2.7.4.2.1.4.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、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 2.7.4.2.11 に示す。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期に認められたグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 46.2%、ルキソリチニブ群で 43.1%及びダナゾール群で 64.6%であった。多く認められたグレード 3 以上の有害事象は、モメロチニブ群では血小板減少症（10.7%）及び貧血（8.3%）、ルキソリチニブ群では貧血（21.8%）及び血小板減少症（5.0%）であり、ダナゾール群では貧血（10.8%）及び肺炎及び急性腎障害（各 9.2%）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%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は血小板減少症のみであり（モメロチニブ群 10.7%、ルキソリチニブ群 5.0%）、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%以上高い事象はなかった。貧血の発現割合は、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で 5%以上高かった（モメロチニブ群 8.3%、ルキソリチニブ群 21.8%）。肺炎及び急性腎障害の発現割合は、モメロチニブ群と比較してダナゾール群で 5%以上高かった（肺炎：モメロチニブ群 2.7%、ダナゾール群 9.2%、急性腎障害：モメロチニブ群 0.9%、ダナゾール群 9.2%）。

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

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

安全性解析対象集団の統合解析での最大の重症度別の有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.4 に SOC 及び PT 別に示す。安全性解析対象集団の統合解析でのグレード 3 以上の有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.3 に SOC 及び PT 別に示す。安全性解析対象集団の統合解析でのグレード 3 又は 4 の有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.5 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.11 投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any grade ≥ 3 adverse event, n (%)	207 (46.2%)	113 (43.1%)	42 (64.6%)	357 (59.1%)	484 (66.8%)
Blood and lymphatic system disorders	92 (20.5%)	70 (26.7%)	16 (24.6%)	156 (25.8%)	221 (30.5%)
Thrombocytopenia	48 (10.7%)	13 (5.0%)	5 (7.7%)	70 (11.6%)	110 (15.2%)
Anaemia	37 (8.3%)	57 (21.8%)	7 (10.8%)	77 (12.7%)	105 (14.5%)
Infections and infestations	47 (10.5%)	11 (4.2%)	11 (16.9%)	112 (18.5%)	154 (21.2%)
Pneumonia	12 (2.7%)	4 (1.5%)	6 (9.2%)	49 (8.1%)	61 (8.4%)
Renal and urinary disorders	13 (2.9%)	5 (1.9%)	8 (12.3%)	42 (7.0%)	52 (7.2%)
Acute kidney injury	4 (0.9%)	1 (0.4%)	6 (9.2%)	13 (2.2%)	17 (2.3%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.3
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、Anaemia：貧血、Pneumonia：肺炎、Acute kidney injury：急性腎障害

2.7.4.2.1.5. グレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象

2.7.4.2.1.5.1. 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 以上の治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.2.12 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 以上の治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験では群間で同程度であり（モメロチニブ群 24.6%、ダナゾール群 24.6%）、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で低く（モメロチニブ群 21.0%、ルキソリチニブ群 28.2%）、SIMPLIFY-2 試験では 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 30.8%、BAT 群 17.3%）。

すべての試験及び群において比較的よく見られるグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%以上）は血小板減少症及び貧血であった。グレード 3 以上の治験薬と関連がある血小板減少症は、すべての試験のモメロチニブ群で発現割合が 5%以上であり、MOMENTUM 試験ではダナゾール群と比較して発現割合が 5%以上高かった（モメロチニブ群 12.3%、ダナゾール群 4.6%）。グレード 3 以上の治験薬と関連がある貧血は、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群で発現割合が 5%以上であり、モメロチニブ群と比較して発現割合が 5%以上高かった（モメロチニブ群 3.3%、ルキソリチニブ群 18.5%）。SIMPLIFY-2 試験では、グレード 3 以上の治験薬と関連がある貧血の発現割合は両群で 5%以上であり、同程度であった（モメロチニブ群 6.7%、BAT 群 7.7%）。

無作為化期の治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.6.1 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.12 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 以上の治験薬と関連がある有害事象（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 treatment-related grade ≥ 3 adverse event, n (%)	32 (24.6%)	16 (24.6%)	45 (21.0%)	61 (28.2%)	32 (30.8%)	9 (17.3%)
Blood and lymphatic system disorders	22 (16.9%)	5 (7.7%)	22 (10.3%)	52 (24.1%)	15 (14.4%)	6 (11.5%)
Thrombocytopenia	16 (12.3%)	3 (4.6%)	13 (6.1%)	10 (4.6%)	8 (7.7%)	2 (3.8%)
Anaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	7 (3.3%)	40 (18.5%)	7 (6.7%)	4 (7.7%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.4.1
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

2.7.4.2.1.5.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、いずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.2.13 に示す。網掛けは発現割合が 5%以上の事象を示す。

無作為化期に認められたグレード 3 以上の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 24.3%、ルキソリチニブ群で 26.7%及びダナゾール群で 24.6%であり、群間で同程度であった。多く認められたグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症（モメロチニブ群 8.3%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 4.6%）及び貧血（モメロチニブ群 3.6%、ルキソリチニブ群 16.8%、ダナゾール群 1.5%）であった。グレード 3 以上の治験薬と関連がある貧血の発現割合は、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で 5%以上高かった。その他にモメロチニブ群といずれかの対照群の間に 5%以上の発現割合の差は認められなかった。

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

曝露期間で調整したグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（119.2 から 27.6）。事象別では、血小板減少症（33.4 から 7.3）及び貧血（11.9 から 4.7）の発現率で同様の傾向が見られた。

グレード 3 又は 4 の治験薬と関連がある有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.6 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.13 投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象（SOC、PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any treatment-related grade ≥ 3 adverse event, n (%)	109 (24.3%)	70 (26.7%)	16 (24.6%)	146 (24.2%)	230 (31.7%)
Blood and lymphatic system disorders	59 (13.2%)	58 (22.1%)	5 (7.7%)	82 (13.6%)	123 (17.0%)
Thrombocytopenia	37 (8.3%)	12 (4.6%)	3 (4.6%)	47 (7.8%)	78 (10.8%)
Anaemia	16 (3.6%)	44 (16.8%)	1 (1.5%)	27 (4.5%)	39 (5.4%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.4
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、Anaemia：貧血

2.7.4.2.1.6. 死亡

2.7.4.2.1.6.1. 個々の試験

無作為化期のいずれかの群で 1%以上認められた死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.14 に示す。網掛けは発現割合が 1%以上の事象を示す。

無作為化期において、治験薬の初回投与から無作為化期の治験薬の最終投与 30 日後までに報告された死亡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 12.3%、ダナゾール群 16.9%）、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 3.3%、ルキソリチニブ群 3.2%）及び SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 5.8%、BAT 群 7.7%）では対照群と同程度であった。

各試験で、死亡に至った有害事象の多くは 1 例又は 2 例の被験者で認められた。いずれかの試験で 3 例に認められた事象は、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群での COVID-19 及び COVID-19 肺炎（各 2.3%）、ダナゾール群での貧血（4.6%）であった。ルキソリチニブ群又はダナゾール群で、死亡に至った COVID-19 関連事象は認められなかった（SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験はいずれも COVID-19 パンデミック前に完了していた）。COVID-19 については 2.7.4.2.1.8.4.で詳述する。

無作為化期のすべての死亡に至った有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.9.1 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.14 無作為化期のいずれかの群で 1%以上認められた死亡に至った有害事象（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 fatal adverse event, n (%)	16 (12.3%)	11 (16.9%)	7 (3.3%)	7 (3.2%)	6 (5.8%)	4 (7.7%)
Infections and infestations	8 (6.2%)	0	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (3.8%)
COVID-19	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
COVID-19 pneumonia	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
Sepsis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)
Bacterial sepsis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	3 (2.3%)	2 (3.1%)	0	2 (0.9%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
Acute myeloid leukaemia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Lung adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Myelofibrosis	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	2 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	0	0	0
Death	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Disease progression	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
Cerebrovascular accident	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	3 (4.6%)	0	0	0	0
Anaemia	0	3 (4.6%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Respiratory failure	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Cardiac disorders	0	2 (3.1%)	0	0	1 (1.0%)	0
Cardiac arrest	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Cardiogenic shock	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

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)
Injury, poisoning, and procedural complications	0	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
Subdural haematoma	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 1% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
COVID-19：COVID-19、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Sepsis：敗血症、Bacterial sepsis：細菌性敗血症、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Lung adenocarcinoma：肺腺癌、Myelofibrosis：骨髄線維症、Death：死亡、Disease progression：疾患進行、Cerebrovascular accident：脳血管発作、Anaemia：貧血、Respiratory failure：呼吸不全、Cardiac arrest：心停止、Cardiogenic shock：心原性ショック、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Subdural haematoma：硬膜下血腫

2.7.4.2.1.6.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.15 に示す。網掛けは 2 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期において、治験薬の初回投与から無作為化期の治験薬の最終投与 30 日後までに報告された死亡に至った有害事象は、モメロチニブ群で 29 例（6.5%）、ルキソリチニブ群で 9 例（3.4%）、ダナゾール群で 11 例（16.9%）に認められた。多く認められた死亡に至った有害事象は、COVID-19、COVID-19 肺炎、急性骨髄性白血病（モメロチニブ群各 3 例、0.7%）及び貧血（ダナゾール群 3 例、4.6%）であった。ルキソリチニブ群又はダナゾール群では死亡に至った COVID-19 関連事象は認められなかったが、各群で 1 例に急性骨髄性白血病の死亡に至った有害事象が認められた（ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 1.5%）。なお、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験はいずれも COVID-19 パンデミック前に完了しており、試験の実施時期が、投与群間における死亡に至った有害事象の発現割合の差に影響していると考えられた。COVID-19 については 2.7.4.2.1.8.4.及び急性骨髄性白血病については 2.7.4.2.1.9.6.で詳述する。これ以外の死亡に至った有害事象は、いずれの群も 2 例以下であった（モメロチニブ群 0.4%以下、ルキソリチニブ群 0.8%以下、ダナゾール群 3.1%以下）。

拡大治療期で死亡に至った有害事象は 73 例（12.1%）、全モメロチニブ投与では 102 例（14.1%）に認められた。全モメロチニブ投与で多く認められた死亡に至った有害事象は、肺炎の 9 例（1.2%）、急性骨髄性白血病の 6 例（0.8%）及び敗血症の 5 例（0.7%）であり、その他の死亡に至った有害事象はいずれも 4 例（0.6%）以下で認められた。

曝露期間で調整した死亡に至った有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（15.6 から 6.8）。事象別では、COVID-19、COVID-19 肺炎（各 1.6 から 0）及び急性骨髄性白血病（1.6 から 0.3）の発現率で同様の傾向が見られた。肺炎の発現率は無作為化期で 0.5、拡大治療期で 0.7 であり、敗血症の発現率は無作為化期で 0.5、拡大治療期で 0.4 であった。

治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までの死亡の要約を ISS-Table 2.7.4.2.25 に示す。

モメロチニブの臨床試験で認められた死因は、MF の進行（急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化を含む）によるもの、又は MF 患者でよく見られる主な死因（感染症、血栓塞栓性イベント等）と同様であった。医師報告による死亡理由を含む死亡症例の一覧を ISS-Listing 2.7.4.2.3 に示す。

表 2.7.4.2.15 投与期及び群別のいずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any fatal adverse event, n (%)	29 (6.5%)	9 (3.4%)	11 (16.9%)	73 (12.1%)	102 (14.1%)
Infections and infestations	10 (2.2%)	3 (1.1%)	0	22 (3.6%)	32 (4.4%)
Pneumonia	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	8 (1.3%)	9 (1.2%)
Sepsis	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	4 (0.7%)	5 (0.7%)
COVID-19	3 (0.7%)	0	0	0	3 (0.4%)
COVID-19 pneumonia	3 (0.7%)	0	0	0	3 (0.4%)
Septic shock	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	5 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	9 (1.5%)	14 (1.9%)
Acute myeloid leukaemia	3 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	3 (0.5%)	6 (0.8%)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	4 (0.9%)	0	2 (3.1%)	10 (1.7%)	14 (1.9%)
Death	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Sudden death	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Disease progression	0	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Cardiac disorders	1 (0.2%)	0	2 (3.1%)	10 (1.7%)	11 (1.5%)
Cardiac arrest	1 (0.2%)	0	0	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Cardiac failure	0	0	0	4 (0.7%)	4 (0.6%)
Myocardial infarction	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.4%)	0	0	7 (1.2%)	9 (1.2%)
Respiratory failure	2 (0.4%)	0	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)
Renal and urinary disorders	1 (0.2%)	0	0	4 (0.7%)	5 (0.7%)
Renal failure	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	3 (4.6%)	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Anaemia	0	0	3 (4.6%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 2 subjects threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、COVID-19：COVID-19、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Septic shock：敗血症性ショック、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Death：死亡、Sudden death：突然死、Disease progression：疾患進行、Multiple organ dysfunction syndrome：多臓器機能不全症候群、Cardiac arrest：心停止、Cardiac failure：心不全、Myocardial infarction：心筋梗塞、Respiratory failure：呼吸不全、Renal failure：腎不全、Anaemia：貧血

2.7.4.2.1.6.3. 全生存期間

2.7.4.2.1.6.3.1. 個々の試験

個々の試験の全生存期間の解析については、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験は 2.7.3.3.2.4.、SIMPLIFY-2 試験は 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary に示す。

2.7.4.2.1.6.3.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2.1、無作為化期及びモメロチニブの全投与期間別の全生存期間を表 2.7.4.2.16 に示す。

全生存期間は無作為化期の治験薬の初回投与を始点として算出し、無作為化期にモメロチニブ、ルキソリチニブ又はダナゾール投与を受けた被験者、並びにモメロチニブ投与を受けた全被験者について要約した。死亡日又は各無作為化期群の投与期間後に収集された生存が最後に確認された日を解析に用いた。XAP 試験の生存期間データを本解析に含めた。ただし、XAP 試験は 2018 年 5 月の開始から現在も実施中であり、治験実施計画書の改訂（第 4.0 版、2021 年 8 月 31 日）により、長期の生存及び白血病への転化の追跡調査評価が追加されたが、これらの評価データは ISS のデータカットオフ日（2021 年 12 月 3 日）までに収集されなかった。

無作為化期の後、被験者は拡大治療期にモメロチニブ投与のみを受けた。モメロチニブに最初に無作為化された被験者 448 例中 140 例（31.3%）、ルキソリチニブに最初に無作為化された被験者 262 例中 93 例（35.5%）、ダナゾールに最初に無作為化された被験者 65 例中 16 例（24.6%）で死亡が確認された。モメロチニブ投与を受けた全被験者のうち 222 例（30.6%）が死亡した。全生存期間の中央値は、無作為化期にモメロチニブ投与を受けた被験者では 5.36 年［95%信頼区間（CI）：3.85、推定不能（NE）］、ルキソリチニブ又はダナゾール投与を受けた被験者では推定不能であった。モメロチニブ投与を受けた全被験者でも推定不能であった。追跡調査期間の中央値は、無作為化期にモメロチニブ、ルキソリチニブ又はダナゾール投与を受けた被験者ではそれぞれ 3.00 年、3.47 年又は 0.84 年であった。モメロチニブ投与を受けた全被験者では 3.04 年であった。1 年、2 年、4 年、6 年生存率は以下のように推定された（95% CI は表 2.7.4.2.16 に示す）。

- 無作為化期群ごとの生存率：
  - 1 年目：モメロチニブ群 86.0%、ルキソリチニブ群 90.2%、ダナゾール群 73.7%
  - 2 年目：モメロチニブ群 73.7%、ルキソリチニブ群 77.4%、ダナゾール群　NE
  - 4 年目：モメロチニブ群 56.4%、ルキソリチニブ群 61.7%、ダナゾール群　NE
  - 6 年目：モメロチニブ群 48.6%、ルキソリチニブ群 52.0%、ダナゾール群　NE

- モメロチニブ投与を受けた全被験者の生存率：
  1 年目 89.1%、2 年目 76.5%、4 年目 59.6%、6 年目 51.1%

全生存期間の一覧を ISS-Listing 2.7.4.2.4 に示す。

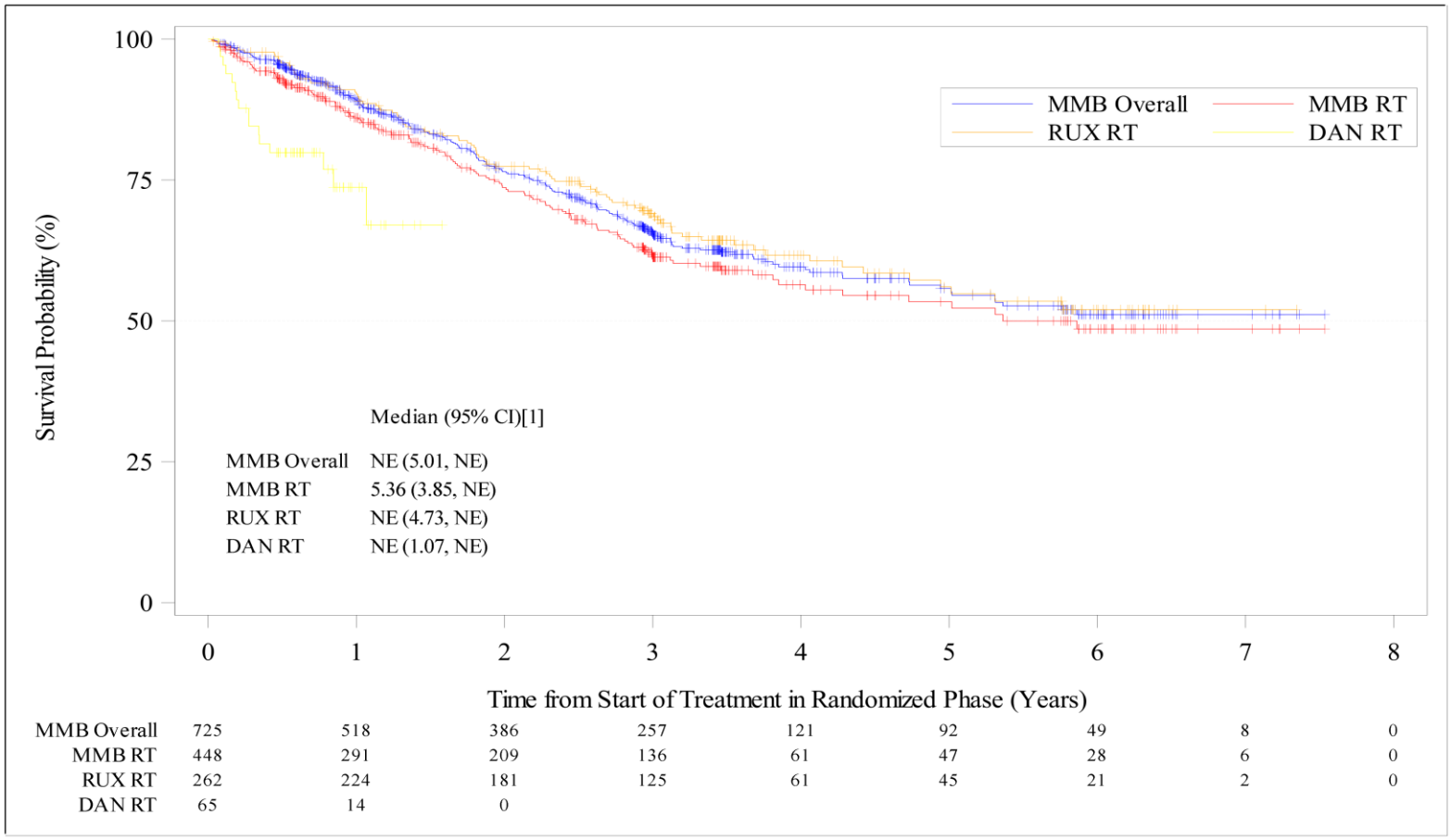


図 2.7.4.2.1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（統合解析）

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.4
[1] Based on the Kaplan-Meier method and Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation for the confidence interval.
Subjects received only MMB during the open-label/extended treatment period after RT.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; NE, not estimated; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

表 2.7.4.2.16 無作為化期及びモメロチニブの全投与期間別の全生存期間
（統合解析、安全性解析対象集団）

Parameter	Randomized			Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 725)
Number of deaths, n (%) [1]	140 (31.3%)	93 (35.5%)	16 (24.6%)	222 (30.6%)
Number of subjects alive, n (%) [1]	308 (68.8%)	169 (64.5%)	49 (75.4%)	503 (69.4%)
Median overall survival (years) [2]	5.36	NE	NE	NE
95% CI [3]	3.85, NE	4.73, NE	1.07, NE	5.01, NE
Range	0.02, 7.53+	0.03, 7.35+	0.07, 1.58+	0.02, 7.53+
Median follow-up time (years) [2]	3.00	3.47	0.84	3.04
95% CI [3]	2.93, 3.02	3.41, 3.69	0.64, 0.91	3.00, 3.31
Range	0.02+, 7.53	0.03+, 7.35	0.07+, 1.58	0.02+, 7.53
Survival probability at (%)				
Year 1	86.0	90.2	73.7	89.1
95% CI [4]	82.2, 89.1	85.8, 93.3	59.1, 83.8	86.5, 91.3
Year 2	73.7	77.4	NE	76.5
95% CI [4]	68.6, 78.0	71.7, 82.1	NE, NE	72.8, 79.7
Year 4	56.4	61.7	NE	59.6
95% CI [4]	50.0, 62.4	54.5, 68.0	NE, NE	54.8, 64.0
Year 6	48.6	52.0	NE	51.1
95% CI [4]	40.7, 55.9	43.3, 60.0	NE, NE	45.2, 56.7

Source: ISS-Table 2.7.4.2.27
[1] Includes date of death or last known alive date after the exposure period for each pool.
[2] Median overall survival based on the Kaplan-Meier method. Median follow-up time based on the reverse Kaplan-Meier method.
[3] 95% CIs for the medians were estimated using the method by Klein and Moeschberger (1997) with log-log transformation.
[4] 95% CIs for the survival probability were estimated using log-log transformation.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; NE, not estimated; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.2.1.7. その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1. すべての重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1. 個々の試験

無作為化期にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.17 に示す。網掛けは 2 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期にモメロチニブ群で認められた因果関係を問わない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低く（モメロチニブ群 34.6%、ダナゾール群 40.0%）、SIMPLIFY-1 試験では対照群と同程度であり（モメロチニブ群 22.9%、ルキソリチニブ群 18.1%）、SIMPLIFY-2 試験では対照群と比較して高かった（モメロチニブ群 35.6%、BAT 群 23.1%）。MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験は二重盲検試験であるのに対し、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、有害事象の報告に影響を及ぼした可能性があり、群間の差の解釈には注意が必要である。

各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）で多く認められた重篤な有害事象は、貧血（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 3.8%、ダナゾール群 4.6%、

SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 1.9%、ルキソリチニブ群 3.7%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 3.8%、BAT 群 0%）及び肺炎（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 2.3%、ダナゾール群 9.2%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 1.9%、ルキソリチニブ群 1.4%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 2.9%、BAT 群 1.9%）であった。群間で発現割合に 5%以上の差が認められた重篤な有害事象は肺炎のみであった（MOMENTUM 試験のモメロチニブ群に対するダナゾール群）。いずれかの群で発現割合が 3%以上であったその他の重篤な有害事象は、MOMENTUM 試験では急性腎障害（モメロチニブ群 3.1%、ダナゾール群 4.6%、以下同順）、急性骨髄性白血病への転化及び全身健康状態悪化（いずれも 1.5%、3.1%）並びに脾臓梗塞（0.8%、3.1%）、SIMPLIFY-2 試験では敗血症及び全身健康状態悪化（いずれもモメロチニブ群 1.9%、BAT 群 3.8%）並びに腹痛（モメロチニブ群 0%、BAT 群 3.8%）であった。SIMPLIFY-1 試験ではいずれの群でも発現割合が 3%以上であったその他の重篤な有害事象は認められなかった。

無作為化期のすべての重篤な有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.7.1 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.17 無作為化期のいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（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 serious adverse event, n (%)	45 (34.6%)	26 (40.0%)	49 (22.9%)	39 (18.1%)	37 (35.6%)	12 (23.1%)
Infections and infestations	20 (15.4%)	11 (16.9%)	13 (6.1%)	8 (3.7%)	11 (10.6%)	6 (11.5%)
Pneumonia	3 (2.3%)	6 (9.2%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)
COVID-19	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
COVID-19 pneumonia	3 (2.3%)	0	0	0	0	0
Cellulitis	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	2 (1.9%)	0
Urinary tract infection	2 (1.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0
Cystitis	1 (0.8%)	1 (1.5%)	2 (0.9%)	0	0	0
Sepsis	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	2 (3.8%)
Blood and lymphatic system disorders	9 (6.9%)	6 (9.2%)	7 (3.3%)	9 (4.2%)	5 (4.8%)	1 (1.9%)
Anaemia	5 (3.8%)	3 (4.6%)	4 (1.9%)	8 (3.7%)	4 (3.8%)	0
Thrombocytopenia	3 (2.3%)	0	0	3 (1.4%)	0	0
Splenic infarction	1 (0.8%)	2 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	7 (5.4%)	0	10 (4.7%)	7 (3.2%)	7 (6.7%)	3 (5.8%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.8%)	0	0	0	2 (1.9%)	0
Diarrhoea	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Abdominal pain	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (3.8%)
Gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Renal and urinary disorders	6 (4.6%)	3 (4.6%)	6 (2.8%)	2 (0.9%)	4 (3.8%)	0
Acute kidney injury	4 (3.1%)	3 (4.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Renal failure	2 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
General disorders and administration site conditions	6 (4.6%)	5 (7.7%)	4 (1.9%)	6 (2.8%)	5 (4.8%)	2 (3.8%)
Pyrexia	3 (2.3%)	0	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (1.9%)	0
General physical health deterioration	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	2 (1.9%)	2 (3.8%)

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)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	6 (4.6%)	4 (6.2%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.9%)
Acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (3.1%)	1 (1.5%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (3.8%)	1 (1.9%)
Respiratory failure	0	0	1 (0.5%)	0	2 (1.9%)	0
Nervous system disorders	4 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (3.8%)	0
Syncope	3 (2.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Presyncope	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Cardiac disorders	3 (2.3%)	3 (4.6%)	10 (4.7%)	5 (2.3%)	8 (7.7%)	2 (3.8%)
Atrial fibrillation	2 (1.5%)	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	0	0
Cardiac failure	0	0	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (2.9%)	1 (1.9%)
Supraventricular tachycardia	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (2.3%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.9%)
Fluid overload	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	2 (0.9%)	0	1 (1.9%)
Vertigo	0	0	0	2 (0.9%)	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.7.1
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.
Pneumonia：肺炎、COVID-19：COVID-19、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Cellulitis：蜂巣炎、Urinary tract infection：尿路感染、Cystitis：膀胱炎、Sepsis：敗血症、Anaemia：貧血、Thrombocytopenia：血小板減少症、Splenic infarction：脾臓梗塞、Upper gastrointestinal haemorrhage：上部消化管出血、Diarrhoea：下痢、Abdominal pain：腹痛、Gastrointestinal haemorrhage：胃腸出血、Acute kidney injury：急性腎障害、Renal failure：腎不全、Pyrexia：発熱、General physical health deterioration：全身健康状態悪化、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Respiratory failure：呼吸不全、Syncope：失神、Presyncope：失神寸前の状態、Atrial fibrillation：心房細動、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Cardiac failure：心不全、Supraventricular tachycardia：上室性頻脈、Fluid overload：水分過負荷、Vertigo：回転性めまい

2.7.4.2.1.7.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、無作為化期のいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2.18 に示す。網掛けは無作為化期にいずれかの群で 2 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 29.2%、ルキソリチニブ群で 18.3%、ダナゾール群で 40.0%であった。すべての群で多く認められた重篤な有害事象は、貧血（モメロチニブ群 2.9%、ルキソリチニブ群 3.1%、ダナゾール群 4.6%）及び肺炎（モメロチニブ群 2.2%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 9.2%）であった。これら以外の重篤な有害事象の発現割合は、すべてモメロチニブ群で 1.6%以下かつルキソリチニブ群で 1.1%以下であった。ダナゾール群で認められた主な重篤な有害事象は急性腎障害（4.6%）、脾臓梗塞、全身健康状態悪化及び急性骨髄性白血病への転化（各 3.1%）であり、その他はいずれも 1 例（1.5%）で認められた。群間で発現割合に 5%以上の差が認められた重篤な有害事象は肺炎のみであった（モメロチニブ群 2.2%、ダナゾール群 9.2%）。ルキソリチニブ群が含まれていなかった MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験と比べてより疾患が進行した被験者が組み入れられたため、疾患関連の有害事象の発現が多く、より重度であった。このことが、併合したモメロチニブ群でルキソリチニブ群と比較して重篤な有害事象が多かったことに影響していると考える。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与で多く認められた重篤な有害事象は肺炎（拡大治療期 7.3%、全モメロチニブ投与 7.4%、以下同順）、貧血（3.3%、4.4%）、急性腎障害（3.0%、3.4%）であった。これら以外の重篤な有害事象の発現割合は、拡大治療期で 2.2%以下、全モメロチニブ投与で 2.5%以下であった。無作為化期のモメロチニブ投与中に認められず、拡大治療期に認められた重篤な有害事象の発現割合は 0.5%以下であった。拡大治療期で多く認められた新たな重篤な有害事象は、皮膚有棘細胞癌［4 例（0.7%）、全モメロチニブ投与で 0.6%］並びに浮動性めまい、脱水、低ナトリウム血症及び変形性関節症［各 3 例（0.5%）、全モメロチニブ投与で 0.4%］であった。

曝露期間で調整した因果関係を問わない重篤な有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（136.4 から 59.8）。事象別では、貧血（11.3 から 3.7）及び程度は小さいが肺炎（6.5 から 5.4）の発現率で同様の傾向が見られた。

すべての重篤な有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.7 に示す。

表 2.7.4.2.18 投与期及び群別の無作為化期のいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any serious adverse event, n (%)	131 (29.2%)	48 (18.3%)	26 (40.0%)	257 (42.5%)	347 (47.9%)
Infections and infestations	44 (9.8%)	12 (4.6%)	11 (16.9%)	111 (18.4%)	148 (20.4%)
Pneumonia	10 (2.2%)	3 (1.1%)	6 (9.2%)	44 (7.3%)	54 (7.4%)
Sepsis	4 (0.9%)	2 (0.8%)	0	13 (2.2%)	15 (2.1%)
Urinary tract infection	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	13 (2.2%)	15 (2.1%)
Cellulitis	4 (0.9%)	0	1 (1.5%)	5 (0.8%)	8 (1.1%)
COVID-19 pneumonia	3 (0.7%)	0	0	3 (0.5%)	6 (0.8%)
COVID-19	3 (0.7%)	0	0	0	3 (0.4%)
Cystitis	3 (0.7%)	0	1 (1.5%)	0	3 (0.4%)
Gastroenteritis	0	2 (0.8%)	0	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Cardiac disorders	21 (4.7%)	7 (2.7%)	3 (4.6%)	46 (7.6%)	65 (9.0%)
Atrial fibrillation	7 (1.6%)	1 (0.4%)	0	10 (1.7%)	17 (2.3%)
Cardiac failure	5 (1.1%)	2 (0.8%)	0	12 (2.0%)	17 (2.3%)
Cardiac failure congestive	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	7 (1.2%)	9 (1.2%)
Acute myocardial infarction	3 (0.7%)	0	0	4 (0.7%)	7 (1.0%)
Angina unstable	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Supraventricular tachycardia	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	24 (5.4%)	10 (3.8%)	0	39 (6.5%)	58 (8.0%)
Diarrhoea	5 (1.1%)	1 (0.4%)	0	4 (0.7%)	9 (1.2%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	3 (0.7%)	0	0	3 (0.5%)	6 (0.8%)
Ascites	1 (0.2%)	2 (0.8%)	0	5 (0.8%)	5 (0.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (0.4%)	0	0	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Small intestinal obstruction	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Abdominal pain	1 (0.2%)	3 (1.1%)	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Blood and lymphatic system disorders	21 (4.7%)	9 (3.4%)	6 (9.2%)	34 (5.6%)	54 (7.4%)
Anaemia	13 (2.9%)	8 (3.1%)	3 (4.6%)	20 (3.3%)	32 (4.4%)
Splenic infarction	2 (0.4%)	0	2 (3.1%)	6 (1.0%)	8 (1.1%)
Thrombocytopenia	3 (0.7%)	3 (1.1%)	0	4 (0.7%)	7 (1.0%)
Renal and urinary disorders	16 (3.6%)	2 (0.8%)	3 (4.6%)	41 (6.8%)	53 (7.3%)
Acute kidney injury	7 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (4.6%)	18 (3.0%)	25 (3.4%)
Renal failure	4 (0.9%)	0	0	5 (0.8%)	9 (1.2%)
Nephrolithiasis	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (2.7%)	5 (1.9%)	1 (1.5%)	38 (6.3%)	49 (6.8%)
Dyspnoea	2 (0.4%)	0	0	7 (1.2%)	9 (1.2%)
Respiratory failure	3 (0.7%)	0	0	4 (0.7%)	7 (1.0%)
Pneumonia aspiration	2 (0.4%)	0	0	4 (0.7%)	5 (0.7%)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	15 (3.3%)	8 (3.1%)	5 (7.7%)	33 (5.5%)	47 (6.5%)
Pyrexia	7 (1.6%)	3 (1.1%)	0	12 (2.0%)	18 (2.5%)
General physical health deterioration	4 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (3.1%)	2 (0.3%)	6 (0.8%)
Sudden death	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	10 (2.2%)	2 (0.8%)	4 (6.2%)	29 (4.8%)	38 (5.2%)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (0.4%)	0	2 (3.1%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Acute myeloid leukaemia	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Nervous system disorders	10 (2.2%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	25 (4.1%)	35 (4.8%)
Syncope	4 (0.9%)	0	0	4 (0.7%)	8 (1.1%)
Presyncope	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (1.3%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	19 (3.1%)	25 (3.4%)
Hyperkalaemia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	3 (0.5%)	5 (0.7%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Fluid overload	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
Vascular disorders	8 (1.8%)	3 (1.1%)	1 (1.5%)	14 (2.3%)	22 (3.0%)
Hypotension	2 (0.4%)	0	0	3 (0.5%)	5 (0.7%)
Investigations	3 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)
Blood creatinine increased	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
Immune system disorders	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Hypersensitivity	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
Ear and labyrinth disorders	0	3 (1.1%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Vertigo	0	2 (0.8%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.7
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 2 subjects threshold in any group.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、Urinary tract infection：尿路感染、Cellulitis：蜂巣炎、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、COVID-19：COVID-19、Cystitis：膀胱炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Atrial fibrillation：心房細動、Cardiac failure：心不全、Cardiac failure congestive：うっ血性心不全、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Angina unstable：不安定狭心症、Supraventricular tachycardia：上室性頻脈、Diarrhoea：下痢、Upper gastrointestinal haemorrhage：上部消化管出血、Ascites：腹水、Gastrointestinal haemorrhage：胃腸出血、Small intestinal obstruction：小腸閉塞、Abdominal pain：腹痛、Anaemia：貧血、Splenic infarction：脾臓梗塞、Thrombocytopenia：血小板減少症、Acute kidney injury：急性腎障害、Renal failure：腎不全、Nephrolithiasis：腎結石症、Dyspnoea：呼吸困難、Respiratory failure：呼吸不全、Pneumonia aspiration：誤嚥性肺炎、Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患、Pyrexia：発熱、General physical health deterioration：全身健康状態悪化、Sudden death：突然死、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Syncope：失神、Presyncope：失神寸前の状態、Hyperkalaemia：高カリウム血症、Fluid overload：水分過負荷、Hypotension：低血圧、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Hypersensitivity：過敏症、Vertigo：回転性めまい

2.7.4.2.1.7.2. 治験薬と関連がある重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1. 個々の試験

無作為化期にいずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象を表 2.7.4.2.19 に示す。網掛けは 2 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期に 3 試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験、SIMPLIFY-2 試験）で認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験（モメロチニブ群 8.5%、ダナゾール群 7.7%）及び SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 7.0%、ルキソリチニブ群 6.0%）では対照群とモメロチニブ群で同程度であり、SIMPLIFY-2 試験（モメロチニブ群 11.5%、BAT 群 3.8%）では対照群と比較してモメロチニブ群で高かった。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。

認められた主な治験薬と関連がある重篤な有害事象は貧血（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 0.8%、ダナゾール群 0%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 1.4%、ルキソリチニブ群 2.8%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 1.9%、BAT 群 0%）であり、これ以外の治験薬と関連がある重篤な有害事象は、いずれも各群の被験者 1 例又は 2 例で認められた。

無作為化期の治験薬と関連がある重篤な有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.8.1 に SOC 別及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.19 無作為化期のいずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象（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 treatment-related serious adverse event, n (%)	11 (8.5%)	5 (7.7%)	15 (7.0%)	13 (6.0%)	12 (11.5%)	2 (3.8%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3.8%)	0	3 (1.4%)	7 (3.2%)	2 (1.9%)	0
Thrombocytopenia	2 (1.5%)	0	0	2 (0.9%)	0	0
Anaemia	1 (0.8%)	0	3 (1.4%)	6 (2.8%)	2 (1.9%)	0
Cardiac disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Atrial fibrillation	1 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	1 (1.0%)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.8%)	0	3 (1.4%)	0	0	0
Diarrhoea	0	0	2 (0.9%)	0	0	0
Infections and infestations	1 (0.8%)	3 (4.6%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	1 (1.9%)
Pneumonia	0	2 (3.1%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.8.1
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.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Atrial fibrillation：心房細動、Diarrhoea：下痢、Pneumonia：肺炎

2.7.4.2.1.7.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象を表 2.7.4.2.20 に示す。網掛けは 2 例以上に認められた事象を示す。

無作為化期に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 8.5%、ルキソリチニブ群で 5.7%、ダナゾール群で 7.7%であった。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重篤な有害事象は、貧血（モメロチニブ群 1.3%、ルキソリチニブ群 2.3%、ダナゾール群 0%）及び心房細動（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 0%、ダナゾール群 0%）であり、これら以外の治験薬と関連がある重篤な有害事象はいずれも各群の 1 例又は 2 例で認められた（モメロチニブ群 0.4%以下、ルキソリチニブ群 0.8%以下、ダナゾール群 3.1%以下）。

拡大治療期及び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重篤な有害事象は、肺炎（拡大治療期 1.5%、全モメロチニブ投与 1.5%）及び貧血（拡大治療期 0.8%、全モメロチニブ投与 1.4%）であった。その他の治験薬と関連がある重篤な有害事象は、拡大治療期で 1 例又は 2 例（0.3%以下）、全モメロチニブ投与で 2～4 例（0.6%以下）に認められた。

すべての治験薬と関連がある重篤な有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.8 に示す。

表 2.7.4.2.20 投与期及び群別のいずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any treatment-related serious adverse event, n (%)	38 (8.5%)	15 (5.7%)	5 (7.7%)	59 (9.8%)	93 (12.8%)
Infections and infestations	5 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (4.6%)	18 (3.0%)	23 (3.2%)
Pneumonia	2 (0.4%)	0	2 (3.1%)	9 (1.5%)	11 (1.5%)
Urinary tract infection	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Blood and lymphatic system disorders	10 (2.2%)	7 (2.7%)	0	10 (1.7%)	19 (2.6%)
Anaemia	6 (1.3%)	6 (2.3%)	0	5 (0.8%)	10 (1.4%)
Thrombocytopenia	2 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Febrile neutropenia	1 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.7%)	0	0	6 (1.0%)	9 (1.2%)
Pulmonary embolism	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Respiratory failure	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Cardiac disorders	6 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	2 (0.3%)	8 (1.1%)
Atrial fibrillation	4 (0.9%)	0	0	0	4 (0.6%)
Acute myocardial infarction	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Renal and urinary disorders	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	8 (1.3%)	8 (1.1%)
Acute kidney injury	0	0	1 (1.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Chronic kidney disease	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	1 (0.2%)	0	0	7 (1.2%)	8 (1.1%)
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Vascular disorders	4 (0.9%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	6 (0.8%)
Hypertension	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	4 (0.9%)	0	0	1 (0.2%)	5 (0.7%)
Diarrhoea	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)
Abdominal pain	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)	5 (0.7%)
Hyperkalaemia	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.2%)	2 (0.8%)	1 (1.5%)	4 (0.7%)	5 (0.7%)
Pyrexia	1 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Investigations	3 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0	3 (0.4%)
Blood creatinine increased	2 (0.4%)	0	0	0	2 (0.3%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.8
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 2 subjects threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Pneumonia：肺炎、Urinary tract infection：尿路感染、Anaemia：貧血、Thrombocytopenia：血小板減少症、Febrile neutropenia：発熱性好中球減少症、Pulmonary embolism：肺塞栓症、Respiratory failure：呼吸不全、Atrial fibrillation：心房細動、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Acute kidney injury：急性腎障害、Chronic kidney disease：慢性腎臓病、Squamous cell carcinoma of skin：皮膚有棘細胞癌、Hypertension：高血圧、Diarrhoea：下痢、Abdominal pain：腹痛、Hyperkalaemia：高カリウム血症、Pyrexia：発熱、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加

2.7.4.2.1.8. その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更（中断又は減量）に至った有害事象、COVID-19 関連事象が含まれる。治験薬投与終了後に発現した有害事象も本項に示す。

2.7.4.2.1.8.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1.1. 個々の試験

無作為化期のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.21 に示す。いずれかの群で発現割合が 1%以上であったグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.22 に示す。網掛けは発現割合が 1%以上の事象を示す。

無作為化期において、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認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験では対照群と比較して低く（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%）では対照群と比較して高かった。SIMPLIFY-1 試験で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はすべてグレード 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。モメロチニブ群では自覚症状を伴う低グレードの有害事象の発現により投与中止に至る場合があった。一方でルキソリチニブ群では添付文書に基づく開始用量／用量調節に関する治験実施計画書の規定により、特に血小板減少症は減量・休薬により対処されたと考える（2.7.4.2.1.8.2.）。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。

各試験で認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象は血小板減少症（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 1.5%、ダナゾール群 0%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 1.4%、ルキソリチニブ群 1.9%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 4.8%、BAT 群 0%）、急性骨髄性白血病（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 1.5%、ダナゾール群 1.5%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 0%、ルキソリチニブ群 0.5%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 1.9%、BAT 群 0%）であった。その他、いずれかの群で発現割合が 2%超の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダナゾール群の貧血及び急性骨髄性白血病への転化（各 2 例、3.1%）のみであった。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.11.1 に示す。

グレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は、無作為化期に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象と同様であった。各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）で認められた主なグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群

1.5%、ダナゾール群 0%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 1.4%、ルキソリチニブ群 1.4%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 4.8%、BAT 群 0%）、急性骨髄性白血病（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 1.5%、ダナゾール群 1.5%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 0%、ルキソリチニブ群 0.5%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 1.9%、BAT 群 0%）であった。その他、いずれかの群で発現割合が 2%超の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダナゾール群の貧血（2 例、3.1%）のみであった。

無作為化期に認められたすべてのグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.12.1 に示す。

表 2.7.4.2.21 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象（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 adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	23 (17.7%)	15 (23.1%)	27 (12.6%)	12 (5.6%)	22 (21.2%)	1 (1.9%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3.8%)	4 (6.2%)	7 (3.3%)	4 (1.9%)	7 (6.7%)	1 (1.9%)
Thrombocytopenia	2 (1.5%)	0	3 (1.4%)	4 (1.9%)	5 (4.8%)	0
Anaemia	1 (0.8%)	2 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Splenomegaly	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Hyperleukocytosis	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Haemolytic anaemia	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Neutropenia	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	5 (3.8%)	3 (4.6%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (2.9%)	0
Acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.8%)	2 (3.1%)	0	1 (0.5%)	0	0
Leukaemia	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Infections and infestations	5 (3.8%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.9%)	0
COVID-19 pneumonia	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Pneumonia	1 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Sepsis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Gastrointestinal disorders	3 (2.3%)	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.9%)	0
Abdominal pain	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Abdominal pain upper	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Investigations	3 (2.3%)	2 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Blood creatinine increased	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

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)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	2 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (1.9%)	0	2 (1.9%)	0
Death	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Asthenia	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Disease progression	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Pyrexia	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Chest pain	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Renal failure	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
Jaundice	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (1.5%)	3 (1.4%)	0	3 (2.9%)	0
Dizziness	0	0	3 (1.4%)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Cerebrovascular accident	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Cardiac failure	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Atrial fibrillation	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Coronary artery stenosis	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Hypersensitivity	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Joint swelling	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.11.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 1% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Splenomegaly：脾腫、Hyperleukocytosis：著明な白血球増多、Haemolytic anaemia：溶血性貧血、Neutropenia：好中球減少症、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Leukaemia：白血病、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Abdominal pain：腹痛、Abdominal pain upper：上腹部痛、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Gamma-glutamyltransferase increased：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Death：死亡、Asthenia：無力症、Disease progression：疾患進行、Pyrexia：発熱、Chest pain：胸痛、Renal failure：腎不全、Jaundice：黄疸、Dizziness：浮動性めまい、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Peripheral sensorimotor neuropathy：末梢性感覚運動ニューロパチー、Cerebrovascular accident：脳血管発作、Cardiac failure：心不全、Atrial fibrillation：心房細動、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Hypersensitivity：過敏症、Joint swelling：関節腫脹

表 2.7.4.2.22 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 1%以上であったグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（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 adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	20 (15.4%)	11 (16.9%)	19 (8.9%)	12 (5.6%)	17 (16.3%)	1 (1.9%)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3.8%)	4 (6.2%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)	6 (5.8%)	1 (1.9%)
Thrombocytopenia	2 (1.5%)	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	5 (4.8%)	0
Anaemia	1 (0.8%)	2 (3.1%)	1 (0.5%)	0	0	0
Splenomegaly	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Hemolytic anaemia	0	0	0	0	0	1 (1.9%)
Neutropenia	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	5 (3.8%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	3 (1.4%)	3 (2.9%)	0
Acute myeloid leukaemia	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
Leukaemia	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Infections and infestations	4 (3.1%)	0	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (1.9%)	0
COVID-19 pneumonia	2 (1.5%)	0	0	0	0	0
Pneumonia	1 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Sepsis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Gastrointestinal disorders	3 (2.3%)	0	1 (0.5%)	3 (1.4%)	2 (1.9%)	0
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Abdominal pain upper	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Investigations	2 (1.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.9%)	0
Blood creatinine increased	1 (0.8%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
Gamma-glutamyl transferase increased	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.8%)	2 (3.1%)	2 (0.9%)	0	2 (1.9%)	0
Death	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

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)
Asthenia	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Disease progression	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Chest pain	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.8%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
Jaundice	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Cardiac failure	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0
Atrial fibrillation	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Coronary artery stenosis	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.0%)	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
Cerebrovascular accident	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.12.1
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 1% threshold.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Splenomegaly：脾腫、Hemolytic anaemia：溶血性貧血、Neutropenia：好中球減少症、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Leukaemia：白血病、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Abdominal pain：腹痛、Abdominal pain upper：上腹部痛、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Gamma-glutamyl transferase increased：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、Death：死亡、Asthenia：無力症、Disease progression：疾患進行、Chest pain：胸痛、Jaundice：黄疸、Cardiac failure：心不全、Atrial fibrillation：心房細動、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Cerebrovascular accident：脳血管発作

2.7.4.2.1.8.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、いずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.23 に示す。いずれかの群で発現割合が 1%以上であったグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.24 に示す。網掛けは発現割合が 1%以上の事象を示す。

無作為化期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、モメロチニブ群で 16.1%、ルキソリチニブ群で 5.0%及びダナゾール群で 23.1%であった。4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群での血小板減少症（モメロチニブ群 2.2%、ルキソリチニブ群 1.5%、ダナゾール群 0%）、モメロチニブ群での急性骨髄性白血病（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 1.5%）であった。ダナゾール群の 2 例以上で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血（モメロチニブ群 0.4%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 3.1%）及び急性骨髄性白血病への転化（モメロチニブ群 0.2%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 3.1%）であった。

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

MOMENTUM 試験では、SIMPLIFY-1 試験と比べてより疾患が進行した被験者が組み入れられたため疾患関連の有害事象の発現が多く、より重度であったため、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群及びダナゾール群で中止に至った有害事象が比較的多かった可能性がある。実際、SIMPLIFY-1 試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はモメロチニブ群 12.6%、ルキソリチニブ群 5.6%であり、統合解析の結果と比べて投与群間の差は小さくなっている。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、ルキソリチニブ群ではすべての事象がグレード 3 以上であったのに対し、モメロチニブ群ではグレード 3 以上は約 7 割であった（モメロチニブ群 8.9%、ルキソリチニブ群 5.6%）。また、治験薬の投与中止に至った主な事象は両群ともに血小板減少症であり、SIMPLIFY-1 試験のルキソリチニブ群では添付文書に基づく開始用量／用量調節に関する治験実施計画書の規定により、血小板減少症は減量・休薬により管理可能な場合が多かったと考える。実際に、治験薬の投与中断又は用量変更に至った血小板減少症の発現割合は、モメロチニブ群（6.1%）に比べルキソリチニブ群（24.5%）で顕著に高く、十分な治療効果を得るための用量強度の維持に影響を及ぼしたと考えられる（平均相対用量強度：モメロチニブ群 94.4%、ルキソリチニブ群 69.9%）。

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

拡大治療期に認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症（2.8%）、末梢性感覚ニューロパチー（1.8%）、疾患進行（1.7%）、急性骨髄性白血病及び下痢（各 1.2%）であり、全モメロチニブ投与では血小板減少症（3.7%）、末梢性感覚ニ

ューロパチー（1.8%）、急性骨髄性白血病及び疾患進行（各 1.5%）であった。その他の事象の発現割合はいずれも 1.1%以下であった。

曝露期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（48.0 から 19.4）。事象別では、血小板減少症（5.4 から 1.6）及び急性骨髄性白血病（2.2 から 0.7）の発現率で同様の傾向が見られた。その他の事象の発現率では、無作為化期から拡大治療期に疾患進行で 0.5 から 0.9、末梢性感覚ニューロパチーで 1.1 から 1.0、肺炎で 1.1 から 0.6、下痢で 0.5 から 0.7 の変化が見られた。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.11 に示す。

グレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は、無作為化期に認められたすべての治験薬の投与中止に至った有害事象と同様であった。認められた主なグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群では血小板減少症（各 2.2%、1.1%）であり、ダナゾール群では貧血（3.1%）であった。拡大治療期及び全モメロチニブ投与で認められた主なグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は血小板減少症であった（拡大治療期 2.6%、全モメロチニブ投与 3.6%）。

すべてのグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.12 に示す。

表 2.7.4.2.23 投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	72 (16.1%)	13 (5.0%)	15 (23.1%)	157 (26.0%)	229 (31.6%)
Blood and lymphatic system disorders	19 (4.2%)	5 (1.9%)	4 (6.2%)	36 (6.0%)	55 (7.6%)
Thrombocytopenia	10 (2.2%)	4 (1.5%)	0	17 (2.8%)	27 (3.7%)
Anaemia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	5 (0.8%)	7 (1.0%)
Splenomegaly	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	5 (0.8%)	7 (1.0%)
Neutropenia	0	0	1 (1.5%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	8 (1.8%)	0	2 (3.1%)	25 (4.1%)	33 (4.6%)
Disease progression	1 (0.2%)	0	0	10 (1.7%)	11 (1.5%)
Death	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Chest pain	0	0	1 (1.5%)	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	11 (2.5%)	3 (1.1%)	3 (4.6%)	19 (3.1%)	30 (4.1%)
Acute myeloid leukaemia	4 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	7 (1.2%)	11 (1.5%)
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.2%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Infections and infestations	9 (2.0%)	2 (0.8%)	0	20 (3.3%)	29 (4.0%)
Pneumonia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	6 (1.0%)	8 (1.1%)
Nervous system disorders	6 (1.3%)	0	1 (1.5%)	23 (3.8%)	29 (4.0%)
Peripheral sensory neuropathy	2 (0.4%)	0	0	11 (1.8%)	13 (1.8%)
Cerebrovascular accident	0	0	1 (1.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	8 (1.8%)	3 (1.1%)	0	16 (2.6%)	24 (3.3%)
Diarrhoea	1 (0.2%)	0	0	7 (1.2%)	8 (1.1%)
Investigations	6 (1.3%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	6 (1.0%)	12 (1.7%)
Blood creatinine increased	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (1.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	1 (1.5%)	0	0
Cardiac disorders	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	6 (1.0%)	8 (1.1%)
Coronary artery stenosis	0	0	1 (1.5%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (1.5%)	5 (0.8%)	5 (0.7%)
Joint swelling	0	0	1 (1.5%)	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Jaundice	0	0	1 (1.5%)	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.11
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 1% threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Splenomegaly：脾腫、Neutropenia：好中球減少症、Disease progression：疾患進行、Death：死亡、Chest pain：胸痛、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Pneumonia：肺炎、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Cerebrovascular accident：脳血管発作、Diarrhoea：下痢、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Joint swelling：関節腫脹、Jaundice：黄疸

表 2.7.4.2.24 投与期及び群別のいずれかの群で発現割合が 1%以上であったグレード 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC、PT）（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	56 (12.5%)	13 (5.0%)	11 (16.9%)	120 (19.9%)	176 (24.3%)
Blood and lymphatic system disorders	17 (3.8%)	4 (1.5%)	4 (6.2%)	31 (5.1%)	48 (6.6%)
Thrombocytopenia	10 (2.2%)	3 (1.1%)	0	16 (2.6%)	26 (3.6%)
Anaemia	2 (0.4%)	0	2 (3.1%)	5 (0.8%)	7 (1.0%)
Splenomegaly	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	4 (0.7%)	6 (0.8%)
Neutropenia	0	0	1 (1.5%)	4 (0.7%)	4 (0.6%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	10 (2.2%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	18 (3.0%)	28 (3.9%)
Acute myeloid leukaemia	4 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	7 (1.2%)	11 (1.5%)
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.2%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Infections and infestations	8 (1.8%)	2 (0.8%)	0	20 (3.3%)	28 (3.9%)
Pneumonia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	6 (1.0%)	8 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	5 (1.1%)	0	2 (3.1%)	13 (2.2%)	18 (2.5%)
Disease progression	1 (0.2%)	0	0	6 (1.0%)	7 (1.0%)
Death	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Chest pain	0	0	1 (1.5%)	0	0
Nervous system disorders	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	11 (1.8%)	12 (1.7%)
Cerebrovascular accident	0	0	1 (1.5%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Cardiac disorders	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	5 (0.8%)	7 (1.0%)
Coronary artery stenosis	0	0	1 (1.5%)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Hepatobiliary disorders	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Jaundice	0	0	1 (1.5%)	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.12
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the ≥ 1% threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Splenomegaly：脾腫、Neutropenia：好中球減少症、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化、Pneumonia：肺炎、Disease progression：疾患進行、Death：死亡、Chest pain：胸痛、Cerebrovascular accident：脳血管発作、Coronary artery stenosis：冠動脈狭窄、Jaundice：黄疸

2.7.4.2.1.8.2. 治験薬の投与変更（中断又は減量）に至った有害事象

治験実施計画書の規定では、血小板減少症、好中球減少症、治療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薬投与を変更（中断及び／又は減量）可能であり、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、治験薬投与を再開又は再増量することを可能とした。

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投与中断及び減量については収集及び報告に一貫性がなく過少報告された可能性がある。

2.7.4.2.1.8.2.1. 個々の試験

無作為化期のいずれかの群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象を表 2.7.4.2.25 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投与中断又は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%）では群間で同程度であり、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブ群 18.2%、ルキソリチニブ群 36.6%）ではモメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で約 2 倍高かった。

各試験で最も多く認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は血小板減少症であり、MOMENTUM 試験では対照群と比較してモメロチニブ群で高く（モメロチニブ群 10.0%、ダナゾール群 3.1%）、SIMPLIFY-1 試験ではモメロチニブ群で顕著に低く（モメロチニブ群 6.1%、ルキソリチニブ群 24.5%）、SIMPLIFY-2 試験では同程度（モメロチニブ群 4.8%、BAT 群 5.8%）であった。その他、いずれかの群で発現割合が 2%を超える治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は、MOMENTUM 試験での血小板数減少（モメロチニブ群 3.8%、ダナゾール群 0%、以下同順）、好中球減少症（2.3%、1.5%）、下痢（2.3%、0%）、急性腎障害（0%、4.6%）であり、SIMPLIFY-1 試験では貧血（モメロチニブ群 1.4%、ルキソリチニブ群 5.6%）のみであった。SIMPLIFY-2 試験では、該当する事象はなかった。

投与中断又は変更に至った有害事象を試験及び群ごとに ISS-Table 2.7.4.2.3.10.1 に SOC 別及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.25 無作為化期のいずれかの群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象（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 adverse event leading to treatment interruption or modification, n (%)	44 (33.8%)	19 (29.2%)	39 (18.2%)	79 (36.6%)	17 (16.3%)	10 (19.2%)
Blood and lymphatic system disorders	16 (12.3%)	5 (7.7%)	16 (7.5%)	64 (29.6%)	9 (8.7%)	6 (11.5%)
Thrombocytopenia	13 (10.0%)	2 (3.1%)	13 (6.1%)	53 (24.5%)	5 (4.8%)	3 (5.8%)
Neutropenia	3 (2.3%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	2 (1.9%)	0
Anaemia	0	1 (1.5%)	3 (1.4%)	12 (5.6%)	1 (1.0%)	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	9 (6.9%)	0	8 (3.7%)	7 (3.2%)	4 (3.8%)	2 (3.8%)
Diarrhoea	3 (2.3%)	0	3 (1.4%)	4 (1.9%)	0	0
Abdominal pain	0	0	3 (1.4%)	0	0	1 (1.9%)
Investigations	8 (6.2%)	6 (9.2%)	6 (2.8%)	3 (1.4%)	1 (1.0%)	0
Platelet count decreased	5 (3.8%)	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	2 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.9%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (0.8%)	4 (6.2%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0
Acute kidney injury	0	3 (4.6%)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (0.8%)	4 (6.2%)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0	0
Hypotension	0	1 (1.5%)	3 (1.4%)	0	0	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.10.1
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.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Neutropenia：好中球減少症、Anaemia：貧血、Diarrhoea：下痢、Abdominal pain：腹痛、Platelet count decreased：血小板数減少、Alanine aminotransferase increased：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Acute kidney injury：急性腎障害、Hypotension：低血圧

2.7.4.2.1.8.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析で、いずれかの群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象を表 2.7.4.2.26 に示す。網掛けは 3 例以上に認められた事象を示す。

SIMPLIFY-2 試験でのルキソリチニブの投与情報は BAT 群として集約した。BAT 群でルキソリチニブを投与された 46 例中 3 例では投与頻度が「その他」と報告されたためルキソリチニブの投与情報を算出できなかった。

無作為化期に治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は、モメロチニブ群で 22.3%、ルキソリチニブ群で 33.2%、及びダナゾール群で 29.2%に認められた。最も多く認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群での血小板減少症（モメロチニブ群 6.9%、ルキソリチニブ群 21.4%、ダナゾール群 3.1%）であり、次いでルキソリチニブ群での貧血（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 5.0%、ダナゾール群 1.5%）であった。最も多く認められたダナゾール群での治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は、急性腎障害（モメロチニブ群 0%、ルキソリチニブ群 0%、ダナゾール群 4.6%）であり、次いで血小板減少症（上述のとおり）及び血中クレアチニン増加（モメロチニブ群 0.2%、ルキソリチニブ群 0%、ダナゾール群 3.1%）であった。これらの事象以外に、無作為化期で発現割合が 1.5%を超える治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は認められなかった。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与で、最も多く認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象は血小板減少症（各 8.3%、10.5%）であった。

曝露期間で調整した治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ投与の無作為化期から拡大治療期で顕著に減少した（101.4 から 34.1）。事象別では、血小板減少症（26.4 から 6.8）の発現率で同様の傾向が見られた。

安全性解析対象集団の統合解析での治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象を ISS-Table 2.7.4.2.3.10 に SOC 及び PT 別に示す。

表 2.7.4.2.26 投与期及び群別のいずれかの群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中断又は変更に至った有害事象（SOC、PT）
（統合解析、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
Any adverse event leading to treatment interruption or modification, n (%)	100 (22.3%)	87 (33.2%)	19 (29.2%)	185 (30.6%)	262 (36.1%)
Blood and lymphatic system disorders	41 (9.2%)	69 (26.3%)	5 (7.7%)	65 (10.8%)	100 (13.8%)
Thrombocytopenia	31 (6.9%)	56 (21.4%)	2 (3.1%)	50 (8.3%)	76 (10.5%)
Neutropenia	6 (1.3%)	3 (1.1%)	1 (1.5%)	6 (1.0%)	12 (1.7%)
Anaemia	4 (0.9%)	13 (5.0%)	1 (1.5%)	8 (1.3%)	12 (1.7%)
Leukopenia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	21 (4.7%)	8 (3.1%)	0	33 (5.5%)	53 (7.3%)
Nausea	6 (1.3%)	1 (0.4%)	0	9 (1.5%)	15 (2.1%)
Diarrhoea	6 (1.3%)	4 (1.5%)	0	9 (1.5%)	14 (1.9%)
Abdominal pain	3 (0.7%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	5 (0.7%)
Vomiting	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)
Small intestinal obstruction	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Infections and infestations	12 (2.7%)	5 (1.9%)	3 (4.6%)	40 (6.6%)	51 (7.0%)
Pneumonia	2 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (1.5%)	13 (2.2%)	15 (2.1%)
Sepsis	2 (0.4%)	0	0	3 (0.5%)	5 (0.7%)
Urinary tract infection	0	0	0	4 (0.7%)	4 (0.6%)
Cellulitis	1 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Investigations	15 (3.3%)	3 (1.1%)	6 (9.2%)	22 (3.6%)	35 (4.8%)
Alanine aminotransferase increased	6 (1.3%)	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	9 (1.2%)
Platelet count decreased	5 (1.1%)	0	0	4 (0.7%)	8 (1.1%)
Blood creatinine increased	1 (0.2%)	0	2 (3.1%)	5 (0.8%)	6 (0.8%)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)	5 (0.7%)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment			Open-Label	Overall
	MMB (N = 448)	RUX (N = 262)	DAN (N = 65)	MMB (N = 604)	MMB (N = 725)
General disorders and administration site conditions	8 (1.8%)	5 (1.9%)	2 (3.1%)	22 (3.6%)	29 (4.0%)
Asthenia	4 (0.9%)	0	0	8 (1.3%)	11 (1.5%)
Fatigue	1 (0.2%)	0	1 (1.5%)	7 (1.2%)	8 (1.1%)
Pyrexia	2 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (0.7%)	6 (0.8%)
Oedema peripheral	0	1 (0.4%)	0	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Nervous system disorders	5 (1.1%)	3 (1.1%)	0	22 (3.6%)	27 (3.7%)
Headache	4 (0.9%)	3 (1.1%)	0	7 (1.2%)	11 (1.5%)
Dizziness	2 (0.4%)	0	0	3 (0.5%)	5 (0.7%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.2%)	0	0	4 (0.7%)	5 (0.7%)
Renal and urinary disorders	5 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (6.2%)	17 (2.8%)	21 (2.9%)
Acute kidney injury	0	0	3 (4.6%)	6 (1.0%)	6 (0.8%)
Chronic kidney disease	2 (0.4%)	0	1 (1.5%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Renal failure	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	3 (0.5%)	4 (0.6%)
Renal impairment	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Cardiac disorders	7 (1.6%)	2 (0.8%)	0	11 (1.8%)	18 (2.5%)
Atrial fibrillation	3 (0.7%)	0	0	5 (0.8%)	8 (1.1%)
Acute myocardial infarction	2 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)	3 (0.4%)
Cardiac failure	0	1 (0.4%)	0	3 (0.5%)	3 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (1.3%)	2 (0.8%)	1 (1.5%)	9 (1.5%)	15 (2.1%)
Dyspnoea	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)
Vascular disorders	5 (1.1%)	2 (0.8%)	4 (6.2%)	7 (1.2%)	12 (1.7%)
Hypotension	3 (0.7%)	0	1 (1.5%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (1.5%)	5 (0.8%)	7 (1.0%)
Decreased appetite	1 (0.2%)	0	0	2 (0.3%)	3 (0.4%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.10

MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates events that met the > 2 subjects threshold.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Neutropenia：好中球減少症、Anaemia：貧血、Leukopenia：白血球減少症、Nausea：悪心、Diarrhoea：下痢、Abdominal pain：腹痛、Vomiting：嘔吐、Small intestinal obstruction：小腸閉塞、Pneumonia：肺炎、Sepsis：敗血症、Urinary tract infection：尿路感染、Cellulitis：蜂巣炎、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、Blood creatinine increased：血中クレアチニン増加、Aspartate aminotransferase increased：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Blood alkaline phosphatase increased：血中アルカリホスファターゼ増加、Asthenia：無力症、Fatigue：疲労、Pyrexia：発熱、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Headache：頭痛、Dizziness：黄疸、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Acute kidney injury：急性腎障害、Chronic kidney disease：慢性腎臓病、Renal failure：腎不全、Renal impairment：腎機能障害、Atrial fibrillation：心房細動、Acute myocardial infarction：急性心筋梗塞、Cardiac failure：心不全、Dyspnoea：呼吸困難、Hypotension：低血圧、Decreased appetite：食欲減退

2.7.4.2.1.8.3. 治験薬投与終了後に発現した有害事象

治験薬投与終了後に発現した有害事象は、無作為化期のモメロチニブ投与終了後 14 日以内に認められた事象と定義した。個々の試験では各試験のモメロチニブ群、統合解析では全モメロチニブ投与で治験薬投与終了後に発現した有害事象について、投与終了前のモメロチニブ用量の漸減の有無別に要約した。漸減期は、各被験者において 200 mg/日未満の用量から 0 mg/日を超える用量まで漸減している期間とした。

2.7.4.2.1.8.3.1. 個々の試験

各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）の無作為化期ではほとんどの被験者が漸減せずにモメロチニブ投与を終了した（MOMENTUM 試験：漸減あり 0 例、漸減なし 38 例、SIMPLIFY-1 試験：漸減あり 9 例、漸減なし 34 例、SIMPLIFY-2 試験：漸減あり 5 例、漸減なし 35 例）。各試験でモメロチニブを漸減せずに投与終了した被験者（各 38 例、34 例、35 例）では、治験薬投与終了後に発現した有害事象の発現割合は、MOMENTUM 試験で 63.2%、SIMPLIFY-1 試験で 52.9%及び SIMPLIFY-2 試験で 68.6%であった。無作為化期にモメロチニブ投与を終了した全被験者（漸減あり／なしの合計 121 例）で多く認められた治験薬投与終了後に発現した有害事象は、血小板減少症（11.6%）、貧血（6.6%）、発熱（5.8%）であった。その他の事象の発現割合はいずれも 5%未満であった。サイトカイン放出症候群、低血圧又はショックの症例は、漸減の有無に関わらず、いずれの被験者でも認められなかった（121 例中 0 例）。

無作為化期のモメロチニブ投与終了後 14 日以内に認められた有害事象を投与量の漸減の有無別に ISS-Table 2.7.4.2.20.1 に PT 別に示す。

2.7.4.2.1.8.3.2. 統合解析

治験薬投与終了後に発現した有害事象は全体の半数（549 例中 275 例、50.1%）で認められ、その発現割合はモメロチニブ漸減ありで 54.3%、モメロチニブ漸減なしで 49.2%であった。治験薬投与終了後に発現した個々の有害事象の発現割合は低く、群間で概ね同程度であった。血小板減少症のみが発現割合が 5%超（6.4%）で認められ、モメロチニブ漸減ありで 4.3%、モメロチニブ漸減なしで 6.8%であった。サイトカイン放出症候群又はショックの症例は認められなかった。低血圧はモメロチニブ漸減なしの被験者 457 例中 3 例［0.7%（全体 549 例中 3 例、0.5%）］で認められた。いずれの事象も発現割合は低く、群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

全モメロチニブ投与でモメロチニブ投与終了後 14 日以内に認められた有害事象を、投与量の漸減の有無別に ISS-Table 2.7.4.2.20 に PT 別に示す。

2.7.4.2.1.8.4. COVID-19 関連事象

2.7.4.2.1.8.4.1. 統合解析

治験薬投与下で発現した COVID-19 関連事象が認められた被験者の一覧を表 2.7.4.2.27 に、人口統計学的特性及び主要な既往歴を表 2.7.4.2.28 に示す。

MOMENTUM 試験及び XAP 試験（一部）は、COVID-19 パンデミック下で行われたため、欧州医薬品庁（EMA）の「Guidance on the Management of Clinical Trials During the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic」（第 5 版、2022 年 2 月 10 日）等の関連ガイダンスに基づき実施した。COVID-19 に関する公衆衛生上の緊急事態下では各地域の規制及びガイドラインに従い、必要に応じて被験者の電子医療記録に直接遠隔アクセスしてモニタリングを実施した。治験モニターは、症例報告書（CRF）を確認し、治験実施計画書の遵守及び CRF のすべての重要項目の入力内容について完全性及び正確性を検証した。また、臨床検査の結果、被験者の医療記録、その他の原資料及びデータにアクセスし、CRF の入力内容を確認した。治験モニターは、治験責任医師の同意及び協力を得て、モニタリング中に見られた問題を解消した。

COVID-19 に感染した被験者数及びこれらの被験者で認められた重篤な有害事象を群別に要約し、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency」（2021 年）に従って MOMENTUM 試験の総括報告書（CSR）（CSR SRA-MMB-301, Section 12.3.1.3.3.）で報告した。

MOMENTUM 試験は SARS-CoV-2 ワクチンが接種可能になる前に開始され、無作為化された被験者 195 例の無作為化期は 2020 年 4 月 24 日（最初の被験者の投与）～2021 年 12 月 3 日（無作為化期の最後の被験者の来院）であった。一方、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験は、COVID-19 パンデミック前に終了した。XAP 試験では併用薬の情報は収集されないため、当該治験に参加した被験者のワクチン接種情報は入手できない。2021 年 12 月 3 日の ISS データカットオフ日時点で、MOMENTUM 試験の無作為化期に、モメロチニブ群の 130 例中 34 例（26.2%）及びダナゾール群の 65 例中 25 例（38.5%）で SARS-CoV-2 ワクチンの接種が報告された。拡大治療期の 132 例中 39 例（29.5%）及び全モメロチニブ投与の 170 例中 64 例（37.6%）で SARS-CoV-2 ワクチンの接種が報告された（ISS-Table 2.7.4.1.5; CSR SRA-MMB-301, Table 14.1.1.2, CSR SRA-MMB-301, Table 14.3.0.3）。

また、COVID-19 関連事象が認められた被験者の多くは、1 つ以上のリスク因子（年齢 65 歳超、糖尿病、高血圧等）を有していた。

以上より、MOMENTUM 試験（無作為化期）の被験者 195 例中 14 例（7.2%）に COVID-19 関連事象（PT）として COVID-19、COVID-19 肺炎及び無症候性 COVID-19 が認められ、その内訳はモメロチニブ群 13 例（10.0%）、ダナゾール群 1 例（1.5%）であった。モメロチニブ群で認められた 13 例のうち、6 例に死亡に至った重篤な COVID-19 関連事象が認められ、7 例に非重篤な COVID-19 関連事象が認められた。ダナゾール群で認められた 1 件の事象は非重篤であった。

死亡に至った事象が認められた被験者 6 例のうち、SARS-CoV-2 ワクチンを接種した被験者はいなかった。これらの事象は SARS-CoV-2 ワクチンが広く接種可能になる前の 2020 年 8 月～2021 年 3 月の期間に認められ、初期の SARS-CoV-2 株及びα（B.1.1.7）変異系の流行時期であった。

MOMENTUM 試験の拡大治療期のモメロチニブ投与期間中、モメロチニブに無作為化された被験者 1 例に重篤な COVID-19 関連事象が認められ、後遺症を伴ったが回復した。

XAP 試験のモメロチニブの長期継続投与中、被験者 6 例に COVID-19 関連事象が認められ、このうち 2 例では重篤な有害事象が認められたがいずれも回復した。

報告された COVID-19 関連事象はいずれも、治験薬と関連なしと判断された。

また、MOMENTUM 試験のダナゾール群の被験者 [redacted] は、治験薬の最終投与後 30 日より後に COVID-19 により死亡した。当該被験者は黄疸により治験薬投与を中止したのち、COVID-19 肺炎による呼吸不全発現から 43 日後に死亡した（ISS-Listing 2.7.4.2.2、ISS-Listing 2.7.4.2.3）。

2.7.4.2.1.8.4.2. COVID-19 関連事象が認められた被験者における重篤な有害事象の統合解析

MOMENTUM 試験の無作為化期及び拡大治療期のモメロチニブ投与中、及び XAP 試験のモメロチニブの長期継続投与中のいずれかの時点で COVID-19 関連事象が認められた被験者に報告されたすべての重篤な有害事象（すべての PT）を ISS-Listing 2.7.4.2.2 に示す。

MOMENTUM 試験の無作為化期に COVID-19 関連の有害事象が認められた被験者 8 例（4.1%）において、重篤な有害事象（重篤な COVID-19 関連事象又はその他の重篤な有害事象）が認められ、その内訳はモメロチニブ群で 7 例（5.4%）、ダナゾール群で 1 例（1.5%）であった。モメロチニブ群では死亡に至った COVID-19 関連事象及び COVID-19 肺炎（各 3 例、2.3%）が認められ、その他に 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。ダナゾール群ではグレード 3 の重篤な肺炎（1 例）のみであった。

MOMENTUM 試験の拡大治療期に COVID-19 関連事象が認められた被験者 1 例（モメロチニブ群）で、重篤な有害事象としてグレード 3 の COVID-19 肺炎及びグレード 4 の上部消化管出血が認められた。

XAP 試験でモメロチニブの長期継続投与中に COVID-19 関連事象が認められた被験者 1 例で、重篤な有害事象としてグレード 1 の不整脈が認められた。

表 2.7.4.2.27 治験薬投与下で発現した COVID-19 関連事象が認められた被験者一覧（統合解析）

Study Subject	Period	Start Date / End Date	Preferred Term	Grade	Serious	Relationship	Study Drug Action Taken	Outcome [1]	Vaccinated / Date(s)
MOMENTUM									
MMB									
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	2	No	Not related	No change	na	No
		[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19 pneumonia	5	Yes	Not related	Discontinued	Fatal	
[redacted]	OLE	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19 pneumonia	3	Yes	Not related	Interrupted	Recovered / resolved with sequelae	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	5	Yes	Not related	na [2]	Fatal	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19 pneumonia	5	Yes	Not related	na [2]	Fatal	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	5	Yes	Not related	No change	Fatal	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	Yes / [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	2	No	Not related	No change	na	No
		[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19 pneumonia	5	Yes	Not related	Discontinued	Fatal	
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	Yes / [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / ongoing [3]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	Yes / [redacted]20[redacted], [redacted]20[redacted]
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	No
[redacted]	RT	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	No

Study Subject	Period	Start Date / End Date	Preferred Term	Grade	Serious	Relationship	Study Drug Action Taken	Outcome [1]	Vaccinated / Date(s)
[redacted]	RT	[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	Yes / [redacted]
[redacted]	RT	[redacted]	COVID-19	5	Yes	Not related	Discontinued	Fatal	No
DAN									
[redacted]	RT	[redacted]	Asymptomatic COVID-19	1	No	Not related	No change	na	Yes / [redacted] (booster)
XAP (all MMB)									
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	[4]
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19 pneumonia	2	Yes	Not related	No change	Recovered	[4]
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19	2	No	Not related	No change	na	[4]
		[redacted]	COVID-19 pneumonia	3	Yes	Not related	Interrupted	Recovered	
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19	1	No	Not related	No change	na	[4]
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19	2	No	Not related	No change	na	[4]
		[redacted]	COVID-19 pneumonia	2	No	Not related	No change	na	
[redacted]	na	[redacted]	COVID-19	2	No	Not related	Interrupted	na	[4]

Source: ISS-Listing 2.7.4.2.2, ISS-Listing 2.7.4.1.5, ISS-Listing 2.7.4.1.6, XAP Listing 16.2.3.2
青字：重篤な COVID-19 関連事象が認められた被験者
[1] Outcome only provided for serious adverse events.
[2] Study drug was already discontinued before the event.
[3] At the time of the data cutoff date for the clinical database, 03 Dec 2021.
[4] Concomitant medications were not collected in study XAP.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; na, not applicable; OLE, open-label extended; RT, randomized treatment; XAP, extended access protocol.
COVID-19：COVID-19、COVID-19 pneumonia：COVID-19 肺炎、Asymptomatic COVID-19：無症候性 COVID-19

表 2.7.4.2.28 治験薬投与下で発現した COVID-19 関連事象が認められた被験者の人口統計学的特性及び主要な既往歴（統合解析）

Study Subject	Age	Race	Sex	Country	Selected Medical History
MOMENTUM					
MMB					
[redacted]	6[redacted]	White	Female	North America＊	[redacted], [redacted], ([redacted][1])
[redacted]	6[redacted]	White	Male	North America＊	[redacted]
[redacted]	7[redacted]	Other	Male	Europe＊	[redacted], [redacted], [redacted]
[redacted]	8[redacted]	[redacted]	Male	[redacted]	[redacted], [redacted], [redacted], ([redacted][1])
[redacted]	6[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted]
[redacted]	5[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted]
[redacted]	7[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted]
[redacted]	6[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted]
[redacted]	7[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted], [redacted]
[redacted]	8[redacted]	[redacted]	Female	[redacted]	[redacted]
[redacted]	5[redacted]	White	Female	Europe＊	None
[redacted]	6[redacted]	White	Male	Europe＊	None
[redacted]	7[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted]
[redacted]	7[redacted]	White	Female	Europe＊	[redacted], [redacted]
DAN					
[redacted]	7[redacted]	White	Male	North America＊	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], ([redacted][1])
XAP (all MMB)					
[redacted]	6[redacted]	White	Female	Europe＊	[redacted]
[redacted]	6[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted]
[redacted]	6[redacted]	White	Female	Europe＊	[redacted]
[redacted]	5[redacted]	White	Female	Europe＊	[redacted]
[redacted]	7[redacted]	White	Female	Europe＊	[redacted], [redacted], [redacted]
[redacted]	8[redacted]	White	Male	Europe＊	[redacted], [redacted]

Source: ISS-Listing 2.7.4.1.2, ISS-Listing 2.7.4.1.4, XAP Listing 16.2.1.2, XAP Listing 16.2.1.3
[1] Additional medical history reported to the safety database only.
[redacted], [redacted]; DAN, danazol; MMB, momelotinib; XAP, extended access protocol.

＊新薬承認情報提供時に置き換え