#### 2.7.4.2.1.9. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、モメロチニブ投与の潜在的な有害作用をより理解するために、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」、「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」）を表 2.7.4.2.29 の通り定義し、評価した。

**表 2.7.4.2.29 注目すべき有害事象の定義**

| 注目すべき有害事象 | 定義 |
|---|---|
| 感染症 | SOC：感染症および寄生虫症 |
| 悪性腫瘍 | SOC：良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） |
| 日和見感染 | PT：アスペルギルス感染、異型肺炎、ボレリア感染、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ感染、シトロバクター感染、真菌性食道炎、消化器カンジダ症、帯状疱疹、リステリア性敗血症、神経ボレリア症、眼帯状疱疹、プロピオニバクテリウム感染、肺ノカルジア症、肺結核、セラチア性菌血症、セラチア感染、結核、水痘帯状疱疹ウイルス感染 |
| 急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化 | PT：急性骨髄性白血病、白血病、急性骨髄性白血病への転化 |
| 非黒色腫皮膚癌 | PT：基底細胞癌、ボーエン病、皮膚上皮内癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、再発皮膚有棘細胞癌、皮膚有棘細胞癌 |
| MACE | PT：急性心筋梗塞、心筋梗塞、小脳卒中、脳梗塞、脳虚血、脳血管発作、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、冠動脈疾患、冠動脈狭窄、出血性卒中、くも膜下出血、大動脈解離、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞 |
| 血小板減少症 | PT：血小板減少症、血小板数減少 |
| 好中球減少症 | PT：発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少 |
| 貧血 | PT：貧血、失血性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、微小血管症性溶血性貧血、ヘマトクリット減少 |
| 末梢性ニューロパチー | SMQ：末梢性ニューロパチー（狭域） |
| 血栓塞栓症 | SMQ：塞栓および血栓 |
| 出血 | SMQ：出血（狭域及び広域）[1] |

Source: ISS statistical analysis plan (Version 1.0, 29 Oct 2021)
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
[1]「出血」は、SMQ「出血（狭域）」に基づいて要約した。
MACE, major adverse cardiovascular events; PT, preferred term; SMQ, standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query; SOC, system organ class.

注目すべき有害事象の統合解析では、有害事象の主要なカテゴリごとの発現割合及び曝露期間で調整した発現率を示す。該当する場合、無作為化期に他の 1 つ以上の群と比較して発現割合が 5%以上高い有害事象を網掛けで示す（重症度がグレード 1 及び 2 の有害事象のカテゴリは除く）。

以下の要約表及び一覧表に基づき、注目すべき有害事象の各カテゴリの解析を、安全性解析対象集団の統合解析についてのみ 2.7.4.2.1.9.2.以降の項に示す。

- ISS-Table 2.7.4.2.21.2：全モメロチニブ投与の期間別の要約
- ISS-Table 2.7.4.2.3.13：注目すべき有害事象のカテゴリ及び PT 別の要約（試験及び群別の要約も ISS-Table 2.7.4.2.3.13.1 に示す）
- ISS-Table 2.7.4.2.3.14：治験薬の投与中止に至った有害事象の注目すべき有害事象のカテゴリ及び PT 別の要約
- ISS-Table 2.7.4.2.3.15：重篤な有害事象の注目すべき有害事象のカテゴリ及び PT 別の要約
- ISS-Table 2.7.4.2.3.16：グレード 3 以上の有害事象の注目すべき有害事象のカテゴリ及び PT 別の要約
- ISS-Table 2.7.4.2.3.18：注目すべき有害事象のカテゴリ、PT 及び最大重症度別の要約
- ISS-Listing 2.7.4.2.2：重要カテゴリ別の一覧表

#### 2.7.4.2.1.9.1. 注目すべき有害事象

##### 2.7.4.2.1.9.1.1. 個々の試験

無作為化期の注目すべき有害事象の概略を表 2.7.4.2.30 に示す。網掛けは各試験で発現割合がモメロチニブ群又は対照薬と比較して 5%以上高い有害事象を示す。

各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）で、無作為化期に認められた注目すべき有害事象のうち、発現割合が最も高かったカテゴリは「感染症」（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 33.8%、ダナゾール群 35.4%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 36.0%、ルキソリチニブ群 42.6%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 54.8%、BAT 群 42.3%）であり、次いで「血小板減少症」（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 27.7%、ダナゾール群 15.4%、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「出血」（MOMENTUM 試験：モメロチニブ群 21.5%、ダナゾール群 18.5%、SIMPLIFY-1 試験：モメロチニブ群 19.6%、ルキソリチニブ群 19.0%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 24.0%、BAT 群 26.9%）であった。「出血」の発現割合は試験間及び対照群間で同程度であり、発現割合が最も高かったのは BAT 群であった。「貧血」の発現割合は、BAT 群（ほとんどが低用量のルキソリチニブ）を除く他のすべての群と比較してルキソリチニブ群で 2 倍以上高かった（MOMENTUM 試験：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 14.5%、ルキソリチニブ群 38.0%、SIMPLIFY-2 試験：モメロチニブ群 15.4%、BAT 群 21.2%）。

無作為化期の各試験（MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）で、注目すべき有害事象の発現割合は、次に示す一部の例外を除き、群間で概ね同程度であった。MOMENTUM 試験では、「血小板減少症」の発現割合はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高く（モメロチニブ群 27.7%、ダナゾール群 15.4%）、「血栓塞栓症」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（モメロチニブ群 3.8%、ダナゾール群 9.2%）。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発現割合が 5%以上高い注目すべき有害事象はなかったが、「感染症」、「血小板減少症」及び「貧血」の発現割合はいずれも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（「感染症」：モメロチニブ群 36.0%、ルキソリチニブ群 42.6%、「血小板減少症」：モメロチニブ群 18.7%、ルキソリチニブ群 29.2%、「貧血」：モメロチニブ群 14.5%、ルキソリチニブ群 38.0%）。SIMPLIFY-2 試験では、「感染症」、「血小板減少症」、「末梢性ニューロパチー」の発現割合がいずれも BAT 群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高く（「感染症」：モメロチニブ群 54.8%、BAT 群 42.3%、「血小板減少症」：モメロチニブ群 17.3%、BAT 群 11.5%、「末梢性ニューロパチー」：モメロチニブ群 11.5%、BAT 群 0%）、「貧血」はモメロチニブ群と比較して BAT 群で 5%以上高かった（モメロチニブ群 15.4%、BAT 群 21.2%）。

**表 2.7.4.2.30 無作為化期の注目すべき有害事象の概略（SOC、PT）（個々の試験、安全性解析対象集団）**

| Important Event, n (%) | MOMENTUM | | SIMPLIFY-1 | | SIMPLIFY-2 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MMB (N = 130) | DAN (N = 65) | MMB (N = 214) | RUX (N = 216) | MMB (N = 104) | BAT (N = 52) |
| Infections | 44 (33.8%) | 23 (35.4%) | 77 (36.0%) | 92 (42.6%) | 57 (54.8%) | 22 (42.3%) |
| Malignancies | 7 (5.4%) | 5 (7.7%) | 10 (4.7%) | 12 (5.6%) | 8 (7.7%) | 5 (9.6%) |
| Opportunistic infections | 3 (2.3%) | 1 (1.5%) | 4 (1.9%) | 10 (4.6%) | 3 (2.9%) | 1 (1.9%) |
| AML/transformation | 4 (3.1%) | 3 (4.6%) | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 3 (2.9%) | 1 (1.9%) |
| Nonmelanoma skin cancer | 0 | 0 | 4 (1.9%) | 7 (3.2%) | 2 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| MACE | 2 (1.5%) | 4 (6.2%) | 8 (3.7%) | 5 (2.3%) | 4 (3.8%) | 2 (3.8%) |
| Thrombocytopenia | 36 (27.7%) | 10 (15.4%) | 40 (18.7%) | 63 (29.2%) | 18 (17.3%) | 6 (11.5%) |
| Neutropenia | 10 (7.7%) | 3 (4.6%) | 10 (4.7%) | 14 (6.5%) | 7 (6.7%) | 1 (1.9%) |
| Anemia | 16 (12.3%) | 11 (16.9%) | 31 (14.5%) | 82 (38.0%) | 16 (15.4%) | 11 (21.2%) |
| Peripheral neuropathy | 5 (3.8%) | 1 (1.5%) | 22 (10.3%) | 12 (5.6%) | 12 (11.5%) | 0 |
| Thromboembolism | 5 (3.8%) | 6 (9.2%) | 8 (3.7%) | 2 (0.9%) | 2 (1.9%) | 0 |
| Hemorrhage | 28 (21.5%) | 12 (18.5%) | 42 (19.6%) | 41 (19.0%) | 25 (24.0%) | 14 (26.9%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.13.1
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher for MMB or the comparator of each study.
AML, acute myeloid leukemia; BAT, best available therapy; DAN, danazol; MACE, major adverse cardiovascular events; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.1.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析での注目すべき有害事象の概略を表 2.7.4.2.31 に示す。網掛けは無作為化期に発現割合が他の 1 つ以上の群と比較して 5%以上高い有害事象を示す。

無作為化期に認められた注目すべき有害事象のうち、各群で発現割合が最も高かったカテゴリは「感染症」であり（モメロチニブ群 39.7%、ルキソリチニブ群 42.7%、ダナゾール群 35.4%、以下同順）、次いで「血小板減少症」（21.0%、26.3%、15.4%）、及び「出血」（21.2%、19.8%、18.5%）であった。ルキソリチニブ群では、「貧血」が「感染症」の次に高く、モメロチニブ群と比較して 2 倍以上高かった（モメロチニブ群 14.1%、ルキソリチニブ群 35.1%）。

無作為化期に認められた注目すべき有害事象で、発現割合がルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高いカテゴリはなかった。「血小板減少症」及び「末梢性ニューロパチー」の発現割合は、いずれもダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高かった。「血小板減少症」及び「貧血」の発現割合は、いずれも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。「血栓塞栓症」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。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与においても、注目すべき有害事象の発現割合が最も高かったカテゴリは「感染症」であり（拡大治療期 49.5%、全モメロチニブ投与 55.4%、以下同順）、次いで「出血」（22.5%、28.6%）、「貧血」（21.2%、23.4%）及び「血小板減少症」（18.9%、25.0%）であった。

曝露期間で調整した注目すべき有害事象の発現率（件／100 人年）は、すべてのカテゴリで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。カテゴリ別では、「感染症」（155.3 から 74.0）、「出血」（84.1 から 20.7）、「血小板減少症」（114.3 から 21.8）、「貧血」（76.0 から 27.0）等が挙げられる（ISS-Table 2.7.4.2.2）。このことから、モメロチニブは安全に長期投与可能であることが示された。

**表 2.7.4.2.31 投与期及び群別の注目すべき有害事象の概略（SOC、PT）（統合解析、安全性解析対象集団）**

| | Randomized Treatment | | | Open-Label | Overall |
|---|---|---|---|---|---|
| Important Event, n (%) | MMB (N = 448) | RUX (N = 262) | DAN (N = 65) | MMB (N = 604) | MMB (N = 725) |
| Infections | 178 (39.7%) | 112 (42.7%) | 23 (35.4%) | 299 (49.5%) | 402 (55.4%) |
| Malignancies | 25 (5.6%) | 15 (5.7%) | 5 (7.7%) | 77 (12.7%) | 97 (13.4%) |
| Opportunistic infections | 10 (2.2%) | 11 (4.2%) | 1 (1.5%) | 31 (5.1%) | 40 (5.5%) |
| AML/transformation | 8 (1.8%) | 3 (1.1%) | 3 (4.6%) | 14 (2.3%) | 22 (3.0%) |
| Nonmelanoma skin cancer | 6 (1.3%) | 8 (3.1%) | 0 | 31 (5.1%) | 35 (4.8%) |
| MACE | 14 (3.1%) | 7 (2.7%) | 4 (6.2%) | 46 (7.6%) | 57 (7.9%) |
| Thrombocytopenia | 94 (21.0%) | 69 (26.3%) | 10 (15.4%) | 114 (18.9%) | 181 (25.0%) |
| Neutropenia | 27 (6.0%) | 15 (5.7%) | 3 (4.6%) | 30 (5.0%) | 49 (6.8%) |
| Anemia | 63 (14.1%) | 92 (35.1%) | 11 (16.9%) | 128 (21.2%) | 170 (23.4%) |
| Peripheral neuropathy | 39 (8.7%) | 12 (4.6%) | 1 (1.5%) | 74 (12.3%) | 107 (14.8%) |
| Thromboembolism | 15 (3.3%) | 2 (0.8%) | 6 (9.2%) | 51 (8.4%) | 64 (8.8%) |
| Hemorrhage | 95 (21.2%) | 52 (19.8%) | 12 (18.5%) | 136 (22.5%) | 207 (28.6%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.13
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment.
AML, acute myeloid leukemia; DAN, danazol; MACE, major adverse cardiovascular events; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.2. モメロチニブ曝露期間別の注目すべき有害事象

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における期間別の注目すべき有害事象の概略を表 2.7.4.2.32 に示す。

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評価した結果、注目すべき有害事象のカテゴリの多くは、発現割合が「0～24 週」から「289 週以降」で顕著に減少した

「0～24 週」から「289 週以降」で顕著に発現割合が減少したカテゴリは、「感染症」（36.3%から 12.5%）、「血小板減少症」（18.6%から 4.7%）、「貧血」（12.6%から 4.7%）、「好中球減少症」（5.2%から 1.6%）、「末梢性ニューロパチー」（7.6%から 0%）、「出血」（19.4%から 4.7%）、「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」（1.7%から 0%）であった。

発現割合が概ね一定（0～24 週より後にやや減少）であったカテゴリは、「悪性腫瘍」（5.2%から 4.7%）、「日和見感染」（1.8%から 1.6%）、「血栓塞栓症」（3.4%から 3.1%）、「MACE」（2.8%から 1.6%）であった。「非黒色腫皮膚癌」は 289 週以降に増加した（1.2%から 4.7%）。

**表 2.7.4.2.32 期間別の注目すべき有害事象の概略（全モメロチニブ投与）**

| Important Event, n (%) | 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) |
| Infections | 263 (36.3%) | 133 (26.1%) | 121 (33.0%) | 64 (30.0%) | 38 (25.3%) | 22 (20.2%) | 20 (21.5%) | 8 (12.5%) |
| Malignancies | 38 (5.2%) | 21 (4.1%) | 23 (6.3%) | 13 (6.1%) | 12 (8.0%) | 3 (2.8%) | 7 (7.5%) | 3 (4.7%) |
| Opportunistic infections | 13 (1.8%) | 7 (1.4%) | 9 (2.5%) | 8 (3.8%) | 3 (2.0%) | 0 | 4 (4.3%) | 1 (1.6%) |
| AML/transformation | 12 (1.7%) | 1 (0.2%) | 6 (1.6%) | 1 (0.5%) | 2 (1.3%) | 0 | 0 | 0 |
| Nonmelanoma skin cancer | 9 (1.2%) | 14 (2.7%) | 10 (2.7%) | 5 (2.3%) | 3 (2.0%) | 1 (0.9%) | 3 (3.2%) | 3 (4.7%) |
| MACE | 20 (2.8%) | 9 (1.8%) | 18 (4.9%) | 8 (3.8%) | 4 (2.7%) | 1 (0.9%) | 2 (2.2%) | 1 (1.6%) |
| Thrombocytopenia | 135 (18.6%) | 35 (6.9%) | 23 (6.3%) | 22 (10.3%) | 9 (6.0%) | 4 (3.7%) | 3 (3.2%) | 3 (4.7%) |
| Neutropenia | 38 (5.2%) | 12 (2.4%) | 5 (1.4%) | 6 (2.8%) | 1 (0.7%) | 1 (0.9%) | 1 (1.1%) | 1 (1.6%) |
| Anemia | 91 (12.6%) | 37 (7.3%) | 46 (12.5%) | 28 (13.1%) | 16 (10.7%) | 8 (7.3%) | 7 (7.5%) | 3 (4.7%) |
| Peripheral neuropathy | 55 (7.6%) | 28 (5.5%) | 20 (5.4%) | 13 (6.1%) | 5 (3.3%) | 3 (2.8%) | 0 | 0 |
| Thromboembolism | 25 (3.4%) | 12 (2.4%) | 19 (5.2%) | 8 (3.8%) | 6 (4.0%) | 2 (1.8%) | 3 (3.2%) | 2 (3.1%) |
| Hemorrhage | 141 (19.4%) | 51 (10.0%) | 28 (7.6%) | 17 (8.0%) | 12 (8.0%) | 3 (2.8%) | 5 (5.4%) | 3 (4.7%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.21.2
AML, acute myeloid leukemia; MACE, major adverse cardiovascular events; MMB, momelotinib.

#### 2.7.4.2.1.9.3. 感染症

安全性解析対象集団の統合解析での「感染症」の概略を表 2.7.4.2.33 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「感染症」は、SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる PT に基づき要約した。

無作為化期の各群で認められた注目すべき有害事象のうち発現割合が最も高かったカテゴリは、「感染症」であった（モメロチニブ群 39.7%、ルキソリチニブ群 42.7%、ダナゾール群 35.4%）。多く認められた「感染症」（いずれかの群で発現割合 5%以上）は PT 別に、尿路感染（モメロチニブ群 6.0%、ルキソリチニブ群 5.7%、ダナゾール群 4.6%、以下同順）、肺炎（3.6%、2.3%、9.2%）、上気道感染（4.9%、6.5%、1.5%）及び上咽頭炎（2.9%、6.9%、3.1%）であった（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。肺炎の発現割合がモメロチニブ群と比較してダナゾール群で 5%以上高かったことを除き、「感染症」の発現割合は群間で同程度であった。ルキソリチニブ群又はダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上発現割合が高かった「感染症」の事象（PT）はなかった。

重症度別では、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群でグレード 2（モメロチニブ群 15.8%、ルキソリチニブ群 21.4%、ダナゾール群 10.8%）、ダナゾール群でグレード 3（モメロチニブ群 7.4%、ルキソリチニブ群 2.3%、ダナゾール群 13.8%）の発現割合が高かった。

ダナゾール群は、グレード 3 以上の「感染症」（モメロチニブ群 10.5%、ルキソリチニブ群 4.2%、ダナゾール群 16.9%）及び重篤な「感染症」（モメロチニブ群 9.8%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 16.9%）の発現割合が最も高かったが、死亡に至った「感染症」はなかった（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 0%）。各群で最も多く認められた重篤な「感染症」は肺炎であった（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%）（ISS-Table 2.7.4.2.3.15）。

グレード 3 の「感染症」、グレード 3 以上の「感染症」及び重篤な「感染症」の発現割合は、いずれもルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高く、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。その他には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。

「感染症」により治験薬の投与を中止した被験者の割合はいずれの群も低かった（モメロチニブ群 2.0%、ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 0%）。

曝露期間で調整した無作為化期における「感染症」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 155.3、ルキソリチニブ群で 151.5、ダナゾール群で 154.4 であった。「感染症」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（155.3 から 74.0）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.33 投与期及び群別の「感染症」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 (%) | 178 (39.7%) | 112 (42.7%) | 23 (35.4%) | 299 (49.5%) | 402 (55.4%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 60 (13.4%) | 45 (17.2%) | 5 (7.7%) | 58 (9.6%) | 83 (11.4%) |
| Grade 2 | 71 (15.8%) | 56 (21.4%) | 7 (10.8%) | 129 (21.4%) | 165 (22.8%) |
| Grade 3 | 33 (7.4%) | 6 (2.3%) | 9 (13.8%) | 73 (12.1%) | 102 (14.1%) |
| Grade 4 | 4 (0.9%) | 2 (0.8%) | 2 (3.1%) | 17 (2.8%) | 20 (2.8%) |
| Serious | 44 (9.8%) | 12 (4.6%) | 11 (16.9%) | 111 (18.4%) | 148 (20.4%) |
| Grade ≥ 3 | 47 (10.5%) | 11 (4.2%) | 11 (16.9%) | 112 (18.5%) | 154 (21.2%) |
| Fatal | 10 (2.2%) | 3 (1.1%) | 0 | 22 (3.6%) | 32 (4.4%) |
| Leading to study drug discontinuation | 9 (2.0%) | 2 (0.8%) | 0 | 20 (3.3%) | 29 (4.0%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.4. 悪性腫瘍

安全性解析対象集団の統合解析での「悪性腫瘍」の概略を表 2.7.4.2.34 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「悪性腫瘍」は、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる PT に基づき要約した。

無作為化期における「悪性腫瘍」の発現割合は群間で同程度であり（モメロチニブ群 5.6%、ルキソリチニブ群 5.7%、ダナゾール群 7.7%）、多くはグレード 2 であった（モメロチニブ群 2.2%、ルキソリチニブ群 1.9%、ダナゾール群 3.1%）。各群で認められた主な「悪性腫瘍」は PT 別に、皮膚有棘細胞癌（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 1.9%、ダナゾール群 0%、以下同順）、基底細胞癌（0.7%、1.1%、0%）、急性骨髄性白血病（1.1%、0.4%、1.5%）及び急性骨髄性白血病への転化（0.4%、0.4%、3.1%）であった（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

ダナゾール群では、重篤な「悪性腫瘍」（モメロチニブ群 2.2%、ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 6.2%）及び死亡に至った「悪性腫瘍」（モメロチニブ群 1.1%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 3.1%）の発現割合が高かった。各群で最も多く認められた重篤な事象は急性骨髄性白血病への転化であった（モメロチニブ群 0.4%、ルキソリチニブ群 0%、ダナゾール群 3.1%）（ISS-Table 2.7.4.2.3.15）。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.34）では、無作為化期で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。

「悪性腫瘍」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、モメロチニブ群で 2.5%、ルキソリチニブ群で 1.1%及びダナゾール群で 4.6%であった。

曝露期間で調整した無作為化期の「悪性腫瘍」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 18.9、ルキソリチニブ群で 13.8、ダナゾール群で 25.7 であった。「悪性腫瘍」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（18.9 から 13.0）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.34 投与期及び群別の「悪性腫瘍」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 (%) | 25 (5.6%) | 15 (5.7%) | 5 (7.7%) | 77 (12.7%) | 97 (13.4%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 3 (1.1%) | 0 | 11 (1.8%) | 10 (1.4%) |
| Grade 2 | 10 (2.2%) | 5 (1.9%) | 2 (3.1%) | 28 (4.6%) | 34 (4.7%) |
| Grade 3 | 6 (1.3%) | 4 (1.5%) | 0 | 25 (4.1%) | 31 (4.3%) |
| Grade 4 | 4 (0.9%) | 0 | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 8 (1.1%) |
| Serious | 10 (2.2%) | 2 (0.8%) | 4 (6.2%) | 28 (4.6%) | 37 (5.1%) |
| Grade ≥ 3 | 15 (3.3%) | 7 (2.7%) | 3 (4.6%) | 38 (6.3%) | 53 (7.3%) |
| Fatal | 5 (1.1%) | 3 (1.1%) | 2 (3.1%) | 9 (1.5%) | 14 (1.9%) |
| Leading to study drug discontinuation | 11 (2.5%) | 3 (1.1%) | 3 (4.6%) | 18 (3.0%) | 29 (4.0%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.5. 日和見感染

安全性解析対象集団の統合解析での「日和見感染」の概略を表 2.7.4.2.35 に示す。

「日和見感染」は、次に示す 25 の事象（PT）に基づき要約した：アスペルギルス感染、異型肺炎、ボレリア感染、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ感染、シトロバクター感染、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、真菌性食道炎、消化器カンジダ症、陰部帯状疱疹、帯状疱疹、リステリア性敗血症、マイコバクテリウム・アブセサス感染、神経ボレリア症、眼帯状疱疹、真菌性肺炎、プロピオニバクテリウム感染、肺ノカルジア症、肺結核、セラチア性菌血症、セラチア感染、結核、結核性胸膜炎、尿路カンジダ症及び水痘帯状疱疹ウイルス感染。

無作為化期の「日和見感染」の発現割合はモメロチニブ群で 2.2%、ルキソリチニブ群で 4.2%及びダナゾール群で 1.5%であった。多くはグレード 2（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 2.3%、ダナゾール群 0%）又はグレード 3（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 1.5%）であった。重篤な「日和見感染」の発現割合は低く（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 0%）、死亡に至った「日和見感染」及び治験薬の投与中止に至った「日和見感染」はなかった。最も多く認められた事象は帯状疱疹（モメロチニブ群 1.6%、ルキソリチニブ群 3.4%、ダナゾール群 0%）であり、この他に、いずれの群も 2 例以上に認められた事象はなかった。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.35）では、無作為化期で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。

曝露期間で調整した無作為化期の「日和見感染」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 9.2、ルキソリチニブ群で 9.5、ダナゾール群で 4.3 であった。「日和見感染」の発現率は、無作為化期から拡大治療期に減少し（9.2 から 3.8）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.35 投与期及び群別の「日和見感染」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 (%) | 10 (2.2%) | 11 (4.2%) | 1 (1.5%) | 31 (5.1%) | 40 (5.5%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 2 (0.4%) | 3 (1.1%) | 0 | 5 (0.8%) | 7 (1.0%) |
| Grade 2 | 4 (0.9%) | 6 (2.3%) | 0 | 19 (3.1%) | 22 (3.0%) |
| Grade 3 | 4 (0.9%) | 2 (0.8%) | 1 (1.5%) | 7 (1.2%) | 11 (1.5%) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 0 | 4 (0.7%) | 6 (0.8%) |
| Grade ≥ 3 | 4 (0.9%) | 2 (0.8%) | 1 (1.5%) | 7 (1.2%) | 11 (1.5%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to study drug discontinuation | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.6. 急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化

安全性解析対象集団の統合解析での「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」の概略を表 2.7.4.2.36 に示す。

「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」は、次に示す事象（PT）に基づき要約した：急性骨髄性白血病、白血病、急性骨髄性白血病への転化。

無作為化期の「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」の発現割合は、モメロチニブ群で 1.8%、ルキソリチニブ群で 1.1%及びダナゾール群で 4.6%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合が最も高く（モメロチニブ群 1.8%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 3.1%）、死亡に至った事象が認められた（モメロチニブ群 1.1%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 3.1%）。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.36）では、無作為化期で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。

「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、モメロチニブ群で 1.3%、ルキソリチニブ群で 0.8%及びダナゾール群で 4.6%であった。

曝露期間で調整した無作為化期の「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 4.3、ルキソリチニブ群で 2.6、ダナゾール群で 12.9 であった。「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（4.3 から 1.4）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.36 投与期及び群別の「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」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 (%) | 8 (1.8%) | 3 (1.1%) | 3 (4.6%) | 14 (2.3%) | 22 (3.0%) |
| Preferred term | | | | | |
| Acute myeloid leukaemia | 5 (1.1%) | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) | 10 (1.7%) | 15 (2.1%) |
| Leukaemia | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Transformation to acute myeloid leukaemia | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 2 (3.1%) | 2 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 2 | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 |
| Grade 3 | 1 (0.2%) | 2 (0.8%) | 0 | 8 (1.3%) | 9 (1.2%) |
| Grade 4 | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Serious | 4 (0.9%) | 0 | 3 (4.6%) | 2 (0.3%) | 6 (0.8%) |
| Grade ≥ 3 | 8 (1.8%) | 3 (1.1%) | 2 (3.1%) | 14 (2.3%) | 22 (3.0%) |
| Fatal | 5 (1.1%) | 1 (0.4%) | 2 (3.1%) | 4 (0.7%) | 9 (1.2%) |
| Leading to study drug discontinuation | 6 (1.3%) | 2 (0.8%) | 3 (4.6%) | 9 (1.5%) | 15 (2.1%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Leukaemia：白血病、Transformation to acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病への転化

#### 2.7.4.2.1.9.7. 非黒色腫皮膚癌

安全性解析対象集団の統合解析での「非黒色腫皮膚癌」の概略を表 2.7.4.2.37 に示す。

「非黒色腫皮膚癌」は、次に示す事象（PT）に基づき要約した：基底細胞癌、ボーエン病、皮膚上皮内癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、再発皮膚有棘細胞癌及び皮膚有棘細胞癌。

無作為化期の「非黒色腫皮膚癌」の発現割合はモメロチニブ群で 1.3%、ルキソリチニブ群で 3.1%、ダナゾール群で 0%であった。PT 別では、皮膚有棘細胞癌が最も多かった（モメロチニブ群 0.9%、ルキソリチニブ群 1.9%）。「非黒色腫皮膚癌」の多くはグレード 2 であり（モメロチニブ群 1.3%、ルキソリチニブ群 1.5%）、いずれの事象も非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.37）では、無作為化期で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。

曝露期間で調整した無作為化期の「非黒色腫皮膚癌」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 8.1 及びルキソリチニブ群で 6.9 であった。ダナゾール群では「非黒色腫皮膚癌」は認められなかった。「非黒色腫皮膚癌」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（8.1 から 7.7）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.37 投与期及び群別の「非黒色腫皮膚癌」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 (%) | 6 (1.3%) | 8 (3.1%) | 0 | 31 (5.1%) | 35 (4.8%) |
| Preferred term | | | | | |
| Basal cell carcinoma | 3 (0.7%) | 3 (1.1%) | 0 | 18 (3.0%) | 20 (2.8%) |
| Bowen's disease | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 4 (0.7%) | 4 (0.6%) |
| Carcinoma in situ of skin | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Skin squamous cell carcinoma metastatic | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Skin squamous cell carcinoma recurrent | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Skin squamous cell carcinoma of skin | 4 (0.9%) | 5 (1.9%) | 0 | 18 (3.0%) | 20 (2.8%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 3 (1.1%) | 0 | 5 (0.8%) | 5 (0.7%) |
| Grade 2 | 6 (1.3%) | 4 (1.5%) | 0 | 22 (3.6%) | 26 (3.6%) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.4%) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Serious | 0 | 0 | 0 | 6 (1.0%) | 6 (0.8%) |
| Grade ≥ 3 | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (0.6%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to study drug discontinuation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Basal cell carcinoma：基底細胞癌、Bowen's disease：ボーエン病、Carcinoma in situ of skin：皮膚上皮内癌、Skin squamous cell carcinoma metastatic：遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌、Skin squamous cell carcinoma recurrent：再発皮膚有棘細胞癌、Squamous cell carcinoma of skin：皮膚有棘細胞癌

#### 2.7.4.2.1.9.8. 主要心血管イベント

安全性解析対象集団の統合解析での「MACE」の概略を表 2.7.4.2.38 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「MACE」の有害事象は、次に示す 16 の事象（PT）に基づき要約した：急性心筋梗塞、心筋梗塞、小脳卒中、脳梗塞、脳虚血、脳血管発作、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、冠動脈疾患、冠動脈狭窄、出血性脳卒中、くも膜下出血、大動脈解離、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞。これらの PT は、臨床試験における「MACE」の評価項目に関する FDA ガイダンスに基づき選択された[Hicks, 2018]。

無作為化期の「MACE」の発現割合は、モメロチニブ群で 3.1%、ルキソリチニブ群で 2.7%、ダナゾール群で 6.2%であった。多くの事象はグレード 3 以上であり（モメロチニブ群 2.7%、ルキソリチニブ群 1.5%、ダナゾール群 6.2%）、重篤であった（モメロチニブ群 2.9%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 6.2%）。「MACE」により、モメロチニブ群で 0.4%及びダナゾール群で 4.6%が死亡に至った。各群で最も多く認められた重篤な事象は心不全（モメロチニブ群 1.1%、ルキソリチニブ群 0.8%、ダナゾール群 0%）であった（ISS-Table 2.7.4.2.3.15）。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.38）では、無作為化期で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。

「MACE」により、モメロチニブ群で 0.7%、ルキソリチニブ群で 0%、ダナゾール群で 3.1%が治験薬の投与中止に至った。

曝露期間で調整した無作為化期の「MACE」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 9.2、ルキソリチニブ群で 7.7、ダナゾール群で 25.7 であった。「MACE」の発現率は無作為化期から非盲期に減少し（9.2 から 5.6）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.38 投与期及び群別の「主要心血管イベント」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 (%) | 14 (3.1%) | 7 (2.7%) | 4 (6.2%) | 46 (7.6%) | 57 (7.9%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8%) | 5 (0.7%) |
| Grade 2 | 2 (0.4%) | 3 (1.1%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (0.6%) |
| Grade 3 | 9 (2.0%) | 4 (1.5%) | 1 (1.5%) | 24 (4.0%) | 31 (4.3%) |
| Grade 4 | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 5 (0.8%) | 6 (0.8%) |
| Serious | 13 (2.9%) | 3 (1.1%) | 4 (6.2%) | 35 (5.8%) | 47 (6.5%) |
| Grade ≥ 3 | 12 (2.7%) | 4 (1.5%) | 4 (6.2%) | 38 (6.3%) | 48 (6.6%) |
| Fatal | 2 (0.4%) | 0 | 3 (4.6%) | 9 (1.5%) | 11 (1.5%) |
| Leading to study drug discontinuation | 3 (0.7%) | 0 | 2 (3.1%) | 8 (1.3%) | 11 (1.5%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.9. 血小板減少症

安全性解析対象集団の統合解析での「血小板減少症」の概略を表 2.7.4.2.39 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「血小板減少症」は、次に示す事象（PT）に基づき要約した：血小板減少症及び血小板数減少。

無作為化期の「血小板減少症」の発現割合は、モメロチニブ群で 21.0%、ルキソリチニブ群で 26.3%、ダナゾール群で 15.4%であった。PT 別では、血小板減少症が最も多かった（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%）。重症度別では、モメロチニブ群及びダナゾール群でグレード 3（モメロチニブ群 7.4%、ルキソリチニブ群 3.4%、ダナゾール群 7.7%）、ルキソリチニブ群でグレード 1（モメロチニブ群 5.1%、ルキソリチニブ群 11.1%、ダナゾール群 0%）の発現割合が高かった。重篤な「血小板減少症」の発現割合はいずれの群でも低く（モメロチニブ群 0.7%、ルキソリチニブ群 1.1%、ダナゾール群 0%）、死亡に至った事象はなかった。治験薬の投与中止に至った「血小板減少症」の発現割合は、モメロチニブ群で 2.5%、ルキソリチニブ群で 1.5%、ダナゾール群で 0%であった。これらの結果の要因として、MOMENTUM 試験のモメロチニブ群は、ルキソリチニブを対照薬とした SIMPLIFY-1 試験と比較してベースラインの血小板数低値（$150\times10^9$/L 未満）の被験者の割合が高かったことが挙げられる。

無作為化期で、「血小板減少症」の発現割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高く、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。グレード 3 以上の事象は、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高かった。この要因として、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及び追加の用量調節の規定が、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。

全モメロチニブ投与では、7 例で重篤な「血小板減少症」が認められ、そのうち 3 例は無作為化期（0.7%）、4 例は拡大治療期（0.7%）での報告であった。これらの被験者のうち 2 例で重篤な出血関連事象が併発していた。1 例（SIMPLIFY-1 試験、被験者 [redacted]）は、[redacted]及び[redacted]の既往歴並びに[redacted]及び[redacted]の現病歴を有し、重篤な有害事象として食道静脈瘤出血、血小板減少症及び貧血が認められた。治験責任医師は各事象について、出血は被験者の原疾患（MF）と関連がありモメロチニブと関連なし、血小板減少症はモメロチニブと関連あり、貧血はモメロチニブと関連なしと判断した。いずれの事象も 4 日以内に回復した。もう 1 例（MOMENTUM 試験、被験者 [redacted]）では、重篤な有害事象として血小板減少症、貧血及び脾血腫が認められた。この被験者は、重度の血小板減少症の既往歴があり、ベースラインでグレード 3 の血小板数減少及びグレード 3 のヘモグロビン減少（貧血）が認められた。治験責任医師は、すべての事象をモメロチニブと関連なしと判断し、各事象について[redacted]を被験者の原疾患及び脾腫の既往歴と関連あり、血小板減少症及び貧血を原疾患と関連ありと判断した。これらの重篤な有害事象は回復した。

曝露期間で調整した無作為化期の「血小板減少症」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 114.3、ルキソリチニブ群で 103.3、ダナゾール群で 60.0 であった。「血小板減少症」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（114.3 から 21.8）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

安全性解析対象集団の統合解析で、無作為化期のグレード 3 以上の「血小板減少症」（血小板減少症及び血小板数減少の PT に基づく）発現までの時間を、Kaplan-Meier 曲線を用いて ISS-Figure 2.7.4.2.3 に示す。グレード 3 以上の「血小板減少症」の発現までの期間の中央値は、いずれの群及び全モメロチニブ投与でも推定不能であった。なお、上述した通り、ルキソリチニブでは添付文書に従い血小板数の減少がグレード 3 以上に進行するリスクを低減するため、追加の用量変更を治験実施計画書で規定していた。

**表 2.7.4.2.39 投与期及び群別の「血小板減少症」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 (%) | 94 (21.0%) | 69 (26.3%) | 10 (15.4%) | 114 (18.9%) | 181 (25.0%) |
| Preferred term | | | | | |
| Thrombocytopenia | 87 (19.4%) | 69 (26.3%) | 7 (10.8%) | 106 (17.5%) | 170 (23.4%) |
| Platelet count decreased | 9 (2.0%) | 0 | 3 (4.6%) | 10 (1.7%) | 16 (2.2%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 23 (5.1%) | 29 (11.1%) | 0 | 18 (3.0%) | 30 (4.1%) |
| Grade 2 | 17 (3.8%) | 27 (10.3%) | 2 (3.1%) | 20 (3.3%) | 32 (4.4%) |
| Grade 3 | 33 (7.4%) | 9 (3.4%) | 5 (7.7%) | 50 (8.3%) | 74 (10.2%) |
| Grade 4 | 21 (4.7%) | 4 (1.5%) | 3 (4.6%) | 26 (4.3%) | 45 (6.2%) |
| Serious | 3 (0.7%) | 3 (1.1%) | 0 | 4 (0.7%) | 7 (1.0%) |
| Grade ≥ 3 | 54 (12.1%) | 13 (5.0%) | 8 (12.3%) | 76 (12.6%) | 119 (16.4%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to study drug discontinuation | 11 (2.5%) | 4 (1.5%) | 0 | 17 (2.8%) | 28 (3.9%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Platelet count decreased：血小板数減少

#### 2.7.4.2.1.9.10. 好中球減少症

安全性解析対象集団の統合解析での「好中球減少症」の概略を表 2.7.4.2.40 に示す。

「好中球減少症」は、次に示す事象（PT）に基づき要約した：発熱性好中球減少、好中球減少症及び好中球数減少。

無作為化期の「好中球減少症」の発現割合は、モメロチニブ群で 6.0%、ルキソリチニブ群で 5.7%、ダナゾール群で 4.6%であった。PT 別では、好中球減少症が最も多かった（モメロチニブ群 5.1%、ルキソリチニブ群 5.7%、ダナゾール群 3.1%）。重症度別では、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群でグレード 3（モメロチニブ群 2.5%、ルキソリチニブ群 2.3%、ダナゾール群 1.5%）及びダナゾール群でグレード 4（モメロチニブ群 2.0%、ルキソリチニブ群 1.9%、ダナゾール群 3.1%）の発現割合が高かった。重篤な「好中球減少症」の発現割合はいずれの群でも低く（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 0%）、死亡に至った「好中球減少症」はなかった。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.40）では、無作為化期で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。

「好中球減少症」により、モメロチニブ群で 0%、ルキソリチニブ群で 0%、ダナゾール群で 1.5%が治験薬の投与中止に至った。

曝露期間で調整した無作為化期の「好中球減少症」の発現率は（件／100 人年）、モメロチニブ群で 32.4、ルキソリチニブ群で 35.3 及びダナゾール群で 21.4 であった。「好中球減少症」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（32.4 から 5.5）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.40 投与期及び群別の「好中球減少症」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 (%) | 27 (6.0%) | 15 (5.7%) | 3 (4.6%) | 30 (5.0%) | 49 (6.8%) |
| Preferred term | | | | | |
| Febrile neutropenia | 2 (0.4%) | 2 (0.8%) | 0 | 3 (0.5%) | 5 (0.7%) |
| Neutropenia | 23 (5.1%) | 15 (5.7%) | 2 (3.1%) | 26 (4.3%) | 41 (5.7%) |
| Neutrophil count decreased | 4 (0.9%) | 0 | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 7 (1.0%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 4 (0.9%) | 0 | 0 | 3 (0.5%) | 6 (0.8%) |
| Grade 2 | 3 (0.7%) | 4 (1.5%) | 0 | 3 (0.5%) | 5 (0.7%) |
| Grade 3 | 11 (2.5%) | 6 (2.3%) | 1 (1.5%) | 15 (2.5%) | 20 (2.8%) |
| Grade 4 | 9 (2.0%) | 5 (1.9%) | 2 (3.1%) | 9 (1.5%) | 18 (2.5%) |
| Serious | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (0.7%) |
| Grade ≥ 3 | 20 (4.5%) | 11 (4.2%) | 3 (4.6%) | 24 (4.0%) | 38 (5.2%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to study drug discontinuation | 0 | 0 | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 4 (0.6%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Febrile neutropenia：発熱性好中球減少症、Neutropenia：好中球減少症、Neutrophil count decreased：好中球数減少

#### 2.7.4.2.1.9.11. 貧血

安全性解析対象集団の統合解析での「貧血」の概略を表 2.7.4.2.41 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「貧血」の有害事象は、次に示す事象（PT）に基づき要約した：貧血、失血性貧血、溶血性貧血、鉄欠乏性貧血、微小血管症性溶血性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少。

無作為化期の「貧血」の発現割合は、モメロチニブ群で 14.1%、ルキソリチニブ群で 35.1%及びダナゾール群で 16.9%であり、ルキソリチニブ群で顕著に高かった。PT 別では、貧血が最も多かった（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%）。重症度別では、各群でグレード 3 の発現割合が高かった（モメロチニブ群 7.6%、ルキソリチニブ群 19.8%、ダナゾール群 7.7%）。重篤な「貧血」の発現割合は、ダナゾール群が最も高く（モメロチニブ群 3.1%、ルキソリチニブ群 3.1%、ダナゾール群 6.2%）、死亡に至った「貧血」はダナゾール群のみで認められた（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%）。

無作為化期で、「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%上高かった。グレード 3 及びグレード 3 以上の「貧血」も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。

有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.41）では、無作為化期で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。

「貧血」により、モメロチニブ群で 0.4%、ルキソリチニブ群で 0.8%及びダナゾール群で 3.1%が治験薬の投与中止に至った。

曝露期間で調整した「貧血」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 76.0、ルキソリチニブ群で 189.4 及びダナゾール群で 68.6 であった。「貧血」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（76.0 から 27.0）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.41 投与期及び群別の「貧血」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 (%) | 63 (14.1%) | 92 (35.1%) | 11 (16.9%) | 128 (21.2%) | 170 (23.4%) |
| Preferred term | | | | | |
| Anaemia | 62 (13.8%) | 90 (34.4%) | 10 (15.4%) | 125 (20.7%) | 167 (23.0%) |
| Blood loss anaemia | 0 | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) | 0 | 0 |
| Haemolytic anaemia | 0 | 1 (0.4%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Iron deficiency anaemia | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Microangiopathic haemolytic anaemia | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) |
| Haemoglobin decreased | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Haematocrit decreased | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 7 (1.6%) | 4 (1.5%) | 0 | 12 (2.0%) | 14 (1.9%) |
| Grade 2 | 18 (4.0%) | 29 (11.1%) | 3 (4.6%) | 38 (6.3%) | 49 (6.8%) |
| Grade 3 | 34 (7.6%) | 52 (19.8%) | 5 (7.7%) | 69 (11.4%) | 94 (13.0%) |
| Grade 4 | 4 (0.9%) | 7 (2.7%) | 0 | 8 (1.3%) | 12 (1.7%) |
| Serious | 14 (3.1%) | 8 (3.1%) | 4 (6.2%) | 20 (3.3%) | 33 (4.6%) |
| Grade ≥ 3 | 38 (8.5%) | 59 (22.5%) | 8 (12.3%) | 78 (12.9%) | 107 (14.8%) |
| Fatal | 0 | 0 | 3 (4.6%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| Leading to study drug discontinuation | 2 (0.4%) | 2 (0.8%) | 2 (3.1%) | 6 (1.0%) | 8 (1.1%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Anaemia：貧血、Blood loss anaemia：失血性貧血、Haemolytic anaemia：溶血性貧血、Iron deficiency anaemia：鉄欠乏性貧血、Microangiopathic haemolytic anaemia：微小血管症性溶血性貧血、Haemoglobin decreased：ヘモグロビン減少、Haematocrit decreased：ヘマトクリット減少

#### 2.7.4.2.1.9.12. 末梢性ニューロパチー

安全性解析対象集団の統合解析での「末梢性ニューロパチー」の概略を表 2.7.4.2.42、ISS-Listing 2.7.4.2.2 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「末梢性ニューロパチー」の有害事象は、MedDRA 標準検索式（SMQ）「末梢性ニューロパチー（狭域）」に含まれる次に示す事象（PT）に基づき要約した：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、神経痛、多発ニューロパチー及び感覚障害。

無作為化期の「末梢性ニューロパチー」の発現割合は、モメロチニブ群で 8.7%、ルキソリチニブ群で 4.6%及びダナゾール群で 1.5%であった。PT 別では、末梢性感覚ニューロパチーが最も多かった（モメロチニブ群 6.9%、ルキソリチニブ群 4.6%、ダナゾール群 1.5%）。「末梢性ニューロパチー」の多くは、最大の重症度がグレード 1（モメロチニブ群 5.8%、ルキソリチニブ群 3.8%、ダナゾール群 0%）であり、グレード 3 以上の事象の発現割合は低かった（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 0%）。モメロチニブ群の 1 例（0.2%）に重篤な「末梢性ニューロパチー」が認められた。死亡に至った事象はなかった。

無作為化期で、「末梢性感覚ニューロパチー」の発現割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高かった。有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.42）では、無作為化期で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。

無作為化期に「末梢性ニューロパチー」が認められたモメロチニブ群の 39 例（8.7%）（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）のうち、18 例では事象は回復、17 例では継続中、4 例では回復又は継続中の両方の事象を有していた。事象が回復した 22 例（4.9%）での「末梢性ニューロパチー」の平均持続期間は約 100 日（範囲：1～471 日）であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象は 29 例（6.5%）に 1 件以上認められた。発現までの期間が 169 日であった 1 件の事象はグレード 3 の重篤な事象であり、本事象を発現した被験者は、治験薬の投与を中止し、約 2 ヵ月後に病勢進行により死亡した（ISS-Listing 2.7.4.2.3）。本事象は、SIMPLIFY-2 試験のデータカットオフ時点では継続中と報告された。

モメロチニブの拡大治療期で、8 例（1.3%）にグレード 3 の「末梢性ニューロパチー」が認められ、その半数は末梢性感覚ニューロパチーであった。発現までの期間は 163～1312 日であった。事象は 5 例で回復し、3 例で継続中と報告された。治験責任医師によりモメロチニブとの関連ありと判断された事象は 7 例であった。モメロチニブ投与は 5 例で中止、1 例で中断、2 例で継続された。1 件の事象はグレード 3 の重篤な事象であり、治験責任医師によりモメロチニブとの関連ありと判断され、治験薬の投与を中止した。本事象の拡大治療期の発現までの期間は 163 日であり、119 日後に回復した。

無作為化期に、モメロチニブ群で 6.9%、ルキソリチニブ群で 3.1%及びダナゾール群で 1.5%に錯感覚（SMQ 狭域検索に含まれない）が認められた（ISS-Table 2.7.4.2.3.1）。重症度は多くがグレード 1 又は 2 であったが、3 例（モメロチニブ投与の無作為化期に 1 例、拡大

治療期に 2 例）にグレード 3 の錯感覚が認められた（ISS-Table 2.7.4.2.4）。無作為化期の 1 例では発現までの期間が 23 日であり、1 日後に回復し、治験薬に対する措置はなかった（ISS-Listing 2.7.4.2.2）。無作為化期の 2 例での発現までの期間はいずれも 1011 日であり、治験責任医師によりモメロチニブとの関連ありと判断され、1 例で治験薬の投与を中止した。

無作為化期に、治験薬の投与中止に至った「末梢性ニューロパチー」はモメロチニブ群（0.7%）でのみ認められた。

曝露期間で調整した無作為化期の「末梢性ニューロパチー」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 31.3、ルキソリチニブ群で 11.2 及びダナゾール群で 4.3 であった。「末梢性ニューロパチー」の発現率は無作為化期から非盲期に減少し（31.3 から 8.9）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.42 投与期及び群別の「末梢性ニューロパチー」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 (%) | 39 (8.7%) | 12 (4.6%) | 1 (1.5%) | 74 (12.3%) | 107 (14.8%) |
| Peripheral sensory neuropathy | 31 (6.9%) | 12 (4.6%) | 1 (1.5%) | 62 (10.3%) | 89 (12.3%) |
| Neuropathy peripheral | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 5 (0.8%) | 7 (1.0%) |
| Peripheral sensorimotor neuropathy | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 3 (0.5%) | 5 (0.7%) |
| Peripheral motor neuropathy | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 4 (0.6%) |
| Neuralgia | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 4 (0.6%) |
| Polyneuropathy | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Sensory disturbance | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 26 (5.8%) | 10 (3.8%) | 0 | 43 (7.1%) | 64 (8.8%) |
| Grade 2 | 12 (2.7%) | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) | 23 (3.8%) | 34 (4.7%) |
| Grade 3 | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 | 8 (1.3%) | 9 (1.2%) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) |
| Grade ≥ 3 | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 | 8 (1.3%) | 9 (1.2%) |
| Fatal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leading to study drug discontinuation | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 15 (2.5%) | 18 (2.5%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Neuropathy peripheral：末梢性ニューロパチー、Peripheral sensorimotor neuropathy：末梢性感覚運動ニューロパチー、Peripheral motor neuropathy：末梢性運動ニューロパチー、Neuralgia：神経痛、Polyneuropathy：多発ニューロパチー、Sensory disturbance：感覚障害

#### 2.7.4.2.1.9.13. 血栓塞栓症

安全性解析対象集団の統合解析での「血栓塞栓症」の概略を表 2.7.4.2.43 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「血栓塞栓症」は、SMQ「塞栓および血栓」に基づいて要約した。

無作為化期の「血栓塞栓症」の発現割合はモメロチニブ群で 3.3%、ルキソリチニブ群で 0.8%及びダナゾール群で 9.2%であった。モメロチニブ群で多く認められた「血栓塞栓症」（2 例以上）は、急性心筋梗塞（4 例、0.9%）、脾臓梗塞（3 例、0.7%）及び深部静脈血栓症（2 例、0.4%）であった。その他の「血栓塞栓症」はいずれも、モメロチニブ群、ルキソリチニブ群及びダナゾール群で各 1 例に認められた。グレード 3 以上の「血栓塞栓症」の発現割合はモメロチニブ群で 1.6%、ルキソリチニブ群で 0%及びダナゾール群で 6.2%、重篤な「血栓塞栓症」の発現割合はモメロチニブ群で 1.8%、ルキソリチニブ群で 0%及びダナゾール群で 6.2%、死亡に至った「血栓塞栓症」の発現割合はモメロチニブ群で 0.4%、ルキソリチニブ群で 0%及びダナゾール群で 1.5%であった。

無作為化期で、「血栓塞栓症」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。有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.43）では、無作為化期で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。

「血栓塞栓症」により、モメロチニブ群で 0.4%、ルキソリチニブ群で 0%、ダナゾール群で 1.5%が治験薬の投与中止に至った。

曝露期間で調整した無作為化期の「血栓塞栓症」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 11.9、ルキソリチニブ群で 1.7、ダナゾール群で 30.0 であった。「血栓塞栓症」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（11.9 から 6.5）、投与の蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.43 投与期及び群別の「血栓塞栓症」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 (%) | 15 (3.3%) | 2 (0.8%) | 6 (9.2%) | 51 (8.4%) | 64 (8.8%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 5 (0.7%) |
| Grade 2 | 5 (1.1%) | 1 (0.4%) | 0 | 15 (2.5%) | 19 (2.6%) |
| Grade 3 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (4.6%) | 22 (3.6%) | 25 (3.4%) |
| Grade 4 | 2 (0.4%) | 0 | 0 | 4 (0.7%) | 6 (0.8%) |
| Serious | 8 (1.8%) | 0 | 4 (6.2%) | 36 (6.0%) | 44 (6.1%) |
| Grade ≥ 3 | 7 (1.6%) | 0 | 4 (6.2%) | 32 (5.3%) | 39 (5.4%) |
| Fatal | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.5%) | 6 (1.0%) | 8 (1.1%) |
| Leading to study drug discontinuation | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 6 (0.8%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.2.1.9.14. 出血

安全性解析対象集団の統合解析での「出血」の概略を表 2.7.4.2.44 に示す。網掛けは、無作為化期で 1 つ以上の群と比較して 5%以上発現割合が高い事象を示す（重症度がグレード 1、2 の事象を除く）。

「出血」は、SMQ「出血（狭域）」に基づいて要約した。

無作為化期の「出血」の発現割合は群間で同程度であり、モメロチニブ群で 21.2%、ルキソリチニブ群で 19.8%、ダナゾール群で 18.5%であった。最も多く認められた「出血」（いずれかの群で発現割合 5%以上）は PT 別に、鼻出血（モメロチニブ群 5.4%、ルキソリチニブ群 7.3%、ダナゾール群 6.2%、以下同順）であり、次いで挫傷（5.8%、4.6%、0%）であった（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。重症度は、各群でグレード 1 が最も多かった（モメロチニブ群 14.3%、ルキソリチニブ群 12.2%、ダナゾール群 9.2%）。グレード 3 以上は、モメロチニブ群で 2.5%、ルキソリチニブ群で 2.3%、ダナゾール群で 7.7%であった。重篤な事象はモメロチニブ群で 2.9%、ルキソリチニブ群で 3.4%及びダナゾール群で 4.6%であり、死亡の発現割合はモメロチニブ群で 0.2%、ルキソリチニブ群で 0.4%及びダナゾール群で 1.5%であった。

無作為化期で、グレード 3 以上の「出血」の発現割合は、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高かった。有害事象カテゴリ別（表 2.7.4.2.44）では、無作為化期で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。

「出血」により、モメロチニブ群で 0.4%、ルキソリチニブ群で 1.5%、ダナゾール群で 0%が治験薬の投与中止に至った。

曝露期間で調整した無作為化期の「出血」の発現率（件／100 人年）は、モメロチニブ群で 84.1、ルキソリチニブ群で 58.6 及びダナゾール群で 72.9 であった。「出血」の発現率は無作為化期から拡大治療期に減少し（84.1 から 20.7）、蓄積性の毒性はないことが示唆された（ISS-Table 2.7.4.2.3.13）。

**表 2.7.4.2.44 投与期及び群別の「出血」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 (%) | 95 (21.2%) | 52 (19.8%) | 12 (18.5%) | 136 (22.5%) | 207 (28.6%) |
| Worst severity grade | | | | | |
| Grade 1 | 64 (14.3%) | 32 (12.2%) | 6 (9.2%) | 76 (12.6%) | 119 (16.4%) |
| Grade 2 | 20 (4.5%) | 14 (5.3) | 1 (1.5%) | 21 (3.5%) | 39 (5.4%) |
| Grade 3 | 9 (2.0%) | 4 (1.5%) | 4 (6.2%) | 30 (5.0%) | 38 (5.2%) |
| Grade 4 | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 | 5 (0.8%) | 6 (0.8%) |
| Serious | 13 (2.9%) | 9 (3.4%) | 3 (4.6%) | 36 (6.0%) | 47 (6.5%) |
| Grade ≥ 3 | 11 (2.5%) | 6 (2.3%) | 5 (7.7%) | 39 (6.5%) | 49 (6.8%) |
| Fatal | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) | 4 (0.7%) | 5 (0.7%) |
| Leading to study drug discontinuation | 2 (0.4%) | 4 (1.5%) | 0 | 4 (0.7%) | 6 (0.8%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.3.9, ISS-Table 2.7.4.2.3.13, ISS-Table 2.7.4.2.3.14, ISS-Table 2.7.4.2.3.15, ISS-Table 2.7.4.2.3.16, ISS-Table 2.7.4.2.18
Shading indicates adverse events ≥ 5 percentage points higher than 1 or more group during randomized treatment (excluding severity grades 1, 2 categories).
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

### 2.7.4.2.1.10. 骨髄線維症の被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験の安全性

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第 I 相及び第 II 相試験には、完了した 5 つの非盲検試験及び実施中の 1 つの非盲検継続投与安全性試験が含まれる。これらの試験を表 2.7.4.2.45 に示し、被験者の内訳の概略図を図 2.7.4.2.2 に示す。

CCL09101 試験（CSR CCL09101）及び YM387-II-02 試験（CSR YM387-II-02）は、モメロチニブの最大耐量（MTD）及び 1 日の推奨投与レジメンを決定し、安全性及び有効性を予備的に評価することを目的とした最初の第 I/II 相探索的試験であった。GS-US-352-1672 試験（CSR GS-US-352-1672）は、輸血依存の被験者の輸血非依存割合を検討し、鉄代謝及び炎症に関連する疾患特異的バイオマーカーを評価する第 II 相トランスレーショナルバイオロジー試験であった。CCL09101E 試験（CSR CCL09101E）及び GS-US-352-1154 試験（CSR GS-US-352-1154）は、長期安全性及び有効性を評価する第 II 相継続投与試験であり、XAP 試験は、モメロチニブへの継続アクセス及び生存追跡調査を目的とした実施中の第 II 相安全性試験である。

完了した 5 試験及び XAP 試験に登録しモメロチニブ投与を継続した GS-US-352-1154 試験の 19 例の被験者のデータは ISS に統合されていない（根拠は 2.7.4.1.1.1.に記載）。完了した各試験を 2.7.4.2.1.10.1.に、実施中の XAP 試験を 2.7.4.2.1.10.2.に示す。

以下のサブセクションでは、要約データに基づき、モメロチニブの忍容性は全体的に良好であり、完了した試験又は実施中の試験から重要な安全性の懸念は認められなかったことが示されている。

**表 2.7.4.2.45 骨髄線維症の被験者を対象としたモメロチニブの第 I 相及び第 II 相試験**

| Study ID | Phase | No. of Subjects Enrolled [1] | First Subject Enrolled Date | Last Subject Observed Date | Median Exposure |
|---|---|---|---|---|---|
| CCL09101 | 1-2 | 166 | 18 Nov 2009 | 30 Apr 2012 | 36.0 weeks |
| CCL09101E | 2 | 120 | 04 Aug 2010 | 27 Jun 2014 | 87.1 weeks [2] |
| YM387-II-02 | 1-2 | 61 | 21 Sep 2011 | 27 Jun 2014 | 54.6 weeks |
| GS-US-352-1672 | 2 | 41 | 24 Feb 2016 | 15 Aug 2017 | 23.4 weeks |
| GS-US-352-1154 | 2 | 74 | 30 Apr 2014 | 06 Dec 2018 | 72.7 weeks [3] |
| SRA-MMB-4365 (XAP) | 2 | 19 [4] | 03 May 2018 | Ongoing | 145.6 weeks (~2.8 years) |

Source: CSR CCL09101, CSR CCL09101E, CSR YM387-II-02, CSR GS-US-352-1672, CSR GS-US-352-1154, XAP Table 14.1.1, XAP Table 14.3.1.1, XAP Listing 16.2.1.1
[1] Subjects are not all unique.
[2] Since first dose of MMB in extension study CCL09101E.
[3] Median exposure was 72.7 weeks since first dose of MMB in GS-US-352-1154 and ~240 weeks (~4.6 years) since first dose of MMB.
[4] Subjects from phase 2 study GS-US-352-1154 only.
CSR, clinical study report; ID, identification; MMB, momelotinib.

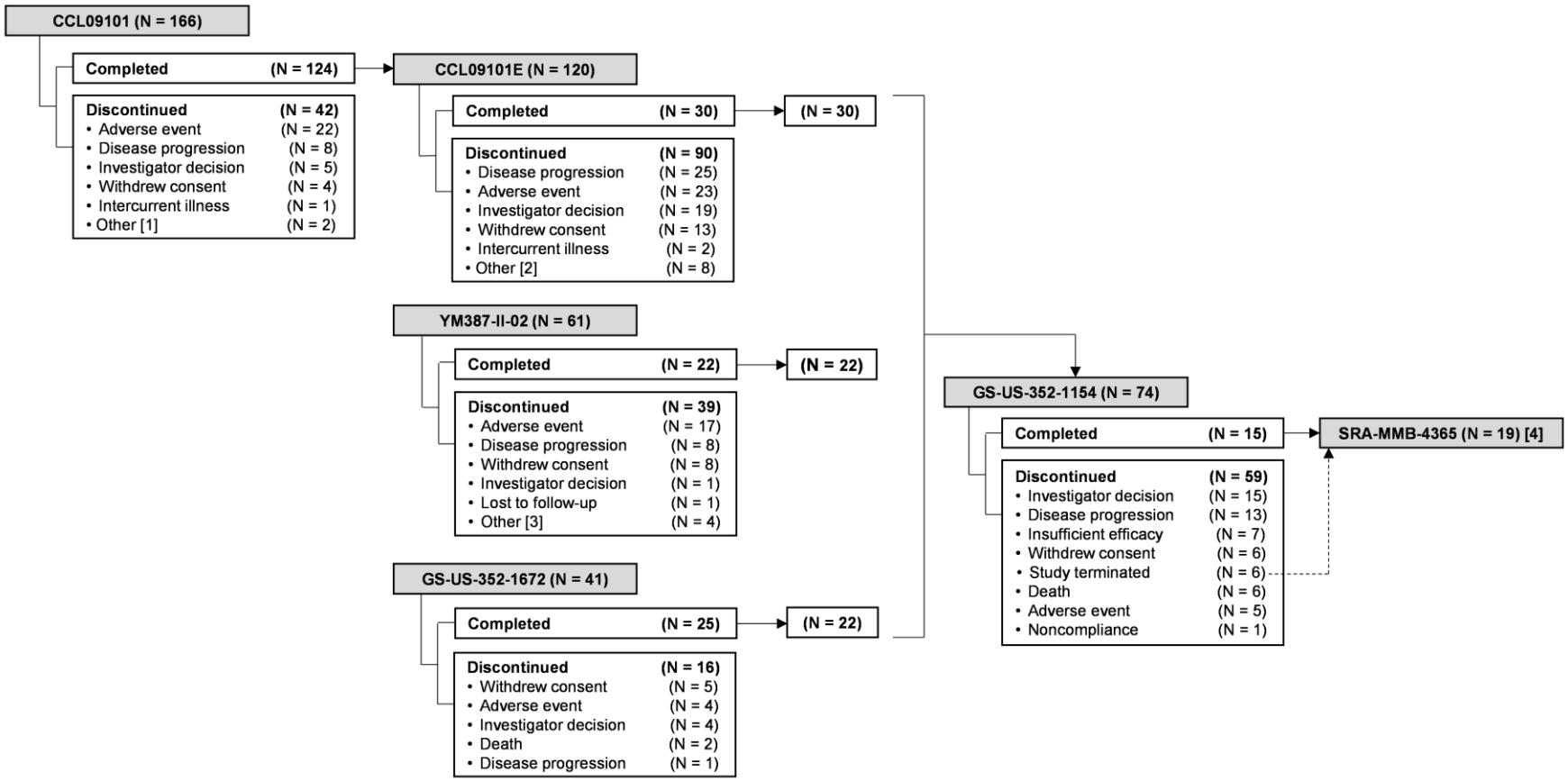



**図 2.7.4.2.2 被験者の内訳の概略図（第 I 相及び第 II 相試験）**

Source: Clinical study report CSR CCL09101, CSR CCL09101E, CSR YM387-II-02, CSR GS-US-352-1672, CSR GS-US-352-1154, XAP Table 14.1.1
Only study SRA-MMB-4365 (XAP) is ongoing.
[1] Both subjects to receive a bone marrow transplant.
[2] Reasons included lack of efficacy or decreased efficacy for 3 subjects, starting another clinical study for 2 subjects, receiving or wanting a bone marrow transplant for 2 subjects, and thrombocytosis and bleeding for 1 subject.
[3] Reasons included lack of efficacy or decreased efficacy for 3 subjects and receiving a bone marrow transplant for 1 subject.
[4] Includes 13 of 15 subjects who completed ≥ 48 months of treatment in GS-US-352-1154 and 6 subjects who transitioned before completing 48 months of treatment in GS-US-352-1154 due to study termination by the sponsor.

第 I 相及び第 II 相試験における特定の有害事象の安全性データの収集及び解析

安全性データは、同意説明文書への署名時又は投与 1 日目から早期中止又は治験終了まで収集した。安全性の追跡調査期間は、概ね治験薬の最終投与から 30 日後又は死亡のいずれか早い方までとした。また、早期中止時に未回復の有害事象は、有害事象が回復若しくは安定するまで又は最終投与から 30 日後のいずれか早い時点まで追跡した。

治験終了時の CRF には試験中止の主な理由となった可能性がある有害事象が記録され、有害事象の CRF には有害事象の処置の 1 つとしての試験中止が記録された。試験中止の主な理由となった有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現割合は、CRF の情報源が異なるため、試験内で一部一貫性がなかった。

モメロチニブの第 I 相及び第 II 相臨床開発プログラムでは、特定の潜在的な注目すべき有害事象（例：血小板減少症、感染症、末梢性ニューロパチー、初回投与に伴う有害事象）について、治験薬との因果関係、重症度、重篤度又は転帰の傾向から、これらの事象を管理するための観察の追加や推奨事項が必要であるかを検討した。これらの有害事象を各試験で要約する。

第 I 相及び第 II 相試験で使用されるモメロチニブの製剤組成及び推奨臨床用量の選択

CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験においてカプセル剤で選択された用量の安全性パラメータを表 2.7.4.2.46 に示す。

2.7.1.に要約したように、MF 患者を対象として初期に実施された第 I 相及び第 II 相用量漸増試験（CCL09101 試験、YM387-II-02 試験）及び第 II 相継続投与試験（CCL09101E 試験）ではモメロチニブのカプセル剤を使用し、その後の第 II 相試験では錠剤を使用した。

CCL09101 試験のデータ（2.7.4.2.1.10.1.1.に記載）から、300 mg カプセル剤 1 日 1 回投与のベネフィット・リスクは、他の 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与（YM387-II-02 試験で検討したカプセル剤 1 日 2 回投与を含む）と比較して、良好であることが確認された。CCL09101 試験での 300 mg 1 日 1 回投与の被験者では、YM387-II-02 試験での 1 日 2 回投与の被験者と比較して有害事象による減量及び治験を中止した被験者の割合は低く、比較的よく見られる有害事象の発現割合は血小板減少症を除いて概ね同程度であった（表 2.7.4.2.46）。これらの安全性の結果及び有効性データから、以降の試験での推奨用量 300 mg 1 日 1 回投与が支持された（2.7.2.4.で詳述）。2 試験の全体的な安全性プロファイルを以降の項に示す。

健康被験者を対象とした単回投与の相対バイオアベイラビリティ試験（CSR GS-US-352-0102）では、第 III 相試験で使用された 300 mg カプセル剤と 200 mg 錠剤の曝露量が同等であることが示された。

**表 2.7.4.2.46 用量漸増試験においてカプセル剤で選択された用量の安全性パラメータ（CCL09101 試験及び YM387-II-02 試験）**

| Safety Category | CCL09101 | | | YM387-II-02 |
|---|---|---|---|---|
| | 150 mg QD (N = 52) | 300 mg QD (N = 60) | 150 mg BID (N = 42) | 200 mg BID (N = 54) |
| Average daily dose (mg), median | 217.43 | 297.71 | 296.76 | 293.7 |
| Subjects with ≥ 1 dose decrease, n (%) | 14 (26.9%) | 30 (50.0%) | 16 (38.1%) | 41 (75.9%) [1] |
| Dose decrease due to adverse event | 12 (23.1%) | 24 (40.0%) | 12 (28.6%) | 26 (48.1%) |
| Subjects with ≥ 1 adverse event leading to study discontinuation | 5 (9.6%) | 8 (13.3%) | 7 (16.7%) | 17 (31.5%) |
| Selected common adverse events | | | | |
| Thrombocytopenia | 24 (46.2%) | 33 (55.0%) | 15 (35.7%) | 19 (35.2%) |
| Diarrhoea | 17 (32.7%) | 29 (48.3%) | 16 (38.1%) | 25 (46.3%) |
| Nausea | 15 (28.8%) | 19 (31.7%) | 11 (26.2%) | 18 (33.3%) |
| Dizziness | 20 (38.5%) | 25 (41.7%) | 10 (23.8%) | 19 (35.2%) |
| Neuropathy peripheral [2] | 14 (26.9%) | 20 (33.3%) | 17 (40.5%) | 9 (16.7%) |

Source: CSR CCL09101 Table 11-1, Table 11-4, Table 11-9; CSR YM387-II-02 Table 11-1, Table 11-3, Table 11-10, Listing 16.2.5.2
MedDRA Ver. 13.0, 17.0/ MedDRA J Ver. 13.0, 17.0
Other doses were studied.
[1] Number of subjects from Listing 16.2.5.2.
[2] Peripheral neuropathy and peripheral sensory neuropathy were reported collectively as the preferred term neuropathy peripheral in study CCL09101, but were reported as separate preferred terms in study YM387-II-02. Peripheral sensory neuropathy was reported in 17 subjects (31.5%) in study YM387-II-02.
BID, twice daily; CSR, clinical study report; QD, once daily.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Diarrhoea：下痢、Nausea：悪心、Dizziness：浮動性めまい、Neuropathy peripheral：末梢性ニューロパチー

### 2.7.4.2.1.10.1. 完了した試験

#### 2.7.4.2.1.10.1.1. 第 I/II 相安全性及び有効性試験：CCL09101 試験

試験概要

CCL09101 試験は、MF 患者を対象とした探索的、第 I/II 相、非無作為化、非盲検、単施設、用量漸増、多施設共同、用量確認試験であり、MTD 及びモメロチニブの 1 日の推奨投与レジメンを決定し、安全性及び有効性を予備的に評価した。被験者は、高リスク、中間-2 リスク又は中間-1 リスク（利用可能な治療法が無効、又は症候性脾腫／肝腫大に関連している）の PMF 又は Post ET/PV-MF を有する 18 歳以上の患者を対象とした。モメロチニブ（カプセル）は、用量漸増期で 100～400 mg 1 日 1 回又は 150 mg 1 日 2 回、用量確認期で MTD 以下の用量を用いた。CCL09101 試験で 28 日サイクルの投与を 9 サイクル以上完了した適格と判断された被験者は、継続試験である CCL09101E への参加を可能とした。

安全性結果の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.47 に示す。有害事象の集計には MedDRA バージョン 13.0 を用いた。

合計 166 例の被験者が登録され、モメロチニブ投与を受けた。このうち 124 例（74.7%）が試験を完了した。曝露期間の中央値は 36.0 週であった。最も多く認められた早期試験中止の理由は有害事象であった（22 例、13.3%）。年齢の中央値は 67.0 歳であり、過半数は男性（58.4%）で、大部分が白人（90.4%）であった。ベースラインで Eastern Cooperative

Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の被験者は 84.9%、輸血依存割合は 44.0%、MF に対する治療歴のない被験者は 59.0%であった。

**表 2.7.4.2.47 CCL09101 試験でモメロチニブを投与された被験者における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 166) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 166 (100%) |
| Related to MMB | 152 (91.6%) |
| Grade 3 or 4 | 105 (63.3%) |
| Related to MMB | 64 (38.6%) |
| Serious | 54 (32.5%) |
| Related to MMB | 14 (8.4%) |
| Leading to study discontinuation | 22 (13.3%) |
| Death due to adverse event [1] | 16 (9.6%) |

Source: CSR CCL09101
[1] None was considered related to MMB.
CSR, clinical study report; MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、血小板減少症（48.2%）、下痢（38.6%）、浮動性めまい（36.7%）、貧血（36.1%）、末梢性ニューロパチー（33.1%）、悪心（31.3%）、挫傷（28.9%）、呼吸困難（25.3%）及び高尿酸血症（22.3%）であった。発現割合が 20%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（45.2%）、末梢性ニューロパチー（27.1%）、浮動性めまい（23.5%）、下痢（22.3%）、悪心（20.5%）であった。血小板減少症（23.5%）は、発現割合が 5%以上であった唯一のグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象であった。用量漸増中、頭痛及びリパーゼ増加のグレード 3 の用量制限毒性（DLT）が 400 mg 1 日 1 回投与を受けた被験者で各 1 例に認められた。MTD は 300 mg（DLT が認められた 400 mg の 1 つ下の用量レベル）と判断された。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（7 例、4.2%）、血腫（4 例、2.4%）及び貧血（3 例、1.8%）であり、血腫 1 件は治験薬との関連ありと判断された。中止に至った有害事象として頭蓋内出血及び末梢性ニューロパチーが各 2 例に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた。試験期間中に 16 例（9.6%）が併発疾患又は疾患進行により死亡した。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常として、ヘモグロビン値の低下、血小板数の減少及び尿酸値の上昇が認められた。グレード 3 のヘモグロビン値低下が 34.9%、グレード 3 の血小板数減少が 19.3%、グレード 4 の血小板数減少が 7.2%及びグレード 4 の尿酸増加が 25.3%の被験者に認められた。

投与 1 日目のモメロチニブの初回投与後、被験者の 4.2%で血圧及び心拍数で臨床的に重要な一過性の変化が認められた。治験全体でバイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

試験期間中に妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの有害事象は 55 例（33.1%）で認められ、そのうち 45 例（27.1%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。すべての事象がグレード 1 又は 2 であり、非重篤であった。治験薬と関連がある中止に至った事象は 2 例に認められた。モメロチニブ投与中止後、被験者の約 27%で事象が回復した。

血小板減少症：血小板減少症の有害事象は 80 例（48.2%）で認められ、そのうち 75 例（45.2%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。多くの事象はグレード 3 又は 4 であり、約半数は試験期間中に回復した。2 件の事象は重篤であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。治験薬と関連がある中止に至った事象は 1 例に認められた。

初回投与に伴う有害事象：初回投与に伴う有害事象は、投与 1 日目のモメロチニブ投与後、90 例（54.2%）に認められた。事象の多くがグレード 1 であり、治験薬との関連ありと判断され、処置なしで回復した。浮動性めまいが 26 例（15.7%）に認められたほか、下痢（14 例、8.4%）、悪心（13 例、7.8%）、低血圧及び頭痛（各 12 例、7.2%）、潮紅（11 例、6.6%）、嘔吐（5 例、3.0%）、口内乾燥（3 例、1.8%）、腹部不快感及び腹痛（各 1 例、0.6%）が認められた。浮動性めまい及び低血圧の多くの事象は 24 時間以内に回復した。治験薬に関連すると考えられるその他の事象（例：悪心、頭痛、下痢）は、概ね 24 時間～1 ヵ月以内に回復し、これらの事象の約半数は 2 週間以内に回復した。

感染症：被験者の半数（83 例、50.0%）で 1 件以上の感染症が認められた。比較的よく見られる感染症（発現割合 5%以上）は、上気道感染（23 例、13.9%）、尿路感染（16 例、9.6%）、肺炎（14 例、8.4%）であった。上気道感染及び尿路感染の多くはグレード 1 又は 2 であり、9 例でグレード 3 の肺炎が 10 件認められた。上気道感染及び尿路感染の各 1 件は治験薬との関連ありと判断された。被験者 5 名が感染症により死亡した。いずれの感染症も治験薬と関連なしと判断された。

#### 2.7.4.2.1.10.1.2. 第 II 相長期継続安全性及び有効性試験：CCL09101E 試験

試験概要

CCL09101E 試験は、MF 患者を対象とした長期安全性及び有効性を評価する第 II 相、非盲検、多施設共同継続試験であった。先行試験の CCL09101 試験で 28 日サイクルの投与を 9 サイクル以上完了した被験者が本試験に適格と判断され、CCL09101E 試験への登録前 4 週間以内にモメロチニブの最終投与を完了している必要があった。モメロチニブ（カプセル）の用量は、先行試験で忍容性が示され臨床的ベネフィットが認められた 1 日用量（100～300 mg を 1 日 1 回又は 150 mg を 1 日 2 回）とした。治験依頼者による治験終了後、本治験を継続している被験者は非盲検長期継続投与試験である GS-US-352-1154 試験への参加を可能とした。

安全性結果の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.48 に示す。有害事象の集計には MedDRA バージョン 17.1 を用いた。

CCL09101 試験を完了した被験者 124 例のうち、120 例が CCL09101E 試験に登録され、モメロチニブ投与を受けた。このうち 30 例（25.0%）が試験を完了した。曝露期間の中央値は、本治験の初回投与から 87.1 週間であった。多く認められた早期中止の理由は、疾患進行（25 例、20.8%）及び有害事象（23 例、19.2%）であった。年齢の中央値は 66.0 歳であり、過半数は男性（62.5%）で、大部分が白人（91.7%）であった。ベースラインで ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の被験者は 90.0%、輸血依存割合は 38.3%、MF に対する治療歴がない被験者は 56.7%であった。

**表 2.7.4.2.48 CCL09101E 試験でモメロチニブを投与された被験者における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 120) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 120 (100%) |
| Related to MMB | 109 (90.8%) |
| Grade 3 or 4 | 82 (68.3%) |
| Related to MMB | 48 (40.0%) |
| Serious | 66 (55.0%) |
| Related to MMB | 9 (7.5%) |
| Leading to study discontinuation | 22 (18.3%) |
| Death due to adverse event [1] | 16 (13.3%) |

Source: CSR CCL09101E
Table includes adverse events reported in study CCL09101E.
[1] None was considered related to MMB.
CSR, clinical study report; MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、貧血（45.0%）、血小板減少症（44.2%）、末梢性ニューロパチー（35.8%）、呼吸困難（34.2%）、挫傷（32.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（28.3%）、下痢及び疲労（各 27.5%）、悪心（21.7%）並びに四肢痛（20.8%）であった。発現割合が 20%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（39.2%）、末梢性ニューロパチー（30.0%）、末梢性感覚ニューロパチー（25.0%）であった。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は、血小板減少症（26.7%）、貧血（6.7%）及び好中球減少症（5.0%）であった。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（8 例、6.7%）、疾患進行（6 例、5.0%）、急性骨髄性白血病、心房細動、扁平上皮癌及び硬膜下血腫（各 4 例、3.3%）並びに肺感染（3 例、2.5%）であり、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。9 例に 1 件以上の治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた（急性腎不全、虫垂炎、非定型マイコバクテリア感染、サイトカイン放出症候群、発熱性好中球減少症、感染、左室機能不全、末梢性ニューロパチー、発熱、RS ウイルス感染及び血小板減少症）。2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、血小板減少症（4 例、3.3%）、疾患進行、硬膜下血腫、末梢性ニューロパ

チー及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2 例、1.7%）であった。試験期間中に 16 例（13.3%）が併発疾患又は疾患進行により死亡した。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、先行試験及び継続試験合わせて累積で報告され、CCL09101E 試験のみの報告はなかった。両試験を合わせた 166 例で、グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値低下、血小板数減少及び尿酸値上昇が認められた。グレード 3 のヘモグロビン値低下が 46.4%、グレード 3 の血小板数減少が 24.1%、グレード 4 の血小板数減少が 13.3%、グレード 4 の尿酸値増加が 30.7%の被験者に認められた。

治験期間中、2 例（1.7%）で血圧及び心拍数に臨床的に重要な一過性の変化が認められ、サイクル 3 で高血圧及びサイクル 30 で心拍数上昇が各 1 名に認められた。治験全体でバイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

試験期間中に妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの有害事象（末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチーを含む）が 70 例（58.3%）で認められ、このうち 61 例（50.8%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。すべての事象はグレード 1 又は 2 であった。グレード 2 の 1 件は重篤であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、CRF に死亡の転帰が報告された。転帰は安全性データベースで死亡時に未回復と報告され、死因は肺炎であった。中止に至った事象は 4 例に認められた。

血小板減少症：血小板減少症の有害事象は、53 例（44.2%）で報告され、そのうち 47 例（39.2%）は治験薬と関連がある有害事象であった。多くの事象はグレード 3 又は 4 であった。1 件の事象は重篤であり、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。中止に至った事象は 4 例に認められ、そのうち 3 例は治験薬と関連があると判断された。

感染症：69 例（57.5%）で 1 件以上の感染症が認められた。多く認められた感染症（発現割合 5%以上）は、尿路感染（17 例、14.2%）、肺炎（14 例、11.7%）、上気道感染（10 例、8.3%）、副鼻腔炎（9 例、7.5%）、蜂巣炎（8 例、6.7%）及び帯状疱疹（6 例、5.0%）であった。尿路感染及び帯状疱疹の各 2 件、肺炎の 1 件は治験薬との関連ありと判断された。上気道感染、副鼻腔炎、帯状疱疹、尿路感染及び蜂窩織炎の多くの事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の肺炎が 9 例に認められた。肺炎が 8 例、尿路感染及び蜂巣炎が各 2 例に発現し、いずれも重篤であったが、治験薬との関連はなかった。1 例が治験薬と関連なしと判断された感染症（敗血症）により死亡した。

#### 2.7.4.2.1.10.1.3. 第 I/II 相安全性及び有効性試験：YM387-II-02 試験

試験概要

YM387-II-02 試験は、MF 患者を対象とした第 I/II 相、非無作為化、非盲検、多施設共同、用量漸増及び用量確認試験であった。被験者は、高リスク、中間-2 リスク又は中間-1 リスク（利用可能な治療法が無効、又は症候性脾腫／肝腫大に関連している）の PMF 又は

Post ET/PV-MF を有する 18 歳以上の患者を対象とした。モメロチニブ（カプセル）の用量は、用量漸増期で 200 mg 又は 250 mg 1 日 2 回、用量確認期で MTD 以下の用量とした。28 日サイクルの 6 サイクルの投与を完了した適格と判断された被験者は、維持期にモメロチニブ投与を継続可能とした。疾患進行、併発疾患、許容できない有害事象、被験者の試験中止又は治験責任医師の判断による中止が必要となるまで投与を継続可能とした。

安全性結果の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.49 に示す。有害事象の集計には MedDRA バージョン 17.0 を用いた。

計 61 例の被験者がモメロチニブ投与を受け、22 例（36.1%）が試験を完了した。曝露期間の中央値は 54.6 週間であった。多く認められた中止理由は有害事象であった（17 例、27.9%）。年齢の中央値は 71.0 歳であり、多くの被験者は男性（62.3%）及び白人（88.5%）であった。ベースラインで ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の被験者は 93.4%、輸血依存割合は 47.5%、MF に対する治療歴のある被験者は 26.2%であった。

**表 2.7.4.2.49 YM387-II-02 試験でモメロチニブを投与された被験者における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 61) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 61 (100%) |
| Related to MMB | 58 (95.1%) |
| Grade 3 or 4 | 44 (72.1%) |
| Related to MMB | 34 (55.7%) |
| Serious | 33 (54.1%) |
| Related to MMB | 14 (23.0%) |
| Leading to study discontinuation | 19 (31.1%) |
| Death due to adverse event [1] | 7 (11.5%) |

Source: CSR YM387-II-02
[1] None was considered related to MMB.
CSR, clinical study report; MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、下痢（45.9%）、血小板減少症（39.3%）、浮動性めまい（36.1%）、悪心（34.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（32.8%）、疲労（29.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加（各 27.9%）、頭痛及び嘔吐（各 26.2%）、腹痛及び低血圧（各 24.6%）、末梢性浮腫及び発熱（各 23.0%）並びに呼吸困難（21.3%）であった。発現割合が 20%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（39.3%）、下痢（31.1%）、浮動性めまい（29.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（27.9%）、悪心（26.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加（各 24.6%）並びに低血圧（23.0%）であった。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は、血小板減少症（29.5%）並びに貧血及びリパーゼ増加（各 8.2%）であった。

用量漸増期に DLT は報告されなかった。250 mg 1 日 2 回投与で、有害事象により投与が延期されたため、用量確認期の初回投与では 200 mg 1 日 2 回の用量を選択した。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（7 例、11.5%）、下痢、発熱及び血小板減少症（各 3 例、4.9%）であり、各 3 例に認められた肺炎及び血小板減少症、各 1 例に認められた下痢及び発熱は治験薬との関連ありと判断された。2 例以上に認められた中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー（3 例、4.9%）、血中クレアチニン増加、頭蓋内出血、活動状態低下及び肺炎（各 2 例、3.3%）であった。試験期間中に 7 例（11.5%）が死亡した。死因は、感染症及び血栓塞栓性事象等の MF 患者の主な死因と同様であった。

ベースライン後に被験者の 5%以上に報告されたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常として、グレード 3 はヘモグロビン値（被験者の 39.3%）、血小板数（23.0%）、リンパ球数（21.3%）、白血球数、好中球数、トリアシルグリセロールリパーゼ値（各 14.8%）及びアミラーゼ値（6.6%）並びにグレード 4 は血小板数（13.1%）が認められた。被験者の 5%以上に認められたグレード 3 以上の臨床検査関連の有害事象は、血小板減少症（29.5%）、貧血（11.5%）及びリパーゼ増加（8.2%）であった。

投与 1 日目のモメロチニブ投与後に認められた一過性の平均血圧の低下は、初回投与に伴う有害事象である低血圧及び浮動性めまいと一致するものであった。治験全体のバイタルサインの変化では、特定の傾向は見られなかった。

試験期間中、妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの有害事象は 27 例（44.3%）で認められ、そのうち 24 例（39.3%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。多くの事象はグレード 1 又は 2 であった。2 件の事象はグレード 3 であり、治験薬との関連ありと判断された。すべての事象が非重篤であった。治験薬と関連がある中止に至った事象は 4 例に認められた。

血小板減少症：血小板減少症の有害事象は 24 例（39.3%）で認められ、すべての事象が治験薬との関連ありと判断された。多くの事象はグレード 3 又は 4 であり、3 件は重篤であった。中止に至った事象は認められなかった。

初回投与に伴う有害事象：初回投与に伴う有害事象は、投与 1 日目のモメロチニブ投与後、34 例（55.7%）に認められた。2 例以上に認められた事象は、浮動性めまい及び低血圧（各 14 例、23.0%）、悪心（7 例、11.5%）、下痢及び頭痛（各 4 例、6.6%）、潮紅、感覚鈍麻、霧視（各 3 例、4.9%）、頻尿、そう痒症（各 2 例、3.3%）であった。ほとんどがグレード 1 の治験薬との関連ありと判断された事象であり、24 時間以内に処置なしで回復した。24 時間以内に回復しなかった事象のうち、多くの事象は治験薬と関連ありと判断され 1 ヵ月以内に回復した。その他の治験薬と関連がある有害事象として、44 日後及び 219 日後に回復した下痢 2 件、57 日後に回復した頻尿 1 件、並びに試験中止時に継続していた下痢及び悪心各 1 件が認められた。

感染症：36 例（59.0%）で 1 件以上の感染症が認められた。多く認められた感染症（発現割合 5%以上）は、肺炎（12 例、19.7%）、副鼻腔炎（7 例、11.5%）、尿路感染（6 例、9.8%）、上気道感染（5 例、8.2%）であった。治験薬と関連がある有害事象として肺炎が 4 例及び上気道感染が 1 例に認められた。上気道感染及び副鼻腔炎はすべてグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象として肺炎が 6 例及び尿路感染が 3 例に認められた。重篤な有害事象として肺炎が 7 例（11.5%）、尿路感染が 2 例（3.3%）及び上気道感染が 1 例（1.6%）に認められた。1 例が治験薬と関連なしと判断された感染症（肺炎）により死亡した。

#### 2.7.4.2.1.10.1.4. 第 II 相有効性試験：GS-US-352-1672 試験

試験概要

GS-US-352-1672 試験は、第 II 相、非無作為化、非盲検、多施設共同、トランスレーショナルバイオロジー試験であり、MF を有する輸血依存の被験者を対象に輸血非依存割合を検討し、鉄代謝及び炎症に関連する疾患特異的バイオマーカーを評価した。被験者は、ベースラインで高リスク若しくは中間-2 リスク、又は症候性脾腫／肝腫大を伴う中間-1 リスクであり、PMF 又は Post ET/PV-MF を有する 18 歳以上の輸血依存患者を対象とした。モメロチニブの開始用量は 200 mg 錠 1 日 1 回投与とした。GS-US-352-1672 試験で 24 週間の投与期を完了した適格と判断された被験者は、GS-US-352-1154 試験への参加を可能とした。

安全性結果の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.50 に示す。有害事象の集計には MedDRA バージョン 20.0 を用いた。

合計 41 例の被験者がモメロチニブ投与を受け、25 例（61.0%）が試験を完了した。曝露期間の中央値は 23.4 週間であった。多く認められた中止理由は被験者の意思であった（5 例、12.2%）。年齢の中央値は 69 歳であり、多くの被験者は男性（63.4%）及び白人（87.8%）であった。輸血依存の選択基準に合致せずに登録された 1 例を除き、すべての被験者がベースラインで輸血依存であった。被験者の 80.5%が MF の治療歴を有していなかった。

**表 2.7.4.2.50 GS-US-352-1672 試験でモメロチニブを投与された被験者における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 41) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 39 (95.1%) |
| Related to MMB | 22 (53.7%) |
| Grade 3 or 4 | 20 (48.8%) |
| Related to MMB | 9 (22.0%) |
| Serious | 14 (34.1%) |
| Related to MMB | 2 (4.9%) |
| Leading to study drug modification | 10 (24.4%) |
| Leading to study discontinuation | 1 (2.4%) |
| Leading to study drug discontinuation | 6 (14.6%) |
| Death due to adverse event [1] | 2 (4.9%) |

Source: CSR GS-US-352-1672
[1] Neither death was considered related to MMB. Another subject died due to progressive disease that was not reported as an adverse event leading to death.
CSR, clinical study report; MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、咳嗽（29.3%）、下痢（24.4%）、悪心（22.0%）であった。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は、好中球減少症（9.8%）及び血小板減少症（7.3%）であった。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び貧血（各 3 例、7.3%）であり、いずれも治験薬との関連ありとは判断されなかった。1 例が試験を早期に中止し、6 例（14.6%）が有害事象によりモメロチニブ投与を中止した。3 例（7.3%）が試験期間中に死亡し、死因はそれぞれ疾患進行、急性骨髄性白血病（治験薬と関連なし）、不明（治験薬と関連なし）であった。

ベースライン後に 5%以上の被験者で認められたグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、グレード 3 のヘモグロビン値低下（32.5%）、好中球分葉核減少（15.0%）、好中球数及び血小板数減少（各 12.5%）、リンパ球数減少（7.5%）、白血球数減少（5.0%）及びクレアチニンクリアランス減少（8.8%）並びにグレード 4 のヘモグロビン値低下（10.0%）及び好中球分葉核減少（7.5%）であった。

バイタルサインのベースラインからの変化では一貫した傾向は認められなかった。

試験期間中に妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの有害事象は、5 例（12.2%）で認められ、そのうち 3 例（7.3%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。すべての事象がグレード 1 の非重篤であり、半数（6 件中 3 件）は試験期間中に回復した。中止に至った事象は認められなかった。

血小板減少症：血小板減少症の有害事象は、7 例（17.1%）で認められ、そのうち 4 例（9.8%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。グレード 3 の治験薬と関連がある有害

事象は 3 例で認められた。いずれの事象も非重篤であった。中止に至った事象は認められなかった。

初回投与に伴う有害事象：初回投与に伴う有害事象は 3 例（7.3%）で認められた。浮動性めまい及び低血圧が各 2 例（4.9%）に認められた。すべての事象がグレード 1 の非重篤な事象で、治験薬との関連ありと判断され、発現日（Day 1）に処置なしで回復した。

感染症：14 例（34.1%）で 1 件以上の感染症が認められた。多く認められた感染症（発現割合 5%以上）は、尿路感染（6 例、14.6%）及び肺感染（3 例、7.3%）であった。多くの尿路感染及び肺感染はグレード 1 又は 2 であったが、肺感染の 1 件はグレード 3 であった。治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。グレード 2 の 1 件及びグレード 3 の 1 件を含む 2 件の肺感染が重篤であった。

#### 2.7.4.2.1.10.1.5. 第 II 相長期安全性及び有効性継続試験：GS-US-352-1154 試験

試験概要

GS-US-352-1154 試験は、第 II 相、非盲検、多施設共同継続試験であり、モメロチニブに忍容性があり、先行試験で安定以上の改善が認められた MF 患者を対象に、長期安全性及び有効性を評価した。先行の CCL09101/CCL09101E 試験（コホート 1）、YM387-II-02 試験（コホート 2）及び GS-US-352-1672 試験（コホート 4）における PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者の安全性データを次に示す。なお、GS-US-354-0101 試験（コホート 3）の PV 又は ET を有する被験者の安全性データは要約されていない。本コホートは、先行試験で PV 又は ET を対象としたモメロチニブの有効性が限定的であったため早期に中止された。モメロチニブの用量は、100 mg、150 mg 又は 200 mg 錠の 1 日 1 回投与とした。治験依頼者による治験終了後、治験継続中の被験者は、モメロチニブへの継続アクセスのために XAP 試験への参加を可能とした。

安全性結果の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.51 に示す。有害事象の集計には MedDRA バージョン 21.0 を用いた。

GS-US-352-1154 試験には PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者計 74 例が登録され、CCL09101E 試験の 30 例及び YM387-II-02 試験及び GS-US-352-1672 試験の各 22 例がモメロチニブ投与を受けた。曝露期間の中央値は、本試験の初回投与から 72.7 週間であった。15 例（20.3%）が 48 ヵ月以降に投与を完了した。多く認められた治験薬の中止の理由は、治験責任医師の判断（15 例、20.3%）及び疾患進行（13 例、17.6%）であった。年齢の中央値は 66.5 歳、約半数は男性（51.4%）であり、大部分は白人（86.5%）であった。ベースラインで ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 の被験者は 70.3%（残りの被験者はデータ欠測）、輸血依存割合は 48.6%、MF に対する治療歴のない被験者は 66.2%であった。

**表 2.7.4.2.51 GS-US-352-1154 試験でモメロチニブを投与された被験者における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 74) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 72 (97.3%) |
| Related to MMB | 40 (54.1%) |
| Grade 3 or 4 | 43 (58.1%) |
| Related to MMB | 17 (23.0%) |
| Serious | 37 (50.0%) |
| Related to MMB | 6 (8.1%) |
| Leading to study drug modification | 20 (27.0%) |
| Leading to study discontinuation | 8 (10.8%) |
| Death due to adverse event [1] | 8 (10.8%) |

Source: CSR GS-US-352-1154
Table includes adverse events reported in study GS-US-352-1154.
[1] None was considered related to MMB.
CSR, clinical study report; MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、疲労（29.7%）、貧血（24.3%）、呼吸困難（23.0%）、下痢（21.6%）及び悪心（20.3%）であった。発現割合が5%以上の治験薬と関連がある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（12.2%）、貧血及び血小板数減少（各 9.5%）、白血球数減少及び疲労（各 6.8%）並びに好中球数減少（5.4%）であった。3 例以上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は、貧血、血小板減少症、白血球数減少（各 3 例、4.1%）であった。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、うっ血性心不全及び肺炎（各 4 例、5.4%）、急性腎障害、呼吸困難、肺感染及び敗血症（各 3 例、4.1%）であった。うっ血性心不全及び肺炎の各 1 件は治験薬との関連ありと判断された。2 例以上に認められた中止に至った有害事象はなかった。試験期間中に 8 例（10.8%）が死亡した。死因は MF 患者の主な死因と同様であった。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常として、グレード 3 の血小板数減少（4 例、5.4%）、白血球数減少及び国際標準比増加（各 3 例、4.1%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加（各 2 例、2.7%）、血中クレアチニン増加、好中球数減少及び好中球数増加（各 1 例、1.4%）並びにグレード 4 の好中球数減少及びリンパ球数減少（各 1 例、1.4%）が認められた。

治験全体でバイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

試験期間中、妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの有害事象は、11 例（14.9%）で認められ、そのうち 10 例（13.5%）の事象は治験薬との関連ありと判断された。すべての事象がグレード 1 又は 2 の非重篤な事象であった。14 件中 4 件は試験期間中に回復した。中止に至った事象は認められなかった。

血小板減少症：血小板減少症の有害事象は 7 例（9.5%）で認められ、そのうち 3 例（4.1%）はグレード 3 以上の治験薬と関連がある事象であった。重篤な有害事象はグレード 2 のみであり、治験薬との関連はなかった。中止に至った事象は認められなかった。

感染症：46 例（62.2%）で 1 件以上の感染症が認められた。多く認められた感染症（発現割合 5%以上）は、尿路感染（13 例、17.6%）、上気道感染（9 例、12.2%）、肺感染（7 例、9.5%）、インフルエンザ（6 例、8.1%）、肺炎（5 例、6.8%）、気管支炎及び副鼻腔炎（各 4 例、5.4%）であった。多くの事象はグレード 1 又は 2 であった。重篤な有害事象としてグレード 3 の肺炎が 4 例（5.4%）、グレード 3 の肺感染が 2 例（2.7%）、グレード 3 の尿路感染が 1 例（1.4%）及びグレード 5 の肺感染が 1 例（1.4%）で認められた。治験薬と関連がある尿路感染（1 件は重篤）が 2 例、気管支炎が 1 例及び肺炎（重篤）が 1 例に認められた。

ウェルニッケ脳症：被験者 [redacted] で、モメロチニブ投与開始から約 27 ヵ月後に歩行障害及び転倒が認められた。被験者は反射が遅く、チアミン濃度が 56 nmol/L（基準範囲 70～180 nmol/L）と低かった。モメロチニブ投与は中止され、治験責任医師は、中脳の水道周囲領域の磁気共鳴画像法（MRI）高信号域の観察結果に基づき、ウェルニッケ脳症と診断した。しかし、神経内科医による検査と MRI のレビューの結果、末梢性感覚ニューロパチーの診断が優先された。神経内科医は、症状は放射線学的徴候と相関しないと判断した。ニューロパチーの症状は、約 6 週間後に回復した。本症例の詳細な説明は、CSR GS-US-352-1154, Section 14.3.3.に示す。

#### 2.7.4.2.1.10.1.6. 完了した第 I 相及び第 II 相試験の全体的な安全性の概要及び結論

- PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者を対象とした、完了した第 I 相及び第 II 相試験において、モメロチニブカプセル 300 mg 1 日 1 回までの用量及び、推奨用量であるモメロチニブ 200 mg 錠 1 日 1 回の投与時の忍容性は良好であった。
- 全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、血液学的障害（例：貧血、血小板減少症）及び一般障害（例：疲労）であり、MF の疾患状態を反映していた。その他の多く認められた有害事象は、胃腸障害（例：下痢、悪心）、呼吸器障害（例：呼吸困難）及び神経系障害［例：末梢性（感覚）ニューロパチー、浮動性めまい］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は、血小板減少症、末梢性（感覚）ニューロパチー、下痢、悪心であり、一般的に管理可能であった。
- 特定の有害事象である末梢性ニューロパチー、血小板減少症、感染症及び初回投与に伴う有害事象は管理可能であった。
    - 末梢性ニューロパチーの有害事象の多くは、モメロチニブと関連がある、グレード 1 又は 2 で非重篤の事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。
    - 血小板減少症の有害事象の多くは、モメロチニブと関連がある、グレード 3 又は 4 の事象であり、出血と関連なしと判断された。なお、臨床的に重要な新規又は悪化

した血小板減少症（臨床検査値異常としての報告が多い）は、治験実施計画書で規定した減量により管理された。

- 比較的よく見られる感染症は、上気道感染、尿路感染、肺炎及び肺感染であった。多くの感染症は、肺炎の多くがグレード 3 であったことを除いてグレード 1 又は 2 であり、モメロチニブと関連なしと判断された。
- モメロチニブ投与初日に認められた初回投与に伴う有害事象として、治験薬と関連がある浮動性めまい、低血圧及び悪心が認められ、その多くはグレード 1 で一過性であった。なお、試験実施中、モメロチニブの初回投与日（切り替え後の投与を含む）は、低血圧を軽減する目的で投与 4 時間後の観察期間が終了するまで降圧剤を休薬した。

- モメロチニブ投与中に認められた重篤な有害事象の多くは、治験薬と関連なしと判断された。
- 有害事象による死亡は被験者の約 10%で報告された。治験責任医師によりモメロチニブとの関連ありと判断された死亡はなかった。これらの被験者の死因は MF の進行、又は感染症及び血栓塞栓性事象を含む MF 患者の主な死因と同様であった。
- 比較的よく見られるグレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、ヘモグロビン値及び血小板数の減少並びに尿酸及びリパーゼの増加であった。
- バイタルサインに臨床的に重要な傾向は認められなかった。投与 1 日目のモメロチニブ投与後に認められた血圧及び心拍数の平均値の一過性の低下は、初回投与に伴う有害事象である低血圧及び浮動性めまいと一致するものであった。
- 妊娠は報告されなかった。

以上より、第 I 相及び第 II 相試験の結果、モメロチニブ 200 mg 錠の 1 日 1 回投与は許容可能な忍容性及び安全性のプロファイルを示し、重大な安全性の懸念はなかった。なお、実施中の継続投与試験である XAP 試験では、長期安全性のモニタリングを継続中である。

#### 2.7.4.2.1.10.2. 実施中の第 II 相長期継続投与安全性試験：SRA-MMB-4365（XAP）試験

XAP 試験の概要を 2.7.4.1.1.2.2.に示す。

本項では、第 II 相 GS-US-352-1154 試験（図 2.7.4.2.2 に示し、2.7.4.2.1.10.1.5.で考察）から移行した ISS に統合されていない被験者 19 例の安全性データを示す。これら 19 例の被験者は、GS-US-352-1154 試験で 48 ヵ月間以上の投与を完了した、又は 48 ヵ月間の投与を完了する前に治験依頼者による試験中止のために XAP 試験に移行した。先行試験での初回投与以降の曝露期間の中央値は 9.0 年（範囲：1.7～11.5 年）であり、6 例で曝露期間が 10 年を超えていた。

なお、第 III 相試験の被験者は本項に含めず、第 III 相試験に登録された被験者（MOMENTUM 試験 33 例、SIMPLIFY-1 試験 96 例、SIMPLIFY-22 試験 22 例）の安全性データは ISS に含め、本モジュールの他の項に示す。

#### 2.7.4.2.1.10.2.1. 第 II 相 SRA-MMB-4365（XAP）試験の被験者 19 例の安全性の概要

有害事象の概略を表 2.7.4.2.52 に示す。

第 II 相 GS-US-352-1154 試験において疾患が進行せずモメロチニブ投与に忍容性を示した、PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者計 19 例を XAP 試験に登録し、モメロチニブを投与した。XAP 試験の初回投与からの曝露期間の中央値は 33.51 ヵ月（約 2.8 年）であった。先行試験及び最初の継続投与試験である GS-US-352-1154 試験の両方を含めた曝露期間の中央値は、6.9 年（範囲：1.4～8.2 年）であり、XAP 試験を含めた場合は 9.0 年（範囲：1.7～11.5 年）であった。2010 年から CCL09101 試験でモメロチニブ投与を開始した 6 例は、XAP 試験で投与を 10 年以上継続していた（データカットオフ：2021 年 12 月）。

XAP 試験でのモメロチニブの 1 日の開始用量は、13 例（68.4%）で 200 mg 及び 6 例（31.6%）で 100 mg であった。100 mg を投与した 3 例及び 200 mg を投与した 8 例が試験を中止した。曝露期間の中央値はそれぞれ 1.8 年及び 1.4 年であった。

データカットオフ日時点で、8 例（42.1%）が試験を継続しており、11 例（57.9%）が試験を中止した。中止理由は、疾患進行（4 例、21.1%）、治験責任医師の判断及び被験者の意思（各 3 例、15.8%）並びに有害事象（うっ血性心不全）（1 例、5.3%）であった。年齢の中央値は 69.0 歳、男性は 10 例（52.6%）であった。白人は 11 例（57.9%）であり、人種は 6 例（31.6%）で報告されなかった。

**表 2.7.4.2.52 第 II 相試験から SRA-MMB-4365（XAP）試験へ移行したモメロチニブを投与された被験者 19 例における有害事象の概略**

| Event | Total (N = 19) |
|---|---|
| Any adverse event, n (%) | 19 (100%) |
| Related to MMB | 11 (57.9%) |
| Grade 3 or 4 | 10 (52.6%) |
| Related to MMB | 3 (15.8%) |
| Serious | 8 (42.1%) |
| Related to MMB | 1 (5.3%) |
| Leading to study drug modification | 3 (15.8%) |
| Leading to study discontinuation | 2 (10.5%) |
| Death due to adverse event | 1 (5.3%) |

Source: XAP Table 14.3.2.1
Data cutoff date: 03 Dec 2021
Table includes adverse events reported in study XAP only.
MMB, momelotinib.

全体で比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、尿路感染及び下痢（各 26.3%）並びに貧血及び血小板数減少（各 21.1%）であった。2 例以上で認められた治験薬と関連がある有害事象は、血小板数減少及び白内障（各 3 例、15.8%）、皮膚有棘細胞癌、末梢性感覚ニューロパチー並びにリパーゼ増加（各 2 例、10.5%）であった。グレード 3 の治験薬と関連がある有害事象は、血小板数減少及びリパーゼ増加が各 1 例に認められた。グレード 4 の治験薬と関連がある有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少が各 1 例に認め

られた。グレード 3 及び 4 の治験薬と関連がある有害事象はすべて非重篤であった。血小板数減少又は好中球数減少によるモメロチニブの減量はなかったが、リパーゼ増加により投与が中断された。グレード 3 の治験薬と関連があるリパーゼ増加が認められた被験者では、グレード 1 及び 2 の治験薬と関連があるアミラーゼ増加も認められた。この被験者では、リパーゼ及びアミラーゼの異常値が回復前の約 6 ヵ月間に報告されたが、膵炎及び腹痛の有害事象とは関連していなかった。

肺炎及び尿路感染の重篤な有害事象がそれぞれ 2 例（10.5%）に認められた。その他の重篤な有害事象はすべて 1 例に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、6[redacted]歳の[redacted]被験者で Day 197 に認められたグレード 2 の皮膚有棘細胞癌のみであった。本事象は Day 248 に回復し、被験者は治験を継続した。2 例（10.5%）に試験中止に至った有害事象が認められ、その内訳はグレード 5 のうっ血性心不全（死亡）及びグレード 3 の急性骨髄性白血病であった。1 例（5.3%）が、試験期間中に治験薬と関連なしと判断されたうっ血性心不全により死亡した。重篤な有害事象が認められた被験者、試験期間中の死亡及び非重篤な有害事象により試験を中止した被験者の叙述を 5.3.5.3.に示す。

データカットオフ時点で、本治験では妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象

XAP 試験の被験者 19 例について、モメロチニブの早期の臨床開発プログラムで認められた注目すべき有害事象（末梢性ニューロパチー、血小板減少症、感染症）、並びにモメロチニブの長期投与中に認められた潜在的な臨床的に注目すべき有害事象（急性骨髄性白血病、二次性悪性腫瘍）を次に記載する。

末梢性ニューロパチー：末梢性感覚ニューロパチーの有害事象は 3 例（15.8%）に認められた。2 例（10.5%）に治験薬との関連ありと判断された事象が認められ、このうち 1 例では 2 件の事象が認められた。すべての事象がグレード 1 又は 2 であり、重篤な事象又は治験薬の投与変更若しくは試験中止に至った事象はなかった。

血小板減少症：データカットオフ時点で血小板減少症の有害事象が認められた被験者はいなかったが、4 例（21.1%）に血小板数減少が認められた。1 例では治験薬と関連がある 2 件の事象（グレード 2 及びグレード 3）が認められ、他の 3 例ではそれぞれ 1 件の事象［グレード 1（治験薬と関連なし）、グレード 2（治験薬との関連あり）、グレード 4（治験薬との関連あり）］が認められた。重篤な事象又は用量変更若しくは試験中止に至った事象はなかった。

感染症：治験薬と関連がある感染症が認められた被験者はいなかった。10 例（52.6%）で 1 件以上の感染症が認められた。2 例以上で認められた感染症は、尿路感染（5 例、26.3%）、上気道感染及び副鼻腔炎（各 3 例、15.8%）並びに肺炎（2 例、10.5%）であった。グレード 3 の感染症は 5 例（26.3%）で認められ、その内訳は尿路感染及び肺炎（各 2 例、10.5%）並びに上気道感染（1 例、5.3%）であった。グレード 3 の感染症はすべて重篤

と判断され、その他に重篤な感染症はなかった。日和見感染、感染症による試験中止及び感染による死亡はいずれもなかった。

リパーゼ増加及びアミラーゼ増加が認められた被験者（上述）には、モメロチニブの最終投与から 30 日より後（約 4 ヵ月後）に非重篤なグレード 1 の COVID-19 感染が認められた。

急性骨髄性白血病及び二次性悪性腫瘍：SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる有害事象が認められた被験者は 7 例（36.8%）であった。3 例（15.8%）に皮膚有棘細胞癌（グレード 2 が 2 件、グレード 1 が 1 件）が認められた。グレード 2 の事象はいずれも治験薬との関連ありと判断され、1 件は重篤と判断された。1 例（5.3%）にグレード 3 の急性骨髄性白血病の有害事象が認められ、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至った。その他の新生物は、グレード 1 の肝の良性新生物、グレード 3 のパラプロテイン血症（重篤）、グレード 3 の前立腺癌（重篤）が各 1 例（5.3%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。用量変更に至った事象はなく、二次性悪性腫瘍で死亡した被験者はいなかった。

#### 2.7.4.2.1.10.2.2. 実施中の第 II 相継続投与試験：SRA-MMB-4365（XAP）試験の被験者の全体的な安全性の概要及び結論

- PMF 又は Post ET/PV-MF を有し、先行試験でモメロチニブに忍容性を示した被験者を対象とした実施中の継続安全性試験の被験者 19 例（200 mg が 13 例、100 mg が 6 例）において、モメロチニブ錠を最大 200 mg 1 日 1 回投与した時の忍容性は概ね良好であった。
- モメロチニブ曝露期間の中央値は、本試験の初回投与以降で約 2.8 年（範囲：0.25～3.6 年）であった。先行試験での初回投与からの曝露期間の中央値は 9.0 年（範囲：1.7～11.5 年）であり、6 例が 10 年以上投与を受けていることから、モメロチニブ投与により進行性疾患である MF の長期的管理が可能であることが示された。
- 比較的よく見られる有害事象（発現割合 20%以上）は、感染症（例：尿路感染）、胃腸障害（例：下痢）、血液及びリンパ系障害（例：貧血）並びに臨床検査関連（例：血小板数減少）であった。
- 最も多く認められた治験薬と関連がある有害事象は、血小板数減少及び白内障（各 3 例）であった。治験薬と関連がある血小板数減少は、グレード 2 の事象が 1 例、グレード 4 の事象が 1 例並びにグレード 2 及びグレード 3 の事象 2 件が 1 例に認められた。治験薬と関連がある白内障は、すべてグレード 1 及び 2 であった。
- 末梢性ニューロパチー及び感染症を含む特定の有害事象は管理可能であった。
    - 末梢性ニューロパチーの有害事象の多くは治験薬と関連があり、いずれもグレード 1 又は 2 で、非重篤であった。
    - 血小板減少症の有害事象はグレード 1～4 の範囲であり、多くは治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与変更又は試験中止に至った事象はなく、重篤な事象もなかった。

  - 比較的よく見られる感染症は、尿路感染、上気道感染、副鼻腔炎及び肺炎であり、過去の試験で報告された感染症の種類と一致していた。感染症が認められた被験者の半数にグレード 3 の有害事象が認められたが、治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。日和見感染はなく、感染症による死亡もなかった。モメロチニブの最終投与から 30 日より後に、COVID-19 感染（非重篤、グレード 1）が 1 例で認められた。
- 本試験では、すべての被験者が先行試験でモメロチニブ投与を継続していたため、初回投与に伴う有害事象は評価されなかったが、下痢、浮動性めまい、低血圧、頭痛及び悪心の有害事象は治験薬と関連なしと判断された。
- モメロチニブの長期投与中に、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される有害事象が 7 例（36.8%）で認められた。その多くは非重篤で、治験薬との関連はなかった。皮膚有棘細胞癌は 2 例で治験薬との関連ありと判断され、1 例で重篤と判断された。1 件の急性骨髄性白血病は治験薬と関連はなく、試験中止に至った。
- 性別、年齢及び人種のサブグループ別の有害事象プロファイルでは、各カテゴリの被験者数は少なかったものの、これらに予測できない傾向は認められなかった。
- 重篤な有害事象 8 件のうち 1 件（皮膚有棘細胞癌）は、治験薬との関連ありと判断された。
- モメロチニブと関連なしと判断されたうっ血性心不全により 1 例が死亡した。
- 妊娠は報告されなかった。

以上より、XAP 試験の全体的な安全性プロファイルは、先行の GS-US-352-1154 試験と類似しており、新たな安全性の懸念はなかった。実施中の本試験では、長期安全性のモニタリングを継続中である。

#### 2.7.4.2.1.11. 更新された安全性結果

本項では、MOMENTUM 試験（試験終了時、データカットオフ日：2022 年 12 月 29 日）及び XAP 試験（データカットオフ：2023 年 7 月 31 日）で、更新された安全性結果を示す。MOMENTUM 試験は 5.3.5.1-4 CSR SRA-MMB-301-Final、XAP 試験は 5.3.5.3-2 ISS Updated にそれぞれ詳細を示す。

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

治験薬投与期間：

- 拡大治療期のモメロチニブの平均曝露期間（SD）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 93 例（MMB to MMB 集団）で 26.35（10.86）週、無作為化期にダナゾール投与を受け拡大治療期にモメロチニブに切り替えた 41 例（DAN to MMB 集団）で 25.20（10.57）週であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.0.2）。ダナゾール群の 4 例は、脾腫進行により早期に非盲検の拡大治療

期のモメロチニブ投与に移行した（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.1.1.2）。ダナゾール群では、拡大治療期にダナゾールによる治療を継続した被験者はいなかった。

- 全モメロチニブ投与（171 例）で、モメロチニブの平均曝露期間（SD）は 36.04（19.01）週であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.0.3）。試験終了時点で、モメロチニブ投与の最長曝露期間は 77.6 週間であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.0.3）。

有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、有害事象の発現割合は 88.1%であった。主な事象（10%以上に発現）は、下痢（15.7%）、血小板減少症（14.9%）、発熱（12.7%）、体重減少（11.9%）及び貧血（10.4%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.2b）。
- 全モメロチニブ投与で、有害事象の発現割合は 98.2%であった。主な事象（15%以上に発現）は、下痢（27.5%）、血小板減少症（25.1%）、無力症（17.0%）、体重減少（16.4%）及び発熱（15.8%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.2c）。

グレード 3 以上の有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 50.7%であった。主な事象（5%以上に発現）は、血小板減少症（10.4%）及び貧血（6.7%）であった。MMB to MMB 集団で 5%以上に発現した有害事象は血小板減少症、貧血（各 8.6%）、好中球減少症（5.4%）、DAN to MMB 集団で 5%以上に発現した有害事象は血小板減少症（14.6%）、急性腎障害（7.3%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.3b）。
- 全モメロチニブ投与で、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 67.3%であった。主な事象（10%以上に発現）は、血小板減少症（19.3%）及び貧血（11.1%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.27）。

治験薬と関連がある有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 38.8%であった。主な事象（5%以上に発現）は、血小板減少症（MMB to MMB 集団で 10.8%、DAN to MMB 集団で 12.2%）及び下痢（それぞれ 6.5%、7.3%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.8a）。
- 全モメロチニブ投与で、治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 63.2%であった。主な事象（5%以上に発現）は、血小板減少症（19.3%）、下痢（13.5%）、悪心（8.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.3%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.9）。

死亡に至った有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、死亡に至った有害事象は 15 例（11.2%）［MMB to MMB 集団 93 例中 10 例（10.8%）、DAN to MMB 集団 41 例中 5 例（12.2%）］に認められた（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.34a）。死亡に至った有害事象は、感染症および寄生虫症（SOC）が 6 例（4.5%）で最も多く、そのうち 2 例（1.5%、ロタウイルス胃腸炎 1 例及びブドウ球菌性肺炎 1 例）はモメロチニブ投与と関連ありと判断された（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.37a）
- 全モメロチニブ投与で、死亡に至った有害事象は 31 例（18.1%）に認められた。2 例以上に発現した事象は、COVID-19、COVID-19 肺炎及び急性骨髄性白血病への転化が各 3 例（1.8%）、突然死及び全身健康状態悪化が各 2 例（1.2%）であった。その他の死亡に至った有害事象は各 1 例（0.6%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.35）。

重篤な有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、重篤な有害事象の発現割合は 31.3%であった。多くはグレード 3 以上（27.6%）で、治験薬と関連のある事象は 3.0%であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.17a、Table 14.3.1.20a、Table 14.3.1.23a）。
- SOC 別の主な事象（5%以上に発現）は、感染症および寄生虫症（13.4%）、心臓障害（7.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（5.2%）であった。
- PT 別の主なグレード 3 以上の事象（2%以上に発現）は、COVID-19 肺炎及び急性腎障害（各 3.0%）、尿路感染（2.2%）であった。
- 治験薬と関連のある事象（PT）は、貧血、末梢性浮腫、ロタウイルス胃腸炎及びブドウ球菌性肺炎（各 1 例、0.7%）であった。ロタウイルス胃腸炎及びブドウ球菌性肺炎を発現した被験者（各 1 例）は死亡に至った。

- 全モメロチニブ投与で、重篤な有害事象の発現割合は 46.8%に認められた。多くはグレード 3 以上（43.3%）で、治験薬と関連のある事象は 9.4%であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.18、Table 14.3.1.21、Table 14.3.1.24）。
- SOC 別の主な事象（5%以上に発現）は、感染症および寄生虫症（22.8%）、血液およびリンパ系障害（8.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（8.2%）であった。
- PT 別の主な事象（2%以上に発現）は、急性腎障害及び肺炎（各 4.7%）、貧血及び COVID-19 肺炎（各 4.1%）、発熱及び尿路感染（各 2.9%）、全身健康状態悪化、失神及び急性骨髄性白血病への転化（各 2.3%）であった。
    - 主なグレード 3 以上の事象（2%以上に発現）は、急性腎障害（4.7%）、貧血、COVID-19 肺炎及び肺炎（各 4.1%）、全身健康状態悪化、急性骨髄性白血病への転化及び尿路感染（各 2.3%）であった。
    - 主な治験薬と関連のある事象（2 例以上に発現）は、貧血及び血小板減少症（各 2 例、1.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は16.4%であった。主な事象は貧血（2 例）であり、その他の事象はすべて各 1 例であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.11a）。
- 全モメロチニブ投与で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 27.5%であった。主な事象は、貧血、血小板減少症及び急性骨髄性白血病への転化が各 3 例（1.8%）、COVID-19 肺炎、疲労、全身健康状態悪化、上部消化管出血及び急性骨髄性白血病が各 2 例（1.2%）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.12）。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象：

- 拡大治療期に移行した被験者で、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は30.6%であった。主な事象は血小板減少症（9.0%）、下痢及び慢性腎臓病（各 2.2%）であった。その他の事象はすべて各 1 例又は 2 例（1.5%以下）であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.14a）。
- 全モメロチニブ投与で、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は 44.4%であった。主な事象は血小板減少症（14.6%）であり、その他の事象はすべて 3.5%以下の発現であった（CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.15）。

注目すべき有害事象：

- 本申請で事前に規定した注目すべき有害事象（感染症、日和見感染症、悪性腫瘍、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、血小板減少症、好中球減少症、貧血、末梢性ニューロパチー、血栓塞栓症及び出血）のうち、感染症（モメロチニブ群 33.8%、ダナゾール群 35.4%）は無作為化期に両群で最も多く報告されたカテゴリーであり、拡大治療期（32.8%）及び全モメロチニブ投与（43.9%）でも最も多かった（表 2.7.4.2.53）。MF の治療では、MF に伴う好中球減少症、慢性炎症及び免疫系の調節障害により、重症及び重篤な感染症が懸念される。MF 患者を含む免疫不全患者及び高齢者は、背景となる感染の発生率が高く、COVID-19 感染を含む感染症のリスクがある。
- 血小板減少症（血小板減少症及び血小板数減少）は 2 番目に多く（拡大治療期 17.2%、全モメロチニブ投与 28.1%）、次いで出血（拡大治療期 14.2%、全モメロチニブ投与 24.0%）であったが、いずれも拡大治療期に大幅に減少した（血小板減少症：無作為化期 27.7%、拡大治療期 17.2%、出血：それぞれ 21.5%、14.2%）（表 2.7.4.2.53）。モメロチニブ投与継続による累積毒性はないことが示唆された。

**表 2.7.4.2.53 投与期及び群別の注目すべき有害事象の概略（MOMENTUM 試験、安全性解析対象集団）**

| | Randomized Treatment | | Open-Label | Overall |
|---|---|---|---|---|
| Adverse Event Category | MMB (N = 130) | DAN (N = 65) | MMB (N = 134) | MMB (N = 171) |
| Infections | 44 (33.8%) | 23 (35.4%) | 44 (32.8%) | 75 (43.9%) |
| Opportunistic infections | 3 (2.3%) | 1 (1.5%) | 3 (2.2%) | 6 (3.5%) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Malignancies | 7 (5.4%) | 6 (9.2%) | 13 (9.7%) | 20 (11.7%) |
| AML/transformation | 4 (3.1%) | 3 (4.6%) | 2 (1.5%) | 6 (3.5%) |
| Nonmelanoma skin cancer | 0 | 1 (1.5%) | 8 (6.0%) | 8 (4.7%) |
| MACE | 2 (1.5%) | 3 (4.6%) | 3 (2.2%) | 5 (2.9%) |
| Thrombocytopenia | 36 (27.7%) | 10 (15.4%) | 23 (17.2%) | 48 (28.1%) |
| Neutropenia | 10 (7.7%) | 3 (4.6%) | 9 (6.7%) | 16 (9.4%) |
| Anemia | 16 (12.3%) | 10 (15.4%) | 14 (10.4%) | 25 (14.6%) |
| Peripheral neuropathy | 5 (3.8%) | 1 (1.5%) | 5 (3.7%) | 9 (5.3%) |
| Thromboembolism | 5 (3.8%) | 6 (9.2%) | 7 (5.2%) | 10 (5.8%) |
| Hemorrhage | 28 (21.5%) | 12 (18.5%) | 19 (14.2%) | 41 (24.0%) |

Source: CSR SRA-MMB-301-Final Table 14.3.1.41 through Table 14.3.1.52
Shaded cells indicate adverse events ≥ 5 percentage points higher over the comparator group.
AML, acute myeloid leukemia; DAN, danazol; MACE, major adverse cardiovascular events; MMB, momelotinib.

- モメロチニブの臨床開発初期に末梢性ニューロパチー及び白内障が報告された。末梢性ニューロパチーは、無作為化期と同様に拡大治療期でも発現割合は低かった（拡大治療期 3.7%、全モメロチニブ投与 5.3%）。いずれもグレード 2 以下であり、重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象はなかった。白内障は、全モメロチニブ投与で 2 例（1.2%、無作為化期及び拡大治療期各 1 例）に認められたが、いずれも非重篤で治療薬との関連なしと判断された。モメロチニブ投与による末梢性ニューロパチー及び白内障の臨床的懸念は低いと考えられる。

その他の安全性：

- 血液学的及び血液生化学検査値のベースラインからの変化で示された臨床検査値異常は、血液およびリンパ系障害（SOC）、臨床検査（SOC）及び代謝および栄養障害（SOC）で報告された有害事象と一致していた。バイタルサイン、体重及び ECG について、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。妊娠の報告はなかった（CSR SRA-MMB-301-Final, 13.2）。

#### 2.7.4.2.1.11.2. XAP 試験（データカットオフ：2023 年 7 月 31 日）

治験薬投与期間：

モメロチニブの平均曝露期間（SD）は 28.00（19.068）ヵ月、曝露期間の中央値（Q1、Q3）は 21.06（12.52、47.24）ヵ月であった（ISS Updated Table 14.3.1.1）。

有害事象：

- 有害事象は 182 例（80.9%）に認められた。主な事象（5%以上に発現）は、貧血（20.9%）、COVID-19（13.8%）、下痢（10.2%）、肺炎（9.8%）、血小板数減少（9.3%）、血小板減少症（8.0%）、尿路感染（7.6%）、疾患進行（6.7%）、上気道感染（5.8%）、腹痛（5.3%）であった（ISS Updated Table 14.3.2.11）。
- モメロチニブ投与と関連がある有害事象の発現割合は 34.7%であり、主な事象は血小板数減少及び血小板減少症（各 4.9%）であった（ISS Updated Table 14.3.2.12）。

- モメロチニブ投与と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 13.3%であった（ISS Updated Table 14.3.2.14）。1 例にグレード 4 の血小板減少症（Day 941、中止）が、1 例にグレード 4 の血小板数減少（Day 417）及び好中球数減少（Day 764）（いずれもモメロチニブ投与に変更なし）が認められた。
- モメロチニブ投与と関連がある重篤な有害事象の発現割合は低かった（3.6%、8 例）。主な事象は、皮膚有棘細胞癌 3 例、死亡、脱水、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、肝毒性、高カリウム血症、感染及び皮膚病変が各 1 例であった（ISS Updated Table 14.3.2.16）。
- モメロチニブ投与の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は 27.1%、モメロチニブ投与の中止に至った有害事象の発現割合は 20.4%であった。休薬又は減量に至った主な事象（SOC）は感染症および寄生虫症（8.9%）であり、中止に至った主な事象（SOC）は一般・全身障害および投与部位の状態（6.7%）であった（ISS Updated Table 14.3.2.4、Table 14.3.2.5）。
- 死亡は 35 例（15.6%）報告された。内訳は、有害事象の発現が 30 例、疾患進行 2 例、病状の悪化、突然死及び原因不明が各 1 例であった（ISS Updated Table 14.3.2.20）。有害事象の感染症 1 件を除き、死亡はいずれもモメロチニブ投与と関連なしと判断された。
- データカットオフ時点で妊娠は報告されなかった。

特定の有害事象：

- 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーは 11 例（4.9%）に認められた（末梢性ニューロパチー0.9%、末梢性運動ニューロパチー0.4%及び末梢性感覚運動ニューロパチー0.4%）。これらの事象はいずれも非重篤で、モメロチニブ投与と関連ありと判断された事象は 3.1%であった。モメロチニブ投与の中止に至った末梢性感覚運動ニューロパチー1 例（グレード 3）を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。減量に至った末梢性感覚ニューロパチー（グレード 2）が 1 例に認められた。

- 血小板減少症

血小板減少症は 18 例（8.0%）に認められた。多くがグレード 3 又は 4 の事象（6.7%）であった。モメロチニブ投与と関連がある血小板減少症が 11 例（4.9%、グレード 3 又は 4 の事象 3.6%）、休薬又は減量に至った血小板減少症が 11 例（4.9%、グレード 3 が 10 例及びグレード 2 が 1 例）に認められた。3 例（1.3%）が血小板減少症により治験薬投与を中止した（グレード 4 で治験薬と関連あり 1 例、グレード 4 で治験薬と関連なし 1 例、グレード 3 で治験薬と関連なし 1 例）。

血小板数減少は 21 例（9.3%）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。モメロチニブ投与と関連ありと判断された血小板減少は 4.9%、グレード 3 又は 4 の血小板減少は 3.1%、治験薬の休薬又は減量に至った血小板減少は 2.2%であった。

- 感染症

98 例（43.6%）に 1 件以上の感染症が認められた。5 例以上に認められた感染症は、COVID-19（13.8%）、肺炎（9.8%）、COVID-19 肺炎（3.1%）、尿路感染（7.6%）、上気道感染（5.8%）、副鼻腔炎、気管支炎（各 2.7%）、帯状疱疹、敗血症性ショック（各 2.2%）であった。モメロチニブ投与と関連ありと判断された感染症は 4.4%であった。グレード 5（死亡）の感染症が 1 例（0.4%）報告された。グレード 3 の事象は播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染 1 例（0.4%）であった。治験薬の休薬に至った感染症が 8.9%、投与中止に至ったグレード 3 以上の感染症が 4.0%であった。

重篤な感染症は 50 例（22.2%）に認められた。主な事象は肺炎（7.6%）及び COVID-19 肺炎（2.7%）であった。16 例（7.1%）が試験期間中に感染症により死亡した。1 件の事象（種類不明）はモメロチニブ投与と関連ありと判断された。1 例はモメロチニブの最終投与後 30 日以降に感染症により死亡した。

日和見感染は 12 例（5.3%）に認められた。主な事象は帯状疱疹（2.2%）、肺ノカルジア症及びアスペルギルス感染（同一被験者 1 例、0.4%）、結核性胸膜炎、異型肺炎、眼帯状疱疹（各 0.4%）であった。肺ノカルジア症及び結核性胸膜炎はグレード 3、異型肺炎はグレード 3 で重篤であった。モメロチニブ投与と関連ありと判断された帯状疱疹が 1 例（0.4%）認められた。治験薬の用量変更又は投与中止に至った日和見感染はなかった。

COVID-19 感染は 31 例（13.8%、グレード 3 が 3 例、グレード 4 が 1 例）に認められた。4 例が COVID-19 感染（非重篤、グレード 1 又は 2）により治験薬の休薬に至った。COVID-19 肺炎 6 例（2.7%）はいずれも重篤な有害事象であり、このうち 1 例（グレード 3）はモメロチニブの休薬に至った。COVID-19 感染はいずれも治験薬投与中止には至らず、モメロチニブと関連は否定された。

- 二次性悪性腫瘍および急性骨髄性白血病

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）の有害事象が 38 例（16.9%）に認められた。主な事象（PT）は、皮膚有棘細胞癌が 9 例（4.0%）、基底細胞癌（6 例、2.7%）及び皮膚癌（4 例、1.8%）であった。その他の事象はいずれも 2 例以下の発現であった。皮膚有棘細胞癌（重篤）が 3 例発現し、1 例が試験中止に至った。治験薬の休薬又は減量に至った事象はなかった。急性骨髄性白血病（グレード 3、非重篤）が 2 例に認められたが、モメロチニブ投与と関連なしと判断された。これらを発現した被験者に死亡は報告されなかった。

- 白内障

白内障が 7 例（3.1%、グレード 1 が 3 例、グレード 2 が 1 例、グレード 3 が 3 例）に認められた。3 例（グレード 1 の 2 例、グレード 2 の 1 例）がモメロチニブ投与と関与ありと判断された。白内障は、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止、休薬又は減量には至らなかった。

#### 2.7.4.2.2. 個別有害事象の叙述

重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡を含む特定の事象が認められた被験者の叙述を、第 III 相試験のそれぞれの CSR（MOMENTUM 試験：CSR SRA-MMB-301、SIMPLIFY-1 試験：CSR GS-US-352-0101、SIMPLIFY-2 試験：CSR GS-US-352-1214）の Section 14.3.3 に示す。

実施中の XAP 試験はデータベースが固定されていないため、5.3.5.3.に示す XAP 試験の叙述は、新たな情報が得られた時点で変更される可能性がある。

### 2.7.4.3. 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータは、ベースライン及び試験中の各時点で測定し、各時点の実測値及びベースラインからの変化量を用いて要約した。

#### 2.7.4.3.1. 血液学的検査

血液学的検査のパラメータ（貧血、好酸球増加、ヘモグロビン値増加、リンパ球数減少、リンパ球数増加、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少）について、CTCAE グレードに基づき、ベースライン値からベースライン後の最大値への推移をシフトテーブルで試験別及び群別に要約した。

##### 2.7.4.3.1.1. 個々の試験

無作為化期の血液学的検査のパラメータの推移を ISS-Table 2.7.4.2.22.2.1 に試験及び群別に示す。無作為化期の主要な血液学的検査のパラメータのベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）への推移を表 2.7.4.3.1 に示す。

血液学的検査でベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）へ推移した被験者の割合について、対照群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高かったパラメータとその内訳を以下に示す。

<u>血小板数減少</u>

SIMPLIFY-2 試験

- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 11 例（10.6%）、BAT 群 1 例（1.9%）

血液学的検査でベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）へ推移した被験者の割合について、モメロチニブ群と比較して対照群で 5%以上高かったパラメータとその内訳を以下に示す。

<u>貧血</u>

MOMENTUM 試験

- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 13 例（10.0%）、ダナゾール群 10 例（15.4%）

SIMPLIFY-1 試験

- グレード 1 から 3：モメロチニブ群 2 例（0.9%）、ルキソリチニブ群 21 例（9.7%）
- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 13 例（6.1%）、ルキソリチニブ群 44 例（20.4%）

SIMPLIFY-2 試験
- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 22 例（21.2%）、BAT 群 17 例（32.7%）

リンパ球数減少

MOMENTUM 試験
- グレード 0 から 3：モメロチニブ群 1 例（0.8%）、ダナゾール群 4 例（6.2%）
- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 9 例（6.9%）、ダナゾール群 14 例（21.5%）

SIMPLIFY-2 試験
- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 9 例（8.7%）、BAT 群 9 例（17.3%）

白血球数減少

SIMPLIFY-2 試験
- グレード 2 から 3：モメロチニブ群 2 例（1.9%）、BAT 群 5 例（9.6%）

血液学的検査でベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値でグレード 4 へ推移したパラメータとその内訳を以下に示す。

貧血
- いずれの試験でも、ベースライン後の最大値がグレード 4 であった被験者はいなかった。

リンパ球数増加
- いずれの試験でも、ベースライン後の最大値がグレード 4 であった被験者はいなかった。

リンパ球数減少

SIMPLIFY-1 試験
- グレード 0 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.5%）

SIMPLIFY-2 試験
- グレード 0 から 4：モメロチニブ群 2 例（1.9%）

好中球数減少

MOMENTUM 試験
- グレード 2 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.8%）、ダナゾール群 1 例（1.5%）

SIMPLIFY-1 試験
- グレード 0 から 4：ルキソリチニブ群 2 例（0.9%）
- グレード 2 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.5%）

血小板数減少

MOMENTUM 試験
- グレード 1 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.8%）

- グレード 2 から 4：モメロチニブ群 4 例（3.1%）、ダナゾール群 1 例（1.5%）
- グレード 0、1、又は 2 から 4：モメロチニブ群 5 例（3.8%）、ダナゾール群 1 例（1.5%）

SIMPLIFY-1 試験

- グレード 0 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.5%）、ルキソリチニブ群 1 例（0.5%）
- グレード 1 から 4：モメロチニブ群 2 例（0.9%）
- グレード 2 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.5%）、ルキソリチニブ群 2 例（0.9%）
- グレード 0、1、又は 2 から 4：モメロチニブ群 4 例（1.9%）、ルキソリチニブ群 3 例（1.4%）

SIMPLIFY-2 試験

- グレード 2 から 4：モメロチニブ群 1 例（1.0%）

白血球数減少

MOMENTUM 試験

- グレード 0 から 4：モメロチニブ群 1 例（0.8%）

**表 2.7.4.3.1 無作為化期 24 週間における主要な血液学的検査のパラメータのベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）への推移（個々の試験、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | Shift From Baseline to Worst Postbaseline | 24 Weeks Randomized Treatment | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MOMENTUM | | SIMPLIFY-1 | | SIMPLIFY-2 | |
| | | MMB (N = 130) | DAN (N = 65) | MMB (N = 214) | RUX (N = 216) | MMB (N = 104) | BAT (N = 52) |
| Anemia | 0 to 3 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 5 (2.3%) | 0 | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 0 | 2 (0.9%) | 21 (9.7%) | 3 (2.9%) | 2 (3.8%) |
| | 2 to 3 | 13 (10.0%) | 10 (15.4%) | 13 (6.1%) | 44 (20.4%) | 22 (21.2%) | 17 (32.7%) |
| Lymphocyte count increased | 0 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lymphocyte count decreased | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 4 (6.2%) | 5 (2.3%) | 10 (4.6%) | 5 (4.8%) | 5 (9.6%) |
| | 1 to 3 | 4 (3.1%) | 2 (3.1%) | 0 | 2 (0.9%) | 1 (1.0%) | 0 |
| | 2 to 3 | 9 (6.9%) | 14 (21.5%) | 7 (3.3%) | 7 (3.2%) | 9 (8.7%) | 9 (17.3%) |
| | 0 to 4 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.9%) | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 to 3 | 3 (2.3%) | 1 (1.5%) | 2 (0.9%) | 3 (1.4%) | 1 (1.0%) | 1 (1.9%) |
| | 1 to 3 | 3 (2.3%) | 0 | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 1 (1.0%) | 1 (1.9%) |
| | 2 to 3 | 4 (3.1%) | 2 (3.1%) | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 2 (1.9%) | 3 (5.8%) |
| | 0 to 4 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) | 0 | 0 |
| | 2 to 4 | 1 (0.8%) | 1 (1.5%) | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Platelet count decreased | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 0 | 9 (4.2%) | 2 (0.9%) | 1 (1.0%) | 1 (1.9%) |
| | 1 to 3 | 4 (3.1%) | 1 (1.5%) | 5 (2.3%) | 5 (2.3%) | 2 (1.9%) | 2 (3.8%) |
| | 2 to 3 | 11 (8.5%) | 5 (7.7%) | 3 (1.4%) | 2 (0.9%) | 11 (10.6%) | 1 (1.9%) |
| | 0 to 4 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| | 1 to 4 | 1 (0.8%) | 0 | 2 (0.9%) | 0 | 0 | 0 |
| | 2 to 4 | 4 (3.1%) | 1 (1.5%) | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) | 1 (1.0%) | 0 |
| WBC count decreased | 0 to 3 | 3 (2.3%) | 0 | 2 (0.9%) | 6 (2.8%) | 2 (1.9%) | 1 (1.9%) |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 4 (1.9%) | 2 (0.9%) | 0 | 0 |
| | 2 to 3 | 2 (1.5%) | 2 (3.1%) | 1 (0.5%) | 7 (3.2%) | 2 (1.9%) | 5 (9.6%) |
| | 0 to 4 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.22.2.1
Baseline was the most recent assessment prior to or on the first dose date during randomized treatment.
BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; WBC, white blood cell.

#### 2.7.4.3.1.2. 統合解析

無作為化期、拡大治療期及び全モメロチニブ投与の血液学的検査のパラメータの推移を ISS-Table 2.7.4.2.22.2 に示す。

無作為化期の主要な血液学的検査のパラメータのベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）への推移を表 2.7.4.3.2 に示す。ベースライン値からベースライン後の最大値でグレード 4 へ推移したパラメータとその内訳を以下に示す。

貧血

- ベースライン後の最大値がグレード 4 であった被験者はいなかった。

リンパ球数減少

モメロチニブ群

- グレード 0 から 4：3 例（0.7%）

好中球数減少

モメロチニブ群

- グレード 2 から 4：2 例（0.4%）

ルキソリチニブ群

- グレード 0 から 4：2 例（0.8%）

ダナゾール群

- グレード 2 から 4：1 例（1.5%）

血小板数減少

モメロチニブ群

- グレード 0 から 4：1 例（0.2%）
- グレード 1 から 4：3 例（0.7%）
- グレード 2 から 4：6 例（1.3%）

ルキソリチニブ群

- グレード 0 から 4：1 例（0.4%）
- グレード 2 から 4：2 例（0.8%）

ダナゾール群

- グレード 2 から 4：1 例（1.5%）

白血球数減少

モメロチニブ群

- グレード 0 から 4：1 例（0.2%）

**表 2.7.4.3.2 無作為化期 24 週間における主要な血液学的検査のパラメータのベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）への推移（統合解析、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | Shift From Baseline to Worst Postbaseline | MMB (N = 448) | RUX (N = 262) | DAN (N = 65) |
|---|---|---|---|---|
| Anemia | 0 to 3 | 1 (0.2%) | 5 (1.9%) | 0 |
| | 1 to 3 | 5 (1.1%) | 22 (8.4%) | 0 |
| | 2 to 3 | 48 (10.7%) | 59 (22.5%) | 10 (15.4%) |
| Lymphocyte count decreased | 0 to 3 | 11 (2.5%) | 14 (5.3%) | 4 (6.2%) |
| | 1 to 3 | 5 (1.1%) | 2 (0.8%) | 2 (3.1%) |
| | 2 to 3 | 25 (5.6%) | 14 (5.3%) | 14 (21.5%) |
| | 0 to 4 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 0 to 3 | 6 (1.3%) | 4 (1.5%) | 1 (1.5%) |
| | 1 to 3 | 7 (1.6%) | 4 (1.5%) | 0 |
| | 2 to 3 | 7 (1.6%) | 5 (1.9%) | 2 (3.1%) |
| | 0 to 4 | 0 | 2 (0.8%) | 0 |
| | 2 to 4 | 2 (0.4%) | 0 | 1 (1.5%) |
| Platelet count decreased | 0 to 3 | 11 (2.5%) | 3 (1.1%) | 0 |
| | 1 to 3 | 11 (2.5%) | 6 (2.3%) | 1 (1.5%) |
| | 2 to 3 | 23 (5.1%) | 3 (1.1%) | 5 (7.7%) |
| | 0 to 4 | 1 (0.2%) | 1 (0.4%) | 0 |
| | 1 to 4 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| | 2 to 4 | 6 (1.3%) | 2 (0.8%) | 1 (1.5%) |
| WBC count decreased | 0 to 3 | 7 (1.6%) | 7 (2.7%) | 0 |
| | 1 to 3 | 4 (0.9%) | 2 (0.8%) | 1 (1.5%) |
| | 2 to 3 | 5 (1.1%) | 12 (4.6%) | 2 (3.1%) |
| | 0 to 4 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.22.2
Baseline was the most recent assessment prior to or on the first dose date during randomized treatment.
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; WBC, white blood cell.

### 2.7.4.3.2. 血液学的検査値の経時的推移

#### 2.7.4.3.2.1. 個々の試験

MOMENTUM 試験での平均血小板数の推移を図 2.7.4.3.1、ベースラインの血小板数が 50×$10^9$/L 未満の被験者における平均血小板数の推移を図 2.7.4.3.2、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験での平均血小板数の推移をそれぞれ図 2.7.4.3.3 及び図 2.7.4.3.4 に示す。

MOMENTUM 試験、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験について、全投与期間における平均血小板数の経時的推移の解析を本項に示す。有効性評価にも関連するヘモグロビン値の経時的推移の解析は、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験については 2.7.3.3.2.2.5.、SIMPLIFY-2 試験については 5.3.5.1. GS-US-352-1214 Efficacy Summary に示す。

MOMENTUM 試験では、ベースラインの平均血小板数は群間で同程度であった（モメロチニブ群で 151.68×$10^9$/L、ダナゾール群で 130.69×$10^9$/L）。モメロチニブ群では無作為化期及び拡大治療期を通じて血小板数は安定していた。ダナゾール群では、無作為化期で投与開始後急速に増加し、その後はモメロチニブ群と比較して高く推移し、拡大治療期にモメロチニブへの切替え後も無作為化期と同程度に維持していた（図 2.7.4.3.1）。ダナゾール群では、モメロチニブ群と比較して血小板数が高く推移していたため、血小板減少症の発現割合が低かった可能性がある（モメロチニブ群 22.3%、ダナゾール群 10.8%）（2.7.4.2.1.2.1.）。

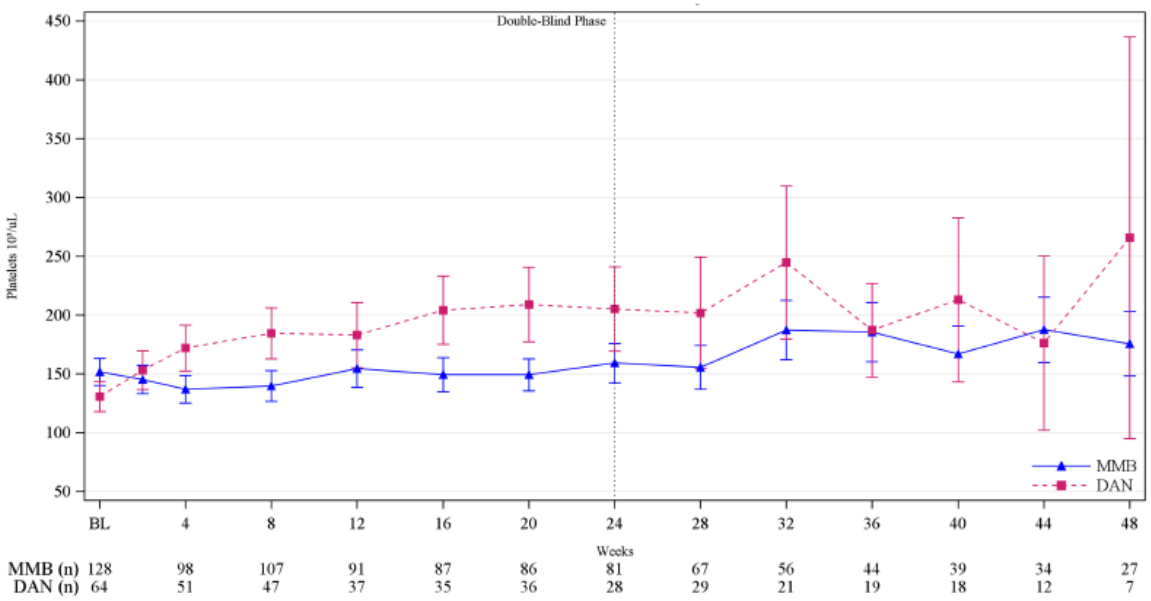



**図 2.7.4.3.1 平均血小板数（±SE）の推移（MOMENTUM 試験、ITT 集団）**

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.3.4.9
Double-Blind Phase：無作為化期
Subjects treated with DAN during the 24-week randomized treatment period (double-blind phase) crossed over to MMB for open-label treatment.
BL, baseline; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib.

MOMENTUM 試験では、ベースラインの血小板数が 50×$10^9$/L 未満の被験者 31 例（モメロチニブ群 18 例、ダナゾール群 13 例）のサブグループについても平均血小板数の経時的推移の解析を行った。このサブグループでは、無作為化期及び拡大治療期のいずれも各群の平

均血小板数は同程度であった（図 2.7.4.3.2）。いずれの群でも無作為化期及び拡大治療期の最初の 4 週間で、平均血小板数は約 $50\times10^9$/L まで増加し、全被験者がモメロチニブ投与を受けた拡大治療期では、複数の時点で $50\times10^9$/L 超であった。しかし、被験者数が少なかったため群内のばらつきが大きく、平均値±標準誤差は各時点で重なっていた。

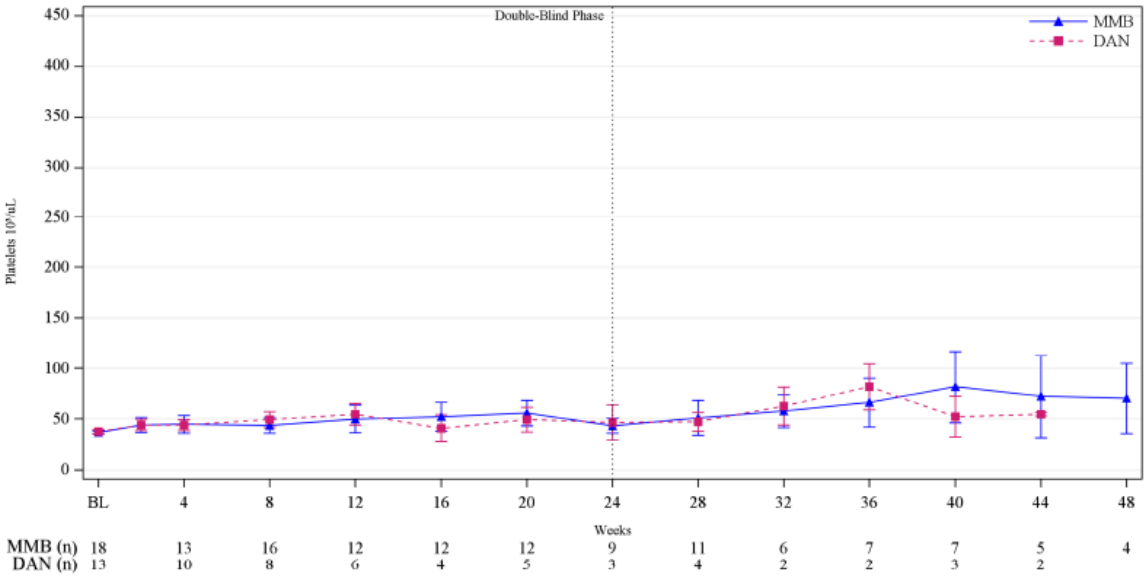



**図 2.7.4.3.2 ベースラインの血小板数が $50\times10^9$/L 未満の被験者における平均血小板数（±SE）の推移（MOMENTUM 試験、ITT 集団）**

Source: CSR SRA-MMB-301, Figure 14.3.4.12
Double-Blind Phase：無作為化期
Subjects treated with DAN during the 24-week randomized treatment period (double-blind phase) crossed over to MMB for open-label treatment.
BL, baseline; DAN, danazol; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib.

SIMPLIFY-1 試験では、ベースラインの平均血小板数は群間で同程度であった（モメロチニブ群 $300.9\times10^9$/L、ルキソリチニブ群 $301.5\times10^9$/L）。モメロチニブ群では、平均血小板数はベースラインから無作為化期及び拡大治療期を通じて（約 3.7 年）概ね安定していた。ルキソリチニブ群では、無作為化期で投与開始後急速に減少し、拡大治療期のモメロチニブへの切替えまで低値を維持し、拡大治療期開始から約 24 週間後にベースラインまで回復した（図 2.7.4.3.3）。モメロチニブ群ではルキソリチニブ群と比較して血小板数が高く推移していたため、血小板減少症の発現割合も低かった（モメロチニブ群 18.7%、ルキソリチニブ群 29.2%）（2.7.4.2.1.2.1.）。

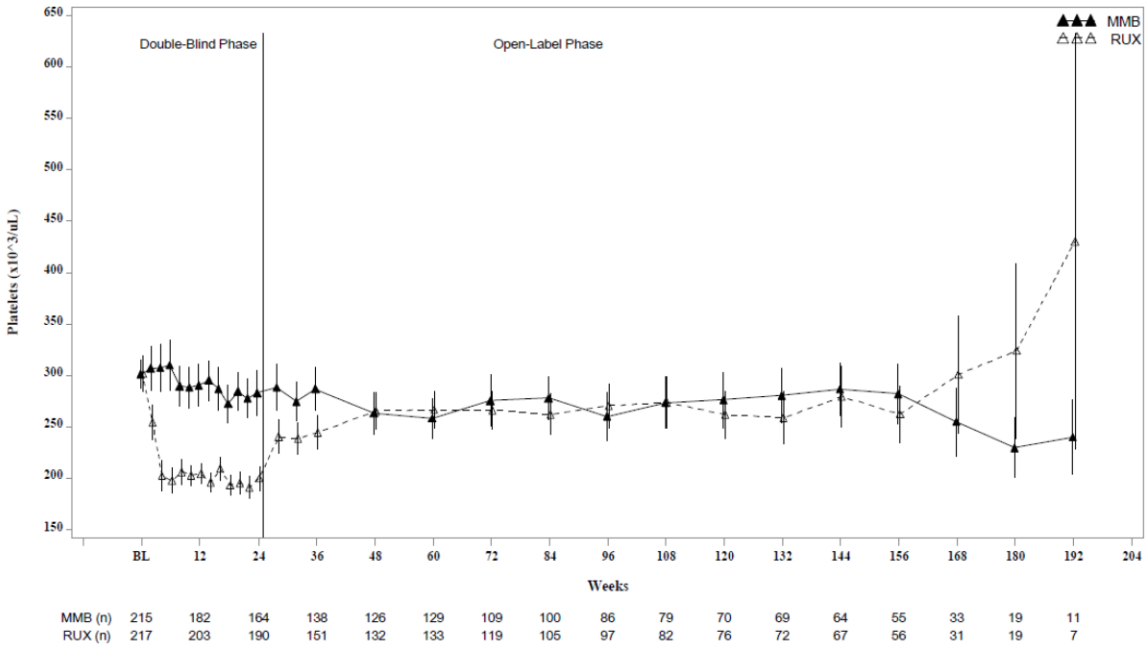



**図 2.7.4.3.3 平均血小板数（±SE）の推移（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団）**

Source: CSR GS-US-352-0101, Figure 15.12.6.18.4
Double-Blind Phase：無作為化期、Open-Label Phase：拡大治療期
Subjects treated with RUX during the 24-week randomized treatment period (double-blind phase) crossed over to MMB for open-label treatment.
BL, baseline; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

SIMPLIFY-2 試験では、ベースラインの平均血小板数は 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 170.8×$10^9$/L、BAT 群 126.5×$10^9$/L）。無作為化期に平均血小板数はモメロチニブ群では増加し、BAT 群ではベースライン値を維持していた。BAT からモメロチニブに切り替えた約 24 週間後時点（投与開始の 48 週後）では平均血小板数は急激に増加しており、長期間（約 3 年）高値を維持した（図 2.7.4.3.4）。BAT 群と比較してモメロチニブ群で平均血小板数は高かったが、血小板減少症の発現割合はモメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 17.3%、BAT 群 11.5%）（2.7.4.2.1.2.1.）。

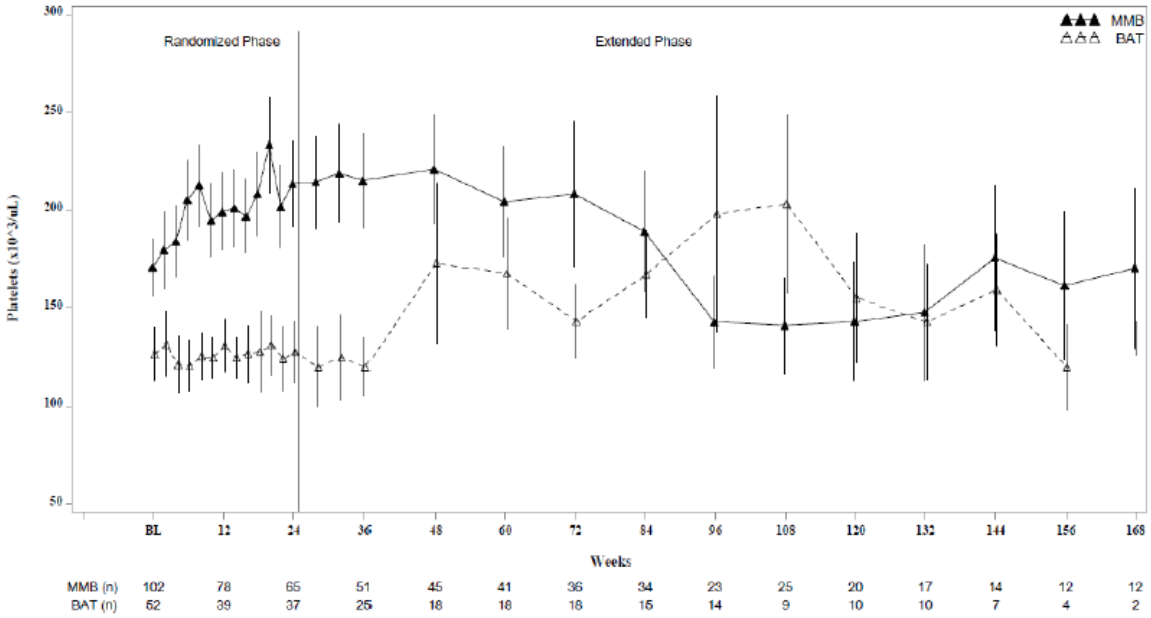



**図 2.7.4.3.4 平均血小板数（±SE）の推移（SIMPLIFY-2 試験、ITT 集団）**

Source: CSR GS-US-352-1214, Figure 15.12.6.18.4
Randomization Phase：無作為化期、Extended Phase：拡大治療期
Subjects treated with BAT during the 24-week randomized treatment period (randomized phase) crossed over to MMB for extended treatment.
BAT, best available therapy; BL, baseline; ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib.

### 2.7.4.3.2.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析における、投与期間の最初の 24 週間のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量を図 2.7.4.3.5 に、同様に白血球数を図 2.7.4.3.6 に、血小板数を図 2.7.4.3.7 に示す。無作為化期 24 週間の好中球数減少（図 2.7.4.3.8）及び血小板数減少（図 2.7.4.3.9）の CTCAE グレードをそれぞれ示す。

また、投与期間の最初の 24 週間における血液学的検査（ヘモグロビン値、白血球数及び血小板数）の経時的推移の解析、及び無作為化期（24 週間）におけるモメロチニブ群での好中球数減少及び血小板数減少の CTCAE グレードを示す。

投与期間の最初の 24 週間では、ヘモグロビン値、白血球数及び血小板数の平均値はモメロチニブ群ではベースライン値を維持していた。また、MOMENTUM 試験の対照群であるダナゾール群でも、ヘモグロビン値及び血小板数の平均値はベースライン値を維持していた。ルキソリチニブ群では、ヘモグロビン値、白血球数及び血小板数の平均値は、ベースラインから減少し、モメロチニブ群及びダナゾール群の両群と比較して低値で推移した。モメロチニブ群の好中球数減少及び血小板数減少の CTCAE グレードは、24 週間を通してグレード 0、1 及び 2 が多くを占めた。

拡大治療期での Week 2 のヘモグロビン値のベースラインからの平均変化量（-0.284 g/dL）は、すべての群（モメロチニブ群 0.815 g/dL、ルキソリチニブ群 0.119 g/dL、ダナゾール群 0.883 g/dL）と比較して最も小さかった。これは、ルキソリチニブ投与を受け、モメロチニブ投与へ切り替えた被験者における無作為化期完了時の平均ヘモグロビン値が低かったことに起因すると考えられる（ISS-Table 2.7.4.2.22.1）。拡大治療期では、Week 2

から Week 4 までの平均ヘモグロビン値の増加が 0.8 g/dL と顕著であり、その後、モメロチニブ投与の拡大治療期を通してヘモグロビン値が維持された。

血液学的検査の結果を ISS-Table 2.7.4.2.22.1 に示し、被験者別に ISS-Listing 2.7.4.2.6.1～ISS-Listing 2.7.4.2.6.10 に示す。

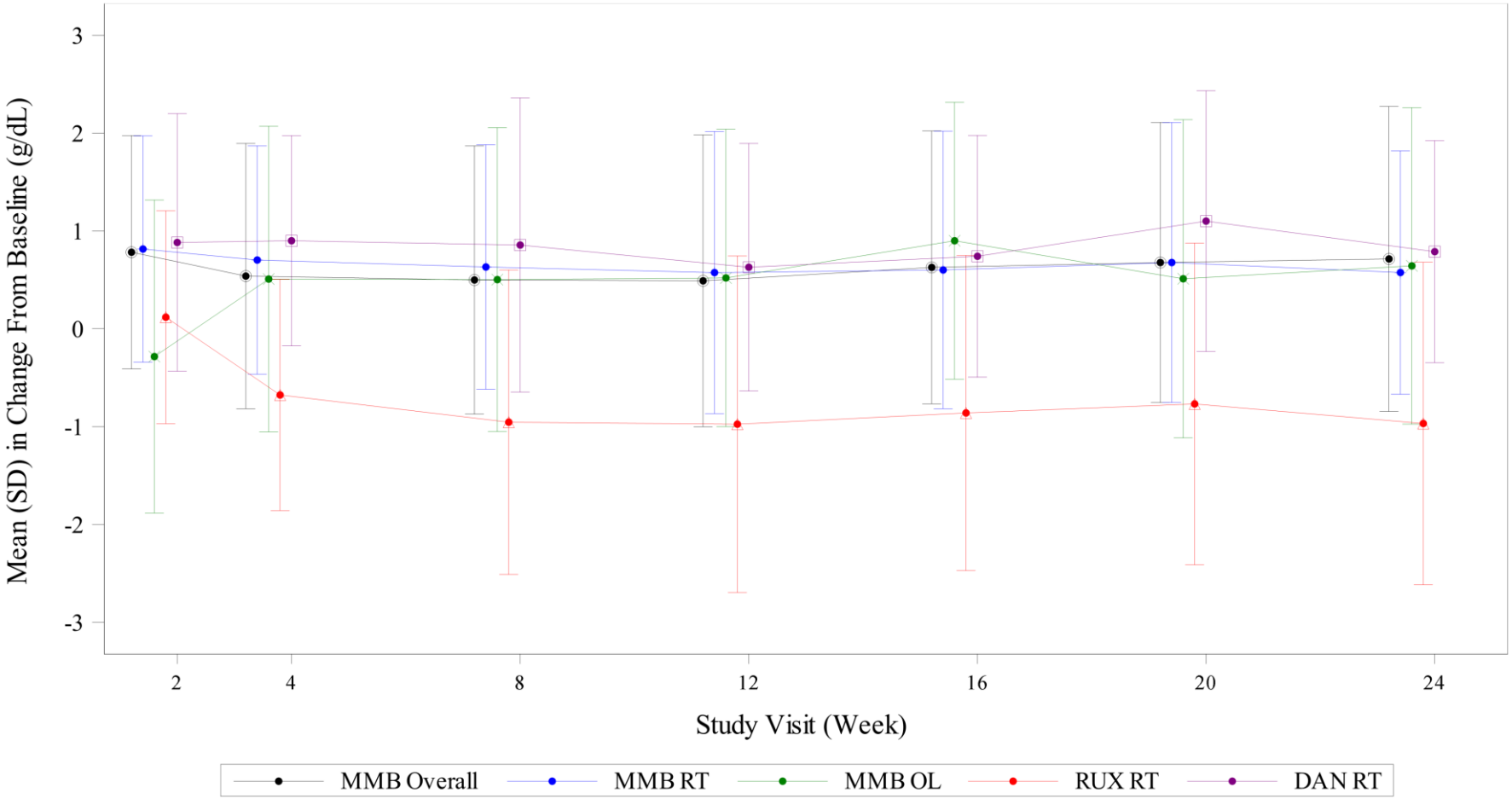



**図 2.7.4.3.5 投与期間の最初の 24 週間の各時点のヘモグロビン値（g/dL）のベースラインからの平均変化量（SD）（統合解析、安全性解析対象集団）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; OL, open label; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

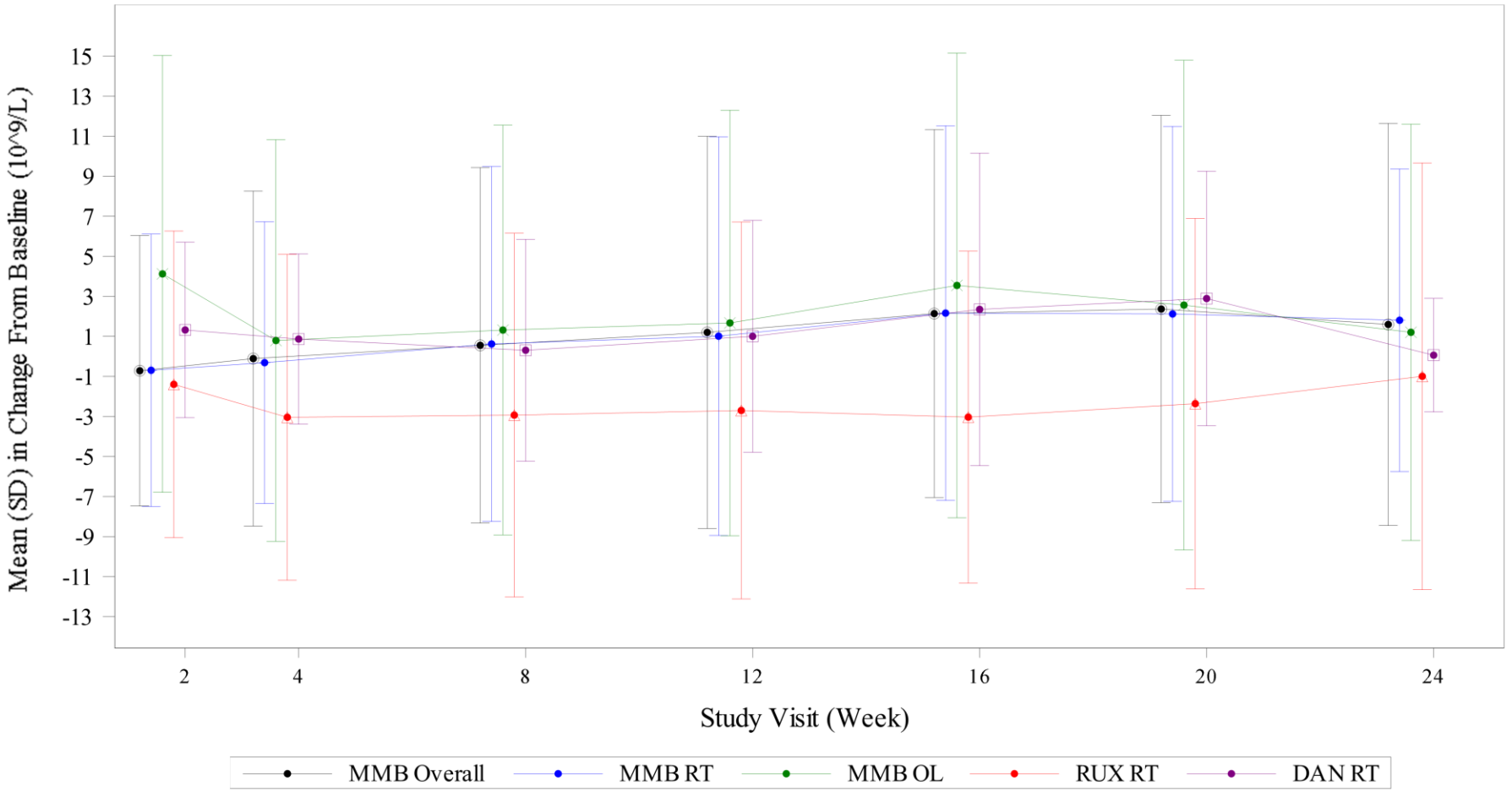



**図 2.7.4.3.6 投与期間の最初の 24 週間の各時点の白血球数（$10^9$/L）のベースラインからの平均変化量（SD）（統合解析、安全性解析対象集団）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; OL, open label; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

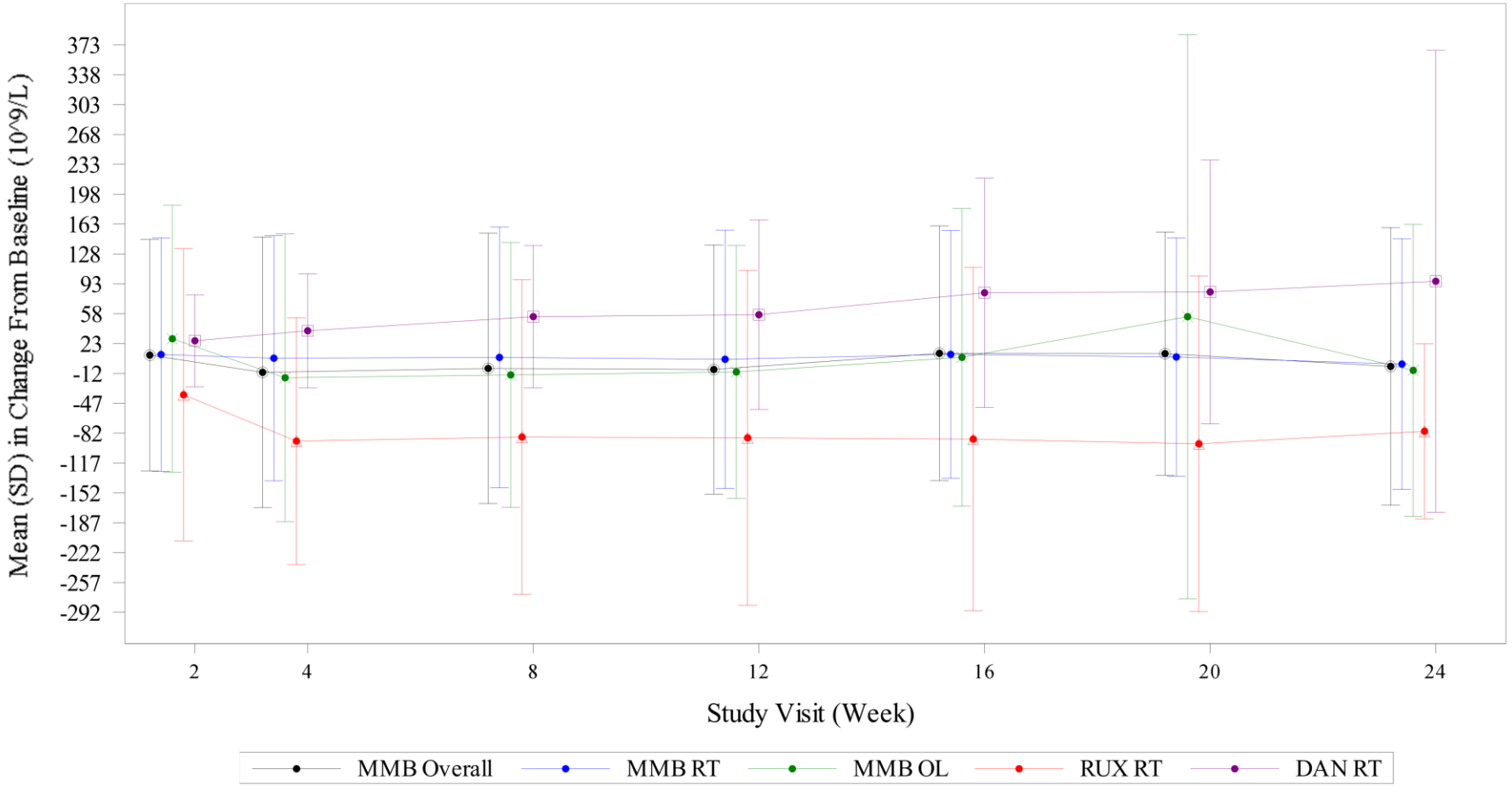



**図 2.7.4.3.7 投与期間の最初の 24 週間の各時点の血小板数（$10^9$/L）のベースラインからの平均変化量（SD）（統合解析、安全性解析対象集団）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; OL, open label; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

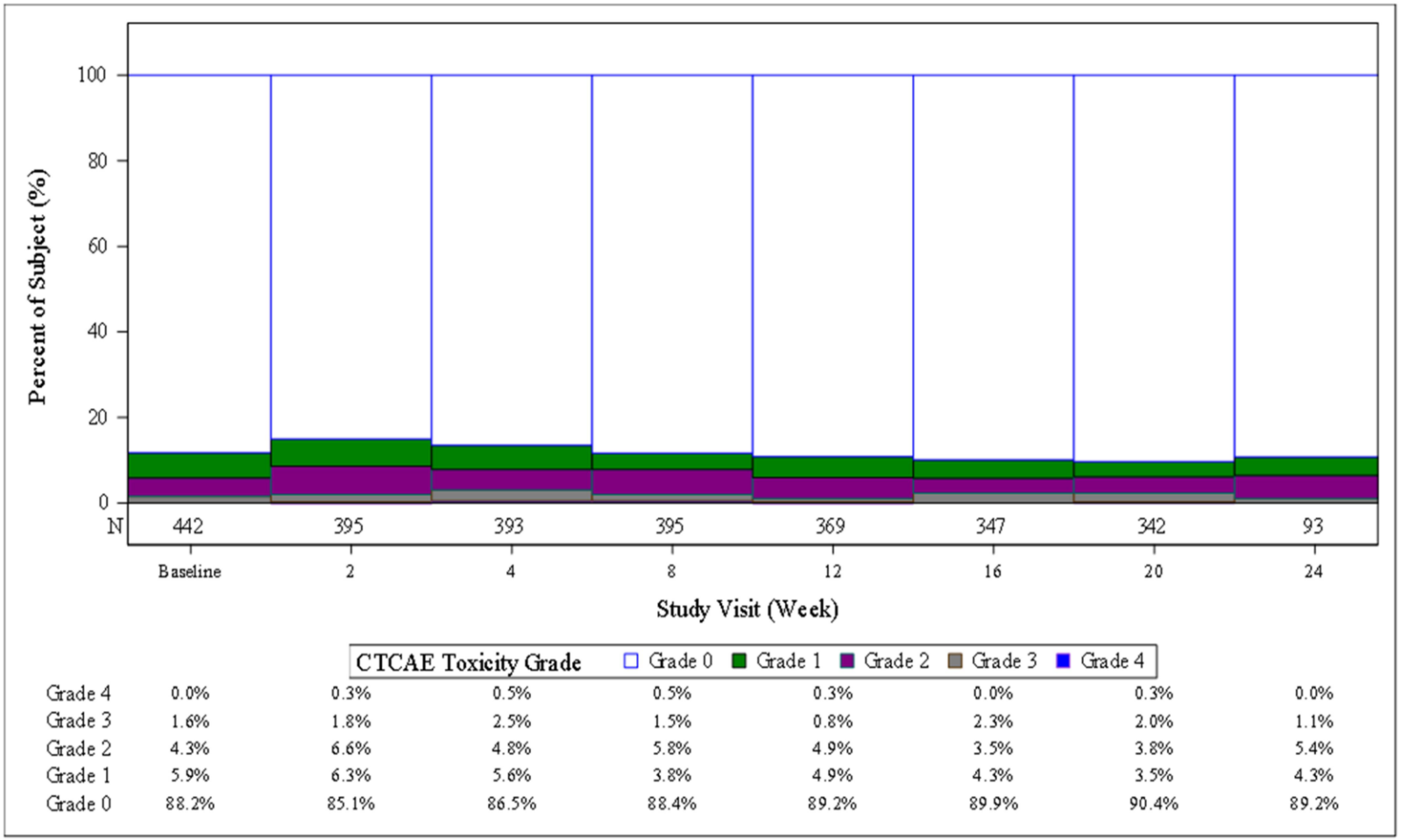
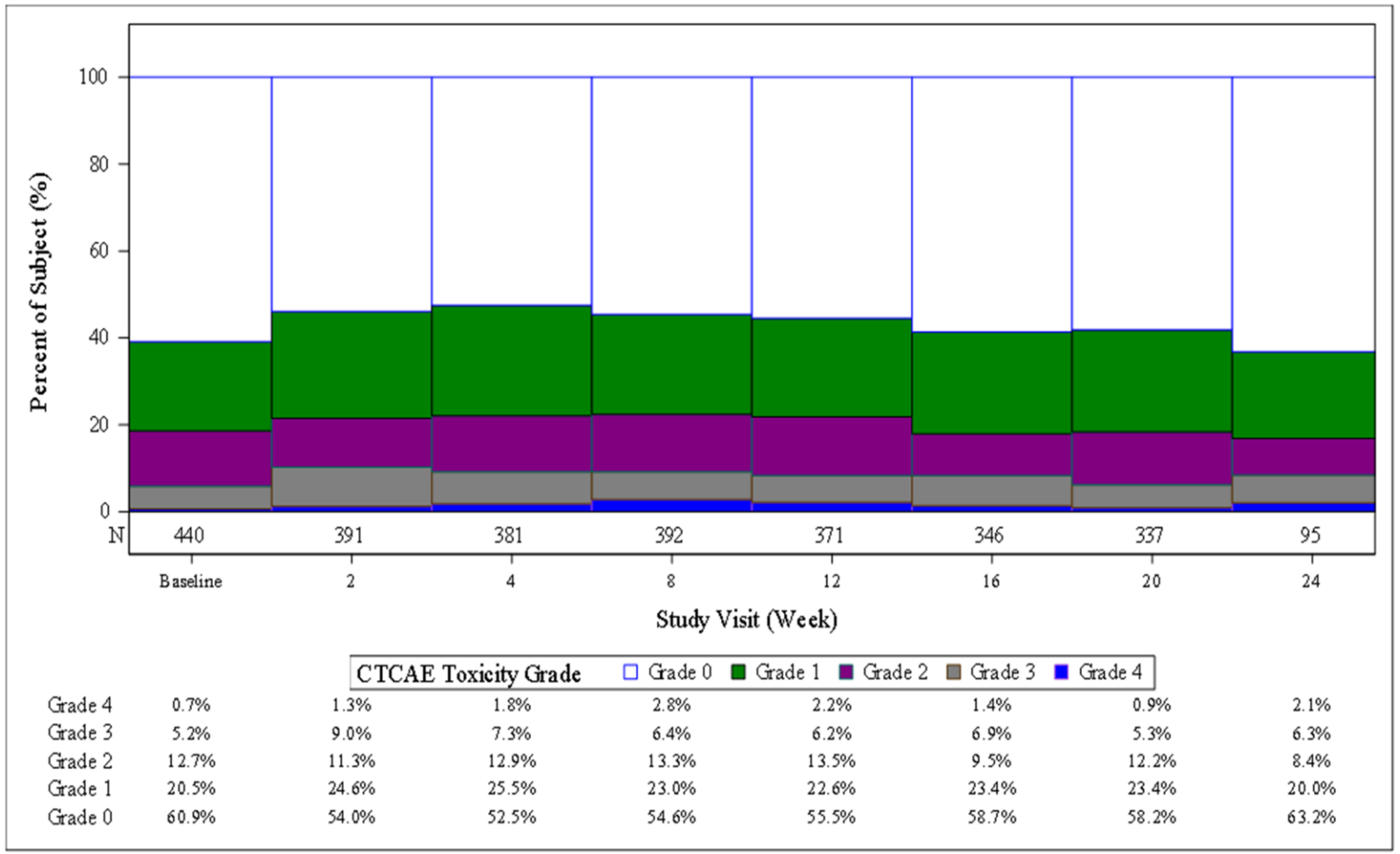



**図 2.7.4.3.8 無作為化期 24 週間の各時点の好中球数減少の CTCAE グレード（統合解析、無作為化期モメロチニブ群）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.2
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.




| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grade 4 | 0.7% | 1.3% | 1.8% | 2.8% | 2.2% | 1.4% | 0.9% | 2.1% |
| Grade 3 | 5.2% | 9.0% | 7.3% | 6.4% | 6.2% | 6.9% | 5.3% | 6.3% |
| Grade 2 | 12.7% | 11.3% | 12.9% | 13.3% | 13.5% | 9.5% | 12.2% | 8.4% |
| Grade 1 | 20.5% | 24.6% | 25.5% | 23.0% | 22.6% | 23.4% | 23.4% | 20.0% |
| Grade 0 | 60.9% | 54.0% | 52.5% | 54.6% | 55.5% | 58.7% | 58.2% | 63.2% |

**図 2.7.4.3.9 無作為化期 24 週間における各時点の血小板数減少の CTCAE グレード（統合解析、無作為化期モメロチニブ群）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.2
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

#### 2.7.4.3.3. 血液生化学検査

次の血液生化学検査のパラメータについて、CTCAE グレードに基づき、ベースラインからベースライン後の最大値への推移をシフトテーブルで試験別及び群別に要約した：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中重炭酸塩減少、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、クレアチニン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症、低カルシウム血症、高カルシウム血症、低血糖、低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、高尿酸血症、リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加。

##### 2.7.4.3.3.1. 個々の試験

無作為化期の主要な血液生化学検査のパラメータのベースラインからベースライン後の最大値への推移を表 2.7.4.3.3 に示す。

血液生化学検査のパラメータでベースライン値（グレード 0、1 又は 2）からベースライン後の最大値（グレード 3 又は 4）へ推移した被験者の割合は、いずれの試験も低く群間で同程度であった（2.5%未満）。臨床的な懸念はほとんど見られなかった。

**表 2.7.4.3.3 無作為化期 24 週間の主要な血液生化学検査のパラメータのベースライン値からベースライン後の最大値への推移**
**（個々の試験、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | Shift From Baseline to Worst Postbaseline | 24 Weeks Randomized Treatment | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MOMENTUM | | SIMPLIFY-1 | | SIMPLIFY-2 | |
| | | MMB (N = 130) | DAN (N = 65) | MMB (N = 214) | RUX (N = 216) | MMB (N = 104) | BAT (N = 52) |
| ALT increased | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 2 (1.9%) | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Alkaline phosphatase increased | 0 to 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 0 |
| Blood bilirubin increased | 0 to 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| Creatinine increased | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| GGT increased | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 0 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 0 | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) | 0 | 0 |
| | 2 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 1 (1.0%) | 0 |
| Hypocalcemia | 0 to 3 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalemia | 0 to 3 | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 1 (1.0%) | 0 |
| Hyperkalemia | 0 to 3 | 3 (2.3%) | 1 (1.5%) | 3 (1.4%) | 3 (1.4%) | 1 (1.0%) | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 to 3 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| | 0 to 4 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| Hypomagnesemia | 1 to 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |
| Hypermagnesemia | 0 to 3 | 0 | 0 | 2 (0.9%) | 1 (0.5%) | 2 (1.9%) | 0 |
| Hyponatremia | 1 to 3 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| | 2 to 3 | 0 | 1 (1.5%) | 1 (1.5%) | 0 | 0 | 0 |
| | 2 to 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.23.2.1
Baseline was the most recent assessment prior to or on the first dose date during randomized treatment.
ALT, alanine aminotransferase; BAT, best available therapy; DAN, danazol; GGT, gamma-glutamyl transferase; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.3.3.2. 統合解析

安全性解析対象集団の統合解析における、無作為化期の主要な血液生化学検査のパラメータのベースライン値からベースライン後の最大値への推移を表 2.7.4.3.4 に示す。投与期間の最初の 24 週間のクレアチニン値のベースラインからの平均変化量を図 2.7.4.3.10 に示す。

24 週間の無作為化期におけるクレアチニンのベースラインからの変化で示されるように、腎機能は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群で安定していた。一方、ダナゾール群ではクレアチニンの上昇が見られた。

血液生化学的検査の変化に関する臨床的な懸念はほとんど認められなかった。

血液生化学検査の結果を ISS-Table 2.7.4.2.23.1 に示し、被験者別に ISS-Listing 2.7.4.2.7.1～ISS-Listing 2.7.4.2.7.23 に示す。

**表 2.7.4.3.4 無作為化期 24 週間の主要な血液生化学検査のパラメータのベースライン値からベースライン後の最大値への推移**
**（統合解析、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | Shift From Baseline to Worst Postbaseline | MMB (N = 448) | RUX (N = 262) | DAN (N = 65) |
|---|---|---|---|---|
| ALT increased | 0 to 3 | 4 (0.9%) | 0 | 0 |
| | 1 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.5%) |
| Creatinine increased | 0 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| | 1 to 3 | 0 | 1 (0.4%) | 1 (1.5%) |
| GGT increased | 0 to 3 | 4 (0.9%) | 1 (0.4%) | 0 |
| | 1 to 3 | 2 (0.4%) | 2 (0.8%) | 0 |
| | 2 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.5%) |
| Hyperkalemia | 0 to 3 | 7 (1.6%) | 3 (1.1%) | 1 (1.5%) |
| | 1 to 3 | 0 | 0 | 1 (1.5%) |
| | 2 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| | 0 to 4 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| Hypermagnesemia | 0 to 3 | 4 (0.9%) | 1 (0.4%) | 0 |
| Hyponatremia | 1 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| | 2 to 3 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.5%) |
| | 2 to 4 | 0 | 1 (0.4%) | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.23.2
Baseline was the most recent assessment prior to or on the first dose date during randomized treatment.
ALT, alanine aminotransferase; DAN, danazol; GGT, gamma-glutamyl transferase; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

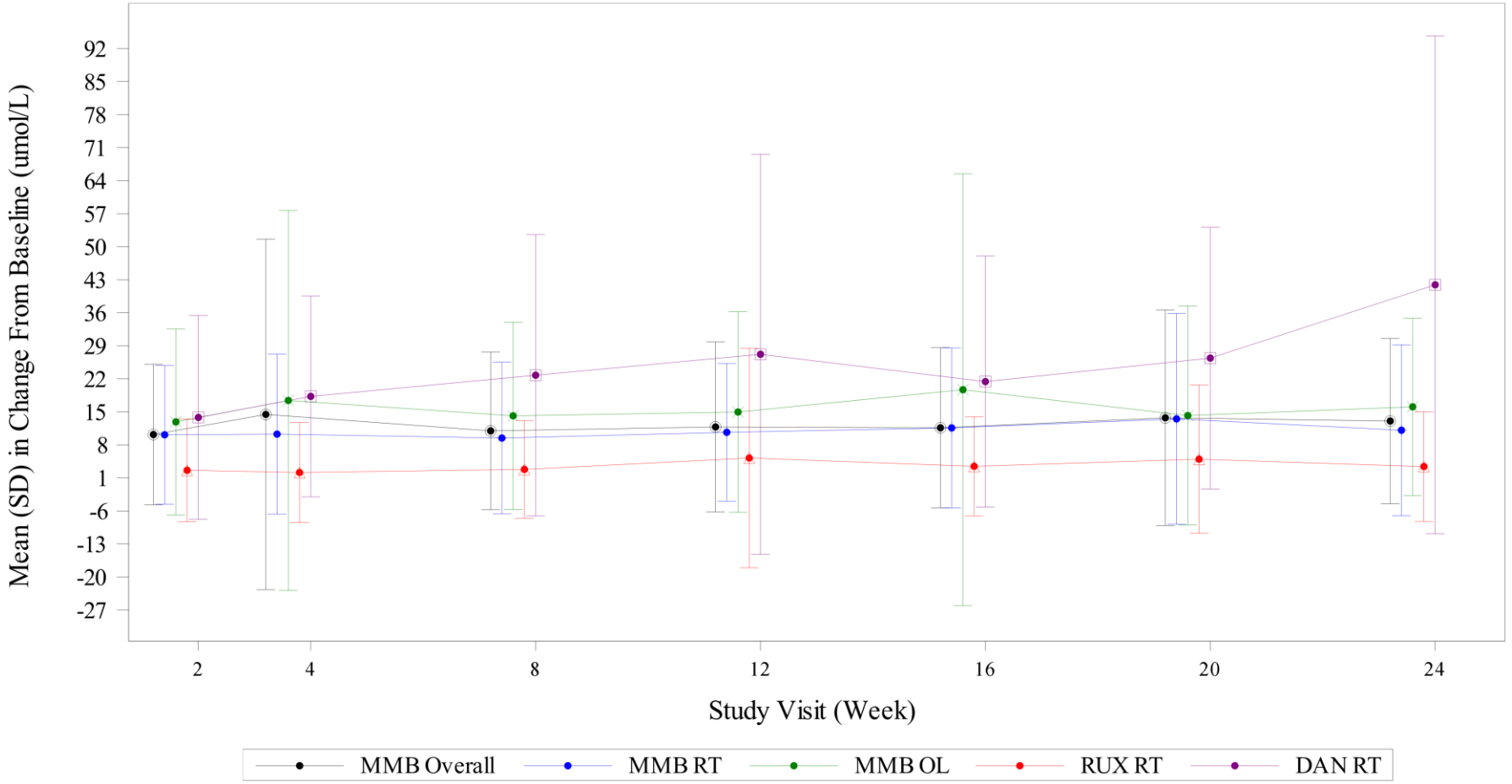



**図 2.7.4.3.10 投与期間の最初の 24 週間の各時点のクレアチニン値（μmol/L）のベースラインからの平均変化量（SD）（統合解析、安全性解析対象集団）**

Source: ISS-Figure 2.7.4.2.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; OL, open label; RT, randomized treatment; RUX, ruxolitinib.

#### 2.7.4.3.4. 肝機能異常の臨床検査値

肝機能異常の臨床検査値について、ベースライン後に基準値上限（ULN）を超えた以下の項目を提示する。

- ALT が ULN の 3 倍、5 倍、10 倍又は 20 倍以上
- AST が ULN の 3 倍、5 倍、10 倍又は 20 倍以上
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍、5 倍、10 倍又は 20 倍以上
- 総ビリルビン値が ULN の 2 倍超
- アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上であり、かつ総ビリルビン値が上昇（それぞれ ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超）
- Hy's Law（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上であり、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超で、かつアルカリホスファターゼが ULN の 2 倍未満）

#### 2.7.4.3.4.1. 個々の試験

無作為化期の肝機能検査値異常の要約を表 2.7.4.3.5 に示す。

無作為化期の肝機能異常の臨床検査所見では、各試験の群間の差は概ね小さかった。いずれの試験でも Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった。

アルカリホスファターゼ値に異常（ULN の 1.5 倍超）が認められた被験者の割合は、MOMENTUM 試験ではダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高く（モメロチニブ群 14.8%、ダナゾール群 6.3%）、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高かったが（モメロチニブ群 16.9%、ルキソリチニブ群 11.2%）、SIMPLIFY-2 試験では群間で同程度であった（モメロチニブ群 19.6%、BAT 群 18.4%）。各試験内で、ALT、AST 又は総ビリルビン値の異常が認められた被験者の割合は群間で同程度であった。

**表 2.7.4.3.5 無作為化期 24 週間における肝機能検査値異常の要約**
**（個々の試験、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | 24 Weeks Randomized Treatment | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MOMENTUM | | SIMPLIFY-1 | | SIMPLIFY-2 | |
| | MMB (N = 130) | DAN (N = 65) | MMB (N = 214) | RUX (N = 216) | MMB (N = 104) | BAT (N = 52) |
| ALT, n | 128 | 64 | 213 | 215 | 102 | 49 |
| ≥ 3 × ULN | 6 (4.7%) | 4 (6.3%) | 6 (2.8%) | 6 (2.8%) | 4 (3.9%) | 1 (2.0%) |
| ≥ 5 × ULN | 2 (1.6%) | 2 (3.1%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 0 |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 20 × ULN | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST, n | 128 | 63 | 212 | 215 | 102 | 49 |
| ≥ 3 × ULN | 3 (2.3%) | 1 (1.6%) | 2 (0.9%) | 2 (0.9%) | 2 (2.0%) | 0 |
| ≥ 5 × ULN | 1 (0.8%) | 1 (1.6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 20 × ULN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST or ALT, n | 128 | 64 | 213 | 215 | 102 | 49 |
| ≥ 3 × ULN | 7 (5.5%) | 4 (6.3%) | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | 4 (3.9%) | 1 (2.0%) |
| ≥ 5 × ULN | 2 (1.6%) | 2 (3.1%) | 4 (1.9%) | 1 (0.5%) | 2 (2.0%) | 0 |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 20 × ULN | 1 (0.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total bilirubin, n | 128 | 64 | 213 | 215 | 102 | 49 |
| > 2 × ULN | 5 (3.9%) | 3 (4.7%) | 7 (3.3%) | 9 (4.2%) | 3 (2.9%) | 1 (2.0%) |
| Alkaline phosphatase, n | 128 | 64 | 213 | 215 | 102 | 49 |
| > 1.5 × ULN | 19 (14.8%) | 4 (6.3%) | 36 (16.9%) | 24 (11.2%) | 20 (19.6%) | 9 (18.4%) |
| Elevated ALT or AST and elevated total bilirubin, n | 128 | 64 | 213 | 215 | 102 | 49 |
| ALT or AST ≥ 3 × ULN and total bilirubin > 1.5 × ULN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT or AST ≥ 3× ULN and total bilirubin > 2.0 × ULN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hy's Law [1] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.24.1
Denominators were the number of subjects with nonmissing postbaseline values for a parameter.
[1] ALT or AST ≥ 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN, and alkaline phosphatase < 2 × ULN.
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BAT, best available therapy; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib, ULN, upper limit of normal.

### 2.7.4.3.4.2. 統合解析

安全性統合解析対象集団の統合解析での肝機能検査値異常の要約を表 2.7.4.3.6 に示す。

無作為化期の肝機能異常の臨床検査所見は、以下の項目においてダナゾール群で異常が見られた被験者の割合がやや高かったことを除き、群間の差は概ね小さかった。

- ALT が ULN の 3 倍以上（モメロチニブ群 3.6%、ルキソリチニブ群 2.7%、ダナゾール群 6.3%）

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上（モメロチニブ群 3.8%、ルキソリチニブ群 3.1%、ダナゾール群 6.3%）
- ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上（モメロチニブ群 1.8%、ルキソリチニブ群 0.4%、ダナゾール群 3.1%）

モメロチニブ群では、アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍超の肝機能異常が見られた被験者の割合が対照群と比較してやや高かった（モメロチニブ群 16.9%、ルキソリチニブ群 12.0%、ダナゾール群 6.3%）。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与の 2 例（0.3%）で、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上であり、総ビリルビン値が ULN の 2 倍超で、かつアルカリホスファターゼが ULN の 2 倍未満）に該当する肝機能異常が認められた。いずれも SIMPLIFY-1 試験の同じ実施医療機関の被験者であった。モメロチニブの初回投与から肝機能異常発現までの期間は 21 ヵ月（被験者 [redacted]）及び 10 ヵ月（被験者 [redacted]）であった。被験者 [redacted] のベースラインの総ビリルビン値は、ULN の 2 倍超（直接ビリルビンは基準値）に近かった。両被験者の肝機能検査値異常はいずれも追跡調査の最終時点で回復中又は回復（基準値又はベースライン値に回復）であった。これらの肝機能異常は、薬物性肝障害ではなく、MF 又は併発疾患に関連すると判断された。

生化学検査の検査結果は被験者別に ISS-Listing 2.7.4.2.7.1～ISS-Listing 2.7.4.2.7.23 に示す。

**表 2.7.4.3.6 投与期及び群別の肝機能検査値異常の要約**
**（統合解析、安全性解析対象集団）**

| Laboratory Abnormality | Randomized | | | Open-Label | Overall |
|---|---|---|---|---|---|
| | MMB | RUX | DAN | MMB | MMB |
| ALT, n | 443 | 259 | 64 | 579 | 710 |
| ≥ 3 × ULN | 16 (3.6%) | 7 (2.7%) | 4 (6.3%) | 29 (5.0%) | 41 (5.8%) |
| ≥ 5 × ULN | 8 (1.8%) | 1 (0.4%) | 2 (3.1%) | 11 (1.9%) | 17 (2.4%) |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 5 (0.9%) | 6 (0.8%) |
| ≥ 20 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.3%) |
| AST, n | 442 | 259 | 63 | 579 | 709 |
| ≥ 3 × ULN | 7 (1.6%) | 2 (0.8%) | 1 (1.6%) | 12 (2.1%) | 17 (2.4%) |
| ≥ 5 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 1 (1.6%) | 6 (1.0%) | 7 (1.0%) |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 3 (0.5%) | 4 (0.6%) |
| ≥ 20 × ULN | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| AST or ALT, n | 443 | 259 | 64 | 579 | 710 |
| ≥ 3 × ULN | 17 (3.8%) | 8 (3.1%) | 4 (6.3%) | 29 (5.0%) | 42 (5.9%) |
| ≥ 5 × ULN | 8 (1.8%) | 1 (0.4%) | 2 (3.1%) | 11 (1.9%) | 17 (2.4%) |
| ≥ 10 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 5 (0.9%) | 6 (0.8%) |
| ≥ 20 × ULN | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.4%) |
| Total bilirubin, n | 443 | 259 | 64 | 579 | 710 |
| > 2 × ULN | 15 (3.4%) | 10 (3.9%) | 3 (4.7%) | 24 (4.1%) | 33 (4.6%) |
| Alkaline phosphatase, n | 443 | 259 | 64 | 579 | 711 |
| > 1.5 × ULN | 75 (16.9%) | 31 (12.0%) | 4 (6.3%) | 88 (15.2%) | 142 (20.0%) |
| Elevated ALT or AST and elevated total bilirubin, n | 433 | 259 | 64 | 579 | 710 |
| ALT or AST ≥ 3 × ULN and total bilirubin > 1.5 × ULN | 0 | 0 | 0 | 7 (1.2%) | 7 (1.0%) |
| ALT or AST ≥ 3× ULN and total bilirubin > 2.0 × ULN | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |
| Hy's Law, n [1] | 433 | 259 | 64 | 578 | 710 |
| | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.3%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.24
Denominators were the number of subjects with nonmissing postbaseline values for a parameter.
[1] ALT or AST ≥ 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN, and alkaline phosphatase < 2 × ULN.
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib, ULN, upper limit of normal.

### 2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1. バイタルサイン

血圧、脈拍及び体温を含むバイタルサインは、各来院時に評価した。バイタルサインが試験で規定された範囲外で治験責任医師が臨床的に重要な異常であると判断した場合は有害事象として報告した。

無作為化期の比較的よく見られるバイタルサイン関連の有害事象（発現割合 5%以上）は発熱（モメロチニブ群で 9.2%、ルキソリチニブ群で 8.0%、ダナゾール群で 7.7%）及び高血圧（モメロチニブ群で 5.4%、ルキソリチニブ群で 8.4%、ダナゾール群で 9.2%）であった（ISS-Table 2.7.4.2.3.1）。拡大治療期及び全モメロチニブ投与で、発熱の発現割合はそれぞ

れ 11.8%及び 14.1%、高血圧の発現割合はそれぞれ 7.3%及び 8.8%であった。無作為化期の低血圧の発現割合は、モメロチニブ群で 6.0%、ルキソリチニブ群で 1.1%、ダナゾール群で 3.1%であり、拡大治療期及び全モメロチニブ投与ではそれぞれ 4.3%及び 6.9%であった。これらのバイタルサイン関連の有害事象のうち、発現割合が 5%以上の治験薬と関連がある有害事象はなかった。同様に、発現割合が 5%以上の初回投与に伴う有害事象もなかった（2.7.4.2.1.3.3.）。

#### 2.7.4.4.2. 心電図

48 例の健康被験者を対象とした QT/補正 QT 間隔（QTc）評価試験の結果、モメロチニブ及びその代謝物は Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）に影響を及ぼさないことが示された（CSR GS-US-352-1150、2.7.2.2.4.1.1.2.）。その時点で完了済又は実施中の臨床試験における心血管系イベントのレビューでは、安全性の懸念は認められず、第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）の試験実施中の心電図（ECG）モニタリング（ベースライン以降の評価）は中止した。その後、ECG の定期的な評価は実施されず、特定の兆候が認められた場合に実施された ECG は被験者の臨床管理のみを目的として実施医療機関で評価された。

QTc 間隔が 450 msec 超の被験者は、脚ブロックに起因する場合を除き第 III 相試験で除外した。SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、ECG を最初に中央機関で評価し、治験薬の初回投与前並びに無作為化期は 2 週ごとに 12 週間、その後 4 週ごとに 24 週間、拡大治療期は 4 週ごとに 12 週間、その後 12 週ごとに 168 週目まで評価した。MOMENTUM 試験では、ECG を実施医療機関で評価し、治験薬の初回投与前及び無作為化期は 2 週ごとに 4 週間、その後は 16 週目及び 24 週目、治験薬の切替え時（必要な場合）に評価し、拡大治療期は 28 週目、40 週目、72 週目、96 週目及び最終投与から 30 日後の安全性追跡調査時に評価した。

ECG データは CSR GS-US-352-0101 及び CSR GS-US-352-1214 に示す。

### 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1. 内因性要因

無作為化期の安全性解析対象集団を対象とした統合解析で、次に示す人口統計学的サブグループ及びベースライン特性がモメロチニブの安全性に与える影響を試験ごとに評価した：性別（男性、女性）、年齢（18～64 歳、65 歳以上、18～74 歳、75 歳以上）、人種（白人、黒色人種／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、ベースラインの予後スコア（中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク）、ベースラインのクレアチニンクリアランス（60 mL/min 未満、60 mL/min 以上）、ベースラインのヘモグロビン値（8 g/dL 未満、8 g/dL 以上、10 g/dL 未満、10 g/dL 以上、12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）、ベースラインの輸血依存状況（輸血依存、輸血非依存、要輸血）、ベースラインの血小板数（$150\times10^9$/L 未満、$150\times10^9$/L 以上）。

試験別では多くのサブグループで被験者数が少なく解析結果の解釈が難しいため、各内因性要因の本文中の表及び記述の要約では、安全性解析対象集団の統合解析のみを対象として

無作為化期の統合群（モメロチニブ群、ルキソリチニブ群、ダナゾール群）の 24 週間のデータを提示する。統合解析を用いた比較では、有害事象の主要なカテゴリであるグレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象等について主に記載する。内因性要因の解析では、各項に示すとおり、内因性要因のいくつかのサブグループ間で差が示された。

無作為化期モメロチニブ群のサブグループ間で認められた数値的な差は、曝露期間が顕著に長かった全モメロチニブ投与のサブグループ間では概ね減少した。全体として、臨床的に意味がある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.1. 性別の有害事象

性別の有害事象の概略を、有害事象の主要なカテゴリ別（グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象等）に表 2.7.4.5.1 に示す。

本解析の性別サブグループは男性及び女性とした。各群の被験者は男性が多く（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%）、有害事象の発現割合は男性と女性で同程度であった（いずれも 90%以上）。

有害事象の主要なカテゴリ（表 2.7.4.5.1）について、男性及び女性の発現割合は、モメロチニブ群及びダナゾール群での次に示すカテゴリを除き、いずれの群も概ね同程度であった。モメロチニブ群では、グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合が男性と比較して女性で低く、これらの差の多くは MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験で認められた（ISS-Table 2.7.4.2.8.1.1）。ルキソリチニブ群では、有害事象の主要なカテゴリにおける発現割合は男性と女性で概ね同程度であった。ダナゾール群では、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は男性と比較して女性で高かった。

群間の比較では、グレード 3 又は 4 の有害事象（男性：モメロチニブ群 49.1%、ルキソリチニブ群 41.8%、ダナゾール群 65.9%）及び死亡に至った有害事象（男性：モメロチニブ群 8.1%、ルキソリチニブ群 4.3%、ダナゾール群 13.6%）はダナゾール群の男性での発現割合が最も高かった。

以上より、性別に基づくサブグループの群内又は群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

性別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.8.1、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.8.2、SOC 及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.8.3 に示す。

無作為化期の性別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.8.1.1 に示す。

**表 2.7.4.5.1 性別（男性、女性）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）**

| Adverse Event Category | MMB | | RUX | | DAN | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (N = 271) | Female (N = 177) | Male (N = 141) | Female (N = 121) | Male (N = 44) | Female (N = 21) |
| Any adverse event, n (%) | 257 (94.8%) | 163 (92.1%) | 133 (94.3%) | 115 (95.0%) | 43 (97.7%) | 19 (90.5%) |
| Related | 171 (63.1%) | 119 (67.2%) | 86 (61.0%) | 75 (62.0%) | 22 (50.0%) | 7 (33.3%) |
| Grade 3 or 4 | 133 (49.1%) | 61 (34.5%) | 59 (41.8%) | 54 (44.6%) | 29 (65.9%) | 12 (57.1%) |
| Related | 65 (24.0%) | 42 (23.7%) | 38 (27.0%) | 32 (26.4%) | 12 (27.3%) | 4 (19.0%) |
| Serious | 93 (34.3%) | 38 (21.5%) | 29 (20.6%) | 19 (15.7%) | 16 (36.4%) | 10 (47.6%) |
| Related | 30 (11.1%) | 8 (4.5%) | 9 (6.4%) | 6 (5.0%) | 4 (9.1%) | 1 (4.8%) |
| Fatal | 22 (8.1%) | 7 (4.0%) | 6 (4.3%) | 3 (2.5%) | 6 (13.6%) | 5 (23.8%) |
| Leading to study drug modification | 57 (21.0%) | 43 (24.3%) | 44 (31.2%) | 43 (35.5%) | 15 (34.1%) | 4 (19.0%) |
| Leading to study drug discontinuation | 46 (17.0%) | 26 (14.7%) | 8 (5.7%) | 5 (4.1%) | 11 (25.0%) | 4 (19.0%) |

Source: ISS-Table 2.7.4.2.8.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.