2.7.4.5.1.2. 年齢別の有害事象

年齢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 2.7.4.5.2 に示す。

本解析での年齢のサブグループは、18～64 歳、65 歳以上、18～74 歳、75 歳以上とした。

いずれの群も 18～64 歳のサブグループでは、概してグレード 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低かった。群内及び群間で、有害事象の主要なカテゴリ別（表 2.7.4.5.2）の発現割合は、65 歳以上及び 75 歳以上のサブグループで概ね同程度であった。ダナゾール群では 18～64 歳及び 75 歳以上のサブグループの例数及び事象数が少なく、解釈には注意が必要であるが、年齢に基づくサブグループ解析では、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

年齢別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.6.1（18～64 歳、65 歳以上）及び ISS-Table 2.7.4.2.7.1（18～74 歳、75 歳以上）に、SOC 別及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.6.2 及び ISS-Table 2.7.4.2.7.2 に、SOC 別及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.6.3 及び ISS-Table 2.7.4.2.7.3 に示す。

無作為化期の年齢別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.6.1.1（18～64 歳、65 歳以上）及び ISS-Table 2.7.4.2.7.1.1（18～74 歳、75 歳以上）に示す。

表 2.7.4.5.2 年齢別（18～64 歳、65 歳以上、18～74 歳、75 歳以上）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

	MMB				RUX				DAN			
Adverse Event Category	**18-64 (N = 159)**	**≥ 65 (N = 289)**	**18-74 (N = 353)**	**≥ 75 (N = 95)**	**18-64 (N = 106)**	**≥ 65 (N = 156)**	**18-74 (N = 218)**	**≥ 75 (N = 44)**	**18-64 (N = 11)**	**≥ 65 (N = 54)**	**18-74 (N = 44)**	**≥ 75 (N = 21)**
Any adverse event, n (%)	144 (90.6%)	276 (95.5%)	329 (93.2%)	91 (95.8%)	95 (89.6%)	153 (98.1%)	205 (94.0%)	43 (97.7%)	11 (100%)	51 (94.4%)	41 (93.2%)	21 (100%)
Related	104 (65.4%)	186 (64.4%)	225 (63.7%)	65 (68.4%)	63 (59.4%)	98 (62.8%)	136 (62.4%)	25 (56.8%)	9 (81.8%)	20 (37.0%)	22 (50.0%)	7 (33.3%)
Grade 3 or 4	59 (37.1%)	135 (46.7%)	146 (41.4%)	48 (50.5%)	36 (34.0%)	77 (49.4%)	88 (40.4%)	25 (56.8%)	8 (72.7%)	33 (61.1%)	28 (63.6%)	13 (61.9%)
Related	31 (19.5%)	76 (26.3%)	77 (21.8%)	30 (31.6%)	29 (27.4%)	41 (26.3%)	54 (24.8%)	16 (36.4%)	5 (45.5%)	11 (20.4%)	12 (27.3%)	4 (19.0%)
Serious	33 (20.8%)	98 (33.9%)	98 (27.8%)	33 (34.7%)	13 (12.3%)	35 (22.4%)	36 (16.5%)	12 (27.3%)	4 (36.4%)	22 (40.7%)	16 (36.4%)	10 (47.6%)
Related	5 (3.1%)	33 (11.4%)	25 (7.1%)	13 (13.7%)	6 (5.7%)	9 (5.8%)	13 (6.0%)	2 (4.5%)	1 (9.1%)	4 (7.4%)	2 (4.5%)	3 (14.3%)
Fatal	7 (4.4%)	22 (7.6%)	23 (6.5%)	6 (6.3%)	2 (1.9%)	7 (4.5%)	7 (3.2%)	2 (4.5%)	1 (9.1%)	10 (18.5%)	5 (11.4%)	6 (28.6%)
Leading to study drug modification	26 (16.4%)	74 (25.6%)	73 (20.7%)	27 (28.4%)	31 (29.2%)	56 (35.9%)	73 (33.5%)	14 (31.8%)	4 (36.4%)	15 (27.8%)	14 (31.8%)	5 (23.8%)
Leading to study drug discontinuation	21 (13.2%)	51 (17.6%)	56 (15.9%)	16 (16.8%)	4 (3.8%)	9 (5.8%)	11 (5.0%)	2 (4.5%)	4 (36.4%)	11 (20.4%)	10 (22.7%)	5 (23.8%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.6.1, ISS-Table 2.7.4.2.7.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.3. 人種別の有害事象

人種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 2.7.4.5.3 に示す。

本解析の人種サブグループは、白人、黒色人種／アフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他とした。試験対象集団全体では大部分が白人（80%超）であったため、他の人種サブグループは被験者数が少なく解釈には注意が必要であるが、人種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。

人種別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.9.1、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.9.2、SOC 別及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.9.3 に示す。

無作為化期の人種別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.9.1.1 に示す。

表 2.7.4.5.3 人種別（白人、黒色人種／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

	MMB				RUX				DAN			
Adverse Event Category	**White (N = 368)**	**Black (N = 10)**	**Asian (N = 29)**	**Other (N = 9)**	**White (N = 215)**	**Black (N = 2)**	**Asian (N = 20)**	**Other (N = 1)**	**White (N = 50)**	**Black (N = 2)**	**Asian (N = 6)**	**Other (N = 5)**
Any adverse event, n (%)	343 (93.2%)	10 (100%)	26 (89.7%)	9 (100%)	202 (94.0%)	2 (100%)	19 (95.0%)	1 (100%)	47 (94.0%)	2 (100%)	6 (100%)	5 (100%)
Related	232 (63.0%)	7 (70.0%)	18 (62.1%)	6 (66.7%)	128 (59.5%)	2 (100%)	16 (80.0%)	1 (100%)	24 (48.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)
Grade 3 or 4	156 (42.4%)	6 (60.0%)	7 (24.1%)	5 (55.6%)	95 (44.2%)	0	10 (50.0%)	1 (100%)	32 (64.0%)	2 (100%)	4 (66.7%)	1 (20.0%)
Related	86 (23.4%)	2 (20.0%)	4 (13.8%)	4 (44.4%)	56 (26.0%)	0	9 (45.0%)	1 (100%)	13 (26.0%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)	0
Serious	102 (27.7%)	4 (40.0%)	8 (27.6%)	4 (44.4%)	40 (18.6%)	0	2 (10.0%)	0	20 (40.0%)	0	3 (50.0%)	1 (20.0%)
Related	27 (7.3%)	0	1 (3.4%)	2 (22.2%)	12 (5.6%)	0	1 (5.0%)	0	4 (8.0%)	0	1 (16.7%)	0
Fatal	22 (6.0%)	1 (10.0%)	3 (10.3%)	1 (11.1%)	8 (3.7%)	0	0	0	9 (18.0%)	0	1 (16.7%)	0
Leading to study drug modification	85 (23.1%)	2 (20.0%)	5 (17.2%)	3 (33.3%)	71 (33.0%)	0	9 (45.0%)	1 (100%)	16 (32.0%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)	0
Leading to study drug discontinuation	64 (17.4%)	2 (20.0%)	1 (3.4%)	1 (11.1%)	11 (5.1%)	0	0	0	11 (22.0%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.9.1
Black, Black/African American; DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.4. ベースラインの予後スコア別の有害事象

ベースラインの予後スコア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 2.7.4.5.4 に示す。

Dynamic International Prognostic Scoring System（DIPSS）、DIPSS-plus 及び International Prognostic Scoring System（IPSS）のスコアは、年齢、全身症状及び血液学的パラメータを組み合わせて算出され、MF 患者の予後リスクを推測するために用いられる。SIMPLIFY-1 試験では IPSS、SIMPLIFY-2 試験では DIPSS、MOMENTUM 試験では、DIPSS 及び DIPSS-plus を用いた。ベースラインの予後リスクの ISS 解析には DIPSS を使用した。

本解析のベースライン予後スコアのサブグループは、中間-1 リスク、中間-2 リスク及び高リスクとした。モメロチニブの試験全体で、登録された被験者の多くはベースライン予後スコアが中間-2 リスク又は高リスクであった。試験別では、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-1 試験では主に高リスク（範囲：43.5%～50.0%）、SIMPLIFY-2 試験では主に中間-2 リスク（モメロチニブ群 59.6%、BAT 群 53.8%）であった（ISS-Table 2.7.4.1.2.1）。

ダナゾール群を除く各群内での発現割合は、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いずれも概ね中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスクの順に増加した。ダナゾール群では高リスクのサブグループで発現割合が低かったが、これは各サブグループの被験者数が少なかったことによるものと考えられる。

全モメロチニブ投与で比較的よく見られる 3 つの有害事象（下痢、血小板減少症、貧血、表 2.7.4.2.4）の発現割合は、無作為化期モメロチニブ群及びルキソリチニブ群では高リスクサブグループで最も高く、いずれの群でも中間リスクから高リスクの順に増加した。下痢の発現割合は無作為化期モメロチニブ群のサブグループ間で同程度であったが、ルキソリチニブ群の高リスクサブグループでは中間リスクと比較して高く、群間では同程度であった（モメロチニブ群 24.3%、ルキソリチニブ群 22.6%）。血小板減少症の発現割合は無作為化期モメロチニブ群のサブグループ間で中間リスクから高リスクの順に増加した。ルキソリチニブ群では中間-2 リスクから高リスクの順に発現割合が増加し、高リスクではモメロチニブ群と比較して高かった（モメロチニブ群 23.7%、ルキソリチニブ群 31.3%）。貧血の発現割合は無作為化期モメロチニブ群のサブグループ間で同程度であり、ルキソリチニブ群では中間リスクから高リスクの順に増加した。貧血の発現割合は高リスクのサブグループで最も高かった（モメロチニブ群 15.3%、ルキソリチニブ群 39.1%）。ダナゾール群は、各サブグループの被験者数が少なく、比較が困難であった（ISS-Table 2.7.4.2.12.2）。

以上より、ベースラインの予後スコアに基づくサブグループ解析では、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインの予後スコア別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.12.1 に、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.12.2 に、SOC 別及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.12.3 に示す。

無作為化期のベースラインの予後スコア別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.12.1.1 に示す。

表 2.7.4.5.4 ベースラインの予後スコア別（中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

	MMB			RUX			DAN		
Adverse Event Category	**Int-1 (N = 70)**	**Int-2 (N = 201)**	**High (N = 177)**	**Int-1 (N = 55)**	**Int-2 (N = 92)**	**High (N = 115)**	**Int-1 (N = 1)**	**Int-2 (N = 31)**	**High (N = 32)**
Any adverse event, n (%)	66 (94.3%)	184 (91.5%)	170 (96.0%)	49 (89.1%)	88 (95.7%)	111 (96.5%)	1 (100%)	29 (93.5%)	31 (96.9%)
Related	53 (75.7%)	128 (63.7%)	109 (61.6%)	28 (50.9%)	58 (63.0%)	75 (65.2%)	0	16 (51.6%)	13 (40.6%)
Grade 3 or 4	23 (32.9%)	84 (41.8%)	87 (49.2%)	12 (21.8%)	39 (42.4%)	62 (53.9%)	0	22 (71.0%)	19 (59.4%)
Related	15 (21.4%)	48 (23.9%)	44 (24.9%)	7 (12.7%)	28 (30.4%)	35 (30.4%)	0	10 (32.3%)	6 (18.8%)
Serious	17 (24.3%)	56 (27.9%)	58 (32.8%)	5 (9.1%)	16 (17.4%)	27 (23.5%)	0	15 (48.4%)	11 (34.4%)
Related	5 (7.1%)	21 (10.4%)	12 (6.8%)	1 (1.8%)	5 (5.4%)	9 (7.8%)	0	4 (12.9%)	1 (3.1%)
Fatal	1 (1.4%)	13 (6.5%)	15 (8.5%)	1 (1.8%)	5 (5.4%)	3 (2.6%)	0	7 (22.6%)	4 (12.5%)
Leading to study drug modification	10 (14.3%)	44 (21.9%)	46 (26.0%)	16 (29.1%)	27 (29.3%)	44 (38.3%)	0	10 (32.3%)	9 (28.1%)
Leading to study drug discontinuation	9 (12.9%)	30 (14.9%)	33 (18.6%)	1 (1.8%)	6 (6.5%)	6 (5.2%)	0	12 (38.7%)	3 (9.4%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.12.1
DIPSS scores were used for the analysis of baseline prognostic risk.
DAN, danazol; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System; Int-1, intermediate-1; Int-2, intermediate-2; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.5. ベースラインのクレアチニンクリアランス別の有害事象

ベースラインのクレアチニンクリアランス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 2.7.4.5.5 に示す。

腎機能障害を有する被験者を対象としたモメロチニブの第 I 相試験の結果（CSR GS-US-352-1152、2.7.2.2.3.3.1.）に基づき、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者でのモメロチニブの用量変更は不要とした。GS-US-352-1152 試験では、ベースラインの推定糸球体濾過量により腎機能障害を以下のように判定した。

- 正常：90 mL/min/1.73 m^2 以上
- 軽度：60～89 mL/min/1.73 m^2
- 中等度：30～59 mL/min/1.73 m^2
- 重度：15～29 mL/min/1.73 m^2

ベースラインの腎機能障害に関するサブグループは、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満及び 60 mL/min 以上とした。

有害事象の主要なカテゴリ別（表 2.7.4.5.5）の各群の発現割合のうち、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は、60 mL/min 以上のサブグループでは 60 mL/min 未満と比較して一貫して低かった。これらの差はダナゾール群で最も大きかった。治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、ルキソリチニブ群の 60 mL/min 未満のサブグループでは、60 mL/min 以上と比較して顕著に高かった（19.3%の差）が、モメロチニブ群及びダナゾール群ではサブグループ間で同程度であった。

以上より、ベースラインのクレアチニンクリアランスに基づくサブグループ解析では、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインのクレアチニンクリアランス別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.10.1 に、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.10.2 に、SOC 及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.10.3 に示す。

無作為化期のベースラインのクレアチニンクリアランス別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.10.1.1 に示す。

表 2.7.4.5.5 ベースラインの腎機能障害別（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満、60 mL/min 以上）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

Adverse Event Category	MMB		RUX		DAN	
	< 60 mL/min (N = 127)	≥ 60 mL/min (N = 319)	< 60 mL/min (N = 65)	≥ 60 mL/min (N = 197)	< 60 mL/min (N = 30)	≥ 60 mL/min (N = 35)
Any adverse event, n (%)	122 (96.1%)	297 (93.1%)	64 (98.5%)	184 (93.4%)	30 (100%)	32 (91.4%)
Related	84 (66.1%)	205 (64.3%)	45 (69.2%)	116 (58.9%)	10 (33.3%)	19 (54.3%)
Grade 3 or 4	64 (50.4%)	130 (40.8%)	39 (60.0%)	74 (37.6%)	23 (76.7%)	18 (51.4%)
Related	34 (26.8%)	73 (22.9%)	24 (36.9%)	46 (23.4%)	5 (16.7%)	11 (31.4%)
Serious	48 (37.8%)	82 (25.7%)	18 (27.7%)	30 (15.2%)	15 (50.0%)	11 (31.4%)
Related	15 (11.8%)	22 (6.9%)	6 (9.2%)	9 (4.6%)	2 (6.7%)	3 (8.6%)
Fatal	11 (8.7%)	17 (5.3%)	4 (6.2%)	5 (2.5%)	6 (20.0%)	5 (14.3%)
Leading to study drug modification	32 (25.2%)	68 (21.3%)	31 (47.7%)	56 (28.4%)	9 (30.0%)	10 (28.6%)
Leading to study drug discontinuation	23 (18.1%)	49 (15.4%)	3 (4.6%)	10 (5.1%)	7 (23.3%)	8 (22.9%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.10.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.6. ベースラインのヘモグロビン値別の有害事象

ベースラインのヘモグロビン値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 2.7.4.5.6 に示す。

貧血（重症度を問わない）は、MF 患者の生存期間短縮と関連しており、IPSS 及び DIPSS の主要な構成要素である。本解析では、ヘモグロビン値に基づく貧血の程度は、軽度：10 g/dL～基準値下限未満、中等度：8～10 g/dL 未満、重度：8 g/dL 未満と定義した[Nicolosi, 2018]。

本解析でのベースラインのヘモグロビン値のサブグループは、8 g/dL 未満、8 g/dL 以上、10 g/dL 未満、10 g/dL 以上、12 g/dL 未満及び 12 g/dL 以上とした（12 g/dL 未満及び 12 g/dL 以上のサブグループは ISS-Table 2.7.4.2.15.1 に示す）。

有害事象の主要なカテゴリ別（表 2.7.4.5.6）のモメロチニブ群及びルキソリチニブ群での発現割合のうち、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は、ベースラインのヘモグロビン値が高いサブグループ（8 g/dL 以上及び 10 g/dL 以上）で、低いサブグループ（8 g/dL 未満及び 10 g/dL 未満）と比較して一貫して低かった。MOMENTUM 試験ではヘモグロビン値 10 g/dL 未満の被験者を対象としたため、ダナゾール群ではベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上の被験者はいなかった。ダナゾール群では、件数は少なかったが有害事象の発現割合はヘモグロビン値サブグループ間で同程度であった。

以上より、ダナゾール群のサブグループの症例数が少なく解釈に注意が必要であるが、ベースラインのヘモグロビン値に基づくサブグループ解析では、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインのヘモグロビン値別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.13.1（8 g/dL 未満、8 g/dL 以上）、ISS-Table 2.7.4.2.14.1（10 g/dL 未満、10 g/dL 以上）及び ISS-Table 2.7.4.2.15.1（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）に、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.13.2、ISS-Table 2.7.4.2.14.2 及び ISS-Table 2.7.4.2.15.2 に、SOC 及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.13.3、ISS-Table 2.7.4.2.14.3 及び ISS-Table 2.7.4.2.15.3 に示す。

無作為化期のベースラインのヘモグロビン値別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.13.1.1（8 g/dL 未満、8 g/dL 以上）、ISS-Table 2.7.4.2.14.1.1（10 g/dL 未満、10 g/dL 以上）及び ISS-Table 2.7.4.2.15.1.1（12 g/dL 未満、12 g/dL 以上）に示す。

表 2.7.4.5.6 ベースラインのヘモグロビン値別（8 g/dL 未満、8 g/dL 以上、10 g/dL 未満、10 g/dL 以上）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

Adverse Event Category	MMB				RUX				DAN			
	< 8 g/dL (N = 100)	≥ 8 g/dL (N = 347)	< 10 g/dL (N = 275)	≥ 10 g/dL (N = 172)	< 8 g/dL (N = 24)	≥ 8 g/dL (N = 237)	< 10 g/dL (N = 130)	≥ 10 g/dL (N = 131)	< 8 g/dL (N = 32)	≥ 8 g/dL (N = 33)	< 10 g/dL (N = 65)	≥ 10 g/dL (N = 0)
Any adverse event, n (%)	94 (94.0%)	325 (93.7%)	262 (95.3%)	157 (91.3%)	22 (91.7%)	225 (94.9%)	123 (94.6%)	124 (94.7%)	31 (96.9%)	31 (93.9%)	62 (95.4%)	0
Related	59 (59.0%)	230 (66.3%)	176 (64.0%)	113 (65.7%)	13 (54.2%)	148 (62.4%)	73 (56.2%)	88 (67.2%)	14 (43.8%)	15 (45.5%)	29 (44.6%)	0
Grade 3 or 4	52 (52.0%)	141 (40.6%)	137 (49.8%)	56 (32.6%)	13 (54.2%)	100 (42.2%)	68 (52.3%)	45 (34.4%)	19 (59.4%)	22 (66.7%)	41 (63.1%)	0
Related	24 (24.0%)	83 (23.9%)	71 (25.8%)	36 (20.9%)	6 (25.0%)	64 (27.0%)	39 (30.0%)	31 (23.7%)	7 (21.9%)	9 (27.3%)	16 (24.6%)	0
Serious	37 (37.0%)	94 (27.1%)	91 (33.1%)	40 (23.3%)	5 (20.8%)	43 (18.1%)	30 (23.1%)	18 (13.7%)	11 (34.4%)	15 (45.5%)	26 (40.0%)	0
Related	9 (9.0%)	29 (8.4%)	27 (9.8%)	11 (6.4%)	2 (8.3%)	13 (5.5%)	10 (7.7%)	5 (3.8%)	2 (6.3%)	3 (9.1%)	5 (7.7%)	0
Fatal	11 (11.0%)	18 (5.2%)	21 (7.6%)	8 (4.7%)	3 (12.5%)	6 (2.5%)	6 (4.6%)	3 (2.3%)	5 (15.6%)	6 (18.2%)	11 (16.9%)	0
Leading to study drug modification	24 (24.0%)	76 (21.9%)	69 (25.1%)	31 (18.0%)	7 (29.2%)	80 (33.8%)	41 (31.5%)	46 (35.1%)	7 (21.9%)	12 (36.4%)	19 (29.2%)	0
Leading to study drug discontinuation	21 (21.0%)	51 (14.7%)	52 (18.9%)	20 (11.6%)	4 (16.7%)	9 (3.8%)	7 (5.4%)	6 (4.6%)	10 (31.3%)	5 (15.2%)	15 (23.1%)	0

Source: ISS-Table 2.7.4.2.13.1, ISS-Table 2.7.4.2.14.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.7. ベースラインの輸血依存状況別の有害事象

本解析のベースラインの輸血依存状況のサブグループは、各第 III 相試験の治験実施計画書で定義された（表 2.7.4.5.7）、輸血非依存（Transfusion independent）、輸血依存（Transfusion dependent）、要輸血（輸血に完全に依存してはいないものの輸血の必要性あり、Transfusion requiring）とした。ベースラインの輸血依存状況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 2.7.4.5.8 に示す。

表 2.7.4.5.7 第 III 相試験のベースラインの輸血依存状況の定義

Baseline Status	Phase 3 Study	Definition
TI	MOMENTUM SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2	Not receiving an RBC transfusion (except in the case of clinically overt bleeding) and all Hgb levels ≥ 8 g/dL in the 12 weeks before randomization.
TD	MOMENTUM	Requiring ≥ 4 units of RBC or whole blood transfusions in the 8 weeks before randomization. Only RBC or whole blood transfusions given when Hgb levels were ≤ 9.5 g/dL were counted toward TD; RBC transfusions given for clinically overt bleeding (as assessed by the investigator) were not counted toward TD.
	SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2	Requiring ≥ 4 units of RBC transfusions (except in the case of clinically overt bleeding) or a Hgb level < 8 g/dL in the 8 weeks before randomization.
TR	MOMENTUM SIMPLIFY-1 SIMPLIFY-2	Not meeting TD or TI criteria.

Hgb, hemoglobin; RBC, red blood cell; TD, transfusion dependent; TI, transfusion independent; TR, transfusion requiring.

有害事象の主要なカテゴリ別（表 2.7.4.5.8）の各群の発現割合のうち、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は、輸血依存のサブグループと比較して輸血非依存のサブグループで一貫して顕著に低かった。モメロチニブ群では要輸血のサブグループとの比較でも輸血非依存のサブグループは同様に一貫して顕著に低かった。ルキソリチニブ群及びダナゾール群の要輸血のサブグループは被験者数が少なく解釈には注意が必要であるが、ベースラインのヘモグロビン値に基づくサブグループ解析では、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインの輸血依存状況別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.16.1、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.16.2、SOC 及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.16.3 に示す。

無作為化期のベースラインの輸血依存状況別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.16.1.1 に示す。

表 2.7.4.5.8 ベースラインの輸血依存状況別（輸血非依存、輸血依存、要輸血）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

Adverse Event Category	MMB			RUX			DAN		
	TI (N = 195)	TD (N = 174)	TR (N = 79)	TI (N = 167)	TD (N = 76)	TR (N = 19)	TI (N = 10)	TD (N = 34)	TR (N = 21)
Any adverse event, n (%)	179 (91.8%)	167 (96.0%)	74 (93.7%)	159 (95.2%)	71 (93.4%)	18 (94.7%)	8 (80.0%)	34 (100%)	20 (95.2%)
Related	126 (64.6%)	112 (64.4%)	52 (65.8%)	111 (66.5%)	43 (56.6%)	7 (36.8%)	4 (40.0%)	16 (47.1%)	9 (42.9%)
Grade 3 or 4	59 (30.3%)	93 (53.4%)	42 (53.2%)	68 (40.7%)	38 (50.0%)	7 (36.8%)	5 (50.0%)	26 (76.5%)	10 (47.6%)
Related	39 (20.0%)	47 (27.0%)	21 (26.6%)	46 (27.5%)	20 (26.3%)	4 (21.1%)	2 (20.0%)	10 (29.4%)	4 (19.0%)
Serious	40 (20.5%)	67 (38.5%)	24 (30.4%)	23 (13.8%)	19 (25.0%)	6 (31.6%)	4 (40.0%)	18 (52.9%)	4 (19.0%)
Related	9 (4.6%)	24 (13.8%)	5 (6.3%)	8 (4.8%)	6 (7.9%)	1 (5.3%)	0	5 (14.7%)	0
Fatal	8 (4.1%)	17 (9.8%)	4 (5.1%)	4 (2.4%)	5 (6.6%)	0	0	9 (26.5%)	2 (9.5%)
Leading to study drug modification	39 (20.0%)	37 (21.3%)	24 (30.4%)	60 (35.9%)	23 (30.3%)	4 (21.1%)	2 (20.0%)	11 (32.4%)	6 (28.6%)
Leading to study drug discontinuation	24 (12.3%)	38 (21.8%)	10 (12.7%)	6 (3.6%)	7 (9.2%)	0	1 (10.0%)	11 (32.4%)	3 (14.3%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.16.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; TD, transfusion dependent; TI, transfusion independent; TR, transfusion requiring.

2.7.4.5.1.8. ベースラインの血小板数別の有害事象

ベースラインの血小板数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 2.7.4.5.9 に示す。

血小板減少症は MF 患者でよく認められ、脾腫の増大及び骨髄の線維化の進行により、MF がより進行した患者で特によく認められる[Boruchov, 2009]。血小板減少症は全生存期間及び無白血病生存期間にかかわる予後不良のリスク因子と考えられるため、DIPSS のスコア算出に血小板数も用いられる[Gangat, 2011]。

本解析のベースラインの血小板数のサブグループは、150×10^9/L 未満及び 150×10^9/L 以上とした。

有害事象の主要なカテゴリ別（表 2.7.4.5.9）の発現割合のうち、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は、モメロチニブ群のグレード3又は4の有害事象及び重篤な有害事象、並びにルキソリチニブ群の死亡に至った有害事象では 150×10^9/L 以上のサブグループで低かったことを除き、サブグループ間で同程度であった。有害事象の主要なカテゴリの発現割合は、モメロチニブ群及びルキソリチニブ群のサブグループと比較してダナゾール群のサブグループで高かったが、ダナゾール群のサブグループは被験者数が少なかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ルキソリチニブ群の 150×10^9/L 以上のサブグループと比較して 150×10^9/L 未満のサブグループで高かった。モメロチニブ群ではサブグループ間で同程度であった。

血小板減少症は、全モメロチニブ投与で比較的よく見られる有害事象（表 2.7.4.2.4）及び比較的よく見られるグレード3以上の有害事象（表 2.7.4.2.11）の1つである。血小板減少症の発現割合は、いずれの群も 150×10^9/L 以上のサブグループと比較して 150×10^9/L 未満のサブグループで高く、150×10^9/L 未満のサブグループでは、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で高かった（モメロチニブ群 23.3%、ルキソリチニブ群 31.0%）（ISS-Table 2.7.4.2.17.2）。グレード3以上の血小板減少症の発現割合は、各群の 150×10^9/L 未満のサブグループで高く、群間ではモメロチニブ群で高かった（モメロチニブ群 18.7%、ルキソリチニブ群 12.6%、ダナゾール群 9.3%）（ISS-Table 2.7.4.2.17.3）。なお、ルキソリチニブ群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。

以上より、ベースラインの血小板数に基づくサブグループ解析で、モメロチニブ投与時の安全性の懸念は認められなかった。

ベースラインの血小板数別のすべての有害事象の要約を ISS-Table 2.7.4.2.17.1、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.17.2、SOC 及び PT 別の最大の重症度ごとの要約を ISS-Table 2.7.4.2.17.3 に示す。

無作為化期のベースラインの血小板数別のすべての有害事象の要約を試験及び群別に ISS-Table 2.7.4.2.17.1.1 に示す。

表 2.7.4.5.9 ベースラインの血小板数別（150×10⁹/L 未満、150×10⁹/L 以上）の有害事象の概略（統合解析、無作為化期）

Adverse Event Category	MMB		RUX		DAN	
	< 150 × 10⁹/L (N = 193)	≥ 150 × 10⁹/L (N = 247)	< 150 × 10⁹/L (N = 87)	≥ 150 × 10⁹/L (N = 168)	< 150 × 10⁹/L (N = 43)	≥ 150 × 10⁹/L (N = 21)
Any adverse event, n (%)	184 (95.3%)	229 (92.7%)	85 (97.7%)	157 (93.5%)	40 (93.0%)	21 (100%)
Related	129 (66.8%)	156 (63.2%)	52 (59.8%)	107 (63.7%)	20 (46.5%)	8 (38.1%)
Grade 3 or 4	102 (52.8%)	87 (35.2%)	39 (44.8%)	74 (44.0%)	27 (62.8%)	13 (61.9%)
Related	60 (31.1%)	46 (18.6%)	22 (25.3%)	48 (28.6%)	12 (27.9%)	3 (14.3%)
Serious	67 (34.7%)	61 (24.7%)	17 (19.5%)	29 (17.3%)	17 (39.5%)	8 (38.1%)
Related	16 (8.3%)	21 (8.5%)	4 (4.6%)	11 (6.5%)	3 (7.0%)	1 (4.8%)
Fatal	12 (6.2%)	15 (6.1%)	6 (6.9%)	3 (1.8%)	7 (16.3%)	3 (14.3%)
Leading to study drug modification	58 (30.1%)	42 (17.0%)	27 (31.0%)	59 (35.1%)	13 (30.2%)	6 (28.6%)
Leading to study drug discontinuation	31 (16.1%)	40 (16.2%)	9 (10.3%)	4 (2.4%)	8 (18.6%)	6 (28.6%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.17.1
DAN, danazol; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.9. 日本人集団の安全性

日本人集団の安全性を評価するため、SIMPLIFY-1 試験に登録された日本人 MF 患者 15 例における安全性の結果を全体集団と比較して本項に示す。

2.7.4.5.1.9.1. 全般的な曝露状況

2.7.4.5.1.9.1.1. 被験者の内訳

全体集団の被験者の内訳を 2.7.4.1.2.1.1.及び 2.7.4.1.2.1.2.に示す。SIMPLIFY-1 試験の日本人集団の被験者の内訳を表 2.7.4.5.10 に示す。

SIMPLIFY-1 試験では、日本人 MF 患者 15 例（モメロチニブ群 6 例及びルキソリチニブ群 9 例）が無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。これら 15 例を Intent-to-treat 集団及び安全性解析対象集団とした。日本人集団では、モメロチニブ群のすべての被験者が 24 週間の二重盲検無作為化期（以下、無作為化期）を完了し、非盲検／拡大治療期（以下、拡大治療期）に移行した。

表 2.7.4.5.10 被験者の内訳（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人）

	Japanese Population	
Number of subjects randomized	15	
Randomized treatment	MMB	RUX
Randomized treatment period [1]	6	9
Received randomized treatment	6 (100%)	9 (100%)
Completed randomized treatment	6 (100%)	9 (100%)
Discontinued randomized treatment early	0	0
Open-label treatment period [2]		
Entered period	6 (100%)	9 (100%)
Reached 24 weeks of open-label/extended treatment	5 (83.3%)	6 (66.7%)
Prematurely discontinued open-label treatment	6 (100%)	9 (100%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1011
[1] Percentages based on the number of randomized subjects.
[2] Percentages based on the number of treated subjects.
ITT, intent-to-treat; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.9.1.2. 曝露状況

全体集団の曝露状況を 2.7.4.1.2.2.1.及び 2.7.4.1.2.2.2.に示す。SIMPLIFY-1 試験の日本人集団の曝露状況を表 2.7.4.5.11 に示す。

日本人集団では、24 週間の無作為化期の平均曝露期間は、モメロチニブ群で 24.2 週（範囲：23.7～25.0 週）、ルキソリチニブ群で 24.1 週（範囲：23.7～24.7 週）であった。拡大治療期の平均曝露期間は 54.9 週（範囲：4.3～114.9 週）であり、全モメロチニブ投与では 64.6 週（範囲：4.3～139.1 週）であった。モメロチニブ曝露の最長期間は 32.0 ヵ月であった。無作為化期の 1 日平均投与量は、モメロチニブ群で 199.2 mg、ルキソリチニブ群で 26.9 mg であった。拡大治療期の平均投与量は 177.0 mg であり、全モメロチニブ投与では 177.3 mg であった。平均相対用量強度は、モメロチニブ群 99.6%、ルキソリチニブ群 67.3%、拡大治療

期 88.5%及び全モメロチニブ投与 88.6%であった。無作為化期及び拡大治療期のいずれも、モメロチニブ群の平均相対用量強度は高いレベルを維持していた。

表 2.7.4.5.11 治験薬の曝露状況（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Duration of exposure (weeks) [1]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	24.2 (0.43)	24.1 (0.32)	54.9 (33.24)	64.6 (38.98)
Median (Q1, Q3)	24.2 (24.0, 24.3)	24.0 (24.0, 24.0)	63.1 (18.3, 80.1)	73.3 (32.1, 87.1)
Minimum, maximum	23.7, 25.0	23.7, 24.7	4.3, 114.9	4.3, 139.1
Duration of exposure (months) [1]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	5.6 (0.10)	5.5 (0.07)	12.6 (7.64)	14.9 (8.96)
Median (Q1, Q3)	5.6 (5.5, 5.6)	5.5 (5.5, 5.5)	14.5 (4.2, 18.4)	16.9 (7.4, 20.0)
Minimum, maximum	5.5, 5.7	5.5, 5.7	1.0, 26.4	1.0, 32.0
Duration of exposure, n (%)				
Any duration (> 0 weeks)	6 (100%)	9 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
≥ 4 weeks	6 (100%)	9 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
≥ 8 weeks	6 (100%)	9 (100%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)
≥ 12 weeks	6 (100%)	9 (100%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)
≥ 24 weeks	5 (83.3%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)	12 (80.0%)
≥ 48 weeks	0	0	10 (66.7%)	10 (66.7%)
≥ 96 weeks	0	0	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Average daily dose (mg/day) [2]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	199.2 (1.43)	26.9 (11.04)	177.0 (41.03)	177.3 (41.16)
Median (Q1, Q3)	200.0 (198.8, 200.0)	27.6 (18.5, 36.4)	197.1 (180.0, 199.6)	197.9 (180.0, 199.6)
Minimum, maximum	196, 200	10, 40	95, 200	95, 200
Relative dose intensity (%) [3]				
n	6	9	15	15
Mean (SD)	99.6 (0.71)	67.3 (27.61)	88.5 (20.52)	88.6 (20.58)
Median (Q1, Q3)	100.0 (99.4, 100.0)	69.0 (46.4, 91.0)	98.5 (90.0, 99.8)	98.9 (90.0, 99.8)
Minimum, maximum	98, 100	25, 100	47, 100	47, 100
Subjects with study drug modification, n (%)	2 (33.3%)	8 (88.9%)	8 (53.3%)	9 (60.0%)
Reason for study drug modification				
Adverse event	0	4 (44.4%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Noncompliance	2 (33.3%)	5 (55.6%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)
Other	1 (16.7%)	0	3 (20.0%)	4 (26.7%)
Per protocol	0	4 (44.4%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)

Source: ISS-Table 7.1011
[1] Duration of exposure = weeks/months between date of last dose - date of first dose + 1.
[2] Average daily dose = sum of daily dose / duration of exposure.
[3] Relative dose intensity (%) = Average daily dose / D(mg)*100%, where D = 200 or 40 mg for MMB and RUX, respectively.
Average daily dose and relative dose intensity of ruxolitinib for 3 subjects cannot be calculated because dose frequency was reported as 'Other' in some dosing records.
MMB, momelotinib; Q1, Q3, first quartile, third quartile; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.9.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全体集団の主な人口統計学的特性を 2.7.4.1.3.1.1.及び 2.7.4.1.3.1.2.に示す。SIMPLIFY-1 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.5.12 に示す。

日本人集団では、性別、MF の病型及び予後リスク分類、脾臓容積、輸血非依存割合並びに輸血依存割合で治療群間にわずかな差が認められたものの、被験者数は限られており、その他の項目で違いは認められなかった。

表 2.7.4.5.12 人口統計学的特性及びベースライン特性（SIMPLIFY-1 試験、ITT 集団、日本人）

Characteristic	Japanese Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)
Age at baseline (years), n	6	9
Median	66.0	66.0
Min, max	41, 76	51, 83
Age group, n (%)		
< 65 years	3 (50.0%)	3 (33.3%)
≥ 65 years	3 (50.0%)	6 (66.7%)
Sex at birth, n (%)		
Male	5 (83.3%)	5 (55.6%)
Female	1 (16.7%)	4 (44.4%)
MF disease type, n (%)		
PMF	3 (50.0%)	4 (44.4%)
Post-PV MF	3 (50.0%)	1 (11.1%)
Post-ET MF	0	4 (44.4%)
Prognostic risk category, n (%)	IPSS	
Intermediate-1	1 (16.7%)	1 (11.1%)
Intermediate-2	5 (83.3%)	1 (11.1%)
High	0	7 (77.8%)
ECOG performance status, n (%)		
0	5 (83.3%)	7 (77.8%)
1	1 (16.7%)	2 (22.2%)
2	0	0
TSS at baseline, n [1]	6	9
Mean (SD)	14.5 (16.00)	10.0 (8.33)
Median	8.1	7.7
Central lab spleen volume (cm^3), n	6	9
Mean (SD)	1581.7 (1309.59)	2060.0 (1472.07)
Median	1038.5	1551.6
Transfusion independent, n (%)	3 (50.0%)	8 (88.9%)
Transfusion dependent, n (%)	3 (50.0%)	1 (11.1%)
RBC units transfused ≤ 8 weeks before randomization, n	6	9
Mean (SD)	0.3 (0.82)	0.0 (0.00)
Median	0	0
Hemoglobin (g/dL), n	6	9
Mean (SD)	10.4 (2.89)	10.8 (2.65)

Characteristic	Japanese Population	
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)
Median	10.8	10.2
Platelet count (× 10^9/L), n	6	9
Mean (SD)	490.2 (402.47)	263.4 (108.19)
Median	296.5	268.0

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.1031, Table 1.1041, Table 1.1051
The baseline was the last assessment before or on the date of randomization.
Missing values are not included in the table.
[1] The modified MPN-SAF v2.0 in SIMPLIFY-1.
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, essential thrombocythemia; IPSS, International Prognostic Scoring System; ITT, intent-to-treat; lab, laboratory; MF, myelofibrosis; Min, max, minimum, maximum; MMB, momelotinib; MPN-SAF v2.0, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form version 2.0; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; RBC, red blood cell; RUX, ruxolitinib; TSS, total symptom score.

2.7.4.5.1.9.2. 有害事象

2.7.4.5.1.9.2.1. 有害事象の概略

全体集団の有害事象の概略を 2.7.4.2.1.1.1.及び 2.7.4.2.1.1.2.に示す。日本人集団の有害事象の概略を表 2.7.4.5.13 に示す。

日本人集団では、無作為化期の有害事象の発現割合はモメロチニブ群で 83.3%（5 例）、ルキソリチニブ群で 88.9%（8 例）であった。モメロチニブ群では、グレード 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び治験薬の投与変更又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。一方、ルキソリチニブ群では、グレード 3 以上の有害事象が 5 例、重篤な有害事象が 1 例、投与変更に至った有害事象が 4 例に認められた。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

拡大治療期及び全モメロチニブ投与では、有害事象が 14 例（93.3%）、治験薬と関連がある有害事象が 11 例（73.3%）、グレード 3 以上の有害事象が 9 例（60.0%）、重篤な有害事象が 3 例（20.0%）、死亡に至った有害事象が 1 例（6.7%）に認められた。有害事象の発現傾向は、全体集団の併合データ（拡大治療期及び全モメロチニブ投与）と同様であった。

表 2.7.4.5.13 有害事象の概略（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

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

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3051, Table 1.3061
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.1.9.2.2. 比較的よく見られる有害事象

全体集団で比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を 2.7.4.2.1.2.1.及び 2.7.4.2.1.2.2.に示す。日本人集団で無作為化期のいずれかの群又は拡大治療期で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4.5.14 に示す。

日本人集団において、無作為化期に多く認められた有害事象は貧血（モメロチニブ群 0 例、ルキソリチニブ群 6 例）及び血小板減少症（モメロチニブ群 1 例、ルキソリチニブ群 3 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。モメロチニブ群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。拡大治療期及び全モメロチニブ投与で多く認められた有害事象は、貧血、便秘（各 5 例）、血小板減少症及び悪心（各 4 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。

表 2.7.4.5.14 無作為化期のいずれかの群又は拡大治療期で 2 例以上に認められた有害事象（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
Preferred Term	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any treatment-emergent adverse event, n (%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)
Thrombocytopenia	1 (16.7%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Nasopharyngitis	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)
Constipation	1 (16.7%)	0	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Weight decreased	1 (16.7%)	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Anaemia	0	6 (66.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Stomatitis	0	2 (22.2%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Neutropenia	0	2 (22.2%)	0	0
Oropharyngeal pain	0	2 (22.2%)	0	0
Diarrhoea	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Pyrexia	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Rash	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Lymphopenia	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Nausea	0	0	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Liver disorder	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Renal impairment	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Urinary tract infection	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3071, Table 1.3081
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Constipation：便秘、Weight decreased：体重減少、Anaemia：貧血、Stomatitis：口内炎、Neutropenia：好中球減少症、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Diarrhoea：下痢、Pyrexia：発熱、Rash：発疹、Lymphopenia：リンパ球減少症、Nausea：悪心、Liver disorder：肝障害、Renal impairment：腎機能障害、Urinary tract infection：尿路感染

2.7.4.5.1.9.2.3. 治験薬と関連がある有害事象

全体集団で比較的よく見られる治験薬と関連がある有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を 2.7.4.2.1.3.1.及び 2.7.4.2.1.3.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められた治験薬と関連がある有害事象を表 2.7.4.5.15 に示す。

日本人集団において、無作為化期に認められた主な治験薬と関連がある有害事象は、貧血（モメロチニブ群 0 例、ルキソリチニブ群 6 例）、血小板減少症（モメロチニブ群 1 例、ルキソリチニブ群 3 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。モメロチニブ群では 2 例以上に認められた治験薬と関連がある有害事象はなかった。拡大治療期で認められた主な治験薬と関連がある有害事象は、悪心（3 例）及び下痢（2 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。全モメロチニブ投与で認められた主な治験薬と関連がある有害事象は、悪心（3 例）、血小板減少症、末梢性感覚ニューロパチー及び下痢（各 2 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。

表 2.7.4.5.15 いずれかの群で認められた治験薬と関連がある有害事象
（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
Preferred Term	**MMB (N = 6)**	**RUX (N = 9)**	**MMB (N = 15)**	**MMB (N = 15)**
Any treatment-emergent adverse event reported as related to study drug, n (%)	2 (33.3%)	8 (88.9%)	11 (73.3%)	11 (73.3%)
Thrombocytopenia	1 (16.7%)	3 (33.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Hyperuricaemia	1 (16.7%)	0	0	1 (6.7%)
Anaemia	0	6 (66.7%)	0	0
Neutropenia	0	2 (22.2%)	0	0
Oropharyngeal pain	0	2 (22.2%)	0	0
Diarrhoea	0	1 (11.1%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Hypermagnesaemia	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Lymphopenia	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Stomatitis	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Back pain	0	1 (11.1%)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (11.1%)	0	0
Cheilitis	0	1 (11.1%)	0	0
Decreased appetite	0	1 (11.1%)	0	0
Hypocalcaemia	0	1 (11.1%)	0	0
Leukopenia	0	1 (11.1%)	0	0
Oedema peripheral	0	1 (11.1%)	0	0
Pain in extremity	0	1 (11.1%)	0	0
Sputum retention	0	1 (11.1%)	0	0
Vomiting	0	1 (11.1%)	0	0
Weight increased	0	1 (11.1%)	0	0
Nausea	0	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Bronchitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chronic myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Cystitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Dizziness	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Drug eruption	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Eyelid oedema	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Flushing	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastroenteritis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Herpes zoster	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Hot flush	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hypotension	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Liver disorder	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nasopharyngitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Pruritus	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Rash	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Retinal haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Somnolence	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Thrombocytosis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vertigo	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3091, Table 1.3101
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Hyperuricaemia：高尿酸血症、Anaemia：貧血、Neutropenia：好中球減少症、Oropharyngeal pain：口腔咽頭痛、Diarrhoea：下痢、Hypermagnesaemia：高マグネシウム血症、Lymphopenia：リンパ球減少症、Stomatitis：口内炎、Back pain：背部痛、Blood alkaline phosphatase increased：血中アルカリホスファターゼ増加、Cheilitis：口唇炎、Decreased appetite：食欲減退、Hypocalcaemia：低カルシウム血症、Leukopenia：白血球減少症、Oedema peripheral：末梢性浮腫、Pain in extremity：四肢痛、Sputum retention：痰貯留、Vomiting：嘔吐、Weight increased：体重増加、Nausea：悪心、Bronchitis：気管支炎、Chronic myeloid leukaemia：慢性骨髄性白血病、Cystitis：膀胱炎、Dizziness：浮動性めまい、Drug eruption：薬疹、Eyelid oedema：眼瞼浮腫、Flushing：潮紅、Gastroenteritis：胃腸炎、Herpes zoster：帯状疱疹、Hot flush：ほてり、Hypotension：低血圧、Liver disorder：肝障害、Nasopharyngitis：上咽頭炎、Pruritus：そう痒症、Rash：発疹、Retinal haemorrhage：網膜出血、Somnolence：傾眠、Thrombocytosis：血小板増加症、Vertigo：回転性めまい

2.7.4.5.1.9.2.4. グレード 3 以上の有害事象

全体集団で比較的よく見られるグレード 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）を 2.7.4.2.1.4.1.及び 2.7.4.2.1.4.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められたグレード 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4.5.16 に示す。

日本人集団では、無作為化期にモメロチニブ群でグレード 3 又は 4 の有害事象は認められなかったが、ルキソリチニブ群で貧血が 5 例に発現した。拡大治療期及び全モメロチニブ投与で認められた主なグレード 3 又は 4 の有害事象は、貧血（4 例）及び血小板減少症（3 例）であり、全体集団と同様の傾向が示された。

表 2.7.4.5.16 いずれかの群で認められたグレード 3 又は 4 の有害事象
（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any grade 3 or 4 treatment-emergent adverse event, n (%)	0	5 (55.6%)	9 (60.0%)	9 (60.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	5 (55.6%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Anaemia	0	5 (55.6%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Thrombocytopenia	0	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Hyperviscosity syndrome	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Leukopenia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Lymphopenia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (11.1%)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Vertigo	0	1 (11.1%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Dehydration	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hyperkalaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chronic myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Abdominal pain	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Varices oesophageal	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Liver disorder	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Renal and urinary disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Renal disorder	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Drug eruption	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vascular disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Haematoma	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3111, Table 1.3121
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Anaemia：貧血、Thrombocytopenia：血小板減少症、Hyperviscosity syndrome：過粘稠度症候群、Leukopenia：白血球減少症、Lymphopenia：リンパ球減少症、Vertigo：回転性めまい、Dehydration：脱水、Hyperkalaemia：高カリウム血症、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Chronic myeloid leukaemia：慢性骨髄性白血病、Abdominal pain：腹痛、Oesophageal varices haemorrhage：食道静脈瘤出血、Varices oesophageal：食道静脈瘤、Liver disorder：肝障害、Renal disorder：腎障害、Drug eruption：薬疹、Haematoma：血腫

2.7.4.5.1.9.2.5. 死亡

全体集団で無作為化期にいずれかの群で 1%以上に認められた死亡に至った有害事象を 2.7.4.2.1.6.1.及び 2.7.4.2.1.6.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められた死亡に至った有害事象を表 2.7.4.5.17 に示す。

日本人集団では、無作為化期にいずれの群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。拡大治療期及び全モメロチニブ投与では、死亡に至った有害事象は 1 例（急性骨髄性白血病）に認められた。

表 2.7.4.5.17 いずれかの群で認められた死亡に至った有害事象
（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any treatment-emergent adverse event leading to death, n (%)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3131, Table 1.3141
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病

2.7.4.5.1.9.2.6. その他の重篤な有害事象

全体集団で認められた主な重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）を 2.7.4.2.1.7.1.1. 及び 2.7.4.2.1.7.1.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.5.18 に示す。

日本人集団では、無作為化期にモメロチニブ群で重篤な有害事象は認められなかったが、ルキソリチニブ群で 1 例（回転性めまい）に発現した。拡大治療期及び全モメロチニブ投与では、出血性胃潰瘍、食道静脈瘤出血、食道静脈瘤、胸痛、肝障害及び慢性骨髄性白血病（各 1 例）が発現したが、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.18 いずれかの群で認められた重篤な有害事象（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any serious treatment-emergent adverse event, n (%)	0	1 (11.1%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (11.1%)	0	0
Vertigo	0	1 (11.1%)	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Gastric ulcer haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Varices oesophageal	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chest pain	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Liver disorder	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chronic myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3151, Table 1.3161, Listing 16.2.7.3
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Vertigo：回転性めまい、Gastric ulcer haemorrhage：出血性胃潰瘍、Oesophageal varices haemorrhage：食道静脈瘤出血、Varices oesophageal：食道静脈瘤、Chest pain：胸痛、Liver disorder：肝障害、Chronic myeloid leukaemia：慢性骨髄性白血病

2.7.4.5.1.9.2.7. その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.9.2.7.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団で認められた主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で発現割合が 1%以上）を 2.7.4.2.1.8.1.1.及び 2.7.4.2.1.8.1.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.5.19 に示す。

日本人集団では、無作為化期のいずれの群でも治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。拡大治療期及び全モメロチニブ投与では、過粘稠度症候群、肝障害、側腹部痛、慢性骨髄性白血病及び薬疹（各 1 例）が発現したが、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.19 いずれかの群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象
（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any treatment-emergent adverse event leading to study drug discontinuation, n (%)	0	0	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hyperviscosity syndrome	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Liver disorder	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Flank pain	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chronic myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Drug eruption	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3191, Table 1.3201
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Hyperviscosity syndrome：過粘稠度症候群、Liver disorder：肝障害、Flank pain：側腹部痛、Chronic myeloid leukaemia：慢性骨髄性白血病、Drug eruption：薬疹

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

全体集団で認められた主な治験薬の投与変更に至った有害事象（いずれかの群で 3 例以上）を 2.7.4.2.1.8.2.1.及び 2.7.4.2.1.8.2.2.に示す。日本人集団でいずれかの群で認められた治験薬の中断又は減量に至った有害事象を表 2.7.4.5.20 に示す。

日本人集団では、無作為化期にモメロチニブ群で治験薬の中断又は減量に至った有害事象は認められなかったが、ルキソリチニブ群で 4 例（血小板減少症 3 例、貧血 2 例）に発現した。拡大治療期及び全モメロチニブ投与では、血小板減少症、回転性めまい及び出血性胃潰瘍（各 1 例）が発現したが、2 例以上に認められた治験薬の中断又は減量に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.20 いずれかの群で認められた治験薬の中断又は減量に至った有害事象
（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

System Organ Class Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Any treatment-emergent adverse event leading to dose reduction or temporary interruption of study drug, n (%)	0	4 (44.4%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (44.4%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Thrombocytopenia	0	3 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Anaemia	0	2 (22.2%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vertigo	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastric ulcer haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: CSR GS-US-352-0101, Japanese Table 1.3211, Table 1.3221
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Thrombocytopenia：血小板減少症、Anaemia：貧血、Vertigo：回転性めまい、Gastric ulcer haemorrhage：出血性胃潰瘍

2.7.4.5.1.9.2.8. 器官別又は症候群別有害事象の解析

全体集団での注目すべき有害事象のカテゴリごとの解析を 2.7.4.2.1.9.3.～2.7.4.2.1.9.14.の各項に示す。日本人集団での注目すべき有害事象のカテゴリについて、発現した事象（PT）を各投与期及び群別に以下に示す（表 2.7.4.5.21、ISS-Listing 7.0011）。

感染症

「感染症」は、無作為化期のモメロチニブ群 1 例（上咽頭炎 1 例、憩室炎 1 例）及びルキソリチニブ群 4 例（上咽頭炎 2 例、上気道感染 1 例、感染 1 例）に認められた。拡大治療期では 8 例に認められ、その内訳は上咽頭炎及び尿路感染（各 2 例）、上気道感染、気管支炎、膀胱炎、胃腸炎、帯状疱疹、感染性皮膚嚢腫及び歯周炎（各 1 例）であった。「感染症」は、いずれも回復しており、グレード 2 以下の非重篤な有害事象であった。

悪性腫瘍

「悪性腫瘍」は、無作為化期のモメロチニブ群及びルキソリチニブ群のいずれにも認められなかった。拡大治療期では 2 例に認められ、その内訳は急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病（各 1 例）であった。急性骨髄性白血病はグレード 5 の非重篤な有害事象であり、死亡に至った。慢性骨髄性白血病はグレード 3 の重篤な有害事象であり、治験薬投与中止に至った。

日和見感染

「日和見感染」は、無作為化期のモメロチニブ群及びルキソリチニブ群のいずれにも認められなかった。拡大治療期では 1 例（帯状疱疹）に認められ、グレード 2 の非重篤な有害事象であり、回復した。

急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化

「急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化」は、無作為化期のモメロチニブ群及びルキソリチニブ群のいずれにも認められなかった。拡大治療期では 1 例（急性骨髄性白血病）に認められ、グレード 5 の非重篤な有害事象であり、死亡に至った。

非黒色腫皮膚癌

日本人集団で「非黒色腫皮膚癌」は認められなかった。

MACE

日本人集団で「MACE」は認められなかった。

血小板減少症

「血小板減少症」は、無作為化期のモメロチニブ群 1 例（血小板減少症）及びルキソリチニブ群 3 例（血小板減少症）に認められ、いずれの群でもグレード 2 以下の非重篤な有害事象であった。拡大治療期では 4 例（血小板減少症）に認められ、いずれも非重篤であった。このうち 3 例はグレード 3 以上であり、いずれも未回復で 2 例は治験薬との関連は否定された。

好中球減少症

「好中球減少症」は、無作為化期のモメロチニブ群には認められず、ルキソリチニブ群 2 例（好中球減少症）に認められたが、いずれも回復しており、グレード 2 以下の非重篤な有害事象であった。拡大治療期では認められなかった。

貧血

「貧血」は、無作為化期のモメロチニブ群には認められず、ルキソリチニブ群 6 例（貧血）に認められ、いずれも非重篤で、5 例はグレード 3 以上であった。拡大治療期では 5 例（貧血）に認められ、いずれも非重篤で、4 例はグレード 3 以上であった。

末梢性ニューロパチー

「末梢性ニューロパチー」は、無作為化期のモメロチニブ群 1 例（末梢性感覚ニューロパチー）及びルキソリチニブ群 1 例（末梢性感覚ニューロパチー）に認められた。拡大治療期では 1 例（末梢性感覚ニューロパチー）に認められた。「末梢性ニューロパチー」は、いずれもグレード 2 以下の非重篤な有害事象であった。

血栓塞栓症

日本人集団で「血栓塞栓症」は認められなかった。

出血

「出血」は、無作為化期のモメロチニブ群 1 例（血尿）及びルキソリチニブ群 1 例（歯肉出血）に認められ、いずれの群でもグレード 1 の非重篤な有害事象であった。拡大治療期で

は 5 例に認められた。その内訳は出血性胃潰瘍、血腫、食道静脈瘤出血、処置後出血、網膜出血及び子宮出血（各 1 例）であった。このうち、血腫及び食道静脈瘤出血はグレード 3 であり、出血性胃潰瘍及び食道静脈瘤出血は重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との関連はなく、回復した。

表 2.7.4.5.21 いずれかの群で認められた注目すべき有害事象（SIMPLIFY-1 試験、安全性解析対象集団、日本人）

Category Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Infections	1 (16.7%)	4 (44.4%)	8 (53.3%)	8 (53.3%)
Nasopharyngitis	1 (16.7%)	2 (22.2%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)
Diverticulitis	1 (16.7%)	0	0	1 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (11.1%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Infection	0	1 (11.1%)	0	0
Urinary tract infection	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Bronchitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Cystitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastroenteritis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Herpes zoster	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Infected dermal cyst	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Periodontitis	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Malignancies	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Chronic myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Opportunistic infections	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Herpes zoster	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
AML/Transformation	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nonmelanoma skin cancer	0	0	0	0
MACE	0	0	0	0
Thrombocytopenia	1 (16.7%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Thrombocytopenia	1 (16.7%)	3 (33.3%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)
Neutropenia	0	2 (22.2%)	0	0
Neutropenia	0	2 (22.2%)	0	0
Anemia	0	6 (66.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Anaemia	0	6 (66.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Peripheral neuropathy	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Thromboembolism	0	0	0	0
Hemorrhage	1 (16.7%)	1 (11.1%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
Haematuria	1 (16.7%)	0	0	1 (6.7%)
Gingival bleeding	0	1 (11.1%)	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Haematoma	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Post procedural haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Retinal haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Category Preferred Term	Randomized Treatment		Open-Label	Overall
	MMB (N = 6)	RUX (N = 9)	MMB (N = 15)	MMB (N = 15)
Uterine haemorrhage	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)

Source: ISS-Table 7.1051
MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0
AML, acute myeloid leukemia; MACE, major adverse cardiovascular events; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.
Nasopharyngitis：上咽頭炎、Diverticulitis：憩室炎、Upper respiratory tract infection：上気道感染、Infection：感染、Urinary tract infection：尿路感染、Bronchitis：気管支炎、Cystitis：膀胱炎、Gastroenteritis：胃腸炎、Herpes zoster：帯状疱疹、Infected dermal cyst：感染性皮膚嚢腫、Periodontitis：歯周炎、Acute myeloid leukaemia：急性骨髄性白血病、Chronic myeloid leukaemia：慢性骨髄性白血病、Thrombocytopenia：血小板減少症、Neutropenia：好中球減少症、Anaemia：貧血、Peripheral sensory neuropathy：末梢性感覚ニューロパチー、Haematuria：血尿、Gingival bleeding：歯肉出血、Gastric ulcer haemorrhage：出血性胃潰瘍、Haematoma：血腫、Oesophageal varices haemorrhage：食道静脈瘤出血、Post procedural haemorrhage：処置後出血、Retinal haemorrhage：網膜出血、Uterine haemorrhage：子宮出血

2.7.4.5.1.9.3. 臨床検査値の評価

全体集団の血液学的検査の結果を 2.7.4.3.1.1.及び 2.7.4.3.1.2.、血液学的検査値の経時的推移の解析を 2.7.4.3.2.1.及び 2.7.4.3.2.2.、血液生化学検査の結果を 2.7.4.3.3.1.及び 2.7.4.3.3.2.、並びに肝機能検査値の異常を 2.7.4.3.4.1.及び 2.7.4.3.4.2.に示す。

日本人集団で認められた血液学的検査及び血液生化学検査でのグレード 3 以上の異常を以下に示す（CSR GS-US-352-0101, Listing 16.2.8.1.6）。無作為化期に認められた場合はモメロチニブ群又はルキソリチニブ群の異常、拡大治療期（投与後 24 週以降）に認められた場合は拡大治療期の異常として提示した。

<u>ヘモグロビン値減少</u>

- グレード 0 から 3：ルキソリチニブ群 1 例、拡大治療期 1 例
- グレード 2 から 3：ルキソリチニブ群 3 例、拡大治療期 1 例

<u>リンパ球数減少</u>

- グレード 0 から 3：ルキソリチニブ群 1 例、拡大治療期 1 例

<u>血小板数減少</u>

- グレード 0 から 3：拡大治療期 2 例
- グレード 2 から 3：拡大治療期 1 例

<u>白血球数減少</u>

- グレード 0 から 3：拡大治療期 1 例

<u>好中球数減少</u>

- グレード 0 から 4：拡大治療期 1 例

<u>好中球分葉核減少</u>

- グレード 0 から 4：拡大治療期 1 例

ビリルビン値増加

- グレード 0 から 3：拡大治療期 1 例

クレアチニンクリアランス減少

- グレード 0 から 3：拡大治療期 1 例
- グレード 2 から 3：拡大治療期 1 例

カリウム増加

- グレード 0 から 3：モメロチニブ群 1 例

カリウム減少

- グレード 0 から 3：ルキソリチニブ群 1 例

ナトリウム減少

- グレード 0 から 3：拡大治療期 1 例

リン減少

- グレード 0 から 3：拡大治療期 1 例

2.7.4.5.1.9.4. 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

2.7.4.5.1.9.4.1. バイタルサイン

全体集団のバイタルサイン関連の有害事象を 2.7.4.4.1.に示す。全体集団で多く認められたバイタルサイン関連の有害事象は、発熱、高血圧及び低血圧であった。

日本人集団では、無作為化期にモメロチニブ群で発熱、高血圧及び低血圧の有害事象は認められなかったが、ルキソリチニブ群で発熱及び高血圧が各 1 例に認められた。拡大治療期及び全モメロチニブ投与では発熱（3 例）及び低血圧（1 例）が認められた（CSR GS-US-352-0101, Table 1.3071 及び Table 1.3081）。

2.7.4.5.2. 外因性要因

MF 患者における外因性要因の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施されていない。モメロチニブの臨床試験で治療を受けた被験者の多くは 18 歳以上であり、喫煙や飲酒が多かった。喫煙、飲酒、食習慣及びその他の外因性要因に関するデータは、臨床試験中にすべての被験者では定期的に収集されておらず、これらの要因とモメロチニブ曝露の関係は不明である。健康被験者を対象とした試験（2.7.1.2.及び 2.7.2.3.1.5.2.1.）で食事の影響を評価し、2.7.4.5.3.で考察したように、薬物相互作用を in vitro 及び臨床試験で評価した。

ISS で統合した 3 つの第 III 相試験のうち 2 つ（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験）では、JAK 阻害剤治療歴が適格性の基準に含まれていた。そのため、安全性解析対象集団を対象とした統合解析で JAK 阻害剤治療歴の有無が安全性に及ぼす影響を評価した。この解析と同様の試験別の解析を表 2.7.4.2.1 に示す。

安全性解析対象集団の統合解析での JAK 阻害剤治療歴の有無別の有害事象の概略を表 2.7.4.5.22 に示す。

安全性解析対象集団を対象とした JAK 阻害剤治療歴についての統合解析では、サブグループを治療歴あり及び治療歴なしとした。無作為化期では、モメロチニブ群で治療歴ありと治療歴なしの被験者数は同程度であった（治療歴あり 234 例、治療歴なし 214 例）。ルキソリチニブ群では治療歴ありの被験者は 4 分の 1 未満であり（治療歴あり 46 例、治療歴なし 216 例）、ダナゾール群では治療歴なしの被験者はいなかった（治療歴あり 65 例、治療歴なし 0 例）。全モメロチニブ投与では、314 例が JAK 阻害剤治療歴あり、411 例が治療歴なしであった。

表 2.7.4.5.22 の有害事象の主要なカテゴリ（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）について、モメロチニブ群での JAK 阻害剤治療歴なしのサブグループ（SIMPLIFY-1 試験の被験者）は、治療歴ありのサブグループ（MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験の被験者）と比較して発現割合が低かった。治験薬の投与変更に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合も同様に低かった。ルキソリチニブ群では、治療歴なしとありのサブグループで主要なカテゴリの有害事象の発現割合は同程度であったが、治験薬の投与変更に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、治療歴なしのサブグループで 2 倍高かった。ダナゾール群（治療歴なしのサブグループなし）の治療歴ありのサブグループにおける有害事象の主要なカテゴリの発現割合は、モメロチニブ群での治療歴ありのサブグループと比較していずれも高かった。

全モメロチニブ投与の治療歴ありとなしのサブグループでは、有害事象のすべてのカテゴリで発現割合は同程度であった。この結果から、最長 7.5 年のモメロチニブ投与において、JAK 阻害剤治療歴は、安全性プロファイルに影響を及ぼすものではないことが示された。

JAK 阻害剤治療歴の有無別の有害事象の概略を ISS-Table 2.7.4.2.11.1、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.11.2、SOC 及び PT 別の要約を ISS-Table 2.7.4.2.11.3 に最大の重症度ごとに示す。

表 2.7.4.5.22 JAK 阻害剤治療歴の有無別の有害事象の概略（統合解析、無作為化期及び全モメロチニブ投与）

Adverse Event Category	MMB		RUX		DAN		MMB Overall	
	Treated (N = 234)	Naïve (N = 214)	Treated (N = 46)	Naïve (N = 216)	Treated (N = 65)	Naïve (N = 0)	Treated (N = 314)	Naïve (N = 411)
Any adverse event, n (%)	223 (95.3%)	197 (92.1%)	42 (91.3%)	206 (95.4%)	62 (95.4%)	0	296 (94.3%)	400 (97.3%)
Related	152 (65.0%)	138 (64.5%)	18 (39.1%)	143 (66.2%)	29 (44.6%)	0	206 (65.6%)	291 (70.8%)
Grade 3 or 4	120 (51.3%)	74 (34.6%)	19 (41.3%)	94 (43.5%)	41 (63.1%)	0	196 (62.4%)	264 (64.2%)
Related	62 (26.5%)	45 (21.0%)	9 (19.6%)	61 (28.2%)	16 (24.6%)	0	98 (31.2%)	129 (31.4%)
Serious	82 (35.0%)	49 (22.9%)	9 (19.6%)	39 (18.1%)	26 (40.0%)	0	147 (46.8%)	200 (48.7%)
Related	23 (9.8%)	15 (7.0%)	2 (4.3%)	13 (6.0%)	5 (7.7%)	0	37 (11.8%)	56 (13.6%)
Fatal	22 (9.4%)	7 (3.3%)	2 (4.3%)	7 (3.2%)	11 (16.9%)	0	48 (15.3%)	54 (13.1%)
Leading to study drug modification	61 (26.1%)	39 (18.2%)	8 (17.4%)	79 (36.6%)	19 (29.2%)	0	115 (36.6%)	147 (35.8%)
Leading to study drug discontinuation	45 (19.2%)	27 (12.6%)	1 (2.2%)	12 (5.6%)	15 (23.1%)	0	99 (31.5%)	130 (31.6%)

Source: ISS-Table 2.7.4.2.11.1
DAN, danazol; JAK, Janus kinase; MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

MF 患者を対象としたモメロチニブの臨床試験では薬物相互作用の報告はなかった。特定の併用薬又は薬剤クラスに関する有害事象のサブグループ解析は実施していない。薬物相互作用の可能性は in vitro で評価され、妥当であると判断された場合には、健康被験者を対象とした臨床試験で薬物相互作用が評価された。薬物相互作用については、2.7.2.2.2.1.、2.7.2.2.3.4.及び 2.5.3.で詳述する。

JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした SIMPLIFY-2 試験［モメロチニブと BAT（うちルキソリチニブ 88.5%）の比較］では、スクリーニング期間中のウォッシュアウトは禁止され、SIMPLIFY-1 試験（モメロチニブとルキソリチニブの比較）及び SIMPLIFY-2 試験では、無作為化期に対照薬の投与を受けた被験者がウォッシュアウト期間のない非盲検のモメロチニブ投与に直ちに切り替えた。これらの被験者で安全性の懸念はなかったことを考慮すると、他の JAK 阻害剤からモメロチニブ投与に切り替える場合でも、切替え前の前治療を漸減する必要はないと考えられる。

<u>他の医薬品がモメロチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性</u>

モメロチニブはチトクローム P450（CYP）3A、P-糖蛋白質又は乳癌耐性蛋白質（BCRP）による相互作用を受けやすい基質薬ではなく、用量を変更することなく CYP3A 阻害剤と併用投与することができる（2.7.2.2.3.4 及び 2.7.2.3.1.5.2.2.1.）。

健康被験者を対象とした試験（GS-US-352-1151 試験）で、肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3 の強力な阻害剤であるリファンピシン（600 mg）の単回投与とモメロチニブを併用したところ、モメロチニブの血漿中曝露量が中等度上昇した。しかし、この相互作用の程度は、OATP1B1/1B3 の阻害剤と併用した場合にモメロチニブの用量変更を必要とするものではなかった（2.7.2.3.1.5.2.2.1.）。

健康被験者を対象とした試験（GS-US-352-1151 試験）で、CYP3A/2C8/2C19 の強力な誘導剤であるリファンピシンの反復投与（600 mg 1 日 1 回）とモメロチニブ（200 mg 単回投与）を併用投与したところ、モメロチニブの血漿中曝露量の低下はわずかであった。したがって、モメロチニブは用量を変更することなくリファンピシンとの併用投与が可能である。しかし、他の強力な CYP3A 誘導剤を併用するとモメロチニブ曝露量が低下し、有効曝露量に至らない可能性がある。他の強力な CYP3A 誘導剤の併用が必要な場合、患者を注意深くモニタリングする必要がある（2.7.2.2.3.4.1.3.及び 2.7.2.3.1.5.2.2.1.）。

健康被験者を対象とした試験（GS-US-352-0102 試験）で、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール（20 mg、1 日 1 回）の反復投与とモメロチニブ（200 mg 単回投与）を併用したところ、モメロチニブ曝露量が中等度低下した。しかし、この相互作用の程度は、制酸薬と併用した場合にモメロチニブの用量変更を必要とするものではなかった（2.7.2.2.3.4.1.1.及び 2.7.2.3.1.5.2 2.1.）。

モメロチニブが他の医薬品の曝露量に影響を及ぼす可能性

モメロチニブはミダゾラム（CYP3A の高感度基質）の PK に影響を及ぼさず（GS-US-352-1151 試験、2.7.2.2.3.4.2.2.）、モメロチニブと併用投与した場合の CYP3A の高感度基質の用量変更は不要と考えられた。

In vitro 試験よりモメロチニブの BCRP 阻害作用が確認され、健康被験者を対象とした試験（GS-US-352-1151 試験）で、BCRP の基質であるロスバスタチン 10 mg とモメロチニブ 200 mg を単回併用投与したところ、ロスバスタチンの血漿中曝露量が顕著に増加した［最高血漿中濃度（Cmax）が 3.2 倍増加及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUCinf）が 2.7 倍増加］。したがって、モメロチニブを併用する際にはロスバスタチンの用量変更又は代替薬を検討する（2.7.2.2.2.1.及び 2.7.2.2.3.4.2.1.）。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1. 妊娠

臨床試験でモメロチニブを服用した女性の妊娠又は胎児への曝露の報告はない（ISS-Listing 2.7.4.2.8）。生殖発生毒性については、2.6.6.6.及び 2.4.4.5.に記載した。

妊婦を対象に、重大な先天異常、流産又は母体若しくは胎児の有害な転帰の薬物関連リスクの評価を目的としたモメロチニブの臨床試験は実施されていない。

ラットでは、モメロチニブを用いた用量設定試験及び胚・胎児発生試験において胚・胎児毒性が見られたが、催奇形性は認められなかった。モメロチニブ 12 mg/kg/日（AUC に基づく臨床曝露量の約 11 倍）以上の用量では、早期吸収の増加、着床後胚損失の増加及び妊娠子宮重量の減少が認められた。生存胎児数の減少（対照群の 81%）及び平均胎児体重の減少（対照群の 90.8%）は、モメロチニブ投与と関連したものであると考えられた。

ウサギでは、胚・胎児毒性として、75 mg/kg で着床後胚損失の増加（モメロチニブ群で 25%、対照群で 0）及び胎児体重の減少（対照群の 29%）が認められた。胎児毒性に対する無毒性量（60 mg/kg）における曝露量（AUC に基づく）は、臨床曝露量（200 mg の用量）と同程度であった。

モメロチニブの妊娠中の使用は、妊婦に期待される利益が胎児への潜在的リスクを上回る場合のみとする。

2.7.4.5.4.2. 授乳

モメロチニブ投与中、及び最終投与後の添付文書に規定された期間中は授乳してはならない。モメロチニブがヒトの母乳中に排泄されるかどうかは不明である。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、モメロチニブ 6 及び 12 mg/kg/日の用量で出生児の生存率が低下した。出生児の生存率の低下は 6 mg/kg/日群の生後 14～21 日で認められたが、明らかな母体毒性は認められなかったため、乳汁を介したモメロチニブ曝露が出生児に直接影響したと考えられる。

2.7.4.5.4.3. 受胎能

雄ラットの受胎能試験では、モメロチニブ 25 mg/kg/日以上の用量で雄の受胎能の低下、精子数の減少及び精子運動能の低下が認められた。雌ラットの受胎能試験では、モメロチニブ 25 mg/kg/日以上の用量で早期吸収の増加、着床後胚損失の増加、生存胎児数の減少が認められた。68 mg/kg/日以上の高用量では、発情周期（交配前）及び黄体数が減少した。

2.7.4.5.5. 過量投与

SIMPLIFY-1 試験の被験者 2 例に、過量投与の有害事象が認められた。被験者 [redacted] はルキソリチニブに無作為化され、無作為化期に過量投与が認められた。本事象はグレード 1 で非重篤であり、用量減量（15 mg 1 日 2 回から 10 mg 1 日 2 回）に至った。26 日後に回復し、この期間中に他の有害事象は認められなかった。被験者 [redacted] は、モメロチニブの拡大治療期に過量投与が認められた。本事象はグレード 1 で非重篤であり、用量変更には至らなかった。本事象の発現日には、服薬不遵守のため 200 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 1 回に減量した。過量投与と同日に次の有害事象が認められた：グレード 2 の貧血及び白血球減少症、グレード 3 の好中球減少症並びにグレード 1 の血中乳酸脱水素酵素増加、頭痛及び鼻出血。いずれも非重篤であり、用量変更には至らなかった。過量投与の有害事象は 14 日後に回復した。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

モメロチニブの臨床試験では、薬物乱用や薬物誤用の報告はない。モメロチニブに薬物乱用の可能性を示唆する臨床的エビデンスはなく、薬物乱用の可能性を評価する臨床試験は実施されていない。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

モメロチニブの中止に関連する離脱又は反跳現象の評価を目的とした試験は実施されていない。モメロチニブ投与中止後 14 日以内に認められた治験薬投与終了後に発現した有害事象は、モメロチニブ投与中止前に漸減した被験者と漸減しなかった被験者で同様であった。したがって、モメロチニブ投与中止前の漸減は不要と考えられた（2.7.4.2.1.8.3.2.）。

臨床試験では、治験薬の最終投与後の生存確認を除く定期的な長期追跡調査は不要とした。安全性追跡調査は、最終投与から概ね 30 日後又は死亡のいずれか早い時点までとした。また、早期中止時に未回復の有害事象は、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。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

モメロチニブが自動車運転又は機械操作能力に及ぼす影響を評価することを目的とした臨床試験は実施されていない。モメロチニブの服用後にめまいや霧視が認められた患者は、運転や機械操作を避けるべきである。

2.7.4.6. 市販後データ

モメロチニブは 2023 年 8 月 1 日時点でいずれの国でも承認又は販売されていない。

2.7.4.7. 結論

- モメロチニブは MF を対象とした 9 つの試験を含む計 18 の臨床試験で評価され、約 1000 例の被験者に単剤で経口投与された。モメロチニブの最長曝露期間は 11 年を超える。
- これらの試験では、希少疾患である MF の初期から後期段階までの治療歴を幅広く反映する患者が組み入れられた。SIMPLIFY-1 試験では JAK 阻害剤治療歴のない患者、SIMPLIFY-2 試験ではルキソリチニブによる治療歴のある患者、MOMENTUM 試験では既承認の JAK 阻害剤（ルキソリチニブ又は fedratinib）治療歴のある患者を対象とした。MOMENTUM 試験は、より疾患が進行した MF 患者を対象とし、COVID-19 の世界的パンデミック下で実施された。
- モメロチニブの安全性評価では、個々の試験について 24 週間の無作為化期でモメロチニブ群と対照群を比較した。MOMENTUM 試験ではダナゾール群、SIMPLIFY-1 試験ではルキソリチニブ群、SIMPLIFY-2 試験では BAT 群（このうち 88.5%がルキソリチニブ）との比較から得られた情報に基づき結果を示した。統合解析では、3 つの第 III 相試験を統合したモメロチニブ群、SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験を統合したルキソリチニブ群、及び MOMENTUM 試験のダナゾール群を用いた。モメロチニブの統合安全性データベースは、第 III 相試験の PMF 又は Post ET/PV-MF を有する被験者 725 例（XAP 試験でのモメロチニブへの継続アクセスを含む）で構成され、総追跡期間の合計は 1260.93 人年であった。
- いずれの試験及び群でも、65 歳以上の被験者が最も多く、そのうち 75 歳以上が多かった。被験者の多くは男性、白人、非ヒスパニック／ラテン民族であった。
- 各試験のベースライン特性は MF の疾患特性を反映しており、予後スコアは中間～高リスクであった。ベースラインの輸血依存状況は、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験では輸血依存の被験者が最も多く（被験者の半数）、SIMPLIFY-1 試験では約 3 分の 2 の被験者が輸血非依存であった。
- MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験では、被験者の多くがベースラインで中等度から重度の貧血（ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満及び 8 g/dL 未満）を有していた。SIMPLIFY-1 試験ではベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以上の被験者が最も多かったが、その多くは 12 g/dL 未満の軽度以上の貧血を有していた。
- 血小板減少症もベースラインで多く認められ、原疾患及び過去の JAK 阻害剤投与によるものと考えられた。ベースラインの血小板数が 150×10^9/L 未満の被験者の割合はいずれの試験も群間で同程度であった。試験間の比較では、MOMENTUM 試験及び SIMPLIFY-2 試験の割合は SIMPLIFY-1 試験と比較して高かった。
- MF 患者を対象とした第 I 相及び第 II 相用量漸増試験の結果、モメロチニブ 300 mg カプセルの 1 日 1 回投与のベネフィット・リスクは、他の 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与での用量レベルと比較して許容可能であることが示された。生物学的同等性試験では、

300 mg カプセル剤と第 III 相試験で使用された 200 mg 錠剤の曝露量が同等であることが示された。

- 第 III 相試験では、モメロチニブ錠 200 mg 1 日 1 回の忍容性は概ね良好であり、開始用量 200 mg の用量強度は試験全体で高いレベルで維持され（88.0%以上）、有効な薬物曝露量が維持された。
- JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした MOMENTUM 試験での安全性プロファイルは、COVID-19 関連事象のリスクの増大を除き、モメロチニブ群がダナゾール群と比較して良好な結果を示した。モメロチニブ群ではダナゾール群と比較して、重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低かった。
- JAK 阻害剤治療歴のない被験者を対象とした SIMPLIFY-1 試験での安全性プロファイルは、モメロチニブ群とルキソリチニブ群で概ね同様であった。モメロチニブ群ではルキソリチニブ群と比較して、血液学的有害事象の血小板減少症及び貧血の発現割合が顕著に低かった。無作為化期で治験薬と関連がある貧血の発現割合はモメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で 3.5 倍高く、血小板減少症の発現割合もルキソリチニブ群で顕著に高かった。血液学的有害事象以外の比較的よく見られる有害事象として、悪心の発現割合がモメロチニブ群で高かったものの、その他の比較的よく見られる有害事象（下痢や頭痛等）の発現割合は群間で同程度であった。
- JAK 阻害剤治療歴のある被験者を対象とした SIMPLIFY-2 試験でのモメロチニブ群の安全性プロファイルは BAT 群と比較して良好ではなかった。これは、BAT 群の 88.5%がルキソリチニブ投与例であり、忍容性の高い低用量で投与された被験者が多かったこと、及び BAT 群では無治療の選択肢を含む治療の任意の変更が許容されていたことが理由として考えられた。
- 統合解析の全モメロチニブ投与で多く認められた有害事象（発現割合 15%以上）は、下痢（26.8%）、血小板減少症（23.4%）、貧血（23.0%）、悪心（19.4%）、疲労（17.5%）、咳嗽（17.4%）及び浮動性めまい（15.4%）であり、血小板減少症及び貧血を除き、重症度は多くがグレード 1 又は 2 であった。血小板減少症及び貧血は多くがグレード 3 以上であった。無作為化期では、発現割合が 15%以上の有害事象のうち、ルキソリチニブ群と比較してモメロチニブ群で 5%以上高い唯一の有害事象は、悪心であった。
- 統合解析で、モメロチニブ群のベースラインの血液学的検査パラメータが不良であったにも関わらず、モメロチニブ群の安全性プロファイルはルキソリチニブ群と比較して良好であった。血小板減少症及び貧血の発現割合は、個々の試験及び統合解析のいずれも、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。治験薬と関連がある血液学的有害事象の発現割合は、モメロチニブ群と比較してルキソリチニブ群で高く、ダナゾール群と比較してモメロチニブ群で高かった。好中球減少症の発現割合は群間で同程度であった。
- 統合解析の全モメロチニブ投与で重篤な血小板減少症が認められた被験者 7 例中 2 例（2 例中 1 例はモメロチニブと関連あり）は、重篤な出血関連事象（いずれもモメロチ

ニブと関連なし）を併発していた。血小板減少症の新たな発現又は悪化が認められた被験者では、その他の重篤な出血関連事象の併発は認められず、血小板減少症を有するMF 患者に対してモメロチニブを安全に投与可能であることが示された。

- 注目すべき有害事象のカテゴリとして、「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」及び「出血」を事前に規定した。これらのカテゴリの多くは、289 週以上の投与期間にわたり発現割合が経時的に減少し、曝露期間で調整した発現率では、すべてのカテゴリで減少した。したがって、モメロチニブは蓄積性の毒性を引き起こさず、長期的な治療として安全に投与可能であることが示された。特に「末梢性ニューロパチー」の重症度は軽度又は中等度が多く、管理可能であった。モメロチニブの曝露を継続した場合でも悪化せず、投与中止に至った事象はほとんどなかった。
- モメロチニブの臨床試験で認められた死因は、MF の進行（急性骨髄性白血病／急性骨髄性白血病への転化を含む）によるもの、又は MF 患者でよく見られる主な死因（感染症、血栓塞栓性イベント等）と同様であった。
- 第 III 相試験の統合解析で得られたモメロチニブの安全性プロファイルは、先行して実施された第 I/II 相試験の結果と一致していた。また、全体的にルキソリチニブと同様であり、ダナゾールと比較して良好であった。なお、統合ルキソリチニブ群は全モメロチニブ投与と比較して良好なベースライン特性［予後リスク低値、ヘモグロビン値高値（重症度の低い貧血）、高い輸血非依存割合（SIMPLIFY-1 試験及び SIMPLIFY-2 試験）、血小板数高値（SIMPLIFY-1 試験）等］を有しており、より良い治療転帰が予想されるにも関わらず、安全性プロファイルはモメロチニブと同様であった。
- 統合解析の全モメロチニブ投与において、JAK 阻害剤治療歴のない被験者（411 例）及び治療歴のある被験者（314 例）のサブグループ間で、次の各有害事象カテゴリの発現割合は同程度であった：すべての有害事象、治験薬と関連がある有害事象、すべてのグレード 3 又は 4 の有害事象、治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象、すべての重篤な有害事象、治験薬と関連がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象。この結果から、最長 7.5 年のモメロチニブ投与において、JAK 阻害剤治療歴の有無は、安全性プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。
- MOMENTUM 試験では、COVID-19 のパンデミック下で登録された被験者での死亡（いずれもワクチン接種を受けていない被験者）を含む COVID-19 関連事象のリスク増大が認められた。継続安全性試験である XAP 試験でも、COVID-19 関連事象が認められた。これらのリスクは SARS-CoV-2 ワクチンによって軽減される可能性があると考えられた。

以上より、モメロチニブは、PMF 又は Post ET/PV-MF を有する患者において、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず、許容可能な安全性プロファイルを有すると考えられた。

2.7.5. 参考文献

Asshoff M, Petzer V, Warr MR, et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. Blood. 2017;129(13):1823-30.

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

Berry DA. Statistical methodology in the pharmaceutical sciences. 1st ed. Boca Raton (FL): CRC Press; c1989. Chapter 13, Categorical data analysis; p.389-473.

Boruchov AM. Thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes and myelofibrosis. Semin Hematol. 2009;46(1 Suppl 2):S37-43.

Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long term results. Ann Hematol. 2015;94(11):1791-6.

Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, et al. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long term results in 30 patients. Br J Haematol. 2005;129(6):771-5.

Degtyarev E, Rufibach K, Shentu Y, et al. Assessing the impact of COVID-19 on the clinical trial objective and analysis of oncology clinical trials – application of the estimand framework. Stat Biopharm Res. 2020;12(4):427-37.

Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496-509.

Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011;29(4):392-7.

Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat. 1988;16(3):1141-54.

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

Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. Circulation. 2018;137(9):961-72.

Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. 2nd ed. New York (NY): Springer; 1997. Chapter 4, Nonparametric estimation of basic quantities for right censored and left truncated data; p.83-124.

Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. Leukemia. 2022;36(9):2261-8.

Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomized, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(5):e255-36.

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

Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis related anemia: current and emerging therapeutic strategies. Hemasphere. 2017;1(1):e1.

Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, et al. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. Leukemia. 2018;32(5):1254-8.

Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2015;1(5):643-51.

Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow up in studies of failure time. Control Clin Trials. 1996;17(4):343-6.

Schuster NA, Hoogendijk EO, Kok AAL, et al. Ignoring competing events in the analysis of survival data may lead to biased results: a nonmathematical illustration of competing risk analysis. J Clin Epidemiol. 2020 Jun;122:42-8.

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

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

Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood. 2006;108(5):1497-503.

Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013;122(8):1395-8.

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

Tefferi A, Pardanani A, Begna KH, et al. Momelotinib for myelofibrosis: 12 year survival data and

retrospective comparison to ruxolitinib. Am J Hematol. 2022. [Epub ahead of print].

Trigg A, Griffiths P. Triangulation of multiple meaningful change thresholds for patient reported outcome scores. Qual Life Res. 2021;30(10):2755-64.

Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v85-99.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double blind, placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. J Hematol Oncol. 2017 Feb 22;10(1):55.

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