2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ACVR（ALK2）	アクチビン A 受容体 1 型（アクチビン受容体様キナーゼ 2）
allo-HSCT	同種造血幹細胞移植
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	急性骨髄性白血病
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BAT	利用可能な最良の治療
BE	生物学的同等性
BID	1 日 2 回投与
BMP	骨形成タンパク質
CALR	カルレティキュリン
CHMP	欧州ヒト用医薬品委員会
CI	信頼区間
CL/F	見かけのクリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CRP	C 反応性タンパク質
CT	コンピュータ断層撮影
CYP	チトクローム P450
DAN	ダナゾール
DDI	薬物相互作用
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DIPSS-plus	Dynamic International Prognostic Scoring System-plus
DLT	用量制限毒性
DMC	データモニタリング委員会
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	推定糸球体濾過率
ELN	European LeukemiaNet
EMA	欧州医薬品庁
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	本態性血小板血症
FDA	米国食品医薬品局
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLSM	幾何最小二乗平均
GSK	GlaxoSmithKline
Hgb	ヘモグロビン
IC50	50%阻害濃度
IPSS	International Prognostic Scoring System
ISS	安全性の統合解析
ITT	Intent-to-treat

略号（略称）	内　容
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	ヤヌスキナーゼ
LFS	無白血病生存期間
LS	最小二乗
MACE	主要心血管イベント
MCT	Meaningful change threshold
MF	骨髄線維症
MFSAF	骨髄線維症症状評価フォーム
MMB	モメロチニブ
MMRM	Mixed model for repeated measures
MOMENTUM	SRA-MMB-301 試験
MPL	トロンボポエチン受容体
MPN	骨髄増殖性腫瘍
MPN SAF	骨髄増殖性腫瘍の症状評価フォーム
MRI	磁気共鳴画像
MTD	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	全生存期間
PD	薬力学
PK	薬物動態
PMF	原発性骨髄線維症
PPK	母集団薬物動態
pSTAT3	リン酸化シグナル伝達性転写因子 3
PT	基本語
PV	真性赤血球増加症又は真性多血症
QD	1 日 1 回投与
QOL	生活の質
QTc	補正 QT 時間
RUX	ルキソリチニブ
SIMPLIFY-1	GS-US-352-0101 試験
SIMPLIFY-2	GS-US-352-1214 試験
SOC	器官別大分類
SRR	脾臓縮小割合
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
TD	輸血依存性
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
TSS	総症状スコア
Vz/F	見かけの分布容積
WHO	世界保健機関
XAP	SRA-MMB-4365 試験

2.5. 臨床に関する概括評価

モメロチニブは、本邦及び海外で GlaxoSmithKline（GSK）社が骨髄線維症（MF）患者に対する治療薬として開発中の低分子化合物であり、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。

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的疾患である。MF の病因として、JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路のシグナル伝達の恒常的活性化が重要な役割を果たすと考えられている[Greenfield, 2021]。モメロチニブは、JAK-STAT 経路のシグナル伝達を阻害することで腫瘍増殖抑制作用を示すとともに、ACVR1 を阻害することにより、肝臓におけるヘプシジン発現の抑制と、赤血球造血に必要な鉄利用効率を向上させ、造血を促進させる[Asshoff, 2017]。

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効果を有するとともに、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、「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。

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

原発性の MF、真性赤血球増加症又は真性多血症（PV）及び本態性血小板血症（ET）は、一系統以上の骨髄系細胞が増加する骨髄増殖性腫瘍（MPN）であり、造血幹細胞レベルで生じる遺伝子異常によりクローン性の増殖を引き起こす。MF は、骨髄に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原発性骨髄線維症（PMF）と、PV や ET 等の血液疾患から進展する二次性骨髄線維症（それぞれ Post PV-MF、Post ET-MF）に分類される。これらの診断基準について、PMF では世界保健機関（WHO）分類の基準[Arber, 2016]、Post PV-MF 及び Post ET-MF では International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment（IWG-MRT）の基準[Barosi, 2008]及び International Consensus Classification の基準[Arber, 2022]が用いられ、国内外で同様である[赤司, 2023]。

PMF では、造血幹細胞レベルで生じた遺伝子異常により骨髄中で巨核球と顆粒球系細胞が増殖し、これらの増殖した巨核球や単球から産生される種々のサイトカインが線維芽細胞等の骨髄間質細胞に作用することにより、骨髄の線維化や骨硬化、血管新生等を引き起こす。このような骨髄環境の変化による骨髄造血不全が生じることで、髄外造血による肝脾腫や末梢血での幼弱顆粒球の出現がみられる[赤司, 2023]。MF は患者毎に多様な臨床所見を呈する。疾患の進行に伴い、骨髄の線維化、全身性炎症、髄外造血及び肝脾腫により全身に症状が認められるようになり、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 は予後不良な致死的疾患である。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]。予後因子として、現在最も広く用いられている国際的予後スコアリングシステムの Dynamic International Prognostic Scoring System-plus（DIPSS-plus）では、65 歳超、全身症状の有無（10%以上の体重減少、発熱、盗汗）、貧血（Hgb 値 10 g/dL 未満）、白血球増加（白血球数 25 x 10^9/L 超）、末梢血中の芽球の割合（1%以上）、血小板数 10 万/μL 未満、赤血球輸血依存、予後不良染色体の有無の 8 つが特定されている[Gangat, 2011; 赤司, 2023]。これらの数に応じて DIPSS-plus でリスクを 4 分類（低リスク、中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク）にした場合、中間-2 リスク又は高リスクに該当する患者の生存期間の中央値はそれぞれ 3.7 年及び 2.2 年であり、リスクの高い MF ほど予後は不良である[Takenaka, 2017; 赤司, 2023]。主な死因は国内外で同様であり、白血病転化、感染症、出血、進行性骨髄不全、心血管系事象等が報告されている[Cervantes, 2009; Tefferi A, 2021; 赤司, 2023]。そのうち、急性白血病に転化した場合の予後は特に不良であり、生存期間の中央値は 2.6～3.6 ヵ月と報告されている[赤司, 2023]。

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]。1000 例の PMF 患者を対象とした調査によると、赤血球輸血を必要とした患者の割合は、診断時で 24%、診断後 1 年以内で 46%と約 2 倍に増加している[Tefferi, 2012]。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）、DIPSS、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]（図 2.5.1.1）。

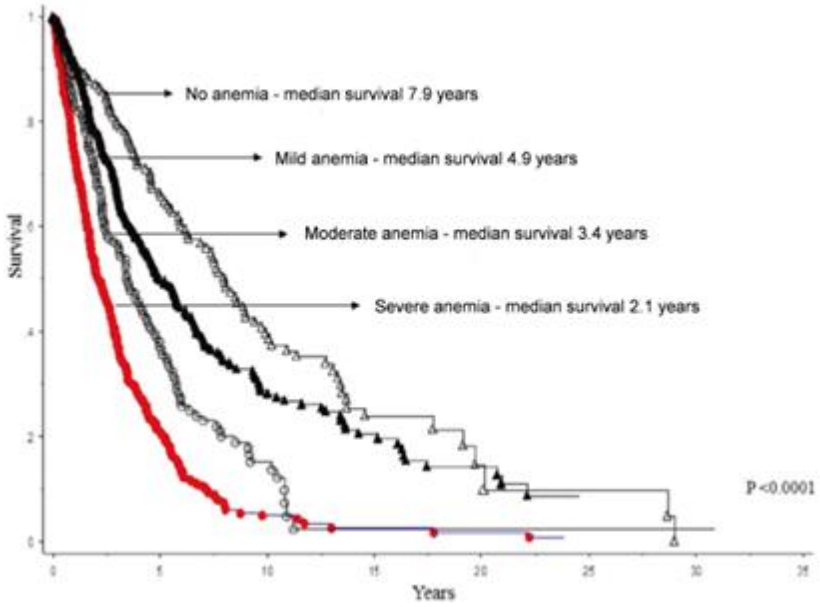


図 2.5.1.1　MF 患者の貧血による生存率の低下

Data source: [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]。

2.5.1.2.　目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

2.5.1.2.1.　既存治療と問題点

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, 2022a; 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, 2022a; 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、2.5.1.2.2 項に後述するように、ルキソリチニブの投与では、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、ルキソリチニブの投与量の減量や中断・中止が必要になる場合がある[Oritani, 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ハイ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、ハイ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、ハイドロキシウレア、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 ヵ月と一過性であり、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]。

2.5.1.2.2. 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。

- 標準治療薬のルキソリチニブによる血球減少

ルキソリチニブの用法・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り、血小板数 5 万/mm^3 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。

- 有効な二次治療の欠如

先述のとおり、ルキ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 ヵ月、約 11 ヵ月であり、予後不良である[Mascarenhas, 2020 ; Kuykendall, 2018]。このように、MF 治療ではルキ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、ルキソリチニブの投与を中止せざるを得ない患者が存在し、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。

2.5.1.2.3. モメロチニブの薬理学的特性

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]。JAK1 は消耗性の全身症状につながる炎症性サイトカインのシグナル伝達に関与し、JAK2 は血液細胞の分化・増殖に関与することが示唆されている。MF 患者において 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]。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, 2022a; 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]。先述のとおり、ルキ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の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。

2.5.1.3. 臨床開発計画／海外臨床データの利用計画

2.5.1.3.1. 海外の臨床開発計画

モメロチニブは Cytopia Research 社（以下、Cytopia 社）により創製され、同社は MF 患者を対象とした海外での臨床開発を 2009 年に開始した。2010 年に YM BioSciences 社は Cytopia 社を買収し、その後の早期臨床開発を継承した。2013 年に Gilead Sciences 社（以下、Gilead 社）は YM BioSciences 社を買収後、MF 患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）を含む後期臨床開発並びに複数の臨床薬理試験を実施した。その後、Gilead 社からモメロチニブを導入した Sierra Oncology 社（以下、Sierra 社）は 3 つ目の第 III 相試験である MOMENTUM 試験を実施し、2022 年 6 月に米国で「貧血を有する骨髄線維症」を適応症として承認申請を行った。同年 7 月、GSK 社による Sierra 社の買収に伴い、全世界におけるモメロチニブの開発を GSK 社が継承した。GSK 社は、2022 年 11 月に欧州で「骨髄線維症に伴う貧血、脾腫又は症状の改善」を適応症として承認申請を行った。

海外の臨床開発経緯

海外では、MF 患者を対象に、主に 1 日 1 回投与（QD）の用法におけるモメロチニブ（旧処方のカプセル剤）の安全性、忍容性、PK 及び有効性の評価を目的とした第 I/II 相試験（CCL09101 試験）を実施し、最大耐量及び第 II 相推奨用量をいずれも 300 mg QD と決定した。CCL09101 試験と同様の試験デザインで実施した第 I/II 相試験（YM387-II-02 試験）でモメロチニブ（旧処方のカプセル剤）1 日 2 回投与（BID）の評価を行った結果、CCL09101 試験で用いた 300 mg QD のリスク・ベネフィットプロファイルが支持されたことから、以降の臨床開発は QD の用法で行った。

健康成人を対象に、CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験で用いたカプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティを比較することを目的としたモメロチニブの第 I 相試験（GS-US-352-0102 試験）を実施し、300 mg カプセル剤（旧処方のカプセル剤）と 200 mg 錠剤（新処方の錠剤）が同程度の曝露量（AUC 及び Cmax）であることを確認した。また、日本人及び白人の健康成人を対象に、モメロチニブ（錠剤）200 mg 単回投与時の PK、安全性及び忍容性を比較検討することを目的とした第 I 相試験（GS-US-352-0108 試験）を実施し、日本人の曝露量（AUC 及び Cmax）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判断された。加えて、6 つの第 I 相試験において、モメロチニブの食事の影響（YM387-I-02 試験）、マスバランス（GS-US-352-1149 試験）、チトクローム P450（CYP）の誘導剤及び阻害剤に対する影響（GS-US-352-1151 試験）、QTc や他の ECG パラメータに対する影響（GS-US-352-1150 試験）、腎機能障害患者における PK への影響（GS-US-352-1152 試験）、及び肝機能障害患者における PK への影響（GS-US-352-1153 試験）を評価した。

MF 患者に対する臨床評価として、上述の 2 つの第 I/II 相試験（CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験）に加えて、6 試験を実施した。第 II 相試験（GS-US-352-1672 試験）では輸血依存性の MF 患者を対象に、主にバイオマーカーを用いてモメロチニブ（錠剤、200 mg QD）の貧血改善効果を検討した。その結果、輸血依存性の患者に対するモメロチニブの貧

血改善効果が示されるとともに、バイオマーカー解析の結果からこれらの効果は ACVR1 阻害を介したヘプシジン発現の抑制によるものと示唆された。

第 III 相試験として、Gilead 社による SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、続いて Sierra 社による MOMENTUM 試験の計 3 試験を実施した。これらの第 III 相試験の計画は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁／欧州ヒト用医薬品委員会（EMA/CHMP）等との協議に基づいて作成した。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、ルキ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 試験の計画について、Gilead 社と当局の主な協議内容は有効性の主要及び副次評価項目に関するものであった。脾腫の縮小を主要評価項目とすることが EMA/CHMP に支持されたこと、及び臨床的ベネフィットとして脾腫の縮小に加え MF の症状改善を示すことが重要であるとの FDA の助言に基づき、両試験の主要評価項目を「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）とし、第 1 種の過誤確率を制御した副次評価項目として総症状スコア（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）を設定した。両試験の結果、SIMPLIFY-1 試験ではモメロチニブの有効性及び良好な安全性が示された一方で、SIMPLIFY-2 試験では一部の試験デザインの影響（前治療であるルキソリチニブの休薬期間が設定されていなかった等）により有効性が適切に評価できなかった。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の終了後、これら 2 試験の成績に基づく米国及び欧州での承認申請について FDA 及び EMA/CHMP と協議した結果、追加の第 III 相試験が必要であると判断されたことから、Gilead 社からモメロチニブを導入した Sierra 社は 3 つ目の第 III 相試験として MOMENTUM 試験を計画した。主に試験デザインや主要及び副次評価項目等に関して FDA 及び EMA/CHMP と追加で協議を行った。MF の症状改善を示す TSS 改善割合に加え、モメロチニブによる効果が期待される輸血非依存割合（輸血非依存の状態にある被験者の割合）におけるベネフィットを評価するためには、臨床症状及び貧血を有する MF 患者を対象にすべきとの FDA の助言を得た。最終的に、対象集団は JAK 阻害剤の治療歴があり、臨床症候及び貧血を有する MF 患者とすることに加え、TSS 改善割合を主要評価項目として、貧血を有する MF 患者に対する対症療法として使用されているダナゾールを対照群に設定することで FDA と合意した。FDA の推奨に基づき、第 1 種の過誤確率を制御した主たる副次評価項目として輸血非依存割合を設定した。一方、欧州では、対象集団及び対照群は同一であるものの、EMA/CHMP の助言に基づき TSS 改善割合及び輸血非依存割合を主要評価項目として設定した。これら 3 つの第 III 相試験では、モメロチニブ（錠剤、200 mg QD）の有効性［脾腫の縮小、TSS 改善、貧血改善、全生存期間（OS）、無白血病生存期間（LFS）］及び安全性を評価した。更に、これらの試験でモメロチニブの投与を受けた被験者に対して、モメロチニブ治療への継続アクセス及び安全性評価（生存期間の追跡含む）のため、CCL09101E 試験（CCL09101 試験の継続試験）、GS-US-352-1154 試験（CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験、GS-US-354-0101 試験及び GS-US-352-1672 試験の継続試験）及び SRA-MMB-4365 試験［SRA-MMB-4365 試験（XAP 試験）：GS-US-352-1154 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験の継続試験］を実施した。2023 年 7 月時点で XAP 試験は実施中である。

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

本邦では、JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験）1 試験に参加した。Gilead 社は海外で先行していた SIMPLIFY-1 試験への日本人患者組み入れに先立ち、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を実施した（2.5.1.6）。本相談では、[redacted]について機構の助言を得た。本相談の結果、[redacted]とした。なお、SIMPLIFY-2 試験及び、その後に Sierra 社が実施した MOMENTUM 試験への日本人患者の組入れはなかった。

3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、MOMENTUM 試験）の結果、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。モメロチニブの開発を継承した GSK 社は、本邦では適切にデザインされた無作為化二重盲検試験であるこの 2 試験を中心とした以下に示す臨床データパッケージ（表 2.5.1.1 及び表 2.5.1.2）を構成し、MF を効能・効果として承認申請することを計画した。後述した海外臨床データ利用の検討結果に基づき、日本人患者を含む SIMPLIFY-1 試験に加え、外国人患者を対象とした MOMENTUM 試験をピボタル試験として利用することとした。本戦略について機構との対面助言を実施した結果、追加の臨床試験を実施せずに、表 2.5.1.1 及び表 2.5.1.2 に示す臨床データパッケージを用いて承認申請することについて合意を得た（2.5.1.6）。なお、モメロチニブの有効性は、2 つのピボタル第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）を中心に、安全性はこの 2 試験に加えて SIMPLIFY-2 試験及び拡大アクセス試験の XAP 試験を中心に評価することとした。

臨床データパッケージ

本邦における臨床データパッケージを表 2.5.1.1（第 I/II 相）及び表 2.5.1.2（第 III 相）に示す。各臨床試験の詳細は 2.7.6.に示す。臨床試験データパッケージは、国内外の開発計画及び後述する海外臨床データの利用計画に基づき、2 つの国際共同第 III 相試験（日本を含む国内外で実施した SIMPLIFY-1 試験及び海外で実施した MOMENTUM 試験）を中心とした 7 試験を評価資料に、その他 10 試験を参考資料とした。また、第 III 相の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験をピボタル試験として、第 III 相の SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相の GS-US-352-1672 試験を有効性評価のためのサポーティブ試験として位置付けた。2023 年 7 月時点で 17 試験のうち 16 試験が完了した。MOMENTUM 試験及び実施中の拡大アクセス

試験の XAP 試験は、米国及び欧州の承認申請と同様にデータカットオフ日（2021 年 12 月 3 日）までのデータを用いた。

表 2.5.1.1　モメロチニブの臨床データパッケージ（第 I/II 相）

相	試験番号 （実施地域）	対象被験者	主な目的	投与 例数	評価/参考 （実施状況）
I/II	CCL09101 （北米、オーストラリア）	MF 患者	Safety, tolerability, DLTs, MTD, PK, efficacy	166 例	評価 （完了）
II	CCL09101E （北米、オーストラリア）	MF 患者	Safety, tolerability, efficacy	120 例	参考 （完了）
I/II	YM387-II-02 （北米）	MF 患者	Safety, tolerability, DLTs, MTD, PK, efficacy	61 例	参考 （完了）
II	GS-US-352-1672 （北米）	MF 患者 （TD）	Efficacy	41 例	参考 （完了）
II	GS-US-352-1154 （北米、オーストラリア）	MF 患者	Long-term safety, tolerability, efficacy	74 例	参考 （完了）
II	SRA-MMB-4365（XAP） （海外）	MF 患者	Extended access, long-term safety, OS, LFS	170 例	参考 [a] （実施中）
I	YM387-I-02 （カナダ）	健康被験者	BA and BE (tablet/capsule), food effect	32 例	参考 （完了）
I	GS-US-352-0102 （米国）	健康被験者	BA (tablet/capsule), food effect, interaction of MMB with PPI	90 例	評価 （完了）
I	GS-US-352-0108 （米国）	健康被験者	PK, safety, tolerability in Japanese and Caucasian	28 例	評価 （完了）
I	GS-US-352-1151 （米国）	健康被験者	DDI with ritonavir, rosuvastatin, rifampin, midazolam	48 例	参考 （完了）
I	GS-US-352-1149 （米国）	健康被験者	Mass balance	6 例	参考 （完了）
I	GS-US-352-1150 （米国）	健康被験者	PD (QTcF)	48 例	参考 （完了）
I	GS-US-352-1152 （米国）	腎機能低下者	PK	33 例	参考 （完了）
I	GS-US-352-1153 （米国）	肝機能低下者	PK	33 例	評価 （完了）

MF: 骨髄線維症、DLTs: 用量制限毒性、MTD: 最大耐量、PK: 薬物動態、TD: 輸血依存性、OS: 全生存期間、LFS: 無白血病生存期間、DDI: 薬物相互作用、BE: 生物学的同等性、BA: バイオアベイラビリティ、MMB: モメロチニブ、PPI: プロトンポンプ阻害薬、PD: 薬力学、QTcF: QT interval corrected using Fridericia method

a. Data cut-off: 03 Dec 2021

表 2.5.1.2　モメロチニブの臨床データパッケージ（第 III 相）

相	試験番号 （実施地域）	対象被験者	デザイン	投与例数	評価/参考 （実施状況）
III	GS-US-352-0101 SIMPLIFY-1 （海外、日本）	JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照（その後任意の非盲検 MMB）	MMB 群：214 例 RUX 群：216 例 MMB to MMB 集団 171 例 RUX to MMB 集団 197 例	評価 （完了）
III	GS-US-352-1214 SIMPLIFY-2 （海外）	RUX 治療歴のある MF 患者	国際共同、無作為化、非盲検、BAT 対照（その後は任意の長期 MMB）	MMB 群：104 例 BAT 群：52 例 MMB to MMB 集団：64 例 BAT to MMB 集団：40 例	評価 （完了）

相	試験番号 （実施地域）	対象被験者	デザイン	投与例数	評価/参考 （実施状況）
III	SRA-MMB-301 MOMEMTUM （海外 [a]）	JAK 阻害剤治療歴のある MF 患者	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照（その後は任意の非盲検 MMB 又は DAN）	MMB 群：130 例 DAN 群：65 例 MMB to MMB 集団：92 例 DAN to MMB 集団：40 例	評価 [b] （完了）

JAK: ヤヌスキナーゼ、MF: 骨髄線維症、MMB: モメロチニブ、RUX: ルキソリチニブ、BAT: Best available therapy、DAN: ダナゾール

a. アジア（韓国、台湾、シンガポール）を含む

b. Data cut-off: 03 Dec 2021

海外臨床データ利用の検討

SIMPLIFY-1 試験において、主要評価項目である SRR ではモメロチニブ群に対するルキソリチニブ群の非劣性が示された。副次評価項目である TSS 改善割合では、ルキソリチニブ群に対するモメロチニブ群の非劣性は示されなかったものの、TSS 及び個々の症状スコアのベースラインからの変化量を実測値でみると、モメロチニブの改善効果はルキソリチニブと同程度であった。副次評価項目である輸血非依存割合では、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高かった。OS 及び LFS では、無作為化期のルキソリチニブ投与の有無に関わらず治療群間で類似していた。MOMENTUM 試験において、主要評価項目である TSS 改善割合ではダナゾール群に対するモメロチニブ群の優越性が検証され、脾腫、貧血に関する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。OS 及び LFS ではモメロチニブ群でダナゾール群に対する良好な結果を示し、特に無作為化期（クロスオーバー前、24 週間）までの OS で改善傾向が認められた。モメロチニブの安全性プロファイルはいずれの試験でも許容可能と考えられた。

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・薬理学的な観点からも、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（2.7.3.3.2.）。

以上より、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た。

2.5.1.4. 治験デザイン、実施方法、解析方法の妥当性

第 III 相試験は、いずれも中間リスク又は高リスクの PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象とした。そのうち、SIMPLIFY-1 試験では JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者、MOMENTUM 試験では 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、SIMPLIFY-2 試験ではルキソリチニブ治療により血液毒性が認められた MF 患者をそれぞれ対象とした。対象集団の詳細は 2.5.4.2 に示す。

第 III 相試験のデザインは、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では無作為化、二重盲検、実薬対照試験、SIMPLIFY-2 試験では無作為化、非盲検、医師判断による Best Available Therapy（BAT）対照とした。すべての第 III 相試験は無作為化期とその後の非盲検／拡大治療期の 2 パートで構成された。無作為化期の 24 週間の投与（モメロチニブ又は対照の治療）を終了した後は、いずれの群の被験者も非盲検／拡大治療期に移行し、モメロチニブの投与を受けた。非盲検／拡大治療期では 24 週以降の有効性及び安全性を評価した。その後、適格と判断された被験者は非盲検継続アクセス試験である XAP 試験に移行し、長期の安全性及び OS、LFS を評価した。

対照は、SIMPLIFY-1 試験では、計画時に欧米にて中間リスク及び高リスクの MF に対して承認された唯一の JAK 阻害剤（本邦では試験計画当時は承認申請中、その後に承認取得）であったルキソリチニブを選択した。MOMENTUM 試験では、計画時に JAK 阻害剤の治療歴があり、臨床症候及び貧血を有する MF 患者に対してベネフィットが得られる既承認の薬剤がなかったことから、蛋白同化ホルモンのダナゾールを選択した。ダナゾールは欧米において MF は適応外であるものの、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び European Society for Medical Oncology（ESMO）ガイドライン[NCCN, 2018; Vannucchi, 2015]のいずれにおいても MF による貧血に対する治療薬として推奨されていることや、二重盲検デザインでの実施可能性も踏まえ、JAK 阻害剤治療歴のある貧血を有する MF 患者に対する適切な治療として選択した。本邦においてもダナゾールは MF に対して適応外であるものの、「骨髄線維症診療の参照ガイド」及び「造血器腫瘍診療ガイドライン（2018 年版）」に MF に伴う貧血に対する治療薬として記載されている薬剤であり実臨床で用いられている。SIMPLIFY-2 試験では、計画時、ルキソリチニブの治療歴を有する MF 患者に対する承認された治療薬はなく、個々の患者の状態に応じて利用可能な治療法を選択できるように、BAT を対照群として設定した。MF に対する治療選択肢は限られていることから、BAT としてルキソリチニブも選択可能とした。BAT は試験期間中いつでも変更することができ、造血成長因子を含む複数治療の併用も可能とした。

ピボタル第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）の主要評価項目である 24 週時の SRR 及び TSS 改善割合、並びに 2 試験共通の主な副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合の妥当性については 2.5.4.4 に示す。

2.5.1.5. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による

承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験実施時のヘルシンキ宣言に従い試験は実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

2.5.1.6. 規制当局による助言の概略

モメロチニブの MF に対する臨床開発計画及び臨床データパッケージ等に関して助言を得るため、機構との対面助言を実施した。対面助言での機構からの助言及び申請者の対応について以下に要約した。これらの対面助言の議事録を 1.13.2.に添付する。

2.5.1.6.1. 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]

- [redacted]と考える。ただし、[redacted]と考える。
  - [redacted]すること
  - [redacted]こと
  - [redacted]すること

上記の助言を受け、[redacted]とした。

[redacted]

- [redacted]と考える。

上記の助言を受け、[redacted]した。

[redacted]

- [redacted]

と考える。ただし、
と考える。

- こと
- こと

- と考える。

上記の助言を受け、
することとした。

2.5.1.6.2. 医薬品相談（オーファン以外）（、20 年 月 日実施）

- と考える。しかしながら、
と考える。
- すること。

- と考える。

上記の助言を受け、
こととした。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、モメロチニブの製剤開発及び生物薬剤学試験（YM387-I-02 試験、GS-US-352-0102 試験）から得られた PK データ及び関連する分析法について記載した。なお、モメロチニブの製剤開発及び生物薬剤学試験の詳細は 2.7.1 に記載した。

2.5.2.1. 製剤開発の経緯

モメロチニブの臨床試験では、溶解度と物理的特性が類似した 2 種類のモメロチニブ塩酸塩が使用された。この 2 つの処方は、水和状態や結晶構造が異なり、Form I はモメロチニブ塩酸塩無水物、Form II はモメロチニブ塩酸塩水和物であった。いずれの処方も溶解性は pH に依存し、pH4.0～9.0 の範囲で溶解度は 5 µg/mL 未満であり、pKa 3.7 以下では対数線形的に増加し、pH1.0 以下では溶解度は 400 µg/mL 以上であった。モメロチニブの見かけの膜透過性は高く［Caco-2 細胞単層膜に対する透過係数：順方向（$P_{A→B}$）の透過係数：$30.4×10^{-6}$ cm/s、逆方向（$P_{B←A}$）の透過係数：$27.3×10^{-6}$ cm/s］、30 µM では顕著な流出（流出率：約 0.90）は認められなかった。モメロチニブは低溶解性、高膜透過性の Biopharmaceutics Classification System（BCS）Class 2 の薬物に分類される[Zheng, 2018]。

初期の第 I 相及び第 II 相試験（YM387-I-02 試験、GS-US-352-0102 試験、CCL09101 試験、YM387-II-02 試験）では、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）をモメロチニブ遊離塩基として 50 mg 及び 150 mg のカプセル剤を使用した。CCL09101 試験（第 I/II 相試験）の用量漸増期では、良好なベネフィット・リスクプロファイル（2.5.4）を考慮し、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の臨床推奨用量を 1 日 1 回 300 mg とした。モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤（150 mg）は、YM387-I-02 試験（2.7.1.2.2.1）で使用された。モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）は化学的に安定であるが、吸湿性があり、湿気に曝されると物理的に不安定であったため、より堅牢な原薬の結晶形と製剤が望まれた。

モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）は吸湿性がなく、熱力学的安定性が高いことから、YM387-I-02 試験以降の第 I 相、第 II 相試験及び第 III 相試験では、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の遊離塩基として 50 mg、100 mg、150 mg 又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠を使用した。添加剤は、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及び[redacted] を使用した。モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤のベネフィット・リスクプロファイルが良好であり、GS-US-352-0102 試験（2.7.1.2.2.2）の結果、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤とモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤のバイオアベイラビリティが同程度であったことから、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg 錠 1 日 1 回投与が選択され、第 III 相試験を含む GS-US-352-0102 試験以降の臨床試験で使用された。

市販製剤は、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）をモメロチニブとして 100 mg、150 mg 又は 200 mg を含有するフィルムコーティング錠である。使用する添加剤は、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及び[redacted] である。第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）で用いた製剤のうち、100 mg 錠及び 200 mg 錠は市販予定製剤

と同じ製剤であった。150 mg 錠は 2 つの試験間で形状が異なり、SIMPLIFY-1 試験では 150 mg 錠（円形）、MOMENTUM 試験では市販予定製剤と同一の 150 mg 錠（三角形）をそれぞれ使用した。150 mg 錠（円形）及び 150 mg 錠（三角形）間の生物学的同等性（BE）は評価されていないが、有効性、安全性、及び PK に影響を及ぼす差はないと考えられた（2.7.1.1.1.）。更に、市販予定製剤の用量間（100 mg、150 mg、200 mg）については、変更水準に従い溶出試験により BE を評価し、同等であることが確認された（2.3.P.2.2.3.）。

2.5.2.2. 分析法

モメロチニブ及びその代謝物の分析法については、開発初期に使用された分析法と後期に使用された分析法の同等性を確認するため、クロスバリデーションを実施した。すなわち、GS-US-352-0102 試験で用いた分析法 BTM-1636（[redacted] 社）と、第 I-II 相試験である CCL09101 試験、YM387-I-02 試験及び YM387-II-02 試験で用いた初期の分析法（[redacted] 社及び [redacted] 社）のクロスバリデーションを実施した。更に、分析法 BTM-1686 及び BTM-1636（共に [redacted] 社）の同等性確認については、GS-US-352-0102 試験及び GS-US-352-0108 試験それぞれから 10 試料を選択してプールした incurred samples を用いてクロスバリデーションを実施した。

その結果、[redacted] 社及び [redacted] 社で実施された初期臨床試験における薬物濃度測定結果とその後 [redacted] 社で実施された薬物濃度測定結果の同等性が確認された。更に、[redacted] 社の 2 つの分析法の同等性も確認された。これらのクロスバリデーション結果から、モメロチニブの PK 解析に使用する薬物濃度測定結果について、全臨床試験間で比較可能であることが確認された（2.7.1.1.2）。

2.5.2.3. バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、食事の影響

GS-US-352-0102 試験は、90 例の健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験であり、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤との相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、用量比例性、オメプラゾールとの薬物相互作用を評価した（表 2.5.2.1）。

表 2.5.2.1　GS-US-352-0102 試験のデザイン

Study Part	Evaluations	Design
Part A	Relative bioavailability of MMB dihydrochloride salt Form I capsules (300 mg [2 × 150 mg]) and dihydrochloride monohydrate salt Form II tablets (100, 150, 200, and 300 mg doses as 50 and 150 mg tablets) under fasted conditions to determine the target phase 3 dose of the MMB tablet formulation [1]	Randomized, 2-period, fixed-sequence, open-label, crossover
Part B	Dose-proportionality over lower and supratherapeutic single doses	Fixed-sequence, open-label, crossover
Part C	Effect of food (low-fat or high-fat meal) on the target phase 3 MMB dihydrochloride monohydrate salt Form II tablet dose (identified in Part A as 200 mg)	Fixed-sequence, open-label, crossover
Part D	Effect of concomitant proton pump inhibitor administration on MMB pharmacokinetics under fasted conditions	Fixed-sequence, open-label, crossover

Source: CSR GS-US-352-0102
Pharmacokinetic samples were collected until 24 hours (Part A) or 36 hours postdose (Parts B, C, D).
[1]　The 300 mg dose administered as capsules was selected as the reference dose/formulation based on its favorable benefit risk profile in dose escalation, pharmacokinetics, safety, efficacy, and tolerability study CCL09101.

健康成人にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤 300 mg を空腹時投与後のモメロチニブの最高血漿中濃度（Cmax）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（AUCinf）及び 0 時間から最終測定可能時間までの AUC（AUClast）の幾何最小二乗平均（GLSM）値は類似していた。モメロチニブの AUCinf 及び AUClast の GLSM 比（投与量補正なし）の 90%信頼区間（CI）は 80%～125%の範囲内であった。また、モメロチニブの Cmax の GLSM 比の 90%CI は 80%～125%から外れていたが、事前に設定した許容域（70%～143%）の範囲内であった。以上から、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg（第 III 相試験製剤／市販予定製剤）のバイオアベイラビリティは、モメロチニブ塩酸塩（Form I）のカプセル剤 300 mg と同程度であった（2.7.1.2.2.2.1）。

モメロチニブの曝露量（Cmax、AUCinf、AUClast）は、空腹時と比較して低脂肪食及び高脂肪食後に増加した。FDA ガイダンスに基づく試験方法に従い、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg の単回投与後、空腹時と比較して食後の Cmax は低脂肪食時で約 38%、高脂肪食時で約 28%高値を示した。同様に、空腹時と比較して食後の AUCinf 及び AUClast は低脂肪食時で約 16%、高脂肪食時で 28%高値を示した。このように、低脂肪食又は高脂肪食後 30 分以内にモメロチニブを投与すると、Cmax が上昇し、モメロチニブの曝露量が大きくなった。食事はモメロチニブの吸収を遅延させ、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg を投与した被験者では、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値が空腹時の 2.5 時間から低脂肪食後は 4 時間、高脂肪食後は 4.5 時間に延長した。モメロチニブの曝露量（Cmax、AUC）の GLSM 比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であったが、MF 患者の有効性・安全性に関する曝露－反応解析の結果、曝露量と臨床効果の間に明確な関連性

は認められていないこと（2.7.2.3.2.3）から、モメロチニブに対する食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.5.2.4. 生物薬剤学の結論

- ヒト血漿中モメロチニブ（及び、関連する場合はその代謝物）分析法は高感度であり、選択性、真度及び再現性も良好であった。前処理後及び長期保存安定性についても確認された。
- モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤 300 mg に対するモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 100 mg、150 mg、200 mg、300 mg の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 55.8%、69.7%、101.7%、142.4%であった（GS-US-352-0102 試験）。モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 100 mg から 300 mg の用量で、曝露量はほぼ比例した。
- モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg は、CCL09101 試験の用量漸増期におけるベネフィット・リスクプロファイルに基づき選択された推奨用量であるモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤 300 mg のバイオアベイラビリティと類似していた。この結果を受け、その後の臨床試験の臨床推奨用量及び市販予定製剤として、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg 錠が選択された。
- 食後にモメロチニブを投与すると、空腹時投与と比較して、モメロチニブの曝露量が増加した。低脂肪食及び高脂肪食後にモメロチニブを投与すると、血漿中の AUC はそれぞれ 16%及び 28%高値を示した。また、食事はモメロチニブの吸収を遅延させ、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg を投与した被験者では、Tmax の中央値が低脂肪食後に 1.5 時間、高脂肪食後に 2.0 時間延長した。しかしながら、食事の制限を設けなかった MF 患者を対象とした臨床試験では、重要な安全性上の懸念は認められておらず（2.7.4）、有効性・安全性に関する曝露－反応解析では曝露量と臨床効果に明確な関連性は認められていないこと（2.7.2.3.2.3）から、モメロチニブは食事の有無に関わらず服用可能と考えられた。
- 第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）で用いた製剤のうち、150 mg 錠は 2 つの試験間で形状が異なるものの、150 mg 錠（円形）及び 150 mg 錠（三角形）の形状の差が、有効性、安全性、及び PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。更に、市販予定製剤の用量間（100 mg、150 mg、200 mg）は溶出試験の結果、生物学的に同等であることが確認された。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

本項では、健康成人、腎機能低下者又は肝機能低下者、並びに MF 患者におけるモメロチニブの PK を含む臨床薬理の概要、内因性及び外因性要因がモメロチニブの PK 及び PD に及ぼす影響、並びに母集団 PK 解析及び E-R 解析について記載する。これらの詳細は 2.7.2. に記載した。なお、免疫原性試験及び微生物試験は実施されていない。

2.5.3.1. モメロチニブ及び主要代謝物（M21）の薬物動態

モメロチニブ及び M21（ヒトにおけるモメロチニブの主要代謝物）の PK、PD 及び PK/PD 関係の特性は、健康成人を対象とした 6 試験［相対的バイオアベイラビリティ試験、マスバランス試験、薬物相互作用（DDI）試験、人種／民族差を評価した試験、Thorough QT 試験及び食事の影響試験］、中等度以上の腎機能低下者を対象とした 1 試験、中等度以上の肝機能低下者を対象とした 1 試験及び MF 患者を対象とした 6 試験の計 14 試験の成績をもとに評価した。また、複数の臨床試験［第 I/II 相試験（CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験）、及び第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験、及び SIMPLIFY-2 試験］のデータを用いて、母集団 PK 及び E-R 解析を実施した。

モメロチニブ及び M21 の PK を評価するため、第 I 相から第 III 相の 5 つの臨床試験（CCL09101 試験、YM387-II-02 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、及び MOMENTUM 試験）において MF 患者 616 例から得られた 3548 時点のモメロチニブの血漿中濃度データ、並びに 2223 時点の M21 の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態（PPK）モデルを構築した。モメロチニブの PK は、Erlang 吸収及び線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、用量とバイオアベイラビリティの関係は Emax モデルにより表された。M21 の最終モデルは、モメロチニブの 2-コンパートメントモデルと組み合わせた、1 次吸収及び線形消失を伴う 1-コンパートメントモデルであり、モメロチニブの見かけのクリアランス及び M21 の見かけのクリアランスにそれぞれ個体間変動を含めた。共変量として、吸収・トランジット速度定数に対する製剤の影響、バイオアベイラビリティに対する投与量の影響、並びに M21 の見かけのクリアランスに対する推定糸球体濾過率（eGFR）及び AST の影響がそれぞれモデルに含まれた。M21 の PK に対する AST 及び eGFR の影響は、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

2.5.3.2. 吸収、分布、代謝、排泄

2.5.3.2.1. 吸収

健康成人に 100～800 mg のモメロチニブを空腹時に単回経口投与した際（GS-US-352-0102 試験）、モメロチニブは速やかに吸収された（Tmax：3 時間以内）。モメロチニブの血漿中曝露量（Cmax 及び AUC）は特に 300 mg を超える用量において、用量比を下回って増加した。モメロチニブの Tmax（中央値）は約 1.8～3 時間、t1/2（中央値）は約 5.4～7.6 時間であった。M21 の曝露量（Cmax 及び AUC）も、モメロチニブ 150～800 mg の用量において、用量比を下回って増加し、モメロチニブに対する AUC（平均値）の比は 1.4～2.1 であ

った。M21 は、モメロチニブと比較して Tmax が若干長く（中央値：3.5～4 時間）、t1/2 はモメロチニブと同程度であった（中央値：4.9～8 時間）。

2.5.3.2.2. 分布

In vitro において、モメロチニブ及び代謝物（M8、M19 及び M21）は、全ての動物種で中程度から高度の血漿蛋白結合率を示した。血漿蛋白の非結合型分率は健康成人で約 9%であり、肝機能低下者及び腎機能低下者では、機能低下の程度に応じて血漿タンパク結合率がわずかに変化したものの、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた（GS-US-352-1152 試験及び GS-US-352-1153 試験）。マスバランス試験において、平均血液中濃度／血漿中濃度比は、モメロチニブ投与 24 時間後まで 0.73～0.87 で推移し、モメロチニブ及び代謝物の血球移行性は低いと考えられた（GS-US-352-1149 試験）。SIMPLIFY-1 試験の PK 解析部分集団において評価した、モメロチニブの消失相における見かけの分布容積（Vz/F）は 984 L であった。

2.5.3.2.3. 代謝

モメロチニブの代謝には、複数の CYP アイソフォームが関与する。CYP のモメロチニブの代謝への寄与率を、ヒト肝細胞を用いて評価した結果、CYP3A ＞ 2C8、2C19、2C9 ＞ 1A2 であった。M21 は、CYP による代謝と、続くアルデヒドオキシダーゼによる代謝を介して生成されることが、ヒト肝細胞を用いた検討で示された。

マスバランス試験において、モメロチニブ 200 mg（約 100 μCi の[^{14}C]-モメロチニブを含む）を経口投与した際、投与 24 時間後までの血漿中では、主要代謝物 M21（64.2%）、未変化体のモメロチニブ（17.3%）及びその他の代謝物が検出された。モメロチニブはモルホリン環の酸化と切断、アミド加水分解、N‐脱アルキル化、ニトリル加水分解、ニトリル酸化及びシアノメチルアミドのタウリン抱合を含む複数の代謝経路を介して中程度の代謝を受けることが示された（GS-US-352-1149 試験）。

2.5.3.2.4. 排泄

モメロチニブの単回投与又は反復投与後の見かけのクリアランス（CL/F）の大きさは中程度であり、ばらつきは大きかった。SIMPLIFY-1 試験の PK 解析部分集団において評価した定常状態におけるモメロチニブの CL/F は、103 L/h であった。モメロチニブの t1/2 は約 4～8 時間であり、試験間で同程度であった。

マスバランス試験において、モメロチニブ 200 mg（約 100 μCi の[^{14}C]-モメロチニブを含む）を経口投与した際、大部分の放射活性は尿中に 24 時間以内、糞便中に 96 時間以内に回収され、[^{14}C]-モメロチニブの尿中及び糞便中の排泄率はそれぞれ、約 27.5%及び約 69.3%であった。糞便中の[^{14}C]-モメロチニブは、主に代謝物として検出され、未変化体として検出されたモメロチニブは、投与量の 12.6%であった。尿中では、未変化体として検出された[^{14}C]-モメロチニブは微量であり、投与量の約 11.5%が M21 として検出されたことから、未変化体モメロチニブの腎排泄はわずかであることが示唆された。以上から、モメロチニブは

代謝物及び未変化体の両方として排泄され、糞便中への排泄が主要な消失経路であると考えられた。

2.5.3.3. 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の検討

2.5.3.3.1. 内因性要因

2.5.3.3.1.1. 腎機能障害

中等度以上の腎機能低下者を対象として、モメロチニブの PK 及び安全性に対する腎機能障害の影響を評価した（GS-US-352-1152 試験）。モメロチニブ 200 mg を単回投与した際、中等度の腎機能低下者（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）では、腎機能正常者（eGFR ≧90 mL/min/1.73 m^2）と比較してモメロチニブの AUCinf は 13.3%減少し、M21 の AUCinf は 20.3%増加した。重度の腎機能低下者（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m^2）では、腎機能正常者と比較してモメロチニブの AUCinf は 16.1%減少し、M21 の AUCinf は 41.1%増加した。中等度及び重度の腎機能低下者と腎機能正常者におけるモメロチニブ及び M21 の AUCinf の違いは、モメロチニブ及び M21 の E-R 関係に基づき、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

従って、中等度及び重度の腎機能障害患者において、モメロチニブの用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.3.3.1.2. 肝機能障害

中等度以上の肝機能低下者を対象として、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（GS-US-352-1153 試験）。モメロチニブ 200 mg を単回投与した際、中等度の肝機能低下者［Child-Pugh-Turcotte（CPT）Class B］では、肝機能正常者と比較してモメロチニブの Cmax は 21%減少し、AUCinf は同程度であった。中等度の肝機能低下者の M21 の Cmax は 63%減少し、AUCinf は 48%減少した。

中等度の肝機能低下者と肝機能正常者におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUCinf）の違いは、MF 患者におけるモメロチニブの安全性プロファイル、並びにモメロチニブ及び M21 の E-R 関係に基づくと、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。従って、軽度又は中等度の肝機能障害患者において、モメロチニブの用量調節は必要ないと考えられる。

重度の肝機能低下者（CPT Class C）では、肝機能正常者と比較してモメロチニブの Cmax は 13%増加し、AUCinf は 97%増加した。重度の肝機能低下者の M21 の Cmax は 76%減少し、AUCinf は 48%減少した。重度の肝機能低下者におけるモメロチニブの曝露量の増加の程度及び M21 の曝露量の減少の程度を踏まえると、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。

2.5.3.3.1.3. 人種／民族

モメロチニブの安全性及び PK に対する民族の影響を、日本人及び白人の健康成人 28 例（日本人 14 例、白人 14 例）において検討した（GS-US-352-0108 試験）。日本人及び白人

にモメロチニブ 200 mg を単回投与した際、白人と比較して日本人のモメロチニブの Cmax は 44%高値を、AUCinf は 53%高値を示した。同様に、白人と比較して日本人の M21 の Cmax は 28%高値を、AUCinf は 32%高値を示した。日本人と白人におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUCinf）の違いは、MF 患者における全体的な E-R 関係を踏まえると、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。また、モメロチニブの代謝に寄与する CYP3A の遺伝子多型の頻度に、人種又は民族差は報告されていない。

また PPK 解析において、モメロチニブ及び M21 のクリアランスに対する人種又は民族の影響は示されなかった。

従って、人種や民族に基づくモメロチニブの用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.3.1.4. 年齢、性別、体重

PPK 解析において、年齢、性別及び体重がモメロチニブ及び M21 のクリアランスに及ぼす影響は示されなかった。

従って、年齢、性別、体重に基づくモメロチニブの用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.3.2. 外因性要因

2.5.3.3.2.1. 薬物相互作用

2.5.3.3.2.1.1. モメロチニブが受ける影響

反復投与後のリトナビル（CYP3A の強力な阻害剤）が定常状態のモメロチニブの PK に及ぼす影響を検討した結果、モメロチニブ及び M21 は CYP3A の影響を受けやすい基質ではないことが示された（GS-US-352-1151 試験）。従って、CYP3A の阻害剤の併用により、用量調節を必要とする程度にモメロチニブ及び M21 の曝露量が変化する可能性は低いと考えられた。

リファンピシンの単回投与（OATP1B1/1B3 の阻害剤）の併用により、モメロチニブの Cmax は 40.4%、AUCinf は 57.1%増加した。一方 M21 の曝露量（Cmax 及び AUCinf）は、ほとんど変化しなかった（GS-US-352-1151 試験）。リファンピシンの単回投与の併用に伴うモメロチニブの曝露量の変動は、モメロチニブの E-R 関係を踏まえると、臨床的に意義のある程度ではなく、OATP1B1/1B3 阻害剤との併用時にモメロチニブの用量調節は必要ないと考えられた。

リファンピシンの反復投与（CYP3A の強力な誘導剤）の併用により、リファンピシンの単回併用投与時と比較して、モメロチニブの Cmax 及び AUCinf は、それぞれ 29.4%及び 46.1%減少した。M21 の Cmax は 31.1%増加し、AUCinf は 14.6%減少した（GS-US-352-1151 試験）。従って、モメロチニブ及び M21 の PK は、CYP3A 誘導の影響を受けると考えられた。一方、モメロチニブ単独投与時と比較したリファンピシンの反復併用投与時のモメロチニブの曝露量は同程度であった（GS-US-352-1151 試験）。以上より、リファンピシンとの併用時にモメロチニブの用量調節は不要であると考えられた。しかしながら、他の強力な CYP3A 誘導剤の併用は、モメロチニブの曝露量を減少させる可能性がある。

代表的な PPI であるオメプラゾール 20 mg の併用投与（5 日間前投与）により、モメロチニブの Cmax は約 36%減少し、AUCinf は約 33%減少した。また、M21 の Cmax は 47%減少し、AUCinf は 37%減少した（GS-US-352-0102 試験）。PPI の併用によるモメロチニブ及び M21 の曝露量の減少は、モメロチニブの E-R 関係に基づき、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。従って、PPI との併用時にモメロチニブの用量調節は不要であると考えられた。

2.5.3.3.2.1.2. モメロチニブが他の薬剤に及ぼす影響

モメロチニブは CYP3A の基質であるミダゾラム及びその活性代謝物の曝露量（1'-OH-MDZ）を変化させなかった（GS-US-352-1151 試験）。従って、モメロチニブとの併用時に CYP3A 基質の用量調節は不要であると考えられた。

モメロチニブは BCRP の基質であるロスバスタチンの Cmax を 3.2 倍、AUCinf を 2.7 倍増加させた（GS-US-352-1151 試験）。従って、ロスバスタチンをモメロチニブと併用する場合には、ロスバスタチンの用量調節又は代替薬の使用が必要であると考えられた。

2.5.3.3.2.2. 食事

2.7.1.に記載した結果に基づき、モメロチニブは食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた。

2.5.3.4. モメロチニブ及び M21 の薬力学

2.5.3.4.1. バイオマーカーへの影響

ベースラインで輸血依存であった 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）において、モメロチニブ 200 mg QD を最長 24 週間投与した際の IL-6 刺激 T 細胞におけるリン酸化シグナル伝達性転写因子 3（pSTAT3）の発現量を評価し、モメロチニブの JAK1/JAK2 阻害作用を検討した。初回投与日及び定常状態のいずれにおいても、モメロチニブの投与 2 時間後に pSTAT3 発現量は減少し、モメロチニブが JAK-STAT 経路を強力に阻害することが示された（2.7.2.2.4.）。

モメロチニブ投与後の血清ヘプシジン濃度の変動についても評価した。血清ヘプシジン濃度は、モメロチニブ投与 6 時間後に低下し、投与期間を通して経時的に低下する傾向が示された。以上から、モメロチニブは ACVR1 阻害を介してヘプシジン産生を阻害することが示唆された。血清ヘプシジン濃度の増加は、赤血球造血に必要な鉄利用率の低下と関連している。24 週時において、ヘプシジン産生阻害に伴う血清鉄の増加は、全ての被験者では認められなかったものの、4 週時において輸血非依存が認められた被験者では、血清鉄（中央値）が 39.8%増加した。更に、輸血非依存が認められた被験者の 2 週時におけるトランスフェリン、ヘモグロビン、網状赤血球及びヘマトクリットの増加も認められた。血清鉄は 4 週時に最高濃度に到達後、鉄のホメオスタシスの回復に伴って減少し、ヘモグロビン及びヘマ

トクリットは 24 週時まで増加を維持した。また、血小板数の増加も認められた（2.7.2.2.4.）。

以上より、モメロチニブは炎症バイオマーカー及びヘプシジンを減少させ、鉄代謝及び赤血球造血能を改善させることが示された。輸血依存の MF 患者で認められた、モメロチニブ投与による輸血依存の減少は、本メカニズムに基づくものと考えられた。

2.5.3.4.2. 曝露反応関係

モメロチニブ及び M21 の PPK モデルを構築後、3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、MOMENTUM 試験）における MF 患者 416 例のデータを使用して、モメロチニブ及び M21 の曝露量（1 日平均 AUCtau）と有効性及び安全性の関係を、E-R 解析により評価した。

有効性に関する E-R 解析の結果、モメロチニブの曝露量が大きいほど、脾臓容積の縮小割合が大きく、脾臓容積の 35%以上の縮小達成率が高くなることが示された。しかしながら、脾臓容積の反応及び曝露量のばらつきが大きく、曝露量の四分位数毎における脾臓容積の縮小割合の範囲は、大きく重複していた。モメロチニブ及び M21 の曝露量と TSS との間に相関は認められなかった（2.7.2.3.2.3.）。

安全性に関する E-R 解析の結果、モメロチニブの曝露量の増加に伴い、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が増加する傾向が認められたものの、モメロチニブ及び M21 の曝露量と安全性評価項目の相関は低いと考えられた（2.7.2.3.2.3.）。

2.5.3.4.3. 血漿中濃度と QTc の関係

48 例の健康成人を対象に、モメロチニブの臨床用量（200 mg、1×200 mg 錠）及び臨床用量を大きく超える用量（800 mg、4×200 mg 錠）を単回投与した際の、モメロチニブの心室再分極に対する作用をクロスオーバーデザインにより評価した（GS-US-352-1150 試験）。

モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度と、時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正後の QTcF 間隔（Δ ΔQTcF）の関係を、性別を固定効果とし、個体間変動を含めた線形混合効果モデルにより検討した結果、両者に臨床的に意義のある関連性は認められなかった。

2.5.3.5. 臨床薬理に関する結論

- モメロチニブの推奨開始用量は 200 mg を 1 日 1 回であり、150 mg 又は 100 mg への用量調節が可能である。
- モメロチニブは食事の有無に関わらず服用可能である。制酸剤、強力な CYP3A 阻害剤、リトナビル又はリファンピシンを併用する場合に、モメロチニブの用量調節は不要である。しかし、他の強力な CYP3A 誘導剤又は OATP1B1/1B3 阻害剤の併用は、モメロチニブの曝露量を減少させる可能性があるため、これらの薬剤との併用が必要な場合には、患者の状態を注意深く観察する必要がある。

- ロスバスタチンとモメロチニブの併用は、ロスバスタチンの曝露量を増加させる可能性がある。従って、ロスバスタチンとの併用時には、患者の状態を注意深く観察する必要がある。
- 軽度から重度の腎機能障害患者、並びに軽度から中等度の肝機能障害患者において、モメロチニブの用量調節は不要である。重度の肝機能障害患者では、開始用量を 1 日 1 回 200 mg から 150 mg に減量することが推奨される。
- 人口統計学的特性（人種／民族、年齢、性別、体重など）に基づいた用量調節は不要である。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. 緒言

モメロチニブの有効性は、2 つのピボタル第 III 相臨床試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）の結果に加えて、2 つのサポーティブな臨床試験（第 III 相 SIMPLIFY-2 試験、第 II 相 GS-US-352-1672 試験）の結果に基づき評価した。

JAK 阻害剤治療歴のない患者での主要な有効性データは、無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験から得られており、JAK 阻害剤治療歴のある患者での主要な有効性データは、無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相試験の MOMENTUM 試験から得られている。サポーティブなデータは、無作為化、非盲検、BAT 対照、第 III 相試験の SIMPLIFY-2 試験及び輸血依存の患者（大部分が JAK 阻害剤治療歴のない患者）のみを組み入れた第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験の GS-US-352-1672 試験から得られている。なお、本邦からは SIMPLIFY-1 試験に参加した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は試験毎に異なるが、本 2.5.4 では有効性評価を、脾臓の縮小、症状の改善、貧血の改善、全生存期間（OS）及び無白血病生存期間（LFS）の順に記載する。

2.5.4.2. 試験デザイン及び対象患者集団

第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験）には、中間リスク又は高リスクの PMF、もしくは Post PV-MF 又は Post ET-MF で、以下に示す選択基準に基づき 18 歳以上の患者を組み入れた（2.7.3.3.1.）。なお、脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）はいずれも MF による骨髄線維化の進展に伴い発現する代表的な臨床所見であることから、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では予後リスク分類の中間-1 リスクの条件として選択した。

表 2.5.4.1 SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験の主な選択基準

	SIMPLIFY-1 試験	MOMENTUM 試験	SIMPLIFY-2 試験
MF 診断	WHO 2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断	WHO 2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断	WHO 2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断
予後リスク分類	IPSS により中間-2 リスク又は高リスクの MF と定義される、又は中間-1 リスクの MF で症候性の脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）、及び／又は利用可能な治療法に不応である	DIPSS 又は DIPSS-plus により中間リスク又は高リスクの MF と定義される	DIPSS により中間-2 リスク又は高リスクの MF と定義される、又は中間-1 リスクの MF で症候性の脾腫、及び／又は肝腫大を伴う
症状	―	ベースライン評価初日以前のスクリーニング時に骨髄線維症症状評価フォ	―

	SIMPLIFY-1 試験	MOMENTUM 試験	SIMPLIFY-2 試験
		ーム（MFSAF）v4.0 に基づき 1 回評価した MFSAF TSS スコアが 10 以上と定義される症状	
貧血	―	ヘモグロビン値 10 g/dL 未満と定義される貧血	―
脾腫	左肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫	左肋骨縁下に触知可能な 5 cm 以上の脾臓又は画像検査で 450 cm^3 以上の脾臓容積と定義される脾腫	左肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫
JAK 阻害剤治療歴	JAK 阻害剤治療歴のない患者	既承認の JAK 阻害剤治療歴のある患者（スクリーニング時に JAK 阻害剤の投与を受けている被験者は休薬が必要）	ルキソリチニブによる治療歴のある患者（スクリーニング時にルキソリチニブの投与を受けている被験者では、休薬は許容されず、一定の用量で投与を維持）

3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験）には、MF の病期が早期から後期までの幅広い患者層が組み入れられた。各試験について、MOMENTUM 試験では症状及び貧血を有する患者集団を対象とし、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験でも同様の患者が一部含まれていた。

ピボタル第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）の盲検下投与の無作為割付け比は、SIMPLIFY-1 試験でモメロチニブとルキソリチニブを 1：1、MOMENTUM 試験でモメロチニブとダナゾールを 2：1 とした。開始用量はモメロチニブが 200 mg 1 日 1 回、ルキソリチニブが 5～20 mg で 1 日 2 回（BID）、ダナゾールが 1 日量 600 mg であった。サポーティブ試験である SIMPLIFY-2 試験の非盲検投与の無作為割付け比は、モメロチニブと BAT を 2：1 とした。モメロチニブの開始用量は 200 mg 1 日 1 回であった。BAT は治験責任（分担）医師の判断で選択され、具体的にはルキソリチニブ（88.5%）、ヒドロキシウレア（23.1%）、プレドニゾン（11.5%）、ダナゾール（5.8%）、赤血球生成促進剤（3.8%）、治療なし（3.8%）、アナグレリド（1.9%）、ダルベポエチン アルファ（1.9%）、アスピリン（1.9%）及びサリドマイド（1.9%）の単独投与又は併用投与であった。そのうち、ルキソリチニブ投与例についてはルキソリチニブの用量も治験責任（分担）医師の判断で選択され、対象患者集団ではルキソリチニブによる前治療で血液毒性が発現していることから、ほとんどの被験者が忍容性の高い低用量での投与を受けた。BAT として投与したルキソリチニブの最高用量の内訳は、20 mg 以上 BID が 11.5%、10 mg 超 20 mg 未満 BID が 19.2%、5 mg 超 10 mg 以下 BID が 30.8%、5 mg 以下 BID が 25.0%、その他の用量が 1.9%であった。実薬対照の設定根拠は 2.5.1.4 に示す。

3 つの第 III 相試験は、無作為化期とそれに続くモメロチニブの非盲検／拡大治療期で構成された。無作為化期の期間は、MF を対象とした JAK 阻害剤の過去の臨床試験と同様に 24 週間であり、臨床的に意義のある治療効果を評価するのに十分な期間であると考えられ

た。これらの試験では、実薬投与を受けている対照群の被験者で 24 週以降も治療を継続した被験者は全例がモメロチニブにクロスオーバーしたため、生存期間及びその他の有効性評価項目（脾腫の縮小等）の持続期間を比較するのは困難であり、結果の解釈にはこの点を考慮した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、FDA 及び EMA/CHMP からの助言、MF を対象とした既承認の薬剤で実施されたピボタル臨床試験の前例、並びに MF の予後予測の重要性及び臨床的意義に基づき、MF の主たる臨床所見（脾腫、MF 関連症状及び貧血）を評価するための項目を選択した。

SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験の主要評価項目、主たる副次評価項目／副次評価項目を表 2.5.4.2 に示す。主要評価項目、主たる副次評価項目／副次評価項目は階層的な逐次検定で評価することで、全体の第 1 種の過誤確率を 0.05 に制御した。帰無仮説が棄却されなかった場合、以降の正式な逐次検定を中止し、残りの評価項目については名目上の有意水準のみを示すこととした。なお、MOMENTUM 試験において、階層的な逐次検定に含めていないその他の副次評価項目は、24 週時の MFSAF TSS 改善の持続期間、24 週時の輸血非依存の持続期間をはじめとする貧血に対するベネフィットの様々な項目、OS、LFS 並びに患者報告に基づく疲労及び身体機能の変化量であった（表 2.7.3.1.1）。

表 2.5.4.2　SIMPLIFY-1 試験、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験の階層的検定での主要評価項目、主たる副次評価項目／副次評価項目

SIMPLIFY-1 試験	**MOMENTUM 試験**	**SIMPLIFY-2 試験**
主要評価項目 24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）	主要評価項目 24 週時の MFSAF TSS 改善割合	主要評価項目 24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）
副次評価項目 1. 24 週時の TSS 改善割合 2. 24 週時の輸血非依存割合 3. 24 週時の輸血依存割合 4. 無作為化期の赤血球輸血割合	主たる副次評価項目 1. 24 週時の輸血非依存割合 2. 24 週時の SRR（ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小） 3. 24 週時の MFSAF TSS 改善割合のベースラインからの変化量 4. 24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）	副次評価項目 1. 24 週時の TSS 改善割合 2. 無作為化期の赤血球輸血割合 3. 24 週時の輸血非依存割合 4. 24 週時の輸血依存割合

SIMPLIFY-1 試験	MOMENTUM 試験	SIMPLIFY-2 試験
	5. 無作為化期で赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合	

SIMPLIFY-1 試験では、SRR 及び TSS 改善割合について非劣性の検定を実施し、SRR についてルキソリチニブによる改善割合の 60%以上及び TSS について 67%以上が保持された場合、モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性が検証されたとみなした。
MOMENTUM 試験では、24 週時の TSS 改善割合でモメロチニブの優越性が統計学的に有意（p≦0.05）となった場合、本試験を positive とみなした。
主たる副次評価項目／副次評価項目は、第 1 種の過誤確率を 0.05 に制御するため、上記の順序で逐次検定を実施した。
MFSAF：Myelofibrosis Symptom Assessment Form、SRR：脾臓縮小割合、TSS：総症状スコア

2.5.4.3. ベースライン特性

無作為割付けされた被験者数は、SIMPLIFY-1 試験が 432 例（モメロチニブ群 215 例、ルキソリチニブ群 217 例）、MOMENTUM 試験が 195 例（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）、SIMPLIFY-2 試験が 156 例（モメロチニブ群 104 例、BAT 群 52 例）であり、GS-US-352-1672 試験には 41 例の被験者が組み入れられた。

対象集団は、JAK 阻害剤治療歴なし（SIMPLIFY-1 試験で 100%、GS-US-352-1672 試験で 87.8%の被験者）又は JAK 阻害剤治療歴あり（MOMENTUM 試験で平均 133.96 週間、SIMPLIFY-2 試験で平均 66.48 週間）等の点で試験間に相違があった。

第 III 相試験の臨床的に重要な人口統計学的特性及び他のベースライン特性を表 2.5.4.3 に示す。いずれの試験もベースラインに全例が脾腫を有し、ほとんどが症状及び貧血を有する、又はよりリスクの高い MF 患者であった。各試験の被験者背景でみられた主な相違点は、ベースラインの TSS 平均値、輸血の必要性、ヘモグロビン値及び血小板数であった。疾患進行に伴うこれらの特徴は、輸血依存割合の高さと関連しており、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験では約半数の被験者、GS-US-352-1672 試験では全例がベースラインで輸血依存であった。なお、第 III 相試験では、輸血非依存又は輸血依存のいずれの定義にも合致しない被験者は、輸血に完全に依存してはいないものの、輸血を必要とする被験者（Transfusion requiring）と定義した。したがって、各試験で輸血非依存の被験者（Transfusion independent）、輸血を必要とする被験者（Transfusion requiring）及び輸血依存の被験者（Transfusion dependent）を合計すると 100%となる。

表 2.5.4.3　試験別の臨床的に重要な人口統計学的特性及び他のベースライン特性（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）

Characteristic, Mean (Min, Max or %)	MOMENTUM (N = 195)	SIMPLIFY-1 (N = 432)	SIMPLIFY-2 (N = 156)
Age, years, Mean (SD)	70.38 (7.86)	64.7 (10.62)	67.4 (8.00)
Male, n (%)	123 (63.1)	244 (56.5)	93 (59.6)
PMF/Post-PV MF/Post-ET MF (%)	63.6/19.5/16.9	56.5/22.7/20.8	60.3/19.2/20.5
Int-1/Int-2/High risk (%)	5.1/57.4/35.4	20.6/33.1/46.3	25.0/57.7/17.3
Prior JAK inhibitor exposure in weeks, range	133.96 (4, 617.6)	0	66.48 (3.7, 257.6)
Mean total symptom score, range	27.21 (4.9, 67.7)	18.7 (0, 56)	19.2 (0, 57)
Transfusion independent, n (%)	27 (13.8)	299 (69.2)	51 (32.7)
Transfusion dependent, n (%)	97 (49.7)	105 (24.3)	85 (54.5)
Transfusion requiring, n (%)	71 (36.4)	28 (6.5)	20 (12.8)
Mean Hgb g/dL, range	7.99 (3.8, 10.7)	10.6 (6, 19)	9.4 (6, 16)
Mean platelet count $\times 10^9$/L, range	144.68 (24, 733)	301.2 (50, 2865)	155.9 (9, 777)
Hgb < 10 g/dL, n (%)	195 (100)	180 (41.7)	105 (67.3)
Platelet count $\leq 200 \times 10^9$/L, n (%)	150 (76.9)	170 (39.4)	118 (75.6)
Mean spleen volume cm^3, range	2341.13 (609.5, 9717.2)	2185.1 (206, 9022)	2457.2 (241, 7433)

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.4, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.5; CSR GS-US-352-0101 Table 15.8.3.1.1, Table 15.8.3.2.1, Table 15.8.3.5; CSR GS-US-352-1214 Table 15.8.3.1.1, Table 15.8.3.2.1, Table 15.8.3.5; Table 2.7.3.3.1
ET, essential thrombocythemia; Hgb, hemoglobin; Int, intermediate; JAK, Janus kinase; Min, Max, minimum, maximum; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera.

中等度又は重度の貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満と定義）を有する被験者のベースライン特性を表 2.5.4.4 に示す。なお、MOMENTUM 試験ではヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者を対象としたため、全例［Intent-to-treat（ITT）集団］がこの定義に合致していた。輸血の必要性、ヘモグロビン値及び血小板数に関して、MOMENTUM 試験の ITT 集団と SIMPLIFY-1 試験のベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者との間で認められた差は、MOMENTUM 試験の ITT 集団と SIMPLIFY-1 試験の ITT 集団との間で認められた差よりも小さかった。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、ITT 集団と比較して、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者で輸血依存の割合が非常に高かった。

表 2.5.4.4　中等度又は重度の貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）を有する被験者での試験別の臨床的に重要な人口統計学的特性及び他のベースライン特性（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）

Characteristic, Mean (Min, Max or %)	MOMENTUM (N = 195)	SIMPLIFY-1 (N = 180)	SIMPLIFY-2 (N = 105)
Age, years, Mean (SD)	70.38 (7.86)	67.1 (9.11)	68.7 (7.26)
Male, n (%)	123 (63.1)	106 (58.9)	70 (66.7)
PMF/Post-PV MF/Post-ET MF (%)	63.6/19.5/16.9	62.8/12.8/24.4	64.8/15.2/20.0
Int-1/Int-2/High risk (%)	5.1/57.4/35.4	3.3/25.6/71.1	11.4/64.8/23.8
Prior JAK inhibitor exposure in weeks, range	133.96 (4, 617.6)	0	63.74 (3.7, 257.6)
Mean total symptom score, range	27.21 (4.9, 67.7)	18.5 (0, 50)	18.2 (0, 56)
Transfusion independent, n (%)	27 (13.8)	66 (36.7)	14 (13.3)
Transfusion dependent, n (%)	97 (49.7)	92 (51.1)	77 (73.3)
Transfusion requiring, n (%)	71 (36.4)	22 (12.2)	14 (13.3)
Mean Hgb g/dL, range	7.99 (3.8, 10.7)	8.6 (6, 10)	8.4 (6, 10)
Mean platelet count $\times 10^9$/L, range	144.68 (24, 733)	262.2 (54, 2865)	162.6 (28, 777)
Hgb < 10 g/dL, n (%)	195 (100)	180 (100)	105 (100)
Platelet count $\leq 200 \times 10^9$/L, n (%)	150 (76.9)	96 (53.3)	79 (75.2)
Mean spleen volume cm^3, range	2341.13 (609.5, 9717.2)	2140.1 (352, 9022)	2504.4 (392, 6740)

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.4, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.5; 5.3.5.3 Additional analysis for m2.5 Tables GS-US-352-0101 Table 15.8.3.1.1a, Table 15.8.3.2.1a, Table 15.8.3.5a; 5.3.5.3 Additional analysis for m2.5 Tables GS-US-352-1214 Table 15.8.3.1.1a, Table 15.8.3.2.1a, Table 15.8.3.5a, Table 2.7.3.3.1a
ET, essential thrombocythemia; Hgb, hemoglobin; Int, intermediate; JAK, Janus kinase; Min, Max, minimum, maximum; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera.

重症度を問わない貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満と定義）を有する被験者のベースライン特性を表 2.5.4.5 に示す。MOMENTUM 試験では、試験対象としたヘモグロビン値 10 g/dL 未満の被験者（ITT 集団）のベースライン特性を示す。輸血の必要性、ヘモグロビン値及び血小板数に関して、MOMENTUM 試験の ITT 集団と SIMPLIFY-1 試験のベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の被験者との間で認められた差は、MOMENTUM 試験の ITT 集団と SIMPLIFY-1 試験の ITT 集団との間で認められた差よりも小さかった。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、ITT 集団と比較してベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の被験者で輸血依存の割合がやや高かった。

表 2.5.4.5　重症度を問わない貧血（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満）を有する被験者での試験別の臨床的に重要な人口統計学的特性及び他のベースライン特性（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）

Characteristic, Mean (Min, Max or %)	MOMENTUM (N = 195) [1]	SIMPLIFY-1 (N = 322)	SIMPLIFY-2 (N = 139)
Age, years, Mean (SD)	70.38 (7.86)	65.8 (10.20)	67.8 (7.68)
Male, n (%)	123 (63.1)	177 (55.0)	84 (60.4)
PMF/Post-PV MF/Post-ET MF (%)	63.6/19.5/16.9	61.2/16.1/22.7	61.9/17.3/20.9
Int-1/Int-2/High risk (%)	5.1/57.4/35.4	13.0/31.7/55.3	20.1/60.4/19.4
Prior JAK inhibitor exposure in weeks, range	133.96 (4, 617.6)	0	67.98 (3.7, 257.6)
Mean total symptom score, range	27.21 (4.9, 67.7)	18.4 (0, 50)	19.1 (0, 56)
Transfusion independent, n (%)	27 (13.8)	189 (58.7)	36 (25.9)
Transfusion dependent, n (%)	97 (49.7)	105 (32.6)	83 (59.7)
Transfusion requiring, n (%)	71 (36.4)	28 (8.7)	20 (14.4)
Mean Hgb g/dL, range	7.99 (3.8, 10.7)	9.6 (6, 12)	9.0 (6, 12)
Mean platelet count $\times 10^9$/L, range	144.68 (24, 733)	284.7 (54, 2865)	155.2 (9, 777)
Hgb < 10 g/dL, n (%)	195 (100)	180 (55.9)	105 (75.5)
Platelet count $\leq 200 \times 10^9$/L, n (%)	150 (76.9)	140 (43.5)	106 (76.3)
Mean spleen volume cm^3, range	2341.13 (609.5, 9717.2)	2184.0 (206, 9022)	2421.1 (392, 7433)

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, Table 14.1.4.4, Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.5; 5.3.5.3 Additional analysis for m2.5 Tables GS-US-352-0101 Table 15.8.3.1.1b, Table 15.8.3.2.1b, Table 15.8.3.5b; 5.3.5.3 Additional analysis for m2.5 Tables GS-US-352-1214 Table 15.8.3.1.1b, Table 15.8.3.2.1b, Table 15.8.3.5b, Table 2.7.3.3.1b
[1] All subjects in MOMENTUM had Hgb < 10 g/dL.
ET, essential thrombocythemia; Hgb, hemoglobin; Int, intermediate; JAK, Janus kinase; Min, Max, minimum, maximum; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera.

2.5.4.4.　有効性評価

2.5.4.4.1.　脾臓の縮小

脾腫は骨髄における血球産生能の低下及び髄外造血から生じ、腹部膨満感、疼痛、不快感、及びその他の症状を引き起こす MF の主要な臨床所見である。脾腫を有する患者では触診により脾臓長を容易に測定可能であり、脾臓容積は超音波、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）で評価可能である。最も正確な評価方法として MRI が用いられる。

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の主要評価項目並びに MOMENTUM 試験の主たる副次評価項目とした脾臓容積の縮小（ベースラインからの減少が 35%以上）は、IWG-MRT の脾腫に対する奏効基準として用いられ[Tefferi, 2013]、かつルキソリチニブの主要な第 III 相試験である COMFORT-I 試験や COMFORT-II 試験においても主要評価項目として設定されている。また、脾臓容積の減少と生存期間には相関が認められていることから[Verstovsek, 2012]、脾臓容積の減少は MF 患者に対する臨床的ベネフィットを評価する上で重要な客観的指標である。評価期間については、FDA 及び EMA/CHMP との相談に基づき、SIMPLIFY-1 試験の対照薬であるルキソリチニブの COMFORT-I 試験と同様に 24 週間を設定した。なお、第 I/II 相試験（CCL09101 試験）で検討したモメロチニブの脾臓縮小効果（2.7.6.

CCL09101 試験）は、投与開始後早期に認められ持続的であったことから 24 週間は適切な評価時点と考えられた。

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の SRR は、24 週時の脾臓容積（MRI 又は CT で測定）がベースラインから 35%以上減少した被験者の割合と定義し、主要仮説はモメロチニブがルキソリチニブに対して非劣性であることとした。主要解析は、ベースライン時の層別因子で調整した Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて実施した。過去に実施したルキソリチニブの臨床試験において、24 週時の SRR に対するルキソリチニブとプラセボの治療効果の差は約 41%（ルキソリチニブ：約 42%、プラセボ：約 1%）であったことから、モメロチニブ群で得られた SRR とルキソリチニブ群で得られた SRR の 60%の群間差（p(モメロチニブ) - 0.6 × p(ルキソリチニブ)）について両側 95% CI を算出し、CI の下限が 0 を上回る場合に、モメロチニブがルキソリチニブに対して非劣性であると判断した。

MOMENTUM 試験では、24 週時の SRR は、24 週時の脾臓容積（MRI 又は CT で測定）がベースラインから 25%以上減少した被験者の割合、及び 24 週時の脾臓容積（MRI 又は CT で測定）がベースラインから 35%以上減少した被験者の割合の 2 つを定義し、優越性を示すことを目的とした。主要解析は、ベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

SIMPLIFY-2 試験では、24 週時の SRR は、24 週時の脾臓容積（MRI 又は CT で測定）がベースラインから 35%以上減少した被験者の割合と定義し、BAT に対するモメロチニブの優越性を評価した。主要解析は、ベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

第 III 相試験の試験結果の概要を以下に示す。

- ピボタル試験の SIMPLIFY-1 試験では、主要評価項目である 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）で、モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性が示された。24 週時における脾臓容積のベースラインからの平均縮小量は臨床的に意義があるもので、投与開始 24 週以降にルキソリチニブからモメロチニブにクロスオーバーした被験者を含め、両群で 24 週時以降も縮小が持続していた。
- ピボタル試験の MOMENTUM 試験では、主たる副次評価項目である 24 週時の SRR（25%以上及び 35%以上の脾臓容積の縮小）で、モメロチニブのダナゾールに対し統計学的に有意で、臨床的に意義のある優越性が示された。
- サポーティブ試験の SIMPLIFY-2 試験では、主要評価項目である SRR でモメロチニブの BAT に対する優越性が示されなかった（モメロチニブ群 6.7%、BAT 群 5.8%）。この要因として、本試験では一部の試験デザインの影響（BAT 群の大部分の被験者でルキソリチニブが投与されたこと、前治療であるルキソリチニブの休薬期間が設定されていなかった等）により有効性が適切に評価できなかったことが理由として考えられた。詳細な理由については後述する。
- SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験で、モメロチニブ群の貧血及び血小板数減少を有する被験者の SRR は、ITT 集団での結果と一致していた。これに対し、SIMPLIFY-

1 試験でルキソリチニブ群の血小板数減少を有する被験者では、SRR が顕著に低下した。

以上より、貧血及び血小板数減少を有する患者を含む MF 患者に対し、モメロチニブは脾臓縮小効果を有し、その効果は前治療の JAK 阻害剤から切り替えた場合においても持続することが示された。

SIMPLIFY-1 試験

主要評価項目である 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）について、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（2.7.3.3.2.3.2.）。24 週時の SRR は、モメロチニブ群 26.5%（215 例中 57 例）、ルキソリチニブ群 29.5%（217 例中 64 例）であり、層別 CMH 法によるモメロチニブ群で得られた SRR とルキソリチニブ群で得られた SRR の 60%の群間差（p(モメロチニブ) - 0.6 × p(ルキソリチニブ)）は 9%（95% CI：2, 16、p=0.014）であり、両側 95% CI の下限が 0 を上回ったため、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。平均脾臓容積はモメロチニブ群ではベースラインの 2187 cm^3 から 24 週時には 1726 cm^3 に減少し、ルキソリチニブ群ではベースラインの 2183 cm^3 から 24 週時には 1681 cm^3 に減少した（CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.11.1）。

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の脾臓容積縮小の有無に関係なく、試験期間中の任意の時点で脾臓容積縮小が認められたすべての被験者について脾臓容積縮小の持続期間を評価した。モメロチニブ投与継続中は、脾臓容積縮小が維持された（2.7.3.5.1.4.）。168 週時までの追跡調査では、24 週時以降にモメロチニブにクロスオーバーしたルキソリチニブ群の被験者も含め、いずれの投与群の被験者でも平均脾臓容積は 24 週時以降も同程度に維持されており、モメロチニブの脾臓縮小効果の持続性が示された（CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.11.1, Table 15.12.6.11.2）。

貧血を有する被験者の SRR は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群のいずれも、ITT 集団での結果と概ね一致していた（表 2.5.4.6）。2.5.4.5.で詳述するように、血小板数減少を有する被験者の SRR は、モメロチニブ群では ITT 集団での結果と同様であったが、ルキソリチニブ群では ITT 集団よりも顕著に低い値を示した。ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者では、24 週時の SRR がモメロチニブ群で 29.8%、ルキソリチニブ群で 12.8%であった（図 2.5.4.4）。ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 以下の被験者では、投与群間の差が更に広がり、モメロチニブ群で 23.4%、ルキソリチニブ群で 3.5%であった。これらのデータから、ベースラインの血小板数が低いルキソリチニブ群の被験者では、ルキソリチニブの開始用量の減量が必要となることで、SRR が低下することが示唆された。これに対しモメロチニブの開始用量は 200 mg/日と一定であった。ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者で認められたルキソリチニブと差別化されたモメロチニブの脾臓容積の縮小効果は、用量強度の差によるものと考えられる（CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.1.1.11）。

以上の結果から、貧血及び血小板数減少を有する患者を含む、JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者でモメロチニブの脾臓縮小効果が示された。

MOMENTUM 試験

25%以上及び 35%以上の脾臓容積の縮小に基づく 24 週時の SRR を、それぞれ本試験の主たる副次評価項目の 2 番目及び 4 番目に位置付けた。25%以上及び 35%以上の脾臓容積の縮小に基づく 24 週時の SRR について、モメロチニブのダナゾールに対する統計学的に有意な優越性が示され、2 つの主たる副次評価項目がいずれも達成された（2.7.3.3.2.3.）。この結果から、症状及び貧血を有し、かつ JAK 阻害剤治療歴のある MF の被験者において、モメロチニブが脾臓縮小効果を有することが確認された。

- 24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）：モメロチニブ群で 39.2%、ダナゾール群で 6.2%、割合の差が 33.05%（95% CI：22.59, 43.51、p<0.0001）
- 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）：モメロチニブ群で 22.3%、ダナゾール群で 3.1%、割合の差が 18.18%（95% CI：9.77, 26.59，p=0.0011）

全体集団で認められた SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）におけるモメロチニブの有効性は、重度の貧血（ベースラインのヘモグロビン値 8 g/dL 未満）の被験者でも同様に認められた（モメロチニブ群 22.6%、ダナゾール群 3.1%）（表 2.7.3.3.25、図 2.5.4.3）。SRR は、ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 以下の被験者（モメロチニブ群 22.2%、ダナゾール群 4.7%）、及びベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者でも同様の結果であった（モメロチニブ群 21.6%、ダナゾール群 3.8%）（図 2.5.4.4）。

SIMPLIFY-2 試験

主要評価項目である 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）について、モメロチニブの BAT に対する優越性は示されなかった（2.7.3.3.2.3.2.）。24 週時の SRR はモメロチニブ群で 6.7%、BAT 群（被験者の 88.5%がルキソリチニブ投与）で 5.8%であり、割合の差は 1%（95% CI：−9, 10、p=0.90）であった。モメロチニブの BAT に対する優越性が示されなかった要因として、以下の試験デザイン上の問題が考えられた。

- 本試験では、ルキソリチニブによる血液毒性が認められた患者を対象としていたことから、試験計画時、当時の治験依頼者は BAT としてルキソリチニブを選択する被験者は少ないと想定していた。統計仮説の設定においてもルキソリチニブの第 III 相試験である COMFORT-II 試験の対照群であった BAT の成績を基にしたが、COMFORT-II 試験は JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者を対象とした試験であり、かつ BAT 群に JAK 阻害剤投与例は含まれていなかった。しかしながら、SIMPLIFY-2 試験では、BAT 群の大部分の被験者（88.5%）にルキソリチニブが投与され、BAT 群は当初の想定と異なる治療を受けた患者集団となった。更に BAT 群では 2 種類以上の MF 療法の逐次又は併用投与を可能としており（モメロチニブ群では他の MF 療法の併用は不可）、BAT 群の奏功例 3 例のうち、1 例はルキソリチニブ 5 mg BID から後に 10 mg BID への増量に加えてプレドニゾロン併用療法を受け、1 例はルキソリチニブ 5 mg BID、プレドニゾロン及びヒドロキシウレアの併用療法を受け、1 例はルキソリチニブ 20 mg BID の投与を受けていた。このように、BAT 群において高い頻度で投与されたルキソリチニブ及び他の MF 療法の併用が、有効性評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

- スクリーニング時に JAK 阻害剤による治療を受けていた被験者は、本治験に参加するまで継続投与することとされ、無作為化前の JAK 阻害剤の休薬が禁止されていた。その結果、モメロチニブ群に割り付けられた被験者の 74.0%、BAT 群に割り付けられた被験者の 75.0%がスクリーニング時に JAK 阻害剤を継続しており、その脾腫縮小効果がベースラインでの脾臓容積に影響を及ぼし、本試験における脾腫に対する反応の低さの一因となっていると考えられた。また、SIMPLIFY-1 試験の 24 週後以降でルキソリチニブからモメロチニブに切り替えた被験者での脾臓容積の推移と同様に、SIMPLIFY-2 試験では平均脾臓容積がベースラインから 24 週時まで維持していることも踏まえると、前治療の JAK 阻害剤からの切替え前に休薬期間を設定しない場合、切替え前の時点から更に 35%の脾臓容積の縮小を達成することは困難であったと考えられる。

SIMPLIFY-2 試験終了後に実施した MOMENTUM 試験（SIMPLIFY-2 試験と同様に JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象）では、JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象に前治療薬の漸減及び 2 週間以上の休薬を必須としたため、SIMPLIFY-2 試験で見られた上記の持ち越し効果を回避することができたと考えられる。このような試験デザインの変更により、MOMENTUM 試験では SRR についてモメロチニブのダナゾールに対する優越性が示され、SIMPLIFY-1 試験の JAK 阻害剤治療歴のない被験者で認められた結果と同様に、JAK 阻害剤治療歴のある被験者でモメロチニブが脾腫を改善することが確認された。

表 2.5.4.6　試験別の貧血及び血小板数減少を有する被験者における 24 週時の SRR（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Intent-to-treat	29/130 (22.3%)	2/65 (3.1%)	57/215 (26.5%)	64/217 (29.5%)	7/104 (6.7%)	3/52 (5.8%)
BL Hgb, g/dL						
< 10	29/130 (22.3%) [1]	2/65 (3.1%) [1]	27/86 (31.4%)	31/95 (32.6%)	6/66 (9.1%)	2/39 (5.1%)
< 12	na	na	46/159 (28.9%)	48/164 (29.3%)	7/93 (7.5%)	2/46 (4.3%)
≥ 10 and < 12	na	na	19/73 (26.0%)	17/69 (24.6%)	1/27 (3.7%)	0/7
BL platelets						
≤ 150 × 10^9/L	18/81 (22.2%)	2/43 (4.7%)	11/47 (23.4%)	2/57 (3.5%)	4/66 (6.1%)	2/37 (5.4%)
≤ 200 × 10^9/L	21/97 (21.6%)	2/53 (3.8%)	25/84 (29.8%)	11/86 (12.8%)	5/77 [2] (6.5%)	3/43 (7.0%)

Source: MOMENTUM (corrected) Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4; CSR GS-US-352-0101 Table 15.12.1.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.2.7; CSR GS-US-352-1214 Table 15.12.1.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.3.3, Table 2.7.3.3.4
SRR at week 24 defined as spleen volume reduction from baseline of ≥ 35% at week 24.
[1] Includes all subjects in the ITT population.　The MMB group included 3 subjects with baseline Hgb 10.0, 10.6, and 10.7 g/dL.
[2] Denominator includes 2 subjects with missing baseline platelet count.
BL, baseline; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; na, not applicable; SRR, splenic response rate.

2.5.4.4.2. 症状の改善

サイトカインの過剰産生、骨髄線維化又は脾腫が原因で生じる MF の全身性症状は、患者の QOL を顕著に低下させ、患者を衰弱させる。全身性症状は死亡率と関連があり、DIPSS-plus 等の予後予測スコアの因子にも含まれている[Cervantes, 2009; Passamonti, 2010, 赤司, 2023]。患者報告アウトカム（PRO）を用いた臨床症状の評価は、MF 患者の診断、治療の最適化、疾患のモニタリングにおいて重要な要素であり、TSS はルキソリチニブの COMFORT-I 試験でも副次評価項目として臨床的ベネフィットの評価に用いられた。モメロチニブの第 III 相試験においても、TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合を TSS 改善割合と定義し、24 週時の TSS 改善割合を臨床的ベネフィット評価の指標とした。加えて TSS 及び TSS の個々の症状項目、並びに疲労及び身体機能に関する他の評価項目の解析も実施した。TSS 改善割合の 50%の閾値と 24 週間の評価期間は、FDA との合意の下、ルキソリチニブの COMFORT-I 試験の計画に基づいて設定した。50%の閾値については、IWG-MRT による骨髄増殖性腫瘍の症状評価フォーム（MPN SAF） TSS を用いた症状反応の効果判定基準として用いられており[Tefferi, 2013]、モメロチニブの第 III 相試験ではこの閾値が臨床的意義を有する適切な反応閾値であることを検証するため、アンカーベースの手法を用いたベースラインからの変化率に関する Meaningful change threshold（MCT）解析を実施した。

SIMPLIFY-1 試験では、modified MPN SAF v2.0 を用いて症状スコアを評価した。MPN SAF は、骨髄増殖性腫瘍の患者の臨床症状を評価するために作成、バリデートされた質問票である[Emanuel, 2012]。FDA との協議の結果、modified MPN SAF v2.0 に含まれる 8 つの項目（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、非活動性）のうち、非活動性は MF による二次的な影響を表す可能性があるものの MF 自体の症状ではないことから、当該項目を除いた 7 項目を合計し TSS とすることで合意した。副次評価項目として、TSS 改善割合におけるモメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性を検討し、解析はベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。モメロチニブ群で得られた TSS 改善割合とルキソリチニブ群で得られた TSS 改善割合の 67%の群間差（p(モメロチニブ) – 0.67 × p(ルキソリチニブ)）について、両側 95%CI を算出し、CI の下限が 0 を上回る場合に、モメロチニブがルキソリチニブに対して非劣性であると判断した。

MOMENTUM 試験では、FDA との合意の下、MFSAF v4.0 を用いて症状スコアを評価した。MFSAF v4.0 は、MPN SAF を基にして 2017 年に Critical Path Patient-Reported Outcome Consortium を介したワーキンググループにより作成された質問票[Gwaltney, 2017]であり、FDA の Clinical Outcome Assessment Compendium（2021 年）にも収載されている。SIMPLIFY-1 試験と同じ 7 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）の合計を TSS とした。主要評価項目として、TSS 改善割合におけるモメロチニブのダナゾールに対する優越性を検証した。解析はベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

SIMPLIFY-2 試験では、SIMPLIFY-1 試験と同様に、modified MPN SAF v2.0 を用いて症状スコアを評価し、副次評価項目として TSS 改善割合における BAT に対するモメロチニブの

優越性を評価した。主要解析は、ベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

第 III 相試験の試験結果の概要を以下に示す

- ピボタル試験の SIMPLIFY-1 試験で、モメロチニブは TSS 改善割合で臨床的に意義のある症状の改善を示したものの、モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性は示されなかった。モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性が示されなかった要因（詳細は後述）として、モメロチニブ群で低グレードの有害事象による早期投与中止が多かったことに加え、事前に規定した非劣性マージンの設定や試験デザインが影響したと考えられる。
- ピボタル試験の MOMENTUM 試験では、主要評価項目の TSS 改善割合で、モメロチニブのダナゾールに対する統計学的に有意で、臨床的に意義のある優越性が示された。
- JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、いずれの第 III 相試験もモメロチニブ群で同様の TSS 改善（24.6%～28.4%）が示され、幅広い病期の MF に対して、モメロチニブは臨床的に意義のある症状改善効果を有することが示唆された。
- 各第 III 相試験でのモメロチニブ群の TSS 改善割合は、貧血を有する被験者と ITT 集団で概ね一貫していた。本項及び 2.5.4.5.に示すサブグループ解析の結果から、メディカルニーズが高い貧血を有する患者を含む患者集団全体で、モメロチニブは一貫した症状改善効果を有することが示された。
- 第 III 相試験で事前に規定した症状に関する様々な探索的解析（第 III 相試験：TSS のベースラインからの変化及び個々の症状スコア、MOMENTUM 試験：全般的な健康状態、QOL 及び身体機能の評価等）では、いずれの項目でもモメロチニブ群で一貫した症状の改善傾向が示され、各試験の TSS 改善割合の結果を支持する結果が得られた。

SIMPLIFY-1 試験

JAK 阻害剤治療歴のない被験者では、SIMPLIFY-1 試験で副次評価項目の 1 番目に位置付けた 24 週時の TSS 改善割合でモメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性は示されなかった。

モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性が示されなかった要因として、モメロチニブ群で低グレードでの有害事象で治験薬の投与を中止した被験者が多かったため 2 群間の早期中止割合に不均衡が生じたことが主な理由として考えられた。24 週時の TSS におけるノンレスポンダーのうち、23 週目以前に治験薬の投与を中止した被験者の割合はモメロチニブ群で 31 例（14.7%）、ルキソリチニブ群で 12 例（5.7%）と、モメロチニブ群でより多く投与中止が見られた。ルキソリチニブ群では血小板数減少が主な治験薬の投与中止に至った有害事象であり、モメロチニブよりも厳格に設定した添付文書に基づくルキソリチニブの開始用量／用量調節に関する治験実施計画書の規定（CSR GS-US-352-0101, Table 5, Table 6）により、ルキソリチニブ群の血小板数減少は減量・休薬により管理可能な場合が多いと考えられたのに対して、モメロチニブ群では自覚症状を伴う低グレードの有害事象の発現により投与中止に至る場合があった（治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合：モメロチニ

ブ群で 18.2%、ルキソリチニブ群で 36.6%）。SIMPLIFY-1 試験では、途中中止例をノンレスポンダーと定義したため、改善効果が認められた場合であっても途中中止例の増加により TSS 改善割合が低下したと考えられる。

この他にも以下に示す一部の試験デザインの特徴が 24 週時の TSS 改善割合の評価に悪影響を及ぼしたと考えられた（2.7.3.2.2.にて考察）。

- 本試験は組み入れに際し、ベースラインの TSS で層別化割付けを実施しておらず、ベースラインで症状負荷が少ない被験者（例：TSS 10 未満）も含まれていた。ベースラインの症状負荷が低い場合、TSS の経時的な自然変動により 24 週時の TSS 改善割合の信頼性は低くなると考えられ、TSS 改善効果の検出を困難にした一因と考えられた。
- 事前に規定した非劣性マージンの 0.67 は、本試験で採用した TSS 指標 7 項目のうち、疲労の項目を含まない 6 項目の TSS 指標を用いたルキソリチニブの COMFORT-I 試験に基づいて設定したため、正確に導き出されたものではなかった。COMFORT-I 試験の結果に標準的な両側固定マージン（95%-95%法）を適用して、24 週時の TSS 改善割合に関する代替の非劣性マージンを事後的に算出した。結果として得られた非劣性マージンは 0.4874 であり、事前に規定した非劣性マージンが保守的であることが示唆された。ITT 集団を対象とした 7 項目の TSS（事前に規定した解析）、ITT 集団を対象とした 6 項目の TSS（COMFORT-I 試験での TSS の定義）、及び症状を有する被験者（ベースラインの TSS が 10 以上）を対象とした 7 項目の TSS を用いた場合のいずれでも、24 週時の TSS 改善割合の 95% CI の下限は 0.4874 を上回ったことから、この事後的に算出したマージンでの非劣性が示された。

症状改善に関する追加解析を実施した結果、以下に示すとおりモメロチニブ群とルキソリチニブ群で同様の結果が示された。事前に規定した解析における 24 週時の TSS は、24 週目の直前 28 日間の 1 日当たりの TSS の平均値と定義され、評価可能な TSS が 20 日未満の被験者及び 162 日目より前に治療期を終了している被験者は、ノンレスポンダーとみなされた。この解析は、24 週間の無作為化期間中のすべての時点のデータを評価するのではなく、24 週目の直前 28 日間のみのデータに基づき、レスポンダーとノンレスポンダーに分類して有益性を評価するため、試験期間中に被験者から報告された症状データの大部分が改善判定に考慮されていなかった。この影響を考慮し、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）を用いた TSS のベースラインからの変化量に関する探索的解析を実施したところ、24 週時の TSS の最小二乗（LS）平均値のベースラインからの低下（改善）は、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で同程度であった［ITT 集団：モメロチニブ群−5.87 ポイント、ルキソリチニブ群−7.11 ポイント、症状を有する部分集団（ベースラインの TSS が 10 以上）：モメロチニブ群−8.12 ポイント、ルキソリチニブ群−9.39 ポイント］。24 週時のベースラインからの変化量の LS 平均値について、モメロチニブ群とルキソリチニブ群の群間差は、ITT 集団で 1.24（95% CI：−0.40, 2.88）、症状を有する部分集団では 1.26（95% CI：−0.92, 3.45）であった（2.7.3.3.2.1.2.）。TSS の群間差が 70 ポイントスケールで約 1 点であったことから TSS のベースラインからの変化量はモメロチニブ群とルキソリチニブ群で同程度であることが示唆された。

これらの結果と一致して、TSS の個々の症状スコアの解析でも、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群の両群ともに全体的に一貫した改善傾向が認められた（2.7.3.3.2.1.3.）。個々の症状スコアの改善の程度及び改善傾向は、投与群間で類似していた。

以上より、様々な要因によりモメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性は事前に規定した手法では示せなかったものの、MMRM 解析による TSS のベースラインからの変化量及び個々の症状スコアの解析では、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で同様の結果を示し、JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者に対して、モメロチニブはルキ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。

MOMENTUM 試験

先述のとおり、ベースラインの TSS の下限値を設定しなかった SIMPLIFY-1 試験では、ベースラインの TSS が非常に低い患者と非常に高い患者で、レスポンダーの定義に合致するために必要な TSS 改善の絶対値が異なり、そのことが試験結果に影響を与える可能性が示唆された。このようなばらつきを抑えるとともに、ベースラインの症状を反映させた症状改善効果を定量的に評価するため、MOMENTUM 試験ではスクリーニング時に TSS が 10 以上の症状を有する患者を組入れ対象とした。MF の症状を有する患者集団に関する統一された定義はまだ確立されていないものの、MOMENTUM 試験ではスクリーニング時に MFSAF TSS が 70 ポイントスケールで 10 以上の症状を有する患者を対象とし、全被験者について臨床的に意義があると考えられる範囲で症状の改善を評価できるようにした。

MOMENTUM 試験では主要評価項目を達成し、JAK 阻害剤治療歴のある貧血を有する MF 集団において、モメロチニブの TSS 改善割合は統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善を示した。MFSAF TSS 改善割合は、モメロチニブ群 24.6%（130 例中 32 例）、ダナゾール群 9.2%（65 例中 6 例）であり、割合の差は 15.67%（95% CI：5.54, 25.81、p=0.0095）であった。24 週間の無作為化期では、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群でより早期に TSS 改善割合が高くなり、症状の改善効果が投与開始後速やかに認められた（CSR SRA-MMB-301, Appendix 16.1.9.8）。試験開始時点で、MF 患者に対する疾患特異的な MCT は特定されていなかったため、試験治療の盲検解除前に、盲検下のデータセットでアンカーベースの手法を用いて解析を実施し、MFSAF TSS に関する MCT を算出した。この結果、TSS の 50%の減少が、MOMENTUM 試験で臨床的に意義のある症状の改善を評価するための閾値として適切であることが確認された（2.7.3.3.2.1.1.）。

症状の改善効果は、本試験の重度の貧血を有する被験者（ベースラインのヘモグロビン値 8 g/dL 未満）でも認められた。被験者 195 例のうち、ベースラインのヘモグロビン値が 8 g/dL 未満であった被験者の割合は、モメロチニブ群で 47.7%（130 例中 62 例）、ダナゾール群で 49.2%（65 例中 32 例）であった。ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の被験者での TSS 改善割合は、モメロチニブ群で 16.1%（62 例中 10 例）、ダナゾール群で 6.3%（32 例中 2 例）であった（表 2.7.3.3.23）。

ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下又は 150×10^9/L 以下の被験者で 24 週時の TSS 改善割合をモメロチニブ群とダナゾール群で比較した結果は、ITT 集団での結果と同様であ

り、血小板数が低値の患者でもモメロチニブによる症状の改善が一貫して示された（表 2.5.4.7）。

24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量に関する解析では、ダナゾール群に比べてモメロチニブ群で統計学的に有意な優越性を示し、本試験における 3 番目の主たる副次評価項目を達成した。MMRM による 24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値はモメロチニブ群で−9.36、ダナゾール群で−3.13 であり、LS 平均値の差は−6.22（95% CI：−10.0, −2.43、p=0.0014）であった（2.7.3.3.2.1.2.）。

TSS 改善で示されたモメロチニブの症状改善効果は、事前に規定した、その他の副次評価項目、並びに症状の改善、TSS 改善の持続期間、身体機能、患者報告に基づく健康状態及び健康関連の QOL の評価に関する解析で改善が認められたことにより支持された（2.7.3.3.2.1.）。

以上の結果から、症状及び貧血を有し、JAK 阻害剤治療歴のある MF 患者で、モメロチニブはダナゾールに対し統計学的に有意で、臨床的に意義のある症状の改善が示された。

SIMPLIFY-2 試験

サポーティブ試験の SIMPLIFY-2 試験では、ルキソリチニブによる前治療で血液毒性が認められた MF 患者で、24 週時の TSS 改善割合がモメロチニブ群で 26.2%、BAT 群で 5.9%と、モメロチニブで良好な結果が示された。この結果は、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の結果を支持している（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.2.1）。SIMPLIFY-2 試験では、前治療薬であるルキソリチニブの休薬期間を設けていなかったため、2.5.4.4.に記載のとおり SRR の解析に持ち越し効果が生じたにもかかわらず、症状の改善が認められた。これは、追加で認められた一定の脾臓容積縮小に加え、貧血の改善等の MF の主たる臨床所見が改善されたことによるものと考えられた（2.5.4.4.3.で考察）。

SIMPLIFY-2 試験で、中程度又は重度の貧血（ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満）及び軽度の貧血（12 g/dL 未満）を有する被験者のいずれも、24 週時の TSS 改善割合はモメロチニブ群で BAT 群に比べ良好であった（10 g/dL 未満：モメロチニブ群 32.3%、BAT 群 2.6%、12 g/dL 未満：それぞれ 28.3%、4.4%）（表 2.5.4.7）。

同様に、ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下、150×10^9/L 以下のいずれの被験者も、24 週時の TSS 改善割合はモメロチニブ群で BAT 群に比べ良好であった（200×10^9/L 以下：モメロチニブ群 25.0%、BAT 群 4.8%、150×10^9/L 以下：それぞれ 24.6%、2.8%）。

24 週時の TSS 改善割合に加え、MPN SAF のベースラインからの変化量及び個々の症状スコアについても探索的解析を実施したところ、モメロチニブ群で全体的に一貫した改善傾向が示された。また、モメロチニブ群及び BAT 群の 24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値の差は-6.64（95% CI：-9.784, -3.487、p<0.0001）であり、症状負荷の減少は BAT 群と比較してモメロチニブ群で大きかった。TSS 平均値は、モメロチニブ群では 4 週時から 24 週時までの 4 週間毎のすべての時点でベースラインからの低下が認められたが、BAT 群では低下は認められなかった。個々の症状スコアの解析では、モメロチニブ群

で全般的に一貫した改善傾向がみられ、各スコアでの改善の程度はBAT群と比較してモメロチニブ群で大きかった。

表 2.5.4.7　試験別の貧血及び血小板数減少を有する被験者における24週時のTSS改善割合（MOMENTUM試験、SIMPLIFY-1試験及びSIMPLIFY-2試験、ITT集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Intent-to-treat	32/130 (24.6%)	6/65 (9.2%)	60/211 (28.4%)	89/211 (42.2%)	27/103 (26.2%)	3/51 (5.9%)
BL Hgb, g/dL						
< 10	32/130 (24.6%) [1]	6/65 (9.2%) [1]	21/84 (25.0%)	34/94 (36.2%)	21/65 (32.3%)	1/38 (2.6%)
< 12	na	na	46/155 (29.7%)	63/158 (39.9%)	26/92 (28.3%)	2/45 (4.4%)
≥ 10 and < 12	na	na	25/71 (35.2%)	29/64 (45.3%)	5/27 (18.5%)	1/7 (14.3%)
BL platelets						
≤ 150 × 10^9/L	24/81 (29.6%)	5/43 (11.6%)	13/45 (28.9%)	19/57 (33.3%)	16/65 (24.6%)	1/36 (2.8%)
≤ 200 × 10^9/L	27/97 (27.8%)	6/53 (11.3%)	26/81 (32.1%)	30/84 (35.7%)	19/76 [2] (25.0%)	2/42 (4.8%)

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2; CSR GS-US-352-0101 Table 15.12.2.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.2.7; CSR GS-US-352-1214 Table 15.12.2.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.3.3, Table 2.7.3.3.4
[1] Includes all subjects in the ITT population.　The MMB group included 3 subjects with baseline Hgb 10.0, 10.6, and 10.7 g/dL.
[2] Denominator includes 2 subjects with missing baseline platelet count.
BL, baseline; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; na, not applicable; TSS, total symptom score.

2.5.4.4.3.　貧血の改善

MF患者の多くは病勢進行により最終的に貧血になり、赤血球輸血が必要となる。現在行われているJAK阻害剤のルキソリチニブによる治療は、貧血を悪化させ、輸血依存への移行を早める可能性がある。貧血と輸血依存はMFの重要な予後不良因子であり、重症度に関わらず生存率の低下と関連することから、輸血非依存であることがMF患者において臨床的に意義のある治療目標とされている[Naymagon, 2017; Nicolosi, 2018; Bartoszko, 2015]。MF患者の多くは貧血を管理するために赤血球輸血が必要となるが、定期的な輸血は感染症、体液過多、輸液反応、鉄過剰症等の急性及び慢性合併症のリスクとなる[Semple, 2019; Bartoszko, 2015; Shander, 2009]。MFに伴う貧血で最も多く報告される症状は疲労であり、QOLに大きく影響する。輸血依存はMF患者のQOLと負の相関を示し[Naymagon, 2017]、貧血に対する治療に反応した患者ではQOLの改善が報告されている[Passamonti, 2022]。また、輸血依存性は入院回数や救急処置室を含む医療機関の来院頻度の増加と相関する[Gerds, 2022b]。したがって、輸血非依存割合は、MF患者の生存期間やQOLに影響する臨床的意義のある重要な指標である。

モメロチニブは、第I相試験及び第II相試験において貧血を改善する可能性が示唆されたことから、第III相試験では貧血に対するベネフィットを客観的に評価する項目として、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］を設定した。これらの定義は MF 患者の赤血球及び輸血の実施状況を的確に評価できるように設計された Gale 基準[Gale, 2011]及び IWG-MRT ELN 基準[Tefferi, 2013]に基づき設定した。その他、貧血に対するベネフィットを示す評価項目として、24 週間の無作為化期の赤血球輸血割合、累積輸血リスク、ヘモグロビン値の変化等も評価した。

輸血非依存割合について、第 III 相試験を通してモメロチニブの効果の一貫性を検討するため、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験でも、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満の貧血を有する被験者（MOMENTUM 試験の対象集団）のサブグループ解析を行った。軽度の貧血も生存期間に影響を及ぼすことから（図 2.5.1.1）、ヘモグロビン値 12 g/dL 未満及び 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満の 2 つのサブグループ、また病勢が進行した重度の貧血（ヘモグロビン値 8 g/dL 未満）についても検討した。

輸血非依存割合の解析について、SIMPLIFY-1 試験では、副次評価項目としてモメロチニブ群のルキソリチニブ群に対する優越性を検討した。解析は、ベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。MOMENTUM 試験では、主たる副次評価項目としてモメロチニブ群のダナゾール群に対する非劣性を検討した。モメロチニブ群で得られた割合とダナゾール群で得られた割合の 80%の群間差（p(モメロチニブ) – 0.8 × p(ダナゾール)）について、層別調整した両側 95%CI を算出し、CI の下限が 0 より大きい場合、モメロチニブはダナゾールに対して非劣性であると判断した。非劣性が証明された場合、層別 CMH 検定を用いて優越性の検定を実施する計画とした。SIMPLIFY-2 試験では、副次評価項目としてモメロチニブ群の BAT 群に対する優越性を検討した。解析は、ベースライン時の層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

試験結果の概要を以下に示す

- モメロチニブは、JAK 阻害剤治療歴のある MF 患者及び JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者のいずれの集団においても、輸血非依存の促進、輸血の減少及びヘモグロビン値の増加を含む、貧血に対する強力かつ一貫したベネフィットを示した。これらはモメロチニブの JAK1 及び JAK2 に対する阻害作用に加え、他剤とは異なる作用機序である ACVR1 に対する阻害作用によるものであると考えられ、サポーティブ試験である第 II 相試験 GS-US-352-1672 試験で確認された。
- SIMPLIFY-1 試験では、JAK 阻害剤治療歴のない患者集団において、24 週時の輸血非依存割合はルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高かった。24 週間の無作為化期中に必要となった赤血球輸血単位数は、モメロチニブ群でルキソリチニブ群の約半分であった。24 週間全体での赤血球輸血単位数が 0 であった被験者の割合も、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高かった。貧血の重症度別（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満、12 g/dL 未満、及び 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）に評価したところ、モメロチニブ群で一貫して貧血に対するベネフィットが認められた。改善割合の群間差に関して輸血非依存の維持で最も大きな効果が認められたのは、軽度の貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）の被験者であった。

- MOMENTUM 試験では、JAK 阻害剤治療歴があり、症状及び貧血を有する患者集団において、主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合で、モメロチニブはダナゾールに対する非劣性を示し、優越性は統計学的に有意ではなかったものの、臨床的に意義のある群間差（モメロチニブ群－ダナゾール群）が認められた。もう一つの貧血の改善に関する主たる副次評価項目である輸血を行わなかった被験者の割合ではダナゾールに対する優越性が示された。また、モメロチニブ群でのヘモグロビン値の増加も確認され、複数の副次評価項目の結果からモメロチニブ投与による輸血負担の軽減が確認された。以上より、治療選択肢が限られている JAK 阻害剤治療歴のある患者集団に対して、モメロチニブは貧血に対し臨床的に意義のあるベネフィットを有することが示された。
- SIMPLIFY-2 試験では、JAK 阻害剤治療歴のある患者集団において、モメロチニブの貧血に対する効果が認められ、2 つのピボタル試験の結果が支持された。モメロチニブ群では BAT 群と比較して、24 週時の輸血非依存割合及び輸血を行わなかった被験者の割合が高く、24 週間の無作為化期での累積輸血必要数が低かった。ベースラインで輸血非依存でなかった被験者のうち、モメロチニブ群で 34.7%、BAT 群で 3.0%の被験者が 24 週時に輸血非依存となった。
- SIMPLIFY-1 試験で 24 週時にルキソリチニブからモメロチニブにクロスオーバーした被験者では、ルキソリチニブの投与を受けていて輸血非依存ではなかった被験者の 45.7%が、12 週間のモメロチニブ投与後に輸血非依存となった。SIMPLIFY-1 試験の長期追跡評価の探索的解析では、脾臓容積の縮小や TSS 改善割合と比較して、輸血非依存であることが OS の改善に最も関連することが示唆された[Mesa, 2022]。
- SIMPLIFY-1 試験及び GS-US-352-1672 試験において、モメロチニブ投与開始後にヘモグロビン値が速やかに上昇したこと、JAK 阻害剤治療歴のない患者で輸血依存から輸血非依存になったことを考慮すると、上述した貧血改善に関する結果は、ルキソリチニブ投与中止によりルキソリチニブの骨髄抑制作用がなくなったことによるものではなく、モメロチニブの治療効果によるものと考えられた。
- GS-US-352-1672 試験で貧血関連バイオマーカーの解析結果から、モメロチニブによる MF に伴う貧血改善の作用機序は、肝臓での ACVR1 介在性のヘプシジン発現阻害及び JAK1/JAK2 阻害による炎症の軽減であることが示唆された。
- 貧血及び輸血の必要性は生存期間及び QOL に大きな影響を及ぼす。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験でモメロチニブ群に無作為割付けされた被験者のうち、輸血非依存を達成した被験者では達成しなかった被験者と比較して生存期間が長かったことから、輸血非依存の達成又は維持が MF 治療において重要であることが示された。

SIMPLIFY-1 試験

SIMPLIFY-1 試験の輸血負担及びヘモグロビン値に関する評価項目では、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で一貫して良好な結果が認められた（2.7.3.3.2.2.）。貧血に関する重要な評価項目である 24 週時の輸血非依存及び輸血依存、並びに 24 週間の無作為化期の赤血球輸血割合のいずれも、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で良好な結果で

あった。モメロチニブ群ではベースラインと比較して 24 週時に輸血非依存割合が維持されていたのに対し、ルキソリチニブ群では輸血非依存割合が大きく低下（20.7%）していた。この効果は持続的であり、35 ヵ月（中央値）を超える追跡調査で輸血非依存の持続期間の中央値には到達しなかった。モメロチニブ群で輸血非依存を達成又は維持した被験者は、輸血非依存を達成しなかった被験者と比較して生存期間が長かったことからも、輸血非依存の達成又は維持が MF 治療において重要であることが示された（2.7.3.3.2.4.1.）。

- 24 週時の輸血非依存割合：モメロチニブ群でルキソリチニブ群と比較して高く（66.5% vs 49.3%）、割合の差は 18%（95% CI：9, 26、p<0.001）であった。
- 24 週時の輸血依存割合：モメロチニブ群でルキソリチニブ群と比較して低く（30.2% vs 40.1%）、割合の差は−10%（95% CI：−19, −2、p=0.019）であった。
- 無作為化期の赤血球輸血割合：モメロチニブ群（中央値 0 単位／月）でルキソリチニブ群（中央値 0.4 単位／月）と比較して低く、輸血割合の比は 0.28（95% CI：0.19, 0.43、p<0.001）であった。

貧血を有する被験者（ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満、12 g/dL 未満、及び 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）では、モメロチニブ群はルキソリチニブ群と比較して輸血非依存割合が高かった（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満：モメロチニブ群 46.5%、ルキソリチニブ群 27.4%、ヘモグロビン値 12 g/dL 未満：モメロチニブ群 62.3%、ルキソリチニブ群 37.2%）（表 2.5.4.8）。軽度の貧血を有する被験者（ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）でも、輸血非依存割合はルキソリチニブ群（50.7%）と比較してモメロチニブ群（80.8%）で高く、輸血を行わなかった被験者の割合も高かった。軽度の貧血を有する被験者での輸血非依存割合の群間差（30.1%）は、貧血を有する被験者の中でモメロチニブ群とルキソリチニブ群の間に認められた治療効果の群間差のうち最も大きな値であり、ルキソリチニブの骨髄抑制作用とは対照的に、軽度の貧血を有する患者でもモメロチニブにより臨床的に重要な貧血に対するベネフィットが得られることが示唆された。

ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下又は 150×10^9/L 以下の被験者では、24 週時の輸血非依存割合がルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高く、ITT 集団での結果と一致していた。

ベースラインで輸血依存である又は輸血非依存でない（すなわち、輸血依存である又は輸血を必要とする）被験者のうち、輸血非依存となった被験者の割合は、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高かった。ベースラインで輸血依存であった被験者の 24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群で 30.2%、ルキソリチニブ群で 17.3%であった。ベースラインで輸血非依存でなかった被験者の 24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群で 35.3%、ルキソリチニブ群で 20.0%であった。ベースラインで輸血非依存であった被験者で、24 週時に輸血非依存を維持していた割合は、モメロチニブ群がルキソリチニブ群と比較して高かった（モメロチニブ群 81.0%、ルキソリチニブ群 61.8%）。以上より、JAK 阻害剤治療歴のない患者ではモメロチニブ投与により、貧血を管理（輸血依存又は輸血を必要とする場合は輸血非依存への回復、輸血非依存の場合はその維持）できることが示された。

MOMENTUM 試験

MOMENTUM 試験で、モメロチニブは MF の貧血の管理に対して推奨されている実薬対照であるダナゾールとの比較において、貧血の改善に関する主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合で、モメロチニブの非劣性が示された（非劣性マージン：0.80）。モメロチニブ群で 30.0%、ダナゾール群で 20.0%であり、非劣性に関する割合の差は 13.58%（95% CI：1.86, 25.30、p= 0.0116）であった。非劣性が示されたことから、優越性の検定を実施したところ、優越性の割合差は 9.80%（95%CI：-2.03, 21.62、p =0.1265）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.）。もう一つの貧血の改善に関する主たる副次評価項目である無作為化期間中に輸血を行わなかった被験者の割合について、モメロチニブ群で 35.4%、ダナゾール群で 16.9%、層別 CMH 法による割合の差は 17.20%（95% CI：7.99, 26.40、p=0.0012）であり、ダナゾールに対するモメロチニブの統計学的に有意な優越性が示された。なお、24 週時の輸血非依存割合が無作為化期の後半 12 週のみを評価しているのに対し、輸血を行わなかった被験者の割合は 24 週間の無作為化期全体にわたり評価した。いずれの評価項目も臨床的意義を有する重要な評価項目であり、これらの評価項目でダナゾールに対するモメロチニブの優越性が示されたことは、モメロチニブが輸血の必要性に対して速やかに効果を示したためと考えられる。モメロチニブ群で 24 週間の無作為化期のいずれの時点でも輸血を行わなかった被験者の割合（35.4%）は、24 週時の輸血非依存割合（30.0%）よりも高かった。なお、輸血非依存の評価項目の定義には、輸血がないことに加えて、24 週時まで試験を継続すること及びヘモグロビン値が 8 g/dL 以上という条件が含まれていた。

モメロチニブ群でのヘモグロビン値の増加も確認され、複数の副次評価項目の結果からモメロチニブ投与による輸血負担の軽減が確認された（2.7.3.2.1.）。

- 輸血非依存の持続期間：いずれの投与群も輸血非依存の持続期間の中央値に到達せず、データカットオフ時点で輸血非依存から輸血非依存ではなくなった被験者の割合は、モメロチニブ群で 7.7%、ダナゾール群で 23.1%であった。
- 無作為化期に受けた赤血球又は全血の輸血が 4 単位以下の被験者の割合：24 週時までの赤血球又は全血の輸血が 4 単位以下の被験者の割合は、モメロチニブ群でダナゾール群と比較して高かった（55.4% vs 44.6%、p=0.1133）。無作為化期中に初回、3 回目及び 5 回目の赤血球輸血を行うまでの期間の中央値は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で長かった。
- 24 週時の累積輸血リスク：ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低く、ハザード比は 0.556（95% CI：0.397, 0.778、p=0.0006）であった。
- 24 週時の輸血依存割合：ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低かった（15.4% vs 24.6%、p=0.1602）。
- 無作為化期中のヘモグロビン値の改善割合：無作為化期にヘモグロビン値の改善（ヘモグロビン値のベースラインからの 1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上又は 2 g/dL 以上の増加）が認められた被験者の割合は、ヘモグロビン値増加のいずれの分類についてもダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高かった（表 2.7.3.3.14）。また、ダナゾール群の被験者では、非盲検／拡大治療期にモメロチニブ投与に切り替えた後もヘモグロビン値が更

に増加し、24 週間の非盲検／拡大治療期終了時（48 週時）までにはモメロチニブ群と同程度のレベルに達した。

- ベースラインで輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存割合：ITT 集団全体での結果と同様に、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高かった（8.8% vs 14.3%）。
- ベースラインで輸血依存であった被験者における輸血非依存の持続期間：ITT 集団全体での結果と同様に、ベースラインで輸血依存であった被験者でも、24 週時の輸血非依存の持続期間は両投与群とも中央値に到達しなかった。12 週時又は 24 週時までの無イベント率は 100%であった（いずれの投与群でも 95% CI は算出不能）。

以上より、治療選択肢が限られている JAK 阻害剤治療歴のある患者集団に対して、モメロチニブは貧血に対し臨床的に意義のあるベネフィットを有することが示された。

SIMPLIFY-2 試験

SIMPLIFY-2 試験では、ベースラインで貧血を有する被験者を含め、24 週時の輸血非依存割合が BAT 群よりモメロチニブ群で高い結果を示し（5.3.5.1, GS-US-352-1214 Efficacy Summary）、SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の結果が支持された。ベースラインで輸血非依存である被験者の割合はモメロチニブ群で低かったにもかかわらず（モメロチニブ群 30.8%、BAT 群 36.5%）、モメロチニブ群の 24 週時の輸血非依存割合は 43.3%であり、BAT 群の 21.2%と比較して良好であった（p=0.001）。

SIMPLIFY-1 試験と同様、SIMPLIFY-2 試験の貧血を有する被験者（ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満、12 g/dL 未満、及び 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）でのモメロチニブ群の輸血非依存割合は、BAT 群の被験者と比較して高かった（表 2.5.4.8）。そのうち、軽度の貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満）を有する被験者では、モメロチニブ群と BAT 群の群間差は 30%を超える値を示し、軽度の貧血を有する患者でもモメロチニブにより臨床的に重要な貧血に対するベネフィットが得られることが示唆された。
MOMENTUM 試験の患者集団と最も類似している SIMPLIFY-2 試験の貧血を有する被験者（ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満）では、モメロチニブ群の 24 週時の輸血非依存割合（33.3%）が MOMENTUM 試験での割合（30.0%）と同程度であり、貧血に対する一貫したベネフィットが示唆された。

貧血を有する被験者での結果と同様に、ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者では 24 週時の輸血非依存割合は BAT 群と比較してモメロチニブ群で高く（モメロチニブ群 41.6%、BAT 群 25.6%）、ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 以下の被験者でも、BAT 群と比較してモメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 45.5%、BAT 群 21.6%）。

ベースラインで輸血依存である又は輸血非依存ではない被験者で輸血非依存となった被験者の割合は、BAT 群と比較してモメロチニブ群で高かった。ベースラインで輸血依存である被験者で、24 週時に輸血非依存となった被験者の割合はモメロチニブ群で 32.8%、BAT 群で 3.7%であった。ベースラインで輸血非依存ではない被験者で、24 週時に輸血非依存となった被験者の割合はモメロチニブ群で 34.7%、BAT 群で 3.0%であった。ベースラインで

輸血非依存の被験者のうち 24 週時も輸血非依存を維持していた被験者の割合は、モメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 56.5%、BAT 群 40.0%）。

SIMPLIFY-1 試験の結果と同様に、モメロチニブ投与により輸血非依存を達成又は維持した被験者では、モメロチニブ投与により輸血非依存を達成できなかった被験者と比較して生存期間が長かった（2.7.3.3.2.4.1.）。

全般的に、貧血及び血小板数減少の定義に用いた閾値にかかわらず、ITT 集団並びに貧血及び血小板数減少を有する被験者の各サブグループで、輸血非依存割合は対照群よりもモメロチニブ群で一貫して高かった（表 2.5.4.8）。

表 2.5.4.8　試験別の貧血及び血小板数減少を有する被験者での 24 週時の輸血非依存割合（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Intent-to-treat	39/130 (30.0%)	13/65 (20.0%)	143/215 (66.5%)	107/217 (49.3%)	45/104 (43.3%)	11/52 (21.2%)
BL Hgb, g/dL						
< 10	39/130 (30.0%) [1]	13/65 (20.0%) [1]	40/86 (46.5%)	26/95 (27.4%)	22/66 (33.3%)	5/39 (12.8%)
< 12	na	na	99/159 (62.3%)	61/164 (37.2%)	38/93 (40.9%)	7/46 (15.2%)
≥ 10 and < 12	na	na	59/73 (80.8%)	35/69 (50.7%)	16/27 (59.3%)	2/7 (28.6%)
BL platelets						
≤ 150 × 10^9/L	26/81 (32.1%)	8/43 (18.6%)	29/47 (61.7%)	24/57 (42.1%)	30/66 (45.5%)	8/37 (21.6%)
≤ 200 × 10^9/L	29/97 (29.9%)	11/53 (20.8%)	54/84 (64.3%)	37/86 (43.0%)	32/77 [2] (41.6%)	11/43 (25.6%)

Source: MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2; CSR GS-US-352-0101 Table 15.12.4.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.2.7; CSR GS-US-352-1214 Table 15.12.4.1, Section 14.2.1; Table 2.7.3.3.3, Table 2.7.3.3.4
[1] Includes all subjects in the ITT population.　The MMB group included 3 subjects with baseline Hgb 10.0, 10.6, and 10.7 g/dL.
[2] Denominator includes 2 subjects with missing baseline platelet count.
BL, baseline; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; na, not applicable; TI, transfusion independence.

GS-US-352-1672 試験

第 III 相試験での貧血に関する結果は、第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験である GS-US-352-1672 試験によって支持された。本試験では輸血依存の MF 患者 41 例を組み入れ、87.8%の患者が JAK 阻害剤による治療歴がなかった。モメロチニブ投与による 24 週時の輸血非依存割合（試験期間中の時期を問わず 12 週間以上、赤血球輸血を行わなかった場合と定義）は 34.1%であり、39.0%の被験者が時期を問わず 8 週間以上にわたって赤血球輸血を行わなかった（CSR GS-US-352-1672）。

血清ヘプシジン値は、すべての評価時点でモメロチニブ投与 6 時間後に低下し、モメロチニブがヘプシジン産生を阻害することが示唆された。輸血非依存となった被験者では、4 週時に血清鉄（中央値）が 39.8%増加し、網状赤血球／赤血球比が一時的に増加した。更に、

輸血非依存となった被験者では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、総鉄結合能がすべて増加した。これらのバイオマーカーの変動はいずれも赤血球生成亢進でみられる反応と一致した。

24 週時に輸血非依存であった被験者では、ベースラインの血清ヘプシジン、C 反応性タンパク質（CRP）、肝鉄含有量、血清鉄、血清フェリチン及びトランスフェリン飽和度が低く、一方でベースラインのヘマトクリット、赤血球数、網状血球数及び血小板数が高く、ベースラインのヘモグロビン値が 8 g/dL 以上であった。全般的に、これらのバイオマーカーの結果から、輸血非依存となった被験者は炎症が少なく、赤血球産生能が高い傾向があることが示唆された。24 週時には CRP がベースラインから 54.8%低下したことから、モメロチニブは MF に伴う炎症も軽減させることが示唆された（CSR GS-US-352-1672）。

これらの貧血関連バイオマーカーの解析結果から、モメロチニブ投与による MF に伴う貧血改善の作用機序は、肝臓での ACVR1 介在性のヘプシジン発現阻害及び JAK1/JAK2 阻害による炎症の軽減であることが示唆された。

2.5.4.4.4. 全生存期間及び無白血病生存期間

白血病への転化及び生存期間の短縮は、MF 患者にとって重要な問題である。第 III 相試験で OS 及び LFS を評価した結果、モメロチニブ投与は MF 患者での臨床的意義のある生存期間及び LFS の延長と関連していることが示唆された（2.7.3.3.2.4.及び 2.7.3.3.2.5）。

3 つの第 III 相試験での OS 及び LFS の解析では、実薬を投与された対照群の被験者は投与開始 24 週後の時点でモメロチニブにクロスオーバーしたため、24 週以降の投与群ごとの直接比較は困難であり、結果の解釈にはこれらの点を考慮した。したがって、各試験の対照薬と比較可能な期間である 24 週時の解析データに加え、モメロチニブの投与を継続した SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の長期追跡調査の解析データを示す。

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験で 24 週時の中間解析時点で認められた全死亡例に基づく OS のハザード比は、SIMPLIFY-1 試験で 0.80（95% CI：0.40, 1.59）、SIMPLIFY-2 試験で 0.62（95% CI：0.28, 1.38）であった。これらのデータは、JAK 阻害剤治療歴のない被験者でルキソリチニブと比較した場合、又は JAK 阻害剤治療歴のある被験者で BAT と比較した場合のいずれも、モメロチニブが生存期間に有害な影響を及ぼすことを示すものではなかった。24 週間の無作為化期中の死亡例が SIMPLIFY-1 試験では 12 例、SIMPLIFY-2 試験では 11 例と限られていたことから、これらの試験では 24 週時までに限定した OS の解析は実施しなかった。

JAK 阻害剤治療歴のない被験者を対象とした SIMPLIFY-1 試験では、最終解析で中央値が約 3.5 年であった追跡調査時の OS のハザード比は 1.03（95% CI：0.74, 1.44）であり、OS の中央値には到達しなかった。1 年、2 年及び 3 年の生存率の推定値は 2 つの投与群で同程度であった。24 週時以降も治療を継続したルキソリチニブ群の被験者は 24 週時点で全例がモメロチニブ投与に移行したものの、これらの最終 OS データでは、モメロチニブ投与前の 24

週間のルキソリチニブ投与の有無にかかわらず、同程度の生存期間が示された（図 2.5.4.1）。LFS の結果は、OS の結果と同様であった。

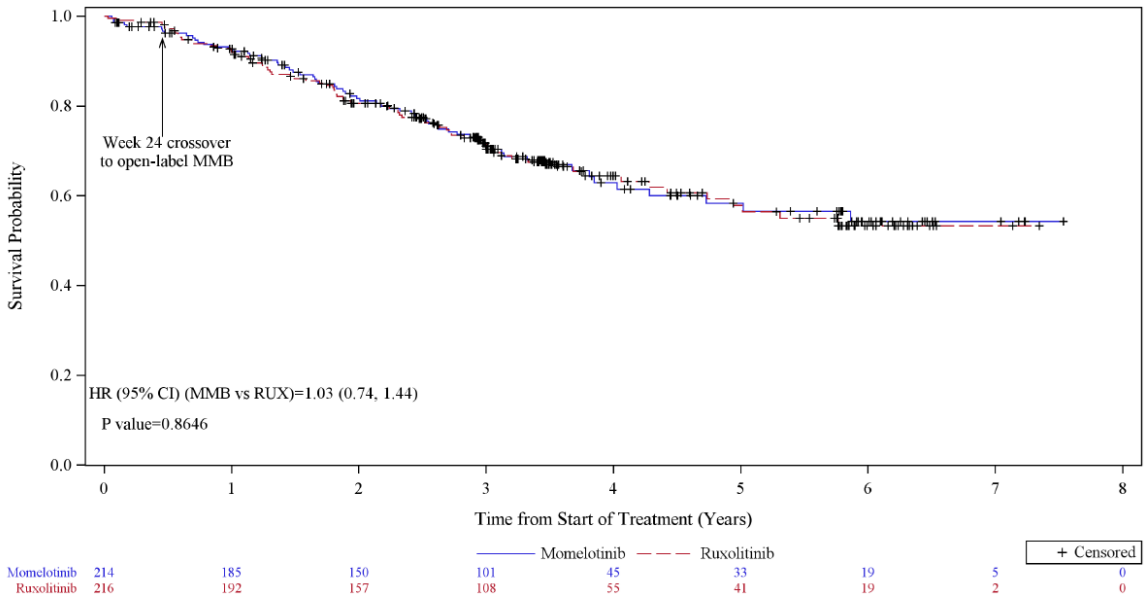


図 2.5.4.1　投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団）

Source: SIMPLIFY-1 Figure 2.7.3.2.4
Ongoing subjects received MMB as open-label treatment after week 24 (day 168).
p-value based on the stratified log-rank test.
HR, hazard ratio; MMB, momelotinib, RUX, ruxolitinib.

JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした SIMPLIFY-2 試験では、中央値で 3 年を超える追跡調査時の OS のハザード比が 1.00（95% CI：0.60, 1.65）であった。推定 OS 中央値はモメロチニブ群で 2.86 年、BAT 群に無作為割付けされた後にモメロチニブの投与を受けた群では 3.13 年であり、JAK 阻害剤治療歴のある被験者で報告された生存期間として良好な結果であった[Mascarenhas, 2022]。LFS の結果は、OS の結果と同様であった。

MOMENTUM 試験（データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日）

MOMENTUM 試験では、最後の被験者が試験の 24 週を完了後に、無作為化期及び非盲検／拡大治療期を含む全投与期間中に認められた死亡 41 例（モメロチニブ群 25 例、ダナゾール群 16 例）のデータに基づき、OS を評価した。推定した OS のハザード比は 0.734（95% CI：0.382, 1.409、ログランク検定の p=0.3510）であり、モメロチニブ群でより OS 延長の傾向が認められた（図 2.5.4.2）。いずれの投与群でも OS の中央値は到達しなかった。各被験者の 24 週時までのデータのみを対象とした OS の探索的解析では、死亡が 28 例（モメロチニブ群 15 例、ダナゾール群 13 例）に認められ、ハザード比は 0.506（95% CI：0.238, 1.076、ログランク検定の p=0.0719）と推定され、モメロチニブ群でより OS 延長の傾向が認められた。24 週時の無イベント率の推定値（事前に規定した解析）は、モメロチニブ群で 88.12%（95% CI：81.06, 92.67）、ダナゾール群で 79.86%（95% CI：67.85, 87.78）であった。LFS の結果は、OS の結果と同様であった。

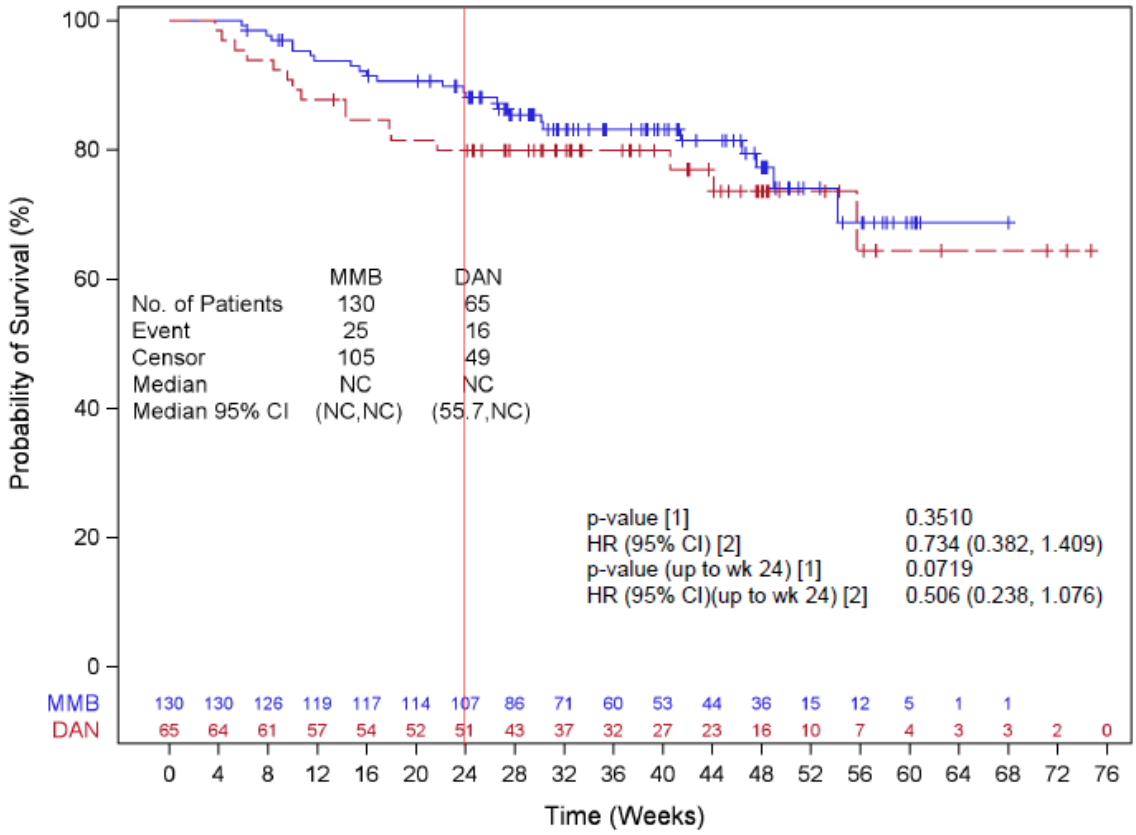


図 2.5.4.2　投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線［MOMENTUM 試験、データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点、ITT 集団］

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.6.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.6.1b
Vertical line at week 24 indicates when ongoing subjects received MMB as open-label treatment.
+ indicates a censored observation.
[1] From a stratified log-rank test.
[2] Hazard ratio (MMB group divided by DAN group) from a stratified Cox proportional hazards model with a single factor of treatment group by baseline MFSAF total symptom score (< 22 vs ≥ 22), baseline palpable spleen length below the left costal margin (< 12 cm vs ≥ 12 cm), and baseline RBC or whole blood units transfused in the 8-week period before randomization (0, 1-4, ≥ 5 units).
DAN, danazol; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; NC, not computable; RBC, red blood cell; wk, week.

MOMENTUM 試験は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの中で実施され、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）に投与群間で不均衡が認められたため（2.5.5.3.1.）、競合リスクモデルを用いて 24 週時までの COVID-19 に関連する死亡及び COVID-19 に関連のない死亡の累積発現率を評価するために事後の探索的解析を実施した。COVID-19 に関連のない死亡のハザード比（モメロチニブ群／ダナゾール群）は 0.325（95% CI：0.138, 0.762、p=0.0102）と推定され、モメロチニブで良好な結果であった。COVID-19 に関連する死亡の推定ハザード比（モメロチニブ群／ダナゾール群）は 3.067（95% CI：0.468, 20.095、p=0.2806）であった。

MOMENTUM 試験（試験終了時、データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）

MOMENTUM 試験の試験終了時点で、推定した OS のハザード比は 0.890（95% CI：0.504, 1.572、p=0.6879）であり、Kaplan Meier 法により推定した OS の中央値は、モメロチニブ群で 624.0 日、ダナゾール群では OS の中央値に到達しなかった。試験終了時の OS の結果においても、2021 年 12 月 3 日（データカットオフ日）時点の結果と同様の傾向が認められた。OS の結果の詳細は 2.7.3.3.2.4 項に示す。

生存期間に関するその他の結果

モメロチニブが OS を延長する可能性があることは、Mayo Clinic でモメロチニブ又はルキソリチニブの第 I 相及び第 II 相試験に参加した JAK 阻害剤治療歴のない患者の長期生存に関するレトロスペクティブな解析の結果により支持されている[Tefferi, 2022]。この単施設で同時期に実施された試験を用いた試験間の比較において、OS の中央値はモメロチニブ群 3.5 年及びルキソリチニブ群 4.0 年（p=0.32）で同程度であったが、治験薬投与開始から投与中止までの期間として算出された投与期間中の生存期間の中央値はモメロチニブ群 25 ヵ月及びルキソリチニブ群 10 ヵ月（p<0.001）で、3 年投与中止率はモメロチニブ群 68%及びルキソリチニブ群 88%、5 年投与中止率はモメロチニブ群 84%及びルキソリチニブ群 97%（p<0.001）であり、ルキソリチニブ群よりモメロチニブ群で良好な結果であった。

2.5.4.4.5. 有効性の評価項目と全生存期間との関連性

SIMPLIFY-1 試験及びサポーティブ試験である SIMPLIFY-2 試験の事後解析から、モメロチニブ投与による OS 延長と輸血非依存割合の増加との関連性が示唆され、SIMPLIFY-1 試験の JAK 阻害剤治療歴のない被験者で特に強い関連性が認められた（2.7.3.3.2.4.1.）。貧血及び輸血の必要性は MF の重要な予後不良の予測因子であり、本試験の結果から、輸血非依存の達成及び維持を含む、貧血及び輸血の必要性に対するモメロチニブのベネフィットが MF 患者の生存に大きく影響していることが示唆された。

2.5.4.5. 部分集団解析

2.5.4.5.1. サブグループ解析の結果

主要な有効性評価項目（24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合、24 週時の SRR）の年齢、性別及び人種別のサブグループ解析では、十分な被験者数を有する各サブグループで、各試験の ITT 集団全体の結果と一致していた（2.7.3.3.3.1.、5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.9.1）。

ベースラインの輸血非依存、ヘモグロビン値及び血小板数のサブグループ解析では、十分な被験者数を有する各サブグループで、モメロチニブの治療効果に概ね一貫性がみられた（2.7.3.3.3.2.、5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.9.2）。ベースラインに貧血又は血小板数低値を有する被験者においてもモメロチニブの治療効果が認められた理由として、モメロチニブ群のほとんどの被験者で最高投与量を維持できたことが影響していると考えられた。

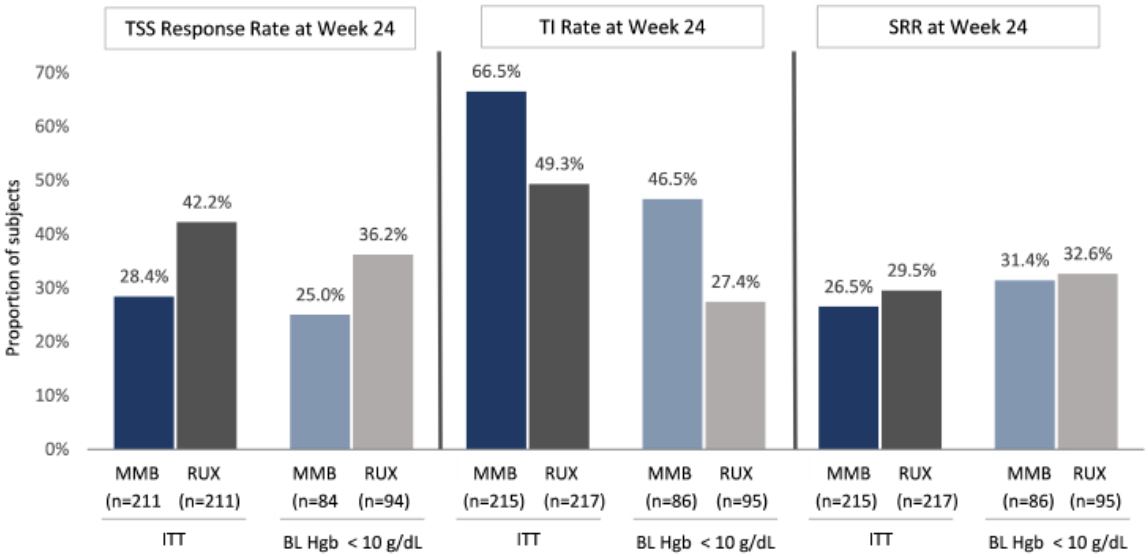
SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の TSS 改善割合、輸血非依存割合及び SRR でのモメロチニブ群とルキソリチニブ群の治療効果の群間差は、ベースラインのヘモグロビン値又は血小板数によるサブグループ解析で異なっていた。

- ベースラインに貧血を有する被験者で、24 週時の輸血非依存割合はルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高く、24 週時の SRR は両群で同程度であった。ベースラインに貧血を有する被験者の 24 週時の TSS 改善割合はルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で低かったが、ITT 集団で認められた結果と比較して治療効果の群間差は小さかった（図 2.5.4.3）。
- ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者で、24 週時の輸血非依存割合及び SRR はルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高かった。ベースラインの血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者の 24 週時の TSS 改善割合は ITT 集団の結果と比較して群間差が小さく、ルキソリチニブ群とモメロチニブ群は同程度であった（図 2.5.4.4）。

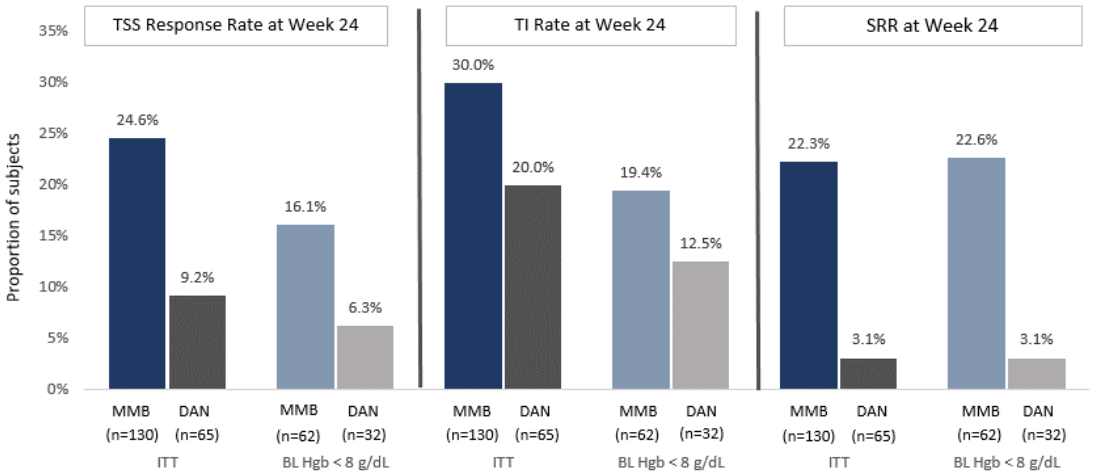
SIMPLIFY-1 試験で認められたモメロチニブ群の結果は、ベースラインのヘモグロビン値又は血小板数にかかわらずほとんどの被験者がモメロチニブの用量強度を維持できたことが影響していると考えられた。一方、ルキソリチニブの開始用量の設定及び用量調節は、添付文書の記載に基づく治験実施計画書の規定（血液学的検査値での調節）に基づいて行われたため、5～25 mg BID の範囲でばらつきがあった。ルキソリチニブは MF に伴う脾腫及び症状を改善するものの、血球減少及び輸血の必要性が悪化して用量調節又は投与中断が必要になり、効果を達成又は維持するのに必要な用量強度が制限される可能性があり、治療の早期中止に至ることもある。これらのことが影響し、ITT 集団全体の結果と比較してベースラインの血小板数が低値の被験者ではルキソリチニブの治療効果が弱まった一方でモメロチニブの治療効果は良好であった可能性が考えられた。以上より、貧血又は血小板数減少を有する JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者で、モメロチニブはルキソリチニブと差別化されたベネフィットを有することが示された。

MOMENTUM 試験では、ベースラインの輸血非依存、ヘモグロビン値及び血小板数等の他のサブグループ解析の結果と同様に、重度の貧血（ヘモグロビン値 8 g/dL 未満）又は重度の血小板数減少（血小板数 50×10^9/L 未満）を有する被験者を含むメディカルニーズが最も高い被験者においても、24 週時の TSS 改善割合、輸血非依存割合及び SRR でダナゾールと比較してモメロチニブで良好な結果が維持されていた。

SIMPLIFY-1



MOMENTUM



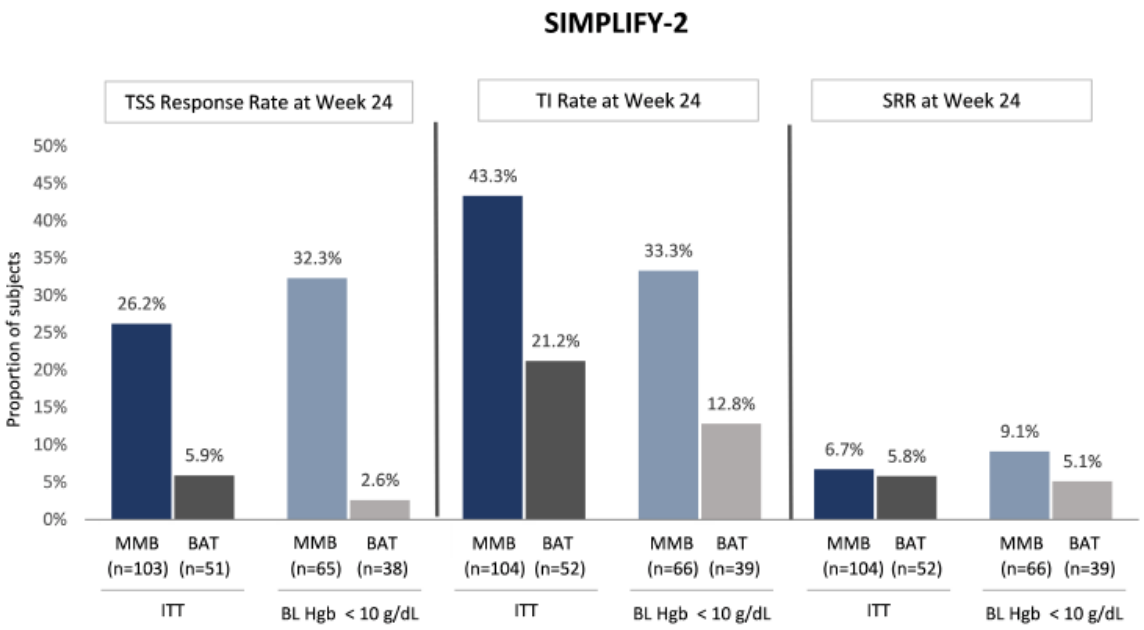
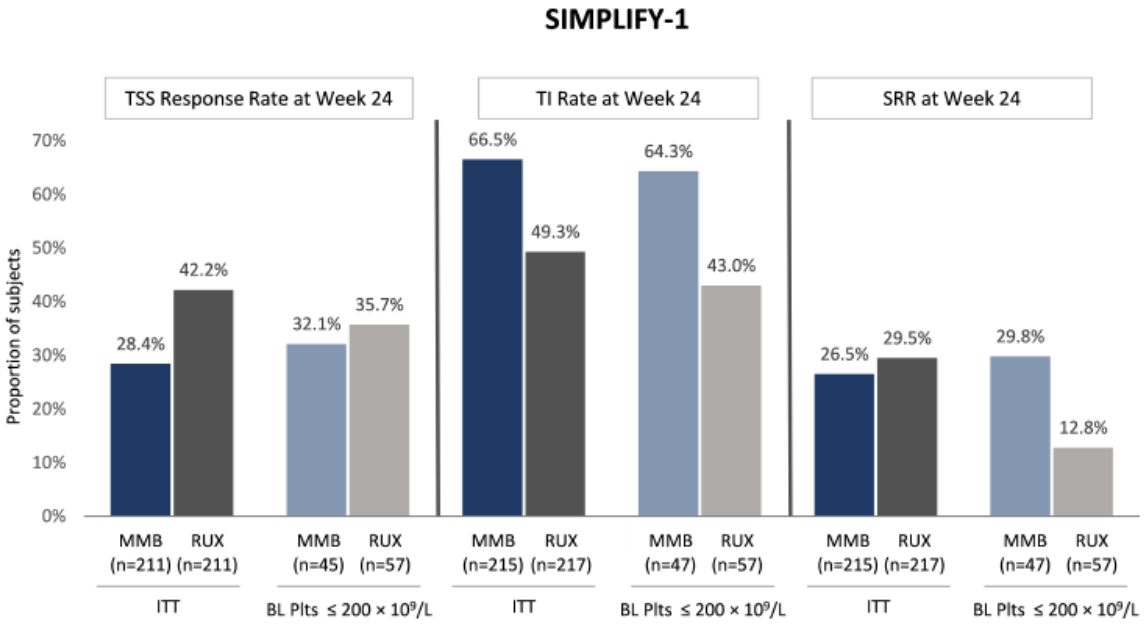


図 2.5.4.3　モメロチニブの第 III 相試験の ITT 集団及び貧血を有する被験者での TSS 改善割合、輸血非依存割合及び脾臓改善割合

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4; CSR GS-US-352-0101 Table 15.12.1.1, Table 15.12.2.1, Table 15.12.4.1, Section 14.2.1; CSR GS-US-352-1214 Table 15.12.1.1, Table 15.12.2.1, Table 15.12.4.1, Section 14.2.1
BL, baseline; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; SRR, splenic response rate; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score.



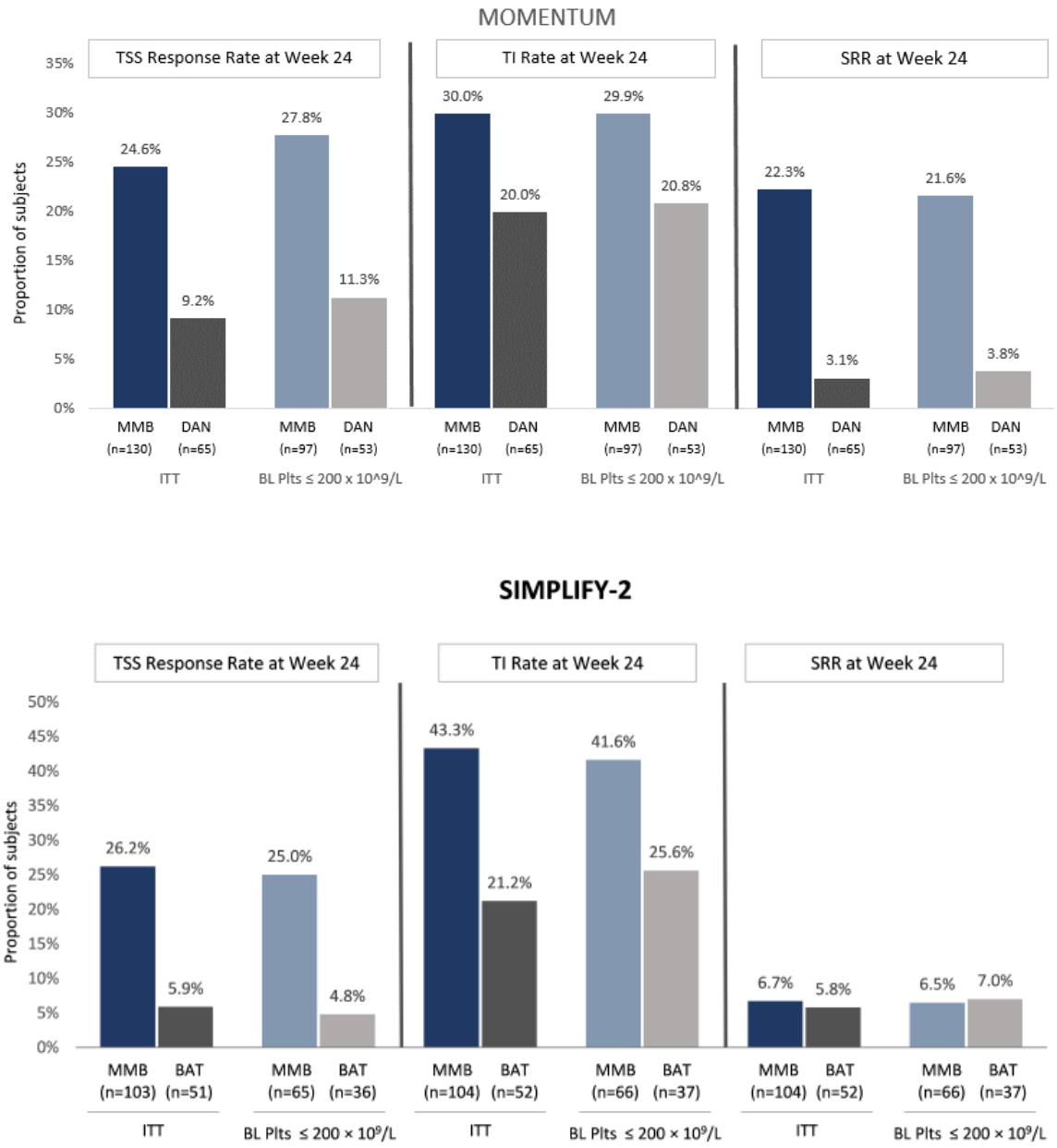


図 2.5.4.4　モメロチニブの第 III 相試験の ITT 集団及び血小板数減少の被験者（血小板数 200×10⁹/L 以下）での TSS 改善割合、輸血非依存割合及び脾臓改善割合

Source: CSR SRA-MMB-301 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2, MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3.3, Table 14.2.3.4; CSR GS-US-352-0101 Table 15.12.1.1, Table 15.12.2.1, Table 15.12.4.1, Section 14.2.1; CSR GS-US-352-1214 Table 15.12.1.1, Table 15.12.2.1, Table 15.12.4.1, Section 14.2.1
BL, baseline; ITT, intent-to-treat; Plts, platelets; SRR, splenic response rate; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score.

2.5.4.5.2.　日本人集団の有効性

日本人の MF 患者でのモメロチニブの有効性は、本邦から参加したピボタル第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験の日本人集団のデータに基づき評価した。また、これら日本人集団の結果に加え、SIMPLIFY-1 試験のアジア人集団（日本を除く韓国、台湾及びシンガポール）及

び MOMENTUM 試験のアジア人集団（韓国、台湾及びシンガポール）のデータも検討した。

SIMPLIFY-1 試験では、日本人集団の MF 患者 15 例（モメロチニブ群 6 例及びルキソリチニブ群 9 例）が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。日本人集団では、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群のすべての被験者が 24 週間の無作為化期を完了し、非盲検／拡大治療期に移行した。また、アジア人集団の MF 患者 20 例（モメロチニブ群 11 例及びルキソリチニブ群 9 例）が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。アジア人集団の多く（モメロチニブ群 81.8%、ルキソリチニブ群 100%）が 24 週間の二重盲検無作為化を完了し、そのすべての被験者が非盲検／拡大治療期に移行した（表 2.7.3.3.26）。

MOMENTUM 試験では、アジア人集団の MF 患者 17 例（モメロチニブ群 11 例及びダナゾール群 6 例）が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。アジア人集団のモメロチニブ群の多く（90.9%）が 24 週間の無作為化期を完了し、そのすべての被験者が非盲検／拡大治療期に移行した。ダナゾール群では 50.0%の被験者が 24 週間の無作為化期を完了し、そのすべての被験者が非盲検／拡大治療期に移行した（表 2.7.3.3.27）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団、並びに MOMENTUM 試験のアジア人集団について、次に示す項目で治療群間にわずかな差が認められたものの（SIMPLIFY-1 試験の日本人集団：性別、MF の病型及び予後リスク分類、脾臓容積、輸血非依存割合並びに輸血依存割合、SIMPLIFY-1 試験のアジア人集団：高齢者の割合、MF の病型及び予後リスク分類並びに脾臓容積、MOMENTUM 試験のアジア人集団：性別、高齢者の割合、MF の病型、予後リスク分類、脾臓容積及び輸血の実施）、いずれの試験及び集団の被験者数も限られており、その他の項目で違いは認められなかった（2.7.3.3.3.3.1.3.）。

日本人集団及びアジア人集団の結果の詳細は、脾腫の縮小を 2.7.3.3.3.3.5.、症状の改善を 2.7.3.3.3.3.3.、貧血の改善を 2.7.3.3.3.3.4.、全生存期間を 2.7.3.3.3.3.6.1.及び無白血病生存期間を 2.7.3.3.3.3.6.2.に示す。

脾臓の縮小

24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）

SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）について、日本人集団では、モメロチニブ群 50.0%（3/6 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（4/9 例）であり、全体集団での結果（モメロチニブ群 26.5%、ルキソリチニブ群 29.5%）との一貫性が認められた。また、アジア人集団での 24 週時の SRR は、モメロチニブ群 45.5%（5/11 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（4/9 例）であり、全体集団及び日本人集団と同様の傾向が認められた。

MOMENTUM 試験の 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）について、アジア人集団では、モメロチニブ群 36.4%（4/11 例）、ダナゾール群 0%（0/6 例）であり、全体集団の結果（モメロチニブ群 22.3%、ダナゾール群 3.1%）と同様の傾向が認められた。

脾臓容積縮小の持続期間

SIMPLIFY-1 試験で脾臓容積縮小の持続期間を評価した。全体集団ではモメロチニブの投与による脾臓容積縮小は維持され、日本人集団及びアジア人集団でも概ね全体集団と同様の傾向が認められた。

症状の改善

24 週時の TSS 改善割合

SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の TSS 改善割合について、日本人集団では、モメロチニブ群で 33.3%（2/6 例）、ルキソリチニブ群で 0%（0/9 例）であり、被験者数が限られているものの、全体集団の結果と異なり日本人集団ではルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高い改善割合を示した。また、アジア人集団の TSS 改善割合は、モメロチニブ群で 18.2%（2/11 例）、ルキソリチニブ群で 22.2%（2/9 例）であり、投与群間で同程度であった。

MOMENTUM 試験の 24 週時の TSS 改善割合について、アジア人集団では、モメロチニブ群 36.4%（4/11 例）、ダナゾール群で 0%（0/6 例）であり、全体集団の結果と一貫していた。

24 週時の TSS のベースラインからの変化量、各症状スコアの解析

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団について、24 週時の TSS のベースラインからの変化量では、モメロチニブ群とルキソリチニブ群の LS 平均値の群間差は-8.57（95% CI：-21.24, 4.11）であり、被験者数は限られているもののルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で大きな減少がみられた。各症状スコアの変化は、腹部不快感、左肋骨下痛、早期膨満感、盗汗、疲労において、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群でより顕著な改善が認められた。アジア人集団について、LS 平均値の群間差は 0.99（95% CI：-7.38, 9.37）であり、全体集団と同様の傾向が認められた。各症状スコアの変化では、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で盗汗でより顕著な改善が認められた。

MOMENTUM 試験のアジア人集団について、24 週時の TSS の変化量ではモメロチニブ群とダナゾール群の LS 平均値の群間差は-0.34（95% CI：-10.92, 10.25）であった。各症状スコアの変化では、ダナゾール群に比べてモメロチニブ群で各項目の減少が大きく、LS 平均値の群間差は小さかったものの全体集団と同様の傾向が認められた。

貧血の改善

24 週時の輸血非依存割合

SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の輸血非依存割合について、日本人集団でモメロチニブ群 83.3%（5/6 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（4/9 例）、アジア人集団でモメロチニブ群 72.7%（8/11 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（4/9 例）であり、いずれも全体集団との一貫性が認められた。

MOMENTUM 試験の 24 週時の輸血非依存割合について、アジア人集団では、モメロチニブ群 63.6%（7/11 例）、ダナゾール群 0%（0/6 例）であり、全体集団との一貫性が認められた。

24 週時の輸血非依存の持続期間

SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の全体集団では、いずれの群でも輸血非依存の持続期間の中央値に到達しなかった。SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団では全体集団と異なる傾向はみられなかった。

MOMENTUM 試験のアジア人集団では、ダナゾール群で 24 週時に輸血非依存を達成した被験者はおらず、モメロチニブ群では輸血非依存の持続期間の中央値は未到達であり、全体集団と異なる傾向はみられなかった。

24 週時の輸血依存割合

SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の輸血依存割合について、日本人集団でモメロチニブ群 16.7%（1/6 例）、ルキソリチニブ群 55.6%（5/9 例）、アジア人集団でモメロチニブ群 27.3%（3/11 例）、ルキソリチニブ群 55.6%（5/9 例）であり、いずれも全体集団と一貫性が認められた。

MOMENTUM 試験の 24 週時の輸血依存割合は、アジア人集団でモメロチニブ群 0%（0/11 例）、ダナゾール群 50.0%（3/6 例）であり、全体集団と一貫性が認められた。

24 週までの赤血球輸血割合

SIMPLIFY-1 試験の 24 週までの赤血球輸血割合（中央値）について、日本人集団ではモメロチニブ群で 0 単位／月（範囲：0.0～0.0）、ルキソリチニブ群で 0 単位／月（範囲：0.0～4.3）、アジア人集団ではモメロチニブ群で 0 単位／月（範囲：0.0～0.4）、ルキソリチニブ群で 0 単位／月（範囲：0.0～1.8）であり、いずれも全体集団と同様の傾向を示した。

24 週時のヘモグロビン値の増加

SIMPLIFY-1 試験について、日本人集団では、24 週時のヘモグロビン値の増加が認められた被験者の割合は、各カテゴリ（増加：0.5 g/dL 以上、1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上、2.0 g/dL 以上）でルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で一貫して高く、全体集団の結果と一貫性が認められた。また、アジア人集団でも、24 週時のヘモグロビン値の増加が認められた被験者の割合は、カテゴリは限定的であるもののルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で高い傾向が示された。

MOMENTUM 試験のアジア人集団について、24 週時のヘモグロビン値の増加が認められた被験者の割合は、24 週間の無作為化期全体及び無作為化期の後半 12 週間のいずれにおいても、ヘモグロビン値の各カテゴリ（増加：1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上、2.0 g/dL 以上）でダナゾール群と比較してモメロチニブ群で一貫して高く、全体集団の結果と一貫性が認められた。

全生存期間

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団並びに MOMENTUM 試験のアジア人集団について、いずれの試験及び治療群でも Kaplan-Meier 法による OS 推定の中央値には到達しなかった。死亡の割合はいずれの群でも全体集団より低い割合であり、全体集団と概ね同様の傾向が見られた。日本人集団及びアジア人集団は少数例であり、死亡例も少ないことを考慮すると、群間差の有無を判断するには限界があると考えられた。

無白血病生存期間

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団並びに MOMENTUM 試験のアジア人集団について、いずれの試験及び治療群でも LFS の Kaplan-Meier 法による推定の中央値には到達しなかった。LFS のイベント発現割合は、いずれの群でも全体集団より低い又は同程度の割合であり、全体集団と概ね同様の傾向が見られた。日本人集団及びアジア人集団は少数例であり、イベント数も少ないことを考慮すると、群間差の有無を判断するには限界があると考えられた。

日本人集団における有効性

JAK 阻害剤治療歴のない患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団の有効性の結果では、概ね全体集団と一貫した傾向が示された。また、JAK 阻害剤治療歴のある貧血を有する患者を対象とした MOMENTUM 試験では、日本人患者でのデータは得られていないものの、アジア人集団で概ね全体集団と一貫した有効性の結果が示された。以上のことから、日本人被験者数は限られていたものの、得られたデータから、MF 患者の日本人集団でも全体集団と同様にモメロチニブの有効性が期待できると考えられた。

2.5.4.6. 推奨用法・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、以下に示す海外申請における推奨用法・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、PPK 解析、E-R 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（2.7.3.4.）。

海外申請における推奨用法・用量の設定根拠

海外では、MF 患者を対象として、主に 1 日 1 回投与（QD）の用法におけるモメロチニブ（旧処方のカプセル剤）の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価した第 I/II 相試験（CCL09101 試験）を実施し、臨床推奨用量をモメロチニブ 300 mg QD に決定した。CCL09101 試験と同様の試験デザインで実施した第 I/II 相試験（YM387-II-02 試験）の結果、CCL09101 試験で決定した臨床推奨用量モメロチニブ 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検討を目的とした第 I 相試験（GS-US-352-0102 試験）を実施し、300 mg カプセル剤（旧処方の

カプセル剤）と 200 mg 錠剤（新処方の錠剤）が同程度の曝露量（AUC 及び Cmax）であることを確認した。

選択された 200 mg 錠 1 日 1 回投与について、輸血依存の 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の GS-US-352-1672 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。その結果、貧血を有する MF 患者での輸血依存の減少が確認された（2.7.6. GS-US-352-1672 試験）。その後に実施したピボタル第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）において、モメロチニブは JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、MF 患者に対して、脾腫縮小、症状改善の効果を有するとともに、貧血及び輸血依存を改善させることが示された。また、臨床的に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（2.5.4.4）。安全性についても、第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験）の結果から、モメロチニブ 200 mg 錠 1 日 1 回投与の用法・用量は高い用量強度を長期間に渡って維持しながら、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず概して良好な忍容性が示されたことから、許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた（2.5.5）。

PPK モデルを用いた探索的な E-R 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、被験者間の曝露量と脾臓容積の縮小の関係は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（2.5.3.4.2）。

以上の有効性、安全性及び PK データより、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・用量とした。

日本人における推奨用法・用量の設定根拠

日本人 MF 患者における用法・用量は、以下に示すとおり、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、E-R 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 ER 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国内外差はなく、PPK 解析及び E-R 解析の結果等からも、民族的要因がモメロチニブの PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

MF 患者を対象にモメロチニブ（200 mg 錠、QD）投与時の有効性及び安全性を評価した 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）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、アジア人集団でもモメロチニブの有効性が示された（2.5.4.5.2）。

以上のことから、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、海外申請と同様に本邦での臨床推奨用法・用量をモメロチニブ 200 mg 錠 1 日 1 回に設定した。

2.5.4.7. 有効性の結論

ピボタル第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の結果から、モメロチニブは、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者において、臨床的意義のある MF 関連症状、貧血及び脾腫の改善効果に加え、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、JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした SIMPLIFY-2 試験で得られた結果、及び大多数が JAK 阻害剤治療歴のない輸血依存の被験者を対象として貧血に対するベネフィットを示した GS-US-352-1672 試験の結果においても支持された。

SIMPLIFY-1 試験では、主要評価項目の 24 週時の SRR で、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。副次評価項目である 24 週時の TSS 改善割合では、モメロチニブの TSS に対する治療効果は認められたものの、事前に規定した検定による非劣性は示されなかった。この要因として、モメロチニブ群では低グレードの有害事象による早期中止の割合が高かったこと、ベースラインの TSS が非常に低い 10 未満の患者も組み入れられたこと（ベースラインの症状負荷が低い場合、TSS の経時的な自然変動により 24 週時の TSS 改善割合の信頼性は低くなる）、非劣性マージンが正確に導き出されたものでなかったこと等が考えられた（詳細は 2.7.3.1.2.1.1.に示す）。TSS に関する追加解析を行った結果、TSS 及び個々の症状スコアのベースラインからの変化量は投与群間で類似していることが示唆され、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験で認められたモメロチニブの結果と同程度であったことから、試験間で一貫性のある症状改善効果が示された。輸血負担に関する評価項目について、モメロチニブはすべての項目でより良好な結果を示した。SIMPLIFY-1 試験では統計学的な階層的検定で TSS 改善割合について非劣性を示せなかったため正式な検定は実施しなかったが輸血負担の副次評価項目についてモメロチニブ群の方がルキソリチニブ群

よりも良好な結果を示し、モメロチニブを投与された被験者で 24 週時の輸血非依存と生存期間の延長との関連性が認められたことから、貧血に対するベネフィットの臨床的意義が示された。サブグループ解析では、貧血（ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満）を有する被験者での 24 週時の輸血非依存割合、血小板数が低値（ベースラインの血小板数 150×10^9/L 以下）の被験者での 24 週時の SRR で、モメロチニブ群ではみられなかったルキソリチニブ群の有効性の低下が認められたことから、このような患者に対するルキソリチニブと差別化されたモメロチニブの有用性が示唆された（2.7.3.3.3.2.）。また、長期予後において、モメロチニブは良好な OS 及び LFS プロファイルを示し、無作為化期のルキソリチニブの投与の有無にかかわらず類似していた（2.7.3.3.2.4.1.、2.7.3.3.2.5.）。これらの結果から、モメロチニブは MF 患者の種々の臨床的な所見に対して、ルキソリチニブと同程度の改善効果を有すると共に、ルキソリチニブとは異なり貧血に対する改善効果を有することが示された。

MOMENTUM 試験では、事前に規定したすべての主要評価項目及び主たる副次評価項目を達成するとともに、症状、貧血及び脾腫に関して統計学的有意性を示し、その他の副次評価項目及び関連する評価項目並びに OS 及び LFS の改善からもこの結果が支持された。輸血非依存割合ではダナゾールに対する非劣性が示され、統計学的な優越性は示されなかったものの、モメロチニブではダナゾールと比較して臨床的意義のある差が認められた。これらの結果から、症状及び貧血を有し（多くは重大な血小板減少症を有する）、JAK 阻害剤治療歴のある治療選択肢が限られた MF の患者集団において、ダナゾールを上回るモメロチニブの臨床的ベネフィットが示された。

以上より、モメロチニブは、貧血、症状及び脾腫を改善し、良好な生存期間をもたらすことにより、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず MF 患者に対して持続的かつ一貫した臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.5. 安全性の概括評価

モメロチニブの安全性は、二重盲検第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験（ルキソリチニブ対照）及び MOMENTUM 試験（ダナゾール対照）、非盲検第 III 相試験である SIMPLIFY-2 試験（BAT 対照、うち 88.5%にルキソリチニブ投与）、並びにこれらの第 III 相試験の被験者が長期継続アクセスのために移行した非盲検拡大試験である XAP 試験の結果に基づき評価した。

本項では、各試験の 24 週間の無作為化期、最長約 7.5 年の拡大治療期、及びすべてのモメロチニブ投与（以降、全モメロチニブ投与）の安全性統合解析の結果を提示する。また、統合解析には含まれていないが、第 I/II 相試験から XAP 試験に移行した被験者 19 例（曝露期間の中央値 9.0 年、範囲 1.7～11.5 年）のうち 6 例で曝露期間 10 年を超える長期投与データが得られており、これらの安全性結果については 2.7.4.2.1.10 に示す。

なお、各試験及び投与群間で人口統計学的特性は類似していたが、各試験の選択基準の違いにより、一部のベースライン特性に試験間で偏りがみられた（2.5.4.3）。特に、ダナゾールを対照とした MOMENTUM 試験では、適格性基準として疾患がより進行した JAK 阻害剤治療歴のある被験者が対象であったため、ベースラインで輸血状況、ヘモグロビン値及び血小板数等の血液学的パラメータが他の第 III 相試験と比較してより重度であった。一方で、ルキソリチニブを対照とした SIMPLIFY-1 試験では JAK 阻害剤治療歴のない被験者が対象であったため、これらのベースライン値がより良好であった。統合解析の結果の解釈においては、各試験の患者集団の違いが、有害事象の発現状況に及ぼす影響について考慮する必要がある。

無作為化期

3 つの第 III 相試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）の 24 週間の無作為化期でモメロチニブ群と対照群を比較した。本項では、各試験の無作為化期のデータを投与群ごとに統合解析した安全性結果を主に示す［モメロチニブ群 448 例（3 つの第 III 相試験）、ルキソリチニブ群 262 例（SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）、ダナゾール群 65 例（MOMENTUM 試験のみ）］。各試験結果の詳細は 2.7.4 に示す。

拡大治療期

各第 III 相試験の非盲検／拡大治療期でモメロチニブを投与した被験者 604 例の安全性結果を示す。これには、無作為化期完了後モメロチニブを継続投与した被験者及び対照薬からモメロチニブ投与へ切替えた被験者、並びに XAP 試験に移行しモメロチニブを継続投与した被験者が含まれる。

全モメロチニブ投与

各第 III 相試験の無作為化期、拡大治療期及び XAP 試験でモメロチニブを投与したすべての被験者 725 例（重複例なし）を統合解析した安全性結果を示す。これには、拡大治療期でモメロチニブを投与した被験者 604 例、及び無作為化期でモメロチニブを投与したが拡大治療期に移行しなかった 121 例が含まれる。

モメロチニブを投与した被験者 725 例の総追跡期間は 1260.93 人年であった。

試験、投与群及び投与期別に、統合解析（無作為化期、拡大治療期、全モメロチニブ投与）に用いた被験者の内訳を図 2.5.5.1 に示す。

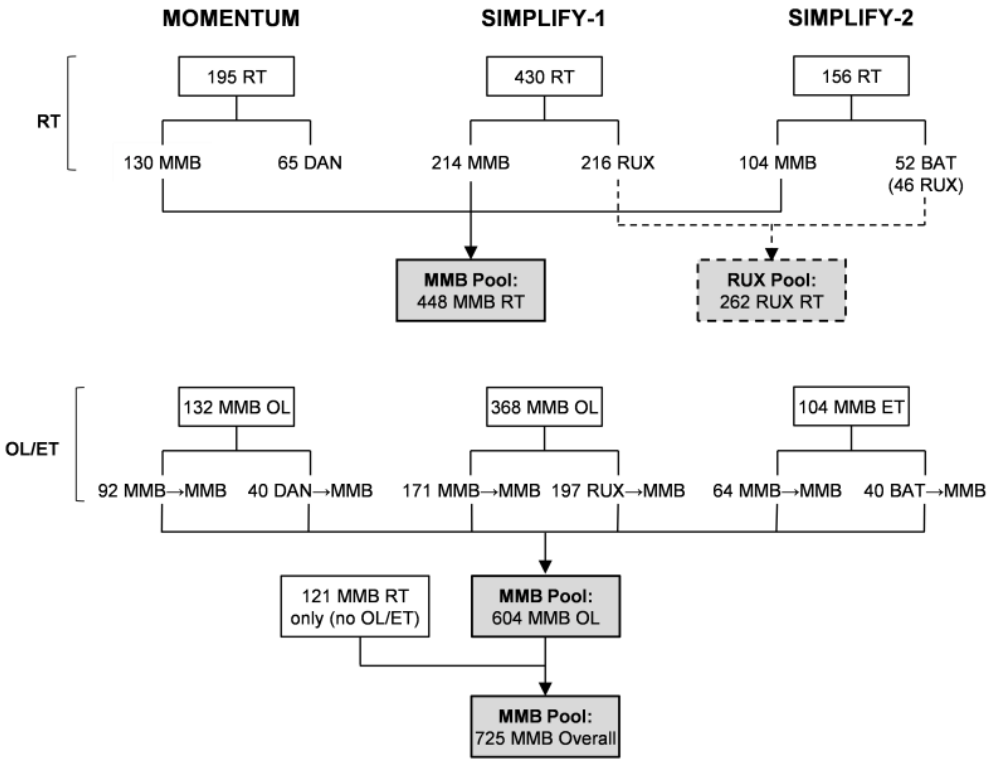


図 2.5.5.1　統合解析の被験者の内訳

Source: ISS Table 2.7.4.1
RT (randomized treatment)：無作為化期、OL (open-label)/ ET (extended treatment)：非盲検／拡大治療期、Overall：全モメロチニブ投与
SIMPLIFY-2：BAT included ruxolitinib (88.5% of subjects). BAT for 2 subjects randomized to BAT was no therapy.

2.5.5.1.　曝露状況

無作為化期

試験別の無作為化期（24 週間）の曝露状況を表 2.5.5.1 に示す。

モメロチニブの 1 日平均投与量（開始用量 200 mg/日）はいずれの試験においても高く、平均相対用量強度は 90%超であった。ルキソリチニブ（開始用量 40 mg/日）では、ベースラインの血小板数及びクレアチニンクリアランス値に基づいた開始用量の調整、及び投与期間中に骨髄抑制が発現した場合の減量が治験実施計画書で規定されていたため平均相対用量強度が低かった（69.9%）。ダナゾール（開始用量 600 mg/日）の平均相対用量強度は 96.1%であった。

表 2.5.5.1　無作為化期の曝露状況（個々の試験、安全性解析対象集団）

Exposure Parameter	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Mean duration (weeks)	20.6	17.3	21.3	23.3	19.5	21.0
Mean average daily dose (mg)	188.8	576.5	188.8	28.0	183.5	20.0
Relative dose intensity [1]	94.4%	96.1%	94.4%	69.9%	91.7%	49.9%

Source: ISS Table 2.7.4.2.1.1
[1] Percentage relative dose intensity was calculated as the average daily dose divided by D (mg) times 100%, where D is MMB 200 mg, RUX 40 mg, or DAN 600 mg.

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

モメロチニブの平均曝露期間は、拡大治療期で 90.5 週間（範囲：0.1～369.4 週間）、全モメロチニブ投与で 88.1 週間（範囲：0.3～393.1 週間）であった。平均相対用量強度はいずれも高かった（それぞれ 88.0%及び 89.6%）（表 2.7.4.1-6）。最長曝露期間は約 7.5 年であり、データカットオフ日時点で被験者の 12.1%が 60 ヵ月以上（5 年以上）投与を受けていた。

2.5.5.2.　有害事象

2.5.5.2.1.　有害事象の概要

モメロチニブの全般的な安全性プロファイルはルキソリチニブと比較して同等以上と考えられ、特に血小板減少症と貧血において良好な結果が得られた。より疾患の進行した被験者でダナゾールと比較して良好であった。

無作為化期

無作為化期の有害事象について、統合解析の概要を表 2.5.5.2 に、各第 III 相試験の概要を表 2.5.5.3 に示す。

JAK 阻害剤治療歴のない被験者を対象とした SIMPLIFY-1 試験において、血液学的有害事象の血小板減少症及び貧血の発現割合がモメロチニブ群でルキソリチニブ群と比較して顕著に低かった（2.5.5.3.2）。15%以上の頻度で発現した有害事象のうち、ルキソリチニブ群と比べてモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高かった事象は、悪心のみであった。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（表 2.7.4.2-3）。

疾患がより進行した JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした 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。モメロチニブ群で、比較的よくみられる有害事象（下痢、血小板減少症及び悪心）の発現は高かったものの（表 2.7.4.2-3）、より重度の有害事象（重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合が、ダナゾール群と比べて低かった（表 2.5.5.3）。一方、MOMENTUM 試験は COVID-19 パンデミックの中で実施されたことから、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（2.5.5.3.1）。

JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした SIMPLIFY-2 試験では、モメロチニブは BAT（88.5%がルキソリチニブ投与）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、投与中止に至った有害事象）の発現割合が高かった。これは、BAT 群では無治療の選択肢を含む任意の治療変更が許容されていたことや、既に使用経験を有する BAT 群の薬剤の使用の際には忍容性の高いと考えられる用量が選定されていたこと等が、因果関係の評価及び有害事象の報告に影響を及ぼした可能性があると考える（2.5.5.4.1）。

また、MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験と比べてより疾患が進行した被験者が組み入れられたため、疾患関連の有害事象の発現が多く、より重度であった。このことが、より早期の被験者を対象としたルキソニチニブ群（SIMPLIFY-1 試験）と比較して、併合モメロチニブ群で重篤な有害事象が多かったことに影響していると考える（表 2.5.5.2）。

表 2.5.5.2　無作為化期の有害事象の概要（統合解析、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event	93.8%	94.7%	95.4%	90.6%	96.0%
Related	64.7%	61.5%	44.6%	54.3%	68.6%
Grade ≥ 3	46.2%	43.1%	64.6%	59.1%	66.8%
Related	24.3%	26.7%	24.6%	24.2%	31.7%
Serious	29.2%	18.3%	40.0%	42.5%	47.9%
Related	8.5%	5.7%	7.7%	9.8%	12.8%
Fatal	6.5%	3.4%	16.9%	12.1%	14.1%
Leading to study drug modification	22.3%	33.2%	29.2%	30.6%	36.1%
Leading to study drug discontinuation	16.1%	5.0%	23.1%	26.0%	31.6%
Grade ≥ 3	12.5%	5.0%	16.9%	19.9%	24.3%

Source: ISS Table 2.7.4.2.2
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more other treatment group during randomized treatment.

表 2.5.5.3　無作為化期の有害事象の概要（個々の試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Any adverse event, n (%)	122 (93.8%)	62 (95.4%)	197 (92.1%)	206 (95.4%)	101 (97.1%)	46 (88.5%)
Related	75 (57.7%)	29 (44.6%)	138 (64.5%)	143 (66.2%)	77 (74.0%)	20 (38.5%)
Grade ≥ 3	70 (53.8%)	42 (64.6%)	77 (36.0%)	94 (43.5%)	60 (57.7%)	22 (42.3%)
Related	32 (24.6%)	16 (24.6%)	45 (21.0%)	61 (28.2%)	32 (30.8%)	9 (17.3%)
Grade 3 or 4	63 (48.5%)	41 (63.1%)	74 (34.6%)	94 (43.5%)	57 (54.8%)	22 (42.3%)
Related	32 (24.6%)	16 (24.6%)	45 (21.0%)	61 (28.2%)	30 (28.8%)	9 (17.3%)
Serious	45 (34.6%)	26 (40.0%)	49 (22.9%)	39 (18.1%)	37 (35.6%)	12 (23.1%)
Related	11 (8.5%)	5 (7.7%)	15 (7.0%)	13 (6.0%)	12 (11.5%)	2 (3.8%)
Fatal	16 (12.3%)	11 (16.9%)	7 (3.3%)	7 (3.2%)	6 (5.8%)	4 (7.7%)
Leading to study drug modification	44 (33.8%)	19 (29.2%)	39 (18.2%)	79 (36.6%)	17 (16.3%)	10 (19.2%)
Leading to study drug discontinuation	23 (17.7%)	15 (23.1%)	27 (12.6%)	12 (5.6%)	22 (21.2%)	1 (1.9%)
Grade ≥ 3	20 (15.4%)	11 (16.9%)	19 (8.9%)	12 (5.6%)	17 (16.3%)	1 (1.9%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.2.1
Shading indicates adverse events with a ≥ 5 percentage point difference between treatment groups in each study.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.5.5.2.2. 比較的よく見られる有害事象

無作為化期の各第 III 試験で比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は、血小板減少症、下痢、無力症／疲労、貧血、腹痛、呼吸困難、そう痒症及び発熱であり、これらは、いずれも原疾患である MF の徴候及び症状でみられるものであった（表 2.7.4.2-3）。

無作為化期

無作為化期に認められた主な有害事象（統合解析のいずれかの投与群で発現割合 15%以上）は以下の通りであった（表 2.5.5.4）。

- モメロチニブ群：下痢（22.8%）、血小板減少症（19.4%）及び悪心（16.7%）
- ルキソリチニブ群：貧血（34.4%）、血小板減少症（26.3%）、下痢（19.1%）及び頭痛（17.6%）
- ダナゾール群：貧血及び血中クレアチニン増加（各 15.4%）

このうち、モメロチニブ群と対照群の発現割合に 5%以上の差がみられた事象は以下の通りであった。

- モメロチニブ群でルキソリチニブ群より高い：悪心（各 16.7%、5.0%）
- モメロチニブ群でダナゾール群より高い：下痢（各 22.8%、9.2%）、血小板減少症（各 19.4%、10.8%）、悪心（各 16.7%、9.2%）
- モメロチニブ群でルキソリチニブ群より低い：血小板減少症（各 19.4%、26.3%）、貧血（各 13.8%、34.4%）
- モメロチニブ群でダナゾール群より低い：血中クレアチニン増加（各 5.8%、15.4%）

拡大治療期

拡大治療期に認められた主な有害事象（発現割合 15%以上）は、貧血（20.7%）、下痢（19.9%）及び血小板減少症（17.5%）であった（表 2.5.5.4）。

全モメロチニブ投与

全モメロチニブ投与で認められた主な有害事象（発現割合 15%以上）は、下痢（26.8%）、血小板減少症（23.4%）、貧血（23.0%）、悪心（19.4%）、疲労（17.5%）、咳嗽（17.4%）及び浮動性めまい（15.4%）であった（表 2.5.5.4）。

モメロチニブの長期投与（最長約 7.5 年）を受けた被験者では、大部分の有害事象で発現割合が経時的に低下しており、モメロチニブの長期投与の安全性が示された。モメロチニブ曝露期間を 24 週又は 48 週間隔で分割し、最初の曝露期間（「0～24 週」、725 例）から最後の曝露期間（「289 週以降」、64 例）まで、各期間の有害事象の発現割合を評価した結果、「0～24 週」の 91.4%から、「289 週以降」の 31.3%に顕著に低下した（表 2.7.4.2-5）。

表 2.5.5.4　投与期及び投与群別のいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event	93.8%	94.7%	95.4%	90.6%	96.0%
Diarrhoea	22.8%	19.1%	9.2%	19.9%	26.8%
Thrombocytopenia	19.4%	26.3%	10.8%	17.5%	23.4%
Anaemia	13.8%	34.4%	15.4%	20.7%	23.0%
Nausea	16.7%	5.0%	9.2%	13.4%	19.4%
Fatigue	12.3%	13.7%	10.8%	12.7%	17.5%
Cough	10.0%	8.8%	3.1%	14.6%	17.4%
Dizziness	12.9%	10.3%	1.5%	10.3%	15.4%
Abdominal pain	10.7%	12.2%	7.7%	9.4%	14.1%
Headache	13.4%	17.6%	1.5%	8.3%	13.9%
Asthenia	10.9%	9.5%	9.2%	9.4%	13.2%
Pruritus	8.9%	6.5%	10.8%	9.9%	12.4%
Dyspnoea	9.4%	9.2%	13.8%	8.6%	12.3%
Oedema peripheral	6.9%	6.9%	13.8%	8.3%	10.3%
Blood creatinine increased	5.8%	0.8%	15.4%	5.8%	7.4%
Acute kidney injury	2.7%	0.4%	12.3%	5.3%	5.9%

Source: ISS Table 2.7.4.2.5.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more other treatment group during randomized treatment.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Diarrhoea：下痢、Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Nausea：悪心、Fatigue：疲労、Cough：咳嗽、Dizziness：浮動性めまい、Abdominal pain：腹痛、Headache：頭痛、Asthenia：無力症、Pruritus：そう痒症、Dyspnoea：呼吸困難、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Acute kidney injury：急性腎障害

2.5.5.2.3.　治験薬と関連のある有害事象

無作為化期の統合解析で、比較的よく見られた治験薬と関連のある有害事象からモメロチニブの血液学的事象に対する安全性プロファイルがルキソリチニブより良好であることが示された。

無作為化期

無作為化期に認められたモメロチニブと関連のある主な有害事象（発現割合 10%以上）は、血小板減少症、下痢及び悪心であり、モメロチニブ群と対照群で発現割合に 5%以上の差が見られた事象は以下の通りであった（表 2.5.5.5）。

- モメロチニブ群でルキソリチニブ群より低い：血小板減少症（各 15.4%、22.5%）及び貧血（6.5%、26.3%）
- モメロチニブ群でルキソリチニブ群より高い：悪心（各 10.9%、1.1%）及び浮動性めまい（8.9%、3.4%）

- モメロチニブ群でダナゾール群より高い：血小板減少症（各 15.4%、4.6%）、下痢（11.8%、3.1%）、悪心（10.9%、4.6%）、貧血（6.5%、1.5%）、浮動性めまい（8.9%、0）、頭痛（8.5%、0）及び錯感覚（5.8%、0）

モメロチニブと関連のある非血液学的有害事象のほとんどが低グレードで、非重篤であった。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

モメロチニブと関連のある主な有害事象（発現割合 10%以上）は、拡大治療期で血小板減少症（12.3%）、全モメロチニブ投与で血小板減少症（17.5%）、下痢（11.4%）及び悪心（10.3%）であった（表 2.5.5.5）。

表 2.5.5.5　投与期及び投与群別のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連のある有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any treatment-related adverse event	64.7%	61.5%	44.6%	54.3%	68.6%
Thrombocytopenia	15.4%	22.5%	4.6%	12.3%	17.5%
Diarrhoea	11.8%	7.6%	3.1%	5.5%	11.4%
Nausea	10.9%	1.1%	4.6%	4.8%	10.3%
Peripheral sensory neuropathy	5.4%	1.9%	1.5%	7.6%	9.4%
Anaemia	6.5%	26.3%	1.5%	7.3%	8.7%
Dizziness	8.9%	3.4%	0	3.5%	8.3%
Headache	8.5%	7.3%	0	3.1%	7.6%
Fatigue	5.1%	3.8%	1.5%	3.6%	6.2%
Paraesthesia	5.8%	1.9%	0	2.3%	5.2%
Alanine aminotransferase increased	3.1%	1.5%	7.7%	1.5%	3.2%

Source: ISS Table 2.7.4.2.5.2
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more other treatment group during randomized treatment.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Anaemia：貧血、Dizziness：浮動性めまい、Headache：頭痛、Fatigue：疲労、Paraesthesia：錯感覚、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

2.5.5.2.4.　グレード 3 以上の有害事象

無作為化期

無作為化期の統合解析で、比較的よく見られたグレード 3 以上の主な有害事象（発現割合 5%以上）は、貧血、血小板減少症、肺炎及び急性腎障害であった（表 2.5.5.6）。

無作為化期に発現したグレード 3 以上の有害事象の多くが血液学的事象（貧血及び血小板減少症）であった。ルキソリチニブ群では、他の投与群と比べてベースラインの平均ヘモグロビン値が高く（モメロチニブ群 9.63 g/dL、ルキソリチニブ群 10.51 g/dL、ダナゾール群 7.86 g/dL、以降同順）、輸血状況も良好であったにもかかわらず、グレード 3 以上の貧血の発現割合が最も高かった（8.3%、21.8%、10.8%）。グレード 3 以上の血小板減少症の発現

割合は、モメロチニブ群で高かった（10.7%、5.0%、7.7%）。これは、ルキソリチニブ群が含まれていない MOMENTUM 試験ではより疾患が進行した患者を組み入れておりベースラインの血小板数が低かったこと、また、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブで予想されたグレード 3 以上の血小板減少症の発現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（CSR GS-US-352-0101, Table 5, Table 6）が、モメロチニブよりも厳格に、治験実施計画書で設定されていたことが大きく影響していると考える。血球減少は MF の特徴的な症状であり、本邦で MF に対する治療薬として承認された唯一の JAK 阻害剤であるルキソリチニブは血球減少を悪化させうるため、依然として MF 治療での課題である。血液学的有害事象の試験別の結果は 2.5.5.3.2 に示す。

グレード 3 以上の肺炎（2.7%、1.5%、9.2%）及び急性腎障害（0.9%、0.4%、9.2%）はいずれも、モメロチニブ群と比べてダナゾール群で発現割合が 5%以上高かった。

治験薬と関連のあるグレード 3 以上の主な有害事象（発現割合 5%以上）は、血小板減少症（8.3%、4.6%、4.6%）及び貧血（3.6%、16.8%、1.5%）であった。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

拡大治療期で認められたグレード 3 以上の主な有害事象は、貧血（12.7%）、血小板減少症（11.6%）及び肺炎（8.1%）であり、全モメロチニブ投与では血小板減少症（15.2%）、貧血（14.5%）及び肺炎（8.4%）であった。

グレード 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（307.4 から 111.2）。事象別では、血小板減少症（44.2 から 10.6）及び貧血（34.5 から 14.1）の発現率で同様の傾向が見られた。肺炎の発現率は、無作為化期と拡大治療期で同程度であった（6.5 及び 6.0）。

拡大治療期で認められたグレード 3 以上の治験薬と関連のある主な有害事象は血小板減少症（7.8%）及び貧血（4.5%）であり、全モメロチニブ投与でも血小板減少症及び貧血であった（それぞれ 10.8%及び 5.4%）。

治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象の曝露期間で調整した発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期（119.2）から拡大治療期（27.6）で顕著に低下した。事象（PT）別では、血小板減少症（それぞれ 33.4 から 7.3）及び貧血（11.9 から 4.7）の発現率でも同様に顕著に低下した。

表 2.5.5.6　投与期及び投与群別のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
Preferred Term	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any grade ≥ 3 adverse event	46.2%	43.1%	64.6%	59.1%	66.8%
Thrombocytopenia	10.7%	5.0%	7.7%	11.6%	15.2%
Anaemia	8.3%	21.8%	10.8%	12.7%	14.5%
Pneumonia	2.7%	1.5%	9.2%	8.1%	8.4%
Acute kidney injury	0.9%	0.4%	9.2%	2.2%	2.3%

Source: ISS Table 2.7.4.2.3.3
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more other treatment group during randomized treatment.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Pneumonia：肺炎、Acute kidney injury：急性腎障害

2.5.5.2.5. 死亡に至った有害事象

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までに報告された死亡に至った有害事象は、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。

無作為化期

無作為化期に認められた死亡に至った有害事象の発現割合は、モメロチニブ群 29 例（6.5%）、ルキソリチニブ群 9 例（3.4%）、ダナゾール群 11 例（16.9%）であった。各事象の多くは 1 例又は 2 例での発現であり、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した事象は、モメロチニブ群で COVID-19、COVID-19 肺炎、及び急性骨髄性白血病（各 3 例）、ダナゾール群で貧血（3 例）であった。

MOMENTUM 試験は COVID-19 パンデミック中に実施され、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）に投与群間で不均衡が認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された（表 2.7.4.2-27）。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験は COVID-19 パンデミック前に完了しており、試験の実施時期が、投与群間における死亡に至った有害事象の発現率の差に影響していると考えられた。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

拡大治療期で死亡に至った有害事象は 73 例（12.1%）、全モメロチニブ群では 102 例（14.1%）に認められた。全モメロチニブ群で認められた主な事象は、肺炎の 9 例（1.2%）、急性骨髄性白血病の 6 例（0.8%）及び敗血症の 5 例（0.7%）であった。

死亡に至った有害事象の曝露期間で調整した発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期（15.6）から拡大治療期（6.8）で顕著に低下した。事象別では、COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 1.6 から 0）、並びに急性骨髄性白血病（1.6 から 0.3）の発現率も同様の傾向であった。肺炎の発現率は、無作為化期で 0.5、拡大治療期で 0.7 であった。

2.5.5.2.6. 重篤な有害事象

無作為化期

無作為化期の統合解析で認められた主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 4%以上）は、貧血（モメロチニブ群 2.9%、ルキソリチニブ群 3.1%、ダナゾール群 4.6%、以降同順）、肺炎（2.2%、1.1%、9.2%）及び急性腎障害（1.6%、0.4%、4.6%）であった。投与群間で発現割合に 5%以上の差が認められた重篤な有害事象は肺炎のみであり、モメロチニブ群に比べダナゾール群で高かった（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 2.3%、ダナゾール群 9.2%）。

無作為化期に認められた治験薬と関連のある主な重篤な有害事象は、貧血（1.3%、2.3%、0）及び心房細動（0.9%、0、0）であった。その他の事象は各投与群で 1 例又は 2 例での発現であった。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

拡大治療期及び全モメロチニブ投与で認められた主な重篤な有害事象は、肺炎（それぞれ 7.3%、7.4%）、貧血（3.3%、4.4%）及び急性腎障害（3.0%、3.4%）であった。

重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期（136.4）から拡大治療期（59.8）で顕著に低下した。事象別では、貧血の発現率も同様の傾向がみられた（それぞれ 11.3 から 3.7）。程度は小さいが肺炎の発現率も同様に低下した（6.5 から 5.4）。

2.5.5.2.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

無作為化期

無作為化期の統合解析で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、モメロチニブ群 16.1%、ルキソリチニブ群 5.0%及びダナゾール群 23.1%（以降同順）であった。いずれかの投与群で 4 例以上に認められた事象（PT）は、血小板減少症［10 例（2.2%）、4 例（1.5%）、0 例］及び急性骨髄性白血病（4 例、1 例、1 例）であった。ダナゾール群で 2 例以上に認められた事象（PT）は、貧血（2 例、1 例、2 例）及び急性骨髄性白血病への転化（1 例、1 例、2 例）であった。

先述した通り、統合解析の結果の解釈においては、各試験の患者集団の違いが有害事象の発現状況に及ぼす影響について考慮する必要がある。

MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験と比べてより疾患が進行した被験者が組み入れられたため疾患関連の有害事象の発現が多く、より重度であったため、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群及びダナゾール群で中止に至った有害事象が比較的多かった可能性がある。実際、SIMPLIFY-1 試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はモメロチニブ群 12.6%、ルキソリチニブ群 5.6%であり、統合解析の結果と比べて投与群間の差は小さくなっている。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ルキソリチニブ群ではすべての事象がグレード 3 以上であったのに対し、モメロチニブ群ではグレード 3 以上は約 7 割であった（モメロチニブ群 8.9%、ルキソリチニブ群 5.6%）。また、治験薬の投与中止に至った主な事象は両群ともに血小板減少症であり、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群では添付文書に基づく開始用量／用量調節に関する治験実施計画書の規定により、血小板減少症は減量・休薬により管理可能な場合が多かったと考える。実際に、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%、ルキソリチニブ群 69.9%）（2.5.5.3.2）。

SIMPLIFY-2 試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、対照群と比較してモメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 21.2%、BAT 群 1.9%）。BAT 群（うち 88.5%がルキソリチニブ投与）では、医師の判断により無治療の選択肢を含む治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたため、投与中断及び減量については収集及び報告に一貫性がなく過小報告された可能性がある。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与

拡大治療期で認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症（2.8%）、末梢性感覚ニューロパチー（1.8%）、疾患進行（1.7%）、急性骨髄性白血病及び下痢（各 1.2%）であった。全モメロチニブ投与では血小板減少症（3.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（1.8%）、急性骨髄性白血病及び疾患進行（各 1.5%）であった。その他の事象の発現割合はいずれも 1.1%以下であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の曝露期間で調整した発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期（48.0）から拡大治療期（19.4）で顕著に減少した。事象別では、血小板減少症（それぞれ 5.4 から 1.6）及び急性骨髄性白血病（2.2 から 0.7）の発現率も同様の傾向であった。その他、疾患進行は 0.5 から 0.9、末梢性感覚ニューロパチーは 1.1 から 1.0、肺炎は 1.1 から 0.6、下痢は 0.5 から 0.7 であった。

2.5.5.2.8. 治験薬投与終了後に発現した有害事象

全モメロチニブ投与

全モメロチニブ投与で治験薬投与終了後に発現した有害事象は、無作為化期のモメロチニブ投与終了後 14 日以内に認められた事象と定義し、投与終了前のモメロチニブ用量漸減の有無別に評価した。治験薬投与終了後に発現した有害事象は、全被験者の 50.1%（漸減有 54.3%、漸減無 49.2%）で報告された。事象（PT）別の発現割合はいずれも低く、漸減の有無に関わらず概ね同程度であった。サイトカイン放出症候群又はショックの発現はなく、低血圧は漸減無しの被験者 3 例（0.5%）で認められた。治験薬投与終了後に明らかな症状の悪化は認められなかったことから、投与終了前にモメロチニブの用量漸減は必要ないと考える。

全モメロチニブ投与で投与終了後 14 日以内に発現した有害事象については、漸減の有無別に ISS Table 2.7.4.2.20 に示す。

2.5.5.2.9. ルキソリチニブからモメロチニブへ切替え後の有害事象

SIMPLIFY-1 試験の無作為化期完了後、ルキソリチニブ群 216 例のうち 197 例がモメロチニブ投与に切り替えた（図 2.5.5.1）。有害事象の曝露期間で調整した発現率（例／人年）は、モメロチニブ継続投与の拡大治療期（2.30）と比べて、ルキソリチニブからモメロチニブ投与に切り替えた後の拡大治療期（5.83）で高かった（表 2.5.5.7）。しかしながら、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は同程度であり、漸減なくルキソリチニブからモメロチニブに切替えても安全上の懸念は示されなかったことから、適切な処置で管理可能と考える。

表 2.5.5.7　投与期別の曝露期間で調整した有害事象の発現率（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Continuing MMB: RT→OL		Switch From RUX to MMB: RT→OL	
	MMB RT (N = 214)	MMB→MMB OL (N = 171)	RUX RT (N = 216)	RUX→MMB OL (N = 197)
Any	10.92	2.30	10.95	5.83
Grade ≥ 3	1.09	0.50	1.30	0.58
Serious	0.61	0.33	0.43	0.33

Source: CSR GS-US-352-0101 Table 15.11.2.1.3, Table 15.11.2.1.4
Adjusted event rates were calculated as (subjects/person-year) = number of subjects with event / total exposure time.
OL, open label; RT, randomized treatment.

2.5.5.2.10.　更新された安全性結果

MOMENTUM 試験（試験終了時、データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）及び XAP 試験（データカットオフ：2023 年 7 月 31 日）で更新された結果からモメロチニブの安全性プロファイルに変更はなく、安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった。更新された安全性結果の詳細は 2.7.4.2.1.11 項に示す。

2.5.5.3.　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.3.1.　注目すべき有害事象

モメロチニブ投与により懸念される潜在的な有害事象を評価するため、次に示す事象を注目すべき有害事象とした：「感染症」、「悪性腫瘍」、「日和見感染」、「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」、「非黒色腫性皮膚癌」、「主要心血管イベント（MACE）」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「末梢性ニューロパチー」、「血栓塞栓症」及び「出血」（各事象の定義は表 2.7.4.2-29 に示す）。

また、注目すべき有害事象としては規定していなかったが、無作為化期の各第 III 試験の比較的よく見られた有害事象として胃腸障害について、添付文書への注意喚起と適切なモニタリングによって軽減可能と考える肝機能障害について記載する。

注目すべき有害事象の曝露期間別の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を表 2.5.5.8 に示す。

注目すべき有害事象のうち「感染症」が最も発現割合が高く（モメロチニブ群 39.7%、ルキソリチニブ群 42.7%、ダナゾール群 35.4%）、次いで「血小板減少症」（それぞれ 21.0%、26.3%、15.4%）が高かった。

「非黒色腫性皮膚癌」を除くすべての注目すべき有害事象の発現割合は、曝露期間別に「0～24 週」から「289 週以降」で経時的に低下した（表 2.5.5.8）。同様に、「非黒色腫性皮膚癌」を除くいずれの事象も、曝露期間で調整した発現率がモメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に低下し、モメロチニブ投与による蓄積性の毒性は示唆されなかった。「非黒色腫性皮膚癌」の発現割合は低く、曝露期間で調整した発現率はわずかに低下した（8.1%から 7.7%）。

表 2.5.5.8　注目すべき有害事象の曝露期間別の発現割合及び曝露期間で調整した発現率（統合解析、安全性解析対象集団）

Category	Weeks (MMB overall)		Event Rates (person-years)		Exposure-Adjusted Trend
	0 to 24 (N = 725)	289+ (N = 64)	Randomized (N = 448)	Open-Label (N = 604)	
Total follow-up time (years)	-	-	185.45	1075.44	-
Infections	36.3%	12.5%	155.3	74.0	Decrease
Thrombocytopenia	18.6%	4.7%	114.3	21.8	Decrease
Anemia	12.6%	4.7%	76.0	27.0	Decrease
Neutropenia	5.2%	1.6%	32.4	5.5	Decrease
Peripheral neuropathy	7.6%	0	31.3	8.9	Decrease
Hemorrhage	19.4%	4.7%	84.1	20.7	Decrease
AML/transformation	1.7%	0	4.3	1.4	Decrease
Malignancies	5.2%	4.7%	18.9	13.0	Decrease
Opportunistic infections	1.8%	1.6%	9.2	3.8	Decrease
Thromboembolism	3.4%	3.1%	11.9	6.5	Decrease
MACE	2.8%	1.6%	9.2	5.6	Decrease
Nonmelanoma skin cancer	1.2%	4.7%	8.1	7.7	No change

Source: ISS Table 2.7.4.2.21.2, Table 2.7.4.2.2
Exposure-adjusted event rates in 100 person-years were calculated as 100 times the number of adverse events divided by the total person-time follow-up in years. The number of subjects with AEs and percent of subjects with AEs were presented for each time window. The denominator for percent of subjects with AEs is based on the number of subjects who are still on treatment at the beginning of each of the time window.
Infections:「感染症」、Malignancies:「悪性腫瘍」、Opportunistic infections:「日和見感染」、AML (acute myeloid leukemia) /transformation:「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」、Non-melanoma skin cancer:「非黒色腫性皮膚癌」、MACE (major adverse cardiovascular events.)「主要心血管イベント（MACE）」、Thrombocytopenia:「血小板減少症」、Neutropenia:「好中球減少症」、Anemia:「貧血」、Peripheral neuropathy:「末梢性ニューロパチー」、Thromboembolism:「血栓塞栓症」及び Haemorrhage:「出血」

MF に伴う血液学的有害事象

「血小板減少症」、「貧血」及び「好中球減少症」

MF に伴う血液学的有害事象（特に、血小板減少症及び貧血）は JAK 阻害剤により誘発又は悪化が懸念されることから、注目すべき有害事象として「血小板減少症」、「貧血」及び「好中球減少症」について評価した。

血液学的有害事象については、2.5.5.3.2 で、各試験での結果を踏まえ考察する。

JAK 阻害剤の投与で懸念される有害事象

JAK 阻害剤の投与で懸念される潜在的有害事象として、重度又は重篤な「感染症」、「MACE」、「血栓塞栓症」及び「悪性腫瘍」が見られる。これらの事象について統合解析で評価した結果、いずれの事象も曝露期間で調整した発現率は経時的に低下しており（表 2.5.5.8）、モメロチニブによる蓄積性の毒性の懸念は示されなかった。

「感染症」

重度又は重篤な「感染症」は、MF に伴う好中球減少症、慢性的な全身性炎症及び免疫調節異常により併発するため、MF の治療で懸念される。MF 患者を含む免疫機能が低下した患者及び高齢者では、COVID-19 関連事象をはじめとする感染症のリスクが高く、自然発生率が高い。

「感染症」は、注目すべき有害事象のうち、無作為化期のいずれの投与群でも発現割合が最も高い事象であった（モメロチニブ群 39.7%、ルキソリチニブ群 42.7%、ダナゾール群 35.4%、以降同順）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上に認められた事象（PT）は、尿路感染（6.0%、5.7%、4.6%）、肺炎（3.6%、2.3%、9.2%）、上気道感染（4.9%、6.5%、1.5%）及び上咽頭炎（2.9%、6.9%、3.1%）であった。主な重篤な事象（PT）は肺炎（2.2%、1.1%、9.2%）であった。グレード 3 以上の事象（10.5%、4.2%、16.9%）及び重篤な事象（9.8%、4.6%、16.9%）の発現割合はダナゾール群で最も高かった。死亡に至った事象（2.2%、1.1%、0）、治験薬の投与中止に至った事象（2.0%、0.8%、0）の発現割合はいずれの投与群も低かった。

なお、「日和見感染」は、無作為化期の各投与群（2.2%、4.2%、1.5%）、拡大治療期（5.1%）及び全モメロチニブ投与（5.5%）のいずれも発現割合は低かった。

モメロチニブを投与した MF 患者では、COVID-19 関連事象のリスクの増大が示唆された。MOMENTUM 試験は COVID-19 パンデミック中に実施され、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）に投与群間で不均衡が認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された（表 2.7.4.2 27）。拡大アクセス試験の XAP 試験でも COVID-19 関連事象が報告された。死亡に至った COVID-19 関連事象はいずれも SARS-CoV-2 ワクチンが普及する前に発現しており、死亡例はいずれもワクチンを接種していなかった。MF 患者は免疫機能が低下しており、COVID-19 関連事象リスクが高い状態にある。第 III 相試験で COVID-19 に罹患した被験者の多くは 1 つ以上のリスク因子（年齢 65 歳超、糖尿病、高血圧）又はその他の易感染性リスクを有していた。

モメロチニブ投与でみられた COVID-19 関連事象を含む重度の感染症は、高齢患者では慢性炎症、免疫調節異常又は併発疾患のため発症しやすい。感染症リスク予防のため、免疫機能が低下した患者だけでなく、すべての患者で SARS-CoV-2 をはじめとするワクチン接種することで軽減可能と考える。

「MACE」

MF 患者では心血管系の合併症がよくみられる。第 III 相試験では、スクリーニング時に不安定狭心症、症候性のうっ血性心不全、又はコントロール不良の不整脈が認められる患者、又は進行性の血栓を有する患者（MOMENTUM 試験のみ）は、リスクが高くなるため除外した。JAK 阻害剤による心血管系リスク上昇は、50 歳以上で 1 つ以上の心血管系のリスク因子及び関節リウマチを有する患者を対象としたトファシチニブの大規模な無作為化 surveillance 試験で示されている[Ytterberg, 2022]。

「MACE」の発現割合は、モメロチニブ群 3.1%、ルキソリチニブ群 2.7%、ダナゾール群 6.2%（以降同順）であり、ほとんどの事象がグレード 3 以上（2.7%、1.5%、6.2%）で、重篤（2.9%、1.1%、6.2%）であった。主な重篤な事象（PT）は心不全（1.1%、0.8%、0）であった。死亡に至った事象の発現割合はそれぞれ 0.4%、0、4.6%、治験薬の投与中止に至った事象の発現割合はそれぞれ 0.7%、0、3.1%であった。モメロチニブと「MACE」との関連は認められなかった。

「血栓塞栓症」

MF 患者では動脈血栓症及び静脈血栓症のリスクが高い。また、JAK 阻害剤は、関節リウマチで腫瘍壊死因子阻害剤を投与した患者と比べて、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び動脈血栓症を含む血栓症のリスクを上昇させるとの報告がある。JAK 阻害剤で静脈血栓症が生じる機序は特定されておらず、関節リウマチ治療のメタアナリシスでは血栓塞栓症のリスク上昇は認められなかったが、上述の surveillance 試験でトファシチニブ投与と重篤な静脈血栓塞栓症又は肺塞栓症の発現に統計学的に有意な関連性が示された[Ytterberg, 2022]。

無作為化期で「血栓塞栓症」の発現割合は、モメロチニブ群 3.3%、ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 9.2%（以降同順）であった。グレード 3 以上の事象（1.6%、0、6.2%）、重篤な事象（1.8%、0、6.2%）、死亡に至った事象（0.4%、0、1.5%）、治験薬の投与中止に至った事象（0.4%、0、1.5%）の発現割合はいずれも低かった。モメロチニブと「血栓塞栓症」との関連は認められなかった。

「悪性腫瘍」

MF 患者は血液腫瘍以外の二次性悪性腫瘍の発症率が高いことが知られている。また、JAK 阻害剤による悪性腫瘍のリスク上昇についても、上述の surveillance 試験で示されている[Ytterberg, 2022]。

無作為化期で、いずれの群も「悪性腫瘍」（モメロチニブ群 5.6%、ルキソリチニブ群 5.7%、ダナゾール群 7.7%）及び「非黒色腫性皮膚癌」（モメロチニブ群で 1.3%、ルキソリチニブ群で 3.1%、ダナゾール群で 0%）の発現割合は低かった。血液腫瘍以外の主な事象（PT）は皮膚有棘細胞癌及び基底細胞癌であった。モメロチニブと「悪性腫瘍」との関連は認められなかった。

<u>その他</u>

「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」

「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」の曝露期間で調整した発現率は経時的に減少し、MF 患者で予想された発現率と同程度であった[Iurlo, 2019]。

「末梢性ニューロパチー」

「末梢性ニューロパチー」は、モメロチニブの臨床開発の初期によく認められる有害事象として報告されたことから、注目すべき有害事象として評価した。無作為化期での発現割合は、モメロチニブ群 8.7%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 1.5%であり、主な事象

（PT）は末梢性感覚ニューロパチー（それぞれ 6.9%、4.6%、1.5%）であった。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、モメロチニブ長期投与による悪化はみられなかった。曝露期間で調整した発現率はモメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で低下し、投与による蓄積性の毒性は示唆されなかった。突発又は不可逆的な重症な神経学的障害は報告されていないことから特別なモニタリング又は注意喚起は予定していない。

胃腸障害

注目すべき有害事象としては規定していなかったが、無作為化期の各第 III 試験の比較的よく見られた有害事象のうち、血液学的有害事象以外でモメロチニブ群と対照群の発現割合に 5%以上の差がみられた事象として下痢や悪心等の胃腸障害が認められた（2.5.5.2.2）。

試験別に対照群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高く、かつその発現割合が 15%以上であった胃腸障害の有害事象として、SIMPLIFY-1 試験で悪心（モメロチニブ群 15.9%、ルキソリチニブ群 3.7%）、MOMENTUM 試験で下痢（モメロチニブ群 22.3%、ダナゾール群 9.2%）及び悪心（モメロチニブ群 16.2%、ダナゾール群 9.2%）、SIMPLIFY-2 試験で下痢（モメロチニブ群 32.7%、BAT 群 15.4%）及び悪心（モメロチニブ群 19.2%、BAT 群 9.6%）が認められた。しかしながら、胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐）等の非血液毒性は、ほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 の非重篤の事象であった。通常の MF 治療における投与後観察でこれらの症状が認められた場合には標準的な支持療法を実施し、必要に応じてモメロチニブを休薬又は減量することで管理可能と考えられた。

肝機能障害

MF 患者は、肝臓の髄外造血[Barraco, 2017]、門脈血栓症、閉塞性門脈症[Mayer, 2014]、鉄過剰症[Caocci, 2020]、又は B 型肝炎再活性化を含む薬物の影響[Duan, 2021]など、様々な要因により肝機能障害を伴う場合がある。

ルキソリチニブでは、AST（3.2%）及び ALT（4.1%）の上昇はいずれも一般的な副作用と考えられており、定期的な肝機能検査を実施す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]。

第 III 相試験の統合解析で、モメロチニブ群に認められた AST 増加の発現割合は無作為化期で 3.6%（ルキソリチニブ群 1.9%、ダナゾール群 4.6%）、拡大治療期で 2.6%、全モメロチニブ投与で 4.3%（ISS-表 2.7.4.2.5.1）、ALT 増加の発現割合は無作為化期で 4.7%（ルキソリチニブ群 4.2%、ダナゾール群 7.7%）、拡大治療期で 3.6%、全モメロチニブ投与で 5.8%であった（表 2.7.4.2-4）。AST 及び ALT の上昇は、モメロチニブ投与でもみられる有害事象と考えられる。

肝酵素上昇のリスクは、添付文書への注意喚起と適切なモニタリングによって軽減可能と考える。モメロチニブ投与開始前、投与中、及び臨床的に必要とされた場合に定期的に肝機能検査を実施し、肝酵素上昇を含むグレード 3 以上の非血液学的有害事象が発現した場合には用量の変更を考慮する必要がある。軽度又は中等度の肝機能障害患者には用量調節の必要はないが、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では、モメロチニブの血漿中濃度の

増加が認められているため、モメロチニブの開始用量として 150 mg を 1 日 1 回投与することが推奨される。

2.5.5.3.2. 血液学的有害事象

MF 患者では、血球減少、特に貧血がよくみられる臨床症状であり、JAK 阻害剤治療が可能になった現在も、貧血及び血小板減少症は MF 治療の課題である。本邦で MF に対する治療薬として承認された唯一の JAK 阻害剤であるルキソリチニブは貧血に対し改善効果はなく、血球減少を悪化させることもあるため更なる治療選択肢が求められている。更に、早期死亡につながる原疾患の臨床症状の多くが貧血によって悪化することから、貧血は MF での主要な予後不良因子であり、重症度を問わず予後に寄与することが示されている（2.5.1.1.）。

主要な血液学的有害事象（血小板減少症、貧血及び好中球減少症）の発現状況（表 2.5.5.9）から、第 III 相試験を通したモメロチニブの一貫した血液学的有害事象プロファイルが示された。いずれの試験も、モメロチニブ群での重篤又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低く（5%未満）、死亡は報告されなかった。SIMPLIFY-1 試験では、モメロチニブ群に比べルキソリチニブ群で貧血及び血小板減少症の発現割合が顕著に高かった。

SIMPLIFY-1 試験では、ベースラインの平均ヘモグロビン値（モメロチニブ群 10.60 g/dL、ルキソリチニブ群 10.70 g/dL）は両群で同程度であったにも関わらず、貧血の発現頻度はモメロチニブ群 14.5%（グレード 3 以上 6.1%）、ルキソリチニブ群 37.5%（グレード 3 以上 22.7%）であり、ルキソリチニブ群で顕著に高かった。また、血小板減少症の発現割合もモメロチニブ群（18.7%）に比べルキソリチニブ群（29.2%）で顕著に高かった。SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブでは、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（CSR GS-US-352-0101, Table 5, Table 6）が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%、ルキソリチニブ群 69.9%）。

SIMPLIFY-1 試験以外の 2 試験では貧血の発現割合の群間差は 5%未満であった。血小板減少症の発現割合は、MOMENTUM 試験ではモメロチニブ群（22.3%）でダナゾール群（10.8%）より高かったが、SIMPLIFY-2 試験では両群で同程度であった（表 2.5.5.9）。

好中球減少症の発現割合は、すべての試験、投与群及び投与期で低かった（いずれも 7%未満）。

以上より、モメロチニブの血液学的有害事象に関する安全性プロファイルは、SIMPLIFY-1 試験でルキソリチニブと比べて良好、SIMPLIFY-2 試験で BAT と概ね同様であった。MOMENTUM 試験でダナゾール群と比べてモメロチニブ群で血小板減少症の発現頻度が高かった。

注目すべき有害事象としてモメロチニブ投与による「血小板減少症」、「貧血」及び「好中球減少症」を評価した結果、いずれの事象も発現割合は「0～24 週」から「289 週以降」で顕著に低下した（「血小板減少症」18.6%から 4.7%、「貧血」12.6%から 4.7%、「好中球減少症」5.2%から 1.6%）。同様に、曝露期間で調整した発現率（件／100 人年）についても無作為化期から拡大治療期で顕著に低下した（「血小板減少症」114.3 から 21.8、「貧血」76.0 から 27.0、「好中球減少症」32.4 から 5.5）（表 2.5.5.8）。

モメロチニブ投与でみられた血液学的有害事象、特に貧血及び血小板減少症の多くは原疾患によるものと考えられるが、モメロチニブ投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を実施し、異常が認められた場合には休薬又は減量することでこれらのリスクは管理可能と考えられた。

表 2.5.5.9　投与期及び投与群別の血液学的有害事象の要約（個々の試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Randomized Treatment						Open-Label	Overall
	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2			
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Total follow-up time (person-years)							1075.44	1260.93
Thrombocytopenia, any	22.3%	10.8%	18.7%	29.2%	17.3%	11.5%	17.5%	23.4%
Related	17.7%	4.6%	15.9%	25.5%	11.5%	7.7%	12.3%	17.5%
Grade ≥ 3	16.9%	7.7%	7.0%	4.6%	10.6%	5.8%	11.6%	15.2%
Serious	2.3%	0	0	1.4%	0	0	0.7%	1.0%
Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to study drug discontinuation	1.5%	0	1.4%	1.9%	4.8%	0	2.8%	3.7%
Leading to study drug modification	10.0%	3.1%	6.1%	24.5%	4.8%	5.8%	8.3%	10.5%
Anemia, any	11.5%	15.4%	14.5%	37.5%	15.4%	19.2%	20.7%	23.0%
Related	1.5%	1.5%	8.4%	30.1%	8.7%	7.7%	7.3%	8.7%
Grade ≥ 3	7.7%	10.8%	6.1%	22.7%	13.5%	17.3%	12.7%	14.5%
Serious	3.8%	4.6%	1.9%	3.7%	3.8%	0	3.3%	4.4%
Fatal	0	4.6%	0	0	0	0	0.2%	0.1%
Leading to study drug discontinuation	0.8%	3.1%	0.5%	0.5%	0	0	0.8%	1.0%
Leading to study drug modification	0	1.5%	1.4%	5.6%	1.0%	1.9%	1.3%	1.7%
Neutropenia, any	5.4%	3.1%	4.2%	6.5%	6.7%	1.9%	4.3%	5.7%
Related	3.8%	3.1%	3.7%	5.6%	5.8%	0	3.3%	4.4%
Grade ≥ 3	4.6%	3.1%	2.8%	4.6%	4.8%	1.9%	3.3%	4.3%
Serious	0	0	0	0.5%	0	0	0.2%	0.1%
Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to study drug discontinuation	0	1.5%	0	0	0	0	0.7%	0.6%
Leading to study drug modification	2.3%	1.5%	0.5%	1.4%	1.9%	0	1.0%	1.7%

Source: ISS Table 2.7.4.2.3.1, Table 2.7.4.2.5.1, Table 2.7.4.2.5.1.1, Table 2.7.4.2.5.2, Table 2.7.4.2.5.2.1, Table 2.7.4.2.3.3, Table 2.7.4.2.3.3.1, Table 2.7.4.2.3.7, Table 2.7.4.2.3.7.1, Table 2.7.4.2.3.9, Table 2.7.4.2.3.9.1, Table 2.7.4.2.3.10, Table 2.7.4.2.3.10.1, Table 2.7.4.2.3.11, Table 2.7.4.2.3.11.1
Exposure-adjusted event rate in 100 person years was calculated as 100*number of AEs / total person-time follow-up in years. Subject was counted only once in each preferred term.
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than the comparator group during randomized treatment

2.5.5.4. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1. JAK 阻害剤治療歴別の安全性の解析

JAK 阻害剤治療歴の有無が安全性に及ぼす影響を検討するため、JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした 2 試験（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験）、JAK 阻害剤治療歴のない被験者を対象とした SIMPLIFY-1 試験を統合解析し評価した。

モメロチニブ群で治療歴ありと治療歴なしの被験者の割合は同程度であった。ルキソリチニブ群で治療歴ありの被験者は 4 分の 1 未満であった。ダナゾール群では全例が治療歴ありであった。

無作為化期の JAK 阻害剤治療歴有無別の有害事象の要約を表 2.5.5.9 に示す。

モメロチニブ群（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験）

無作為化期

モメロチニブ群の治療歴ありでは治療歴なしと比較して、有害事象の発現割合は同程度であったが、より重度の有害事象（グレード 3 又は 4、治験薬と関連のあるグレード 3 又は 4、重篤、死亡に至った、治験薬の投与中止又は用量変更に至った有害事象）の発現割合は高かった。これは、MOMENTUM 試験の対象集団（治療歴あり）が SIMPLIFY-1 試験（治療歴なし）と比較して、ベースラインで原疾患がより進行していたことによるものと考えられた。

全モメロチニブ投与

全モメロチニブ投与では、治療歴あり（314 例）及び治療歴なし（411 例）で有害事象（グレード 3 又は 4、重篤、死亡に至った、治験薬の投与中止及び用量変更に至った有害事象含む）の発現割合は同程度であった。

以上より、JAK 阻害剤治療歴の有無は、モメロチニブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。

ルキソリチニブ群（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験）

ルキソリチニブ群では、より重度の有害事象（グレード 3 又は 4、重篤、死亡に至った又は治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合が、治療歴ありと治療歴なしで同程度であった。この理由として、ルキソリチニブ群の治療歴ありはすべて SIMPLIFY-2 試験の被験者であり、この前治療の JAK 阻害剤はすべてルキソリチニブであったため、SIMPLIFY-2 試験ではより忍容性の高い低用量で再びルキソリチニブの投与を受けていた可能性が考えられた。同様に、治験薬と関連のある有害事象の発現割合が治療歴あり（39.1%）に比べ治療歴なし（66.2%）で顕著に高かったことも、治療歴ありでは既にルキソリチニブによる有害事象を経験していた、又はより忍容性の高い低用量で再びルキソリチニブの投与を受けていたためと考えられた。また、治験薬の用量変更に至った有害事象の発現割合は治療歴なし（36.6%）では治療歴あり（17.4%）の 2 倍以上であったことも、SIMPLIFY-1 試験（治療歴なし）ではルキソリチニブの添付文書に基づき、グレード 3 以上の血小板減少症に対して追

加の用量変更を治験実施計画書で規定していたことから説明できる。なお、SIMPLIFY-2 試験の BAT 群（88.5%がルキソリチニブ）では、治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたため、投与中断及び減量については収集及び報告に一貫性がなく過小報告された可能性がある。

表 2.5.5.10　無作為化期の JAK 阻害剤治療歴有無別の有害事象の要約（統合解析、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	MMB		RUX		DAN
	Treated [1] (N = 234)	Naïve [2] (N = 214)	Treated [3] (N = 46)	Naïve [2] (N = 216)	Treated [4] (N = 65)
Any adverse event	95.3%	92.1%	91.3%	95.4%	95.4%
Related	65.0%	64.5%	39.1%	66.2%	44.6%
Grade 3 or 4	51.3%	34.6%	41.3%	43.5%	63.1%
Related	26.5%	21.0%	19.6%	28.2%	24.6%
Serious	35.0%	22.9%	19.6%	18.1%	40.0%
Related	9.8%	7.0%	4.3%	6.0%	7.7%
Fatal	9.4%	3.3%	4.3%	3.2%	16.9%
Leading to study drug modification	26.1%	18.2%	17.4%	36.6%	29.2%
Leading to study drug discontinuation	19.2%	12.6%	2.2%	5.6%	23.1%

Source: ISS Table 2.7.4.2.11.1
Shading indicates events ≥ 5 percentage points higher between treated and naïve groups for each treatment.
[1] 130 MOMENTUM, 104 SIMPLIFY-2, [2] All SIMPLIFY-1, [3] All SIMPLIFY-2 BAT group, [4] All MOMENTUM.
JAK, Janus kinase.

2.5.5.4.2.　　日本人集団の安全性

日本人集団の安全性を評価するため、SIMPLIFY-1 試験に登録された日本人 MF 患者 15 例（モメロチニブ群 6 例、ルキソリチニブ群 9 例）の曝露状況並びに、無作為化期及び拡大治療期の安全性結果を以下に示す。日本人集団では、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群のすべての被験者が 24 週間の無作為化期を完了し、拡大治療期に移行した。

曝露状況

日本人集団で、無作為化期の平均投与量はモメロチニブ群 199.2 mg/日、ルキソリチニブ群 26.9 mg/日であり、モメロチニブ群で高い投与量が維持された（平均相対用量強度 99.6%）。

拡大治療期でも高い投与量（177.0 mg/日）が維持され、平均相対用量強度は 88.5%であった。全モメロチニブ投与の平均曝露期間は 64.6 週であった（表 2.5.5.11）。

表 2.5.5.11　治験薬の曝露量（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Mean duration (weeks)	24.2	24.1	54.9	64.6
Mean average daily dose (mg)	199.2	26.9	177.0	177.3
Relative dose intensity [1]	99.6%	67.3%	88.5%	88.6%

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 7.1011, Table 7.1021
Average Daily Dose = sum of daily dose / duration of exposure.
[1] Relative dose intensity (%) = Average Daily Dose / D(mg)*100%, where D = 200, 40, or 600mg for MMB, RUX, and DAN respectively.

安全性の概略

無作為化期

無作為化期での有害事象は、モメロチニブ群 5 例（83.3%）、ルキソリチニブ群 8 例（88.9%）に認められた（表 2.5.5.12）。主な事象（PT）は貧血（モメロチニブ群 0 例、ルキソリチニブ群 6 例）及び血小板減少症（モメロチニブ群 1 例、ルキソリチニブ群 3 例）であり、いずれも治験薬と関連のある有害事象であった。

モメロチニブ群では 2 例以上に認められた有害事象はなく、またグレード 3 以上、重篤、及び死亡に至った有害事象、並びに治験薬の投与中止又は投与変更に至った有害事象も認められなかった。一方、ルキソリチニブ群では、グレード 3 以上の有害事象が 5 例（いずれも貧血）、重篤な有害事象が 1 例（回転性めまい）、投与変更に至った有害事象が 4 例（貧血 2 例、血小板減少症 3 例）に認められた。死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

拡大治療期

拡大治療期では、有害事象が 14 例（93.3%）、治験薬と関連のある有害事象が 11 例（73.3%）、グレード 3 以上の有害事象が 9 例（60.0%）、死亡に至った有害事象が 1 例（6.7%）に認められた。以下に認められた主な事象（PT）を示す。

- 有害事象（4 例以上）：貧血及び便秘（各 5 例）、血小板減少症及び悪心（各 4 例）
- 治験薬と関連のある有害事象（2 例以上）：悪心（3 例）、下痢（2 例）
- グレード 3 又は 4 の有害事象（2 例以上）：貧血（4 例）、血小板減少症（3 例）
- 死亡に至った有害事象：急性骨髄性白血病（1 例）

2 例以上に認められた重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与変更に至った有害事象はなかった。有害事象の発現傾向は、全体集団の拡大治療期と同様であった。

表 2.5.5.12　有害事象の概略（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人集団）

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
Adverse Event Category	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any adverse event, n (%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)
Related	2 (33.3%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)	11 (73.3%)
Grade≥3	0 (0%)	5 (55.6%)	9 (60.0%)	9 (60.0%)
Related	0 (0%)	5 (55.6%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Serious	0 (0%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Related	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Fatal	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Leading to study drug modification	0 (0%)	4 (44.4%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Leading to study drug discontinuation	0 (0%)	0 (0%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)

Source: Japanese Table 1.3051, Table 1.3061

2.5.5.4.3.　その他

非臨床試験で生殖発生毒性が認められた。臨床試験では、妊娠可能な女性には避妊を必須としており、妊娠又は胎児への曝露の報告はない。MF 患者の年齢の中央値は 66 歳であるため[赤司, 2023]、モメロチニブ投与中の予定外の妊娠のリスクは低いと考えられる。添付文書に、ヒトにおける生殖発生毒性リスクの可能性及び避妊の必要性に関する情報を記載する予定である。

薬物誤用、薬物乱用及び過量投与に関連する安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.5.、2.7.4.5.6.）。

2.5.5.5.　安全性の結論

安全性評価に用いた主要な 3 つの第 III 相試験の結果から、モメロチニブは、PMF 又は Post ET/PV-MF 患者において、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。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により検出可能であり、蓄積性はなく、用量変更及び適切な臨床管理により最小限に抑えることができると考えられる。

- モメロチニブ錠 200 mg 1 日 1 回の忍容性は概ね良好であり、いずれの投与期（無作為化期又は拡大治療期）も治療に有効な曝露量が維持された（開始用量 200 mg、相対用量強度 88.0%超）。また、モメロチニブ投与を中止する場合でも、症状リバウンドを考慮した用量漸減は不要と考えられた。
- 最長約 7.5 年のモメロチニブ投与において、JAK 阻害剤治療歴の有無はモメロチニブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。
- 統合解析の結果から、モメロチニブ及びルキソリチニブの全般的な安全性プロファイルは概ね類似しており、特に血小板減少症及び貧血ではモメロチニブの良好な安全性が認められた。血液学的有害事象（血小板減少症、貧血及び好中球減少症）に対するモメロチニブの安全性プロファイルは良好であり、重篤、治験薬の投与中止に至った有害事象

の発現割合はいずれの第 III 相試験でも低く、これらの事象は適切な処置で概ね管理可能であることが示された。更に、ルキソリチニブでは血液学的有害事象のため減量した被験者が多く、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であったことから（相対用量強度 69.9%）、血球減少（貧血又は血小板減少症）を有する、又はルキソリチニブ投与により血球減少を誘発するリスクがある JAK 阻害剤未治療の患者では、モメロチニブはより好ましい治療選択肢となりうる可能性が示された。

- 用量漸減なしにルキソリチニブからモメロチニブに直ちに切り替えても安全性上の懸念は示されなかった。
- 無作為化期の統合解析の結果、モメロチニブではルキソリチニブと比べて重篤な有害事象の発現割合が高かった。ルキソリチニブ群が含まれていない MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験と比べて貧血や輸血依存のより MF 疾患が進行した被験者が組み入れられたため、疾患関連の有害事象の発現が多く、より重度であった。このことが統合したモメロチニブ群の結果に影響したと考える。
- JAK 阻害剤治療歴のない被験者を対象とした SIMPLIFY-1 試験での安全性の結果は、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で概ね同様であった。モメロチニブ群ではルキソリチニブ群と比較して、血液学的有害事象の血小板減少症及び貧血の発現割合が顕著に低かった。悪心を除き血液学的有害事象以外の比較的よく見られる有害事象（下痢や頭痛等）の発現割合は投与群間で同程度であった。
- JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした MOMENTUM 試験で、COVID-19 関連事象のリスク上昇を除き、モメロチニブがダナゾールよりも良好な結果を示した。比較的よくみられる有害事象（下痢、血小板減少症、悪心等）がモメロチニブでより高頻度に発現したものの、より重度な有害事象（重篤、グレード 3 以上、治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合はダナゾール群と比べて低かった。
- JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした SIMPLIFY-2 試験でのモメロチニブの安全性の結果は BAT 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、重篤、中止に至った有害事象）で良好ではなかった。これは、BAT 群の 88.5%がルキソリチニブ投与例であり、これらの被験者ではより忍容性の高い低用量が投与されていたこと（平均相対用量強度 49.9%）、また BAT 群では無治療の選択肢を含む任意の治療変更が許容されていたことが理由として考えられる。
- モメロチニブ群に認められた有害事象の多くは発現割合が経時的に低下した。最長約 7.5 年のモメロチニブ投与で曝露期間を調整した発現率でも同様に低下しており、MF 患者でのモメロチニブの長期投与の安全性が示された。
- 事前に規定した注目すべき有害事象では、「非黒色腫性皮膚癌」を除くいずれの事象（「感染症」、「悪性腫瘍」、「日和見感染」、「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」、「MACE」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「末梢性ニューロパチー」、「血栓塞栓症」及び「出血」）も発現割合は、最初の解析期間「0～24 週」から最終解析期間「289 週以降」で顕著に低下した。曝露期間で調整した発現率でも同様に低下しており、モメロチニブによる蓄積性の毒性はなく、長期投与の安全性が示された。

- JAK 阻害剤の潜在的な有害事象として評価した「MACE」、「血栓塞栓症」及び「悪性腫瘍」について、モメロチニブとの関連は認められなかった。
- COVID-19 パンデミック中に実施された MOMENTUM 試験では、SARS-CoV-2 ワクチン接種が普及する前に、死亡例を含めた COVID-19 関連事象が発現し、その割合はモメロチニブ群でダナゾール群と比べて多かった。拡大アクセス試験の XAP 試験でも COVID-19 関連事象が報告された。これらのリスクは SARS-CoV-2 ワクチンの接種により軽減可能と考えられる。SARS-CoV-2 ワクチン接種が普及した後に、拡大治療期で報告された感染症は、重篤又は死亡に至るものはなく、いずれもモメロチニブとの関連は否定された。
- 日本人集団においても、全体集団と同様にモメロチニブの良好な安全性プロファイルが示された。SIMPLIFY-1 試験の無作為化期では、モメロチニブ群で全体集団と同程度の高い用量強度が維持された。また、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、投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。拡大治療期のモメロチニブの安全性プロファイルも全体集団の拡大治療期の統合データと同様であり、良好な安全性プロファイルが示された。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の背景

2.5.6.1.1. 疾患又は症状

MF は慢性かつ進行性の致死的疾患であり、造血幹細胞レベルで生じる遺伝子異常により発症する原発性の MF（PMF）と、PV や ET 等の血液疾患に続発する二次性の MF（Post PV-MF、Post ET-MF 等）に分類される。MF は世界的に希少な疾病であり、高齢者に多く発症する。MF の病因としては、JAK-STAT 経路のシグナル伝達の恒常的活性化が重要な役割を果たすと考えられ、骨髄の線維化、全身性炎症、髄外造血及び肝脾腫により、貧血、血小板減少、疲労、盗汗、発熱、悪液質、骨痛、そう痒症、体重減少、脾腫に伴う腹部膨満感や疼痛、下痢等の多様な臨床症状又は臨床所見を呈し、病勢が進行した場合には白血病転化、感染症、出血、進行性骨髄不全、心血管系事象等により早期に死に至る。生存期間（中央値）は、全 PMF で 3.9 年、DIPSS-plus による中間-2 リスク又は高リスクの PMF 患者集団でそれぞれ 3.7 年及び 2.2 年であり、リスクの高い MF ほど予後不良である。MF の臨床的特徴のうち、特に貧血と赤血球輸血依存性は死亡率低下に影響する主要なリスク因子と考えられ、貧血を有する MF 患者の生存期間（中央値）は、軽度、中等度及び重度でそれぞれ 4.9 年、3.4 年、2.1 年と、貧血のない患者の 7.9 年と比較して極めて予後が悪い。貧血に由来する疲労やその他 MF の多様な全身症状は患者の QOL を著しく低下させ、貧血を管理するために行われる頻回な輸血は感染症や鉄過剰症等の急性及び慢性合併症のリスクとなる。

2.5.6.1.2. 現行の治療

MF の治療として、唯一の治癒的療法である allo-HSCT が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 MF 患者に対して推奨される国際的な標準治療薬である。しかしながら、ルキソリチニブを投与した患者では、その骨髄抑制作用により重度の血球減少（貧血、血小板減少症）が高頻度で認められ、その対応として頻回の輸血やルキソリチニブの投与量の減量、中断・中止が必要となる場合がある。ルキソリチニブの市販後調査で最も多かった中止理由は有害事象であり、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。このような血球減少のリスクを回避するために投与量を減量した場合、ルキソリチニブの相対用量強度を保てず、本来期待する脾腫縮小や症状改善の効果が得られない可能性がある。

ルキ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投与中止後に悪化し、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る。ルキソリチニブの投与を中止した患者における生存期間（中央値）は約 11 ヵ月と予後不良である。ルキ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ハイドロキシウレア、貧血に対する赤血球輸血、プレドニゾロン、ダナゾールや酢酸メテノロン、脾腫に対する放射線照射や脾摘等）に限定され、MF を適応症として承認された二次治療薬は本邦に存在しない。

したがって、生命予後に影響する貧血や血小板減少症等の血球数の低下した患者や、輸血依存の患者においても相対用量強度を高く保った上で長期投与が可能な新たな治療選択肢が望まれるとともに、ルキソリチニブを投与した場合でもルキソリチニブによる重度の血球減少や病勢進行等により投与を中止せざるを得ない患者に対する新規治療法の導入が不可欠である。

2.5.6.2. ベネフィット

モメロチニブによる治療の主要なベネフィットを以下に示す。ピボタル第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 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 PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 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。

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/μL 以下）集団では、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%）と同程度の脾臓縮小効果が認められた（モメロチニブ群 23.4%、ルキソリチニブ群 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 ヵ月］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（2.7.3.5.1.4.）。

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 JAK 阻害剤による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（2.7.3.3.3.2.）。そのうち、ルキ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 ヵ月］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（2.7.3.5.1.3.）。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（2.7.3.3.2.2.2.）。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（2.7.3.3.2.2.）。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、ルキソリチニブを対照とした SIMPLIFY-1 試験でルキソリチニブ群［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。

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 TSS 改善割合では、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（2.7.3.3.2.1.4.）。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、ノンレスポンダー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（2.5.4.4.2）］から事前に規定した手法でのルキソリチニブに対する非劣性は示せなかったものの、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 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。

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 OS（追跡調査期間の中央値：モメロチニブ群 3.43 年、ルキソリチニブ群 3.47 年）は、試験デザイン上の理由（ルキ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 ヵ月、10 ヵ月、p<0.001）（2.7.3.3.2.4.）。JAK 阻害剤治療歴のある患者を対象とした MOMENTUM 試験（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。

2.5.6.3. リスク

JAK 阻害剤治療歴のない又は治療歴のある PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者にモメロチニブ 200 mg（開始用量）を 1 日 1 回投与した時の安全性は、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 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。その結果、モメロチニブは、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、有効曝露量に必要な高い用量強度（第 III 相試験の無作為化期、拡大治療期及び試験全体でそれぞれ 93.8%、88.0%、89.6%）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。

JAK 阻害剤治療歴のない集団を対象とした SIMPLIFY-1 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ルキソリチニブと比較して概ね同等と考えられたが、血小板減少症と貧血においては、モメロチニブの良好な安全性が認められた（2.5.6.2）。JAK 阻害剤治療

歴のある集団を対象とした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（2.5.5.2.1）。MOMENTUM試験と同様、JAK阻害剤治療歴のある集団を対象としたSIMPLIFY-2試験では、モメロチニブ群はBAT群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群ではルキソリチニブを投与された被験者が88.5%を占め、低用量のルキソリチニブを投与されていたこと（平均相対用量強度49.9%）、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る（2.5.5）。

第III相試験では、有害事象として報告されたMFに伴う徴候や症状（有害事象の発現割合5%以上：血小板減少症、下痢、無力症又は疲労、貧血、そう痒症、発熱、腹痛、呼吸困難）は投与群に関わらず認められた。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、特に血小板減少症や感染が一般的なリスクとして挙げられるため、これらの事象を中心とした考察を以下に示す。いずれも臨床現場での適切なモニタリングにより検出可能であり、用量変更及び一般的なMF治療管理によりリスクを最小化できると考えられることから、モメロチニブ特有のリスク管理対策は計画していない。

血小板減少症

血小板減少症はMF患者で一般的にみられる事象であり、MFの病勢進行やJAK阻害剤の影響により治療経過中に悪化する可能性がある。標準治療薬のルキソリチニブを投与した場合、骨髄抑制作用による血球減少が高頻度に認められることから、これらの適切な管理が既存治療の課題となっている。

血小板減少症の有害事象（全体、グレード3以上の順）について、SIMPLIFY-1試験ではモメロチニブ群18.7%（7.0%）、ルキソリチニブ群29.2%（4.6%）、MOMENTUM試験ではモメロチニブ群22.3%（16.9%）、ダナゾール群10.8%（7.7%）、SIMPLIFY-2試験ではモメロチニブ群17.3%（10.6%）、BAT群11.5%（5.8%）に認められた。SIMPLIFY-1試験では、MFの標準治療であるルキソリチニブ群で発現割合が高かった（全体で10.5%の差）。一方で、グレード3以上の有害事象はルキソリチニブ群とモメロチニブ群で同程度であった。これは2群間での開始用量及び用量調節の差異（SIMPLIFY-1試験ではルキソリチニブ群で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、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群ではより厳格な開始用量と用量調節の規定が治験実施計画書で設定された）によるものと考えられ、実際にSIMPLIFY-1試験の平均相対用量強度はモメロチニブ群（94.4%）と比較してルキソリチニブ群（69.9%）で低かった（2.5.5.1）。いずれの試験も、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は5%以下と低く、死亡は報告されなかった。

以上より、MF患者の一般的な治療経過及びJAK阻害剤の作用機序から想定される血小板減少症について、治療開始前及びその後の定期的な血液検査を実施し、異常が認められた場合には休薬又は減量することでこれらのリスクは最小化又は管理可能と考えられた。

胃腸障害の有害事象

第 III 相試験で各試験の対照群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高く、かつその発現割合が 15%以上であった胃腸障害の有害事象として、SIMPLIFY-1 試験で悪心（モメロチニブ群 15.9%、ルキソリチニブ群 3.7%）、MOMENTUM 試験で下痢（モメロチニブ群 22.3%、ダナゾール群 9.2%）及び悪心（モメロチニブ群 16.2%、ダナゾール群 9.2%）、SIMPLIFY-2 試験で下痢（モメロチニブ群 32.7%、BAT 群 15.4%）及び悪心（モメロチニブ群 19.2%、BAT 群 9.6%）が認められた。しかしながら、下痢と悪心のほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 の非重篤の事象であった。第 III 相試験の統合解析（胃腸障害の有害事象）において、いずれかの群で 5%以上に発現したグレード 3 以上の事象は認められず、重篤な事象ではモメロチニブ群で下痢が最も多く認められたが、投与群間で同程度であり、発現割合はいずれも低かった（モメロチニブ群 1.1%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 0）。通常の MF 治療でこれらの症状が認められた場合には標準的な支持療法を実施し、必要に応じてモメロチニブを休薬又は減量することで管理可能と考えられた。

感染症（COVID-19 感染含む）

高齢者が多くを占める MF 患者では、好中球減少症に伴う免疫機能低下や慢性の合併症により、一般に感染症の罹患リスクが高い状態にある。感染症は死亡との関連性も高く、本邦における PMF 患者の死因の第 2 位（26%）である[赤司, 2023]。

第 III 相試験で検討した注目すべき有害事象のうち、「感染症」（SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象と定義）は無作為化期のいずれの投与群でも発現割合が最も高い事象であった（統合解析：モメロチニブ群 39.7%、ルキソリチニブ群 42.7%、ダナゾール群 35.4%、以降同順）。モメロチニブ群で発現割合が 5%以上であった事象（PT）は、尿路感染（6.0%、5.7%、4.6%）であり、投与群間で同程度であった。グレード 3 以上の事象（10.5%、4.2%、16.9%）及び重篤な事象（9.8%、4.6%、16.9%）の発現割合はダナゾール群で最も高かった。主なグレード 3 以上の事象及び重篤な事象はいずれも肺炎であり、発現割合はダナゾール群で最も高かった（グレード 3 以上の事象：2.7%、1.5%、9.2%、重篤な事象：2.2%、1.1%、9.2%）。死亡に至った事象（2.2%、1.1%、0）、治験薬の投与中止に至った事象（2.0%、0.8%、0）の発現割合はいずれの投与群も低かった。MF 患者の一般的な治療経過及び JAK 阻害剤の作用機序から想定される感染症について、活動性の感染症を合併している患者は投与を避けること、投与後は感染症の兆候を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を実施するとともに必要に応じてモメロチニブを休薬又は減量すること等により、これらのリスクは最小化又は管理可能と考えられた。

MOMENTUM 試験は COVID-19 パンデミックの期間中に実施され、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（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）。COVID-19 に感染した被験者の多くは 1 つ以上の重症化のリスク因子（年齢 65 歳超、糖尿病、高血圧）又はその他の易感染性リスクを有し、COVID-19 感染に伴う死亡例はモメロチニブ群（6 例）にのみ認められたものの治験薬との因果関係はいずれも否定された。これらの感染例はワクチンが普及する前の

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。予防手段であるワクチン及び有効な治療薬が普及した現在では、COVID-19 への感染リスクは管理可能と考えられた。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

第 III 相無作為化二重盲検試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の結果から、モメロチニブは JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、中間リスク又は高リスクの PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の患者（貧血又は血小板減少症を有する患者を含む）に対して、脾腫縮小、症状改善の効果を有するとともに、既存治療の重要な課題である貧血及び輸血依存を改善させることが示された。また、臨床的に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。安全性について、モメロチニブ 1 日 1 回経口投与の用法・用量は、有効な曝露量に必要な高い用量強度を長期間に渡って維持しながら、概して良好な忍容性が示されたことから、MF 患者に許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。リスクとして考察した血小板減少症、胃腸障害及び感染症（COVID-19 感染含む）に関して、これらは一般的な MF の症状や JAK 阻害剤の薬理作用、あるいは試験実施時期に特有（COVID-19 パンデミック）のものであり、通常の MF 治療における臨床現場での適切なモニタリングにより検出可能かつ、休薬又は減量、適切な支持療法又はワクチン接種により最小化又は管理可能であると考えられた。

以上より、予想されるリスクはコントロール可能であり、疾患の重篤性及びモメロチニブによる治療により期待されるベネフィットを考慮すると許容可能であることから、モメロチニブは既存治療のアンメットニーズを解決することができる MF 治療の治療選択肢の 1 つになり得ると考えた。臨床現場では、allo-HSCT の適応とならない MF 患者に対して、脾腫の縮小及び症状改善の効果に加えて、ACVR1 阻害作用により貧血を改善する新たな JAK 阻害剤として、一次治療の選択肢の一つになると考える。また、モメロチニブでは、既存治療のルキソリチニブと比べて優れた貧血・輸血依存の改善効果や血小板の減少した患者に対する脾臓縮小効果が認められるとともに、貧血及び血小板減少症に関する安全性プロファイルが良好であったことから、それぞれの治療における有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて治療の機会を提供することが可能になると考える。更に、本邦ではルキソリチニブ投与後に血球減少等の影響から減量又は休薬が必要となった患者、ルキソリチニブの効果が十分に認められなかった患者に対して使用可能な承認された MF 治療薬は存在しないことから、このような患者に対する有用な二次治療にもなりうると考える。

2.5.7. 参考文献

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-405.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.

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.

Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia. 2008 Feb;22(2):437-8. doi: 10.1038/sj.leu.2404914. Epub 2007 Aug 30. PMID: 17728787.

Barraco D, Mudireddy M, Shah S, et al. Liver function test abnormalities and their clinical relevance in primary myelofibrosis. Blood Cancer J. 2017;7(4):e557.

Bartoszko J, Panzarella T, Lau A, et al. Effect of red blood cell transfusion dependence on the natural history of myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(11):e151-6.

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

Caocci G, Simula MP, Ghiani S, et al. Increased incidence of infection in patients with myelofibrosis and transfusion-associated iron overload in the clinical setting. Int J Hematol. 2020;111(5):614-618.

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.

Duan MH, Cao XX, Chang L, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following ruxolitinib treatment in patients with myeloproliferative neoplasms. Hematology. 2021;26(1):460-464.

Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012;30(33):4098-103.

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.

Gale RP, Barosi G, Barbui T, et al. What are RBC-transfusion-dependence and -independence? Leuk Res. 2011 Jan;35(1):8-11.

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. 2022a Sep;20(9):1033-1062.

Gerds AT, Harrison C, Thompson S, et al. The burden of illness and the incremental burden of transfusion dependence in myelofibrosis in the United States [abstract as submitted and accepted]. American Society of Hematology Conference; 2022 Dec 10-13; New Orleans (LA). Blood. 2022 b. Forthcoming.

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

Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, et al. Development of a harmonized patient reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. Leuk Res. 2017 Aug;59:26-31.

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, Gianelli U. Blast transformation in myeloproliferative neoplasms: risk factors, biological findings, and targeted therapeutic options. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1839.

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 rux 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.

Mascarenhas JO, Verstovsek S. The clinical dilemma of JAK inhibitor failure in myelofibrosis: predictive characteristics and outcomes. Cancer. 2022;128(14):2717-27.

Mayer JE, Schiano TD, Fiel MI, et al. An association of myeloproliferative neoplasms and obliterative portal venopathy. Dig Dis Sci. 2014;59(7):1638-41.

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.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myeloproliferative neoplasms; version 2.2018.

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.

Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, et al. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Dec;180:103862. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103862. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36332787

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.

Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion associated circulatory overload and transfusion related acute lung injury. Blood. 2019;133(17):1840-53.

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.

Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. Vox Sang. 2009;97(3):185-97.

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, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European

LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013;122(8):1395-8.

Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012;87(1):25-33.

Tefferi A, Pardanani A, Begna KH, et al. Momelotinib for myelofibrosis: 12 year survival data and retrospective comparison to ruxolitinib. Am J Hematol. 2022. [Epub ahead of print].

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.

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-26.

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.

Zheng J, Xin Y, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and disposition of momelotinib revealed a disproportionate human metabolite－resolution for clinical development. Drug Metab Dispos. 2018;46(3):237-47.

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.