2.7.4.の略号等一覧

略号（略称）	内　容
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
BCRP	乳癌耐性蛋白質
CI	信頼区間
Cmax	最高血漿中濃度
CRF	症例報告書
CSR	総括報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクローム P450
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
ECG	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	欧州医薬品庁
ET	本態性血小板血症
FDA	食品医薬品局
IPSS	International Prognostic Scoring System
ISS	Integrated Summary of Safety
JAK	ヤヌスキナーゼ
MACE	主要心血管イベント
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MF	骨髄線維症
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
MOMENTUM	SRA-MMB-301 試験
MRI	磁気共鳴画像法
MTD	最大耐量
NE	推定不能
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	薬物動態
PMF	原発性骨髄線維症
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
PT	基本語
PV	真性多血症
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 式により補正した QT 間隔
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
SD	標準偏差

略号（略称）	内　容
SIMPLIFY-1	GS-US-352-0101 試験
SIMPLIFY-2	GS-US-352-1214 試験
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
ULN	基準値上限
XAP	SRA-MMB-4365 試験

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 総括的安全性評価計画

本モジュールでは、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）から移行した骨髄線維症（Post PV-MF）又は本態性血小板血症（ET）から移行した骨髄線維症（Post ET-MF）患者におけるモメロチニブの安全性プロファイルを、主に、以下の 4 つの臨床試験（モメロチニブを 1 回以上投与された成人被験者 725 例、総追跡期間：1260.93 人年）に基づいて提示する。

- 第 III 相無作為化実薬対照試験である SRA-MMB-301（MOMENTUM）試験（モメロチニブの非盲検／拡大治療期のデータカットオフ日は 2021 年 12 月 3 日、2023 年 7 月時点で完了）
- 完了した第 III 相無作為化対照試験である GS-US-352-0101（SIMPLIFY-1）試験及び GS-US-352-1214（SIMPLIFY-2）試験
- 実施中の非対照長期継続投与安全性試験である SRA-MMB-4365（XAP）試験（第 III 相試験の被験者のみ。データカットオフ日は 2021 年 12 月 3 日）

統合解析に含まれる 4 つの試験の概略図を図 2.7.4.1.1、概要を表 2.7.4.1.1 に示す。

個々の試験の 24 週間の無作為化期には、MOMENTUM 試験の 195 例（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）、SIMPLIFY-1 試験の 430 例（モメロチニブ群 214 例、ルキソリチニブ群 216 例）、SIMPLIFY-2 試験の 156 例［モメロチニブ群 104 例、Best available therapy（BAT）群 52 例（ルキソリチニブ投与 46 例）］が含まれる。

第 III 相試験の統合解析での 24 週間の無作為化期には、モメロチニブ投与被験者 448 例、ルキソリチニブ投与被験者 262 例、ダナゾール投与被験者 65 例が含まれる。拡大治療期には、各第 III 相試験の非盲検／拡大治療期でモメロチニブを投与した被験者 604 例が含まれる（無作為化期完了後モメロチニブを継続投与した被験者及び対照薬からモメロチニブ投与へ切り替えた被験者、並びに XAP 試験に移行しモメロチニブを継続投与した被験者を含む）。全モメロチニブ投与には、無作為化期及び拡大治療期でモメロチニブ投与を受けた 725 例全例が含まれる。

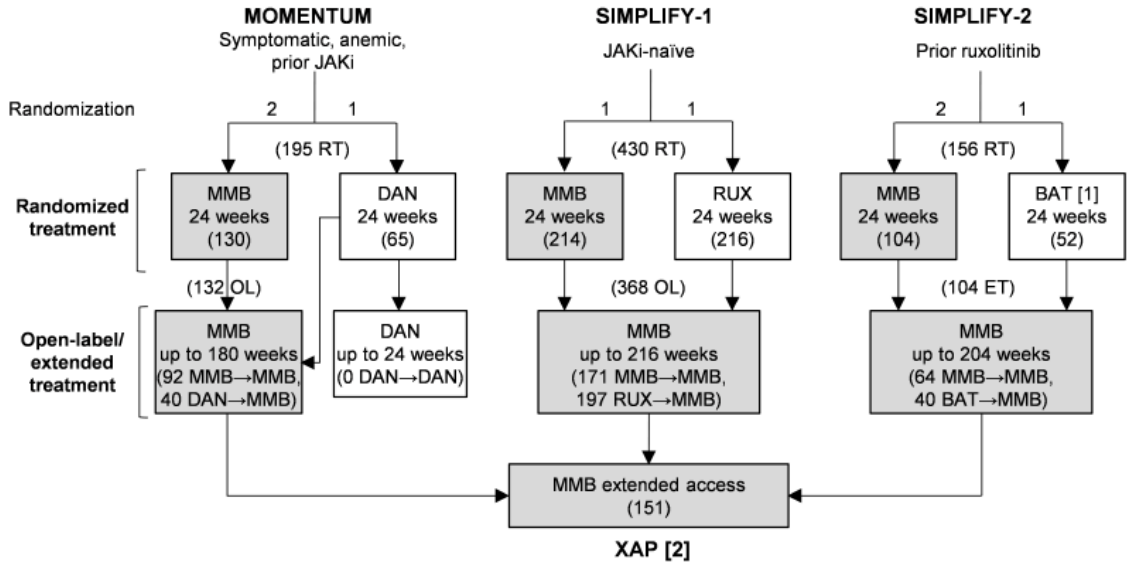


図 2.7.4.1.1 モメロチニブの第 III 相試験の概略図

Source: ISS-Table 2.7.4.1
Numbers in parentheses are for treated subjects.
[1] BAT included ruxolitinib (88.5% of subjects). BAT for 2 subjects randomized to BAT was no therapy.
[2] Also enrolled subjects from phase 2 study GS-US-352-1154, which included subjects from prior phase 1-2 studies.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; ET, extended treatment; JAKi, Janus kinase inhibitor; MMB, momelotinib; OL, open label; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; XAP, extended access protocol.

表 2.7.4.1.1 安全性の統合解析に含まれる臨床試験の概要

試験番号／略称[1]	試験デザイン 投与（無作為化）	投与方法	予定被験者数、登録被験者数 投与、完了 （CSR 番号）
SRA-MMB-301 2019-000583-18 / NCT04173494 MOMENTUM 試験	第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、非盲検下でモメロチニブ又はダナゾール投与継続［モメロチニブ又はダナゾール（2：1）］	二重盲検無作為化期 モメロチニブ又はダナゾール及び対応するプラセボ： 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 非盲検／拡大治療期 ・モメロチニブ→モメロチニブ：二重盲検無作為化期に投与された用量 ・ダナゾール→モメロチニブ：モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回 ・ダナゾール→ダナゾール：400 mg（最大 1 日総投与量）	計画：約 180 例、登録：195 例 二重盲検無作為化期 投与：195 例（モメロチニブ 130 例、ダナゾール 65 例） 完了[2]、132 例（モメロチニブ 94 例、ダナゾール 38 例） 非盲検／拡大治療期 投与：132 例（モメロチニブ→モメロチニブ 92 例、ダナゾール→モメロチニブ 40 例、ダナゾール→ダナゾール 0 例） 全モメロチニブ投与 170 例にモメロチニブを投与 データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日（CSR SRA-MMB-301） 2023 年 7 月時点で完了
GS-US-352-0101 2013-002707-33 / NCT01969838 SIMPLIFY-1 試験	第 III 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、非盲検下でモメロチニブ投与継続［モメロチニブ又はルキソリチニブ（1：1）］	二重盲検無作為化期 モメロチニブ又はルキソリチニブ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のプラセボ 1 日 2 回又は ルキソリチニブ 1 日 2 回[3]及びモメロチニブのプラセボ 1 日 1 回 非盲検／拡大治療期 ・モメロチニブ→モメロチニブ：二重盲検無作為化期に投与された用量 ・ルキソリチニブ→モメロチニブ：モメロチニブのプラセボと同等の用量	計画：約 420 例、登録：432 例 二重盲検無作為化期 投与：430 例（モメロチニブ 214 例、ルキソリチニブ 216 例） 完了[2]、376 例（モメロチニブ 175 例、ルキソリチニブ 201 例） 非盲検／拡大治療期 投与：368 例（モメロチニブ→モメロチニブ 171 例、ルキソリチニブ→モメロチニブ 197 例） 全モメロチニブ投与 411 例にモメロチニブを投与 データベースロック：2019 年 7 月 1 日（CSR GS-US-352-0101）

試験番号／略称[1]	試験デザイン 投与（無作為化）	投与方法	予定被験者数、登録被験者数 投与、完了 （CSR 番号）
GS-US-352-1214 2013-005007-13 / NCT02101268 SIMPLIFY-2 試験	第 III 相、無作為化、非盲検、BAT 対照、モメロチニブによる拡大治療 ［モメロチニブ又は BAT（2：1）］	無作為化期（非盲検） モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回又は BAT 拡大治療期（非盲検） ・モメロチニブ→モメロチニブ：無作為化期に投与された用量 ・BAT→モメロチニブ：モメロチニブ 200 mg 1 日 1 回	計画：約 150 例、登録：156 例 無作為化期（非盲検） 投与[4]：156 例［モメロチニブ 104 例、BAT 52 例（ルキソリチニブ 46 例）］ 完了[2]：110 例（モメロチニブ 69 例、BAT 41 例） 拡大治療期（非盲検） 投与：104 例（モメロチニブ→モメロチニブ 64 例、BAT→モメロチニブ 40 例） 全モメロチニブ投与 144 例にモメロチニブを投与 データベースロック：2019 年 6 月 25 日 （CSR GS-US-352-1214）
SRA-MMB-4365 2017-004350-42 / NCT03441113 XAP 試験	GS-US-352-0101 試験、GS-US-352-1154 試験、GS-US-352-1214 試験及び SRA-MMB-301 試験の継続試験である第 II 相、非盲検、拡大アクセス、長期安全性及び生存試験	先行試験で投与されたモメロチニブの用量	計画：約 400 例、登録：170 例 ・GS-US-352-0101 試験 96 例 ・GS-US-352-1154 試験 19 例[5] ・GS-US-352-1214 試験 22 例 ・SRA-MMB-301 試験 33 例 投与：170 例 実施中：110 例 データカットオフ日：2021 年 12 月 3 日 試験実施中（XAP Table 14.1.1）

Source: XAP protocol amendment v4.0 (31 Aug 2021)

1. 該当する場合、治験実施計画書番号、EudraCT、ClinicalTrials.gov
2. 24 週間の投与を完了
3. ルキソリチニブの開始用量（5 mg、10 mg 又は 20 mg）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. これらの被験者については 2.7.4.2.1.10.2.に別途要約する。

BAT：best available therapy、CSR：総括報告書、XAP：extended access protocol

PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者を対象としたモメロチニブの臨床試験として、上述の 4 試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び XAP 試験）に先行し、2 つの継続投与試験を含む 5 つの第 I 相及び第 II 相非盲検試験（CCL09101 試験、CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験、GS-US-352-1672 試験、GS-US-352-1154 試験）を行った。

第 I 相及び第 II 相試験から得られた被験者のデータは、試験デザイン、製剤、用量及び投与レジメン、投与期間及び適格基準が異なるため、統合解析の安全性解析対象集団に含めなかった。

すべての試験は非盲検、非無作為化試験であり、骨髄線維症（MF）を有する成人被験者を登録した。試験間の主な差異は以下の通りである。

治験デザイン

2 試験（CCL09101 試験、YM387-II-02 試験）は用量漸増期及び用量確認期が含まれた。3 試験（CCL09101E 試験、GS-US-352-1154 試験、XAP 試験）は継続投与試験であり、先行する試験に登録された被験者に対して、先行試験で忍容性が認められた様々な用量でモメロチニブへの継続アクセスを提供した。1 試験（GS-US-352-1672 試験）は、1 つの用量を評価するトランスレーショナルバイオロジー試験であった。

主要目的

試験の主要目的として、有効性評価を 4 試験（CCL09101 試験、CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験、GS-US-352-1672 試験）、薬物動態（PK）評価を 2 試験（CCL09101 試験、YM387-II-02 試験）、安全性評価は 1 試験（GS-US-352-1672 試験）を除くすべての試験で行った。

製剤

モメロチニブのカプセル剤は初期の試験（CCL09101 試験、CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験）で使用され、モメロチニブの錠剤は第 III 相試験での使用を目的としてその後の試験（GS-US-352-1672 試験、GS-US-352-1154 試験、XAP 試験）で使用された。原薬の塩の形態は、試験間で異なっていた（無水物：CCL09101 試験、YM387-II-02 試験、その後一水和物：CCL09101E 試験、GS-US-352-1672 試験、GS-US-352-1154 試験、XAP 試験）。GS-US-352-0102 試験に基づき、モメロチニブ無水二塩酸塩含有カプセルとして投与された 300 mg の用量は、モメロチニブ二塩酸塩一水和物含有錠剤として投与された 200 mg の用量と生物学的に同等であると判断された。モメロチニブ製剤の詳細は 2.7.1.に示す。

用量及び投与レジメン

200 mg を超えるモメロチニブの 1 日用量（カプセル剤）を 3 試験で評価した［CCL09101 試験（最大 400 mg）、CCL09101E 試験（最大 300 mg）、YM387-II-02 試験（最大 500 mg、250 mg を 1 日 2 回）］。他の 3 試験（GS-US-352-1672 試験、GS-US-352-1154 試験、XAP 試験）では、200 mg までの 1 日用量（錠剤）を評価した。3 試験（CCL09101 試験、

CCL09101E 試験、YM387-II-02 試験）で、1 回最大 250 mg 1 日 2 回のモメロチニブの用量（カプセル剤）を評価した。

投与期間

3 試験では、主要な試験評価のための投与期間を 24 週間（YM387-II-02 試験、GS-US-352-1672 試験）又は 36 週間（CCL09101 試験）とした。その後、継続投与 GS-US-352-1154 試験に移行し、最長 4 年間又は治験実施計画書に規定された理由による中止まで、モメロチニブの継続投与を可能とした。

適格性

すべての試験で PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者を登録した。1 試験（GS-US-352-1154 試験）では、先行試験に登録された PV 又は ET を有する被験者に対してモメロチニブへの継続アクセスを可能とした。1 試験（GS-US-352-1672 試験）ではベースラインで輸血依存の被験者を対象とした。

2.7.4.1.1.1.1. モメロチニブ投与レジメン

第 III 相試験では、開始用量としてモメロチニブ 200 mg の錠剤を 1 日 1 回、食事の有無に関わらず被験者自身で服用した。必要に応じて、用量減量のため 150 mg 及び 100 mg（及び MOMENTUM 試験のみ 50 mg）の用量も使用可能とした。血小板減少症、好中球減少症、治験薬と関連がある非血液学的毒性又はその他の毒性が認められた場合、治験責任医師の判断で治験実施計画書に従って投与を変更（中断及び／又は減量）可能とし、特定の血液学的基準又はその他の基準が満たされた場合（例：回復又はベースラインのグレードに回復）は、投与の再開又は再増量を可能とした。治験責任医師の判断で毒性に関する臨床検査を実施した。治験薬投与変更の基準は、各試験の治験実施計画書で規定した。

2.7.4.1.1.1.2. データの提示

安全性データとして、個々の試験及び統合解析のそれぞれの結果を Integrated Summary of Safety（ISS）及び本モジュールに示す。ISS のデータ概要表は表 2.7.4.1.2 に示す 5 つの統合群で示す。

個々の試験の安全性解析では、各第 III 相試験の無作為化期（24 週間）で対照群との比較が可能である。統合解析では、全試験の無作為化期（24 週間）で全被験者を統合した群ごとの比較が可能である。各試験の非盲検／拡大治療期にモメロチニブ投与を受けた被験者と継続アクセス試験である XAP 試験の被験者の統合解析により、対象集団における投与レジメンの長期安全性プロファイルを更に特徴づけることができる。また、蓄積性の毒性を評価するため、曝露期間で調整したデータを提示する。

本文中の各データ表示では、提示するデータを明確にするため、「個々の試験」又は「統合解析」の用語を適宜タイトルに含める。

本文中の個々の試験の表では、MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の順に並べて表示する。5.3.5.3.の ISS でも同様の順で提示する。

統合解析では、24 週間の無作為化期（Randomized）の各群（モメロチニブ、ルキソリチニブ、ダナゾール）、非盲検／拡大治療期のモメロチニブ投与の統合（拡大治療期、Open-Label）、並びに MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験及び XAP 試験のすべてのモメロチニブ投与の統合（全モメロチニブ投与、Overall）の結果を各項の統合解析に表とともに示す。群の統合に関する詳細は、ISS 統計解析計画書（第 1.0 版、2021 年 10 月 29 日）に記載する。

表 2.7.4.1.2 集計表の各統合群（Pool）に含まれるデータ

Pool	Description	Studies Included	Subjects Included
1 MMB Overall	All exposure to MMB	MOMENTUM SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2 XAP [1]	Received MMB in any period of MOMENTUM, SIMPLIFY-1, and SIMPLIFY-2
2 MMB RT	24 weeks, randomized exposure to MMB	MOMENTUM SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2	Received MMB in the randomized period of MOMENTUM, SIMPLIFY-1, and SIMPLIFY-2
3 MMB OL	Exposure to MMB in open-label/extended treatment period and extended access	MOMENTUM SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2 XAP [1]	Received MMB in the open-label/extended treatment period of MOMENTUM, SIMPLIFY-1, and SIMPLIFY-2
4 RUX RT	24 weeks, randomized exposure to RUX	SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2	Received RUX in the randomized period of SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2 [2]
5 DAN RT	24 weeks, randomized exposure to DAN	MOMENTUM	Received DAN in the randomized period of MOMENTUM

Source: ISS statistical analysis plan (Version 1.0, 29 Oct 2021)
[1] No concomitant medication or laboratory data were collected in XAP.
[2] Includes 46 subjects (88.5%) who received RUX in the control group (BAT) of SIMPLIFY-2, sometimes in combination with other therapy. Data from 6 subjects randomized to BAT who did not receive RUX are not included in the pool.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; OL, open-label/extended treatment; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; XAP, extended access protocol.

安全性の集計は、以下に示す特定の統合群（表 2.7.4.1.2）を用いた。

- 初回投与に伴う有害事象：統合群 1、2、4、5
- グレード 3 以上の血小板減少症発現までの時間：統合群 1、2、4、5
- 期間別の有害事象：統合群 1
- 各時点の低血小板数及び低好中球数の有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードの棒グラフ：統合群 2、4、5
- 全生存期間：統合群 1、2、4、5

MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験で算出に用いたベースライン値は、治験薬の初回投与前に測定された値とした。拡大治療期にモメロチニブ投与を開始した被験者（例：ルキソリチニブ、BAT 又はダナゾール投与から切り替えた被験者）の場合でも、ベースライン値は無作為化された治験薬の初回投与前の最後の欠測値でない値と定義した。

有害事象データの解析方法は 2.7.4.2.1.に示す。本モジュール全体を通して、モジュール 5 に添付する資料を相互参照として示す。

2.7.4.1.1.2. 安全性の評価に用いた臨床試験の概要

2.7.4.1.1.2.1. 第 III 相有効性及び安全性試験

国際共同、無作為化、第 III 相試験である MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験の概要は 2.7.3.1.1.に、SIMPLIFY-2 試験の概要は 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary に示す。

PMF 又は Post ET/PV-MF を有する患者を対象としたモメロチニブの完了した 5 つの第 I 相試験及び第 II 相試験の概要と安全性結果の要約は 2.7.4.2.1.10.1.に示す。

2.7.4.1.1.2.2. 継続中の安全性試験 SRA-MMB-4365（XAP）試験（複数のモメロチニブ試験の長期継続投与試験）

治験概略図を図 2.7.4.1.2 に示す。

XAP 試験は、先行試験で疾患進行が認められず、モメロチニブ治療に忍容性を示した PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者を対象に、モメロチニブへの継続アクセスを提供し生存追跡調査を実施する、実施中の国際共同、非盲検、長期安全性試験である。第 III 相試験である MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験並びに第 II 相試験である GS-US-352-1154 試験から移行した被験者は、モメロチニブが市販されるまで又は臨床開発が中止されるまで、本試験でモメロチニブ投与を受けることができる。初回のモメロチニブ用量は、被験者が先行試験で投与された用量（50 mg、100 mg、150 mg 又は 200 mg 錠を 1 日 1 回）とする。MOMENTUM 試験でモメロチニブ又はダナゾールの投与を中止した被験者は、生存追跡調査のみ行うこととした［生存追跡調査及び白血病への転化に関する追跡調査は治験実施計画書の改訂により追加した（第 4.0 版、2021 年 8 月 31 日）］。

安全性は、モメロチニブ投与期間中の 12 週間ごとに有害事象を収集することにより評価し、最終投与から 30 日後まで又は継続中の有害事象が回復するか治験責任医師により不可逆的であると判断されるまで追跡調査する。モメロチニブの最終投与後の生存及び白血病への転化に関する追跡調査は、被験者が死亡、同意を撤回又は追跡不能でない限り、先行試験の初回投与から約 7 年後まで又は治験終了まで 12 週間ごとに行うこととした。

第 III 相試験である MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験から XAP 試験に移行した全被験者についての安全性データを ISS に含める。先行の第 I 相試験及び第 II 相試験から XAP 試験に移行した 19 例については、安全性データを 2.7.4.2.1.10.2.に別途要約する。

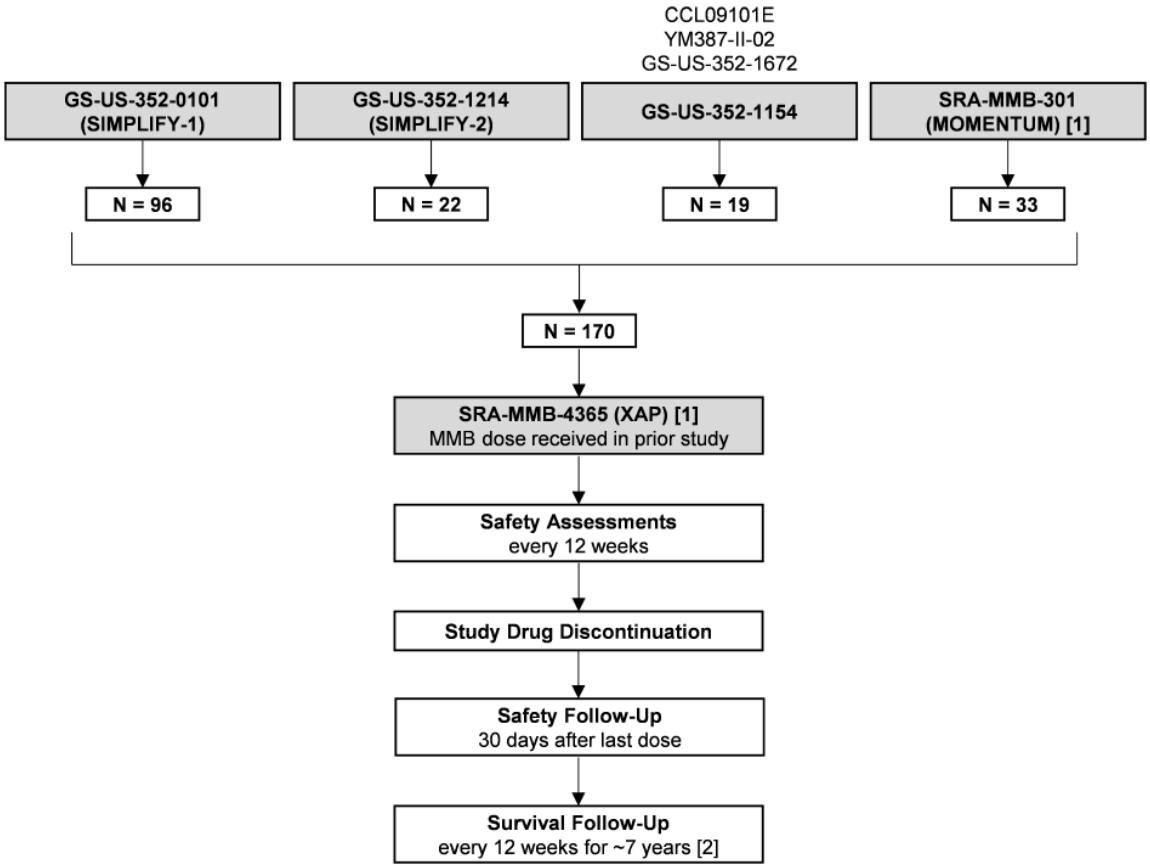


図 2.7.4.1.2 SRA-MMB-4365（XAP）試験の治験概略図

Source: XAP Table 14.1.1, SRA-MMB-4365 protocol amendment v4.0, 31 Aug 2021
[1] Data cutoff date 03 Dec 2021.
[2] Added by protocol amendment (v4.0, 31 Aug 2021). Follow-up for survival and leukemic transformation every 12 weeks after the last dose of MMB up to approximately 7 years after the first dose in the prior study or until the study ends, unless the subject dies, withdraws consent, or is lost to follow-up.
MMB, momelotinib.

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1. 個々の試験

無作為化期の被験者の内訳を表 2.7.4.1.3 に示す。

計 781 例の被験者が 3 つの第 III 相試験で治験薬の投与を受けた。内訳は、MOMENTUM 試験 195 例（モメロチニブ群 130 例、ダナゾール群 65 例）、SIMPLIFY-1 試験 430 例（モメロチニブ群 214 例、ルキソリチニブ群 216 例）、SIMPLIFY-2 試験 156 例（モメロチニブ群 104 例、BAT 群 52 例）であった。SIMPLIFY-2 試験の BAT 群には、ルキソリチニブ投与を受けた 46 例、BAT としての治療を受けていない 2 例が含まれた。BAT に無作為化された被験者は、追加の MF 治療を受けることが可能であった。

3 試験の各群で多くの被験者が無作為化期を完了した（範囲：58.5%～93.1%）。その内訳は、MOMENTUM 試験でモメロチニブ群 72.3%、ダナゾール群 58.5%、SIMPLIFY-1 試験でモメロチニブ群 81.8%、ルキソリチニブ群 93.1%、SIMPLIFY-2 試験でモメロチニブ群 66.3%、BAT 群 78.8%であった。治験薬投与を早期に中止した被験者の割合は MOMENTUM

試験のダナゾール群で最も高く（モメロチニブ群 27.7%、ダナゾール群 41.5%）、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で最も低かった（モメロチニブ群 18.2%、ルキソリチニブ群 6.9%）。これは治験実施計画書でルキソリチニブの投与変更に関する基準が規定されていたこと、及びルキソリチニブを対照薬とした SIMPLIFY-1 試験の被験者は MOMENTUM 試験と比較して疾患進行の程度が低かったことによるものと考えられた。SIMPLIFY-2 試験ではモメロチニブ群で治験薬投与を早期に中止した被験者の割合が高かった（モメロチニブ群 33.7%、BAT 群 21.2%）。これは、治験実施計画書において、BAT は無治療の選択肢が許容されていたこと、及び BAT の治療内容が任意に変更可能であったためであると考えられた。全試験を通して、無作為化期の治験薬投与の早期中止理由で多く認められたのは、有害事象及び被験者の判断であった。

各試験の多くの被験者が拡大治療期に移行し、モメロチニブ投与を受けた（MOMENTUM 試験 67.7%、SIMPLIFY-1 試験 85.6%、SIMPLIFY-2 試験 66.7%）。MOMENTUM 試験のデータカットオフ日時点で、非盲検下でモメロチニブを投与していた被験者はモメロチニブ群 40.0%、ダナゾール群 33.8%であった。これらの被験者は 24 週間の非盲検投与終了後、拡大治療のために XAP 試験へ移行した。なお、非盲検下でダナゾール投与を受けた被験者はいなかった。

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験は、モメロチニブの非盲検／拡大治療を受けている適格な被験者が XAP 試験に移行した後、治験依頼者により規定通りに中止された。

モメロチニブによる拡大治療のために XAP 試験に移行した被験者は、データカットオフ日時点で MOMENTUM 試験 16.9%、SIMPLIFY-1 試験 22.3%、SIMPLIFY-2 試験 14.1%であった。データカットオフ日時点で、治験薬投与を中止した被験者の多くは SIMPLIFY-1 試験の被験者であった（モメロチニブ群 7.0%、ルキソリチニブ群 9.7%）。これは、SIMPLIFY-1 試験の被験者が他試験と比較して高い割合で早期に XAP 試験に移行したためであると考えられる。試験全体で、最も多く認められた治験薬投与の中止理由は疾患進行であり、その他の多くの中止理由は各群で 2.0%未満であった。

表 2.7.4.1.3 被験者の内訳（個々の試験、安全性解析対象集団）

Disposition Category	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
RT period, n (%)						
Received study drug (total)	195		430		156 [1]	
By treatment	130 (100%)	65 (100%)	214 (100%)	216 (100%)	104 (100%)	52 (100%)
Completed study drug	94 (72.3%)	38 (58.5%)	175 (81.8%)	201 (93.1%)	69 (66.3%)	41 (78.8%)
Continuing study drug	0	0	0	0	0	0
Discontinued study drug [2]	36 (27.7%)	27 (41.5%)	39 (18.2%)	15 (6.9%)	35 (33.7%)	11 (21.2%)
Adverse event	16 (12.3%)	11 (16.9%)	19 (8.9%)	9 (4.2%)	13 (12.5%)	0
Death	4 (3.1%)	3 (4.6%)	5 (2.3%)	0	2 (1.9%)	4 (7.7%)
Insufficient efficacy	6 (4.6%)	3 (4.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (2.9%)	0
Investigator discretion	0	1 (1.5%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	4 (3.8%)	1 (1.9%)
Noncompliance with study drug	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Protocol violation	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Lost to follow-up	1 (0.8%)	0	0	0	0	0
Subject decision	6 (4.6%)	5 (7.7%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	7 (6.7%)	4 (7.7%)
Disease progression	1 (0.8%)	2 (3.1%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	5 (4.8%)	1 (1.9%)
Other	2 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.9%)
Early crossover to open-label/extended MMB treatment	0	5 (7.7%)	0	0	0	2 (3.8%)
Open-label/extended treatment period, n (%)						
Received study drug (total)	132 (67.7%)		368 (85.6%)		104 (66.7%)	
By treatment	92 (70.8%)	40 (61.5%)	171 (79.9%)	197 (91.2%)	64 (61.5%)	40 (76.9%)
Continuing study drug	52 (40.0%)	22 (33.8%)	0	0	0	0
Discontinued study drug [2]	40 (30.8%)	18 (27.7%)	170 (79.4%)	197 (91.2%)	64 (61.5%)	40 (76.9%)
Adverse event	8 (6.2%)	1 (1.5%)	37 (17.3%)	49 (22.7%)	14 (13.5%)	18 (34.6%)
Death	3 (2.3%)	1 (1.5%)	13 (6.1%)	11 (5.1%)	5 (4.8%)	1 (1.9%)
Insufficient efficacy	1 (0.8%)	1 (1.5%)	17 (7.9%)	19 (8.8%)	9 (8.7%)	4 (7.7%)
Investigator discretion	2 (1.5%)	2 (3.1%)	9 (4.2%)	14 (6.5%)	5 (4.8%)	2 (3.8%)
Noncompliance with study drug	0	0	2 (0.9%)	0	0	0

Disposition Category	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Subject decision	2 (1.5%)	3 (4.6%)	14 (6.5%)	15 (6.9%)	3 (2.9%)	2 (3.8%)
Disease progression	0	0	26 (12.1%)	27 (12.5%)	13 (12.5%)	6 (11.5%)
Study terminated by sponsor [3]	0	0	52 (24.3%)	62 (28.7%)	15 (14.4%)	7 (13.5%)
Other	24 (18.5%)	10 (15.4%)	0	0	0	0
Extended access in XAP, n (%)						
Received study drug (total)	33 (16.9%)		96 (22.3%)		22 (14.1%)	
By treatment	24 (18.5%)	9 (13.8%)	42 (19.6%)	54 (25.0%)	15 (14.4%)	7 (13.5%)
Continuing study drug	23 (17.7%)	7 (10.8%)	27 (12.6%)	33 (15.3%)	10 (9.6%)	2 (3.8%)
Discontinued study drug [2]	1 (0.8%)	2 (3.1%)	15 (7.0%)	21 (9.7%)	5 (4.8%)	5 (9.6%)
Adverse event	0	1 (1.5%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	1 (1.9%)
Death	0	0	4 (1.9%)	5 (2.3%)	1 (1.0%)	0
Investigator discretion	0	1 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Subject decision	0	0	2 (0.9%)	4 (1.9%)	1 (1.0%)	0
Disease progression	1 (0.8%)	0	4 (1.9%)	8 (3.7%)	2 (1.9%)	4 (7.7%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.1.1
Study drug was MMB for all subjects during the open-label/extended treatment period of each study and during extended access in XAP.
All reasons for discontinuation are included in the source table.
[1] BAT for 2 subjects randomized to BAT was no therapy.
[2] Reasons for study drug discontinuation were from the study drug/treatment completion case report form.
[3] SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 were terminated by the sponsor as planned after eligible ongoing subjects transitioned to study XAP.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; XAP, extended access protocol.

2.7.4.1.2.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での被験者の内訳を表 2.7.4.1.4 に示す。

全体で第 III 相試験の被験者 725 例がモメロチニブ投与を受け、無作為化期に投与を受けたのは 448 例、拡大治療期に投与を受けたのは 604 例であった。このうち 176 例（24.3%）がデータカットオフ日時点で試験を継続中であった。無作為化期に 262 例がルキソリチニブ投与を受け、65 例がダナゾール投与を受けた。拡大治療期にモメロチニブ投与を受けた 604 例の内訳は、無作為化期にモメロチニブ投与を受け拡大治療期にモメロチニブ投与を継続した 327 例（MMB to MMB 集団）、無作為化期に対照薬の投与を受け拡大治療期にモメロチニブに切り替えた 277 例（DAN to MMB 集団 40 例、RUX to MMB 集団 197 例、BAT to MMB 集団 40 例）であった（ISS-Table 2.7.4.1.1.1）。

多くの被験者は無作為化期を完了した（モメロチニブ群 75.4%、ルキソリチニブ群 90.5%、ダナゾール群 58.5%）。多く認められた治験薬の投与中止理由は、有害事象（モメロチニブ群 10.7%、ルキソリチニブ群 3.4%、ダナゾール群 16.9%）及び被験者の判断（モメロチニブ群 3.3%、ルキソリチニブ群 1.9%、ダナゾール群 7.7%）であった。

無作為化期に投与を受けた被験者の多くは、早期に対照薬から切り替えた被験者（ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 7.7%）を含め、非盲検下でモメロチニブ投与を受けた（モメロチニブ群 73.0%、ルキソリチニブ群 88.9%、ダナゾール群 61.5%）（ISS-Table 2.7.4.1.1）。MOMENTUM 試験では、非盲検下でダナゾール投与を受けた被験者はいなかった。データカットオフ日時点で、無作為化期に投与を受けた被験者のうち、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群 11.6%、ダナゾール群 33.8%が非盲検下でモメロチニブを継続投与されていた。非盲検下での投与で最も多く認められた治験薬投与の中止理由は、継続投与中の被験者が XAP 試験へ移行後に規定通り SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験が中止されたことによる、治験依頼者による試験中止（モメロチニブ群 15.0%、ルキソリチニブ群 26.3%、ダナゾール群 0%、以下同順）であり、次いで有害事象（13.2%、24.4%、1.5%）、疾患進行（8.7%、12.6%、0%）及び有効性の欠如（6.0%、8.4%、1.5%）であった。

3 試験のいずれの被験者も、モメロチニブによる拡大治療のために XAP 試験へ移行可能とした。無作為化期に投与を受けた被験者の約 5 分の 1 が XAP 試験でモメロチニブへの継続アクセスを受け（モメロチニブ群 18.1%、ルキソリチニブ群 23.3%、ダナゾール群 13.8%）、データカットオフ日時点で一部は投与を継続していた（モメロチニブ群 13.4%、ルキソリチニブ群 13.4%、ダナゾール群 10.8%）。XAP 試験で最も多く認められた治験薬投与の中止理由は疾患進行であった（モメロチニブ群 1.6%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 0%）。

全体で最も多く認められた治験薬の投与中止理由は有害事象であり（無作為化期：モメロチニブ群 24.6%、ルキソリチニブ群 29.4%、ダナゾール群 20.0%、拡大治療期：22.4%、全モメロチニブ投与：25.2%）、次いで疾患進行であった（無作為化期：モメロチニブ群 12.3%、ルキソリチニブ群 17.9%、ダナゾール群 0%、拡大治療期：15.1%、全モメロチニブ投与：13.8%）。

試験別の被験者の内訳を ISS-Table 2.7.4.1 に示す。

表 2.7.4.1.4 投与期及び群別の被験者の内訳（統合解析、安全性解析対象集団）

Disposition Category	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
RT period, n (%)					
Received study drug	448 (100%)	262 (100%)	65 (100%)	604 (100%)	725 (100%)
Completed study drug	338 (75.4%)	237 (90.5%)	38 (58.5%)	597 (98.8%)	608 (83.9%)
Continuing study drug	0	0	0	0	0
Discontinued study drug [1]	110 (24.6%)	25 (9.5%)	27 (41.5%)	7 (1.2%)	117 (16.1%)
Adverse event	48 (10.7%)	9 (3.4%)	11 (16.9%)	1 (0.2%)	49 (6.8%)
Death	11 (2.5%)	4 (1.5%)	3 (4.6%)	0	11 (1.5%)
Insufficient efficacy	12 (2.7%)	1 (0.4%)	3 (4.6%)	2 (0.3%)	14 (1.9%)
Subject decision	15 (3.3%)	5 (1.9%)	5 (7.7%)	0	15 (2.1%)
Disease progression	9 (2.0%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	3 (0.5%)	12 (1.7%)
Open-label/extended treatment period, n (%)					
Received study drug	327 (73.0%)	233 (88.9%)	40 (61.5%)	604 (100%)	604 (83.3%)
Continuing study drug	52 (11.6%)	0	22 (33.8%)	74 (12.3%)	74 (10.2%)
Discontinued study drug [1]	274 (61.2%)	233 (88.9%)	18 (27.7%)	529 (87.6%)	529 (73.0%)
Adverse event	59 (13.2%)	64 (24.4%)	1 (1.5%)	127 (21.0%)	127 (17.5%)
Insufficient efficacy	27 (6.0%)	22 (8.4%)	1 (1.5%)	51 (8.4%)	51 (7.0%)
Disease progression	39 (8.7%)	33 (12.6%)	0	72 (11.9%)	72 (9.9%)
Study terminated by sponsor [2]	67 (15.0%)	69 (26.3%)	0	136 (22.5%)	136 (18.8%)
Other	24 (5.4%)	0	10 (15.4%)	34 (5.6%)	34 (4.7%)
Extended access in XAP, n (%)					
Received study drug	81 (18.1%)	61 (23.3%)	9 (13.8%)	151 (25.0%)	151 (20.8%)
Continuing study drug	60 (13.4%)	35 (13.4%)	7 (10.8%)	102 (16.9%)	102 (14.1%)
Discontinued study drug [1]	21 (4.7%)	26 (9.9%)	2 (3.1%)	49 (8.1%)	49 (6.8%)
Adverse event	3 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (1.5%)	8 (1.3%)	8 (1.1%)
Death	5 (1.1%)	5 (1.9%)	0	10 (1.7%)	10 (1.4%)
Disease progression	7 (1.6%)	12 (4.6%)	0	19 (3.1%)	19 (2.6%)

Disposition Category	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Overall, n (%)					
Received study drug	448 (100%)	262 (100%)	65 (100%)	604 (100%)	725 (100%)
Continuing study drug	112 (25.0%)	35 (13.4%)	29 (44.6%)	176 (29.1%)	176 (24.3%)
Discontinued study drug [1]	324 (72.3%)	221 (84.4%)	34 (52.3%)	427 (70.7%)	537 (74.1%)
Adverse event	110 (24.6%)	77 (29.4%)	13 (20.0%)	135 (22.4%)	183 (25.2%)
Death	37 (8.3%)	21 (8.0%)	4 (6.2%)	44 (7.3%)	55 (7.6%)
Insufficient efficacy	39 (8.7%)	23 (8.8%)	2 (3.1%)	51 (8.4%)	63 (8.7%)
Investigator discretion	27 (6.0%)	19 (7.3%)	4 (6.2%)	39 (6.5%)	47 (6.5%)
Subject decision	37 (8.3%)	26 (9.9%)	8 (12.3%)	46 (7.6%)	61 (8.4%)
Disease progression	55 (12.3%)	47 (17.9%)	0	91 (15.1%)	100 (13.8%)
Study terminated by sponsor	10 (2.2%)	8 (3.1%)	0	18 (3.0%)	18 (2.5%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.1
Study drug is MMB, RUX, or DAN in the RT period for subjects in pools MMB RT, RUX RT, and DAN RT, respectively, and MMB only in the open-label/ extended treatment period and extended access in XAP.
All reasons for discontinuation are included in the source table.
[1] Reasons for study drug discontinuation were from the study drug/treatment completion case report form.
[2] SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 were terminated by the sponsor as planned after eligible ongoing subjects transitioned to study XAP.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib; XAP, extended access protocol.

2.7.4.1.2.2. 曝露状況

2.7.4.1.2.2.1. 個々の試験

無作為化期の曝露状況を表 2.7.4.1.5 に示す。

24 週間の無作為化期の平均曝露期間は、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群で 20.6 週、ダナゾール群で 17.3 週、SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群で 21.3 週、ルキソリチニブ群で 23.3 週、SIMPLIFY-2 試験のモメロチニブ群で 19.5 週、BAT 群で 21.0 週であり、各群での早期中止の割合が影響していた。モメロチニブの平均曝露期間は、MOMENTUM 試験で 20.6 週、SIMPLIFY-1 試験で 21.3 週、SIMPLIFY-2 試験で 19.5 週であった。

無作為化期のモメロチニブ群の 1 日の平均投与量は 3 試験すべてで予定開始用量（200 mg/日）の 90%超が維持され、MOMENTUM 試験で 188.8 mg、SIMPLIFY-1 試験で 188.8 mg、SIMPLIFY-2 試験で 183.5 mg であった。MOMENTUM 試験でのダナゾール群の 1 日の平均投与量は 576.5 mg［開始用量 600 mg（300 mg 1 日 2 回）］であり、SIMPLIFY-1 試験でのルキソリチニブ群の 1 日の平均投与量は 28.0 mg であった［治験実施計画書に従い、スクリーニング時の血小板数及びクレアチニンクリアランス値に基づき開始用量 40 mg（20 mg 1 日 2 回）から減量（範囲：5～15 mg 1 日 2 回）］。SIMPLIFY-2 試験で BAT としてルキソリチニブを選択した被験者でのルキソリチニブの 1 日の平均投与量は 20.0 mg であった（BAT 群での治療には、ヒドロキシウレア、prednisone／プレドニゾロン、ダナゾール、赤血球造血刺激因子及びその他薬剤の複数の順次投与又は併用投与を含む）。平均相対用量強度は、モメロチニブ群では MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験のいずれも 94.4%、SIMPLIFY-2 試験で 91.7%、ダナゾール群では 96.1%、ルキソリチニブ群では 69.9%、BAT（BAT としてのルキソリチニブ）では 49.9%であった。ルキソリチニブ群の用量強度が低いことについて、ベースラインの血小板減少症による開始用量の減量及び治験実施計画書で規定された投与中の骨髄抑制に基づく更なる減量が影響していると考えられた。

2.7.4.1.1.1.1.に概要を記載したように、試験間で異なる理由により治験薬の投与を変更（中断又は減量）可能とした。MOMENTUM 試験で多く認められた治験薬の投与変更理由は、モメロチニブ群で血小板減少症による投与変更（13.1%）及びダナゾール群で重篤な有害事象による中断（16.9%）であった。SIMPLIFY-1 試験で多く認められた治験薬の投与変更理由は、モメロチニブ群で有害事象（17.3%）、ルキソリチニブ群で有害事象（36.6%）及び治験実施計画書の規定に従った投与（28.7%）であった。SIMPLIFY-2 試験で多く認められた治験薬の投与変更理由は、モメロチニブ群で有害事象（34.6%）であった。なお、BAT 群の治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたため投与中断及び減量については収集及び報告に一貫性がなかった。

表 2.7.4.1.5 無作為化期の曝露状況（個々の試験、安全性解析対象集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Duration of exposure (weeks) [1]						
n	130	65	214	216	104	52
Mean (SD)	20.6 (6.21)	17.3 (7.99)	21.3 (6.37)	23.3 (3.13)	19.5 (7.71)	21.0 (6.91)
Median (Q1, Q3)	24.0 (19.9, 24.0)	23.7 (10.1, 24.0)	23.9 (23.1, 24.0)	24.0 (23.7, 24.1)	23.9 (15.9, 24.0)	24.1 (23.7, 24.3)
Minimum, maximum	0.3, 26.7	0.7, 26.9	0.3, 26.1	1.3, 26.9	0.9, 26.3	1.9, 25.4
Duration of exposure (months) [1]						
n	130	65	214	216	104	52
Mean (SD)	4.7 (1.43)	4.0 (1.84)	4.9 (1.46)	5.4 (0.72)	4.5 (1.77)	4.8 (1.59)
Median (Q1, Q3)	5.5 (4.6, 5.5)	5.5 (2.3, 5.5)	5.5 (5.3, 5.5)	5.5 (5.5, 5.6)	5.5 (3.6, 5.5)	5.6 (5.5, 5.6)
Minimum, maximum	0.1, 6.1	0.2, 6.2	0.1, 6.0	0.3, 6.2	0.2, 6.0	0.4, 5.8
Duration of exposure, n (%)						
Any duration (> 0 weeks)	130 (100%)	65 (100%)	214 (100%)	216 (100%)	104 (100%)	52 (100%)
≥ 4 weeks	128 (98.5%)	63 (96.9%)	202 (94.4%)	215 (99.5%)	95 (91.3%)	49 (94.2%)
≥ 8 weeks	120 (92.3%)	52 (80.0%)	194 (90.7%)	213 (98.6%)	88 (84.6%)	47 (90.4%)
≥ 12 weeks	111 (85.4%)	45 (69.2%)	189 (88.3%)	211 (97.7%)	85 (81.7%)	43 (82.7%)
≥ 24 weeks	66 (50.8%)	22 (33.8%)	100 (46.7%)	122 (56.5%)	41 (39.4%)	35 (67.3%)
Average daily dose (mg) [2]						
n	130	65	214	216	104	43
Mean (SD)	188.8 (18.41)	576.5 (65.28)	188.8 (23.64)	28.0 (11.05)	183.5 (36.56)	20.0 (9.81)
Median (Q1, Q3)	200.0 (181.8, 200.0)	600.0 (600.0, 600.0)	200.0 (189.2, 200.0)	30.0 (18.8, 38.9)	197.6 (182.9, 200.0)	20.0 (10.0, 25.5)
Minimum, maximum	128, 200	242, 600	87, 217	9, 48	0, 229	5, 44
Relative dose intensity (%) [3]						
n	130	65	214	216	104	43
Mean (SD)	94.4 (9.20)	96.1 (10.88)	94.4 (11.82)	69.9 (27.62)	91.7 (18.28)	49.9 (24.52)
Median (Q1, Q3)	100.0 (90.9, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (94.6, 100.0)	75.0 (46.9, 97.3)	98.8 (91.4, 100.0)	50.0 (25.0, 63.7)

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Minimum, maximum	64, 100	40, 100	44, 108	23, 121	0, 114	13, 110
Subjects with study drug modification, n (%)	61 (46.9%)	35 (53.8%)	58 (27.1%)	130 (60.2%)	54 (51.9%)	na
Reason for study drug modification						
Adverse event	0	0	37 (17.3%)	79 (36.6%)	36 (34.6%)	na
COVID-19	1 (0.8%)	0	0	0	0	na
Dose rechallenge	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	na
Grade ≥ 2 bleeding event	1 (0.8%)	0	0	0	0	na
Interrupted due to serious adverse event	12 (9.2%)	11 (16.9%)	0	0	0	na
Investigator discretion	8 (6.2%)	8 (12.3%)	0	0	0	na
Neutropenia	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	na
Noncompliance	0	0	8 (3.7%)	9 (4.2%)	0	na
Other	27 (20.8%)	15 (23.1%)	12 (5.6%)	24 (11.1%)	13 (12.5%)	na
Per protocol	0	0	20 (9.3%)	62 (28.7%)	15 (14.4%)	na
Related grade 3-4 nonhematologic toxicity	2 (1.5%)	3 (4.6%)	0	0	0	na
Taper	2 (1.5%)	0	0	0	0	na
Thrombocytopenia	17 (13.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	na

Source: ISS-Table 2.7.4.2.1.1
All reasons for study drug modification are included in the source table.
Dose reductions and interruptions for BAT in SIMPLIFY-2 were inconsistently collected and reported due to the discretionary changes in therapy (dose, combination agents, change of agents) or cessation of therapy permitted for this treatment group. RUX dose information was summarized for BAT; the RUX dose information for 3 of 46 subjects who received RUX as BAT could not be calculated because dose frequency was reported as “Other” in some dosing records.
[1] Duration of exposure to study drug was calculated as the number of weeks or months between the date of the last dose of study drug minus the date of the first dose of study drug plus 1.
[2] Average daily dose was calculated as the sum of the daily dose divided by the duration of exposure.
[3] Percentage relative dose intensity was calculated as the average daily dose divided by D (mg) times 100%, where D is MMB 200 mg, RUX 40 mg, or DAN 600 mg.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; na, not applicable; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.2.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での曝露状況を表 2.7.4.1.6 に示す。

24 週間の無作為化期の平均曝露期間は、モメロチニブ群で 20.7 週（範囲：0.3～26.7 週）、ルキソリチニブ群で 22.7 週（範囲：1.3～26.9 週）、ダナゾール群で 17.3 週（範囲：0.7～26.9 週）であり、ダナゾール群では早期中止の割合が影響していた。拡大治療期の平均曝露期間は 90.5 週（範囲：0.1～369.4 週）であり、全モメロチニブ投与では 88.1 週（範囲：0.3～393.1 週）であった。モメロチニブ曝露の最長期間は約 7.5 年であり、データカットオフ日時点で被験者の 12.1%が 60 ヵ月（5 年）以上の投与を受けていた。

無作為化期の 1 日の平均投与量は、モメロチニブ群で 187.5 mg（開始用量 200 mg/日）、ルキソリチニブ群で 26.6 mg［治験実施計画書に従い、スクリーニング時の血小板数及びクレアチニンクリアランス値に基づき開始用量 40 mg（20 mg 1 日 2 回）から減量（範囲：5～15 mg 1 日 2 回）］、ダナゾール群で 576.5 mg［開始用量 600 mg（300 mg 1 日 2 回）］であった。平均相対用量強度は、モメロチニブ群で 93.8%、ルキソリチニブ群で 66.6%、ダナゾール群で 96.1%であった。拡大治療期及び全モメロチニブ投与で、平均相対用量強度は高いレベルを維持していた（それぞれ 88.0%及び 89.6%）。ルキソリチニブの用量強度が低いことについて、ベースラインの血小板減少症による開始用量の減量及び治験実施計画書で規定された投与中の骨髄抑制に基づく更なる減量が影響していると考えられた。

2.7.4.1.1.1.1.に概要を記載したように、試験間で異なる理由により治験薬の投与変更（中断又は減量）を可能とした。BAT 群での治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたため投与中断及び減量については収集及び報告に一貫性がなく、データは SIMPLIFY-1 試験についてのみ要約された。最も多く認められた治験薬の投与変更理由は、無作為化期のモメロチニブ群（16.3%）及びルキソリチニブ群（36.6%）並びに拡大治療期（24.3%）及び全モメロチニブ投与（28.6%）のいずれでも有害事象であった。ダナゾール群（16.9%）で最も多く認められた治験薬の投与変更理由は重篤な有害事象による投与中断であった。ルキソリチニブ群では、被験者の 28.7%が治験実施計画書に従って投与を変更した（モメロチニブ群 7.8%、ダナゾール群 0%）。

表 2.7.4.1.6 投与期及び群別の曝露状況（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Duration of exposure (weeks) [1]					
n	448	262	65	604	725
Mean (SD)	20.7 (6.68)	22.7 (4.50)	17.3 (7.99)	90.5 (99.22)	88.1 (97.19)
Median (Q1, Q3)	23.9 (22.1, 24.0)	24.0 (23.7, 24.1)	23.7 (10.1, 24.0)	47.9 (16.9, 130.4)	49.0 (20.1, 119.3)
Minimum, maximum	0.3, 26.7	1.3, 26.9	0.7, 26.9	0.1, 369.4	0.3, 393.1
Duration of exposure (months) [1]					
n	448	262	65	604	725
Mean (SD)	4.8 (1.54)	5.2 (1.03)	4.0 (1.84)	20.8 (22.82)	20.3 (22.35)
Median (Q1, Q3)	5.5 (5.1, 5.5)	5.5 (5.5, 5.6)	5.5 (2.3, 5.5)	11.0 (3.9, 30.0)	11.3 (4.6, 27.4)
Minimum, maximum	0.1, 6.1	0.3, 6.2	0.2, 6.2	0.0, 85.0	0.1, 90.4
Duration of exposure, n (%)					
Any duration (> 0 weeks)	448 (100%)	262 (100%)	65 (100%)	604 (100%)	725 (100%)
≥ 4 weeks	425 (94.9%)	257 (98.1%)	63 (96.9%)	565 (93.5%)	684 (94.3%)
≥ 8 weeks	402 (89.7%)	253 (96.6%)	52 (80.0%)	515 (85.3%)	637 (87.9%)
≥ 12 weeks	385 (85.9%)	246 (93.9%)	45 (69.2%)	486 (80.5%)	602 (83.0%)
≥ 24 weeks	207 (46.2%)	148 (56.5%)	22 (33.8%)	406 (67.2%)	513 (70.8%)
≥ 48 weeks	0	0	0	302 (50.0%)	367 (50.6%)
≥ 96 weeks	0	0	0	193 (32.0%)	213 (29.4%)
≥ 36 months	0	0	0	122 (20.2%)	134 (18.5%)
≥ 48 months	0	0	0	98 (16.2%)	103 (14.2%)
≥ 60 months	0	0	0	84 (13.9%)	88 (12.1%)
Average daily dose (mg) [2]					
n	448	259	65	604	725
Mean (SD)	187.5 (26.02)	26.6 (11.24)	576.5 (65.28)	176.1 (45.43)	179.2 (34.80)
Median (Q1, Q3)	200.0 (185.9, 200.0)	28.8 (17.2, 37.9)	600.0 (600.0, 600.0)	194.3 (161.0, 200.0)	194.6 (168.8, 200.0)
Minimum, maximum	0, 229	5, 48	242, 600	0, 775	0, 494

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	**RUX (N = 262)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 604)**	**MMB (N = 725)**
Relative dose intensity (%) [3]					
n	448	259	65	604	725
Mean (SD)	93.8 (13.01)	66.6 (28.10)	96.1 (10.88)	88.0 (22.71)	89.6 (17.40)
Median (Q1, Q3)	100.0 (92.9, 100.0)	71.9 (42.9, 94.7)	100.0 (100.0, 100.0)	97.2 (80.5, 100.0)	97.3 (84.4, 100.0)
Minimum, maximum	0, 114	13, 121	40, 100	0, 387	0, 247
Subjects with study drug modification, n (%)	173 (38.6%)	130 (60.2%) [4]	35 (53.8%)	264 (43.7%)	396 (54.6%)
Reason for study drug modification					
Adverse event	73 (16.3%)	79 (36.6%)	0	147 (24.3%)	207 (28.6%)
Serious adverse event	12 (2.7%)	0	11 (16.9%)	6 (1.0%)	17 (2.3%)
Per protocol	35 (7.8%)	62 (28.7%)	0	50 (8.3%)	81 (11.2%)
(All others in Table 2.7.4.2.1)					

Source: ISS-Table 2.7.4.2.1
[1] Duration of exposure to study drug was calculated as the number of weeks or months between the date of the last dose of study drug minus the date of the first dose of study drug plus 1.
[2] Average daily dose was calculated as the sum of the daily dose divided by the duration of exposure.
[3] Percentage relative dose intensity was calculated as the average daily dose divided by D (mg) times 100%, where D is MMB 200 mg, RUX 40 mg, or DAN 600 mg.
[4] Summarized only for the 216 subjects in SIMPLIFY-1 who received RUX because dose modification information was not consistently collected and reported in SIMPLIFY-2.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1. 個々の試験

主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1.7 に示す。

3 つの第 III 相試験の人口統計学的特性は MF 患者のプロファイルと一致しており[Tefferi, 2012]、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤治療歴のない患者及び治療歴のある患者集団におけるベネフィット・リスクの適切な評価が可能であった。

被験者は欧州（オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、フランス、英国、ハンガリー、イスラエル、イタリア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン）、北米（米国、カナダ）、アジア（日本、韓国、シンガポール、台湾）、オーストラレーシア（オーストラリア及びニュージーランド）で登録された（ISS-Listing 2.7.4.1.2）。MOMENTUM 試験での登録は COVID-19 によるパンデミックの緊急事態下で実施された。

MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の被験者は高齢であり、モメロチニブ群のベースラインの平均年齢はそれぞれ 69.8 歳、65.0 歳及び 66.4 歳で、このうち 75 歳以上はそれぞれ 30.8%、19.6%及び 12.5%であった。対照群のベースラインの平均年齢は 71.5 歳（MOMENTUM 試験のダナゾール群）、64.4 歳（SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群）及び 69.4 歳（SIMPLIFY-2 試験の BAT 群）であり、このうち 75 歳以上はそれぞれ 32.3%、13.4%及び 28.8%であった。

多くの被験者が男性（範囲：SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で 55.1%～MOMENTUM 試験のダナゾール群で 67.7%）であったが、SIMPLIFY-2 試験の BAT 群では女性の割合が高かった（53.8%）。多くの被験者は白人であり（範囲：MOMENTUM 試験のダナゾール群で 76.9%～SIMPLIFY-2 試験の BAT 群で 84.6%）、非ヒスパニック／ラテン民族であった（範囲：SIMPLIFY-2 試験の BAT 群で 76.9%～SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で 89.4%）。

表 2.7.4.1.7 主な人口統計学的特性（個々の試験、安全性解析対象集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Age (years)						
n	130	65	214	216	104	52
Mean (SD)	69.8 (8.24)	71.5 (6.99)	65.0 (10.63)	64.4 (10.59)	66.4 (8.13)	69.4 (7.41)
Median (Q1, Q3)	71.0 (65.0, 75.0)	72.0 (67.0, 78.0)	67.0 (59.0, 72.0)	66.0 (59.5, 71.5)	67.0 (61.5, 72.0)	69.5 (64.0, 75.0)
Minimum, maximum	38, 86	54, 86	28, 85	25, 86	41, 92	52, 82
Age group (years), n (%)						
18 to 64	29 (22.3%)	11 (16.9%)	89 (41.6%)	94 (43.5%)	41 (39.4%)	14 (26.9%)
≥ 65	101 (77.7%)	54 (83.1%)	125 (58.4%)	122 (56.5%)	63 (60.6%)	38 (73.1%)
18 to 74	90 (69.2%)	44 (67.7%)	172 (80.4%)	187 (86.6%)	91 (87.5%)	37 (71.2%)
≥ 75	40 (30.8%)	21 (32.3%)	42 (19.6%)	29 (13.4%)	13 (12.5%)	15 (28.8%)
Sex, n (%)						
Male	79 (60.8%)	44 (67.7%)	123 (57.5%)	119 (55.1%)	69 (66.3%)	24 (46.2%)
Female	51 (39.2%)	21 (32.3%)	91 (42.5%)	97 (44.9%)	35 (33.7%)	28 (53.8%)
Race, n (%)						
White	107 (82.3%)	50 (76.9%)	178 (83.2%)	177 (81.9%)	83 (79.8%)	44 (84.6%)
Black or African American	2 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	6 (5.8%)	0
Asian	12 (9.2%)	6 (9.2%)	17 (7.9%)	20 (9.3%)	0	0
Other	7 (5.4%)	5 (7.7%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	0
Not permitted	0	0	15 (7.0%)	16 (7.4%)	15 (14.4%)	8 (15.4%)
Not reported	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	5 (3.8%)	6 (9.2%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	5 (4.8%)	4 (7.7%)
Not Hispanic or Latino	115 (88.5%)	54 (83.1%)	190 (88.8%)	193 (89.4%)	81 (77.9%)	40 (76.9%)
Not reported	10 (7.7%)	5 (7.7%)	18 (8.4%)	19 (8.8%)	18 (17.3%)	8 (15.4%)
Region, n (%)						
North America	17 (13.1%)	12 (18.5%)	32 (15.0%)	25 (11.6%)	34 (32.7%)	9 (17.3%)
Europe	98 (75.4%)	44 (67.7%)	143 (66.8%)	157 (72.7%)	70 (67.3%)	43 (82.7%)

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Asia	11 (8.5%)	6 (9.2%)	17 (7.9%)	18 (8.3%)	0	0
Australasia	4 (3.1%)	3 (4.6%)	22 (10.3%)	16 (7.4%)	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.1.2.1
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1.8 に示す。

対象集団の人口統計学的特性は MF 患者のプロファイルと同様であった[Tefferi, 2012]。

被験者は高齢で、ベースラインの平均年齢はモメロチニブ群で 66.7 歳、ルキソリチニブ群で 65.3 歳及びダナゾール群で 71.5 歳、75 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 21.2%、16.8%及び 32.3%であった。被験者の多くは男性（モメロチニブ群 60.5%、ルキソリチニブ群 53.8%、ダナゾール群 67.7%、以下同順）、白人（82.1%、82.1%、76.9%）、非ヒスパニック／ラテン民族であった（86.2%、86.6%、83.1%）。主な人口統計学的特性に基づくサブグループ解析を 2.7.4.5.1.に示す。

表 2.7.4.1.8 投与期及び群別の主な人口統計学的特性（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Age (years)					
n	448	262	65	604	725
Mean (SD)	66.7 (9.64)	65.3 (10.29)	71.5 (6.99)	65.9 (9.98)	66.4 (9.79)
Median (Q1, Q3)	68.0 (62.0, 74.0)	67.0 (60.0, 72.0)	72.0 (67.0, 78.0)	67.0 (61.0, 73.0)	68.0 (62.0, 73.0)
Minimum, maximum	28, 92	25, 86	54, 86	25, 92	25, 92
Age group (years), n (%)					
18 to 64	159 (35.5%)	106 (40.5%)	11 (16.9%)	232 (38.4%)	266 (36.7%)
≥ 65	289 (64.5%)	156 (59.5%)	54 (83.1%)	372 (61.6%)	459 (63.3%)
18 to 74	353 (78.8%)	218 (83.2%)	44 (67.7%)	491 (81.3%)	583 (80.4%)
≥ 75	95 (21.2%)	44 (16.8%)	21 (32.3%)	113 (18.7%)	142 (19.6%)
Sex, n (%)					
Male	271 (60.5%)	141 (53.8%)	44 (67.7%)	343 (56.8%)	423 (58.3%)
Female	177 (39.5%)	121 (46.2%)	21 (32.3%)	261 (43.2%)	302 (41.7%)
Race, n (%)					
White	368 (82.1%)	215 (82.1%)	50 (76.9%)	492 (81.5%)	592 (81.7%)
Black or African American	10 (2.2%)	2 (0.8%)	2 (3.1%)	9 (1.5%)	13 (1.8%)
Asian	29 (6.5%)	20 (7.6%)	6 (9.2%)	49 (8.1%)	53 (7.3%)
Other	9 (2.0%)	1 (0.4%)	5 (7.7%)	13 (2.2%)	14 (1.9%)
Not permitted	30 (6.7%)	24 (9.2%)	0	41 (6.8%)	51 (7.0%)
Not reported	2 (0.4%)	0	2 (3.1%)	0	2 (0.3%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	16 (3.6%)	8 (3.1%)	6 (9.2%)	21 (3.5%)	26 (3.6%)
Not Hispanic or Latino	386 (86.2%)	227 (86.6%)	54 (83.1%)	521 (86.3%)	624 (86.1%)
Not reported	46 (10.3%)	27 (10.3%)	5 (7.7%)	62 (10.3%)	75 (10.3%)
Region, n (%)					
North America	83 (18.5%)	33 (12.6%)	12 (18.5%)	97 (16.1%)	119 (16.4%)
Europe	311 (69.4%)	195 (74.4%)	44 (67.7%)	422 (69.9%)	512 (70.6%)

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	**RUX (N = 262)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 604)**	**MMB (N = 725)**
Asia	28 (6.3%)	18 (6.9%)	6 (9.2%)	47 (7.8%)	50 (6.9%)
Australasia	26 (5.8%)	16 (6.1%)	3 (4.6%)	38 (6.3%)	44 (6.1%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.2
DAN, danazol; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3.2. ベースライン特性

2.7.4.1.3.2.1. 個々の試験

主なベースライン特性を表 2.7.4.1.9 に示す。

第 III 相試験のベースライン特性は、各試験の適格性基準を反映しており、MF の種々の特徴を有する幅広い患者集団が登録された。

MOMENTUM 試験（モメロチニブ群とダナゾール群の比較）及び SIMPLIFY-2 試験［モメロチニブ群と BAT（ルキソリチニブ 88.5%を含む）群の比較］では、JAK 阻害剤治療歴のある患者を登録し、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群とルキソリチニブ群の比較）では、JAK 阻害剤治療歴のない患者のみを登録した。ベースラインの予後スコアは、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験では高リスク（範囲：43.5%～50.0%）、SIMPLIFY-2 試験では中間-2 リスクの割合が高かった（モメロチニブ群 59.6%、BAT 群 53.8%）であった。

ベースラインの血液学的検査のパラメータ及び輸血依存状況も、各第 III 相試験の適格性基準を反映している。MOMENTUM 試験には、ベースラインでヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者を登録した（ベースラインの平均ヘモグロビン値：モメロチニブ群 8.06 g/dL、ダナゾール群 7.86 g/dL）。SIMPLIFY-1 試験では、ヘモグロビン値の規定は設けなかった（ベースラインの平均ヘモグロビン値：モメロチニブ群 10.60 g/dL、ルキソリチニブ群 10.70 g/dL）。SIMPLIFY-2 試験でもヘモグロビン値の規定は設けなかった［ベースラインの平均ヘモグロビン値：モメロチニブ群 9.60 g/dL、BAT（ルキソリチニブ 88.5%）群 9.61 g/dL］。

MOMENTUM 試験のほとんどの被験者（モメロチニブ群 96.9%、ダナゾール群 100%）及び SIMPLIFY-2 試験の多くの被験者（モメロチニブ群 61.5%、BAT 群 75.0%）で、ベースラインのヘモグロビン値は 10 g/dL 未満であった。SIMPLIFY-1 試験の被験者の多くはベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上であったが（モメロチニブ群 60.3%、ルキソリチニブ群 55.6%）、多くはヘモグロビン値が 12 g/dL 未満であり（モメロチニブ群 74.3%、ルキソリチニブ群 75.5%）、軽度以上の貧血を有していた。MOMENTUM 試験では、ベースラインで重度の貧血（ヘモグロビン値 8 g/dL 未満）を有する被験者の割合が最も高かった（モメロチニブ群 47.7%、ダナゾール群 49.2%）。

MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験ではベースラインの輸血依存割合が高く（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 48.5%、ダナゾール群 52.3%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 55.8%、BAT 群 51.9%）、SIMPLIFY-1 試験では輸血非依存割合が高かった（モメロチニブ群 68.2%、ルキソリチニブ群 69.9%）。

ベースラインの平均血小板数は MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験で低く、150×10^9/L 未満の被験者の割合が高かった（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 62.3%、ダナゾール群 66.2%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 62.5%、BAT 群 67.3%）。SIMPLIFY-1 試験では、ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 以上の被験者の割合が高かった（モメロチニブ群 76.2%、ルキソリチニブ群 71.8%）。

各試験で、ベースライン特性はいくつかの例外を除き群間で同様であった。SIMPLIFY-1 試験では、ルキソリチニブ群で高リスクの MF を有する被験者の割合が高かった（モメロチニブ群 43.5%、ルキソリチニブ群 49.5%）。SIMPLIFY-2 試験では、モメロチニブ群でヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の被験者の割合が高く（モメロチニブ群 17.3%、BAT 群 9.6%、以下同順）、BAT 群でヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者（61.5%、75.0%）及び輸血非依存の被験者（30.8%、36.5%）の割合が高かった。

表 2.7.4.1.9 主なベースライン特性（個々の試験、安全性解析対象集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Baseline JAK inhibitor status, n (%)						
JAK inhibitor-naïve	0	0	214 (100%)	216 (100%)	0	0
JAK inhibitor-treated	130 (100%)	65 (100%)	0	0	104 (100%)	52 (100%)
Baseline prognostic score, n (%)	DIPSS		IPSS		DIPSS	
Intermediate 1	2 (1.5%)	1 (1.5%)	45 (21.0%)	42 (19.4%)	23 (22.1%)	16 (30.8%)
Intermediate 2	63 (48.5%)	31 (47.7%)	76 (35.5%)	67 (31.0%)	62 (59.6%)	28 (53.8%)
High	65 (50.0%)	32 (49.2%)	93 (43.5%)	107 (49.5%)	19 (18.3%)	8 (15.4%)
Not reported	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Baseline hemoglobin (g/dL)						
n	129	65	214	215	104	52
Mean (SD)	8.06 (1.140)	7.86 (0.825)	10.60 (2.027)	10.70 (2.248)	9.60 (1.810)	9.61 (1.524)
Median (Q1, Q3)	8.00 (7.50, 8.80)	8.00 (7.30, 8.40)	10.50 (9.10, 12.00)	10.30 (9.30, 11.90)	9.20 (8.35, 10.70)	9.25 (8.60, 10.05)
Minimum, maximum	3.8, 10.7	5.7, 9.7	5.6, 15.8	6.0, 19.1	5.9, 16.1	7.5, 13.7
Baseline hemoglobin group (g/dL), n (%)						
< 8	62 (47.7%)	32 (49.2%)	20 (9.3%)	19 (8.8%)	18 (17.3%)	5 (9.6%)
≥ 8	67 (51.5%)	33 (50.8%)	194 (90.7%)	196 (90.7%)	86 (82.7%)	47 (90.4%)
< 10	126 (96.9%)	65 (100%)	85 (39.7%)	95 (44.0%)	64 (61.5%)	39 (75.0%)
≥ 10	3 (2.3%)	0	129 (60.3%)	120 (55.6%)	40 (38.5%)	13 (25.0%)
< 12	129 (99.2%)	65 (100%)	159 (74.3%)	163 (75.5%)	93 (89.4%)	46 (88.5%)
≥ 12	0	0	55 (25.7%)	52 (24.1%)	11 (10.6%)	6 (11.5%)
Not reported	1 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
Baseline transfusion status, n (%)						
Transfusion dependent	63 (48.5%)	34 (52.3%)	53 (24.8%)	52 (24.1%)	58 (55.8%)	27 (51.9%)
Transfusion independent	17 (13.1%)	10 (15.4%)	146 (68.2%)	151 (69.9%)	32 (30.8%)	19 (36.5%)
Transfusion requiring but not dependent	50 (38.5%)	21 (32.3%)	15 (7.0%)	13 (6.0%)	14 (13.5%)	6 (11.5%)

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 214)**	**RUX (N = 216)**	**MMB (N = 104)**	**BAT (N = 52)**
Baseline platelet count (10^9/L)						
n	128	64	210	210	102	49
Mean (SD)	151.7 (130.90)	130.7 (100.97)	298.5 (206.35)	303.7 (258.92)	173.2 (148.22)	127.2 (97.50)
Median (Q1, Q3)	97.0 (60.0, 195.5)	94.0 (53.5, 175.0)	239.5 (155.0, 376.0)	250.0 (146.0, 399.0)	119.0 (71.0, 236.0)	91.0 (64.0, 160.0)
Minimum, maximum	24, 733	26, 459	50, 1165	54, 2865	11, 777	27, 509
Baseline platelet group (10^9/L), n (%)						
< 150	81 (62.3%)	43 (66.2%)	47 (22.0%)	55 (25.5%)	65 (62.5%)	35 (67.3%)
≥ 150	47 (36.2%)	21 (32.3%)	163 (76.2%)	155 (71.8%)	37 (35.6%)	14 (26.9%)
Not reported	2 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.9%)	6 (2.8%)	2 (1.9%)	3 (5.8%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.2.1
BAT, best available therapy; DAN, danazol; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; IPSS, International Prognostic Scoring System; JAK, Janus kinase; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での主なベースライン特性を表 2.7.4.1.10 に示す。

ベースライン特性は各第 III 相試験の適格性基準を反映しており、全体的に MF の疾患特性を示す患者が登録されていた。

MOMENTUM 試験（モメロチニブ群とダナゾール群の比較）及び SIMPLIFY-2 試験［モメロチニブ群と BAT（ルキソリチニブ 88.5%を含む）群の比較］では、JAK 阻害剤治療歴のある患者を登録し、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群とルキソリチニブ群の比較）では JAK 阻害剤治療歴のない患者のみを登録した。各無作為化期群の被験者の割合は次のとおりであった：治療歴のある患者はモメロチニブ群で 52.2%、ルキソリチニブ群で 17.6%、ダナゾール群で 100%、治療歴のない患者はモメロチニブ群で 47.8%、ルキソリチニブ群で 82.4%、ダナゾール群で 0%。ベースラインの予後スコアは、中間-2 リスク又は高リスクの割合が高かった（モメロチニブ群 84.4%、ルキソリチニブ群 79.0%、ダナゾール群 96.9%）。

ベースラインの血液学的検査のパラメータ及び輸血依存状況も、各第 III 相試験の適格性基準を反映している。MOMENTUM 試験には、ベースラインでヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者を登録した［ベースラインの平均ヘモグロビン値：モメロチニブ群 8.06 g/dL、ダナゾール群 7.86 g/dL（表 2.7.4.1.9）］。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、ヘモグロビン値の基準を設けなかった。無作為化期のベースラインの平均ヘモグロビン値は、モメロチニブ群で 9.63 g/dL、ルキソリチニブ群で 10.51 g/dL、ダナゾール群で 7.86 g/dL であった。ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者は多く、モメロチニブ群で 61.4%、ルキソリチニブ群で 49.6%、ダナゾール群で 100%であった。ベースラインで重度の貧血（ヘモグロビン値 8 g/dL 未満）を有する被験者の割合はモメロチニブ群及びダナゾール群で高く、モメロチニブ群で 22.3%、ルキソリチニブ群で 9.2%、ダナゾール群で 49.2%であった。

無作為化期のモメロチニブ群及びルキソリチニブ群ではベースラインの輸血非依存割合が高かった（モメロチニブ群 43.5%、ルキソリチニブ群 63.7%、ダナゾール群 15.4%）。輸血依存割合が最も高かったのはダナゾール群であり、次いでモメロチニブ群であった（モメロチニブ群 38.8%、ルキソリチニブ群 29.0%、ダナゾール群 52.3%）。

ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 未満の被験者の割合は、モメロチニブ群で 43.1%、ルキソリチニブ群で 33.2%、ダナゾール群で 66.2%であり、上述のヘモグロビン値及び輸血依存状況の傾向と一致していた。SIMPLIFY-1 試験でのルキソリチニブの開始用量は、ベースラインの血小板数に基づき治験実施計画書に従って変更した（200×10^9/L 超の場合、開始用量は 20 mg 1 日 2 回、150×10^9/L 以上かつ 200×10^9/L 以下の場合、開始用量は 15 mg 1 日 2 回）。

以上より、ベースライン特性は、ルキソリチニブ群で中間-1 リスクの被験者の割合が多く、ヘモグロビン値が高く（重度の貧血が少なく）、輸血非依存割合が高く、血小板数が多いことから、他の群と比較して良好であることが示された。これらの差は、ルキソリチニブ群で JAK 阻害剤治療歴のない被験者の割合が高かったことに起因する［SIMPLIFY-1 試験の無作為化期にルキソリチニブ投与を受けた被験者 262 例中 216 例（82.4%）、モメロチニブ

投与を受けた被験者 448 例中 214 例（47.8%）］。JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした MOMENTUM 試験では、ルキソリチニブは対照薬ではなく、SIMPLIFY-2 試験では対照群である BAT 群で 46 例がルキソリチニブ投与を受け、いずれの試験も SIMPLIFY-1 試験と比較してベースラインのヘモグロビン値及び血小板数の平均値が低かった。統合群の安全性データの比較においては、これら各試験の適格性基準の違いが、有害事象の発現頻度等の結果に影響を及ぼす可能性を考慮する必要がある。

主要なベースライン特性に基づくサブグループ解析を 2.7.4.5.1.に示す。

表 2.7.4.1.10 投与期及び群別の主なベースライン特性（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Baseline JAK inhibitor status, n (%)					
JAK inhibitor-naïve	214 (47.8%)	216 (82.4%)	0	368 (60.9%)	411 (56.7%)
JAK inhibitor-treated	234 (52.2%)	46 (17.6%)	65 (100%)	236 (39.1%)	314 (43.3%)
Baseline prognostic score, n (%)					
Intermediate 1	70 (15.6%)	55 (21.0%)	1 (1.5%)	109 (18.0%)	123 (17.0%)
Intermediate 2	201 (44.9%)	92 (35.1%)	31 (47.7%)	249 (41.2%)	300 (41.4%)
High	177 (39.5%)	115 (43.9%)	32 (49.2%)	245 (40.6%)	301 (41.5%)
Not reported	0	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Baseline hemoglobin (g/dL)					
n	447	261	65	602	723
Mean (SD)	9.63 (2.063)	10.51 (2.182)	7.86 (0.825)	9.94 (2.146)	9.85 (2.159)
Median (Q1, Q3)	9.30 (8.10, 10.90)	10.00 (9.00, 11.70)	8.00 (7.30, 8.40)	9.60 (8.40, 11.20)	9.50 (8.30, 11.00)
Minimum, maximum	3.8, 16.1	6.0, 19.1	5.7, 9.7	5.6, 19.1	3.8, 19.1
Baseline hemoglobin group (g/dL), n (%)					
< 8	100 (22.3%)	24 (9.2%)	32 (49.2%)	103 (17.1%)	136 (18.8%)
≥ 8	347 (77.5%)	237 (90.5%)	33 (50.8%)	499 (82.6%)	587 (81.0%)
< 10	275 (61.4%)	130 (49.6%)	65 (100%)	349 (57.8%)	429 (59.2%)
≥ 10	172 (38.4%)	131 (50.0%)	0	253 (41.9%)	294 (40.6%)
< 12	381 (85.0%)	203 (77.5%)	65 (100%)	497 (82.3%)	603 (83.2%)
≥ 12	66 (14.7%)	58 (22.1%)	0	105 (17.4%)	120 (16.6%)
Not reported	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Baseline transfusion status, n (%)					
Transfusion dependent	174 (38.8%)	76 (29.0%)	34 (52.3%)	195 (32.3%)	253 (34.9%)
Transfusion independent	195 (43.5%)	167 (63.7%)	10 (15.4%)	317 (52.5%)	359 (49.5%)
Transfusion requiring but not dependent	79 (17.6%)	19 (7.3%)	21 (32.3%)	92 (15.2%)	113 (15.6%)

	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	**RUX (N = 262)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 604)**	**MMB (N = 725)**
Baseline platelet count (10^9/L)					
n	440	255	64	590	709
Mean (SD)	226.8 (187.24)	272.6 (247.76)	130.7 (100.97)	243.8 (212.76)	238.9 (211.12)
Median (Q1, Q3)	175.5 (87.0, 301.5)	211.0 (121.0, 366.0)	94.0 (53.5, 175.0)	184.5 (101.0, 334.0)	179.0 (96.0, 320.0)
Minimum, maximum	11, 1165	27, 2865	26, 459	24, 2865	11, 2865
Baseline platelet group (10^9/L), n (%)					
< 150	193 (43.1%)	87 (33.2%)	43 (66.2%)	235 (38.9%)	292 (40.3%)
≥ 150	247 (55.1%)	168 (64.1%)	21 (32.3%)	355 (58.8%)	417 (57.5%)
Not reported	8 (1.8%)	7 (2.7%)	1 (1.5%)	14 (2.3%)	16 (2.2%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.2
DAN, danazol; JAK, Janus kinase; MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3.3. その他の特性

2.7.4.1.3.3.1. 既往歴の統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での全モメロチニブ投与で 10%以上の被験者で見られた既往歴を表 2.7.4.1.11 に示す。

被験者から報告された既往歴は、高齢の MF 患者に特徴的な一般的な症状及び併存疾患と一致していた。多く報告された既往歴は、ダナゾール群を除くすべての群で 30%以上の被験者に認められた高血圧、白内障及び疲労／無力症であった（ダナゾール群では白内障 6.2%、疲労／無力症 23.1%）。貧血の既往歴を有する被験者の割合は、モメロチニブ群（28.1%）及びダナゾール群（29.8%）と比較してルキソリチニブ群で高かった（36.9%）。

安全性解析対象集団の統合解析でのすべての既往歴を ISS-Table 2.7.4.1.3 に示す。

表 2.7.4.1.11 全モメロチニブ投与で 10%以上の被験者で見られた既往歴の投与期及び群別の内訳（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Hypertension	226 (50.4%)	114 (43.5%)	35 (53.8%)	294 (48.7%)	353 (48.7%)
Cataract [1]	137 (30.6%)	119 (45.4%)	4 (6.2%)	210 (34.8%)	251 (34.6%)
Fatigue/asthenia	136 (30.4%)	80 (30.5%)	15 (23.1%)	183 (30.3%)	224 (30.9%)
Anaemia	126 (28.1%)	78 (29.8%)	24 (36.9%)	176 (29.1%)	213 (29.4%)
Polycythaemia vera	71 (15.8%)	59 (22.5%)	0	107 (17.7%)	124 (17.1%)
Essential thrombocythaemia	66 (14.7%)	60 (22.9%)	2 (3.1%)	107 (17.7%)	123 (17.0%)
Night sweats	58 (12.9%)	52 (19.8%)	5 (7.7%)	90 (14.9%)	108 (14.9%)
Hyperuricaemia	51 (11.4%)	40 (15.3%)	10 (15.4%)	72 (11.9%)	88 (12.1%)
Benign prostatic hyperplasia	57 (12.7%)	30 (11.5%)	10 (15.4%)	70 (11.6%)	88 (12.1%)
Pruritus	56 (12.5%)	32 (12.2%)	4 (6.2%)	68 (11.3%)	88 (12.1%)
Hypothyroidism	49 (10.9%)	32 (12.2%)	7 (10.8%)	66 (10.9%)	80 (11.0%)
Splenomegaly	51 (11.4%)	27 (10.3%)	4 (6.2%)	67 (11.1%)	79 (10.9%)
Gastrooesophageal reflux disease	49 (10.9%)	23 (8.8%)	7 (10.8%)	61 (10.1%)	77 (10.6%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.3
[1] Includes the preferred terms cataract nuclear, cataract cortical, cataract, and cataract subcapsular.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.1.3.3.2. 前治療薬及び併用薬の統合解析

全モメロチニブ投与の 10%以上の被験者で見られた薬剤について、前治療薬を表 2.7.4.1.12 に、併用薬を表 2.7.4.1.13 に示す。

前治療薬は、MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験の無作為化期での治験薬の初回投与日前に開始したすべての薬剤と定義した。

併用薬は、治験薬（無作為化期のモメロチニブ、ルキソリチニブ及びダナゾール、拡大治療期のモメロチニブ並びに全期間のモメロチニブ）の初回投与前から開始し、最終投与の 30 日後までの間に継続していた薬剤、又は解析期間中に開始した薬剤と定義した。XAP 試験では併用薬のデータは収集されなかった。

前治療薬及び試験期間中の併用薬の使用状況は、MF 患者を含む高齢患者における薬剤使用と一致しており、表 2.7.4.1.11 に示した既往歴を反映するものであった。モメロチニブ群及びダナゾール群とルキソリチニブ群の間の前治療薬に関する顕著な差として、ヒドロキシカルバミドの使用が挙げられる（モメロチニブ群 14.1%、ルキソリチニブ群 30.2%、ダナゾール群 0%）。これは、SIMPLIFY-2 試験の BAT（ルキソリチニブ 88.5%を含む）に無作為割付けされた被験者では、投与期間中 MF に対して併用薬の使用が許容されたが、モメロチニブに無作為割付けされた被験者では許容されなかったためである。

薬剤名（様々な塩、製剤）は統合せず、使用がそれぞれ 10%以上の場合にのみ表に示す。

安全性解析対象集団の統合解析で使用したすべての薬剤について、解剖治療化学分類及び WHO Drug Dictionary March 2021 B3 format を用いた推奨薬剤名別に、前治療薬を ISS-Table 2.7.4.1.4 に、併用薬を ISS-Table 2.7.4.1.5 に示す。

表 2.7.4.1.12 全モメロチニブ投与で 10%以上の被験者で見られた前治療薬の投与期及び群別の内訳（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Allopurinol	145 (32.4%)	82 (31.3%)	21 (32.3%)	185 (30.6%)	226 (31.2%)
Acetylsalicylic acid	134 (29.9%)	74 (28.2%)	11 (16.9%)	167 (27.6%)	206 (28.4%)
Hydroxycarbamide	63 (14.1%)	79 (30.2%)	0	115 (19.0%)	134 (18.5%)
Furosemide	65 (14.5%)	29 (11.1%)	9 (13.8%)	74 (12.3%)	93 (12.8%)
Omeprazole	49 (10.9%)	28 (10.7%)	8 (12.3%)	68 (11.3%)	81 (11.2%)
Folic acid	40 (8.9%)	33 (12.6%)	8 (12.3%)	65 (10.8%)	73 (10.1%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.4
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

表 2.7.4.1.13 全モメロチニブ投与で 10%以上の被験者で見られた併用薬の投与期及び群別の内訳（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term, n (%)	Randomized			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Allopurinol	176 (39.3%)	84 (32.1%)	25 (38.5%)	264 (43.7%)	319 (44.0%)
Acetylsalicylic acid	149 (33.3%)	80 (30.5%)	13 (20.0%)	211 (34.9%)	262 (36.1%)
Paracetamol	119 (26.6%)	65 (24.8%)	24 (36.9%)	193 (32.0%)	253 (34.9%)
Furosemide	95 (21.2%)	44 (16.8%)	30 (46.2%)	168 (27.8%)	214 (29.5%)
Omeprazole	68 (15.2%)	43 (16.4%)	12 (18.5%)	114 (18.9%)	147 (20.3%)
Folic acid	45 (10.0%)	30 (11.5%)	9 (13.8%)	87 (14.4%)	101 (13.9%)
Pantoprazole	55 (12.3%)	11 (4.2%)	7 (10.8%)	67 (11.1%)	98 (13.5%)
Bisoprolol fumarate	45 (10.0%)	23 (8.8%)	8 (12.3%)	71 (11.8%)	84 (11.6%)
Ciprofloxacin	28 (6.3%)	13 (5.0%)	1 (1.5%)	61 (10.1%)	84 (11.6%)
Sodium chloride	36 (8.0%)	7 (2.7%)	3 (4.6%)	52 (8.6%)	82 (11.3%)
Potassium chloride	31 (6.9%)	16 (6.1%)	8 (12.3%)	63 (10.4%)	81 (11.2%)
Levofloxacin	24 (5.4%)	11 (4.2%)	4 (6.2%)	56 (9.3%)	76 (10.5%)
Amoxicillin	34 (7.6%)	11 (4.2%)	4 (6.2%)	50 (8.3%)	76 (10.5%)
Amoxicillin; clavulanic acid	27 (6.0%)	17 (6.5%)	1 (1.5%)	51 (8.4%)	74 (10.2%)
Levothyroxine sodium	37 (8.3%)	26 (9.9%)	7 (10.8%)	59 (9.8%)	74 (10.2%)

Source: ISS-Table 2.7.4.1.5
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

有害事象の解析計画及び安全性データの統合解析について 2.7.4.1.1.1.2.に記載する。

本項では、試験別又は統合された有害事象データを次の主要なカテゴリ別に示す：すべての有害事象、比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）、治療薬と関連がある有害事象、グレード 3 以上の有害事象、グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連がある重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、治験薬投与終了後に発現した有害事象、COVID-19 関連事象、及び事前に規定された注目すべき有害事象（「感染症」、「悪性腫瘍」、「日和見感染」、「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」、「非黒色腫皮膚癌」、「主要心血管イベント（MACE）」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「貧血」、「末梢性ニューロパチー」、「血栓塞栓症」、「出血」）。

有害事象は、内因性要因（性別、年齢、人種、ベースラインの予後スコア、ベースラインのクレアチニンクリアランス、ベースラインのヘモグロビン値、ベースラインの輸血依存状況、ベースラインの血小板数）別に 2.7.4.5.1.に示し、外因性要因（JAK 阻害剤治療歴の有無）は 2.7.4.5.2.に示す。

完了した第 I 相及び第 II 相試験（2.7.4.2.1.10.1.）、並びに第 II 相試験の GS-US-352-1154 試験から移行し、実施中の非盲検継続投与安全性試験である XAP 試験でモメロチニブ投与を継続した被験者 19 例について（2.7.4.2.1.10.2.）、安全性データをそれぞれ示す。

有害事象のすべての要約には、治験薬の初回投与後かつ治験薬の最終投与後 30 日以内に認められた又は悪化した有害事象と定義する、治験薬投与下で発現した有害事象のみを含める。有害事象のデータソースに関する詳細は、ISS の統計解析計画書に記載する。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 24.0 を用いて器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に分類した。なお、完了した第 I 相及び第 II 相試験での集計に用いた MedDRA バージョンは、各試験の要約の項（2.7.4.2.1.10.1.）に示す。日本人集団の集計（2.7.4.5.1.9.）では、注目すべき有害事象を除き MedDRA バージョン 22.0 を用いた。有害事象の重症度のコード化には、5 段階の CTCAE グレード分類（バージョン 4.03 又は 5）を用いた。重症度の要約では、有害事象が 2 件以上認められた被験者は、最も高い重症度を用いて 1 件として集計した。

統合解析では試験間での被験者の治験薬曝露期間のばらつきを考慮して、曝露期間で調整した発現率を算出した。曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率は、有害事象の件数を人時間（追跡期間の年数）の合計で割った数の 100 倍として算出し、追跡期間の年数は、治験薬の投与中止日又は最終投与日から 30 日後のうちいずれか早い方から最初の投与日を引いて、1 を加算した期間を 365.25 で除したものと定義した。曝露期間で調整したデータの表示については、事象数の合計の後に、曝露期間で調整した有害事象の発現率を括弧内に示した。曝露期間で調整したデータは本文中の表ではなく ISS 帳票にのみ示した。

治験薬との関連性の要約では、有害事象は治験責任医師により治験薬との関連あり又は関連なしのいずれかで判断された。治験薬と関連がある有害事象の要約では、治験薬と関連が

ある有害事象が同じ PT で 2 件以上認められた被験者は 1 件として集計した。治験薬との関連が不明な事象は、治験薬との関連があるとみなした。

2.7.4.2.1.1. 有害事象の概略

2.7.4.2.1.1.1. 個々の試験

無作為化期の有害事象の概略を表 2.7.4.2.1 に試験別に示す。網掛けは、各試験の無作為化期に認められた、群間で 5%以上の差がある有害事象を示す。

無作為化期では、いずれの試験でも各群の多くの被験者（範囲：88.5%～97.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

無作為化期に認められた治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 57.7%、ダナゾール群 44.6%）及び SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 74.0%、BAT 群 38.5%）では対照群と比較してモメロチニブ群で高かったが、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブ群とモメロチニブ群で同程度であった（モメロチニブ群 64.5%、ルキソリチニブ群 66.2%）。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 53.8%、ダナゾール群 64.6%）及び SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 36.0%、ルキソリチニブ群 43.5%）では対照群と比較してモメロチニブ群で低かったが、SIMPLIFY-2 試験ではモメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 57.7%、BAT 群 42.3%）。重篤な有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験では対照群と比較してモメロチニブ群で低かったが（モメロチニブ群 34.6%、ダナゾール群 40.0%）、SIMPLIFY-1 試験では同程度であり（モメロチニブ群 22.9%、ルキソリチニブ群 18.1%）、SIMPLIFY-2 試験では高かった（モメロチニブ群 35.6%、BAT 群 23.1%）。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ベースラインで被験者の疾患が最も進行していた MOMENTUM 試験の両群で最も高く（モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 16.9%）、次いで JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした SIMPLIFY-2 試験の両群で高かった（モメロチニブ群 5.8%、BAT 群 7.7%）。SIMPLIFY-1 試験では両群で同程度であった（モメロチニブ群 3.3%、ルキソリチニブ群 3.2%）。

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 33.8%、ダナゾール群 29.2%）及び SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 16.3%、BAT 群 19.2%）ではモメロチニブ群と対照群で同程度であり、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 18.2%、ルキソリチニブ群 36.6%）では対照群と比較してモメロチニブ群が低かった。SIMPLIFY-1 試験でルキソリチニブ群の治験薬投与変更が多かった要因として、血小板減少症の発現割合がモメロチニブ群と比較して顕著に高く（モメロチニブ群 18.7%、ルキソリチニブ群 29.2%）、その処置（減量又は休薬）のためと考えられた（ISS-Table 2.7.4.2.5.1.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験では対照群と比較してモメロチニブ群で低く（モメロチニブ群 17.7%、ダナゾール群 23.1%）、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 12.6%、ルキソリチニブ群 5.6%）及び SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 21.2%、BAT 群 1.9%）ではモメロチニブ群で高かった。SIMPLIFY-1 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はルキソリチニブ群ですべてグレード 3 以上であったが、モメ

ロチニブ群でグレード 3 以上は約 70%であった。SIMPLIFY-2 試験では、BAT 群の治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたため報告に一貫性がなく、過小報告された可能性がある。

以上より、MOMENTUM 試験でのモメロチニブの安全性プロファイルは、対照薬であるダナゾールと比較して良好であり、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブと概ね同様であった。また、SIMPLIFY-2 試験でのモメロチニブの全体的な安全性プロファイルは BAT と比較して良好ではなかった。その理由として、SIMPLIFY-2 試験は非盲検試験であり、治験責任医師は BAT 群（88.5%はルキソリチニブ投与例）で使用された薬剤で患者を治療した経験を有することから、より忍容性の高い低用量が投与されていたこと、また、BAT 群では無治療の選択肢を含む任意の治療変更が許容されていたことが理由として考えられる。その他の潜在的な要因として、スクリーニング時に治験参加前から継続中の MF 治療のウォッシュアウトが禁止されていたこと、及び BAT 群では治験期間中他の複数の MF 治療の順次投与又は併用投与が許容されていた一方で、モメロチニブ群では許容されていなかったことが挙げられ、これらの影響により BAT 群で良好な有効性及び安全性の結果が得られた可能性がある（詳細な説明は、5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary 参照）。

表 2.7.4.2.1 無作為化期の有害事象の概略（個々の試験、安全性解析対象集団）

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

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

2.7.4.2.1.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での有害事象の概略を表 2.7.4.2.2 に示す。網掛けは、無作為化期に認められた、他の 1 つ以上の群との間で 5%以上の差がある有害事象を示す。

いずれの群及び投与期でも被験者の 90%超で 1 件以上の有害事象が認められた。

無作為化期において、治験薬と関連がある有害事象は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高かったが（モメロチニブ群 64.7%、ダナゾール群 44.6%、以下同順）、グレード 3 以上の有害事象（46.2%、64.6%）、重篤な有害事象（29.2%、40.0%）及び死亡に至った有害事象（6.5%、16.9%）の発現割合はダナゾール群で高かった。

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、モメロチニブ群が最も低かった（モメロチニブ群 22.3%、ルキソリチニブ群 33.2%、ダナゾール群 29.2%）。モメロチニブ群で用量強度が高く維持されている場合（予定開始用量の 90%超）でも、有害事象がより管理可能であることが示唆された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 16.1%、ルキソリチニブ群で 5.0%、ダナゾール群で 23.1%であり、ルキソリチニブ群で低かった。これは、SIMPLIFY-1 試験では治験実施計画書にルキソリチニブの用量減量手順が規定されていたこと、SIMPLIFY-2 試験の BAT で治療の任意の変更（用量、併用薬、薬剤の変更）又は中断が許容されていたことが理由として考えられた。

ルキソリチニブ群では良好なベースライン特性を有しており、より良い治療転帰が見込まれるにも関わらず、無作為化期の 24 週間における全体的な安全性プロファイルはモメロチニブと同様であった（2.7.4.1.3.2.で考察）。各カテゴリの事象については、以降の各項で考察する。

モメロチニブ投与の総曝露期間（追跡調査期間の合計）を、無作為化期で 185.45 年、拡大治療期で 1075.44 年として調整した結果、曝露期間で調整した有害事象の発現率は主要なカテゴリで 24 週以降に低下した。無作為化期及び拡大治療期における曝露期間で調整した有害事象の発現率（件／100 人年）は、すべての有害事象で 1966.6 から 572.8、治験薬と関連がある有害事象で 649.8 から 124.4、グレード 3 以上の有害事象で 307.4 から 111.2、重篤な有害事象で 136.4 から 59.8、死亡に至った有害事象で 15.6 から 6.8、治験薬の投与変更に至った有害事象で 101.4 から 34.1、治験薬の投与中止に至った有害事象で 48.0 から 19.4 にそれぞれ低下し、モメロチニブの長期投与に対する忍容性が示された（ISS-Table 2.7.4.2.2）。

表 2.7.4.2.2 投与期及び群別の有害事象の概略（統合解析、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event, n (%)	420 (93.8%)	248 (94.7%)	62 (95.4%)	547 (90.6%)	696 (96.0%)
Related	290 (64.7%)	161 (61.5%)	29 (44.6%)	328 (54.3%)	497 (68.6%)
Grade ≥ 3	207 (46.2%)	113 (43.1%)	42 (64.6%)	357 (59.1%)	484 (66.8%)
Related	109 (24.3%)	70 (26.7%)	16 (24.6%)	146 (24.2%)	230 (31.7%)
Grade 3 or 4	194 (43.3%)	113 (43.1%)	41 (63.1%)	342 (56.6%)	460 (63.4%)
Related	107 (23.9%)	70 (26.7%)	16 (24.6%)	145 (24.0%)	227 (31.3%)
Serious	131 (29.2%)	48 (18.3%)	26 (40.0%)	257 (42.5%)	347 (47.9%)
Related	38 (8.5%)	15 (5.7%)	5 (7.7%)	59 (9.8%)	93 (12.8%)
Fatal	29 (6.5%)	9 (3.4%)	11 (16.9%)	73 (12.1%)	102 (14.1%)
Leading to study drug modification	100 (22.3%)	87 (33.2%)	19 (29.2%)	185 (30.6%)	262 (36.1%)
Leading to study drug discontinuation	72 (16.1%)	13 (5.0%)	15 (23.1%)	157 (26.0%)	229 (31.6%)
Grade ≥ 3	56 (12.5%)	13 (5.0%)	11 (16.9%)	120 (19.9%)	176 (24.3%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.2
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more other treatment group during RT.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.2.1.2. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1. 個々の試験

無作為化期の比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.3 に示す。比較的よく見られる有害事象は、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象と定義する。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）は、血小板減少症、下痢、無力症／疲労、貧血、そう痒症、発熱、腹痛、呼吸困難であり、いずれも原疾患である MF の徴候及び症状でよく見られるものであった。各試験の群間で発現割合に顕著な差が認められた血液学的有害事象は、血小板減少症［MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 22.3%、ダナゾール群 10.8%）、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 18.7%、ルキソリチニブ群 29.2%）、SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 17.3%、BAT 群 11.5%）］及び貧血［SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 14.5%、ルキソリチニブ群 37.5%）］であった。

発現割合が 15%以上の有害事象のうち、対照群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、MOMENTUM 試験（ダナゾール群との比較）では血小板減少症、下痢及び悪心、SIMPLIFY-1 試験（ルキソリチニブ群との比較）では悪心、SIMPLIFY-2 試験（BAT 群との比較）では下痢、血小板減少症、悪心、咳嗽、浮動性めまい及び頭痛であった。発現割合が 15%以上の有害事象のうち、モメロチニブ群と比較して対照群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、MOMENTUM 試験のダナゾール群で血中クレアチニン増加、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で貧血及び血小板減少症であった。SIMPLIFY-2 試験の BAT 群で該当する事象はなかった。

3 試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）のモメロチニブ群で多く認められた有害事象は下痢（各 22.3%、18.2%、32.7%）及び血小板減少症（各 22.3%、18.7%、17.3%）であった。対照群で多く認められた有害事象は、MOMENTUM 試験のダナゾール群で貧血及び血中クレアチニン増加（各 15.4%）、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で貧血（37.5%）及び血小板減少症（29.2%）、SIMPLIFY-2 試験の BAT 群で無力症（21.2%）、貧血及び疲労（各 19.2%）であった。発現割合が 25%以上の有害事象が認められた群は、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブ群（貧血：37.5%、血小板減少症：29.2%）、SIMPLIFY-2 試験ではモメロチニブ群（下痢：32.7%）のみであった。

無作為化期のすべての有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.1.1 に SOC 及び PT 別に示し、ISS-Table 2.7.4.2.5.1.1 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.3 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった比較的よく見られる有害事象（PT）
（個々の試験、安全性解析対象集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
Preferred Term	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Any adverse event, n (%)	122 (93.8%)	62 (95.4%)	197 (92.1%)	206 (95.4%)	101 (97.1%)	46 (88.5%)
Thrombocytopenia	29 (22.3%)	7 (10.8%)	40 (18.7%)	63 (29.2%)	18 (17.3%)	6 (11.5%)
Diarrhoea	29 (22.3%)	6 (9.2%)	39 (18.2%)	43 (19.9%)	34 (32.7%)	8 (15.4%)
Nausea	21 (16.2%)	6 (9.2%)	34 (15.9%)	8 (3.7%)	20 (19.2%)	5 (9.6%)
Asthenia	17 (13.1%)	6 (9.2%)	12 (5.6%)	16 (7.4%)	20 (19.2%)	11 (21.2%)
Anaemia	15 (11.5%)	10 (15.4%)	31 (14.5%)	81 (37.5%)	16 (15.4%)	10 (19.2%)
Pruritus	14 (10.8%)	7 (10.8%)	11 (5.1%)	11 (5.1%)	15 (14.4%)	6 (11.5%)
Weight decreased	14 (10.8%)	4 (6.2%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	10 (9.6%)	3 (5.8%)
Pyrexia	12 (9.2%)	5 (7.7%)	14 (6.5%)	17 (7.9%)	15 (14.4%)	4 (7.7%)
COVID-19	12 (9.2%)	0	0	0	0	0
Constipation	11 (8.5%)	5 (7.7%)	21 (9.8%)	15 (6.9%)	11 (10.6%)	2 (3.8%)
Abdominal pain	10 (7.7%)	5 (7.7%)	22 (10.3%)	24 (11.1%)	16 (15.4%)	8 (15.4%)
Dyspnoea	10 (7.7%)	9 (13.8%)	19 (8.9%)	17 (7.9%)	13 (12.5%)	7 (13.5%)
Oedema peripheral	10 (7.7%)	9 (13.8%)	10 (4.7%)	14 (6.5%)	11 (10.6%)	6 (11.5%)
Blood creatinine increased	10 (7.7%)	10 (15.4%)	9 (4.2%)	2 (0.9%)	7 (6.7%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	10 (7.7%)	0	3 (1.4%)	5 (2.3%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)
Vomiting	9 (6.9%)	0	20 (9.3%)	8 (3.7%)	7 (6.7%)	1 (1.9%)
Cough	9 (6.9%)	2 (3.1%)	18 (8.4%)	17 (7.9%)	18 (17.3%)	6 (11.5%)
Decreased appetite	9 (6.9%)	6 (9.2%)	11 (5.1%)	13 (6.0%)	7 (6.7%)	2 (3.8%)
Hyperuricaemia	9 (6.9%)	4 (6.2%)	10 (4.7%)	7 (3.2%)	6 (5.8%)	2 (3.8%)
Alanine aminotransferase increased	9 (6.9%)	5 (7.7%)	10 (4.7%)	10 (4.6%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)
Platelet count decreased	9 (6.9%)	3 (4.6%)	0	0	0	0
Dizziness	8 (6.2%)	1 (1.5%)	34 (15.9%)	25 (11.6%)	16 (15.4%)	4 (7.7%)
Fatigue	8 (6.2%)	7 (10.8%)	31 (14.5%)	26 (12.0%)	16 (15.4%)	10 (19.2%)
Paraesthesia	8 (6.2%)	1 (1.5%)	15 (7.0%)	7 (3.2%)	8 (7.7%)	1 (1.9%)
Epistaxis	7 (5.4%)	4 (6.2%)	9 (4.2%)	15 (6.9%)	8 (7.7%)	6 (11.5%)

Preferred Term	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Neutropenia	7 (5.4%)	2 (3.1%)	9 (4.2%)	14 (6.5%)	7 (6.7%)	1 (1.9%)
Aspartate aminotransferase increased	7 (5.4%)	3 (4.6%)	7 (3.3%)	5 (2.3%)	2 (1.9%)	0
Fall	7 (5.4%)	4 (6.2%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)
Headache	6 (4.6%)	1 (1.5%)	38 (17.8%)	43 (19.9%)	16 (15.4%)	3 (5.8%)
Urinary tract infection	6 (4.6%)	3 (4.6%)	10 (4.7%)	11 (5.1%)	11 (10.6%)	4 (7.7%)
Back pain	6 (4.6%)	3 (4.6%)	10 (4.7%)	10 (4.6%)	5 (4.8%)	4 (7.7%)
Hyperkalaemia	6 (4.6%)	6 (9.2%)	7 (3.3%)	5 (2.3%)	8 (7.7%)	1 (1.9%)
Abdominal distension	6 (4.6%)	1 (1.5%)	7 (3.3%)	7 (3.2%)	1 (1.0%)	3 (5.8%)
Acute kidney injury	6 (4.6%)	8 (12.3%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (2.9%)	0
Hypotension	5 (3.8%)	2 (3.1%)	19 (8.9%)	1 (0.5%)	3 (2.9%)	2 (3.8%)
Pain in extremity	5 (3.8%)	1 (1.5%)	14 (6.5%)	18 (8.3%)	5 (4.8%)	5 (9.6%)
Hypertension	5 (3.8%)	6 (9.2%)	9 (4.2%)	20 (9.3%)	10 (9.6%)	2 (3.8%)
Arthralgia	4 (3.1%)	2 (3.1%)	20 (9.3%)	13 (6.0%)	10 (9.6%)	4 (7.7%)
Contusion	4 (3.1%)	0	16 (7.5%)	10 (4.6%)	6 (5.8%)	3 (5.8%)
Night sweats	4 (3.1%)	3 (4.6%)	8 (3.7%)	9 (4.2%)	8 (7.7%)	4 (7.7%)
Pneumonia	4 (3.1%)	6 (9.2%)	6 (2.8%)	6 (2.8%)	6 (5.8%)	1 (1.9%)
Bone pain	4 (3.1%)	3 (4.6%)	3 (1.4%)	15 (6.9%)	2 (1.9%)	6 (11.5%)
Peripheral sensory neuropathy	3 (2.3%)	1 (1.5%)	20 (9.3%)	12 (5.6%)	8 (7.7%)	0
Abdominal pain upper	3 (2.3%)	5 (7.7%)	10 (4.7%)	11 (5.1%)	8 (7.7%)	1 (1.9%)
Insomnia	3 (2.3%)	3 (4.6%)	4 (1.9%)	6 (2.8%)	3 (2.9%)	4 (7.7%)
Hyponatraemia	3 (2.3%)	4 (6.2%)	2 (0.9%)	0	4 (3.8%)	2 (3.8%)
General physical health deterioration	3 (2.3%)	2 (3.1%)	0	1 (0.5%)	2 (1.9%)	3 (5.8%)
Flushing	2 (1.5%)	0	13 (6.1%)	1 (0.5%)	0	0
Rash	2 (1.5%)	4 (6.2%)	10 (4.7%)	5 (2.3%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)
Muscle spasms	2 (1.5%)	1 (1.5%)	8 (3.7%)	11 (5.1%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)
Dyspepsia	2 (1.5%)	3 (4.6%)	3 (1.4%)	9 (4.2%)	10 (9.6%)	1 (1.9%)
Early satiety	2 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	3 (2.9%)	6 (11.5%)
Ascites	2 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (3.8%)	3 (5.8%)
Hyperhidrosis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	3 (1.4%)	5 (4.8%)	5 (9.6%)

Preferred Term	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Upper respiratory tract infection	1 (0.8%)	1 (1.5%)	12 (5.6%)	14 (6.5%)	9 (8.7%)	3 (5.8%)
Splenomegaly	1 (0.8%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.9%)	3 (5.8%)
Nasopharyngitis	0	2 (3.1%)	9 (4.2%)	17 (7.9%)	4 (3.8%)	2 (3.8%)
Vitamin B1 deficiency	0	0	7 (3.3%)	12 (5.6%)	7 (6.7%)	2 (3.8%)
Oral herpes	0	0	3 (1.4%)	8 (3.7%)	8 (7.7%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.5.1.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 5% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Asthenia：無力症、Anaemia：貧血、Pruritus：そう痒症、Weight decreased：体重減少、Pyrexia：発熱、COVID-19：COVID-19、Constipation：便秘、Abdominal pain：腹痛、Dyspnoea：呼吸困難、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Blood alkaline phosphatase increased：血中アルカリホスファターゼ増加、Vomiting：嘔吐、Cough：咳嗽、Decreased appetite：食欲減退、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Platelet count decreased：血小板数減少、Dizziness：浮動性めまい、Fatigue：疲労、Paraesthesia：錯感覚、Epistaxis：鼻出血、Neutropenia：好中球減少症、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Fall：転倒、Headache：頭痛、Urinary tract infection：尿路感染、Back pain：背部痛、Hyperkalaemia：高カリウム血症、Abdominal distension：腹部膨満、Acute kidney injury：急性腎障害、Hypotension：低血圧、Pain in extremity：四肢痛、Hypertension：高血圧、Arthralgia：関節痛、Contusion：挫傷、Night sweats：寝汗、Pneumonia：肺炎、Bone pain：骨痛、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Abdominal pain upper：上腹部痛、Insomnia：不眠症、Hyponatraemia：低ナトリウム血症、General physical health deterioration：全身健康状態悪化、Flushing：潮紅、Rash：発疹、Muscle spasms：筋痙縮、Dyspepsia：消化不良、Early satiety：早期満腹、Ascites：腹水、Hyperhidrosis：多汗症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Splenomegaly：脾腫、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Vitamin B1 deficiency：ビタミン B1 欠乏、Oral herpes：口腔ヘルペス

2.7.4.2.1.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.4 に示す。比較的よく見られる有害事象は、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象と定義する。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期に各群で発現割合が 15%以上であった有害事象は、モメロチニブ群では下痢（22.8%）、血小板減少症（19.4%）及び悪心（16.7%）、ルキソリチニブ群では貧血（34.4%）、血小板減少症（26.3%）、下痢（19.1%）及び頭痛（17.6%）、ダナゾール群では貧血及び血中クレアチニン増加（各 15.4%）であった。ルキソリチニブ群では、血液学的有害事象である貧血（モメロチニブ群 13.8%、ルキソリチニブ群 34.4%、ダナゾール群 15.4%）及び血小板減少症（モメロチニブ群 19.4%、ルキソリチニブ群 26.3%、ダナゾール群 10.8%）が認められた被験者の割合が最も高かった。ルキソリチニブ群では、既知の骨髄抑制作用により血球減少（貧血、血小板減少症）が高頻度で認められ、その対応として頻回の輸血や投与量の減量、中断・中止が必要となる場合があった。

発現割合が 15%以上の有害事象のうち、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は悪心のみであり、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は下痢、血小板減少症及び悪心であった。発現割合が 15%以上の有害事象のうち、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、血小板減少症及び貧血であり、モメロチニブ群と比較してダナゾール群で発現割合が 5%以上高い有害事象は血中クレアチニン増加であった。発現割合が 5%以上のその他の有害事象のうち、ダナゾール群でモメロチニブ群と比較して発現割合が 5%以上高かったのは末梢性浮腫（モメロチニブ群 6.9%、ダナゾール群 13.8%、以下同順）、急性腎障害（2.7%、12.3%）、肺炎（3.6%、9.2%）等であった。

拡大治療期に多く認められた有害事象は、貧血（20.7%）、下痢（19.9%）、血小板減少症（17.5%）であり、全モメロチニブ投与では下痢（26.8%）、血小板減少症（23.4%）、貧血（23.0%）、悪心（19.4%）、疲労（17.5%）、咳嗽（17.4%）及び浮動性めまい（15.4%）であった。

安全性解析対象集団の統合解析でのすべての有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.1 に SOC 及び PT 別に示し、ISS-Table 2.7.4.2.5.1 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.4 投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった比較的よく見られる有害事象（PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
Preferred Term	**MMB (N = 448)**	**RUX (N = 262)**	**DAN (N = 65)**	**MMB (N = 604)**	**MMB (N = 725)**
Any adverse event, n (%)	420 (93.8%)	248 (94.7%)	62 (95.4%)	547 (90.6%)	696 (96.0%)
Diarrhoea	102 (22.8%)	50 (19.1%)	6 (9.2%)	120 (19.9%)	194 (26.8%)
Thrombocytopenia	87 (19.4%)	69 (26.3%)	7 (10.8%)	106 (17.5%)	170 (23.4%)
Anaemia	62 (13.8%)	90 (34.4%)	10 (15.4%)	125 (20.7%)	167 (23.0%)
Nausea	75 (16.7%)	13 (5.0%)	6 (9.2%)	81 (13.4%)	141 (19.4%)
Fatigue	55 (12.3%)	36 (13.7%)	7 (10.8%)	77 (12.7%)	127 (17.5%)
Cough	45 (10.0%)	23 (8.8%)	2 (3.1%)	88 (14.6%)	126 (17.4%)
Dizziness	58 (12.9%)	27 (10.3%)	1 (1.5%)	62 (10.3%)	112 (15.4%)
Abdominal pain	48 (10.7%)	32 (12.2%)	5 (7.7%)	57 (9.4%)	102 (14.1%)
Pyrexia	41 (9.2%)	21 (8.0%)	5 (7.7%)	71 (11.8%)	102 (14.1%)
Headache	60 (13.4%)	46 (17.6%)	1 (1.5%)	50 (8.3%)	101 (13.9%)
Asthenia	49 (10.9%)	25 (9.5%)	6 (9.2%)	57 (9.4%)	96 (13.2%)
Pruritus	40 (8.9%)	17 (6.5%)	7 (10.8%)	60 (9.9%)	90 (12.4%)
Dyspnoea	42 (9.4%)	24 (9.2%)	9 (13.8%)	52 (8.6%)	89 (12.3%)
Peripheral sensory neuropathy	31 (6.9%)	12 (4.6%)	1 (1.5%)	62 (10.3%)	89 (12.3%)
Urinary tract infection	27 (6.0%)	15 (5.7%)	3 (4.6%)	70 (11.6%)	88 (12.1%)
Pneumonia	16 (3.6%)	6 (2.3%)	6 (9.2%)	68 (11.3%)	83 (11.4%)
Constipation	43 (9.6%)	17 (6.5%)	5 (7.7%)	41 (6.8%)	81 (11.2%)
Oedema peripheral	31 (6.9%)	18 (6.9%)	9 (13.8%)	50 (8.3%)	75 (10.3%)
Arthralgia	34 (7.6%)	17 (6.5%)	2 (3.1%)	45 (7.5%)	73 (10.1%)
Upper respiratory tract infection	22 (4.9%)	17 (6.5%)	1 (1.5%)	53 (8.8%)	73 (10.1%)
Decreased appetite	27 (6.0%)	15 (5.7%)	6 (9.2%)	45 (7.5%)	69 (9.5%)
Vomiting	36 (8.0%)	8 (3.1%)	0	36 (6.0%)	66 (9.1%)
Pain in extremity	24 (5.4%)	23 (8.8%)	1 (1.5%)	42 (7.0%)	65 (9.0%)
Hypertension	24 (5.4%)	22 (8.4%)	6 (9.2%)	44 (7.3%)	64 (8.8%)
Back pain	21 (4.7%)	14 (5.3%)	3 (4.6%)	48 (7.9%)	64 (8.8%)

Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Hyperuricaemia	25 (5.6%)	9 (3.4%)	4 (6.2%)	41 (6.8%)	62 (8.6%)
Weight decreased	30 (6.7%)	4 (1.5%)	4 (6.2%)	35 (5.8%)	60 (8.3%)
Night sweats	20 (4.5%)	13 (5.0%)	3 (4.6%)	43 (7.1%)	60 (8.3%)
Blood creatinine increased	26 (5.8%)	2 (0.8%)	10 (15.4%)	35 (5.8%)	54 (7.4%)
Paraesthesia	31 (6.9%)	8 (3.1%)	1 (1.5%)	25 (4.1%)	51 (7.0%)
Hypotension	27 (6.0%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	26 (4.3%)	50 (6.9%)
Epistaxis	24 (5.4%)	19 (7.3%)	4 (6.2%)	27 (4.5%)	49 (6.8%)
Contusion	26 (5.8%)	12 (4.6%)	0	19 (3.1%)	44 (6.1%)
Rash	14 (3.1%)	6 (2.3%)	4 (6.2%)	31 (5.1%)	44 (6.1%)
Bronchitis	11 (2.5%)	7 (2.7%)	0	35 (5.8%)	44 (6.1%)
Hyperkalaemia	21 (4.7%)	6 (2.3%)	6 (9.2%)	26 (4.3%)	43 (5.9%)
Fall	15 (3.3%)	5 (1.9%)	4 (6.2%)	29 (4.8%)	43 (5.9%)
Acute kidney injury	12 (2.7%)	1 (0.4%)	8 (12.3%)	32 (5.3%)	43 (5.9%)
Abdominal pain upper	21 (4.7%)	12 (4.6%)	5 (7.7%)	24 (4.0%)	42 (5.8%)
Alanine aminotransferase increased	21 (4.7%)	11 (4.2%)	5 (7.7%)	22 (3.6%)	42 (5.8%)
Neutropenia	23 (5.1%)	15 (5.7%)	2 (3.1%)	26 (4.3%)	41 (5.7%)
Nasopharyngitis	13 (2.9%)	18 (6.9%)	2 (3.1%)	29 (4.8%)	40 (5.5%)
Insomnia	10 (2.2%)	10 (3.8%)	3 (4.6%)	30 (5.0%)	38 (5.2%)
Vitamin B1 deficiency	14 (3.1%)	14 (5.3%)	0	26 (4.3%)	37 (5.1%)
Bone pain	9 (2.0%)	21 (8.0%)	3 (4.6%)	22 (3.6%)	31 (4.3%)
Hyponatraemia	9 (2.0%)	1 (0.4%)	4 (6.2%)	16 (2.6%)	23 (3.2%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.5.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 5% threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Diarrhoea：下痢、Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Nausea：悪心、Fatigue：疲労、Cough：咳嗽、Dizziness：浮動性めまい、Abdominal pain：腹痛、Pyrexia：発熱、Headache：頭痛、Asthenia：無力症、Pruritus：そう痒症、Dyspnoea：呼吸困難、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Urinary tract infection：尿路感染、Pneumonia：肺炎、Constipation：便秘、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Arthralgia：関節痛、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Decreased appetite：食欲減退、Vomiting：嘔吐、Pain in extremity：四肢痛、Hypertension：高血圧、Back pain：背部痛、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Weight decreased：体重減少、Night sweats：寝汗、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Paraesthesia：錯感覚、Hypotension：低血圧、Epistaxis：鼻出血、Contusion：挫傷、Rash：発疹、Bronchitis：気管支炎、Hyperkalaemia：高カリウム血症、Fall：転倒、Acute kidney

injury：急性腎障害、Abdominal pain upper：上腹部痛、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Neutropenia：好中球減少症、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Insomnia：不眠症、Vitamin B1 deficiency：ビタミン B1 欠乏、Bone pain：骨痛、Hyponatraemia：低ナトリウム血症

2.7.4.2.1.2.3. モメロチニブ曝露期間別の比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.3.1. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、全モメロチニブ投与のいずれかの期間で発現割合が5%以上であった、期間別の比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.5 に示す。網掛けは当該期間に 5%以上の被験者で認められた有害事象を示す。

モメロチニブ曝露期間を 24 週又は 48 週間隔で分割し、最初の曝露期間「0～24 週」（725 例）から最後の曝露期間「289 週以降」（64 例）までの各期間における有害事象の発現割合を要約した。各期間では、当該期間内に発現し、かつ当該期間にモメロチニブ投与が継続されていた被験者に認められた有害事象を集計対象とした。

すべての有害事象の発現割合は、最初の曝露期間の「0～24 週」での 91.4%から、最後の曝露期間の「289 週以降」での 31.3%に減少した。有害事象の多くは、モメロチニブ投与を受けた被験者で経時的に発現割合が減少した。

比較的よく見られる有害事象の発現割合は「0～24 週」から「25～48 週」にかけて顕著に減少し、「289 週以降」まで持続した（例外として、肺炎は「0～24 週」で 3.4%、「25～48 週」で 3.7%であった）。「289 週以降」では、比較的よく見られる有害事象の発現割合は、貧血を除き 0%～3.1%であった。貧血の発現割合は、「0～24 週」で 12.4%、その後 288 週までは 6.9%～12.5%の範囲であり、「289 週以降」で 4.7%であった。血小板減少症及び下痢も曝露期間の後期まで発現割合が維持されていた（血小板減少症は 192 週までの期間で 6.0%～10.3%、下痢は 288 週までの期間で 5.4%～7.8%）。

その他、比較的よく見られる有害事象のうち、「0～24 週」とその後の期間で発現割合の変化が小さく安定していた有害事象は、尿路感染（「0～24 週」で 5.8%、240 週までの期間で 3.7%～7.5%）、上気道感染（「0～24 週」で 5.0%、144 週までの期間で 3.3%～5.2%）、肺炎（「0～24 週」で 3.4%、192 週までの期間で 3.7%～6.7%）であった。「289 週以降」では、これらの事象の発現割合はいずれも 1.6%であった。COVID-19 の発現割合は、「0～24 週」で 1.7%、「241～288 週」で 5.4%であった。COVID-19 は、他の期間では認められなかった。COVID-19 関連事象については、2.7.4.2.1.8.4.に記載する。

表 2.7.4.2.5 全モメロチニブ投与のいずれかの期間で発現割合が 5%以上であった、期間別の比較的よく見られる有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Weeks							
	0 to 24 (N = 725)	25 to 48 (N = 510)	49 to 96 (N = 367)	97 to 144 (N = 213)	145 to 192 (N = 150)	193 to 240 (N = 109)	241 to 288 (N = 93)	289+ (N = 64)
Any adverse event, n (%)	663 (91.4%)	371 (72.7%)	280 (76.3%)	159 (74.6%)	99 (66.0%)	60 (55.0%)	51 (54.8%)	20 (31.3%)
Diarrhoea	145 (20.0%)	40 (7.8%)	26 (7.1%)	13 (6.1%)	1 (0.7%)	1 (0.9%)	5 (5.4%)	1 (1.6%)
Thrombocytopenia	27 (17.5%)	33 (6.5%)	22 (6.0%)	22 (10.3%)	9 (6.0%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	1 (1.6%)
Nausea	107 (14.8%)	26 (5.1%)	15 (4.1%)	9 (4.2%)	1 (0.7%)	1 (0.9%)	3 (3.2%)	1 (1.6%)
Anaemia	90 (12.4%)	35 (6.9%)	46 (12.5%)	26 (12.2%)	16 (10.7%)	8 (7.3%)	7 (7.5%)	3 (4.7%)
Fatigue	83 (11.4%)	22 (4.3%)	19 (5.2%)	7 (3.3%)	4 (2.7%)	3 (2.8%)	2 (2.2%)	0
Headache	79 (10.9%)	13 (2.5%)	12 (3.3%)	10 (4.7%)	2 (1.3%)	0	0	1 (1.6%)
Dizziness	77 (10.6%)	23 (4.5%)	11 (3.0%)	9 (4.2%)	4 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (1.1%)	0
Cough	76 (10.5%)	31 (6.1%)	26 (7.1%)	8 (3.8%)	7 (4.7%)	3 (2.8%)	1 (1.1%)	0
Abdominal pain	65 (9.0%)	22 (4.3%)	14 (3.8%)	4 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.9%)	2 (2.2%)	0
Asthenia	64 (8.8%)	22 (4.3%)	19 (5.2%)	8 (3.8%)	3 (2.0%)	2 (1.8%)	0	1 (1.6%)
Pruritus	63 (8.7%)	17 (3.3%)	11 (3.0%)	2 (0.9%)	6 (4.0%)	3 (2.8%)	2 (2.2%)	0
Pyrexia	57 (7.9%)	24 (4.7%)	23 (6.3%)	6 (2.8%)	3 (2.0%)	1 (0.9%)	2 (2.2%)	2 (3.1%)
Dyspnoea	54 (7.4%)	13 (2.5%)	18 (4.9%)	5 (2.3%)	3 (2.0%)	4 (3.7%)	1 (1.1%)	0
Constipation	53 (7.3%)	16 (3.1%)	12 (3.3%)	4 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (1.8%)	0	0
Vomiting	50 (6.9%)	13 (2.5%)	8 (2.2%)	3 (1.4%)	0	0	3 (3.2%)	1 (1.6%)
Peripheral sensory neuropathy	47 (6.5%)	24 (4.7%)	16 (4.4%)	8 (3.8%)	4 (2.7%)	2 (1.8%)	0	0
Arthralgia	44 (6.1%)	9 (1.8%)	16 (4.4%)	7 (3.3%)	3 (2.0%)	1 (0.9%)	0	2 (3.1%)
Hypertension	43 (5.9%)	12 (2.4%)	13 (3.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
Urinary tract infection	42 (5.8%)	22 (4.3%)	20 (5.4%)	16 (7.5%)	9 (6.0%)	4 (3.7%)	1 (1.1%)	1 (1.6%)
Decreased appetite	42 (5.8%)	11 (2.2%)	14 (3.8%)	4 (1.9%)	3 (2.0%)	0	0	0
Weight decreased	41 (5.7%)	11 (2.2%)	11 (3.0%)	3 (1.4%)	1 (0.7%)	0	1 (1.1%)	0
Hypotension	39 (5.4%)	5 (1.0%)	5 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.3%)	0	0	0
Oedema peripheral	38 (5.2%)	20 (3.9%)	12 (3.3%)	6 (2.8%)	1 (0.7%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	2 (3.1%)
Blood creatinine increased	38 (5.2%)	11 (2.2%)	10 (2.7%)	3 (1.4%)	3 (2.0%)	2 (1.8%)	0	0
Paraesthesia	38 (5.2%)	11 (2.2%)	3 (0.8%)	3 (1.4%)	3 (2.0%)	1 (0.9%)	0	0
Hyperuricaemia	37 (5.1%)	11 (2.2%)	10 (2.7%)	3 (1.4%)	5 (3.3%)	1 (0.9%)	0	0

Preferred Term	Weeks							
	0 to 24 (N = 725)	25 to 48 (N = 510)	49 to 96 (N = 367)	97 to 144 (N = 213)	145 to 192 (N = 150)	193 to 240 (N = 109)	241 to 288 (N = 93)	289+ (N = 64)
Upper respiratory tract infection	36 (5.0%)	17 (3.3%)	16 (4.4%)	11 (5.2%)	2 (1.3%)	2 (1.8%)	1 (1.1%)	1 (1.6%)
Pneumonia	25 (3.4%)	19 (3.7%)	23 (6.3%)	9 (4.2%)	10 (6.7%)	2 (1.8%)	2 (2.2%)	1 (1.6%)
COVID-19	12 (1.7%)	0	0	0	0	0	5 (5.4%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.21.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
The sort order is based on 0 to 24 weeks.
Shading indicates ≥ 5.0% of subjects in a time window.
MMB, momelotinib.
Diarrhoea：下痢、Thrombocytopenia：血小板減少症、Nausea：悪心、Anaemia：貧血、Fatigue：疲労、Headache：頭痛、Dizziness：浮動性めまい、Cough：咳嗽、Abdominal pain：腹痛、Asthenia：無力症、Pruritus：そう痒症、Pyrexia：発熱、Dyspnoea：呼吸困難、Constipation：便秘、Vomiting：嘔吐、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Arthralgia：関節痛、Hypertension：高血圧、Urinary tract infection：尿路感染、Decreased appetite：食欲減退、Weight decreased：体重減少、Hypotension：低血圧、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Paraesthesia：錯感覚、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Pneumonia：肺炎、COVID-19：COVID-19

2.7.4.2.1.3. 治験薬と関連がある有害事象

2.7.4.2.1.3.1. 個々の試験

無作為化期の比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.2.6 に示す。比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象は、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連がある有害事象と定義する。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期における治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 57.7%、ダナゾール群 44.6%）及び SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 74.0%、BAT 群 38.5%）では対照群と比較してモメロチニブ群で高く、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 64.5%、ルキソリチニブ群 66.2%）では同程度であった。MOMENTUM 試験で認められた発現割合の差は、血小板減少症（モメロチニブ群 17.7%、ダナゾール群 4.6%）及び下痢（モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 3.1%）の発現割合がダナゾール群と比較してモメロチニブ群で顕著に高かったことに起因すると考えられる。これらの事象はモメロチニブの臨床試験で一貫して認められ、ダナゾール投与による副作用では多く認められていない。SIMPLIFY-2 試験は非盲検試験であり、治験責任医師は BAT 群で使用された薬剤で患者を治療した経験を有することから、因果関係の評価及び有害事象の報告に影響を及ぼした可能性がある。

無作為化期に各試験で多く認められた治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症及び貧血であり、主に SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で多く認められた。各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）のモメロチニブ群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連がある有害事象は、血小板減少症（各 17.7%、15.9%、11.5%）、下痢（各 12.3%、7.9%、19.2%）及び悪心（各 9.2%、10.7%、13.5%）であった。対照群で多く認められた治験薬と関連がある有害事象は、MOMENTUM 試験のダナゾール群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.7%）、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で貧血及び血小板減少症（各 30.1%、25.5%）、SIMPLIFY-2 試験の BAT 群で血小板減少症及び貧血（各 7.7%）であった。

発現割合が 10%以上の治験薬と関連がある有害事象のうち、対照群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、MOMENTUM 試験（ダナゾール群との比較）では血小板減少症及び下痢、SIMPLIFY-1 試験（ルキソリチニブ群との比較）では悪心及び浮動性めまい、SIMPLIFY-2 試験（BAT 群との比較）では下痢、悪心及び浮動性めまいであった。発現割合が 10%以上の治験薬と関連がある有害事象のうち、モメロチニブ群と比較して対照群で発現割合が 5%以上高い有害事象は、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群では血小板減少症及び貧血であった。MOMENTUM 試験のダナゾール群及び SIMPLIFY-2 試験の BAT 群では該当する事象はなかった。

無作為化期の治験薬と関連がある有害事象を、試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.2.1 に SOC 別に示し、ISS-Table 2.7.4.2.5.2.1 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.6 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象（PT）
（個々の試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Any treatment-related adverse event, n (%)	75 (57.7%)	29 (44.6%)	138 (64.5%)	143 (66.2%)	77 (74.0%)	20 (38.5%)
Thrombocytopenia	23 (17.7%)	3 (4.6%)	34 (15.9%)	55 (25.5%)	12 (11.5%)	4 (7.7%)
Diarrhoea	16 (12.3%)	2 (3.1%)	17 (7.9%)	19 (8.8%)	20 (19.2%)	1 (1.9%)
Nausea	12 (9.2%)	3 (4.6%)	23 (10.7%)	2 (0.9%)	14 (13.5%)	1 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	7 (5.4%)	5 (7.7%)	7 (3.3%)	4 (1.9%)	0	0
Paraesthesia	6 (4.6%)	0	13 (6.1%)	4 (1.9%)	7 (6.7%)	1 (1.9%)
Dizziness	5 (3.8%)	0	24 (11.2%)	9 (4.2%)	11 (10.6%)	0
Neutropenia	5 (3.8%)	2 (3.1%)	8 (3.7%)	12 (5.6%)	6 (5.8%)	0
Headache	4 (3.1%)	0	26 (12.1%)	17 (7.9%)	8 (7.7%)	2 (3.8%)
Fatigue	3 (2.3%)	1 (1.5%)	14 (6.5%)	7 (3.2%)	6 (5.8%)	3 (5.8%)
Anaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	18 (8.4%)	65 (30.1%)	9 (8.7%)	4 (7.7%)
Flushing	2 (1.5%)	0	13 (6.1%)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.8%)	1 (1.5%)	16 (7.5%)	5 (2.3%)	7 (6.7%)	0
Hypotension	1 (0.8%)	1 (1.5%)	14 (6.5%)	0	3 (2.9%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.5.2.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 5% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Paraesthesia：錯感覚、Dizziness：浮動性めまい、Neutropenia：好中球減少症、Headache：頭痛、Fatigue：疲労、Anaemia：貧血、Flushing：潮紅、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Hypotension：低血圧

2.7.4.2.1.3.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象を表2.7.4.2.7 に示す。比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象は、いずれかの群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連がある有害事象と定義する。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期に比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象は、モメロチニブ群では血小板減少症（モメロチニブ群 15.4%、ルキソリチニブ群 22.5%、ダナゾール群 4.6%、以下同順）、下痢（11.8%、7.6%、3.1%）及び悪心（10.9%、1.1%、4.6%）、ルキソリチニブ群では貧血（6.5%、26.3%、1.5%）及び血小板減少症（15.4%、22.5%、4.6%）であり、ダナゾール群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.1%、1.5%、7.7%）であった。ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い治験薬と関連がある有害事象は悪心（モメロチニブ群 10.9%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 4.6%）及び浮動性めまい（モメロチニブ群 8.9%、ルキソリチニブ群 3.4%、ダナゾール群 0%）であり、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高い治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症、下痢、悪心、貧血、浮動性めまい、頭痛及び錯感覚であった。血小板減少症及び貧血はモメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で発現割合が 5%以上高かった。注目すべき点として、治験薬と関連がある血液学的有害事象の発現割合はモメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で高く、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高かった（貧血：モメロチニブ群 6.5%、ルキソリチニブ群 26.3%、ダナゾール群 1.5%、血小板減少症：モメロチニブ群 15.4%、ルキソリチニブ群 22.5%、ダナゾール群 4.6%）。好中球減少症の発現割合は群間で同程度であった（モメロチニブ群 4.2%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 3.1%）。

拡大治療期に比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症（12.3%）であり、全モメロチニブ投与では血小板減少症（17.5%）、下痢（11.4%）及び悪心（10.3%）であった。

拡大治療期に 1 例の被験者で脂質異常症が報告され（全モメロチニブ投与で 0.1%）、治験薬と関連はないと判断された。ウェルニッケ脳症は報告されていない（ISS-Listing 2.7.4.2.2）。これらの有害事象は、いずれも他の既承認の JAK 阻害剤で潜在的な副作用として特定されている。

安全性解析対象集団の統合解析の治験薬と関連がある有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.2 に SOC 及び PT 別に示し、ISS-Table 2.7.4.2.5.2 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.7　投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
Preferred Term	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any treatment-related adverse event, n (%)	290 (64.7%)	161 (61.5%)	29 (44.6%)	328 (54.3%)	497 (68.6%)
Thrombocytopenia	69 (15.4%)	59 (22.5%)	3 (4.6%)	74 (12.3%)	127 (17.5%)
Diarrhoea	53 (11.8%)	20 (7.6%)	2 (3.1%)	33 (5.5%)	83 (11.4%)
Nausea	49 (10.9%)	3 (1.1%)	3 (4.6%)	29 (4.8%)	75 (10.3%)
Peripheral sensory neuropathy	24 (5.4%)	5 (1.9%)	1 (1.5%)	46 (7.6%)	68 (9.4%)
Anaemia	29 (6.5%)	69 (26.3%)	1 (1.5%)	44 (7.3%)	63 (8.7%)
Dizziness	40 (8.9%)	9 (3.4%)	0	21 (3.5%)	60 (8.3%)
Headache	38 (8.5%)	19 (7.3%)	0	19 (3.1%)	55 (7.6%)
Fatigue	23 (5.1%)	10 (3.8%)	1 (1.5%)	22 (3.6%)	45 (6.2%)
Paraesthesia	26 (5.8%)	5 (1.9%)	0	14 (2.3%)	38 (5.2%)
Asthenia	14 (3.1%)	4 (1.5%)	1 (1.5%)	23 (3.8%)	36 (5.0%)
Alanine aminotransferase increased	14 (3.1%)	4 (1.5%)	5 (7.7%)	9 (1.5%)	23 (3.2%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.5.2
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 5% threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Anaemia：貧血、Dizziness：浮動性めまい、Headache：頭痛、Fatigue：疲労、Paraesthesia：錯感覚、Asthenia：無力症、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

2.7.4.2.1.3.3. 初回投与に伴う有害事象

3 つの第 III 相試験（二重盲検試験：MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験、非盲検試験：SIMPLIFY-2 試験）の無作為化期では、治験薬の初回投与後 4 時間以上の観察期間を設けるために、治験薬（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）及びモメロチニブ（SIMPLIFY-2 試験）の初回投与を実施医療機関で実施した。非盲検／拡大治療期（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験）又は拡大治療期（SIMPLIFY-2 試験）でも同様に、治験薬投与後 4 時間以上の観察期間を設けるために、モメロチニブの初回投与を実施医療機関で実施した。これらの試験では、低血圧を軽減するために、治験薬の初回投与日（切替え後のモメロチニブ投与を含む）は降圧薬を治験薬投与後 4 時間以上休薬した。

SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、投与初日に認められ、翌日までに回復した浮動性めまい、潮紅、ほてり、頭痛、低血圧又は悪心の症状を初回投与に伴う有害事象と定義し、試験別に検討した。その結果、初回投与に伴う有害事象が認められた被験者の多くはグレード 1 又は 2 の非重篤の単発性の症状であり、治験薬の投与中止には至らなかった（CSR GS-US-352-0101, Section 12.2.3.4.2.、CSR GS-US-352-1214, Section 12.2.3.4.2.）。

以下に結果を示す ISS 解析では、初回投与に伴う有害事象は、MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験において治験薬の初回投与から 24 時間以内に報告されたすべての有害事象（事前に定義した有害事象に限定されない）を含めた。

2.7.4.2.1.3.3.1. 個々の試験

無作為化期で治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された、いずれかの群で 3 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.2.8 に示す。網掛けは 3 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期において治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群で 34.6%及びダナゾール群で 26.2%、SIMPLIFY-1 試験のモメロチニブ群で 36.9%及びルキソリチニブ群で 16.2%、SIMPLIFY-2 試験のモメロチニブ群で 40.4%及び BAT 群で 19.2%であった（ISS-Table 2.7.4.2.19.1.1）。各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）のモメロチニブ群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、下痢（各 6.2%、5.1%、8.7%）、悪心（各 3.8%、6.5%、7.7%）、浮動性めまい（各 0.8%、7.5%、6.7%）及び頭痛（各 0%、6.5%、5.8%）であった。対照群では各試験で発現割合が 5%以上であった有害事象はなかった。

各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）で治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で高かった（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 10.8%、ダナゾール群 4.6%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 25.2%、ルキソリチニブ群 8.8%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 27.9%、BAT 群 1.9%）。モメロチニブ群で発現割合が 5%以上であった治験薬と関連がある有害事象は、MOMENTUM 試験では下痢、SIMPLIFY-1 試験では悪心、浮動性めまい及び頭痛、SIMPLIFY-2 試験では下痢、悪心及び浮動性めまいであった。対照群では各試験で発現割合が 5%以上であった有害事象はなかった。

治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告されたすべての有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.19.1.1 に PT 別に示し、治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告されたすべての治験薬と関連がある有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.19.2.1 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.8 治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された、いずれかの群で 3 例以上認められた治験薬と関連がある有害事象（PT）
（個々の試験、安全性解析対象集団）

	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
Preferred Term	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Any event, n (%)	14 (10.8%)	3 (4.6%)	54 (25.2%)	19 (8.8%)	29 (27.9%)	1 (1.9%)
Diarrhoea	7 (5.4%)	1 (1.5%)	8 (3.7%)	5 (2.3%)	8 (7.7%)	0
Nausea	3 (2.3%)	0	12 (5.6%)	0	7 (6.7%)	0
Dizziness	1 (0.8%)	0	13 (6.1%)	4 (1.9%)	7 (6.7%)	0
Fatigue	1 (0.8%)	0	5 (2.3%)	0	1 (1.0%)	1 (1.9%)
Abdominal pain	1 (0.8%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	0
Headache	0	0	13 (6.1%)	3 (1.4%)	3 (2.9%)	0
Flushing	0	0	10 (4.7%)	0	0	0
Hypotension	0	0	9 (4.2%)	0	1 (1.0%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.19.2.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the > 2 subjects threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Dizziness：浮動性めまい、Fatigue：疲労、Abdominal pain：腹痛、Headache：頭痛、Flushing：潮紅、Hypotension：低血圧

2.7.4.2.1.3.3.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された、全モメロチニブ投与で 3 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.2.9 に示す。網掛けは 3 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期に治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 37.1%、ルキソリチニブ群で 16.8%、ダナゾール群で 26.2%であった（ISS-Table 2.7.4.2.19.1）。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 21.7%、ルキソリチニブ群で 7.6%、ダナゾール群で 4.6%であった。治験薬の初回投与後 24 時間以内に多く報告された治験薬と関連がある有害事象は、モメロチニブ群で下痢（5.1%）、悪心（4.9%）及び浮動性めまい（4.7%）、ルキソリチニブ群で下痢（1.9%）、ダナゾール群で下痢（1.5%）であった。全モメロチニブ投与で治験薬の初回投与後 24 時間以内に多く報告された治験薬と関連がある有害事象は悪心（4.6%）、下痢（4.4%）、浮動性めまい（3.9%）及び頭痛（3.0%）であった。

治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告されたすべての有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.19.1 に PT 別に示し、治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告されたすべての治験薬と関連がある有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.19.2 に PT 別に示す。

表 2.7.4.2.9 無作為化期及びモメロチニブの全投与期間で治験薬の初回投与後 24 時間以内に報告された、全モメロチニブ投与で 3 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象（PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Randomized Treatment			Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 725)
Any event, n (%)	97 (21.7%)	20 (7.6%)	3 (4.6%)	134 (18.5%)
Nausea	22 (4.9%)	0	0	33 (4.6%)
Diarrhoea	23 (5.1%)	5 (1.9%)	1 (1.5%)	32 (4.4%)
Dizziness	21 (4.7%)	4 (1.5%)	0	28 (3.9%)
Headache	16 (3.6%)	3 (1.1%)	0	22 (3.0%)
Hypotension	10 (2.2%)	0	0	15 (2.1%)
Flushing	10 (2.2%)	0	0	12 (1.7%)
Fatigue	7 (1.6%)	1 (0.4%)	0	11 (1.5%)
Vomiting	3 (0.7%)	0	0	8 (1.1%)
Paraesthesia	5 (1.1%)	1 (0.4%)	0	5 (0.7%)
Asthenia	2 (0.4%)	0	0	5 (0.7%)
Abdominal pain	4 (0.9%)	1 (0.4%)	0	4 (0.6%)
Vision blurred	4 (0.9%)	0	0	4 (0.6%)
Presyncope	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
Influenza like illness	1 (0.2%)	0	0	3 (0.4%)
Vertigo	1 (0.2%)	0	0	3 (0.4%)
Hot flush	0	1 (0.4%)	0	3 (0.4%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.19.2
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the > 2 subjects threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Nausea：悪心、Diarrhoea：下痢、Dizziness：浮動性めまい、Headache：頭痛、Hypotension：低血圧、Flushing：潮紅、Fatigue：疲労、Vomiting：嘔吐、Paraesthesia：錯感覚、Asthenia：無力症、Abdominal pain：腹痛、Vision blurred：霧視、Presyncope：失神寸前の状態、Influenza like illness：インフルエンザ様疾患、Vertigo：回転性めまい、Hot flush：ほてり

2.7.4.2.1.4. グレード 3 以上の有害事象

2.7.4.2.1.4.1. 個々の試験

無作為化期のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2.10 に示す。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 53.8%、ダナゾール群 64.6%）及び SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 36.0%、ルキソリチニブ群 43.5%）では対照群と比較してモメロチニブ群で低く、SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 57.7%、BAT 群 42.3%）では対照群と比較してモメロチニブ群で高かった。各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）のすべての群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象は、貧血のみであった（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 7.7%、ダナゾール群 10.8%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 6.1%、ルキソリチニブ群 22.7%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 13.5%、BAT 群 17.3%）。グレード 3 以上の血小板減少症も各試験で多く認められた（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 16.9%、ダナゾール群 7.7%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 7.0%、ルキソリチニブ群

4.6%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 10.6%、BAT 群 5.8%）。SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブで予想されたグレード 3 以上の血小板減少症の発現を低減させることを目的に、添付文書に基づく開始用量／用量調節の規定（CSR GS-US-352-0101, Table 5, Table 6）が、モメロチニブよりも厳格に、治験実施計画書で設定されていたことが大きく影響していると考える。

対照群と比較してモメロチニブ群で発現割合が 5%以上高いグレード 3 以上の有害事象は、血小板減少症のみであった（モメロチニブ群 16.9%、ダナゾール群 7.7%）。肺炎及び急性腎障害は、モメロチニブ群と比較してダナゾール群で発現割合が 5%以上高く（肺炎：モメロチニブ群 2.3%、ダナゾール群 9.2%、急性腎障害：モメロチニブ群 3.1%、ダナゾール群 9.2%）、貧血はモメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で発現割合が 5%以上高かった（モメロチニブ群 6.1%、ルキソリチニブ群 22.7%）。

無作為化期のグレード 3 以上の有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.3.1 に SOC 及び PT 別に示す。無作為化期のグレード 3 又は 4 の有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.5.1 に SOC 及び PT 別に示す。最大の重症度別の有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.4.1 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.10 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象（SOC、PT）
（個々の試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	MOMENTUM		SIMPLIFY-1		SIMPLIFY-2	
	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB (N = 214)	RUX (N = 216)	MMB (N = 104)	BAT (N = 52)
Any grade ≥ 3 adverse event, n (%)	70 (53.8%)	42 (64.6%)	77 (36.0%)	94 (43.5%)	60 (57.7%)	22 (42.3%)
Blood and lymphatic system disorders	34 (26.2%)	16 (24.6%)	33 (15.4%)	59 (27.3%)	25 (24.0%)	13 (25.0%)
Thrombocytopenia	22 (16.9%)	5 (7.7%)	15 (7.0%)	10 (4.6%)	11 (10.6%)	3 (5.8%)
Anaemia	10 (7.7%)	7 (10.8%)	13 (6.1%)	49 (22.7%)	14 (13.5%)	9 (17.3%)
Infections and infestations	20 (15.4%)	11 (16.9%)	14 (6.5%)	8 (3.7%)	13 (12.5%)	5 (9.6%)
Pneumonia	3 (2.3%)	6 (9.2%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)
Investigations	15 (11.5%)	11 (16.9%)	7 (3.3%)	7 (3.2%)	4 (3.8%)	0
Platelet count decreased	7 (5.4%)	3 (4.6%)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	6 (4.6%)	8 (12.3%)	6 (2.8%)	4 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.9%)
Acute kidney injury	4 (3.1%)	6 (9.2%)	0	1 (0.5%)	0	0
Gastrointestinal disorders	10 (7.7%)	7 (10.8%)	12 (5.6%)	8 (3.7%)	9 (8.7%)	5 (9.6%)
Abdominal pain	1 (0.8%)	1 (1.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	3 (5.8%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.3.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 5% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Pneumonia：肺炎、Platelet count decreased：血小板数減少、Acute kidney injury：急性腎障害、Abdominal pain：腹痛