2.7.1 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	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
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
BCS	Biopharmaceutic Classification System
Cmax	最高血漿中濃度
CV%	変動係数
DMSO	ジメチルスルホキシド
E-R	曝露-反応
FDA	米国食品医薬品局
GLSM	幾何最小二乗平均
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフ質量分析計
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸 二カリウム塩
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
LLE	液液抽出
LLOQ	定量下限
[redacted]	[redacted]
MF	骨髄線維症
MMB	モメロチニブ
MOMENTUM	SRA-MMB-301
[redacted]	[redacted]
na	該当なし
PK	薬物動態
PPI	プロトンポンプ阻害薬
QC	quality control
RSD	相対標準偏差
SIMPLIFY-1	GS-US-352-0101
SIMPLIFY-2	GS-US-352-1214
SPE	固相抽出
t1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
v/v	Volume/volume
WS	Working standard

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

本モジュールでは、モメロチニブ錠 100 mg、150 mg 及び 200 mg の生物薬剤学的特徴を要約した。

- 臨床試験で使用されたモメロチニブ製剤の開発経緯（2.7.1.1.1）
- 臨床試験で採取された生体試料の測定に使用した分析法（2.7.1.1.2）
- 第 III 相試験で使用された製剤及び市販予定製剤の in vitro 溶出プロファイル（2.7.1.2.1）
- モメロチニブの臨床開発全体を通して得られたモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤とモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）を用いた種々の製剤の相対的バイオアベイラビリティ（2.7.1.2.2.1.1 及び 2.7.1.2.2.2.1）。
- モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）及びモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）を用いた錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響（2.7.1.2.2.1.2 及び 2.7.1.2.2.2.2）

2.7.1.1.1. 製剤開発の経緯

臨床試験では、モメロチニブ塩酸塩の無水物（Form I）及び水和物（Form II）の 2 種類が使用された。この 2 つの結晶形は、水和状態及び結晶構造が異なる（Form I：無水物、Form II：一水和物）が、溶解度や物理的性質は同様であった。より安定性が高いことから、臨床試験製剤及び市販用製剤として Form II が選択された（2.3.P.2.2）。Form I は第 I/II 相試験（YM387-I-02 試験、CCL09101 試験及び YM0387-II-02 試験）でカプセル剤として使用され、Form II は骨髄線維症（MF）患者を対象とした 3 つの第 III 相試験［GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験、SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験及び GS-US-352-1214（SIMPLIFY-2）試験］及び早期有効性評価試験（GS-US-352-1672 試験等）で錠剤として使用された。

モメロチニブの溶解度は pH に依存する。モメロチニブ遊離塩基（Form I）、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）及びモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の溶解度は pH4.0～9.0 で 5 μg/mL 未満で、pKa 3.7 以下では対数線形的に増加した。pH1.0 以下ではいずれも溶解度は 400 μg/mL 以上であった（3.2.P.2.2）。モメロチニブは見かけの膜透過性が高い［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］が、30 μM では顕著な流出（流出率：約 0.90）は認められなかった（2.6.4.3.1）。したがって、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]。

開発初期に結晶形を Form I から Form II に変更したこと及び剤形をカプセルから錠剤に変更したことを除き、開発中に製剤処方及び製造工程に大きな変更はなかった。第 I/II 相試験中に行った軽微な変更は、品質データ（in vitro 溶出プロファイルの測定等）により評価された。製剤成分、製剤処方及び製造工程の開発の経緯は 2.3.P.2.1、2.3.P.2.2 及び 2.3.P.2.3 にそれぞれ示す。すべての第 III 相試験は、最終製剤の処方及び製造方法を用いてパイロットスケール又は実生産スケールで製造された製剤を使用した。

主要な第 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一だが、150 mg 錠は 2 つの試験間で形状が異なる。SIMPLIFY-1 試験では円形［150 mg 錠（円形）］、MOMENTUM 試験では市販予定製剤と同一の三角形［150 mg 錠（三角形）］の錠剤をそれぞれ使用した。150 mg 錠の形状変更は、市販予定製剤の含量間で同一のフィルムコートを用いることから、それぞれの識別性を向上させるために行った。この 150 mg 錠の形状変更について、医薬品[redacted]相談（[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を行った結果、以下の 3 点に基づいて、150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）の[redacted]水準での溶出試験による生物学的同等性は確認していない。

- 150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）は同一処方であり、製剤の規格及び試験方法で規定された条件においては両製剤間の溶出挙動は同等であったこと。
- MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験でそれぞれ 150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）を投与された患者におけるトラフ濃度の分布に大きな重なりが認められたこと

から、150 mg 錠の形状の差異が薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。

- MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験でそれぞれ 150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）を投与された患者における有効性及び安全性の結果から、150 mg 錠の形状の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。

また、市販予定製剤の用量間［100 mg（円形）、150 mg（三角形）、200 mg（円形）］については、変更水準に従い溶出試験により生物学的同等性を評価し、同等であることが確認された（2.3.P.2.2.3.）。

以上のことから、150 mg 錠（三角形）と 150 mg 錠（円形）の形状の差による曝露量への影響が生じる可能性も低いと考えられる。

2.7.1.1.1.1. 第 I 相及び第 II 相試験で使用した初期の製剤

開発初期の第 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）をモメロチニブとして 50 mg 又は 150 mg 含有するカプセル剤を使用した。カプセル剤の処方を表 2.7.1.1.1 に示す。探索的な第 I/II 相用量漸増試験（CCL09101 試験）の結果、モメロチニブの 1 日の臨床推奨用量は、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）カプセル剤を 1 日 1 回 300 mg とした。

表 2.7.1.1.1 第 I 相及び第 II 相試験 - モメロチニブカプセル剤の用量と性状

Component	**50 mg Presentation**	**150 mg Presentation**
MMB Dihydrochloride Form I [1]	58.8 mg [2]	176.4 mg [3]
Hard Gelatin Capsule, Size 4, Swedish Orange	[redacted]	[redacted]
Hard Gelatin Capsule, Size 1, White Opaque	[redacted]	[redacted]

Source: Module 2.3.P.2.2
[1] The actual mass of drug substance was adjusted to account for drug substance purity.
[2] 58.8 mg of MMB Dihydrochloride (GS 0387-01, Form 1) Drug Substance is equivalent to 50 mg MMB free base.
[3] 176.4 mg of MMB Dihydrochloride (GS 0387-01, Form 1) Drug Substance is equivalent to 150 mg MMB free base.

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）は化学的に安定であることが確認されたが、吸湿性があり、水分に曝されると物理的に不安定である。そのため、その後の臨床試験や市販製剤では、より堅牢な原薬の結晶形と製剤が望まれた。そこで、吸湿性がなく、熱力学的安定性が高いモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）を選択し、その後の開発を行った。剤形は錠剤が選択された。用量探索的な相対的バイオアベイラビリティ試験（GS-US-352-0102 試験）において、改良されたモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）を用いた 200 mg 錠剤の曝露量［最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）］は、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤 300 mg と同程度であった（2.7.1.2.1.1）。したがって、その後の臨床試験ではモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg が選択された。

2.7.1.1.1.2. モメロチニブ塩酸塩水和物製剤（Form II）（第 I、II、III 相試験製剤）

CCL09101 試験、YM387-I-02 試験及び YM387-II-02 試験を除く第 I、II、III 相試験の大部分で、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 含有するフィルムコーティング錠が投与された。MF 患者を対象とした試験におけるモメロチニブの開始用量は 200 mg であり、治験実施計画書で定められた基準に基づき、150 mg 又は 100 mg への減量が認められた。第 III 相試験の錠剤の用量及び処方を表 2.7.1.1.2 に示す。

表 2.7.1.1.2 モメロチニブ錠の用量及び処方-第 III 相試験

Components	% w/w	Unit Formula			Pharmaceutical Function
		100 mg (mg/tablet)	150 mg (mg/tablet)	200 mg (mg/tablet)	
Intragranular					
MMB Dihydrochloride Monohydrate Form II	[redacted] [1]	121.94 [2]	182.91 [3]	243.88 [4]	Active
Propyl Gallate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Antioxidant
Microcrystalline Cellulose	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Diluent/Filler
Lactose Monohydrate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Diluent/Filler
Sodium Starch Glycolate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Disintegrant
Colloidal Silicon Dioxide	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Glidant
Magnesium Stearate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Lubricant
Extragranular					
Magnesium	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Lubricant
Total Core Tablet Weight	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	–
Film Coating					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Film-coat
Purified Water	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Processing aid
Total Theoretical Film Coated Tablet Weight	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	na

Source: Module 2.3.P.1

[1] [redacted]% MMB dihydrochloride monohydrate drug substance is equivalent to [redacted] MMB (free base).

[2] 121.94 mg of MMB dihydrochloride monohydrate is equivalent to 100.0 mg of MMB (free base).

[3] 182.91 mg of MMB dihydrochloride monohydrate is equivalent to 150.0 mg of MMB (free base).

[4] 243.88 mg of MMB dihydrochloride monohydrate is equivalent to 200.0 mg of MMB (free base).

2.7.1.1.1.3. 市販製剤

市販予定製剤は、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 含有し、添加剤に結晶セルロース、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、没食子酸プロピル、[redacted] を使用したフィルムコーティング錠である。

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る。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試験は実施していないが、形状の差が、有効性、安全性、及び薬物動態（PK）に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。（2.7.1.1.1）。

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生物学的同等性を評価し、同等であることが確認された（2.3.P.2.2.3.）

2.7.1.1.2. 分析法

本申請内の臨床試験で実施した PK 解析用薬物濃度データの取得の際に使用した薬物濃度分析法を表 2.7.1.1.3 に要約した。分析法の概略とバリデーション履歴は 2.7.1.1.2.1 に示した。モメロチニブ及び代謝物に関して、第 I 相試験で使用した分析法と開発後期の試験で使用した分析法の同等性を立証するためにクロスバリデーションを実施した。概略は 2.7.1.1.2.2 に示した。その他併用薬の分析法については 2.7.1.1.2.3 に要約した。

表 2.7.1.1.3 各臨床試験で使用した分析法一覧

No.	Clinical Study (Phase)	Testing Facility	Bioanalysis Report Number	Method Validation Report No.	Method No.	Method Description	Table Location
1	CCL09101 (Phase 1-2)	[redacted] [1]	1668-007	1668-008 [2]	1668-008-B-07	Protein precipitation with acetonitrile followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387 in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.10
2	YM387-II-02 YM387-1-02 [3] (Phase 1-2)	[redacted] [4]	BR1172AR2 ([redacted] M2011-72)	MT-SP-VAL-RPT-1443	CTS-CHROM-SOP-313	Protein precipitation with acetonitrile followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387 in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.9
3a	GS-US-352-0102 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R2529	GSI-R2444	BTM-1636-R0	Protein precipitation with methanol followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387 in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.1
3b				GSI-R2655	BTM-1686-R0	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma Used for PK analysis of M19 and M21 for this study	表 2.7.1.4.2
4	GS-US-352-0108 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R2853	GSI-R2655R1	BTM-1686-R1 [6]	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
5a	GS-US-352-1150 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R3190	GSI-R2655R1	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
5b				FRO-R912 [7]	BTM-1154-R0	Protein precipitation with methanol followed by LC-MS/MS measurement of Moxifloxacin in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.3
6a	GS-US-352-1151 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R3400	GSI-R2655R1	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
6b				FRO-R2267 and FRO-R2267A1-A2	BTM-1015	Protein precipitation with methanol followed by LC-MS/MS for measurement midazolam and 1'-hydroxymidazolam in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.4

No.	Clinical Study (Phase)	Testing Facility	Bioanalysis Report Number	Method Validation Report No.	Method No.	Method Description	Table Location
6c				FRO-R1454, and FRO-R1454A1-A3	BTM-1363	Protein precipitation with methanol followed by LC-MS/MS for measurement of Ritonavir in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.5
6d				FRO-3462 and FRO-3462R1	BTM-1782	LLE followed by LC-MS/MS for measurement of Rosuvastatin in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.6
6e				FRO-R3463	BTM-1802	Protein precipitation with methanol followed by LC-MS/MS for measurement of rifampin in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.7
7a	GS-US-352-1152 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R3688	GSI-R2655R1	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
7b				GSI-R2656 (direct dilution)	BTM-1687	Dilution followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603, GS-642112 in human urine	表 2.7.1.4.8
8a	GS-US-352-1149 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R2945	GSI-R2990	BTM-1735-R0	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma. BTM-1735-R0 is equivalent to method BTM-1686-R1 but performed on different instruments. Since BTM-1686-R1 was fully validated, method BTM-1735-R0 was partially validated to show equivalent performance on a different instrument, to support a radiolabelled study. [8]	表 2.7.1.4.11
8b				GSI-R2991	BTM-1736-R0	Dilution followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603, GS-642112 in human urine. BTM-1736-R0 is equivalent to method BTM-1687 but performed on different instruments. Since BTM-1687 was fully validated, method BTM-1736-R0 was partially validated to show equivalent performance on a different instrument to support a radiolabelled study. [8]	表 2.7.1.4.12

No.	Clinical Study (Phase)	Testing Facility	Bioanalysis Report Number	Method Validation Report No.	Method No.	Method Description	Table Location
9	GS-US-352-1153 (Phase 1)	[redacted] [5]	GSI-R3687	GSI-R2655	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
10	GS-US-354-0101 (Phase 2)	[redacted] [5]	GSI-R3834	GSI-R2655R1	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma**Error! Reference source not found.**	表 2.7.1.4.2
11	GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1; Phase 3)	[redacted] [5]	GSI-R4039	GSI-R2655R3	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
12	GS-US-352-1214 (SIMPLIFY-2; Phase 3)	[redacted] [5]	GSI-R4420	GSI-R2655R3	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
13	GS-US-352-1672	[redacted] [5]	GSI-R6469	GSI-R2655R4	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS 0387, GS 644603 (M21) and GS 642112 (M19) in K2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2
14	SRA-MMB-301 (MOMENTUM; Phase 3)	[redacted] [5]	Report 1707-R10838	GSI-R2655R4	BTM-1686-R1	SPE followed by LC-MS/MS for measurement of GS-0387, GS-644603 (M21) and GS-642112 (M19) in K_2EDTA human plasma	表 2.7.1.4.2

Note: All validation acceptance criteria set a priori were met for each validation study.

[1] [redacted] US.

[2] [redacted] study 1668-008 is also referred to as sponsor study number CAN09110.

[3] No bioanalysis report available for YM387-I-02, results are reported in final clinical study report.

[4] [redacted] US.

[5] [redacted] US.

[6] The method BTM-1686 R1 had an additional low quality control standard added, no other changes versus R0.

[7] Additional method validations were performed in support of the moxifloxacin method including FRO-R912A1 and FRO-R912A2, which included validation for K_2EDTA samples, additional stability, and long-term stability.

[8] The samples for the radiolabeled study had to be received and analyzed in a location designated for such evaluations, and therefore necessitated a partial validation on a different instrument in the suitable location.

2.7.1.1.2.1. モメロチニブ及び代謝物分析法とバリデーション

各種バリデーション試験におけるバリデーション項目は全てそれぞれの判定基準を満たした。各臨床試験の薬物濃度測定試験内で Incurred sample reanalysis を実施し、その結果は予め各測定計画書及び各施設の標準操作手順書に定めた判定基準を満たした。

MF 患者を対象とした初期の第 I 相及び II 相試験（CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験）におけるヒト血漿［抗凝固剤：エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）］中モメロチニブ濃度の測定には、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。実試料にアセトニトリルを加えて遠心し血漿タンパク質を除去したのち、モメロチニブを含む上清を酢酸アンモニウム緩衝液で希釈した。内標準物質には市販品である EPL-AP2（2-chloro-N-[4-morpholin-4-yl-phenyl] pyprimidin-4-amine、分子量 290.75）を用いた。分離には C18 カラム及び Agilent 社の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）機器である 1100 又は 1200 シリーズを用い、質量分析計は AB Sciex 社の API 5000 を使用した。

バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した第 I 相試験（GS-US-352-0102 試験）における血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）中モメロチニブ濃度の測定には、LC-MS/MS 法を用いた。実試料にメタノールを加えて遠心し、血漿タンパク質を除去したのち、上清を酢酸アンモニウム含有ジメチルスルホキシド（DMSO）／メタノール／水［5/20/75 v/v/v］溶液で希釈した。内標準物質にはモメロチニブの重水素標識体を用いた。分離には C12 カラム及び Shimadzu 社の HPLC を用い、検出器は Sciex 社の質量分析計 API 5000 を使用した。既知代謝物である M21 及び M19 の前処理には固相抽出（SPE）法を用いた。

その他の臨床試験、GS-US-352-0108 試験（第 I 相）、GS-US-352-1150 試験（第 I 相）、GS-US-352-1151 試験（第 I 相）、GS-US-352-1152 試験（第 I 相）、GS-US-352-1153 試験（第 I 相）、GS-US-354-0101 試験（第 II 相）、GS-US-352-0101 試験（第 III 相）、GS-US-352-1214 試験（第 III 相）、SRA-MMB-301 試験（第 III 相）における血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）中モメロチニブ、M21 及び M19 濃度の測定には、LC-MS/MS 法（分析法 BTM-1686）を用いた。実試料の前処理には SPE 法を用いた。固相に試料を添加し、測定対象物質をメタノールで溶出し、溶出液を窒素気流下で留去させ 5 mM 酢酸アンモニウム含有 DMSO／メタノール／水［10/40/50 v/v/v］溶液で再溶解した。当該分析法は [redacted] 社でバリデートした（分析法 BTM-1686 version R0）。

分析法 BTM-1686 は低濃度 quality control（QC）試料を含めるために version R0 から R1 に改訂されたが、分析法性能への影響は無かった。

分析法 BTM-1686（GSI-R2655）は最初のバリデーション実施以降 4 回追加バリデーションを実施した。一回目の追加バリデーション（GSI-R2655R1）では、標準溶液の安定性及び血漿中モメロチニブの長期安定性を更新した。二回目の追加バリデーション（GSI-R2655R2）では、血漿中モメロチニブ長期安定性の追加更新及び報告書の体裁を整備した。三回目の追加バリデーション（GSI-R2655R3）では、全血中モメロチニブ安定性の結果の記載整備及び標準溶液の安定性を追加更新した。四回目の追加バリデーション（GSI-R2655R4）では、高脂質性試料の影響評価、標準物質の純度補正式の明確化及び軽微な記載整備を行った。分析法バリデーション結果は表 2.7.1.4.2 に要約した。バリデーション履歴についてはバリデーション最終報告書（GSI-R2655R4）に網羅されている。

GS-US-352-1152 試験（第 I 相）における尿中モメロチニブ、M19 及び M21 濃度の測定には、分析法 BTM-1687 を用いた。当該分析法は [redacted] 社でバリデートした（報告書番号 GSI-R2656）。分析法バリデーション結果は表 2.7.1.4.8 に要約した。

GS-US-352-1149 試験（第 I 相）では、GS-0387 の放射性標識体を用いた。血漿用分析法 BTM-1686、尿用分析法 BTM-1687 については、放射性物質の取り扱いの制約に対応できるよう適切に整備された環境下でパーシャルバリデーションを実施した（表 2.7.1.4.11 及び表 2.7.1.4.12）。

2.7.1.1.2.2. クロスバリデーション試験の要約

クロスバリデーション試験の結果は表 2.7.1.1.4 に要約した。

[redacted] 社及び [redacted] 社の分析法（第 I 相及び II 相試験である CCL09101 試験、YM387-I-02 試験及び YM387-II-02 試験で使用）と [redacted] 社の分析法 BTM 1636 のクロスバリデーションを実施した。プールした incurred samples を全 3 分析法で測定し、これら 3 つの分析法から同等の結果が得られることが示された（表 2.7.1.4.13）。

次に、BTM 1686 及び BTM 1636 間のクロスバリデーションも実施した。GS-US-352-0102 試験及び GS-US-352-0108 試験それぞれからプールした incurred samples 10 試料を両分析法で測定し、これらの分析法から同等の結果が得られることが示された（表 2.7.1.4.14）。

上記クロスバリデーション実施結果から、[redacted] 社及び [redacted] 社で実施した、初期臨床試験を含む全臨床試験の薬物濃度測定で使用した分析法と、[redacted] 社で実施したその後の臨床試験の薬物濃度測定で使用した分析法の同等性が示された。さらに、[redacted] 社の二つの分析法の同等性も示された。以上の結果から、モメロチニブの PK 解析に使用した薬物濃度は全試験間で比較可能である。

表 2.7.1.1.4 各臨床試験で使用した分析法の移管及びクロスバリデーション表

Testing Facility	Method Validation Report No.	Description	Purpose	Appendix Location
[redacted]	GSI-R2544	Cross-validation of LC-MS/MS quantification of MMB in plasma. Comparison of methods: BTM-1636 ([redacted]) CTS-CHROM-SOP-313 ([redacted]) 1668-008-B-07 ([redacted])	Compares BTM-1636 (used to measure PK in study GS-US-352-0102) to methods used in earlier clinical studies CCL09101, YM387-I-02, and YM387-II-02	表 2.7.1.4.13
[redacted]	GSI-R2957	Report for pooled incurred sample cross-validation of GS-0387 in human plasma (K_2EDTA). Comparison of methods: BTM-1636 BTM-1686 ([redacted])	Compares BTM-1686 (used to measure PK in the majority of phase 1, phase 2, and phase 3 studies) to BTM-1636 (used in GS-US-352-0102)	表 2.7.1.4.14

2.7.1.1.2.3. その他分析対象化合物の分析法

第 I 相 GS-US-352-1150 試験において、モキシフロキサシンを thorough QTc study の陽性対照薬として使用した。モキシフロキサシンは分析法 BTM-1154 を用いて測定した。当該分析法は [redacted] 社でバリデートし、報告書も発行されている（FRO R912）。分析法バリデーションの結果は 表 2.7.1.4.3 に要約した。

第 I 相 GS-US-352-1151 試験において、ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、リトナビル、ロスバスタチン及びリファンピンが併用され、それぞれ分析法 BTM-1015、BTM-1363、BTM-1782、BTM-1802 にて測定した。各分析法は [redacted] 社でバリデートした。分析法の概略は表 2.7.1.4.4、表 2.7.1.4.5、表 2.7.1.4.6 及び表 2.7.1.4.7 に示した。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. In Vitro 溶出試験

In vitro 溶出試験は、モメロチニブの開発プログラムにおいて、品質試験として実施された。

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（第 I 相及び第 II 相試験で使用）の in vitro 溶出試験は、Gilead Sciences 社（Gilead 社）で開発された試験方法を用いて実施された。

錠剤を対象に開発され、バリデートされた溶出試験法（[redacted]）は、パドル法、毎分 [redacted] 回転、[redacted]℃で[redacted]に[redacted]を[redacted]%含有する pH [redacted] の[redacted] 900 mL を用いた。本剤の in vitro 溶出試験は堅牢で、完全な溶出プロファイルを示し、製品の製造再現性を実証し、異なる[redacted]及び／又は異なる[redacted]で製造さ

れた逸脱ロットに対して識別性を示した（3.2.P.5.2, Sierra MMB Dissolution Development Report）。これらの結果については、次のセクションで説明する。

2.7.1.2.1.1. モメロチニブ第 III 相／市販製剤の平均溶出プロファイル

第 III 相試験製剤／市販製剤のモメロチニブ錠（100 mg、150 mg、200 mg）の in vitro 溶出試験結果の詳細は 3.2.P.5.2, Sierra MMB Dissolution Development Report に示した。錠剤の 3 つの用量はいずれも同程度の平均溶出プロファイルを示し、[redacted] 分で [redacted]%[redacted]溶出した（表 2.7.1.2.1、図 2.7.1.2.1、図 2.7.1.2.2、図 2.7.1.2.3）。

表 2.7.1.2.1 100 mg、150 mg、及び 200 mg 錠の [redacted] 分[redacted]のモメロチニブの平均溶出率（%RSD）

Strength	Number of Batches	Mean (%RSD)
		[redacted] minutes
100 mg	[redacted]	[redacted]% [redacted]
150 mg	[redacted]	[redacted]% [redacted]
200 mg	[redacted]	[redacted]% [redacted]

図 2.7.1.2.1 100 mg 錠の溶出プロファイル

[redacted]

Source: Sierra MMB Dissolution Development Report

図 2.7.1.2.2 150 mg 錠の溶出プロファイル



Source: Sierra MMB Dissolution Development Report

図 2.7.1.2.3 200 mg 錠の溶出プロファイル



Source: Sierra MMB Dissolution Development Report

2.7.1.2.2. 生物薬剤学試験

モメロチニブ製剤を用いて実施された生物薬剤学試験のデザイン、目的、治療コホート、PK データを表 2.7.1.4.15 に示す。複数の目的及びコホートを対象とした試験については、

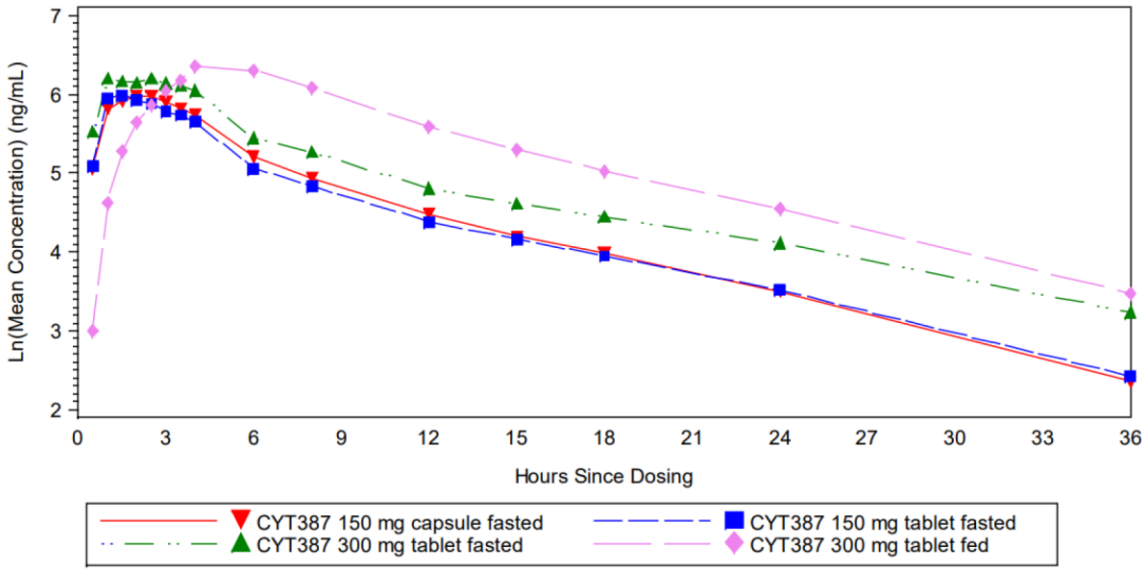
生物薬剤学に関連するデータのみを本モジュールに示す。その他の試験データは、該当モジュールで示す（2.7.2、2.7.3 及び 2.7.4）。

2.7.1.2.2.1. YM387-I-02 試験

YM387-I-02 試験は、健康成人（32 例）を対象に、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（150 mg）又はモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤［150 及び 300 mg（150 mg 2 錠）］を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する第 I 相、非盲検、4 期クロスオーバー試験であった。モメロチニブの血漿中濃度-時間推移を図 2.7.1.2.4 に示す。投与の間に最低 4 日間の休薬期間を設けた。血漿中濃度を測定するため、投与後 36 時間まで経時的に採血した。

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤（150 mg）は、YM Biosciences 社で開発された錠剤であり、カプセル剤に対する相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価することを目的に、本試験のみで使用された。Gilead 社が YM Biosciences 社から開発継承後、安定性が高い原薬であるモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）が同定され、第 III 相試験を含むそれ以降の第 I 相及び II 相試験用の錠剤に用いられた。YM Biosciences 社がモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）を用いて開発した錠剤は、その後の臨床試験では使用されなかった。

図 2.7.1.2.4 YM387-I-02 試験: モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤又は錠剤を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度-時間推移（片対数）



Source: YM387-I-02, Figure 14.2.1.9.2; CYT387: MMB (Momelotinib).
平均値（片対数プロット）

2.7.1.2.2.1.1. 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

健康成人にモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）150 mg の錠剤とカプセル剤を空腹時投与したときの Cmax、0 時間から無限大時間までの 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）は、同程度であった（表 2.7.1.2.2）。

表 2.7.1.2.2 YM387-I-02 試験：モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤及びカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ

	MMB Dihydrochloride Salt Form I		
PK Parameter	150 mg Capsule Fasted GLSM (CV%) N = 30	150 mg Tablet Fasted GLSM (CV%) N = 30	%GLSM Ratio [1] (90% CI)
Cmax (ng/mL)	416.8 (59.2)	414.6 (58.2)	98.16 (84.43, 114.12)
AUCinf (ng•h/mL)	3236 (49.0)	3099 (46.1)	95.03 (83.23, 108.51)
AUClast [2] (ng•h/mL)	3095 (49.8)	2914 (51.3)	93.15 (80.71, 107.51)

Source: YM387-I-02
Notes: Least squares mean of the ln values were estimated from a mixed-effect model having treatment, period, and treatment sequence as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.
Comparisons were made relative to the reference 150 mg capsule.
[1] Estimates of mean and CI limits for the ln values were exponentiated and multiplied by 100.
[2] AUClast = $AUC_{0\text{-}36}$

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）150 mg の錠剤及びカプセル剤では、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値はそれぞれ 1.5 時間（範囲：0.5～4.0 時間）及び 2.0 時間（範囲：1.0～6.0 時間）で同程度であった。また、消失半減期（t1/2）も錠剤及びカプセル剤で同程度であり、中央値はそれぞれ 7.56 時間（3.6～36.3 時間）及び 7.43 時間（2.9～20.5 時間）であった。

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤及びカプセル剤は Cmax 及び AUC の GLSM 比の 90%信頼区間（CI）は 80%～125%の範囲内であることから生物学的に同等であると考えられた。

2.7.1.2.2.1.2. 食事の影響

米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスに基づく試験方法に従い、健康成人にモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg（150 mg 錠 2 錠）を投与したときに、空腹時と比較して食後（高脂肪食）の曝露量（Cmax、AUCinf、AUClast）は高値を示した（表 2.7.1.2.3）。空腹投与時に対する食後投与時の GLSM 比は、Cmax：122%、AUCinf：142%、AUClast：152%であり、食事の摂取により曝露量はそれぞれ約 22%、42%、52%増加した。

表 2.7.1.2.3 YM387-I-02 試験：モメロチニブの PK に対する食事の影響［Form I 300 mg（150 mg 錠 2 錠）］

PK Parameter	MMB Dihydrochloride Salt Form I Tablets		GLSM Ratio [2] (90% CI)
	300 mg [1] Fasted GLSM (CV%) N = 29	300 mg [1] Fed GLSM (CV%) N = 29	
Cmax (ng/mL)	519.6 (56.7)	634.5 (27.2)	122.16 (104.73, 142.45)
AUCinf (ng•h/mL)	4866 (50.3)	6849 (44.6)	142.07 (124.06, 162.70)
AUClast [3] (ng•h/mL)	4315 (53.7)	6521 (43.1)	152.48 (131.70, 176.53)

Source: YM387-I-02
Notes: Least squares mean of the ln values were estimated from a mixed-effect model having treatment, period, and treatment sequence as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.
Comparisons were made relative to the reference 300 mg tablet fasted.
[1] 300 mg dose (2 × 150 mg tablets).
[2] Estimates of mean and CI limits for the ln values were exponentiated and multiplied by 100.
[3] AUClast = $AUC_{0\text{-}36}$

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg（150 mg 錠 2 錠）投与後の Tmax は空腹時では中央値が 1.5 時間（範囲：1.0～4.0 時間）、食後では 4.0 時間（範囲：1.0～12.0 時間）であり、高脂肪食後ではモメロチニブの吸収の遅延が認められた。

2.7.1.2.2.2. GS-US-352-0102 試験

GS-US-352-0102 試験は、健康成人（90 例）を対象とした、モメロチニブの第 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）のカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、PK、薬力学、オメプラゾールとの薬物相互作用を評価した。本試験は以下の 4 部から構成された。

- パート A では、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤 300 mg（150 mg カプセル剤 2 カプセル）及びモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤［100 mg（50 mg 錠 2 錠）、150 mg（150 mg 錠 1 錠）、200 mg（50 mg 錠及び 150 mg 錠 各 1 錠）及び 300 mg（150 mg 錠 2 錠）］の相対的バイオアベイラビリティを空腹時で評価し、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤の臨床推奨用量を決定した。パート A は、無作為化、固定順序、非盲検、クロスオーバー試験であった。なお、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の 300 mg カプセル剤は、第 I/II 相用量漸増試験（CCL09101 試験）で良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた用量であることから、本試験の基準用量に選択した。
- パート B では、低用量から臨床推奨用量を超える用量における曝露量の用量比例性を評価した。

- パート C は、固定順序、非盲検、クロスオーバーデザインであり、臨床推奨用量（パート A で決定した 200 mg）のモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤を投与した際の食事の影響を評価した。モメロチニブは、空腹時、低脂肪食（約 400 kcal 且つ脂質 20%）又は高脂肪食（約 800 kcal 且つ脂質 50%）の食後 30 分以内に投与した。
- パート D は、固定順序、非盲検、クロスオーバーデザインであり、空腹時にプロトンポンプ阻害薬（PPI）を併用した際のモメロチニブに及ぼす影響を以下の方法で評価した。
  - モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤を単回投与後 2 日間休薬
  - オメプラゾール 20 mg を 1 日 1 回、5 日間投与後、オメプラゾール 20 mg 及びモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤を単回投与

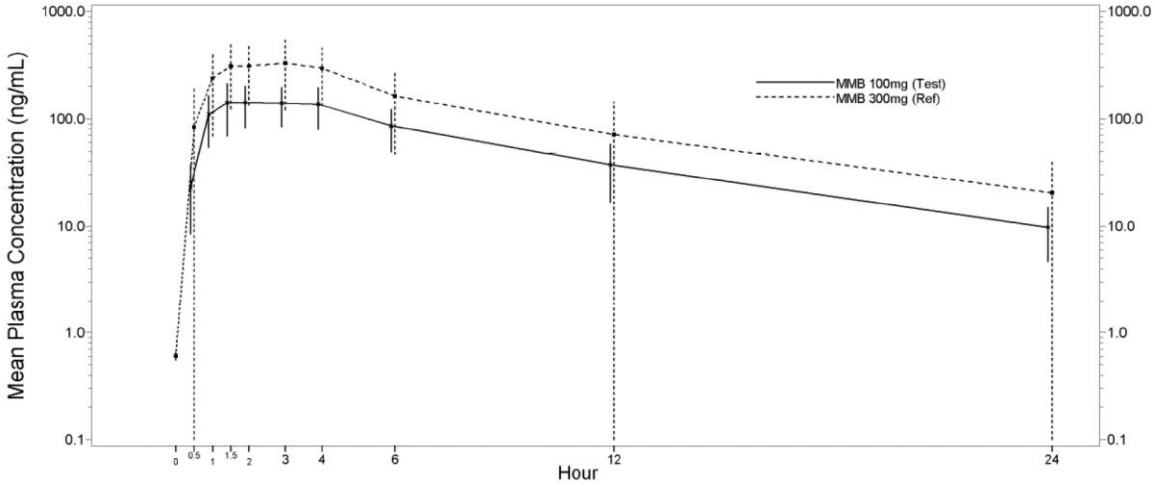
PK 検体はモメロチニブ投与後 24 時間（パート A）又は 36 時間（パート B、C、D）まで採取した。

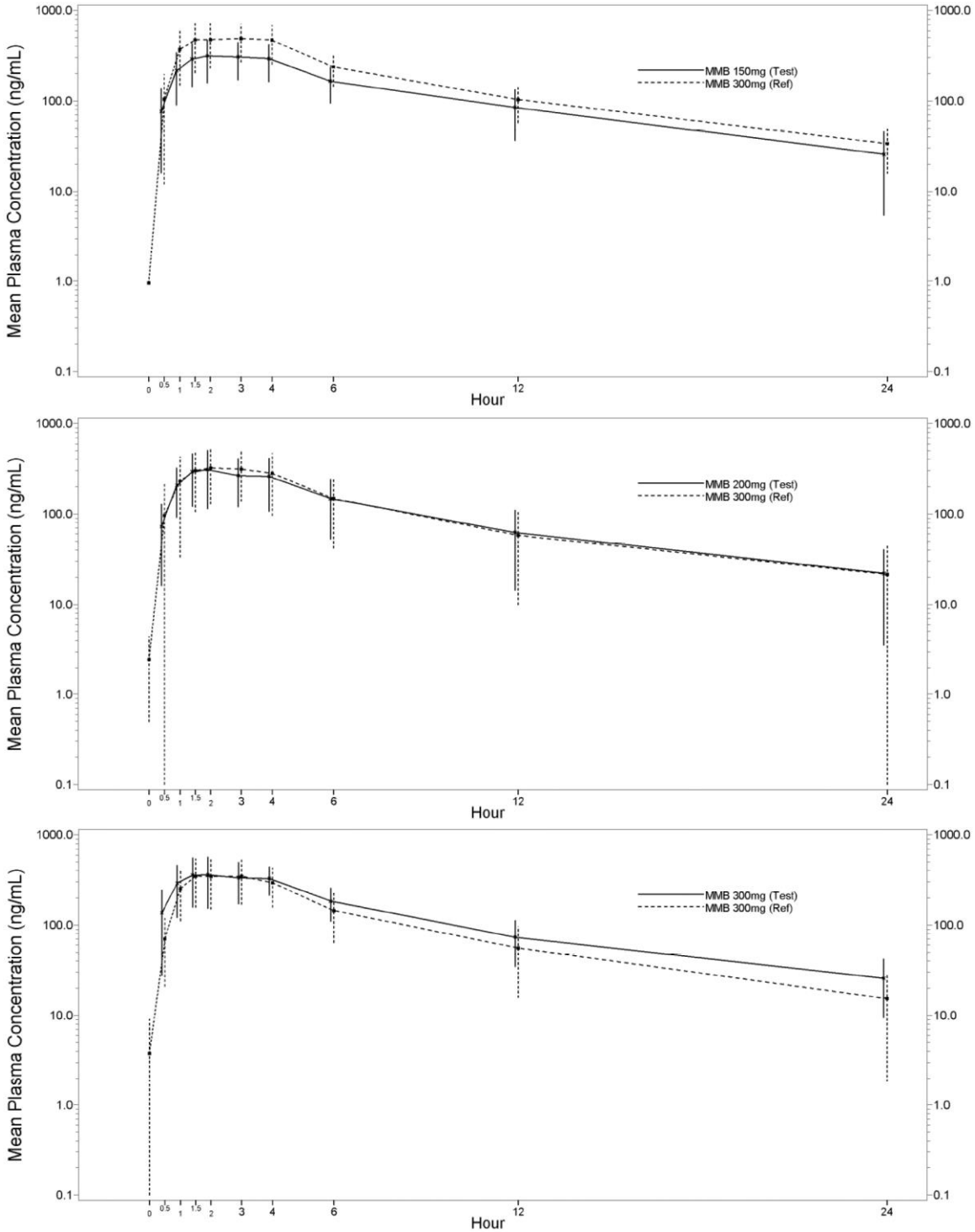
パート A 及び C の結果を 2.7.1.2.2.2.1 及び 2.7.1.2.2.2.2 に示した。パート B 及び D の結果は 2.7.2 に記載した。

2.7.1.2.2.2.1. パート A：相対的バイオアベイラビリティ

空腹時にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤（100、150、200、300 mg）又はモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（300 mg）を単回経口投与した際のモメロチニブの血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.1.2.5 に示す。

図 2.7.1.2.5 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤（100、150、200 又は 300 mg）とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（300 mg）の単回経口投与後のモメロチニブの平均血漿中濃度-時間推移（パート A、片対数）





Source: GS-US-352-0102, Section 15.1, Figures 1.1.1.1, 1.1.2.1, 1.1.3.1, and 1.1.4.1
平均値±標準偏差（片対数プロット）

健康成人にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤を空腹時投与後の Cmax、AUCinf 及び AUClast の GLSM 比は類似していた（表 2.7.1.2.4）。モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤に対するモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤の AUCinf 及び

AUClast の GLSM 比（投与量補正なし）の 90%CI の範囲は 80～125%であり、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセルのバイオアベイラビリティは同程度であると考えられた。Cmax の GLSM 比の 90%CI の下限は 80%～125%から外れていたが、事前に設定した許容域（70%～143%）の範囲であった。

表 2.7.1.2.4 GS-US-352-0102 試験：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）の相対的バイオアベイラビリティ

PK Parameter	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II	MMB Dihydrochloride Salt Form I	%GLSM Ratio (90% CI)
	200 mg Tablet GLSM N = 12	300 mg Capsule GLSM N = 11 [1]	
Cmax (ng/mL)	291.60	316.98	91.99 (78.98, 107.15)
AUCinf (ng•h/mL)	2209.41	2172.63	101.69 (87.45, 118.26)
AUClast [2] (ng•h/mL)	2030.34	2023.35	100.35 (86.73, 116.10)

Source: GS-US-352-0102
Comparisons were made relative to 300 mg capsule.
[1] One subject ([redacted]) withdrew consent after the PK sample collection at 12 hours in the MMB 200 mg tablet treatment and did not participate in the MMB 300 mg capsule treatment.
[2] AUClast = AUC_{0-24}

健康成人にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤（100、150、300 mg）とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤を空腹時投与後の曝露量の結果を 表 2.7.1.2.5、表 2.7.1.2.6、表 2.7.1.2.7 に示す。

表 2.7.1.2.5 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）とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（300 mg）の相対的バイオアベイラビリティ

PK Parameter	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II	MMB Dihydrochloride Salt Form I	%GLSM Ratio (90% CI)
	100 mg Tablet GLSM N = 12	300 mg Capsule GLSM N = 12	
Cmax (ng/mL)	153.53	324.58	47.30 (35.37, 63.25)
AUCinf (ng•h/mL)	1279.65	2293.44	55.80 (42.12, 73.92)
AUClast [1] (ng•h/mL)	1184.22	2152.70	55.01 (41.16, 73.53)

Source: GS-US-352-0102
Comparisons were made relative to 300 mg capsule.
[1] AUClast = AUC_{0-24}

表 2.7.1.2.6 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤（150 mg）とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（300 mg）の相対的バイオアベイラビリティ

PK Parameter	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II	MMB Dihydrochloride Salt Form I	%GLSM Ratio (90% CI)
	150 mg Tablet GLSM N = 13	300 mg Capsule GLSM N = 13	
Cmax (ng/mL)	324.13	494.27	65.58 (55.23, 77.86)
AUCinf (ng•h/mL)	2704.27	3881.28	69.67 (59.52, 81.56)
AUClast [1] (ng•h/mL)	2486.16	3590.64	69.24 (59.90, 80.03)

Source: GS-US-352-0102
Comparisons were made relative to 300 mg capsule.
[1] AUClast = AUC_{0-24}

表 2.7.1.2.7 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤（300 mg）とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤（300 mg）の相対的バイオアベイラビリティ

PK Parameter	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II	MMB Dihydrochloride Salt Form I	%GLSM Ratio (90% CI)
	300 mg Tablet GLSM N = 12 [2]	300 mg Capsule GLSM N = 12	
Cmax (ng/mL)	382.81	330.87	115.70 (87.67, 152.68)
AUCinf (ng•h/mL)	3068.38	2154.71	142.40 (111.87, 181.27)
AUClast [1] (ng•h/mL)	2703.63	2052.66	131.71 (102.79, 168.78)

Source: GS-US-352-0102
Comparisons were made relative to 300 mg capsule.
[1] AUClast = $AUC_{0\text{-}24}$
[2] For Cmax and AUClast: N = 13

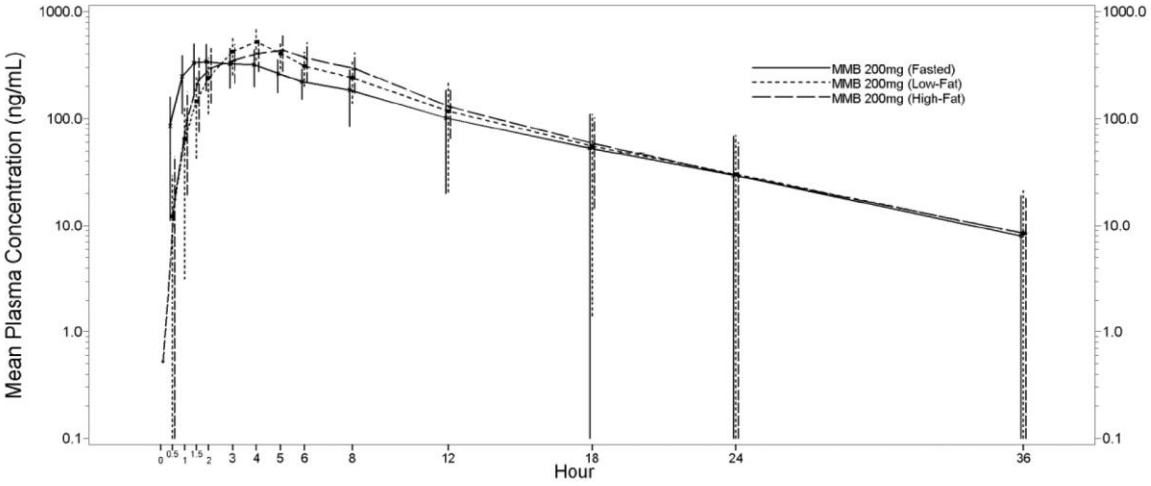
モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤の Tmax（中央値：1.75～2.25 時間）及び t1/2（中央値：5.27～6.45 時間）は同程度だった。

モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg カプセル剤は AUC の GLSM 比の 90%CI が 80%～125%の範囲内であり、Cmax の GLSM 比の 90%CI も概ね 80%～125%の範囲内であり、両製剤間で類似していたことから、本試験以降の MF 患者を対象とした臨床試験の用量として、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg 錠 1 日 1 回を選択した。

2.7.1.2.2.2.2. パート C：モメロチニブ錠の第 III 相試験用量における食事の影響

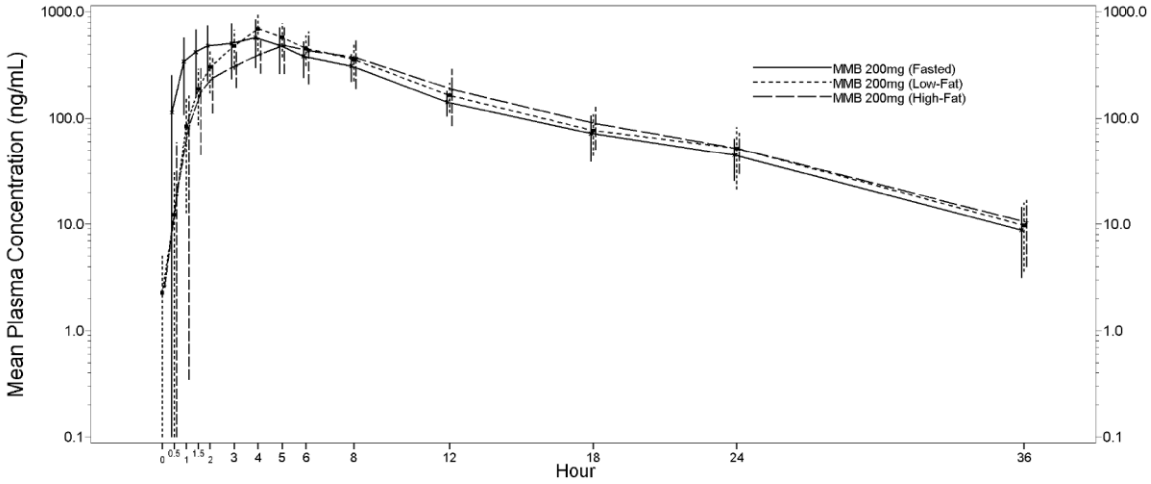
健康成人にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg を単回投与した際のモメロチニブ及び M21 の血漿中濃度-時間プロファイルへの食事の影響（空腹時、低脂肪食後、高脂肪食後）をそれぞれ図 2.7.1.2.6、図 2.7.1.2.7 に示す。

図 2.7.1.2.6 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度-時間推移（パート C、片対数）



Source: GS-US-352-0102, Section 15.1, Figure 1.3.1.
平均値±標準偏差（片対数プロット）

図 2.7.1.2.7 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの M21 の平均血漿中濃度-時間推移（パート C、片対数）



Source: GS-US-352-0102, Section 15.1, Figure 1.3.2.
平均値±標準偏差（片対数プロット）

空腹時投与に比べて低脂肪食後及び高脂肪食後のモメロチニブの曝露量（Cmax、AUCinf、AUClast）は高値を示した（表 2.7.1.2.8）。モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤を単回投与したときの Cmax は空腹時投与に比べて低脂肪食後で約 38%、高脂肪食後で約 28%高値を示した。同様に、AUCinf 及び AUClast は、空腹時投与時に比べて低脂肪食後で約 16%及び高脂肪食後で約 28%高値を示した。このように、低脂肪食後又は高脂肪食後 30 分以内にモメロチニブを投与すると、Cmax が高くなり、モメロチニブの曝露量が大きくなった。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。

空腹時投与に比べて低脂肪食後及び高脂肪食後のモメロチニブの曝露量は事前に設定した許容域（70%～143%）の範囲を超えていた。一方で、M21 の曝露量は事前に設定した許容域（70%～143%）の範囲内であり、同程度であった。（表 2.7.1.2.9）

表 2.7.1.2.8 GS-US-352-0102 試験：モメロチニブの PK に及ぼす食事の影響［モメロチニブ（Form II）200 mg、錠剤］

PK Parameter	Statistic	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II		
		200 mg Tablet Fasting (N = 12)	200 mg Tablet Low-Fat Meal (N = 12)	200 mg Tablet High-Fat Meal (N = 12)
Cmax (ng/mL)	Mean (CV%)	393.3 (38.9)	528.5 (32.1)	487.6 (28.9)
AUCinf (ng•h/mL)	Mean (CV%)	3524.0 (58.4)	4072.5 (54.6)	4307.4 (41.4)
AUClast [1] (ng•h/mL)	Mean (CV%)	3448.2 (56.9)	3983.3 (52.8)	4217.7 (40.1)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	2.50 (1.50, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	4.50 (3.00, 5.00)
Cmax (ng/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	137.94 (119.21, 159.61)	127.63 (101.81, 160.00)
AUCinf (ng•h/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	116.25 (101.07, 133.72)	127.71 (107.54, 151.66)
AUClast [1] (ng•h/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	116.44 (100.83, 134.46)	127.80 (106.92, 152.76)

Source: GS-US-352-0102
GLSM ratios were comparisons made relative to fasted conditions.
[1]AUClast = $AUC_{0\text{-}36}$

表 2.7.1.2.9 GS-US-352-0102 試験：M21 の PK に及ぼす食事の影響［モメロチニブ（Form II）200 mg、錠剤］

PK Parameter	Statistic	MMB Dihydrochloride Monohydrate Salt Form II		
		200 mg Tablet Fasting (N = 12)	200 mg Tablet Low-Fat Meal (N = 12)	200 mg Tablet High-Fat Meal (N = 12)
Cmax (ng/mL)	Mean (CV%)	597.8 (44.2)	696.6 (38.1)	493.0 (45.5)
AUCinf (ng•h/mL)	Mean (CV%)	5393.9 (28.2)	5597.2 (27.0)	5194.6 (36.2)
AUClast [1] (ng•h/mL)	Mean (CV%)	5313.2 (29.0)	5506.2 (27.6)	5097.8 (36.9)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	4.00 (4.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	5.00 (5.00, 6.00)
Cmax (ng/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	118.51 (104.09, 134.92)	81.21 (67.00, 98.43)
AUCinf (ng•h/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	103.53 (90.08, 118.99)	93.64 (78.48, 111.74)
AUClast [1] (ng•h/mL)	%GLSM Ratio (90% CI)	na	103.45 (89.72, 119.27)	93.19 (77.68, 111.79)

Source: GS-US-352-0102
GLSM ratios were comparisons made relative to fasted conditions.
[1] AUClast = $AUC_{0\text{-}36}$

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1. 製剤処方及び製造方法の変更が溶出挙動、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性に及ぼす影響

開発初期に使用したカプセル剤と最終的な錠剤を比較するための in vitro 溶出試験（2.7.1.2.1.1）は実施していないが、バイオアベイラビリティ試験（2.7.1.2.2.1.1、2.7.1.2.2.2.1）を実施した。YM387-I-02 試験では、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤と錠剤を比較し、両者のバイオアベイラビリティは同程度であった。GS-US-352-0102 試験では、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤とモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤を比較し、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤の 200 mg（第 III 相試験／市販用量）は、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤の 300 mg（用量漸増試験：CCL09101 試験で良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した用量／製剤）と生物学的に類似していた。以上の結果から、その後の開発製剤としてモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の 200 mg 錠が選択され（2.7.1.1.1.1）、以降の第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験で使用された（2.7.1.1.1.2）。

2.7.1.3.2. 食事の影響

YM387-I-02 試験では健康成人を対象にモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した。モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）の錠剤 300 mg を高脂肪食後 30 分以内に投与すると、空腹時投与に比べて Cmax、AUCinf 及び AUClast がそれぞれ 22%、42%及び 52%高値を示した（2.7.1.2.2.1.2）。GS-US-352-0102 試験では、健康成人を対象にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した。低脂肪食後（約 400 kcal 且つ脂質 20%）30 分以内にモメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 200 mg を投与すると、空腹時投与に比べて Cmax、AUCinf 及び AUClast はそれぞれ 38%、16%及び 16%高値を示した。同様に、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤を高脂肪食後（約 800 kcal 且つ脂質 50%）30 分以内に投与すると、空腹時投与に比べて Cmax、AUCinf 及び AUClast はそれぞれ 28%高値を示した。以上の通り、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 及び AUC が高くなり、モメロチニブの空腹時投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティが高くなった。

モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg の錠剤を投与した被験者では、Tmax の中央値が高脂肪食後に 2.5 時間延長した。また、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤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。以上の通り、食事によりモメロチニブの吸収が遅延した。

両試験の結果から、モメロチニブの 2 つの処方で類似した食事の影響が認められた。第 I 相及び第 II 相の MF 患者を対象とした CCL09101 試験、CCL09101E 試験及び YM387-II-02 試験におけるモメロチニブの投与方法［1 日 1 回又は 1 日 2 回、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）のカプセル剤を 500 mg まで投与］は、投与 2 時間前から投与 1 時間後までは絶食とし、毎日同時刻に投与することとした。これらの試験結果から、重要な安全性上の懸念が認められず、また当時の MF 患者の安全性における臨床的に意義のあるモメロチニブの用量／曝露-反応（E-R）関係が認められなかったこと（CCL09101 試験）から、第 II 相試験の GS-US-352-1154 試験以降の試験では、臨床推奨用量（200 mg）における空腹時投与の制限は撤廃された。モメロチニブの曝露量に対する食事の影響は大きくは認められておらず（低脂肪食、高脂肪食で AUC がそれぞれ 16%及び 28%上昇）、MF 患者の有効性・安全性に関する E-R 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、臨床的影響は小さいと考えられ、モメロチニブは食事の影響を考慮せずに投与することが可能だと考えられた。

2.7.1.3.3. 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 M21 及び M19）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。
- In vitro 溶出試験は堅牢で、完全な溶出プロファイルが得られた。また、製剤製造の再現性を示し、異なる[redacted]及び／又は異なる[redacted]で製造された逸脱ロットに対する識別性を示した。

- モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤 100、150、200 及び 300 mg は、モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）カプセル剤 300 mg と比較して、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%及び 142.4%であった（GS-US-352-0102 試験）。また、モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）の錠剤は 100 mg から 300 mg の用量で、曝露量はほぼ比例していた。
- モメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤は、用量漸増試験（CCL09101 試験）における良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づいて、臨床推奨用量として選択された。モメロチニブ塩酸塩水和物（Form II）200 mg の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物（Form I）300 mg のカプセル剤のバイオアベイラビリティは同程度だった（GS-US-352-0102 試験）。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（低脂肪食及び高脂肪食後の AUC はそれぞれ 16%及び 28%上昇）し、Tmax の中央値は延長（低脂肪食後に 1.5 時間、高脂肪食後に 2.0 時間延長）した。M21 の曝露量は空腹時と食後で同程度だった。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 E-R 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、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。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4.1 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1636-R0

Method Number	BTM-1636
Validation Report Number	GSI-R2444
Bioanalysis Report Number	GSI-R2529
Clinical Studies Supported	GS-US-352-0102
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	Protein precipitation with methanol
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
QC Concentrations	1.5, 150, and 750 ng/mL
Standard Curve Concentrations	0.5, 1, 5,50, 250, 400, 500, 800, and 1000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	0.5 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	1000 ng/mL
Analyte	MMB
Internal Standard	GS-644517 (GS-0387-d_8)
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	-11.6 to 9.5
QC Intra-assay Accuracy Range (%Nominal)	88.4 to 109.5
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	1.1 to 8.8
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-4.1 to 1.7
QC Inter-assay Accuracy Range (%Nominal)	95.9 to 101.7
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	5.2 to 8.9
Mean MMB Recovery (%)	96.8
Mean Internal Standard Recovery (%)	Not applicable
Dilution Integrity	20-fold dilution: 15,000 ng/mL
Selectivity/Specificity	≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 1.08 ± 0.04 at 1.5 ng/mL with %CV = 3.7% Matrix factor = 1.06 ± 0.03 at 750 ng/mL with %CV = 2.8%
Carryover	The peak area of the injection carryover samples was 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run.
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	102 hours at room temperature for processed sample stability 88 hours at room temperature for reinjection reproducibility
Hemolysis	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria
Stability at Room Temperature in Plasma	17 hours
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	38 days at -20ºC and -70ºC
Whole Blood Stability	120 minutes at room temperature or in an ice-water bath (0-4°C)
Master Stock Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v	85 days at 4ºC 18 hours at room temperature under white light
Stock 2 Solution Stability in Methanol/Water, 80:20 v/v	72 days at 4ºC 18 hours at room temperature under white light

表 2.7.1.4.2 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1686

Method Number	BTM-1686					
Validation Report Number	GSI-R2655					
Sample	K_2EDTA Plasma			K_2EDTA Plasma		
Sample Preparation Method	Liquid-Liquid Extraction (LLE) [1]			Solid Phase Extraction (SPE) [1]		
Separation/Detection Method	LC-MS/MS			LC-MS/MS		
QC Concentrations	1.5, 150, and 750 ng/mL			1.5, 150, and 750 ng/mL [2]		
Standard Curve Concentrations	0.5, 1, 5,50, 250, 400, 500, 800, and 1000 ng/mL			0.5, 1, 5,50, 250, 400, 500, 800, and 1000 ng/mL		
Lower Limit of Quantitation	0.5 ng/mL			0.5 ng/mL		
Upper Limit of Quantitation	1000 ng/mL			1000 ng/mL		
Analyte	MMB	M21	M19	MMB	M21	M19
Internal Standard	GS-644517 (GS-0387-d_8)	GS-649121 (GS-644603-d_6)	GS-646382 (GS-642112-d_8)	GS-644517 (GS-0387-d_8)	GS-649121 (GS-644603-d_6)	GS-646382 (GS-642112-d_8)
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	-10.1 to -0.2	-10.4 to 5.0	-9.3 to -1.9	-9.2 to -6.2	-8.7 to -6.2	-5.9 to -5.3
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	1.8 to 10.2	1.4 to 6.9	2.2 to 7.5	1.7 to 5.2	1.8 to 9.9	1.5 to 10.8
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-6.5 to -4.2	-6.5 to -1.5	-7.0 to -5.9	Not evaluated (LLE data used)		
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	3.9 to 7.5	3.2 to 6.7	3.0 to 6.7	Not evaluated (LLE data used)		
Mean MMB Recovery (%)	97.0% (96.1%) [3]	87.8%	93.8%	93.6%	96.4%	93.7%
Mean Internal Standard Recovery (%)	na [4]			na [4]		
Dilution Integrity	20-fold dilution: 15,000 ng/mL			Not evaluated (LLE data used)		
Selectivity/Specificity	≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS [5]			≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS [5]		

Method Number	BTM-1686	
Validation Report Number	GSI-R2655	
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 1.08 ± 0.13 at 1.5 ng/mL with %CV = 12.0% for MMB Matrix factor = 0.99 ± 0.04 at 750 ng/mL with %CV = 4.0% for MMB Matrix factor = 0.97 ± 0.05 at 1.5 ng/mL with %CV = 5.2% for M21 Matrix factor = 0.98 ± 0.03 at 750 ng/mL with %CV = 3.1% for M21 Matrix factor = 1.02 ± 0.06 at 1.5 ng/mL with %CV = 5.9% for M19 Matrix factor = 0.90 ± 0.03 at 750 ng/mL with %CV = 3.3% for M19	Matrix factor = 1.01 ± 0.06 at 1.5 ng/mL with %CV = 5.9% for MMB Matrix factor = 0.99 ± 0.02 at 750 ng/mL with %CV = 2.0% for MMB Matrix factor = 0.92 ± 0.04 at 1.5 ng/mL with %CV = 4.3% for M21 Matrix factor = 1.00 ± 0.01 at 750 ng/mL with %CV = 1.0% for M21 Matrix factor = 1.00 ± 0.03 at 1.5 ng/mL with %CV = 3.0% for M19 Matrix factor = 0.97 ± 0.02 at 750 ng/mL with %CV = 2.1% for M19
Carryover	The peak area of the injection carryover samples was 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run	The peak area of the injection carryover samples was 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run
Interconversion	There was no interconversion between any of the analytes	There was no interconversion between any of the analytes
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	76.5 hours at room temperature for processed sample stability 114.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility	Original: 67 hours at room temperature for processed sample stability 70.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility Revision 3 and 4: 67 hours at room temperature for processed sample stability 449.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility
Hemolysis	The hemolysis evaluation did not meet the acceptance criteria for MMB and M19 MMB and M19 became water soluble in the hemolyzed samples together with their respective IS and could not be extracted by the organic solvents. The method was modified to utilize solid phase extraction and a partial validation was performed (results in next column). The LLE method was not used for analysis of any clinical samples [1]	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria.
Stability at Room Temperature in Plasma	21 hours	Revision 3 and 4: 18.5 hours

Method Number	BTM-1686	
Validation Report Number	GSI-R2655	
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C	Revision 3 and 4: 3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	Not evaluated	Original Version: 39 days at -20°C and -70°C Revision 1: 192 days at -20°C and -70°C Revision 3 and 4: 860 days at -20°C and -70°C
Whole Blood Stability	Not evaluated	Original: 120 minutes in an ice-water bath for MMB, M21, and M19 120 minutes at room temperature for MMB and M19 30 minutes at room temperature for M21 Revision 3 and 4: 120 minutes in an ice-water bath or at room temperature for MMB, M21, and M19
Master Stock Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v	Not evaluated	Original: 40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light Revision 3 and 4: 498 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light
Spike Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v	Not evaluated	Original: 40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light Revision 3 and 4: 498 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light
Interference From Coadministered Drugs	Not evaluated	Ritonavir, rosuvastatin, midazolam, 1‘-hydroxymidazolam, Rifampin were evaluated as part of GSI-R3400 BA GS-US-352-1151 Moxifloxacin, omeprazole were evaluated in validation amendment GSI-R2655A1

[1] BTM-1686 was originally validated using liquid-liquid extraction (LLE) to prepare samples. A full validation of the draft LLE method was performed; however, during method validation, MMB, its M19 metabolite (ie, GS 642112), and their respective internal standards were found to become water soluble in hemolyzed samples and could not be extracted by

the organic solvents. Due to the potential for interference, the LLE draft method was not used for the analysis of any clinical samples and reporting of any human concentration or pharmacokinetic data. The method was re-validated using an SPE approach. Both sets of results are reported.

[2] The method was revised on 08 Nov 2013 to add an additional low QC sample (15 ng/mL). The additional QC sample had no impact on the data reported above. It was strictly an additional bracketing QC sample used during Watson Runs 18 and 20 to 24 for the long-term storage evaluation for QC samples.

[3] The recovery for MMB was calculated excluding and including and outlier value per SOP BIO-206. The result within the parentheses was calculated including the outlier value.

[4] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope-labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope-labeled IS will not be required.

[5] Blank human plasma from 6 individual lots were tested for endogenous interferences and were shown to be free of interferences for MMB, M21, and M19.

表 2.7.1.4.3 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1154

Method Number	BTM-1154
Validation Report Number	FRO-R912
Bioanalysis Report Number	GSI-R3190
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1150
Sample	K_2EDTA Plasma
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
QC Concentrations	30, 1900, and 3800 ng/mL
Standard Curve Concentrations	10, 20, 100, 1000, 2000, 3000, 4000, and 5000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	10 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	5000 ng/mL
Analyte	Moxifloxacin
Internal Standard	Moxifloxacin-d4
QC Intra-assay Accuracy Range (%Nominal)	Day 1: 97.3-99.0; Day 2: 94.9-97.2; Day 3: 94.8-96.3
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	Day 1: 0.2-4.9; Day 2: 0.3-3.3; Day 3: 0.6-4.7
QC Inter-assay Accuracy Range (%Nominal)	95.7-97.0
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	0.7-4.5
Mean Moxifloxacin Recovery (%)	80.7
Mean Internal Standard Recovery (%)	83.2
Dilution Integrity	10-fold dilution: 10,000 ng/mL
Selectivity/Specificity	No interfering peaks were detected at the retention times of moxifloxacin and IS in blank human plasma
Stability at Room Temperature in Plasma	16 hours
Processed Sample Stability at Room Temperature	71 hours
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -20°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	61 days at -70ºC
Stock Stability	56 days

表 2.7.1.4.4 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1015

Method Number	BTM-1015	
Validation Report Number	FRO-R2267	
Bioanalysis Report Number	GSI-R3400	
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1151	
Sample	K_2EDTA Plasma	
Sample Preparation Method	Protein precipitation with methanol	
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS	
QC Concentrations	0.1, 0.3, 18, and 78 ng/mL	
Standard Curve Concentrations	0.1, 0.2, 0.4, 1, 20, 40, 80, and 100 ng/mL	
Lower Limit of Quantitation	0.1 ng/mL for both midazolam and 1'-hydroxymidazolam	
Upper Limit of Quantitation	100 ng/mL for both midazolam and 1'-hydroxymidazolam	
Analyte	Midazolam	1'-Hydroxymidazolam
Internal Standard	Midazolam-d_4	α-Hydroxymidazolam-d_4
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	–3.7 to 0.3	–3.1 to –0.3
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	1.4 to 3.8	1.0 to 4.0
Mean Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam Recovery (%)	97.9	95.3

Method Number	BTM-1015
Selectivity/Specificity	No interfering peaks were detected at the retention times of midazolam, 1'-hydroxymidazolam or their respective IS in blank human plasma. There was no interference from the analytes with the internal standards.
Mean Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [1]
Suppression/Matrix Effect (%)	Midazolam Matrix factor = 1.12 ± 0.09 at 0.3 ng/mL with %CV = 8.0% Matrix factor = 1.12 ± 0.11 at 78 ng/mL with %CV = 9.8% IS-normalized matrix factor = 0.98 ± 0.03 at 0.3 ng/mL with %CV = 3.1% IS-normalized matrix factor = 0.94 ± 0.04 at 78 ng/mL with %CV = 4.3% 1'-Hydroxymidazolam Matrix factor = 0.97 ± 0.09 at 0.3 ng/mL with %CV = 9.3% Matrix factor = 1.00 ± 0.10 at 78 ng/mL with %CV = 10.0% IS-normalized matrix factor = 0.99 ± 0.06 at 0.3 ng/mL with %CV = 6.1% IS-normalized matrix factor = 0.97 ± 0.02at 78 ng/mL with %CV = 2.1%
Carryover	The observed carryover for each of the analytes was ≤ 20% of the peak area of LLOQ. The carryover of the respective IS observed in the double blank was ≤ 5% of the mean peak area of accepted calibration standards and QC samples.
Interconversion	There was no interconversion during the extraction period.
Reinjection Reproducibility	At least 94.5 hours at room temperature
Hemolysis	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria.
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	At least 85 days at -20°C for both midazolam and 1'-hydroxymidazolam [2] At least 63 days at -70°C for both midazolam and 1'-hydroxymidazolam [3]
Whole Blood Stability	120 minutes at room temperature for both midazolam and 1'-hydroxymidazolam
Stock Solution Stability in 0.01N HCl in 50:50 Methanol:Water [2]	At least 65 days at 4ºC
Spike Solution Stability in 0.01N HCl in 50:50 Methanol:Water [2]	At least 65 days at 4ºC

[1] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope labeled IS will not be required.

[2] Data presented in addendum 1 to the validation, FRO-R2267A1.

[3] Data presented in addendum 2 to the validation, FRO-R2267A2.

表 2.7.1.4.5 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1363

Method Number	BTM-1363
Validation Report Number	FRO-R1454
Bioanalysis Report Number	GSI-R3400
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1151
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	Protein precipitation with methanol
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
QC Concentrations	75, 750, and 7500 ng/mL
Standard Curve Concentrations	25, 50, 250, 500, 1000, 5000, 8000, and 10,000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	25 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	10,000 ng/mL
Analyte	Ritonavir
Internal Standard	Ritonavir-d_6
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	–6.4 to –3.8
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	2.3 to 6.2
Mean Ritonavir Recovery (%)	99.9%
Mean Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [1]
Dilution Integrity	10-fold: 30,000 ng/mL
Selectivity/Specificity	No interfering peaks were detected at the retention times of ritonavir and the IS in blank human plasma
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 1.02 ± 0.06 at 75 ng/mL with %CV = 5.9% for ritonavir
Hemolysis	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria
Freeze-Thaw Stability in Plasma [2]	4 cycles at -20°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	83 days at -20°C [3] 62 days at -70°C [4]
Stock Solution Stability in Methanol/Water, 70:30 v/v	84 days at -20°C [3] 21 hours at room temperature under white light

[1] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope labeled IS will not be required.

[2] Data presented in addendum 2 to the validation report, FRO-R1454A2.

[3] Data presented in addendum 1 to the validation report, FRO-R1454A1.

[4] Data presented in addendum 3 to the validation report, FRO-R1454A3.

表 2.7.1.4.6 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1782

Method Number	BTM-1782
Validation Report Number	FRO-R3462R1
Bioanalysis Report Number	GSI-R3400
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1151
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	LLE
Separation/Detection Method	LC-MS/MS
QC Concentrations	0.300, 15.0, and 75.0 ng/mL
Standard Curve Concentrations	0.100, 0.200, 1.00, 5.00, 10.0, 50.0, 80.0, and 100 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	0.100 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	100 ng/mL
Analyte	Rosuvastatin
Internal Standard	Rosuvastatin-d_6
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-5.6 to -4.7
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	4.0 to 4.5

Method Number	BTM-1782
Mean Rosuvastatin Recovery (%)	94.7
Mean Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [1]
Dilution Integrity	50-fold dilution: 3750 ng/mL
Selectivity/Specificity	The selectivity evaluation met the acceptance criteria: no significant baseline interference (≥ 20% of the lower limit of quantitation, LLOQ for the analyte or ≥ 5% of the IS peak area of the accepted calibration standards and QC samples for the IS) was detected at the retention times of the analyte or the IS in any of the human plasma lots
Suppression/Matrix Effect (%)	IS-normalized Matrix factor = 1.10 ± 0.04 at 0.300 ng/mL with %CV = 3.6% IS-normalized Matrix factor = 1.04 ± 0.02 at 75.0 ng/mL with %CV = 1.9%
Carryover	No carryover was observed in any of the core batch runs
Interference from Analyte to IS	There was no interference detected from the analyte to the internal standard
Hemolysis	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	At least 65 days at -70°C
Whole Blood Stability	120 minutes at room temperature or in an ice-water bath (0-4°C)
Stock Solution Stability in DMSO/Methanol, 50:50 v/v	69 days at -20°C 16.5 hours at room temperature under white light

[1] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope labeled IS will not be required.

表 2.7.1.4.7 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1802

Method Number	BTM-1802
Validation Report Number	FRO-R3463
Bioanalysis Report Number	GSI-R3400
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1151
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	Protein precipitation with methanol
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
QC Concentrations	300, 3000, and 7500 ng/mL
Standard Curve Concentrations	100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 8000, and 10,000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	100 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	10,000 ng/mL
Analyte	Rifampin
Internal Standard	Rifapentine
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-11.3 to -9.3
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	2.9 to 3.6
Mean Rifampin Recovery (%)	94.8
Mean Internal Standard Recovery (%)	93.6
Dilution Integrity	10-fold dilution: 150,000 ng/mL
Selectivity/Specificity	No interfering peaks were detected at the retention times of rifampin and the IS in blank human plasma

Method Number	BTM-1802
Suppression/Matrix Effect (%)	IS-normalized Matrix factor = 1.02 ± 0.03at 300 ng/mL with %CV = 2.9% IS-normalized Matrix factor = 0.98 ± 0.02 at 3000 ng/mL with %CV = 2.0%
Carryover	No carryover was observed in any of the core batch runs
Reinjection Reproducibility	At least 84.5 hours at room temperature
Interference from Analyte to IS	There was no interference detected from the analyte to the internal standard
Hemolysis	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria
Stability at 4°C (Ice Bath)	At least 6 hours
Processed Sample Stability	At least 108 hours at room temperature
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma	At least 61 days at -70°C
Whole Blood Stability	120 minutes at room temperature or in an ice-water bath (0-4°C)
Stock Solution Stability in Methanol	41 days at -20°C 17 hours at room temperature under white light

表 2.7.1.4.8 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1687

Method Number	BTM-1687		
Validation Report Number	GSI-R2656		
Bioanalysis Report Number	GSI-R3688		
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1152		
Sample	Urine		
Sample Preparation Method	Direct dilution		
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS		
QC Concentrations	150, 1500, and 7500 ng/mL		
Standard Curve Concentrations	50, 100, 250, 1000, 2500, 5000, 8000, and 10,000 ng/mL		
Lower Limit of Quantitation	50 ng/mL		
Upper Limit of Quantitation	10,000 ng/mL		
Analyte	MMB	M21	M19
Internal Standard	GS-644517 (GS-0387-d_8)	GS-649121 (GS-644603-d_6)	GS-646382 (GS-642112-d_8)
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	-12.0 to -4.4	-12.7 to -6.7	-9.3 to -1.5
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	1.7 to 3.8	0.7 to 5.2	1.4 to 5.1
QC Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-8.7 to -6.5	-11.3 to -8.7	-6.7 to -3.9
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	2.9 to 3.5	2.8 to 4.1	3.0 to 4.5
Mean Recovery (%)	101.4	100.0	99.8
Mean Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [1]		
Dilution Integrity	10-fold dilution: 75,000 ng/mL (MMB, M21, M19)		
Selectivity/Specificity	≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS		

Method Number	BTM-1687
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 1.01 ± 0.04 at 150 ng/mL with %CV = 4.0% for MMB Matrix factor = 1.01 ± 0.03 at 7500 ng/mL with %CV = 3.0% for MMB Matrix factor = 1.09 ± 0.02 at 150 ng/mL with %CV = 1.8% for M21 Matrix factor = 1.03 ± 0.01 at 7500 ng/mL with %CV = 1.0% for M21 Matrix factor = 1.10 ± 0.10 at 150 ng/mL with %CV = 9.1% for M19 Matrix factor = 1.01 ± 0.03 at 7500 ng/mL with %CV = 3.0% for M19
Carryover	The peak area of the injection carryover samples was 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run.
Interconversion	There was no interconversion between any of the analytes
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	169.5 hours at room temperature for processed sample stability 86.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility
Stability at Room Temperature in Urine	17 hours
Freeze-Thaw Stability in Urine	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Urine	99 days at -20ºC and -70ºC
Master Stock Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [2]	193 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light
Spike Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [2]	193 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light

[1] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope-labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope-labeled IS will not be required.

[2] The solution stability results were presented in the validation report, GSI-R2655R1.

表 2.7.1.4.9 分析法バリデーションデータの要約 - Method CTS-CHROM-SOP-313

Method Number	CTS-CHROM-SOP-313
Validation Report Number	MT-SP-VAL-RPT-1443
Bioanalysis Report Number	BR1172AR2
Clinical Studies Supported	YM387-II-02 [1]; YM387-1-02
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	Protein precipitation with acetonitrile
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
Standard Curve Range	0.50–1000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	0.50 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	1000 ng/mL
Analyte	MMB
Internal Standard	EPL-AP2
LLOQ Accuracy (%Nominal)	112.0
LLOQ Precision (%CV)	19.6
QC Intra-assay Accuracy Range (%Nominal)	99.6-109.7 (System G) 98.0-109.9% (System K) 95.3-103.2 (System R)

Method Number	CTS-CHROM-SOP-313	
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	1.0-3.3 (System G) 1.1-3.4% (System K) 0.5-2.8% (System R)	
QC Inter-assay Accuracy Range (%Nominal)	99.4-109.5 (System G) 99.3-111.5% (System K) 98.0-107.2% (System R)	
QC Inter-assay Precision Range (%CV)	3.6-4.6 (System G) 2.6-4.7% (System K) 2.3-5.3% (System R)	
MMB Recovery (%) (Mean Recovery, %)	77.2–92.8 (87.3)	
Internal Standard Recovery (%) (Mean Recovery, %)	85.3–92.9 (89.7)	
Dilution Integrity (% Accuracy)	5-fold dilution: 104.2 10-fold dilution: 100.1	
Selectivity/Specificity	Analyte: No signal > 20% of LLOQ in 10/10 blanks IS: No signal detected in 10/10 blanks 10/10 spiked matrices: Accurate quantitation of 28 of 32 determinations	
Suppression/Matrix Effect (Mean Matrix Factor [%CV]) [2]	MMB Matrix Factor: 1.199 (9.3%) IS Matrix Factor: 0.988 (7.4%)	
Carryover	Carryover not acceptable on System G: System G not used for any sample analysis Carryover repeated on Systems K and R and gave acceptable carryover (0.00%)	
Extraction Robustness	No critical parameters identified	
Hemolysis (% Accuracy)	108.2% accuracy in controls containing 10% hemolyzed plasma	
Stability at Room Temperature (% Accuracy)	48 hours (101.3-111.1% accuracy)	
Stability at 4°C (% Accuracy)	48 hours (95.3-105.0% accuracy)	
Stability at -20°C (% Accuracy)	11 days (95.1-98.0% accuracy)	
Stability at -80°C (% Accuracy)	6 days (100.5-100.7% accuracy)	
Freeze-Thaw Stability (% Accuracy)	3 cycles (98.0-102.6% accuracy)	
Whole Blood Stability (% Accuracy)	2 hours at ambient temp (98.0% accuracy) 2 hours at 4°C (97.4% accuracy)	
Processed Sample Stability (% Accuracy)	48 hours at 10°C (102.6-105.3% accuracy System G) 98 hours at 10°C (87.1 to 90.0% accuracy System K)	
Processed Batch Stability/Reinjection Reproducibility (% Accuracy)	119 hours at 10°C (98.6-113.0% accuracy System G) 63 hours at 10°C (103.3-113.8% accuracy System K)	
Stock Stability (% Difference to Time 0)	MMB: 31 days at 4°C (3.5% difference) EPL-A2: 33 days at 4°C (7.2% difference)	
Working Standard Stability (% Difference to Time 0)	MMB: 20 days at 4°C (0.0% difference) EPL-A2: 20 days at 4°C (1.2% difference)	
Bench-Top Stability (% Difference to Time 0)	MMB	Stock: 28 hours (2.2-2.9% difference)
		WS: 28 hours (-8.3-0% difference)
	EPL-A2	Stock: 28 hours (1.1-7.3 %difference)
		WS: 28 hours (-12.4-7.6% difference)

[1] Method and validation support BR1172AR2.
[2] A matrix factor less than 1 indicates ion suppression and a matrix factor greater than 1 indicates ion enhancement.

表 2.7.1.4.10 分析法バリデーションデータの要約 - Method 1668-008-B-07

Method Number	1668-008-B-07
Validation Report Number	1668-008
Bioanalysis Report Number	1668-007
Clinical Studies Supported	CCL09101
Sample	K_2EDTA Plasma
Sample Preparation Method	Precipitation with acetonitrile
Separation/Detection Method	HPLC-MS/MS
QC Concentrations	LLOQ 0.5 ng/mL Low 1.50 ng/mL Mid 200 ng/mL High 800 ng/mL
Standard Curve Concentration Range	0.5 to 1000 ng/mL
Analyte	MMB
Internal Standard	EPL-AP2
Calibration Standards (%RE)	-2.0 to 3.0
QC Mid Intra-assay Accuracy Range (%RE)	-5.0 to 1.5
QC High Intra-assay Accuracy Range (%RE)	-2.6 to 1.8
QC Mid Intra-assay Precision Range (%CV)	1.1 to 2.8
QC High Intra-assay Precision Range (%CV)	0.9 to 1.7
QC Mid Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-3.5
QC High Inter-assay Accuracy Range (%RE)	-0.8
QC Mid Inter-assay Precision Range (%CV)	2.1
QC High Inter-assay Precision Range (%CV)	2.1
Mean Low MMB Recovery (%)	93.3 % average recovery 102% for internal standard
Mean Mid MMB Recovery (%)	99.5 % for average recovery 95.5% for internal standard
Mean High MMB Recovery (%)	100 % for average recovery 96.1% for internal standard
Linearity	Met acceptance criteria R^2 0.9855 to 0.9995
Dilution Integrity	Demonstrated that samples diluted 100-fold with control plasma to achieve a concentration within the calibration range had %RE of -1.3% and RSD of 1.7%. Acceptable accuracy and precision demonstrated (RE ± 15% and RSD ≤ 15%)
Selectivity/Specificity	No interfering peak response for the analyte > 20% of the LLOQ and no interfering peak response for the internal standard > 5% of the LLOQ. All samples met the acceptance criterion and were reported. Selectivity for analyte and internal standard was demonstrated in six different lots of control human plasma
Suppression/Matrix Effect (%)	Analyte: Matrix factor 0.730 with RSD 2.49% IS: Matrix factor 0.981 with RSD 3.92% The RSD of the matrix factor for each lot of blank plasma was ≤ 15%

Method Number	1668-008-B-07
Carryover	All reported carryover acceptable for each calibration curve and validation batch run. The mean peak area count for the analyte in the carryover samples (double blanks) was ≤ 20% of the peak area count of the nearest acceptable LLOQ standard, and the main peak area count for the internal standard in the carryover samples (double blanks) was ≤ 5% pf the peak area counts of the nearest acceptable LLOQ standard
Stability at Room Temperature in Plasma	7 hours, RE 1.3% to 4.6% RSD 2.9 to 7.7%
Freeze-Thaw Stability in Plasma	3 cycles %RE 2.0 to 4.0% and RSD 1.5% to 4.0%
Long-Term Storage Stability in Plasma -15 to -20°C	90 days %RE -0.7% to 0.3% %RD 2.0 to 10.7%
Long-Term Storage Stability in Plasma -70 to -90°C	119 days (QC low) %RE -12.0 to -3.1% %RSD 2.2% to 6.7%
Autosampler Stability, 5°C	87 hours %RE -2.5% to 11.4% %RSD 2.8% to 7.2%

表 2.7.1.4.11 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1735-R0

Method Number	BTM-1735-R0		
Validation Report Number	GSI-R2990		
Bioanalysis Report Number	GSI-R2945		
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1149		
Sample	K_2EDTA Plasma		
Sample Preparation Method	SPE		
Separation/Detection Method	LC-MS/MS		
QC Concentrations	0.500, 1.50, 15.0, 150, 750, and 15,000 ng/mL		
Standard Curve Concentration Range	0.500 to 1000 ng/mL		
Lower Limit of Quantitation	0.500 ng/mL		
Upper Limit of Quantitation	1000 ng/mL		
Analyte	GS-0387 (MMB)	GS-644603 (M21)	GS-642112 (M19)
Internal Standard	GS-644517 (GS-0387-d_8)	GS-649121 (GS-644603-d_6)	GS-646382 (GS-642112-d_8)
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	(-10.7) [1] -9.3 to -6.7	-11.3 to 0.5	-10.7 to -4.3
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	3.1 to 13.4 (15.6) [1]	2.9 to 10.5	2.2 to 13.6
LLOQ QC Intra-assay Accuracy (%RE)	17.6	10.6	6.0
LLOQ Intra-assay Precision (%CV)	16.5	19.5	14.4
Average Drug Recovery (%)	98.8	101.8	95.3
Average Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [2]		
Linearity	$R^2 \geq 0.98$		
Dilution Integrity	15,000 ng/mL diluted 20-fold		
Selectivity/Specificity	≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS		

Method Number	BTM-1735-R0
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 0.98 ± 0.09 at 1.50 ng/mL with %CV = 9.2% for GS-0387 Matrix factor = 1.14 ± 0.04 at 750 ng/mL with %CV = 3.5%for GS-0387 Matrix factor = 1.09 ± 0.09 at 1.50 ng/mL with %CV = 8.3% for GS-644603 Matrix factor = 1.10 ± 0.04 at 750 ng/mL with %CV = 3.6% for GS-644603 Matrix factor = 1.04 ± 0.08 at 1.50 ng/mL with %CV = 7.7% for GS-642112 Matrix factor = 1.12 ± 0.04 at 750 ng/mL with %CV = 3.6% for GS-642112
Carryover	The peak area of the second injection carryover samples were 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run
Interconversion [3]	There was no interconversion between any of the analytes
Reinjection Reproducibility in Processed Samples [3]	67 hours at room temperature for processed sample stability 449.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility
Hemolysis effect [3]	The hemolysis evaluation met the acceptance criteria
Stability at Room Temperature in Plasma [3]	21 hours at room temperature
Freeze-Thaw Stability in Plasma [3]	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C
Long-Term Storage Stability in Plasma [3]	39 days at -20°C and -70°C
Whole Blood Stability [3]	120 minutes in an ice-water bath for GS-0387, GS-644603, and GS-642112 120 minutes at room temperature for GS-0387 and GS-642112 30 minutes at room temperature for GS-644603
Master Stock Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [3]	40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light
Spike Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [3]	40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light
Interference to IS [3]	There was no interference detected from GS-0387, GS-644603, and GS-642112 on their respective IS

[1] The results within the parentheses were calculated including an outlier per SOP BIO-206.

[2] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope labeled IS will not be required.

[3] These validation parameters were previously established and reported in the validation report, GSI-R2655.

表 2.7.1.4.12 分析法バリデーションデータの要約 - Method BTM-1736-R0

Method Number	BTM-1736-R0
Validation Report Number	GSI-R2991
Bioanalysis Report Number	GSI-R2945
Clinical Studies Supported	GS-US-352-1149
Sample	Urine
Sample Preparation Method	Direct dilution
Separation/Detection Method	LC-MS/MS
QC Concentrations	50.0, 150, 1500, and 7500 ng/mL
Standard Curve Concentrations	50.0, 100, 250, 1000, 2500, 5000, 8000, and 10,000 ng/mL

Method Number	BTM-1736-R0		
Lower Limit of Quantitation	50.0 ng/mL		
Upper Limit of Quantitation	10,000 ng/mL		
Analyte	GS-0387 (MMB)	GS-644603 (M21)	GS-642112 (M19)
Internal Standard	GS-644517 ($GS\text{-}0387\text{-}d_8$)	GS-649121 ($GS\text{-}644603\text{-}d_6$)	GS-646382 ($GS\text{-}642112\text{-}d_8$)
QC Intra-assay Accuracy Range (%RE)	1.6 to 9.3	-2.0 to 8.0	-2.7 to 12.0
QC Intra-assay Precision Range (%CV)	2.7 to 6.5	4.7 to 7.3	1.6 to 5.5
LLOQ QC Intra-assay Accuracy (%RE)	10.2	16.8	-4.4
LLOQ Intra-assay Precision (%CV)	12.1	11.4	10.0
Average Drug Recovery (%)	97.1	95.4	102.7
Average Internal Standard Recovery (%)	Not applicable [1]		
Linearity	$R^2 \geq 0.98$		
Dilution Integrity	75,000 ng/mL diluted 10-fold		
Selectivity/Specificity	≤ 20.0% LLOQ for analyte; ≤ 5.0% for IS		
Suppression/Matrix Effect (%)	Matrix factor = 1.00 ± 0.11 at 150 ng/mL with %CV = 11.0% for GS-0387 Matrix factor = 0.99 ± 0.04 at 7500 ng/mL with %CV = 4.0%for GS-0387 Matrix factor = 1.17 ± 0.13 at 150 ng/mL with %CV = 11.1% for GS-644603 Matrix factor = 1.01 ± 0.04 at 7500 ng/mL with %CV = 4.0% for GS-644603 Matrix factor = 0.99 ± 0.08 at 150 ng/mL with %CV = 8.1% for GS-642112 Matrix factor = 0.96 ± 0.04 at 7500 ng/mL with %CV = 4.2% for GS-642112		
Carryover	The peak area of the injection carryover samples was 0.0% of the mean peak area of the LLOQ in each applicable batch run		
Interconversion [2]	There was no interconversion between any of the analytes		
Reinjection Reproducibility in Processed Samples [2]	169.5 hours at room temperature for processed sample stability 86.5 hours at room temperature for reinjection reproducibility		
Stability at Room Temperature in Urine [2]	17 hours at room temperature		
Freeze-Thaw Stability in Urine [2]	3 cycles at approximately -20°C 3 cycles at approximately -70°C		
Long-Term Storage Stability in Urine [2]	99 days at -20°C and -70°C		
Master Stock Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [3]	40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light		
Spike Solution Stability in Dimethyl Sulfoxide/Methanol, 50:50 v/v [3]	40 days at 4°C 17 hours at room temperature under white light		
Interference to IS [3]	There was no interference detected from GS-0387, GS-644603, and GS-642112 on their respective IS		

[1] Per BIO-201 guidelines, if a stable isotope labeled IS was used, the recovery established for the unlabeled analyte will suffice and the recovery for the stable isotope labeled IS will not be required.

[2] These validation parameters were previously established and reported in the validation report, GSI-R2656.

[3] The solution stability results were presented in the validation report, GSI-R2655.

表 2.7.1.4.13 モメロチニブ測定 3 施設で実施した、プールした incurred samples を用いたクロスバリデーション結果

Sample Name	[redacted] Results (ng/mL)	[redacted] Results (ng/mL)	% Difference [redacted] to [redacted]	[redacted] Results (ng/mL)	% Difference [redacted] to [redacted]
Sample 1	110.782	125.62	12.6	114	2.9
Sample 2	269.174	309.92	14.1	292	8.1
Sample 3	304.205	323.21	6.1	317	4.1
Sample 4	431.098	461.83	6.9	441	2.3
Sample 5	264.414	328.35	21.6	308	15.2
Sample 6	332.902	325.20	-2.3	308	-7.8
Sample 7	162.475	163.23	0.5	156	-4.1
Sample 8	267.697	253.09	-5.6	239	-11.3
Sample 9	287.939	315.23	9.0	297	3.1
Sample 10	113.919	112.14	-1.6	116	1.8
Sample 11	129.067	144.12	11.0	122	-5.6
Sample 12	266.712	296.84	10.7	300	11.7
Sample 13	498.000	540.49	8.2	505	1.4
Sample 14	465.093	517.26	10.6	498	6.8
Sample 15	269.520	278.91	3.4	279	3.5
Sample 16	97.467	92.77	-4.9	86.8	-11.6
Sample 17	151.360	151.62	0.2	142	-6.4
Sample 18	237.621	247.06	3.9	223	-6.3
Sample 19	123.555	123.12	-0.4	113	-8.9
Sample 20	168.399	169.52	0.7	161	-4.5
Sample 21	111.113	108.73	-2.2	104	-6.6
Sample 22	302.124	303.02	0.3	274	-9.8
Sample 23	126.535	123.47	-2.5	118	-7.0
Sample 24	27.424	27.84	1.5	25.1	-8.8
Source: GSI-R2544 Report for the QC and Pooled Incurred Sample Cross Validation of GS-0387 in Human Plasma (K_2EDTA). [redacted] data from Report 814-1464.					

表 2.7.1.4.14 モメロチニブの Incurred Sample Analysis: Method BTM-1636 と BTM-1686 との比較

Sample No.	Pooled Sample ID	BTM-1636 Result (ng/mL)	BTM-1686 Result (ng/mL)	Mean Value (ng/mL)	% Difference
1	GS-US-352-0102 pooled plasma 1	393	372	383	-5.5
2	GS-US-352-0102 pooled plasma 2	401	416	409	3.7
3	GS-US-352-0102 pooled plasma 3	318	340	329	6.7
4	GS-US-352-0102 pooled plasma 4	289	285	287	-1.4
5	GS-US-352-0102 pooled plasma 5	315	314	315	-0.3
6	GS-US-352-0102 pooled plasma 6	527	608	568	14.3

Sample No.	Pooled Sample ID	BTM-1636 Result (ng/mL)	BTM-1686 Result (ng/mL)	Mean Value (ng/mL)	% Difference
7	GS-US-352-0102 pooled plasma 7	299	277	288	-7.6
8	GS-US-352-0102 pooled plasma 8	166	156	161	-6.2
9	GS-US-352-0102 pooled plasma 9	121	121	121	0.0
10	GS-US-352-0102 pooled plasma 10	173	165	169	-4.7
11	GS-US-352-0108 pooled plasma 1	137	140	139	2.2
12	GS-US-352-0108 pooled plasma 2	341	348	345	2.0
13	GS-US-352-0108 pooled plasma 3	193	194	194	0.5
14	GS-US-352-0108 pooled plasma 4	154	158	156	2.6
15	GS-US-352-0108 pooled plasma 5	89.5	86.2	87.9	-3.8
16	GS-US-352-0108 pooled plasma 6	272	287	280	5.4
17	GS-US-352-0108 pooled plasma 7	142	153	148	7.4
18	GS-US-352-0108 pooled plasma 8	394	390	392	-1.0
19	GS-US-352-0108 pooled plasma 9	380	425	403	11.2
20	GS-US-352-0108 pooled plasma 10	218	200	209	-8.6

Source: GSI-R2957 Report for Pooled Incurred Sample Cross Validation of GS-0387 in Human Plasma (K_2EDTA): Comparison of Methods BTM-1636 and BTM-1686.

表 2.7.1.4.15 Summary of Biopharmaceutic Studies

Protocol Number	Study Objectives	Study Design	Study Population	Number of Subjects: M/F Mean Age (Range)	Treatment Details (Drug/ Dose/ Form/ Route/ Frequency/ Condition)	Mean Parameters (CV%)			Median (Range)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	AUC_{last} (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
YM387-I-02	Evaluate the relative bioavailability and bioequivalence of the PK of single oral doses of MMB tablets to MMB capsules Evaluate the effect of a high-fat meal on the PK of single oral doses of MMB tablets	Phase 1, randomized, open-label, 4-way crossover study	Healthy adult volunteers	32: 17/15 40.9 y (19-54)	Treatment A: MMB/ 150 mg/ capsule/ oral/ single dose/ fasted	468.1 (41.2)	3555 (41.9)	3404 (42.0)	2.0 (1.0-6.0)	7.4 (2.9-20.5)
					Treatment B: MMB/ 150 mg/ tablet/oral/ single dose/ fasted	465.5 (43.3)	3381 (41.2)	3219 (42.3)	1.5 (0.5-4.0)	7.6 (3.6-36.3)
					Treatment C: MMB/ 300 mg (2 × 150 mg)/ tablet/oral/ single dose/ fasted	587.1 (49.5)	5398 (45.4)	4851 (48.5)	1.5 (1.0-4.0)	9.2 (4.2-53.3)
					Treatment D: MMB/ 300 mg (2 × 150 mg)/ tablet/oral/ single dose/ fed [1]	655.9 (25.5)	7533 (51.6)	7095 (45.6)	4.0 (1.0-12.0)	7.4 (3.5-13.3)

Protocol Number	Study Objectives	Study Design	Study Population	Number of Subjects: M/F Mean Age (Range)	Treatment Details (Drug/ Dose/ Form/ Route/ Frequency/ Condition)	Mean Parameters (CV%)			Median (Range)	
						C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng•hr/mL)	AUC_{last} (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
GS-US-352-0102	Assess the relative bioavailability of MMB tablet compared to MMB capsule; explore the food effect of MMB tablet; and evaluate MMB interaction with omeprazole	Phase 1 study Part A (Cohort 1), Relative Bioavailability: (Period 1): Randomized, fixed-sequence, open-label, crossover evaluation (Period 2): Randomized, 2-sequence, balanced, open-label, crossover evaluation [2] Part B (Cohorts 2 and 3), Adaptive cohorts: Single-dose PK at reduced/supratherapeutic dose: Fixed-sequence crossover evaluation [3] Part C (Cohort 4), Effect of Food: Fixed-sequence, open-label, crossover evaluation Part D (Cohort 5), PPI Interaction: Fixed-sequence, open-label, crossover evaluation [3]	Healthy volunteers	Part A (Cohort 1): 50: 32/18 34 y (20-45)	MMB/ 100 mg (2 × 50 mg)/ tablet/ oral/ single dose/ fasted	166.5 (44.0)	1359.7 (36.6)	1262.4 (37.8)	2.0 (1.5-4.0)	5.4 (4.4-12.8)
					MMB/ 150 mg (1 × 150 mg)/ tablet/ oral/ single dose/ fasted	354.8 (42.5)	3011.3 (50.9)	2740.2 (47.0)	2.0 (1.5-4.0)	6.4 (4.3-9.3)
					MMB/ 200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)/ tablet/ oral/ single dose/ fasted	323.7 (58.2)	2549.7 (66.1)	2324.5 (65.3)	2.0 (1.5-4.0)	5.9 (2.6-9.4)
					MMB/ 300 mg (2 × 150 mg)/ tablet/ oral/ single dose/ fasted	415.3 (44.1)	3318.0 (43.3)	2924.4 (44.4)	2.0 (1.0-4.0)	5.9 (4.3-9.5)
				Part C (Cohort 4): 12: 7/5 32 y (23-45)	MMB/ 200 mg/ tablet/ oral/ single dose/ fasted	393.3 (38.9)	3524.0 (58.4)	3448.2 (56.9)	2.5 (1.5-6.0)	6.8 (3.2-9.0)
					MMB/ 200 mg/ tablet/ oral/ single dose/ fed (light breakfast)	528.5 (32.1)	4072.5 (54.6)	3983.3 (52.8)	4.0 (4.0-5.0)	5.5 (4.3-10.6)
					MMB/ 200 mg/ tablet/ oral/ single dose/ fed (high-fat breakfast)	487.6 (28.9)	4307.4 (41.4)	4217.7 (40.1)	4.5 (2.0-5.0)	5.8 (3.0-9.8)

[1] FDA-recommended high-fat meal.
[2] Period 2 was not performed since the results from period 1 allowed identification of a target phase 3 dose (200 mg).
[3] Data from parts B and D are presented in Module 2.7.2.

2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ΔΔQTcF	時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正 QTcF
ABT	1-アミノベンゾトリアゾール
ACVR1（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）
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
AUCinf	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
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
AUCtau	投与間隔（tau）における血漿中濃度-時間曲線下面積
BAT	利用可能な最良の治療
BCRP	乳癌耐性蛋白質
BID	1 日 2 回
Cmax	最高血漿中濃度
CLm/F	代謝物の見かけのクリアランス
CLp/F	モメロチニブの見かけのクリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	チトクローム P450
DDI	薬物相互作用
ECG	心電図
eGFR	推定糸球体濾過率
E-R	曝露-反応
ET	本態性血小板血症
IL	インターロイキン
JAK	ヤヌスキナーゼ
JAK1/JAK2	ヤヌスキナーゼ 1/2
Ktr	トランジット速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
LS	最小二乗
M8	GS-698033、モメロチニブの代謝物
M19	GS-642112、モメロチニブの代謝物
M20	GS-645348、モメロチニブの代謝物
M21	GS-644603、モメロチニブの主要代謝物
MF	骨髄線維症
MMB	モメロチニブ
MOMENTUM	SRA-MMB-301 試験
NADPH	β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド

略号（略称）	内　容
OCT	有機カチオントランスポーター
PD	薬力学
P-gp	P-糖蛋白
PK	薬物動態
PMF	原発性骨髄線維症
PPI	プロトンポンプ阻害薬
PPK	母集団薬物動態解析
pSTAT3	リン酸化シグナル伝達性転写因子 3
PV	真性赤血球増加症
QD	1 日 1 回
QTc	補正 QT 時間
QTcF	Fridericia 方法を用いて補正した 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
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
t1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vz/F	終末相における見かけの分布容積

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

本項では、モメロチニブの非臨床試験の概要を 2.7.2.2.1 に、臨床試験の概要を 2.7.2.2.3 及び 2.7.2.2.4 に、母集団薬物動態（PPK）／薬力学（PD）解析の概要を 2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.2.3 に示す。

2.7.2.1.1. ヒト生体試料を用いた非臨床試験

モメロチニブの非臨床試験におけるヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果を 2.6.4 に示す。ヒト生体試料に関連するデータについては 2.7.2.1.1 に要約を示す。

2.7.2.1.2. 臨床薬理プログラムの要約

2.7.2.1.2.1. 臨床薬理評価に用いた試験

モメロチニブの薬物動態（PK）、PD 及び PK/PD の評価に用いた臨床薬理試験は 14 試験であり、これらの試験の詳細な要約を表 2.7.2.5.1 に示す。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 試験において、モメロチニブの PK 及び PD を評価した。また、ヒトにおける主要代謝物である GS-644603（M21）は、モメロチニブより薬理活性は低いものの、モメロチニブの薬効に寄与する可能性がある（2.7.2.2.2）ため、M21 の PK 及び PD も評価した。

モメロチニブ及び M21 の PK 又は PD に影響を及ぼす因子について、in vitro 及び in vivo 試験成績、臨床試験成績、並びに MF 患者を対象とした 5 つの臨床試験［SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験、GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験、GS-US-352-1214（SIMPLIFY-2）試験、CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験］データを用いた PPK 解析により検討した。

モメロチニブ及び M21 の曝露量と有効性及び安全性の相関について検討するため、曝露-反応（E-R）解析を実施した。モメロチニブ及び M21 の PPK 解析及び E-R 解析の結果を 2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.2.3 にそれぞれ示した。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の要約は本項に記載し、詳細は 2.6.4 に示す。

2.7.2.2.1.1. 吸収、分布、代謝

ヒト生体試料は、Caco-2 細胞単層膜に対するモメロチニブの透過性、血漿蛋白結合、肝ミクロソーム画分における蛋白結合、血液／血漿分配、及びモメロチニブのチトクローム

P450（CYP）酵素を用いた in vitro 代謝の評価に使用された。吸収、分布、代謝に関する in vitro 試験の詳細は 2.6.4 に示す。

<u>吸収</u>

- 膜透過性（in vitro 試験）

モメロチニブ（10 及び 30 μM）は Caco-2 細胞単層膜に対して高い透過性［頂端（A）から側底（B）］を示し、排出比はそれぞれ 2.1 及び 0.9 であった。30 μM で排出比が低かったことから、モメロチニブの膜透過性が濃度依存的であり、高濃度では排出トランスポーターが飽和することが示唆された。以上から、ヒトにおいて、モメロチニブの腸管吸収の可能性が高いことが示唆された（2.6.4）。

<u>分布</u>

- 血漿蛋白結合

マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿を用いて、モメロチニブ及びその代謝物である GS-698033（M8）、GS-642112（M19）及び M21 を平衡透析法により血漿蛋白結合を評価した。モメロチニブ、M8、M19 及び M21 は、すべての動物種の血漿中で中等度から高度の蛋白結合率を示した。モメロチニブはラットで 97.5%、ヒト血漿では 80.8%で蛋白と結合した（2.6.4）。

- ヒト肝ミクロソーム画分における蛋白結合

ヒト肝ミクロソーム画分におけるモメロチニブ、M8、M19 及び M21 の蛋白結合率を平衡透析法により評価した。ヒト肝ミクロソーム画分中のモメロチニブの非結合型分率は 92.7%であった。また、M8、M19 及び M21 の非結合型分率は、ヒト肝ミクロソーム画分で 81.5～100%であった（2.6.4）。

- 血液中濃度／血漿中濃度比

ヒト全血を用いて、モメロチニブの血液中濃度／血漿中濃度比を in vitro で測定した。In vitro において、モメロチニブの血液中濃度／血漿中濃度比は約 1 であり、赤血球分画と血漿分画中に同程度分布する可能性が示唆された（2.6.4）。

<u>代謝</u>

モメロチニブの代謝安定性をヒト全血で評価した。モメロチニブの代謝への肝細胞の寄与を評価するため、非臨床動物種及びヒト由来の肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて、濃度依存的な代謝安定性を評価した。またモメロチニブの代謝を担うヒト CYP アイソフォームを同定するため、ヒト組換え体 CYP を用いた in vitro 代謝試験を行った（2.6.4）。

- 全血における代謝安定性

ヒト全血を用いた in vitro 試験では、モメロチニブ（500 ng/mL）の安定性を評価した。ヒト全血中で、モメロチニブ濃度の低下は認められなかったことから、モメロチニブは in vitro で使用したマトリックス中で安定であることが示唆された（2.6.4）。

- 肝ミクロソーム及び凍結保存肝細胞における in vitro 代謝速度

モメロチニブは、還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）補因子の存在下の肝ミクロソーム及び様々な動物種の肝細胞において、低～中等度の代謝速度を示した。これらの in vitro 試験から得られた肝抽出比から、代謝の相対速度に明らかな種差はないことが示唆された。血漿及びミクロソーム結合を考慮しない予測ヒト肝抽出比は中等度であった（2.6.4）。

- In vitro におけるモメロチニブの CYP を介した代謝

モメロチニブのヒト肝代謝に対する酸化的代謝の相対的寄与を、ヒト肝細胞中のモメロチニブの安定性に対する非特異的 CYP 阻害剤 1 - アミノベンゾトリアゾール（ABT）の影響を測定することにより評価した。その結果、モメロチニブの分解速度は ABT と共にインキュベートした場合に、顕著に低下した。以上から、ヒト肝ミクロソームにおけるモメロチニブの NADPH 依存性代謝は主に CYP を介していることが示された（2.6.4）。

ヒト組換え体 CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6*1、2E1、3A4 及び 3A5 を用いて、モメロチニブの代謝を担うヒト CYP アイソフォームを同定した。代謝物は 2A6、3A4、2C9、2C19、2B6、及び 1A2 とのインキュベーションにより検出され、これらの分子種がモメロチニブの NADPH 依存性代謝に寄与すると考えられた（2.6.4）。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A4 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。その結果、CYP の寄与率は、3A（fm～0.36）＞2C8、2C19、2C9（fm～0.15-0.2）＞1A2（fm～0.1）であった。M21 は CYP による生体内変換とそれに続くアルデヒドオキシダーゼによる代謝を介してヒト肝細胞で生成された。M21 の生成に対する寄与率は CYP1A2 で高く（fm～0.2）、CYP2C9 で低かった（fm～0.1）。その他の酵素の M21 生成への寄与率は、モメロチニブの全代謝に対する寄与率の傾向と同程度であった（表 2.7.2.2.1）。

表 2.7.2.2.1 モメロチニブの代謝及び M21 の生成に対するヒト CYP の寄与率

	Normalized Fraction of Metabolism (%)	
Enzyme	**MMB Metabolism**	**M21 Formation**
CYP1A2	8.8	22.5
CYP2B6	0	0
CYP2C8	19.3	22.2
CYP2C9	16.7	8.4
CYP2C19	19.0	22.9
CYP2D6	0	0
CYP3A	36.2	24.1

Source: AD-352-2021
CYP, cytochrome P450; MMB, momelotinib.

2.7.2.2.2. In vivo におけるモメロチニブの代謝

モメロチニブの主な代謝経路は酸化と加水分解であった。非臨床動物種及びヒトにおける代謝物の同定により、3 種類の主要代謝物［アミド加水分解生成物（M19）、モルフォリノ開裂代謝物［GS-645348（M20）］及びモルフォリノラクタム代謝物（M21）］が同定された。M8 等、微量の代謝物も検出された。M21 はヒトにおける主要な循環血中代謝物であり、M19 はマウス、ラット及びイヌにおける主要な代謝物であった。M21 のヤヌスキナーゼ 1/2（JAK1/2）阻害による薬理活性指数は 34%、アクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）阻害の薬理活性指数は 40%と、モメロチニブと比較して薬理活性は強力ではなかった（2.6.2.2.1.5）。非臨床動物種におけるモメロチニブの代謝経路の詳細については、2.6.4 に示した。

ヒトにおけるモメロチニブの代謝経路は、マスバランス試験（GS-US-352-1149 試験）で検討し、2.7.2.2.3.1.3.に示した。

モメロチニブに対する血漿中の曝露量は、ヒトにおける代謝物（M8、M17、M19、M20、M21）について、定常状態で測定した。代謝物の相対量は、代謝物に対する生物種（ラット、イヌ、ヒト）の相対的な曝露量を示している。M19 の相対量はヒトよりもイヌ及びラットの血漿中で多く、M17 及び M20 の相対量はヒトよりもラットで多かった。M21 はヒトでラットより 2.1 倍多く、M8 はラット及びイヌでは検出されなかった。しかし、ラットにおける単回投与 PK 試験（AD-352-2025 試験）の血漿中には M8 が検出されたことから、M8 はヒトに特異的な代謝物ではないことが確認された。評価した 6 つの代謝物のうち、M8 及び M21 の曝露量はラットやイヌよりもヒトで有意に多かった。M8 はヒトではマイナーな循環代謝物であった（GS-US-352-1149 試験）。

2.7.2.2.2.1. In vitro における薬物相互作用試験

ヒト生体試料を用いて、モメロチニブ及び M21 の CYP 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害及び誘導作用、並びにトランスポーターの基質となる可能性とトランスポーター阻害作用を検討した。その結果、モメロチニブ及び M21 が、臨床で使用される血漿中濃度において、CYP 及び腎・肝トランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された。

これらの in vitro 試験のデータを静的 DDI 評価に用いた（VV-NC-000209）。リスク評価（R 値）から、モメロチニブが小腸の CYP3A4（R = 128.68）、小腸の UGT1A1（R = 1.25）、及び小腸の乳癌耐性蛋白質（BCRP）（R = 665.58）を有意に阻害する可能性が示唆された。M21 の CYP 及び UGT、又は多剤・毒性化合物排出蛋白質 1 に対するリスクは示されなかった。

モメロチニブによる腸管での CYP3A4 阻害は、FDA の DDI ガイダンスで規定されたカットオフ値を超えていたが、CYP3A の基質であるミダゾラムを用いた臨床試験では DDI は認められなかった（2.7.2.2.3.4.2.2）。同様に、UGT1A1 の典型的な基質である非抱合型ビリルビンが、2 倍以上増加しないことが E-R 解析で示されたことを踏まえると、モメロチニブによる UGT1A1 阻害により安全性に重大な懸念が生じる可能性は低いと考えられる。また、BCRP の基質であるロスバスタチンを用いて、モメロチニブとの相互作用試験を実施した結

果、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が必要であることが示唆された（2.7.2.2.3.4.2.1）。

臨床 DDI 試験は、2.7.2.2.3.4 に要約する。

2.7.2.2.3. 臨床薬物動態試験

2.7.2.2.3.1. 健康成人における薬物動態

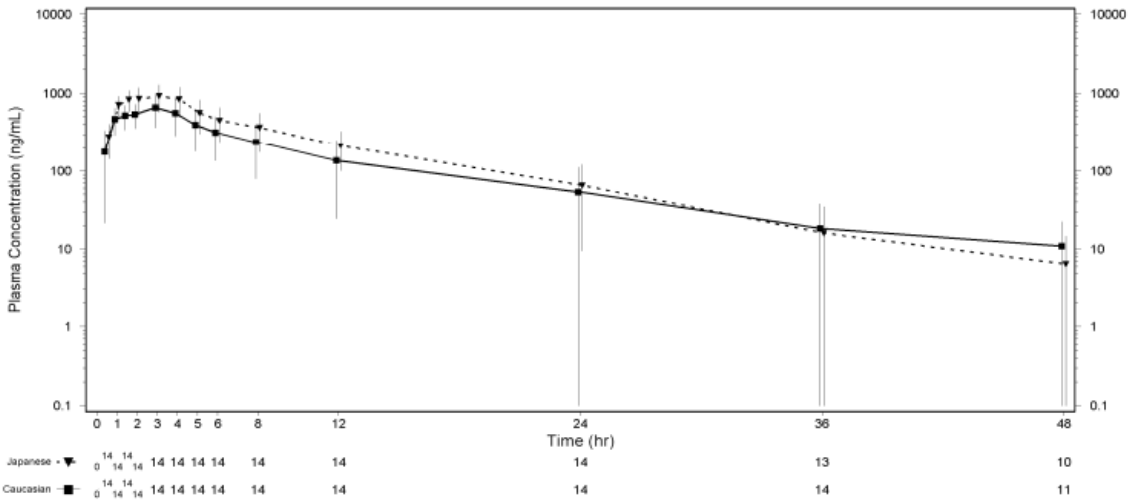
2.7.2.2.3.1.1. 日本人及び白人の健康成人における単回投与（GS-US-352-0108 試験）

GS-US-352-0108 試験は、健康成人 28 例（日本人 14 例、白人 14 例）を対象にした第 I 相、非盲検、単回投与試験であり、モメロチニブの PK、安全性及び忍容性を評価した。

PK 評価用の血液検体を、モメロチニブの投与前及び投与 48 時間後まで採取した。

日本人及び白人の健康成人にモメロチニブ 200 mg（錠剤）を空腹時に単回投与したときのモメロチニブ及び M21 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1 及び図 2.7.2.2.2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2.2 及び表 2.7.2.2.3 にそれぞれ示した。

日本人のモメロチニブの血漿中曝露量は、白人と比較して高い傾向にあった［最高血漿中濃度（Cmax）：44%、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（AUClast）：55%、及び 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（AUCinf）：53%）。モメロチニブの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は日本人と白人で同程度であり、消失半減期（t1/2）の中央値は日本人と比較して白人で長かった。M21 の血漿中曝露量もモメロチニブと同様に、日本人において白人よりも高い傾向が認められた（Cmax：28%、AUClast：35%及び AUCinf：32%）。しかしながら、日本人と白人におけるモメロチニブ及び M21 の曝露量（Cmax 及び AUCinf）には、かなりの重複が認められた（図 2.7.2.2.3、図 2.7.2.2.4）。


Plasma Concentration (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0 1 2 3 4 5 6 8 12 24 36 48
Time (hr)
Japanese
Caucasian
14 14 14

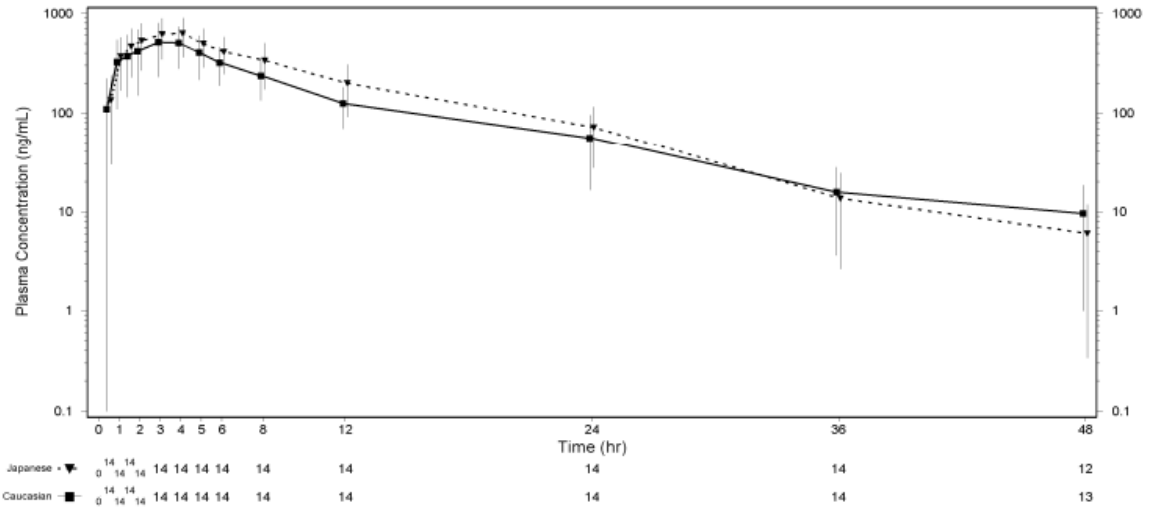
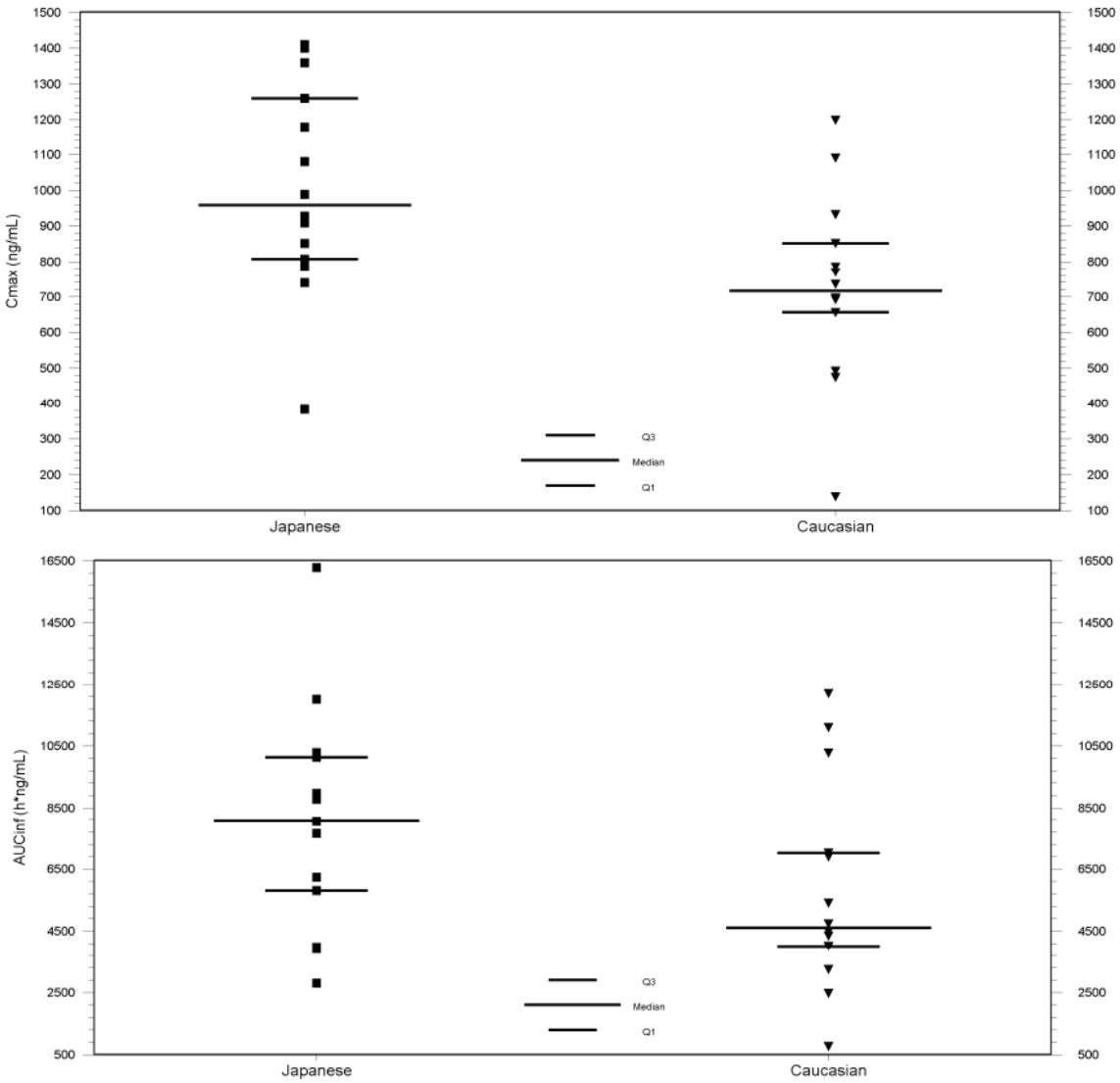

Plasma Concentration (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0 1 2 3 4 5 6 8 12 24 36 48
Time (hr)
Japanese
Caucasian
14 14 14

表 2.7.2.2.3 日本人及び白人の健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

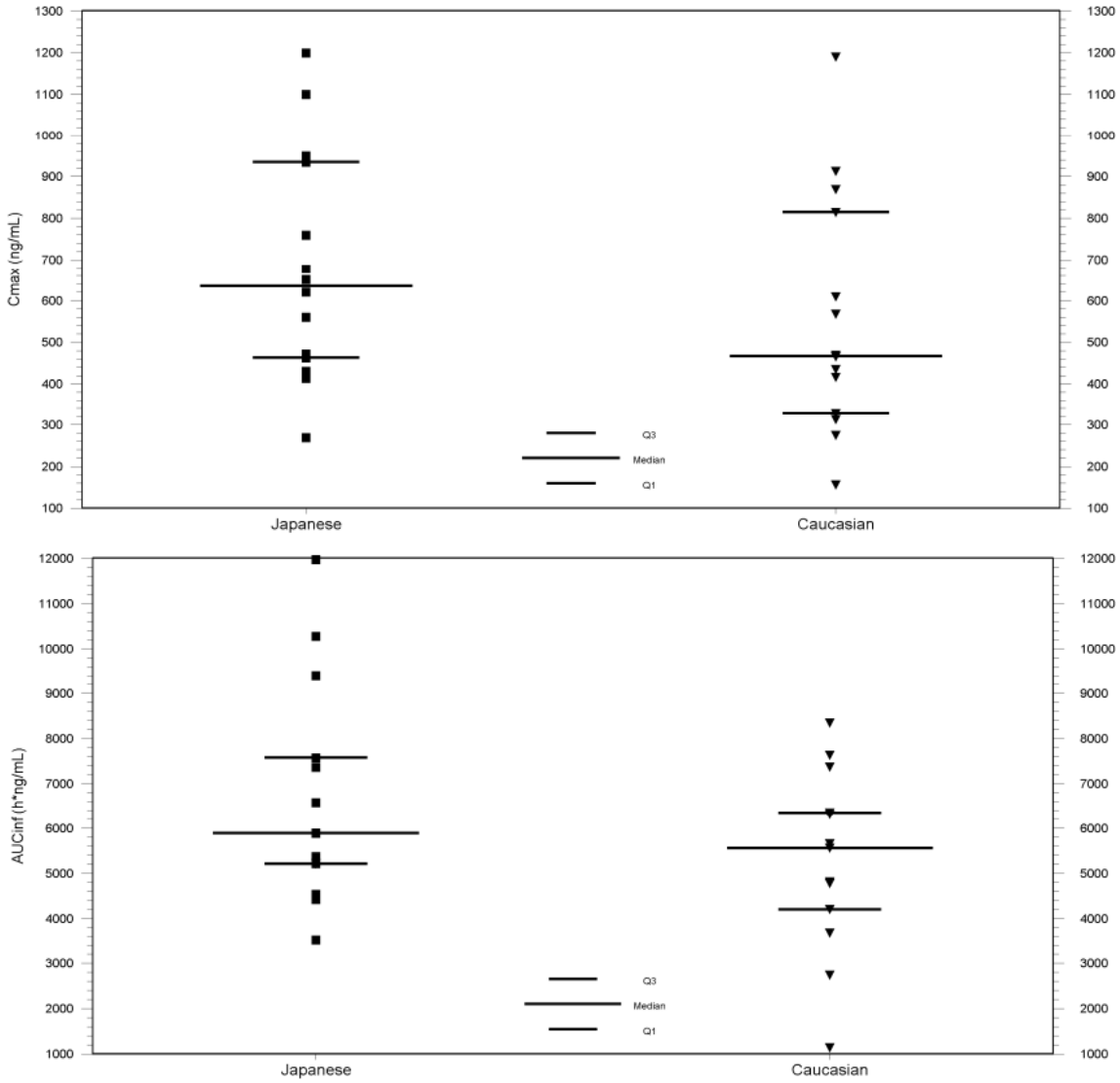
PK Parameter	Statistic	Japanese (N = 14)	White (N = 14)	% GLSM Ratio: Japanese/White (90% CI)
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	678.8 (40.9)	558.6 (52.0)	127.83 (93.27, 175.19)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	4.00 (3.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	5.43 (4.39, 6.90)	7.30 (6.17, 9.99)	na
AUClast (ng·h/mL)	Mean (%CV)	6614.1 (36.4)	5100.3 (37.9)	134.68 (101.83, 178.13)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean (%CV)	6671.7 (36.3)	5281.8 (38.5)	132.08 (98.22, 177.60)

Source: CSR GS-US-352-0108
[1] AUClast = AUC0-48
[2] Means are unadjusted.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.



Source: CSR GS-US-352-0108
Dots show individual PK parameters
Q1: first quartile; Q3: third quartile

図 2.7.2.2.3 日本人及び白人の健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの Cmax 及び AUCinf



Source: CSR GS-US-352-0108
Dots show individual PK parameters
Q1: first quartile; Q3: third quartile

図 2.7.2.2.4 日本人及び白人の健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の Cmax 及び AUCinf

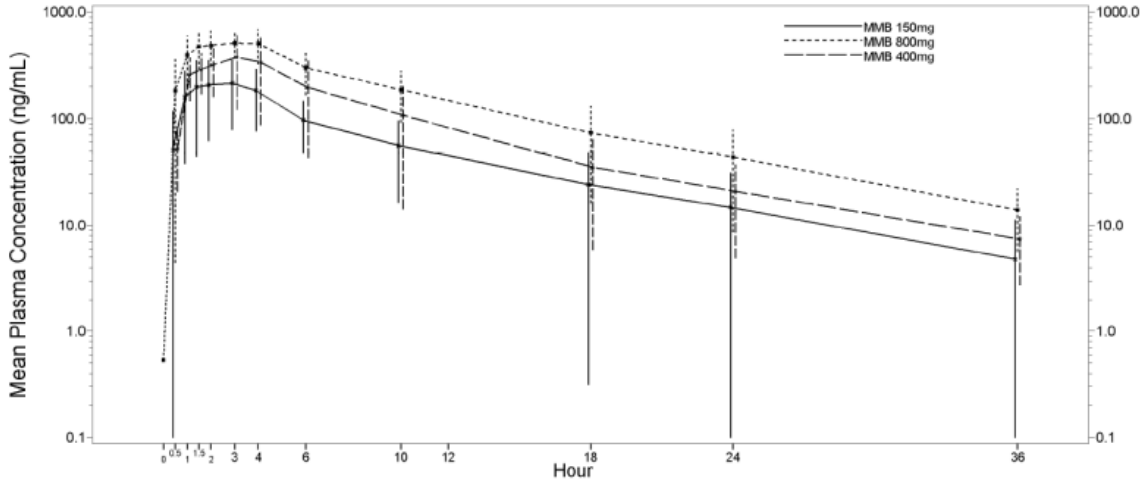
2.7.2.2.3.1.2. 外国人の健康成人における単回投与（GS-US-352-0102 試験）

GS-US-352-0102 試験は、外国人の健康成人を対象とした第 I 相、単回投与試験であり、モメロチニブの PK、PD、安全性及び忍容性、並びに錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響及びプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるオメプラゾールとの DDI の可能性を、4 つのパートにおいてそれぞれ評価した。

パート A では、固定順序、非盲検クロスオーバー法により、錠剤（用量：100 mg、150 mg、200 mg 又は 300 mg）とカプセル剤（用量：300 mg）を空腹時に単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本パートの詳細は 2.7.1.2.2.2.に示した。

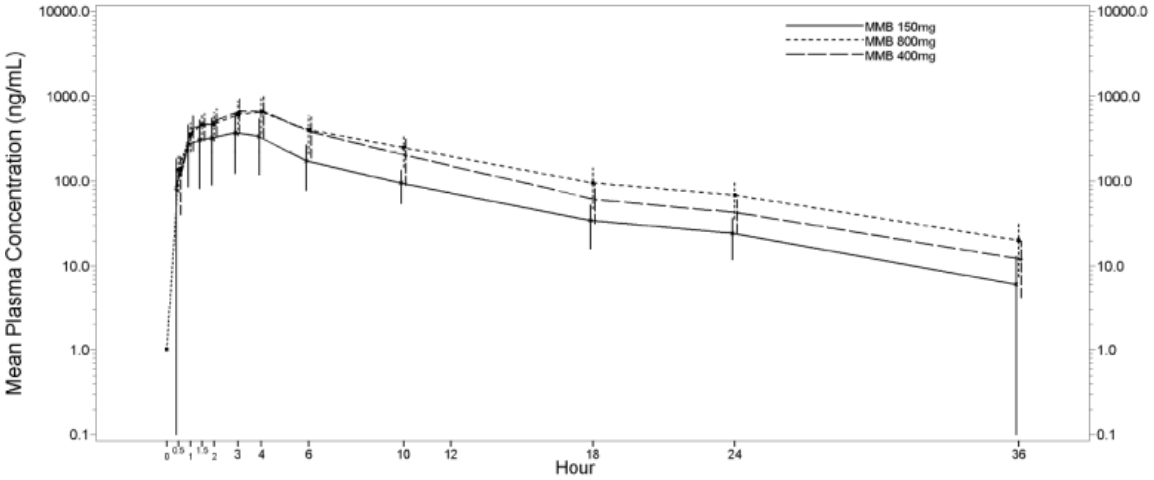
パート B では、固定順序、クロスオーバー法により、モメロチニブ 150～800 mg（用量：150 mg、400 mg 又は 800 mg）を空腹時に単回経口投与した際のモメロチニブの PK を評価した。16 例の被験者を 2 群に割り付け、一方のコホートでは、1 日目にモメロチニブ 150 mg を単回経口投与し、2 日間の休薬後、4 日目にモメロチニブ 800 mg を単回経口投与した。もう一方のコホートでは、1 日目にモメロチニブ 400 mg を単回経口投与した。PK 評価用の血液検体を、モメロチニブの投与前及び投与 36 時間後まで経時的に採取した。

健康成人にモメロチニブ 150～800 mg を単回投与した際のモメロチニブ及び M21 の平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.5 及び図 2.7.2.2.6 に示した。モメロチニブ及び M21 の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.4 及び表 2.7.2.2.5 に示した。モメロチニブの Tmax の中央値は約 1.8～3.0 時間、t1/2 の中央値は約 5.4～7.6 時間であり、M21 の Tmax の中央値は 3.5～4 時間、t1/2 の中央値は 4.9～8 時間であった。M21 のモメロチニブに対する血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の比は、平均値で 1.4～2.1 であった。



Source: GS-US-352-0102, Table 4.2.1, Figure 1.2.1.1
Mean and sd are presented

図 2.7.2.2.5 健康成人にモメロチニブ 150～800 mg を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移（パート B）



Source: GS-US-352-0102, Table 5.2.2, Figure 1.2.1.2
Mean and sd are presented

図 2.7.2.2.6 健康成人にモメロチニブ 150～800 mg を単回投与したときの M21 の平均血漿中濃度推移（パート B）

表 2.7.2.2.4 健康成人にモメロチニブ 150～800 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		
	150 mg Tablet (N = 8)	400 mg Tablet (N = 8)	800 mg Tablet (N = 8)
Cmax (ng/mL)	232.2 (58.1)	397.9 (63.4)	582.7 (29.3)
AUCinf (ng·h/mL)	1787.9 (56.8)	3137.9 (64.1)	5177.7 (41.5)
AUClast (ng·h/mL)	1733.1 (56.3)	3022.8 (67.7)	5025.6 (42.1)
Tmax (h)	2.00 (1.50, 3.00)	1.75 (1.25, 3.00)	2.00 (1.50, 3.50)
t1/2 (h)	5.41 (4.63, 7.41)	7.22 (5.39, 10.37)	6.89 (6.29, 7.76)

Source: GS-US-352-0102, Table 5.2.1; Appendix 16.2, Listing 21.2
a: Median (Q1, Q3)
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax. Q1, Q3, first quartile, third quartile;

表 2.7.2.2.5 健康成人にモメロチニブ 150～800 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		
	150 mg Tablet (N = 8)	400 mg Tablet (N = 8)	800 mg Tablet (N = 8)
Cmax (ng/mL)	384.7 (64.1)	697.8 (46.4)	690.5 (42.9)
AUCinf (ng·h/mL)	3017.9 (51.8)	5751.6 (39.3)	6644.7 (36.6)
AUClast (ng·h/mL)	2909.9 (54.4)	5583.5 (41.7)	6344.4 (37.1)
Cmax (molar ratio to MMB)	1.7 (42.1)	2.0 (34.0)	1.2 (45.2)
AUCinf (molar ratio to MMB)	1.9 (39.6)	2.1 (37.0)	1.4 (40.2)
Tmax (h)	3.50 (3.00, 4.00)	3.50 (2.50, 4.00)	3.50 (3.00, 4.00)
t1/2 (h)	4.89 (4.39, 9.81)	6.87 (5.35, 8.88)	7.27 (5.98, 9.25)

Source: GS-US-352-0102, Table 5.2.2; Appendix 16.2, Listing 21.3
a: Median (Q1, Q3)
MMB, momelotinib; AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax. Q1, Q3, first quartile, third quartile;

パート C では、固定順序、非盲検クロスオーバー法により、第 III 相試験用の錠剤を用いてモメロチニブ 200 mg に対する食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響を評価した。詳細は 2.7.1.2.2.2.に記載した。

パート D では、固定順序非盲検クロスオーバー法により、オメプラゾール 20 mg がモメロチニブ 200 mg の PK に及ぼす影響を評価した（2.7.2.2.3.4.1.1.）。

モメロチニブと M21 の血漿中曝露量の用量比例性を、モメロチニブ（錠剤）を空腹時に単回経口投与した全パート（パート A、B、C 及び D）の PK データから評価した。モメロチニブ 100～800 mg（100 mg、150 mg、200 mg、300 mg、400 mg 及び 800 mg）を単回経口投与したときモメロチニブの血漿中曝露量［用量補正した Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗（LS）平均］は、300 mg を上回る用量において用量比を下回って増加した（表 2.7.2.2.6）。M21 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUCinf）も同様に、モメロチニブ 150～800 mg において用量比を下回って増加した（表 2.7.2.2.7）。

表 2.7.2.2.6 モメロチニブの用量比例性の評価

Dose (N)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)		AUCinf/Dose (ng•h/mL/mg)	
	GLSM	GLSM Ratio [1] (90% CI)	GLSM	GLSM Ratio [1] (90% CI)
100 mg (N = 12)	1.54	na	12.80	na
150 mg (N = 21)	1.81	118.13 (87.22, 159.99)	14.67	114.67 (81.96, 160.45)
200 mg (N = 36)	1.70	111.05 (83.98, 146.84)	14.47	113.11 (83.01, 154.12)
300 mg (N = 12-13)	1.28	83.11 (59.42, 116.25)	10.26	80.16 (54.88, 117.09)
400 mg (N = 8)	0.82	53.35 (36.39, 78.22)	6.49	50.73 (33.21, 77.48)
800 mg (N = 8)	0.70	45.40 (30.97, 66.56)	5.95	46.49 (30.44, 71.02)

Source: CSR GS-US-352-0102
[1] GLSM ratios were comparisons relative to the 100 mg tablet.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; GLSM, geometric least-squares mean; na, not applicable; PK, pharmacokinetics.

表 2.7.2.2.7 M21 の用量比例性の評価

Dose (N)	Cmax/Dose (ng/mL/mg)		AUCinf/Dose (ng•h/mL/mg)	
	GLSM	GLSM Ratio [1] (90% CI)	GLSM	GLSM Ratio [1] (90% CI)
150 mg (N = 8)	2.07	na	17.85	na
200 mg (N = 24)	2.46	118.91 (81.40, 173.68)	24.96	139.82 (107.30, 182.20)
400 mg (N = 8)	1.56	75.34 (47.37, 119.82)	13.35	74.75 (54.05, 103.37)
800 mg (N = 8)	0.77	37.14 (23.35, 59.06)	7.67	42.98 (31.08, 59.43)

Source: CSR GS-US-352-0102
[1] GLSM ratios were comparisons relative to the 100 mg tablet.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; GLSM, geometric least-squares mean; na, not applicable; PK, pharmacokinetics.

2.7.2.2.3.1.3. マスバランス試験（GS-US-352-1149 試験）

GS-US-352-1149 試験は、外国人の健康男性被験者 6 例を対象とした第 I 相、単施設、非盲検単回投与試験であり、モメロチニブのマスバランスを評価した。約 100 μCi の[^{14}C]-モメロチニブ（モメロチニブ 0.77 mg に相当）及び非放射性標識のモメロチニブ 199.23 mg を含むモメロチニブ 200 mg を 200 mL の液剤として単回経口投与し、モメロチニブと代謝物の血中及び尿中濃度並びに総放射能を測定し、血漿、尿及び糞中のモメロチニブ及び代謝物を同定した。モメロチニブ 200 mg を単回経口投与した際の血漿中放射能から算出した Tmax の中央値は 3.25 時間、t1/2 の中央値は 5.98 時間であった。放射能の総回収率は 96.7%であり、尿中及び糞便中の放射能回収率はそれぞれ約 27.5%及び約 69.3%であり、大部分の放射活性は、尿中に 24 時間以内に、糞便中に 96 時間以内に回収された。投与後 24 時間までにおける[^{14}C]-モメロチニブの平均血液中濃度／血漿中濃度比は 0.73～0.87 であり、モメロチニブ及び代謝物の血球移行性は低いことが示された。

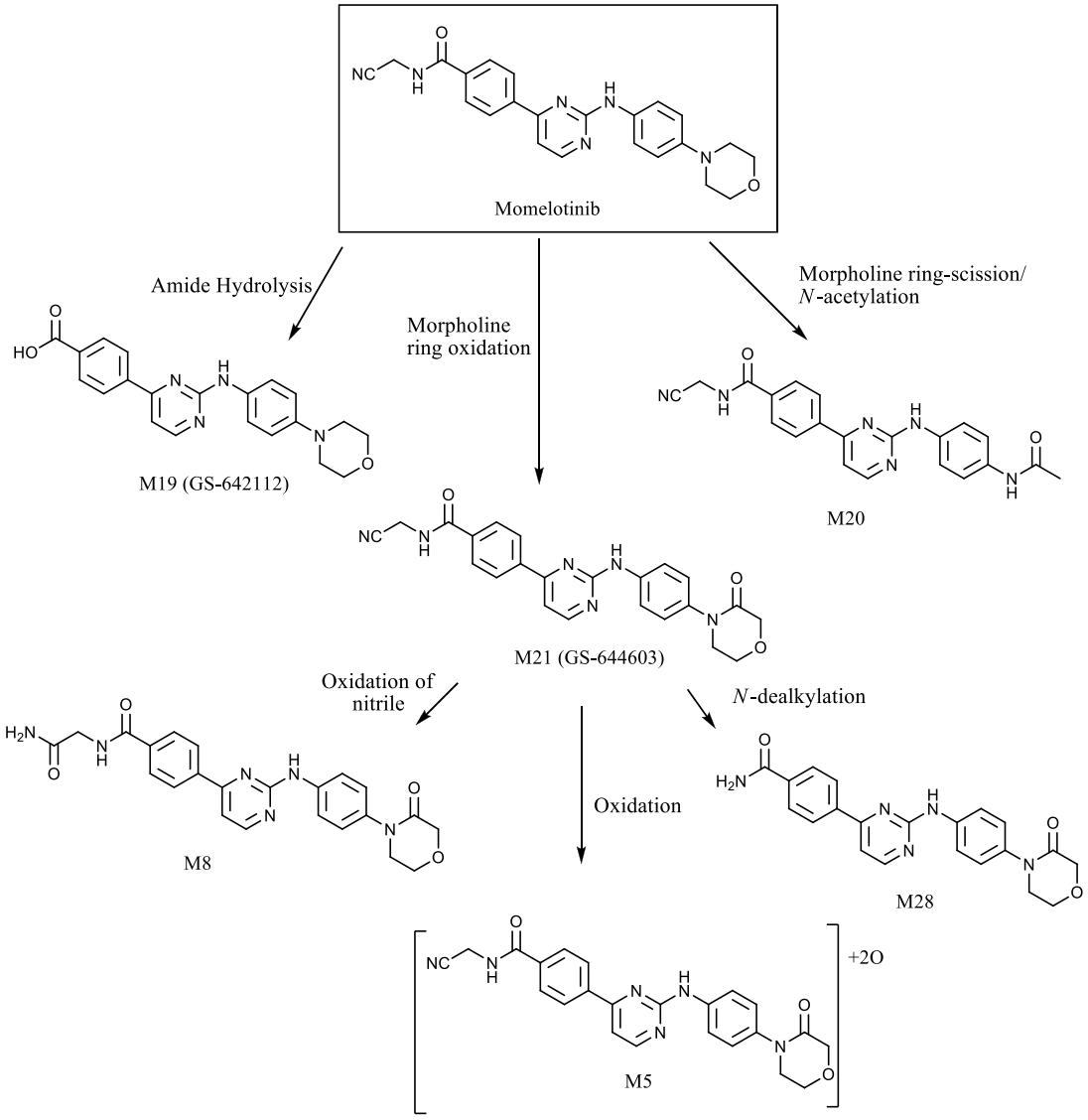
液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS/MS）により測定した血漿中モメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.8 に示した。モメロチニブの Tmax 及び t1/2 の中央値はそれぞれ 1.25 時間及び 3.68 時間であった。

表 2.7.2.2.8 LC-MS/MS により測定した血漿中モメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV) (N = 6)
Cmax (ng/mL)	768.3 (22.2)
AUCinf (ng·h/mL)	4049.4 (34.1)
AUClast (ng·h/mL)	4024.2 (34.1)
Tmax (h) [1]	1.25 (1.00, 2.00)
t1/2 (h) [1]	3.68 (3.28, 4.73)

Source: CSR GS-US-352-1149
[1] Median (Q1, Q3) presented.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; LC-MS/MS, liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

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（M8：5.8%、M19：5.2%、M5：2.7%、M28：2.5%及び M20：2.3%）が検出された。尿中では主に M21 が検出され（11.5%）、未変化体のモメロチニブ（0.6%）及びその他の代謝物はわずかであった。糞便中では M14（21.4%）、未変化体のモメロチニブ（12.6%）及びその他の代謝物（M21：12.7%、M19 及び M33：7.1%）が検出され、残りの 10 種類の代謝物は、全て投与量の 4%未満であった。モメロチニブの生体内変化経路を図 2.7.2.2.7 に示す。モメロチニブの代謝には、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部分のタウリン抱合が関与していると考えられた。



Source: CSR GS-US-352-1149, Appendix 16.1.10
MMB, momelotinib.

図 2.7.2.2.7 ヒトにおけるモメロチニブの代謝経路

モメロチニブ 200 mg（約 100 μCi の[^{14}C]-モメロチニブを含む）を単回経口投与した際、モメロチニブは中程度の代謝を受けることが示された。血漿中では主に M21 が検出され、次いで未変化体のモメロチニブが検出された。尿中では投与量の約 11.5%が M21 として検出され、未変化体のモメロチニブはわずかであったことから、モメロチニブの腎排泄率は低いことが示された。糞便中では主に代謝物が検出され、未変化体のモメロチニブの割合は代謝物よりも低かった。

2.7.2.2.3.1.4. 食事の影響試験

GS-US-352-0102 試験では、外国人の健康成人を対象とし、モメロチニブのバイオアベイラビリティに対する食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響を評価した。詳細は、2.7.1.2.2.2. に示した。

2.7.2.2.3.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.3.2.1. MF 患者における薬物動態（CCL09101 試験）

CCL09101 試験は、外国人の原発性骨髄線維症（PMF）又は post-真性赤血球増加症又は真性多血症（PV）/本態性血小板血症（ET）から移行した骨髄線維（MF）患者を対象に、モメロチニブ（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、非盲検、用量漸増、用量確認試験であった。モメロチニブのカプセル剤の含量は、50 mg 又は 150 mg であった。

第 I 相用量漸増期は 5 つのコホートで構成され、3 + 3 デザインでモメロチニブを 100 mg 1 日 1 回（QD）から 400 mg QD まで漸増投与した。400 mg QD において、6 例中 2 例に用量制限毒性（DLT）が発現し、最大耐量は 300 mg QD と判断された。用量確認期では 150 mg 1 日 2 回（BID）、150 mg QD 及び 300 mg QD を投与した。

用量漸増期及び用量確認期のサイクル 1 の 1 日目及び 28 日目において、モメロチニブ投与前及び投与 24 時間後までの血漿検体を経時的に採取し、モメロチニブの PK を評価した。服薬時間及び／又は検体採取時間の情報が欠測した被験者を除外した結果、PK 解析対象症例数は、QD 群（100 mg、150 mg、200 mg、300 mg 及び 400 mg）で 60 例、150 mg BID 群で 17 例であった。

単回投与時の薬物動態

MF 患者にモメロチニブのカプセル剤（100 mg、150 mg、200 mg、300 mg 又は 400 mg QD、又は 150 mg BID）を投与した際の、1 日目におけるモメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.9 に示した。モメロチニブの Cmax 及び AUC は、100～400 mg の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 及び t1/2 は、100～400 mg QD 群間で同程度であった（Tmax の中央値：1.08～3.03 時間、t1/2 の中央値：3.67～6.28 時間）。モメロチニブの Cmax 及び AUC（AUClast 及び AUCinf）の変動係数（CV%）はそれぞれ 23.1～73.9%及び 26.9～82.4%であり、モメロチニブの PK パラメータのばらつきは中程度と考えられた。

表 2.7.2.2.9 MF 患者にモメロチニブ（100～400 mg QD 又は 150 mg BID）を初回投与後のモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (N = 3)	150 mg QD (N = 21)	200 mg QD (N = 3)	300 mg QD (N = 26-27) [1]	400 mg QD (N = 4-6) [1]	150 mg BID (N = 16-17) [1]
Cmax (ng/mL)	347.3 (23.1)	349.7 (57.0)	490.0 (3.1)	590.8 (49.4)	507.5 (33.3)	191.0 (73.9)
Tmax (h) [2]	1.08 (0.98, 2.10)	2.98 (2.00, 4.00)	2.00 (1.95, 2.25)	2.17 (2.00, 3.00)	3.03 (2.98, 3.93)	2.00 (1.83, 2.08)
t1/2 (h) [2, 3]	6.28 (1.61, 6.44)	4.19 (3.73, 5.06)	3.67 (2.73, 7.41)	4.21 (3.27, 5.35)	4.14 (3.80, 4.42)	2.67 (2.14, 3.71)
AUClast (ng·h/mL) [4]	2413.3 (54.9)	2684.5 (75.9)	4216.8 (26.9)	4319.8 (60.7)	3493.7 (38.6)	853.0 (81.7)
AUCinf (ng·h/mL)	2562.4 (55.9)	2862.1 (77.9)	4441.9 (33.4)	4495.2 (62.9)	3948.7 (36.8)	1204.2 (82.4)

Source: CSR CCL09101
[1] Number of subjects was different for different PK parameters.
[2] Median (Q1, Q3).
[3] The reported t1/2 value was based on incomplete postdose PK sampling for the 150 mg BID cohort.
[4] AUClast = AUC_{0-24}
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; BID, twice daily; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; QD, once daily; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

反復投与時の薬物動態

MF 患者にモメロチニブのカプセル剤を 28 日間反復投与（100 mg、150 mg、200 mg、300 mg 又は 400 mg QD、又は 150 mg BID）した際の 28 日目のモメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.10 に示す。28 日目のモメロチニブの Cmax 及び AUC は、100～400 mg の用量において用量比を下回って増加し、Tmax の中央値は 1～2.07 時間、t1/2 の中央値は 3.57～4.67 時間であった。また、300 mg QD 後のモメロチニブの Cmax 及び AUC の蓄積係数は、それぞれ 1.1 及び 0.95 であり、反復投与後のモメロチニブに蓄積は認められなかった。

表 2.7.2.2.10 MF 患者にモメロチニブ（100～400 mg QD 又は 150 mg BID）を反復投与後の 28 日目におけるモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (CV%)					
	100 mg QD (N = 3)	150 mg QD (N = 17-18) [1]	200 mg QD (N = 3)	300 mg QD (N = 25-27) [1]	400 mg QD (N = 4-5) [1]	150 mg BID (N = 13-14) [1]
Cmax (ng/mL)	437.0 (67.9)	338.5 (59.2)	541.3 (10.6)	658.3 (53.8)	565.0 (41.3)	320.8 (94.0)
Tmax (h) [2]	1.00 (0.98, 2.07)	2.00 (1.00, 2.13)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.58, 2.93)	2.07 (2.00, 3.00)	1.99 (1.50, 2.00)
t1/2 (h) [2]	4.08 (2.98, 4.72)	4.67 (3.77, 5.53)	3.57 (3.56, 8.27)	4.60 (2.98, 5.45)	3.57 (3.12, 4.33)	3.02 (2.54, 4.37)
AUCtau (ng·h/mL) [3]	2275.9 (47.8)	2349.9 (82.9)	4283.7 (27.5)	4281.3 (54.7)	3918.6 (53.4)	1744.8 (101.8)

Source: CSR CCL09101
[1] Number of subjects was different for different PK parameters.
[2] Median (Q1, Q3).
[3] AUCtau = $AUC_{0\text{-}24}$ for QD; AUCtau = $AUC_{0\text{-}12}$ for BID
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; BID, twice daily; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; QD, once daily; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.2.2. MF 患者における薬物動態（YM387-II-02 試験）

YM387-II-02 試験は、外国人の PMF 又は post-PV/本態性血小板血症（ET） MF 患者を対象にモメロチニブ（カプセル剤）を BID の用法で投与した第 I/II 相、非盲検、用量漸増、用量確認試験であった。含量 50 mg 又は 150 mg のカプセル剤を用いて、200 mg BID 又は 250 mg BID を投与した。

用量漸増期及び用量確認期において、モメロチニブの PK を評価するため、サイクル 1 の 1 日目及び 28 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後までの血漿検体を経時的に採取した。また、サイクル 6 の 29 日目のモメロチニブ投与前にも PK 評価用の血漿検体を採取した。PK 解析対象症例数は、200 mg BID 群で 24 例、250 mg BID 群で 7 例であった。

単回投与時の薬物動態

MF 患者にモメロチニブ 200 mg BID 又は 250 mg BID（カプセル剤）を投与した際の 1 日目におけるモメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.11 に示した。250 mg BID 後の 1 日目におけるモメロチニブの Cmax 及び AUClast の平均値は、200 mg BID 群と比較し、それぞれ 14%及び 33%高値を示した。Tmax の中央値は両群ともに 2 時間であった。

表 2.7.2.2.11 MF 患者にモメロチニブ（200 mg BID 又は 250 mg BID）を初回投与後のモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (CV%)	
	200 mg BID (N = 24)	250 mg BID (N = 7)
Cmax (ng/mL)	342.9 (37.9)	391.5 (66.7)
AUClast (ng·h/mL)	1360.1 (30.1)	1815.3 (65.5)
Tmax (h) [1]	2.00 (1.59, 2.14)	2.00 (1.00, 2.08)

Source: CSR YM387-II-02
[1] $AUC_{last} = AUC_{0-8}$
[2] Median (Q1, Q3).
AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; BID, twice daily; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; Tmax, time to Cmax.

反復投与時の薬物動態

MF 患者にモメロチニブのカプセル剤を 28 日間反復投与（200 mg BID 又は 250 mg BID、）した際の 28 日目のモメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.12 に示した。250 mg BID 後の 28 日目におけるモメロチニブの Cmax 及び投与間隔（tau）における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUCtau）の平均値は、200 mg BID と比較し、それぞれ 25%及び 36%高値を示した。Tmax の中央値は両群とも 2 時間であった。

表 2.7.2.2.12 MF 患者にモメロチニブ（200 mg BID 又は 250 mg BID）を投与後の 28 日目におけるモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (CV%)	
	200 mg BID (N = 13-21) [1]	250 mg BID (N = 3-4) [1]
Cmax (ng/mL)	505.0 (61.3)	629.9 (37.0)
AUCtau (ng·h/mL)	3095.6 (56.3)	4217.8 (40.5)
Tmax (h) [2]	2.00 (1.00, 2.08)	2.00 (1.50, 2.07)

Source: CSR YM387-II-02
[1] Number of subjects was different for different PK parameters.
[2] $AUC_{tau} = AUC_{0-12}$
[3] Median (Q1, Q3).
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; BID, twice daily; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.2.3. 輸血依存の MF 患者における薬物動態（GS-US-352-1672 試験）

GS-US-352-1672 試験は、外国人のベースライン時に輸血依存であった PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、トランスレーショナルバイオロジー試験であった。

41 例の被験者が、モメロチニブ 200 mg QD（錠剤）の投与を受けた。初回投与日、4 週時及び 24 週時のモメロチニブ投与前及び投与 2、4、6 時間後に血漿検体を採取した。

モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度は、4 週時及び 24 週時には定常状態に到達していた。4 週時及び 24 週時のモメロチニブのトラフ濃度はそれぞれ 35.63 ng/mL 及び 33.35 ng/mL、4 週時及び 24 週時の M21 のトラフ濃度はそれぞれ 58.78 ng/mL 及び 49.08 ng/mL であり、用法用量から予想される範囲内であった。

2.7.2.2.3.2.4. JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者における薬物動態（SIMPLIFY-1 試験）

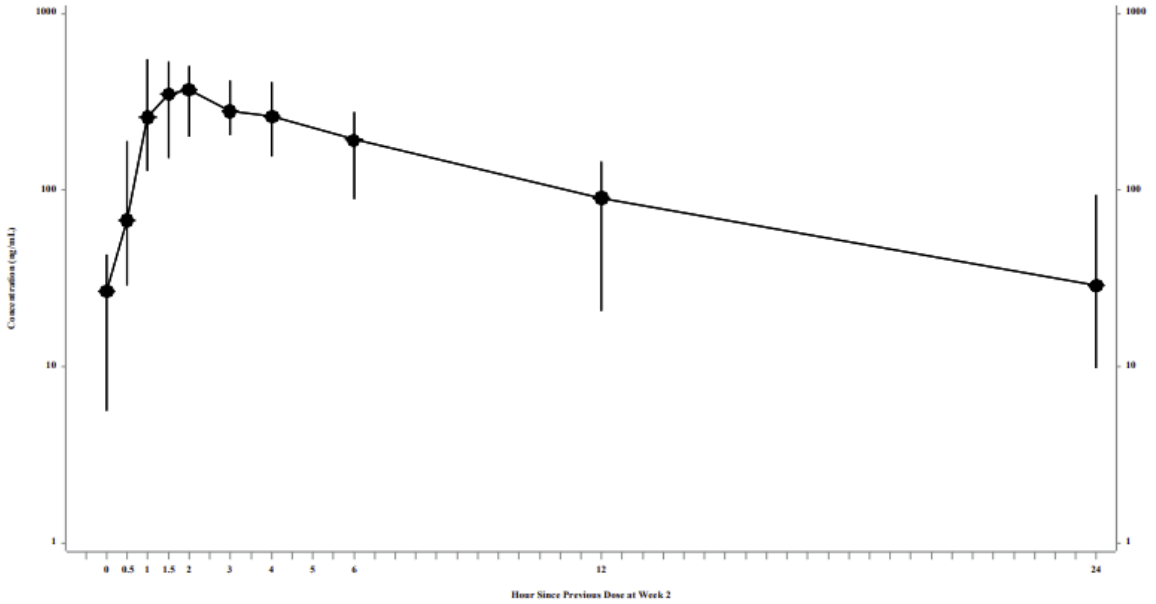
SIMPLIFY-1 試験は、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤治療歴のない日本人及び外国人の PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象として、モメロチニブ 200 mg QD（錠剤）を 24 週間投与した際の有効性及び安全性をルキソリチニブと比較評価した二重盲検、無作為化、第 III 相国際共同治験であった。

本試験では、投与開始後 24 週時までの無作為化期と 24 週時以降の非盲検期を設定し、無作為化期の治験薬投与を終了した被験者は、モメロチニブ群、ルキソリチニブ群の両群の被験者ともに非盲検期モメロチニブ治療へと移行した。

被験者は、モメロチニブ群又はルキソリチニブ群に 1:1 で無作為に割り付けられ、モメロチニブ 200 mg QD（215 例、うち日本人 6 例）又はルキソリチニブ 20 mg BID（217 例、うち日本人 9 例）の投与を受けた。モメロチニブの PK 解析対象症例数は 206 例（うち日本人 6 例）であった。

無作為化期の 2 週時に、21 例の被験者からモメロチニブの投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を経時的に採取した（PK 部分解析対象集団）。また、無作為化期の 2 週時及び 4 週時、並びに非盲検期の 4 週時において、モメロチニブの投与から約 20～26 時間後のトラフ時点における血液検体を採取した。可能な場合には、無作為化期の 8、12、16、20 及び 24 週時のモメロチニブ投与前にも追加で検体を採取した。

無作為化期の 2 週時のモメロチニブの血漿中濃度推移（中央値）を図 2.7.2.2.8 に、モメロチニブと M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.13 示した。モメロチニブの PK パラメータは、モメロチニブ 200 mg を投与した他の臨床試験の結果と類似していた（2.7.2.3.）。また、モメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度の推移（中央値）を図 2.7.2.2.9 及び図 2.7.2.2.10 に示した。2 週時と 24 週時におけるモメロチニブのトラフ濃度及び 2 週時と 24 週時における M21 のトラフ濃度はそれぞれ類似しており、モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度は、2 週時までに定常状態に達すると考えられた。ルキソリチニブからモメロチニブに切り替えた被験者における非盲検期 4 週時のモメロチニブのトラフ濃度は、最初からモメロチニブの投与を受けた被験者における無作為化期 4 週時のトラフ濃度と同程度であった。



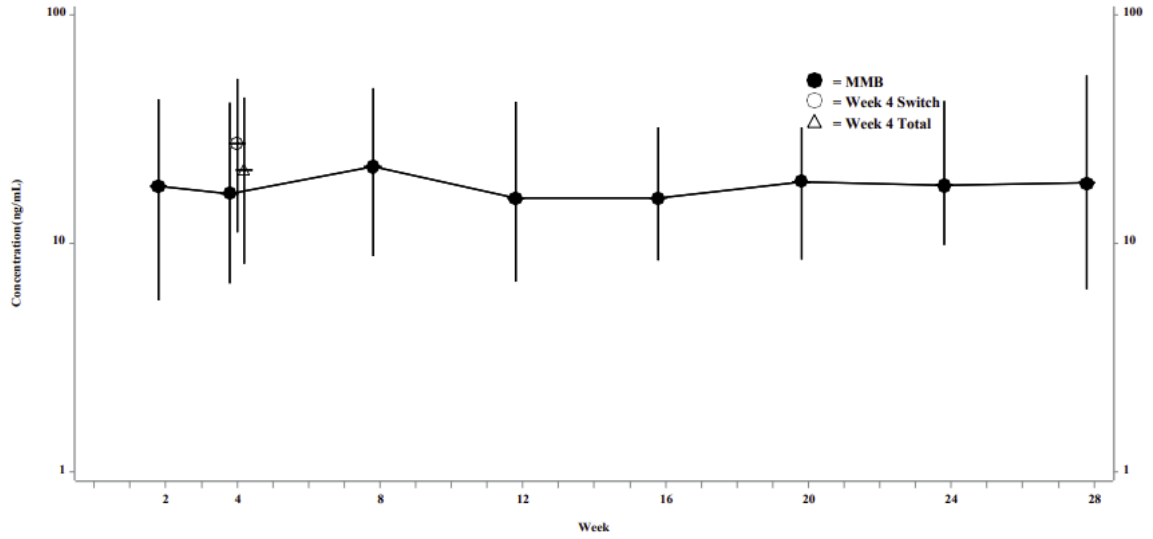
Source: CSR GS-US-352-0101, Figure 15.13.4.1
Samples for the PK substudy were collected at the Week 2 Visit.
MMB, momelotinib; Q1, Q3, first and third quartiles.

図 2.7.2.2.8 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの 2 週時におけるモメロチニブの血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.13 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの 2 週時におけるモメロチニブ及び M21 の PK パラメータ（PK 部分解析対象集団）

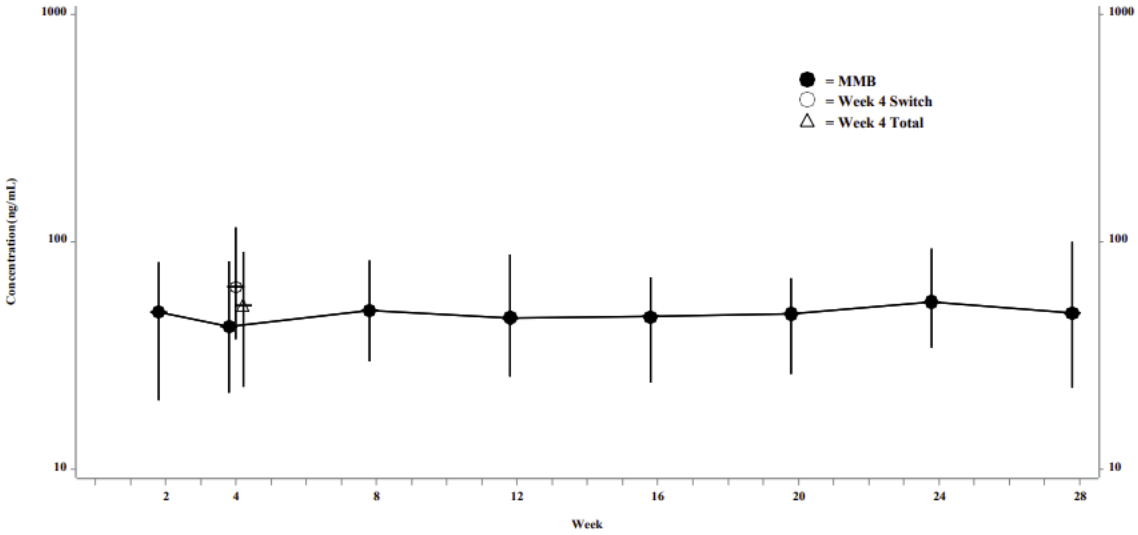
PK Parameters	Statistic	MMB	N	M21	N
AUCtau (ng·h/mL)	Mean (%CV)	3288.3 (60.4)	19	4068.9 (39.0)	19
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	479.3 (61.4)	20	411.4 (53.1)	20
Ctau (ng/mL)	Mean (%CV)	27.4 (92.3)	16	55.8 (63.0)	16
Tmax (h) [1]	Median (Q1, Q3)	1.8 (1.0, 3.0)	20	3.0 (2.0, 3.7)	20
t1/2 (h) [1]	Median (Q1, Q3)	5.1 (4.5, 7.4)	19	7.6 (5.8, 9.9)	18

Source: CSR GS-US-352-0101
Samples for the PK substudy were collected at the week 2 visit.
[1] Median (Q1, Q3).
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax, maximum plasma concentration; Ctau, observed drug concentration at the end of the dosing interval; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.



Source: CSR GS-US-352-0101, Figure 15.13.2.1
"Week 4 Switch" is the Switch (ruxolitinib to MMB) at open-label phase Week 4.
MMB, momelotinib.

図 2.7.2.2.9 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときのモメロチニブの血漿中トラフ濃度の推移



Source: CSR GS-US-352-0101, Figure 15.13.2.2
"Week 4 Switch" is the Switch (ruxolitinib to MMB) at open-label phase Week 4.
MMB, momelotinib.

図 2.7.2.2.10 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの M21 の血漿中トラフ濃度の推移

2.7.2.2.3.2.4.1. JAK 阻害剤治療歴のある MF 患者における薬物動態（MOMENTUM 試験）

MOMENTUM 試験は、JAK 阻害剤治療歴のある外国人の PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象として、モメロチニブ 200 mg QD（錠剤）を 24 週間投与した際の有効性及び安全性をダナゾールと比較評価した第 III 相、二重盲検、無作為化試験であった。

被験者は、モメロチニブ群又はダナゾール群に 2:1 で無作為に割り付けられ、モメロチニブ 200 mg QD（130 例）又はダナゾール 300 mg BID（65 例）の投与を受けた。無作為化期の治験薬投与を終了した被験者は、モメロチニブ群、ダナゾール群を問わず、非盲検期モメロチニブ治療へ移行することを可能とした。

初回投与前、並びに 8、16 及び 24 週時のトラフ時点の血液検体を採取し、MOMENTUM 試験の PK データは、他の 4 つの臨床試験（CCL09101 試験、YM387-II-02 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）とともに、PPK 解析に含まれた（2.7.2.3.1.1.）。

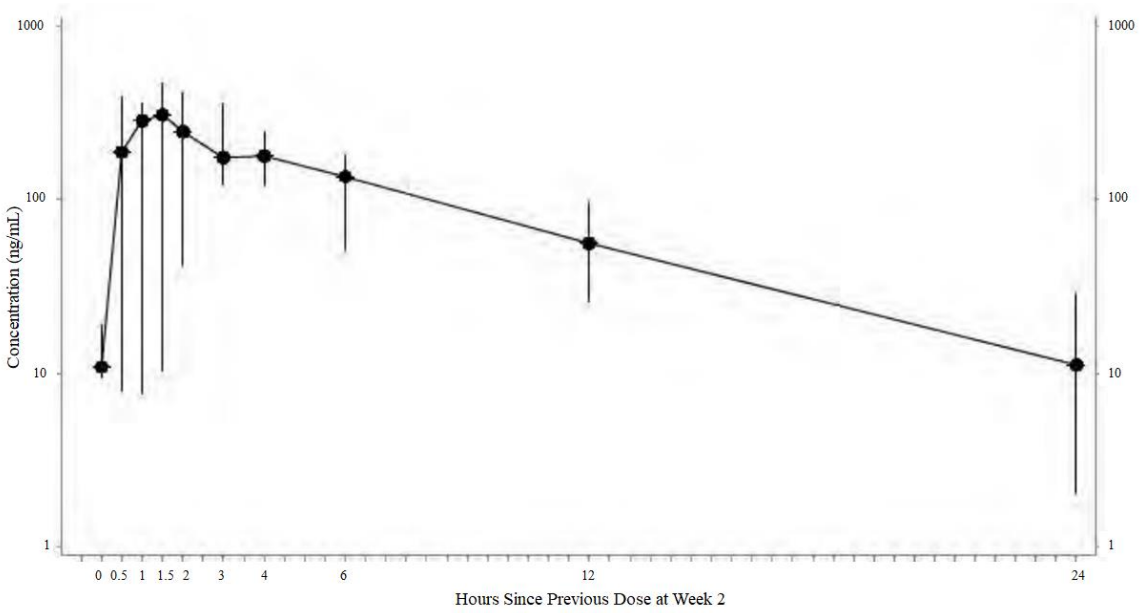
2.7.2.2.3.2.5. JAK 阻害剤（ルキソリチニブ）治療歴のある MF 患者における薬物動態（SIMPLIFY-2 試験）

SIMPLIFY-2 試験は、前治療のルキソリチニブによる貧血及び／又は血小板減少症を有している外国人の PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象として、モメロチニブ 200 mg QD を、24 週間投与した際の有効性及び安全性を、利用可能な最良の治療（BAT）と比較評価した第 III 相、非盲検、無作為化試験であった。

本試験では、投与開始後 24 週時までの無作為化期と 24 週時以降の拡大治療期を設定し、無作為化期において、被験者はモメロチニブ群又は BAT 群に 2:1 で無作為に割り付けられ、モメロチニブ 200 mg QD（104 例）又は BAT（52 例）の治療を受けた。無作為化期の治験薬投与（治療）を終了した被験者は、モメロチニブ群、BAT 群を問わず、拡大治療期モメロチニブ治療へ移行することを可能とした。モメロチニブの PK 解析対象例数は 102 例であった。

無作為化期の 2 週時において、7 例の被験者からモメロチニブの投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を採取した。また、無作為化期の 2 週時と 4 週時、並びに拡大治療期の 4 週時において、モメロチニブの投与から約 20～26 時間後のトラフ時点における血液検体を採取した。可能な場合には、無作為化期の 8、12、16、20 及び 24 週時のモメロチニブ投与前にも追加で検体を採取した。

無作為化期の 2 週時のモメロチニブの血漿中濃度推移（中央値）を図 2.7.2.2.11 に、モメロチニブ及び M21 の PK パラメータの平均値を表 2.7.2.2.14 に示した。PK パラメータは、モメロチニブ 200 mg 投与時のモメロチニブの PK を評価した他の臨床試験結果と類似していた（2.7.2.3）。また、モメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度の推移（中央値）を図 2.7.2.2.12 及び図 2.7.2.2.13 に示した。モメロチニブ及び M21 の 2 週時と 24 週時のトラフ濃度は類似しており、モメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度は、2 週時までに定常状態に達すると考えられた。BAT からモメロチニブに切り替えた被験者の拡大治療期 4 週時におけるモメロチニブの血漿中トラフ濃度は、最初からモメロチニブに割り付けられた被験者の、無作為化期 4 週時の血漿中トラフ濃度と同程度であった。



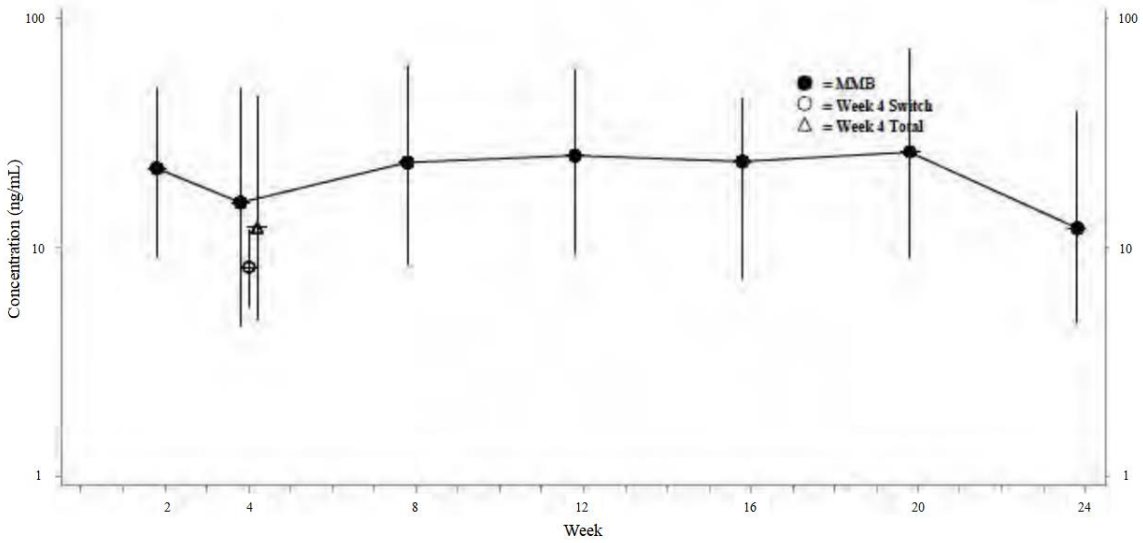
Source: CSR GS-US-352-1214, Figure 15.13.4.1
BAT, best available therapy; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

図 2.7.2.2.11 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの 2 週時におけるモメロチニブの血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.14 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの 2 週時におけるモメロチニブ及び M21 の PK パラメータ（PK 部分解析対象集団）

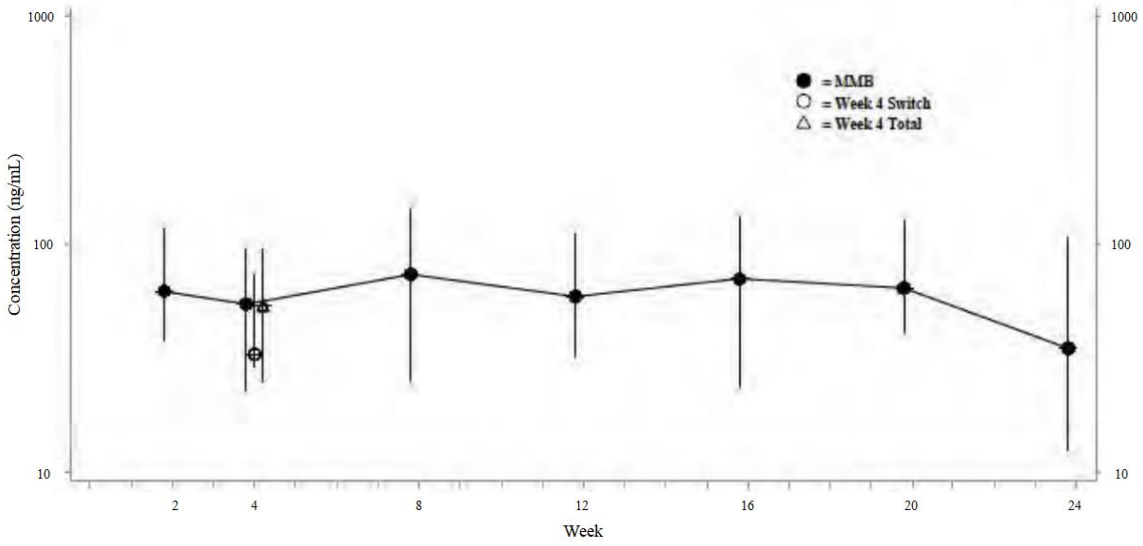
PK Parameters	Statistic	MMB	N	M21	N
AUCtau (ng·h/mL)	Mean (%CV)	2153.6 (55.1)	6	4113.1 (23.2)	6
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	367.0 (33.2)	7	486.9 (29.5)	7
Ctau (ng/mL)	Mean (%CV)	11.1 (101.3)	5	35.3 (59.3)	5
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	1.5 (1.0, 4.0)	7	3.0 (2.0, 6.0)	7
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	4.3 (3.8, 4.6)	6	5.5 (5.1, 6.8)	6

Source: CSR GS-US-352-1214
Samples for the PK substudy were collected at the week 2 visit.
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax, maximum plasma concentration; Ctau, observed drug concentration at the end of the dosing interval; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.



Source: CSR GS-US-352-1214, Figure 15.13.2.1
BAT, best available therapy; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

図 2.7.2.2.12 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときのモメロチニブのトラフ濃度の推移



Source: CSR GS-US-352-1214, Figure 15.13.2.2
BAT, best available therapy; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

図 2.7.2.2.13 MF 患者にモメロチニブ 200 mg QD を投与したときの M21 のトラフ濃度の推移

2.7.2.2.3.3. 特殊集団における薬物動態

2.7.2.2.3.3.1. 腎機能低下者における薬物動態（GS-US-352-1152 試験）

GS-US-352-1152 試験は、外国人の腎機能低下者及び健康成人を対象にした第 I 相、非盲検、並行群間の単回投与試験であり、腎機能障害がモメロチニブの PK に与える影響を評価した。3 つのコホートに、中等度（コホート 1）、重度（コホート 2）及び軽度（コホート

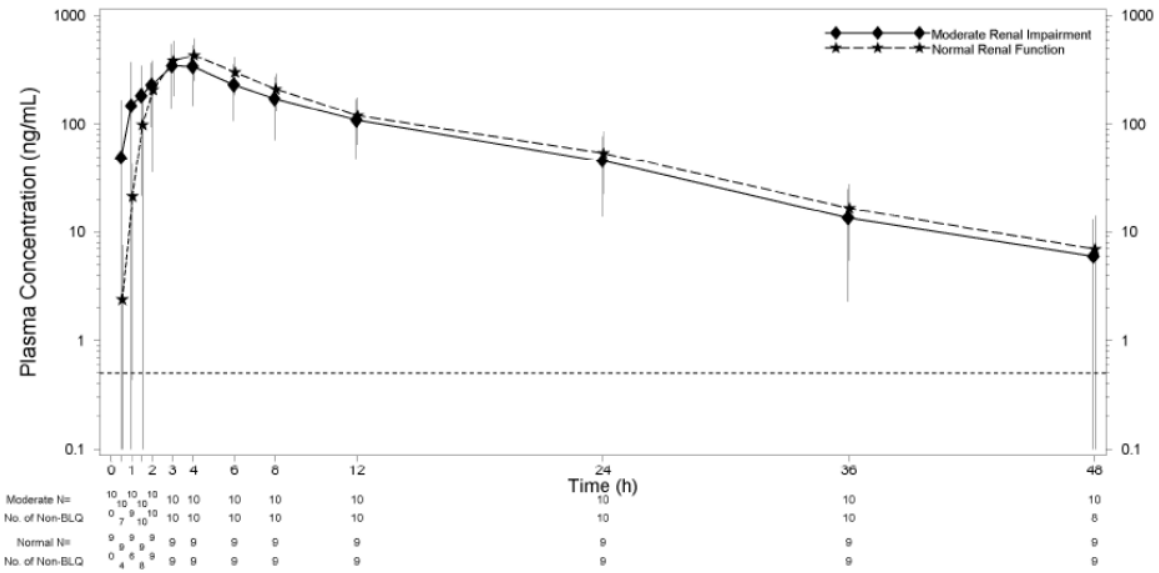
3）の腎機能低下者と背景因子を揃えた健康成人を組み入れる計画とした。コホート 1 において中等度の腎機能低下者における安全性及び PK を評価した後にコホート 2 に重度の腎機能低下者を組み入れる計画とし、コホート 1 において中等度の腎機能低下者のモメロチニブ及び／又は M21 の曝露量が、健康成人と比較して 2 倍以上高かった場合に、コホート 3 に被験者（軽度の腎機能低下者）を組み入れる計画とした。

本試験には、中等度の腎機能低下者［推定糸球体濾過率（eGFR）30～59 mL/min/1.73 m^2］10 例と、対応する健康成人（eGFR ≧ 90 mL/min/1.73 m^2）9 例、並びに重度の腎機能低下者（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m^2）10 例と、対応する健康成人 10 例が組み入れられた。軽度の腎機能低下者（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2）は組み入れられなかった。被験者は、モメロチニブ 200 mg（錠剤）を食後に単回投与した。

モメロチニブ投与前及び投与 48 時間後まで、PK 評価用の血漿検体を採取した。またモメロチニブ投与前、投与後 0～6 時間、6～12 時間、12～24 時間、及び 24～48 時間に PK 評価用の尿検体を採取した。

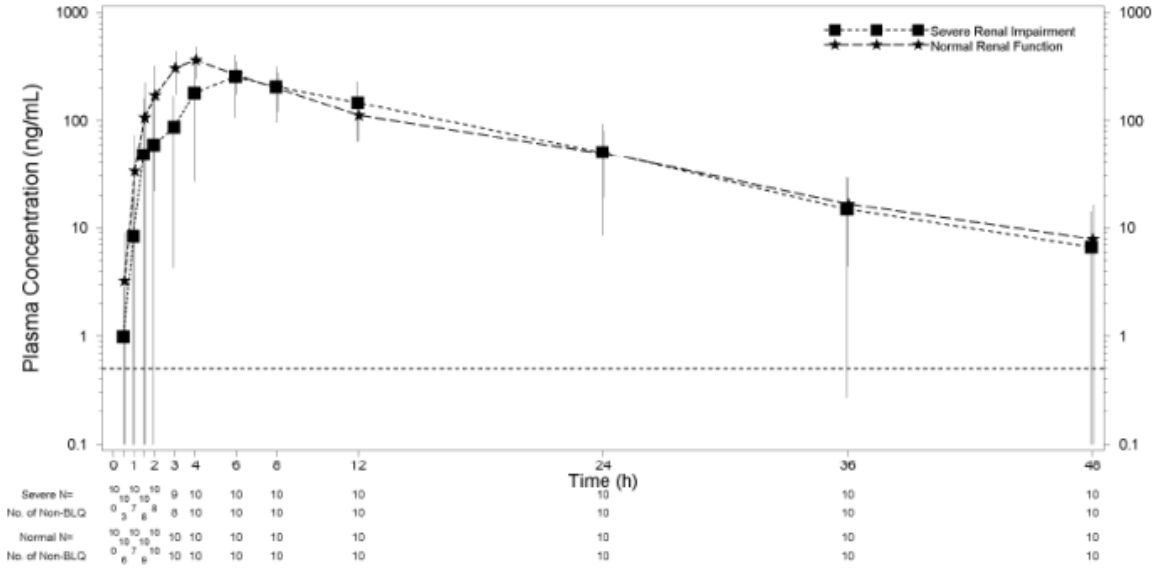
中等度又は重度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg（錠剤）を食後に単回投与した際のモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.14 及び図 2.7.2.2.15 に、モメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.15 及び表 2.7.2.2.16 に示した。また、M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.17 及び表 2.7.2.2.18 に示した。

中等度の腎機能低下者では、健康成人と比較してモメロチニブの Cmax は 16.1%低下し、AUCinf は 13.3%低下した。中等度の腎機能低下者の M21 の Cmax は同程度であったが、AUCinf は 20.3%上昇した。重度の腎機能低下者では、健康成人と比較してモメロチニブの Cmax は 31.9%低下し、AUCinf は 16.1%低下した。重度の腎機能低下者の M21 の Cmax は同程度であったが、AUCinf は 41.1%上昇した。



Source: CSR GS-US-352-1152, Section 15.1, Figure 3.1.1
Mean and sd are presented
Plasma concentration designated as BLQ was treated as 0 for summary purpose and was treated as missing for log-transformed data.
BLQ, below the limit of quantitation

図 2.7.2.2.14 中等度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移



Source: CSR GS-US-352-1152, Section 15.1, Figure 3.1.1
Mean and sd are presented
Plasma concentration designated as BLQ was treated as 0 for summary purpose and was treated as missing for log-transformed data.
BLQ, below the limit of quantitation

図 2.7.2.2.15 重度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.15 中等度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean [1] (%CV)		%GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 9)	
AUCinf (ng·h/mL)	3731.4 (47.1)	4279.7 (44.1)	86.68 (54.48, 137.90)
AUClast (ng·h/mL)	3651.8 (47.3)	4178.3 (43.6)	86.44 (54.42, 137.32)
Cmax (ng/mL)	406.6 (56.9)	443.4 (41.9)	83.87 (53.56, 131.34)
CL/F (L/h)	71.7 (65.1)	63.3 (76.1)	na
Vz/F (L)	864.3 (85.8)	723.1 (71.6)	na
Tmax (h) [2]	3.00 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [2]	7.55 (5.67, 9.37)	7.52 (6.69, 8.85)	na

Source: CSR GS-US-352-1152
[1] Means are unadjusted.
[2] Median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax; Vz/F, apparent volume of distribution based on the terminal phase.

表 2.7.2.2.16 重度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean [1] (%CV)		%GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 10)	
AUCinf (ng·h/mL)	3502.9 (59.2)	3905.3 (42.6)	83.91 (53.34, 132.00)
AUClast (ng·h/mL)	3416.1 (58.6)	3784.3 (40.6)	84.07 (53.79, 131.39)
Cmax (ng/mL)	280.2 (53.4)	374.6 (36.0)	68.12 (45.62, 101.71)
CL/F (L/h)	81.8 (69.5)	65.5 (67.4)	na
Vz/F (L)	871.5 (74.9)	757.6 (60.4)	na
Tmax (h) [2]	6.00 (4.00, 6.00)	4.00 (4.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [2]	7.18 (6.24, 8.23)	7.49 (6.85, 11.59)	na

Source: CSR GS-US-352-1152
[1] Means are unadjusted.
[2] Median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F, apparent clearance; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax; Vz/F, apparent volume of distribution based on the terminal phase.

表 2.7.2.2.17 中等度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean [1] (%CV)		%GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 9)	
AUCinf (ng·h/mL)	6040.3 (48.1)	4789.6 (38.2)	120.29 (82.26, 175.89)
AUClast (ng·h/mL)	5870.8 (48.3)	4630.9 (38.1)	120.65 (82.62, 176.20)
Cmax (ng/mL)	441.3 (56.5)	406.9 (51.1)	102.82 (64.25, 164.55)
Tmax (h) [2]	4.00 (4.00, 4.20)	4.00 (4.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [2]	9.37 (6.71, 9.90)	8.32 (6.37, 10.68)	na

Source: CSR GS-US-352-1152
[1] Means are unadjusted.
[2] Median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.18 重度の腎機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean [1] (%CV)		%GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function (N = 10)	
AUCinf (ng·h/mL)	6223.9 (46.2)	4097.3 (35.5)	141.09 (95.88, 207.63)
AUClast (ng·h/mL)	5943.8 (46.0)	3940.2 (34.3)	139.28 (94.59, 205.08)
Cmax (ng/mL)	340.2 (60.9)	323.3 (51.2)	96.41 (59.31, 156.72)
Tmax (h) [2]	8.00 (6.00, 8.00)	4.00 (4.00, 6.00)	na
t1/2 (h) [2]	7.85 (6.29, 8.74)	8.27 (6.98, 11.41)	na

Source: CSR GS-US-352-1152
[1] Means are unadjusted.
[2] Median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

健康成人において、M21 の腎クリアランスはモメロチニブの腎クリアランスよりも約 25 倍大きかった。腎機能低下の程度が大きくなるほど、モメロチニブ及び M21 の腎クリアラ

ンスはより低下し、その影響は M21 でより大きかった（表 2.7.2.2.19）。腎機能低下者における M21 の腎クリアランス低下の程度は、中等度及び重度の腎機能低下者において認められた M21 の曝露量（AUC）の増加の程度と一貫していた。

表 2.7.2.2.19 中等度及び重度の腎機能低下者並びに健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブ及び M21 の腎クリアランス（PK 解析対象集団）

Analyte	CLr (mL/h), Mean (%CV)			
	Moderate Renal Impairment (N = 10)	Severe Renal Impairment (N = 10)	Normal Renal Function Matched to Moderate Renal Impairment (N = 9)	Normal Renal Function Matched to Severe Renal Impairment (N = 10)
MMB	152.5 (84.0)	97.3 (49.3)	189.9 (30.3)	159.7 (41.9)
M21 (GS-644603)	2103.1 (41.9)	861.7 (43.4)	4653.9 (32.8)	4783.8 (31.6)

Source: CSR GS-US-352-1152
CLr, renal clearance; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

モメロチニブと M21 の血漿蛋白結合率を、モメロチニブ投与 4 時間後及び 24 時間後に測定した。投与 4 時間後の血漿中モメロチニブの非結合型分率は、健康成人で約 9%、中等度の腎機能低下者で約 9.9%、及び重度の腎機能低下者で約 10.5%であった。投与 4 時間後の血漿中 M21 の非結合型分率は、健康成人で約 8～9%、中等度の腎機能低下者で約 10.1%、及び重度の腎機能低下者で約 12.2%であり、中等度及び重度の腎機能低下者ではモメロチニブ及び M21 の非結合型分率が増加する傾向にあった。

2.7.2.2.3.3.2. 肝機能低下者における薬物動態（GS-US-352-1153 試験）

GS-US-352-1153 試験は、外国人の肝機能低下者及び健康成人を対象にした第 I 相、非盲検、並行群間の単回投与試験であり、肝機能障害がモメロチニブの PK に与える影響を評価した。3 つのコホートに、中等度（コホート 1）、重度（コホート 2）及び軽度（コホート 3）の肝機能低下者と背景因子を揃えた健康成人を組み入れる計画とした。コホート 1 において中等度の肝機能低下者における安全性及び PK を評価した後にコホート 2 に重度の肝機能低下者を組み入れる計画とし、コホート 1 において中等度の肝機能低下者のモメロチニブ及び／又は M21 の曝露量が健康成人と比較して 2 倍以上高かった場合に、コホート 3 に被験者（軽度の肝機能低下者）を組み入れる計画とした。

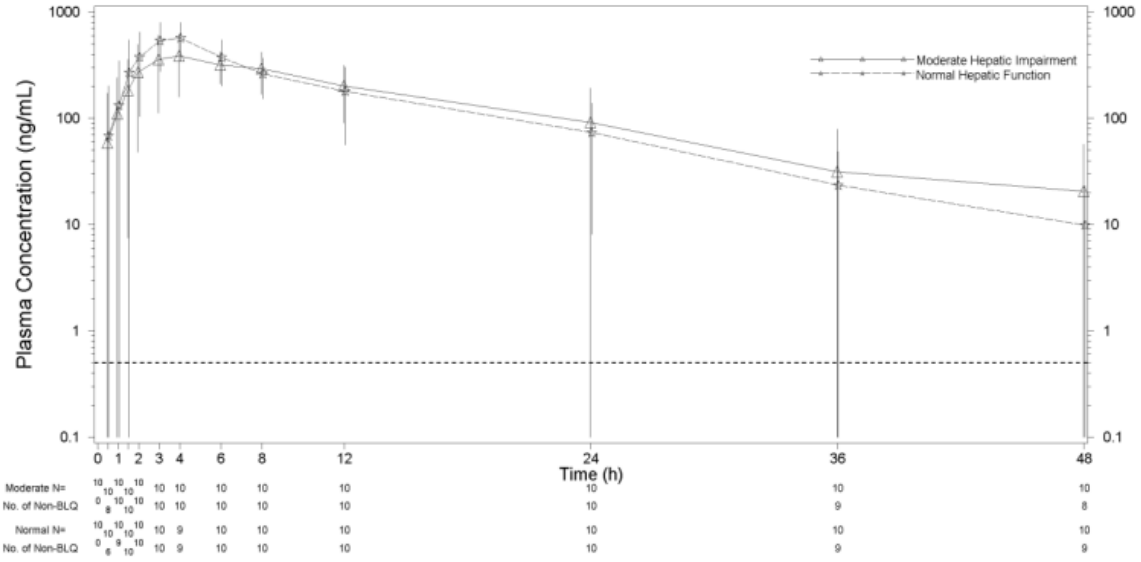
本試験には、中等度の肝機能低下者［Child-Pugh-Turcotte（CPT）Class B］10 例と対応する健康成人 10 例、並びに重度の肝機能低下者（CPT Class C）10 例と対応する健康成人 10 例が組み入れられた。軽度の肝機能低下者（CPT Class A）は組み入れられなかった。被験者は、モメロチニブ 200 mg（錠剤）を食後に単回投与した。

モメロチニブ投与前及び投与 48 時間後まで、PK 評価用の血漿検体を採取した。

中等度又は重度の肝機能低下者及び健康成人に、モメロチニブ 200 mg（錠剤）を食後に単回投与した際のモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.16 及び図 2.7.2.2.17 に、モメロチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2.20 及び表 2.7.2.2.21 に示した。また、M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.22 及び表 2.7.2.2.23 に示した。

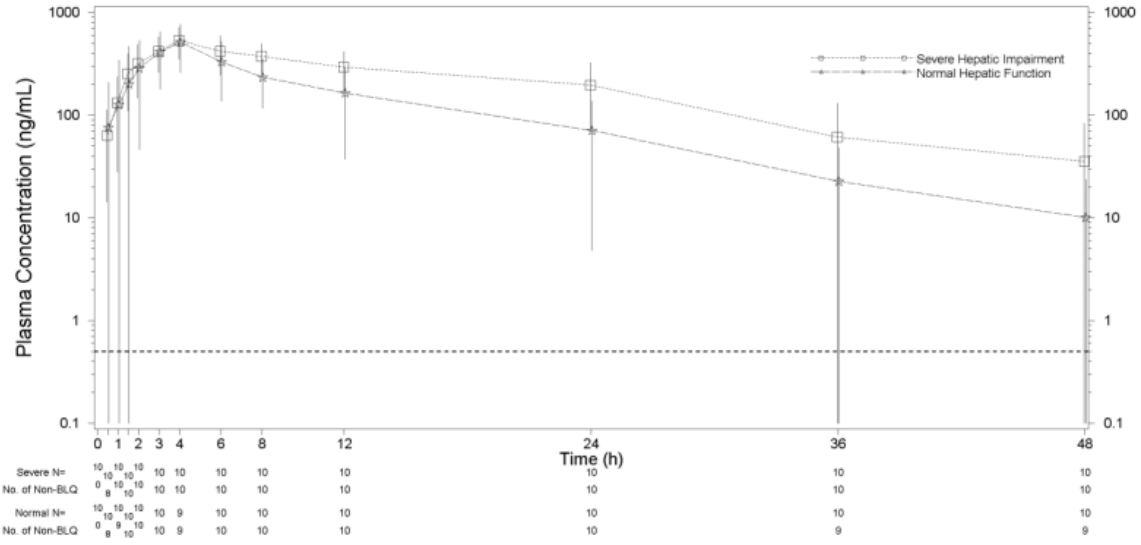
中等度の肝機能低下者では、健康成人と比較してモメロチニブの Cmax は 21%減少し、AUCinf は同程度であった。中等度の肝機能低下者の M21 の Cmax は 63%減少し、AUCinf は 48%減少した。重度の肝機能低下者では、健康成人と比較してモメロチニブの Cmax は 13%増加し、AUCinf は 97%増加した。重度の肝機能低下者の M21 の Cmax は 76%減少し、AUCinf は 48%減少した。

モメロチニブ投与 4 時間後及び 24 時間後に、モメロチニブと M21 の血漿蛋白結合率を評価した。投与 4 時間後の血漿中モメロチニブの非結合型分率は、健康成人で約 9%、中等度の肝機能低下者で 10.7%、及び重度の肝機能低下者では 11.2%であった。投与 4 時間後の血漿中 M21 の非結合型分率は、健康成人で約 7.9%、中等度の肝機能低下者で 9.5%、及び重度の肝機能低下者で 8.8%であり、中等度及び重度の肝機能低下者においてモメロチニブ及び M21 の非結合型分率がわずかに増加する傾向が認められた。



Source: GS-US-352-1153, Section 15.1, Figure 3.1
Mean and sd are presented
Note: Plasma concentration below limit of quantitation was treated as 0 for summary purpose and was treated as missing for log-transformed data.
BLQ, below the limit of quantitation.

図 2.7.2.2.16 中等度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移



Source: GS-US-352-1153, Section 15.1, Figure 3.1
Mean and sd are presented
Note: Plasma concentration below limit of quantitation was treated as 0 for summary purpose and was treated as missing for log-transformed data.
BLQ, below the limit of quantitation

図 2.7.2.2.17 重度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.20 中等度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Normal Hepatic Function (N = 10)	% GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean [1] (%CV)	6268.9 (56.2)	5958.2 (57.0)	108.02 (71.00, 164.35)
Cmax (ng/mL)	Mean [1] (%CV)	482.4 (46.1)	623.4 (42.7)	79.34 (52.00, 121.04)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	4.00 (3.00, 6.00)	3.50 (3.00, 4.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	7.38 (4.84, 8.57)	6.77 (5.82, 9.30)	na

Source: CSR GS-US-352-1153
[1] Means are unadjusted.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.21 重度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Severe Hepatic Impairment (N = 10)	Normal Hepatic Function (N = 10)	% GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean [1] (%CV)	9807.1 (53.9)	5346.3 (67.2)	197.11 (128.87, 301.48)
Cmax (ng/mL)	Mean [1] (%CV)	547.6 (36.7)	528.5 (51.5)	112.63 (75.10, 168.92)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	4.00 (4.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	8.90 (5.50, 14.06)	7.45 (5.20, 9.61)	na

Source: CSR GS-US-352-1153
[1] Means are unadjusted.
AUCinf, area under the plasma concentration time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.22 中等度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Normal Hepatic Function (N = 10)	% GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean [1] (%CV)	2586.6 (55.3)	4553.5 (42.7)	52.41 (35.43, 77.53)
Cmax (ng/mL)	Mean [1] (%CV)	167.7 (77.8)	417.6 (75.2)	36.81 (20.35, 66.60)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	6.00 (4.00, 8.00)	4.00 (3.00, 4.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	7.41 (5.67, 10.89)	8.19 (7.25, 8.57)	na

Source: CSR GS-US-352-1153
[1] Means are unadjusted.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.23 重度の肝機能低下者及び健康成人にモメロチニブ 200 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Moderate Hepatic Impairment (N = 10)	Normal Hepatic Function (N = 10)	% GLSM Ratio: Impaired/Control (90% CI)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean [1] (%CV)	2600.7 (44.3)	4995.8 (50.4)	52.08 (34.28, 79.14)
Cmax (ng/mL)	Mean [1] (%CV)	98.2 (64.8)	449.6 (84.4)	24.49 (14.35, 41.81)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	8.00 (6.00, 24.00)	4.00 (3.00, 4.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	9.17 (7.08, 13.90)	8.25 (5.81, 12.30)	na

Source: CSR GS-US-352-1153
[1] Means are unadjusted.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.4. 相互作用試験

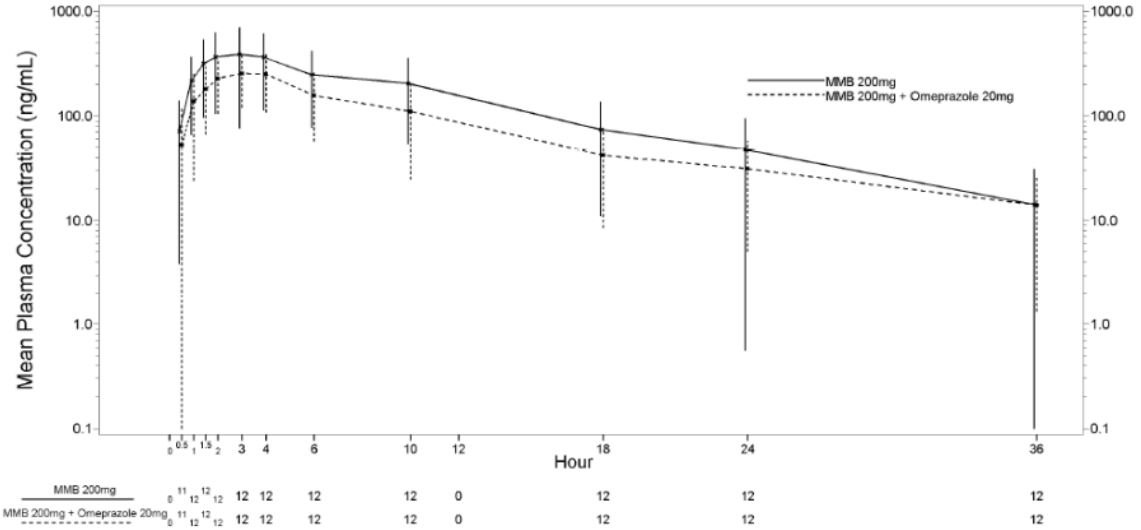
2.7.2.2.3.4.1. モメロチニブに対する他の薬剤の影響

2.7.2.2.3.4.1.1. オメプラゾールとの薬物相互作用（GS-US-352-0102 試験）

GS-US-352-0102 試験のパート D において、外国人の健康成人を対象に、PPI であるオメプラゾールがモメロチニブの PK に与える影響を、固定順序、非盲検クロスオーバー法により検討した。

12 例の被験者に、1 日目にモメロチニブ 200 mg を空腹時に単回経口投与し、2 日間の休薬後、4～8 日目にオメプラゾール 20 mg QD を空腹時に投与した。9 日目にオメプラゾール 20 mg 及びモメロチニブ 200 mg を空腹時に単回投与した。1 日目及び 9 日目において、モメロチニブの投与前及び投与 36 時間後まで経時的に、PK 評価用の血液検体を採取した。

オメプラゾール 20 mg を併用又は非併用下で、モメロチニブ 200 mg を空腹時に単回投与した際のモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.18 に示した。また、モメロチニブ及び M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.24 及び表 2.7.2.2.25 に示した。オメプラゾールの併用投与（20 mg QD を 5 日間前投与）により、モメロチニブの Cmax は 35.5%減少し、AUCinf は 33.4%減少した。M21 の血漿中曝露量も、モメロチニブと同程度減少した（Cmax：47.0%、AUCinf：37.0%）。オメプラゾールの併用投与により、モメロチニブ及び M21 の Tmax は変化しなかったが、t1/2 は延長した。



Source: GS-US-352-0102, Section 15.1, Figure 1.4.1
Mean and sd are presented

図 2.7.2.2.18 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はオメプラゾール 20 mg と併用投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.24 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はオメプラゾール 20 mg と併用投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（パート D PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio: MMB + OME/MMB (90% CI)
	200 mg MMB Tablet (Reference) (N = 12)	200 mg MMB Tablet + Omeprazole (Test) (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	453.5 (66.8)	285.6 (49.9)	64.47 (55.12, 75.41)
AUCinf (ng·h/mL)	4538.0 (72.5)	2949.4 (66.0)	66.65 (61.19, 72.60)
AUClast (ng·h/mL) [2]	4367.4 (70.5)	2712.4 (64.8)	63.29 (57.16, 70.08)
Tmax (h) [1]	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [1]	7.57 (5.67, 9.06)	11.52 (7.39, 13.12)	na

Source: CSR GS-US-352-0102
[1] Median (Q1, Q3).
[2] $AUC_{last} = AUC_{0-36}$
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; OME, omeprazole; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.25 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はオメプラゾール 20 mg と併用投与したときの M21 の PK パラメータ（パート D PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio: MMB + OME/MMB (90% CI)
	200 mg MMB Tablet (Reference) (N = 12)	200 mg MMB Tablet + Omeprazole (Test) (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	484.1 (39.3)	251.3 (35.8)	53.04 (41.35, 68.03)
AUCinf (ng·h/mL)	4960.0 (26.8)	3136.3 (27.1)	63.04 (56.50, 70.34)
AUClast (ng·h/mL) [2]	4748.8 (28.7)	2817.0 (28.9)	59.28 (52.15, 67.37)
Tmax (h) [1]	3.50 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [1]	7.96 (6.51, 10.15)	11.48 (8.28, 15.25)	na

Source: CSR GS-US-352-0102
[1] Median (Q1, Q3).
[2] AUClast = AUC0-36
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; OME, omeprazole; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.4.1.2. リトナビルとの薬物相互作用（GS-US-352-1151 試験）

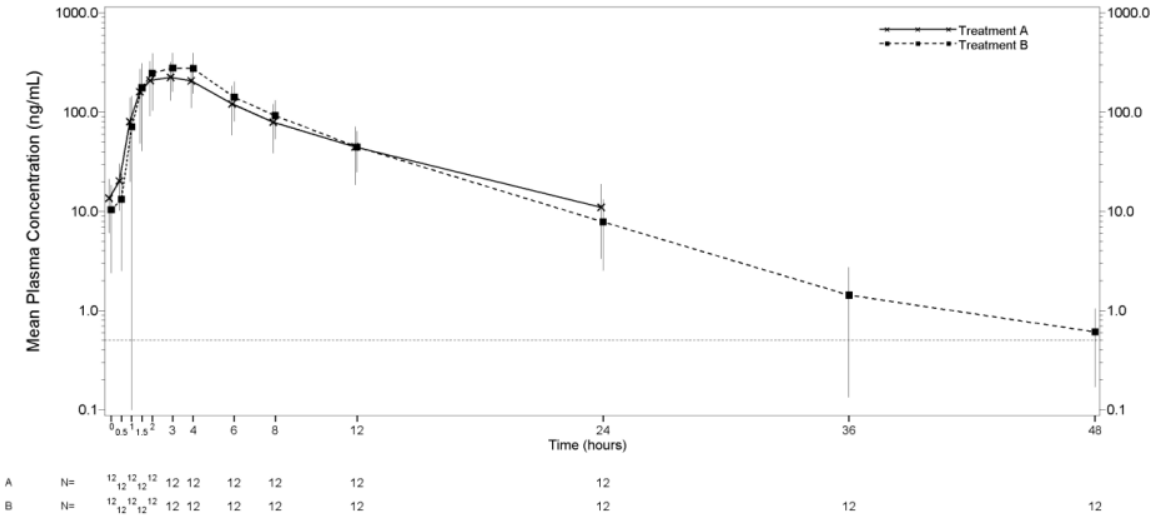
GS-US-352-1151 試験は、外国人の健康成人を対象とした第 I 相、単施設、固定順序、非盲検、反復投与試験であり、4 つのコホートにおいて、モメロチニブの DDI の可能性を評価した。

コホート 1 では、リトナビルの反復投与による強力な CYP3A 阻害がモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価した。

12 例の被験者に、1～7 日目にモメロチニブ 100 mg QD を食後投与し、8～14 日目にモメロチニブ 100 mg QD とリトナビル 100 mg QD を食後に併用投与した。定常状態におけるモメロチニブと M21 の PK を評価するため、7 日目と 14 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後まで、経時的に血液検体を採取した。また、14 日目にはモメロチニブ投与 36 時間後及び 48 時間後にも血漿検体を採取した。

モメロチニブ 100 mg QD を単独投与又はリトナビル 100 mg QD と併用投与した際の定常状態におけるモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.19 に、モメロチニブ及び M21 の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.26 及び表 2.7.2.2.27 に示した。

リトナビルの併用投与により、モメロチニブの Cmax は 23.3%増加し（幾何 LS 平均比の 90%CI：96.4%～157.7%）、M21 の Cmax は 29.8%増加した（幾何 LS 平均比の 90%CI：109.8%～153.5%）。リトナビルの併用投与により、モメロチニブの AUCtau は 13.5%増加し、M21 の AUCtau は 24.0%増加したものの、幾何 LS 平均比の 90%CI はどちらもプロトコルで定義した許容域 70%～143%の範囲内であった。モメロチニブ及び M21 の Tmax の平均値と t1/2 の中央値は、リトナビルの併用投与により変化しなかった。



Source: GS-US-352-1151, Section 15.1, Figure 2.1
Mean and sd are presented
Treatment A = MMB alone; Treatment B = MMB + RTV

図 2.7.2.2.19 モメロチニブ 100 mg QD を単独投与又はリトナビル 100 mg QD と併用投与したときのモメロチニブの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.26 モメロチニブ 100 mg QD を単独投与又はリトナビル 100 mg QD と併用投与したときの定常状態におけるモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio: MMB + RTV/MMB (90% CI)
	MMB (Reference) (N = 12)	MMB + RTV (Test) (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	260.9 (45.0)	324.2 (39.6)	123.31 (96.41, 157.72)
AUCtau (ng·h/mL)	1663.1 (44.3)	1880.4 (38.5)	113.53 (96.14, 134.08)
Tmax (h) [1]	2.50 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [1]	5.25 (4.71, 6.21)	5.21 (3.97, 6.42)	na

Source: CSR GS-US-352-1151
[1] Median (Q1, Q3).
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RTV, ritonavir; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.27 モメロチニブ 100 mg QD を単独投与又はリトナビル 100 mg QD と併用投与したときの定常状態における M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio: MMB + RTV/MMB (90% CI)
	MMB (Reference) (N = 12)	MMB + RTV (Test) (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	227.9 (21.3)	301.8 (27.2)	129.82 (109.79, 153.51)
AUCtau (ng·h/mL)	1775.8 (23.6)	2207.1 (22.9)	123.97 (110.08, 139.62)
Tmax (h) [1]	2.50 (1.75, 4.00)	3.50 (2.00, 4.00)	na
t1/2 (h) [1]	6.36 (5.63, 7.34)	5.76 (3.97, 6.49)	na

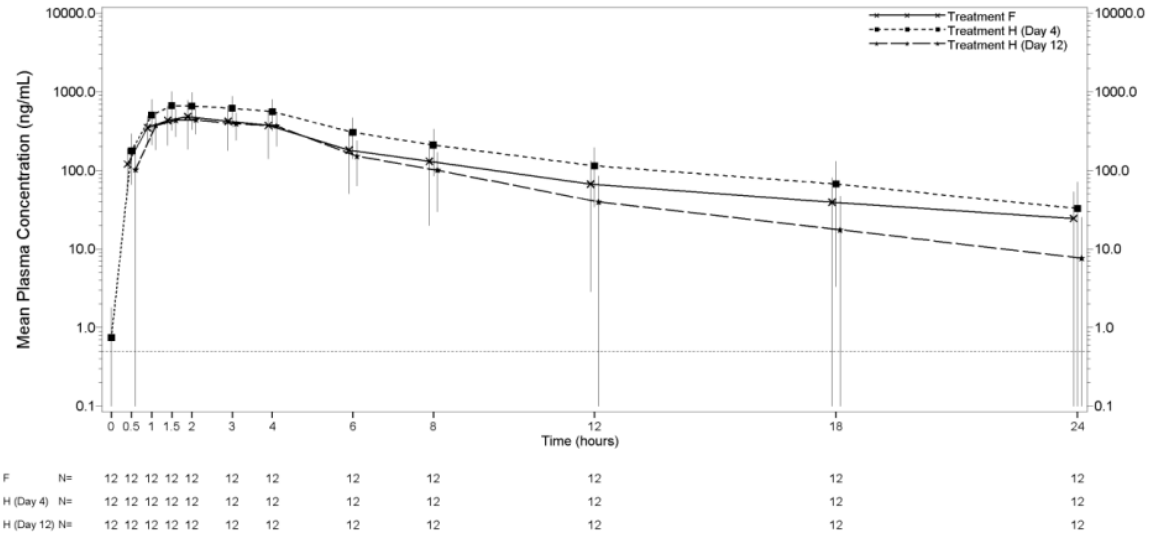
Source: CSR GS-US-352-1151
[1] Median (Q1, Q3).
AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RTV, ritonavir; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.4.1.3. リファンピシンとの薬物相互作用（GS-US-352-1151 試験）

GS-US-352-1151 試験のコホート 3 において、リファンピシンの単回投与による有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）阻害がモメロチニブの PK に及ぼす影響並びに、リファンピシンの反復投与による強力な CYP3A 誘導がモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価した。

12 例の被験者に、1 日目にモメロチニブ 200 mg を空腹時に単回投与し、2 日間の休薬後、4 日目にモメロチニブ 200 mg とリファンピシン 600 mg を空腹時に併用投与した。5 日目から 11 日目までリファンピシン 600 mg QD を投与し、12 日目にモメロチニブ 200 mg とリファンピシン 600 mg を空腹時に併用投与した。1、4、及び 12 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を経時的に採取し、モメロチニブと M21 の PK を評価した。

モメロチニブ 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg（単回投与又は反復投与）と併用投与した際のモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.20 に、モメロチニブ及び M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.28 及び表 2.7.2.2.29 に示した。また、モメロチニブ単独投与時とリファンピシン併用投与時におけるモメロチニブ及び M21 の PK 比較の結果を表 2.7.2.2.30 及び表 2.7.2.2.31 に示した。



Source: GS-US-352-1151, Section 15.1, Figure 2.1
Mean and sd are presented
Treatment F = MMB; Treatment H (Day 4) = MMB + single-dose rifampin; Treatment H (Day 12) = MMB + multiple-dose rifampin

図 2.7.2.2.20 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg（単回投与又は反復投与）と併用投与した際のモメロチニブの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.28 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用（単回投与又は反復投与）投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Single-Dose MMB 200 mg (N = 12)	MMB 200 mg + Single-Dose Rifampin 600 mg (N = 12)	MMB 200 mg + Multiple-Dose Rifampin 600 mg (N = 12)
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	527.7 (54.0)	777.1 (41.0)	487.4 (30.8)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean (%CV)	3417.6 (69.6)	5207.1 (54.5)	2650.3 (54.5)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	1.75 (1.25, 2.50)	2.00 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 3.00)
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	6.32 (5.47, 7.33)	5.55 (4.50, 6.20)	3.11 (2.94, 3.84)

Source: CSR GS-US-352-1151
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.29 モメロチニブ 200 mg を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用（単回投与又は反復投与）投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Single-Dose MMB 200 mg (N = 12)	MMB 200 mg + Single-Dose Rifampin 600 mg (N = 12)	MMB 200 mg + Multiple-Dose Rifampin 600 mg (N = 12)
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	588.3 (41.2)	682.1 (49.3)	791.8 (34.7)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean (%CV)	4322.5 (25.2)	5114.8 (35.0)	4124.0 (22.2)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	2.50 (1.50, 4.00)	2.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	6.81 (6.04, 8.05)	6.04 (4.58, 7.44)	2.97 (2.60, 3.96)

Source: CSR GS-US-352-1151
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.30 リファンピシン併用と非併用時におけるモメロチニブの PK パラメータ比較（PK 解析対象集団）

PK Parameter	GLSM Ratio (%) (90% CI)		
	MMB + Single-Dose Rifampin vs MMB	MMB + Multiple-Dose Rifampin vs MMB + Single-Dose Rifampin	MMB + Multiple-Dose Rifampin vs MMB
Cmax (ng/mL)	140.40 (97.16, 202.87)	70.57 (52.06, 95.68)	99.08 (82.16, 119.50)
AUCinf (ng·h/mL)	157.12 (122.01, 202.34)	53.94 (44.43, 65.50)	84.75 (71.01, 101.16)

Source: CSR GS-US-352-1151
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; vs, versus.

表 2.7.2.2.31 リファンピシン併用と非併用時における M21 の PK パラメータ比較（PK 解析対象集団）

PK Parameter	GLSM Ratio (%) (90% CI)		
	MMB + Single-Dose Rifampin vs MMB	MMB + Multiple-Dose Rifampin vs MMB + Single-Dose Rifampin	MMB + Multiple-Dose Rifampin vs MMB
Cmax (ng/mL)	105.74 (78.05, 143.27)	131.12 (98.51, 174.53)	138.65 (118.47, 162.27)
AUCinf (ng·h/mL)	112.44 (89.96, 140.54)	85.37 (71.39, 102.08)	95.99 (84.44, 109.12)

Source: CSR GS-US-352-1151
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; vs, versus.

リファンピシン単回投与（OATP1B1/1B3 阻害剤）との併用により、単独投与時と比較してモメロチニブの Cmax は 40.4%、AUCinf は 57.1%増加し、モメロチニブが OATP1B1/1B3 の基質である可能性が示唆された。一方、リファンピシン単回投与との併用に伴う M21 の曝露量の変化は小さく（Cmax：5.7%増加、AUCinf：12.4%増加）、M21 は OATP1B1/1B3 の基質ではない可能性が示唆された。

リファンピシン単回投与による OATP1B1/1B3 阻害の影響を排除し、リファンピシン反復投与（CYP3A 誘導剤）の影響を評価するため、リファンピシン反復併用投与時とリファンピシン単回併用投与時のモメロチニブの PK パラメータをそれぞれ比較した。リファンピシン反復併用投与時のモメロチニブの Cmax 及び AUCinf は、リファンピシン単回併用投与時と比較し、それぞれ 29.4%及び 46.1%減少したことから、モメロチニブの PK は CYP3A 誘導による影響を受ける可能性が示唆された。リファンピシン単回併用投与時と比較し、リファンピシンの反復併用投与時の M21 の Cmax は 31.1%増加し、AUCinf は 14.6%減少した。リファンピシン反復併用投与による M21 の Cmax の上昇の程度は、リファンピシン反復併用投与によるモメロチニブの曝露量の低下の程度と一致しており、モメロチニブの PK が CYP3A 誘導の影響を受けることを支持する結果であった。また M21 の AUCinf が減少したことから、M21 の PK も CYP3A 誘導の影響を受けることが示された。

モメロチニブ単独投与時とリファンピシン反復併用投与時のモメロチニブの PK を比較した結果、モメロチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何 LS 平均比（リファンピシン反復併用投与／モメロチニブ単独投与）の 90%CI は、プロトコルで定義された許容域 70%～143%の範囲内であり、リファンピシンの OATP1B1/1B3 阻害と CYP3A 誘導の両方の効果により、単独投与時とリファンピシン反復併用投与時のモメロチニブの曝露量は同程度となったと考えられた。一方 M21 の PK は、モメロチニブ単独投与時と比較し、リファンピシン反復併用投与時には Cmax が 38.7%増加し、AUCinf は変化しなかった。

2.7.2.2.3.4.2. 他の薬剤に対するモメロチニブの影響

2.7.2.2.3.4.2.1. ロスバスタチンとの薬物間相互作用（GS-US-352-1151 試験）

GS-US-352-1151 試験のコホート 2 において、BCRP の基質であるロスバスタチンを用いて、モメロチニブの反復投与が BCRP に及ぼす影響を評価した。

12 例の被験者に、1 日目にロスバスタチン 10 mg を食後に単回投与し、2 日間の休薬後、4～7 日目までモメロチニブ 200 mg QD を食後に投与し、8 日目にモメロチニブ 200 mg 及びロスバスタチン 10 mg を食後に併用投与した。1 日目と 8 日目のロスバスタチン投与前及び投与 72 時間後までの血液検体を経時的に採取し、ロスバスタチンの PK を評価した。

ロスバスタチンの PK に対するモメロチニブの影響を評価した結果を表 2.7.2.2.32 に示す。ロスバスタチン 10 mg の単独投与と比較して、モメロチニブ 200 mg QD の併用により、ロスバスタチンの Cmax は 3.2 倍増加し、AUCinf は 2.7 倍増加した。ロスバスタチンの Tmax 及び t1/2 は、モメロチニブの併用投与により変化しなかった。

表 2.7.2.2.32 ロスバスタチン 10 mg を単独投与又はモメロチニブ 200 mg QD と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Statistic	Rosuvastatin 10 mg (Reference) (N = 12)	Rosuvastatin 10 mg + MMB 200 mg (Test) (N = 11)	% GLSM Ratio: (Test/Reference) (90% CI)
Cmax (ng/mL)	Mean (%CV)	3.6 (51.6)	10.5 (26.4)	322.91 (264.43, 394.34)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean (%CV)	39.9 (39.3) [1]	105.6 (33.3)	272.88 (223.04, 333.87)
Tmax (h)	Median (Q1, Q3)	5.00 (4.00, 5.00)	5.00 (5.00, 5.00)	na
t1/2 (h)	Median (Q1, Q3)	16.96 (12.47, 21.10) [1]	16.78 (15.66, 21.25)	na

Source: CSR GS-US-352-1151
[1] N = 11.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.3.4.2.2. ミダゾラムとの薬物間相互作用（GS-US-352-1151 試験）

GS-US-352-1151 試験のコホート 4 において、CYP3A の基質であるミダゾラムを用いて、モメロチニブの反復投与が CYP3A に及ぼす影響を評価した。

12 例の被験者に、1 日目にミダゾラム 5 mg を食後に単回投与し、2 日間の休薬後、4～10 日目までモメロチニブ 200 mg QD を食後に投与した。11 日目にモメロチニブ 200 mg 及びミダゾラム 5 mg を食後に併用投与した。1 日目及び 11 日目のミダゾラム投与前及び投与 24 時間後までの血液検体を経時的に採取し、ミダゾラム及びその活性代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価した。

ミダゾラムの PK に対するモメロチニブの影響を評価した結果を表 2.7.2.2.33 に示した。

ミダゾラム 5 mg の単独投与と比較して、モメロチニブ 200 mg QD の併用により、ミダゾラムの Cmax は 8.2%減少し、AUCinf は 16.2%減少した。しかしながら、Cmax と AUCinf の幾何 LS 平均比（モメロチニブ併用投与／ミダゾラム単独投与）の 90%CI は、プロトコルで定義した許容域 70%～143%の範囲内であった。また、モメロチニブ併用投与に伴い 1'-OH-MDZ の Cmax 及び AUCinf も減少したが、その程度はミダゾラムの結果と類似していた。ミダゾラムの Tmax 及び t1/2 は、モメロチニブ併用の有無に関わらず、同程度であった。

表 2.7.2.2.33 ミダゾラム 5 mg を単独投与又はモメロチニブ 200 mg QD と併用投与したときのミダゾラムの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	Mean (%CV)		%GLSM Ratio: MMB + MDZ/MDZ (90% CI)
	Midazolam (Reference) (N = 12)	MMB + Midazolam (Test) (N = 12)	
Cmax (ng/mL)	18.0 (25.2)	16.5 (25.0)	91.76 (78.63, 107.09)
AUCinf (ng·h/mL)	101.2 (42.5)	85.2 (45.9)	83.84 (73.29, 95.91)
AUClast (ng·h/mL)	95.9 (38.5)	80.6 (40.4)	84.07 (73.37, 96.34)
Tmax (h) [1]	2.00 (1.50, 2.00)	1.00 (1.00, 1.50)	na
t1/2 (h) [1]	5.82 (4.73, 7.19)	5.33 (4.93, 6.11)	na

Source: CSR GS-US-352-1151
[1] Median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation; GLSM, geometric least-squares mean; MDZ, midazolam; MMB, momelotinib; na, not applicable; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

2.7.2.2.4. 臨床薬力学試験

2.7.2.2.4.1. モメロチニブの薬力学的特性

2.7.2.2.4.1.1. 薬力学の成績

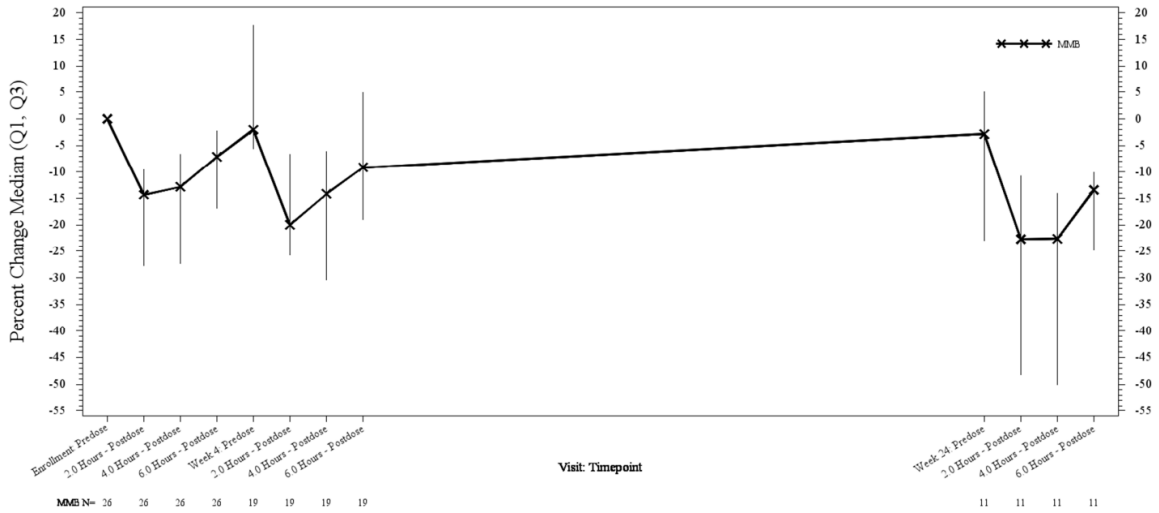
2.7.2.2.4.1.1.1. 輸血依存の MF 患者における薬力学（GS-US-352-1672 試験）

GS-US-352-1672 試験は、外国人のベースライン時に輸血依存であった PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、トランスレーショナルバイオロジー試験であり、インターロイキン（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）の発現量を評価した。

41 例の被験者にモメロチニブ 200 mg QD を投与し、初回投与日、4 週時及び 24 週時のモメロチニブ投与前及び投与 2、4 及び 6 時間後にそれぞれ検体を採取した。IL-6 刺激 T 細胞の pSTAT3 発現量の変化を測定し、pSTAT3 陽性 T 細胞の割合を評価指標とした。

モメロチニブ 200 mg QD を投与した際の、IL-6 刺激 T 細胞における pSTAT3 発現量のベースラインからの変化率（%）を図 2.7.2.2.21 に示した。

初回投与日及び定常状態（4 週時及び 24 週時）のいずれにおいても、モメロチニブの投与 2 時間後に pSTAT3 発現量は減少した。モメロチニブの初回投与 2 時間後の pSTAT3 の発現量は、モメロチニブ投与前（ベースライン）と比較して 14.3%（中央値）減少した。4 週時及び 24 週時のモメロチニブ投与前（トラフ時点）の pSTAT3 発現量は、ベースラインと比較して、それぞれ 2.0%及び 2.8%低値であった。4 週時及び 24 週時のモメロチニブ投与 2 時間後におけるベースラインに対する pSTAT3 発現量の阻害率（中央値）は、それぞれ 20.0%及び 22.7%であり、モメロチニブが JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路を強力に阻害することが示された。



Source: CSR GS-US-352-1672, Figure 15.12.9
Q1, Q3, first quartile, third quartile
Note: Percentage pSTAT3 was reported as the percentage of T cells positive for pSTAT3.

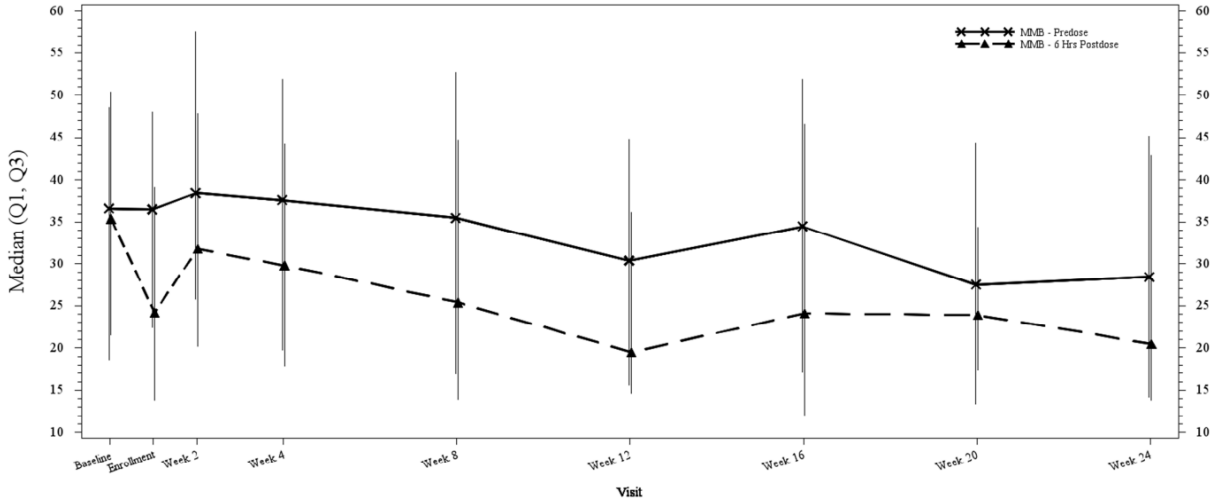
図 2.7.2.2.21 IL-6 刺激 T 細胞における pSTAT3 発現量のベースラインからの変化率（%）

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。ヘプシジンの血清中濃度は日内変動するため、ベースライン来院時（モメロチニブ未投与）の午前中及びその 6 時間後にそれぞれ血清を採取し、各被験者の血清ヘプシジン濃度のベースライン値を決定した。モメロチニブ投与期間中も同様に、モメロチニブ投与前の午前中及びモメロチニブ投与 6 時間後にそれぞれ血清を採取した。

モメロチニブ投与前及び投与 6 時間後の血清ヘプシジン濃度を図 2.7.2.2.22 に示した。いずれの来院時においても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/アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）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、全ての被験者では血清鉄の増加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。さらに、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 週時に最大濃度に到達後、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。

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。



Source: CSR GS US 352 1672, Figure 15.12.5.1
MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile.

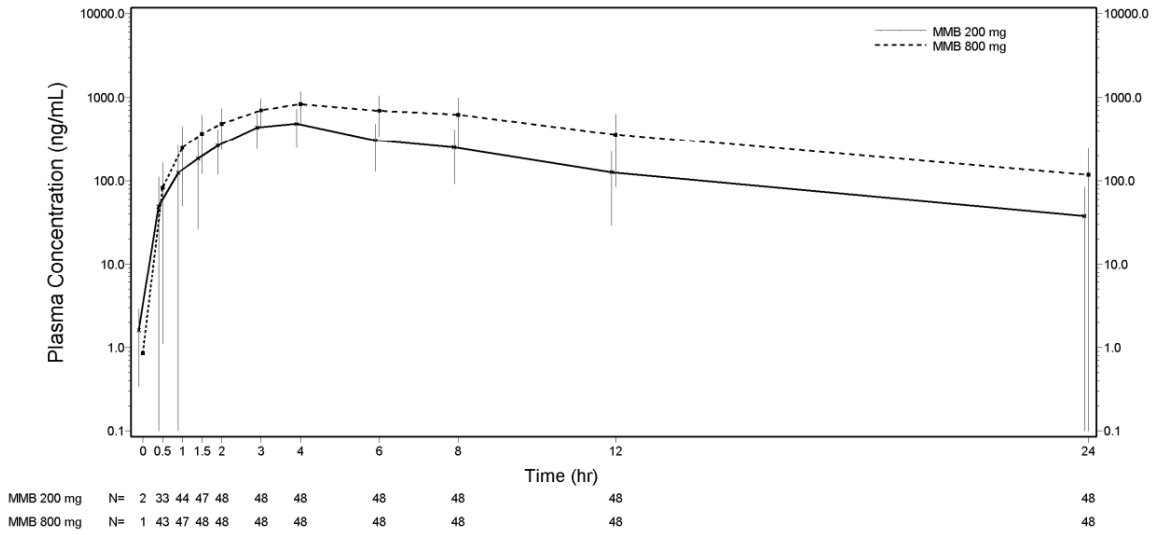
図 2.7.2.2.22 モメロチニブ投与前及び投与 6 時間後の血清ヘプシジン濃度（nM）

2.7.2.2.4.1.1.2. モメロチニブが心室再分極に与える影響の検討（GS-US-352-1150 試験）

GS-US-352-1150 試験は、外国人の健康成人を対象とした第 I 相、部分盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であり、Fridericia 方法を用いて補正した QT（QTcF）間隔に対するモメロチニブの影響を評価した。本試験では、モメロチニブの安全性及び忍容性と共に、モメロチニブ及び M21 の PK、モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度と QT/補正 QT 時間（QTc）間隔の関係、並びにその他の心電図（ECG）パラメータに対するモメロチニブの影響を検討した。

48 例の被験者に、1 日目、11 日目、21 日目及び 31 日目において、モメロチニブ 200 mg（臨床用量）、モメロチニブ 800 mg（臨床用量を大幅に超える用量）、プラセボ、又は陽性対照薬のモキシフロキサシン（非盲検）のいずれかを食後に単回投与した。治験薬の投与後 24 時間にわたって、ベースラインと時間を一致させた複数時点で、デジタル 12 誘導心電図を 3 回取得した。また安全性モニタリングのため、治験薬の投与約 2 時間後に 1 度、心電図を取得した。モメロチニブ及び M21 の PK 評価のため、1 日目、11 日目、21 日目及び 31 日目のモメロチニブ投与前及び投与 24 時間後まで、経時的に血液検体を採取した。なお、全ての心電図は採血前に取得した。

モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を単回投与後のモメロチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.23 に、モメロチニブ及び M21 の PK パラメータを表 2.7.2.2.34 及び表 2.7.2.2.35 に示した。また、モメロチニブ及び M21 の用量比例性の検討結果を表 2.7.2.2.36 及び表 2.7.2.2.37 に示した。モメロチニブ及び M21 の曝露量（Cmax 及び AUC）は、200 mg と比較して 800 mg において高値を示したものの、GS-US-352-0102 試験（2.2.5.1.1）の結果と同様に、曝露量（Cmax 及び AUC）は用量比を下回って増加した。なお、両用量（200 mg 及び 800 mg）におけるモメロチニブ及び M21 の PK パラメータは、GS-US-352-0102 試験の結果と類似していた。



Source: GS-US-352-1150, Section 15.1, Figure 2.1
Mean and sd are presented

図 2.7.2.2.23 モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を単回投与したときのモメロチニブの血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.34 モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を単回投与したときのモメロチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	MMB 200 mg (N = 48)	MMB 800 mg (N = 48)
AUCinf (ng·h/mL)	4367.5 (61.7)	10545.0 (63.7)
AUClast (ng·h/mL)	3960.0 (54.4)	9146.0 (54.9)
Cmax (ng/mL)	515.0 (43.9)	906.2 (38.3)
t1/2 (h)	5.13 (4.46, 6.01)	5.91 (4.90, 7.32)
Tmax (h)	3.50 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 5.00)

Source: CSR GS-US-352-1150
Data are presented as mean (%CV) except for Tmax and t1/2, which are presented as median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.35 モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を単回投与したときの M21 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter	MMB 200 mg (N = 48)	MMB 800 mg (N = 48)
AUCinf (ng·h/mL)	4235.6 (34.2)	9615.4 (37.5)
AUClast (ng·h/mL)	3711.4 (37.8)	8011.2 (39.3)
Cmax (ng/mL)	430.1 (42.4)	739.4 (39.2)
t1/2 (h)	6.18 (5.61, 8.05)	6.79 (5.71, 7.89)
Tmax (h)	4.00 (3.50, 4.00)	4.00 (4.00, 6.00)

Source: CSR GS-US-352-1150
Data are presented as mean (%CV) except for Tmax and t1/2, which are presented as median (Q1, Q3).
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; Q1, Q3, first quartile, third quartile; t1/2, terminal elimination half-life; Tmax, time to Cmax.

表 2.7.2.2.36 モメロチニブの用量比例性の評価（PK 解析対象集団）

PK Parameter	GLSM		GLSM Ratio: 800 mg/200 mg	90% CI
	MMB 200 mg (N = 48)	MMB 800 mg (N = 48)		
AUCinf (ng·h/mL)	3690.41	8812.07	238.78	(221.01, 257.99)
AUClast (ng·h/mL)	3425.59	7903.92	230.73	(213.88, 248.91)
Cmax (ng/mL)	465.28	839.25	180.37	(167.43, 194.32)

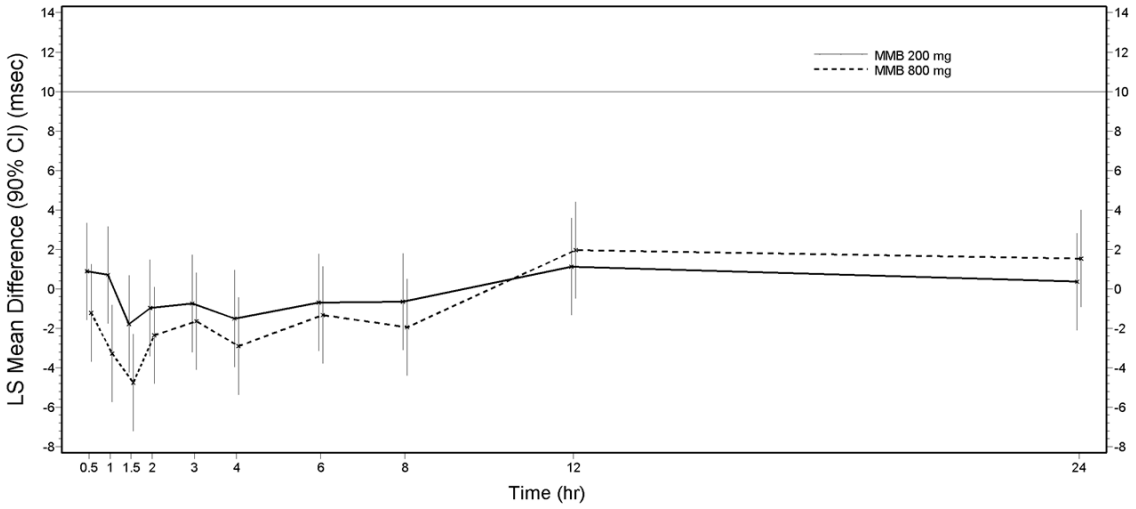
Source: CSR GS-US-352-1150
Statistical analysis for dose proportionality was based on the mixed-effect model including sequence, period, and treatment as fixed effects; and subject within sequence as a random effect.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

表 2.7.2.2.37 M21 の用量比例性の評価（PK 解析対象集団）

PK Parameter	GLSM		GLSM Ratio: 800 mg/200 mg	90% CI
	MMB 200 mg (N = 48)	MMB 800 mg (N = 48)		
AUCinf (ng·h/mL)	3985.01	8964.46	224.95	(209.85, 241.14)
AUClast (ng·h/mL)	3442.95	7477.31	217.18	(203.24, 232.07)
Cmax (ng/mL)	389.01	684.72	176.02	(163.30, 189.72)

Source: CSR GS-US-352-1150
Statistical analysis for dose proportionality was based on the mixed-effect model including sequence, period, and treatment as fixed effects; and subject within sequence as a random effect.
AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUClast, area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; Cmax, maximum plasma concentration; GLSM, geometric least-squares mean; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics.

モメロチニブ 200 mg 又はモメロチニブ 800 mg を投与後の、時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正 QTcF を図 2.7.2.2.24 に示した。本試験の分析感度は、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）の投与後に認められた QTcF 間隔の延長により確認した。モメロチニブ 200 mg 又は 800 mg を投与後の QTcF 間隔と、プラセボ投与後の QTcF 間隔の平均値の差の両側 90%信頼区間の上限は、すべての時点で 10 msec を下回り、臨床用量（200 mg）及び臨床用量を大幅に上回る用量（800 mg）のモメロチニブは、QTcF 間隔を延長させないことが示された。

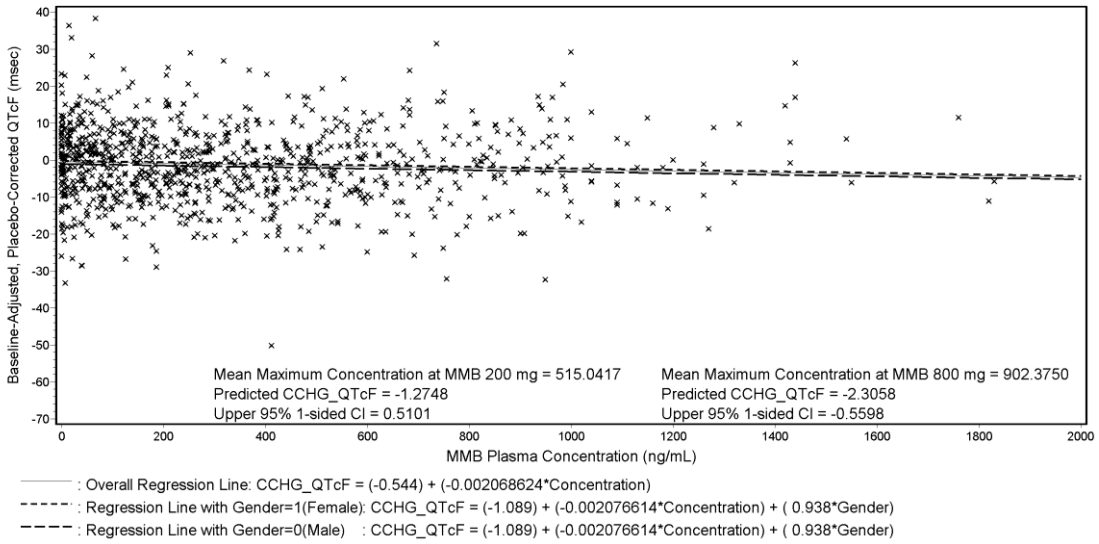


Source: CSR GS US 352 1150, Figure 4.1
Least squares means and CIs were based on the mixed effect model including sequence, period, treatment, time point, treatment by time point interaction, and sex as fixed effects; subject within sequence as a random effect; and the predose baseline QTcF as a continuous covariate.
Assay sensitivity analysis was performed only at postdose time points 1, 1.5, 2, 3, and 4 hours.
hr, hours; LS, least squares; MMB, momelotinib; QTcF, QT corrected using Fridericia method.

図 2.7.2.2.24 モメロチニブ 200 mg 又はモメロチニブ 800 mg を投与後の、時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正 QTcF（薬力学解析対象集団）

本試験では、いずれの投与群（モメロチニブ 200 mg、モメロチニブ 800 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg）及び評価時点においても、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が、30 msec 又は 60 msec を超えた被験者は確認されなかった。モキシフロキサシンを投与した 3 例の被験者において、QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超えたが、いずれの投与群でも、QTcF 間隔の絶対値が 480 msec 又は 500 msec を超えた被験者は確認されなかった。

モメロチニブ及び M21 の血漿中濃度と、QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係を、性別を固定効果、被験者間変動を変量効果とした線形混合効果モデルを用いてそれぞれ評価した。モメロチニブ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 QTcF（ΔΔQTcF）の関係を図 2.7.2.2.25 に示した。モメロチニブの血漿中濃度の ΔΔQTcF への影響は統計的に有意となった（p = 0.037）ものの、その傾きは小さな負の値（-0.002）であったことを踏まえると、モメロチニブの血漿中濃度と ΔΔQTcF の間に臨床的に意義のある相関はないことが示唆された。同様に M21 の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係を評価した結果、両者に相関は認められなかった。



Source: CSR GS-US-352-1150, Section 15.1, Figure 6.1.1
CCHG_QTcF, time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QTcF; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; QTcF, QT corrected using Fridericia method.

図 2.7.2.2.25 モメロチニブの血漿中濃度と、時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正 QTcF の関係（PK/PD 解析対象集団）

International Council for Harmonisation (ICH) E14 ガイダンスの定義に基づくと本試験は陰性であり、モメロチニブは臨床的に意義のある心電図変化を誘導しないと考えられた。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. モメロチニブ及び代謝物（M21）の臨床薬物動態

2.7.2.3.1.1. モメロチニブ及び M21 の母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.1.1. 母集団薬物動態解析の概要

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、PPK モデルを構築した。またモメロチニブ及び M21 の PK に影響を与える内因性及び外因性の共変量を検討した。

最終モデルを用いて、モメロチニブ 200 mg QD におけるモメロチニブと M21 の血漿中濃度推移をシミュレーションし、1 日あたりの平均曝露量を予測した。

解析は、NONMEM（version 7.3 及び 7.4）を用いて実施した。最終モデルは、goodness of fit（GoF）プロット及び visual predictive checks（VPC）を用いて評価した。

2.7.2.3.1.1.2. 母集団薬物動態解析の結果

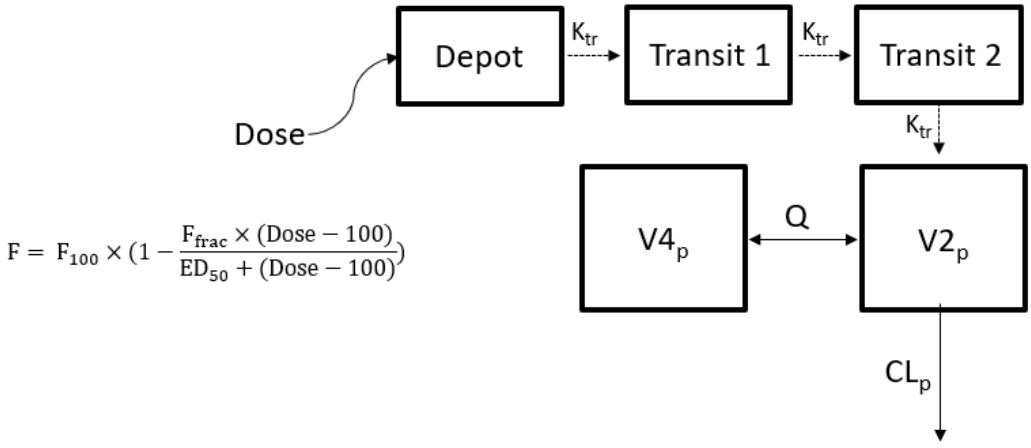
モメロチニブ及び M21 の PPK モデル構築

モメロチニブの基本モデルとして、1、2 又は 3-コンパートメントモデルを検討した。モメロチニブの見かけのクリアランス（CLp/F）に、指数誤差モデルを用いて個体間変動を組み込んだ。ステップワイズ法（目的関数の減少の有意水準は、変数増加時に p<0.001、変数減少時に p<0.001 とし、GOF プロットと合わせて評価）を用いて、モメロチニブ及び M21 の見かけのクリアランス（CL/F）［モメロチニブの見かけのクリアランス（CLp/F）及び代謝物の見かけのクリアランス（CLm/F）］及び分布容積に及ぼす体重の影響、並びにモメロチニブの吸収速度及びバイオアベイラビリティに及ぼす製剤の影響を検討した。また共変量の組み込みには、パラメータの推定精度、並びに共変量の組み込みが、個体間変動及び残差に与える影響も考慮した。

M21 の PPK モデルは、モメロチニブの最終モデルを構築後、逐次法により構築した。CL/Fp の個体間変動を除く全てのモメロチニブの PK パラメータを固定した上で、M21 のモデルを検討した。

モメロチニブの PPK 最終モデル

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（図 2.7.2.3.1）。



Source: 5382-PKPD001, Figure 1
CLp, apparent clearance of MMB; ED50, the dose corresponding to half of Ffrac; F100, F (relative bioavailability) for 100 mg, assumed to be 1; Ffrac, maximum fractional change in F; Ktr, absorption transit rate constant; MMB, momelotinib; Q, apparent intercompartment clearances for the central and peripheral compartments; V2p, apparent volume of distribution of the central compartment; V4p, apparent volume of distribution of the peripheral compartment.

図 2.7.2.3.1 モメロチニブの PPK モデル構造

最終モデルにおけるモメロチニブの PK パラメータ推定値を表 2.7.2.3.1 に示した。吸収・トランジット速度定数（Ktr）の共変量として、製剤（カプセル剤と錠剤）の影響が最終モデルに含まれた。第 I 相試験及び第 II 相試験において、カプセル剤を投与した被験者の Ktr は、第 III 相試験において錠剤を投与した被験者の Ktr と比較して、493%高値であった。こ

の吸収・トランジット速度定数の違いは、カプセル剤及び錠剤の生理学的な影響を説明するものではない可能性があるものの、最終モデルの観測値への当てはまりは良好であった。

初期段階において探索的に、変量効果（ETA）と共変量の関係を、ETA-共変量プロットにより評価した際、ETA と、内因性及び外因性の共変量［人口統計学的特性（性別、体重、体格指数、体表面積、年齢、人種／民族）、腎機能及び肝機能に関連する臨床検査パラメータ、CYP 阻害剤又は誘導剤などの併用薬、MF の診断タイプ、MF が診断されてからの時間、及び 24 週時までの輸血回数］の間に強い相関は示されなかった。さらに、初期の探索的な検討で、PK パラメータへの影響が示唆された共変量、体重のモデルへの組み込みを、ステップワイズ法により検討した。その結果、体重の影響を考慮しても GOF プロットの当てはまりは改善されず、個体間変動や残差は減少しなかった。

表 2.7.2.3.1 モメロチニブの母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値及び SIR の結果

Parameter	Estimate	RSE%	95% CI	Shrinkage
Typical Values				
CL/F (L/h)	49.5	15.0	34.9 – 64.0	-
Vc/F (L)	286	15.7	198 – 374	-
Vp/F (L)	203	18.1	131 – 275	-
Q/F (L/h)	30.6	22.3	17.2 – 44.0	-
Ktr (1/h)	0.649	6.54	0.566 – 0.732	-
Dose on bioavailability, Ffrac	0.429	20.4	0.258 – 0.600	-
Dose on bioavailability, ED50 (mg)	6.02	96.0	-5.31 – 17.4	-
Covariate Effects				
Capsule formulation on Ktr	4.93	8.36	4.13 – 5.74	-
Between Subject Variability				
On CL/F	0.755	4.37	0.690 – 0.820	3.17%
Residual Error				
Prop. Error - CCL09101	0.638	3.09	0.599 – 0.677	-
Prop. Error - YM-387-II-02	0.532	4.34	0.487 – 0.577	-
Prop. Error - GS-US-352-0101	1.18	8.05	0.997 – 1.37	-
Prop. Error - GS-US-352-1214 and SRA-MMB-301	0.731	3.62	0.679 – 0.783	-

Estimation method: FOCEI; Objective function value: 25201.75

Source: 5382-PKPD001 Amendment
Estimation method: FOCEI; Objective function value: 25201.75
CL/F, apparent clearance; Vc/F, apparent central volume of distribution (i.e., V2p/F in the original population PK model); Q/F, apparent inter-compartmental clearance; Vp/F, apparent peripheral volume of distribution (i.e. V4p/F in the original population PK model); Ktr, absorption transit rate constant; Ffrac, maximum fractional change in relative bioavailability; ED50, dose offset from 100 mg corresponding to half of Ffrac; %RSE: percent relative standard error of the estimate, 100%×(SE/parameter estimate); 95% CI= 95% confidence interval; SE=standard error of the estimate; Prop., proportional.

M21 の PPK 最終モデル

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 CLp/F 及び M21 の CLm/F にそれぞれ個体間変動を組み込んだ。共変量として、Ktr 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 CLm/F に対する eGFR 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の影響がそれぞれモデルに含まれた。

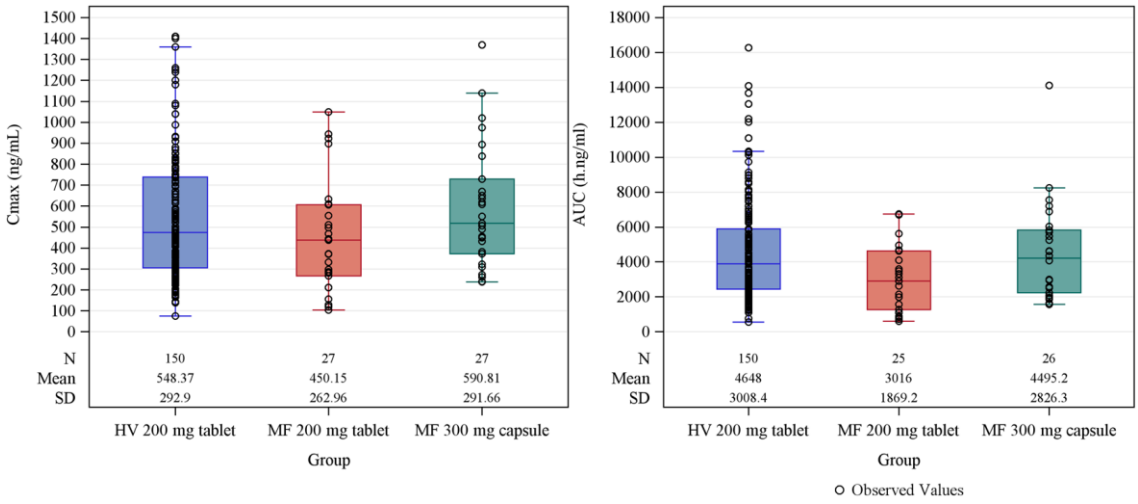
M21 の CLm/F は、AST の中央値（25 U/L）における CLm/F（24.5 L/h）と比較し、AST の 5%点（13 U/L）では 11.7%低値を、95%点（55 U/L）では 16.2%高値を示すと予測され、M21 の PK に対する AST の影響はわずかであると考えられた。

M21 の CLm/F は、eGFR の中央値（64.5 mL/min/1.73 m^2）における CLm/F と比較して、eGFR の 5%点（36.1 mL/min/1.73 m^2）では約 23%低値を、95%点（102 mL/min/1.73 m^2）では約 23%高値を示すと予測された。しかしながら、eGFR の 5%点及び 95%点における M21 の AUCtau の予測値と、eGFR の中央値における AUCtau の予測値の比は、おおよそ 0.8-1.25 の範囲内であり、M21 の PK に対する 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。

2.7.2.3.1.2. 健康成人と MF 患者の薬物動態の比較

モメロチニブの錠剤 200 mg を健康成人に投与した際のモメロチニブの Cmax 及び AUC を、モメロチニブの錠剤 200 mg 又はモメロチニブのカプセル剤 300 mg を MF 患者に投与した際の Cmax 及び AUC とそれぞれ比較した。

モメロチニブの錠剤 200 mg を用いた 6 つの臨床試験から得られた健康成人における単回投与時のモメロチニブの PK パラメータを統合解析した結果、Cmax の範囲は 75.6～1410 ng/mL、Cmax の中央値は 473.8 ng/mL、AUC の範囲は 564.1～16285 ng· h/mL、AUC の中央値は 3902 ng· h/mL であった。MF 患者を対象とした SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の部分解析集団の PK データを統合解析した結果、Cmax の範囲は 104～1050 ng/mL、Cmax の中央値は 437 ng/mL、AUC の範囲は 608.4～6748 ng· h/mL、AUC の中央値は 2918 ng· h/mL であった。従って、健康成人及び MF 患者のモメロチニブの曝露量（Cmax 及び AUC）は、同程度であると考えられた（図 2.7.2.3.2）。健康成人及び MF 患者のどちらにおいても、モメロチニブは速やかに吸収され（Tmax：3 時間以内）、t1/2 は 4～8 時間と短く反復投与後に累積は認められなかった。



Notes: Healthy volunteers included in the plot took 200 mg single-dose MMB tablet in studies CSR GS-US-352-0102, CSR GS-US-352-0108, CSR GS-US-352-1150, CSR GS-US-352-1151, CSR GS-US-352-1152, CSR GS-US-352-1153.
Subjects with MF included in the plot took 200 mg QD MMB tablet in studies CSR GS-US-352-0101 and CSR GS-US-352-1214 and participated in the intensive PK substudy (data at Week 2), or took 300 mg QD MMB capsule in study CSR CCL09101 (data on Day 1).
AUC is either AUCinf for single dose (HV 200 mg tablet group and MF 300 mg capsule group) or AUCtau (MF 200 mg tablet group) for multiple dose at steady state.
AUC, area under the plasma concentration-time curve; AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUCtau, area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; Cmax, maximum plasma concentration; HV, healthy volunteers; MF, myelofibrosis; MMB, momelotinib; PK, pharmacokinetics; QD, once daily.

図 2.7.2.3.2 健康成人及び MF 患者におけるモメロチニブの曝露量

2.7.2.3.1.3. 日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人及び白人の健康成人 28 例（日本人 14 例、白人 14 例）を対象に、単回投与時のモメロチニブの PK を評価した（GS-US-352-0108 試験、2.7.2.2.3.1.1）。日本人及び白人に、モメロチニブ 200 mg を単回投与した際のモメロチニブ及び M21 の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2 及び表 2.7.2.2.3 に示した。日本人におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUC）は、白人と比較して高い傾向にあったものの、曝露量は大きく重複していた。

SIMPLIFY-1 試験において、日本人の MF 患者 6 例にモメロチニブ 200 mg QD を投与した。日本人及び外国人の MF 患者における 2 週時から 24 週時のモメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度を表 2.7.2.3.2 に示した。

日本人 MF 患者及び外国人 MF 患者におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度は大きく重複しており、日本人と外国人のモメロチニブ及び M21 の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.2.3.2 日本人及び外国人 MF 患者の定常状態におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中トラフ濃度（ng/mL）（SIMPLIFY-1 試験）

Week	Median (Q1, Q3)			
	MMB		M21	
	Japanese	Non-Japanese	Japanese	Non-Japanese
2	7.77 (4.37, 13.3) (N = 6)	18.4 (5.89, 42.9) (N = 118)	20.2 (19.5, 23.2) (N = 6)	50.3 (20.5, 82.5) (N = 118)
4	10.7 (6.65, 14.5) (N = 6)	19.1 (7.92, 41.2) (N = 105)	28.5 (17.0, 51.1) (N = 6)	43.4 (22.2, 83.0) (N = 106)
8	23.6 (15.5, 27.9) (N = 4)	21.6 (8.76, 47.7) (N = 95)	42.5 (30.4, 59.8) (N = 4)	52.3 (29.8, 84.9) (N = 95)
12	18.6 (10.4, 24.9) (N = 3)	15.4 (6.24, 43.7) (N = 84)	37.0 (28.9, 61.1) (N = 3)	46.8 (25.3, 88.7) (N = 85)
16	25.1 (11.8, 26.1) (N = 3)	15.7 (8.30, 32.7) (N = 84)	42.5 (36.5, 66.7) (N = 3)	47.9 (24.1, 70.6) (N = 84)
20	30.6 (23.2, 37.9) (N = 2)	18.6 (8.45, 32.0) (N = 74)	59.4 (57.8, 61.0) (N = 2)	47.4 (25.6, 69.1) (N = 75)
24	22.6 (17.5, 27.7) (N = 2)	17.9 (9.56, 47.9) (N = 59)	48.9 (35.5, 62.2) (N = 2)	54.3 (34.1, 96.8) (N = 59)

Source: t-sum-mmb-pk-con_j.sas vV.03.05, t-sum-mmb-pk-con_nj.sas vV.03.05, t-sum-gs6-pk-con_j.sas vV.03.05, t-sum-gs6-pk-con_nj.sas vV.03.05
MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile

2.7.2.3.1.4. 吸収・分布・代謝・排泄

2.7.2.3.1.4.1. 吸収

In vitro において、10 μM 及び 30 μM のモメロチニブの Caco-2 細胞単層透過性は高かった。30 μM において排出比が低下したことから、モメロチニブの膜透過性が濃度依存的であり、高濃度において排出トランスポーターが飽和したことが示唆された。全体として、ヒトにおけるモメロチニブの腸管吸収は高い可能性が示された。

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、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）。モメロチニブの錠剤の 200 mg に対する 100 mg 及び 150 mg の相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 44%及び 76%であった（GS-US-352-0102 試験、2.7.2.2.3.1.2）。

モメロチニブ及び M21 の曝露量に対する食事の影響を評価した結果、モメロチニブの Cmax は、空腹時と比較して低脂肪食後では約 38%増加し、高脂肪食後では約 28%増加し

た。モメロチニブの AUC は空腹時と比較して、低脂肪食後では約 16%増加し、高脂肪食後では約 28%増加した。M21 の曝露量（Cmax 及び AUC）はほとんど変化しなかった（2.7.1.2.2.2.2.）。3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、及び MOMENTUM 試験）でモメロチニブは、食事の有無に関わらず投与され、安全性プロファイルは良好であった。さらに、MF 患者において、モメロチニブの曝露量と安全性に相関は認められなかったこと（2.7.2.3.2.3.）を踏まえると、食事によるモメロチニブの曝露量の増加に、臨床的な意義はないと考えられた。

モメロチニブを制酸剤（オメプラゾール）と併用投与したところ、モメロチニブ及び M21 の曝露量（Cmax 及び AUCinf）が減少したが、モメロチニブ及び M21 の曝露量と有効性の相関がわずかであったこと（2.7.2.3.2.3.）に基づくと、オメプラゾールの併用によるモメロチニブ及び M21 の曝露量の減少は、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

2.7.2.3.1.4.2. 分布

In vitro において、モメロチニブ、M8、M19 及び M21 は、全ての動物種において、中等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蛋白結合率がわずかに変化することが示された。

モメロチニブの in vitro 血液中濃度／血漿中濃度比は、ヒト血液では約 1 であり、モメロチニブは赤血球分画と血漿分画中に同程度分布することが示唆された。しかし、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ことが示唆された。

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終末相における見かけの分布容積（Vz/F）は 984 L であった。PPK モデルでは、モメロチニブ 200 mg を投与した際の見かけの分布容積の推定値は、821 L であった。

2.7.2.3.1.4.3. 代謝

In vitro において、ヒト全血中で 6 時間インキュベーションした際、モメロチニブの濃度は低下しなかったことから、モメロチニブは in vitro 試験で使用したマトリックス中で安定であることが示唆された。還元型 NADPH 補因子の存在下及び肝細胞において、肝ミクロソームにおけるモメロチニブの代謝率は低～中程度であることが示唆された。血漿及びミクロソーム結合を考慮しなかった場合の、ヒト肝抽出率の予測値は 0.3～0.5 の範囲であった。モメロチニブの分解速度は、ABT とのインキュベーション後に著しく低下したことから、ヒト肝ミクロソームにおける NADPH 依存性モメロチニブの代謝は、主に CYP によることが確認された。モメロチニブの CYP を介した代謝に関与するヒト CYP アイソフォームを、ヒト組換え体 CYP を用いて同定した。代謝物は CYP2A6、3A4、2C9、2C19、2B6、及び 1A2 とのインキュベーション時に検出されたことから、複数の CYP アイソフォームがモメロチニブの NADPH 依存性代謝に寄与することが示唆された。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（fm～0.35）＞2C8、2C19、2C9（fm～0.15-0.2）＞1A2（fm～0.1）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、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。

2.7.2.3.1.4.4. 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。PPK モデルでは、モメロチニブ 200 mg を投与した際の CL/F の推定値は 83.1 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。

2.7.2.3.1.5. 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の検討

2.7.2.3.1.5.1. 内因性要因

2.7.2.3.1.5.1.1. 腎機能障害

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については、GS-US-352-1152 試験（2.7.2.2.1.2.3.1.）において、モメロチニブ 200 mg の単回投与により評価した。

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 Cmax は 16.1%減少し、AUCinf は 13.3%減少した。中等度の腎機能低下者の M21 の Cmax は腎機能正常者と同程度であったが、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 Cmax は 31.9%減少し、AUCinf は 16.1%減少した。重度の腎機能低下者の M21 の Cmax は、腎機能正常者と同程度であったが、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 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUCinf）の違いは、モメロチニブ及び M21 の E-R 関係（2.7.2.3.2.3.）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。なお、血液透析を行っている末期腎不全患者（ESRD）を対象とした臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.1.5.1.2. 肝機能障害

モメロチニブの PK 及び安全性に及ぼす肝機能障害の影響については、GS-US-352-1153 試験（2.2.4 項）において、モメロチニブ 200 mg の単回投与により評価した。

中等度の肝機能低下者（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。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。

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（2.7.2.3.2.3.）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た。

一方、重度の肝機能障害患者ではモメロチニブの減量を考慮すべきである。重度の肝機能低下者におけるモメロチニブの曝露量増加の程度及び M21 の曝露量減少の程度を踏まえ、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。

2.7.2.3.1.5.1.3. 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、2.7.2.2.3.1.1）。

日本人及び白人にモメロチニブ 200 mg を単回経口投与した際の、日本人におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中曝露量（Cmax 及び AUC）は、白人と比較して高い傾向にあった。しかしながら、MF 患者における全体的な E-R 関係（2.7.2.3.2.3.）を踏まえると、日本人と白人におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中曝露量の違いに、臨床的な意義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。

PPK 解析に含まれたデータの人種は、白人が 83%、アジア人が 5.66%、黒人が 1.94%、及びその他（1 桁台）であった。大部分の被験者（88%）は、ヒスパニック系やラテン系の民族ではなかった。PPK 解析における探索的な検討では、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。

2.7.2.3.1.5.1.4. その他の人口統計学的要因

2.7.2.3.1.5.1.4.1. 年齢

PPK 解析に含まれたデータにおける年齢の中央値は、67.0 歳（範囲：28.0～92.0 歳）であった。PPK 解析における探索的な検討では、モメロチニブ及び M21 のクリアランスに対する年齢の影響は示唆されなかった。

従って、年齢に基づくモメロチニブの用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.1.5.1.4.2. 性別

PPK 解析に含まれたデータの性別は、40.5%が女性、59.5%が男性であった。PPK 解析における探索的な検討では、モメロチニブ及び M21 のクリアランスに対する性別の影響は示唆されなかった。

従って、性別に基づくモメロチニブの用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.1.5.1.4.3. 体重

PPK 解析に含まれたデータにおける体重の中央値は、72.1 kg（範囲：34.3～138 kg）であった。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体重の影響は認められなかった。

従って、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。

2.7.2.3.1.5.2. 外因性要因

2.7.2.3.1.5.2.1. 食事

健康成人を対象に、空腹時又は低脂肪食あるいは高脂肪食後のモメロチニブ及び M21 の PK を評価した（GS-US-352-0102 試験、2.7.1.2.2.2.）。モメロチニブの Cmax は、空腹時と比較して低脂肪食後では約 38%増加し、高脂肪食後では約 28%増加した。モメロチニブの AUC は空腹時と比較して、低脂肪食後では約 16%増加し、高脂肪食後では約 28%増加した。M21 の曝露量（Cmax 及び AUC）はほとんど変化しなかった。3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験、及び MOMENTUM 試験）でモメロチニブは、食事の有無に関わらず投与され、安全性プロファイルは良好であった。さらに、MF 患者においてモメロチニブの曝露量と安全性に相関は認められなかったこと（2.7.2.3.2.3.）を踏まえると、食事によるモメロチニブの曝露量の増加に、臨床的な意義はないと考えられた。

従って、モメロチニブは食事の有無に関わらず投与可能であると考えられた。

2.7.2.3.1.5.2.2. 薬物相互作用

2.7.2.3.1.5.2.2.1. モメロチニブが受ける影響

In vitro において、モメロチニブの代謝には複数の CYP アイソフォーム［CYP3A（fm～0.35）>2C8、2C19、2C9（fm～0.15～0.2）>1A2（f～0.1）］が関与することが示された。また、モメロチニブ及び M21 が排出トランスポーターである P-糖蛋白（P-gp）及び BCRP の

基質となる可能性が示された。さらに、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるが、有機カチオントランスポーターの基質ではないことも示唆された。

GS-US-352-1151 試験では、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（2.7.2.2.3.4.1.2.）。その結果、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。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。

また、GS-US-352-1151 試験では、リファンピシンの単回投与（OATP1B1/1B3 の阻害剤）及び反復投与（CYP3A の強力な誘導剤）が、単回投与時のモメロチニブの PK に及ぼす影響も検討した（2.7.2.2.3.4.1.3.）。その結果、リファンピシンの単回投与の併用により、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。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増加が安全性へ及ぼす影響は、モメロチニブの E-R 関係を踏まえると限定的であると考えられるものの、モメロチニブの曝露量の増加に伴い、血小板減少症や末梢性ニューロパチーなどの有害事象の発現割合の増加が認められていることから、OATP1B1/1B3 阻害剤との併用には注意し、副作用のモニタリングを行う必要があると考えられた。

リファンピシンの単回併用投与時と比較して、リファンピシンの反復併用投与時のモメロチニブの 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。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リファンピシンの反復併用投与時のモメロチニブの PK は類似しており、モメロチニブがリファンピシンの OATP1B1/1B3 阻害と CYP3A 誘導の両方の影響を受けた結果と考えられた。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ため、これらの薬剤の併用時には、患者の状態を注意深く観察する必要があると考えられる。

GS-US-352-0102 試験では、代表的な PPI であるオメプラゾールがモメロチニブの PK に及ぼす影響を評価した（2.7.2.2.3.4.1.1.）。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 35.5%減少し、AUCinf は 33.4%減少した。また、M21 の Cmax は 47.0%減少し、AUCinf は 37.0%減少した。PPI の併用によるモメロチニブ及び M21 の曝露量の減少は、モメロチニブの曝露量と有効性の相関がわずかであったこと（2.7.2.3.2.3.）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。

2.7.2.3.1.5.2.2.2. モメロチニブが他の薬剤に及ぼす作用

In vitro 試験及び静的薬物相互作用評価から、モメロチニブは小腸の CYP3A4 及び BCRP を有意に阻害する可能性、並びに UGT1A1 を阻害する可能性が示唆された。

しかし、CYP3A の基質であるミダゾラムとモメロチニブとの薬物相互作用を評価した結果、モメロチニブはミダゾラム及び活性代謝物の PK を変化させなかった（GS-US-352-1151

試験、2.7.2.2.3.4.2.2.）。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。

また、BCRP の基質であるロスバスタチンとモメロチニブの相互作用を評価した結果、モメロチニブとの併用投与によりロスバスタチンの Cmax は 3.2 倍、AUCinf は 2.7 倍増加した（GS-US-352-1151 試験、2.7.2.2.3.4.2.1.）。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。

2.7.2.3.2. モメロチニブ及び代謝物の臨床薬力学

2.7.2.3.2.1. バイオマーカーへの影響

GS-US-352-1672 試験（2.7.2.2.3.2.3.）において、IL-6 刺激 T 細胞における pSTAT3 の発現量を評価することにより、モメロチニブの JAK1/JAK2 阻害作用について検討した。本試験は、ベースライン時に輸血依存であった PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、トランスレーショナルバイオロジー試験であり、被験者はモメロチニブ 200 mg QD を最長 24 週間投与した。初回投与日、4 週時と 24 週時のモメロチニブ投与前及び投与 2、4 及び 6 時間後にそれぞれ検体を採取した。

モメロチニブ投与後の pSTAT3 発現量及び血清ヘプシジン濃度を評価した結果、モメロチニブの投与により、pSTAT3 発現量及び血清ヘプシジン濃度が減少することが示された。以上から、モメロチニブは JAK-STAT 経路の阻害作用、並びに ACVR1/ALK2 阻害を介したヘプシジン産生の阻害作用を有すると考えられた。さらにこの結果は、炎症性貧血ラットモデルにモメロチニブ 5、10 又は 25 mg/kg を 3 日間投与した際、肝臓における pSTAT3 及び pSMAD1/5/8 発現量、並びに循環ヘプシジンが用量依存的に減少した非臨床試験の所見[Asshoff, 2017]と一致していた。

2.7.2.3.2.2. 心室再分極に対する作用

GS-US-352-1150 試験において、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。

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は認められなかった。

2.7.2.3.2.3. モメロチニブと M21 の曝露反応解析

2.7.2.3.2.3.1. 曝露反応解析の概要

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 の曝露量と有効性及び安全性の関係を、E-R 解析により評価した。

曝露量の予測には、PPK 最終モデルのパラメータ推定値、並びに各被験者の ETA の事後推定値を用いた。3 つの第 III 相試験の各被験者の定常状態におけるモメロチニブ及び M21 の血漿中濃度をシミュレーションし、有効性の解析においては、第 III 相試験の無作為化期の累積 AUC と曝露期間から、モメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau を算出し、曝露量の指標とした。安全性の解析においては、有害事象の発現時までのモメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau を曝露量の指標とした。なお血漿中濃度の予測には、試験中のモメロチニブの用量変更も考慮した。

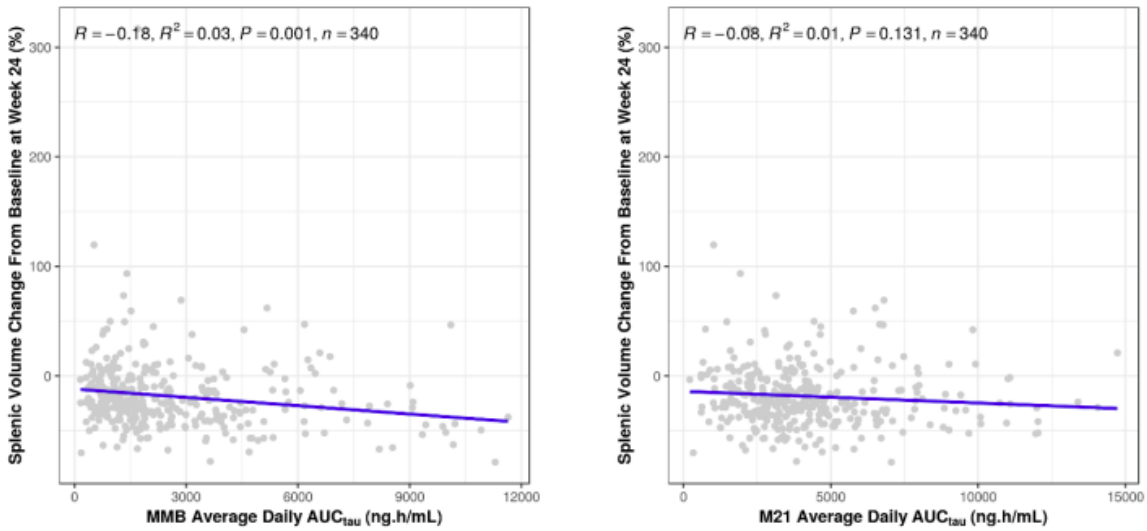
2.7.2.3.2.3.2. 曝露反応解析の結果

モデル構築

連続変数のエンドポイントについては、x 軸をモメロチニブ又は M21 の曝露量、y 軸を反応とした散布図から E-R 関係を探索した後、線形回帰分析により E-R 関係を解析した。2 値エンドポイントについては、x 軸をモメロチニブ又は M21 の曝露量、y 軸を反応としたロジスティック回帰プロットから E-R 関係を探索した後、ロジスティック回帰分析により E-R 関係を解析した。

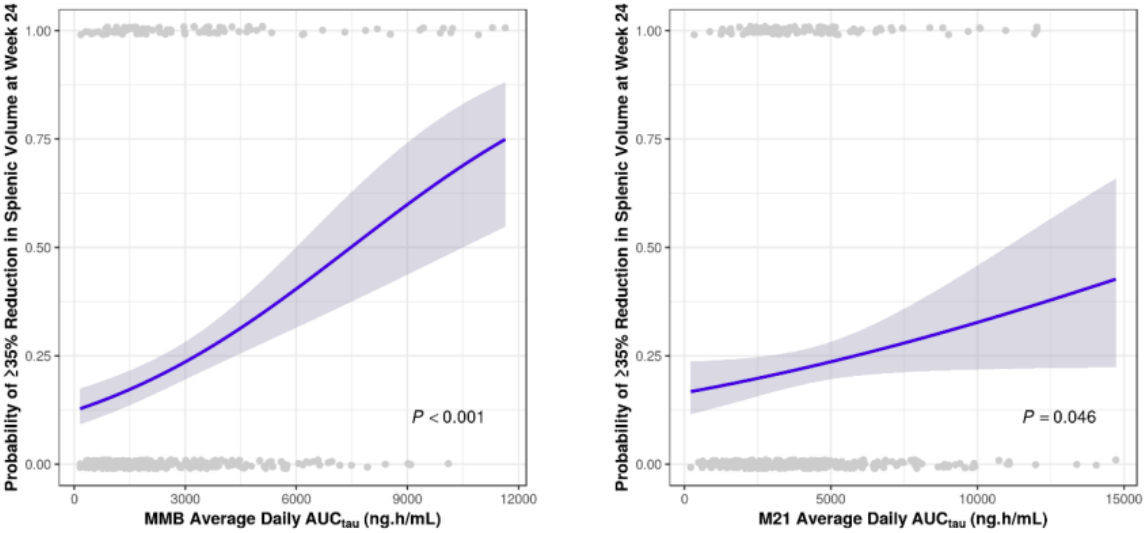
曝露量と有効性の解析

線形回帰分析又はロジスティック回帰分析の結果、モメロチニブの 1 日平均 AUCtau が大きいほど、24 週時の脾臓容積のベースラインからの縮小（SVC24）割合が大きく（図 2.7.2.3.3）、24 週時に脾臓容積の 35%以上の縮小達成率が高くなること（図 2.7.2.3.4）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、SVC24（%）の四分位数におけるモメロチニブの 1 日平均 AUCtau の範囲、並びにモメロチニブの 1 日平均 AUCtau の四分位数における SVC24（%）の範囲は、それぞれ大きく重複していた（図 2.7.2.3.5）。モメロチニブ又は M21 の 1 日平均 AUCtau と総症状スコア（TSS）との間には、相関は認められなかった。



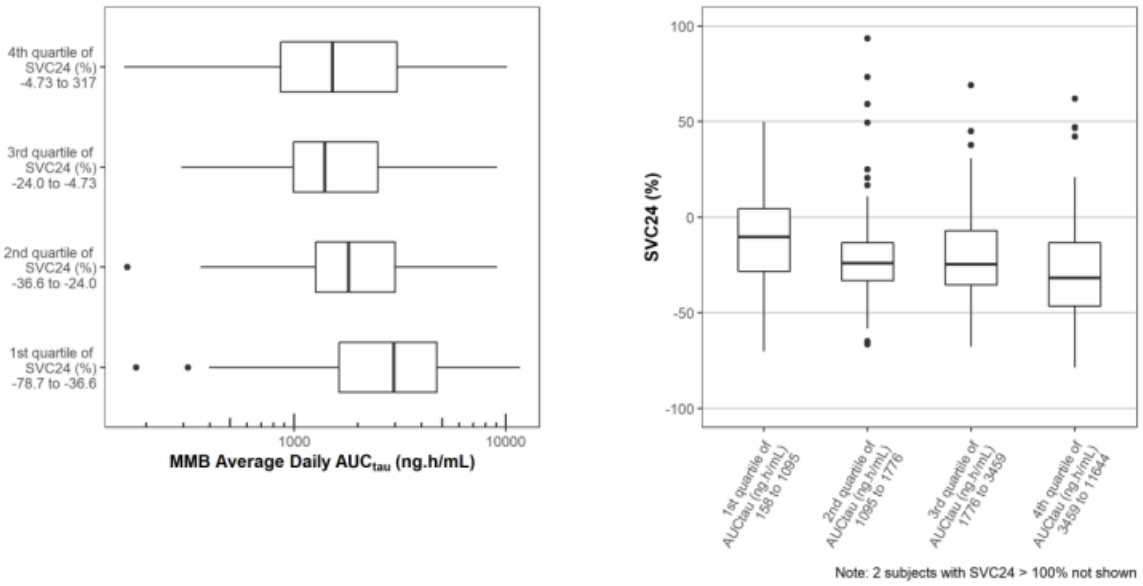
Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: The left panel is for MMB, and the right panel is for M21.

図 2.7.2.3.3 モメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau と 24 週時における脾臓容積のベースラインからの縮小割合の関係（線形回帰）



Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: The left panel is for MMB, and the right panel is for M21.

図 2.7.2.3.4 モメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau と 24 週時における脾臓容積の 35%以上の縮小達成率の関係（ロジスティック回帰）

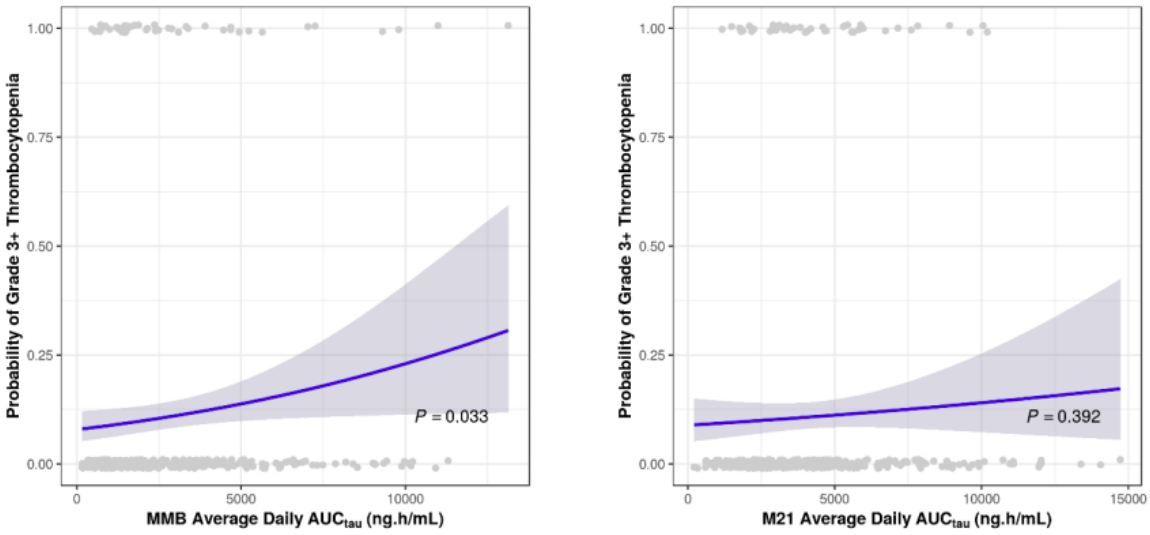


Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: Data are binned by quartiles and the range is labelled for each quartile.

図 2.7.2.3.5 モメロチニブの 1 日平均 AUCtau 及び 24 週時における脾臓容積のベースラインからの縮小割合［SVC24（%）］の関係（ボックスプロット）

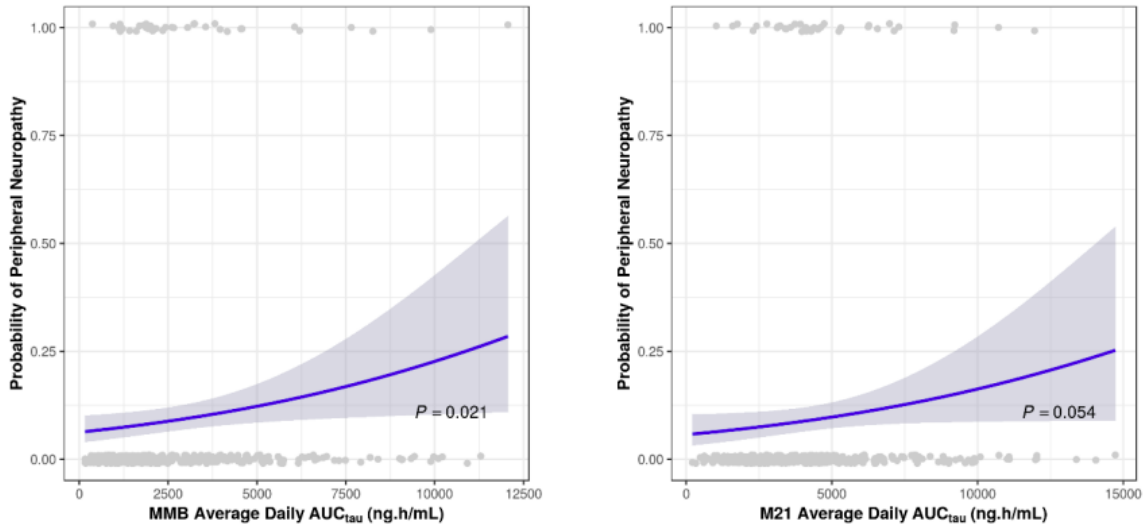
曝露量と安全性の解析

ロジスティック回帰分析の結果、モメロチニブの 1 日平均 AUCtau が大きいほど、グレード 3 以上の血小板減少症（図 2.7.2.3.6）及び末梢性ニューロパチー（図 2.7.2.3.7）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 1 日平均 AUCtau と安全性評価項目の間に、強い相関は認められなかった。



Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: The left panel is for MMB, and the right panel is for M21.

図 2.7.2.3.6 モメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau と 24 週時までのグレード 3 以上の血小板減少症の発現割合の関係（ロジスティック回帰）



Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: The left panel is for MMB, and the right panel is for M21.

図 2.7.2.3.7 モメロチニブ及び M21 の 1 日平均 AUCtau と 24 週時までの末梢性ニューロパチーの発現割合の関係（ロジスティック回帰）

全体を通して、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析では、以下のことが示された。

・ モメロチニブ及び M21 の曝露量（1 日平均 AUCtau）と TSS の間に相関は認められなかった。

・ モメロチニブの曝露量（1 日平均 AUCtau）の増加に伴い、24 週時の脾臓容積の縮小割合は上昇し、脾臓容積の 35%以上の縮小を達成する確率が上昇した。しかしながら、有効性

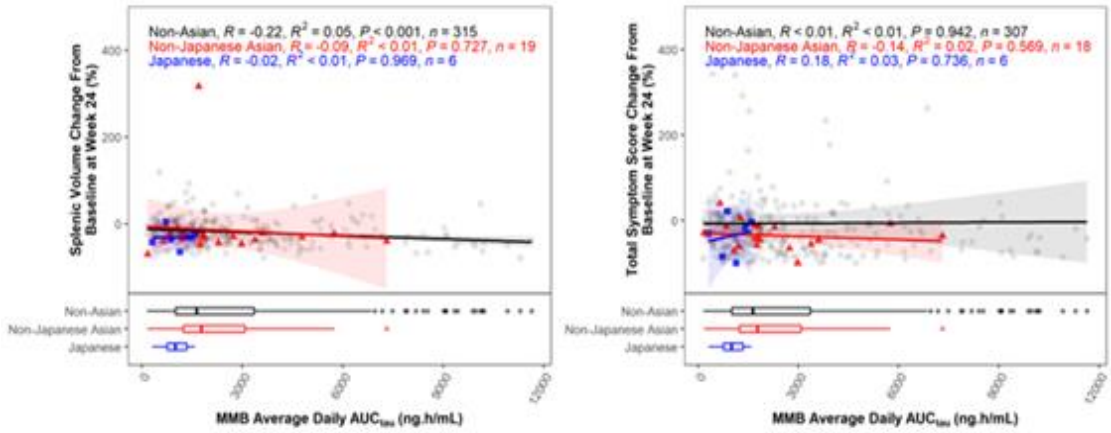
（脾臓容積の縮小割合）及びモメロチニブの曝露量（1 日平均 AUCtau）のばらつきが大きく、曝露量の四分位範囲毎の有効性の範囲は重複していた。

・　モメロチニブの曝露量（1 日平均 AUCtau）の増加に伴い、グレード 3 以上の血小板減少症及び末梢神経障害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。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神経障害の発現の相関は、統計学的には有意となったが、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

2.7.2.3.2.4.　日本人と外国人の薬力学の比較

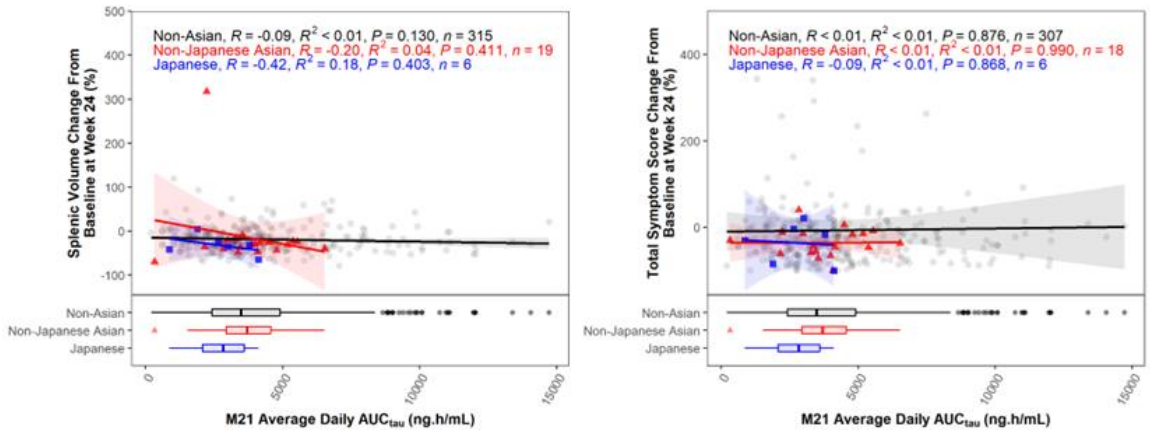
2.7.2.3.2.4.1.　日本人と外国人の曝露反応関係

第 III 相試験の非アジア人、日本人及びその他のアジア人の MF 患者におけるモメロチニブ又は M21 の曝露量と有効性（脾臓容積の縮小及び TSS）の関係を図 2.7.2.3.8 及び図 2.7.2.3.9 に示した。日本人と外国人の E-R 関係は類似していた。



Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: Subjects included in the plots are subjects that met the following 3 criteria: (1) received momelotinib during the 24-week randomized phase of either SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 or MOMEMTUM; (2) were included in the population PK analysis; (3) were evaluated for the response at Week 24.
For Total Symptom Score (TSS) Change From Baseline (right panel), the y-axis upper limit is truncated at 400%. Four non-Asian participants with TSS Change From Baseline of 407%, 563%, 704% and 3,400% respectively are not shown on the plot but are nevertheless included in the linear regression.

図 2.7.2.3.8　非アジア人、日本人及びその他のアジア人の MF 患者におけるモメロチニブの曝露量と有効性（脾臓容積の縮小及び TSS）の関係



Source: 5382-PKPD001 Amendment
Note: Subjects included in the plots are subjects that met the following 3 criteria: (1) received momelotinib during the 24-week randomized phase of either SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 or MOMEMTUM; (2) were included in the population PK analysis; (3) were evaluated for the response at Week 24.
For Total Symptom Score (TSS) Change From Baseline (right panel), the y-axis upper limit is truncated at 400%. Four non-Asian participants with TSS Change From Baseline of 407%, 563%, 704% and 3,400% respectively are not shown on the plot but are nevertheless included in the linear regression.

図 2.7.2.3.9 非アジア人、日本人及びその他のアジア人の MF 患者における M21 の曝露量と有効性（脾臓容積の縮小及び TSS）の関係

2.7.2.4. 用量設定根拠及び用量変更に関する推奨事項

2.7.2.4.1. 第 II 相及び第 III 相試験の用量設定根拠

PMF 又は post-PV/ET MF 患者を対象とした第 I/II 相試験（CCL09101 試験）の用量漸増期において、モメロチニブの 50 mg 及び 150 mg のカプセル剤を用いて、100 mg から 400 mg まで漸増投与した時のモメロチニブの安全性、忍容性及び PK を評価した。

用量確認期において、150 mg QD、300 mg QD 及び 150 mg BID の有効性及び安全性を評価した結果、モメロチニブ 300 mg QD は、MF 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

CCL09101 試験と同様の対象患者及び試験デザインで実施した第 I/II 相試験（YM387-II-02 試験）では、モメロチニブ（カプセル剤）200 mg BID 及び 250 mg BID の安全性、忍容性、PK 及び有効性を評価した。モメロチニブ 250 mg BID は DLT を発現しなかったものの、7 例全例で減量又は休薬が必要であり、200 mg BID の方が良好な安全性プロファイルを有すると考えられた。一方、200 mg BID の有効性は、CCL09101 試験で確認された 300 mg QD の有効性と同程度であった（2.7.3）。

CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験の結果から、300 mg QD は、脾臓容積の縮小、貧血及び輸血状況の改善に関して 200 mg BID と同程度の有効性を示し、有害事象による減量及び治験を中止した被験者の割合は 200 mg BID よりも低い傾向を示した。以上から、モメロチニブ（カプセル剤）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、健康成人を対象とした GS-US-352-0102 試験（パート A）において、錠剤（100 mg、150 mg、200 mg 及び 300 mg）とカプセル剤（300 mg）の相対的バイオアベイラ

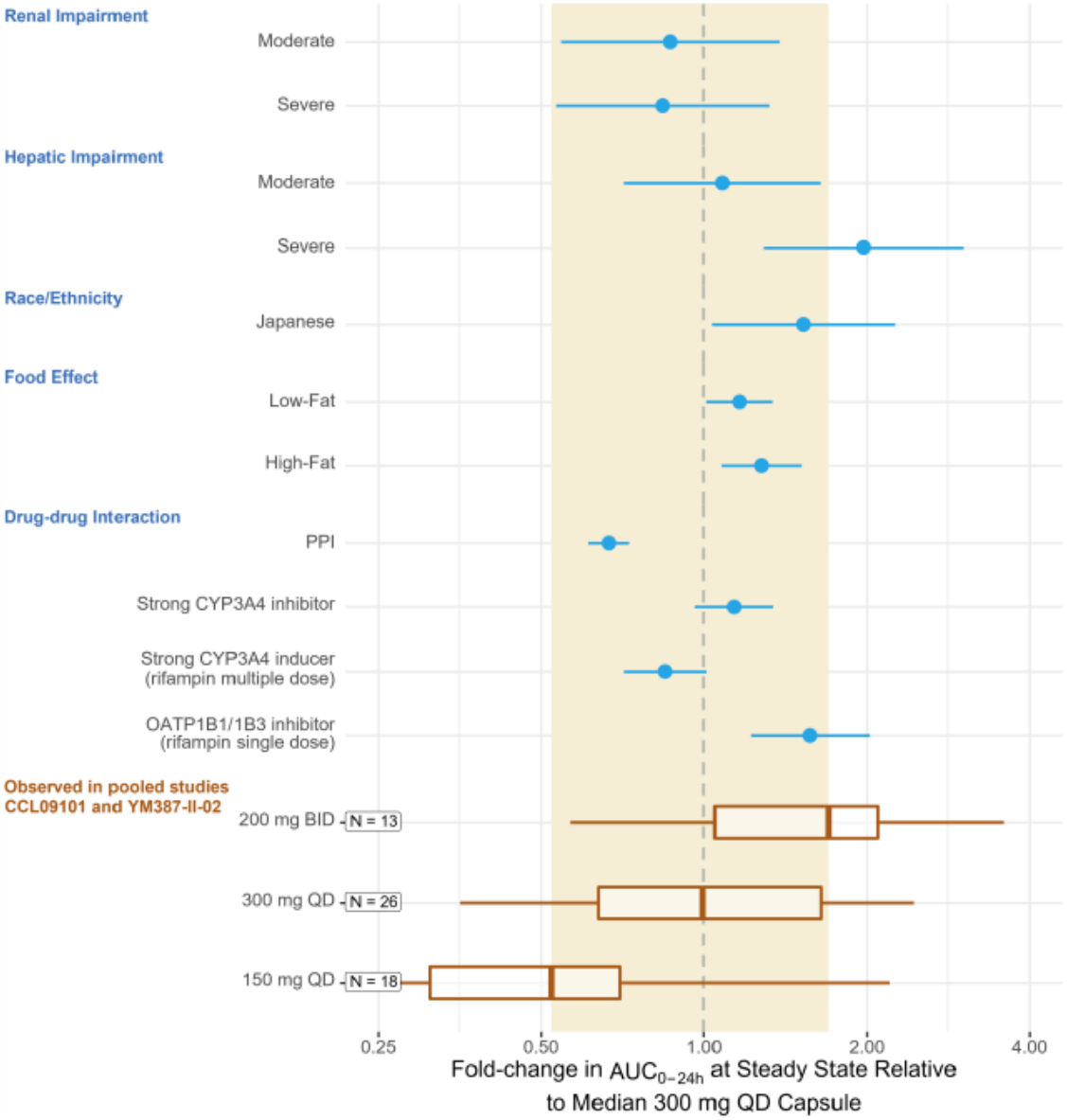
ビリティを検討した結果、200 mg の錠剤は、300 mg のカプセル剤と同程度の曝露量を示した。従って、以降の第 II 相及び第 III 相試験におけるモメロチニブの錠剤の用法用量として、200 mg QD（錠剤）を選択した。

2.7.2.4.2. 臨床推奨用量の妥当性

輸血依存の PMF 又は Post PV/ET-MF 患者を対象とした第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験（GS-US-352-1672 試験）では、選択されたモメロチニブの錠剤の用法用量 200 mg QD における有効性、安全性及び PK/PD を評価した。本試験で主にバイオマーカーを用いたモメロチニブによる貧血改善効果を検討した結果、貧血を有する MF 患者での輸血依存の減少が示された（GS-US-352-1672 試験、2.7.6.）。更に、第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験においてもモメロチニブ 200 mg QD（錠剤）の良好な安全性及び有効性が確認された。

PPK モデルから予測した定常状態におけるモメロチニブ及び M21 の曝露量（1 日平均 AUCtau）と、3 つの第 III 相試験の有効性及び安全性データを用いて、E-R 解析を実施した。有効性の E-R 解析においては、モメロチニブの曝露量と 24 週時の脾臓容積の縮小、及び 24 週時の脾臓容積の 35%以上の縮小達成率の間に相関が認められた。しかしながら、脾臓容積の反応及びモメロチニブの曝露量のばらつきが大きく、曝露量の四分位数毎の有効性の範囲は重複していた。モメロチニブ及び M21 の曝露量と TSS に相関は認められなかった。安全性の E-R 解析においては、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ことを除き、曝露量と安全性に相関は認められなかった。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割合の相関については、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

初期の臨床試験［CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験（第 I/II 相試験）、GS-US-352-0102 試験（第 I 相試験）］の安全性、有効性及び PK を総合的に評価し、モメロチニブの治療濃度域が設定され（図 2.7.2.4.1）、MF 患者におけるモメロチニブの錠剤の用量として 200 mg QD が推奨された。



Source: CCL09101, YM387-II-02, GS-US-352-0102, GS-US-352-0108, GS-US-352-1151, GS-US-352-1152, GS-US-352-1153

Note: The vertical dash line represents the median exposure of MMB at 300 mg QD capsule Form I. The lower bound of therapeutic index is defined as median exposure of MMB at 150 mg QD capsule (-48%) and the upper bound of therapeutic index is defined as median exposure of MMB at 200 mg BID capsule (+70%). Percentage change and associated 90% confidence intervals due to various intrinsic and extrinsic factors are presented as a forest plot.

図 2.7.2.4.1 モメロチニブの治療濃度域

2.7.2.4.3. 用量変更に関する推奨事項

モメロチニブの推奨開始用量は、200 mg 1 日 1 回である。150 mg 及び 100 mg に用量調節可能である。

モメロチニブは食事の有無に関わらず服用できる。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

り、OATP1B1/1B3 阻害剤の併用は、モメロチニブの曝露量を増加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、モメロチニブとの併用時には、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。軽度から重度の腎機能障害患者、又は軽度から中等度の肝機能障害患者では、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にはモメロチニブの投与を慎重に行い、減量を考慮すべきである。重度の肝機能低下者において、活性を考慮した全体の血漿中曝露量（モメロチニブと比較した M21 の相対的効力を考慮し、M21 の曝露量の 40%をモメロチニブの曝露量に加えた曝露量）が 48%増加したことに基づき、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。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5.1 臨床薬理の評価を行った試験の一覧表

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
YM387-I-02	Evaluate relative bioavailability and bioequivalence of single oral doses of MMB tablet to the capsule and food effect on MMB tablet	Phase 1, randomized, open-label, adaptive, 4-way crossover study	150 mg capsule (fasted), 150 mg tablet (fasted), 300 mg (2 × 150 mg) tablet (fasted), 300 mg (2 × 150 mg) tablet (high-fat meal)	Single dose	Treated: 32 Completed: 28	Healthy adult volunteers	The relative oral bioavailability and PK of the tablet and capsule were considered to be equivalent, and the oral bioavailability of a single dose of MMB tablet increased when a high-fat meal was consumed.
CCL09101	Investigate safety and tolerability, DLTs, MTD, PK, PD, and efficacy of MMB	Phase 1-2, nonrandomized, open-label, dose-escalation (phase 1) and dose-confirmation (phase 2) study	Phase 1: 100, 150, 200, 300, or 400 mg capsule QD Phase 2: 150 or 300 mg QD, or 150 mg capsule BID	Up to nine 28-day cycles in the absence of treatment delays due to AEs	Treated: 166 Completed: 124	Adult subjects with MF	The MTD was 300 mg QD. In the dose confirmation phase, dose levels of 150 and 300 mg QD were determined to be tolerable, and an exploratory dosing cohort of 150 mg BID was added. MMB exposures (Cmax and AUC) were approximately dose proportional between 150 and 300 mg QD.

Study Number	**Study Objective**(s)	**Design**	**Study and Control Drug Regimens**	**Duration of Treatment**	**Number of Subjects**	**Study Population/ Entry Criteria**	**Key Findings**
YM387-II-02	Determine safety and tolerability, DLTs, MTD, PK, and identify a therapeutic dose of MMB	Phase 1-2, nonrandomized, open-label, dose-escalation (part 1) and dose-confirmation (part 2) study	200 or 250 mg capsule BID	Until disease progression, intercurrent illness, unacceptable AE, subject withdrawal, or investigator judgment	Treated: 61 Completed: 22	Adult subjects with MF	MMB at 200 mg BID was well tolerated, and no clinically significant drug-related safety concerns were observed. MMB exposures were higher in subjects dosed with 250 mg BID versus subjects dosed with 200 mg BID (14% to 25% increase in Cmax and 33% to 36% increase in AUC), and median Tmax was 2 hours.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
GS-US-352-1672	Determine the TI response rate for transfusion-dependent subjects with MF treated with MMB	Phase 2, open-label, single-arm translational biology study	MMB 200 mg tablet QD	24 weeks	Treated: 41 Completed: 25	Adult subjects with PMF or post-PV/ET MF with TD	Evaluation of pSTAT3 in IL-6-stimulated T cells demonstrated that MMB treatment reduced pSTAT3 at 2 hours postdose at both first dose and steady state, consistent with potent inhibition of the JAK-STAT pathway. At every study visit, median blood hepcidin decreased 6 hours after dosing with MMB and exhibited a downward trend over time, consistent with inhibition of ACVR1/ALK2.

GS-US-352-0102	Assess the relative bioavailability of MMB tablet compared to MMB capsule; explore dose proportionality; explore the food effect of MMB tablet; and evaluate MMB interaction with omeprazole	Phase 1, adaptive, 4-part crossover study Part A (Cohort 1), Relative bioavailability: Period 1: Randomized, fixed-sequence, open-label, crossover Period 2: Optional randomized, 2-sequence, balanced, open-label, crossover Part B (Cohorts 2 and 3), Adaptive cohorts: Single-dose PK at reduced/ supratherapeutic dose, fixed-sequence crossover	Part A (Cohort 1, fasted) Period 1: 100, 150, 200, 300 mg MMB tablet versus 300 mg MMB capsule Period 2 (Optional): MMB tablet at dose determined in period 1, 300 mg MMB capsule Part B (Cohorts 2 and 3, fasted): 150, 400, and 800 mg MMB tablet, supratherapeutic Part C (Cohort 4): 200 mg MMB tablet fasting, followed by 200 mg MMB tablet with low-fat meal, followed by 200 mg MMB tablet with high-fat meal Part D (Cohort 5, fasted): 200 mg	Single doses of study drug Part A: Days 1 and 4 Part B: Day 1 (Cohorts 2 and 3) and day 4 (Cohort 2 only) Part C: Days 1, 5, and 9 Part D: Days 1 and 9; omeprazole QD dosing on days 4-8	Treated: 90 Completed: 87	Healthy adult volunteers	The 200 mg MMB tablet used in phase 3 studies resulted in an equivalent exposure (AUC and Cmax) as the 300 mg capsule. Following a single dose of MMB under fasted conditions, plasma exposures increased in a less than dose-proportional manner, with median Tmax ranging from 1.8 to 3.0 hours and median t1/2 ranging from 5.4 to 7.6 hours. Food intake modestly increased MMB exposure, and coadministration of omeprazole modestly decreased MMB exposure. Neither the food effect nor the omeprazole effect on MMB PK is considered clinically relevant.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
		Part C (Cohort 4), Effect of Food: Fixed-sequence, open-label, crossover Part D (Cohort 5), PPI Interaction: Fixed-sequence, open-label, crossover	MMB tablet, followed by omeprazole 20 mg QD, followed by 200 mg MMB tablet + 20 mg omeprazole				
GS-US-352-0108	Investigate the PK of MMB following single-dose administration in healthy Japanese and White subjects	Phase 1, open-label, single-dose study	200 mg tablet	Single dose	Treated: 28 Completed: 28	Healthy Japanese and White adult volunteers	There were no clinically relevant differences in the PK of MMB, M21, and M19 between Japanese and White subjects following a single oral dose of MMB 200 mg. Dose modifications are not considered necessary for MMB dosing in Japanese subjects versus White subjects.

GS-US-352-1150	Evaluate the effects of MMB at therapeutic and supratherapeutic doses on time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QTcF	Phase 1, randomized, partially-blinded, placebo- and positive-controlled, 4-period, single-dose crossover study	Therapeutic Exposure: 200 mg MMB (1 × 200 mg MMB tablet) plus 3 × placebo tablets, under fed conditions Supratherapeutic Exposure: 800 mg MMB (4 × 200 mg MMB tablets), under fed conditions Placebo Control: 4 × placebo tablets, under fed conditions Positive Control: 400 mg moxifloxacin (1 × 400 mg moxifloxacin tablet), under fed conditions	Single dose	Treated: 48 Completed: 48	Healthy adult volunteers	PK: Exposures of MMB and M21 were less than proportional to dose. Exposures of MMB and its active metabolite (M21) were deemed to adequately represent therapeutic and cover potential supratherapeutic exposures. PD: Moxifloxacin 400 mg (positive control) administration prolonged the QTc interval in healthy adults as expected, demonstrating assay sensitivity. MMB, at doses of 200 mg and 800 mg, did not lead to changes in the QTc interval in healthy adults. Thus, this is a negative thorough QT study as defined by ICH E14 guidance. Neither of the 2 doses of MMB was associated with clinically significant ECG or wave morphology changes.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
							PK/PD interactions: There were no clinically relevant relationships between time-matched, baseline-adjusted, placebo-corrected QTcF or QTcI and plasma concentrations of MMB or its metabolites.

GS-US-352-1151	Evaluate the effect of multiple doses of the strong CYP3A4 inhibitor RTV on the PK of MMB Evaluate the effect of multiple doses of the strong CYP3A4 inducer rifampin on MMB PK Evaluate the effect of a single dose of rifampin on MMB PK Evaluate the effect of multiple doses of MMB on CYP3A enzyme activity using the probe substrate MDZ Evaluate the effect of multiple doses of MMB on BCRP using the probe substrate rosuvastatin	Phase 1, open-label, fixed-sequence, multiple-dose, multiple-cohort study Cohort 1: Effect of RTV on the PK of MMB Cohort 2: Effect of MMB on BCRP using the probe substrate rosuvastatin Cohort 3: Effect of rifampin on the PK of MMB Cohort 4: Effect of MMB on CYP3A enzyme activity using the probe substrate MDZ	Test Therapy: Cohort 1: MMB 100 mg + RTV 100 mg coadministered QD in the morning, with food Cohort 2: Single dose of MMB 200 mg + rosuvastatin 10 mg coadministered in the morning, with food Cohort 3: Single dose of MMB 200 mg + rifampin 600 mg coadministered in the morning, under fasted condition Cohort 4: Single dose of MMB 200 mg + MDZ 5 mg coadministered in the morning, with food	Cohort 1: 14 days Cohort 2: 6 days Cohort 3: 10 days Cohort 4: 9 days	Treated: 48 Completed: 47	Healthy adult volunteers	No clinically relevant changes in MMB PK parameters were observed when MMB was coadministered with multiple doses of RTV. Coadministration of single-dose rifampin and MMB resulted in a moderate increase in MMB plasma exposure; however, the extent of this interaction does not suggest dose adjustment of MMB is warranted when coadministered with inhibitors of OATP1B1/1B3. The net effect of multiple-dose rifampin treatment did not change MMB PK compared to MMB alone. MMB can be coadministered with rifampin but other strong CYP3A inducers may increase MMB exposure.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
			Reference Therapy: Cohort 1: MMB 100 mg administered QD in the morning, with food Cohort 2: Single dose of rosuvastatin 10 mg administered in the morning, with food Cohort 3: Single dose of MMB 200 mg administered in the morning, under fasted condition Cohort 4: Single dose of 5 mg MDZ administered in the morning, with food				MMB substantially increased the plasma exposure of rosuvastatin (3.2-fold increase in Cmax and 2.7-fold increase in AUCinf). When clinically appropriate, dose modification or alternative medications to rosuvastatin should be considered when coadministered with MMB. MMB did not meaningfully alter MDZ PK, and no dose adjustment is needed for sensitive CYP3A substrates when coadministered with MMB.

GS-US-352-1152	Evaluate the PK of MMB and its metabolites (M21 and M19) in subjects with impaired renal function compared with matched, healthy controls	Phase 1, adaptive, open-label, parallel-group, single-dose study	Single oral dose of 200 mg MMB (1 × 200 mg tablet), in a fed state	Single dose	Treated: 33 Completed: 33	Adult subjects with renal impairment, healthy adult volunteers	Moderate renal impairment: MMB exposures were slightly decreased (16.1% in Cmax and 13.3% in AUCinf); M21 Cmax was not changed but AUCinf was increased by 20.3%. Severe renal impairment: MMB exposures were decreased (31.9% in Cmax and 16.1% in AUCinf); M21 Cmax was not changed, but AUCinf was increased by 41.1%. Overall, the differences in plasma exposures (Cmax and AUC) of MMB and its metabolites between subjects with moderate or severe renal impairment and matched healthy control subjects were not considered to be clinically relevant. Therefore, dose adjustments of MMB are not necessary in subjects with mild to severe renal impairment.

GS-US-352-1153	Evaluate the PK of MMB and its metabolites, M21 and M19, in subjects with impaired hepatic function compared with matched, healthy controls	Phase 1, adaptive, open-label, parallel-group, single-dose study	Single oral dose of 200 mg MMB (1 × 200 mg tablet), in a fed state	Single dose	Treated: 33 Completed: 33	Adult subjects with hepatic impairment, healthy adult volunteers	Moderate hepatic impairment: MMB AUC was not changed and Cmax was decreased by 21%; M21 exposures were decreased (63% in Cmax and 48% in AUCinf). Severe hepatic impairment: MMB exposures were increased (13% in Cmax and 97% in AUCinf); M21 exposures were decreased (76% in Cmax and 48% in AUCinf). Overall, the differences in plasma exposures of MMB and its metabolites between subjects with moderate hepatic impairment and healthy control subjects were not considered to be clinically relevant. Therefore, dose adjustments of MMB are not considered necessary in subjects with mild or moderate hepatic impairment.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
							MMB should be dosed with caution in subjects with severe hepatic impairment, and dose reductions of MMB should be considered. A reduction of the starting dose from 200 mg to 150 mg QD is recommended.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
GS-US-352-1149	Determine the mass balance of MMB following administration of a single oral dose of radiolabeled [14C]-MMB	Phase 1, open-label, mass-balance study of MMB administered as a single oral dose of radiolabeled [14C]-MMB	200 mg MMB containing ~100 µCi [14C]-MMB (equivalent to 0.77 mg MMB) and 199.23 mg of nonradiolabeled MMB as a 200 mL oral solution	Single dose	Treated: 6 Completed: 6	Healthy adult volunteers	MMB was primarily eliminated in the feces after oral administration to healthy subjects. MMB was eliminated as a combination of metabolites and, to a less extent, unchanged parent drug. MMB metabolism involved oxidation and scission of the morpholine ring, amide hydrolysis, N-dealkylation, nitrile hydrolysis, nitrile oxidation, and taurine conjugation of the cyanomethylamide moiety.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
SRA-MMB-301 (MOMENTUM)	To determine the efficacy of MMB versus DAN assessed by improvement in MFSAF TSS. Secondary objectives include TI at week 24 and splenic response rate.	Phase 3, randomized, double-blind study, randomized 2:1 to receive MMB or DAN, followed by MMB in the optional open-label treatment phase	Treatment arm 1: MMB 200 mg tablet QD plus DAN placebo Treatment arm 2: DAN 300 mg tablet BID plus MMB placebo	Up to 204 weeks including: Randomized treatment: 24 weeks Open-label treatment: up to 180 weeks	Treated: 195 (MMB: 130; DAN: 65) Completed double-blind period (up to 24 weeks): 132	Symptomatic, anemic subjects with PMF or post-PV/ET MF who were previously treated with JAKi therapy	Concentration data included in population PK analyses (Section 2.7.2.3.1).

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1)	Determine the efficacy of MMB compared with RUX in subjects with PMF or post-PV/ET MF as measured by splenic response rate, improvement in TSS, and rates of transfusions, TD, and TI at week 24	Phase 3, randomized, double-blind, active-controlled study randomized 1:1 to receive MMB or RUX, followed by MMB in the optional open-label treatment phase	Treatment arm 1: MMB 200 mg tablet QD and RUX placebo BID. Treatment arm 2: RUX BID and MMB placebo QD. The starting dose of RUX (or placebo equivalent) was determined based on screening laboratory values outlined in the study protocol.	Double-blind: 24 weeks Open-label: up to 216 weeks	Treated: 430 (MMB: 214; RUX: 216) Completed double-blind period (up to 24 weeks): 376 Entered open-label phase (all MMB): 368	Adult subjects with PMF or post-PV/ET MF who were naïve to JAKi	In general, the trough plasma concentrations of MMB and metabolite M21 appeared to be at steady state by week 2. Trough plasma concentrations for MMB at week 4 of the open-label treatment phase for subjects who switched from RUX to MMB were similar to those of subjects who were initially randomized to MMB. Plasma PK Parameters of MMB and M21 following MMB 200 mg QD in subjects with MF are presented in Section 2.7.2.2.3.2.4.

Study Number	Study Objective(s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects	Study Population/ Entry Criteria	Key Findings
GS-US-352-1214 (SIMPLIFY-2)	Determine the efficacy of MMB versus BAT in anemic or thrombocytopenic subjects with PMF or post-PV/ET MF who were treated with RUX as measured by splenic response rate, improvement in TSS, and rates of transfusions, TD, and TI at week 24	Phase 3, randomized, open-label study, randomized 2:1 to receive MMB or BAT, followed by MMB in the optional extended treatment phase	Treatment arm 1: MMB 200 mg tablet QD Treatment arm 2: BAT	Randomized treatment: 24 weeks Extended treatment: up to 204 weeks	Treated: 156 Total receiving MMB: 144 Entered extended treatment phase: 104	Adult subjects with PMF or post-PV/ET MF who received at least one JAKi	In general, the trough plasma concentrations of MMB and M21 appeared to be at steady state by week 2. Trough plasma concentrations for MMB at week 4 of the extended treatment phase for subjects who switched from BAT to MMB were similar to those of subjects who were initially randomized to MMB. Plasma PK Parameters of MMB and M21 following MMB 200 mg QD in subjects with MF are presented in Section 2.7.2.2.3.2.5.

ACVR1/ALK2, activin A receptor type I/activin receptor-like kinase 2; AE, adverse event; AUC, area under the plasma concentration versus time curve; AUCinf, area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; BAT, best available therapy; BCRP, breast cancer resistance protein; BID, twice daily; Cmax, maximum plasma concentration; CYP, cytochrome P450; DAN, danazol; DLT, dose-limiting toxicity; ECG, electrocardiogram; ET, essential thrombocythemia; ICH, International Council for Harmonisation; JAK, Janus kinase; JAKi, Janus kinase inhibitor; MDZ, midazolam; MF, myelofibrosis; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib;

MTD, maximum tolerated dose; OATP, organic anion-transporting polypeptide; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; PMF, primary myelofibrosis; PPI, proton pump inhibitor; PV, polycythemia vera; QD, once daily; QTc, corrected QT interval; QTcF, QT corrected using Fridericia method; QTcI, QT calculated using individual correction; RTV, ritonavir; RUX, ruxolitinib; STAT, signal transducer and activator of transcription; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence; Tmax, time to Cmax; TSS, total symptom score.

2.7.3.の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ACVR1	アクチビン A 受容体 1 型
ALK2	アクチビン受容体様キナーゼ 2 型
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BAT	Best available therapy
BAT to MMB	BAT 群からモメロチニブ投与へ移行した被験者
BID	1 日 2 回投与
CHMP	欧州ヒト用医薬品委員会
Cmax	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSR	総括報告書
DAN	ダナゾール
DAN to MMB	ダナゾール群からモメロチニブ投与へ移行した被験者
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DLT	用量制限毒性
ECDF	経験的な累積分布関数
EMA	欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ET	本態性血小板血症
FAS	Full analysis set
FDA	食品医薬品局
GEE	一般化推定方程式
ITT	Intent-to-treat
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
IPSS	International Prognostic Scoring System
JAK	ヤヌスキナーゼ
LFS	無白血病生存期間
LS	最小二乗
MCT	Meaningful change threshold
MF	骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MMB	モメロチニブ
MMB to MMB	モメロチニブ投与を継続した被験者
MMRM	Mixed model for repeated measures
MOMENTUM	SRA-MMB-301 試験
MPN-SAF	骨髄増殖性腫瘍の症状評価フォーム
OS	全生存期間
PFS	無増悪生存期間
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PMF	原発性骨髄線維症
PRO	患者報告アウトカム
PROMIS	患者報告アウトカム測定情報システム

略号（略称）	内　容
Post ET-MF	本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
Post PV-MF	真性多血症から移行した骨髄線維症
PV	真性多血症
QD	1 日 1 回投与
RSAS	Rollover safety analysis set
RUX	ルキソリチニブ
RUX to MMB	ルキソリチニブ群からモメロチニブ投与へ移行した被験者
SAP	統計解析計画書
SE	標準誤差
SIMPLIFY-1	GS-US-352-0101 試験
SIMPLIFY-2	GS-US-352-1214 試験
SRR	脾臓縮小割合
TSS	総症状スコア
US	米国
XAP	SRA-MMB-4365 試験
ZINB	ゼロ過剰負の二項分布

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

本モジュールでは、骨髄線維症（MF）患者を登録した、無作為化、二重盲検、実薬対照、ピボタル第 III 相試験である SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験及び GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験の 2 試験から得た有効性の結果を要約する。MOMENTUM 試験では、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（ルキソリチニブ又は fedratinib）による治療歴があり、症状及び貧血を有する患者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性をダナゾールと比較評価した。SIMPLIFY-1 試験では、JAK 阻害剤による治療歴のない患者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性をルキソリチニブと比較評価した。

GS-US-352-1214（SIMPLIFY-2）試験は、前治療のルキソリチニブにより血液毒性が認められた MF 患者を対象に、モメロチニブと Best available therapy（BAT）を比較する、無作為化、非盲検、実薬対照、第 III 相試験であり、本試験より MOMENTUM 試験の有効性に関する結果を支持する結果が得られている。また、GS-US-352-1672 試験は、非無作為化（単群）、非盲検、第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験である。本試験は、組入れた被験者の 87.8%に JAK 阻害剤治療歴がなかったため、JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者の輸血非依存及び貧血関連バイオマーカーに対するモメロチニブの効果について主として SIMPLIFY-1 試験を支持する結果が得られている。SIMPLIFY-2 試験及び GS-US-352-1672 試験から得られたサポーティブな有効性データは必要に応じて本モジュールに簡潔に記載、又はモジュール 5 に添付した要約を相互参照する。

モメロチニブの第 III 相試験には、希少疾患である MF の初期から後期段階まで幅広いステージの患者が組み入れられた。ベースライン特性は試験間で類似しており、すべての患者が中間リスク又は高リスクで、脾腫を有していた。また、ほとんどの患者に症状が認められ、貧血を有する患者が多かった。ただし、JAK 阻害剤治療歴の有無及び対照薬が異なるため、これらの有効性データは統合しなかった。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、米国（US）食品医薬品局（FDA）及び欧州ヒト用医薬品委員会（CHMP）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規制上の前例、並びに MF の予後予測の重要性／臨床的意義に基づき、MF 関連症状、貧血及び脾腫を改善するモメロチニブの治療可能性を評価するための項目を選択した。

以下の項では、MF 関連症状、貧血、脾腫といった進行性疾患の主要な特徴を改善するためにメディカルニーズの高い集団を対象としたモメロチニブの治療可能性を示し、申請予定の効能又は効果を支持するエビデンスを提供する。

MF 患者を対象にモメロチニブの有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.6.1 に示す。

2.7.3.1.1. 有効性を評価する臨床試験

本項では、比較対照、ピボタル第 III 相試験である MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験のデザインについて概説する。

第 III 相試験（サポーティブ試験）である SIMPLIFY-2 試験及び第 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 試験のデザインはそれぞれ 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 1 及び 5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary Section 1 に要約する。

なお、本モジュールでは治験名を用いて各試験を示す。

2.7.3.1.1.1. ピボタル第 III 相試験（MOMENTUM 試験）

試験デザイン

MOMENTUM 試験は、JAK 阻害剤治療歴があり、症状及び貧血を有する、中間又は高リスクの、原発性 MF（PMF）、真性多血症から移行した MF（Post PV-MF）又は本態性血小板血症から移行した MF（Post ET-MF）の被験者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性をダナゾールと比較する第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ピボタル試験である。24 週間の二重盲検無作為化期を完了し、非盲検拡大治療期のモメロチニブ投与を継続中である。主要目的は、24 週時の Myelofibrosis Symptom Assessment Form（MFSAF）総症状スコア（TSS）の改善について評価したモメロチニブの有効性をダナゾールと比較することであり、その詳細は統計解析計画書（SAP）に規定した。

適格性

本試験では、以下の主要な選択基準を満たす約 180 例の被験者を組み入れる計画とした。

- 18 歳以上
- PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けている
- Dynamic International Prognostic Scoring System（DIPSS）又は DIPSS Plus により定義される中間リスク又は高リスクの MF
- 既承認の JAK 阻害剤を 90 日以上又は 28 日以上（8 週間で 4 単位以上を要する赤血球輸血、若しくはグレード 3 又は 4 の血小板減少症、貧血又は血腫のために JAK 阻害剤の投与が困難な場合）投与された
- ベースライン評価初日（Day BL1）以前のスクリーニング時に MFSAF v4.0 に基づき 1 回評価した TSS が 10 以上の症状を有する
- 貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）
- スクリーニング時に左肋骨縁下の触知可能な 5 cm 以上の脾腫、若しくは超音波、磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影の画像検査で 450 cm^3 以上の脾臓容積を有する

スクリーニング時に JAK 阻害剤を投与されていた被験者について、モメロチニブ及びダナゾールの有効性を比較する際のベースラインの持ち越し効果を避けるために、投与量を漸減後、2 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。すべての被験者で臨床的に意義があると考えられる症状改善の評価を可能とするために、スクリーニング時の TSS（範囲：0～

70）が 10 以上であることを条件とした。24 週時（ランドマーク）の MFSAF TSS 改善を評価項目とした解析は、MF を対象とした JAK 阻害剤の過去の臨床試験（ルキソリチニブの COMFORT-I 試験、モメロチニブの SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験等）と同様である。

無作為化

適格な被験者は、モメロチニブ及びダナゾールプラセボを投与される群（以下、モメロチニブ群）、又はダナゾール及びモメロチニブプラセボを投与される群（以下、ダナゾール群）のいずれかに 2：1 の比率で無作為割付けされた。投与群間の不均衡を低減するため、ベースラインの MFSAF TSS（22 未満、22 以上）、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長（12 cm 未満、12 cm 以上）、ベースライン（無作為化前 8 週間以内）の赤血球又は全血の輸血量（0 単位、1～4 単位、5 単位以上）及び実施医療機関を層別因子とし、バイアスコインを用いた非決定論的最小化法で無作為化された。

対照薬の選択

本試験の計画時点で、MF 患者に対する既承認の JAK 阻害剤には、欧州ではルキソリチニブ、米国ではルキソリチニブ及び fedratinib があった。米国において fedratinib は、JAK 阻害剤治療歴のない患者を対象とした第 III 相試験（JAKARTA 試験）の有効性データに基づき承認されている。ルキソリチニブ及び fedratinib は、貧血を悪化させ、MF の重要な予後不良因子である輸血の必要性を増加させる可能性がある。JAK 阻害剤治療歴があり、症状及び貧血を有する MF 患者を対象に、ルキソリチニブ又は fedratinib の投与継続によるベネフィットを示すエビデンスは得られていなかった。

半合成弱毒化アンドロゲンであるダナゾールは、MF 患者の貧血改善を目的に実臨床で使用されていることや、二重盲検デザインでの実施可能性、National Comprehensive Cancer Network 及び European Society for Medical Oncology のガイドライン [NCCN, 2018; Cervantes, 2015; Vannucchi, 2015] で MF による貧血の管理に対して推奨されていること等の複数の理由から対照薬として選択した。蛋白同化作用を有する他のステロイドは、MF 患者の 30%～60%で貧血を改善することが報告されており、ダナゾールでは、同様の貧血改善効果に加え、毒性が少ないことが報告されている [Cervantes, 2005]。貧血を有する MF 患者 50 例では、ダナゾール投与により 30%の患者で貧血の改善（輸血中止又は 12 週間以上輸血を必要としない患者ではヘモグロビン増加が 2 g/dL 以上と定義）がみられ、23%の患者で血小板減少症の改善（ベースラインの血小板数が 100×10^9 /L 未満の患者での血小板数増加が 50×10^9 /L 超と定義）がみられた [Cervantes, 2015]。MF は重度の障害又は生命を脅かす疾患であり、ダナゾールを対照薬として 24 週間投与した場合に貧血及び血小板数を改善する可能性を考慮すると、ベネフィットとリスクのバランスは許容できるものと考えられた。ダナゾールを対照薬として使用することについて FDA 及び CHMP の合意を得た（Type C Meeting Ref ID 4435400、2019 年 5 月 17 日；EMA/CHMP/SAWP/497222/2019、2019 年 9 月 19 日）。

モメロチニブ投与

モメロチニブの開始用量（200 mg 1 日 1 回投与）は、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の有効性及び安全性、並びに過去に実施した第 I 相及び第 II 相試験で得られた結果に基づき設定した。盲検下でのモメロチニブ投与を二重盲検無作為化期の 24 週時まで毎日継続し、その後、非盲検拡大治療期で更に最長 180 週間のモメロチニブ投与を継続可能とした。また、24 週間以上の非盲検下でのモメロチニブ投与後、進行中の単群拡大アクセス試験である SRA-MMB-4365 試験（XAP 試験）でモメロチニブの長期投与を継続可能とした。

ダナゾール投与

ダナゾールの開始用量は 600 mg（1 日量）とした。ダナゾールを投与された被験者は、以下のいずれかの条件を満たす場合に非盲検下でのモメロチニブ投与へ移行可能とした。

- 二重盲検無作為化期（24 週間）の投与を完了した場合は 24 週の終了時
- ダナゾール投与を早期に中止したが治験評価を継続し、かつ併用禁止薬を使用しなかった場合（治験依頼者の承認がある場合を除く）は 24 週の終了時
- 治験実施計画書に規定された脾臓増大の判定基準を満たす場合は 24 週の終了前

非盲検拡大治療期で 24 週間以上のモメロチニブ投与を完了した被験者は、XAP 試験でモメロチニブの長期投与を継続可能とした。なお、24 週の終了後、非盲検拡大治療期にモメロチニブ投与へ移行しなかったダナゾール投与被験者は、非盲検拡大治療期で 48 週時終了までダナゾール投与を継続可能とした。

主要評価項目及び主たる副次評価項目

FDA 及び CHMP との協議に基づき、治療上のベネフィットの指標である症状の改善を評価する主要評価項目として、MFSAF v4.0 により評価した 24 週時の MFSAF TSS 改善割合を設定した。

主要評価項目の解析で統計学的に有意なモメロチニブの効果が認められた場合、5 つの主たる副次評価項目を下記の階層順に検定することで、試験全体の第一種の過誤確率を 0.05 に制御した。

- 24 週時の輸血非依存割合
- 24 週時の脾臓縮小割合（SRR）（ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小）
- 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量
- 24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）
- 二重盲検無作為化期（24 週間）に赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合

目標被験者数は 180 例（モメロチニブ群又はダナゾール群に 2：1 の比率で無作為割付け）とし、主要評価項目である 24 週時の TSS 改善割合の群間差 21%を検出するための検出力は 98.8%であった。同様に、主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合の群間差 24%を検出するための検出力は 90%、24 週時の SRR の群間差 14%を検出するための検出力は 90%であった。

その他の副次評価項目

事前に規定した階層順の検定に含まれなかったその他の副次評価項目として、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、全生存期間（OS）、無白血病生存期間（LFS）、疾患関連疲労及び身体機能の変化等、様々な貧血に対するベネフィットの評価を実施した。

MOMENTUM 試験の主要評価項目及び副次評価項目は SIMPLIFY-1 試験とともに表 2.7.3.1.1 に要約する。

なお、MOMENTUM 試験の主たる副次評価項目等において一部症例でのデータエラーが確認された。具体的には、併用禁止薬を使用した 6 例のデータセットの取り扱いにエラーが生じたことにより、当該症例のうち 1 例の主たる副次評価項目等の解析結果に誤りが認められた。本件の詳細な内容及び試験結果への影響等について要約した文書（Clinical Information Amendment、2023 年 1 月 11 日）及び訂正した解析結果を 5.3.5.1.に添付する。以降に示す主たる副次評価項目である、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR 等の結果は訂正した解析結果を示す。また、本件に関するデータ修正は MOMENTUM 試験の最終版総括報告書（CSR）に反映する予定であり、試験結果の解釈及びモメロチニブのリスク・ベネフィットプロファイルに影響を与えるものではない。

2.7.3.1.1.2. ピボタル第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験）

試験デザイン

SIMPLIFY-1 試験は、JAK 阻害剤治療歴のない、中間リスク又は高リスクの PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性をルキソリチニブと比較する、国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ピボタル第 III 相試験である。主要目的は、24 週時の SRR で測定したモメロチニブの有効性をルキソリチニブと比較評価することとした。

適格性

本試験では、以下の主要な選択基準を満たす約 420 例の被験者を組み入れる計画とした。

- 18 歳以上
- PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けている
- PMF の International Prognostic Scoring System（IPSS）の定義に基づき高リスク若しくは中間-2 リスクの MF 又は IPSS の定義に基づき中間-1 リスクの MF であり、かつ症候性脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）を伴う、及び／又は現在利用可能な治療法が無効である
- 左肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫を有する
- 治験責任医師の判断により MF 治療を要する

また、JAK 阻害剤治療歴を有する、治験薬投与によるベネフィットが見込めない又は治験薬投与による毒性のリスクがある患者は除外した。

無作為化

適格な被験者は、モメロチニブ及びルキソリチニブプラセボ（以下、モメロチニブ群）、又はルキソリチニブ及びモメロチニブプラセボ（以下、ルキソリチニブ群）の盲検治療に1：1の比率で無作為割付けされた。無作為化された被験者は、ベースラインの輸血依存状況（輸血依存：あり、なし）及び血小板数（100×10^9 /L 未満、100×10^9 /L 以上 200×10^9 /L 以下、200×10^9 /L 超）により層別化された。

対照薬の選択

本試験の計画時点で MF 患者に対する既承認の治療薬は、JAK1/JAK2 阻害剤であるルキソリチニブのみであったため、対照薬としてルキソリチニブを選択した。

モメロチニブ投与

モメロチニブ 200 mg 錠剤と 300 mg カプセル剤間の生物学的同等性を評価した第 I 相バイオアベイラビリティ試験である GS-US-352-0102 試験の薬物動態（PK）に基づき、本試験での開始用量を 200 mg 1 日 1 回投与とした。

モメロチニブの開始用量を 200 mg 1 日 1 回投与とした根拠を 2.7.2.4.1.に記載する。

ルキソリチニブ投与

ルキソリチニブの開始用量は、スクリーニング時の血小板数、クレアチニンクリアランス及びトランスアミナーゼ値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］に基づき、5～20 mg 1 日 2 回投与とした。

二重盲検無作為化期の治験薬投与期間は 24 週間であり、これは MF を対象とした JAK 阻害剤の過去の臨床試験（例：COMFORT-I 試験におけるルキソリチニブ）の投与期間と同じであり、臨床的に意義のある治療ベネフィットを示すのに十分な期間であると考えられた。二重盲検無作為化期後、治験薬投与を継続しているすべての被験者は、最長 216 週間にわたり、非盲検下でモメロチニブ投与を継続又は開始し、長期投与に関するデータを得ることとした。非盲検拡大治療期間中、ルキソリチニブ投与は許容されなかった。治験依頼者による治験終了後、適格な被験者は、XAP 試験でモメロチニブの長期投与を継続可能とした。

主要評価項目及び副次評価項目

主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1.1 に要約する。主要評価項目である 24 週時の SRR は、24 週時の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と定義し、ルキソリチニブの COMFORT-I 試験に基づいて設定した。COMFORT-I 試験は、中間-2 リスク又は高リスクの MF 被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ピボタル第 III 相試験である [Verstovsek, 2012]。モメロチニブ群における 24 週時の SRR がルキソリチニブ群における 24 週時の SRR の 60%を維持することと定義した非劣性の検定を実施した。

24 週時の TSS 改善割合は、臨床的ベネフィットの指標として 24 週時の SRR を補完する 1 番目の副次評価項目として設定し、モメロチニブの TSS 改善割合がルキソリチニブの TSS

改善割合の 67%を維持することと定義した非劣性の検定を実施した。非劣性マージンの設定については 2.7.3.1.2.1.1.で考察する。また、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 試験で示されたように、モメロチニブはアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）／アクチビン受容体様キナーゼ 2 型（ALK2）の阻害を介して貧血を改善する可能性があるため、追加の副次評価項目として、24 週時の赤血球輸血非依存割合、24 週時の赤血球輸血依存割合、二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合を設定した。これらの副次評価項目は階層順に逐次検定することとした。

目標被験者数の 420 例（1：1 の比率で無作為割付け）は、以下の検出力が得られる例数として設定した。

- 24 週時の SRR を 34%、24 週時の TSS 改善割合を 38%と仮定したとき、モメロチニブに対するルキソチニブの非劣性の仮説検定において 90%を超える検出力
- 24 週時の輸血非依存割合（モメロチニブ群＞ルキソリチニブ群）及び輸血依存割合（モメロチニブ群＜ルキソリチニブ群）に関する群間差を 15%以上としたとき、カイ二乗検定において 85%を超える検出力
- 赤血球輸血割合について両側検定の有意水準を 0.05 としたとき、負の二項分布モデルにおいて約 80%の検出力

2.7.3.1.2. 有効性評価項目及び解析手法

本項では、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験において MF の主な症状（MF 関連症状、貧血、脾腫）及び生存期間等の改善を目的としたモメロチニブの有効性を評価するために計画された主たる評価項目及び解析手法について説明する。

- 症状：TSS 改善割合、TSS のベースラインからの変化量
- 貧血：24 週時の輸血非依存割合、輸血非依存の持続期間、輸血の必要性、24 週時の累積輸血リスク、ヘモグロビン値の改善並びにベースライン時に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及び輸血非依存の持続期間
- 脾腫：脾臓容積の縮小
- OS 及び LFS
- 疲労及び身体機能に関する患者報告アウトカム（PRO）

主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1.1 に要約する。

表 2.7.3.1.1 主要評価項目及び副次評価項目の要約（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

評価項目	MOMENTUM 試験	SIMPLIFY-1 試験
主要評価項目	・24 週時の MFSAF TSS 改善割合	・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]	主たる副次評価項目 ・24 週時の輸血非依存割合 ・24 週時の SRR（ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小）	・24 週時の TSS 改善割合 ・24 週時の輸血非依存割合 ・24 週時の輸血依存割合 ・二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合

評価項目	MOMENTUM 試験	SIMPLIFY-1 試験
	・24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量 ・24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小） ・二重盲検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 その他の副次評価項目 ・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 ・二重盲検無作為化期の赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合 ・24 週時の累積輸血リスク ・24 週時の輸血依存割合 ・二重盲検無作為化期のヘモグロビン値の改善割合（ベースラインからヘモグロビン値が 1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上、又は 2 g/dL 以上増加した被験者の割合） ・ベースライン時に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 ・ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間 ・安全性 ・OS 及び LFS ・疾患関連疲労［MFSAF v4.0 の疲労項目（疲労、倦怠感）］のベースラインからの変化量、がん関連疲労（EORTC QLQ-C30 の疲労ドメイン）のベースラインからの変化量、及び身体機能スコア（PROMIS）のベースラインからの変化量	

[1] To control the overall type I error rate at 0.05, key secondary (MOMENTUM) and secondary (SIMPLIFY-1) endpoints were to be evaluated for statistical significance (2-sided $p \leq 0.05$) in a hierarchical test sequence. If the null hypothesis was not rejected, formal sequential testing was to stop, and only nominal significance assigned for the remaining endpoints.

EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; LFS, leukemia-free survival; MFSAF v4.0, Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0; OS, overall survival; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SRR, splenic response rate; TSS, total symptom score.

2.7.3.1.2.1. 症状改善の解析

症状改善は 24 週時の TSS 改善割合を用いて解析し、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いた TSS のベースラインからの変化量、TSS の個々の症状項目及び 24 週時の TSS 改善の持続期間（MOMENTUM 試験のみ）の解析も実施した。解析手法を本項に記載し、その結果を 2.7.3.1.1.1.に示す。

PRO を用いた症状負荷の評価は、疾患診断、治療の最適化及び MF 患者のモニタリングにおいて重要な要素である。TSS は、臨床的ベネフィットを直接測定する項目であり、MF を対象とした既承認薬のピボタル試験（例：ルキソリチニブの COMFORT-I 試験及び fedratinib の JAKARTA 試験）での事例に基づいて設定した。COMFORT-I 試験及び JAKARTA 試験では、TSS は 6 つの症状ドメインに基づいており、疲労ドメインは含まれていなかった [Pardanani, 2015; Verstovsek, 2012]。モメロチニブの第 III 相試験では、MFSAF 及び骨髄増殖性腫瘍の症状評価フォーム（MPN-SAF）TSS は、疲労を含む 7 つの症状ドメインに基づい

て評価した。TSS 改善割合は、ベースラインと比較して 24 週時に TSS が 50%以上減少した被験者の割合と定義した。

- ベースラインの TSS は、無作為化前 7 日間のベースライン期間の毎日の TSS の平均値とし、TSS の結果が 3 日を超えて欠測であった場合に欠測とした。
- 24 週時の TSS は、24 週時終了直近の適切な連続 28 日間に得られた毎日の TSS の平均値とし、評価可能な TSS を 20 日以上要することとした。なお、24 週時の TSS が欠測の場合、被験者はノンレスポンダーとした。

各試験の TSS 改善割合の解析手法を以下に記載する。

MOMENTUM 試験

主要評価項目である 24 週時の TSS 改善割合は、MF 患者の主な臨床症状を評価するために作成、バリデートされた質問票である MFSAF v4.0 を用いて評価した。MFSAF v4.0 はそれまで TSS の評価に用いられていた MPN-SAF を基にして、2017 年に Critical Path Patient-Reported Outcome Consortium [Gwaltney, 2017] を介したワーキンググループによって最終化された。MFSAF v4.0 は、FDA の Clinical Outcome Assessment Compendium（2021 年）にも収載されており、MOMENTUM 試験では FDA 及び CHMP との合意の上で用いた（Type C Meeting Ref ID 4388207、2019 年 1 月 24 日；EMA/CHMP/SAWP/128654/2019、2019 年 2 月 28 日；EMA/CHMP/SAWP/497222/2019、2019 年 9 月 19 日）。MFSAF v4.0 は MF の臨床試験において症状評価を行うためのツールであり、過去の MF を対象とした臨床試験（例：COMFORT-I 試験）で使用された MFSAF v2.0 と同等であると考えられた。MOMENTUM 試験での MFSAF v4.0 は PRO evidence dossier（5.3.5.3. VV-CLIN-00595）で報告のとおりバリデートされた。

MFSAF v4.0 は、疲労、盗汗、掻痒、腹部不快感、左肋骨下痛、早期膨満感、骨痛等、既存の患者及び臨床医ベースのエビデンスにより特定された MF の最も重要な 7 つの症状に基づく 7 つのドメインで構成される。各症状ドメインは、想起期間を 24 時間とし、0（症状なし）から 10（想像しうる最悪の状態）までの 11 段階の数値評価尺度で評価した。TSS は、7 つのドメインの個々の症状スコアの合計とした。24 週時の MFSAF TSS 改善割合の主たる解析は、ベースライン層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて実施した。主たる推定は、この CMH 検定での Wald 型統計量による漸近的な p 値に基づいた。

個々の症状スコア、TSS、ベースラインからの変化量及び変化率を、記述統計量を用いて各評価時点で投与群別に要約した。また、グラフ、経験的な累積分布関数（ECDF）プロット又は散布プロットを用いて提示した。4 週、8 週、12 週、16 週、20 週及び 24 週時の TSS のベースラインからの変化量は、Intent-to-treat（ITT）集団の入手可能なすべての要約データを対象に MMRM で解析した。24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量を主たる副次評価項目とした。

副次評価項目である 24 週時の MFSAF TSS 改善の持続期間は、24 週時に TSS が 50%以上減少した被験者について、28 日間の TSS 平均値がベースラインから 50%以上減少した期間の初日から、7 日間の TSS 平均値がベースライン以上となった期間の初日までの日数と定義

した。TSS の評価は、二重盲検無作為化期では毎日評価することとし、その後の非盲検拡大治療期（48 週時まで）では毎月最後の 7 日間（±7 日間）に毎日評価することとした。また、Kaplan-Meier 法を用いて、TSS 改善が認められてから 12 週時及び 24 週時の無イベント率を含む投与群別の TSS 改善の持続期間の分布を推定した。7 日間の TSS 平均値がベースライン値未満の場合、レスポンダーは最後の 7 日間の初日で打切りとした。

SIMPLIFY-1 試験

SIMPLIFY-1 試験の階層的検定における 1 番目の副次評価項目とした 24 週時の TSS 改善割合は、8 項目の質問票である modified MPN-SAF TSS v2.0 を用いて評価した。この質問票では、疲労、早期膨満感、腹部不快感、盗汗、かゆみ（掻痒）、骨痛（関節痛や関節炎ではなく広範囲の骨痛）、左肋骨下痛及び非活動性（TSS には含まない項目）の程度を評価した。TSS の個々の項目は、想起期間を 24 時間とし、0（症状なし）から 10（想像しうる最悪の状態）までの 11 点の数値評価尺度で評価した。TSS は、8 項目のうち非活動性を除く 7 項目の症状スコアの合計で評価した。Modified MPN-SAF TSS v2.0 は PRO evidence dossier（5.3.5.3. EVA-13884-01）で報告のとおりバリデートされた。

TSS 改善割合は、ベースラインの TSS が 0 を超える被験者、若しくはベースラインの TSS が 0 で 24 週時に 0 ではない又は欠測の被験者を対象に解析した。24 週時の TSS 改善割合をベースラインの層別因子で調整した CMH 検定を用いて評価した。群間差を［p(MMB)－0.67×p(RUX)］として算出し、ルキソリチニブに対するモメロチニブの非劣性を検証した。算出した群間差の両側 95% CI の下限が 0 を上回る場合に、ルキソリチニブに対してモメロチニブは非劣性であると判断することとした。また、2.7.3.1.2.1.1.で考察した代替の非劣性マージンを用いた事後解析でも非劣性を検証した。

ITT 集団及び最も臨床的意義があると考えられるベースライン時に MPN-SAF TSS が 10 以上の症状を有する被験者サブセットを対象に、事前に規定した MMRM による TSS のベースラインからの変化量の探索的解析を実施し、このモデルに年齢及び人種を含めた事後の探索的解析を追加した。

事前に規定した個々の TSS 評価項目を対象とした解析について、TSS 全体への各評価項目の影響を包括的に評価し、事後の探索的解析で補足した。個々の項目のスコア分布を検討し、12 週時及び 24 週時のデータを有する被験者を対象に各来院時のスコアの推移（健康状態の変化）を評価した。健康状態は 11 段階のスケールで評価し、症状なし（0 点）、軽度（1～3 点）、中等度（4～6 点）、重度（7～9 点）及び非常に重度（10 点）に分類した。

各投与群の全体集団及び症状を有する（ベースラインの TSS が 10 以上）サブグループについて、各時点の PRO 解析対象集団の各評価項目の変化（例：改善、安定又は低下）の割合を、collapsed（改善、安定／低下のカテゴリ）又は uncollapsed（改善、安定、低下のカテゴリ）として集計した。変化は「2 点以上の増加」を「低下」、「1 点以下の変化」を「安定」、「2 点以上の減少」を「改善」と定義した。

ロジスティック回帰モデルの一般化推定方程式（GEE）を用いて、modified MPN-SAF v2.0 の個々の項目スコアの変化（改善、安定／低下）の群間差を推定した。

なお、24 週時の TSS 改善の持続期間の解析は、SIMPLIFY-1 試験では事前に設定しなかった。

24 週時の TSS 改善割合のサブグループ解析は、主な人口統計学的特性（年齢、性別、人種）、ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値の分類（SIMPLIFY-1 試験のヘモグロビン値 12 g/dL 未満及び 10 g/dL 未満を含む）及び血小板数等のその他の事前に規定した因子又は関連因子別に実施し、モメロチニブの第 III 相試験毎に投与群別に要約した。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の TSS 改善割合の結果を 2.7.3.3.2.1.に、MMRM を用いた TSS のベースラインからの変化量を 2.7.3.3.2.1.2.に、TSS の個々の症状項目の解析を 2.7.3.3.2.1.3.に、24 週時の TSS 改善の持続期間を 2.7.3.3.2.1.4.に示す。24 週時の TSS 改善割合のサブグループ解析の結果を 2.7.3.3.3.に示す。

2.7.3.1.2.1.1. 24 週時の総症状スコアの改善割合：SIMPLIFY-1 試験の代替非劣性マージンの設定

SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の TSS 改善割合について、事前に規定した非劣性マージンに基づき、モメロチニブの TSS 改善割合がルキソリチニブの TSS 改善割合の 67%を維持した場合、モメロチニブはルキソリチニブに対して非劣性であると判定することとした。

SIMPLIFY-1 試験の計画時点で、症状に対するルキソリチニブ投与のベネフィットは COMFORT-I 試験で検証されていた。COMFORT-I 試験は、JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象に、ルキソリチニブとプラセボを比較した、大規模で適切にデザインされたプラセボ対照第 III 相試験であり、対象集団は SIMPLIFY-1 試験と同様であった。なお、COMFORT-I 試験における 24 週時の TSS 改善割合は、ルキソリチニブ群 45.9%（95% CI：37.73, 54.32）、プラセボ群 5.3%（95% CI：2.30, 10.11）であった [Verstovsek, 2012]（CI は SIMPLIFY-1 Table 2.7.3.2.1 で算出）。同様に、他の JAK 阻害剤を用いた臨床試験の対照群における 24 週時の TSS 改善割合は、fedratinib の無作為化第 III 相試験（JAKARTA-1 試験）のプラセボ群で 7%（95% CI：2, 13）[Pardanani, 2015]、pacritinib の無作為化第 III 相試験（PERSIST-1 試験）の BAT 群（JAK2 阻害剤を除く）で 6.5%（95% CI：2.67, 13.02）であった [Mesa, 2017]（CI は SIMPLIFY-1 Table 2.7.3.2.1 で算出）。これらのデータから、プラセボ又は JAK 阻害剤以外の実薬を用いた対照群における TSS 改善割合の最小値が示された。COMFORT-I 試験、JAKARTA-1 試験及び PERSIST-1 試験では、TSS は 6 つの症状項目に基づいており、モメロチニブの第 III 相試験で設定した 7 項目による TSS 解析に含まれる疲労の項目は含まれなかった。

COMFORT-I 試験では、プラセボに対するルキソリチニブの明確な治療効果が示されたにもかかわらず、SIMPLIFY-1 試験で事前に規定した非劣性マージン 67%は、COMFORT-I 試験の結果から正確に導き出されたものではなかった。したがって、標準的な両側固定マージン（95%-95%法）（EMA guidance “Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin,” 2005）を COMFORT-I 試験の結果に適用した事後解析を行い、代替非劣性マージンを設定した。

COMFORT-I 試験における 24 週時の TSS 改善割合（ルキソリチニブ群 45.9%及びプラセボ群 5.3%）に基づき、modified Wald 検定から推定される改善割合のルキソリチニブ群とプラセボ群の比は、8.2759（95% CI：4.2096, 16.2702）であった（SIMPLIFY-1 Table 2.7.3.2.1）。標準的な両側固定マージン（95%-95%法）により、プラセボに対するルキソリチニブの全体的な治療効果の 95% CI 下限は 4.2096 と推定された。SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群で維持すべき、プラセボに対するルキソリチニブの治療効果の 50%の閾値を対数スケールで適用し、モメロチニブとルキソリチニブの比の非劣性マージンを 0.4874 として算出した。この手法では、モメロチニブとルキソリチニブの比の 95% CI 下限が 0.4874 を含まない（又は同等に、p[MMB]－0.4874×p[RUX]の 95% CI 下限が 0 を上回る）場合、非劣性であると判断した。

なお、COMFORT-I 試験から推定したプラセボに対するルキソリチニブの治療効果の閾値が 50%であるのに対し、SIMPLIFY-1 試験で事前に規定した非劣性の閾値は 67%であった。これは、プラセボによる治療効果について調整しない SIMPLIFY-1 試験におけるルキソリチニブの有効性に関するものであった。したがって、事前に規定した非劣性の閾値 0.67 は保守的であった。

ITT 集団の疲労項目（事前に規定した解析）、ITT 集団の疲労項目を除く 6 項目 TSS（COMFORT-I 試験での TSS の定義）、及びベースラインの TSS が 10 以上の症状を有する被験者の 7 項目 TSS を用いて、24 週時の TSS 改善割合の解析に代替非劣性マージンを適用した結果を 2.7.3.2.2.に示す。

2.7.3.1.2.1.2. 総症状スコアの Meaningful Change Threshold 解析

MOMENTUM 試験

アンカーベースの手法を用いて MFSAF TSS の meaningful change threshold（MCT）を算出し、ベースラインから 50%の改善が適切な閾値であることを確認した。主たる解析及びその他の事前に規定した解析に MCT を確実に利用できるよう、最後の被験者が 24 週間の二重盲検無作為化期の投与を完了した後又は早期投与中止の後、盲検解除前に解析を実施した。

アンカーベースの手法を用いた MCT 解析は、事前に規定した評価時点での Patient Global Impression of Severity（PGIS）及び Patient Global Impression of Change（PGIC）に対する被験者の回答を用いて実施した。PGIS を用いて、想起期間を 1 週間とし、MF の症状及び疲労の重症度に関する被験者の印象を評価した。PGIS には、MF の症状及び疲労に関する質問が各 1 問設定されており、被験者はそれぞれの設問に 4 段階で回答した。PGIC には、治験薬投与開始以降の MF の症状及び疲労の変化に関する質問が各 1 問設定されており、被験者は各設問に 5 段階で回答した。アンカーベースの手法を用いた MCT 解析に関する詳細な情報は、MFSAF v4.0 の PRO evidence dossier（5.3.5.3. VV-CLIN-00595）及び MOMENTUM 試験の MCT 報告書（5.3.5.3. VV-CLIN-00595, Appendix 12）に示す。

MCT 解析は、2021 年 11 月 17 日（データカットオフ及び盲検解除前）時点でベースラインの TSS、24 週時の TSS 及びアンカーデータが入手可能な ITT 集団のすべての被験者を含めた modified ITT 解析対象集団で実施した。MCT 解析は、投与群割付けに関係なく、ベースラインからの変化量の絶対値及び変化率に関する MCT について実施した。

MCT は、PGIS アンカー（症状及び疲労）と TSS のベースラインからの変化率の平均値の相関係数を重み付けすることにより決定した [Trigg, 2021]。PGIC アンカー（症状及び疲労）と TSS のベースラインからの変化率の平均値の相関は小さかったため、MCT 解析から除外した。PGIS アンカーでスコアが 2 項目改善した被験者について、MFSAF TSS のベースラインからの変化率の平均値を要約した。また、何らかの改善（PGIS アンカーでスコアが 1 項目以上改善）が認められた被験者についても、MFSAF TSS のベースラインからの変化率の平均値を要約した。最終的な MCT 解析の推定値は、アンカースコアと TSS 改善割合の相関の大きさに従って、PGIS アンカー全体の TSS のベースラインからの変化率の加重平均値を用いて算出した。

レスポンダーステータスは、ベースラインからの変化量（連続変数として扱う）に MCT を適用することで算出した。個々の項目については、11 段階評価（0～10）でベースラインからの変化量が 3 以上の場合、奏効したと判断した。MFSAF TSS の MCT は、欠損を補完したスコアに対するベースラインからの絶対的変化量又は変化率にも適用した。また、各被験者内の来院間の相関を考慮した GEE モデルを欠測補完後のデータセットに適合し、二重盲検無作為化期におけるロジットリンクを用いたレスポンダーステータスと来院間の治療間の線形関係を検証した。

SIMPLIFY-1 試験

アンカーベースの手法を用いた MCT 解析として uncollapsed PGIC に基づく事後解析を行った。MCT 解析は、TSS のベースラインからの変化量を評価し、アンカー別のすべての被験者について要約統計量を算出した。MCT 解析のアンカーは uncollapsed PGIC（被験者によって選択された未加工のカテゴリ）を用いて、投与群割付けとは無関係に決定された。各アンカー内で、要約統計量（変化量の平均値、標準偏差、95% CI 及び中央値）及び標準化された効果量を算出した。

アンカーベースの手法を用いた TSS に関する MCT 解析の結果を 2.7.3.3.2.1.1.に示す。

2.7.3.1.2.2. 貧血の改善の解析

貧血の重症度（軽度：ヘモグロビン値 約 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満、中等度：ヘモグロビン値 8 g/dL 以上 10 g/dL 未満、重度：ヘモグロビン値 8 g/dL 未満）及び輸血の必要性は、MF の重要な予後不良因子である。赤血球輸血は急性及び慢性合併症（例：感染、水分過負荷、注入反応、鉄過剰）、QOL の低下及び生存率の低下のリスクと関連しており、患者、家族及び医療制度に多大な負担が掛かることから、輸血負荷の評価項目は貧血に対するベネフィットにおいて臨床的に意義のある指標と考えられる [Semple, 2019; Naymagon, 2017; Bartoszko, 2015; Shander, 2009]。本項では、貧血の改善に関する評価項目の解析手法を以下の順序で記載する。

- 24 週時の輸血非依存割合
- 24 週時の輸血非依存の持続期間
- 24 週時の輸血依存割合

- 輸血の必要性
- 24 週時の累積輸血リスク
- ヘモグロビン値の改善
- ベースライン時に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及び輸血非依存の持続期間

2.7.3.1.2.2.1. 24 週時の輸血非依存割合

24 週時の輸血非依存割合は、二重盲検無作為化期（24 週間）の後半 12 週間（連続 84 日間）に輸血非依存であった被験者の割合と定義した。24 週時に輸血非依存と判定するためには、以下の基準をすべて満たすこととした。

- 24 週時来院の直前の 12 週間以上にわたり赤血球輸血が行われておらず、ヘモグロビン値（中央検査機関又は実施医療機関にて測定）が 8 g/dL 未満ではないこと（臨床的に明らかな出血を除く）
- 24 週時来院の直前の 12 週間の期間中に、2 回以上（MOMENTUM 試験）又は中央検査機関で 4 回以上（SIMPLIFY-1 試験）のヘモグロビン測定を実施し、かつ最も早い測定日と最も遅い測定日の間隔が 42 日以上であること
- 24 週時来院は、Day 161（MOMENTUM 試験）又は Day 162（SIMPLIFY-1 試験）より早くなく、かつ Day 176 より遅くないこと

MOMENTUM 試験

24 週時の輸血非依存割合は、階層的検定で 1 番目の主たる副次評価項目とし、非劣性検定を実施した。Koch らの手法 [Berry, 1989] に基づき、モメロチニブ群とダナゾール群の被験者の割合をそれぞれ算出し、ダナゾール群ではその割合の 80%値を用い、モメロチニブ群とダナゾール群との差の両側 95% CI（層別調整あり）を算出した。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。非劣性が示された場合は層別 CMH 検定を用いた優越性検定に対する p 値を算出した。優越性検定の結果は記述的結果として扱った。

<u>ダナゾールの治療効果の推定</u>

MF 患者を対象としてプラセボと比較した 24 週時の輸血非依存に対するダナゾールの治療効果について、無作為化試験又はメタ解析のデータはこれまでに得られていない。ダナゾールの治療効果に関するエビデンスは、主に 50 例の貧血を有する MF 患者を対象としてダナゾールを評価した試験の結果に基づいている [Cervantes, 2015]。この試験での貧血の改善は、International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment（IWG-MRT）及び European LeukemiaNet の効果判定基準 [Tefferi, 2013] に従い、ベースライン時に輸血依存であった患者の輸血中止、又はベースライン時に輸血依存ではない患者のヘモグロビン値の 2 g/dL 以上の増加が、いずれも 12 週間以上維持された場合と定義した。その結果、貧血の改善が 50 例中 15 例（30%、正確な二項分布による 95% CI：18, 45）に認められ、血小板数の改善（ベースラインの血小板数が 100×10^9 /L 未満の被験者において血小板

数増加が 50×10^9 /L 超と定義）が 13 例中 3 例（23%）に認められた。なお、貧血が改善した被験者の割合（30%）は、24 週時に測定された改善に限定されず、定義にはヘモグロビン値 8 g/dL 以上を含めなかった。貧血改善までの期間の中央値は 5 ヵ月（四分位範囲：4〜7 ヵ月）であった。したがって、MOMENTUM 試験のダナゾール群で予測される効果の適切な推定値として、24 週時の輸血非依存割合を 21%と設定した。Cervantes らの試験結果では、貧血を有する MF 患者を対象として、貧血及び血小板数の改善によりダナゾールが臨床的に意義のある効果を有することが示されている。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の輸血非依存割合は、階層的検定で 2 番目の副次評価項目とした。12 週目における残りの評価時期の結果を補完したヘモグロビン値［Hgb24 (D-84)］が 8 g/dL 未満であった場合、被験者は「輸血非依存でない」（すなわちノンレスポンダー）に分類した。
SIMPLIFY-1 試験では、モメロチニブのルキソリチニブに対する優越性を除き、24 週時の輸血非依存割合は、24 週時の SRR と同様の手法（後述の 2.7.3.1.2.3.）で解析した。

24 週時の輸血非依存割合のサブグループ解析は、年齢、性別、人種及びベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値の分類（SIMPLIFY-1 試験のヘモグロビン値 12 g/dL 未満及び 10 g/dL 未満を含む）及び血小板数等の事前に規定した因子又は関連因子により実施し、モメロチニブの第 III 相試験毎に投与群別に要約した。

24 週時の輸血非依存割合の結果を 2.7.3.3.2.2.1.に、24 週時の輸血非依存割合のサブグループ解析の結果を 2.7.3.3.3.に示す。

2.7.3.1.2.2.2. 24 週時の輸血非依存の持続期間

MOMENTUM 試験

副次評価項目である輸血非依存の持続期間は、24 週時に輸血非依存を達成したすべての被験者について評価した。輸血非依存の持続期間は、12 週間の輸血非依存を最初に達成した日から、最初の赤血球輸血を実施又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満（臨床的に明らかな出血を除く）となった日までの期間と定義した。また、最後にヘモグロビン値が 8 g/dL 以上となった日を打切り日とした。Kaplan-Meier 法を用いて、投与群別の 24 週時の輸血非依存の持続期間の分布を推定し、結果を Kaplan-Meier 曲線で示した。
24 週時の輸血非依存の持続期間の結果を 2.7.3.3.2.2.2.に示す。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の輸血非依存の持続期間は、事前に規定した解析ではなかった。事前に規定した貧血の評価項目を補完するため、2.7.3.5.1.3.で考察したように、24 週時までに輸血非依存を維持又は達成した被験者について、任意の時点の輸血非依存の持続期間の探索的解析を実施した。輸血非依存の持続期間の分布を Kaplan-Meier 法により推定した。

2.7.3.1.2.2.3. 24 週時の輸血依存割合

24 週時の輸血依存割合は、24 週時に輸血依存であった被験者の割合と定義した。

MOMENTUM 試験

副次評価項目である 24 週時の輸血依存は、以下の基準をすべて満たすこととした。

- 24 週時来院の直前の 8 週間（連続 56 日）に、ヘモグロビン値が 9.5 g/dL 以下のため 4 単位以上の赤血球又は全血輸血を必要とした（臨床的に明らかな出血を除く）
- 8 週間の期間中、少なくとも 2 回のヘモグロビン測定を実施し、最も早い測定日と最も遅い測定日の間隔が 28 日以上

二重盲検無作為化期の最終評価日が Day 155 より前で、輸血依存の基準への合致の有無が確認できない被験者は不明に分類した。輸血非依存又は輸血依存のいずれでもないと判断され、「不明」に分類されない十分な根拠を有する被験者は「要輸血」に分類した。

ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定を用いて、24 週時に輸血依存であった被験者の割合を投与群間で比較した。ベースライン及び 24 週時の輸血依存状況を示すシフトテーブルを投与群別に作成した。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の輸血依存割合は、階層的検定で 3 番目の副次評価項目とした。24 週時の輸血依存を、24 週時終了直前の 8 週間（連続 56 日）に、赤血球輸血が 4 単位以上又はヘモグロビン値が 8 g/dL 未満であること（臨床的に明らかな出血を除く）と定義した。8 週間の最終日は Day 162 以降で、かつ遅くとも Day 176 であることとした。以下の基準を 1 つ以上満たす場合に輸血依存と判断した。

- 8 週間の期間中、中央検査機関によるヘモグロビン測定が 1 回以下
- 中央検査機関によるヘモグロビンの最も早い測定日と最も遅い測定日の間隔が 28 日未満
- 8 週目における残りの評価時期の結果を補完したヘモグロビン値［Hgb24 (D-56)］が 8 g/dL 未満
- 二重盲検無作為化期の最終評価日が Day 162 よりも前

SIMPLIFY-1 試験では、モメロチニブのルキソリチニブに対する優越性の検定を除き、24 週時の輸血依存割合を 24 週時の SRR と同様の手法（2.7.3.1.2.3.に記載）を用いて解析した。

24 週時の輸血依存割合の結果を 2.7.3.3.2.2.4.に記載する。

2.7.3.1.2.2.4. 輸血の必要性

MOMENTUM 試験

輸血の必要性は、二重盲検無作為化期間中の赤血球輸血がゼロ単位であった被験者の割合（5 番目の主たる副次評価項目）及び赤血球輸血が 4 単位以下であった被験者の割合（副次評価項目）として評価した。また、赤血球輸血割合を累積輸血リスク（副次評価項目）として評価した。群間比較は、層別 CMH 検定を用いて優越性の検定を実施した。

赤血球輸血（初回、3 回目及び 5 回目）までの期間は、Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に推定した。初回赤血球輸血までの期間の推定に適用した Kaplan-Meier 法を用いて、治験薬投与開始から 24 週時までの赤血球輸血がゼロ単位であった被験者の割合及び標準誤差（SE）を投与群別に推定した。また、無作為化の層別因子による層別ログランク検定を用いて、初回輸血までの期間の群間比較を行った。層別 Cox 回帰分析を実施し、治療効果のハザード比を推定した。

24 週時の被験者の割合の差の群間比較は、その差の SE の推定値より調整した、Wald 検定を用いて実施した。

累積輸血リスク（すなわち、経時的な再発イベントとして被験者毎のすべての輸血の累積）の群間比較は、治療を予測変数とし、二重盲検無作為化期の曝露をオフセット項としてカウントプロセスをモデル化したゼロ過剰負の二項分布（ZINB）モデル、更に、治療を予測変数としてゼロ過剰の確率をモデル化したロジスティック回帰モデルを用いて実施した。

比例ハザードモデル及び比例平均モデルを探索的解析として用いた。各輸血は、最後の輸血後の追跡調査期間を含む再発イベントとして扱い、最後の追跡調査日で打切りとした。輸血単位を考慮するために、輸血イベントに重み付けを適用した。

SIMPLIFY-1 試験

輸血の必要性は、階層的検定で 4 番目の副次評価項目である二重盲検無作為化期間中の赤血球輸血割合として評価した。二重盲検無作為化期間中の赤血球輸血割合は、二重盲検無作為化期間の被験者 1 ヵ月当たりの赤血球輸血単位の平均値と定義した（臨床的に明らかな出血を除く）。

赤血球輸血割合は、追跡調査期間をオフセットパラメータとした負の二項回帰モデルで解析した。分散の頑健なサンドイッチ推定値を伴う比例平均モデル（Andersen-Gill モデル）を用いて、複数イベントまでの期間（再発輸血イベント）の解析を補助的解析として使用した。複数単位の輸血を考慮するため、同一の繰り返し時点を、同一でないものとみなした。同様の手法を無作為化日の輸血イベントにも適用した。赤血球輸血リスクは、ZINB モデル及び再発輸血イベントに適合した比例ハザードモデルを用いて事後解析も実施した。

二重盲検無作為化期間中に赤血球輸血がゼロ単位及び赤血球輸血が 4 単位以下であった被験者の割合は、24 週時のランドマークにおけるノンパラメトリックな治験薬-限界値（すなわち Kaplan-Meier）生存関数を用いた事後の探索的解析により推定した。これらの解析はすべての被験者を対象とし、24 週時以前に中止した被験者は打切り例とした。

二重盲検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を 2.7.3.3.2.2.3.1.に、二重盲検無作為化期で 24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合を 2.7.3.3.2.2.3.2.に、二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合を 2.7.3.3.2.2.3.3.に、24 週時の累積輸血リスクを 2.7.3.3.2.2.3.4.に示す。

2.7.3.1.2.2.5. ヘモグロビン値の改善

MOMENTUM 試験

副次評価項目であるヘモグロビン値の改善割合は、次の観察期間中のいずれかの時点に測定したヘモグロビン値がベースラインから 1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上又は 2 g/dL 以上増加した被験者の割合と定義した。1) 二重盲検無作為化期の最後の 12 週間、及び 2) 二重盲検無作為化期全体（24 週間）。各観察期間について、中央検査機関で測定したヘモグロビン値がベースラインよりも十分に高い場合に、被験者をヘモグロビン値のレスポンダーに分類した。ただし、輸血後 4 週間以内のヘモグロビン値は除外した。ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定を用いて、ヘモグロビン値の改善割合を群間比較した。

SIMPLIFY-1 試験

ヘモグロビン値の経時的変化は、探索的評価項目として事前に規定した。24 週時のヘモグロビン値の改善に関するカテゴリカル解析は事前に規定しなかった。探索的解析は、ヘモグロビン値がベースラインから 24 週時までに 0.5 g/dL 以上、1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上又は 2 g/dL 以上増加した被験者の割合について解析した。二重盲検無作為化期の最後の 12 週間に 1 回以上、ベースラインよりもヘモグロビン値の増加がみられた場合に、被験者をヘモグロビン値のレスポンダーとして分類した。ただし、輸血後 4 週間以内のヘモグロビン値は除外した。ITT 集団及びベースライン時に輸血非依存であった被験者のサブグループについて、ヘモグロビン値の改善カテゴリ毎の被験者割合を評価し、記述統計量を用いて投与群別に要約した。

ヘモグロビン値の改善の結果を 2.7.3.3.2.2.5.に示す。

2.7.3.1.2.2.6. ベースライン時に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及び輸血非依存の持続期間

MOMENTUM 試験

副次評価項目として、ベースライン時に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とその群間差を Clopper-Pearson 法（層別調整なし）で算出した正確な 95%信頼区間とともに示した。また、シフトテーブルを作成した。

ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間を 2.7.3.1.2.2.2.の記載に従って評価した。

SIMPLIFY-1 試験

ベースライン時に輸血依存であり、24 週時に輸血非依存を達成した被験者の割合は、サブグループ解析として事前に規定した。ベースライン時に輸血依存であった被験者を対象とした 24 週時の輸血非依存の持続期間は解析しなかった。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験において、ベースライン時に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を 2.7.3.3.2.2.1.1.に、MOMENTUM 試験において、ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間を 2.7.3.3.2.2.2.1.に示す。

2.7.3.1.2.3. 脾臓容積縮小の解析

MOMENTUM 試験

24 週時の SRR を以下のように定義した 2 つの主たる副次評価項目を設定した。

- 24 週時に脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小した被験者の割合（2 番目の主たる副次評価項目）
- 24 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合（4 番目の主たる副次評価項目）

ベースライン又は 24 週時の評価が欠測であった場合、又はベースライン及び 24 週時に異なる脾臓画像検査法を用いた場合、ノンレスポンダーとした。24 週時の SRR の主たる解析は、ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。

SIMPLIFY-1 試験

主要評価項目である 24 週時の SRR は、24 週時に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合と定義した。

脾臓容積縮小の解析には、ベースライン及び 24 週時に同一の画像検査法を用いた脾臓容積の評価データのみを採用し、ベースラインと異なる画像検査法を用いた評価は除外した。また、ベースライン又は 24 週時の評価が欠測であった場合、ノンレスポンダーとした。

主たる解析は、ベースラインの層別因子で調整した CMH 検定を用いて実施した。Koch らの手法 [Berry, 1989] に基づき、モメロチニブ群とルキソリチニブ群の 24 週時の SRR の群間差を算出し、非劣性を評価した。24 週時の SRR の群間差を p(MMB) – 0.6×p(RUX)として算出し、群間差の両側 95% CI の下限が 0 より大きい場合、モメロチニブはルキソリチニブに対して非劣性であると判断した。Clopper-Pearson 法に基づき、24 週時の SRR の正確な両側 95% CI も投与群毎に算出した。また、サブグループ解析を実施した。

24 週時の SRR のサブグループ解析は、年齢、性別、人種及びベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値の分類（SIMPLIFY-1 試験のヘモグロビン値 12 g/dL 未満及び 10 g/dL 未満を含む）及び血小板数等のその他の事前に規定した因子又は関連因子により実施し、モメロチニブの第 III 相試験毎に投与群別に要約した。

24 週時の SRR の結果を 2.7.3.3.2.3.に示す。また、24 週時の SRR のサブグループ解析の結果を 2.7.3.3.3.に示す。

2.7.3.1.2.4. 全生存期間及び無白血病生存期間

OS 及び LFS は、いずれも MOMENTUM 試験では副次評価項目、SIMPLIFY-1 試験では探索的評価項目として評価した。

OS は、治験薬の初回投与日（治験薬投与を受けなかった被験者については無作為化日）から原因によらず死亡した日までの期間と定義した。解析時に死亡が確認されていない被験者は、生存していることが確認された最終日を打切り日とした。

LFS は、治験薬の初回投与日（治験薬投与を受けなかった被験者については無作為化日）から、白血病転化又は原因によらず死亡した日までの期間と定義した。解析時に白血病転化又は死亡が確認されていない被験者は、最終疾患評価日を打切り日とした。

生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。投与群間差は層別ログランク検定により、その大きさは層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定されたハザード比により評価した。生存率は、特定の時点（例：24、48、96、204 週時）で投与群別に推定した。OS 及び LFS の追跡調査期間は、Reverse Kaplan-Meier 法 [Schemper, 1996] を用いて要約した。

更に、MOMENTUM 試験では 24 週時までの OS について事後の探索的解析を実施した。MOMENTUM 試験での 24 週時までの COVID-19 に関連しない死亡及び COVID-19 に関連する死亡の累積発現率について、別途、事後の探索的解析を実施した（2.7.4.2.1.8.4.で考察）。24 週時までの COVID-19 に関連しない死亡及び COVID-19 に関連する死亡の累積発現率を、互いが競合すると考えられる競合リスクアプローチを用いて、各投与群間で比較した [Degtyarev, 2020; Schuster, 2020]。COVID-19 に関連しない死亡及び COVID-19 に関連する死亡の経時的な累積発現率は、他の原因による競合イベントを有する被験者をイベント発現時に打切りとしなかったノンパラメトリック Aalen-Johansen の推定量を用いて推定した [Degtyarev, 2020]。投与群間のノンパラメトリック累積発生率の推定値を、Gray 法を用いて比較した [Gray, 1988]。治療効果は、比例ハザードモデルの仮定の下でのサブ分布ハザードの Fine and Gray モデルを用いて推定した [Fine, 1999]。いずれの探索的解析も、ベースラインの層別因子により調整した。

OS の結果を 2.7.3.3.2.4.に、LFS の結果を 2.7.3.3.2.5.にそれぞれ示す。

2.7.3.1.2.5. 患者報告アウトカムに基づく疲労及び身体機能

疾患関連疲労、がん関連疲労、身体機能スコアのベースラインからの変化量は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では事前に規定しなかった。疲労及び身体機能はバリデートされた PRO ツールを用いて以下のように評価した。

- 疾患関連疲労は、MFSAF v4.0（2.7.3.1.2.1.）の疲労（疲労、倦怠感）項目により評価した。
- がん関連疲労は、30 項目の European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）の疲労ドメインにより評価した。EORTC QLQ-C30 は、5 つの機能尺度、疲労を含む 8 つの単一項目の症状尺度及び全体

的な健康／QOL 及び財務的影響を評価するサブ尺度で構成される。疲労ドメインは、想起期間を 1 週間とし、「まったくない」から「非常に多い」までの 4 段階のリッカート尺度で評価した。素点を 0～100 の尺度に変換し、尺度スコアが高いほど疲労が大きいことを示した。

- 身体機能スコアは、PROMIS item bank の患者報告アウトカム測定情報システム（PROMIS）身体機能簡易版 10b（質問 10 問）及び身体機能に関する質問 4 問により評価した。各質問に対して 1（実施不能）から 5（問題なく実施可能）の 5 点で回答した。尺度スコアが高いほど、身体機能は良好である。

PRO に基づく疲労及び身体機能スコアのベースラインからの変化量は、MFSAF TSS のベースラインから各評価時点までの変化量と同じ解析手法（記述統計量、ECDF プロット及び MMRM）を用いて解析した（2.7.3.1.2.1.）。

疲労及び身体機能の PRO 評価の結果を 2.7.3.3.2.6.に示す。

2.7.3.1.2.6. SIMPLIFY-2 試験及び GS-US-352-1672 試験の有効性解析

第 III 相試験（サポーティブ試験）である SIMPLIFY-2 試験の有効性解析手法は、すべての主要評価項目及び副次評価項目で優越性を検証したことを除き、SIMPLIFY-1 試験と同様とした（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 2.）。

第 II 相試験である GS-US-352-1672 試験では、正式な仮説検定は計画しなかった（5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary Section 2.）。

2.7.3.1.2.7. p 値の解釈

本文書の p 値は、特に明記しない限りすべて両側検定とした。仮説検定の記述的結果については、試験全体の第一種の過誤確率の制御に含まれない、又は階層的検定で帰無仮説が棄却されない場合にのみ名目上の p 値を示す。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

モメロチニブの有効性に関するエビデンスを確立するピボタル第 III 相試験である MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の主要な有効性の結果を要約する。各試験の概略を表 2.7.3.2.1 に示す。

SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相試験である GS-US-352-1672 試験の有効性の結果は、それぞれ 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.及び 5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary Section 3.に示す。

表 2.7.3.2.1 モメロチニブの有効性を評価したピボタル試験の試験デザイン

Study ID / Acronym [1] Status	First Subject Screened/ LSLV, Regions	Study Design	Dosing Regimen (MMB Tablets)	Planned / Actual Enrollment, Treated, Completed	Duration of Treatment [2]	Primary Endpoint
SRA-MMB-301 2019-000583-18 / NCT04173494 MOMENTUM [3] RT period completed; OL treatment period ongoing; data cutoff 03 Dec 2021 for week 24 analysis	15 Feb 2020/ 03 Dec 2021 for week 24 analysis Europe, North America, Asia, Australasia	Phase 3, international, randomized, double-blind, active-controlled, followed by optional open-label MMB or DAN	RT period MMB or DAN (2:1) and matching placebo: MMB 200 mg QD and DAN-placebo BID or DAN 300 mg BID and MMB-placebo QD OL treatment period MMB→MMB: dose received in RT period DAN→MMB: MMB 200 mg QD DAN→DAN: 400 mg (max total daily dose)	Planned, ~180/ actual, 195 RT period Treated, 195 (130 MMB, 65 DAN) Completed 24 weeks, 132 (94 MMB, 38 DAN) OL treatment period Treated, 132 (92 MMB→MMB, 40 DAN→MMB, 0 DAN→DAN) MMB overall Treated, 170 MMB	RT period 24.00 weeks MMB, 23.71 weeks DAN MMB overall (including DAN→MMB) 26.71 weeks	MFSAF TSS response rate at week 24, assessed using the MFSAF v4.0 questionnaire
GS-US-352-0101 2013-002707-33 / NCT01969838 SIMPLIFY-1 Completed Study termination by sponsor [4]	Dec 2013/ May 2019 Europe, North America, Australia, Asia	Phase 3, international, randomized, double-blind, active-controlled, followed by optional open-label MMB	RT period MMB or RUX (1:1) and matching placebo: MMB 200 mg QD and RUX-placebo BID or RUX BID [5] and MMB-placebo QD OL treatment period MMB→MMB: dose received in RT period RUX→MMB: dose matching the equivalent MMB-placebo dose	Planned, ~420/ actual, 432 RT period Treated, 430 (214 MMB, 216 RUX) Completed 24 weeks, 376 (175 MMB, 201 RUX) OL treatment period Treated, 368 (171 MMB→MMB, 197 RUX→MMB)	RT period 23.9 weeks MMB, 24.0 weeks RUX MMB overall (including RUX→MMB) 77.0 weeks	SRR at week 24, defined as the proportion of subjects with a reduction in spleen volume ≥ 35% from baseline at week 24 as measured by MRI or CT scan

[1] Protocol number, EudraCT, ClinicalTrials.gov, and study acronym, as applicable.
[2] Duration of treatment is provided as overall median exposure to study drug.
[3] MOMENTUM was conducted during the COVID-19 pandemic.
[4] Termination was planned after eligible ongoing subjects transitioned to study SRA-MMB-4365 (XAP) for long-term MMB treatment.
[5] The starting dose (5-20 mg BID) was based on screening laboratory values outlined in the study protocol.
BID, twice daily; CT, computed tomography; DAN, danazol; ID, identification; LSLV, last subject last visit; MFSAF v4.0, Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0; max, maximum; MMB, momelotinib; MRI, magnetic resonance imaging; OL, open-label; QD, once daily; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score.

2.7.3.2.1. 第 III 相ピボタル試験（MOMENTUM 試験）

MOMENTUM 試験は、JAK 阻害剤治療歴があり、症状及び貧血を有する PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF の被験者を対象に、モメロチニブの有効性及び安全性をダナゾールと比較検証する第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ピボタル試験であった。

- 24 週間の二重盲検無作為化期は完了し、非盲検拡大治療期でのモメロチニブ投与が継続中である。
- 主要評価項目及びすべての主たる副次評価項目を達成した。
- その他の副次評価項目の結果から、主要評価項目及び主たる副次評価項目の結果が支持された。
- 本試験では、JAK 阻害剤治療歴がある高齢で疾患の進行した MF 患者集団において、症状の改善、貧血の改善及び脾腫の縮小に関するモメロチニブの治療効果が示された。
- 完全な試験結果を CSR に示す（5.3.5.1. SRA-MMB-301 CSR）。

主な選択基準、治験期間及び投与レジメン、無作為化の層別因子、事前に規定した評価項目を含む試験デザインの概要を 2.7.3.1.1.1.に示す。すべての主要評価項目、主たる副次評価項目及びその他の副次評価項目を表 2.7.3.1.1 に示す。有効性評価項目の主要な解析手法を 2.7.3.1.2.に記載する。

結果：

被験者 195 例は、治験薬（モメロチニブ又はダナゾール）に 2：1 の比率で無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）。132 例［モメロチニブ群 94 例（72.3%）及びダナゾール群 38 例（58.5%）］が二重盲検無作為化期の投与を完了し、132 例が非盲検拡大治療期のモメロチニブ投与を開始した［モメロチニブ群 92 例（70.8%）及びダナゾール群 40 例（61.5%）、非盲検拡大治療期ではそれぞれ MMB to MMB 集団及び DAN to MMB 集団と示す］。二重盲検無作為化期のダナゾール投与を完了した被験者のうち、非盲検拡大治療期でダナゾール投与の継続を選択した被験者はいなかった。2021 年 12 月 3 日のデータカットオフ時点で、MMB to MMB 集団 29 例（22.3%）及び DAN to MMB 集団 12 例（18.5%）が非盲検拡大治療期中に 24 週間以上モメロチニブを投与された。

主要評価項目である 24 週時の MFSAF TSS 改善割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で統計学的に有意な改善すなわち優越性が示された。24 週時に MFSAF TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、モメロチニブ群で 24.62%（130 例中 32 例）、ダナゾール群で 9.23%（65 例中 6 例）であり、群間差は 15.67%（95% CI：5.54%, 25.81%、p=0.0095）であった。

モメロチニブは、以下に示すようにすべての主たる副次評価項目でダナゾールに対して統計学的有意差を示した。

- 24 週時の輸血非依存割合：
  モメロチニブ群 30.0%（130 例中 39 例）、ダナゾール群 20.0%（65 例中 13 例）、非劣性検定による群間差 13.58%（95% CI：1.86, 25.30、片側 p=0.0116）、優越性検定による群間差 9.80%（95% CI：-2.03, 21.62、p=0.1265）
- 24 週時の SRR（脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小した被験者の割合）：
  モメロチニブ群 39.2%（130 例中 51 例）及びダナゾール群 6.2%（65 例中 4 例）、群間差 33.05%（95% CI：22.59, 43.51）、p<0.0001
- 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量：
  最小二乗（LS）平均値、モメロチニブ群-9.36 及びダナゾール群-3.13
  LS 平均値の群間差-6.22（95% CI：-10.0, -2.43）、p=0.0014
- 24 週時の SRR（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）：
  モメロチニブ群 22.3%（130 例中 29 例）及びダナゾール群 3.1%（65 例中 2 例）、群間差 18.18%（95% CI：9.77, 26.59）、p=0.0011
- 二重盲検無作為化期に赤血球の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合：
  モメロチニブ群 35.4%（130 例中 46 例）及びダナゾール群 16.9%（65 例中 11 例）、群間差 17.20%（95% CI：7.99, 26.40）、p=0.0012

以下に示すその他の副次評価項目の結果は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で輸血の必要性が低下したことを支持している。

- 24 週時の輸血非依存の持続期間：
  データカットオフ時点で、いずれの群でも中央値に到達しなかった。
- 二重盲検無作為化期の赤血球の輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合：
  モメロチニブ群 55.4%（130 例中 72 例）及びダナゾール群 44.6%（65 例中 29 例）、p=0.1133
- 24 週時の累積輸血リスク：
  ハザード比 0.556（95% CI：0.397, 0.778）、p=0.0006
- 24 週時の輸血依存割合：
  モメロチニブ群 15.4%（130 例中 20 例）及びダナゾール群 24.6%（65 例中 16 例）、p=0.1602
- ベースライン時に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：
  モメロチニブ群 14.3%（63 例中 9 例）及びダナゾール群 8.8%（34 例中 3 例）
- ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間：
  データカットオフ時点で、いずれの群でも中央値に到達しなかった。

また、24 週時のヘモグロビン値が改善した被験者の割合は、ダナゾール群に比べてモメロチニブ群で大きかった。OS 及び LFS の解析では、ダナゾール群よりもモメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められた。

年齢、性別、人種、ベースラインの輸血依存状況、ベースラインのヘモグロビン値、ベースラインの血小板数によるサブグループ解析では、24 週時の MFSAF TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR は、ダナゾールに対するモメロチニブの効果差が維

持され、十分な被験者数が得られた各サブグループの結果は ITT 集団全体の結果と同様であった。

結論：

24 週時の MFSAF TSS 改善割合について、ダナゾールに対するモメロチニブの統計学的有意差（優越性）が得られ、有効性の主要評価項目を達成した。

すべての主たる副次評価項目も達成した。24 週時の輸血非依存割合におけるダナゾールに対するモメロチニブの統計学的に有意な非劣性が示され、有効性の主要評価項目の結果が支持された。24 週時の輸血非依存割合の優越性検定による群間差 9.80%は臨床的意義があった。また、24 週時の SRR における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により、脾臓容積縮小の治療効果が示された。24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量は、ダナゾールと比較してモメロチニブが有意に大きく、主要評価項目の結果と同様であった。二重盲検無作為化期の赤血球の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に高く、1 番目の主たる副次評価項目の結果が支持された。

その他の副次評価項目の結果から、主要評価項目及び主たる副次評価項目の結果が支持された。モメロチニブの治療効果は、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も一貫していた。以上より、JAK 阻害剤治療歴があり MF 治療の選択肢が限られている疾患が進行した高齢 MF 患者に対し、モメロチニブは MF 関連症状の改善、貧血の改善及び脾腫の縮小の治療効果を示した。

2.7.3.2.2. 第 III 相ピボタル試験（SIMPLIFY-1 試験）

SIMPLIFY-1 試験は、JAK 阻害剤治療歴のない、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象として、モメロチニブの有効性及び安全性をルキソリチニブと比較する国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、第 III 相ピボタル試験であった。

- 主要評価項目（24 週時の SRR、非劣性）を達成した。
- 1 番目の副次評価項目（24 週時の TSS 改善割合、非劣性）は達成されなかったが、これは試験デザインの特徴によるものと考えられた。
- すべての輸血負担に関する評価項目で改善が認められ、モメロチニブにより貧血を管理することで、貧血を伴う JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者の高いメディカルニーズに応えることができる可能性が示唆された。
- 完全な試験結果を CSR に示す（5.3.5.1 GS-US-352-0101 CSR）。

主な選択基準、治験期間及び投与レジメン、無作為化の層別因子、並びに事前に規定した評価項目を含む試験デザインの概要を 2.7.3.1.1.2.に示す。すべての主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1.1 に示す。主要な有効性評価項目の解析手法を 2.7.3.1.2.に記載する。

結果：

被験者 432 例（モメロチニブ群 215 例及びルキソリチニブ群 217 例）は治験薬（モメロチニブ又はルキソリチニブ）に無作為に割り付けられた。このうち、430 例（モメロチニブ群 214 例及びルキソリチニブ群 216 例）は治験薬の投与を受け、376 例［モメロチニブ群 175 例（81.4%）及びルキソリチニブ群 201 例（92.6%）］は二重盲検無作為化期を完了した。また、368 例は非盲検拡大治療期に移行した。このうち、171 例（79.5%）はモメロチニブを継続し（MMB to MMB 集団）、197 例（90.8%）はルキソリチニブからモメロチニブに移行した（RUX to MMB 集団）。モメロチニブを継続又はモメロチニブに移行した被験者の多くは、非盲検拡大治療期で 24 週以上モメロチニブを投与されていた［MMB to MMB 集団 148 例（68.8%）及び RUX to MMB 集団 120 例（55.3%）］。治験依頼者による治験終了後、適格な被験者はモメロチニブの投与を継続するために拡大アクセス試験（SRA-MMB-4365 試験）に移行することを可能とした。

24 週時の SRR で、モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性が統計学的に示され、本試験の主要評価項目を達成した。脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合は、モメロチニブ群で 26.5%（215 例中 57 例）、ルキソリチニブ群で 29.5%（217 例中 64 例）であり、非劣性の群間差は 9%（95% CI：2, 16、p=0.014）であった。

24 週時の TSS 改善割合は、モメロチニブ群 28.4%（評価可能症例 211 例中 60 例）及びルキソリチニブ群 42.2%（評価可能症例 211 例中 89 例）、非劣性の群間差は 0（95% CI：-8, 8、p=0.98）であり、1 番目の副次評価項目は達成されなかった。24 週時の TSS 改善割合が 50%未満であった被験者のうち、モメロチニブ群 31 例（14.7%）及びルキソリチニブ群 12 例（5.7%）が Day 162 までに治験薬投与を中止した。モメロチニブ群で早期中止に至った割合が高かったのは、主に低グレードの有害事象の発現割合が高いことが理由であった。一方、ルキソリチニブ群では、減量又は投与中断に至った被験者の割合が高かった（モメロチニブ群 26.2%、ルキソリチニブ群 56.0%）。

注目すべき点として、本試験ではベースライン TSS が 10 未満の被験者も組み入れられた。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る。ベースラインの TSS が 10 以上で、TSS 改善が評価可能であった被験者サブセット（モメロチニブ群 152 例及びルキソリチニブ群 149 例）では、24 週時の TSS 改善割合は、モメロチニブ群 32.9%（50 例）、ルキソリチニブ群 43.0%（64 例）であった。更に、事前に規定した 24 週時の TSS 改善割合に関する非劣性マージン 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プラセボ対照第 III 相の 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。

2.7.3.1.2.1.1.に記載した標準的な固定マージン（95%-95%法）を用いた事後解析では、代替非劣性マージンとして 0.4874 を設定した。ITT 集団における TSS 指標 7 項目、ITT 集団における TSS 指標 6 項目、及びベースライン TSS が 10 以上の被験者における TSS 指標 7 項目を用いたモメロチニブとルキソリチニブの治療効果の比の 95% CI 下限はいずれも 0.4874 を上回った（表 2.7.3.2.2）。

表 2.7.3.2.2 固定マージン（95%-95%法）を用いた 24 週時の TSS 改善割合（SIMPLIFY-1 試験）

Analysis Population / Method	MMB		RUX		Response Ratio (MMB/RUX)		
	N	TSS RR	N	TSS RR	Ratio	95% CI LB	95% CI UB
ITT / 7-item TSS [1]	211	28.4%	211	42.2%	0.6760	0.5187	0.8809
ITT / 6-item TSS [2]	211	36.0%	211	48.8%	0.7391	0.5897	0.9264
Symptomatic [3] / 7-item TSS	152	32.9%	149	43.0%	0.7675	0.5737	1.0269

Source: CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.2.1, Table 15.12.2.1.4, Table 15.13.1.1; Table 2.7.3.2.1
Modified Wald response ratio and 95% CI are presented. Noninferiority was demonstrated if the lower bound of the 95% CI for the response ratio (MMB/RUX) ruled out 0.4874 (or equivalently, 95% CI LB of p[MMB] – 0.4874 × p[RUX]>0).
[1] Original analysis.
[2] Based on the 6-item TSS used in COMFORT-1 that excluded the fatigue/tiredness item.
[3] Symptomatic defined as baseline TSS ≥ 10.
ITT, intent-to-treat; LB, lower bound; MMB, momelotinib; RR, response rate; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score; UB, upper bound.

事後解析では、ベースライン TSS が 10 以上の被験者サブセットにおける 24 週時の TSS のベースラインからの変化率の平均値は、モメロチニブ群-36.6%、ルキソリチニブ群-42.0%であった。ITT 集団について入手可能なすべての要約データを用いた MMRM 解析では、被験者毎の 24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値は、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で同程度であり（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）、70 ポイントスケールで群間差は 1.24（95% CI：-0.40, 2.88）であった。その他のいずれの評価時点でも群間差は小さかった。24 週時までの modified MPN-SAF TSS v2.0 の個々の症状項目のベースラインからの変化量の中央値は、投与群間で類似していた。

ルキソリチニブ群と比較して、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群で高く［モメロチニブ群 66.5%（215 例中 143 例）、ルキソリチニブ群 49.3%（217 例中 107 例）、p<0.001］、輸血依存割合はモメロチニブ群で低かった［モメロチニブ群 30.2%（215 例中 65 例）、ルキソリチニブ群 40.1%（217 例中 87 例）、p=0.019］。また、24 週時までの赤血球輸血割合はモメロチニブ群でより低く、輸血割合の比は 0.28（95% CI：0.19, 0.43、p<0.001）であった。

有効性のサブグループ解析について、十分な被験者数を有する年齢、性別、人種、ベースラインの輸血依存状況、ベースラインのヘモグロビン値及びベースラインの血小板数のサブグループでモメロチニブの治療効果に一貫性がみられた。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。ベースライン時に貧血（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満）を有する集団では、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群で高く、24 週時の SRR は両群間で類似しており、ベースライン時に貧血を有さない集団と比較して TSS に対するルキソリチニブ群の効果は小さかった。ベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以下の集団では、24 週時の輸血非依存割合及び SRR はモメロチニブ群で顕著に高く、ベースラインの血小板数が 300×10^9 /L 超の集団と比較して TSS に対するルキソリチニブ群の効果は小さかった。

結論及び考察：

JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者において、24 週時の SRR では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、有効性の主要評価項目が達成された。

副次評価項目である 24 週時の TSS 改善割合について、事前に規定した非劣性は達成されなかった。モメロチニブ群で低グレードの有害事象発現による早期中止が多くみられたことが TSS 改善割合の低下の一因となった可能性が考えられた。ルキソリチニブ群で治験薬の減量又は休薬に至った被験者の割合は、モメロチニブ群の 2 倍以上であった。これは治験実施計画書に規定されたルキソリチニブの投与方法に基づく用量変更方法によるものと考えられ、その結果としてルキソリチニブ群での早期中止の割合が低下した可能性がある。更に、試験デザイン上の特徴が影響し、24 週時の TSS 改善割合の評価は、以下のように複雑なものとなった。

- ベースラインの TSS は無作為化の層別因子に含まれず、症状負荷の低い（例：TSS が 10 未満）被験者も組み入れられた。モメロチニブ群では、24 週時の TSS 改善割合は、ITT 集団と比較して症状を有する（ベースラインの TSS が 10 以上）被験者で高かった。
- ルキソリチニブの COMFORT-I 試験の結果からプラセボと比較したルキソリチニブの治療効果の推定値を利用したが、事前に規定した非劣性マージンは正確に導き出されたものではなかった。また、COMFORT-I 試験では疲労の項目を含まない 6 項目の TSS 指標を用いたのに対し、SIMPLIFY-1 試験では JAK 阻害剤の承認申請を目的とした試験で初めて非劣性の仮説検定のために疲労の項目を組み入れた 7 項目の TSS 指標を用いた。
- 標準的な固定マージン（95%-95%法）を用いて、事後的に代替非劣性マージン 0.4874 が算出され、事前に規定した 0.67 の非劣性マージンは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 試験の TSS の定義）、及び症状を有する被験者サブセットを対象とした 7 項目の TSS を用いた 24 週時の TSS 改善割合の治療効果の比の 95% CI 下限は、いずれも代替非劣性マージンを上回ったことから、これらの手法による非劣性が示された。

MMRM 解析では、TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値は数値的にルキソリチニブの治療効果を支持したが、各評価時点の群間差は 70 ポイントスケールで 1.24 以下であり、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。TSS の個々の症状項目の解析でも、症状スコアのベースラインからの変化量は群間で同様であることが示唆された。

本試験の 24 週時の TSS 改善割合では非劣性が示されなかったものの、SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群の TSS 改善割合（28.4%）は、MOMENTUM 試験（24.6%）及び SIMPLIFY-2 試験（26.2%）と同様であり、モメロチニブは MF 患者に一貫した症状改善効果をもたらすことが示唆された。

輸血負荷に関するすべての評価項目で、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みられたことから、モメロチニブは貧血を管理できる可能性があり、貧血を

有する JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者の高いメディカルニーズに答えることができる可能性が示唆された。

また、サブグループ解析の結果から、貧血を有する患者でルキソリチニブと差別化されたモメロチニブの輸血非依存に対するベネフィットがみられたこと、ベースラインの血小板数が低い患者でルキソリチニブの効果の減弱がみられた一方でモメロチニブ群ではその傾向が認められなかったことから、高いメディカルニーズを有する MF 患者に対してモメロチニブは差別化されたベネフィットを有することが示唆された。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項ではピボタル第 III 相試験の MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験で得られた有効性データを並べて要約する。サポーティブ試験である第 III 相試験の SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相試験の GS-US-352-1672 試験のデータは、必要に応じて簡潔に記載又は相互参照する。すべての試験の完全な結果は、各試験の CSR に記載した。これらの試験から得られたデータは、対象集団に対する治療薬としてのモメロチニブの効果を支持するものである。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

モメロチニブのピボタル第 III 相試験では、高リスク、中間リスク-2 若しくは中間リスク-1 の、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する 18 歳以上の被験者を組み入れた。

- MOMENTUM 試験の被験者は、症状、貧血及び脾腫を有し、JAK 阻害剤治療歴があった。
- SIMPLIFY-1 試験の被験者は、脾腫を有し、JAK 阻害剤治療歴はなかった。また、ほとんどの被験者に症状が認められ、貧血を有する被験者が多かった。

MOMENTUM 試験では 195 例（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）、SIMPLIFY-1 試験では 432 例（モメロチニブ群 215 例、ルキソリチニブ群 217 例）を無作為化した。

主な人口統計学的特性及びベースライン特性は、同一試験内の投与群間で概ね類似していた。MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の被験者の主な相違点は、ベースラインの TSS、輸血の必要性、ヘモグロビン値、血小板数及び JAK 阻害剤治療歴の有無であった。

サポーティブ試験である SIMPLIFY-2 試験及び GS-US-352-1672 試験については、主な選択基準、被験者の内訳、解析対象集団、並びに主な人口統計学的及びその他のベースライン特性を、それぞれ 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary 及び 5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary に要約する。

- SIMPLIFY-2 試験では、高リスク、中間リスク-2 若しくは中間リスク-1 の、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有し、脾腫及び前治療のルキソリチニブによる血液毒性を合併した 18 歳以上の被験者 156 例（モメロチニブ群 104 例、BAT 群 52 例）を無作為化した。

- GS-US-352-1672 試験では、高リスク、中間リスク-2 若しくは中間リスク-1 の、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF で、ベースライン時に輸血依存であった 18 歳以上の被験者 41 例を組み入れた。多くの被験者（87.8%）はベースライン時に JAK 阻害剤治療歴はなかった。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の主な選択基準を表 2.7.3.3.1 に示し、すべての選択基準及び除外基準は各試験の CSR に示す。各試験に組み入れられた被験者は 18 歳以上で、高リスク、中間リスク-2 又は中間リスク-1 の、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者であり、以下に主な特徴を示す。

MOMENTUM 試験

- Day BL1 以前のスクリーニング時に MFSAF TSS が 10 以上と定義される症状を有する
- ヘモグロビン値 10 g/dL 未満と定義される貧血を有する
- スクリーニング時に、左肋骨縁下に触知可能な 5 cm 以上の脾臓長又は画像検査で 450 cm^3 以上の脾臓容積と定義される脾腫を有する
- MF に対して既承認の JAK 阻害剤治療歴を有する

SIMPLIFY-1 試験

- 左肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫を有する
- JAK 阻害剤治療歴がない

表 2.7.3.3.1 主な選択基準の要約（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

Inclusion Criteria	MOMENTUM	SIMPLIFY-1
Age	≥ 18 years	Same as MOMENTUM
MF diagnosis	Confirmed diagnosis of PMF per the WHO 2016 criteria, or post-PV/ET MF per the IWG-MRT criteria	Same as MOMENTUM
Symptoms	Symptomatic, defined as an MFSAF TSS ≥ 10 assessed by a single MFSAF v4.0 assessment at screening before the first day of baseline assessments (day BL1)	Not specified
Anemia	Anemic, defined as any of the following: • For any subject: received a transfusion within 28 days before day BL1, with pretransfusion Hgb < 10 g/dL • For subject not receiving JAK inhibitor at screening, Hgb < 10 g/dL during the baseline period (days BL1-BL7) • For subject receiving JAK inhibitor at screening, Hgb < 10 g/dL during screening, before day BL7	Not specified
Splenomegaly	Palpable splenomegaly ≥ 5 cm below the left costal margin or spleen volume ≥ 450 cm^3 on imaging	Same as MOMENTUM, except spleen volume not specified
History of JAK inhibitor therapy	Previously treated with an approved JAK inhibitor for ≥ 90 days, or for ≥ 28 days if therapy was complicated by RBC transfusion requirement of ≥ 4 units in an 8-week period or grade 3 or 4 adverse events of thrombocytopenia, anemia, or hematoma • No additional nontreatment interval required if JAK inhibitor was discontinued before screening. • Ongoing JAK inhibitor taper required over at least 1 week. If low dose (eg, RUX 5 mg once daily), taper could be reduced or not required with sponsor approval. A nontreatment interval began ≥ 7 days before day BL1.	No history of JAK inhibitor therapy. MF therapy required in the opinion of the investigator.
Prognostic risk category	High risk, intermediate-2 risk, or intermediate-1 risk MF defined by the DIPSS or DIPSS-plus	High risk or intermediate-2 risk defined by the IPSS for PMF, or intermediate-1 risk defined by the IPSS and associated with symptomatic splenomegaly, hepatomegaly, anemia (Hgb < 10 g/dL), and/or unresponsiveness to available therapy

Inclusion Criteria	MOMENTUM	SIMPLIFY-1
ECOG	0, 1, or 2	Same as MOMENTUM
Acceptable laboratory assessments	ANC ≥ 0.75 × 10^9/L	ANC ≥ 0.75 × 10^9/L in the absence of growth factor in the prior 7 days
	Platelet count ≥ 25 × 10^9/L (without requirement for platelet transfusion)	Platelet count ≥ 50 × 10^9/L (≥ 100 × 10^9/L if AST or ALT ≥ 2 × ULN) in the absence of platelet transfusion or thrombopoietin mimetics in the prior 7 days
	Peripheral blood blast count < 10%	Same as MOMENTUM
	AST and ALT ≤ 3 × ULN (≤ 5 × ULN if liver was involved by extramedullary hematopoiesis per investigator opinion or if related to iron chelator therapy that was started within the prior 60 days)	Same as MOMENTUM
	Calculated CrCl of ≥ 30 mL/min, calculated according to Cockcroft-Gault	Calculated CrCl of ≥ 45 mL/min
	Direct bilirubin ≤ 2.0 × ULN	Same as MOMENTUM

Source: CSR SRA-MMB-301, Section 9.3.1; CSR GS-US-352-0101, Section 9.3.1
ANC, absolute neutrophil count; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BID, twice daily; BL, baseline; CrCl, creatinine clearance; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, essential thrombocythemia; Hgb, hemoglobin; IPSS, International Prognostic Scoring System; IWG-MRT, International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; JAK, Janus kinase; MF, myelofibrosis; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; RBC, red blood cell; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score; ULN, upper limit of normal; WHO, World Health Organization.

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の二重盲検無作為化期（24 週間）の主な被験者の内訳を表 2.7.3.3.2 に示す。

各試験のモメロチニブ群の被験者の多くは二重盲検無作為化期の投与を完了し（MOMENTUM 試験 72.3%、SIMPLIFY-1 試験 81.4%）、非盲検拡大治療期に移行した（MOMENTUM 試験 70.8%、SIMPLIFY-1 試験 79.9%）。なお、MOMENTUM 試験で二重盲検無作為化期のダナゾール投与を完了した被験者で、非盲検拡大治療期にダナゾールの投与を継続した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3.2 二重盲検無作為化期（24 週間）の主な被験者の内訳（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Number of subjects randomized	195		432	
Randomized treatment	MMB	DAN	MMB	RUX
Randomized treatment period	130	65	215	217
Received randomized treatment	130 (100%)	65 (100%)	214 (99.5%)	216 (99.5%)
Completed randomized treatment	94 (72.3%)	38 (58.5%)	175 (81.4%)	201 (92.6%)
Discontinued randomized treatment early	36 (27.7%)	27 (41.5%) [2]	40 (18.6%)	16 (7.4%)
Reason				
Adverse event	16 (12.3%)	11 (16.9%)	19 (8.8%)	9 (4.1%)
Subject decision	6 (4.6%)	5 (7.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Insufficient efficacy	6 (4.6%)	3 (4.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
Death	4 (3.1%)	3 (4.6%)	5 (2.3%)	0
Leukemic transformation	2 (1.5%)	2 (3.1%)	na	na
Disease progression	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
All other reasons [3]	1 (0.8%)	1 (1.5%)	8 (3.7%)	2 (0.9%)
Open-label treatment period [4]				
Entered period	92 (70.8%)	40 (61.5%)	171 (79.9%)	197 (91.2%)
Reached 24 weeks of open-label treatment [5]	29 (22.3%)	12 (18.5%)	147 (68.7%)	148 (68.5%)

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.1.2; CSR GS-US-352-0101, Table 15.8.1.3
[1] Percentages based on the number of randomized subjects.
[2] Five subjects crossed over early to open-label MMB treatment (1 after completing assessments through week 24, 4 after confirmed splenic progression).
[3] MOMENTUM includes lost to follow-up, investigator discretion.
SIMPLIFY-1 includes investigator discretion, subject never received study drug, noncompliance with study drug, protocol violation, symptomatic spleen growth.
[4] Percentages based on the number of treated subjects.
[5] As of the data cutoff date of 03 Dec 2021 for MOMENTUM.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; na, not available; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.1.2. 解析対象集団

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験における二重盲検無作為化期の解析対象集団を表 2.7.3.3.3 に示す。

表 2.7.3.3.3 二重盲検無作為化期の投与群別の解析対象集団（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Population	MMB	DAN	MMB	RUX
ITT [1]	130	65	215	217
Safety [2]	130	65	214	216

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.1.1; CSR GS-US-352-0101, Table 15.8.5.1
[1] All subjects randomly assigned to study treatment. Treatment assignment was based on the randomized treatment assignment.
[2] All subjects in the ITT population who received ≥ 1 dose of study drug. Treatment assignment was based on the treatment received.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

MCT 及び PRO 解析対象集団

MOMENTUM 試験では、ベースライン及び 24 週時の TSS が得られている無作為化されたすべての被験者（すなわち ITT 集団と同じ）を含む modified ITT 集団（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）を用いて MCT 解析を実施した。

SIMPLIFY-1 試験の補足的な PRO 解析は、PRO 集団（モメロチニブ群 213 例、ルキソリチニブ群 214 例）及びベースライン TSS が 10 以上の被験者のみを対象とする PRO 集団サブセット（モメロチニブ群 145 例、ルキソリチニブ群 147 例）を用いて実施した。PRO 集団は、ベースライン来院時のいずれかの項目又はスコアレベルの PRO データを有する被験者を含む、最大の解析（ITT）集団のサブセットであった。

2.7.3.3.1.3. 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の ITT 集団を対象とした主な人口統計学的及びベースライン特性を投与群別に表 2.7.3.3.4 に要約する。

主な人口統計学的特性及びベースライン特性は、同一試験内の投与群間で概ね類似していた。ベースライン TSS、輸血の必要性、ヘモグロビン値及び血小板数、並びに JAK 阻害剤治療歴の有無に関する MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の主な違いは、以下に示すように、MOMENTUM 試験ではより進行した疾患特性を有する集団を組み入れたことを反映している。

- MOMENTUM 試験で TSS の中央値が高かった（組入れ時に TSS 10 以上を必須としていた）
- MOMENTUM 試験で輸血非依存割合が低く、輸血依存割合が高かった。MOMENTUM 試験の被験者の約 80%は無作為化前 8 週間以内に赤血球輸血を受けていたが、SIMPLIFY-1 試験では各群の輸血単位の中央値は 0 であった。
- MOMENTUM 試験でヘモグロビン値 8 g/dL 未満の被験者の割合が顕著に高かった。
- MOMENTUM 試験で血小板数の中央値が低かった。

表 2.7.3.3.4 主な人口統計学的特性及びベースライン特性（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Characteristic	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Age at baseline (years)				
Median	71.00	72.00	67.0	66.0
Min, max	38.0, 86.0	54.0, 86.0	28, 85	25, 86
Age group, n (%)				
< 65 years	29 (22.3%)	11 (16.9%)	90 (41.9%)	95 (43.8%)
≥ 65 years	101 (77.7%)	54 (83.1%)	125 (58.1%)	122 (56.2%)
Sex at birth, n (%)				
Male	79 (60.8%)	44 (67.7%)	124 (57.7%)	120 (55.3%)
Female	51 (39.2%)	21 (32.3%)	91 (42.3%)	97 (44.7%)
Race, n (%)				
White	107 (82.3%)	50 (76.9%)	179 (83.3%)	178 (82.0%)
Black or African American	2 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Asian	12 (9.2%)	6 (9.2%)	17 (7.9%)	20 (9.2%)
Not permitted	na	na	15 (7.0%)	16 (7.4%)
Other	7 (5.4%)	5 (7.7%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	5 (3.8%)	6 (9.2%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)
Not Hispanic or Latino	115 (88.5%)	54 (83.1%)	191 (88.8%)	194 (89.4%)
Not permitted	na	na	18 (8.4%)	19 (8.8%)
Not reported	9 (6.9%)	3 (4.6%)	na	na
Geographic region, n (%)				
Asia	11 (8.5%)	6 (9.2%)	17 (7.9%)	18 (8.3%)
Australasia	4 (3.1%)	3 (4.6%)	na	na
Europe	98 (75.4%)	44 (67.7%)	na	na
Eastern Europe	na	na	70 (32.6%)	86 (39.6%)
Western Europe [1]	na	na	128 (59.5%)	113 (52.1%)
North America [1]	17 (13.1%)	12 (18.5%)	na	na
MF disease type, n (%)				
PMF	78 (60.0%)	46 (70.8%)	128 (59.5%)	116 (53.5%)
Post-PV MF	27 (20.8%)	11 (16.9%)	48 (22.3%)	50 (23.0%)
Post-ET MF	25 (19.2%)	8 (12.3%)	39 (18.1%)	51 (23.5%)
Time since MF diagnosis (years), n	na	na	213	217
Mean (SD)	na	na	3.6 (4.75)	3.1 (4.45)
Median	na	na	1.6	1.5
Q1, Q3	na	na	0.5, 4.4	0.3, 3.0
Min, max	na	na	0, 28.0	0, 24.2
Prior JAK inhibitor therapy duration (weeks)				
Mean (SD)	138.52 (123.02)	124.83 (120.03)	na	na

Characteristic	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Median	98.71	95.86	na	na
Q1, Q3	39.86, 194.14	36.00, 151.14	na	na
Min, max	4.1, 477.0	4.0, 617.6	na	na
Prior JAK inhibitor therapy duration, n (%)				
< 12 weeks	3 (2.3%)	2 (3.1%)	na	na
≥ 12 weeks	127 (97.7%)	63 (96.9%)	na	na
Ongoing JAK inhibitor at screening	58 (44.6%)	32 (49.2%)	na	na
Prognostic risk category, n (%)	DIPSS		IPSS	
Intermediate-1	7 (5.4%)	3 (4.6%)	46 (21.4%)	43 (19.8%)
Intermediate-2	72 (55.4%)	40 (61.5%)	76 (35.3%)	67 (30.9%)
High	50 (38.5%)	19 (29.2%)	93 (43.3%)	107 (49.3%)
ECOG performance status, n (%)				
0	16 (12.3%)	15 (23.1%)	76 (35.3%)	72 (33.2%)
1	83 (63.8%)	34 (52.3%)	122 (56.7%)	120 (55.3%)
2	31 (23.8%)	16 (24.6%)	17 (7.9%)	25 (11.5%)
TSS at baseline, n [2]	130	65	213	214
Mean (SD)	27.96 (13.84)	25.70 (12.79)	19.4 (13.18)	17.9 (11.47)
Median	26.43	23.57	17.4	16.4
Q1, Q3	16.71, 38.00	15.33, 36.14	8.4, 27.6	8.6, 25.0
Min, max	5.2, 67.7	4.9, 53.7	0, 53	0, 56
TSS category, n (%) [3]				
< 22	53 (40.8%)	26 (40.0%)	126 (59.2%)	141 (65.9%)
≥ 22	77 (59.2%)	39 (60.0%)	87 (40.8%)	73 (34.1%)
< 18	na	na	na	na
≥ 18	na	na	na	na
< 10	8 (6.2%)	5 (7.7%)	61 (28.6%)	65 (30.4%)
≥ 10	122 (93.8%)	60 (92.3%)	152 (71.4%)	149 (69.6%)
Palpable spleen length below the left costal margin, n (%) [3]				
< 12 cm	66 (50.8%)	32 (49.2%)	na	na
≥ 12 cm	55 (42.3%)	28 (43.1%)	na	na
Central lab spleen volume (cm^3), n	129	63	214	217
Mean (SD)	2367.10 (1302.27)	2287.95 (1154.83)	2186.9 (1201.63)	2183.3 (1243.84)
Median	2112.02	2059.27	2009.6	1910.8
Q1, Q3	1445.45, 2954.82	1446.35, 2816.89	1347.9, 2727.9	1361.5, 2749.4
Min, max	609.5, 9717.2	627.7, 6016.1	324, 6862	206, 9022
Transfusion independent, n (%)	17 (13.1%)	10 (15.4%)	147 (68.4%)	152 (70.0%)
Transfusion dependent, n (%)	63 (48.5%)	34 (52.3%)	53 (24.7%)	52 (24.0%)
RBC units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n (%) [3]				

Characteristic	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
0	28 (21.5%)	13 (20.0%)	na	na
1-4	58 (44.6%)	27 (41.5%)	na	na
≥ 5	44 (33.8%)	25 (38.5%)	na	na
RBC units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n	na	na	215	217
Mean (SD)	na	na	1.1 (2.66)	1.1 (2.52)
Median	na	na	0	0
Q1, Q3	na	na	0, 2.0	0, 0
Min, max	na	na	0, 17	0, 13
Hemoglobin (g/dL), n	129	65	215	216
Mean (SD)	8.06 (1.14)	7.86 (0.83)	10.6 (2.09)	10.7 (2.37)
Median	8.00	8.00	10.5	10.3
Q1, Q3	7.50, 8.80	7.30, 8.40	9.1, 12.0	9.2, 11.9
Min, max	3.8, 10.7	5.7, 9.7	6, 16	6, 19
Hemoglobin category, n (%)				
< 8 g/dL	62 (47.7%)	32 (49.2%)	28 (13.0%)	21 (9.7%)
≥ 8 g/dL	67 (51.5%)	33 (50.8%)	187 (87.0%)	195 (89.9%)
< 10 g/dL	126 (96.9%)	65 (100%)	86 (40.0%)	94 (43.3%)
≥ 10 g/dL	3 (2.3%) [4]	0	129 (60.0%)	122 (56.2%)
< 12 g/dL	129 (99.2%)	65 (100%)	159 (74.0%)	164 (75.6%)
≥ 12 g/dL	0	0	56 (26.0%)	53 (24.4%)
Platelet count (× 10^9/L), n	128	64	215	217
Mean (SD)	151.68 (130.90)	130.69 (100.97)	300.9 (206.86)	301.5 (255.85)
Median	97.00	94.00	240.5	249.0
Q1, Q3	60.00, 195.50	53.50, 175.00	155.0, 384.0	146.0, 396.0
Min, max	24.0, 733.0	26.0, 459.0	50, 1165	52, 2865
Platelet count (× 10^9/L), n (%)				
< 50	18 (13.8%)	13 (20.0%)	na	na
≥ 50 and ≤ 150	63 (48.5%)	30 (46.2%)	47 (21.9%)	57 (26.3%)
> 150 and ≤ 300	33 (25.4%)	15 (23.1%)	89 (41.4%)	71 (32.7%)
> 300	14 (10.8%)	6 (9.2%)	79 (36.7%)	89 (41.0%)
≤ 150	81 (62.3%)	43 (66.2%)	47 (21.9%)	57 (26.3%)
> 150	47 (36.2%)	21 (32.3%)	168 (78.1%)	160 (73.7%)
< 100	66 (50.8%)	34 (52.3%)	18 (8.4%)	23 (10.6%)
≥ 100 and ≤ 200	31 (23.8%)	19 (29.2%)	66 (30.7%)	63 (29.0%)
≤ 200	97 (74.6%)	53 (81.5%)	84 (39.1%)	86 (39.6%)
> 200	31 (23.8%)	11 (16.9%)	131 (60.9%)	131 (60.4%)

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, Table 14.1.3.4, Table 14.1.4.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.2.2, Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.6.1; CSR GS-US-352-0101 Table 15.8.3.1.1, Table 15.8.3.2.1, Table 15.8.3.5, Listing 16.3.2.1, Section 14.2.1
The baseline was the last assessment before or on the date of randomization.
Missing values are not included in the table.
[1] Western Europe includes North America for SIMPLIFY-1.
[2] TSS was assessed using MFSAF v4.0 in MOMENTUM and the modified MPN-SAF v2.0 in SIMPLIFY-1.
[3] Data were from the case report form.

[4] Baseline Hgb levels were 10.0, 10.6, and 10.7 g/dL.
DAN, danazol; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, essential thrombocythemia; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, intent-to-treat; JAK, Janus kinase; lab, laboratory; MF, myelofibrosis; MFSAF v4.0, Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; na, not applicable; MPN-SAF v2.0, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form version 2.0; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RBC, red blood cell; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験について、すべての主要評価項目及び副次評価項目の結果を、比較可能な場合に並べて示す。

また、事前に規定した解析結果及び事後の探索的解析結果について示す。

計画された解析手法に合わせて、階層的検定の順序に従って提示する。

サポーティブ試験である第 III 相試験の SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相試験の GS-US-352-1672 試験のデータは、必要に応じて簡潔に記載又は相互参照する。

本項に示す結果から、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、MF 患者へのモメロチニブ投与により、MF 関連症状、貧血、脾腫の意義のある改善に加え、意義のある生存期間をもたらす可能性が認められた。モメロチニブは、以下の主要な有効性評価項目及び MF 患者集団全体で一貫した治療効果を示した。

- 24 週時の TSS 改善割合は、第 III 相試験で 24.6%～28.4%であり、モメロチニブによる一貫した症状改善効果が示された。
- 24 週時の輸血非依存割合は、ベースライン時に貧血を有する被験者を含め、対照群と比較してモメロチニブ群で一貫して高かった。
- 24 週時の SRR は、MOMENTUM 試験で 22.3%、SIMPLIFY-1 試験で 26.5%であり、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、モメロチニブによる一貫した脾腫の縮小効果が示された。

本項に示す結果の結論については、2.7.3.3.4.で詳述する。

MOMENTUM 試験の主要評価項目、主たる副次評価項目及び特定のその他の副次評価項目並びにそれらと対応する SIMPLIFY-1 試験の結果の要約を表 2.7.3.3.5 に示す。特定のその他の副次評価項目は、SIMPLIFY-1 試験の階層的検定の副次評価項目である 24 週時の輸血依存割合、MF の治療法を評価する上で重要である OS 及び LFS とした。ITT 集団について、両試験の結果を示す。SIMPLIFY-1 試験では、貧血を有するサブグループ（ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満、12 g/dL 未満）を対象に、有効性の主要評価項目及び特定の副次評価項目の解析結果も提示する。

表 2.7.3.3.5 有効性の主要評価項目、主たる副次評価項目及び特定のその他の副次評価項目の全体的な要約
［MOMENTUM 試験（ITT 集団）、SIMPLIFY-1 試験（ITT 集団及び貧血サブグループ）］

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1 [1]					
	ITT Population		ITT Population		Baseline Hgb < 10 g/dL		Baseline Hgb < 12 g/dL	
MOMENTUM Endpoint	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB (N = 86)	RUX (N = 95)	MMB (N = 159)	RUX (N = 164)
Primary efficacy endpoints								
MFSAF TSS response rate at week 24 [2]								
Evaluable at week 24, n	130	65	211	211	84	94	155	158
Responder, n (%)	32 (24.6%)	6 (9.2%)	60 (28.4%)	89 (42.2%)	21 (25.0%)	34 (36.2%)	46 (29.7%)	63 (39.9%)
Exact 95% CI [3]	17.49, 32.94	3.46, 19.02	22.45, 35.03	35.43, 49.15	16.19, 35.64	26.51, 46.73	22.62, 37.53	32.18, 47.96
Superiority proportion difference, % (95% CI)	15.67 (5.54, 25.81)		-14 (-23, -5)		-12 (-26, 2)		-10 (-21, 0)	
p-value	0.0095		0.9985 [4]		0.089 (nominal)		0.059 (nominal)	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI)	na		0 (-8, 8) [5]		-0 (-12, 12)		3 (-6, 12)	
p-value	na		0.98		1.00 (nominal)		0.50 (nominal)	
Key secondary efficacy endpoints								
TI rate at week 24								
Responder, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)	143 (66.5%)	107 (49.3%)	40 (46.5%)	26 (27.4%)	99 (62.3%)	61 (37.2%)
Exact 95% CI [3]	22.28, 38.66	11.10, 31.77	59.78, 72.79	42.48, 56.16	35.68, 57.59	18.72, 37.48	54.24, 69.82	29.79, 45.08
Superiority proportion difference, % (95% CI)	9.80 (-2.03, 21.62)		18 (9, 26)		22 (9, 36)		26 (16, 36)	
p-value	0.1265		< 0.001 (nominal)		0.001 (nominal)		< 0.001 (nominal)	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI)	13.58 (1.86, 25.30) [6]		na		na		na	
1-sided p-value	0.0116		na		na		na	
SRR (reduction in spleen volume ≥ 25% from baseline) at week 24								
Responder, n (%)	51 (39.2%)	4 (6.2%)						
Exact 95% CI [3]	30.79, 48.18	1.70, 15.01						

MOMENTUM Endpoint	MOMENTUM ITT Population MMB (N = 130)	MOMENTUM ITT Population DAN (N = 65)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population MMB (N = 215)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population RUX (N = 217)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL MMB (N = 86)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL RUX (N = 95)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL MMB (N = 159)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL RUX (N = 164)
Superiority proportion difference, % (95% CI)	33.05 (22.59, 43.51)							
p-value	< 0.0001							
Change from baseline in MFSAF TSS at week 24 [2]								
Evaluable at week 24, n	92	37	177	193				
Mean (SD)	-11.52 (12.86)	-3.93 (11.94)	-6.18 (9.985)	-7.26 (8.533)				
Least squares mean (SE) [7]	-9.36 (1.08)	-3.13 (1.62)	-5.87 (0.93)	-7.11 (0.91)				
Least squares mean difference (SE) [7]	-6.22 (1.92)		1.24 (0.83)					
95% CI [7]	-10.0, -2.43		-0.40, 2.88					
p-value [8]	0.0014		0.1380 (nominal)					
SRR (reduction in spleen volume ≥ 35% from baseline) at week 24								
Responder, n (%)	29 (22.3%)	2 (3.1%)	57 (26.5%)	64 (29.5%)	27 (31.4%)	31 (32.6%)	46 (28.9%)	48 (29.3%)
Exact 95% CI [3]	15.48, 30.44	0.37, 10.68	20.74, 32.94	23.51, 36.04	21.81, 42.30	23.36, 43.02	22.02, 36.64	22.43, 36.87
Superiority proportion difference, % (95% CI)	18.18 (9.77, 26.59)		-3 (-12, 5)		0 (-13, 14)		-0 (-10, 10)	
p-value	0.0011		0.45		0.94 (nominal)		0.94 (nominal)	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI)	na		9 (2, 16) [9]		13 (2, 25)		11 (3, 20)	
p-value	na		0.014		0.026 (nominal)		0.007 (nominal)	
Proportion of subjects with zero RBC units transfused during the RT period								
Responder, n (%)	46 (35.4%)	11 (16.9%)	na	na				
Exact 95% CI [3]	27.20, 44.25	8.76, 28.27	na	na				
Superiority proportion difference (95% CI)	17.20 (7.99, 26.40)		na					
p-value	0.0012		na					

MOMENTUM Endpoint	MOMENTUM ITT Population MMB (N = 130)	MOMENTUM ITT Population DAN (N = 65)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population MMB (N = 215)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population RUX (N = 217)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL MMB (N = 86)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL RUX (N = 95)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL MMB (N = 159)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL RUX (N = 164)
Kaplan-Meier estimate (95% CI)	35.41% (27.18, 43.72)	15.65% (7.86, 25.86)	73% (66, 78)	46% (39, 52)				
Selected other secondary endpoints								
TD rate at week 24								
Dependent, n (%)	20 (15.4%)	16 (24.6%)	65 (30.2%)	87 (40.1%)	41 (47.7%)	58 (61.1%)	54 (34.0%)	82 (50.0%)
Exact 95% CI [3]	9.66, 22.76	14.77, 36.87	24.17, 36.85	33.52, 46.94	36.79, 58.73	50.50, 70.89	26.65, 41.89	42.10, 57.90
Proportion difference (95% CI)	-8.26 (-20.18, 3.66)		-10 (-19, -2)		-16 (-30, -2)		-17 (-27, -6)	
p-value	0.1602		0.019 (nominal)		0.028 (nominal)		0.001 (nominal)	
Overall survival, n [10]	130	65	214	216				
Median follow-up [11]	275.00 days (0.75 y)	295.00 days (0.81 y)	3.43 y	3.47 y				
Death, n (%)	25 (19.2%)	16 (24.6%)	67 (31.3%)	73 (33.8%)				
Censored, n (%)	105 (80.8%)	49 (75.4%)	147 (68.7%)	143 (66.2%)				
Kaplan-Meier estimate overall								
Median (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (390.00 days [1.1 y], NC)	NR (4.73 y, NR)	NR (4.94 y, NR)				
Range	41, 476+ days (0.11, 1.3 y)	26, 523+ days (0.07, 1.4 y)	0.06, 7.53 y	0.03, 7.35 y				
Hazard ratio (95% CI) [12]	0.734 (0.382, 1.409)		1.03 (0.74, 1.44)					
p-value [13]	0.3510		0.8646					
Leukemia-free survival, n [10]	130	65	215	217				
Median follow-up [11]	281.00 days (9.2 mo)	275.00 days (9.0 mo)	35.4 mo	35.2 mo				
Event, n (%)	27 (20.8%)	18 (27.7%)	67 (31.2%)	68 (31.3%)				
Leukemic transformation	3 (2.3%)	4 (6.2%)	12 (5.6%)	9 (4.1%)				
Death	24 (18.5%)	14 (21.5%)	55 (25.6%)	59 (27.2%)				
Censored, n (%)	103 (79.2%)	47 (72.3%)	148 (68.8%)	149 (68.7%)				
Kaplan-Meier estimate								

MOMENTUM Endpoint	MOMENTUM ITT Population MMB (N = 130)	MOMENTUM ITT Population DAN (N = 65)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population MMB (N = 215)	SIMPLIFY-1 [1] ITT Population RUX (N = 217)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL MMB (N = 86)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 10 g/dL RUX (N = 95)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL MMB (N = 159)	SIMPLIFY-1 [1] Baseline Hgb < 12 g/dL RUX (N = 164)
Median	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NR (44.09, NR)	53.06 mo (48.72, NR)				
Range	41, 476+ days (1.3, 15.6 mo)	26, 509+ days (0.9, 16.7 mo)	0.03, 59.30 mo	0.36, 56.34 mo				
Hazard ratio (95% CI) [12]	0.650 (0.351, 1.206)		1.07 (0.76, 1.50)					
p-value [13]	0.1696		0.70					

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.5, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.6, Table 14.2.5.1, Table 14.2.6.1, Table 14.2.7.1; MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.3; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.1.1, Table 15.12.1.1.5, Table 15.12.1.1.14, Table 15.12.2.1, Table 15.12.2.1.5, Table 15.12.2.1.14, Table 15.12.4.1, Table 15.12.4.1.5, Table 15.12.4.1.14, Table 15.12.5.1, Table 15.12.5.1.5, Table 15.12.5.1.14, Table 15.12.6.13.1, Table 15.12.6.19, Figure 15.14.3.1, errata dated 23 May 2022; Table 2.7.3.2.2

Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method except where noted. All p-values were 2-sided unless otherwise specified.

"(nominal)" is used to indicate nominal p-values for descriptive results of hypothesis tests that were included only after a hypothesis test was not rejected in a hierarchical test sequence, or when compared with p-values for hypothesis tests that were included in the overall type I error rate control.

+ indicates a censored observation in MOMENTUM.

[1] Results are included for comparison with MOMENTUM and are not shown in the planned hierarchical testing order for SIMPLIFY-1.

[2] MPN-SAF TSS for SIMPLIFY-1.

[3] Exact binomial CI for MOMENTUM and based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.

[4] One-sided p-value for superiority of MMB computed from the original 2-sided nondirectional p-value of 0.003 as follows: superiority p-value = 1 – (0.003/2) = 0.9985.

[5] Delta = p(MMB) – 0.67 × p(RUX), where p(MMB) was the proportion with TSS response in the MMB group and p(RUX) was the proportion with TSS response in the RUX group.

[6] Delta = p(MMB) – 0.80 × p(DAN), where p(MMB) was the proportion with TI in the MMB group and p(DAN) was the proportion with TI in the DAN group. The 95% CI was stratum adjusted and based on Koch et al [Berry, 1989].

[7] MOMENTUM: Based on MMRM adjusted for baseline MFSAF TSS (< 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).
SIMPLIFY-1: Based on MMRM that included treatment, time, treatment × time, age, race, and baseline TSS.

[8] p-value for the least squares mean difference between the 2 groups from the MMRM.

[9] Delta = p(MMB) – 0.60 × p(RUX), where p(MMB) was the SRR in the MMB group and p(RUX) was the SRR in the RUX group.

[10] Overall survival: Based on the ITT population for MOMENTUM and the safety population for SIMPLIFY-1. SIMPLIFY-1 includes follow-up data from XAP as of the data cutoff date of 03 Dec 2021.
Leukemia-free survival: Based on the ITT population for both studies.

[11] By reverse Kaplan-Meier method for MOMENTUM and based on the safety population for SIMPLIFY-1.

[12] From a stratified Cox proportional hazards model.

[13] Nominal p-value from a stratified log-rank test.

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; mo, months; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; na, not applicable; NC, not computable; NR, not reached; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RBC, red blood cell; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score; XAP, Study SRA-MMB-4365; y, years.

2.7.3.3.2.1. 症状の改善

症状の改善について、MOMENTUM 試験では、主要評価項目として 24 週時の MFSAF TSS 改善割合を、SIMPLIFY-1 試験では、階層的検定で 1 番目の副次評価項目として 24 週時の MPN-SAF TSS 改善割合をそれぞれ評価した。24 週時の TSS 改善割合の解析手法を 2.7.3.1.2.1.に記載する。

モメロチニブによる 24 週時の TSS 改善割合は、第 III 相試験全体で一貫したベネフィットが示された。モメロチニブのルキソリチニブに対する非劣性は、SIMPLIFY-1 試験で事前に規定した手法では示せなかったが、MMRM 解析による TSS のベースラインからの減少、個々の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個々の症状項目の改善では、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で同様であった。更に、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、JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象に実施された 2 つの第 III 相試験で同様であり（MOMENTUM 試験ではモメロチニブ群とダナゾール群の群間差-6.22、優越性検定 p=0.0014、SIMPLIFY-2 試験ではモメロチニブ群と BAT 群の群間差-6.64、p<0.0001）、MF 被験者を対象にモメロチニブによる一貫した症状改善効果が示された。

MOMENTUM 試験

24 週時の MFSAF TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、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、主要評価項目を達成した。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（表 2.7.3.3.6）。ノンレスポンダーの理由で最も多かったのは、TSS 最終評価日が Day 161 より前であったことであり、次いで 24 週時の TSS がベースラインから 50%未満の減少が多かった。各被験者の 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化率を Waterfall プロットに示す（図 2.7.3.3.1）。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

SIMPLIFY-2 試験ではスクリーニング時に MF 治療を受けていた被験者に対しウォッシュアウト期間を設けなかったものの、ルキソリチニブの治療歴がある被験者（モメロチニブ群 26.2%、BAT 群 5.9%）で MOMENTUM 試験と同程度の 24 週時の TSS 改善割合が認められた（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.2.1.）。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の TSS 改善割合は、ルキソリチニブ群に対しモメロチニブ群で非劣性を示さず、1 番目の副次評価項目は達成されなかった。24 週時の TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、モメロチニブ群 28.4%（評価可能症例 211 例中 60 例）、ルキソリチニブ群 42.2%（評価可能症例 211 例中 89 例）であり、層別 CMH 検定による非劣性の割合の差は 0（95% CI：-8, 8、p=0.98）であった（表 2.7.3.3.6）。24 週時の TSS 改善でノンレスポンダーとなった理由で最も多く認められたのは、ベースラインからの減少割合が 50%に達し

なかったことであった。各被験者の 24 週時の MPN-SAF TSS のベースラインからの変化率を Waterfall プロットに示す（図 2.7.3.3.2）。

24 週時の TSS 改善でノンレスポンダーとなった被験者には、Day 162 より前に治験薬投与を中止した被験者がモメロチニブ群で 14.7%（211 例中 31 例）、ルキソリチニブ群で 5.7%（211 例中 12 例）含まれていた。モメロチニブ群では主に低グレードの有害事象が多く認められたことに起因して早期中止に至った被験者の割合が高かったのに対し、ルキソリチニブ群では治験薬の減量又は休薬に至った被験者の割合が高かった［モメロチニブ群 26.2%（214 例中 56 例）、ルキソリチニブ群 56.0%（216 例中 121 例）］。ルキソリチニブの安全性プロファイルに基づいて治験実施計画書の用量変更方法を規定していたことが影響し、ルキソリチニブ群の早期中止が少なくなった可能性がある。更に、試験デザインの特徴が、24 週時の TSS 改善割合の評価に意図せず影響した可能性がある。これらは 2.7.3.2.2.で考察する。

ベースライン時に貧血（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満）又は血小板数低値（150×10^9 /L 以下）を有する被験者の 24 週時の TSS 改善割合を表 2.7.3.3.23 に示す。各サブグループでは、モメロチニブに対して統計学的有意な非劣性を示すものではないが、ITT 全体集団の結果と比較して、モメロチニブの治療効果のルキソリチニブとの群間差は改善した。

MF の重要な予後因子（ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数）による 24 週時の TSS 改善割合のサブグループ解析については、2.7.3.3.3.2.に示す。

連続変数として TSS を用いて治療効果を推定するために実施した MMRM 解析では、2.7.3.3.2.1.2.で考察するように、被験者毎の 24 週時の TSS のベースラインからの変化量（LS 平均値）は投与群間で同様であった。TSS の個々の症状項目の解析では、2.7.3.3.2.1.3.で考察するように、個々の症状スコアに投与群間で同程度の改善が認められた。

表 2.7.3.3.6 24 週時の TSS 改善割合に基づく症状改善（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

TSS Response Rate at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Evaluable at week 24, n	130	65	211	211
Responder, n (%)	32 (24.6%)	6 (9.2%)	60 (28.4%)	89 (42.2%)
Exact 95% CI [1]	17.49, 32.94	3.46, 19.02	22.45, 35.03	35.43, 49.15
Superiority proportion difference, % (95% CI)	15.67 (5.54, 25.81)		-14 (-23, -5)	
p-value	0.0095		0.9985 [2]	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI)	na		0 (-8, 8) [3]	
p-value	na		0.98	
Nonresponder, n (%)	98 (75.4%)	59 (90.8%)	151 (71.6%)	122 (57.8%)
Last TSS date before day 161 / 162 [3]	38 (29.2%)	28 (43.1%)	31 (14.7%)	12 (5.7%)
Last participation date on day 161 / 162 or later but TSS at week 24 not available [4]	0	0	5 (2.4%)	9 (4.3%)
Increase from baseline > 0% at week 24	17 (13.1%)	10 (15.4%)	47 (22.3%)	32 (15.2%)
Reduction from baseline < 50% at week 24	43 (33.1%)	21 (32.3%)	114 (54.0%)	101 (47.9%)

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.1.1; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.2.1
SIMPLIFY-1 evaluable subjects included subjects with baseline TSS > 0 and subjects with baseline TSS of 0 but nonzero or missing TSS at week 24.
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method.
"(nominal)" is used to clarify a nominal p-value for a descriptive result of a hypothesis test that was included only after a hypothesis test was not rejected in a hierarchical test sequence.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM and based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
[2] One-sided p-value for superiority of MMB computed from the original 2-sided nondirectional p-value of 0.003 as follows: superiority p-value = 1 – (0.003/2) = 0.9985.
[3] Delta = p(MMB) – 0.67 × p(RUX), where p(MMB) was the proportion with TSS response in the MMB group and p(RUX) was the proportion with TSS response in the RUX group.
[4] Day 161 for MOMENTUM, day 162 for SIMPLIFY-1.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

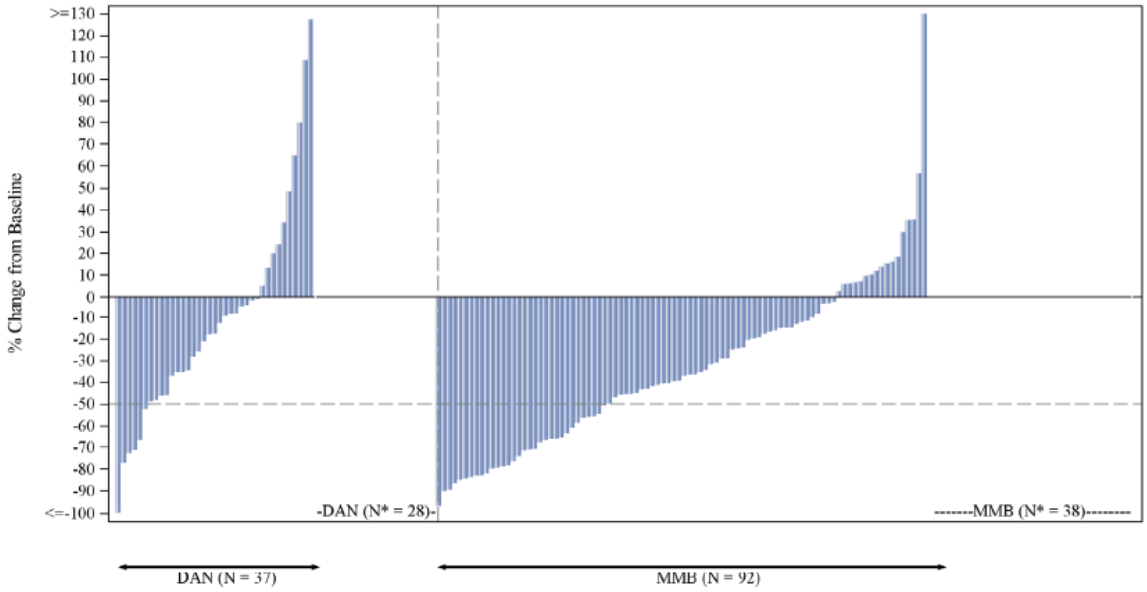


図 2.7.3.3.1 各被験者の 24 週時 MFSAF TSS のベースラインからの変化率（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.1.5d
The number of subjects without week 24 data is represented as blank space for each treatment group.
N, number of subjects with percent change in TSS at week 24 available.
N*, number of subjects without a week 24 TSS.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; TSS, total symptom score.

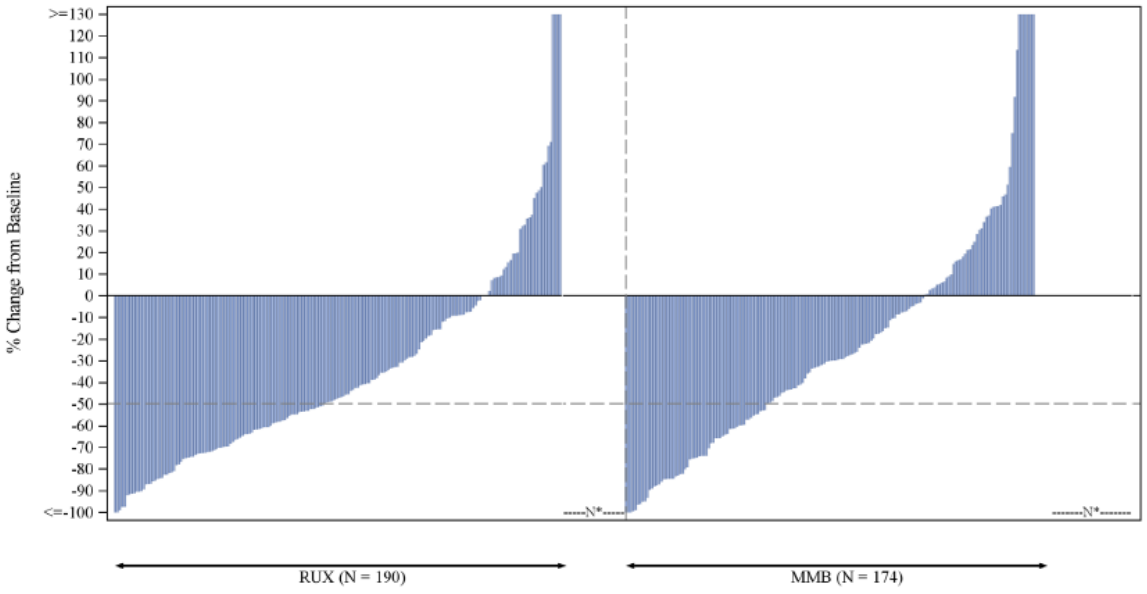


図 2.7.3.3.2 各被験者の 24 週時 MPN-SAF TSS のベースラインからの変化率（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: SIMPLIFY-1 Figure 2.7.3.2.1
N, number of subjects with percent change in TSS at week 24 available.
N*, number of subjects without a week 24 TSS: 27 in the RUX group and 41 in the MMB group.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.2.1.1. 総症状スコアに基づく症状の意義のある変化

MFSAF v4.0 を用いた TSS のベースラインからの変化率の MCT 解析は、MOMENTUM 試験では事前に規定し、治験薬の盲検解除前に実施した。SIMPLIFY-1 試験では、アンカーベースの手法を用いて MCT 解析を事後的に実施した。解析手法を 2.7.3.1.2.1.2.に記載する。

MOMENTUM 試験

MCT 解析は、12 週時（159 例）及び 24 週時（118 例）の併合解析対象集団を対象に実施した。なお、PGIC アンカー（症状及び疲労）と TSS のベースラインからの変化率の平均値の相関が小さいことから（r<0.30）、これらは MCT 解析の対象から除外した。

PGIS アンカーベースの手法を用いた MCT 解析を行い、MFSAF v4.0 を用いた症状改善の評価に適した閾値として、TSS の 50%減少が適切であると考えられた。PGIS アンカー（症状及び疲労）全体でのベースラインからの TSS 変化率の triangulated mean は、12 週時で -52.4%（95% CI：-42.0, -62.7）、24 週時で-55.9%（95% CI：-46.7, -65.1）であった。

PGIS の症状変化を用いた 12 週時及び 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化率の累積分布関数により、意義のある改善が認められた被験者を特定するための有効な閾値として 50%の減少が適切であると考えられた（図 2.7.3.3.3）。

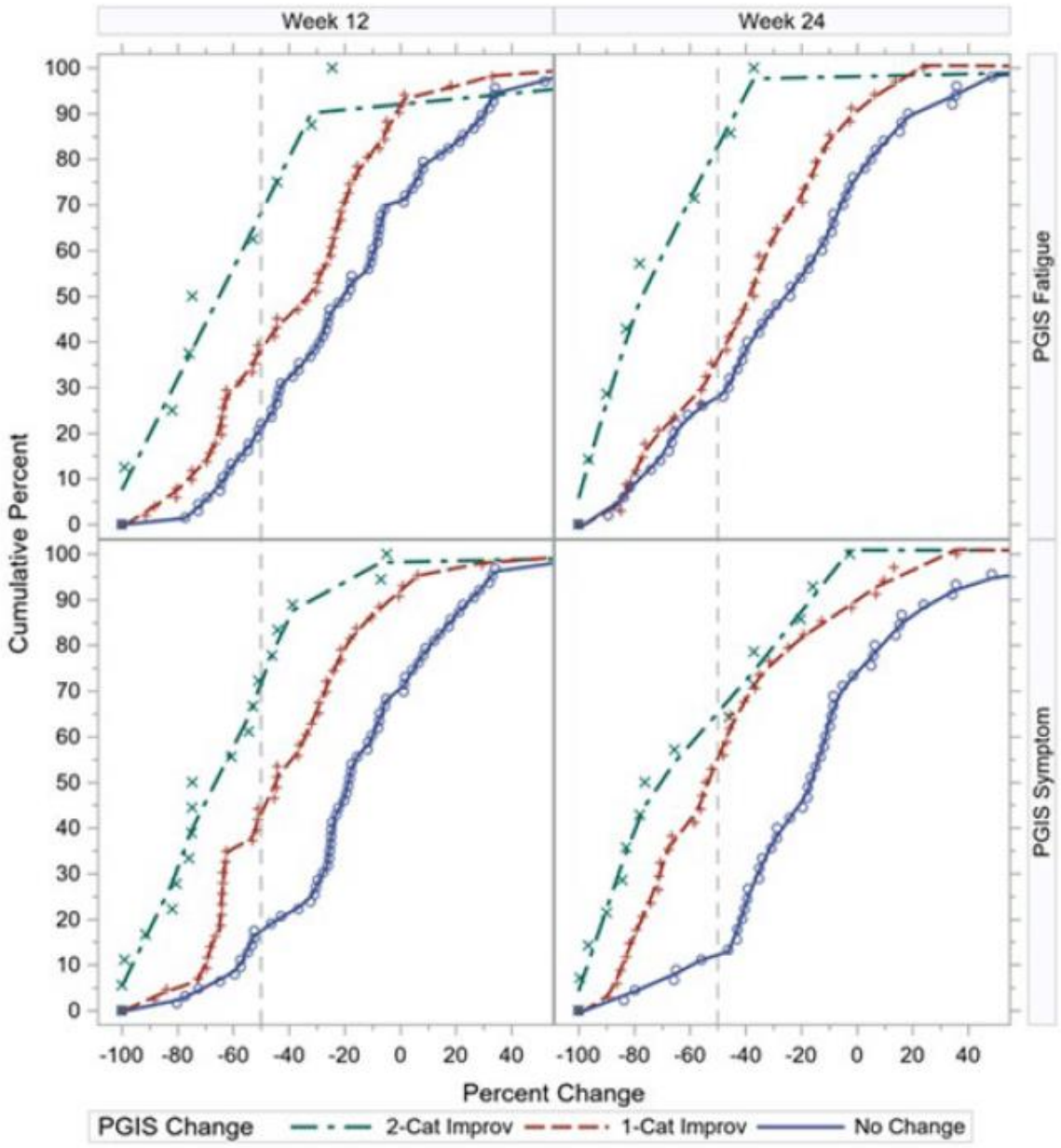


図 2.7.3.3.3 12 週時及び 24 週時の PGIS 疲労及び症状の変化別 MFSAF TSS のベースラインからの変化率の累積分布関数（MOMENTUM 試験、mITT 集団）

Source: VV-CLIN-00595, Appendix 12
Vertical dashed line illustrates separation between improvement categories at a change threshold of -50%.
1-Cat Improv, 1-category improvement; 2-Cat Improv, 2-category improvement; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; PGIS, patient global impression of severity; TSS, total symptom score.

SIMPLIFY-1 試験

アンカーベースの手法を用いた MCT 解析として、SIMPLIFY-1 試験では uncollapsed PGIC に基づく事後解析を行い、症状を有する MF 被験者に適した MCT として TSS の 50%減少を支持する結果が得られた。症状を有する被験者サブセットを対象とした 24 週時の TSS のベースラインからの変化率と PGIC の相関係数は 0.313 であった。併合解析対象集団 240 例では、105 例で 24 週時に PGIC の 2 カテゴリの症状改善（すなわち、はるかに改善したカテゴ

リ）が認められた。2 カテゴリの改善が認められた被験者での MPN-SAF TSS のベースラインからの変化率の平均値は-50.63%（95% CI：-44.0, -57.3）であった。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

SIMPLIFY-2 試験でも、アンカーベースの手法を用いた MCT 解析として uncollapsed PGIC に基づく事後解析を行い、症状を有する MF 被験者に適した MCT として TSS の 50%減少を支持する結果が得られた（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.3.3.）。

2.7.3.3.2.1.2. MMRM 解析による総症状スコアのベースラインからの変化量

24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量は、MOMENTUM 試験では 3 番目の主たる副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では、MMRM（2.7.3.1.2.1.）を用いて、ITT 集団及びベースライン MPN-SAF TSS が 10 以上の症状を有する被験者サブセットの両方を対象に MMRM を適用し、TSS を連続変数としてモメロチニブの治療効果を推定した。

MOMENTUM 試験

24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量は、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、本試験の 3 番目の主たる副次評価項目を達成した。24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、モメロチニブ群で-11.52（12.86）、ダナゾール群で-3.93（11.94）であった。MMRM 解析における 24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、モメロチニブ群で-9.36（1.08）、ダナゾール群で-3.13（1.62）であり、変化量の差は-6.22（95% CI：-10.0, -2.43、p=0.0014）であった。ベースラインからの変化量の LS 平均値も、24 週時以前のすべての評価時点でダナゾール群と比較してモメロチニブ群の方が大きく、p 値はいずれも 0.005 未満であった。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

SIMPLIFY-2 試験において、ルキソリチニブによる治療歴を有する被験者でも、MOMENTUM 試験と同様の結果が認められた（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.3.1.）。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。ITT 集団において、モメロチニブ群及び BAT 群間の 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）であった。

SIMPLIFY-1 試験

ITT 集団及び症状を有する被験者サブセットにおいて、モメロチニブを投与された被験者では、各評価時点で TSS 平均値のベースラインからの減少によって示されるように、症状負荷が改善された。24 週時の TSS のベースラインからの減少量の被験者毎の LS 平均値は、ITT 集団（モメロチニブ群 5.87 及びルキソリチニブ群 7.11）及び症状を有する被験者サブセット（モメロチニブ群 8.12 及びルキソリチニブ群 9.39）のいずれでも、モメロチニブ群と

ルキソリチニブ群で同様であった。ITT 集団では、24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値の群間差は 70 ポイントスケールで 1.24（95% CI：-0.40, 2.88）であり、その他の評価時点ではより小さかった。同様に、症状を有する被験者サブセットでは 1.26（95% CI：-0.92, 3.45）であり、ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の被験者サブセットでは、0.94（95% CI：-0.96, 2.83）であった（SIMPLIFY-1 Table 2.7.3.2.5）。

以上の結果から、第 III 相試験のいずれの MF 患者集団でもモメロチニブ投与により症状負荷が低下することが示された。

MMRM を用いた 24 週時の TSS のベースラインからの変化量を、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の投与群別及び解析対象集団別に表 2.7.3.3.7 に要約する。

表 2.7.3.3.7 MMRM を用いた投与群別の 24 週時の TSS のベースラインからの変化量（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団及び症状を有する被験者サブセット）

TSS Change From Baseline at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1			
	ITT		ITT		Baseline TSS ≥ 10	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB (N = 152)	RUX (N = 149)
Baseline						
Mean (SD)	27.96 (13.84)	25.70 (12.79)	19.4 (13.18)	17.9 (11.47)	25.3 (10.81)	23.3 (9.41)
LS mean (SE)	na	na	18.98 (1.726)	17.48 (1.738)	25.13 (1.915)	23.11 (1.915)
Week 24						
LS mean (SE)	-9.36 (1.08)	-3.13 (1.62)	-5.87 (0.93)	-7.11 (0.91)	-8.12 (1.22)	-9.39 (1.20)
LS mean difference (SE)	-6.22 (1.92)		1.24 (0.83)		1.26 (1.11)	
95% CI	-10.0, -2.43		-0.40, 2.88		-0.92, 3.45	
p-value [1]	0.0014		0.1380		0.2561	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.1.5; CSR GS-US-352-0101, Listing 16.3.2.1, errata dated 23 May 2022
The MMRM model was adjusted for baseline MFSAF TSS (< 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) for MOMENTUM, and included treatment, time, treatment × time, age, race, and baseline MPN-SAF TSS for SIMPLIFY-1.
[1] p-value for the LS mean difference between the 2 groups from the MMRM. Nominal p-values are presented for SIMPLIFY-1.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.2.1.3. 総症状スコアの個々の症状項目の解析

TSS の個々の症状項目の解析は、MOMENTUM 試験で事前に規定した。SIMPLIFY-1 試験では、個々の項目の解析を事前に規定し、事後の探索的解析ではドメインスコア（TSS）のより包括的な解釈を可能とした。本評価項目について並べて提示することはできないため、試験結果を順次提示する。個々の症状項目の解析手法を 2.7.3.1.2.1.に記載する。

MOMENTUM 試験

ベースラインでは、個々の症状項目スコアのうち疾患関連の疲労が最も高かった（モメロチニブ群 6.38、ダナゾール群 5.86）。疾患関連の疲労のベースラインからの変化量は副次評価項目であり、2.7.3.3.2.6.で考察する。

24 週間の二重盲検無作為化期を通して、ダナゾール群の骨痛を除き、個々の症状スコアの平均値は各評価時点でベースラインと比較して低下した。MMRM 解析の結果から、24 週時のベースラインからの MFSAF の個々の項目スコアの減少（改善）は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で大きく、盗汗、腹部不快感、骨痛及び左肋骨下痛でより顕著な群間差が認められた（p<0.05）（図 2.7.3.3.4 及び表 2.7.3.3.8）。

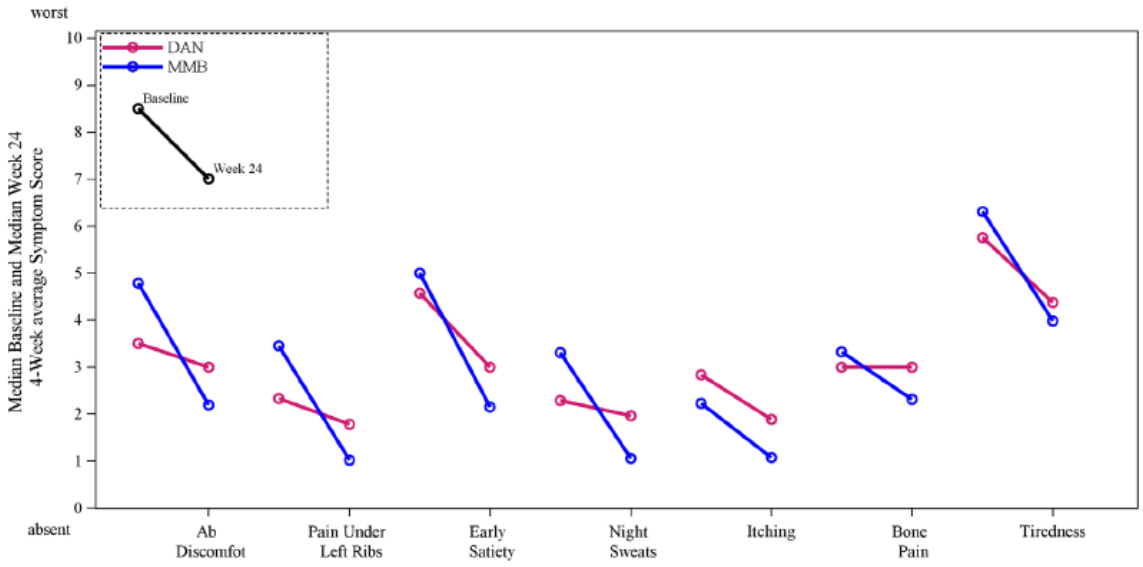


図 2.7.3.3.4 ベースライン及び 24 週時の MFSAF の個々の項目スコアの中央値（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.1.8
Includes subjects with baseline and week 24 data available.
Ab, abdominal; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib.

表 2.7.3.3.8 24 週時 MFSAF の個々の項目スコアのベースラインからの変化量の群間差（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

MFSAF Individual Item Score	LS Mean Difference (95% CI) [1]	p-value [2]
Disease-related fatigue	-0.71 (-1.42, 0.00)	0.0513
Night sweats	-1.27 (-2.00, -0.53)	0.0009
Itching	-0.31 (-1.14, 0.51)	0.4546
Abdominal discomfort	-1.11 (-1.91, -0.31)	0.0068
Rib pain	-0.80 (-1.54, -0.05)	0.0363
Fullness	-0.78 (-1.58, 0.01)	0.0530
Bone pain	-1.19 (-1.92, -0.46)	0.0016

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.1.7a, Table 14.2.1.7b, Table 14.2.1.7c, Table 14.2.1.7d, Table 14.2.1.7e, Table 14.2.1.7f, Table 14.2.1.7g
[1] Based on MMRM adjusted for baseline MFSAF TSS (< 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).

[2] p-value for the LS mean difference between the MMB and DAN groups from the MMRM.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; RBC, red blood cell; TSS, total symptom score.

MFSAF v4.0 の個々の項目についてもレスポンダーに関する記述的解析を実施し、24 週時の TSS がベースラインから 3 ポイント以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。各症状項目で改善を示した被験者の割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高く、盗汗、左肋骨下痛及び骨痛でより顕著な群間差が認められた（p<0.05）（図 2.7.3.3.5）。

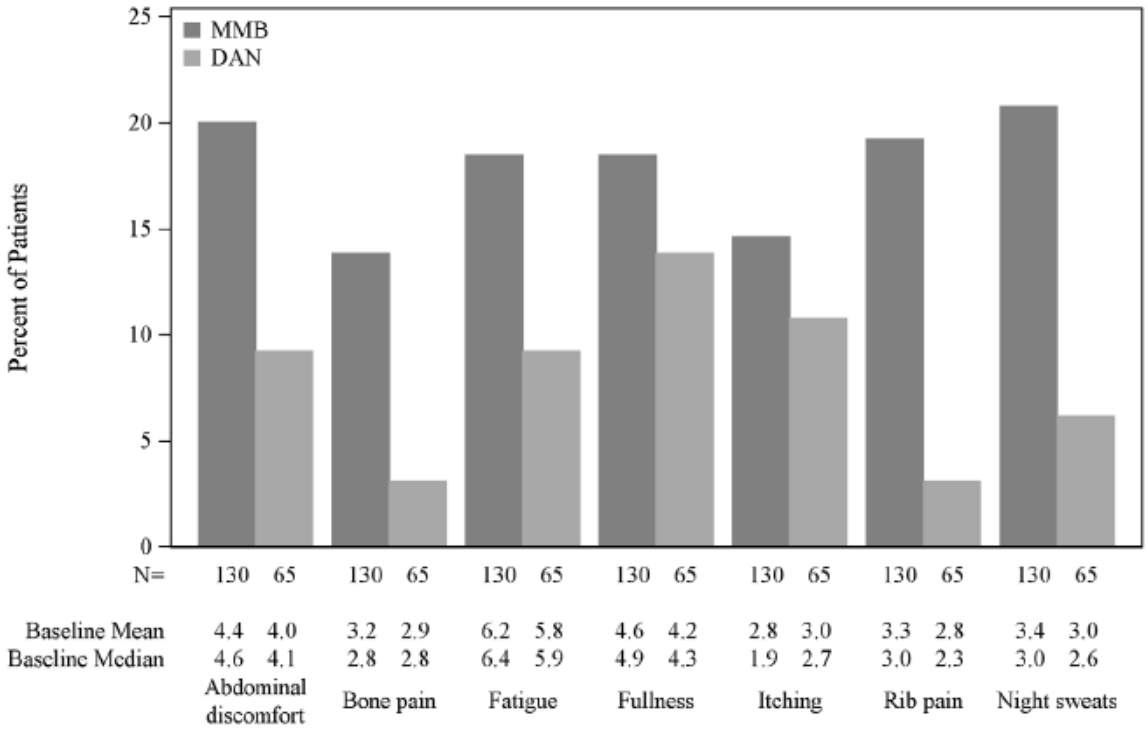


図 2.7.3.3.5 24 週時 MFSAF の個々の項目のレスポンダーに関する記述的解析（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Appendix 16.1.9.8; Figure 2.7.3.1.1
Responder for improvement at week 24 was defined as having a ≥ 3-point reduction from baseline in the individual item score.
Baseline mean and median individual item scores are presented for the ITT population.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib.

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

個々の症状項目の解析から、モメロチニブ群で全体的に一貫した改善傾向が示され、MOMENTUM 試験の結果が支持された（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.3.2.）。個々の項目スコアの改善度は、BAT 群と比較してモメロチニブ群の方が大きかった。

SIMPLIFY-1 試験

個々の症状項目の解析から、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示された。個々の項目スコアの改善の程度は投与群間で類似していた（図 2.7.3.3.6）。

ベースラインの個々の症状項目について、スコアのすべてのスペクトル［0（症状なし）から 10（これ以上ないほど最悪）］に分布がみられた。ベースラインで重度のスコア（7～9）を有する被験者の割合が最も高い項目は、疲労であった（モメロチニブ群 23.0%、ルキソリチニブ群 17.8%）。

試験の進行に伴い、いずれの投与群でも多くの被験者がより低いスコアを選択し、症状の重症度の低下を示した。24 週時に重度の疲労スコアを有する被験者の割合は、ベースラインから比較してモメロチニブ群で 12.3%、ルキソリチニブ群で 9.6%減少した。個々の症状の重症度は、両投与群で試験期間を通して同様に改善した。

全体集団及び症状を有する PRO 集団の多くの被験者で、個々の症状項目は安定又は改善した（すなわち、ベースラインから 24 週時までの項目スコアは変化なし又は悪化はみられなかった）。多くの症状項目においてルキソリチニブ群で数値的により高い割合の改善が認められたが、多重代入法で欠測を補完した後の GEE モデルの結果では、改善の程度は群間で同様であった（図 2.7.3.3.7）。群間比較のオッズ比は、PRO 集団全体で 0.751～1.214、症状を有する PRO 集団で 0.694～1.154 であった。これらの結果は、モメロチニブとルキソリチニブが同程度の症状改善効果を有することを示唆している。

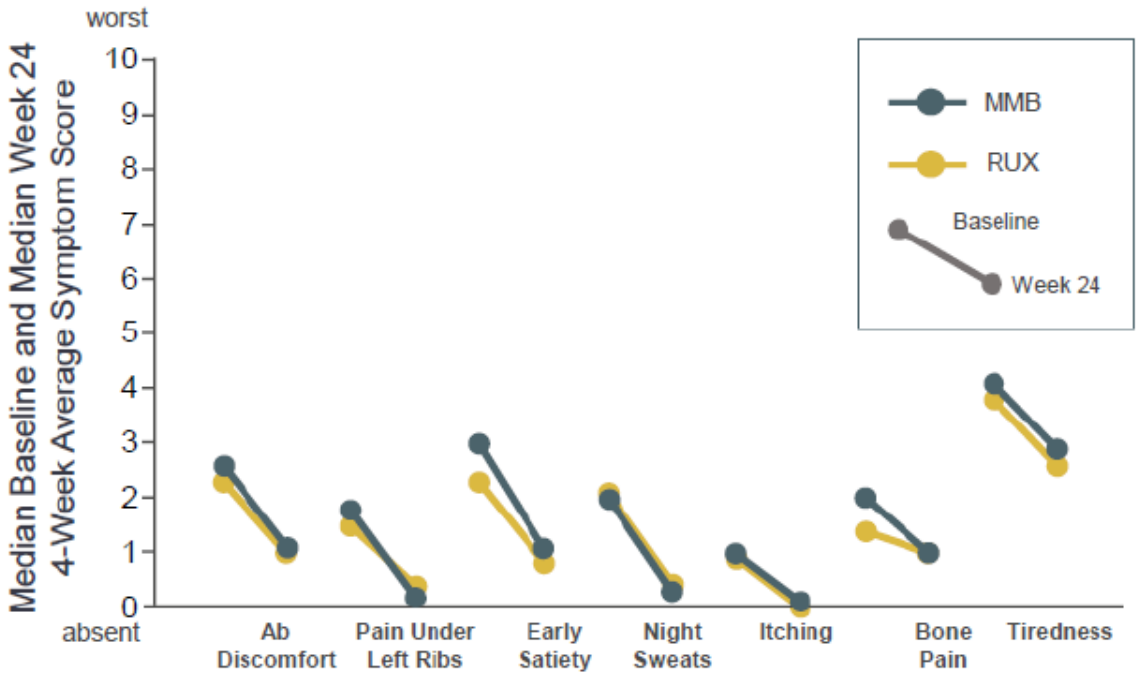


図 2.7.3.3.6 ベースライン及び 24 週時の MPN-SAF の個々の項目スコアの中央値（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: CSR GS-US-352-0101, Listing 16.3.2.3
Ab, abdominal; ITT, intent-to-treat; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

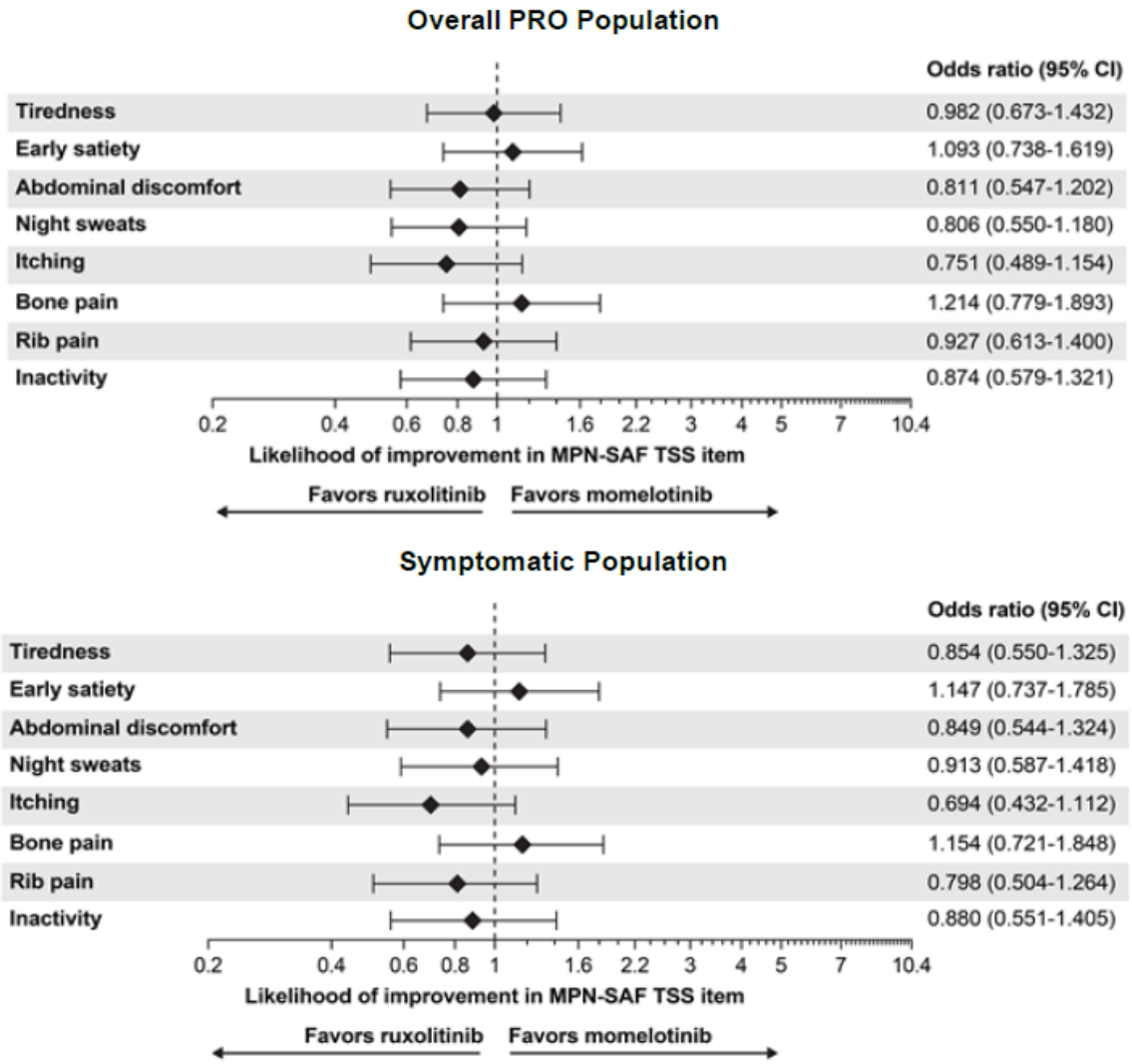


図 2.7.3.3.7 多重代入法後の MPN-SAF TSS の個々のスコア改善に関するフォレストプロット（SIMPLIFY-1 試験、PRO 集団全体及び症状を有する被験者サブセット）

Source: CSR GS-US-352-0101, Appendix 16.1.13
GEE analyses were conducted to estimate the treatment-related difference in the likelihood of improvement in TSS individual items after multiple imputations for the overall and symptomatic populations. Forest plots of the odds ratios for the likelihood of improvement for each symptom item are presented in the figure.
GEE, generalized estimating equations; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; PRO, patient-reported outcome; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.2.1.4. 24 週時の総症状スコア改善の持続期間

24 週時の TSS 改善の持続期間は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では 24 週時以降に PRO データを収集しなかったため、事前に規定しておらず、評価することができなかった。MOMENTUM 試験の 24 週時の TSS 改善の持続期間に関する解析手法を 2.7.3.1.2.1.に記載する。

24 週時点で MFSAF TSS 改善が認められた 38 例（モメロチニブ群 32 例、ダナゾール群 6 例）について、2021 年 12 月 3 日のデータカットオフ時点で TSS 改善効果が最長で 40 週間維持されていた。被験者 1 例のみが、改善が認められてから 286 日後に改善が消失した。こ

の時点で 2 例のみが追跡調査を実施しており、48 週時点及び治験中止時の来院にて改善が確認された。7 日間評価の MFSAF TSS の平均値がベースラインと同等又は超過していない場合、24 週時のレスポンダーは、最終 7 日間の初日に打切りとされた。ダナゾール群のレスポンダー6 例はすべて、非盲検拡大治療期でモメロチニブを投与され、モメロチニブにより TSS 改善が維持された。

2.7.3.3.2.2. 貧血の改善

貧血の改善は、複数の輸血負荷関連の評価項目（24 週時の輸血非依存割合、24 週時の輸血非依存の持続期間、24 週時の輸血依存割合、輸血の必要性、24 週時の累積輸血リスク、ヘモグロビン値の改善並びにベースライン時に輸血依存であった被験者の 24 週時の輸血非依存割合及び輸血非依存の持続期間）を用いて評価した。結果を以降のサブセクションに示す。

- 24 週時の輸血非依存割合
- ベースライン時に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
- 24 週時の輸血非依存の持続期間
- ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間
- 輸血の必要性
    - 二重盲検無作為化期の赤血球の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合
    - 24 週時までの赤血球の輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合
    - 二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合（SIMPLIFY-1 試験のみ）
    - 24 週時の累積輸血リスク
- 24 週時の輸血依存割合
- ヘモグロビン値の改善

2.7.3.3.2.2.1. 24 週時の輸血非依存割合

24 週時の輸血非依存割合は、MOMENTUM 試験では階層的検定で 1 番目の主たる副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では階層的検定で 2 番目の副次評価項目として評価した。24 週時の輸血非依存割合の解析手法を 2.7.3.1.2.2.1.に記載する。

MOMENTUM 試験

1 番目の主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合は、ダナゾールに対するモメロチニブの非劣性が認められた。輸血非依存割合は、モメロチニブ群で 30.0%（130 例中 39 例）、ダナゾール群で 20.0%（65 例中 13 例）であり、割合の群間差は非劣性検定で 13.58%（95% CI：1.86, 25.30、片側 p=0.0116）、優越性検定で 9.80%（95% CI：- 2.03, 21.62、p=0.1265）であった。優越性検定で統計学的有意差は示せなかったものの、ダナゾール群に対しモメロチニブ群で得られるベネフィットが大きい傾向が認められ、臨床的に意義のある群間差を示した。

ベースライン時に輸血非依存であった被験者の割合は両群とも低かった［モメロチニブ群 13.1%（130 例中 17 例）、ダナゾール群 15.4%（65 例中 10 例）］。全体として、24 週時に

輸血非依存が認められた被験者の割合は、ベースラインからモメロチニブ群で 16.9%、ダナゾール群で 4.6%それぞれ増加した。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

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、統計学的有意差が認められた［モメロチニブ群 43.3%（104 例中 45 例）、BAT 群 21.2%（52 例中 11 例）、p=0.001］ことから、MOMENTUM 試験でみられたモメロチニブの臨床的に意義のある結果が支持された（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.2.3.）。また、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者における 24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群で 33.3%（66 例中 22 例）であり、MOMENTUM 試験の結果と同様であった。

SIMPLIFY-1 試験

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［モメロチニブ群 66.5%（215 例中 143 例）、ルキソリチニブ群 49.3%（217 例中 107 例）、p<0.001］。ベースライン時に輸血非依存であった被験者の割合は両群で高かった［モメロチニブ群 68.4%（215 例中 147 例）、ルキソリチニブ群 70.0%（217 例中 152 例）］。全体として、24 週時に輸血非依存が認められた被験者の割合は、ベースラインからモメロチニブ群で 1.9%、ルキソリチニブ群で 20.7%それぞれ減少した。

24 週時の輸血非依存割合を表 2.7.3.3.9 に要約し、ベースライン及び 24 週時の輸血非依存割合を図 2.7.3.3.8 に示す。

ベースライン時に貧血（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満）又は血小板数低値（150×10^9 /L 以下）が認められた被験者の 24 週時の輸血非依存割合を表 2.7.3.3.24 に示す。これらのサブグループ解析について、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群が優れていた。重要な予後因子であるベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数による 24 週時の輸血非依存割合のサブグループ解析について、2.7.3.3.3.2.で考察する。

GS-US-352-1672 試験（サポーティブ試験）

2.7.3.3.2.2.1.1.で考察するように、サポーティブ試験である GS-US-352-1672 試験では、ベースラインで主に JAK 阻害剤治療歴のない輸血依存の MF 被験者でも、モメロチニブによる輸血非依存の効果が示された。

以上の結果から、24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブを対象とした第 III 相試験で一貫しており、試験間の違いはベースラインの輸血非依存割合の差に基づくことが示された。

表 2.7.3.3.9 24 週時の輸血非依存割合（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

TI Rate at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Responder, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)	143 (66.5%)	107 (49.3%)
Exact 95% CI [1]	22.28, 38.66	11.10, 31.77	59.78, 72.79	42.48, 56.16
Superiority proportion difference, % (95% CI)	9.80 (-2.03, 21.62)		18 (9, 26)	
p-value	0.1265		< 0.001 (nominal)	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI) [2]	13.58 (1.86, 25.30)		na	
1-sided p-value	0.0116		na	

Source: MOMENTUM (corrected) Table 14.2.2.1; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.4.1
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method except where noted.
"(nominal)" is used to clarify a nominal p-value for a descriptive result of a hypothesis test that was included only after a hypothesis test was not rejected in a hierarchical test sequence.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM and based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
[2] For MOMENTUM, delta = p(MMB) – 0.80 × p(DAN), where p(MMB) was the proportion of subjects with TI in the MMB group and p(DAN) was the proportion of subjects with TI in the DAN group. The 95% CI was stratum adjusted.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

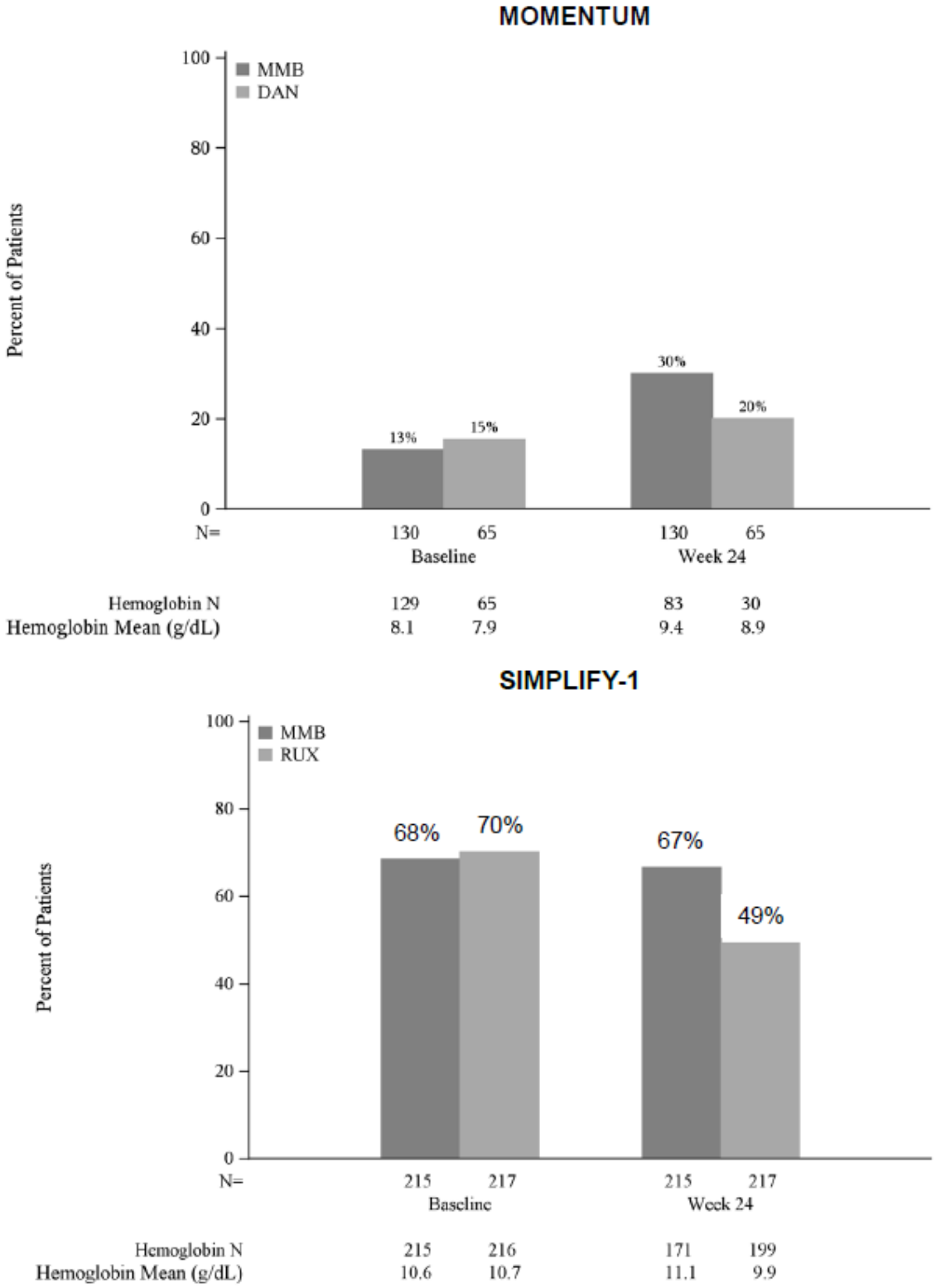


図 2.7.3.3.8 ベースライン及び 24 週時の輸血非依存割合（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: MOMENTUM (corrected) Figure 2.207; SIMPLIFY-1 Figure 2.7.3.2.2
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.2.2.1.1. ベースライン時に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

ベースライン時に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は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験ではサブグループ解析として事前に規定した。ベースライン時に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の解析手法を 2.7.3.1.2.2.6.に記載する。

全体的な ITT 集団の結果と同様に、ベースライン時に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は、対照薬群よりもモメロチニブ群で高かった（表 2.7.3.3.10）。ベースライン時に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は以下のとおりであった。

- MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 14.3%（63 例中 9 例）、ダナゾール群 8.8%（34 例中 3 例）
- SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 30.2%（53 例中 16 例）、ルキソリチニブ群 17.3%（52 例中 9 例）

いずれの試験でも 24 週時の輸血非依存の定義の一部として、24 週時来院前の 12 週間以上にわたってヘモグロビン値が 8 g/dL 以上であることを規定した。MOMENTUM 試験で 24 週時の輸血非依存割合が低かった理由として、ベースラインのヘモグロビン値の平均値が SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 10.6 g/dL、ルキソリチニブ群 10.7 g/dL）と比較して MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 8.06 g/dL、ダナゾール群 7.86 g/dL）でより低値であったことに起因する可能性が考えられた。

GS-US-352-1672（サポーティブ試験）

第 III 相試験の結果は、ベースラインで主に JAK 阻害剤治療歴のない輸血依存の MF 患者を対象としたモメロチニブの第 II 相試験の結果によって支持されている（5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary Section 3.4.）。本試験の対象集団では、組入れ前 8 週間以内に受けた赤血球輸血単位の中央値は 6 であった。24 週時までの輸血非依存割合（主要評価項目）は、治験期間中の任意の期間に 12 週間以上にわたって赤血球輸血がゼロ単位であった被験者の割合と定義され、34.1%（90% CI：22.0, 48.1）という結果から、メディカルニーズの高い貧血を有する MF 患者集団での輸血依存の減少が示された。また、バイオマーカー解析の結果から、非臨床試験で示されたモメロチニブの肝臓での ACVR1 を介したヘプシジン発現に対する阻害作用により、貧血が改善されることが示唆された。

表 2.7.3.3.10 ベースライン時に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（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

TI Rate at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
TD at baseline, n	63	34	53	52
Responder, n (%)	9 (14.3%)	3 (8.8%)	16 (30.2%)	9 (17.3%)
Exact 95% CI [1]	6.75, 25.39	1.86, 23.68	18.34, 4434	8.23, 30.33
Proportion difference, % (95% CI)	5.46 (-10.82, 18.56) [2]		13 (-3, 30)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.2.2; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.4.8
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM and based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
[2] Exact 95% CI based on Clopper-Pearson without stratification.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.2.2.2. 24 週時の輸血非依存の持続期間

24 週時の輸血非依存の持続期間は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では事前に規定していなかった（事後的な探索的解析の結果を示す）。MOMENTUM 試験の 24 週時の輸血非依存の持続期間の解析手法を 2.7.3.1.2.2.2.に記載する。

MOMENTUM 試験

24 週時に輸血非依存の被験者 52 例（モメロチニブ群 39 例、ダナゾール群 13 例）のうち、6 例（モメロチニブ群 3 例、ダナゾール群 3 例）に図 2.7.3.3.9 に示すイベント（輸血非依存の消失）が発現した。イベントの内訳は、ヘモグロビン値（中央検査機関又は実施医療機関での測定）の 8 g/dL 未満への低下が 4 例（モメロチニブ群 2 例、ダナゾール群 2 例）、赤血球輸血が 2 例（モメロチニブ群 1 例、ダナゾール群 1 例）であった。24 週時の輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。24 週時までの無イベント率は、モメロチニブ群 93.63%（95% CI：76.79, 98.37）及びダナゾール群 78.75%（95% CI：38.09, 94.26）であった（表 2.7.3.3.11）。

SIMPLIFY-1 試験

二重盲検無作為化期の 24 週時までに 12 週間の輸血非依存を達成したモメロチニブ群 176 例（MMB to MMB 集団を含む）及びルキソリチニブ群 182 例（RUX to MMB 集団を含む）を対象とした。モメロチニブ群では、176 例中 50 例（28.4%）で輸血非依存が消失し、126 例（71.6%）は打切りとなった。ルキソリチニブ群では、182 例中 54 例（29.7%）で輸血非依存が消失し、128 例（70.3%）は打切りとなった。輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった（モメロチニブ群の 95% CI：190.7 週, na、ルキソリチニブ群の 95% CI：194.1 週, na）（表 2.7.3.3.12）。

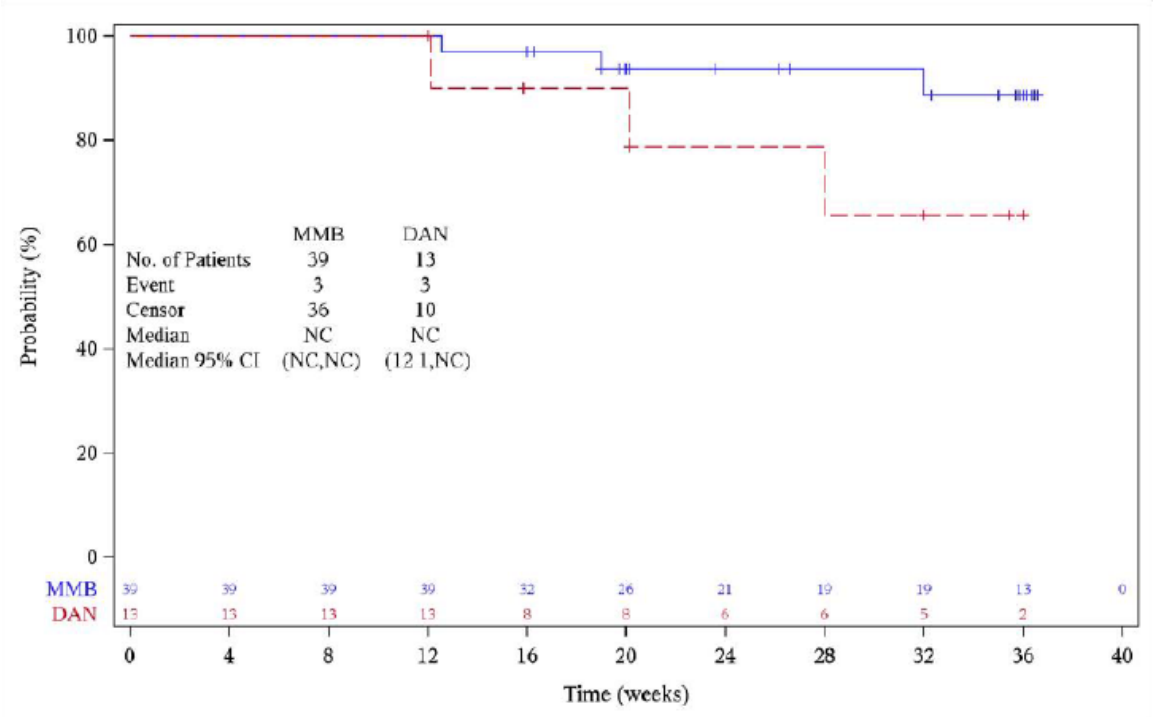


図 2.7.3.3.9 24 週時の輸血非依存の持続期間の Kaplan-Meier 曲線
（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Source: MOMENTUM (corrected) Figure 2.206
Includes subjects with TI at week 24. Duration of the week 24 TI response was defined as the number of days from the first day of a 12-week period that satisfied the 12-week TI definition for week 24 TI response (time 0 in this figure) to the first RBC transfusion or Hgb level < 8 g/dL (except in the case of clinically overt bleeding).
Subjects treated with DAN during the 24-week randomized treatment period crossed over to MMB for open-label treatment.
+ indicates a censored observation.
DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; NC, not computable; RBC, red blood cell; TI, transfusion independence.

表 2.7.3.3.11 輸血非依存の持続期間（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Duration of TI Response	Overall	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Subjects with TI at week 24, n (%)	39 (30.0%)	13 (20.0%)
Event		
RBC or whole blood transfusion (except in the case of clinically overt bleeding)	1 (2.6%)	1 (7.7%)
Central or local Hgb level < 8 g/dL	2 (5.1%)	2 (15.4%)
Censored [1]	36 (92.3%)	10 (76.9%)
Duration of week 24 response (days) [2]		
Median (95% CI) [3]	NC (NC, NC)	NC (85.00, NC)
Range	84+, 256+	84+, 252+
Event-free rate up to, % (95% CI) [3]		
Week 12 [4]	100.00 (NC, NC)	100.00（NC, NC）
Week 24 [4]	93.63 (76.79, 98.37)	78.75 (38.09, 94.26)
Duration of week 24 TI in subjects with baseline TD		
Number of subjects with baseline TD	63	34
Subjects with baseline TD with TI at week 24, n (%)	9 (14.3%)	3 (8.8%)

Duration of TI Response	Overall	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Event: Central or local Hgb level < 8 g/dL	1 (11.1%)	1 (33.3%)
Censored [1]	8 (88.9%)	2 (66.7%)
Duration of week 24 response (days) [2]		
Median (95% CI) [3]	NC (224.0, NC)	NC (196.0, NC)
Range	112+, 255+	84+, 252+
Event-free rate up to, % (95% CI) [3]		
Week 12 [4]	100.0 (NC, NC)	100.0 (NC, NC)
Week 24 [4]	100.0 (NC, NC)	100.0 (NC, NC)

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.2.3b; MOMENTUM (corrected) Table 2.2180
+ indicates a censored observation. NC: Not Calculate
[1] Duration was censored at the date of the last Hgb assessment not less than 8 g/dL.
[2] Number of days from the first day of a 12-week period that satisfied the 12-week TI definition for week 24 TI response to the first RBC transfusion or Hgb level < 8 g/dL (except in the case of clinically overt bleeding).
[3] By the Kaplan-Meier method.
[4] From the start of week 24 TI response.

表 2.7.3.3.12 輸血非依存の持続期間（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Duration of TI Response	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Median follow up, months (weeks) [1]	35.4 (153.8)	35.2 (153.0)
Start of first rolling 12-week TI by week 24, n (%)	176 (81.9%)	182 (83.9%)
Loss of TI, n (%)	50 (28.4%)	54 (29.7%)
Censored, n (%)	126 (71.6%)	128 (70.3%)
Median duration of TI (weeks)	na	na
95% CI (weeks)	190.7, na	194.1, na
Event-free rate after first TI response (95% CI)		
16 weeks	94.2 (89.5, 96.9)	91.2 (86.0, 94.5)
20 weeks	91.2 (85.9, 94.6)	88.9 (83.4, 92.7)
24 weeks	90.0 (84.4, 93.7)	83.8 (77.5, 88.5)
48 weeks	84.0 (77.4, 88.8)	75.6 (68.4, 81.4)
72 weeks	75.7 (67.9, 81.8)	71.7 (64.1, 78.0)

Source: CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.10.2, Figure 15.14.1.1, Section 11.4.2.2.4.2; Table 2.7.3.2.3
The RUX group included subjects who switched to MMB in the open-label treatment period.
[1] Based on the safety population.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not available; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.2.2.2.1. ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間

ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では評価を行わなかった。24 週時の輸血非依存の持続期間に関する解析手法を 2.7.3.1.2.2.6.に記載する。

MOMENTUM 試験

ベースライン時に輸血依存であった被験者 97 例（モメロチニブ群 63 例、ダナゾール群 34 例）のうち、モメロチニブ群 9 例（14.3%）、ダナゾール群 3 例（8.8%）が 24 週時に輸

血非依存を達成した。このうち 2 例（モメロチニブ群 1 例、ダナゾール群 1 例）は、輸血非依存を達成後にヘモグロビン値（中央検査機関又は実施医療機関にて測定）が 8 g/dL 未満に低下した。ベースライン時に輸血依存であった被験者における 24 週時の輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。12 週時又は 24 週時までの無イベント率は、両群ともに 100%（95% CI：算出不能, 算出不能）であった。結果は ITT 集団全体の結果と同様であった。

2.7.3.3.2.2.3. 輸血の必要性

輸血の必要性について、二重盲検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、24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合、二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合及び 24 週時の累積輸血リスクを解析した。結果を以降のサブセクションに示す。

以下の結果から、モメロチニブ投与により輸血の必要性が低下することが示された。

- 二重盲検無作為化期の赤血球輸血量がゼロ単位又は 24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合は、MOMENTUM 試験のダナゾール群及び SIMPLIFY-1 試験の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。
- 二重盲検無作為化期の初回の赤血球輸血までの期間は、各試験で対照群と比較してモメロチニブ群で長かった。
- 赤血球輸血割合は、対照群と比較してモメロチニブ群で低かった。
    - 24 週時の累積輸血リスクは、MOMENTUM 試験ではモメロチニブ群 6.55、ダナゾール群 10.86 であり、ハザード比は 0.556（95% CI：0.397, 0.778、p=0.0006）であった。
    - 赤血球輸血割合の中央値は、SIMPLIFY-1 試験の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（モメロチニブ群 0 単位/月、ルキソリチニブ群 0.4 単位/月、輸血率 0.28、p<0.001）。

2.7.3.3.2.2.3.1. 二重盲検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

二重盲検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は、MOMENTUM 試験では 5 番目（最後）の主たる副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では事前に設定しなかったため、事後の探索的解析を本項に示す。二重盲検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に関する解析手法を 2.7.3.1.2.2.4.に記載する。

MOMENTUM 試験

二重盲検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は、5 番目の主たる副次評価項目であり、統計学的有意差をもってダナゾール群に対するモメロチニブ群の優越性が示された。24 週時まで赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合は、モメロチニブ群 35.4%（130 例中 46 例）、ダナゾール群 16.9%（65 例中 11 例）であり、層別 CMH 検定による割合の差は 17.20%（95% CI：7.99, 26.40、p=0.0012）であった。

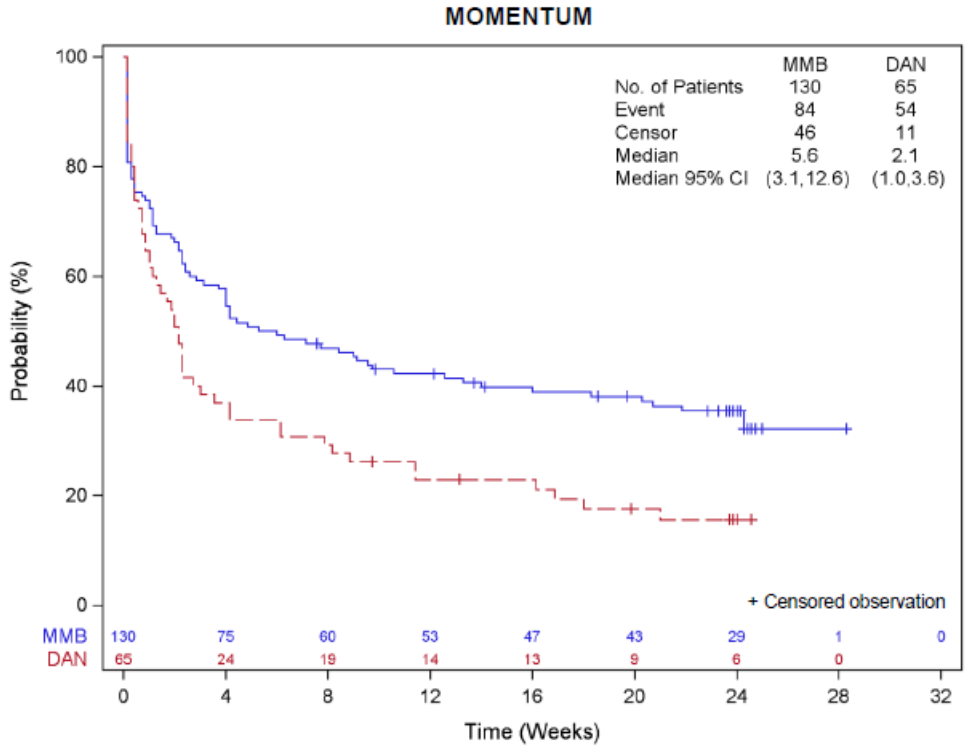
初回の赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 曲線から推定した 24 週時までの赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合は、モメロチニブ群 35.41%（95% CI：27.18, 43.72）、ダナゾール群 15.65%（95% CI：7.86, 25.86）であり、Wald 検定に基づく群間差は 19.76%（95% CI：7.36, 32.15、p=0.0018）であった。これらの結果は、5 番目の主たる副次評価項目を支持するものである。

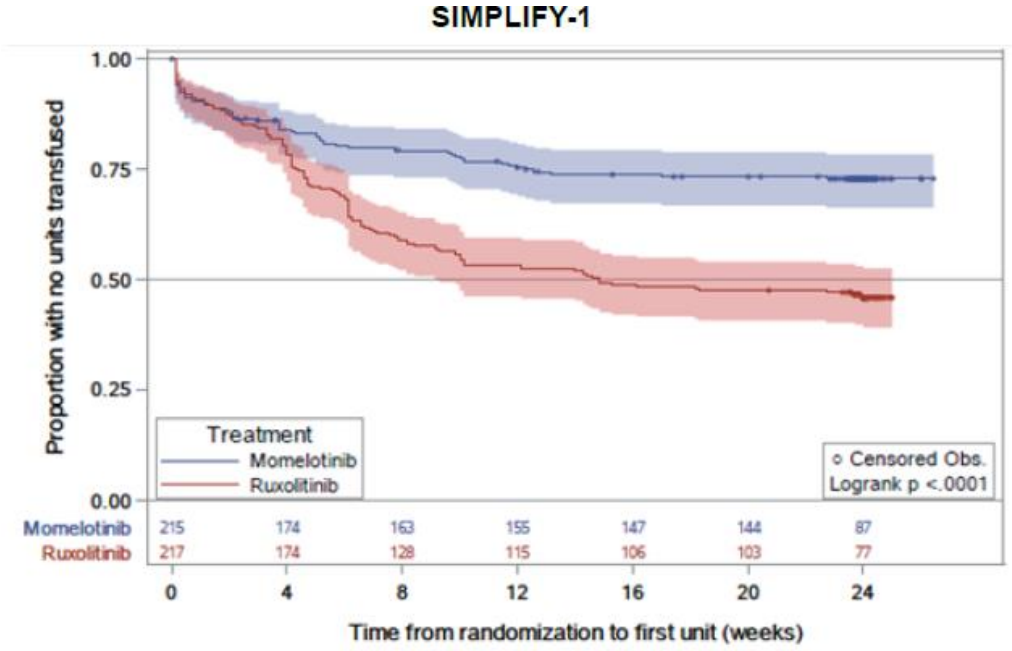
SIMPLIFY-1 試験

初回の赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 法による推定値に基づくと、24 週時までの赤血球輸血量がゼロ単位であ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（モメロチニブ群 73%、ルキソリチニブ群 46%）。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験における初回の赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.10 に示す。

この結果を支持するデータを 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.4.1.1.及び 5.3.5.2. GS-US-352-1672 Section 3.4.に示す。





Treatment arm	24w survival estimate	95%CI LL	95%CI UL
Momelotinib	0.73	0.66	0.78
Ruxolitinib	0.46	0.39	0.52

図 2.7.3.3.10 初回の赤血球輸血までの期間の Kaplan-Meier 曲線（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.5.2; CSR GS-US-352-0101, Figure 15.14.3.1
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; LL, lower limit; MMB, momelotinib; Obs, observation; RBC, red blood cell; UL, upper limit; w, weeks.

2.7.3.3.2.2.3.2. 24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合

24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では事前に設定しなかったため、事後の探索的解析を示す。24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合に関する解析手法を 2.7.3.1.2.2.4.に記載する。

MOMENTUM 試験

24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であった被験者の割合は、モメロチニブ群 55.4%（130 例中 72 例）、ダナゾール群 44.6%（65 例中 29 例）であり、層別 CMH 検定による群間の割合の差は 10.62%（95% CI：-2.40, 23.64、p=0.1133）であった。

二重盲検無作為化期の赤血球輸血（初回、3 回目及び 5 回目）までの期間の中央値は、ダナゾール群に比べてモメロチニブ群で長く、ハザード比はそれぞれ以下のように推定され、統計学的有意差が認められた。

- 初回までの期間：ハザード比 0.504（95% CI：0.348, 0.730、p=0.0001）
- 3 回目までの期間：ハザード比 0.452（95% CI：0.296, 0.688、p=0.0002）
- 5 回目までの期間：ハザード比 0.542（95% CI：0.347, 0.845、p=0.0064）

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

事後の探索的解析では、24 週時までの赤血球輸血量が 4 単位以下であ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（モメロチニブ群 49%、BAT 群 30%）。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時までの赤血球輸血が 4 単位以下であ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（モメロチニブ群 83%、ルキソリチニブ群 62%）。

2.7.3.3.2.2.3.3. 二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合

二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合は、MOMENTUM 試験では事前に設定しておらず、SIMPLIFY-1 試験では階層的検定で 4 番目の副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験の二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合の解析手法を 2.7.3.1.2.2.4.に記載する。

SIMPLIFY-1 試験において、赤血球輸血割合の中央値はモメロチニブ群（0 単位／月、範囲：0.0～9.1）の方がルキソリチニブ群（0.4 単位／月、範囲：0.0～8.2）よりも低く、層別因子で調整した負の二項分布モデルに基づく赤血球輸血割合の比は 0.28（95% CI：0.19, 0.43、p<0.001）であった。

この結果を支持する SIMPLIFY-2 試験のデータは 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.2.2.に示す。

2.7.3.3.2.2.3.4. 24 週時の累積輸血リスク

24 週時の累積輸血リスクは、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では事前に設定しなかったため、事後の探索的解析を示す。24 週時の累積輸血リスクに関する解析手法を 2.7.3.1.2.2.4.に記載する。

MOMENTUM 試験

ZINB モデルから推定された二重盲検無作為化期の総輸血量の平均値は、モメロチニブ群 7.24 単位（95% CI：5.49, 8.98）、ダナゾール群 13.99 単位（95% CI：9.99, 17.99）であり、群間差は-6.75 単位（95% CI：-11.11, -2.39、p=0.0024）であった。比例ハザード再発イベントモデルから推定された 24 週時の累積輸血リスクの平均値は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低かった（モメロチニブ群 6.55、ダナゾール群 10.86）。ダナゾール群に対するモメロチニブ群の赤血球輸血量のハザード比は 0.556（95% CI：0.397, 0.778、p=0.0006）であった。

SIMPLIFY-1 試験

ZINB モデルから推定された二重盲検無作為化期の赤血球輸血量がゼロ単位であるオッズは、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群が 3.2 倍高かった。比例ハザード再発イベントモデルでは、ルキソリチニブ群に対するモメロチニブ群の赤血球輸血量のハザード比は約半分であった［ハザード比 0.522（95% CI：0.364, 0.747）］。このことから、二重盲検無作為化期の任意の時点での赤血球輸血量の平均累積数は、ルキソリチニブ群に対してモメロチニブ群で 2 倍であったことが示唆された。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験における赤血球輸血量の平均累積数を図 2.7.3.3.11 に示す。

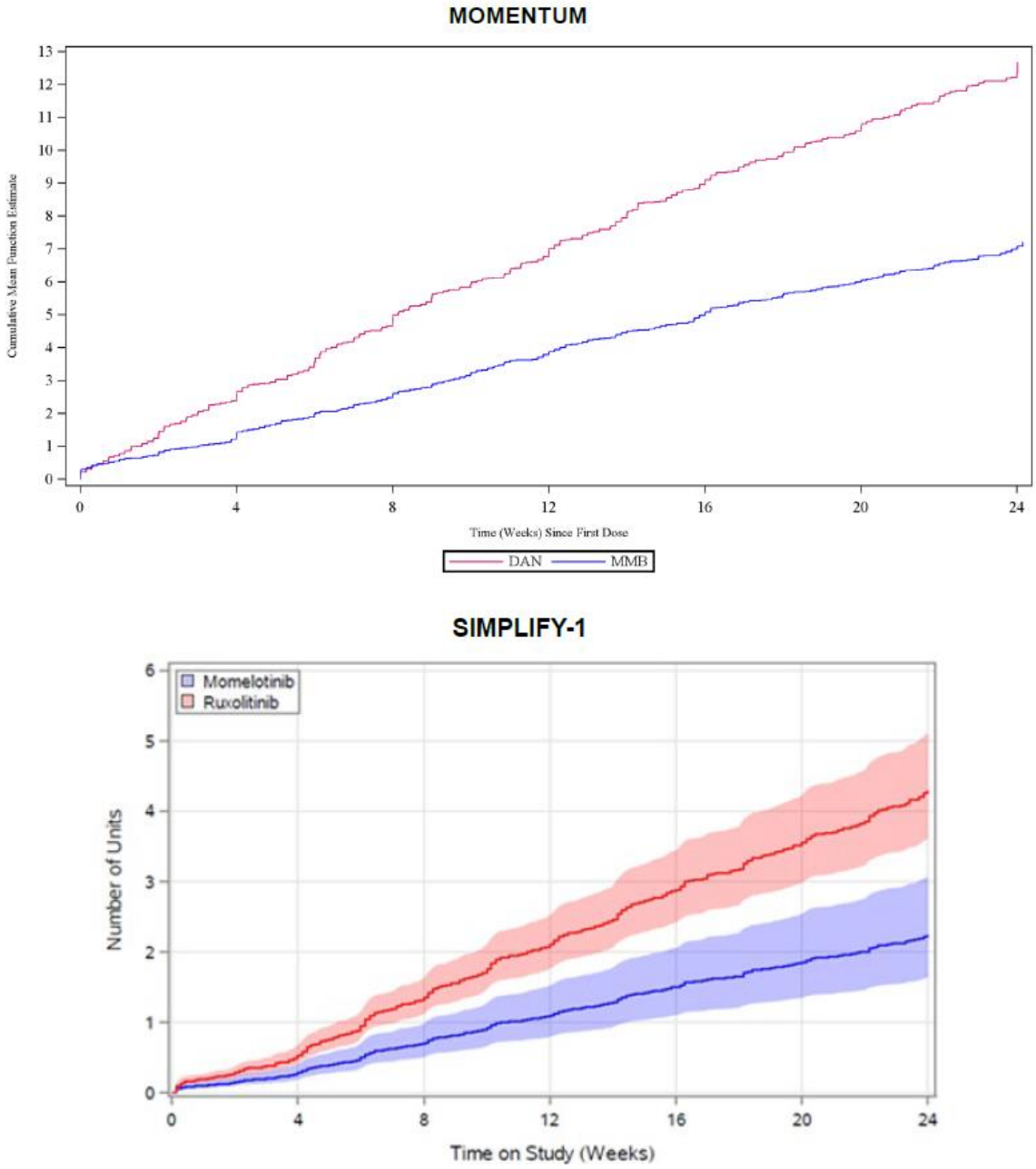


図 2.7.3.3.11 赤血球輸血量の平均累積数（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.2.7; CSR GS-US-352-0101, Figure 15.14.8.1
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RBC, red blood cell.

2.7.3.3.2.2.4. 24 週時の輸血依存割合

24 週時の輸血依存割合は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では階層的検定で 3 番目の副次評価項目として評価した。24 週時の輸血依存割合の解析手法を 2.7.3.1.2.2.3.に記載する。

MOMENTUM 試験

24 週時の輸血依存割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低かった［モメロチニブ群 15.4%（130 例中 20 例）、ダナゾール群 24.6%（65 例中 16 例）］。層別 CMH 検定による割合の群間差は-8.26%（95% CI：-20.18, 3.66、p=0.1602）であった。

この結果を支持する SIMPLIFY-2 試験のデータは、5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.2.4.に示す。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の輸血依存割合は、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で低かった［モメロチニブ群 30.2%（215 例中 65 例）、ルキソリチニブ群 40.1%（217 例中 87 例）］。層別 CMH 検定による割合の群間差は-10%（95% CI：-19, -2、p=0.019）であった。留意すべき点として、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群でより多くの被験者が早期中止し Day 162 より早期に最終評価を受けたことから（すなわち、24 週時は欠測であった）、これらの被験者は 24 週時に輸血依存に分類された（モメロチニブ群 14.9%、ルキソリチニブ群 5.5%）。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験における 24 週時の輸血依存割合を表 2.7.3.3.13 に要約する。

表 2.7.3.3.13 24 週時の輸血依存割合（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
TD Rate at Week 24	**MMB (N = 130)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 215)**	**RUX (N = 217)**
TD at week 24, n (%)	20 (15.4%)	16 (24.6%)	65 (30.2%)	87 (40.1%)
Exact 95% CI [1]	9.66, 22.76	14.77, 36.87	24.17, 36.85	33.52, 46.94
Proportion difference, % (95% CI)	-8.26 (-20.18, 3.66)		-10 (-19, -2)	
p-value	0.1602		0.019	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.2.4; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.5.1
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method. All p-values are nominal.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM and based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependence.

24 週時の輸血依存割合は、SIMPLIFY-1 試験と比較して MOMENTUM 試験で低かったが、その要因として、MOMENTUM 試験では 24 週時の輸血依存の厳格な基準［24 週時来院直前の 8 週間にヘモグロビン値が 9.5 g/dL 以下のため赤血球又は全血輸血量 4 単位以上を必要（臨床的に明らかな出血を除く）とした］を規定したことが考えられる。SIMPLIFY-1 試験では、このような基準を 24 週時の輸血依存状態に合致するための要件として規定していなかった。

2.7.3.3.2.2.5. ヘモグロビン値の改善

二重盲検無作為化期にヘモグロビン値の改善（ベースラインから 1 g/dL 以上、1.5 g/dL 以上又は 2.0 g/dL 以上の増加）が認められた被験者の割合は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価した。SIMPLIFY-1 試験では事前に設定しなかったため、事後の探索的解析を示す。ヘモグロビン値の改善の解析手法を 2.7.3.1.2.2.5.に記載する。

MOMENTUM 試験

24 週時までにベースラインからヘモグロビン値の増加が認められた被験者の割合は、24 週間の二重盲検無作為化期全体及び二重盲検無作為化期の後半 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かった（表 2.7.3.3.14）。24 週間の二重盲検無作為化期全体で、モメロチニブ群に最も優れた群間差がみられたカテゴリは、「ヘモグロビン値 1 g/dL 以上の増加」19.00%（95% CI：4.68, 33.32、p=0.0124）であり、次いで「ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の増加」15.68%（95% CI：2.47, 28.90、p=0.0282）であった。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時来院直前の 12 週間にベースラインからヘモグロビン値の増加が認められた被験者の割合は、ITT 集団及びベースライン時に輸血非依存であった被験者のサブグループのいずれにおいても、ヘモグロビン値の各カテゴリ（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かった（表 2.7.3.3.14）。

SIMPLIFY-2 試験（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.4.2.）を含む各試験において、JAK 阻害剤治療歴の有無又は JAK 阻害剤のウォッシュアウト期間の有無に関わらず、モメロチニブ投与でヘモグロビン値が急速に増加し、その後維持された。MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験におけるヘモグロビン値の平均値（±SE）の経時的推移を投与群別に図 2.7.3.3.12 に示す。

注目すべき点として、ITT 集団において二重盲検無作為化期の後半 12 週間にヘモグロビン値の改善を示したモメロチニブ群の被験者の割合は、両試験間で同程度であり、モメロチニブは JAK 阻害剤治療歴の有無に関わらずヘモグロビン値の増加を示した。

表 2.7.3.3.14 24 週時のヘモグロビン値の改善（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団及びベースライン時に輸血非依存であった被験者サブセット）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Hgb Response Rate	**MMB**	**DAN**	**MMB**	**RUX**
Entire 24-week RT period				
ITT population, N	130	65	na	na
Increase of ≥ 1 g/dL	69 (53.1%)	22 (33.8%)	na	na
Exact 95% CI [1]	44.13, 61.88	22.57, 46.65	na	na
Proportion difference, % (95% CI)	19.00 (4.68, 33.32)		na	
p-value	0.0124		na	
Increase of ≥ 1.5 g/dL	52 (40.0%)	15 (23.1%)	na	na
Exact 95% CI [1]	31.51, 48.95	13.53, 35.19	na	na
Proportion difference, % (95% CI)	15.68 (2.47, 28.90)		na	
p-value	0.0282		na	
Increase of ≥ 2 g/dL	38 (29.2%)	13 (20.0%)	na	na
Exact 95% CI [1]	21.59, 37.85	11.10, 31.77	na	na
Proportion difference, % (95% CI)	6.97 (-5.41, 19.35)		na	
p-value	0.2844		na	
Last 12 weeks of RT period				
ITT population, N	130	65	215	217
Missing	na	na	34 (15.8%)	14 (6.5%)
Increase of ≥ 0.5 g/dL	na	na	111 (51.6%)	45 (20.7%)
Increase of ≥ 1 g/dL	50 (38.5%)	17 (26.2%)	80 (37.2%)	36 (16.6%)
Increase of ≥ 1.5 g/dL	38 (29.2%)	12 (18.5%)	51 (23.7%)	25 (11.5%)
Increase of ≥ 2 g/dL	28 (21.5%)	8 (12.3%)	36 (16.7%)	13 (6.0%)
TI at baseline, n	na	na	147	152
Missing	na	na	20 (13.6%)	6 (3.9%)
Increase of ≥ 0.5 g/dL	na	na	74 (50.3%)	24 (15.8%)
Increase of ≥ 1 g/dL	na	na	49 (33.3%)	18 (11.8%)
Increase of ≥ 1.5 g/dL	na	na	29 (19.7%)	12 (7.9%)
Increase of ≥ 2 g/dL	na	na	18 (12.2%)	3 (2.0%)

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.4.1a, Table 14.2.4.1b, Table 14.2.4.1c; CSR GS-US-352-0101, Table 15.13.5.1
Hemoglobin values within 4 weeks post-transfusion were excluded.
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM.
DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

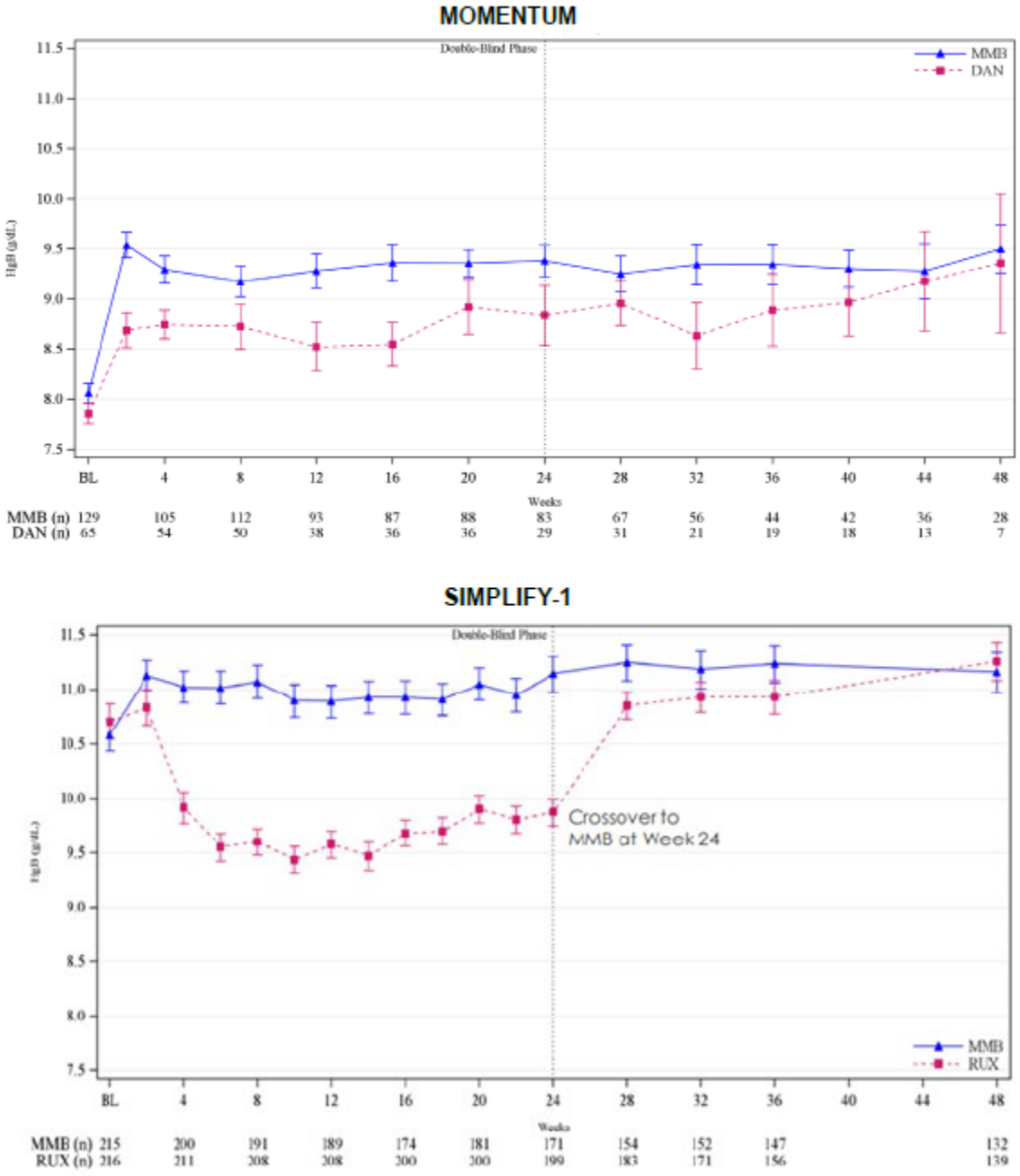


図 2.7.3.3.12 ヘモグロビン値の平均値（±標準誤差）の推移（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.3.4.6; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.14.1, Table 15.12.6.14.2
Ongoing subjects received MMB as open-label treatment after week 24.
BL, baseline; DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.2.3. 脾腫の縮小

本項では、ベースラインからの 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 を示す。24 週時の SRR の解析手法を 2.7.3.1.2.3.に記載する。

2.7.3.3.2.3.1. 24 週時の脾臓縮小割合（25%以上の脾臓容積の縮小）

24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）は、MOMENTUM 試験では 2 番目の主たる副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では設定しなかった。

MOMENTUM 試験

24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）は、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ことから、2 番目の主たる副次評価項目が達成された。24 週時の脾臓縮小が認められた被験者の割合は、モメロチニブ群 39.2%（130 例中 51 例）、ダナゾール群 6.2%（65 例中 4 例）であり、層別 CMH 検定による割合の群間差は 33.05%（95% CI：22.59, 43.51、p<0.0001）であった。

2.7.3.3.2.3.2. 24 週時の脾臓縮小割合（35%以上の脾臓容積の縮小）

24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）は、MOMENTUM 試験では 4 番目の主たる副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では主要評価項目として評価した。

MOMENTUM 試験

24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）は、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ことから、4 番目の主たる副次評価項目が達成された。24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）は、モメロチニブ群 22.3%（130 例中 29 例）、ダナゾール群 3.1%（65 例中 2 例）であった。層別 CMH 検定による割合の群間差は 18.18%（95% CI：9.77, 26.59、p=0.0011）であった（表 2.7.3.3.15）。被験者毎の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率を Waterfall プロットで示す（図 2.7.3.3.13）。

<u>SIMPLIFY-2 試験</u>（サポーティブ試験）

主要評価項目である 24 週時の SRR は、モメロチニブ群 6.7%（104 例中 7 例）及び BAT 群 5.8%（52 例中 3 例）、層別 CMH 検定による割合の群間差は 1%（95% CI：-9, 10、p=0.90）であり、BAT に対するモメロチニブの優越性が示されず、主要評価項目は達成されなかった（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.1.）。24 週時の SRR については、スクリーニング時に MF 治療を受けている被験者に対してウォッシュアウト期間を設けなかった等の特定の試験デザインの特徴の影響が考えられた。多くの被験者が無作為化時点までルキソリチニブの投与を受けられるというデザインを踏まえると、モメロチニブ投与により 24 週時の脾臓容積がベースラインから更に 35%以上縮小する可能性は低いと考えられた。しかしながら、モメロチニブ群では 24 週時に一定の脾臓容積の縮小が認められた。その後に実施した MOMENTUM 試験において JAK 阻害剤による前治療のウォッシュアウトを必須としたところ、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で脾臓容積の有意な縮小が認められたことから、上記の考察（ウォッシュアウト期間を設定しなかったことが脾臓縮小の評価に影響を与えた）が支持された。

SIMPLIFY-1 試験

主要評価項目である 24 週時の SRR は、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。24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）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 検定による非劣性の割合の群間差は 9%（95% CI：2, 16、p=0.014）であった（表 2.7.3.3.15）。両側 95% CI の下限が 0 を上回ったため、24 週時の SRR 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。被験者毎の脾臓容積のベースラインからの変化率を Waterfall プロットで示す（図 2.7.3.3.14）。

ベースライン時に貧血（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満）又は血小板数低値（150×10^9 /L 以下）を有する被験者における 24 週時の SRR の結果を表 2.7.3.3.25 に示す。24 週時の SRR は、「ヘモグロビン値 12 g/dL 未満」及び「ヘモグロビン値 10 g/dL 未満」の被験者では投与群間で同程度であったが、「血小板数 150×10^9 /L 以下」の被験者では治療群間の差はモメロチニブ群が優れていた。

重要な予後因子であるベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数による 24 週時の SRR のサブグループ解析について、2.7.3.3.3.2.で考察する。

以上より、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の SRR についてモメロチニブ群で同様の結果が認められ、試験対象集団は異なるものの、早期の第 I 相～第 II 相臨床試験と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3.15 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
SRR at Week 24	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Responder, n (%)	29 (22.3%)	2 (3.1%)	57 (26.5%)	64 (29.5%)
Exact 95% CI [1]	15.48, 30.44	0.37, 10.68	20.74, 32.94	23.51, 36.04
Superiority proportion difference, % (95% CI)	18.18 (9.77, 26.59)		-3 (-12, 5)	
p-value	0.0011		0.45	
Noninferiority proportion difference, % (95% CI)	na		9 (2, 16)	
p-value	na		0.014	

Source: MOMENTUM (corrected) Table 14.2.3.3; CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.1.1
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method.
[1] Exact binomial CI.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate.

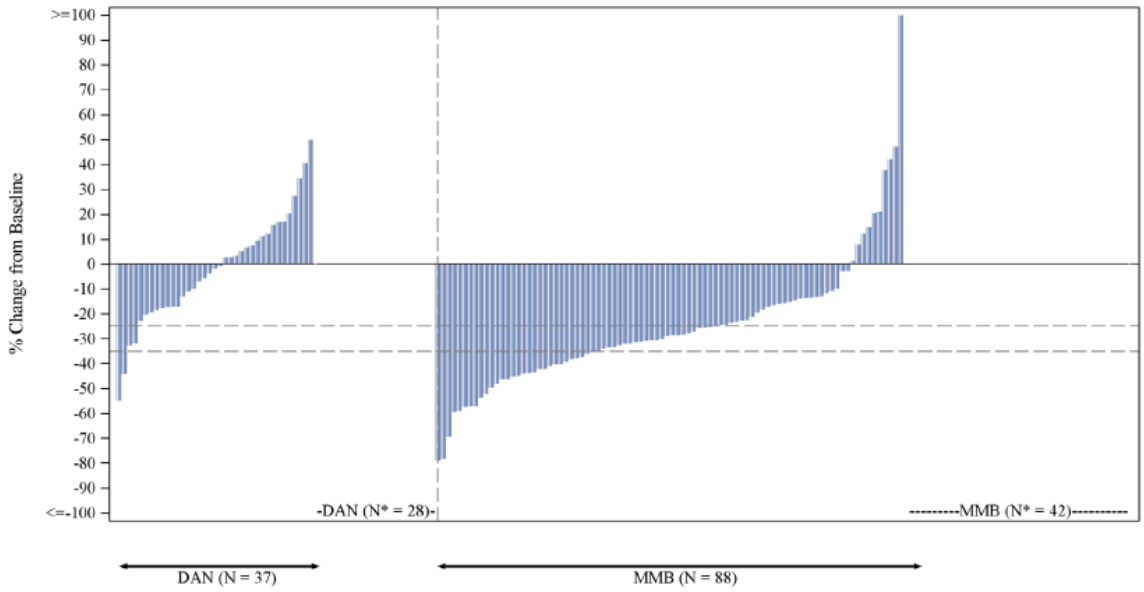


図 2.7.3.3.13 被験者別の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率（MOMENTUM 試験）（ITT 集団）

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.2.8.3
The number of subjects without week 24 data is represented as blank space for each treatment group. The horizontal dashed lines represent thresholds of 25% (first key secondary endpoint) and 35% (third key secondary endpoint) reduction from baseline in spleen volume.
N, number of subjects with percent change in spleen volume at week 24 available.
N*, number of subjects without a week 24 spleen assessment.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib.

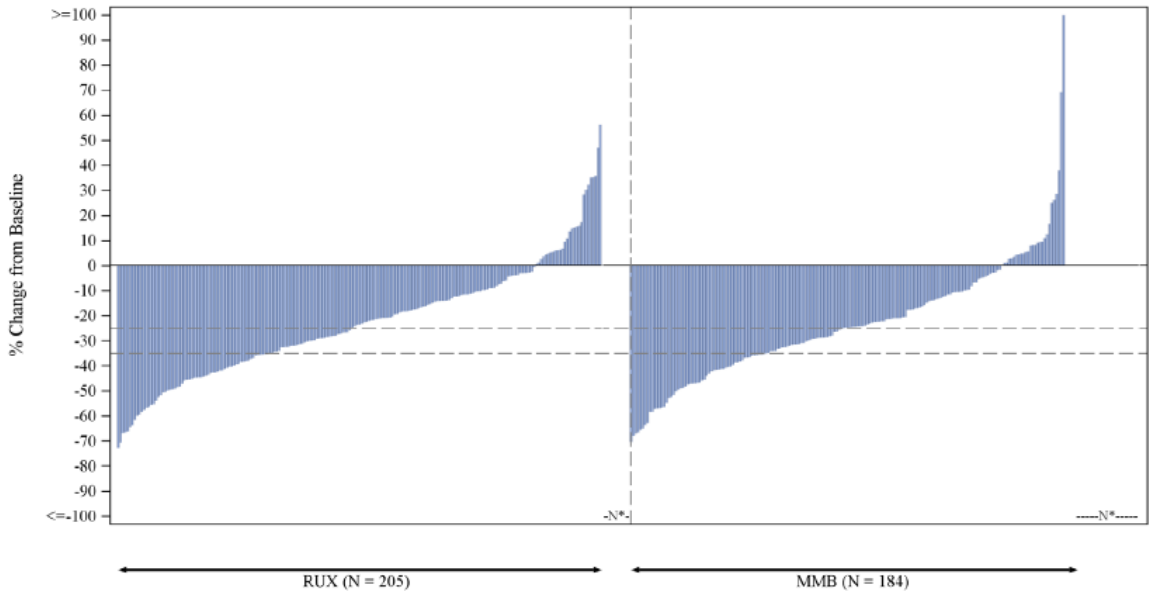


図 2.7.3.3.14 被験者別の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率（SIMPLIFY-1 試験）（ITT 集団）

Source: SIMPLIFY-1 Figure 2.7.3.2.3
N, number of subjects with percent change in spleen volume at week 24 available.
N*, number of subjects without a week 24 spleen assessment: 12 in the RUX group and 31 in the MMB group.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.2.4. 全生存期間

OS は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では探索的評価項目として評価した。OS の解析手法を 2.7.3.1.2.4.に記載する。

第 III 相試験の OS の解析には、24 週時以降に対照群からモメロチニブ投与に移行した被験者を含めたため、非盲検拡大治療期の結果を二重盲検無作為化期の投与群間で直接比較することは困難である。第 III 相試験でモメロチニブに忍容性を示し、疾患進行が認められなかった被験者は、現在実施中の XAP 試験でもモメロチニブの継続投与を可能とした。SIMPLIFY-1 試験の OS の結果には、2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点の XAP 試験の追跡調査データが含まれる。各試験の追跡調査期間の中央値は以下のとおりであった。

- MOMENTUM 試験：
  データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点
  モメロチニブ群 275.00 日（0.75 年）、ダナゾール群（DAN to MMB 集団を含む）295.00 日（0.81 年）
  試験終了時（データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）
  モメロチニブ群 393.00 日（1.1 年）、ダナゾール群（DAN to MMB 集団を含む）377.00 日（1.03 年）
- SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 3.43 年、ルキソリチニブ群（RUX to MMB 集団を含む）3.47 年

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

データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点で、全試験期間中に 41 例の死亡が認められ、その内訳（無作為化された群別）は、モメロチニブ群 25 例（19.2%）及びダナゾール群 16 例（24.6%）であった（表 2.7.3.3.16 及び図 2.7.3.3.15）。ハザード比は 0.734（95% CI：0.382, 1.409）、ログランク検定で p=0.3510 と推定され、モメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められた。いずれの群でも、Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値は到達しなかった。

24 週時の無イベント率の推定値は、モメロチニブ群 88.12%（95% CI：81.06, 92.67）及びダナゾール群 79.86%（95% CI：67.85, 87.78）であった。注目すべき点として、24 週時までの OS の探索的解析では、死亡 28 例（モメロチニブ群 15 例、ダナゾール群 13 例）が認められ、ハザード比は 0.506（95% CI：0.238, 1.076）、ログランク検定で p=0.0719 と推定され、モメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められた。

競合リスクモデルを用いた 24 週時までの COVID-19 との関連有無別の死亡の累積発現率の探索的解析では、COVID-19 に関連のない死亡は 21 例［モメロチニブ群 9 例（6.9%）及びダナゾール群 12 例（18.5%）］、COVID-19 に関連する死亡は 7 例［モメロチニブ群 6 例（4.6%）及びダナゾール群 1 例（1.5%）］認められた。COVID-19 に関連のない死亡の推定ハザード比（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）であり、モメロチニブ群でより高い効果を示した。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。COVID-19 関連死について、モメロチニブ群の 6 例は二重盲検無作為化期に認められ、

ダナゾール群の 1 例は治験薬最終投与から 30 日超経過していたが試験開始から 24 週以内に認められた。

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

試験終了時点（データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）で、全試験期間中に 58 例（モメロチニブ群 38 例、ダナゾール群 20 例）の死亡が認められた。推定した OS のハザード比は 0.890（95% CI：0.504, 1.572、ログランク検定の p=0.6879）であった（図 2.7.3.3.16）。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 日であり、ダナゾール群では OS の中央値に到達しなかった。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）

追跡調査期間の中央値は、モメロチニブ群 3.07 年及び BAT 群（BAT to MMB 集団を含む）3.22 年であり、Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値は、モメロチニブ群 2.86 年及び BAT 群（BAT to MMB 集団を含む）3.13 年であった。ハザード比は 1.00（95% CI：0.60, 1.65）、ログランク検定で p=0.9908 と推定された。投与群別の Kaplan-Meier 曲線を含む OS の結果を 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.6.に示す。

SIMPLIFY-1 試験

死亡（無作為化された群別）は、モメロチニブ群 67 例（31.3%）及びルキソリチニブ群 73 例（33.8%）で認められた（表 2.7.3.3.16 及び図 2.7.3.3.17）。いずれの群でも Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値には到達しなかった。ハザード比は 1.03（95% CI：0.74, 1.44）、ログランク検定で p=0.8646 と推定され、全生存率は群間で同様であった。モメロチニブ群及びルキソリチニブ群に無作為化された被験者の 1 年、2 年並びに 3 年無イベント率の推定値は以下のとおりであった。

- 1 年無イベント率：モメロチニブ群 92.7%（95% CI：88.2, 95.5）、ルキソリチニブ群 92.0%（95% CI：87.4, 94.9）
- 2 年無イベント率：モメロチニブ群 81.6%（95% CI：75.4, 86.4）、ルキソリチニブ群 80.6%（95% CI：74.5, 85.4）
- 3 年無イベント率：モメロチニブ群 71.1%（95% CI：63.9, 77.1）、ルキソリチニブ群 71.7%（95% CI：64.8, 77.5）

24 週時の中間解析で、死亡は 33 例（モメロチニブ群 14 例及びルキソリチニブ群 19 例）認められ、OS のハザード比は 0.80（95% CI：0.40, 1.59）、ログランク検定で p=0.52 と推定され、モメロチニブでより高い効果を示す傾向が認められた。

OS においてルキソリチニブに対してモメロチニブが優れている傾向は、JAK 阻害剤治療歴がない、中間又は高リスク MF の第 I～II 相試験に参加した Mayo Clinic の被験者 129 例［モメロチニブ群 79 例（CCL09101 試験）及びルキソリチニブ群 50 例（INCB18424-251 試験）］を対象とした最近の長期生存に関するレトロスペクティブな解析によって支持されている [Tefferi, 2022]。レトロスペクティブで試験間の比較である点に留意する必要があるものの、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、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%であり、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で優位であった（p<0.001）（図 2.7.3.3.18）。

以上の結果から、モメロチニブ投与は MF 被験者の生存期間と関連していることが示唆された。MOMENTUM 試験の結果は、COVID-19 罹患例及び死亡例について群間で不均衡がみられたにも関わらず、ダナゾールと比較してモメロチニブの OS に対する潜在的ベネフィットを支持している。MOMENTUM 試験では OS の追跡調査を継続中であるが、非盲検下ですべての被験者がモメロチニブを投与されるクロスオーバー試験デザインであることを考慮すると、長期追跡調査後の OS は群間で更に類似し、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の結果と同様になると予想される。SIMPLIFY-1 試験の OS は、二重盲検無作為化期の群に基づくモメロチニブ群及びルキソリチニブ群の両群間で類似しており、二重盲検無作為化期にモメロチニブ又はルキソリチニブのいずれに割り付けられた場合でも、JAK 阻害剤治療歴のない MF 被験者の生存率は同様であることが示唆された。また、SIMPLIFY-2 試験でも、二重盲検無作為化期の群に基づくモメロチニブ群及び BAT 群の両群間で OS は類似しており、JAK 阻害剤治療歴を有する被験者では両群ともに過去に報告された期間よりも長期間の生存がみられた。更に、最近のレトロスペクティブな研究 [Tefferi, 2022] も、モメロチニブ投与による長期生存の可能性を支持している。

表 2.7.3.3.16 全生存期間（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

	MOMENTUM (ITT Population)		SIMPLIFY-1 (Safety Population)	
Overall Survival	**MMB (N = 130)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 214)**	**RUX (N = 216)**
Median follow-up [1]	275.00 days (0.75 y)	295.00 days (0.81 y)	3.43 y	3.47 y
Event (death), n (%)	25 (19.2%)	16 (24.6%)	67 (31.3%)	73 (33.8%)
Censored, n (%)	105 (80.8%)	49 (75.4%)	147 (68.7%)	143 (66.2%)
Kaplan-Meier estimate overall				
Median (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (390.00 days [1.1 y], NC)	NR (4.73 y, NR)	NR (4.94 y, NR)
Min, max	41, 476+ days (0.11, 1.3 y)	26, 523+ days (0.07, 1.4 y)	0.06, 7.53 y	0.03, 7.35 y
Hazard ratio (95% CI) [2]	0.734 (0.382, 1.409)		1.03 (0.74, 1.44)	
p-value [3]	0.3510		0.8646	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.1.2, Table 14.2.6.1; CSR GS-US-352-0101, Table 15.8.1.3; Table 2.7.3.2.2
Death during the randomized treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose of study drug through the day of the last dose in the randomized treatment period + 30 days, or the first day of open-label treatment – 1 day, whichever was first.
Death during the open-label treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose in the open-label treatment period through the last dose in the open-label treatment period + 30 days. Death during follow-up was defined as occurring after 30 days from the last dose in the randomized treatment or open-label treatment period, whichever was last.
+ indicates a censored observation for MOMENTUM.

Ongoing subjects received MMB after approximately week 24. The number of subjects who continued or crossed over to MMB after randomized treatment was 92 MMB (70.8%) and 40 DAN (61.5%) in MOMENTUM and 171 MMB (79.9%) and 197 RUX (91.2%) in SIMPLIFY-1.
Data cut-off date in MOMENTUM: 3-Dec-2021
[1] By reverse Kaplan-Meier method for MOMENTUM. Based on the safety population for SIMPLIFY-1.
[2] From a stratified Cox proportional hazards model.
[3] From a stratified log-rank test.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; na, not applicable; NC, not computable; NR, not reached; RUX, ruxolitinib; y, years.

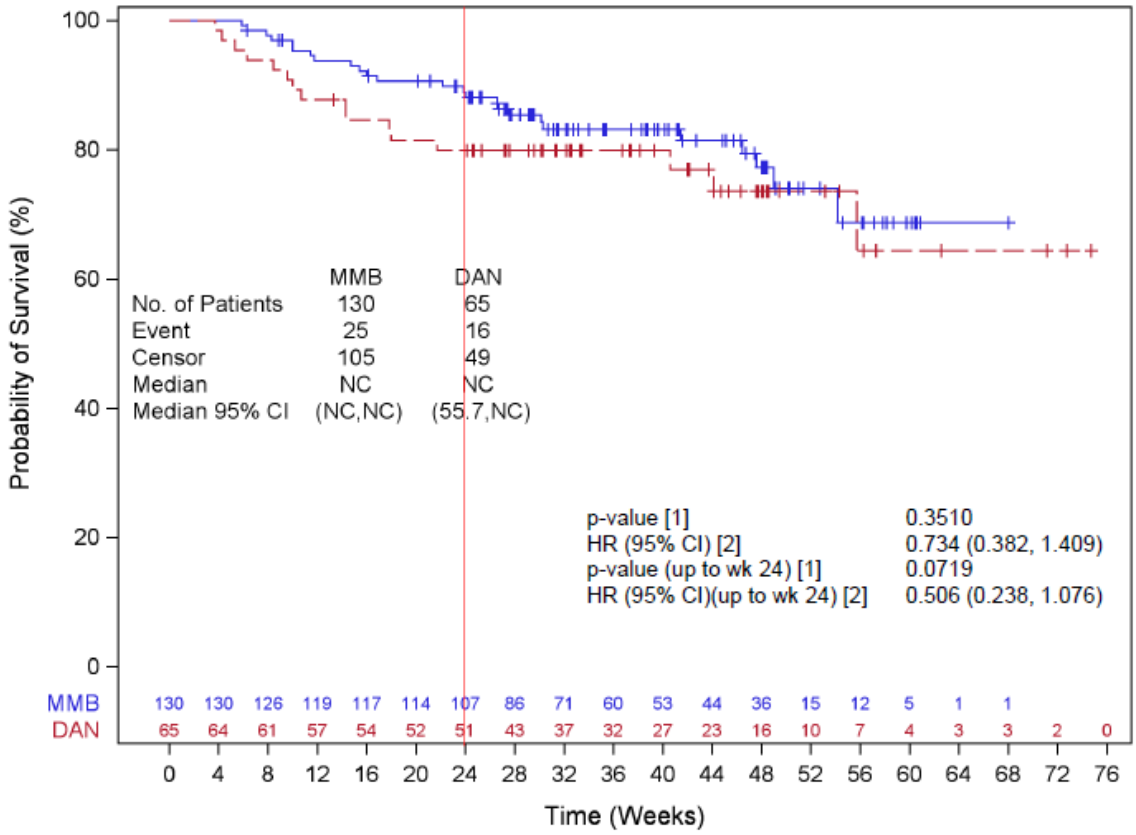


図 2.7.3.3.15 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線［MOMENTUM 試験、データカットオフ（2021 年 12 月 3 日）時点、ITT 集団］

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.

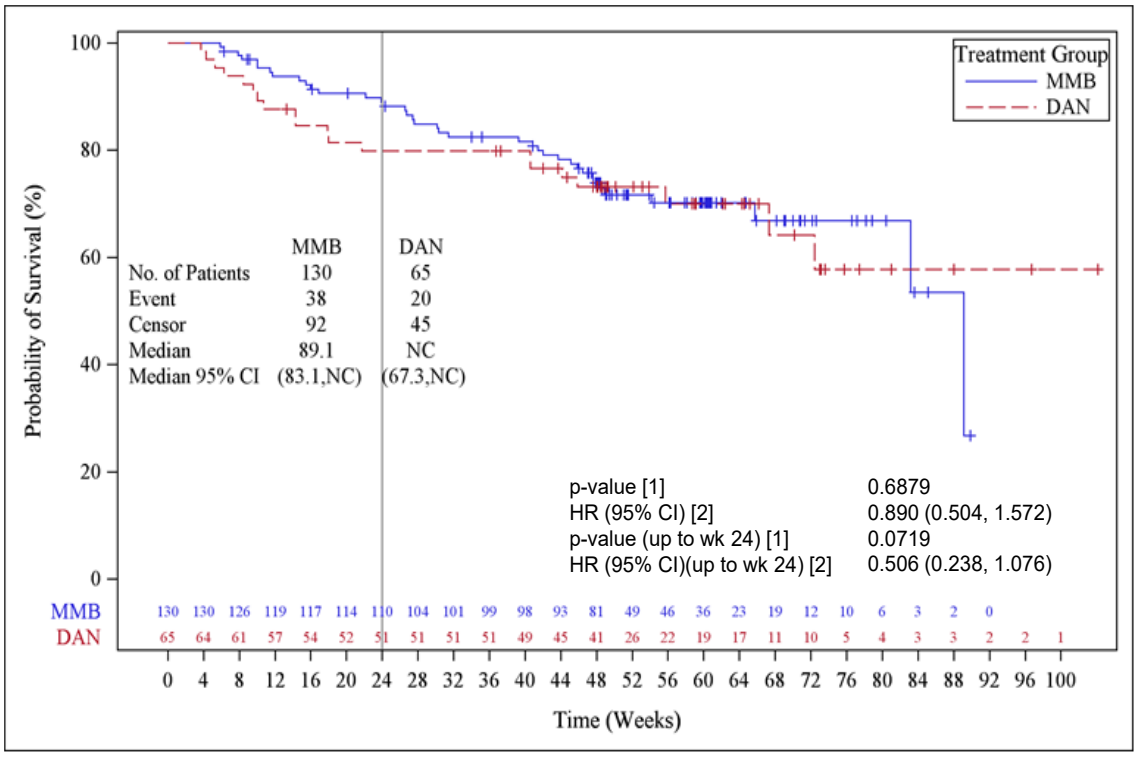


図 2.7.3.3.16 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線［MOMENTUM 試験、試験終了時（データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）、ITT 集団］

Source: CSR SRA-MMB-301-Final, Figure 14.2.6.1, Table 14.2.6.1
Results are presented by randomized treatment group over the entire treatment period.
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 vs DAN) was from a stratified Cox proportional hazards model with a single factor of treatment group and baseline MFSAF total symptom score (< 22 vs ≥ 22), baseline palpable spleen length below the left costal margin (< 12 vs ≥ 12 cm), and baseline red blood cell or whole blood units transfused in the 8 week period before randomization (0, 1 4, ≥ 5 units) as strata.
DAN, danazol; HR, hazard ratio; ITT, intent to treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; NC, not computable; wk, week.

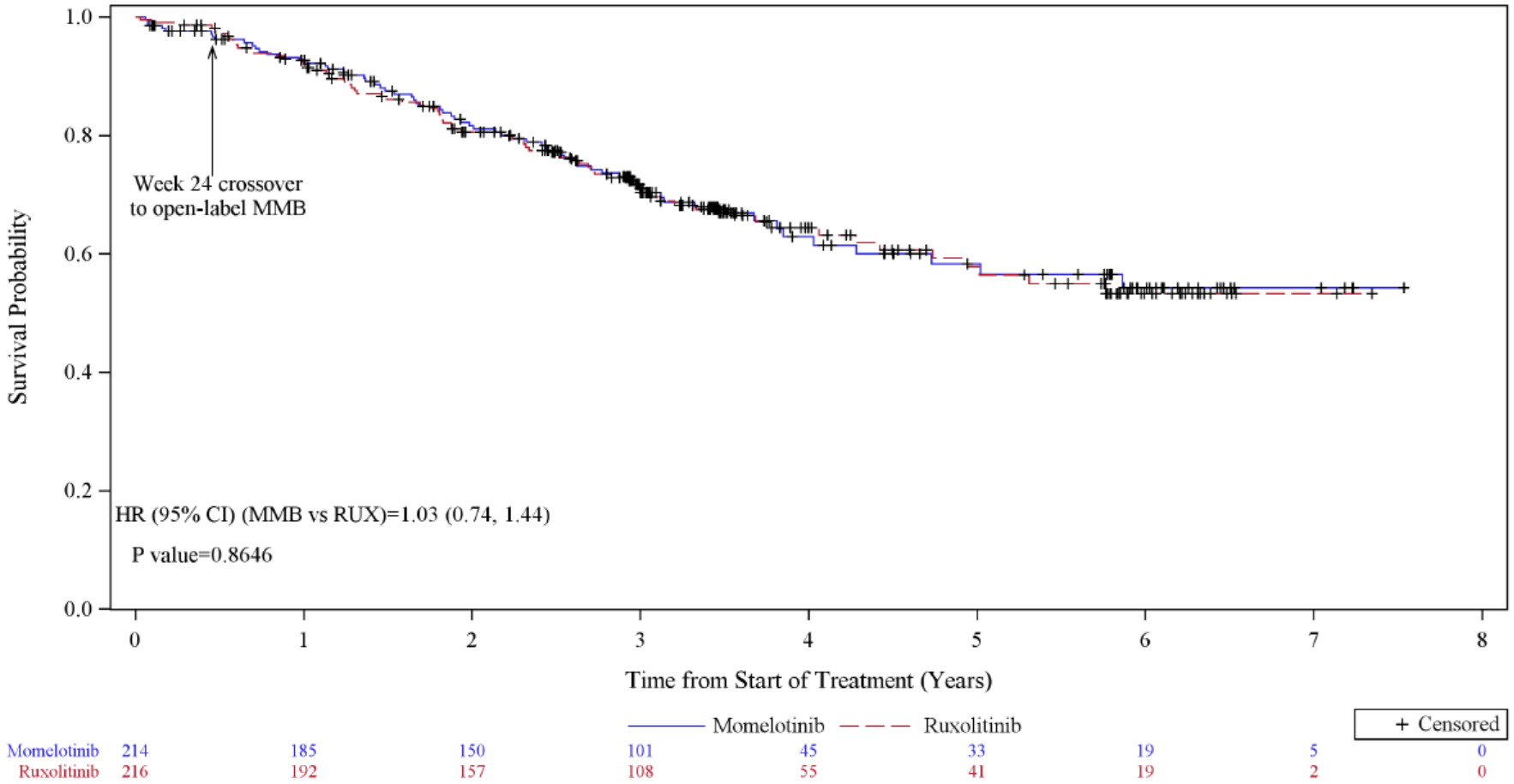


図 2.7.3.3.17 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団）

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.

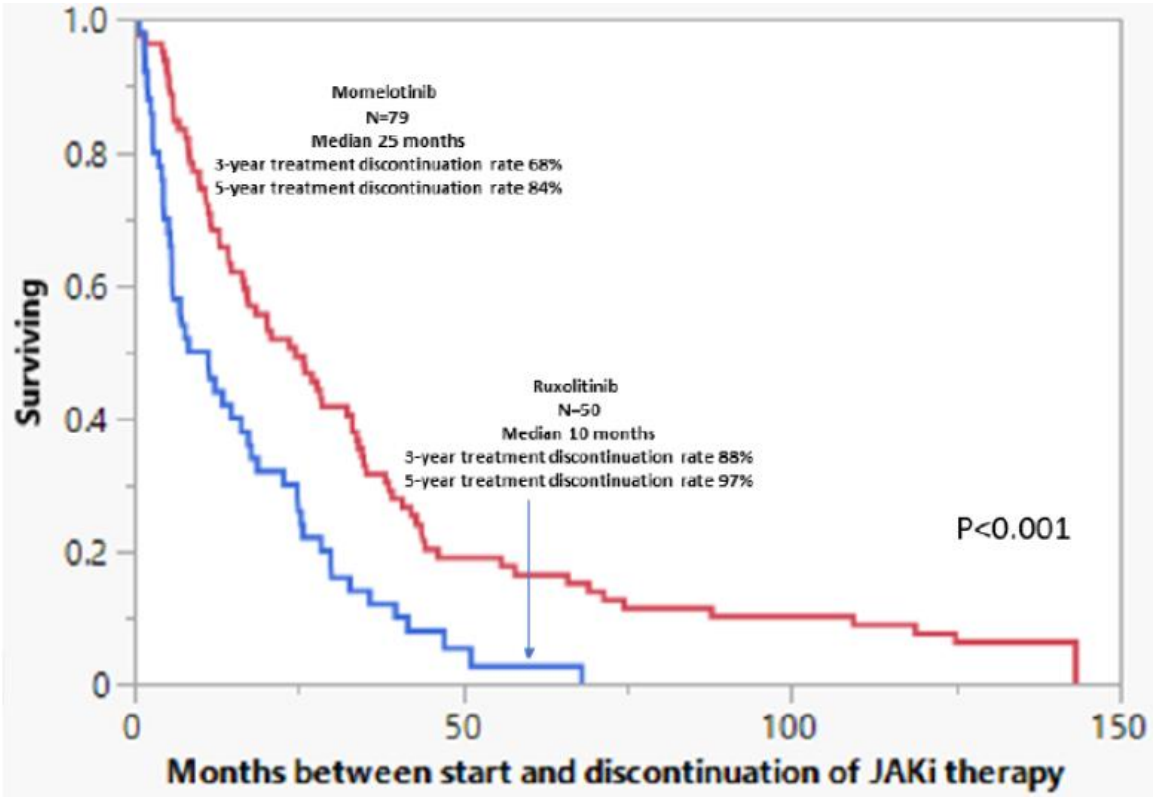


図 2.7.3.3.18 中間又は高リスクの MF 患者に対するモメロチニブ又はルキソリチニブ投与期間中の生存期間のレトロスペクティブ解析

Source: Tefferi, 2022
Long-term survival data were from 129 JAKi-naïve patients at the Mayo Clinic with intermediate- or high-risk MF who participated in phase 1-2 clinical studies of MMB (79 subjects; study CCL09101) or RUX (50 subjects; study INCB18424-251) at that site.
JAKi, Janus kinase inhibitor; MF, myelofibrosis; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.2.4.1. 有効性評価項目別の全生存期間

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の長期追跡調査後の事後探索的解析として、モメロチニブを投与された被験者を対象に主要な有効性評価項目（24 週時の輸血非依存、24 週時の TSS 改善、24 週時の脾臓容積の縮小）と OS との関連性を評価し、最近の公表文献 [Mesa, 2022] で報告した。なお、MOMENTUM 試験では OS の追跡調査を継続中であるため、これらの解析は実施していない。

本項では、Mesa らの文献中の SIMPLIFY-1 試験に関する結果を示す。OS は 24 週時（すなわち、ルキソリチニブ投与からモメロチニブ非盲検投与への移行後）から算出し、24 週時点で生存が確認された被験者のみを解析対象とした。生存期間は比較に用いたログランク検定を適用した Kaplan-Meier 法により推定し、ハザード比は Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて算出した。

モメロチニブ群の 24 週時の輸血非依存は OS の改善と関連していた。24 週時以降の追跡調査期間中央値 3.43 年（41.16 ヵ月）で、3 年生存率は 24 週時の輸血非依存レスポンダーで 77.2%、ノンレスポンダーで 51.6%であった。24 週時の輸血非依存レスポンダー及びノンレスポンダーのハザード比は 0.323（p<0.0001）であった（図 2.7.3.3.19）。

モメロチニブ群のレスポンダー及びノンレスポンダーのハザード比は、24 週時の TSS 改善で 0.684（p=0.2040）、24 週時の脾臓容積の縮小で 0.796（p=0.4281）であり、TSS の改善又は脾臓容積の縮小と比較して、輸血非依存は OS の改善に対する最も強い決定因子であることが示唆された。

SIMPLIFY-2 試験における有効性評価項目別の OS の結果を 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.6.1.に要約する。モメロチニブ群の 24 週時の輸血非依存は、OS の改善傾向と関連していた。

以上の結果は、モメロチニブの長期投与と OS 及び輸血非依存との関連性を示唆するものであり、これは SIMPLIFY-1 試験の JAK 阻害剤治療歴のない被験者でより明らかなものであった。貧血及び輸血の必要性は、MF の予後不良因子として確立されており、モメロチニブが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ベネフィットをもたらすことは、MF 患者の生存と関連することが支持される。

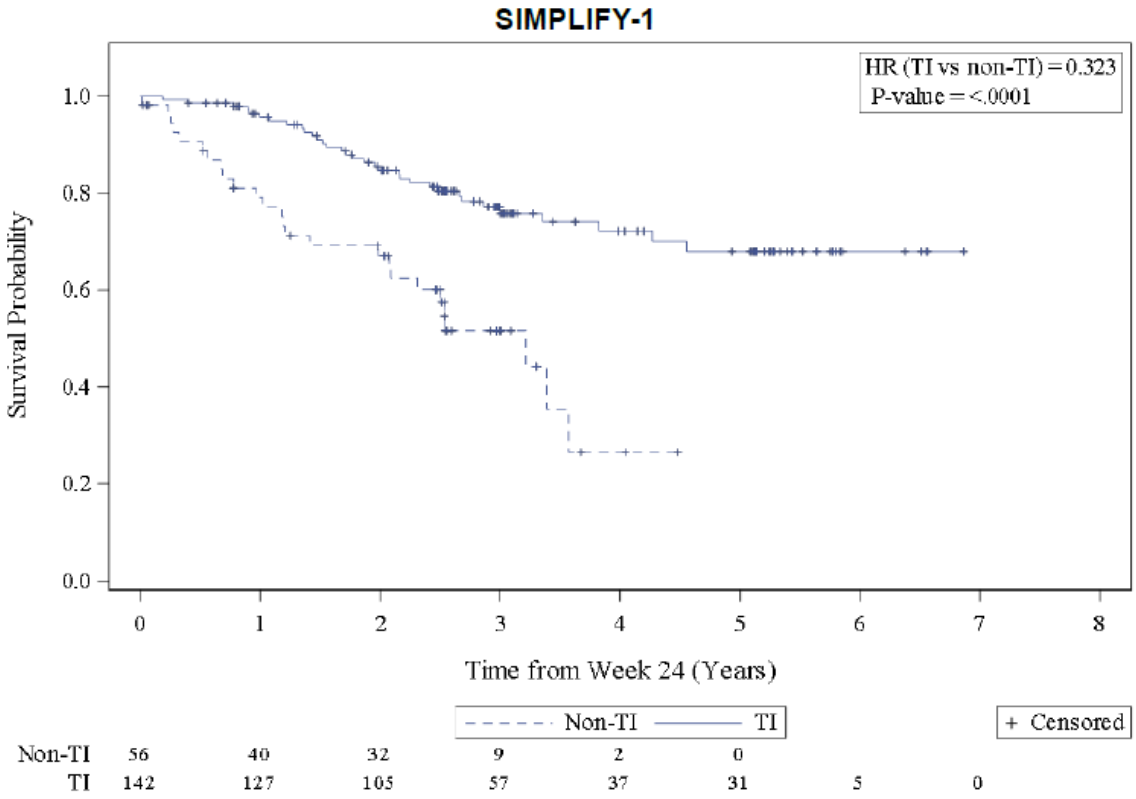


図 2.7.3.3.19 24 週時の輸血依存状況別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
（SIMPLIFY-1 試験モメロチニブ群、安全性解析対象集団）

Source: Adapted from Mesa, 2022
Analyses included only subjects who were alive at week 24.
HR, hazard ratio; MMB, momelotinib; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.2.5. 無白血病生存期間

LFS は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では探索的評価項目として評価した。LFS の解析手法を 2.7.3.1.2.4.に記載する。第 III 相試験の LFS の解析には、24 週時以降の非盲検拡大治療期に対照群からモメロチニブに移行した被験者を含めた。

MOMENTUM 試験

全体では、二重盲検無作為化期及び非盲検拡大治療期を含む全治験期間中に 45 例にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化がモメロチニブ群 3 例（2.3%）及びダナゾール群 4 例（6.2%）、死亡がモメロチニブ群 24 例（18.5%）及びダナゾール群 14 例（21.5%）であった。3 例（モメロチニブ群 1 例及びダナゾール群 2 例）の被験者は、白血病への転化後に死亡した。これらの被験者は、LFS の解析では白血病転化、OS の解析では死亡のイベントとして扱った。ダナゾール群に対するモメロチニブ群の推定ハザード比は 0.650（95% CI：0.351, 1.206）であり、モメロチニブ群でより高い効果を示す傾向が認められた（p=0.1696、ログランク検定）。いずれの投与群も Kaplan-Meier 法により推定した LFS の中央値は到達しなかった。24 週時の無白血病生存率は、モメロチニブ群 87.35%（95% CI：80.17, 92.05）、ダナゾール群 76.76%（95% CI：64.43, 85.28）と推定された。

SIMPLIFY-1 試験

モメロチニブ群では 67 例（31.2%）にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化が 12 例（5.6%）、死亡が 55 例（25.6%）であった。ルキソリチニブ群では 68 例（31.3%）にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化が 9 例（4.1%）、死亡が 59 例（27.2%）であった。最終解析において、Kaplan-Meier 法により推定した LFS の中央値は、モメロチニブ群では到達せず、ルキソリチニブ群では 53.06 ヵ月であった。ハザード比は 1.07（95% CI：0.76, 1.50、p=0.70）であった。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の LFS の結果を表 2.7.3.3.17 に要約する。

表 2.7.3.3.17 無白血病生存期間（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）

Leukemia-Free Survival	MOMENTUM (ITT Population)		SIMPLIFY-1 (ITT Population)	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Continued/crossed over to MMB after randomized treatment, n	92	40	171	197
Median follow-up [1]	281.00 days (9.2 mo)	275.00 days (9.0 mo)	35.4 mo	35.2 mo
95% CI	238.00, 316.00	228.00, 324.00	na	na
Event, n (%)	27 (20.8%)	18 (27.7%)	67 (31.2%)	68 (31.3%)
Leukemic transformation	3 (2.3%)	4 (6.2%)	12 (5.6%)	9 (4.1%)
Death	24 (18.5%)	14 (21.5%)	55 (25.6%)	59 (27.2%)
Censored, n (%)	103 (79.2%)	47 (72.3%)	148 (68.8%)	149 (68.7%)
Kaplan-Meier estimate				
Median (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NR (44.09, NR)	53.06 mo (48.72, NR)
Min, max	41, 476+ days (1.3, 15.6 mo)	26, 509+ days (0.9, 16.7 mo)	0.03, 59.30 mo	0.36, 56.34 mo
Hazard ratio (95% CI) [2]	0.650 (0.351, 1.206)		1.07 (0.76, 1.50)	
p-value [3]	0.1696		0.70	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.1.2, Table 14.2.7.1; CSR GS-US-352-0101, Table 15.8.1.3, Table 15.12.6.10.2, Table 15.12.6.19
Leukemia-free survival (months) = (date of leukemic transformation, death, or censoring – date of randomization + 1) / 30.4375.
+ indicates a censored observation for MOMENTUM.
[1] By reverse Kaplan-Meier method for MOMENTUM. Based on the safety population for SIMPLIFY-1.
[2] From a stratified Cox proportional hazards model.
[3] From a stratified log-rank test.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; mo, months; na, not applicable; NC, not computable; NR, not reached; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.2.6. 患者報告アウトカムに基づく疲労及び身体機能

疲労及び身体機能の PRO 評価項目は、MOMENTUM 試験では副次評価項目として評価し、SIMPLIFY-1 試験では設定しなかった。MOMENTUM 試験の疲労及び身体機能の解析手法を 2.7.3.1.2.5.に記載する。

MOMENTUM 試験の PRO に基づく疲労の改善は、各評価時点での疾患関連疲労（MFSAF v4.0 の疲労項目による評価）及びがん関連疲労（EORTC QLQ-C30 の疲労ドメインによる評価）の平均スコアのベースラインからの減少により示された。結果は、24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量と同様であり、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群でより大きかった。24 週時の疾患関連疲労（11 段階評価）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-1.53、ダナゾール群-0.82 であり、LS 平均値の差は-0.71（95% CI：-1.42, 0.00、p=0.0513）であった（表 2.7.3.3.18）。24 週時のがん関連疲労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-14.34、ダナゾール群-3.52 であり、LS 平均値の差は-10.82（95% CI：-19.15, -2.48、p=0.0113）であった。

MFSAF の疲労及び EORTC QLQ-C30 の疲労のレスポンダーの割合について、対応する MCT により探索的解析を実施した。MCT は、MFSAF の疲労が 3 以上、EORTC QLQ-C30 の疲労が 9 超の改善と定義した。レスポンダーの割合は、MFSAF の疲労（モメロチニブ群

18.5%、ダナゾール群 9.2%）及び EORTC QLQ-C30 の疲労（モメロチニブ群 41.5%、ダナゾール群 21.5%）の改善に基づき、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高かった。

身体機能（PROMIS により評価され、尺度スコアが高いほど身体機能が良好であることを示す）のベースラインからの変化量の LS 平均値は、すべての治験来院を通して、モメロチニブ群-0.43～1.86 及びダナゾール群-2.91～0.24 の範囲であった。24 週時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 1.19、ダナゾール群-0.11 であり、LS 平均値の差は 1.31（95% CI：-1.49, 4.11、p=0.3570）であった（表 2.7.3.3.18）。

表 2.7.3.3.18 患者報告アウトカムに基づく疾患関連疲労、がん関連疲労及び身体機能の 24 週時のベースラインからの変化量（MOMENTUM 試験、ITT 集団）

Change From Baseline at Week 24	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)
Disease-Related Fatigue by MFSAF		
Baseline MFSAF fatigue item score, mean (SD)	6.20 (2.14)	5.77 (2.08)
Change from baseline at week 24		
Least squares mean (SE) [1]	-1.53 (0.20)	-0.82 (0.31)
Least squares mean difference (SE) [1]	-0.71 (0.36)	
95% CI [1]	-1.42, 0.00	
p-value [2]	0.0513	
Cancer-related fatigue by EORTC QLQ-C30		
Baseline EORTC QLQ-C30 fatigue item score, mean (SD)	63.82 (24.07)	55.38 (24.81)
Change from baseline at week 24		
Least squares mean (SE) [1]	-14.34 (2.35)	-3.52 (3.65)
Least squares mean difference (SE) [1]	-10.82 (4.21)	
95% CI [1]	-19.15, -2.48	
p-value [2]	0.0113	
Subject-reported physical function by PROMIS		
Baseline PROMIS physical function score, mean (SD)	32.49 (9.55)	34.38 (10.45)
Change from baseline at week 24		
Least squares mean (SE) [1]	1.19 (0.77)	-0.11 (1.21)
Least squares mean difference (SE) [1]	1.31 (1.42)	
95% CI [1]	-1.49, 4.11	
p-value [2]	0.3570	

Source: CSR SRA-MMB-301, Table 14.2.1.7a, Table 14.2.10.1, Table 14.2.11.1a

[1] Based on MMRM adjusted for baseline MFSAF TSS (< 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).

[2] p-value for the least squares mean difference between the 2 groups from the MMRM.

DAN, danazol; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RBC, red blood cell; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.2.7. 24 週時の総症状スコア、輸血非依存及び脾臓縮小割合に関する有効性プロファイル

MF の重要な臨床的ベネフィットである症状の改善、輸血非依存割合の改善及び脾腫の縮小について、事前に規定した評価項目である 24 週時の TSS、輸血非依存割合又は SRR のうち、1 つ以上の評価項目で改善がみられた被験者の割合を MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験で評価した（表 2.7.3.3.19）。

MOMENTUM 試験

24 週時の有効性評価項目で 1 つ以上の評価項目で改善がみられた被験者の割合は、モメロチニブ群及びダナゾール群で同程度であった（モメロチニブ群 24.6%、ダナゾール群 23.1%）。3 つの評価項目のうち 2 つの評価項目で改善がみられた被験者の割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で約 5 倍高かった。3 つの評価項目すべてで改善がみられた被験者は、モメロチニブ群 4 例（3.1%）、ダナゾール群 0 例であった。

SIMPLIFY-1 試験

多くの被験者（モメロチニブ群 72.1%、ルキソリチニブ群 77.0%）で、24 週時の有効性評価項目で 1 つ以上の評価項目で改善がみられた。3 つの評価項目すべてで改善がみられた被験者の割合は、モメロチニブ群 10.2%、ルキソリチニブ群 8.3%であった。

表 2.7.3.3.19 24 週時の 3 つの有効性評価項目（TSS、輸血非依存割合又は SRR）のいずれか 1 項目以上で改善がみられた被験者の割合（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Endpoint Response	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Any 1	24.6%	23.1%	72.1%	77.0%
Any 2	21.5%	4.6%	38.6%	34.5%
Any 3	3.1%	0	10.2%	8.3%

Source: MOMENTUM (corrected) Table 2.2200; CSR GS-US-352-0101, Figure 15.12.6.2
SRR at week 24 was based on ≥ 35% reduction from baseline in spleen volume.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

主な人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）及びその他の事前に規定した背景因子又は関連因子が有効性（24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR）に及ぼす影響を MOMENTUM 試験（JAK 阻害剤治療歴を有する MF 患者）及び SIMPLIFY-1 試験（JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者）で評価した。

- 年齢、性別、人種別のサブグループ解析を 2.7.3.3.3.1.に示す。
  - 各サブグループは適切な被験者数を有しており、ITT 集団全体と同様の結果が得られた。
- 重要な予後因子（ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数）によるサブグループ解析を 2.7.3.3.3.2.に示す。
  - ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満の被験者を含め、各サブグループは十分な被験者数を有しており、モメロチニブの治療効果について試験間で一貫した結果が得られた。
  - ベースラインの輸血非依存割合が高いほど、24 週時の輸血非依存割合が高かった。
  - SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の輸血非依存割合では、ベースラインのヘモグロビン値 12 g/dL 未満及び 10 g/dL 未満のカテゴリでモメロチニブ群が優れていたことから、軽度、中等度又はより重度の貧血を有する JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者に対するモメロチニブ投与は、ルキソリチニブと異なるベネフィットを得られることが示唆された。
  - SIMPLIFY-1 試験のすべての主要な有効性評価項目を考慮すると、貧血を有する被験者に対する結果はモメロチニブが概ね優れていた。この結果の解釈は、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かったこと、貧血のない被験者（ヘモグロビン値 12 g/dL 以上）と比較して貧血を有する被験者ではモメロチニブの治療効果がルキソリチニブに対して向上したこと、及び 24 週時の SRR は貧血の有無に関わらず投与群間で類似しており ITT 集団全体の結果と同様であったことに基づく。
  - SIMPLIFY-1 試験において、ベースラインの血小板数低値の被験者でルキソリチニブの有効性が減弱した一方で、モメロチニブの有効性は維持されたことから、血小板数低値の MF 患者に対するモメロチニブ投与は、ルキソリチニブと異なるベネフィットが得られることが示唆された。
- 第 III 相試験における 24 週時の TSS 改善割合、輸血非依存割合又は SRR に対するその他の背景因子又は関連因子（例：MF 病型、JAKV617F 変異、予後リスク分類、JAK 阻害剤の 1 日総投与量、ベースラインの脾臓容積、ベースラインの TSS）の影響について、十分な被験者数を有する各サブグループで ITT 集団全体と概ね同様の結果が得られた。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）の有効性サブグループ解析の結果は、5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary Section 3.4.9.に要約する。年齢、性別、人種、ベースラ

インの輸血依存状況、ベースラインのヘモグロビン値及びベースラインの血小板数別の有効性に関するサブグループ解析でのモメロチニブの治療効果は、ITT 集団全体の結果と同様であった。

第 III 相試験の有効性サブグループ解析の完全な結果は、各試験の CSR に記載した。

2.7.3.3.3.1. 年齢、性別、人種別の有効性サブグループ解析

年齢、性別、人種別の 24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR のサブグループ解析は、十分な被験者数を有する各サブグループで ITT 集団全体の結果と同様であった。

MOMENTUM 試験

年齢、性別、人種別のサブグループ解析について、24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR はモメロチニブ群が優れており、ITT 全体集団の結果と同様であった。

SIMPLIFY-1 試験

年齢、性別、人種別のサブグループ解析について、24 週時の TSS 改善割合（被験者数が不十分のサブグループを除く）はルキソリチニブ群が、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群が優れ、24 週時の SRR は投与群間で類似していた。これらの結果は ITT 全体集団の結果と同様であった。

年齢、性別、人種別の有効性のサブグループ解析を表 2.7.3.3.20 に示す。

表 2.7.3.3.20 年齢、性別、人種別の 24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR のサブグループ解析（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Subgroup	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
TSS response rate at week 24				
Overall evaluable TSS responders	32/130 (24.6%)	6/65 (9.2%)	60/211 (28.4%)	89/211 (42.2%)
Age at baseline				
< 65 years	5/29 (17.2%)	0/11	34/90 (37.8%)	41/94 (43.6%)
≥ 65 years	27/101 (26.7%)	6/54 (11.1%)	26/121 (21.5%)	48/117 (41.0%)
Sex at birth				
Male	19/79 (24.1%)	5/44 (11.4%)	33/123 (26.8%)	42/117 (35.9%)
Female	13/51 (25.5%)	1/21 (4.8%)	27/88 (30.7%)	47/94 (50.0%)
Race				
White	24/107 (22.4%)	5/50 (10.0%)	48/175 (27.4%)	79/173 (45.7%)
All other races	8/21 (38.1%)	1/13 (7.7%)	6/21 (28.6%)	4/23 (17.4%)
TI rate at week 24				
Overall TI responders	39 (30.0%)	13 (20.0%)	143 (66.5%)	107 (49.3%)
Age at baseline				
< 65 years	14/29 (48.3%)	2/11 (18.2%)	68/90 (75.6%)	60/95 (63.2%)
≥ 65 years	25/101 (24.8%)	11/54 (20.4%)	75/125 (60.0%)	47/122 (38.5%)
Sex at birth				
Male	21/79 (26.6%)	7/44 (15.9%)	78/124 (62.9%)	58/120 (48.3%)
Female	18/51 (35.3%)	6/21 (28.6%)	65/91 (71.4%)	49/97 (50.5%)
Race				
White	31/107 (29.0%)	11/50 (22.0%)	118/179 (65.9%)	89/178 (50.0%)
All other races	8/21 (38.1%)	1/13 (7.7%)	15/21 (71.4%)	12/23 (52.2%)
SRR at week 24 [1]				
Overall splenic responders	29 (22.3%)	2 (3.1%)	57 (26.5%)	64 (29.5%)
Age at baseline				
< 65 years	5/29 (17.2%)	0/11	21/90 (23.3%)	28/95 (29.5%)
≥ 65 years	24/101 (23.8%)	2/54 (3.7%)	36/125 (28.8%)	36/122 (29.5%)
Sex at birth				
Male	12/79 (15.2%)	0/44	28/124 (22.6%)	27/120 (22.5%)
Female	17/51 (33.3%)	2/21 (9.5%)	29/91 (31.9%)	37/97 (38.1%)
Race				
White	23/107 (21.5%)	2/50 (4.0%)	44/179 (24.6%)	51/178 (28.7%)
All other races	6/21 (28.6%)	0/13	9/21 (42.9%)	9/23 (39.1%)

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
[1] Defined as spleen volume reduction from baseline ≥ 35% at week 24.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.3.2. ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数別の有効性サブグループ解析

輸血依存、貧血及び血小板数低値は、MF の重要な予後不良因子である。以降のサブセクションで、ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値、血小板数のカテゴリ別の有効性評価項目（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）に関するサブグループ解析を示す。

2.7.3.3.3.2.1. ベースラインの輸血依存状況

ITT 集団で、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群の輸血非依存割合は、ベースラインから 24 週時まで増加又は維持された。すなわち、MOMENTUM 試験ではベースライン 13.1%（130 例中 17 例）及び 24 週時 30.0%（130 例中 39 例）であり、SIMPLIFY-1 試験ではベースライン 68.4%（215 例中 147 例）及び 24 週時 66.5%（215 例中 143 例）であった。一方、MOMENTUM 試験のダナゾール群では 4.6%増加、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群では 20.7%減少した。24 週時の輸血非依存割合の投与群内比較では、ベースライン時に輸血非依存ではない又は輸血依存のサブグループと比較して、ベースライン時に輸血非依存であったサブグループで高かった。

ベースラインの輸血依存状況による有効性のサブグループ解析は、十分な被験者数を有しており、ITT 集団全体の結果と同様であった（表 2.7.3.3.23、表 2.7.3.3.24 及び表 2.7.3.3.25）。

MOMENTUM 試験

十分な被験者数を有するベースラインの輸血依存状況のサブグループ解析において、24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR は、モメロチニブ群が優れており、ITT 集団全体の結果と同様であった。

SIMPLIFY-1 試験

十分な被験者数を有するベースラインの輸血依存状況のサブグループ解析において、24 週時の TSS 改善割合はルキソリチニブ群が、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群が優れ、24 週時の SRR は投与群間で類似しており、これらの結果は ITT 集団全体の結果と同様であった。

2.7.3.3.3.2.2. ベースラインのヘモグロビン値

ベースラインのヘモグロビン値による有効性サブグループ解析は、十分な被験者数を有し、ITT 集団全体の結果と概ね同様であった（表 2.7.3.3.23、表 2.7.3.3.24 及び表 2.7.3.3.25）。

MOMENTUM 試験

組入れ時にすべての被験者で貧血（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）を有することを必須としたため、主なベースラインのヘモグロビン値カテゴリを「8 g/dL 未満」及び「8 g/dL 以

上」で検討した。24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR は、ベースラインのヘモグロビン値カテゴリに関わらずモメロチニブ群が優れており、ITT 集団全体の結果と同様であった。

SIMPLIFY-1 試験

24 週時の TSS 改善割合は、ベースラインのヘモグロビン値カテゴリに関わらずルキソリチニブ群が優れていた。ルキソリチニブ投与の効果は、ベースライン時に貧血でない被験者（ヘモグロビン値 12 g/dL 以上）で最も大きく、ベースライン時に貧血を有する被験者（ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満）で低下した。24 週時の輸血非依存割合は、ベースラインのヘモグロビン値カテゴリのうち、ヘモグロビン値 12 g/dL 以上を除くすべてのカテゴリでモメロチニブ群が優れていた。24 週時の SRR は、ベースラインのヘモグロビン値カテゴリに関わらず投与群間で類似しており、ITT 集団全体の結果と同様であった。24 週時の TSS 及び輸血非依存割合については、ベースライン時に貧血を有さない被験者（ヘモグロビン値 12 g/dL 以上）で、ルキソリチニブ投与の効果が最も大きかった。

試験間

ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満のサブグループにおける、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の 24 週時の各評価項目の結果は以下のとおりであり、モメロチニブの治療効果は試験間で一貫していた。

- TSS 改善割合：MOMENTUM 試験 24.6%（130 例中 32 例）、SIMPLIFY-1 試験 25.0%（84 例中 21 例）
- 輸血非依存割合：MOMENTUM 試験 30.0%（130 例中 39 例）、SIMPLIFY-1 試験 46.5%（86 例中 40 例）
- SRR：MOMENTUM 試験 22.3%（130 例中 29 例）、SIMPLIFY-1 試験 31.4%（86 例中 27 例）

SIMPLIFY-1 試験と比較して、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群はベースラインの輸血非依存割合が低く［MOMENTUM 試験 13.1%（130 例中 17 例）、SIMPLIFY-1 試験 68.4%（215 例中 147 例）］、ベースラインのヘモグロビン平均値も低かった（MOMENTUM 試験 8.06 g/dL、SIMPLIFY-1 試験 10.6 g/dL）。

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の輸血非依存割合は、ITT 集団［モメロチニブ群 66.5%（215 例中 143 例）、ルキソリチニブ群 49.3%（217 例中 107 例）］と比較して、ベースラインのヘモグロビン値 12 g/dL 以上のサブグループ［モメロチニブ群 78.6%（56 例中 44 例）、ルキソリチニブ群 86.8%（53 例中 46 例）］で高かった。ベースラインのヘモグロビン値 12 g/dL 未満のサブグループでは、24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群では ITT 集団と一貫しており、ルキソリチニブ群では低かった［モメロチニブ群 62.3%（159 例中 99 例）、ルキソリチニブ群 37.2%（164 例中 61 例）］。ベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 未満のサブグループでは、24 週時の輸血非依存割合はモメロチニブ群 46.5%（86 例中 40 例）及びルキソリチニブ群 27.4%（95 例中 26 例）であった。以上より、貧血を有し

JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者において、モメロチニブはルキソリチニブと異なるベネフィットを有することが示唆された。

2.7.3.3.3.2.3. ベースラインの血小板数

MOMENTUM 試験

ベースラインの血小板数による有効性のサブグループ解析について、十分な被験者数を有するサブグループでは、ITT 集団全体と同様の結果を示した（表 2.7.3.3.23、表 2.7.3.3.24 及び表 2.7.3.3.25）。24 週時の TSS 改善割合、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR は、ベースラインの血小板数が 50×10^9 /L 未満を含むベースラインの血小板数サブグループ解析では概してモメロチニブ群が優れていた（ベースラインの血小板数が 50×10^9 /L 未満のサブグループは被験者数が少なく、24 週時の輸血非依存割合は両群で同程度であった）。

SIMPLIFY-1 試験

ベースラインの血小板数別の 24 週時の輸血非依存割合のサブグループ解析は、ITT 集団全体の結果と同様であり、治療効果はモメロチニブ群が優れていた。

ベースラインの血小板数別の 24 週時の TSS 改善割合及び 24 週時の SRR のサブグループでは、モメロチニブ群のすべてのサブグループで効果が維持されたが、ルキソリチニブ群ではベースラインの血小板数による影響が認められた（表 2.7.3.3.23、表 2.7.3.3.24 及び表 2.7.3.3.25）。特に、ベースラインの血小板数カテゴリ「300×10^9 /L 超」、「150×10^9 /L 超、300×10^9 /L 以下」、「50×10^9 /L 以上、150×10^9 /L 以下」の順に血小板数が減少するのに伴い、ルキソリチニブ群の 24 週時の TSS 改善割合は 48.2%（85 例中 41 例）、42.0%（69 例中 29 例）、33.3%（57 例中 19 例）と低下した（表 2.7.3.3.21）。したがって、24 週時の TSS 改善割合の群間差は、ベースラインの血小板数 300×10^9 /L 超の被験者ではルキソリチニブ群が優れており、ITT 全体集団の結果と同様であったが、ベースラインの血小板数がより低値のサブグループでは差がより小さかった。

表 2.7.3.3.21 ベースライン血小板数別の 24 週時の TSS 改善割合に対する治療効果の群間差（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Baseline Platelet Count	MMB	RUX
$> 300 \times 10^9$/L	23.1% (95% CI: 14.29, 34.00)	48.2% (95% CI: 37.26, 59.34)
> 150 and $\leq 300 \times 10^9$/L	33.0% (95% CI: 23.30, 43.79)	42.0% (95% CI: 30.24, 54.52)
≥ 50 and $\leq 150 \times 10^9$/L	28.9% (95% CI: 16.37, 44.31)	33.3% (95% CI: 21.40, 47.06)

Source: CSR GS-US-352-0101, Section 14.2.1
Baseline platelet count $\geq 50 \times 10^9$ /L was required at study entry.
Exact 95% Cis were based on the Clopper-Pearson method without stratification.
ITT, intent to treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

ベースラインの血小板数が「200×10^9 /L 超」、「100×10^9 /L 以上、200×10^9 /L 以下」及び「100×10^9 /L 未満」のサブグループでは、同程度の TSS 改善割合が認められ、「100×10^9 /L 未満」のサブグループでモメロチニブ群が優れていた（表 2.7.3.3.23）。

24 週時の SRR の治療効果について、ベースラインの血小板数が「300×10^9 /L 超」のサブグループではルキソリチニブ群が優れており、ベースラインの血小板数が「150×10^9 /L 超、300×10^9 /L 以下」のサブグループでは両群で同程度であり、ITT 全体集団の結果と同様であった。ベースラインの血小板数が「50×10^9 /L 以上、150×10^9 /L 以下」のサブグループではモメロチニブ群が優れていた（表 2.7.3.3.22）。

表 2.7.3.3.22 ベースライン血小板数別の 24 週時の SRR に対する治療効果の群間差（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

Baseline Platelet Count	MMB	RUX
> 300 × 10^9/L	19.0% (95% CI: 11.03, 29.38)	43.8% (95% CI: 33.32, 54.75)
> 150 and ≤ 300 × 10^9/L	34.8% (95% CI: 25.04, 45.67)	32.4% (95% CI: 21.76, 44.55)
≥ 50 and ≤ 150 × 10^9/L	23.4% (95% CI: 12.30, 38.03)	3.5% (95% CI: 0.43, 12.11)

Source: CSR GS-US-352-0101, Section 14.2.1
Baseline platelet count ≥ 50 × 10^9 /L was required at study entry.
Exact 95% Cis were based on the Clopper-Pearson method without stratification.
ITT, intent to treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate.

SIMPLIFY-1 試験の結果から、血小板数低値又は血小板減少症（すなわち、血小板数 150×10^9 /L 未満）を有し JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者に対し、モメロチニブはルキソリチニブと異なるベネフィットを有することが示唆された。また、MOMENTUM 試験の結果から、血小板数低値を含む、メディカルニーズの高い患者集団である JAK 阻害剤治療歴を有する MF 患者に対し、モメロチニブの一貫した治療効果が示唆された。

表 2.7.3.3.23 ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数別の 24 週時の TSS 改善割合のサブグループ解析
（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 解析対象集団）

TSS Response Rate at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Subgroup	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Overall evaluable TSS responders	32/130 (24.6%)	6/65 (9.2%)	60/211 (28.4%)	89/211 (42.2%)
BL transfusion status				
TI	7/17 (41.2%)	1/10 (10.0%)	45/146 (30.8%)	66/148 (44.6%)
Non-TI	25/113 (22.1%)	5/55 (9.1%)	15/65 (23.1%)	23/63 (36.5%)
TD	15/63 (23.8%)	3/34 (8.8%)	12/51 (23.5%)	20/50 (40.0%)
BL Hgb category				
< 8 g/dL	10/62 (16.1%)	2/32 (6.3%)	5/27 (18.5%)	7/20 (35.0%)
≥ 8 g/dL	22/67 (32.8%)	4/33 (12.1%)	55/184 (29.9%)	81/190 (42.6%)
< 10 g/dL	32/130 (24.6%) [1]	6/65 (9.2%) [1]	21/84 (25.0%)	34/94 (36.2%)
≥ 10 and < 12 g/dL	na	na	25/71 (35.2%)	29/64 (45.3%)
< 12 g/dL	na	na	46/155 (29.7%)	63/158 (39.9%)
≥ 12 g/dL	na	na	14/56 (25.0%)	26/53 (49.1%)
BL platelet count ($\times 10^9$/L)				
< 50	4/18 (22.2%)	1/13 (7.7%)	na	na
≥ 50 and ≤ 150	20/63 (31.7%)	4/30 (13.3%)	13/45 (28.9%)	19/57 (33.3%)
> 150 and ≤ 300	4/33 (12.1%)	1/15 (6.7%)	29/88 (33.0%)	29/69 (42.0%)
> 300	4/14 (28.6%)	0/6	18/78 (23.1%)	41/85 (48.2%)
≤ 150	24/81 (29.6%)	5/43 (11.6%)	13/45 (28.9%)	19/57 (33.3%)
> 150	8/47 (17.0%)	1/21 (4.8%)	47/166 (28.3%)	70/154 (45.5%)
< 100	na	na	6/17 (35.3%)	5/23 (21.7%)
≥ 100 and ≤ 200	na	na	20/64 (31.3%)	25/61 (41.0%)
≤ 200	27/97 (27.8%)	6/53 (11.3%)	26/81 (32.1%)	30/84 (35.7%)
> 200	5/31 (16.1%)	0/11	34/130 (26.2%)	59/127 (46.5%)

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
[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.
BL, baseline; DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence; TSS, total symptom score.

表 2.7.3.3.24 ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数別の 24 週時の輸血非依存割合のサブグループ解析（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

TI Rate at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Subgroup	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Overall TI responders	39 (30.0%)	13 (20.0%)	143 (66.5%)	107 (49.3%)
BL transfusion status				
TI	10/17 (58.8%)	5/10 (50.0%)	119/147 (81.0%)	94/152 (61.8%)
Non-TI	29/113 (25.7%)	8/55 (14.5%)	24/68 (35.3%)	13/65 (20.0%)
TD	9/63 (14.3%)	3/34 (8.8%)	16/53 (30.2%)	9/52 (17.3%)
BL Hgb category				
< 8 g/dL	12/62 (19.4%)	4/32 (12.5%)	8/28 (28.6%)	3/21 (14.3%)
≥ 8 g/dL	26/67 (38.8%)	9/33 (27.3%)	135/187 (72.2%)	103/195 (52.8%)
< 10 g/dL	39/130 (30.0%) [1]	13/65 (20.0%) [1]	40/86 (46.5%)	26/95 (27.4%)
≥ 10 and < 12 g/dL	na	na	59/73 (80.8%)	35/69 (50.7%)
< 12 g/dL	na	na	99/159 (62.3%)	61/164 (37.2%)
≥ 12 g/dL	na	na	44/56 (78.6%)	46/53 (86.8%)
BL platelet count ($\times 10^9$/L)				
< 50 × 10^9/L	3/18 (16.7%)	2/13 (15.4%)	na	na
≥ 50 and ≤ 150	23/63 (36.5%)	6/30 (20.0%)	29/47 (61.7%)	24/57 (42.1%)
> 150 and ≤ 300	6/33 (18.2%)	4/15 (26.7%)	64/89 (71.9%)	38/71 (53.5%)
> 300	6/14 (42.9%)	1/6 (16.7%)	50/79 (63.3%)	45/89 (50.6%)
≤ 150	26/81 (32.1%)	8/43 (18.6%)	29/47 (61.7%)	24/57 (42.1%)
> 150	12/47 (25.5%)	5/21 (23.8%)	114/168 (67.9%)	83/160 (51.9%)
< 100	na	na	11/18 (61.1%)	9/23 (39.1%)
≥ 100 and ≤ 200	na	na	43/66 (65.2%)	28/63 (44.4%)
≤ 200	29/97 (29.9%)	11/53 (20.8%)	54/84 (64.3%)	37/86 (43.0%)
> 200	9/31 (29.0%)	2/11 (18.2%)	89/131 (67.9%)	70/131 (53.4%)

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

[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.

BL, baseline; DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence.

表 2.7.3.3.25 ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値及び血小板数別の 24 週時の SRR のサブグループ解析（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）

SRR at Week 24	MOMENTUM		SIMPLIFY-1	
Subgroup	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Overall splenic responders	29 (22.3%)	2 (3.1%)	57 (26.5%)	64 (29.5%)
BL transfusion status				
TI	5/17 (29.4%)	1/10 (10.0%)	41/147 (27.9%)	46/152 (30.3%)
Non-TI	24/113 (21.2%)	1/55 (1.8%)	16/68 (23.5%)	18/65 (27.7%)
TD	10/63 (15.9%)	0/34	12/53 (22.6%)	15/52 (28.8%)
BL Hgb category				
< 8 g/dL	14/62 (22.6%)	1/32 (3.1%)	6/28 (21.4%)	7/21 (33.3%)
≥ 8 g/dL	15/67 (22.4%)	1/33 (3.0%)	51/187 (27.3%)	57/195 (29.2%)
< 10 g/dL	29/130 (22.3%) [1]	2/65 (3.1%) [1]	27/86 (31.4%)	31/95 (32.6%)
≥ 10 and < 12 g/dL	na	na	19/73 (26.0%)	17/69 (24.6%)
< 12 g/dL	na	na	46/159 (28.9%)	48/164 (29.3%)
≥ 12 g/dL	na	na	11/56 (19.6%)	16/53 (30.2%)
BL platelet count ($\times 10^9$/L)				
< 50	4/18 (22.2%)	0/13	na	na
≥ 50 and ≤ 150	14/63 (22.2%)	2/30 (6.7%)	11/47 (23.4%)	2/57 (3.5%)
> 150 and ≤ 300	7/33 (21.2%)	0/15	31/89 (34.8%)	23/71 (32.4%)
> 300	3/14 (21.4%)	0/6	15/79 (19.0%)	39/89 (43.8%)
≤ 150	18/81 (22.2%)	2/43 (4.7%)	11/47 (23.4%)	2/57 (3.5%)
> 150	10/47 (21.3%)	0/21	46/168 (27.4%)	62/160 (38.8%)
< 100	na	na	7/18 (38.9%)	0/23
≥ 100 and ≤ 200	na	na	18/66 (27.3%)	11/63 (17.5%)
≤ 200	21/97 (21.6%)	2/53 (3.8%)	25/84 (29.8%)	11/86 (12.8%)
> 200	7/31 (22.6%)	0/11	32/131 (24.4%)	53/131 (40.5%)

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
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.
BL, baseline; DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not applicable; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.3.3. 日本人集団及びアジア人集団における有効性

2.7.3.3.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.3.3.1.1. 被験者の内訳

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団及びアジア人集団［以降、SIMPLIFY-1 試験では日本人を除くアジア人集団（台湾、韓国、シンガポール）を示す］の二重盲検無作為化期の被験者内訳を表 2.7.3.3.26 に、MOMENTUM 試験のアジア人集団の二重盲検無作為化期の被験者内訳を表 2.7.3.3.27 に示す。

SIMPLIFY-1 試験では、日本人 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。また、アジア人集団からは、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。日本人集団では、モメロチニブ群のすべての被験者が 24 週間の二重盲検無作為化期を完了し、非盲検拡大治療期に移行した。アジア人集団では、モメロチニブ群の多く（81.8%）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。

MOMENTUM 試験では、アジア人集団から 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。モメロチニブ群の多く（90.9%）が 24 週間の二重盲検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 2.7.3.3.26 被験者の内訳（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

	Japanese Population		Asian Population	
Number of subjects randomized	15		20	
Randomized treatment	MMB	RUX	MMB	RUX
Randomized treatment period [1]	6	9	11	9
Received randomized treatment	6 (100%)	9 (100%)	11 (100%)	9 (100%)
Completed randomized treatment	6 (100%)	9 (100%)	9 (81.8%)	9 (100%)
Discontinued randomized treatment early	0	0	2 (18.2%)	0
Reason				
Adverse event	0	0	0	0
Subject decision	0	0	0	0
Death	0	0	1 (9.1%)	0
All other reasons [2]	0	0	1 (9.1%)	0
Open-label treatment period [3]				
Entered period	6 (100%)	9 (100%)	9 (81.8%)	9 (100%)
Reached 24 weeks of open-label/extended treatment	5 (83.3%)	6 (66.7%)	9 (81.8%)	8 (88.9%)
Prematurely discontinued open-label treatment	6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
Reason				
Adverse event	2 (33.3%)	4 (44.4%)	0	0
Subject decision	0	0	1 (11.1%)	0
Death	0	0	0	0
All other reasons [2]	4 (66.7%)	5 (55.6%)	8 (88.9%)	9 (100%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1011 ; Asian Table 1.1013
[1] Percentages based on the number of randomized subjects.
[2] SIMPLIFY-1 includes investigator discretion, subject never received study drug, noncompliance with study drug, protocol violation, symptomatic spleen growth, study terminated by Sponsor, insufficient efficacy, disease progression, pregnancy, lost to follow-up.
[3] Percentages based on the number of treated subjects.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

表 2.7.3.3.27 被験者の内訳（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

	Asian Population	
Number of subjects randomized	17	
Randomized treatment	MMB	DAN
Randomized treatment period [1]	11	6
Received randomized treatment	11 (100%)	6 (100%)
Completed randomized treatment	10 (90.9%)	3 (50.0%)
Discontinued randomized treatment early	1 (9.1%)	3 (50.0%)
Reason		
Adverse event	0	2 (33.3%)
Subject decision	1 (9.1%)	1 (16.7%)
All other reasons [2]	0	0
Open-label/extended treatment period [3]		
Entered period	10 (90.9%)	4 (66.7%)
Reached 24 weeks of open-label/extended treatment [4]	8 (72.7%)	1 (16.7%)
Currently in Open-label treatment period	4 (36.4%)	3 (50.0%)
Discontinued	6 (54.5%)	1 (16.7%)
Reason		
Continuing treatment in MMB extension study	6 (54.5%)	1 (16.7%)
Adverse event	0	0
Subject decision	0	0
All other reasons [2]	0	0

Source: CSR SRA-MMB-301; Asian Table 2.1010
[1] Percentages based on the number of randomized subjects.
[2] MOMENTUM includes lost to follow-up, investigator discretion, insufficient efficacy, death, leukemic transformation, disease progression, pregnancy, non-compliance with study drug, Protocol violation, study terminated by Sponsor, COVID-19.
[3] Percentages based on the number of treated subjects.
[4] As of the data cutoff date of 03 Dec 2021 for MOMENTUM.
ITT, intent-to-treat; DAN, danazol; MMB, momelotinib.

2.7.3.3.3.3.1.2. 解析対象集団

SIMPLIFY-1 試験では、治験薬の投与を 1 回以上受けた 15 例（日本人集団）及び 20 例（アジア人集団）を日本人集団及びアジア人集団の ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。

MOMENTUM 試験では、治験薬の投与を 1 回以上受けた 17 例（アジア人集団）を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。

2.7.3.3.3.3.1.3. 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の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3.28 に示す。また、MOMENTUM 試験のアジア人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3.29 に示す。

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団について、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で治療群間にわずかな差が認められたものの、被験者数は限られており、その他の項目で違いは認められなかった。アジア人集団についても、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で治療群間にわずかな差が認められたものの、被験者数は限られており、その他の項目で違いは認められなかった。

MOMENTUM 試験のアジア人集団について、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に関して治療群間にわずかな差が認められたものの、被験者数は限られており、その他の項目で違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.28 人口統計学的特性及びベースライン特性（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

Characteristic	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Age at baseline (years), n	6	9	11	9
Median	66.0	66.0	61.0	60.0
Min, max	41, 76	51, 83	28, 83	42, 64
Age group, n (%)				
< 65 years	3 (50.0%)	3 (33.3%)	7 (63.6%)	9 (100.0%)
≥ 65 years	3 (50.0%)	6 (66.7%)	4 (36.4%)	0
Sex at birth, n (%)				
Male	5 (83.3%)	5 (55.6%)	3 (27.3%)	3 (33.3%)
Female	1 (16.7%)	4 (44.4%)	8 (72.7%)	6 (66.7%)
MF disease type, n (%)				
PMF	3 (50.0%)	4 (44.4%)	8 (72.7%)	4 (44.4%)
Post-PV MF	3 (50.0%)	1 (11.1%)	1 (9.1%)	3 (33.3%)
Post-ET MF	0	4 (44.4%)	2 (18.2%)	2 (22.2%)
Prognostic risk category, n (%)	IPSS			
Intermediate-1	1 (16.7%)	1 (11.1%)	4 (36.4%)	6 (66.7%)
Intermediate-2	5 (83.3%)	1 (11.1%)	5 (45.5%)	2 (22.2%)
High	0	7 (77.8%)	2 (18.2%)	1 (11.1%)
ECOG performance status, n (%)				
0	5 (83.3%)	7 (77.8%)	2 (18.2%)	3 (33.3%)
1	1 (16.7%)	2 (22.2%)	8 (72.7%)	5 (55.6%)
2	0	0	1 (9.1%)	1 (11.1%)
TSS at baseline, n [1]	6	9	11	9
Mean (SD)	14.5 (16.00)	10.0 (8.33)	13.9 (13.22)	13.2 (15.03)
Median	8.1	7.7	12.0	8.9
Central lab spleen volume (cm^3), n	6	9	11	9
Mean (SD)	1581.7 (1309.59)	2060.0 (1472.07)	1283.0 (840.41)	1704.4 (485.92)
Median	1038.5	1551.6	819.7	1631.9
Transfusion independent, n (%)	3 (50.0%)	8 (88.9%)	7 (63.6%)	6 (66.7%)
Transfusion dependent, n (%)	3 (50.0%)	1 (11.1%)	2 (18.2%)	3 (33.3%)
RBC units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n	6	9	11	9
Mean (SD)	0.3 (0.82)	0.0 (0.00)	0.5 (0.82)	0.0 (0.00)
Median	0	0	0	0
Hemoglobin (g/dL), n	6	9	11	9
Mean (SD)	10.4 (2.89)	10.8 (2.65)	10.3 (2.21)	11.2 (2.86)
Median	10.8	10.2	10.1	11.0

Characteristic	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Platelet count (× 10^9/L), n	6	9	11	9
Mean (SD)	490.2 (402.47)	263.4 (108.19)	372.1 (270.96)	283.6 (97.49)
Median	296.5	268.0	290.0	268.0

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1031, Table 1.1041, Table 1.1051; Asian Table 1.1033, Table 1.1043, Table 1.1053
The baseline was the last assessment before or on the date of randomization.
Missing values are not included in the table.
[1] The modified MPN-SAF v2.0 in SIMPLIFY-1.
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, essential thrombocythemia; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, intent-to-treat; lab, laboratory; MF, myelofibrosis; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; MPN-SAF v2.0, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form version 2.0; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; RBC, red blood cell; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

表 2.7.3.3.29 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Characteristic	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Age at baseline (years), n	11	6
Median	65.00	66.00
Min, max	38.0, 74.0	54.0, 78.0
Age group, n (%)		
< 65 years	3 (27.3%)	3 (50.0%)
≥ 65 years	8 (72.7%)	3 (50.0%)
Sex at birth, n (%)		
Male	5 (45.5%)	6 (100%)
Female	6 (54.5%)	0
MF disease type, n (%)		
PMF	6 (54.5%)	3 (50.0%)
Post-PV MF	3 (27.3%)	0
Post-ET MF	2 (18.2%)	3 (50.0%)
Prior JAK inhibitor therapy duration, n (%)		
< 12 weeks	0	0
≥ 12 weeks	11 (100%)	6 (100%)
Missing	0	0
Ongoing JAK inhibitor at screening	3 (27.3%)	1 (16.7%)
Prognostic risk category, n (%)	DIPSS	
Intermediate-1	2 (18.2%)	0
Intermediate-2	7 (63.6%)	6 (100%)
High	2 (18.2%)	0
ECOG performance status, n (%)		
0	4 (36.4%)	2 (33.3%)
1	7 (63.6%)	4 (66.7%)
2	0	0
TSS at baseline, n [1]		
Mean (SD)	25.84 (12.98)	27.41 (14.31)
Median	21.67	27.50

Characteristic	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Central lab spleen volume (cm^3), n	11	6
Mean (SD)	1966.86 (1047.92)	1247.29 (649.76)
Median	1840.11	1075.21
Transfusion independent, n (%)	1 (9.1%)	0
Transfusion dependent, n (%)	2 (18.2%)	3 (50.0%)
RBC units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n (%) [2]		
0	4 (36.4%)	0
1-4	5 (45.5%)	5 (83.3%)
≥ 5	2 (18.2%)	1 (16.7%)
Hemoglobin (g/dL), n	11	6
Mean (SD)	7.93 (0.79)	7.52 (0.51)
Median	7.90	7.40
Platelet count (× 10^9/L), n	11	6
Mean (SD)	149.09 (110.36)	111.67 (94.22)
Median	87.00	89.50

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.1030, Table 2.1040, Table 1.1050, Table 2.2030, Table 2.2060
The baseline was the last assessment before or on the date of randomization.
[1] TSS was assessed using MFSAF v4.0 in MOMENTUM
[2] Data were from the case report form.
DAN, danazol; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, essential thrombocythemia; ITT, intent-to-treat; JAK, Janus kinase; lab, laboratory; MF, myelofibrosis; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; RBC, red blood cell; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.3.3.2. 曝露状況

全体集団の曝露状況を 2.7.3.5.1.1.に、日本人集団の曝露状況を表 2.7.3.3.30 に示す。

日本人集団では、SIMPLIFY-1 試験の 24 週間の二重盲検無作為化期の平均曝露期間は、モメロチニブ群で 24.2 週、ルキソリチニブ群で 24.1 週であった。1 日平均投与量（平均相対用量強度）は、モメロチニブ群で 199.2 mg/日（99.6%）、ルキソリチニブ群で 26.9 mg/日（67.3%）であり、24 週間の二重盲検無作為化期を通じてモメロチニブ群では高い用量強度が維持されていた。非盲検拡大治療期のモメロチニブの 1 日平均投与量（平均相対用量強度）は 177.0 mg/日（88.5%）、治験期間全体でのモメロチニブの 1 日平均投与量（平均相対用量強度）は 177.3 mg/日（88.6%）であり、いずれの期間でも高い用量強度が維持されていた。

表 2.7.3.3.30 治験薬の曝露状況（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)
Duration of exposure (weeks) [1]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	24.2 (0.43)	24.1 (0.32)	54.9 (33.24)	64.6 (38.98)
Median (Q1, Q3)	24.2 (24.0, 24.3)	24.0 (24.0, 24.0)	63.1 (18.3, 80.1)	73.3 (32.1, 87.1)
Minimum, maximum	23.7, 25.0	23.7, 24.7	4.3, 114.9	4.3, 139.1

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Average daily dose (mg/day) [2]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	199.2 (1.43)	26.9 (11.04)	177.0 (41.03)	177.3 (41.16)
Median (Q1, Q3)	200.0 (198.8, 200.0)	27.6 (18.5, 36.4)	197.1 (180.0, 199.6)	197.9 (180.0, 199.6)
Minimum, maximum	196, 200	10, 40	95, 200	95, 200
Relative dose intensity (%) [3]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	99.6 (0.71)	67.3 (27.61)	88.5 (20.52)	88.6 (20.58)
Median (Q1, Q3)	100.0 (99.4, 100.0)	69.0 (46.4, 91.0)	98.5 (90.0, 99.8)	98.9 (90.0, 99.8)
Minimum, maximum	98, 100	25, 100	47, 100	47, 100

Source: ISS-Table 7.1011
[1] Duration of Exposure = weeks/months between date of last dose - date of first dose + 1.
[2] Average Daily Dose = sum of daily dose / duration of exposure.
[3] Relative dose intensity (%) = Average Daily Dose / D(mg)*100%, where D = 200 or 40 mg for MMB and RUX, respectively. Average daily dose and relative dose intensity of ruxolitinib for 3 subjects cannot be calculated because dose frequency was reported as 'Other' in some dosing records.
Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile.

2.7.3.3.3.3.3. 症状の改善

2.7.3.3.3.3.3.1. 24 週時の TSS 改善割合

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の TSS 改善割合を副次評価項目とし、ルキソリチニブ群に対するモメロチニブ群の非劣性を検討した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.31 に示す。日本人集団の TSS 改善割合は、モメロチニブ群で 33.3%（6 例中 2 例）、ルキソリチニブ群で 0%（9 例中 0 例）であり、被験者数が限られているものの、全体集団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%（11 例中 2 例）、ルキソリチニブ群で 22.2%（9 例中 2 例）であり、投与群間で同程度であった。

MOMENTUM 試験では、TSS 改善割合を主要評価項目とし、ダナゾール群に対するモメロチニブ群の優越性を検証した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.32 に示す。アジア人集団の TSS 改善割合は、モメロチニブ群 36.4%（11 例中 4 例）、ダナゾール群で 0%（6 例中 0 例）であり、全体集団の結果と一貫していた。

表 2.7.3.3.31 24 週時の TSS 改善割合に基づく症状改善（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

	Japanese Population		Asian Population	
TSS Response Rate at Week 24	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Evaluable at week 24, n	6	9	11	9
Responder, n (%)	2 (33.3%)	0	2 (18.2%)	2 (22.2%)
Exact 95% CI [1]	4.33, 77.72	0, 33.63	2.28, 51.78	2.81, 60.01

TSS Response Rate at Week 24	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Superiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	19 (-21, 59)		-7 (-77, 63)	
Superiority proportion difference – unstratified CMH method, % (95% CI)	33 (-11, 78)		-4 (-43, 35)	
Noninferiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	19 (-19, 58)		0 (-56, 57)	
Noninferiority proportion difference – unstratified CMH method, % (95% CI)	33 (-10, 77)		3 (-29, 36)	
Nonresponder, n (%)	4 (66.7%)	9 (100%)	9 (81.8%)	7 (77.8%)
Last TSS date before day 161 / 162 [2]	0	0	2 (18.2%)	0
Last participation date on day 161 / 162 or later but TSS at week 24 not available [2]	0	0	0	0
Increase from baseline > 0% at week 24	1 (16.7%)	4 (44.4%)	1 (9.1%)	2 (22.2%)
Reduction from baseline < 50% at week 24	4 (66.7%)	9 (100%)	7 (63.6%)	7 (77.8%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2021; Asian Table 1.2023
For SIMPLIFY-1, evaluable subjects included subjects with baseline TSS > 0 and subjects with baseline TSS of 0 but nonzero or missing TSS at week 24.
"(nominal)" is used to clarify a nominal p-value for a descriptive result of a hypothesis test that was included only after a hypothesis test was not rejected in a hierarchical test sequence.
[1] Based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
[2] Day 162 for SIMPLIFY-1
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

表 2.7.3.3.32 24 週時の TSS 改善割合に基づく症状改善（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

TSS Response Rate at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N =6)
Evaluable at week 24, n	11	6
Responder, n (%)	4 (36.4%)	0
Exact 95% CI [1]	10.93, 69.21	0.00, 45.93
Superiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-20.01, 86.68)	
Superiority proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI)	36.36 (-9.71, 69.21)	
Nonresponder, n (%)	7 (63.6%)	6 (100%)
Last TSS date before day 161 / 162 [2]	1 (9.1%)	2 (33.3%)
Last participation date on day 161 / 162 or later but TSS at week 24 not available [2]	1 (9.1%)	0
Increase from baseline > 0% at week 24	0	1 (16.7%)
Reduction from baseline < 50% at week 24	5 (45.5%)	3 (50.0%)

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2010
"(nominal)" is used to clarify a nominal p-value for a descriptive result of a hypothesis test that was included only after a hypothesis test was not rejected in a hierarchical test sequence.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM.
[2] Day 161 for MOMENTUM
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.3.3.3.2. 24 週時の TSS のベースラインからの変化量

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時のベースラインからの変化量は、MMRM（2.7.3.1.2.1.）を用いて、ITT 集団及び症状を有する被験者サブセットの両方を対象に、MMRM を適用し、TSS を連続変数としてモメロチニブの治療効果を推定した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.2. に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.33 に示す。日本人集団では、24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、モメロチニブ群で-8.09（4.49）、ルキソリチニブ群で 0.47（3.67）、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 TSS の減少が大きい結果を示した。アジア人集団では、24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、モメロチニブ群で-5.61（3.13）、ルキソリチニブ群で-6.60（3.46）、群間差は 0.99（95% CI：-7.38, 9.37）であり、全体集団と一貫していた。

MOMENTUM 試験では、TSS のベースラインからの変化量を主たる副次評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.2.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.34 に示す。アジア人集団では、24 週時の TSS のベースラインからの変化量の LS 平均値（SE）は、モメロチニブ群で-9.52（2.78）、ダナゾール群で-9.19（4.08）であり、群間差は-0.34（95% CI：-10.92, 10.25）であった。

表 2.7.3.3.33 24 週時の TSS のベースラインからの変化量（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

TSS Change From Baseline at Week 24	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Baseline				
Mean (SD)	14.5 (16.00)	10.0 (8.33)	13.9 (13.22)	13.2 (15.03)
LS mean (SE)	-	-	-	-
Week 24 change from baseline				
LS mean (SE)	-8.09 (4.49)	0.47 (3.67)	-5.61 (3.13)	-6.60 (3.46)
LS mean difference (SE)	-8.57 (5.80)		0.99 (3.93)	
95% CI	-21.24, 4.11		-7.38, 9.37	

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1041, Table 1.2131; Asian Table 1.1043, Table 1.2133
An MMRM model was used. The MMRM was adjusted for treatment, time, treatment × time, age, race, and baseline TSS for SIMPLIFY-1.
ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

表 2.7.3.3.34 24 週時の TSS のベースラインからの変化量（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

TSS Change From Baseline at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Baseline		
Mean (SD)	25.84 (12.98)	27.41 (14.31)
LS mean (SE)	-	-
Week 24 change from baseline		

TSS Change From Baseline at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
LS mean (SE)	-9.52 (2.78)	-9.19 (4.08)
LS mean difference (SE)	-0.34 (4.93)	
95% CI	-10.92, 10.25	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2030
An MMRM model was used. The MMRM was adjusted for baseline MFSAF TSS (< 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) for MOMENTUM.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MMB, momelotinib; MMRM, mixed model for repeated measures; TSS, total symptom score.

2.7.3.3.3.3.3.3. 総症状スコアの各項目の解析

SIMPLIFY-1 試験では、個々の項目の解析を事前に規定し、事後にも探索的解析を実施した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.3.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を図 2.7.3.3.20 及び図 2.7.3.3.21 に示す。日本人集団における個々の項目スコアは、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。アジア人集団では盗汗でより顕著な改善が認められた。

MOMENTUM 試験では、TSS の個々の症状項目は事前に規定した副次評価項目であった。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.1.3.に、アジア人集団の結果を図 2.7.3.3.22 に示す。アジア人集団では、LS 平均値の群間差は小さかったものの、個々の項目スコアの減少はダナゾール群に比べてモメロチニブ群で大きく、全体集団と同様の傾向が認められた。

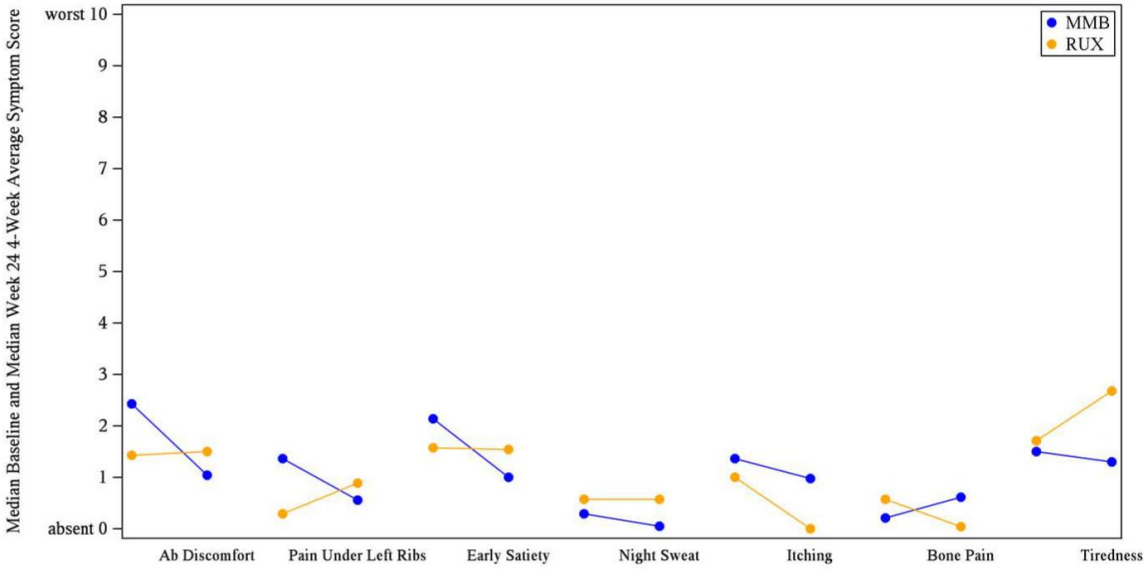


図 2.7.3.3.20 ベースライン及び 24 週時の MPN-SAF の個々の項目スコアの中央値（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Figure 1.2031
The left side dot for each individual item scores indicates the median at Baseline and the right side dot for each individual item scores indicates the median at week24.
Ab, abdominal; ITT, intent-to-treat; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

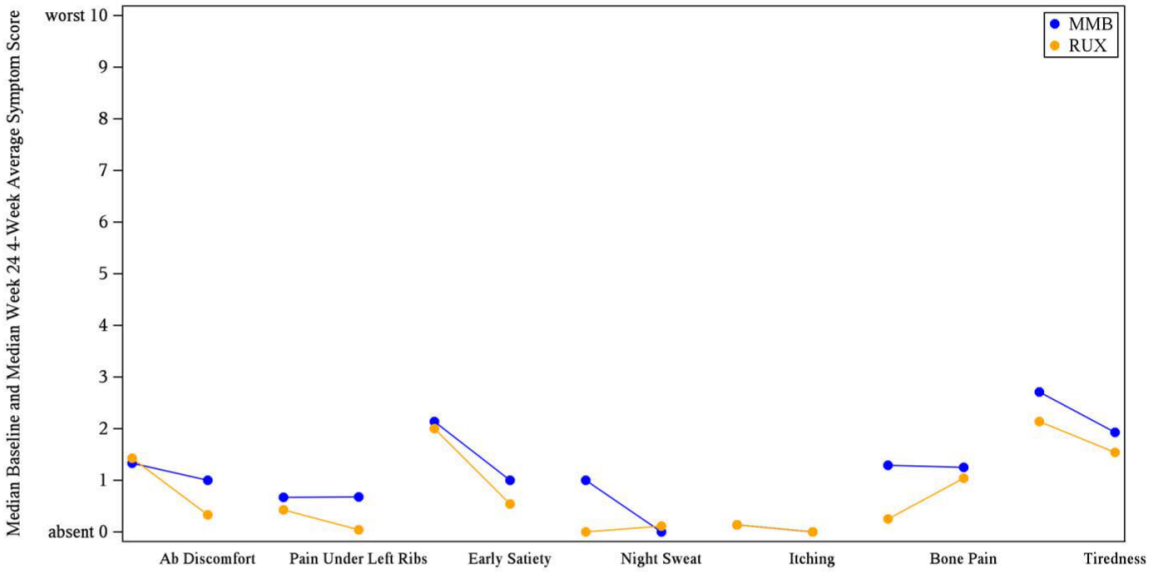


図 2.7.3.3.21 ベースライン及び 24 週時の MPN-SAF の個々の項目スコアの中央値（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、アジア人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Asian Figure 1.2033
The left side dot for each individual item scores indicates the median at Baseline and the right side dot for each individual item scores indicates the median at week24.
Ab, abdominal; ITT, intent-to-treat; MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

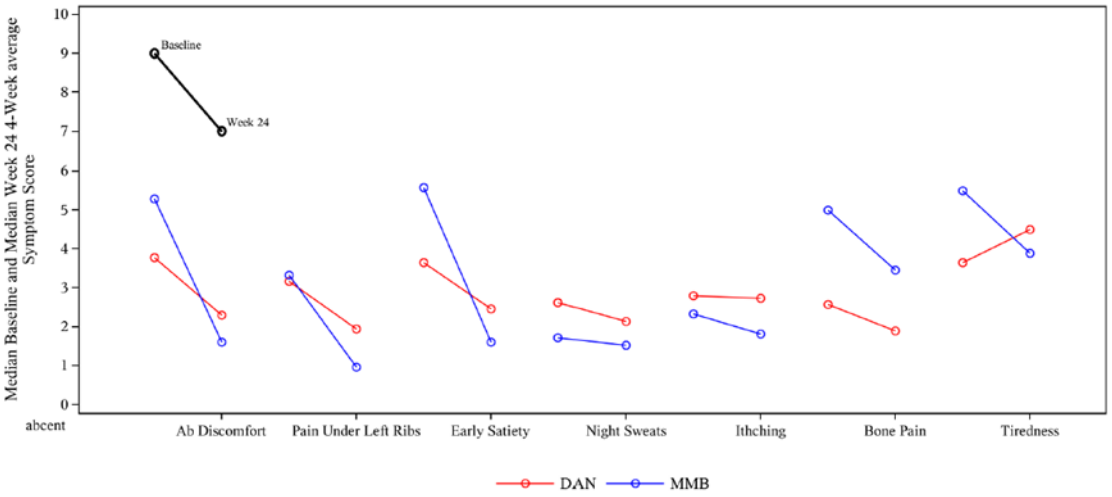


図 2.7.3.3.22 ベースライン及び 24 週時の MFSAF の個々の項目スコアの中央値（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Figure 2.201
Includes subjects with both baseline and week 24 data available.
Ab, abdominal; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MMB, momelotinib.

2.7.3.3.3.3.4. 貧血の改善

2.7.3.3.3.3.4.1. 24 週時の輸血非依存割合

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の輸血非依存割合を階層的検定で 2 番目の主たる副次評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.1.に、日本人集団及びアジア人集団の結

果を表 2.7.3.3.35 に示す。日本人集団において、24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群 83.3%（6 例中 5 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（9 例中 4 例）であり、全体集団との一貫性が認められた。また、アジア人集団においても、24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群 72.7%（11 例中 8 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（9 例中 4 例）であり、全体集団及び日本人集団との一貫性が認められた。

MOMENTUM 試験では、24 週時の輸血非依存割合を 1 番目の主たる副次評価項目とし、ダナゾール群に対するモメロチニブ群の非劣性を評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.1.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.36 に示す。アジア人集団において、24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群 63.6%（11 例中 7 例）、ルキソリチニブ群 0%（6 例中 0 例）であり、全体集団との一貫性が認められた。

表 2.7.3.3.35 24 週時の輸血非依存割合（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

TI Rate at Week 24	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Responder, n (%)	5 (83.3%)	4 (44.4%)	8 (72.7%)	4 (44.4%)
Exact 95% CI [1]	35.88, 99.58	13.70, 78.80	39.03, 93.98	13.70, 78.80
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	65 (16, 114)		15 (-50, 81)	
Proportion difference – unstratified CMH method, % (95% CI)	39 (-11, 89)		28 (-16, 73)	

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2041; Asian Table 1.2043
[1] Based on Clopper-Pearson method without stratification for SIMPLIFY-1.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

表 2.7.3.3.36 24 週時の輸血非依存割合（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人集団）

TI Rate at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Responder, n (%)	7 (63.6%)	0
Exact 95% CI [1]	30.79, 89.07	0.00, 45.93
Noninferiority proportion difference, % (95% CI) [2]	100.00 (58.43, 141.57)	
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	100.00 (100.00, 100.00)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI)	63.64 (7.87, 89.07)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2050
Proportion differences were analyzed using the stratified CMH method except where noted.
[1] Exact binomial CI for MOMENTUM.
[2] For MOMENTUM, delta = p(MMB) – 0.80 × p(DAN), where p(MMB) was the proportion of subjects with TI in the MMB group and p(DAN) was the proportion of subjects with TI in the DAN group. The 95% CI was stratum adjusted.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.3.3.4.2. 24 週時の輸血非依存の持続期間

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の輸血非依存の持続期間は事前に規定せず、事後的に探索的解析を実施した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.2.に、日本人集団及びアジア人集団の結果

を表 2.7.3.3.37 に示す。日本人集団では、追跡期間の中央値はモメロチニブ群 27.9 ヵ月、ルキソリチニブ群 26.7 ヵ月であった。輸血非依存の持続期間の中央値は、モメロチニブ群は 55.7 週（95% CI：41.4 週, na）、ルキソリチニブ群は未到達（95% CI：23.3 週, na）であった。アジア人集団では、追跡期間の中央値はモメロチニブ群 29.4 ヵ月、ルキソリチニブ群 37.2 ヵ月であった。輸血非依存の持続期間の中央値は、モメロチニブ群は未到達（95% CI：60.9 週, na）、ルキソリチニブ群は未到達（95% CI：19.4 週, na）であった。

MOMENTUM 試験では、24 週時の輸血非依存の持続期間を副次評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.2.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.38 に示す。アジア人集団において、24 週時に輸血非依存を達成したモメロチニブ群 7 例中 1 例で輸血非依存が消失し、輸血非依存の持続期間の中央値は未到達であった。ダナゾール群では 24 週時に輸血非依存を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3.37 24 週時の輸血非依存の持続期間（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

	Japanese Population		Asian Population	
Duration of TI Response	**MMB (N = 6)**	**RUX (N = 9)**	**MMB (N = 11)**	**RUX (N = 9)**
Median follow up, months [1]	27.9	26.7	29.4	37.2
Start of first rolling 12-week TI by week 24, n (%)	5 (83.3%)	9 (100%)	9 (81.8%)	9 (100%)
Loss of TI, n (%)	3 (60.0%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Censored, n (%)	2 (40.0%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)
Median duration of TI (weeks)	55.7	na	na	na
95% CI (weeks)	41.4, na	23.3, na	60.9, na	19.4, na
Event-free rate after first TI response				
16 weeks (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
20 weeks (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	88.9 (43.3, 98.4)
24 weeks (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	87.5 (38.7, 98.1)	100.0 (100.0, 100.0)	76.2 (33.2, 93.5)
48 weeks (95% CI)	80.0 (20.4, 96.9)	72.9 (27.6, 92.5)	100.0 (100.0, 100.0)	76.2 (33.2, 93.5)
72 weeks (95% CI)	40.0 (5.2, 75.3)	72.9 (27.6, 92.5)	87.5 (38.7, 98.1)	76.2 (33.2, 93.5)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2121, Table 1.2151, Table 1.3241; Asian Table 1.2123, Table 1.2153, Table 1.3243
The RUX group includes subjects who switched to MMB in the open-label/extended treatment period.
[1] Based on the safety population.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not available; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

表 2.7.3.3.38 24 週時の輸血非依存の持続期間（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Duration of Week 24 TI in ITT Population	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Subjects with TI at week 24, n (%)	7 (63.6%)	0
Event		
RBC or whole blood transfusion (except in the case of clinically overt bleeding)	0	0
Central or local Hgb level < 8 g/dL	1 (14.3%)	0
Censored [1]	6 (85.7%)	0
Duration of week 24 response (days) [2]		
Median (95% CI) [3]	NC (133.00, NC)	-
Range	114+, 256+	-
Event-free rate up to, % (95% CI) [3]		
Week 12 [4]	100.00 (NC, NC)	-
Week 24 [4]	83.33 (27.31, 97.47)	-
Duration of week 24 TI in subjects with baseline TD		
Number of subjects with baseline TD	2	3
Subjects with baseline TD with TI at week 24, n (%)	0	0
Event: Central or local Hgb level < 8 g/dL	0	0
Censored [1]	0	0
Duration of week 24 response (days) [2]		
Median (95% CI) [3]	-	-
Range	-	-
Event-free rate up to, % (95% CI) [3]		
Week 12 [4]	-	-
Week 24 [4]	-	-

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2070, Table 2.2140
+ indicates a censored observation.
[1] Duration was censored at the date of the last Hgb assessment not less than 8 g/dL.
[2] Number of days from the first day of a 12-week period that satisfied the 12-week TI definition for week 24 TI response to the first RBC transfusion or Hgb level < 8 g/dL (except in the case of clinically overt bleeding).
[3] By the Kaplan-Meier method.
[4] From the start of week 24 TI response.
DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; NC: not calculate; MMB, momelotinib; RBC, red blood cell; TD, transfusion dependence; TI, transfusion independence.

2.7.3.3.3.3.4.3. 24 週時の輸血依存割合

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の輸血依存割合を階層的検定で 3 番目の副次評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.4.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.39 に示す。日本人集団における 24 週時の輸血依存割合は、モメロチニブ群 16.7%（6 例中 1 例）、ルキソリチニブ群 55.6%（9 例中 5 例）であり、全体集団と一貫性が認められた。アジア人集団における 24 週時の輸血依存割合は、モメロチニブ群 27.3%（11 例中 3 例）、ルキソリチニブ群 55.6%（9 例中 5 例）であり、全体集団及び日本人集団と一貫性が認められた。

MOMENTUM 試験では、24 週時の輸血依存割合を副次評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.4.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.40 に示す。アジア人集団における 24 週

時の輸血依存割合は、モメロチニブ群 0%（11 例中 0 例）、ルキソリチニブ群 50.0%（6 例中 3 例）であり、全体集団と一貫性が認められた。

表 2.7.3.3.39 24 週時の輸血依存割合（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

TD Rate at Week 24	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
TD at week 24, n (%)	1 (16.7%)	5 (55.6%)	3 (27.3%)	5 (55.6%)
Exact 95% CI [1]	0.0042, 0.6412	0.2120, 0.8630	0.0602, 0.6097	0.2120, 0.8630
Proportion difference - stratified CMH method, % (95% CI)	-65 (-114, -16)		-15 (-81, 50)	
Proportion difference – unstratified method, % (95% CI)	-39 (-89, 11)		-28 (-73, 16)	

Source: CSR GS-US-352-0101,Japanese Table 1.2061, Asian Table 1.2063
[1] 95% Exact CI is based on Clopper-Pearson method without stratification.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependence.

表 2.7.3.3.40 24 週時の輸血依存割合（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人集団）

TD Rate at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
TD at week 24, n (%)	0	3 (50.0%)
Exact 95% CI [1]	0.00, 28.49	11.81, 88.19
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	-33.33 (-86.68, 20.01)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	-50.00 (-88.19, -7.87)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2080
Notes: TD status at Week 24 is defined as requirement of ≥ 4 RBC units in an 8-week period immediately prior to the end of Week 24.
**The 8-week period for TD status at Baseline is the 56 days immediately before first day of dosing.
*The 8-week period for TD status at Week 24 is the consecutive 56 days prior to week 24.
[1] Exact binomial confidence interval.
[2] 95% Exact CI is based on Clopper-Pearson method without stratification.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; TD, transfusion dependence.

2.7.3.3.3.3.4.4. 24 週までの赤血球輸血割合

SIMPLIFY-1 試験では、24 週までの赤血球輸血割合を階層的検定で 4 番目の副次評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.3.3.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.41 に示す。日本人集団において、24 週時までの赤血球輸血割合の中央値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）であった。また、アジア人集団においても、24 週までの赤血球輸血割合は、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）であった。

表 2.7.3.3.41 24 週時までの赤血球輸血割合（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

Rate of RBC Transfusion	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
RBC transfusion rate in DB phase (units/month)				
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.8 (1.61)	0.0 (0.11)	0.5 (0.65)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.7)
Min, max	0.0, 0.0	0.0, 4.3	0.0, 0.4	0.0, 1.8
Total number of RBC transfusion unit in DB phase				
Mean (SD)	0.0 (0.00)	4.7 (8.94)	0.2 (0.60)	2.7 (3.61)
Median (Q1, Q3)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 4.0)
Min, max	0.0, 0.0	0.0, 24.0	0.0, 2.0	0.0, 10.0
Duration of the DB phase				
Mean (SD)	5.61 (0.094)	5.59 (0.065)	5.11 (1.415)	5.53 (0.033)
Median (Q1, Q3)	5.59 (5.55, 5.65)	5.55 (5.55, 5.62)	5.55 (5.55, 5.59)	5.52 (5.52, 5.55)
Min, max	5.52, 5.78	5.55, 5.72	0.85, 5.59	5.49, 5.59

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2161, Asian Table 1.2163
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib; RBC, red blood cell.

2.7.3.3.3.3.4.5. 24 週時のヘモグロビン値の増加

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時のヘモグロビン値の増加を探索的評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.5.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.42 に示す。日本人集団において、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、各カテゴリ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、アジア人集団においても、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 試験では、24 週時のヘモグロビン値の増加を副次評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.2.5.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.43 に示す。アジア人集団において、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 週間の二重盲検無作為化期全体及び二重盲検無作為化期の後半 12 週間のいずれにおいても、ヘモグロビン値の各増加カテゴリ（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かった。

表 2.7.3.3.42 24 週時のヘモグロビン値の増加（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団及びベースライン時に輸血非依存であった被験者サブセット、日本人及びアジア人）

Hgb Increase at Week 24 Excluding 4wk Post-transfusion *	Japanese Population		Asian Population	
	MMB	RUX	MMB	RUX
ITT population, n	6	9	11	9
Missing	0	0	2 (18.2%)	0
Increase of ≥ 0.5 g/dL	4 (66.7%)	1 (11.1%)	5 (45.5%)	0

Hgb Increase at Week 24 Excluding 4wk Post-transfusion *	Japanese Population		Asian Population	
	MMB	RUX	MMB	RUX
Increase of ≥ 1.0 g/dL	3 (50.0%)	1 (11.1%)	3 (27.3%)	0
Increase of ≥ 1.5 g/dL	1 (16.7%)	0	0	0
Increase of ≥ 2.0 g/dL	1 (16.7%)	0	0	0
TI at baseline, n	3	8	7	6
Missing	0	0	0	0
Increase of ≥ 0.5 g/dL	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	0
Increase of ≥ 1.0 g/dL	0	0	1 (14.3%)	0
Increase of ≥ 1.5 g/dL	0	0	0	0
Increase of ≥ 2.0 g/dL	0	0	0	0

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2071, Asian Table 1.2073
*Hgb increase: At least one increase vs baseline, in the 12 weeks before week 24 excluding all hgb values 4wk post-transfusion. Baseline Hgb: if TI or TR with no transfusions in past 4 wks: last Hgb, else last pre-transfusion Hgb Transfusion Independent at baseline = absence of RBC transfusions and no Hgb level<8g/dL in the 12 weeks prior to randomization.
Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

表 2.7.3.3.43 24 週時のヘモグロビン値の増加（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Hgb Response Rate	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N =6)
Entire 24-week RT period		
ITT population, N	11	6
Increase of ≥ 1 g/dL	7 (63.6%)	3 (50.0%)
95% Exact CI [1]	30.79, 89.07	11.81, 88.19
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-51.01, 100.00)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	13.64 (-35.57, 59.87)	
Increase of ≥ 1.5 g/dL	6 (54.5%)	1 (16.7%)
Exact 95% CI [1]	23.38, 83.25	0.42, 64.12
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	66.67 (13.32, 100.00)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	37.88 (-15.64, 73.55)	
Increase of ≥ 2 g/dL	5 (45.5%)	1 (16.7%)
Exact 95% CI [1]	16.75, 76.62	0.42, 64.12
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-20.01, 86.68)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	28.79 (-24.19, 66.26)	
Last 12 weeks of RT period		
ITT population, N	11	6
Increase of ≥ 1 g/dL	6 (54.5%)	2 (33.3%)
95% Exact CI [1]	23.38, 83.25	4.33, 77.72
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-51.01, 100.00)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	21.21 (-31.41, 64.12)	
Increase of ≥ 1.5 g/dL	4 (36.4%)	1 (16.7%)
95% Exact CI [1]	10.93, 69.21	0.42, 64.12
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	66.67 (13.32, 100.00)	
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	19.70 (-32.43, 58.43)	
Increase of ≥ 2 g/dL	3 (27.3%)	0
95% Exact CI [1]	6.02, 60.97	0.00, 45.93
Proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-20.01, 86.68)	

Hgb Response Rate	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N =6)
Proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	27.27 (-20.05, 60.97)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2090, Table 2.2091, Table 2.2092
Hemoglobin values within 4 weeks post-transfusion were excluded.
[1] Exact binomial CI.
[2] 95% Exact CI is based on Clopper-Pearson method without stratification.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; Hgb, hemoglobin; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RT, randomized treatment.

2.7.3.3.3.3.5. 脾腫の縮小

2.7.3.3.3.3.5.1. 24 週時の脾臓容積の縮小割合

SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）を主要評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.3.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.44 に示す。日本人集団における 24 週時の SRR は、モメロチニブ群 50.0%（6 例中 3 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（9 例中 4 例）であり、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 SRR は、モメロチニブ群 45.5%（11 例中 5 例）、ルキソリチニブ群 44.4%（9 例中 4 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 試験では、24 週時の SRR（25%以上の脾臓容積の縮小）を 2 番目の主たる副次評価項目とし、24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）を 4 番目の主たる副次評価項目とした（本項では SIMPLIFY-1 試験と同様、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の結果を示す）。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.3.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.45 に示す。アジア人集団では、24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）はモメロチニブ群 36.4%（11 例中 4 例）、ダナゾール群 0%（6 例中 0 例）であり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.3.44 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

SRR at Week 24	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Responder, n (%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (45.5%)	4 (44.4%)
Exact 95% CI [1]	11.81, 88.19	13.70, 78.80	16.75, 76.62	13.70, 78.80
Superiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	8 (-55, 71)		1 (-78, 79)	
Superiority proportion difference – unstratified CMH method, % (95% CI)	6 (-50, 61)		1 (-45, 47)	
Noninferiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	26 (-31, 84)		17 (-44, 77)	
Noninferiority proportion difference – unstratified CMH method, % (95% CI)	23 (-25, 72)		19 (-18, 56)	

Source: CSR GS-US-352-0101; Japanese Table 1.2081; Asian Table 1.2083
[1] Exact binomial CI.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; SRR, splenic response rate.

表 2.7.3.3.45 24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

SRR at Week 24	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Responder, n (%)	4 (36.4%)	0
Exact 95% CI [1]	10.93, 69.21	0.00, 45.93
Superiority proportion difference – stratified CMH method, % (95% CI)	33.33 (-20.01, 86.68)	
Superiority proportion difference – unstratified exact method, % (95% CI) [2]	36.36 (-9.71, 69.21)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2.2120
[1] Exact binomial CI.
[2] 95% Exact CI is based on Clopper-Pearson method without stratification.
CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; SRR, splenic response rate.

2.7.3.3.3.5.2. 脾臓容積のベースラインからの変化率

各被験者の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率を図 2.7.3.3.23（SIMPLIFY-1 試験の日本人集団）、図 2.7.3.3.24（SIMPLIFY-1 試験のアジア人集団）及び図 2.7.3.3.25（MOMENTUM 試験のアジア人集団）に示す。

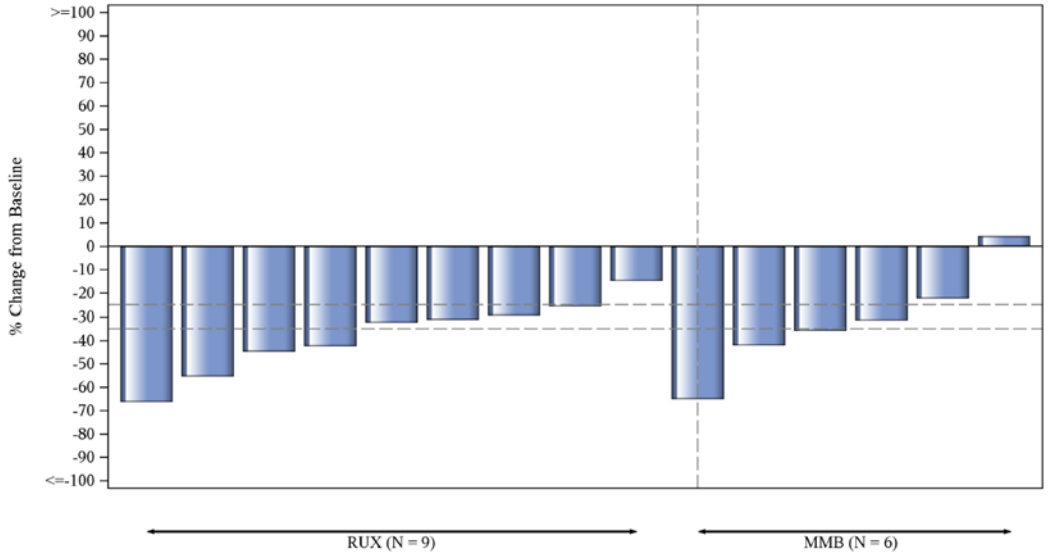


図 2.7.3.3.23 各被験者の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Figure 1.2011
N: Number of subjects with percent change in spleen volume at week 24 available
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

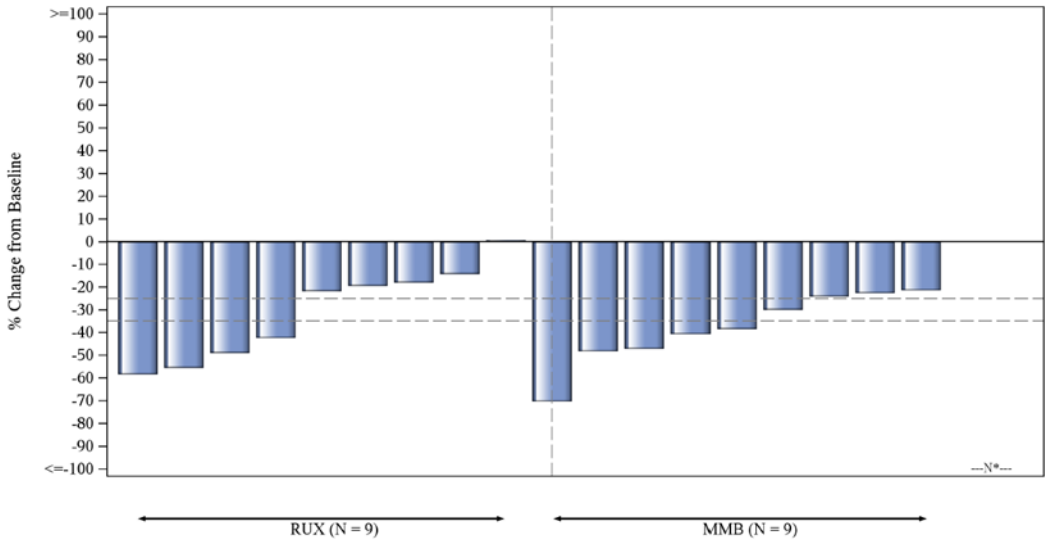


図 2.7.3.3.24 各被験者の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率
（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、アジア人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Asian Figure 1.2013
N: Number of subjects with percent change in spleen volume at week 24 available
N*: Number of subjects without percent change in spleen volume at week 24 available for each arm: 0 in RUX and 2 in MMB
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

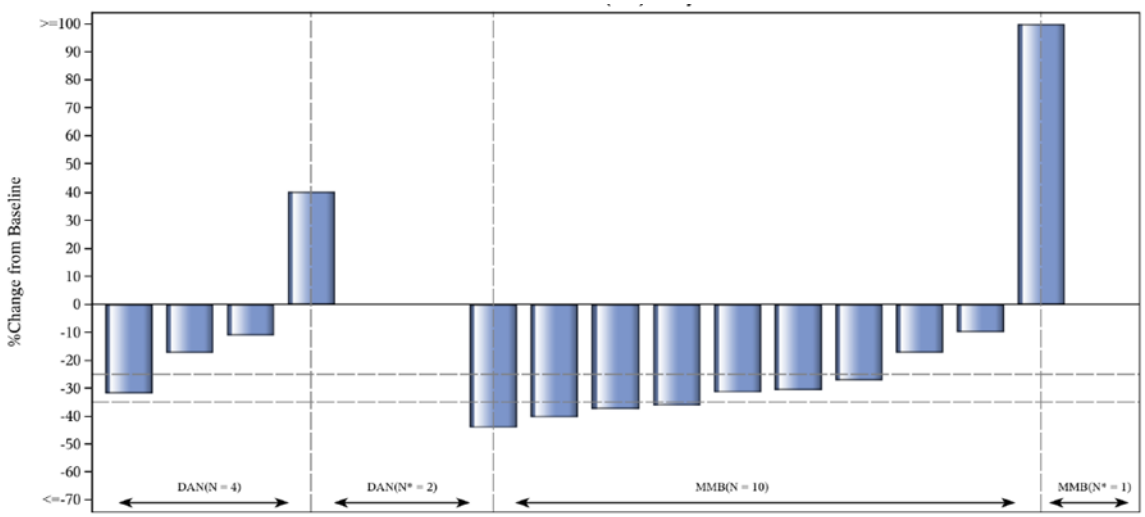


図 2.7.3.3.25 各被験者の 24 週時の脾臓容積のベースラインからの変化率
（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Figure 2.203
N, number of subjects with percent change in spleen volume at week 24 available.
N*, number of subjects without percent change in spleen volume at week 24 available.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib.

2.7.3.3.3.3.5.3. 脾臓容積縮小の持続期間

SIMPLIFY-1 試験では、脾臓容積縮小の持続期間は探索的評価項目とした。全体集団の結果を 2.7.3.5.1.4.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.46 に示す。日本人集団において、二重盲検無作為化期又は非盲検拡大治療期で脾臓容積がベースラインから 35%以

上縮小した被験者は、モメロチニブ群 6 例中 4 例（66.7%）、ルキソリチニブ群 9 例中 8 例（88.9%）であった。その後、モメロチニブ群 4 例中 3 例（75.0%）、ルキソリチニブ群 8 例中 4 例（50.0%）で、脾臓容積の縮小が消失した。Kaplan-Meier 法により推定した持続期間の中央値は、モメロチニブ群 95.9 週（95% CI：12.6 週, 未到達）、ルキソリチニブ群 86.1 週（95% CI：11.1 週, 未到達）であり、全体集団と同様の傾向を示した。アジア人集団において、二重盲検無作為化期又は非盲検拡大治療期で脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者は、モメロチニブ群 11 例中 7 例（63.6%）、ルキソリチニブ群 9 例中 7 例（77.8%）であった。その後、モメロチニブ群 7 例中 1 例（14.3%）、ルキソリチニブ群 7 例中 2 例（28.6%）で、脾臓容積の縮小が消失した。Kaplan-Meier 法により推定した持続期間の中央値は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群で到達しなかった。アジア人集団では、脾臓容積の縮小が消失した被験者の割合は、全体集団と同様の傾向を示した。

MOMENTUM 試験では、脾臓容積縮小の持続期間を探索的評価項目としたが、データカットオフ時点までに得られなかった。

表 2.7.3.3.46 脾臓容積縮小の持続期間（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

Duration of Splenic Response (Combined Treatment Periods)	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Median follow up, months [1]	27.9	26.7	29.4	37.2
Splenic response (≥ 35% reduction from baseline in spleen volume), n (%)	4 (66.7%)	8 (88.9%)	7 (63.6%)	7 (77.8%)
Loss of splenic response, n (% of splenic response ≥ 35% reduction from baseline in spleen volume)	3 (75.0%)	4 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)
Censored, n (% of splenic response ≥ 35% reduction from baseline in spleen volume)	1 (25.0%)	4 (50.0%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)
Median Kaplan-Meier estimate of duration of splenic response, weeks	95.9	86.1	NR	NR
95% CI	12.6, NR	11.1, NR	84.0, NR	24.6, NR

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.2011, Table 1.3241; Asian Table 1.2013, Table 1.3243
The RUX group includes subjects who switched to MMB in the open-label/extended treatment period.
[1] Based on the safety population.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; NR, not reached; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.3.3.6. 全生存期間及び無白血病生存期間

2.7.3.3.3.3.6.1. 全生存期間

SIMPLIFY-1 試験では、OS を探索的評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.4.に、日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.47、図 2.7.3.3.26 及び図 2.7.3.3.27 に示す。日本人集団では、モメロチニブ群に割り付けられた 6 例中 1 例（16.7%）、ルキソリチニブ群に割り付けられた 9 例中 2 例（22.2%）で死亡が報告され、いずれの群も全体集団より低い結果であった。Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値は、いずれの群も到達しなかった。全体集団と同じ層別 Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比は 2.16（95% CI：0.13, 34.61）であった。層別調整を行わずに推定したハザー

ド比が 0.66（95% CI：0.06, 7.32）であること、日本人集団が両群合わせて 15 例、死亡数が 3 例であることを考慮すると、ハザード比の推定には限界があり、ルキソリチニブ群の被験者は 24 週時点でモメロチニブ投与に移行していることも考慮すると、群間差の有無を判断するには限界があると考えられた。アジア人集団では、モメロチニブ群に割り付けられた 11 例中 3 例（27.3%）で死亡が報告され、ルキソリチニブ群では死亡は認められなかった。いずれの群でも、死亡率は全体集団よりも低い結果であり、Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値には到達しなかった。

MOMENTUM 試験では、OS を副次評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.4.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.48 及び図 2.7.3.3.28 に示す。アジア人集団では、モメロチニブ群に割り付けられた 11 例中 1 例（9.1%）、ダナゾール群に割り付けられた 6 例中 1 例（16.7%）で死亡が報告された。いずれの投与群でも、Kaplan-Meier 法により推定した OS の中央値には到達しなかった。

表 2.7.3.3.47 全生存期間（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人及びアジア人）

Overall Survival	Japanese Population		Asian Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 11)	RUX (N = 9)
Continued or crossed over to MMB after randomized treatment, n	6	9	9	9
Median follow up (years) [1]	2.44	2.28	5.75	-
Event (death), n (%)	1 (16.7%)	2 (22.2%)	3 (27.3%)	0
Censored, n (%)	5 (83.3%)	7 (77.8%)	8 (72.7%)	9 (100%)
Kaplan Meier estimate overall (years)				
Median (95% CI)	NR (1.81, NR)	NR (0.58, NR)	NR (0.45, NR)	NR
Min, max	1.81, 2.90	0.58, 2.48	0.11, 6.10	1.57, 6.20
Stratified Hazard ratio (95% CI) [2]	2.16 (0.13, 34.61)		-	
Unstratified Hazard ratio (95% CI) [3]	0.66 (0.06, 7.32)		-	

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1011, Table 1.3251; Asian Table 1.1013, Table 1.3253

Death during the randomized treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose of study drug through the day of the last dose in the randomized treatment period + 30 days, or the first day of open-label/extended treatment – 1 day, whichever was first.

Death during the open-label/extended treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose in the open-label/extended treatment period through the last dose in the open-label/extended treatment period + 30 days. Death during follow-up was defined as occurring after 30 days from the last dose in the randomized treatment or open-label/extended treatment period, whichever was last.

Ongoing subjects received MMB after approximately week 24.

[1] Based on the safety population for SIMPLIFY-1.

[2] From a stratified Cox proportional hazards model.

[3] From a Cox proportional hazards model.

ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; NR, not reached; RUX, ruxolitinib.

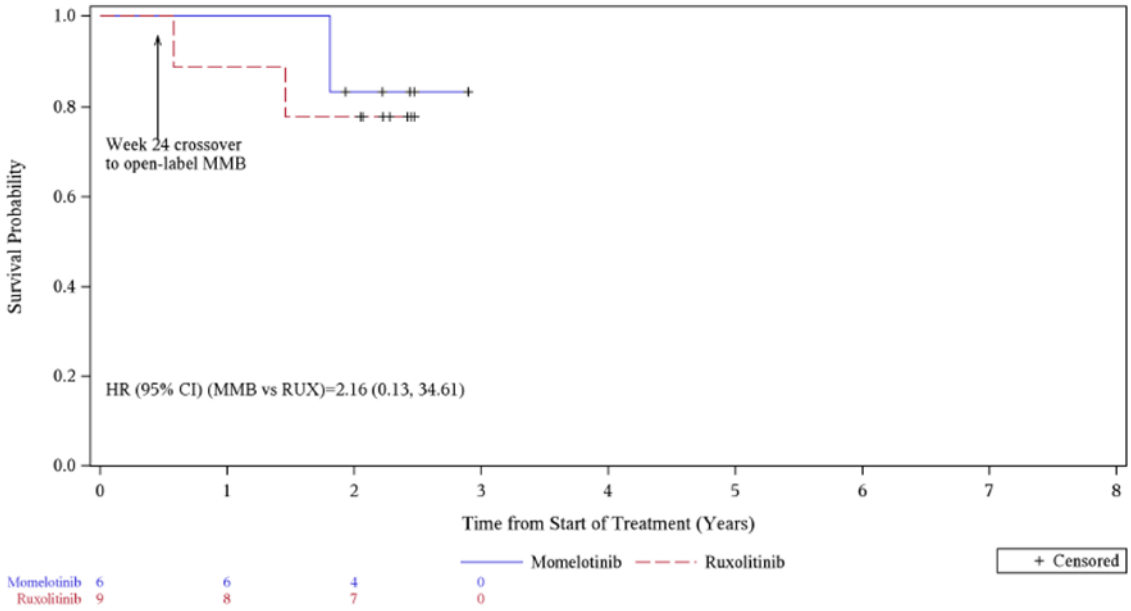


図 2.7.3.3.26 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Figure 1.2051
HR, hazard ratio; MMB, momelotinib, RUX, ruxolitinib.

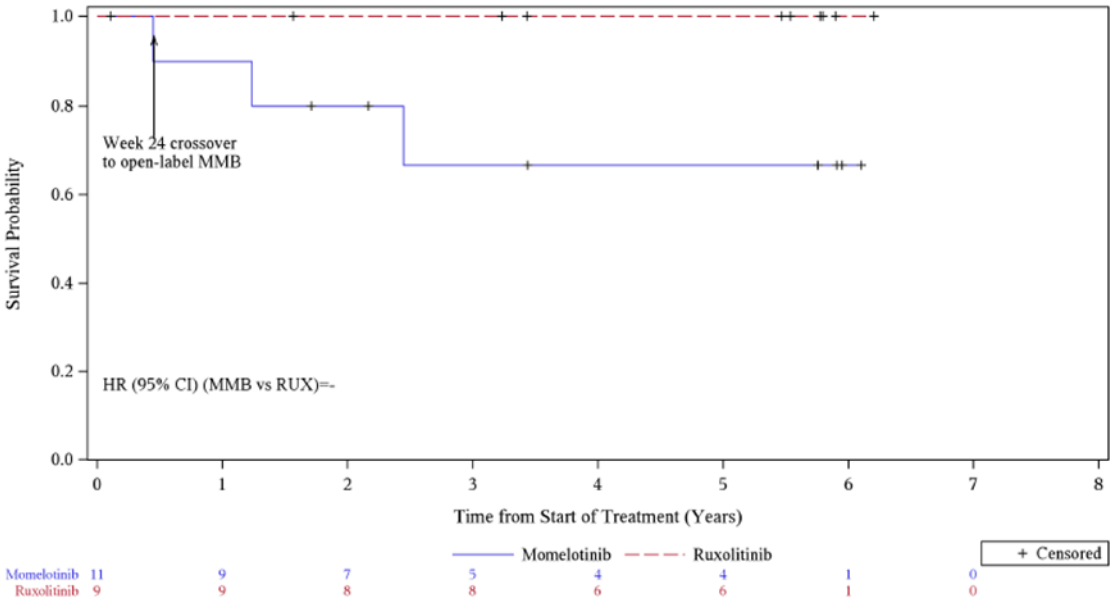


図 2.7.3.3.27 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、アジア人）

Source: CSR GS-US-352-0101, Asian Figure 1.2053
HR, hazard ratio; MMB, momelotinib, RUX, ruxolitinib.

表 2.7.3.3.48 全生存期間（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Overall Survival	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Continued or crossed over to MMB after randomized treatment, n	10	4
Median follow up (days) [1]	347.50	262.00
Event (death), n (%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
Censored, n (%)	10 (90.9%)	5 (83.3%)
Kaplan Meier estimate overall		
Median (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (67.00 days, -)
Min, max	58, 426+	67, 337+
Hazard ratio (95% CI) [2]	0.000 (0.000, -)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2. 1010, Table 2.2100

Death during the randomized treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose of study drug through the day of the last dose in the randomized treatment period + 30 days, or the first day of open-label/extended treatment – 1 day, whichever was first.

Death during the open-label/extended treatment period was defined as occurring anytime from the day of the first dose in the open-label/extended treatment period through the last dose in the open-label/extended treatment period + 30 days. Death during follow-up was defined as occurring after 30 days from the last dose in the randomized treatment or open-label/extended treatment period, whichever was last.

+ indicates a censored observation for MOMENTUM.

Ongoing subjects received MMB after approximately week 24.

[1] By reverse Kaplan-Meier method for MOMENTUM.

[2] From a stratified Cox proportional hazards model.

DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; NC, not computable.

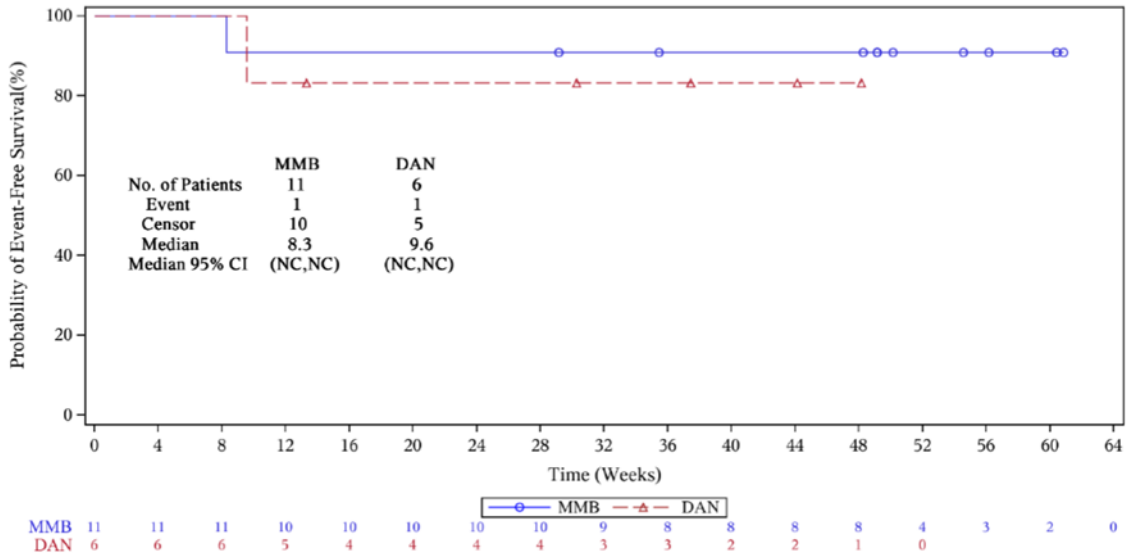


図 2.7.3.3.28 投与群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Figure 2.204

Notes: ○/△ = censored observation, NC = Not Computable.

2.7.3.3.3.3.6.2. 無白血病生存期間

SIMPLIFY-1 試験では、LFS を探索的評価項目として評価した。LFS の解析には、24 週時以降の非盲検拡大治療期にルキソリチニブからモメロチニブに移行した被験者を含めた。全

体集団の結果を 2.7.3.3.2.5.に日本人集団及びアジア人集団の結果を表 2.7.3.3.49 に示す。日本人集団では、モメロチニブ群 6 例中 1 例（16.7%）にイベント（死亡 1 例）が認められた。また、ルキソリチニブ群 9 例中 3 例（33.3%）にイベントが認められ、その内訳は白血病転化 2 例（22.2%）及び死亡 1 例（11.1%）であった。日本人集団でのイベント発現頻度は、全体集団と同等以下であった。Kaplan-Meier 法により推定した LFS の中央値はいずれの群でも到達しなかった。全体集団と同じ層別 Cox 比例ハザードモデルで推定したハザード比は 0.99（95% CI：0.09, 10.95）であった。層別せずに推定したハザード比が 0.41（95% CI：0.04, 3.96）であること、日本人集団が両群合わせて 15 例、イベント数（死亡又は白血病転化）が 4 例であることを考慮すると、ハザード比の推定には限界があり、ルキソリチニブ群の被験者は 24 週時点でモメロチニブ投与に移行していることも考慮すると、両群での違いがあるかを判断するには限界があると考えられた。アジア人集団では、モメロチニブ群 11 例中 3 例（27.3%）にイベントが認められ、その内訳は白血病転化 1 例（9.1%）及び死亡 2 例（18.2%）であった。ルキソリチニブ群でイベントは認められなかった。いずれの群でも、アジア人集団でのイベントの発現頻度は全体集団よりも低い結果であった。
Kaplan-Meier 法により推定した LFS の中央値はいずれの群でも到達しなかった。

MOMENTUM 試験では、LFS を副次評価項目として評価した。全体集団の結果を 2.7.3.3.2.5.に、アジア人集団の結果を表 2.7.3.3.50 に示す。アジア人集団では、モメロチニブ群 11 例中 1 例（9.1%）及びダナゾール群 6 例中 1 例（16.7%）にイベント（死亡各 1 例）が認められた。Kaplan-Meier 法により推定した LFS の中央値はいずれの群でも到達しなかった。

表 2.7.3.3.49 無白血病生存期間（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人及びアジア人）

	Japanese Population		Asian Population	
Leukemia Free Survival	**MMB (N = 6)**	**RUX (N = 9)**	**MMB (N = 11)**	**RUX (N = 9)**
Continued/crossed over to MMB after randomized treatment, n	6	9	9	9
Median follow-up (months) [1]	27.9	26.7	29.4	37.2
Event, n (%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	3 (27.3%)	0
Leukemic transformation	0	2 (22.2%)	1 (9.1%)	0
Death	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (18.2%)	0
Censored, n (%)	5 (83.3%)	6 (66.7%)	8 (72.7%)	9 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)				
Median (95% CI)	NR (21.75, NR)	NR (6.37, NR)	NR (5.42, NR)	NR
Min, max	21.75, 34.83	6.37, 29.70	1.45, 41.26	18.83, 41.20
Stratified hazard ratio (95% CI) [2]	0.99 (0.09, 10.95)		-	
Unstratified hazard ratio (95% CI) [3]	0.41 (0.04, 3.96)		-	

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1011, Table 1.3241; Table 1.2091, Asian Table 1.1013, Table 1.3243, Table 1.2093
Leukemia-free survival (months) = (date of leukemic transformation, death, or censoring – date of randomization + 1) / 30.4375.
[1] Based on the safety population for SIMPLIFY-1.
[2] From a stratified Cox proportional hazards model.
[3] From a Cox proportional hazards model.
ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; NR, not reached; RUX, ruxolitinib.

表 2.7.3.3.50 無白血病生存期間（MOMENTUM 試験、ITT 集団、アジア人）

Leukemia Free Survival	Asian Population	
	MMB (N = 11)	DAN (N = 6)
Continued/crossed over to MMB after randomized treatment, n	10	4
Median follow-up (days) [1]	347.50	262.00
95% CI	204.00, 393.00	93.00, -
Event, n (%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)
Leukemic transformation	0	0
Death	1 (9.1%)	1 (16.7%)
Censored, n (%)	10 (90.9%)	5 (83.3%)
Kaplan-Meier estimate		
Median (95% CI)	NC (NC, NC)	NC (67.00, NC)
Min, max	58, 426+	67, 337+
Hazard ratio (95% CI) [2]	0.000 (0.000, -)	

Source: CSR SRA-MMB-301, Asian Table 2. 1010, Table 2.2110
Leukemia-free survival (months) = (date of leukemic transformation, death, or censoring – date of randomization + 1) / 30.4375.
+ indicates a censored observation for MOMENTUM.
[1] By reverse Kaplan-Meier method for MOMENTUM.
[2] From a stratified Cox proportional hazards model.
DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; NC, not computable; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.3.4. 有効性の結論

ピボタル第 III 相試験である MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 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 患者に対して、MF 関連症状、貧血及び脾臓容積に関する意義のある改善に加えて意義のある生存期間をもたらす可能性があることが示された。

また、これらの結果は、第 III 相試験である SIMPLIFY-2 試験及び第 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。

MOMENTUM 試験

本試験では、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、関連する副次評価項目及びその他の評価項目並びに OS 及び LFS の改善からもこの結果が支持された。以上より、MF 治療の選択肢が限られている、JAK 阻害剤治療歴がある症状及び貧血を有する MF 患者に対し、対照薬の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。

症状	主要評価項目である 24 週時の MFSAF TSS について、ダナゾール群に対しモメロチニブ群は有意差を示した（p=0.0095）。 • データカットオフ日（2021 年 12 月 3 日）時点で、症状の改善は維持されていた。 • 3 番目の主たる副次評価項目である 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった（p=0.0014）。

	• 24 週時の MFSAF の個々の症状スコアのベースラインからの改善は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で大きかったことから、主要評価項目の結果が支持された。
貧血	1 番目の主たる副次評価項目である 24 週時の輸血非依存割合について、非劣性検定では、ダナゾール群に対するモメロチニブ群の統計学的有意差が示された（片側 p=0.0116）。ダナゾール群に対するモメロチニブ群の優越性検定では群間差 9.80%（95% CI：-2.03, 21.62）、p=0.1265 であり、統計学的な有意差は認められなかったものの臨床的に意義のある結果であった。 • 二重盲検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（5 番目の主たる副次評価項目）は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で有意に大きかった（p=0.0012）。 • 24 週時の累積輸血リスクは、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低かった。 • 輸血の必要性はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で低く、ヘモグロビン値の改善割合もモメロチニブ群の方が高かった。 • 輸血負荷に関する評価項目の結果は、ダナゾールよりもモメロチニブの方が貧血に対するベネフィットが大きいことが示された。
脾腫	24 週時の SRR は、脾臓容積のベースラインからの 25%以上の縮小（2 番目の主たる副次評価項目、p<0.0001）及び脾臓容積のベースラインからの 35%以上の縮小（4 番目の主たる副次評価項目、p=0.0011）の結果より、統計学的有意差をもってダナゾールに対するモメロチニブの脾腫に対するベネフィットが大きいことが示された。
生存	OS 及び LFS の副次及び探索的解析は、モメロチニブが優れている傾向を示した。

SIMPLIFY-1 試験

本試験には、JAK 阻害剤治療歴のない、中間リスク及び高リスクの PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を組み入れた。ベースラインで多くの被験者は貧血［ヘモグロビン値 12 g/dL 未満：モメロチニブ群 74.0%（215 例中 159 例）、ルキソリチニブ群 75.6%（217 例中 164 例）］及び輸血非依存［モメロチニブ群 68.4%（215 例中 147 例）、ルキソリチニブ群 70.0%（217 例中 152 例）］を有しており、一部の被験者はヘモグロビン値 8 g/dL 未満であった［モメロチニブ群 13.0%（215 例中 28 例）、ルキソリチニブ群 9.7%（217 例中 21 例）］。ベースラインの血小板数 300×10^9 /L 超の被験者は、モメロチニブ群 36.7%（215 例中 79 例）及びルキソリチニブ群 41.0%（217 例中 89 例）であり、150×10^9 /L 以下の被験者はモメロチニブ群 21.9%（215 例中 47 例）及びルキソリチニブ群 26.3%（217 例中 57 例）であった。

SIMPLIFY-1 試験の結果は、脾腫の縮小に対するモメロチニブの有効性を示しており、モメロチニブが輸血負荷に更なる影響を与えることなく症状を改善し、貧血を管理できる可能

性を示唆している。JAK 阻害剤治療歴がなく貧血及び／又は血小板数減少症を有する MF 患者に対する高いメディカルニーズを考慮すると、モメロチニブはこれらの患者に対し治療上のベネフィットをもたらす可能性がある。

脾腫	主要評価項目である 24 週時の SRR 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達成された（p=0.014）。
症状	1 番目の副次評価項目である 24 週時の TSS 改善割合について、ルキソリチニブに対するモメロチニブの非劣性は達成されなかった。 • 低グレードの有害事象により早期中止に至った被験者がルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で多く、モメロチニブ群の TSS 改善割合の低下に影響した可能性がある。 • 治験薬の減量又は休薬に至った被験者の割合は、ルキソリチニブ群でモメロチニブ群の 2 倍以上（モメロチニブ群 26.2%、ルキソリチニブ群 56.0%）であった。治験実施計画書に規定されたルキソリチニブの用量調整基準が影響し、その結果としてルキソリチニブ群で早期中止に至った割合が低くなった可能性がある。 SIMPLIFY-1 試験で得られた結果から、特定の試験デザインの特徴が、24 週時の TSS 改善割合の評価に不利な影響を与えたと考えられた。 • 本試験ではベースラインの TSS を層別因子とせず、症状負荷が低い被験者（例：TSS が 10 未満）も組み入れられた。モメロチニブ群の 24 週時の TSS 改善割合は、ITT 集団と比較して症状を有する被験者（TSS が 10 以上）の集団で高かった。 • 事前に規定した非劣性マージンは、ルキソリチニブのプラセボ対照第 III 相試験である COMFORT-I 試験から正確に導き出されたものではなかった。24 週時の TSS 改善割合の非劣性検定には、COMFORT-I 試験におけるプラセボとルキソリチニブの治療効果に対する標準的な固定マージン（95%-95%法）に基づき、代替非劣性マージンを設定した。ITT 集団を対象とした 7 項目 TSS（事前に規定した解析）、ITT 集団を対象とした 6 項目 TSS（COMFORT-I 試験の TSS の定義）及び症状を有する被験者サブセットを対象とした 7 項目 TSS を用いた 24 週時の TSS 改善割合の治療効果の比の 95% CI 下限は、いずれも代替非劣性マージンを上回り、これらの手法による非劣性が示された。 • MMRM 解析による各評価時点での TSS のベースラインからの改善は、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で同様であった。TSS の個々の症状項目の解析でも、症状スコアのベースラインからの改善は、両群で同様であることが示唆された。
貧血	輸血負荷関連の評価項目の改善は、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大きかった。

ベースラインのヘモグロビン値及び血小板数に基づく差別化されたベネフィット	ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満又は 10 g/dL 未満の被験者では、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で 24 週時の輸血非依存割合は高く、24 週時の SRR は両群で同程度であり、24 週時の TSS 改善割合はモメロチニブ群で低かった。 • 貧血を有する被験者では、貧血のない被験者と比較して、ルキソリチニブの TSS に対するベネフィットは小さかった。したがって、JAK 阻害剤治療歴のない貧血の MF 患者に対して、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唆された。 ベースラインで血小板数低値（150×10^9 /L 以下）の被験者では、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で、24 週時の輸血非依存割合及び 24 週時の SRR が高く、24 週時の TSS 改善割合は低かった。 • ベースラインの血小板数が低値の被験者では、血小板数 300×10^9 /L 超の被験者と比較して、ルキソリチニブの TSS に対するベネフィットはわずかであった。したがって、JAK 阻害剤治療歴のない血小板数低値（150×10^9 /L 未満）の MF 患者に対して、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唆された。

SIMPLIFY-2 試験（サポーティブ試験）（5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary）

前治療の持ち越し効果が影響し、24 週時の SRR ではモメロチニブ群の BAT 群に対する優越性は示されなかったものの、モメロチニブ投与により脾腫の程度が維持される被験者が多く、症状の改善割合及び輸血非依存割合は BAT 群と比較してモメロチニブ群で高かった。ルキソリチニブ群（一般的に低用量で投与）からウォッシュアウト期間を設けずモメロチニブ投与に移行した被験者を含む、前治療の JAK 阻害剤で血液毒性が認められた MF 患者に対し、モメロチニブは治療上のベネフィットをもたらす可能性が示唆され、これらは MOMENTUM 試験の結果を支持するものであった。なお、MOMENTUM 試験の試験デザインの改善により、以前に実施した SIMPLIFY-2 試験での臨床的ベネフィットの可能性が確認された。

GS-US-352-1672 試験（サポーティブ試験）（5.3.5.2. GS-US-352-1672 Efficacy Summary）

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 試験の結果は、その後に実施した MOMENTUM 試験の結果と同様であり、SIMPLIFY-1 試験の結果を支持するものであった。メディカルニーズの高い貧血で輸血依存（組入れ前 8 週間以内の赤血球輸血単位の中央値が 6 単位）の中間又は高リスク MF 患者を対象とした本試験で、モメロチニブは臨床効果を示した。特に、本試験の対象集団はベースライン時に JAK 阻害剤治療歴がない被験者が多く、これらの被験者では貧血及び輸血の必要性を悪化させる可能性のあるルキソリチニブ投与を回避する可能性が高い。

- モメロチニブ投与による輸血非依存は、ベースラインの血清ヘプシジン及び炎症バイオマーカー低値並びにベースラインの赤血球造血バイオマーカー高値と関連しており、輸血非依存が認められた被験者では炎症が少なく、赤血球造血能が高いことが示唆された。
- ヘプシジン濃度はモメロチニブ投与後に低下した。この結果は、モメロチニブによるヘプシジン産生の阻害作用と一致しており、鉄代謝及び赤血球造血能の改善と関連していた。

GS-US-352-1672 試験の結果から、非臨床試験で示されたモメロチニブによる肝臓での ACVR1 を介したヘプシジン発現の阻害作用により、貧血が改善されることが示唆された。

全生存期間及び無白血病生存期間

モメロチニブ投与は、JAK 阻害剤治療歴の有無に関わらず MF 患者の生存期間に対して意義が認められ、良好な LFS プロファイルと関連していた。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の探索的解析から、モメロチニブの長期投与と OS 及び輸血非依存との関連性が示唆され、これは SIMPLIFY-1 試験の JAK 阻害剤治療歴のない被験者でより強い傾向があった。貧血及び輸血の必要性は MF 患者の重要な予後不良因子であり、輸血非依存の達成及び維持といった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 患者の生存に重要な因子であることが示唆された。

第 III 相試験でのモメロチニブの治療効果の一貫性

MF を対象とした試験集団全体で、主要評価項目である 24 週時の TSS 改善割合、輸血非依存割合及び SRR について、モメロチニブの一貫した治療効果が認められた。

24 週時の TSS 改善割合	モメロチニブ群の 24 週時の TSS 改善割合は、MOMENTUM 試験 24.6%（130 例中 32 例）、SIMPLIFY-1 試験 28.4%（211 例中 60 例）、SIMPLIFY-2 試験 26.2%（103 例中 27 例）であり、試験間で一貫したモメロチニブのベネフィットが認められた。 • SIMPLIFY-1 試験では、モメロチニブ群の 24 週時の TSS 改善割合は、ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の被験者集団では 29.7%（155 例中 46 例）、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者集団では 25.0%（84 例中 21 例）、ベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以下の被験者集団では 28.9%（45 例中 13 例）であり、ITT 全体集団の結果と同様であった。
24 週時の輸血非依存割合	24 週時の輸血非依存割合は試験間で一貫してモメロチニブ群で高かった。 • MOMENTUM 試験では、モメロチニブ群でベースラインの 13.1%（130 例中 17 例）から 24 週時の 30.0%（130 例中 39 例）に増加したのに対し、ダナゾール群では 15.4%（65 例中 10 例）から 20.0%（65 例中 13 例）に増加した。

	• SIMPLIFY-1 試験では、モメロチニブ群でベースラインの 68.4%（215 例中 147 例）から 24 週時の 66.5%（215 例中 143 例）に維持されたのに対し、ルキソリチニブ群では 70.0%（217 例中 152 例）から 49.3%（217 例中 107 例）に減少した。 • SIMPLIFY-2 試験では、モメロチニブ群でベースラインの 30.8%（104 例中 32 例）から 24 週時の 43.3%（104 例中 45 例）に増加したのに対し、BAT 群では 36.5%（52 例中 19 例）から 21.2%（52 例中 11 例）に減少した。 SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群では、24 週時の輸血非依存割合は、ベースラインのヘモグロビン値が 12 g/dL 未満の被験者［62.3%（159 例中 99 例）］、ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者［46.5%（86 例中 40 例）］及びベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以下の被験者［61.7%（47 例中 29 例）］で一貫して高く、ITT 全体集団と一貫したモメロチニブの治療効果が示された。 SIMPLIFY-2 試験のモメロチニブ群では、24 週時の輸血非依存割合は、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 33.3%（66 例中 22 例）であり、MOMENTUM 試験の結果［30.0%（130 例中 39 例）］と同様であった。 モメロチニブはヘモグロビン値を急速に増加させるとともに経時的に維持し、ヘモグロビン値はダナゾール群、ルキソリチニブ群及び BAT 群と比較してモメロチニブ群で高かった。SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群では、24 週時にヘモグロビン値のベースラインからの減少が認められた。
24 週時の SRR	モメロチニブ群の 24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）は、MOMENTUM 試験 22.3%（130 例中 29 例）、SIMPLIFY-1 試験 26.5%（215 例中 57 例）であり、JAK 阻害剤治療歴の有無に関わらず MF 患者で一貫した脾腫の縮小効果を示した。 SIMPLIFY-2 試験ではスクリーニング時に MF 治療を受けていた被験者の多く（モメロチニブ群 74.0%、BAT 群 75.0%）でウォッシュアウト期間を設定しなかったため、持ち越し効果が生じた。MOMENTUM 試験ではモメロチニブ投与による脾臓へのベネフィットが示されたことから、SIMPLIFY-2 試験ではスクリーニング時にルキソリチニブが投与されていた被験者を無作為化する前にウォッシュアウト期間を設けなかったことで持ち越し効果が生じ、モメロチニブ投与による脾臓容積の 35%以上の縮小効果を示すことができなかったという仮説が裏付けられた。

<u>サブグループでのモメロチニブの治療効果の一貫性</u>

JAK 阻害剤治療歴を有する及び治療歴のない MF 患者の、ベースラインの輸血依存状況、ヘモグロビン値、血小板数のサブグループで、主要な有効性評価項目である 24 週時の TSS

改善割合、輸血非依存割合及び SRR について、モメロチニブの一貫した治療効果が認められた。

ベースラインの輸血依存状況	ベースラインの輸血非依存割合の高さは 24 週時の輸血非依存割合の高さと関連していた。モメロチニブ群のベースラインの輸血非依存割合は、MOMENTUM 試験と比較して SIMPLIFY-1 試験で高く［SIMPLIFY-1 試験 68.4%（215 例中 147 例）、MOMENTUM 試験 13.1%（130 例中 17 例）］、SIMPLIFY-1 試験では 24 週時までその輸血非依存割合が維持され、MOMENTUM 試験では改善がみられた。
ベースラインのヘモグロビン値	ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者集団について、MOMENTUM 試験（ITT 集団）及び SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群での 24 週時の TSS 改善割合は 24.6%（130 例中 32 例）及び 25.0%（84 例中 21 例）、24 週時の輸血非依存割合は 30.0%（130 例中 39 例）及び 46.5%（86 例中 40 例）、24 週時の SRR は 22.3%（130 例中 29 例）及び 31.4%（86 例中 27 例）であった。
ベースラインの血小板数	MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験のベースラインの血小板数が 150×10^9 /L 以下の被験者では、24 週時の TSS 改善割合は 29.6%（81 例中 24 例）及び 28.9%（45 例中 13 例）、24 週時の輸血非依存割合は 32.1%（81 例中 26 例）及び 61.7%（47 例中 29 例）、24 週時の SRR は 22.2%（81 例中 18 例）及び 23.4%（47 例中 11 例）であった。 SIMPLIFY-1 試験で輸血非依存割合が高いのは、ベースライン時に輸血非依存であった被験者の割合が高かったことに起因する可能性が高い。 MOMENTUM 試験では、ベースラインの血小板数が 50×10^9 /L 未満の被験者でモメロチニブの治療効果の一貫性が維持され、24 週時の TSS 改善割合は 22.2%（18 例中 4 例）、24 週時の輸血非依存割合は 16.7%（18 例中 3 例）、24 週時の SRR は 22.2%（18 例中 4 例）であった。

試験間及びサブグループ間でモメロチニブの治療効果に一貫性が認められたことは、ベースラインで貧血及び／又は血小板数低値を有する被験者を含む、ほとんどの被験者でモメロチニブの最大投与量を維持することができたことによる可能性が高い。

SIMPLIFY-1 試験の有効性サブグループ解析では、ITT 全体集団の結果と比較して、ベースラインのヘモグロビン値が低いことは 24 週時の輸血非依存割合の低下と関連し、ベースラインの血小板数が低いことはルキソリチニブ群の 24 週時の TSS 改善割合及び SRR の低下と関連していた。ルキソリチニブ投与により MF 関連の脾腫及び症状が改善する一方で、血球減少症及び輸血の必要性を悪化させ、ベネフィットを達成及び維持するために必要な用量強度を制限しうる用量変更又は休薬が必要となり、投与の早期中止をもたらす可能性がある。これらが影響し、ITT 全体集団の結果と比較して、ベースラインの血小板数が低い患者でルキソリチニブ治療効果の減弱が生じた可能性がある。以上の結果から、JAK 阻害剤治療歴のない、貧血及び／又は血小板数低値を有する MF 患者を対象に、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示すことが確認された。

2.7.3.3.5. 全体的な結論

MOMENTUM 試験の結果から、モメロチニブは成人 MF 患者に対する有効な治療法であり、MF 治療に有効な選択肢がない JAK 阻害剤治療歴のある集団において、症状の改善、貧血の改善、脾腫の縮小及び良好な生存プロファイルが得られることが示された。SIMPLIFY-1 試験では、24 週時の SRR 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、すべての輸血負荷関連の評価項目の改善度も高かった。したがって、モメロチニブは JAK 阻害剤治療歴のない患者の貧血を管理できる可能性を有するとともに、ルキソリチニブと同程度の脾臓に対するベネフィット、及び臨床症状に対するベネフィットを有することが示された。SIMPLIFY-2 試験及び第 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 試験から得られた有効性データから、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の結果が支持された。サブグループ解析の結果から、貧血を有する患者での輸血非依存の達成について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。また、ベースラインの血小板数が低値であった患者では、ルキソリチニブの効果に減弱がみられたが、モメロチニブ群ではその傾向は認められず、ルキソリチニブと差別されたモメロチニブのベネフィットが示唆された。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

モメロチニブの推奨開始用量は、200 mg 1 日 1 回である。また、150 mg 又は 100 mg に用量調節可能である。

2.7.3.4.1. 海外の申請における用法・用量の設定根拠

海外では、まず 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（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、初期の製剤であるカプセル剤を用いて検討を行った。モメロチニブ 100～400 mg QD 及び 150 mg 1 日 2 回投与（BID）の安全性及び忍容性を検討したところ、400 mg QD において 6 例中 2 例に用量制限毒性（DLT）が発現し、最大耐量は 300 mg QD と判断された。次いで、150 mg QD、300 mg QD 及び 150 mg BID の症例数を追加し、主に IWG-MRT の基準を用いて有効性を評価した。IWG-MRT 基準に基づく総合効果判定で臨床的改善（ヘモグロビン値の増加／輸血状況の改善、脾腫の縮小、血小板数の増加又は好中球絶対数の増加）が認められた被験者の割合は、150 mg QD、300 mg QD、150 mg BID の順（以下同順）に 44.2%、57.6%、54.8%であり、300 mg QD と 150 mg BID の有効性は同程度であった。IWG-MRT 基準に基づく脾腫の改善割合は 3 群間で同程度であった（31.3%、32.7%、32.4%）。ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち輸血非依存になった割合は 150 mg BID（53.3%）よりも 300 mg QD（66.7%）で高く、貧血の改善割合も同様の傾向であった（150 mg BID：31.0%、300 mg QD：47.6%）。安全性について、300 mg QD で発現した有害事象の発現割合、重症度及び重篤度は、低用量（150 mg QD）を含むそ

の他の用量と同程度であった。以上より、ベネフィット・リスクプロファイルを考慮し、臨床推奨用量を 300 mg QD に決定した（2.7.2.4）。

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）では、カプセル剤を用いて 200 mg BID 及び 250 mg BID の検討を行った。その結果、250 mg は DLT を発現しなかったものの、7 例全例で減量又は休薬が必要であり、200 mg BID の方が良好な安全性プロファイルを有すると考えられた。更に症例数を追加して 200 mg BID の有効性を検討したところ、CCL09101 試験で観察された 300 mg QD における有効性と同程度と判断された。安全性では、200 mg BID は 300 mg QD と比較して有害事象による減量及び治験を中止した被験者が多く、300 mg QD の方が安全性プロファイルは良好であった。以上より、CCL09101 試験で決定した臨床推奨用量 300 mg QD のベネフィット・リスクプロファイルが支持され、以降の開発は QD の用法で行われた。

その後、健康成人を対象に、カプセル剤と第 III 相試験で用いる予定の錠剤の相対的バイオアベイラビリティの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 カプセル剤と 200 mg 錠剤が同程度の曝露量（AUC 及び Cmax）であることを確認した。

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（GS-US-352-1672 試験）では、選択された 200 mg QD（錠剤）の用法・用量におけるモメロチニブの有効性及び PK/PD を評価した。本試験で主にバイオマーカーを用いたモメロチニブによる貧血改善効果を検討した結果、貧血を有する MF 患者での輸血依存の減少が確認された。その後に実施した第 III 相の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験においても有効性及び良好な安全性が確認され、対照薬のルキソリチニブ及びダナゾールと比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。また、SIMPLIFY-2 試験を含めた 3 つの第 III 相試験及び拡大アクセス試験の SRA-MMB-4365 試験（XAP 試験）を用いて、24 週間の無作為化期及び長期投与時のモメロチニブ 200 mg QD（錠剤）の安全性を評価した結果、MF の病期が初期から後期段階の様々な治療歴を有する患者に対して、高い用量強度を維持しながら許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。なお、モメロチニブの PK に関する内因性要因及び外因性要因については 2.7.2.3.1.5.に示す。

母集団 PK（PPK）モデルを用いた探索的な曝露-反応解析により、3 つの第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び MOMENTUM 試験）のデータから、1 日当たりのモメロチニブの曝露量と、24 週時の主要な有効性評価項目及び安全性の関係を評価した。有効性では、曝露量と TSS に関連は認められなかったが、曝露量と脾臓容積の縮小との間に関連が認められた。しかしながら、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く、曝露量の四分位範囲毎の有効性の範囲は重複していた（2.7.2.3.2.3.）。安全性では、モメロチニブの 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、安全性評価項目と曝露量に関連は認められなかった。モメロチニブの曝露量とグレード 3 以上の血小板減少症及び末梢性ニューロパチーの発現の関連については、統計学的有意となったものの、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

以上の有効性、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 患者に対する推奨臨床用法・用量とした。

2.7.3.4.2. 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、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、曝露-反応解析、並びに第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験）の日本人集団の成績に基づき設定し、第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験）のアジア人集団（韓国、台湾、シンガポール）の成績も合わせて評価した。

2.7.3.4.2.1. 薬物動態（GS-US-352-0108 試験、母集団薬物動態解析等）

GS-US-352-0108 試験では、日本人 14 例及び白人 14 例の計 28 例の健康成人を対象に、モメロチニブの PK 及び安全性を評価した。本試験において、日本人の曝露量が白人よりも高い傾向が認められたものの、曝露量は大きく重複し、MF 患者における全体的な曝露-反応関係を踏まえると、臨床的に重要な差ではないと判断された。内因性及び外因性要因について、MF の診断及び治療体系に明確な国内外差［日本、東アジア（台湾、韓国、シンガポール）、北米及び欧州］はなく、PPK 解析では民族が共変量として特定されず、曝露-反応解析では日本人と外国人で結果が類似していたこと、SIMPLIFY-1 試験で日本人患者と外国人患者の血漿中トラフ値が大きく重複し明確な違いが認められなかったこと、GS-US-352-0108 試験で日本人と白人の健康成人の曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられたことから、民族的要因がモメロチニブの PK 及び臨床効果に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

2.7.3.4.2.2. 有効性及び安全性（第 III 相試験）

有効性評価におけるピボタル第 III 相試験である 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）では、JAK 阻害剤治療歴のない又は JAK 阻害剤治療歴を有する PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF 患者を対象に、モメロチニブが MF による脾腫、全身症状及び貧血を改善することが示され、加えて生存期間の延長の可能性が示された。これらの結果は、SIMPLIFY-2 試験及び第 II 相試験 GS-US-352-1672 の結果からも支持された。

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

SIMPLIFY-1 試験の日本人集団（モメロチニブ群：6 例、ルキソリチニブ群：9 例）では、全体集団と同様に日本人集団での有効性が示された。また、良好な安全性プロファイルを示し、明確な国内外差は認められなかった。二重盲検無作為化期では、全体集団と同程度の高い用量強度が維持されていた。また、二重盲検無作為化期のモメロチニブ群ではグレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止又は減量が必要であっ

た有害事象は認められなかった。非盲検拡大治療期の安全性プロファイルも全体集団と同様の傾向が認められた。日本人を除くアジア人集団［韓国、台湾、シンガポール（モメロチニブ群：11 例、ルキソリチニブ群：9 例）］では、全体集団及び日本人集団と同様にモメロチニブの有効性が示された。MOMENTUM 試験では、日本人患者は組み入れられていないものの、全体集団と同様、アジア人集団（モメロチニブ群：11 例、ダナゾール群：6 例）でもモメロチニブの有効性が示された。

以上より、MF 患者の全体集団から設定した用量を日本人に適用することは妥当であり、海外と同様に本邦での臨床推奨用法・用量を「通常、成人には本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。患者の状態により投与量を 1 日 1 回 150 mg 又は 100 mg に適宜調節する。」と設定した。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1. 比較対照第 III 相試験での有効性の持続期間

モメロチニブの第 III 相試験は、他の JAK 阻害剤のピボタル試験のデザインのような、24 週以降の有効性を比較することが可能なデータを収集するデザインではなかった。MOMENTUM 試験では、24 週時の TSS 改善割合の持続期間及び 24 週時の輸血非依存の持続期間を副次評価項目として評価した。一方、SIMPLIFY-1 試験では 24 週時以降に TSS 改善割合のデータを収集しなかったが、効果の持続に関する情報を得るために、モメロチニブの輸血非依存及び脾臓容積縮小の持続期間を解析した。また、モメロチニブ投与に忍容性を示し、疾患進行が認められなかった被験者では、モメロチニブ投与を継続し、拡大アクセス試験（XAP 試験）で安全性の追跡調査を可能とした。

2.7.3.5.1.1. 第 III 相試験での曝露状況

MOMENTUM 試験

二重盲検無作為化期での曝露期間の中央値（範囲）は、モメロチニブ群 24.00（0.3～26.7）週間、ダナゾール群で 23.71（0.7～26.9）週間であった。データカットオフ日（2021 年 12 月 3 日）までの治験薬全投与期間におけるモメロチニブへの全体的な曝露期間の中央値（範囲）は、モメロチニブを投与された被験者 170 例で 26.71（0.3～60.7）週間であった。データカットオフ時点で、モメロチニブ継続投与のため XAP 試験に移行した被験者は、33 例（モメロチニブ群 24 例、ダナゾール群 9 例）であった。

SIMPLIFY-1 試験

二重盲検無作為化期での曝露期間の中央値（範囲）は、モメロチニブ群 23.9（0.3～26.1）週間、ルキソリチニブ群 24.0（1.3～26.9）週間であった。治験期間中のモメロチニブへの全体的な曝露期間の中央値（範囲）はモメロチニブ群（MMB to MMB 集団を含む）82.1（0～242）週間、RUX to MMB 集団 74.3（2～209）週間であった。データカットオフ日（2021 年 12 月 3 日）時点で、モメロチニブ継続投与のため XAP 試験に移行した被験者は、96 例（モメロチニブ群 42 例、ルキソリチニブ群 54 例）であった。

SIMPLIFY-2 試験を含む第 III 相試験の併合データでは、モメロチニブの平均相対用量強度は、二重盲検無作為化期（93.8%）、非盲検拡大治療期（88.0%）及び治験期間全体（89.6%）を通して高いレベルで維持された（2.7.4.1.2.2.2.）。

2.7.3.5.1.2. 総症状スコア改善の持続期間

24 週時の TSS 改善の持続期間は、MOMENTUM 試験では副次評価項目とした。結果を 2.7.3.3.2.1.4.に示す。なお、SIMPLIFY-1 試験では 24 週時以降、TSS 改善に関するデータを収集しなかった。

2.7.3.5.1.3. 輸血非依存の持続期間

MOMENTUM 試験

24 週時の輸血非依存の持続期間を副次評価項目として評価した。結果を 2.7.3.3.2.2.2.に示す。

SIMPLIFY-1 試験

任意の時点での輸血非依存の持続期間は、24 週時までに 12 週間の輸血非依存を最初に達成した日から輸血非依存が消失した最も早い日までの期間と定義した。輸血非依存の消失は、最初の輸血非依存を達成後に初めて輸血を実施した日若しくは中央検査機関又は実施医療機関で測定したヘモグロビン値が 8 g/dL 未満となった日のいずれか早い方と定義した。

輸血非依存の持続期間は、二重盲検無作為化期の 24 週時までに 12 週間の輸血非依存を達成したモメロチニブ群（MMB to MMB 集団を含む）176 例（81.9%）及びルキソリチニブ群（RUX to MMB 集団を含む）182 例（83.9%）を評価対象とした（表 2.7.3.5.1）。追跡調査期間の中央値（モメロチニブ群 35.4 ヵ月、ルキソリチニブ群 35.2 ヵ月）及び輸血非依存が消失した被験者の割合（モメロチニブ群 28.4%、ルキソリチニブ群 29.7%）は、いずれも投与群間で類似していた。輸血非依存の持続期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。

輸血非依存の持続期間について両群で同様の結果を示したことは、非盲検拡大治療期のモメロチニブ投与によるベネフィットを反映している可能性が高い。

表 2.7.3.5.1 任意の時点での輸血非依存の持続期間（SIMPLIFY-1 試験）（ITT 集団）

Duration of TI Response	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Median follow up, months (weeks) [1]	35.4 (153.8)	35.2 (153.0)
Start of first rolling 12-week TI by week 24, n (%)	176 (81.9%)	182 (83.9%)
Loss of TI, n (%)	50 (28.4%)	54 (29.7%)
Censored, n (%)	126 (71.6%)	128 (70.3%)
Median duration of TI (weeks)	na	na
95% CI (weeks)	190.7, na	194.1, na
Event-free rate after first TI response (95% CI)		
16 weeks	94.2 (89.5, 96.9)	91.2 (86.0, 94.5)
20 weeks	91.2 (85.9, 94.6)	88.9 (83.4, 92.7)
24 weeks	90.0 (84.4, 93.7)	83.8 (77.5, 88.5)
48 weeks	84.0 (77.4, 88.8)	75.6 (68.4, 81.4)
72 weeks	75.7 (67.9, 81.8)	71.7 (64.1, 78.0)

Source: CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.10.2, Figure 15.14.1.1, Section 11.4.2.2.4.2; Table 2.7.3.2.3
The RUX group included subjects who switched to MMB in the open-label treatment period.
[1] Based on the safety population.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; na, not available; RUX, ruxolitinib; TI, transfusion independence.

2.7.3.5.1.4. 脾臓容積縮小の持続期間

MOMENTUM 試験

24 週時の脾臓容積縮小の持続期間は、データカットオフ時点までに得られなかった。

SIMPLIFY-1 試験

脾臓容積縮小の持続期間は探索的評価項目として評価し、脾臓容積縮小が最初に確認された日から最も早い脾臓容積縮小の消失日までの期間と定義した。脾臓容積縮小の消失は、脾臓容積縮小を確認後、ベースラインからの脾臓容積の縮小が 35%未満となり、かつ治験期間中の最小値から 25%以上の増大が画像検査で確認された日と定義し、最小値は現在の来院前の脾臓容積の最低値とした。脾臓容積縮小の持続期間は、24 週時の脾臓容積縮小の有無に関わらず、いずれかの時点で脾臓容積縮小が認められたすべての被験者を対象に評価した。

二重盲検無作為化期及び非盲検拡大治療期の投与期間全体において、脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者は、モメロチニブ群 87 例（40.5%）及びルキソリチニブ群 114 例（52.5%）であった（表 2.7.3.5.2）。その後、モメロチニブ群 87 例中 29 例（33.3%）及びルキソリチニブ群 114 例中 59 例（51.8%）で脾臓容積縮小が消失し、各群の多く（モメロチニブ群 66.7%、ルキソリチニブ群 48.2%）は打切りとなった。Kaplan-Meier 推定による脾臓容積縮小の持続期間の中央値は、モメロチニブ群 156.3 週（95% CI：132.9 週, 未到達）、ルキソリチニブ群 83.0 週（95% CI：48.9 週, 143.4 週）であった。二重盲検無作為化期でモメロチニブ群に割り付けられた被験者の脾臓容積縮小の転帰は、ルキソリチニブ群と比較して、同様又は潜在的に優れている傾向にあった。これは非盲検下でのモメロチニブ投与継続によるベネフィットを反映している可能性が高い。

脾臓容積縮小は持続的であった。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たこと等、時間の経過とともに脾臓縮小効果の増加が認められたことからモメロチニブの有効性の持続性が更に裏付けられた。

表 2.7.3.5.2 任意の時点での脾臓容積縮小の持続期間（SIMPLIFY-1 試験）（ITT 集団）

Duration of Splenic Response (Combined Treatment Periods)	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)
Median follow up, months (weeks) [1]	35.4 (153.8)	35.2 (153.0)
Splenic response (≥ 35% reduction from baseline), n (%)	87 (40.5%)	114 (52.5%)
Loss of splenic response, n (%)	29 (33.3%)	59 (51.8%)
Censored, n (%)	58 (66.7%)	55 (48.2%)
Median K-M estimate of duration of splenic response, weeks	156.3	83.0
95% CI	132.9, NR	48.9, 143.4

Source: CSR GS-US-352-0101, Table 15.12.6.10.2, Table 15.12.6.17.1
RUX included subjects who switched to MMB in the open-label treatment period.
[1] Based on the safety population.
ITT, intent-to-treat; K-M, Kaplan-Meier; MMB, momelotinib; NR, not reached; RUX, ruxolitinib.

2.7.3.5.2. 非盲検拡大治療期での長期の有効性

モメロチニブの長期有効性データは、限定的ではあるが第 I 相～第 II 相の非盲検試験から得られている。なお、長期の有効性を評価した GS-US-352-1154 試験は終了となったが、その時点で参加継続中の被験者 19 例は XAP 試験に移行した。XAP 試験は、モメロチニブへの継続アクセス及び生存追跡調査を目的とした進行中の試験であり、生存状況を除く有効性評価項目は設定していない。GS-US-352-1154 試験から移行した被験者 19 例に関する簡潔な叙述を 2.7.4.1.1.2.2.に、安全性の概要を 2.7.4.2.1.10.2.に示す。

GS-US-352-1154 試験は、PMF、Post PV-MF、Post ET-MF、PV 又は ET 被験者を対象にモメロチニブの長期安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検継続投与試験であった。本試験は、モメロチニブを投与され、移行前に参加していた第 I 相～第 II 相試験（CCL09101/CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験のいずれか）で安定（SD）以上の評価であった MF 被験者 74 例を対象とした。なお、GS-US-354-0101 試験の被験者については、PV 又は ET の被験者に対するモメロチニブの有効性が限定的であったため、試験を中止した。先行試験の試験デザイン、モメロチニブの用量、製剤、投与期間及び被験者の登録時期に多少の違いがみられるものの、MF 被験者の人口統計学的特性は概ね同様であった。

本項には GS-US-352-1154 試験の CSR で報告されたデータを示す（5.3.5.2. GS-US-352-1154 CSR）。GS-US-352-1154 試験では 2 つの有効性解析対象集団を定義した。Full analysis set（FAS）は、GS-US-352-1154 試験への移行に関わらず、先行試験（CCL09101/CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験）に組み入れられ、モメロチニブを 1 回以上投与され、かつ先行試験でベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた MF 被験者 265 例全例を対象とした。Rollover safety analysis set（RSAS）は、先行試験から GS-US-352-1154 試験へ移行した被験者 74 例［CCL09101/CCL09101E 試験（30 例）、YM387-II-02 試験（22 例）及び GS-US-352-1672 試験（22 例）］を対象とした。

RSAS において、先行試験を含むモメロチニブの全体的な曝露期間の中央値は約 4.6 年であった。先行試験での治験薬投与開始から 8 年超（XAP 試験での長期投与を合わせると 11 年超）にわたりモメロチニブの投与を継続している被験者もみられた。GS-US-352-1154 試験でのモメロチニブ長期投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは先行試験と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.10.1.5.）。

FAS において、先行試験のベースラインで 5 cm を超える脾腫を有した被験者 229 例中 102 例（44.5%）で先行試験又は GS-US-352-1154 試験において脾臓容積の縮小が認められた。RSAS では、ベースラインで脾腫を有した被験者 63 例中 45 例（71.4%）で先行試験又は GS-US-352-1154 試験において脾臓容積の縮小が認められた。このうち 2 例は、脾臓容積の縮小が GS-US-352-1154 試験で新たに認められたことから、モメロチニブを継続投与することにより脾臓容積の縮小が誘発及び維持される可能性が示唆された。FAS における脾臓容積縮小の持続期間の中央値は、記述統計量で 364 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 2557 日であった。RSAS における脾臓容積縮小の持続期間の中央値は、記述統計量で 990 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 2557 日であった。

貧血の改善は、ベースライン時に輸血依存であった被験者の輸血非依存への改善と、ヘモグロビン値を評価可能な被験者のヘモグロビン値の改善との複合評価項目により評価した。先行試験において、ベースライン時に輸血依存であった被験者、ベースライン時に輸血依存ではなかったがヘモグロビン値が 10 g/dL 未満（CCL09101/CCL09101E 試験）又はベースライン時に輸血非依存でヘモグロビン値が 10 g/dL 未満（YM387-II-02 試験）の被験者を貧血の改善が評価可能な被験者とした。ヘモグロビン値のレスポンダーは、ヘモグロビン値の改善が評価可能なベースライン値を有し、12 週間以上にわたってベースラインからのヘモグロビン値の増加が 2 g/dL 以上の被験者と定義した。FAS における貧血の改善割合は頑健かつ持続的であった。評価可能な被験者 191 例中 90 例（47.1%）で貧血の改善が認められ、貧血改善の持続期間の中央値は、記述統計量で 238 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 358 日であった。ベースライン時に輸血依存であった被験者 141 例中 77 例（54.6%）で 12 週間以上の輸血非依存が認められ、輸血非依存の持続期間の中央値は記述統計量で 185 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 235 日であった。

RSAS において、貧血改善の評価が可能であった被験者 52 例中 35 例（67.3%）で貧血の改善が認められた。貧血改善の持続期間の中央値は、記述統計量で 358 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 421 日であった。GS-US-352-1154 試験では、モメロチニブの長期投与により被験者 7 例で新たに貧血の改善が認められた（新たに輸血非依存となった被験者 5 例及びヘモグロビン値の改善がみられた被験者 2 例）。また、ベースライン時に輸血依存であった被験者 36 例中 28 例（77.8%）で輸血非依存が認められ、輸血非依存の持続期間の中央値は、記述統計量で 194 日、Kaplan-Meier 法による推定値で 205 日であった。ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者 16 例中 7 例（43.8%）でヘモグロビン値の改善が認められた。赤血球輸血割合の中央値は、先行試験（0.08 単位／月）と比較して GS-US-352-1154 試験（0.00 単位／月）で低かったことから、モメロチニブの長期投与は輸血負荷を経時的に軽減する可能性が示唆された。

FAS 又は RSAS において、OS 及び LFS は Kaplan-Meier 法により推定した中央値に到達しなかった。FAS において、Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間（PFS）の中央値は全体で 54.9 ヵ月であった。なお、GS-US-352-1154 試験は打切りが多く、単群試験デザインであるため、OS、LFS 及び PFS の記述的解析データの解釈には注意が必要である。

以上より、GS-US-352-1154 試験から得られたデータは、モメロチニブの長期投与による有効性及び安全性を支持するものであった。

2.7.3.6. 付録

表 2.7.3.6.1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

表 2.7.3.6.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号[1] （報告書番号） 試験期間 実施場所 （施設数）	評価 参考	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	目標被験者数 登録／完了 被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 中央値 （範囲）	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
CCL09101 NCT00935987 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2009 年 11 月 18 日 ～ 2012 年 4 月 30 日 北米、オーストラリア （6 施設）	評価	安全性 忍容性 DLT MTD PK 有効性	第 I/II 相 非無作為化 非盲検 単施設 用量漸増 及び MTD 以下の 用量確認 多施設共同	MF 患者	モメロチニブカプセル 用量漸増： モメロチニブ 100～400 mg 1 日 1 回（1.5 倍増量）、モメロチニブ 150 mg 1 日 2 回 用量確認： MTD 以下のモメロチニブ 経口 36.0 週間	165 例 166/166	97/69 67 (34-89)	安全性 MTD	完了 CSR CCL09101 5.3.3.2
GS-US-352-0101 2013-002707-33 NCT01969838 / SIMPLIFY-1 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2013 年 12 月 6 日 ～ 2019 年 5 月 2 日 米国、欧州、日本等 22 ヵ国 （131 施設）	評価	有効性 安全性	第 III 相 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モメロチニブ	MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ又はルキソリチニブ（1：1）及び対応するプラセボ： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回及びルキソリチニブプラセボ 1 日 2 回 又は ルキソリチニブ 1 日 2 回[3] 及びモメロチニブプラセボ 1 日 1 回 経口 77.0 週間	約 420 例 無作為化期： 432/430 （モメロチニブ群：215／214、ルキソリチニブ群：217／216） 拡大治療期：368 （MMB to MMB 集団：171、RUX to MMB 集団：197）	244/188 66 (25-86) overall exposed to MMB 集団 231/180 66 (25-86)	24 週時の SRR（35%以上の脾臓容積の縮小）	完了 CSR GS-US-352-0101 5.3.5.1
GS-US-352-1214 2013-005007-13	評価	有効性 安全性	第 III 相 国際共同	MF 患者	モメロチニブ錠	約 150 例	93/63 68 (41-92)	24 週時の SRR（35%以	完了 CSR GS-US-352-1214

試験番号[1] （報告書番号） 試験期間 実施場所 （施設数）	評価 参考	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	目標被験者数 登録／完了 被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 中央値 （範囲）	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
NCT02101268 / SIMPLIFY-2 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2014 年 6 月 19 日 ～ 2019 年 4 月 25 日 北米、欧州等 8 ヵ国 （55 施設）			無作為化 非盲検 BAT 対照 その後任意の長期モメロチニブ		モメロチニブ又は BAT（2：1）： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回 又は BAT（ルキソリチニブを含む） 経口 40.0 週間	無作為化期：156／156[4] ［モメロチニブ群：104／104、BAT 群：52／52（うち RUX：46）］ 拡大治療期：104（MMB to MMB 集団：64、BAT to MMB 集団：40）	MMB overall 集団 85/59 67.5 (41-92)	上の脾臓容積の縮小）	5.3.5.1
SRA-MMB-301 2019-000583-18 NCT04173494 / MOMENTUM 2020 年 2 月 7 日 ～ 2023 年 7 月時点で完了[5] 北米、欧州、アジア等 21 ヵ国 （107 施設）	評価	有効性 安全性	第 III 相 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モメロチニブ又はダナゾール	MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ又はダナゾール（2：1）： モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回及びダナゾールのプラセボ 1 日 2 回 又は ダナゾール 300 mg 1 日 2 回及びモメロチニブのプラセボ 1 日 1 回 経口 26.71 週間	約 180 例 無作為化期：195／195 ［モメロチニブ群：130／130、ダナゾール群：65／65］ 拡大治療期：132（MMB to MMB 集団：92、DAN to MMB 集団：40）	123/72 71 (38-86)	24 週時の MFSAF TSS 改善割合（24 週時の直前 28 日間の MFSAF TSS が 50%以上減少した被験者の割合）	2023 年 7 月時点で完了[5] CSR SRA-MMB-301 （データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日） 5.3.5.1
YM387-II-02 NCT01423058 （FINAL CLINICAL	参考	安全性 忍容性 DLT MTD	第 I/II 相 非無作為化 非盲検	MF 患者	モメロチニブカプセル 用量漸増：	約 50 例 61/61	38/23 71 (48-86)	治療奏効割合（IWG-MRT 効果判	完了 CSR YM387-II-02 5.3.3.2

試験番号[1] （報告書番号） 試験期間 実施場所 （施設数）	評価 参考	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	目標被験者数 登録／完了 被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 中央値 （範囲）	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
STUDY REPORT） 2011 年 9 月 14 日 ～ 2014 年 6 月 27 日 北米 （6 施設）		PK 有効性	多施設共同 用量漸増及び MTD 以下の用量確認 維持期		モメロチニブ 200～300 mg 1 日 2 回 （50 mg 漸増） 用量確認： 最低用量 150 mg で MTD 以下のモメロチニブ 1 日 2 回 経口 54.6 週間			定基準による CR、PR 又は CI を達成した被験者の割合）	
GS-US-352-1154 2013-004476-36 NCT02124746 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2014 年 4 月 30 日 ～ 2018 年 12 月 6 日 北米、欧州、オーストラリア等 5 ヵ国 （22 施設）	参考	長期安全性 忍容性 有効性	第 II 相 多施設共同 非盲検 長期有効性及び有効性 CCL09101E, YM387-II-02, GS-US-354-0101, GS-US-352-1672 の拡大試験	MF 患者	モメロチニブ錠 先行試験で忍容性があり、臨床的ベネフィットが得られた用量 経口 72.7 週[6]	最大 105 例 74／74[7]	38/36 66.5 (34-88)	長期安全性 忍容性	完了 CSR GS-US-352-1154 5.3.5.2
GS-US-352-1672 NCT02515630 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2016 年 1 月 29 日 ～ 2017 年 8 月 15 日	参考	有効性（バイオマーカーを含む）	第 II 相 多施設共同 非盲検 単群 トランスレーショナルバイオロジー試験	輸血依存の MF 患者	モメロチニブ錠 モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回 経口 23.4 週	約 40 例 41／41	26/15 69 (44-87)	24 週時までの輸血非依存割合	完了 CSR GS-US-352-1672 5.3.5.2

試験番号[1] （報告書番号） 試験期間 実施場所 （施設数）	評価 参考	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、投与期間[2]）	目標被験者数 登録／完了 被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 中央値 （範囲）	主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
北米 （13 施設）									
CCL09101E NCT01236638 （FINAL CLINICAL STUDY REPORT） 2010 年 8 月 4 日 ～ 2014 年 6 月 27 日 北米、オーストラリア （6 施設）	参考	長期安全性 忍容性 長期有効性	第 II 相 非盲検 多施設共同 CCL09101 の継続試験	MF 患者	モメロチニブカプセル 先行試験の CCL09101 試験で忍容性が認められ、臨床的ベネフィットが得られた用量 経口 87.1 週間[8]	コア試験に組み入れられたすべての被験者 120／120	75/45 66 (34-89)	治療奏効割合（IWG-MRT 効果判定基準による CR、PR 又は CI を達成した被験者の割合）	完了 CSR CCL09101E 5.3.3.2
SRA-MMB-4365 2017-004350-42 NCT03441113 / XAP 2018 年 5 月 3 日 ～ 実施中[5]	参考	拡大アクセス 長期安全性 OS LFS	第 II 相 国際共同 非盲検 GS-US-352-0101, GS-US-352-1154, GS-US-352-1214, SRA-MMB-301 の拡大試験	MF 患者	モメロチニブ錠 先行試験で投与されていた用量 経口 31.69 ヵ月 Q1：7.98、Q3：35.91 （モメロチニブが当該地域で市販されるまで、又は開発が中止されるまで）	約 400 例 170／170	女性 54.7% 68 歳	長期安全性	実施中[5] SRA-MMB-4365 study summary

モメロチニブ、ルキソリチニブ、ダナゾール又はプラセボは経口投与。BAT は指示通り。

1. 該当する場合、治験実施計画書番号、EudraCT、ClinicalTrials.gov 及び試験の略称
2. 投与期間はモメロチニブ曝露の全期間の中央値を示す。
3. ルキソリチニブの開始用量（5 mg、10 mg 又は 20 mg 1 日 2 回）は、治験実施計画書で規定されたスクリーニングでの臨床検査値に基づいた。
4. BAT に無作為化された被験者 2 例の BAT は無治療であった。

5. データカットオフ日は 2021 年 12 月 3 日とした。
6. GS-US-352-1154 試験のモメロチニブ初回投与からの曝露期間の中央値は 72.7 週間であり、モメロチニブの初回投与から約 4.6 年であった。
7. CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験の MF 被験者 74 例。GS-US-354-0101 試験の PV 及び ET 被験者は GS-US-352-1154 試験を中止し、データは解析しなかった。
8. 非盲検拡大試験である CCL09101E 試験でのモメロチニブの初回投与以降。

BAT：best available therapy、CI：臨床的改善、CR：完全奏効、CSR：総括報告書、DAN：ダナゾール、DLT：用量制限毒性、ET：本態性血小板血症、IWG-MRT：International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment、LFS：無白血病生存期間、MF：骨髄線維症、MFSAF：Myelofibrosis Symptom Assessment Form、MMB：モメロチニブ、MTD：最大耐量、OS：全生存期間、PK：薬物動態、PR：部分奏効、PV：真性多血症、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位、RUX：ルキソリチニブ、SRR：脾臓縮小割合、TSS：総症状スコア