have had a blood clot
- smoke or were a smoker in the past
- have or have had any other cancers
- are pregnant or plan to become pregnant. OJJAARA may harm your unborn baby.

Females who are able to become pregnant:

- You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 1 week after the last dose of OJJAARA.
- Tell your healthcare provider right away if you think you are pregnant or become pregnant during treatment with OJJAARA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if OJJAARA passes into your breast milk. You should not breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose of OJJAARA. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking OJJAARA with certain other medicines may affect the amount of OJJAARA or the other medicines in your blood and may increase your risk of side effects.

Know the medicines you take. Keep a list of the medicines you take to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take OJJAARA?

- Take OJJAARA exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take OJJAARA by mouth 1 time each day.
- Take OJJAARA with or without food.
- Swallow tablets whole. Do not cut, crush or chew tablets.
- If you miss a dose of OJJAARA, skip the missed dose and take your next dose the following day at your regularly scheduled time. Do not take 2 doses at the same time to make up for the missed dose.
- Your healthcare provider will do blood tests before you start taking OJJAARA and during treatment.
- Do not change your dose or stop taking OJJAARA without first talking to your healthcare provider.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with OJJAARA if you have certain side effects.
- If you take too much OJJAARA, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away and take your bottle of OJJAARA with you.

What are the possible side effects of OJJAARA?

OJJAARA may cause serious side effects, including:

- **Risk of Infections.** People who take OJJAARA may develop serious infections that can lead to death, such as bacterial and viral infections, including COVID-19. If you have an active infection, your healthcare provider should not start treatment with OJJAARA until your infection is gone. If you have had hepatitis B for a long time (chronic), OJJAARA may cause your hepatitis B to become active again, and your healthcare provider will check your blood for active hepatitis B before starting treatment.

Your healthcare provider will monitor you and treat you for any infections that you get during treatment with OJJAARA.

Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following symptoms of infection:

- fever
 - chills
 - cough
 - breathing problems
 - diarrhea
 - vomiting
 - pain or burning feeling when passing urine
- **Low platelet and white blood cell counts.** OJJAARA may cause new or worsening low platelet and white blood cell counts. Low platelet counts may increase your risk for bleeding and low white blood cell counts may increase your risk for infection. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood counts before you start taking OJJAARA and during treatment. Tell your healthcare provider right away if you have any signs of bleeding during treatment with OJJAARA, including:
 - unusual bleeding
 - bruising
 - black or tarry stools
 - **Liver problems.** OJJAARA may cause new or worsening increased liver enzymes and bilirubin in your blood. Your healthcare provider will check your liver enzymes before starting treatment, every month for the first 6 months of treatment, and then as needed during treatment with OJJAARA. Your healthcare provider may stop treatment with OJJAARA if your liver enzymes increase. Tell your healthcare provider if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems:
 - tiredness
 - dark urine
 - loss of appetite
 - yellowing of your skin or the white part of your eyes
 - pain in your right upper stomach area (abdomen)
 - **Major cardiovascular events such as heart attack, stroke, and death.** Major cardiac events have happened, especially in people with cardiac risk factors and who are current or past smokers, taking another Janus kinase (JAK) inhibitor to treat rheumatoid arthritis. OJJAARA is in the JAK family of medicines.

Get emergency help right away if you have any symptoms of a heart attack or stroke while taking OJJAARA, including:

- discomfort in your chest that lasts for more than a few minutes, or that goes away and comes back
 - severe tightness, pain, pressure, or heaviness in your chest, throat, neck, or jaw
 - pain or discomfort in your arms, back, neck, jaw, or stomach
 - shortness of breath with or without chest discomfort
 - breaking out in a cold sweat
 - nausea or vomiting
 - feeling lightheaded
 - weakness in one part or on one side of your body
 - slurred speech
- **Blood clots.** Blood clots in the veins of the legs (deep vein thrombosis, DVT) or lungs (pulmonary embolism, PE) have happened in some people taking another JAK inhibitor to treat rheumatoid arthritis, and may be life-

threatening. Tell your healthcare provider if you have had blood clots in the veins of your legs or lungs in the past.

Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of blood clots during treatment with OJJAARA, including:

- swelling, pain, or tenderness in one or both legs
 - sudden, unexplained chest pain
 - shortness of breath or difficulty breathing
- **New cancers.** New cancers, including lymphoma and other cancers, except non-melanoma skin cancer, have happened in some people taking another JAK inhibitor to treat rheumatoid arthritis. The risk of new cancers is further increased in people who smoke or who smoked in the past.

The most common side effects of OJJAARA include:

- | | |
|-----------------------|-------------|
| • low platelet count | • dizziness |
| • bleeding | • diarrhea |
| • bacterial infection | • nausea |
| • tiredness | |

These are not all of the possible side effects of OJJAARA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store OJJAARA?

- Store OJJAARA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep OJJAARA in its original bottle. The OJJAARA bottle contains a desiccant packet to help keep your tablets dry (protect from moisture). Keep the desiccant in the bottle.
- Tightly close the OJJAARA bottle after you take your dose.

Keep OJJAARA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of OJJAARA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use OJJAARA for a condition for which it was not prescribed. Do not give OJJAARA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about OJJAARA that is written for health professionals.

What are the ingredients in OJJAARA?

Active ingredient: momelotinib dihydrochloride monohydrate

Inactive ingredients: lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, propyl gallate, silicon dioxide, and sodium starch glycolate

Film coating: polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, red iron oxide, talc, titanium dioxide, and yellow iron oxide



Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

For more information about OJJAARA, call 1-888-825-5249 or visit our website at www.OJJAARA.com.

©2023 GSK group of companies or its licensor.

OJJ:1PIL

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Omjjara 100 mg film-coated tablets
Omjjara 150 mg film-coated tablets
Omjjara 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Omjjara 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg momelotinib.

Excipient with known effect

50.8 mg lactose monohydrate per tablet.

Omjjara 150 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 150 mg momelotinib.

Excipient with known effect

76.1 mg lactose monohydrate per tablet.

Omjjara 200 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 200 mg momelotinib.

Excipient with known effect

101.5 mg lactose monohydrate per tablet.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Omjjara 100 mg film-coated tablets

Brown, round tablets, of approximately 8.7 mm diameter, with an underlined “M” debossed on one side and “100” on the other side.

Omjjara 150 mg film-coated tablets

Brown, triangle shaped tablets, approximately 10.5 x 10.9 mm, with an underlined “M” debossed on one side and “150” on the other side.

Omjjara 200 mg film-coated tablets

Brown, capsule shaped tablets, approximately 7.3 x 15.4 mm, with an underlined “M” debossed on one side and “200” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and monitored by physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

Posology

Omjjara should not be used in combination with other JAK inhibitors.

The recommended dose is 200 mg once daily.

Complete blood cell count and liver function tests must be performed before initiating treatment, periodically during treatment, and as clinically indicated (see section 4.4).

Dose modifications

Dose modifications should be considered for haematologic and non-haematologic toxicities (table 1).

Table 1: Dose modifications for adverse reactions

Haematologic toxicities		
Thrombocytopenia		Dose modification^a
Baseline platelet count	Platelet count	
$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L$ to $<50 \times 10^9/L$	Reduce daily dose by 50 mg from the last given dose
	$<20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to $50 \times 10^9/L$ Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
$\geq 50 \times 10^9/L$ to $<100 \times 10^9/L$	$<20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to $50 \times 10^9/L$ Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
$<50 \times 10^9/L$	$<20 \times 10^9/L$	Interrupt treatment until platelets recover to baseline Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
Neutropenia		Dose modification^a
ANC $<0.5 \times 10^9/L$		Interrupt treatment until ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b
Non-haematologic toxicities		
Hepatotoxicity (unless other apparent causes)		Dose modification^a
ALT and/or AST $>5 \times ULN$ (or $>5 \times$ baseline, if baseline is abnormal) and/or total bilirubin $>2 \times ULN$ (or $>2 \times$ baseline, if baseline is abnormal)		Interrupt treatment until AST and ALT $\leq 2 \times ULN$ or baseline and total bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$ or baseline Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b If reoccurrence of ALT or AST elevations $>5 \times ULN$, permanently discontinue Omjjara
Other non-haematologic		Dose modification^a
Grade 3 or higher ^c Grade 2 or higher ^c bleeding		Interrupt treatment until the toxicity resolves to Grade 1 or lower (or baseline) Restart Omjjara at a daily dose of 50 mg below the last given dose ^b

ANC = absolute neutrophil count; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase;
ULN = upper limit of normal.

^a Reinitiate or escalate treatment up to starting dosage as clinically appropriate.

^b May reinitiate treatment at 100 mg if previously dosed at 100 mg.

^c Graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events per (CTCAE).

Treatment with Omjjara should be discontinued in patients unable to tolerate 100 mg once daily.

Duration of use

Treatment may be continued for as long as the benefit-risk remains positive for patients, as assessed by the treating physician.

Missed dose

If a dose of Omjjara is missed, the next scheduled dose should be taken the following day. Two doses should not be taken at the same time to make up for the missed dose.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required for patients who are aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with renal impairment (>15 mL/min).

Omjjara has not been studied in patients with end-stage renal disease.

Hepatic impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 4.4). The recommended starting dose of Omjjara is 150 mg once daily in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Omjjara in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Omjjara is for oral use only and can be taken with or without meals (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Infections, including serious and fatal bacterial and viral infections (including COVID-19), have occurred in patients treated with Omjjara (see section 4.8). Omjjara should not be initiated in patients with active infections. Physicians should carefully observe patients receiving Omjjara for signs and symptoms of infection (including but not limited to fever, cough, diarrhoea, vomiting, nausea, and pain upon urination) and initiate appropriate treatment promptly.

Hepatitis B reactivation

Hepatitis B viral load (HBV-DNA titer) increases, with or without associated elevations in alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST), have been reported in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection taking JAK inhibitors, including Omjjara. The effect of Omjjara on viral replication in patients with chronic HBV infection is unknown. Patients with chronic HBV infection who receive Omjjara should have their chronic HBV infection treated and monitored according to clinical HBV guidelines.

Thrombocytopenia and neutropenia

New onset of severe (Grade ≥ 3) thrombocytopenia and neutropenia was observed in patients treated with Omjjara (see section 4.8). A complete blood count including platelet count should be obtained before initiating treatment with Omjjara, periodically during treatment, and as clinically indicated.

Dose interruption or reduction may be required (see section 4.2).

Hepatic monitoring

Liver function tests should be obtained before initiating treatment with Omjjara, periodically during treatment, and as clinically indicated. If increases in ALT, AST or bilirubin related to treatment are suspected, dose interruption or reduction may be required (see section 4.2).

Major adverse cardiovascular events (MACE)

In a large randomised active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of MACE, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI) and non-fatal stroke, was observed with tofacitinib compared to tumour necrosis factor (TNF) inhibitors.

Events of MACE have been reported in patients receiving Omjjara, however, a causal relationship has not been established. Prior to initiating or continuing therapy with Omjjara, the benefits and risks for the individual patient should be considered particularly in patients 65 years of age and older, patients who are current or past long-time smokers, and patients with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors.

Thrombosis

In a large randomised active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a dose dependent higher rate of venous thromboembolic events (VTE) including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

Events of DVT and PE have been reported in patients receiving Omjjara. However, a causal association has not been established. In patients with myelofibrosis treated with Omjjara in clinical trials, the rates of thromboembolic events were similar in Omjjara and control-treated patients. Prior to initiating or continuing therapy with Omjjara, the benefits and risks for the individual patient should be considered particularly in patients with cardiovascular risk factors (see also section 4.4 Major adverse cardiovascular events [MACE]).

Patients with symptoms of thrombosis should be promptly evaluated and treated appropriately.

Second primary malignancies

In a large randomised active controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of malignancies, particularly lung cancer, lymphoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

Lymphoma and other malignancies have been reported in patients receiving JAK inhibitors, including Omjjara. However, a causal association has not been established.

Interactions

Based on the potential of Omjjara to increase the plasma concentrations of certain medicinal products (e.g., sensitive breast cancer resistance protein [BCRP] substrates, such as rosuvastatin and sulfasalazine), patients should be monitored for adverse reactions with co-administration (see section 4.5).

Co-administration of strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducers may lead to decreased exposure of Omjjara and consequently a risk for reduced efficacy. Therefore, additional monitoring of the

clinical signs and symptoms of myelofibrosis is recommended with concomitant use of Omjjara and strong CYP3A4 inducers (including but not limited to carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and St John's wort [*Hypericum perforatum*]) (see section 4.5).

Women of childbearing potential

Given uncertainties whether Omjjara may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, women using oral hormonal contraceptives should add a barrier method during treatment and for at least 1 week after the last dose of Omjjara (see sections 4.5 and 4.6).

Excipients with known effect

Omjjara contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on momelotinib

Momelotinib undergoes metabolism through multiple CYP enzymes (including CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2) and aldehyde oxidase, with CYP3A4 having the greatest contribution.

Strong CYP3A4 inducers

Multiple doses of rifampicin (600 mg daily for 7 days) decreased momelotinib C_{max} by 29.4% and AUC_{inf} by 46.1% when compared with momelotinib (200 mg single dose) plus rifampicin single-dose (600 mg), to capture the induction effect of rifampicin. Co-administration of strong CYP3A4 inducers may lead to decreased momelotinib exposure and consequently a risk for reduced efficacy. Therefore, additional monitoring of the clinical signs and symptoms of myelofibrosis is recommended with concomitant use of momelotinib and strong CYP3A4 inducers (including but not limited to carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and St John's wort [*Hypericum perforatum*]).

Multiple doses of rifampicin (600 mg daily for 7 days) did not change momelotinib C_{max} and decreased momelotinib AUC_{inf} by 15.3% when compared with momelotinib alone (200 mg single dose), capturing the combined effect of CYP3A4 induction and organic anion transporting peptide (OATP)1B1 and OATP1B3 inhibition. Momelotinib can be co-administered with rifampicin without a dose modification.

Transporters

Momelotinib is a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 transporters. Co-administration with a single dose of rifampicin, capturing the OATP1B1/1B3 inhibition effect, moderately increased momelotinib exposure (C_{max} by 40.4% and AUC_{inf} by 57.1%). Therefore, caution and monitoring for adverse reactions is advised with concomitant use of OATP1B1/1B3 inhibitors, including ciclosporin.

Effect of momelotinib on other medicinal products

Transporters

Momelotinib is an inhibitor of BCRP *in vitro*. Co-administration of a single dose of rosuvastatin at 10 mg (a BCRP substrate) with multiple doses of momelotinib (200 mg once daily) increased rosuvastatin C_{max} by 3.2-fold and AUC by 2.7-fold, which may increase the risk of adverse reactions

of rosuvastatin. T_{\max} and $t_{1/2}$ of rosuvastatin remained unchanged. Momelotinib may increase exposure to other sensitive BCRP substrates, including sulfasalazine.

Momelotinib may inhibit P-gp in the gut and increase exposure to P-gp substrates. Therefore, caution is advised when administering momelotinib with P-gp substrates with a narrow therapeutic index.

Momelotinib may inhibit organic cation transporter 1 (OCT1). The active metabolite of momelotinib, M21, may inhibit multidrug and toxic compound extrusion transporter 1 (MATE1). Momelotinib and M21 have not been evaluated for MATE2-K inhibition. Therefore, caution is advised when administering momelotinib with sensitive substrates of OCT1, MATE1 and MATE2-K (e.g., metformin).

CYP450 substrates

Momelotinib may induce CYP1A2 and CYP2B6 and may inhibit CYP2B6. Therefore, narrow therapeutic index or sensitive substrate medicinal products of CYP1A2 (e.g., theophylline, tizanidine) or CYP2B6 (e.g., cyclophosphamide) should be co-administered with momelotinib with caution.

Hormonal contraceptives

Multiple doses of momelotinib had no influence on the exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate. However, a risk for induction of other pregnane X receptor (PXR) regulated enzymes apart from CYP3A4 cannot be completely excluded and the effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced (see sections 4.4 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant whilst receiving Omjjara. It is currently unknown whether Omjjara may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives, therefore women using systemically acting hormonal contraceptives should add a barrier method during treatment and for at least 1 week after the last dose of Omjjara (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

There are no data from the use of momelotinib in pregnant women. Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity at exposures lower than human exposure at the recommended dose (see section 5.3). Based on its mechanism of action, Omjjara may cause foetal harm. As a JAK inhibitor, Omjjara has been shown to cause embryo-foetal mortality and teratogenicity in pregnant rats and rabbits at clinically-relevant exposures. Omjjara is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). If Omjjara is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should discontinue treatment and be advised of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether momelotinib/metabolites are excreted in human milk. Momelotinib was present in rat pups following nursing from treated dams with adverse events in the offspring (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Omjjara is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

There are no data on the effects of momelotinib on human male or female fertility. In animal studies, momelotinib impaired fertility in male and female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Omjjara may have a minor influence on the ability to drive and use machines, dizziness or blurred vision may occur. Patients who experience dizziness or blurred vision after taking Omjjara should observe caution when driving or using machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of Omjjara, evaluated in three randomised, active-controlled, multicentre studies in adults with myelofibrosis (MOMENTUM, SIMPLIFY-1, and SIMPLIFY-2), is presented below (table 2). Among patients treated with Omjjara 200 mg daily in the randomised treatment period of the clinical trials (n = 448), the most common adverse reactions were diarrhoea (23%), thrombocytopenia (21%), nausea (17%), headache (13%), dizziness (13%), fatigue (12%), asthenia (11%), abdominal pain (11%), and cough (10%).

The most common severe adverse reaction (\geq Grade 3) was thrombocytopenia (11%). The most common adverse reaction leading to discontinuation of Omjjara was thrombocytopenia (2%). The most common adverse reaction requiring dosage reduction and/or treatment interruption was thrombocytopenia (7%).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in 448 patients exposed to Omjjara during a median duration of 24 weeks during clinical trials (see section 5.1). Adverse reactions are listed by MedDRA system organ classification (SOC) and by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as:

Very common: $\geq 1/10$

Common: $\geq 1/100$ to $< 1/10$

Uncommon: $\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$

Table 2: Summary of adverse reactions reported in Phase 3 studies in adults with myelofibrosis

System organ class (SOC)	Adverse reaction	Frequency category
Infections and infestations	Urinary tract infection, upper respiratory tract infection, pneumonia, nasopharyngitis, COVID-19, cystitis, bronchitis, oral herpes, sinusitis, herpes zoster, cellulitis, respiratory tract infection, sepsis, lower respiratory tract infection, oral candidiasis, skin infection, gastroenteritis	Common
	COVID-19 pneumonia	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia ^a	Very common
	Neutropenia ^b	Common
Metabolism and nutrition disorders	Vitamin B1 deficiency	Common
Nervous system disorders	Dizziness, headache	Very common
	Syncope, peripheral neuropathy ^c , paraesthesia	Common
Eye disorders	Blurred vision	Common
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Common

System organ class (SOC)	Adverse reaction	Frequency category
Vascular disorders	Hypotension, haematoma, flushing	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Very common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, abdominal pain, nausea	Very common
	Vomiting, constipation	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, pain in extremity	Common
General disorders and administration site conditions	Asthenia, fatigue	Very common
	Pyrexia	Common
Investigations	Alanine transaminase (ALT) increased, aspartate transaminase (AST) increased	Common
Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	Common

^a Thrombocytopenia includes platelet count decreased.

^b Neutropenia includes neutrophil count decreased.

^c Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, neuropathy peripheral, peripheral sensorimotor neuropathy, neuralgia, and polyneuropathy.

Description of selected adverse reactions

Infections

In the three randomised clinical trials, the most common infections were urinary tract infection (6%), upper respiratory tract infection (4.9%), pneumonia (3.6%), nasopharyngitis (2.9%), COVID-19 (2.7%), cystitis (2.7%), bronchitis (2.5%), and oral herpes (2.5%). The majority of infections were mild or moderate; the most frequently reported severe (\geq Grade 3) infections were pneumonia, sepsis, urinary tract infection, cellulitis, COVID-19 pneumonia, COVID-19, herpes zoster, cystitis, and skin infection. The proportion of patients discontinuing treatment due to an infection was 2% (9/448). Fatal infections were reported in 2.2% (10/448) of patients (most frequently reported COVID-19 and COVID-19 pneumonia).

Thrombocytopenia

In the three randomised clinical trials, 21% (94/448) of patients treated with Omjjara experienced thrombocytopenia; 12% (54/448) of patients treated with Omjjara experienced severe thrombocytopenia (\geq Grade 3). The proportion of patients discontinuing treatment due to thrombocytopenia was 2.5% (11/448).

Peripheral neuropathy

In the three randomised clinical trials, 8.7% (39/448) of patients treated with Omjjara experienced peripheral neuropathy. The majority of cases were mild or moderate, while one of the 39 cases was severe (\geq Grade 3). The proportion of patients discontinuing treatment due to peripheral neuropathy was 0.7% (3/448).

Elevated ALT/AST

In the three randomised clinical trials, new or worsening elevations of ALT and AST (all grades) occurred in 20% (88/448) and 20% (90/448), respectively, of patients treated with Omjjara; Grade 3 and 4 transaminase elevations occurred in 1.1% (5/448) and 0.2% (1/448) of patients, respectively. Reversible drug-induced liver injury has been reported in patients with myelofibrosis treated with Omjjara in clinical trials.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

If overdose is suspected, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects, and appropriate standard of care measures should be instituted immediately. Further management should be as clinically indicated. Haemodialysis is not expected to enhance the elimination of momelotinib.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors. ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Momelotinib and its major human circulating metabolite (M21), are inhibitors of wild type Janus Kinase 1 and 2 (JAK1/JAK2) and mutant JAK2^{V617F}, which contribute to signalling of a number of cytokines and growth factors that are important for haematopoiesis and immune function. JAK1 and JAK2 recruit and activate STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins that control gene transcription impacting inflammation, haematopoiesis, and immune regulation. Myelofibrosis is a myeloproliferative neoplasm associated with constitutive activation and dysregulated JAK signalling that contributes to elevated inflammation and hyperactivation of activin A receptor type 1 (ACVR1), also known as activin receptor-like kinase 2 (ALK-2). Additionally, momelotinib and M21 are direct inhibitors of ACVR1, which further down regulates liver hepcidin expression resulting in increased iron availability and red blood cell production. Momelotinib and M21 potentially inhibit additional kinases, such as other JAK family members, inhibitor of κ B kinase (IKK), interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1), and others.

Pharmacodynamic effects

Momelotinib inhibits cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from patients with myelofibrosis and inhibits hepcidin. Maximal inhibition of STAT3 phosphorylation occurred 2 hours after momelotinib dosing with inhibition persisting for at least 6 hours. An acute and sustained reduction of circulating hepcidin was observed for the duration of the 24-week study, associated with increased iron levels and haemoglobin, following administration of momelotinib to patients with myelofibrosis.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of momelotinib in the treatment of patients with myelofibrosis was evaluated in two randomised Phase 3 trials, MOMENTUM and SIMPLIFY-1.

Myelofibrosis patients who have been treated with ruxolitinib

MOMENTUM was a double-blind, 2:1 randomised, active-controlled Phase 3 study in 195 symptomatic and anaemic patients with myelofibrosis who had previously received a JAK inhibitor. All patients had received ruxolitinib and 3.6% of patients had also received fedratinib; prior JAK inhibitor treatment was for ≥ 90 days or ≥ 28 days if therapy was interrupted by the need for red blood cell transfusions or due to Grade 3 or 4 thrombocytopenia, anaemia, or haematoma. Patients were

treated with Omjjara 200 mg once daily or danazol 300 mg twice daily for 24 weeks, followed by open-label treatment with Omjjara. The two primary efficacy endpoints were percentage of patients with total symptom score (TSS) reduction of 50% or greater from baseline to week 24 (as measured by the Myelofibrosis Symptom Assessment Form [MFSAF] v4.0), and the percentage of patients who were transfusion independent (TI) at week 24 (defined as no transfusions and all haemoglobin values ≥ 8 g/dL in the 12 weeks prior to week 24). A key secondary endpoint measured the percentage of subjects with $\geq 35\%$ reduction in spleen volume from baseline at week 24.

Per eligibility criteria, patients were symptomatic with a MFSAF TSS of ≥ 10 points at screening (mean MFSAF TSS 27 at baseline), and anaemic with haemoglobin (Hgb) values < 10 g/dL. The MFSAF daily diary captured the core symptoms of MF: night sweats, abdominal discomfort, pain under the left rib, fatigue, early satiety, pruritus, and bone pain. The inactivity item was excluded from the TSS calculation. Each of the symptoms of the MFSAF v.4.0 were measured on a scale of 0 (absent) to 10 (worst imaginable). Eligible patients were also required to have an enlarged spleen at baseline and a minimum baseline platelet count of $25 \times 10^9/L$.

Patients had received prior JAK inhibitor therapy for a median duration of 99 weeks. The median age was 71 years (range 38 to 86 years); 79% were 65 years or older, and 31% were aged 75 years or older, and 63% were male. Sixty-four percent (64%) of patients had primary myelofibrosis, 19% had post-PV myelofibrosis, and 17% had post-ET myelofibrosis. Five percent (5%) of patients had intermediate-1 risk, and 57% had intermediate-2 risk, and 35% had high-risk disease, determined by the Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS). Sixteen percent (16%) of patients had severe thrombocytopenia (defined as platelet values of less than $50 \times 10^9/L$). Forty-eight percent (48%) of patients had severe anaemia (defined as baseline Hgb values < 8 g/dL). Within the 8 weeks prior to enrolment, 79% had red blood cell transfusions. At baseline, 13% and 15% of patients treated with Omjjara and danazol, respectively, were transfusion independent (no transfusions and all haemoglobin values ≥ 8 g/dL in the 12 weeks prior to dosing). The baseline median Hgb value was 8.0 g/dL (range 3.8 g/dL to 10.7 g/dL), and the median platelet count was $96 \times 10^9/L$ (range $24 \times 10^9/L$ to $733 \times 10^9/L$). The baseline median palpable spleen length was 11.0 cm below the left costal margin; the median spleen volume (measured by magnetic resonance imaging [MRI] or computed tomography [CT]) was 2105 cm^3 (range 609 to 9717 cm^3).

At week 24, a significantly higher percentage of patients treated with Omjjara achieved a TSS reduction of 50% or greater from baseline (superiority, one of the primary endpoints) and a spleen volume reduction by 35% or greater from baseline (superiority, one of the secondary endpoints) (table 3).

Table 3: Percent of patients achieving symptom reduction and spleen volume reduction at week 24 (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	Danazol n = 65
Patients with TSS reduction of 50% or greater, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Treatment difference ^a (95% CI)	16% (6, 26)	
p-value (superiority)	0.0095	
Patients with spleen volume reduction by 35% or greater, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Treatment difference ^a (95% CI)	18% (10, 27)	
p-value (superiority)	0.0011	

TSS = total symptom score; CI = confidence interval.

^a Superiority based on a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

A numerically higher percent of patients treated with Omjjara (30%; 39/130) achieved transfusion independence (defined as no transfusions and all Hgb values ≥ 8 g/dL in the 12 weeks prior to week 24) compared with 20% (13/65) for danazol at week 24.

Myelofibrosis patients who are JAK inhibitor naïve

SIMPLIFY-1 was a double-blind, randomised, active-controlled study in 432 patients with myelofibrosis who had not previously received a JAK inhibitor. Post-hoc analyses were conducted in a subgroup of 181 patients with moderate to severe anaemia (Hgb <10 g/dL). The baseline characteristics and efficacy results are provided for this subgroup.

In the overall population, the primary efficacy endpoint was percentage of patients with spleen volume response (reduction by 35% or greater) at week 24. Secondary endpoints included modified Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) TSS response rate at week 24 (defined as the percentage of patients with TSS reduction of 50% or greater from baseline to week 24) and transfusion independence at week 24 (defined as no transfusions and all Hgb values \geq 8 g/dL in the 12 weeks prior to week 24).

Per eligibility criteria, patient TSS response was measured by the modified MPN-SAF v2.0 diary (mean MPN-SAF TSS 19 at baseline). The inactivity item was excluded from the TSS calculation. Eligible patients were also required to have an enlarged spleen at baseline and a minimum baseline platelet count of $50 \times 10^9/L$.

In the anaemic subgroup, the median age was 68 years (range 25 to 86 years) with 67% of patients older than 65 years, and 19% were aged 75 years or older, and 59% male. Sixty-three percent (63%) of patients had primary myelofibrosis, 13% had post-PV myelofibrosis, and 24% had post-ET myelofibrosis. Four percent (4%) of patients had intermediate-1 risk, and 25% had intermediate-2 risk, and 71% had high-risk disease, determined by the International Prognostic Scoring System (IPSS). In this study, 42% of patients had moderate to severe anaemia (defined as baseline Hgb values <10 g/dL). Within the 8 weeks prior to enrolment, 55% of patients had red blood cell transfusions. At baseline, 29% and 44% of patients treated with Omjjara and ruxolitinib, respectively, were transfusion independent (no transfusions and all haemoglobin values \geq 8 g/dL in the 12 weeks prior to dosing). The baseline median Hgb value was 8.8 g/dL (range 6 g/dL to 10 g/dL), and the median platelet count was $193 \times 10^9/L$ at baseline (range $54 \times 10^9/L$ to $2865 \times 10^9/L$). The baseline median palpable spleen length was 12.0 cm below the left costal margin; the median spleen volume (measured by MRI or CT) was 1843 cm³ (range 352 to 9022 cm³). The baseline characteristics of the overall population were similar to the anaemic subgroup, with the exception of anaemia severity and transfusion requirements.

Patients were treated with Omjjara 200 mg daily or ruxolitinib adjusted dose twice daily for 24 weeks, followed by open-label treatment with Omjjara without tapering of ruxolitinib. The efficacy of Omjjara in SIMPLIFY-1 was based on post-hoc analysis of spleen volume response (reduction by 35% or greater) in the subgroup of patients with anaemia (Hgb values <10 g/dL) (table 4). In this subgroup, a numerically lower percent of patients treated with Omjjara (25%) achieved a TSS reduction of 50% or greater at week 24 compared with ruxolitinib (36%).

Table 4: Percent of patients achieving spleen volume reduction at week 24 in the anaemic subgroup (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruxolitinib n = 95
Patients with spleen volume reduction by 35% or greater, n (%) (95% CI)	27 (31%) (22, 42)	31 (33%) (23, 43)

In the overall population, the percent of patients achieving 35% or greater reduction from baseline in spleen volume (non-inferiority, primary endpoint) at week 24 was 27% for Omjjara and 29% for ruxolitinib (treatment difference 9%; 95% CI: 2, 16, p-value: 0.014).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Omjara in all subsets of the paediatric population in the treatment of myelofibrosis (see 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Momelotinib is rapidly absorbed after oral administration with the maximal plasma concentration (C_{\max}) achieved within 3 hours post-dose, with plasma exposures increased in a less than dose-proportional manner, especially at doses above 200 mg. In a clinical study, at the dose of 200 mg once daily at steady state, the mean momelotinib C_{\max} (% CV) is 479 ng/mL (61%) and AUC_{τ} is 3288 ng×h/mL (60%) in patients with myelofibrosis.

Following low-fat and high-fat meals in healthy volunteers, the C_{\max} of momelotinib was 38% and 28% higher, respectively, and the AUC was 16% and 28% higher, respectively, as compared with those under fasted conditions. These changes in exposure were not clinically meaningful.

Distribution

Plasma protein binding of momelotinib is approximately 91% in humans. Based on population pharmacokinetics, the mean apparent volume of distribution of momelotinib at steady-state was 984 L in patients with myelofibrosis receiving momelotinib 200 mg once daily suggesting extensive tissue distribution.

Biotransformation

Based on *in vitro* assessment, momelotinib is metabolised by multiple CYP enzymes (including CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2). Generation of the active metabolite M21, involves biotransformation by CYP enzymes followed by metabolism by aldehyde oxidase.

Elimination

Following an oral dose of momelotinib 200 mg, the mean terminal half-life ($t_{1/2}$) of momelotinib was approximately 4 to 8 hours; the half-life of M21 was similar. Based on a clinical study, the apparent total clearance (CL/F) of momelotinib was 103 L/h in patients with myelofibrosis.

Momelotinib is mainly eliminated through metabolism and then excreted to faeces. Following a single oral dose of [14 C]-labelled momelotinib in healthy male subjects, 69% of radioactivity was excreted in the faeces (13% of dose as unchanged momelotinib), and 28% in the urine (<1% of dose as unchanged momelotinib).

In vitro evaluation of medicinal product interaction potential (see also section 4.5)

Effect of momelotinib on other medicinal products

Effect of momelotinib on UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

Momelotinib is an inhibitor of UGT1A1 and UGT1A9 at clinically relevant concentrations, but the clinical relevance is unknown. Momelotinib and its major circulating metabolite are not inhibitors of the other isoforms (UGT1A3/4/6 and 2B7) at clinically relevant concentrations.

Effect of momelotinib on CYP450 enzymes

At clinically relevant concentrations neither momelotinib nor the major circulating metabolite, M21, represent a risk of inhibition of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6.

Effect of momelotinib on drug transporters

In vitro data indicates that momelotinib inhibits OCT1 and the active metabolite, M21, inhibits MATE1 at clinically relevant concentrations. Neither momelotinib nor M21 have been evaluated for MATE2-K inhibition.

In vitro data indicate that neither momelotinib nor its major metabolite, M21, inhibits the following transporters at clinically relevant concentrations: organic anion transporter 1 and 3 (OAT1, OAT3) and OCT2.

Effect of momelotinib on hormonal contraceptives

Multiple doses of momelotinib had no influence on the exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate. However, a risk for induction of other pregnane X receptor (PXR) regulated enzymes apart from CYP3A4 cannot be completely excluded and the effectiveness of concomitant administration of oral contraceptives may be reduced (see sections 4.4 and 4.5).

Special populations

Age, body weight, gender and race

Gender and race (White vs Asian) do not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of momelotinib based on exposure (AUC) data in healthy subjects. Exploratory results of population pharmacokinetics analysis in patients did not show any effects of age, weight, or gender on momelotinib pharmacokinetics.

Hepatic impairment

Momelotinib AUC increased by 8% and 97% in subjects with moderate (Child-Pugh Class B) and severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis/mutagenesis

Momelotinib was not carcinogenic in mice and rats at exposures up to 12 and 17 times the clinical exposure level at 200 mg once daily based on combined momelotinib and the active major human metabolite, M21 (minimally produced in mice, rats and rabbits), AUC.

Momelotinib was not mutagenic or genotoxic based on the results of a series of *in vitro* and *in vivo* tests for gene mutations and chromosomal aberrations.

Reproductive toxicity

Fertility

In fertility studies, momelotinib was administered orally to male and female rats.

In males, momelotinib reduced sperm concentration and motility and reduced testes and seminal vesicle weights at doses of 25 mg/kg/day and greater (exposures 13-times the recommended dose of 200 mg daily based on combined momelotinib and M21 AUC) resulting in reduced fertility at 68 mg/kg/day.

Observations in females included reduced ovarian function at 68 mg/kg/day and decreased number of pregnancies, increased pre- and post-implantation loss with total litter loss in most animals at 25 and 68 mg/kg/day. Exposures at the no adverse effect level in male and female rats at 5 mg/kg/day were approximately 3 times the recommended dose of 200 mg daily (based on combined momelotinib and M21 AUC).

Pregnancy

In animal reproduction studies, oral administration of momelotinib to pregnant rats during the period

of organogenesis caused maternal toxicity at 12 mg/kg/day and was associated with embryonic death, visceral malformation, and decreased foetal weights; skeletal variations were observed at 6 and 12 mg/kg/day and (approximately 3.5-fold the recommended dose of 200 mg daily based on combined momelotinib and M21 AUC). There were no developmental effects observed at 2 mg/kg/day at exposures equivalent to the recommended dose of 200 mg (based on combined momelotinib and M21 AUC).

In pregnant rabbits, oral administration of momelotinib during the period of organogenesis caused severe maternal toxicity and evidence of embryo-foetal toxicity (decreased foetal weight, delayed bone ossification, and abortion) at 60 mg/kg/day at less than the exposure equivalent to the recommended dose of 200 mg (based on combined momelotinib and M21 AUC).

In an oral pre- and post-natal development study, rats received oral administration of momelotinib from gestation to end of lactation. Evidence of maternal toxicity, embryo-lethality, and decreased birth weights were observed at 6 and 12 mg/kg/day. Pup survival was significantly reduced at 12 mg/kg/day from birth to Day 4 of lactation at exposures similar to or less than the exposure at the recommended dose (based on combined momelotinib and M21 AUC) and was therefore considered a direct effect of momelotinib via exposure through the milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate (type A)
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous
Propyl gallate

Tablet coating

Polyvinyl alcohol
Macrogols
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant. This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Each carton contains one white, high-density polyethylene (HDPE) bottle with a child-resistant polypropylene cap and induction-sealed, aluminium faced liner. Each bottle contains 30 film-coated tablets, a silica gel desiccant, and polyester coil.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Omjjara 100 mg tablets
EU/1/23/1782/001

Omjjara 150 mg tablets
EU/1/23/1782/002

Omjjara 200 mg tablets
EU/1/23/1782/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 River Walk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON 100 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 100 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Omjjara 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING UNITS**BOTTLE LABEL 100 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 100 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON 150 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 150 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 150 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF

APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Omjjara 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING UNITS**BOTTLE LABEL 150 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 150 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 150 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON 200 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 200 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 200 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Omjjara 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING UNITS**BOTTLE LABEL 200 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Omjjara 200 mg film-coated tablets
mometotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 200 mg momelotinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF

APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1782/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Omjjara 100 mg film-coated tablets
Omjjara 150 mg film-coated tablets
Omjjara 200 mg film-coated tablets
mometotinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Omjjara is and what it is used for
2. What you need to know before you take Omjjara
3. How to take Omjjara
4. Possible side effects
5. How to store Omjjara
6. Contents of the pack and other information

1. What Omjjara is and what it is used for

Omjjara contains the active substance momelotinib. Momelotinib is a type of medicine known as a *protein kinase inhibitor*.

Omjjara is used to treat enlarged spleen or other disease related symptoms in adult patients with myelofibrosis, a rare form of blood cancer, and moderate to severe anaemia.

In myelofibrosis, bone marrow is replaced by scar tissue and is classified as either:

- primary myelofibrosis, which develops in people who have not had problems with their bone marrow before, or;
- secondary myelofibrosis, which develops in people who have other blood cancers, causing their body to produce too many red blood cells (post polycythaemia vera myelofibrosis) or blood platelets, which help the blood to clot (post essential thrombocythemia myelofibrosis).

How Omjjara works

An enlarged spleen is one of the characteristics of myelofibrosis. Myelofibrosis is a disorder of the bone marrow, in which the marrow is replaced by scar tissue. The abnormal marrow can no longer produce enough normal blood cells and as a result the spleen becomes significantly enlarged. Omjjara blocks the action of certain proteins, called Janus Kinases (JAK1, JAK2) and activin A receptor, type 1 (ACVR1) preventing the over production of cytokines and reducing inflammation. By doing so, Omjjara relieves the enlarged spleen, anaemia, and symptoms such as fever, night sweats, bone pain and weight loss caused by myelofibrosis.

2. What you need to know before you take Omjjara

Do not take Omjjara

- if you are allergic to momelotinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure whether this applies to you, **do not take Omjjara** until you have checked with your doctor.
- if you are pregnant or breast-feeding.

Warnings and precautions

Tell your doctor

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Omjjara or during your treatment with Omjjara:

- if you have an **infection** or have frequent infections — signs of an infection may include fever, chills, cough, breathing problems, diarrhoea, vomiting, pain or burning feeling when passing urine.
- if you have had hepatitis B for a long time (chronic) as hepatitis B may become active again.
- if you have unusual bleeding or bruising under the skin, longer than usual bleeding after your blood has been drawn, or bleeding from your gums — these may be signs of low levels of blood platelets (components that help the blood to clot), also called thrombocytopenia.
- if you have any **liver problems**. Your doctor may need to prescribe a lower dose of Omjjara.

The following has been observed in another similar type of medicine used for the treatment of rheumatoid arthritis: heart problems, blood clots and cancer. Talk to your doctor or pharmacist before or during treatment:

- if you are older than 65. Patients aged 65 years and older may be at increased risk of heart problems including heart attack and some types of cancer.
- if you have or have had heart problems.
- if you have or have had cancer.
- if you are a smoker or have smoked in the past.
- if you have previously had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism) or if you have an increased risk of developing this, for example if:
 - you had recent major surgery.
 - you use hormonal contraceptives/hormonal replacement therapy.
 - you or a close relative have been diagnosed with a blood clotting disorder.

Tell your doctor immediately if you get:

- sudden shortness of breath or difficulty breathing.
- chest pain or pain in upper back.
- swelling of the leg or arm.
- leg pain or tenderness.
- redness or discolouration in the leg or arm.

These can be signs of blood clots in the veins.

- if you notice any new growths on the skin or changes in existing growths. Your doctor may recommend that you have regular skin examinations while taking Omjjara.

Your doctor will discuss with you if Omjjara is appropriate for you.

Blood tests

Before and during treatment, your doctor will carry out blood tests to check your blood cell levels (red blood cells, white blood cells and platelets) and your liver function. Your doctor may adjust the dose or stop treatment based on the results of the blood tests.

Children and adolescents

Omjjara should not be given to children under 18 years of age, because this medicine has not been studied in this age group.

Other medicines and Omjjara

Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes herbal preparations and medicines without a prescription. This is because Omjjara can affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way Omjjara works.

It is particularly important that you mention any medicines containing any of the following active substances, as your doctor may need to adjust the dose of Omjjara or the other medicine.

The following may increase the risk of side effects with Omjjara:

- ciclosporin (used to prevent transplant rejection)

The following may reduce the effectiveness of Omjjara:

- carbamazepine (used to treat epilepsy and control fits or convulsions)
- phenobarbital (used to treat epilepsy and control fits or convulsions)
- phenytoin (used to treat epilepsy and control fits or convulsions)
- St John's wort (*Hypericum perforatum*), a herbal product

Omjjara may affect other medicines:

- rosuvastatin (a statin used to lower cholesterol)
- sulfasalazine (used to treat rheumatoid arthritis)
- metformin (used to lower blood sugar levels)
- theophylline (used to treat breathing problems)
- tizanadine (used to treat muscle spasms)
- cyclophosphamide (used to treat cancer)

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Omjjara must not be used during pregnancy. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, do not take this medicine, as it could harm your baby. Talk to your doctor for advice.

If you are a woman who could become pregnant, you must use highly effective **contraception** while you are taking Omjjara and you must continue to use highly effective contraception **for at least 1 week** after taking your last dose. It is currently unknown if Omjjara could reduce the effectiveness of oral contraceptives, therefore it is recommended to add a barrier method during treatment and **for at least 1 week** after taking your last dose of Omjjara. Your doctor may ask you to take a pregnancy test before starting your treatment, to confirm that you are not pregnant.

If you become pregnant while you are taking Omjjara, **contact your doctor immediately.**

Omjjara must not be used during breast-feeding. It is not known if it passes into breast milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Tell your doctor if you are breast-feeding before taking this medicine.

It is unknown if Omjjara affects male or female fertility in humans. Omjjara had effects on fertility in animals. If you or your partner are planning to have a baby, ask your doctor for advice before, or while taking, this medicine.

Driving and using machines

Omjjara may have side effects that affect your ability to drive. If you feel dizzy or have blurred vision, do not drive or operate machines until these side effects have gone away.

Omjjara contains lactose and sodium

Omjjara contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take Omjjara

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

The recommended starting dose of Omjjara is 200 mg taken by mouth once daily.

Your doctor may recommend a lower dose if you have problems with your liver.

If you get certain side effects (such as abnormal bleeding or bruising, diarrhoea or nausea) while you are taking Omjjara your doctor may recommend a lower dose, or pause or stop your treatment (see section 4).

How to take it

Take Omjjara every day at the same time, with or without meals.

How long to take it

Continue taking Omjjara for as long as your doctor tells you to. This is a long-term treatment.

Your doctor will regularly monitor your condition to make sure that the treatment is having the desired effect.

If you have questions about how long to take Omjjara, talk to your doctor.

If you take more Omjjara than you should

If you accidentally take more Omjjara than your doctor prescribed, **contact your doctor** immediately.

If you forget to take Omjjara

Simply take your next dose at the scheduled time the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking Omjjara

Do not stop taking Omjjara unless you have agreed this with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Talk to your doctor, pharmacist or nurse if you get any side effects that concern you.

Serious side effects

Some side effects could be serious. Seek medical help immediately before taking the next scheduled dose if you experience the following serious side effects:

Very common side effects

May affect **more than 1 in 10** people:

- infections — signs or symptoms may include fever, chills, cough, breathing problems, diarrhoea, vomiting, pain or burning feeling when passing urine
- low blood platelet count (*thrombocytopenia*) which can result in bruising or bleeding for longer than usual if you hurt yourself

Other side effects

Other possible side effects include the following listed below:

Very common side effects

May affect **more than 1 in 10** people:

- dizziness
- headache
- cough
- diarrhoea
- feeling sick (*nausea*)
- stomach ache (*abdominal pain*)
- feeling weak (*asthenia*)
- tiredness (*fatigue*)

Common side effects

May affect **up to 1 in 10** people:

- low level of a type of white blood cells (*neutropenia*) which can increase your risk of infection
- vitamin B1 (*thiamine*) deficiency which can cause loss of appetite, lack of energy, irritability
- numbness, tingling or weakness of the arms, hands, legs or feet (*peripheral neuropathy*)
- abnormal tingling sensation (*paraesthesia*)
- fainting (*syncope*)
- spinning sensation (*vertigo*)
- blurred vision
- sudden reddening of the face, neck or upper chest (*flushing*)
- localised bleeding under the skin (*haematoma*)
- low blood pressure which can cause light-headedness when you stand up (*hypotension*)
- constipation
- vomiting
- joint pain (*arthralgia*)
- pain in limbs, hands or feet
- fever (*pyrexia*)
- changes in blood test results (*alanine aminotransferase increased* and *aspartate aminotransferase increased*). These may be signs of liver problems.
- bruising (*contusion*)

Tell your doctor, pharmacist or nurse if any of the side effects listed becomes **severe or troublesome**, or if you notice any side effects not listed in this leaflet.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Omjjara

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label and carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original bottle in order to protect from moisture. Do not remove the desiccant. Do not swallow the desiccant. This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Omjjara contains

The active substance is momelotinib.

- Each 100 mg film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg of momelotinib.
- Each 150 mg film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 150 mg of momelotinib.
- Each 200 mg film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 200 mg of momelotinib.
- The other excipients are:
Tablet core: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, and propyl gallate.
Tablet coating: Opadry II brown containing polyvinyl alcohol, macrogols, titanium dioxide (E171), talc, iron oxide yellow (E172) and iron oxide red (E172).

See section 2 Omjjara contains lactose and sodium.

What Omjjara looks like and contents of the pack

Omjjara 100 mg film-coated tablets are round-shaped brown tablets with an underlined “M” debossed on one side and “100” on the other side.

Omjjara 150 mg film-coated tablets are triangle-shaped brown tablets with an underlined “M” debossed on one side and “150” on the other side.

Omjjara 200 mg film-coated tablets are capsule shaped brown tablets with an underlined “M” debossed on one side and “200” on the other side.

Omjjara film-coated tablets are supplied in a white bottle with a seal and a child-resistant cap. Each bottle contains 30 tablets, a silica gel desiccant, a polyester coil, and is packed in a cardboard carton.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

+44(0)800 221441

customercontactuk@gsk.com**This leaflet was last revised in MM/YYYY****Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

Active Name: Momelotinib
Version Number: [REDACTED]
Approval date: [REDACTED] 20[REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

Momelotinib

1.7. 同種同効品一覧表

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、ジャカビ錠（ルキシリチニブリン酸塩）を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	オムジャラ錠 100 mg オムジャラ錠 150 mg オムジャラ錠 200 mg	ジャカビ錠 5 mg ジャカビ錠 10 mg
一 般 名	モメロチニブ塩酸塩水和物	ルキシリチニブリン酸塩
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	骨髄線維症	骨髄線維症 真性多血症（既存治療が効果不十分 又は不適当な場合に限る） 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 （ステロイド剤の投与で効果不十分 な場合）
添付文書改訂日	—	2023 年 8 月

貯法：室温保存

有効期間：3年

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

ジャカビ®錠5mg
ジャカビ®錠10mg
JAKAVI® Tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000
販売開始	2014年9月	2017年5月

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

- ※※ 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

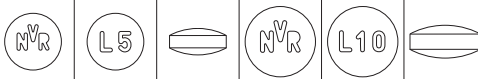
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキソリチニブとして5mg）	1錠中ルキソリチニブリン酸塩13.2mg（ルキソリチニブとして10mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
色・剤形	白色の素錠	
識別コード	NVR L5	
形状		
直径（mm）	7.5	9.3
厚さ（mm）	3.6	4.5
質量（g）	0.16	0.32

4. 効能又は効果

○骨髄線維症

○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

※※ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

〈真性多血症〉

5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

※※ 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

※※ 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨髄線維症、真性多血症〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。

〈骨髄線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数 ^{注)}	開始用量
20万/mm ³ 超	1回20mg1日2回
10万/mm ³ 以上20万/mm ³ 以下	1回15mg1日2回

注) 血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm ³ 以上	20mg	変更なし			
12.5万/mm ³ 未満					
7.5万/mm ³ 以上	10mg	10mg	10mg	変更なし	
10万/mm ³ 未満					
5万/mm ³ 以上	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
7.5万/mm ³ 未満					
5万/mm ³ 未満	休薬				

7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm ³ 以上、10万/mm ³ 未満	減量
	5万/mm ³ 未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

* * 7.9 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。以下の基準の1段階減量として、1回10mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日2回に、1回5mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日1回に減量する。1回5mg1日1回で投与している場合は、本剤を休薬すること。[9.1.4 参照]

血小板数	
1.5万/mm ³ 以上2万/mm ³ 未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm ³ 以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。減量後7日を過ぎても2万/mm ³ 以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm ³ 未満	2万/mm ³ 以上になるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm ³ 以上750/mm ³ 未満	1段階減量する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm ³ 未満	500/mm ³ を超えるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm ³ 超に回復した場合は、休薬前の用量 ^(注) を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量 ^(注) で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量 ^(注) から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

注) 休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。
ULN：基準値上限

* * 7.10 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1参照]
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]
- 8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2参照]
- 8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

* * 9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上)を有する患者

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

9.7 小児等

〈骨髓線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

* * 〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較し

て、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort (セント・ジョーンズ・ワート)) 含有食品等 [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（35.1%）、貧血（31.1%）、好中球減少症（9.2%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（17.2%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（1.8%）、尿路感染（2.5%）、結核（0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]

* 11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.3%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.4%）、血尿（0.8%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.4参照]

11.1.5 間質性肺炎患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.5%）、ALT（5.2%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。[8.5参照]

11.1.7 心不全（0.5%）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2 イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3 幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍（骨成長の抑制）、13倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

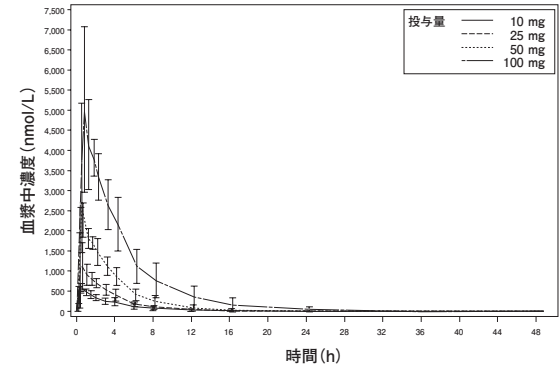
健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した¹⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量での1日最大用量は50mgである。

健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	T _{1/2} (h)	AUCinf (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621±107 (613)	0.5 (0.25-1.5)	3.18±1.31 (2.98)	2,290±914 (2,160)	15.9±4.89 (15.1)
25mg (n=8)	1,450±718 (1,320)	0.5 (0.25-1.5)	2.51±0.638 (2.44)	4,020±1,220 (3,830)	22.6±9.09 (21.3)
50mg (n=8)	2,380±495 (2,330)	0.5 (0.25-1.5)	2.86±0.542 (2.81)	8,650±2,230 (8,430)	19.8±4.20 (19.4)
100mg (n=8)	5,430±1,260 (5,300)	0.5 (0.25-1.5)	3.40±0.907 (3.28)	22,600±7,780 (21,500)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキシソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった¹⁾。

健康被験者にルキシソリチニブ10及び25mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax ^(注) (h)	AUC _{0-12h} (h・nmol/L)	AUC _{0-12h} 比 (7日目/初日)
10mg (n=8)	1日目	577±70.8 (573)	0.375 (0.25-1.0)	1,920±678 (1,830)	—
	7日目	587±187 (562)	0.5 (0.25-1.0)	2,180±949 (2,040)	1.12±0.117 (1.11)
25mg (n=8)	1日目	1,200±357 (1,160)	0.5 (0.25-1.5)	3,600±838 (3,500)	—
	7日目	1,290±271 (1,260)	0.5 (0.25-0.5)	3,720±864 (3,620)	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキシソリチニブ20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後/空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった²⁾。

16.3 分布

ルキシソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキシソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる⁴⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に¹⁴C標識したルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及

び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された⁵⁾（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者（クレアチニンクリアランス（CLcr）80mL/min超）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した⁶⁾（外国人のデータ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキシソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した⁷⁾（外国人のデータ）。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）

健康被験者（16例）にケトコナゾール（200mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したときルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）

健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキシソリチニブ10mgを併用したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン（CYP3A4誘導剤）

健康被験者（12例）にリファンピシン（600mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキシソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキシソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した⁸⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 ルキシソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された⁹⁾（*in vitro*）。

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A4基質）

健康被験者（23例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回1日間）を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキシソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった¹⁰⁾（外国人のデータ）。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者（24例）にルキシソリチニブ25mg（1日2回10日間）を反復投与時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有）を併用したとき、ルキシソリチニブはエチニルエストラジオール及

びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹¹⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (A2202試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計120例 (日本人患者30例を含む) に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主な要因¹²⁾ である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった¹³⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5% (111/120例 (日本人30例を含む)) であった。主な副作用は、貧血58.3% (70/120例)、血小板数減少28.3% (34/120例)、血小板減少症26.7% (32/120例) 等であった。

(2013年6月7日カットオフ)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (351試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計309例がルキソリチニブ群 (155例) 又はプラセボ群 (154例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁴⁾ (Fisherの正確検定 $p < 0.0001$)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1% (118/155例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2% (53/155例)、貧血25.2% (39/155例)、疲労12.9% (20/155例) 等であった。

(2013年1月25日カットオフ)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (A2352試験)

骨髄線維症患者^{*1}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm³の場合15mg1日2回、20万/mm³超の場合20mg1日2回とした。

合計219例がルキソリチニブ群 (146例) 又はBest Available Therapy群 (73例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁵⁾ ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9% (121/146例) であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8% (64/146例)、貧血32.9% (48/146例)、体重増加11.0% (16/146例) 等であった。

(2012年12月1日カットオフ)

^{*1}: 試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者 (WHO分類¹⁶⁾ 及びIWG-MRT規準¹⁷⁾ に基づき診断)
- ・IWG-MRTリスク分類¹⁸⁾ の高リスク又は中間-2リスクの患者
- ・造血幹細胞移植が不適応の患者
- ・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301試験)

真性多血症患者^{*2}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし、被験者の状態により5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例 (日本人患者18例を含む) がルキソリチニブ群 (110例) 又はBest Available Therapy群 (112例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効^{*3}率はルキソリチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった¹⁹⁾ ($p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9% (78/110例 (日本人6例を含む)) であった。主な副作用は、貧血21.8% (24/110例)、血小板減少症10.9% (12/110例)、体重増加8.2% (9/110例) 等であった。

^{*2}: 試験対象患者

- ・真性多血症患者 (WHO分類¹⁶⁾)
- ・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存²⁰⁾の患者
- ・脾臓容積が450cm³以上の脾腫を有する患者

^{*3}: 奏効は、以下の両基準に該当した場合

- ・ヘマトクリットコントロール: 瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
- ・脾臓容積35%以上縮小: 32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

* * 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (C2301試験)

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)患者^{*4}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計309例 (日本人患者30例を含む) がルキソリチニブ群 (154例) 又はBest Available Therapy群 (155例) に無作為に割付けされた。主要評価項目である投与28日時の奏効^{*5}率はルキソリチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった²¹⁾ ($p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4% (101/152例 (日本人9例を含む)) であった。主な副作用は、血小板減少症23.0% (35/152例)、貧血16.4% (25/152例)、血小板数減少14.5% (22/152例) 等であった。

(2020年1月6日カットオフ)

^{*4}: 12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードII～IV)の患者

^{*5}: 追加の全身治療がなく、国際標準基準²²⁾で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

* * 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (D2301試験)

造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者^{*6}を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計329例 (日本人患者37例を含む) がルキソリチニブ群 (165例) 又はBest Available Therapy群 (164例) に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には試験を続行する計画であった。中間解析 (2019年7月9日カットオフ) において、ルキソリチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7}率はルキソリチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意

に高かった²³⁾ (p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%)。

最終解析 (2020年5月8日カットオフ) において、主要評価項目である投与24週時の奏効^{*7)}率はルキシロチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキシロチニブ群が高かった²³⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9% (112/165例 (日本人22例を含む)) であった。主な副作用は、貧血23.6% (39/165例)、好中球減少症10.9% (18/165例)、ALT増加10.3% (17/165例) 等であった。

^{*6)} : 12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD (中等症又は重症) の患者

^{*7)} : 追加の全身治療がなく、NIH基準²⁴⁾ で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

18. 薬効薬理

* * 18.1 作用機序

ルキシロチニブは、JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する。

18.2 薬理作用

18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用(*in vitro*)

ルキシロチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型 (V617F) のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した^{25,26)}。また、骨髓線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した²⁵⁾。

18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用(*in vivo*)

変異型JAK2 (V617F) を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキシロチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF- α の血中濃度の上昇を抑制した^{27,28)}。変異型JAK2 (V617F) を発現するマウス由来骨髓細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキシロチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた²⁹⁾。

* * 18.2.3 動物モデルにおけるGVHD抑制作用(*in vivo*)

ルキシロチニブは、急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFN γ 、IL-1 β 及びTNF α の抑制、STAT3/STAT5リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与した³⁰⁾。さらに、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた³¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキシロチニブリン酸塩 (Ruxolitinib Phosphate)

化学名

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate

分子式

C₁₇H₁₈N₆ · H₃PO₄

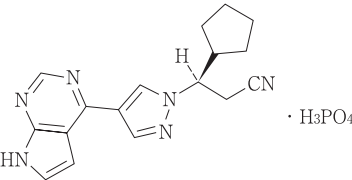
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194~198℃

分配係数

-0.057 (1-オクタノール/pH1.0緩衝液)、2.562 (1-オクタノール/pH4.3緩衝液)、2.814 (1-オクタノール/pH7.4緩衝液)

* * 21. 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。

22. 包装

〈ジャカビ錠5mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

120錠 [10錠 (PTP) × 12]

〈ジャカビ錠10mg〉

20錠 [10錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1101試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20142625]
- 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (1102試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2) [20142624]
- 社内資料：蛋白結合率 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1) [20142634]
- 社内資料：CYP代謝酵素の同定 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2) [20142639]
- Shilling, A.D. et al. : Drug Metab. Dispos. 2010; 38 (11) ,2023-2031 [20142299]
- 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験 (142試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2) [20142631]
- 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験 (137試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1) [20142632]
- Shi, J.G., Chen, X., Emm, T. et al.: J. Clin. Pharmacol. 2012; 52 (6) ,809-818 [20142301]
- 社内資料：膜透過性、薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4, Pgp, BCRP阻害 (2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3) [20142641]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2103試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.2) [20151293]
- 社内資料：経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル) との薬物相互作用 (2102試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.1) [20151292]
- Mesa, R.A. : Blood 2009; 113 (22) ,5394-5400 [20142280]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験 (2202試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.2.1) [20142622]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (351試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20142620]
- 社内資料：骨髓線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (2352試験) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20142621]
- Tefferi, A. and Vardiman, J.W. : Leukemia 2008; 22 (1) ,14-22 [20142281]
- Barosi, G. et al. : Leukemia 2008; 22 (2) ,437-438 [20142282]
- Cervantes, F. et al. : Blood 2009; 113 (13) ,2895-2901 [20142283]
- 社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (2301試験) (2015年9月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20151295]
- Barosi, G. et al. : Br. J. Haematol. 2010; 148 (6) ,961-963 [20155488]
- * * 21) 社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (C2301試験) (2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20220004]

**22) Harris AC, Young R, Devine S, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2016 ; 22(1):4-10
 [20220362]
 **23) 社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2301試験）(2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20220005]
 **24) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6):984-999 [20210063]
 25) 社内資料：In vitro酵素阻害作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.1） [20142613]
 26) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2） [20142614]
 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142618]
 28) 社内資料：In vivoサイトカイン産生抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） [20142616]
 29) 社内資料：In vivo（変異型JAK）腫瘍増殖抑制作用（2015年9月24日承認、CTD2.6.2-2.2.1） [20151290]
 **30) 社内資料：In vivo急性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.1） [20220001]
 **31) 社内資料：In vivo慢性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.2） [20220002]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT
 

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
 （祝日及び当社休日を除く）

 www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区虎ノ門 1－23－1

1.8. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

貯 法：室温保存

有効期間：18 ヶ月



抗悪性腫瘍剤

ヤヌスキナーゼ（JAK）／アクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）阻害剤

モメロチニブ塩酸塩水和物錠

オムジャラ錠 100 mg

オムジャラ錠 150 mg

オムジャラ錠 200 mg

OMJJARA Tablets

規制区分：

劇薬、
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

	100mg	150mg	200mg
承認番号			
販売開始			

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、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。[8.2、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

剤形・性状	褐色のフィルムコーティング錠		
識別コード	M 100	M 150	M 200
表 (直径／ 長径×短径)	 約 8.9mm	 約 11.1×10.7mm	 約 15.7×7.5mm
裏			
側面 (厚さ)	 約 4.7mm	 約 4.9mm	 約 5.5mm
質量	312mg	468mg	624mg

4. 効能又は効果

骨髄線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。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。[17.1.1、17.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オムジャラ錠 100mg	オムジャラ錠 150mg	オムジャラ錠 200mg
有効成分	1 錠中 モメロチニブ 塩酸塩水和物 121.94mg（モメ ロチニブとして 100mg）	1 錠中 モメロチニブ 塩酸塩水和物 182.91mg（モメ ロチニブとして 150mg）	1 錠中 モメロチニブ 塩酸塩水和物 243.88mg（モメ ロチニブとして 200mg）
添加剤	没食子酸プロピル、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄		

3.2 製剤の性状

販売名	オムジャラ錠 100mg	オムジャラ錠 150mg	オムジャラ錠 200mg
-----	-----------------	-----------------	-----------------

5.2 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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 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 150mg を開始用量とすること。[9.3.1、16.6.2 参照]
- 7.3 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、50mg 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)	50mg 減量を考慮する。100mg 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、100mg 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 50mg 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 50mg 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 50mg 減量する ^{注1)} 。

注 1) 休薬前の用量が 100mg の場合には 100mg で再開する

注 2) NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は増悪することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。
[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。活動性の感染症を合併している患者は臨床試験では除外されている。[1.2、8.2、8.3、11.1.1 参照]

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体若しくは HBs 抗体陽性の患者

B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。急性 B 型肝炎患者又は B 型肝炎ウイルスキャリアの患者は臨床試験では除外されている。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者

本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
[9.5 参照]

9.5 妊婦

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こと。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床曝露量（AUC）の約 23 倍（ラット）及び約 1.2 倍（ウサギ）の投与で、流産、胚死亡、胎児体重減少、骨変異、骨化遅延等が認められた。また、他の JAK 阻害剤の動物実験において催奇形性が報告されている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において、妊娠期間から授乳終了までの経口投与により、臨床曝露量（AUC）の 4.2 倍の生後 10 日目における母動物の曝露量の投与で、出生児の生存率減少、体重減少等が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。また、本剤は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3 の基質であり、乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
OATP1B1/1B3 阻害剤 シクロスポリン ロピナビル・リト ナビル等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の OATP1B1/1B3 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン	本剤の有効性が減弱するおそれがあるの	これらの薬剤等の CYP3A 誘導作用により、本剤の血中濃度

フェノバルビタール フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.1 参照]	で、患者の状態を慎重に観察すること。	が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチンカルシウム サラゾスルファピリジン等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症 (2.3%)

重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。 [1.2、8.2、8.3、9.1.1～9.1.3 参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少症 (18.3%)、貧血 (5.8%)、好中球減少症 (4.7%) 等があらわれることがある。 [8.1 参照]

11.1.3 肝機能障害 (6.4%)

[8.4 参照]

11.1.4 間質性肺疾患 (頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
代謝および栄養障害		ビタミン B1 欠乏	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー	失神
耳および迷路障害		回転性めまい	
眼障害		霧視	
血管障害		低血圧、潮紅	血腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	
胃腸障害	悪心	下痢、腹痛、嘔吐、便秘	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症	発熱

傷害、中毒および処置合併症			挫傷
---------------	--	--	----

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、深部静脈血栓症、肺塞栓症、門脈血栓症、脾静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症が認められた。

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象 (Major Adverse Cardiovascular Events : MACE) 及び悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.33 (0.91, 1.94) 及び 1.48 (1.04, 2.09) であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも臨床試験において心血管系事象、悪性腫瘍の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌの反復投与毒性試験において、臨床曝露量 (AUC) の 2.9 倍の投与で後囊下白内障の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、臨床最大曝露量 (Cmax) の 42 倍の投与で末梢神経伝達障害が認められた。

15.2.3 ラットのがん原性試験において、臨床曝露量 (AUC) の 38 倍の投与で精巢間細胞 (ライディッヒ細胞) 腺腫の増加が認められた。

15.2.4 ラットにおいて、雄で臨床曝露量 (AUC) の約 43 倍の投与で、受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人 14 例にモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時のモメロチニブ及び主要活性代謝物 (M21) の薬物動態パラメータ及び血漿中薬物濃度推移を表 1、図 1 及び図 2 に示す。

表 1 日本人健康成人にモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時のモメロチニブ及び M21 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	モメロチニブ (14 例)	M21 (14 例)
Cmax (ng/mL) 注 1)	958.3 (29.3)	626.4 (40.9)
Tmax (h) 注 2)	3.00 (0.50, 4.00)	4.00 (1.00, 8.00)
t _{1/2} (h) 注 1)	4.83 (33.27)	5.65 (31.42)
AUC _{inf} (ng·h/mL) 注 1)	7321.8 (44.0)	6305.3 (36.3)

注 1) 幾何平均値 (変動係数%)

注 2) 中央値 (最小値、最大値)

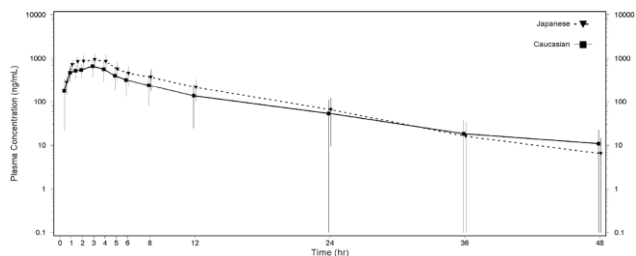


図 1 日本人健康成人にモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

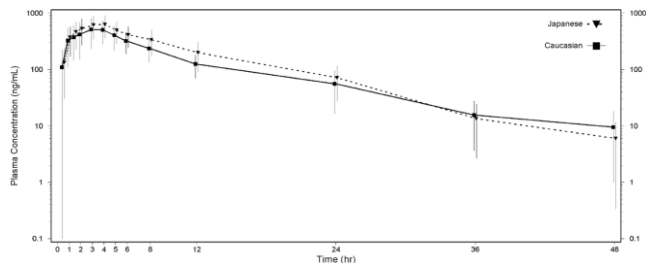


図 2 日本人健康成人にモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時の M21 の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

骨髄線維症患者にモメロチニブ 200mg を 1 日 1 回経口投与した時の定常状態（2 週目）におけるモメロチニブ及び M21 の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を表 2、図 3 及び図 4 に示す（外国人データ）。

表 2 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ 200mg を 1 日 1 回経口投与した時の定常状態（2 週目）におけるモメロチニブ及び M21 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	モメロチニブ	M21
C _{max} (ng/mL) 注 1)	20	388.2 (61.4)	362.4 (53.1)
T _{max} (h) 注 2)	20	1.75 (0.50, 9.17)	3.00 (1.00, 9.17)
t _{1/2} (h) 注 1)	19 注 3)	5.63 (39.9)	7.72 (45.3)
AUC _{tau} (ng·h/mL) 注 1)	19	2613.0 (60.4)	3713.6 (39.0)

注 1) 幾何平均値（変動係数%）

注 2) 中央値（最小値、最大値）

注 3) M21：18 例

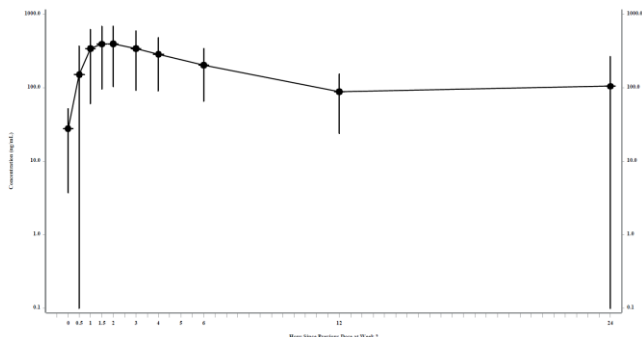


図 3 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ 200mg を反復経口投与した時の 2 週時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

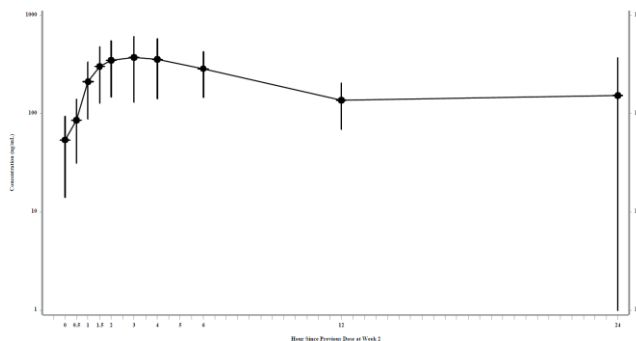


図 4 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ 200mg を反復経口投与した時の 2 週時の M21 の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 12 例にモメロチニブ 200 mg を単回経口投与した時、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モメロチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.38 及び 1.16、並びに②1.28 及び 1.28 であり、M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.19 及び 1.04、並びに②0.812 及び 0.936 であった（外国人データ）。

16.3 分布

モメロチニブ及び M21 の血漿タンパク非結合率は、ヒト血漿中でそれぞれ 19.2 及び 14.6% であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

モメロチニブは主に CYP3A4 により代謝され、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP1A2 による代謝の後にアルデヒド酸化酵素による代謝を経て M21 が生成される（*in vitro*）。健康成人 6 例に¹⁴C 標識したモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時、血漿中には主に M21 及び未変化体が検出された（血漿中総放射能の AUC_{24h} に対する割合は、それぞれ 64.2 及び 17.3%）（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人 6 例に¹⁴C 標識したモメロチニブ 200 mg を単回経口投与した時、放射能の 69.3% が糞中に、27.5% が尿中に排泄された。また、放射能の 12.7% が M21 として、12.6% が未変化体として糞中に、放射能の 11.5% が M21 として、0.6% が未変化体として尿中に排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²）、中等度腎機能障害患者（eGFR 30 ~ 59 mL/min/1.73 m²）、重度腎機能障害患者（eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m²）にモメロチニブ 200mg を単回経口投与した時、健康成人（9 例）に対する中等度腎機能障害患者（10 例）におけるモメロチニブ及び M21 の AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.867 及び 1.20 であり、健康成人（10 例）に対する重度腎機能障害患者（10 例）におけるモメロチニブ及び M21 の AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.839 及び 1.41 であった（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）（各群 10 例）にモメロチニブ 200 mg を単回経口投与した時、健康成人に対する①中等度肝機能障害患者及び②重度肝機能障害患者におけるモメロチニブ及び M21 の AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.08 及び 0.524、並びに②1.97 及び 0.521 であった（外国人データ）。[7.2、9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人 12 例にリファンピシン 600 mgを単回投与（OATP1B1/1B3 阻害）し、モメロチニブ 200mg を投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.40 及び 1.57、並びに②1.06 及び 1.12 であった（外国人データ）。

また、健康成人 12 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与（強い CYP3A 誘導）し、モメロチニブ 200mg を投与した時、リファンピシン単回併用投与時に対するリファンピシン反復併用投与時における①モメロチニブ及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①0.706 及び 0.539、並びに②1.31 及び 0.854 であった（外国人データ）。〔10.2 参照〕

16.7.2 オメプラゾール

健康成人 12 例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）20mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、モメロチニブ 200mg を投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①0.645 及び 0.667、並びに②0.530 及び 0.630 であった（外国人データ）。〔10.2 参照〕

16.7.3 ロスバスタチンカルシウム

健康成人 12 例にモメロチニブ 200 mgを 1 日 1 回 5 日間反復投与し、ロスバスタチン（BCRP 基質）10mg を投与した時、ロスバスタチン単独投与時に対する併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 3.23 及び 2.73 であった（外国人データ）。〔10.2 参照〕

16.7.4 その他

(1) 健康成人 12 例にリトナビル（CYP3A 及び P-gp 阻害剤）100mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、モメロチニブ 100mg^{注1)} を投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.23 及び 1.14、並びに②1.30 及び 1.24 であった（外国人データ）。

(2) 健康成人 12 例にモメロチニブ 200mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A 基質）5mg を投与した時、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.918 及び 0.838 であった（外国人データ）。

(3) モメロチニブ及び M21 は BCRP の基質であり、モメロチニブは UGT1A1 を阻害した（*in vitro*）。

注 1) 承認用量は 200mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1 試験）

JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者^{注1)}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤 200mg を 1 日 1 回経口投与した。合計 432 例が本剤群 [215 例（日本人 6 例を含む）] 又はルキシソリチニブ群 [217 例（日本人 9 例を含む）] に無作為に割付けされた¹⁾。主要評価項目である 24 週時に脾臓容積がベースラインから 35% 以上縮小した被験者の割合（SRR）、副次評価項目である 24 週時の総症状スコア（TSS）〔修正版 MPNSAF TSSv2.0 を用いた評価〕がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合（TSS 改善割合）及び副次評価項目である 24 週時の赤血球輸血非依存（RBC-TI）割合〔24 週間のうち、後半の 12 週間に赤血球輸血がなく、ヘモグロビン

濃度が 8g/dL 以上の状態にある被験者の割合〕〔95%信頼区間〕（%）は下表のとおりであった。

無作為化期（投与開始 24 週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で 64.5% [138/214 例（日本人 2 例を含む）] であった。主な副作用は、血小板減少症 15.9% (34/214 例)、頭痛 12.1% (26/214 例)、浮動性めまい 11.2% (24/214 例)、悪心 10.7% (23/214 例) 等であった。〔5.1 参照〕

表 1 24 週時の SRR、TSS 改善割合、RBC-TI 割合

	本剤群	ルキシソリチニブ群
24 週時の SRR (%) [95%信頼区間]	26.5 [20.7, 32.9] (57/215 例)	29.5 [23.5, 36.0] (64/217 例)
	9 [2, 16] ^{a)} p=0.014 ^{b)}	
24 週時の TSS 改善割合 (%) ^{c)} [95%信頼区間]	28.4 [22.5, 35.0] (60/211 例)	42.2 [35.4, 49.2] (89/211 例)
	0 [-8, 8] ^{d)} p=0.98 ^{b)}	
24 週時の RBC-TI 割合 (%) ^{e)} [95%信頼区間]	66.5 [59.8, 72.8] (143/215 例)	49.3 [42.5, 56.2] (107/217 例)

a) 層別 Cochran Mantel Haenszel 法による非劣性の群間差 [本剤群とルキシソリチニブ群の 60%との差；SRR（本剤群）-0.6×SRR（ルキシソリチニブ群）]

b) 有意水準両側 0.05

c) 24 週時の SRR に続いて、階層的な検定手順により、24 週時の TSS 改善割合（ルキシソリチニブ群に対する本剤群の非劣性）について仮説検定を実施した。また、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 週時の TSS が 0 でない若しくは欠測である被験者が解析対象とされた。

d) 層別 Cochran Mantel Haenszel 法による非劣性の群間差 [本剤群とルキシソリチニブ群の 67%との差；TSS 改善割合（本剤群）-0.67×TSS 改善割合（ルキシソリチニブ群）]

e) 階層的な検定手順により、24 週時の RBC-TI 割合の統計学的な仮説検定は実施されなかった。

注 1) 試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断）
- ・IPSS リスク分類の高リスク、中間-2 リスクの患者又は中間-1 リスクで症候性の脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン濃度 10g/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
- ・同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者
- ・左肋骨縁下に触知可能な 5cm 以上の脾腫を有する患者

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MOMENTUM 試験）

JAK 阻害剤による治療歴のある貧血を有する骨髄線維症患者^{注2)}を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤 200mg を 1 日 1 回経口投与した。合計 195 例が本剤群（130 例）又はダナゾール^{注3)}群（65 例）に無作為に割付けされた²⁾。主要評価項目である 24 週時の総症状スコア（TSS）〔MPSAFv4.0 を用いた評価〕がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合（TSS 改善割合）〔95%信頼区間〕（%）は本剤群 24.6 [17.5, 32.9] (32/130 例)、ダナゾール群 9.2 [3.5, 19.0] (6/65 例)、群間差 [95%信頼区間]^{注4)}は 15.7 [5.5, 25.8]、p=0.0095^{注5)} であった。

無作為化期（投与開始 24 週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で 57.7% (75/130 例) であった。主な副作用は、血小板減少症 17.7% (23/130 例)、下痢 12.3% (16/130 例)、悪心 9.2% (12/130 例) 等であった。〔5.1 参照〕

注 2) 試験対象患者

- ・原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断）
- ・DIPSS 又は DIPSS-plus リスク分類の高リスク、中間-2 リスク、又は中間-1 リスクの患者
- ・同種幹細胞移植を予定していない患者
- ・左肋骨縁下に触知可能な 5cm 以上の脾腫又は画像検査で体積が 450cm³以上の脾腫を有する患者
- ・MFSAFv4.0 で TSS が 10 以上の臨床症候を有する患者
- ・ヘモグロビン濃度が 10g/dL 未満の貧血を有する患者

注 3) 骨髄線維症に伴う貧血に対して国内未承認

注 4) 層別 Cochran Mantel Haenszel 法による群間差 [95%信頼区間] (%)

注 5) 有意水準両側 0.05

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モメロチニブは、ヤヌスキナーゼ (JAK) 1/2 及びアクチビン A 受容体 1 型 (ACVR1) に対する阻害作用を有する低分子化合物である。モメロチニブは、JAK1/2 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、骨髄線維症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、モメロチニブは、ACVR1 の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ヘプシジン産生を抑制し、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。

18.2 造血作用

モメロチニブを JAK2 V617F 変異を導入した骨髄増殖性腫瘍モデルマウスに反復経口投与した時、網状赤血球数減少、脾臓重量減少、脾臓における初期赤血球前駆細胞減少、骨髄における前駆細胞及び成熟赤血球前駆細胞の増加等が認められた (*in vivo*)。 ³⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

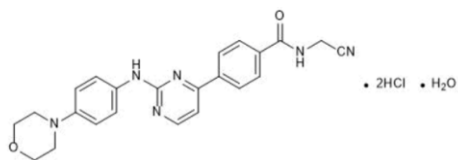
一般的名称： モメロチニブ塩酸塩水和物 (Momelotinib Hydrochloride Hydrate)

化 学 名： *N*-(Cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

分 子 式： C₂₃H₂₂N₆O₂・2HCl・H₂O

分 子 量： 505.40

化学構造式：



性 状： 淡黄色～褐色～帯赤褐色の固体

21. 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。

22. 包装

〈オムジャラ錠 100 mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠 150 mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠 200 mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

23. 主要文献

- 1) Mesa RA, et al. : J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 3844-3850
- 2) Verstovsek S, et al. : Lancet. 2023 ; 401 : 269-280
- 3) Tyner JW, et al. : Blood. 2010 ; 115 (25) : 5232-5240

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

<https://jp.gsk.com>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠**1.8.2.1. 効能・効果****効能又は効果**

骨髄線維症

効能又は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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。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。[17.1.1、17.1.2 参照]
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。

1.8.2.2. 効能・効果の設定根拠

モメロチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2、並びにアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）／アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）を強力に阻害する分子標的阻害薬である。以下に示す本邦及び海外で実施した臨床試験成績等から、モメロチニブは骨髄線維症（MF）の脾腫や臨床症状に対する効果を有するとともに、ACVR1/ALK2 阻害作用により貧血を改善する MF の新たな治療選択肢と考えられたことから、「骨髄線維症」を効能・効果として承認申請を行うこととした。

1.8.2.2.1. 効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

- MF に対するモメロチニブの有効性

有効性は、ピボタル第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験を中心に評価した。以下に示す 2 試験の結果から、モメロチニブは JAK 阻害剤の治療歴の有無に関わらず、中間リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、及び真性赤血球増加症又は真性多血症（PV）／本態性血小板血症（ET）から進展する二次性骨髄線維症（Post PV-MF／Post ET-MF）の患者に対して、MF に伴う脾腫の縮小、臨床症状及び貧血の改善に加え、臨床的意義のある生存期間の延長をもたらす可能性があることが示された。これらの結果はサポーティブ試験である第 III 相 SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相 GS-US-352-1672 試験によって支持された。

中間リスク又は高リスクで JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験では、主要評価項目とした 24 週時の SRR（脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した被験者の割合）において、標準治療のルキソリチニブに対するモメロチニブの非劣性が示された（ $p=0.014$ ）。SRR のサブグループ解析において、ベースラインの血小板数が少ない集団（血小板数 15 万/ μL 以下）ではルキソリチニブ群で SRR が低下した一方、モメロチニブ群では全体集団（モメロチニブ群 26.5%、ルキソリチニブ群 29.5%）と同程度の結果が示された（モメロチニブ群 23.4%、ルキソリチニブ群 3.5%）。この結果から、ルキソリチニブ群の血小板数が減少した患者集団では用量調節が必要になり、低用量のルキソリチニブ

が投与されることで脾臓縮小効果が十分に認められない可能性が示唆された。一方、モメロチニブ群では血小板が減少した患者集団においても全体集団と同様の脾臓縮小効果が示され、ルキシソリチニブと差別化されたモメロチニブの臨床的有用性が示された。副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群（66.5%）でルキシソリチニブ群

（49.3%）より高く、そのうち貧血を有する集団（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満）では群間差が更に広がった（モメロチニブ群 62.3%、ルキシソリチニブ群 37.2%）。無作為化期の赤血球輸血割合でも同様の傾向を示し、モメロチニブ群（中央値 0 単位/月）ではルキシソリチニブ群（中央値 0.4 単位/月）よりも低かった。その他の貧血及び輸血負荷に関連するすべての評価項目でルキシソリチニブ群よりもモメロチニブ群でその改善効果は高かった。副次評価項目である 24 週時の TSS 改善割合では、試験デザイン等の影響（ベースライン時の TSS を層別因子の 1 つとして無作為化割付けを実施しなかったこと、ノンレスポonderの被験者のうちモメロチニブ群では低グレードの有害事象による途中中止例が多かったこと、非劣性マージンがルキシソリチニブのプラセボ対照第 III 相試験である COMFORT-I 試験から正確に導き出されたものではなかったこと等）により事前に規定した解析方法ではルキシソリチニブに対するモメロチニブの非劣性は示されなかったものの、欠測のある経時測定データに対する解析法の 1 つである Mixed model for repeated measures (MMRM) 解析によるベースラインからの TSS 変化量（24 週時の TSS の最小二乗平均値のベースラインからの改善）の群間差は 70 ポイントスケール中の 1.24 点と小さく、各症状項目（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）のベースラインからの変化量及び多重代入法による各症状項目の改善の結果から、臨床症状の改善効果は両群で概ね同程度であることが示唆された。長期予後について、試験デザイン上の理由（ルキシソリチニブ群の被験者は 24 週以降の非盲検期にモメロチニブ投与にクロスオーバーする）により投与群間の直接比較は困難ではあるものの、モメロチニブ投与では良好な OS 及び LFS プロファイルを示し、両群の結果は類似していた。以上の結果から、モメロチニブは MF 患者の種々の臨床的な所見に対して、ルキシソリチニブと同程度の改善効果を有するとともに、ルキシソリチニブとは差別化された貧血に対する改善効果を有することが示された。

中間リスク又は高リスクで JAK 阻害剤治療歴を有し、臨床徴候及び貧血のある MF 患者を対象とした MOMENTUM 試験では、国内外のガイドラインで貧血に対する支持療法として推奨されているダナゾール（本邦適応外）を対照として評価した。その結果、主要評価項目及び事前に規定したすべての主たる副次評価項目を達成した。主要評価項目とした 24 週時の TSS 改善割合では、ダナゾールに対するモメロチニブの優越性が示された（ $p = 0.0095$ ）。主たる副次評価項目の 24 週時の SRR でもダナゾールに対する優越性が示された（ $p = 0.0011$ ）。24 週時の輸血非依存割合ではダナゾールに対するモメロチニブの非劣性が示され（ $p = 0.0116$ ）、優越性の検定では統計学的な有意差は認められなかったものの（ $p = 0.1265$ ）、ダナゾールと比べてモメロチニブは高い輸血非依存割合を示した（モメロチニブ群 30.0%、ダナゾール群 20.0%）。これに加え、無作為化期に赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合でもダナゾールに対するモメロチニブの優越性が認められたことを考慮すると（ $p = 0.0012$ ）、モメロチニブは JAK 阻害剤治療歴を有し、臨床徴候及び貧血のある MF 患者に対してダナゾールを上回る貧血改善効果を有すると考えられた。長期予後について

て、SIMPLIFY-1 試験同様、試験デザイン上の理由から無作為化期（24 週間）以降の直接比較は困難ではあるものの、データカットオフ時点（2021 年 12 月 3 日）における全期間の OS でハザード比の推定値が良好な結果を示し [OS ハザード比 0.734 (95% CI: 0.382, 1.409)、 $p=0.3510$]、試験終了時の結果においても、OS のハザード比は 0.890 (95% CI: 0.504, 1.572、 $p=0.6879$) であり、データカットオフ時点の結果と同様の傾向が認められた。そのうち無作為化期（24 週間）までの OS ではモメロチニブによる顕著な延長傾向が認められた [ハザード比 0.506 (95% CI: 0.238, 1.076)、 $p=0.0719$]。これらの結果に関して、脾臓容積の減少や貧血の重症度が生存期間と相関していることを考慮すると、モメロチニブによる脾臓縮小効果及び貧血改善効果が生存期間の延長に影響している可能性が示唆された。治療選択肢が限られた JAK 阻害剤治療歴を有する病期の進行した MF 患者に対して、ダナゾールを上回る有効性が確認されたことは、臨床的に意義のある結果であると考えられた。

● MF に対するモメロチニブの安全性

安全性は、3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、MOMENTUM 試験）及び拡大アクセス試験の SRA-MMB-4365 試験（XAP 試験）を中心に評価した。第 III 相試験での 24 週間の無作為化期（モメロチニブ又は対照薬の投与）に加え、その後の約 7.5 年までの非盲検期／拡大治療期でモメロチニブ継続投与による長期的な安全性も評価した。各試験及び統合解析によって総合的に評価した結果、病期が初期から後期段階の様々な治療歴を有する患者に対して、モメロチニブ 200 mg（開始用量）を 1 日 1 回投与した時、有効曝露量に必要な高い用量強度を維持しながら良好な忍容性を示した。また、JAK 阻害剤の治療歴の有無に関わらず、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。安全性のリスクはいずれも臨床現場での適切なモニタリングで検出可能であり、蓄積性はなく、用量変更及び適切な管理により最小限に抑えることができると考えられた。

SIMPLIFY-1 試験において、モメロチニブの全般的な安全性プロファイルはルキシソリチニブと比較して概ね同等と考えられたが、血液学的有害事象の発現割合（全体、グレード 3 以上の順）では、血小板減少症 [モメロチニブ群 18.7% (7.0%)、ルキシソリチニブ群 29.2% (4.6%)] 及び貧血 [モメロチニブ群 14.5% (6.1%)、ルキシソリチニブ群 37.5% (22.7%)] がモメロチニブ群で低く、モメロチニブの良好な安全性プロファイルが確認された。ルキシソリチニブでは、予想されたグレード 3 以上の血小板減少症の発現割合を低減させることを目的に、添付文書に基づく開始用量／用量調節の規定が治験実施計画書で設定されていたため、グレード 3 以上の血小板減少症（モメロチニブ群 7.0%、ルキシソリチニブ群 4.6%）及び治験薬の中止に至った血小板減少症（モメロチニブ群 1.4%、ルキシソリチニブ群 1.9%）は両群で同程度であったものの、治験薬の投与中断又は用量変更に至った血小板減少症の発現割合は、モメロチニブ群（6.1%）に比べルキシソリチニブ群（24.5%）で顕著に高く、十分な治療効果を得るための用量強度の維持に影響を及ぼしたと考えられる（平均相対用量強度：モメロチニブ群 94.4%、ルキシソリチニブ群 69.9%）。また、15%以上の頻度で発現した有害事象のうち、悪心は唯一ルキシソリチニブ群（3.7%）と比べてモメロチニブ群（15.9%）で 5%以上高い発現割合を示したが、その他のよく見られた有害事象の発現割合は同程度であった。

MOMENTUM 試験では、モメロチニブの全般的な安全性プロファイルはダナゾールと比べて良好であった。比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上：モメロチニブ群、ダナゾール群の順）の下痢（22.3%、9.2%）、血小板減少症（22.3%、10.8%）、悪心（16.2%、9.2%）等がダナゾール群と比較してモメロチニブ群でより高頻度に発現したものの、より重度な有害事象（モメロチニブ群、ダナゾール群の順）〔重篤な有害事象（34.6%、40.0%）、グレード 3 以上の有害事象（53.8%、64.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（17.7%、23.1%）〕の発現割合はダナゾール群と比べて低い発現割合を示した。一方、MOMENTUM 試験は COVID-19 パンデミックの中で実施され、無作為化期に報告された COVID-19 関連事象（モメロチニブ群 13 例、ダナゾール群 1 例）、死亡に至った COVID-19 関連事象（モメロチニブ群 6 例、ダナゾール群 0 例）に投与群間で差が認められたことから、モメロチニブ投与に伴う COVID-19 への感染リスクの増大が示唆された。COVID-19 感染に伴う死亡例はモメロチニブ群にのみ認められたものの、因果関係はいずれも否定された。これらの感染はワクチンが普及する前に発現した事象であり、死亡例はいずれもワクチンを接種していなかった。ワクチン及び治療薬が普及した現在では、COVID-19 への感染リスクは軽減可能と考えられた。

MOMENTUM 試験と同様に、中間リスク又は高リスクで JAK 阻害剤（ルキシソリチニブ）治療歴を有する MF 患者を対象とした SIMPLIFY-2 試験では、モメロチニブ群は BAT 群（Best Available Therapy：医師判断による利用可能な最良の治療法）と比べて有害事象全般（すべての有害事象、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等）で高い発現割合を示した。この理由として、BAT 群にはルキシソリチニブを投与された被験者が大部分（88.5%）を占め、血液学的有害事象等の副作用を軽減する目的で低用量のルキシソリチニブが投与されていたこと、BAT 群は医師の判断により無治療を含む任意の治療変更が許容されていたことに起因すると考えられた。

これらの臨床試験で見られた死亡の理由は、急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化を含む MF の進行、感染症、血栓塞栓性イベント等、MF 患者における主な死因と一致していた。

- 日本人の MF 患者におけるモメロチニブの有効性及び安全性

MF 患者を対象とした臨床試験のうち、日本人患者はピボタル第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験のみに組み入れられた（モメロチニブ群 6 例及びルキシソリチニブ群 9 例の計 15 例）。日本人 MF 患者におけるモメロチニブの有効性及び安全性について以下に考察する。

本邦での SIMPLIFY-1 試験開始に先立ち実施した第 I 相試験（GS-US-352-0108 試験）では、モメロチニブ（200 mg 錠）を単回経口投与した時の日本人及び白人健康成人での PK を比較した。その結果、モメロチニブ及び主要代謝物である M21 の PK は白人と比較して日本人で高い傾向が認められたものの、臨床的に重要な違いではないと判断された。その他、内因性及び外因性要因について、MF の診断及び治療体系並びにモメロチニブの PK、PD 及び曝露-反応関係等に明確な国内外差は認められなかった。

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団では、被験者数が限られているものの全体集団と同様に日本人集団での有効性（MF に伴う脾腫の縮小、臨床症状及び貧血の改善）が示された。モメロチニブ群では無作為化期で全体集団と同程度の高い用量強度が維持され、すべての被験者が無作為化期を完了した。無作為化期の完了後はすべての被験者がモメロチニブ投与の非盲検期に移行した。無作為化期及び非盲検期含む計 15 例において、安全性に明確な国内外差は示されず、無作為化期のモメロチニブ群ではグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止又は減量が必要であった有害事象は認められず、非盲検期の安全性プロファイルは全体集団と同様の傾向を示した。

ピボタル第 III 相試験の MOMENTUM 試験に日本人患者が組み入れられていなかったことから、MF 治療に関する内因性及び外因性の要因に明確な国内外差は認められないことを踏まえ、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験で日本人を除くアジア集団（韓国、台湾、シンガポール）の結果についても検討した。SIMPLIFY-1 試験では、日本人を除くアジア人集団において、全体集団及び日本人集団と同様にモメロチニブの有効性が示された。MOMENTUM 試験では、全体集団と同様、アジア人集団でもダナゾールに対するモメロチニブの有効性が示された。MF の病態には、JAK-STAT 経路の恒常的な活性化が深く関わっていると考えられ、生物学及び薬理学的な観点においても、JAK 阻害剤であるモメロチニブが、対象集団の違いによる影響を受けることなく有効性を示すことは妥当であると考えられた。実際、この 2 試験での有効性の結果から、モメロチニブの一貫した治療効果が確認された。したがって、MOMENTUM 試験の対象集団において日本人患者でのモメロチニブの有効性を検討した試験成績は得られていないものの、SIMPLIFY-1 試験での日本人集団の結果を含む上記の検討結果を考慮すると、日本人の当該患者集団に対するモメロチニブの臨床的有用性は全体集団と同様に期待できると考えられた。

以上より、本承認申請における効能・効果を「骨髄線維症」と設定した。

1.8.2.3. 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

1. 効能又は効果の主な設定根拠となったピボタル第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の対象患者を以下の表に示す。適応患者の選択にあたっては、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、これらの臨床成績の内容を熟知し、モメロチニブの有効性及び安全性を十分理解する必要があることから、注意喚起として設定した。

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の対象患者

SIMPLIFY-1 試験	MOMENTUM 試験
<ul style="list-style-type: none"> • 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断） • IPSS リスク分類の高リスク、中間-2 リスクの患者又は中間-1 リスクで症候性の脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン濃度 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 • 同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者 • 左肋骨縁下に触知可能な 5 cm 以上の脾腫を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> • 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断） • DIPSS 又は DIPSS-plus リスク分類の高リスク、中間-2 リスク、又は中間-1 リスクの患者 • 同種幹細胞移植を予定していない患者 • 左肋骨縁下に触知可能な 5 cm 以上の脾腫又は画像検査で体積が 450 cm³ 以上の脾腫を有する患者 • MFSAF v4.0 で総症状スコアが 10 以上の臨床症候を有する患者 • ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満の貧血を有する患者

WHO: World Health Organization、IWG-MRT: International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment、IPSS: International Prognostic Scoring System、DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System、MFSAF; Myelofibrosis Symptom Assessment Form

2. ピボタル第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では、いずれも骨髄生検等の病理組織学的検査を必要とする WHO 分類（PMF）又は IWG-MRT の基準（Post PV-MF／Post ET-MF）に基づき MF と診断された患者を対象とした。モメロチニブの使用に際しては、骨髄生検等の病理組織学的検査により骨髄の線維化を確認し、MF と診断する必要があることから、注意喚起として設定した。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠**1.8.3.1. 用法・用量****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。

用法及び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。[9.3.1、16.6.2 参照]
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

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

本邦の承認申請における推奨用法・用量は、以下に示す海外における推奨用法・用量の設定根拠に加え、健康成人を対象とした第 I 相試験（GS-US-352-0108 試験）から得られた PK、母集団薬物動態（PPK）解析、曝露-反応解析、並びに第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験）の日本人集団の成績に基づき設定し、第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）のアジア人集団（韓国、台湾、シンガポール）の成績も合わせて評価した。

1.8.3.2.1. 海外における推奨用法・用量の設定根拠

PMF 又は Post PV/ET-MF 患者を対象とした第 I/II 相試験（CCL09101 試験）において、主に 1 日 1 回投与（QD）の用法におけるモメロチニブ（初期製剤のカプセル剤）の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価した。用量漸増期でモメロチニブ 100～400 mg QD 及び 150 mg BID の安全性及び忍容性を検討した結果、400 mg QD で 6 例中 2 例に用量制限毒性

（DLT）が発現し、最大耐量は 300 mg QD と判断された。用量確認期で 150 mg QD、300 mg QD 及び 150 mg BID の症例数を追加し、主に IWG-MRT 基準に基づいて MF に対する有効性を評価した。IWG-MRT 基準に基づく総合効果判定で臨床的改善（ヘモグロビン値の増加／輸血状況の改善、脾腫の縮小、血小板数の増加又は好中球絶対数の増加）が認められた被験者の割合は、150 mg QD、300 mg QD、150 mg BID の順（以下同順）に 44.2%、57.6%、54.8%であり、300 mg QD と 150 mg BID の有効性は同程度であった。IWG-MRT 基準に基づく脾腫の改善割合は 3 群間で同程度であった（31.3%、32.7%、32.4%）。ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち輸血非依存になった割合は 150 mg BID（53.3%）よりも 300 mg QD（66.7%）で高く、貧血の改善割合も同様の傾向であった（150 mg BID：31.0%、300 mg QD：47.6%）。安全性について、300 mg QD で発現した有害事象の発現割合、重症度及び重篤度は、低用量（150 mg QD）を含むその他の用量と同程度であった。以上より、ベネフィット・リスクプロファイルを考慮し、カプセル剤の臨床推奨用量を 300 mg QD に決定した。

CCL09101 試験と同様の対象患者及び試験デザインで実施した第 I/II 相試験（YM387-II-02 試験）では、モメロチニブ（CCL09101 試験と同じカプセル剤）の 200 mg BID 及び 250 mg BID の安全性、忍容性、モメロチニブの PK 及び有効性を評価した。その結果、250 mg BID は DLT を発現しなかったものの、7 例全例で減量又は休薬が必要であり、200 mg BID の方が良好な安全性プロファイルを有すると考えられた。症例数を追加して 200 mg BID の有効性を総合的に評価した結果、CCL09101 試験で確認された 300 mg QD の有効性（IWG-MRT 基準に基づく総合効果判定での臨床的改善等）と同程度であった。安全性について、200 mg BID では、300 mg QD と比較して有害事象による減量及び治験を中止した被験者が多かった。以上より、CCL09101 試験で決定したモメロチニブ（カプセル剤）の臨床推奨用量 300 mg QD のベネフィット・リスクプロファイルが支持され、以降の開発は QD の用法で行われた。

その後、健康成人を対象に、カプセル剤と第 III 相試験で用いる予定の錠剤の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした第 I 相試験（GS-US-352-0102 試験）を実施した。その結果、300 mg カプセル剤と 200 mg 錠剤は同程度の曝露量（AUC 及び Cmax）であることが確認され、以降の開発は 200 mg 錠剤が使用された。

輸血依存の PMF 又は Post PV/ET-MF 患者を対象とした第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験（GS-US-352-1672 試験）では、選択された 200 mg QD（錠剤）の用法・用量におけるモメロチニブの有効性及び PK/PD を評価した。本試験で主にバイオマーカーを用いたモメロチニブによる貧血改善効果を検討した結果、貧血を有する MF 患者での輸血依存の減少が確認された。

更に、PMF 又は Post PV/ET-MF 患者を対象とした 2 つのピボタル第 III 相試験（JAK 阻害剤治療歴のない患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験、及び JAK 阻害剤治療歴を有する患者を対象とした MOMENTUM 試験）において、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらずモメロチニブ 200 mg QD（錠剤）による脾腫、全身症状、貧血の改善効果及び生存期間の延長の可能性が示され、対照薬のルキソリチニブ及びダナゾールと比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。また、SIMPLIFY-2 試験を含めた 3 つの第 III 相試験及び拡

大アクセス試験の SRA-MMB-4365 試験（XAP 試験）を用いて、24 週間の無作為化期及び長期投与時のモメロチニブ 200 mg QD（錠剤）の安全性を評価した結果、MF の病期が初期から後期段階の様々な治療歴を有する患者に対して、高い用量強度を維持しながら許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

PPK モデルを用いた探索的な曝露-反応解析を行い、3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験）のデータから、1 日当たりのモメロチニブの曝露量と、24 週時の主要な有効性評価項目及び安全性の関係を評価した。有効性では、曝露量と TSS に関連は認められなかったが、曝露量と脾臓容積の縮小との間に関連が認められた。しかしながら、曝露量と脾臓容積の縮小の関係は被験者毎にばらつきが大きかった。安全性では、1 日当たりの曝露量が高いほどグレード 3 以上の血小板減少症及び末梢性ニューロパチーの発現割合に高い傾向が認められたことを除き、安全性と曝露量に関連は認められなかった。モメロチニブの曝露量とグレード 3 以上の血小板減少症及び末梢性ニューロパチーの発現の関連については、統計学的有意となったものの、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

以上の結果から、モメロチニブ 200 mg 錠 1 日 1 回投与を MF 患者に対する臨床推奨用法・用量と設定した。用量調節は、第 III 相試験で設定したモメロチニブ投与開始後の血小板数減少、好中球減少又はグレード 3 以上の非血液学的毒性の発現に応じた用量調節規定に基づき、患者の状態により投与量を適宜減量することとした。

1.8.3.2.2. 日本人 MF 患者での用法・用量に関する考察

日本人 MF 患者における用法・用量は、健康成人を対象とした第 I 相試験（GS-US-352-0108 試験）から得られた PK、PPK 解析、曝露-反応解析、並びに第 III 相試験（日本人 MF 患者を含む SIMPLIFY-1 試験、及び MOMENTUM 試験）の有効性及び安全性の結果等に基づき設定した。

日本人及び白人の健康成人を対象にモメロチニブ 200 mg 錠単回投与時の PK 及び安全性を評価した GS-US-352-0108 試験では、日本人の曝露量が白人よりも高い傾向が認められたものの、曝露量は大きく重複し、MF 患者における全体的な曝露-反応関係を踏まえると、臨床的に重要な差ではないと判断された。内因性及び外因性要因について、MF の診断及び治療体系に明確な国内外差〔日本、東アジア（台湾、韓国、シンガポール）、北米及び欧州〕はなく、PPK 解析では民族が共変量として特定されず、曝露-反応解析では日本人と外国人で結果が類似していたこと、SIMPLIFY-1 試験で日本人患者と外国人患者の血漿中トラフ値が大きく重複し明確な違いが認められなかったこと、GS-US-352-0108 試験で日本人と白人の健康成人の曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられたことから、民族的要因がモメロチニブの PK 及び臨床効果に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

2 つのピボタル第 III 相試験について、SIMPLIFY-1 試験の日本人集団の検討に加え、MOMENTUM 試験に日本人患者が組み入れられていなかったことから、MF 治療に関する内因性及び外因性の要因に明確な国内外差は認められないことを踏まえ、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験で日本人を除くアジア集団（韓国、台湾、シンガポール）の結果についても検討した。

2つのピボタル第III相試験〔SIMPLIFY-1試験（日本人集団及びアジア人集団を含む）及びMOMENTUM試験（アジア人集団を含む）〕の結果について、SIMPLIFY-1試験の日本人集団（モメロチニブ群：6例、ルキシロチニブ群：9例）では、全体集団と同様に日本人集団での有効性が示され、安全性に明確な国内外差は認められなかった。日本人を除くアジア人集団〔韓国、台湾、シンガポール（モメロチニブ群：11例、ルキシロチニブ群：9例）〕でも、全体集団及び日本人集団と同様にモメロチニブの有効性が示された。MOMENTUM試験では、日本人患者は組み入れられていないものの、全体集団と同様、アジア人集団（モメロチニブ群：11例、ダナゾール群：6例）でもモメロチニブの有効性が示された。

以上より、MF患者の全体集団から設定した用量を日本人に適用することは妥当であり、海外と同様に本邦での臨床推奨用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3. 用法・用量に関連する注意の設定根拠

1. 本邦及び海外で実施された臨床試験では他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検討しておらず、有効性及び安全性は確立していないことから注意喚起が必要と考え設定した。
2. 肝機能障害患者を対象としたGS-US-352-1153試験において、モメロチニブのPK及び安全性に対する肝機能障害の影響を評価した。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）にモメロチニブ200 mg錠を単回投与した際、健康成人と比較してモメロチニブのC_{max}は13%増加し、AUCは97%増加した。M21（主要代謝物）のC_{max}は76%減少し、AUCは48%減少した。モメロチニブの曝露量の増加及びM21の曝露量の減少の程度を考慮すると、重度の肝機能障害患者では開始用量を200 mg QDから150 mg QDに減量することが推奨されるため、注意喚起として設定した。
3. JAK阻害剤であるモメロチニブは骨髄抑制作用を有することから、その薬理学的作用機序に起因する血球減少、特に血小板減少が一般的なリスクとして挙げられる。MF患者を対象とした第III相試験では、血小板減少、好中球減少及びグレード3以上の非血液毒性に基づくモメロチニブの減量、休薬又は投与中止の基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、これらの試験で設定した用量調節又は投与中止の方法に準じて、注意喚起として設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）、骨髄線維症を効能又は効果として有する他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（ルキシソリチニブリン酸塩）の電子化された添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血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。</p> <p>1.2 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。[8.2、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]</p>	<p>1.1 抗悪性腫瘍剤により治療する際の一般的な注意喚起として設定した。</p> <p>1.2 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない重篤な感染症が複数例で認められたこと、また死亡に至った症例が報告されていることから、注意喚起を促すため設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>2. 医薬品の一般的注意事項として記載した。</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。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。[17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。</p>	<p>5.1、5.2 適応患者の選択にあたっては、主要な第 III 相試験である GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験及び SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験の対象患者及び臨床成績を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解する必要があることから設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
7. 用法及び用量に関連する注意			
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。			7.1 本邦及び海外で実施された臨床試験では他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検討しておらず、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
7.2 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。[9.3.1、16.6.2 参照]			7.2 肝機能障害患者を対象とした GS-US-352-1153 試験の成績に基づき設定した。
7.3 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。			7.3 第 III 相試験における用量調節、休薬又は投与中止の基準に従うことにより忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記基準に準じて設定した。
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			

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.2 参照]</p> <p>8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は増悪することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]</p> <p>8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]</p> <p>8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.3 参照]</p>	<p>8.1 本剤の JAK 阻害作用に起因する血球減少があらわれることがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p> <p>8.2 本剤の JAK 阻害作用による免疫応答に対する抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現もしくは悪化するおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p> <p>8.3 本剤の臨床試験において帯状疱疹の発現が認められていることから、注意喚起を促すため設定した。</p> <p>8.4 本剤投与による肝機能障害があらわれることがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）</p> <p>結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]</p>	<p>9.1.1 本剤の JAK 阻害作用による免疫応答に対する抑制作用により、左記の患者において結核を活動化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者</p> <p>免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。活動性の感染症を合併している患者は臨床試験では除外されている。〔1.2、8.2、8.3、11.1.1 参照〕</p>	<p>9.1.2 本剤の JAK 阻害作用による免疫応答に対する抑制作用により、左記の患者では病態を悪化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p>
<p>9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体若しくは HBs 抗体陽性の患者</p> <p>B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。急性 B 型肝炎患者又は B 型肝炎ウイルスキャリアの患者は臨床試験では除外されている。〔1.2、8.2、11.1.1 参照〕</p>	<p>9.1.3 本剤の JAK 阻害作用による免疫応答に対する抑制作用により、左記の患者において B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）患者</p> <p>本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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こと。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床曝露量（AUC）の約 23 倍（ラット）及び約 1.2 倍（ウサギ）の投与で、流産、胚死亡、胎児体重減少、骨変異、骨化遅延等が認められた。また、他の JAK 阻害剤の動物実験において催奇形性が報告されている。[9.4 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において、妊娠期間から授乳終了までの経口投与により、臨床曝露量（AUC）の 4.2 倍の生後 10 日目における母動物の曝露量の投与で、出生児の生存率減少、体重減少等が認められた。</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>9.3.1 肝機能障害患者を対象とした GS-US-352-1153 試験の成績に基づき設定した。左記の患者において本剤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ことから、注意喚起を促すため設定した。</p> <p>9.4～9.6 非臨床試験で生殖発生毒性が認められたことから、注意喚起を促すため設定した。また、参考情報として本剤の動物試験の結果を記載した。</p> <p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
10. 相互作用			10. 非臨床試験の成績に基づき、本剤の代謝に係る酵素を記載した。
本剤は主に CYP3A4 により代謝される。また、本剤は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3 の基質であり、乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害作用を示す。			
10.2 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
OATP1B1/1B3 阻害剤 シクロスポリン ロピナビル・リトナビル等 [16.7.1 参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の OATP1B1/1B3 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤等の CYP3A 誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチンカルシウム サラゾスルファピリジン等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
			10.2 本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき、OATP1B1/1B3 阻害剤と本剤との併用投与により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
			本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき、強い CYP3A 誘導剤と本剤との併用投与により、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから設定した。
			本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき、プロトンポンプ阻害薬と本剤との併用投与により、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから設定した。
			本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき、BCRP の基質となる薬剤と本剤との併用投与により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																																												
<div>11. 副作用</div> <div>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</div> <div>11.1 重大な副作用</div> <div>11.1.1 感染症（2.3%）</div> <div>重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3 参照]</div> <div>11.1.2 骨髄抑制</div> <div>血小板減少症（18.3%）、貧血（5.8%）、好中球減少症（4.7%）等があらわれることがある。[8.1 参照]</div> <div>11.1.3 肝機能障害（6.4%）</div> <div>[8.4 参照]</div> <div>11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）</div> <div>11.2 その他の副作用</div> <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>ビタミン B1 欠乏</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー</td><td>失神</td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td>回転性めまい</td><td></td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>霧視</td><td></td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧、潮紅</td><td>血腫</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>下痢、腹痛、嘔吐、便秘</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>四肢痛、関節痛</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、無力症</td><td>発熱</td></tr><tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td></td><td>挫傷</td></tr></table>		10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	代謝および栄養障害		ビタミン B1 欠乏		神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー	失神	耳および迷路障害		回転性めまい		眼障害		霧視		血管障害		低血圧、潮紅	血腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽		胃腸障害	悪心	下痢、腹痛、嘔吐、便秘		筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛		一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症	発熱	傷害、中毒および処置合併症			挫傷	<div>11. 第 III 相試験 GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験及び SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験の結果に基づき CCDS を参考に設定した。副作用発現頻度は、上記の第 III 相試験の無作為化期における各副作用の発現割合に基づき記載した。</div>
	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満																																										
代謝および栄養障害		ビタミン B1 欠乏																																											
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー	失神																																										
耳および迷路障害		回転性めまい																																											
眼障害		霧視																																											
血管障害		低血圧、潮紅	血腫																																										
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽																																											
胃腸障害	悪心	下痢、腹痛、嘔吐、便秘																																											
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛																																											
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症	発熱																																										
傷害、中毒および処置合併症			挫傷																																										

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。</p> <p>14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。</p>	<p>14. 吸湿を避けるための注意事項として設定した。</p>
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 臨床試験において、深部静脈血栓症、肺塞栓症、門脈血栓症、脾静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症が認められた。</p> <p>15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91, 1.94）及び 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも臨床試験において心血管系事象、悪性腫瘍の発現が認められている。</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 イヌの反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）の 2.9 倍の投与で後囊下白内障の発生頻度の増加が認められた。</p> <p>15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、臨床最大曝露量（Cmax）の 42 倍の投与で末梢神経伝達障害が認められた。</p> <p>15.2.3 ラットのがん原性試験において、臨床曝露量（AUC）の 38 倍の投与で精巣間細胞（ライディッヒ細胞）腺腫の増加が認められた。</p> <p>15.2.4 ラットにおいて、雄で臨床曝露量（AUC）の約 43 倍の投与で、受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められた。</p>	<p>15.1.1 臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>15.1.2 心血管系事象及び悪性腫瘍のリスクについて、他の JAK 阻害剤の臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>15.2 非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成 29 年 5 月 9 日付薬生薬審発 0509 第 4 号により通知された。

JAN（日本名）：モメロチニブ塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Momelotinib Hydrochloride Hydrate

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 69（WHO Drug Information, Vol.27, No.1, 2013）に momelotinib として収載されている。

薬生薬審発 0509 第 4 号
平成 29 年 5 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

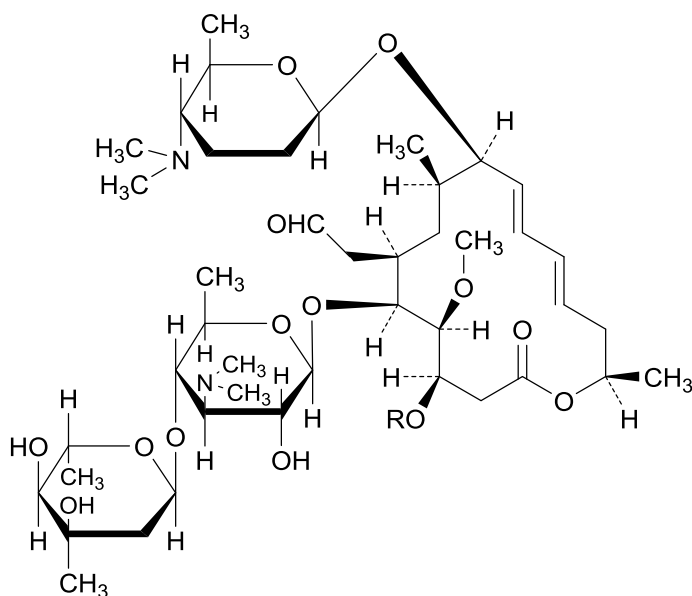
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 28-1-B8

JAN (日本名) : スピラマイシン

JAN (英名) : Spiramycin



スピラマイシンI : R = H

スピラマイシンII : R =

スピラマイシンIII : R =

スピラマイシン I : $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$

スピラマイシン II : $C_{45}H_{76}N_2O_{15}$

スピラマイシン III : $C_{46}H_{78}N_2O_{15}$

(スピラマイシン I)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradideoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシンⅡ)

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-3-アセトキシ-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-4-メトキシ-8-メチルヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-3-Acetoxy-5-[2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methylhexadeca-10,12-dien-15-olide

(スピラマイシンⅢ)

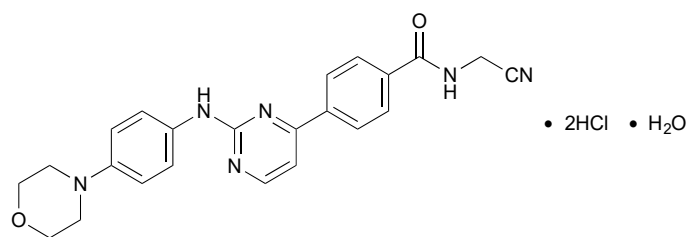
(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-ribo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジデオキシ-3-ジメチルアミノ- β -*D*-グルコピラノシルオキシ]-9-(2,3,4,6-テトラデオキシ-4-ジメチルアミノ- β -*D*-erythro-ヘキソピラノシルオキシ)-6-ホルミルメチル-4-メトキシ-8-メチル-3-プロパノイルオキシヘキサデカ-10,12-ジエン-15-オリド

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*)-5-[2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3,6-dideoxy-3-dimethylamino- β -*D*-glucopyranosyloxy]-9-(2,3,4,6-tetradeoxy-4-dimethylamino- β -*D*-erythro-hexopyranosyloxy)-6-formylmethyl-4-methoxy-8-methyl-3-propanoyloxyhexadeca-10,12-dien-15-olide

登録番号 28-4-B3

JAN（日本名）：モメロチニブ塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Momelotinib Hydrochloride Hydrate



C₂₃H₂₂N₆O₂•2HCl•H₂O

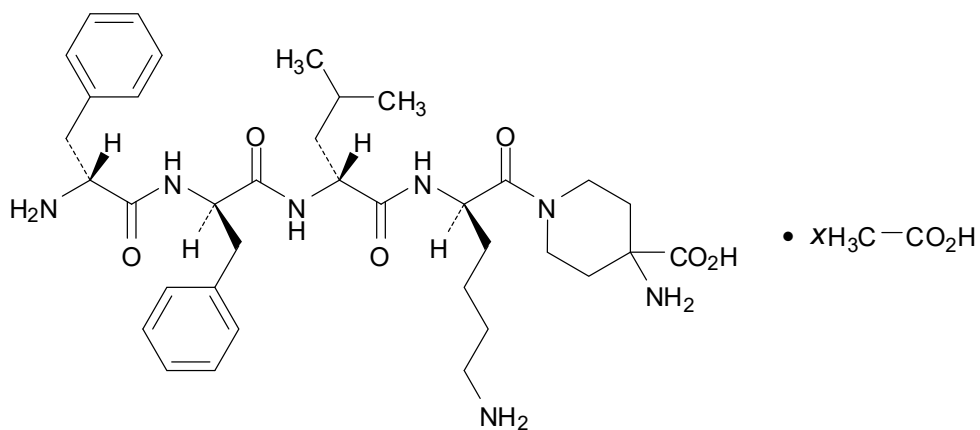
N-(シアノメチル)-4-{2-[4-(モルホリン-4-イル)アニリノ]ピリミジン-4-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

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

登録番号 28-4-B5

JAN（日本名）：ジフェリケファリン酢酸塩

JAN（英 名）：Difelikefalin Acetate



$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot \text{x}\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

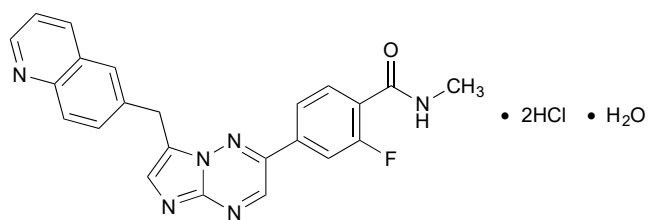
4-アミノ-1-(D-フェニルアラニル-D-フェニルアラニル-D-ロイシル-D-リシル)ピペリジン-4-カルボン酸 酢酸塩

4-Amino-1-(D-phenylalanyl-D-phenylalanyl-D-leucyl-D-lysyl)piperidine-4-carboxylic acid acetate

登録番号 28-4-B6

JAN（日本名）：カプマチニブ塩酸塩水和物

JAN（英 名）：Capmatinib Hydrochloride Hydrate



C₂₃H₁₇FN₆O•2HCl•H₂O

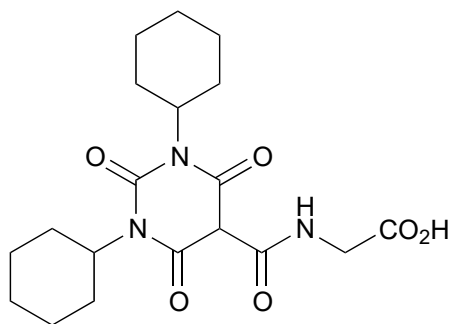
2-フルオロ-*N*-メチル-4-{7-[(キノリン-6-イル)メチル]イミダゾ[1,2-*b*][1,2,4]トリアジン-2-イル}
ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

2-Fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)methyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl} benzamide
dihydrochloride monohydrate

登録番号 28-4-B7

JAN（日本名）：ダプロデュスタット

JAN（英 名）：Daprodustat



$C_{19}H_{27}N_3O_6$

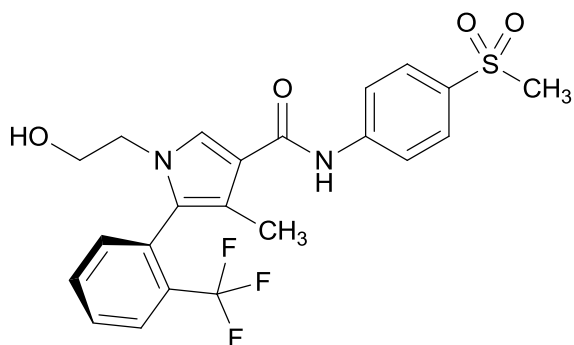
N-[(1,3-ジシクロヘキシルヘキサヒドロ-2,4,6-トリオキソピリミジン-5-イル)カルボニル]グリシン

N-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxopyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

登録番号 28-4-B8

JAN（日本名）：エサキセレノン

JAN（英 名）：Esaxerenone



C₂₂H₂₁F₃N₂O₄S

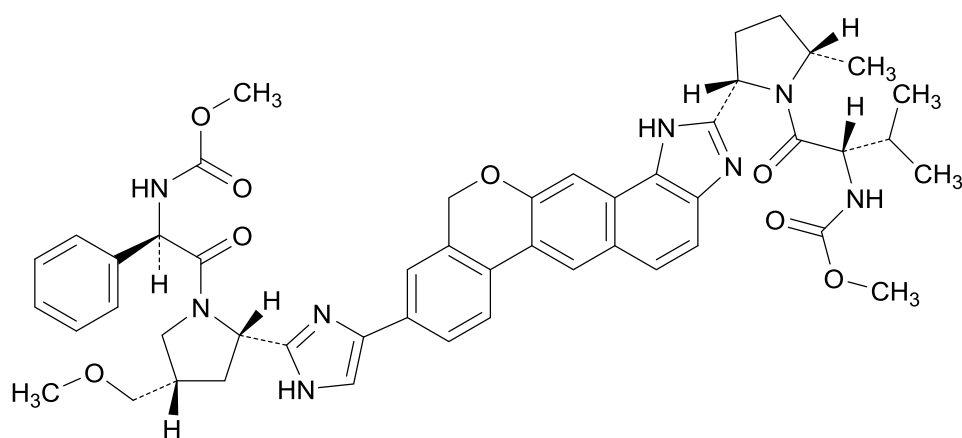
(5*P*)-1-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-[4-(メタンスルホニル)フェニル]-4-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1*H*-ピロール-3-カルボキサミド

(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

登録番号 28-5-B1

JAN（日本名）：ベルパタスビル

JAN（英名）：Velpatasvir



C₄₉H₅₄N₈O₈

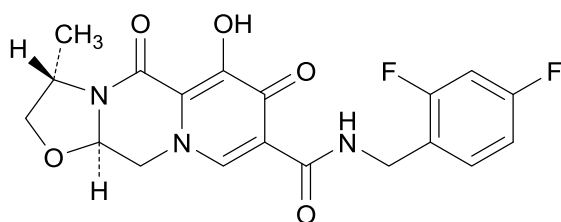
{(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-イル}-1,11-ジヒドロ[2]ベンゾピラノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

Methyl {(2*S*)-1-[(2*S*,5*S*)-2-(9-{2-[(2*S*,4*S*)-1-{(2*R*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl}-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

登録番号 28-5-B2

JAN（日本名）：カボテグラビル

JAN（英 名）：Cabotegravir



C₁₉H₁₇F₂N₃O₅

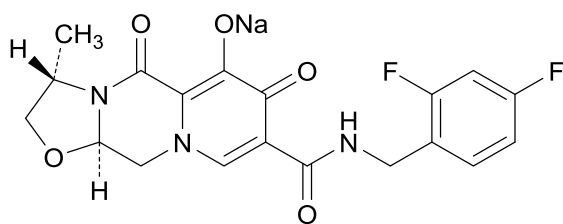
(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-6-ヒドロキシ-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-8-カルボキサミド

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

登録番号 28-5-B3

JAN（日本名）：カボテグラビルナトリウム

JAN（英 名）：Cabotegravir Sodium



C₁₉H₁₆F₂N₃NaO₅

(3*S*,11*aR*)-8-{[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]カルバモイル}-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-6-オラートナトリウム

Monosodium (3*S*,11*aR*)-8-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-6-olate

登録番号 28-5-B4

JAN（日本名）：ネシツムマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Necitumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスフィルド結合

L 鎖

```
EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
      |
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG
      |
GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN RGEK
```

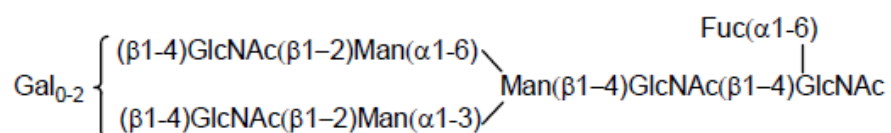
H 鎖

```
QVQLQESGPG LVKPSQTLST TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI
      |
GYIYYSGSTD YNPSLKSRVT MSVDTSKNQF SLKVNSTVTA DTAVYYCARV
      |
SIFGVGTFDY WGQGTLLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
      |
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
      |
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
      |
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
      |
NSTYRVSVSL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
      |
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFIYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
      |
VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
```

K

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₃₆H₉₉₅₂N₁₇₀₀O₂₀₂₀S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₉₉H₃₃₉₉N₅₇₅O₆₇₈S₁₅

L 鎖 C₁₀₁₉H₁₅₈₁N₂₇₅O₃₃₂S₆

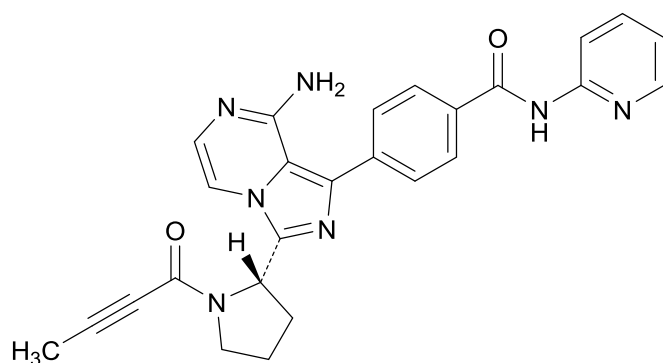
ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。
ネシツムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。ネシツムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

Necitumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor. Necitumumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Necitumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 28-5-B5

JAN（日本名）：アカラブルチニブ

JAN（英 名）：Acalabrutinib



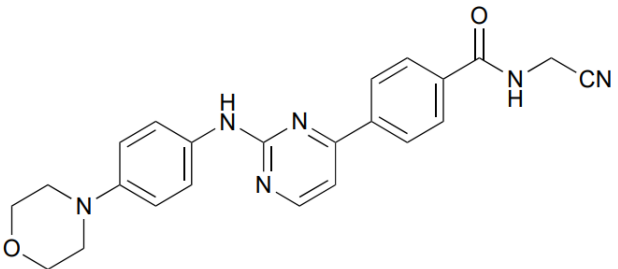
C₂₆H₂₃N₇O₂

4-{8-アミノ-3-[(2*S*)-1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-2-イル]イミダゾ[1,5-*a*]ピラジン-1-イル}-*N*-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

4-{8-Amino-3-[(2*S*)-1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl]imidazo[1,5-*a*]pyrazin-1-yl}-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（別名：モメロチニブ）、その塩類及びその製剤						
構造式	<div></div> <div>• 2HCl • H₂O</div>						
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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：モメロチニブ塩酸塩水和物 製剤： オムジャラ錠 100 mg（1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 121.94 mg（モメロチニブとして 100 mg）含有） オムジャラ錠 150 mg（1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 182.91 mg（モメロチニブとして 150 mg）含有） オムジャラ錠 200 mg（1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 243.88 mg（モメロチニブとして 200 mg）含有）						
毒性	単回投与						
	動物種（系統）	被験物質	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）		
	マウス（C57BL6）	遊離塩基	経口	5, 10, 15, 20 BID	>20 BID		
	マウス（BALB/c）	遊離塩基	経口	20, 30, 40, 50 BID	>50 BID		
	ラット（SD）	遊離塩基	経口	20, 40, 60 BID	> 60 BID		
			静脈内	7.5, 15, 30, 60 BID	> 60 BID		
	ラット（SD）	二硫酸塩	経口	50, 250, 500, 750	750		
	イヌ（ビーグル犬）	二硫酸塩	経口	15, 45, 90, 150, 250, 500, 1000	> 1000		
	反復投与						
	動物種	被験物質	投与経路	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット（SD）	二硫酸塩	経口	4 週間	25, 50, 125	推定できず（対照群でも媒体の低 pH に起因すると思われる重篤な所見がみられたため）	0(対照群): 死亡(媒体に関連), 一般状態変化(円背位, 四肢の冷感, 立毛, 喘鳴, 歩行異常), 体重減少, 胃・十二指腸: 潰瘍・炎症・壊死, 腎臓: 尿細管拡張・壊死, 肝臓: 細胞分裂亢進・細胞変化 ≥25: 白血球・好中球・リンパ球・単球・好酸球・好

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

							塩基球の低値, 骨髓・脾臓: 細胞密度低下, 胸腺・リン パ節: リンパ球枯渇 125: 死亡, 一般状態変化(対 照群と同様の所見), 体重減 少, 体重増加抑制, 不整性周 期, 脾臓: リンパ球枯渇, 精 巣: 変性(精細管上皮変性, 精巣上体の精子数減少)
	ラット (SD)	二塩酸塩	経口	4 週間	10, 30, 100	推定できず	≥ 10: 腎臓: 近位尿細管上皮 の空胞化, 子宮: 頸部の上皮 変性, 精巣: 変性, 精巣上体: 管腔内の細胞残屑 ≥ 30: 消化管: 出血, 卵巣: 嚢胞増加, 骨髓: 脂肪組織増 加 100: 赤血球数・ヘモグロビ ン・ヘマトクリットの低値, 白血球パラメータの低値, 心臓: 心基部の出血, 肝臓: 単核球浸潤の発現頻度減少, 骨髓: 異形成・リンパ球枯 渇
	ラット (SD)	二塩酸塩	経口	13 週 間	4.3, 17, 68	17	≥ 4.3: 脾臓重量の低値, 腸 間膜リンパ節: 赤血球増加/ 食欲, リンパ球・好塩基球 数の低値 ≥ 17: 体重増加抑制, 摂餌量 の低値, 胸腺重量の低値, 好 酸球数の低値 68: 流涎, 体重の低値, 赤血 球数の低値, 精巣・精巣上 体重量の低値, 脾臓・胸腺: リンパ球枯渇, 精巣: 胚上皮 の変性/萎縮, 精巣上体: 精 子数減少・生殖細胞残屑
	ラット (SD)	二塩酸塩	経口	26 週 間	5, 15, 50	5	≥ 5: 白血球・リンパ球・好 酸球・好塩基球数の低値, 脾臓・リンパ節・胸腺・腸 管関連リンパ組織: リンパ 球枯渇, 骨髓: 細胞密度低 下, ≥ 15: 腎臓: 尿細管変性/再 生 50: 死亡, 流涎, 口周囲の赤 色物質, 体重増加抑制, 摂餌 量の低値, 尾神経・指神経 伝導速度の遅延, 赤血球・ ヘモグロビン・ヘマトクリ ットの低値, 網状赤血球・ 平均赤血球容積の高値, 総 ビリルビンの高値, 肝臓・腎 臓・脾臓: 色素沈着, 下顎・ 腸間膜リンパ節: 赤血球増 加/赤血球食欲, 精巣: 変性/ 萎縮, 精巣上体: 精子数減少 /生殖細胞残屑
	イヌ (ビーグ ル犬)	二塩酸塩	経口	4 週間	5, 30, 100	30	≥ 5: 胸腺: 萎縮 ≥ 30: 触診可能な心拍, 異常 歩行, 嗜眠, 胆嚢: 上皮肥大, 肝臓: 細胞質希薄化, 骨髓: 細胞密度低下 100: 食欲不振, 消瘦, 活動

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

							低下、頬周囲からの出血、体重減少、死亡(安楽死)、軟便/液状便、嘔吐、流涎、胸腺・脾臓重量の低値、リンパ節：リンパ球枯渇
	イヌ (ビーグル犬)	二塩酸塩	経口	13 週間	8.5, 17, 51 QD	51 QD	≥8.5 QD: 吐物、皮膚冷感/温感 ≥17 QD: 心拍数増加 51 QD: 体重の低値、摂餌量の低値
					8.5 BID	8.5 BID	8.5 BID: 消瘦
	イヌ (ビーグル犬)	二塩酸塩	経口	39 週間	10, 20, 50	20	≥10: 嘔吐、流涎、軟便/水様便、体重増加抑制、赤血球量の低値 ≥20: ALT の高値、肝臓重量の高値 50: 死亡(安楽死)、体重減少、白内障、赤血球分布幅の増加、リンの低値、腎臓: 尿管上皮細胞空胞化、骨髓: 細胞密度低下、精巣: 精子細胞/精母細胞の変性、精巣上体: 生殖細胞残屑
副作用	<p>国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1 試験）：本剤投与群（無作為化期[24 週間]） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：138/214 例=64.5% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：血小板減少症 34 例 頭痛 26 例 浮動性めまい 24 例 悪心 23 例 貧血 18 例 等</p> <p>海外第Ⅲ相試験（MOMENTUM 試験）：本剤投与群（無作為化期[24 週間]） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：75/130 例=57.7% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：血小板減少症 23 例 下痢 16 例 悪心 12 例 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例 錯感覚 6 例 等</p>						
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入						

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1	General Information	2013年～2023年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.S.2	Manufacture					
3.2.S.3	Characterisation					
3.2.S.4.1	Control of Drug Substance - Specification					
3.2.S.4.2	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
3.2.S.4.3	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
3.2.S.4.4	Control of Drug Substance - Batch Analyses		GlaxoSmithKline			
3.2.S.4.5	Control of Drug Substance - Justification of Specification		GlaxoSmithKline			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials					
3.2.S.6	Container Closure System					
3.2.S.7.1	Stability - Stability Summary and Conclusions		GlaxoSmithKline			
3.2.S.7.2	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
3.2.S.7.3	Stability - Stability Data (Primary)					
3.2.S.7.3	Stability - Stability Data (Forced degradation)		参考			
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product		GlaxoSmithKline			
3.2.P.2	Pharmaceutical Development					
3.2.P.3	Manufacture					
3.2.P.4	Control of Excipients					
3.2.P.5.1	Control of Drug Product - Specification(s)					
3.2.P.5.2	Control of Drug Product - Analytical Procedures					
3.2.P.5.3	Control of Drug Product - Validation of Analytical Procedures					

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.5.4	Control of Drug Product - Batch Analyses		GlaxoSmithKline [REDACTED]		評価
3.2.P.5.5	Control of Drug Product - Characterisation of Impurities		GlaxoSmithKline		
3.2.P.5.6	Control of Drug Product - Justification of Specification(s)				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials				
3.2.P.7	Container Closure System				
3.2.P.8.1	Stability - Stability Summary and Conclusion	2019年～継続中	GlaxoSmithKline [REDACTED]		
3.2.P.8.2	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment				
3.2.P.8.3	Stability - Stability Data (Primary)				
3.2.P.8.3	Stability - Stability Data (Forced degradation, photostability, in-use stability and additional temperature excursion stability)	2013年～2023年8月			参考
3.2.A	Appendices				GlaxoSmithKline

1.12. 添付資料一覧

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1							
4.2.1.1-1	PC-352-2005	Characterizing Potency and Reversible Inhibition of Janus Kinase 1 (JAK1) and Janus Kinase 2 (JAK2) by Momelotinib Using a TR-FRET Biochemical Assay	2016年8月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	CRB09001	Enzymatic data of CYT387-INTERNAL SCREENING	2009年3月 報告	Cytobia (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	CRB09002	Enzymatic data of CYT387-EXTERNAL SCREENING- [REDACTED]	2009年3月 報告	[REDACTED] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	PC-352-2006	KINOMEScan Profiling Service Primary Screen Report	2012年8月 報告	[REDACTED] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	WIQ001-01-s-00001	KINOMEScan Profiling Service Kd Report	2022年1月 報告	[REDACTED] (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	20RT110	Momelotinib, M21, ruxolitinib, fedratinib and pacritinib against JAK2	2020年10月～ 2020年11月	[REDACTED] (オランダ)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	SSBK13301_43714	[REDACTED] SelectScreen Profiling Service: 10-point Titration Results	2018年11月 報告	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	WIQ002-01-s-00001	KINOMEScan Profiling Service Kd Report	2020年8月 報告	[REDACTED] (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	PC-352-2009	Inhibition of JAK/STAT Signaling by GS-0387 and GS-644603 in Primary Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	2016年11月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-10	CRB09006	Inhibition of STAT5 phosphorylation by JAK inhibitors	2009年3月 報告	Cytobia (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	CRB09004	CYT387 Cell Proliferation Assays	2009年3月 報告	Cytobia (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	CYTO0053	Growth Inhibition of Selected Cancer Cell Lines by a Panel of 100 Compounds	2008年10月 報告	[REDACTED] (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-13	PC-352-2010	Inhibition of BMP6-induced Hcpcidin Transcription by GS-0387 and GS-644603 in HepG2 Cells	2016年11月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	Sierra Oncology_NF-kB 04242019	NF-kB Signaling Pathway Assay	2018年4月 報告	[REDACTED] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-15	YMB01	Evaluation of the Effects of Test Articles on Human Myeloid and Erythroid Bone Marrow Derived Progenitors from Three Normal Donors Using Methylcellulose-based In Vitro Colony Assays	2011年11月 報告	[REDACTED] (カナダ)	海外	社内資料	参考

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-16	Tyner, 2010	CYT387, a novel JAK2 inhibitor, induces hematologic responses and normalizes inflammatory cytokines in murine myeloproliferative neoplasms	2010年6月 報告	Oregon Health and Science University (米国)	海外	Blood. 2010;115(25): 5232-40	参考
4.2.1.1-17	Asshoff, 2017	Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents	2017年3月 報告	Medical University of Innsbruck (オーストリア)	海外	Blood. 2017;129(13): 1823-30	参考
4.2.1.2							
4.2.1.2-1	1093895	Adverse Reaction Enzymes, Individual Tests, Hit Profiling Screen	2007年11月 報告	(台湾)	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	1087969	Individual Tests	2007年2月 報告	(台湾)	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	Giacomini, 2017	Interaction of 2,4-Diaminopyrimidine-Containing Drugs Including Fedratinib and Trimethoprim with Thiamine Transporters	2017年1月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	Drug Metabolism and Disposition. 2017; 45(1): 76-85	参考
4.2.1.3							
4.2.1.3-1	hERG	Functional hERG/Kv11.1 Potassium Channel	2006年9月 報告	(米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-2	170313.HJT	FASTPatch Channel Panel Assay: Effects of One Test Article on Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	2017年7月 報告	(米国)	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	8287291	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of GS-0387-01 following Oral Administration to Male Rats	2013年6月～2013年11月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	8287292	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of GS-0387-01 following Oral Gavage Administration to Male Rats	2013年6月～2013年11月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	ZNA15648.004	Cardiovascular Effects of CYT387 in Conscious, Telemetered Beagle Dogs	2009年3月～2009年7月	(英国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1							
4.2.2.1-1	1668-003	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR CYT387 IN K2EDTA RAT PLASMA	2008年11月 ～2009年7月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	1668-004	PARTIAL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR CYT387 IN K2EDTA CANINE PLASMA	2008年12月 ～2009年7月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	814-1410	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR GS-0387 AND THE M19 AND M21 METABOLITES IN DOG PLASMA WITH K2EDTA	2013年9月 ～2016年8月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	814-1425	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR M17, M19, M20, AND M21 METABOLITES IN RAT PLASMA WITH K2EDTA	2013年8月 ～2016年8月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	814-1432	CROSS VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR GS-0387 IN RAT PLASMA WITH K2EDTA	2013年4月 ～2016年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	814-1517	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR GS-0387 AND METABOLITES M8, M17, M19, M20, AND M21 IN RAT PLASMA WITH K2EDTA	2014年11月 ～2016年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	8283423	Validation of a Method for the Determination of GS-0387-01, GS-642112 (M19), and GS-644603 (M21) in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2013年8月 ～2014年2月 (2019年1月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	8283424	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-0387-01, GS-642112 (M19), and GS-644603 (M21) in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2013年10月 ～2014年2月 (2018年12月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	8342344	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-642112, and GS-644603 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2016年4月～8月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	8305686	Validation of a Method for the Determination of GS-0387-01, GS-642112, GS-645348, GS-644603, and GS-698033 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	2014年9月 ～2015年4月 (2021年3月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2							
4.2.2.2-1	AD-352-2028	Bi-Directional Permeability of Momelotinib through Caco-2 Cell Monolayers	2016年10月報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	CDCO_Cytopia_07_008	Permeability of CYC11387 and CYC11930 Across Caco-2 Cell Monolayers	2007年3月報告	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	CDCO_Cytopia_06_014	Plasma Concentrations of CYC11387 and CYC11825 Following Administration to Swiss Mice at Target Doses of 10 mg/kg and 5 mg/kg, respectively	2006年5月報告	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-4	CDCO_Cytobia_07_019	Serum exposure of CYC11387 in mice following oral administration at 20 mg/kg and 50 mg/kg	2007年5月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	8290926	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following a Single Oral Administration to Mice	2013年8月～ 2014年2月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6	AD-352-2007	Pharmacokinetics of GS-0387 Following Single Oral Doses to Male 001178-W (Wild type) Mice	2014年1月 報告	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-7	CDCO_Cytobia_07_026	Pharmacokinetics of CYC-11387 After IV and Oral Administration to Rats at Doses of 2.5 and 10 mg/kg	2009年5月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-8	CTP0716-CYT-387	Pharmacokinetics of Three Salt Forms of CYT-387 in Sprague Dawley Rats Following Intravenous and Oral Administration	2007年12月 報告	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-9	44304-08-341	A Pharmacokinetic Study of CYT387 Dihydrochloride Following Oral and Intravenous Administration in Male Sprague-Dawley Rats	2008年12月 ～2009年4月	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-10	CDCO_Cytobia_06_016	Pharmacokinetics of CYC11387 (Oral) and CYC11645 (IP) Following Administration to Male Sprague Dawley Rats	2006年6月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-11	CDCO_Cytobia_07_017	Comparison of Pharmacokinetics for CYC11387 in Rats Following Oral Administration as a Suspension and as a Solution	2007年5月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-12	AD-352-2025	Pharmacokinetics of Momelotinib Following Single Oral Administration to Male Sprague Dawley Rats	2016年8月 報告	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-13	8290931	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following Single Oral Administration to Rats	2013年8月 ～2014年2月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-14	44304-08-245	A Pharmacokinetic Study of CYT387 Following Oral and Intravenous Administration in Male Beagle Dogs	2008年1月 ～2008年4月	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-15	44304-08-267	A Pharmacokinetic Study of CYT387 Following Oral and Intravenous Administration in Male Beagle Dogs	2008年4月 ～2008年5月	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-16	44304-08-340	A Pharmacokinetic Study of CYT387 Dihydrochloride Following Oral and Intravenous Administration in Male Beagle Dogs	2008年12月 ～2009年4月	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-17	44304-09-351	A Pharmacokinetic Study of CYT387 Dihydrochloride Following Single Oral Administration in Fasted and Fed Male Beagle Dogs	2009年1月 ～2009年3月	██████ (中国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-18	8290929	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	2013年9月 ～2014年2月 (2016年8月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-19	CDCO_Cytopia 06_004	Pharmacokinetics of CYC-11387 and CYC-11788 Following IV Administration to Rats at a Nominal Dose of 2 mg/kg	2009年5月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3							
4.2.2.3-1	1668-019	Pharmacokinetics, Excretion and Tissue Distribution of Radioactivity in Rats Following a Single Oral Dose Of 14C-CYT387	2012年8月 ～2013年2月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	AD-352-2012	Plasma Protein Binding for GS-0387, GS-642112 and GS-644603	2014年1月 報告	(米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-3	AD-352-2026	Plasma Protein Binding for GS-698033	2016年11月 報告	(米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-4	AD-352-2031	Human Hepatic Microsomal Binding of Momelotinib and Metabolites	2016年11月 報告	(英国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-5	CDCO_Cytopia 07_006	Protein Binding of CYC11387, CYC11780 and CYC11930 in Human Plasma	2007年3月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-6	CDCO_Cytopia 07_035	Stability of CYC11387 in Rat Whole Blood Using a Whole Blood LC/MS Assay	2007年10月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-7	CDCO_Cytopia 07_038	Stability of CYC-11387 in human whole blood using a whole blood LC/MS assay	2007年11月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3-8	CDCO_Cytopia 07_043	Brain-to-Plasma Partitioning of CYC-11387 and CYC-11384 Following IV Administration of CYC-11387 to Mice	2007年12月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4							
4.2.2.4-1	CDCO_Cytopia _07_035 (4.2.2.3に用いた ものと同じ報告書)	Stability of CYC11387 in Rat Whole Blood Using a Whole Blood LC/MS Assay	2007年10月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-2	CDCO_Cytopia _07_038 (4.2.2.3に用いた ものと同じ報告書)	Stability of CYC-11387 in human whole blood using a whole blood LC/MS assay	2007年11月 報告	(オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-3	13GILEP10	Determination of the Metabolic Stability of Test Article 14C-GS-0387 (Momelotinib or MMB) with Simultaneous Quantification of Four Metabolites (GS-649413, GS-645348, GS-642112, and GS-644603) in Pooled Aroclor 1254-induced Rat Liver S9 Fraction	2014年2月 報告	(米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4-4	CDCO_Cytopia_07_015	Metabolism of CYC-11387 in Hepatic Microsomes (Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse) and Cryopreserved Hepatocytes (Human, Dog and Rat)	2008年2月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-5	CDCO_Cytopia_07_030	Metabolic Stability of CYC11387 at a Range of Substrate Concentrations in Human, Monkey, Dog and Rat Liver Microsomes	2007年9月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-6	CDCO_Cytopia_08_004	Metabolism of CYC-11387 in Cryopreserved Hepatocytes (Human, Dog and Rat): Quantification of CYC-11384	2008年5月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-7	CDCO_Cytopia_07_025	Effect of 1-aminobenzotriazole (ABT) on the metabolism of CYC11387 in human liver microsomes	2007年8月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-8	CDCO_Cytopia_07_021	Metabolism of CYC11387 by Recombinant Human CYP450 Isoforms (Supersomes)	2007年6月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-9	AD-352-2021	Further Studies of Human Hepatic Metabolism of Momelotinib In Vitro	2016年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-10	8290927	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples from Mice After Oral Administration of 14C-GS-0387	2013年9月 ～2014年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-11	8290928	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Rats After Oral Administration of 14C-GS-0387	2013年9月 ～2014年11月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-12	8290930	Profiling and Identification of Metabolites in Selected Plasma, Urine, Bile, and Feces Samples from Dogs After Oral Administration of 14C-GS-0387	2013年10月 ～2014年10月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-13	1668-021	Comparison of the Relative Exposure Levels of CYT387 Metabolites from Rat, Dog, and Human Plasma Samples	2012年6月 ～2013年2月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-14	CRX09001	Study on the Metabolic Release of Cyanide by CYT387	2009年3月 報告	Cytopia (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.5							
4.2.2.5-1	8290926 (4.2.2.2に用いたものと同じ報告書)	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following a Single Oral Administration to Mice	2013年8月～ 2014年2月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2	8290931 (4.2.2.2に用いたものと同じ報告書)	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following Single Oral Administration to Rats	2013年8月 ～2014年2月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-3	8290929 (4.2.2.2に用いたものと同じ報告書)	Pharmacokinetics, Absorption, and Excretion of 14C-GS-0387 Following Oral Administration to Intact and Bile Duct-Cannulated Dogs	2013年9月 ～2014年2月 (2016年8月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6							
4.2.2.6-1	CDCO_Cytobia_07_012	Assessment of CYP450 Enzyme Interactions for CYC-11387 and CYC-11546 Using a Substrate Specific Approach	2009年5月 報告	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-2	AD-352-2010	In Vitro Assessment of Human Cytochrome P450 Inhibition Potential of Momelotinib and Metabolites M8, M19 and M21	2016年11月 報告	██████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-3	AD-352-2027	In Vitro Assessment of Human UDP Glucuronosyl Transferase Inhibition Potential of Momelotinib and Metabolites	2016年11月 報告	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-4	60N-1687	Evaluation of the Potential of GS-0387, GS-644603, GS-642112, and GS-698033 to Induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, and P-gp in Cultured Human Hepatocytes	2016年9月 ～2017年1月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.6-5	AD-352-2013	Bi-Directional Permeability of Momelotinib through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	2014年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-6	AD-352-2014	Bi-Directional Permeability of GS-642112 Through Monolayers of P-glycoprotein and BCRP Over-expressing Cells	2014年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-7	AD-352-2016	Bi-Directional Permeability of GS-644603 Through Monolayers of P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Over-expressing Cells	2014年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-8	AD-352-2022	Bi-Directional Permeability of GS-698033 Through Monolayers of P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Over-expressing Cells	2015年7月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-9	AD-352-2018	In Vitro Assessment of Momelotinib, GS-644603 and GS-642112 as Substrates for Human OATP1B1 and OATP1B3	2014年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-10	AD-352-2029	In Vitro Assessment of GS-698033 as Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	2016年11月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-11	AD-352-2019	Studies to Determine if Momelotinib (GS-0387) and Its Metabolites GS-642112 and GS-644603 are Inhibitors of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, and BSEP or Substrates for OCT1	2014年4月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-12	AD-352-2015	In vitro Inhibition Assessment of Momelotinib Metabolites GS-644603 and GS-642112 with Human P-gp and BCRP	2014年2月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-13	AD-352-2017	In vitro Assessment of GS-644603 and GS-642112, Metabolites of Momelotinib, Inhibition of Human OATP1B1 and OATP1B3	2016年3月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-14	AD-352-2023	In Vitro Inhibition Assessment of GS-698033 with Human P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3	2016年9月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-15	AD-352-2030	In Vitro Assessment of GS-698033 Inhibition of Human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 and BSEP Transporters	2016年11月 報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6-16	OPT-2012-066 OPT-2012-086 OPT-2012-126	Assessment of CYT387 as a potential inhibitor of human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP- mediated transport	2012年4月～ 2012年11月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.7							
4.2.2.7-1	AD-352-2020	Pharmacokinetics of GS-0387 and GS-644603 Following Oral Co-administration to Male Sprague Dawley Rats	2014年11月報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1							
4.2.3.1-1	CYTO0028:584	Acute Tolerated Dose and Maximum Tolerated Dose of CYC11387 by Oral Gavage	2006年7月～ 2006年12月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	CYTO0037:759	To Determine the ATD and MTD of CYC-11387 as an Oral Administration to BALB/c Mice	2007年9月～ 2008年1月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	GWR1000	Acute Oral Toxicity of CYT387 in the Rat	2008年4月～ 2009年5月	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	CYTO0041:787	Determination of ATD and MTD for CYC-11387	2007年8月～ 2008年2月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-5	GWR1002	Oral Maximum Tolerated Dose (MTD) and Single Dose Study of CYT387 in the Beagle Dog	2008年5月～ 2009年5月	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-6	CAN08107	Analysis of CYT387 in Dog Plasma	2008年10月報告	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-7	CAN08108	Thiocyanate Analysis in Rat and Dog Plasma	2008年12月報告	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2							
4.2.3.2-1	CYTO0028:585	Acute Tolerated Dose and Maximum Tolerated Dose of CYC11387 by Oral Gavage	2006年7月～ 2006年12月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	CYTO0041:795	Chronic Toxicity Study in Mice	2007年11月～ 2008年8月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	CYTO0037:834	To Determine the ATD and MTD of CYC-11387 as an Oral Administration to BALB/c Mice	2007年9月～ 2008年1月	██████████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	8283319	4-Week Oral Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Oral Gavage Study With GS-0387-01 in RasH2 [001178-W (wild type), CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic] Mice	2013年7月～ 2014年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-5	GWR1001	Oral Dose Range Finding Study of CYT387 in the Rat	2008年4月～ 2009年5月	██████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-6	CYTO0041:788	Determination of ATD and MTD for CYC-11387	2007年8月～ 2008年2月	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	GWR1004	Oral 28 Day Repeat-Dose Toxicity Study with CYT387 in Sprague-Dawley Rats	2008年8月～ 2009年8月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	1009-0461	CYT387: A 28-Day Oral Gavage Toxicity Study Followed by a 28-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats	2009年2月～8月 (2009年10月改訂)	██████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	CYTO0029:624	CYTO0029 Chronic Toxicology : Repeat Dose Study in Rats	2006年10月～ 2007年3月	██████ (オーストラリア)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	1668-009	CYT387: A 13-Week Oral Toxicity Study in Rats With a 10-Week Recovery Period	2011年4月～ 2012年5月 (2012年11月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-11	1668-023	GS-0387: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats With a 10-Week Recovery Period	2012年12月～ 2014年6月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-12	8283317	7-Day Oral Gavage Tolerability Study of GS-0387-01 in Non-Pregnant Rabbits	2013年6月～ 2013年12月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-13	GWR1003	14-Day (Oral) Dose Range Finding Study of CYT387 in the Beagle Dog	2008年8月～ 2009年7月	██████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-14	GWR1005	Oral 28-Day Repeat Dose Toxicity Study With CYT387 in Beagle Dogs	2009年3月～9月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-15	1668-011	CYT387: A 13-Week Oral Toxicity Study in Dogs With a 6-Week Recovery Period	2011年6月～ 2012年7月 (2012年11月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-16	814-1407	GS-0387: A 39-Week Oral Toxicity Study in Dogs With a 6-Week Recovery Period	2013年3月～ 2014年10月 (2016年9月改訂)	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-17	CAN09105	Analysis of CYT387 in Dog Plasma	2009年6月 報告	██████ (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1							
4.2.3.3.1-1	GXE0001	Bacterial Reverse Mutation Test	2009年3月～6月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	GXE0002	In Vitro Mammalian Cell Cytogenetic Test: Human Lymphocyte	2008年8月～ 2009年6月	██████ (英国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.3.2							
4.2.3.3.2-1	AD37FP.125.B TL	Rat Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Oral Administration of CYT387	2011年9月～ 2012年5月	██████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.1							
4.2.3.4.1-1	814-1519	GS-0387: A 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in Sprague-Dawley Rats	2015年2月～ 2018年3月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2							
4.2.3.4.2-1	8283320	26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study With GS-0387-01 in 001178-T (Hemizygous) RasH2 Mice	2014年7月～ 2016年1月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1							
4.2.3.5.1-1	8287293	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation With GS-0387-01 in Male Sprague Dawley Rats	2014年1月～9月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	8291598	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation With GS-0387-01 in Female Sprague-Dawley Rats	2013年12月～ 2014年6月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2							
4.2.3.5.2-1	8283314	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-0387-01 in Rats	2013年6月～ 2014年6月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	8283315	Oral Gavage Embryo-Fetal Development Study for Effects With GS-0387-01 in Sprague Dawley Rats	2013年8月～ 2014年6月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	8283316	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with GS-0387-01 in Rabbits	2013年8月～ 2014年5月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	8283318	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development and Toxicokinetics With GS-0387-01 in Rabbits	2013年10月～ 2014年3月	██████ (米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.5.3							
4.2.3.5.3-1	8307965	Oral Gavage Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function With GS-0387-01 in Sprague Dawley Rats	2014年8月～ 2016年1月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4							
4.2.3.5.4-1	WIL-604183	A Dose Range-Finding Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-0387-01 in Juvenile Sprague Dawley Rats	2016年3月～11月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-2	WIL-604256	An Oral (gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of GS-0387-01 in Juvenile Sprague Dawley Rats	2016年12月～ 2018年2月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.6							
4.2.3.6-1	41501205	GS-0387-01: The Corrositex Assay	2015年7月～9月	(英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-2	EUN0031	GS-0387-01: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)	2015年3月～6月	(英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-3	20054979	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of GS-0387 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	2014年4月～8月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.1							
4.2.3.7.1-1	EUN0029	GS-0387: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual animal approach)	2015年3月～6月	(英国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6							
4.2.3.7.6-1	8287290	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Bridging Study with GS-0387-01 in Sprague-Dawley Rats	2013年7月～ ～2014年6月 (2021年12月改訂)	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	8336287	A 4-Week Oral Gavage Bridging Toxicity Study of GS-0387-01 in Sprague Dawley Rats	2016年3月～10月	(米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	8340103	GS-642109: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method	2016年2月～4月	(米国)	海外	社内資料	評価

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.6-4	8347289	GS-652153 and GS-652157: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method	2016年5月～7月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	YDF0001	GS-030865, GS-072388, GS-713902: Bacterial Reverse Mutation Test	2021年3月～8月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-6	8304635	Bacterial Reverse Mutation Assay Plate Incorporation Method with GS-072388	2014年6月～11月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-7	8331674	GS-713902: Bacterial Reverse Mutation Assay	2015年10月～ 2016年1月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-8	8340102	GS-030865: Bacterial Reverse Mutation Assay Using the Plate Incorporation Method	2016年2月～4月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-9	416301-01	Opinion on the Mutagenic Potential of GS-642109	2021年10月報告	██████████ (カナダ)	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.6-10	GS-IS-2014-81;DSE-IS-2016-1	(Q)SAR Evaluation of GS-0387 Potential and/or Actual Impurities for the Bacterial Reverse Mutation Assay	2016年10月報告	Gilead Sciences (米国)	海外	社内資料	参考

4.3. 参考文献

4.3.1. 参考文献一覧参照

第5部（臨床試験報告書）								
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.1								
5.3.1.1-1	GS-US-352-0102	A Phase 1 Study of a Tablet Formulation of Mometinib to Determine the Relative Bioavailability, Food Effect, and Interaction with Omeprazole in Healthy Volunteers	2013 年5月 ～2013年8月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.1.2								
5.3.1.2-1	YM387-I-02	A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Single Oral Doses of CYT387 Capsule Formulation versus Tablet Formulation and a Food Effect in Healthy Adult Volunteers	2012 年5月 ～2012年7月	YM BioSciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4								
5.3.1.4-1	1668-008	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR CYT387 IN HUMAN PLASMA	2009年11月 ～2010年3月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	MT-SP-VAL-RPT-1443	CYT387 in Human EDTA Plasma via LC-MS/MS (0.50 - 1,000.00 ng/mL) - Assay Validation	2011年8月 ～2011年9月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	GSI-R2444	Validation of a Method for the Determination of GS-0387 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC/MS/MS	2013年4月 ～2013年7月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	GSI-R2655	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2013年9月 ～2013年10月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	GSI-R2655R1	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2013年12月 ～2014年3月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	GSI-R2655R2	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2014年9月 ～2015年10月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	GSI-R2655R3	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2016年3月 ～2016年4月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	GSI-R2655R4	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2016年10月 ～2016年11月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	FRO-R912	Validation Report for Method BTM-1154-R0: Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by LC/MS/MS	2009年2月 ～2009年2月	（米国）	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4-10	FRO-R912A1	Addendum Report for the Validation of Method BTM-1154-R1: Determination of Moxifloxacin (Mox) in Human Plasma by LC/MS/MS	2014年2月 ～2014年6月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-11	FRO-R912A2	Validation Addendum Report for Method BTM-1154-R1: Spike Solution Stability and Long-term Sample Stability for Moxifloxacin in Human Plasma by LC/MS/MS	2013年11月 ～2014年12月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-12	FRO-R2267	Partial Validation Report for Method BTM-1015-R0: Determination of Midazolam (MID) and 1'-Hydroxymidazolam (HMID) in Human Plasma by LC/MS/MS	2012年12月 ～2012年12月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-13	FRO-R2267A1	Validation Addendum Report for Method BTM-1015-R0: Solution Stability and Long-term Sample Stability for Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in K ₂ EDTA Human Plasma by LC/MS/MS	2013年2月 ～2013年2月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-14	FRO-R2267A2	Validation Report Addendum No. 2 for Method BTM-1015-R0: Freeze/Thaw Stability Evaluation and Long-term Sample Storage Stability Study at -70°C for Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in K ₂ EDTA Human Plasma by LC/MS/MS	2014年7月 ～2014年7月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-15	FRO-R1454	Validation Report for Method BTM-1363-R0: Determination of Ritonavir in Human Plasma by LC/MS/MS	2010年12月 ～2011年1月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-16	FRO-R1454A1	Validation Report Addendum No. 1 for Method BTM-1363-R0: Stock Solution Storage Stability at -20°C and Long-term Storage Stability Study for Ritonavir in Human Plasma at -20°C by LC/MS/MS	2011年3月 ～2011年3月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-17	FRO-R1454A2	Validation Report Addendum No. 2 for Method BTM-1363-R0: Freeze (-20°C)/Thaw Stability Evaluation for Ritonavir in Human Plasma by LC/MS/MS	2011年3月 ～2011年3月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-18	FRO-R1454A3	Validation Report Addendum No. 3 for Method BTM-1363-R0: Freeze/Thaw Stability Evaluation and Long-term Sample Storage Stability Study at -70°C for Ritonavir and in K ₂ EDTA Human Plasma by LC/MS/MS	2014年7月 ～2014年7月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-19	FRO-R3462	Report for the Validation of Method BTM-1782-R0: Determination of Rosuvastatin in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2014年4月 ～2014年6月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-20	FRO-R3462R1	Report for the Validation of Method BTM-1782-R0: Determination of Rosuvastatin in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2014年4月 ～2014年6月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-21	FRO-R3463	Report for the Validation of Method BTM-1802-R0: Determination of Rifampin in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2014年5月 ～2014年7月	（米国）	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4-22	GSI-R2656	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Urine by LC-MS/MS	2013年10月 ～2014年1月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-23	GSI-R2656R1	Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Urine by LC-MS/MS	2015年4月 ～2016年9月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-24	GSI-R2990	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	2013年12月 ～2013年12月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-25	GSI-R2991	Partial Validation of a Method for the Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Urine by LC-MS/MS	2013年12月 ～2013年12月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-26	GSI-R4225	Determination of Protein Binding of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in K ₂ EDTA Human Plasma by Equilibrium Dialysis	2015年3月 ～2015年3月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-27	814-1464	METHOD TRANSFER AND CROSS VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR GS-0387 IN K ₂ EDTA HUMAN PLASMA	2013年9月 ～2013年9月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-28	GSI-R2544	Report for the QC and Pooled Incurred Sample Cross Validation of GS-0387 in Human Plasma (K ₂ EDTA)	2013年6月 ～2013年6月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-29	GSI-R2957	Report for Pooled Incurred Sample Cross Validation of GS-0387 in Human Plasma (K ₂ EDTA): Comparison of Methods BTM-1636 and BTM-1686	2013年12月 ～2013年12月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-30	1668-007	BIOANALYSIS OF CYT387 IN HUMAN PLASMA SAMPLES	2009年11月 ～2011年7月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-31	BR1172A Revision 2	Determination of CYT387 in Human Plasma by LC-MS/MS Supporting YM387-II-02	2011年12月 ～2013年2月	（米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-32	GSI-R2529	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS Supporting GS-US-352-0102	2013年5月 ～2013年10月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-33	GSI-R2853	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS Supporting GS-US-352-0108	2013年11月 ～2013年11月	（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-34	GSI-R3190	Determination of GS-0387, GS-642112, GS-644603, and Moxifloxacin in K ₂ EDTA in Human Plasma Samples by LC-MS/MS Supporting GS-US-352-1150	2014年3月 ～2014年4月	（米国）	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4-35	GSI-R3400	Determination of GS-0387, GS-642112, GS-644603, Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, Rifampin, Ritonavir and Rosuvastatin in K ₂ EDTA Human Plasma Samples by LC-MS/MS Supporting Study No. GS-US-352-1151	2014年5月 ～2014年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-36	GSI-R3688	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma and Urine Samples by LC-MS/MS Supporting Sponsor Protocol GS-US-352-1152	2014年11月 ～2015年4月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-37	GSI-R4396	Determination of Protein Binding of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma Samples by Equilibrium Dialysis Supporting GS-US-352-1152	2015年4月 ～2015年4月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-38	GSI-R2945	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma and Urine Samples by LC-MS/MS Supporting GS-US-352-1149	2013年12月 ～2013年12月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-39	GSI-R3687	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS Supporting GS-US-352-1153	2014年9月 ～2015年3月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-40	GSI-R3834	Determination of GS-0387, GS-644603, and GS-642112 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS from Sponsor Protocol GS-US-354-0101	2014年11月 ～2015年5月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-41	GSI-R4039	Determination of GS-0387, GS-644603 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS from Sponsor Protocol GS-US-352-0101	2015年1月 ～2016年10月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-42	GSI-R4420	Determination of GS-0387 and GS-644603 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS from Sponsor Protocol GS-US-352-1214	2015年9月 ～2016年10月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-43	GSI-R6469	Determination of GS-0387 and its Major Metabolite GS-644603 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS from Study Protocol GS-US-352-1672	2016年12月 ～2017年8月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2								
5.3.2.2-1	VV-NC-000209	Calculation of Potential Cytochrome P450 and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Risk Values for 200 mg Mometinib	2022年4月18日 報告	Sierra Oncology, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.1								
5.3.3.1-1	GS-US-352-0108	A Phase 1, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Momelotinib in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	2013 年9月 ～2013年11月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-2	GS-US-352-1149	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Momelotinib	2013 年11月 ～2013年12月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2								
5.3.3.2-1	CCL09101	A Phase I/II, Open-Label, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Orally-Administered CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	2009 年11月 ～2012年4月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2-2	CCL09101E	A Phase II, Open-Label Extension Study Evaluating the Long Term Safety, Tolerability & Efficacy of Orally-Administered CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	2010年8月 ～2014年6月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2-3	YM387-II-02	A Phase I/II, Open-Label Study Evaluating Twice-Daily Administration of CYT387 in Primary Myelofibrosis or Post-Polycythemia Vera or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	2011年9月 ～2014年6月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3								
5.3.3.3-1	GS-US-352-1153	A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Momelotinib (MMB) in Subjects with Impaired Hepatic Function	2014年6月 ～2015年2月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.3-2	GS-US-352-1152	A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Momelotinib (MMB) in Subjects with Impaired Renal Function	2014年8月 ～2015年3月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4								
5.3.3.4-1	GS-US-352-1151	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Ritonavir and Rifampin on Momelotinib Pharmacokinetics and the Potential Effect of Momelotinib on CYP3A Enzymes and BCRP Transporters Using Probe Substrates	2013年10月 ～2014年6月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5								
5.3.3.5-1	5382-PKPD001	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation Report for Momelotinib in Patients with Myelofibrosis	2022年5月18日 報告	Sierra Oncology, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5-2	5382-PKPD001 Amendment	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation Report for Momelotinib in Patients with Myelofibrosis	2022年9月30日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	有

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1								
5.3.4.1-1	GS-US-352-1150	A Phase 1, Partially-Blinded, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Momelotinib on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects	2014 年1月 ～2014年3月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.1								
5.3.5.1-1	GS-US-352-0101	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study Evaluating Momelotinib versus Ruxolitinib in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	2013 年12月 ～2019年5月	Gilead Sciences, Inc. Sierra Oncology, Inc.	国際共同	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	GS-US-352-1214	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy of Momelotinib Versus Best Available Therapy in Anemic or Thrombocytopenic Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis who were Treated with Ruxolitinib	2014年6月 ～2019年4月	Gilead Sciences, Inc. Sierra Oncology, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	SRA-MMB-301	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy	2020年2月 ～2021年12月 (データカッ トオフ日：202 1年12月3日)	Sierra Oncology, Inc.	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-4	SRA-MMB-301- Final (MOMENTUM)	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study to Evaluate the Activity of Momelotinib (MMB) Versus Danazol (DAN) in Symptomatic, Anemic Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera (PV) Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) Myelofibrosis Who Were Previously Treated With JAK Inhibitor Therapy	2020年2月～20 22年12月	Sierra Oncology, Inc. (acquired by GSK in July 2022)	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.2								
5.3.5.2-1	GS-US-352-1154	Open-label Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Momelotinib in Subjects with Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis, Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia	2014年4月 ～2018年12月	Gilead Sciences, Inc. Sierra Oncology, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2-2	GS-US-352-1672	A Phase 2, Open-label, Translational Biology Study of Momelotinib in Transfusion-Dependent Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF) or Post-polycythemia Vera or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-PV/ET MF)	2016年1月 ～2017年8月	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.3								
5.3.5.3-1	—	Integrated Summary of Safety	—	Sierra Oncology, Inc	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-2	—	Integrated Summary of Safety_updated	—	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3-3	EVA-13884-01	Patient-Reported Outcome (PRO) Evidence Dossier to Support the Use of the Modified Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (modified MPN-SAF TSS)	2007年3月8日 報告	Gilead Sciences, Inc.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3-4	VV-CLIN-00595	Patient Reported Outcome Evidence Dossier to Support the use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v4.0 Diary	2022年3月7日 報告	Sierra Oncology, Inc	海外	社内資料	参考	無

5.4. 参考文献

5.4.1. 参考文献一覧参照

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書