審議結果報告書

令 和 7 年 6 月 9 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　インレビックカプセル100mg
［一　般　名］　フェドラチニブ塩酸塩水和物
［申 請 者 名］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和６年８月23日

［審 議 結 果］
令和７年６月６日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和 7 年 5 月 30 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］　インレビックカプセル 100 mg
［一　般　名］　フェドラチニブ塩酸塩水和物
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 8 月 23 日

令和 7 年 5 月 21 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
44	25	Full Clinical Hold が行われた時点（2023 年 11 月 15 日）において	中止時点（2023 年 11 月 15 日）において

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

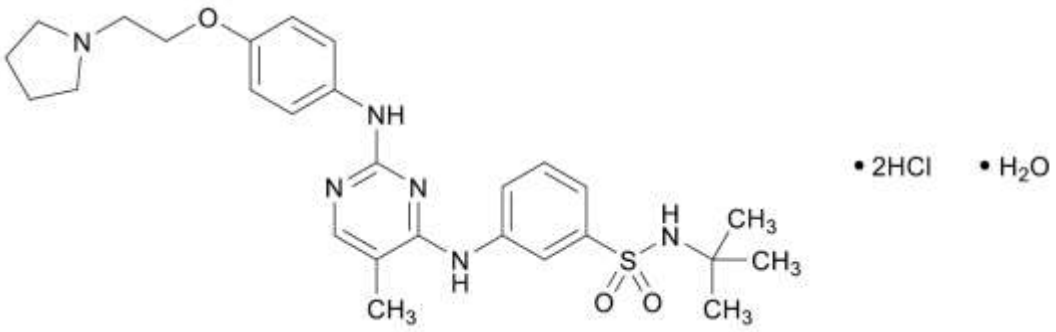
審査報告書

令和 7 年 5 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　インレビックカプセル 100 mg
［一　般　名］　フェドラチニブ塩酸塩水和物
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 8 月 23 日
［剤形・含量］　1 カプセル中にフェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30 mg（フェドラチニブとして 100 mg）を含有するカプセル剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化学構造］



分子式：　$C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$
分子量：　615.62
化学名：
（日本名）　*N-tert*-ブチル-3-[(5-メチル-2-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド　二塩酸塩一水和物
（英　　名）　*N-tert*-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate

［特記事項］　希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 621 号、令和 6 年 8 月 28 日付け医薬薬審発 0828 第 9 号）
［審査担当部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨髄線維症に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、膵炎について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

骨髄線維症

［用法及び用量］

通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 7 年 4 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　インレビックカプセル 100 mg
［一　般　名］　フェドラチニブ塩酸塩水和物
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 8 月 23 日
［剤形・含量］　1 カプセル中にフェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30 mg（フェドラチニブとして 100 mg）を含有するカプセル剤

［申請時の効能・効果］
骨髄線維症

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 18
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 97
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 97

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

MF は、造血幹細胞の異常な産生亢進による骨髄の線維化等が認められる骨髄増殖性腫瘍であり、その原因の一つとして、造血幹細胞における *JAK2* 遺伝子変異等が関与していることが報告されている（Am J Hematol 2023; 98: 801-21 等）。

本薬は、米国 TargeGen 社により創製された、JAK2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本薬は、JAK2 及び下流のシグナル伝達分子（STAT 等）のリン酸化を阻害すること等により、MF に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、仏国 Sanofi 社により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）が 2011 年 12 月から実施された。その後、同社により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで RUX による治療に対して抵抗性又は不耐容の MF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）が 2012 年 4 月から実施された。

しかしながら、2013 年 11 月に上記の臨床試験等においてウェルニッケ脳症が疑われる事象が複数例に認められたことを踏まえ、FDA から Full Clinical Hold が行われ、本薬のすべての臨床試験が中止された。その後、本薬によるウェルニッケ脳症のリスクに関する考察を踏まえ、臨床試験において適切な安全対策を実施することを前提として、2017 年 8 月に Full Clinical Hold が解除され、本薬の臨床試験が再開された。

米国では、JAKARTA 試験を主要な試験成績として、2019 年 1 月に MF に係る承認申請が行われ、2019 年 8 月に「INREBIC is indicated for the treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis (MF).」を効能・効果として承認された。EU では、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験を主要な試験成績として、2019 年 12 月に MF に係る承認申請が行われ、2021 年 2 月に「Inrebic is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with ruxolitinib.」を効能・効果として承認された。

なお、2025 年 2 月時点において、MF に係る効能・効果にて、44 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MF-003 試験）が 2020 年 10 月から実施された。

今般、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 8 月に「骨髄線維症」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6 薬）第 621 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～類白色の固体であり、性状、溶解性、酸解離定数、分配係数、旋光度、融点及び吸湿性について検討された。原薬には、10 種類の結晶形（[redacted]（[redacted] 1、2 及び 3）、[redacted]（[redacted]及び[redacted]）及び[redacted]（[redacted]（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、[redacted]、並びに[redacted]及び[redacted]））及び 1 種類の[redacted]が認められているものの、実生産における製造方法では一水和物のみが生成されること及び安定性試験において結晶形の変化は認められないことが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、水分及び塩素含量測定、NMR（^{1}H-、^{13}C-NMR）、MS、UV、IR 並びに単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は[redacted][1)]、[redacted][2)]、[redacted][3)]及び[redacted][4)]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討並びに CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
[redacted]	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
塩素含量	規格及び試験方法

重要工程として、[redacted]による[redacted]合成工程及び[redacted]の[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted][5)]、[redacted][6)]、[redacted][7)]、[redacted][8)]、[redacted][9)]、[redacted]及び[redacted]（[redacted]）が管理されている。

1) [redacted]
2) [redacted]
3) [redacted]
4) [redacted]
5) [redacted]
6) [redacted]
7) [redacted]
8) [redacted]
9) [redacted]

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、[redacted]（HPLC）、残留溶媒（GC）及び[redacted]（GC））、水分、強熱残分、[redacted]、[redacted]、塩素及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋カードボードドラム	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋高密度ポリエチレンドラム	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温で保存するとき、48 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 117.30 mg（フェドラチニブとして 100 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、ケイ酸処理結晶セルロース及びフマル酸ステアリルナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合 1、[redacted]、混合 2、[redacted]・[redacted]、混合 3、カプセル充填、及び包装・試験・保管からなる工程により製造される。重要工程は[redacted]・[redacted]及び[redacted]工程であり、[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討並びに CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4　製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4　製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：4 ロット	30℃	75%RH	PTP 包装（[redacted]及び[redacted]/アルミニウム箔）	48 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（[redacted]及び[redacted]/アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 48 カ月と設定された。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　各種キナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

223 種類のヒトキナーゼ（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法を用いて検討された。その結果、本薬 500 nmol/L の阻害率が 50%以上であったキナーゼの活性に対する本薬の IC_{50} 値は、表 5 のとおりであった。

表 5　各種キナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値（nmol/L）	キナーゼ	IC_{50} 値（nmol/L）	キナーゼ	IC_{50} 値（nmol/L）
JAK2 JH1 JH2[*1] V617F	3	FYN	82	FGFR2	188
JAK2 JH1 JH2[*1]	3	ABL1 E255K[*5]	84	PTK2	198
JAK2	12	FGR	86	LYN B	202
FLT3	15	SRC N1	96	FGFR1	223
FLT3 D835Y[*2]	26	RET V804L[*6]	99	EPHA1	232
RET	48	ABL1 Y253F[*7]	102	AURKC	239
NTRK1	53	MUSK	107	ABL1 T315I[*8]	265
DAPK3	54	FES	128	CSF1R	280
LCK	56	SRC	131	FLT4	356
ABL1	69	YES1	138	IKKβ	454
ROS1	73	LYN A	155	VEGFR2	506[*8]
ABL1 G250E[*3]	73	ABL2	162		
RET Y791F[*4]	81	TSSK1	166		

n＝2、*1：JAK2 を構成する JH1～JH7 ドメインのうち JH1 及び JH2 ドメインを含有する、*2：835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換、*3：250 番目のグリシンがグルタミン酸に置換、*4：791 番目のチロシンがフェニルアラニンに置換、*5：255 番目のグルタミン酸がリシンに置換、*6：804 番目のバリンがロイシンに置換、*7：253 番目のチロシンがフェニルアラニンに置換、*8：315 番目のスレオニンがイソロイシンに置換、*8：阻害率は 51.74%であった

ヒト JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 及び JAK2 V617F（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法又は移動度シフト法[10)] により検討された。その結果、各種キナーゼ活性に対する本薬の IC_{50} 値は、表 6 のとおりであった。

表 6　ヒト JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 及び JAK2 V617F（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値（nmol/L）	
	①	②
JAK1	45.5	13
JAK2	1.26	2.4
JAK3	95.6	91
TYK2	171	169
JAK2 V617F	－	2.3

n＝2（平均値）、－：検討されず

3.1.2　JAK シグナル伝達分子のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-14）

活性型①JAK1、②JAK2、③JAK3 及び④TYK2 を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、JAK の下流のシグナル伝達分子（STAT3）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。その結果、STAT3 のリン酸化に対する本薬 1,111.1 nmo/L の阻害率[11)]（n＝3、平均値±標準誤差）は、それぞれ①13.38±1.89、②71.26±4.06、③4.81±1.94 及び④0.92±6.55%であった。

JAK2 V617F を発現させた Ba/F3 細胞株及び JAK2 V617F を発現するヒト赤芽球性白血病由来 HEL 細胞株を用いて、JAK の下流のシグナル伝達分子（STAT5）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬による STAT5 のリン酸化に対する阻害作用が認められた。

JAK2 V617F を発現するヒト急性巨核芽球性白血病由来 SET-2 細胞株を皮下移植した SCID マウス（3例/群）を用いて、JAK2 の下流のシグナル伝達分子（STAT3 及び STAT5）のリン酸化に対する本薬

10)　①の JAK1 では ELISA 法、①の JAK1 以外及び②では移動度シフト法が用いられた。

11)　阻害率（%）＝100－｛（本薬群の平均値）－（無処置群の平均値）｝/｛（対照（DMSO）群の平均値）－（無処置群の平均値）｝×100

の阻害作用が ELISA 法により検討された。本薬 60、90 及び 120 mg/kg が単回経口投与され、投与 1、3、7、10、16 及び 24 時間後の血漿を用いて、STAT3 及び STAT5 のリン酸化に対する本薬の血漿中濃度の影響が検討された。その結果、STAT3 及び STAT5 のリン酸化に対する本薬の EC_{50} 値は、表 7 のとおりであった。

表 7　JAK2 の下流のシグナル伝達分子（STAT3 及び STAT5）のリン酸化に対する本薬の阻害作用

	EC_{50} 値（ng/mL）		
	60 mg/kg	90 mg/kg	120 mg/kg
STAT3	3,220±1,740	2,000±500	4,460±523
STAT5	3,920±1,460	2,790±935	3,760±1,950

平均値±標準誤差、n＝3

3.1.3　アポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1-5）

JAK2 V617F を発現する HEL 細胞株及び JAK2 V617F を発現させた Ba/F3 細胞株を用いて、本薬 0.1、0.3、1、3 及び 10 μmol/L のアポトーシス誘導作用が、断片化された DNA 量を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬 1 μmol/L 以上の群でアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.4　赤血球等に対する作用（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-9）

①JAK2 V617F を発現する PV 患者由来骨髄系前駆細胞及び②JAK2 V617F を発現させたヒト臍帯血幹細胞を用いて、赤血球過形成に対する本薬の阻害作用が、フローサイトメトリー法及び顕微鏡を用いた解析により、赤血球コロニー（BFU-E 及び CFU-E）数を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値（n＝4）はいずれも 300 nmol/L 未満であった。

JAK2 V617F 変異を導入した MPN モデルマウス[12)]（20 例/群）を用いて、本薬の赤血球等に対する作用が検討された。移植後 28 日目を試験開始日（第 1 日目）として、本薬 60 及び 120 mg/kg が BID で 42 日間投与され、脾腫重量、赤血球数等が算出された。その結果、第 42 日目において、対照（溶媒[13)]）群と比較して、以下の結果が認められた。

- 本薬群において、①白血球数、②HCT 値及び③脾腫重量について統計学的に有意な減少が認められた（①いずれの投与群でも $p<0.01$、②60 mg/kg 群では $p<0.05$、120 mg/kg 群では $p<0.001$、及び③60 mg/kg 群では $p<0.01$、120 mg/kg 群では $p<0.001$、いずれも分散分析）。
- 本薬 120 mg/kg 群の骨髄における CD71 陽性画分（初期赤血球前駆細胞）、脾臓における Ter119 陽性画分（成熟赤血球前駆細胞）並びに骨髄及び脾臓における Gr1 陽性 Mac1 陽性画分（骨髄系細胞）の統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.01$、分散分析）。
- 本薬 60 mg/kg 群の骨髄、並びに本薬 120 mg/kg 群の骨髄及び脾臓において、赤血球コロニー（BFU-E）の統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.01$、分散分析）。

3.1.5　悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6）

JAK2 V617F を発現させた Ba/F3 細胞株及び JAK2 V617F を発現する HEL 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（n＝3）は 305

12) JAK2 V617F 変異を導入した骨髄細胞を同所移植したマウス。JAK シグナル伝達経路の活性化により、生後より多血、白血球増多等を呈し、経過とともに骨髄の線維化、貧血、脾腫等が惹起されることが報告されている（Blood 2006; 107: 4274-81、Cancer Cell 2008; 13: 311-20 等）。

13) 0.05%ポリソルベート 80 含有 0.5%メチルセルロース水溶液

及び 270 nmol/L であった。

JAK2 V617F を発現する①SET-2 細胞株、②ヒト本態性血小板血症由来 UKE-1 細胞株、③HEL 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値（平均値［95%CI］、n＝3）はそれぞれ①0.269［0.224, 0.324］、②0.538［0.465, 0.623］及び③0.940［0.772, 1.14］μmol/L であった。

3.1.5.2 *in vivo*（CTD 4.2.1.1-15）

JAK2 V617F を発現する SET-2 細胞株を皮下移植した SCID マウス（8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 220 mm^3 に達した日を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から本薬 26.9、53.9、80.9 及び 107.9 mg/kg が BID で 14 日間投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目において、対照（溶媒[13)]）群と比較して、本薬 80.9 及び 107.9 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

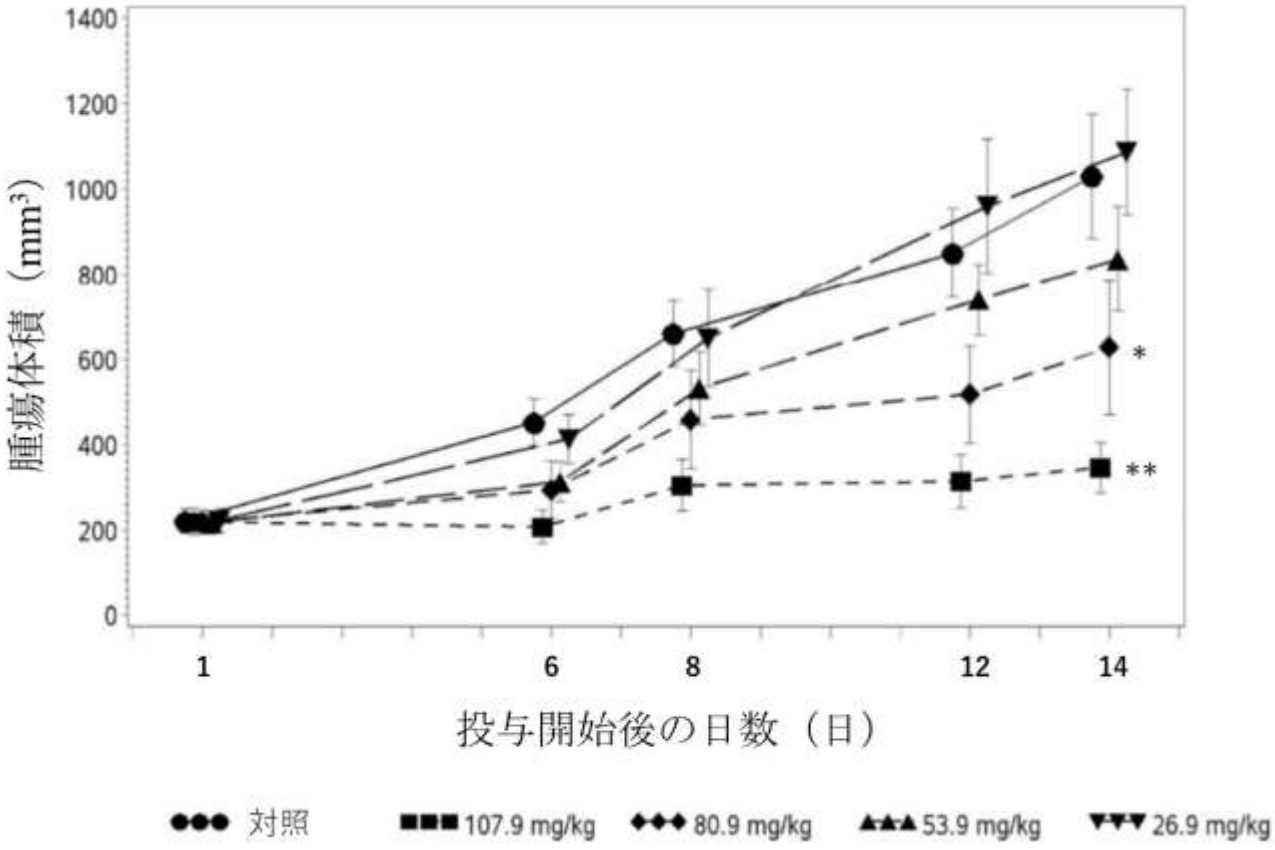


図 1　SET-2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝8、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p＝0.0474（Dunnett 検定）、
**：対照群に対して p＝0.0002（Dunnett 検定）

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2）

80 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬 1,000 nmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の IC_{50} 値は、表 8 のとおりであった。

表 8　各種受容体及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用

受容体等	IC_{50} 値（nmol/L）	受容体等	IC_{50} 値（nmol/L）
ヒトアデノシン A_1 受容体	460（730*）	ラット $5HT_{1B}$ 受容体	610
ヒトアデノシン A_{2A} 受容体	210	ラットシグマ（非選択性）受容体	450
ヒトムスカリン M_1 受容体	33	ラットナトリウムチャネル（サイト 2）	260
ヒトムスカリン M_2 受容体	500（500*）	ヒトノルアドレナリントランスポーター	150
ヒトムスカリン M_3 受容体	150	ヒトドパミントランスポーター	36
ヒトムスカリン M_4 受容体	170（250*）	ヒト 5-HT トランスポーター	480
ヒトムスカリン M_5 受容体	21（71*）		

n＝2、*：アゴニスト結合部位における IC_{50} 値

上記の結果について、申請者は、以下のように説明している。

8 種類の受容体等（ヒトアデノシン A_{2A} 受容体、ヒトムスカリン M_1 受容体、ヒトムスカリン M_3 受容体、ヒトムスカリン M_4 受容体、ヒトムスカリン M_5 受容体、ラットナトリウムチャネル（サイト 2）、ヒトノルアドレナリントランスポーター及びヒトドパミントランスポーター）に対する本薬の IC_{50} 値は、臨床での推奨用量（400 mg QD）における血漿中非結合形本薬の C_{max}（360 nmol/L[14]）を下回ることから、中枢神経系、心血管系及び胃腸系に影響を及ぼす可能性[15]があると考えられる。なお、中枢神経系、心血管系及び胃腸系に対する安全性については、「7.R.3.2　脳症（ウェルニッケ脳症を含む）」、「7.R.3.9 心血管系事象」及び「7.R.3.13　その他」の項にそれぞれ記載する。

3.2.2　ウェルニッケ脳症の発現等に及ぼす影響

3.2.2.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.2-3、CTD 4.2.1.2-4）

THTR1 又は 2 をそれぞれ発現させたイヌ腎臓由来 MDCKⅡ細胞株を用いて、THTR を介したチアミン輸送[16]に対する本薬の阻害作用が放射線標識したチアミンの取込み量を指標に検討された。その結果、THTR1 又は 2 を発現させた MDCKⅡ細胞株に対する本薬の IC_{50} 値（n＝3）は、いずれも 300 μmol/L 超であった。

ラットアストロサイト初代培養細胞を用いて、放射線標識したチアミンの取込みに対する本薬の阻害作用が検討された結果、本薬 17 μmol/L[17] によるチアミン取込み量に対する本薬の影響は認められなかった。

---

14) 海外第Ⅰ相試験（12037 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）、海外第Ⅱ相試験（11936 試験、12042 試験、JAKARTA2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）の MF 患者から得られた本薬の血漿中濃度データに基づき構築された PPK 解析（FEDR-MPK-004）により算出された、日本人 MF 患者に本薬 400 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における C_{max}（2,417 ng/mL）（6.2.7 参照）及び血漿タンパク非結合分率（0.079）に基づき算出された。

15) ヒトアデノシン A_{2A} 受容体、ヒトムスカリン M_1 受容体、ヒトムスカリン M_4 受容体、ヒトムスカリン M_5 受容体、ヒトノルアドレナリントランスポーター及びヒトドパミントランスポーターは中枢神経系、ヒトアデノシン A_{2A} 受容体、ヒトムスカリン M_1 受容体、ラットナトリウムチャネル（サイト 2）及びヒトノルアドレナリントランスポーターは心血管系、ヒトムスカリン M_1 受容体及びヒトムスカリン M_3 受容体は胃腸系への影響が報告されている（Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 909-22）。

16) 本薬の臨床試験において認められたウェルニッケ脳症の発現機序として、THTR の阻害が推測されていることを踏まえて検討された。

17) 臨床での推奨用量（400 mg QD）における血漿中非結合形本薬の C_{max}（360 nmol/L）の 47 倍に相当する。

3.2.2.2 *in vivo*（CTD 4.2.1.2-4）

①正常ラット及び②チアミン欠乏症を誘発させたラット[18)]（①6 又は②4 例/群）を用いて、チアミン欠乏に関連する症状（運動失調、強直性発作、眼球振盪及び正向反射）の発現とその進行に対する本薬の影響が検討された。正常ラット及びチアミン欠乏症を誘発させたラットに本薬 2.27 mg が QD で①28 日間又は②約 14 日間腹腔内投与された結果、正常ラットにおいてチアミン欠乏を示唆する所見は認められず、チアミン欠乏症を誘発させたラットにおいても対照[19)] 群と比較して本薬群で症状の進行は認められなかった。

正常ラット及びチアミン欠乏症を誘発させたラット [18)] の赤血球を用いて、①チアミン依存性の酵素であるトランスケトラーゼ[20)]活性及び②チアミンの状態（活性型又は不活性型）に対する本薬の作用が、①産生されるセドヘプツロース-7-リン酸及び②チアミンの活性型であるチアミンピロリン酸の有無におけるトランスケトラーゼ活性を指標に検討された。その結果、チアミン依存性の酵素活性及びチアミンの状態に対する本薬の影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1）

ラット（10 例/群）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流及びイオンチャネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-3、4.2.1.3-4［非 GLP 試験］）

hERGを発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.3、1、3、及び10 μmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬0.3、1、3、及び10 μmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率（n＝3又は4、平均値±標準誤差）は、それぞれ10.9±3.4、39.4±2.5、53.9±1.2及び81.7±3.1%であり、IC_{50}値は2.1 μmol/Lであった。

各種イオンチャネルをそれぞれ発現させたHEK293細胞株（hERG、hNav1.5、hKv4.3、hCav1.2、hCav3.2、hHCN4、hKir2.1、hKir3.1/3.4及びhKir6.2/SUR2A）又はCHO細胞株（hKvLQT1/hminK及びhKv1.5）を用いて、各種イオン電流に対する本薬0.1、1、10及び30 μmol/Lの影響が検討された。その結果、①hERGカリウム電流、②hNav1.5ナトリウム電流、③hKvLQT1/minKカリウム電流、④hKv4.3カリウム電流、⑤hCav1.2カルシウム電流及び⑥hKir6.2/SUR2A ATP感受性カリウム電流に対する本薬のIC_{50}値はそれぞれ①17.8、②10.8、③20.6、④31.2、⑤8.2、⑥2.8 μmol/Lであり、その他5種類のイオン電流に対する本薬のIC_{50}値は30 μmol/L超であった。

---

18) チアミン欠乏食を摂餌させた後に、チアミン拮抗薬であるピリチアミン臭化水素酸塩を 0.5 mg/kg で連日腹腔内投与することにより、チアミン欠乏症を誘発させたラット

19) 投与された溶媒は不明

20) トランスケトラーゼは赤血球に局在し、ペントースリン酸回路においてペントースである D-キシルロース-5-リン酸及び D-リボース-5 リン酸又はエリトロース-4-リン酸をグリセルアルデヒド-3-リン酸及びセドヘプツロース-7-リン酸又はフルクトース-6-リン酸へ変換する酵素であり、チアミンの活性型であるチアミンピロリン酸はこの補酵素として働く（Cancer Cell 2017; 17: 584-96 等）。

3.3.2.2　心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-5）

イヌ（4 例）に本薬 2、6 又は 20 mg/kg が順次単回経口投与され、心拍数、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）及び心電図（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3　呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-5）

イヌ（4 例）に本薬 2、6 又は 20 mg/kg が順次単回経口投与され、呼吸数及び血液ガス（動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧、ヘモグロビン酸素飽和度及び重炭酸塩濃度）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び MF に対する有効性について、以下のように説明している。

MF 患者の約 50%で JAK2 の V617F 変異が認められ、*JAK2* 遺伝子以外にも、JAK2 の活性化に関わる *MPL* 遺伝子、*CALR* 遺伝子変異等が認められており、MF においては、上記の遺伝子変異等により JAK-STAT 経路が活性化していることが報告されている（N Engl J Med 2007; 356: 459、Oncoimmunology 2017; 6: e1345402）。*JAK2* 遺伝子変異等が生じると、下流のシグナル伝達分子（STAT 等）のリン酸化を介して JAK シグナル伝達経路が恒常的に活性化することにより、造血幹細胞の異常増殖が起こり、骨髄の線維化等が生じることが報告されている（Am J Hematol 2023; 98: 801-21 等）。

本薬は、JAK2 及びその下流のシグナル伝達分子（STAT 等）のリン酸化を阻害することにより（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、MF における細胞増殖を抑制すると考えられる。

ヒト MF 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用等を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、上記の作用機序に加え、JAK2 V617F を発現する SET-2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.2 参照）等を考慮すると、本薬は JAK シグナル伝達経路が活性化した MF に対して有効性を示す可能性はあると考える。

また、申請者は、本薬と MF に対して本邦で承認されている JAK2 阻害剤である RUX 及び MMB との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬、RUX 及び MMB はいずれも JAK ファミリーのキナーゼ活性を阻害する点は同一であるが、下記の点等で異なる。

- RUX 及び MMB は JAK2 の ATP 結合部位に結合する一方、本薬は JAK2 の ATP 結合部位に加えて、JAK2 の基質である STAT 等との結合部位にも結合性を示すことにより、ATP 結合部位に生じた耐性獲得変異による JAK2 阻害作用に対する影響を受けにくい（Sci Rep 2015; 5: 14538）。
- MMB は ACVR1 とリガンド（BMP6）との相互作用を阻害し、下流のシグナル伝達分子（SMAD）のリン酸化を阻害することにより循環血中の鉄濃度を増加させ、造血を促進する作用も有する（「令和 6 年 5 月 17 日付け審査報告書　オムジャラ錠 100 mg、同錠 150 mg、同錠 200 mg」）一方、本薬及び RUX は当該作用は認められていない。

なお、本薬は、RUX の耐性獲得変異として報告されている JAK2 の Y931C[21)] 又は G935R[22)] 変異を導入した細胞株に対して、MMB と比較して高い増殖抑制作用を示した（Leukemia 2012; 26: 708-15、Blood 2023; 142: 1434-5 等）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬と RUX 及び MMB との間の薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

ラット血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限 : 1.00 ng/mL）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた（定量下限 : 25.4、264 又は 654 ng Eq./g[23)] ）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与又は絶食下で本薬 25 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 9）。また、本薬の絶対的バイオアベイラビリティは 37%であった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与量 （投与経路）	n	C_{max} （ng/mL）	t_{max}[*1] （h）	AUC_{inf} （ng･h/mL）	$t_{1/2}$ （h）
5 mg/kg（静脈内）	5	－	－	1,990±106	6.68±2.39
25 mg/kg（経口）	5	436±103	3.0（0.25, 3）	3,635±339[*2]	－

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝4、－：該当なし

4.1.2 反復投与

雄雌ラットに本薬 5、30 及び 80 mg/kg を QD で 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。いずれの用量においても、本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は雄と比較して雌で高値を示した。

---

21) 931 番目のチロシンがシステインに置換

22) 935 番目のグリシンがアルギニンに置換

23) 有色ラットにおける定量下限は 264 ng Eq./g であった。アルビノラットにおいて投与後 1、4、24、48、72 及び 96 時間時点の血液及び組織における定量下限は 654 ng Eq./g、投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間時点の血液における定量下限は 25.4 ng Eq./g であった。

表 10　本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、28 日間反復経口投与）

測定日（日）	性別	投与量（mg/kg）	n	C_{max}[*1]（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$[*2]（ng･h/mL）
1	雄	5	3	15.6±6.8	127.4
		30	3	153.2±70.8	1,450
		80	3	257.2±80.7	2,833
	雌	5	3	23.4±11.3	177.0
		30	3	376.4±189.7	3,666
		80	3	617.6±178.9	7,552
28	雄	5	3	19.3±4.2	145.0
		30	3	181.6±78.3	1,867
		80	3	509.0±29.0	7,248
	雌	5	3	20.7±9.9	154.9
		30	3	341.9±121.2	3,837
		80	3	690.6±85.4	10,369

*1：平均値±標準偏差、*2：各測定時点の平均血漿中本薬濃度に基づき算出した値

4.1.3　*in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、pH7.4 の条件下で本薬 20 μmol/L の $P_{app\ A\rightarrow B}$ は 44.1×10^{-7} cm/秒であり、低膜透過性のマンニトールの $P_{app\ A\rightarrow B}$ は $0.9\pm0.1\times10^{-7}$ cm/秒であった。一方、pH6.5 の条件下で本薬 20 及び 40 μmol/L の $P_{app\ A\rightarrow B}$ はそれぞれ定量下限未満及び 2.1×10^{-7} cm/秒であった。申請者は、当該結果を踏まえ、本薬は pH 依存性の膜透過性を示す旨を説明している。

4.2　分布

4.2.1　組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラット及びアルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、ぶどう膜、肝臓及び有色皮膚における組織中放射能濃度の最大値は、それぞれ 14,500、38,800 及び 1,170 ng Eq./g であった。投与 168 時間後にぶどう膜を除く全身から放射能はほとんど消失し、ぶどう膜における放射能の $t_{1/2}$ は約 41 日であった。また、アルビノラットにおいて、肝臓、腎髄質、副腎及び脾臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 104,000、41,200、33,900 及び 24,800 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（410 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。

アルビノラットの眼における放射能は投与 1 時間後に検出不能となった一方、有色ラットのぶどう膜における放射能は投与 672 時間後まで検出されたことから、申請者は、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。なお、眼に対する本薬の安全性については、「7.R.3.6 眼障害（ぶどう膜炎含む）」の項に記載する。

4.2.2　血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（2,620 ng/mL）を 37℃で 24 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率（平均値）は、それぞれ 83.3、85.7、84.1、87.2、88.6 及び 93.2%であった。

ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）又はヒト α1-酸性糖タンパク（0.8 mg/mL）と ^{14}C 標識体（50～10,000 ng/mL）を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの本薬の結合率は、それぞれ 53.6～60.4 及び 70.2～98.5%であった。

4.2.3 血球移行性

健康成人 6 例に ^{14}C 標識体約 200 mg を単回経口投与後に採取した全血を用いて、本薬の血球移行性が検討された。その結果、投与 0.5～16 時間後における放射能の血液/血漿中濃度比（平均値）は 0.615～0.753 であったことから、申請者は、本薬及び本薬の代謝物は、ヒトでは主に血漿に分布することが示された旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められていること（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考える旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ミニブタ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと ^{14}C 標識体（100 μmol/L）を、37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝ミクロソームにおける代謝物として、水酸化体、*N*-酸化体並びに *N*-脱アルキル化体が検出された。また、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体（7 μmol/L）を、37℃で 6 時間インキュベートした。その結果、本薬における主要な代謝物として、M7（ピロリドン体）及び M7 の代謝物が検出された。

また、ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素について、以下の検討が行われた。

- ヒト肝細胞と本薬（0.1～10 μmol/L）を、CYP 分子種（2C19、2D6 及び 3A）の阻害剤[24)]、CYP 分子種非選択的阻害剤（アミノベンゾトリアゾール：1 mmol/L）及び FMO 分子種非選択的阻害剤（メチマゾール：1 mmol/L）存在下において 37℃で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の代謝における CYP2C19、CYP2D6、CYP3A 及び FMO の寄与率は、それぞれ 12～21、0～17、24～63 及び 8～26%であった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）及び FMO 分子種（1、3 及び 5）と本薬（10 μmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 120 分間インキュベートした。その結果、本薬の CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、FMO1 及び FMO3 存在下において本薬が代謝された一方で、CYP2E1 及び FMO5 存在下において本薬は代謝されなかった。また、総正規化率[25)]は CYP3A 及び FMO3 で高く、それぞれ CYP 分子種の 87.28%及び FMO 分子種の 99.1%を占めていた。

---

24) CYP2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれオメプラゾール（3 μmol/L）、キニジン（3 μmol/L）及びケトコナゾール（3 μmol/L）が用いられた。

25) 総正規化率は CYP 分子種及び FMO 分子種ごとに本薬の消失の対数線形回帰分析の傾き等を用いて算出された各 CYP 分子種及び FMO 分子種の本薬の代謝に対する寄与率

- ヒト肝ミクロソームと本薬（2 μmol/L）を、CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の阻害剤[26] 存在下又は非存在下において 37℃で 60 分間インキュベートした。その結果、CYP 分子種の阻害剤非存在下における本薬の $t_{1/2}$ は 26 分であり、CYP2C19 及び CYP3A 阻害剤存在下における本薬の $t_{1/2}$ はそれぞれ 59 分及び 133 分であった。検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下における本薬の $t_{1/2}$ は、CYP 分子種の阻害剤非存在下と同程度であった。

以上の検討結果等に基づき、申請者は、本薬の代謝には CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 が関与し、主に CYP3A4 が関与することが示唆された旨を説明している。なお、CYP3A 及び CYP2C19 を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.1　CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」及び「6.2.3　薬物相互作用試験」の項に記載する。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ①78.7 及び②87.7%）。また、雌雄共に、代謝物は M7 のみが認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ①21.3 及び②12.3%）。
- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 24 時間後までの尿中には、主に未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ①0.62 及び②0.71）。
- 胆管カニューレ未挿入の①雄性及び②雌性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体、M14（N-酪酸体）及び M17（アミノフェノール-エタノール誘導体）が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ①55.1、10.1 及び 8.6%、並びに②39.2、10.7 及び 8.3%）。
- 胆管カニューレ挿入の雄性ラットから採取された投与後 24 時間後までの胆汁中には、主に M19a（S-システイングルタミン誘導体）、M20（酸化体）及び M21c（M5（アミノフェノール誘導体）のグルタチオン及びグルクロン酸抱合体）が認められ、未変化体はわずかであった（投与放射能に対する割合は、それぞれ 7.6、4.6、7.0 及び 1.2%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雄及び雌でそれぞれ①1.93 及び 3.85%、並びに②94.8 及び 93.0%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与した際の、投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は 51.4%であった。

---

[26] CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン及びケトコナゾールが用いられた。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬は低分子化合物であり、脂溶性が高いこと（logP 値：4.8）を考慮すると、本薬は乳汁中に移行する可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、本薬 400 mg を QD で反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max}（0.173 μmol/L）及び「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある旨を説明している。なお、本薬と CYP2C19、2D6 及び 3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0～100 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の各基質[27)] 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した（IC_{50} 値はいずれも 25 μmol/L 以上）。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～500 μmol/L）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[28)] とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は①CYP2C19 及び②3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_{inact}（min^{-1}）及び K_I（μmol/L）はそれぞれ①0.0335 及び 112、並びに②ミダゾラムでは 0.0430 及び 1.57、テストステロンでは 0.0648 及び 1.50 であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬（0.3～10 μmol/L）存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、検討されたいずれの分子種においても本薬による酵素活性の明確な増加は認められず、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A においては、それぞれ溶媒対照の最大 58.3、128、52.6、67.3、22.9 及び 59.6%であった。また、本薬による CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は陽性対照[29)] の最大 575.6%であった一方、検討されたその他の CYP 分子種の mRNA 発現量に明確な増加は認められなかった。

申請者は、本薬による CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が認められたにもかかわらず、CYP3A の酵素活性の低下が認められた原因について、本薬の CYP3A に対する時間依存的阻害作用に起因する可能性があると考える旨を説明している。

---

27) CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、トルブタミド、*S*-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びミダゾラムが用いられた。

28) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド、*S*-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

29) 陽性対照としてリファンピシンを用いた際の値

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬は P-gp の基質であることが示されたものの、申請者は、本薬は主に代謝により消失することが考えられ、P-gp を介した本薬の排出は主な消失経路ではないと考えること等から、本薬と P-gp 阻害剤の併用により臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性が低い旨を説明している。

- Caco-2 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬（5 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は①P-gp 阻害剤（PSC833 1 μmol/L）存在下、②BCRP 阻害剤（KO143 1 μmol/L）存在下、並びに③P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤非存在下で、それぞれ①2.6、②11.1 及び③14.4 であった。
- ヒト BSEP 及び MRP2 を発現させたベシクルを用いて、各トランスポーターを介した本薬（1～100 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、ATP 非存在下に対する ATP 存在下における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。
- ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK 細胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬（0.1～10 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、本薬 400 mg を QD で反復投与した際の定常状態における非結合形本薬の C_{max}（0.173 μmol/L）及び「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号）を考慮すると、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3　薬物相互作用試験」の項に記載する。

- Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質（^{3}H 標識したジゴキシン（5 μmol/L）及び ^{3}H 標識したビンブラスチン（5 μmol/L））の輸送に対する本薬（0.1～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 10.1 及び 11.2 μmol/L であった。
- ヒト BCRP を発現させたベシクルを用いて、BCRP 基質（^{3}H 標識したメトトレキサート（100 μmol/L））の輸送に対する本薬（1～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 29.9 μmol/L であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[30)] の輸送に対する本薬（0.1～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 16.4 及び 9.51 μmol/L であった。
- ヒト OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[31)] の輸送に対する本薬（0.1～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.06 及び 0.78 μmol/L であった。一方、本薬は OAT3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

---

30) OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として、それぞれ ^{3}H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド（1 μmol/L）及び ^{3}H 標識したコレシストキニンオクタペプチド（0.5 μmol/L）が用いられた。

31) OAT、OCT1、OCT2 の基質として、それぞれ ^{3}H 標識したエストロン 3 硫酸（0.05 μmol/L）、^{14}C 標識したテトラエチルアンモニウム（25 μmol/L）及び ^{14}C 標識したメトホルミン（25 μmol/L）が用いられた。

- ヒト OAT1、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[32)]の輸送に対する本薬（OAT1 では 1～100 μmol/L、MATE1 及び MATE2-K では 0.3～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.352 及び 0.227 μmol/L であった。一方、本薬は OAT1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP 又は MRP2 を発現させたベシクルを用いて、各トランスポーターの基質[33)]の輸送に対する本薬（1～100 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BSEP 及び MRP2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概要

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量は遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性について、ラット及びイヌを用いた単回及び 10 日間反復投与毒性試験における単回投与後の結果に基づき評価された（表 11）。本薬投与に関連した死亡は認められず、主な急性毒性として、ラット及びイヌともに下痢・軟便・粘液様便等の糞便異常が認められ、イヌでは嘔吐が認められた。以上より、本薬の経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 1,000 mg/kg 超及び 300 mg/kg 超と判断された。

表 11 単回及び 10 日間反復投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg/日）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	200、400、600、1,000	≧400：体重増加量低値 ≧600：下痢、軟便、粘液様便、糞便減少、体重低値	＞1,000	4.2.3.1-1
雌雄イヌ（ビーグル）	経口	100*1、100*2、150、200、300	≧100：嘔吐、下痢、粘液様便、軟便	＞300	4.2.3.1-2

*1：投与液濃度 10 mg/g、*2：投与液濃度 20 mg/g

5.2 反復投与毒性試験

マウス（29 日間）、ラット（28 日間及び 6 カ月）及びイヌ（28 日間及び 9 カ月）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 12）。マウス、ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、骨髄（骨髄細胞減少・骨髄低形成）及びリンパ系組織（胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節等のリンパ球減少・枯渇・壊死、リンパ組織萎縮）における所見が認められた。また、マウスでは、腎臓尿細管変性・壊死、腺胃粘液細胞肥大、非腺胃潰瘍、横隔膜変性・壊死、ラットでは心筋症、胆管上皮細胞肥大・壊死、イヌでは

32) OAT1、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ ^{3}H 標識した *p*-アミノ馬尿酸（10 μmol/L）、^{14}C 標識したメトホルミン（100 μmol/L）及び ^{14}C 標識したテトラエチルアンモニウム（18 μmol/L）が用いられた。

33) BSEP 及び MRP2 の基質として、それぞれタウロコール酸（1 μmol/L）及びエストラジオール-17β-グルクロニド（30 μmol/L）が用いられた。

嘔吐、糞便異常（下痢・軟便）、肝臓肝細胞壊死・クッパー細胞過形成、胆管・胆嚢上皮細胞の変性・壊死等が認められた。

申請者は、動物で認められた所見のうち、骨髄、リンパ系組織、肝臓及び心筋に認められた所見は、本薬の JAK ファミリー又はその他のキナーゼに対する阻害作用（3.1.1 参照）並びに当該作用に関連した二次的変化と推測される旨を説明している（Immunol Rev 2009; 228: 273-87、PLoS One 2013; 8: e59675、Int J Mol Sci 2022; 23: 7289 等）。また、その他の所見について、以下のように説明している。

- イヌで認められた嘔吐、軟便、下痢等の消化器症状について、イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験の計画剖検例では関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、本薬投与に起因して悪心若しくは消化管運動の変化又は局所刺激性による影響が生じた可能性が想定される。
- ラット又はイヌで認められた胆管・胆嚢上皮細胞肥大・変性・壊死の発現機序の詳細は不明である。しかしながら、臨床試験における肝胆道系に関連する有害事象の発現割合は低く、重篤な事象は認められていないこと（7.R.3.1 参照）から、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日及び 2 mg/kg/日と判断された。当該用量を投与した際の本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）はそれぞれ 720.5 ng･h/mL（雌雄合算）及び 188 ng･h/mL（雌雄合算）であり、臨床曝露量[34)]と比較してそれぞれ約 0.017 倍及び約 0.005 倍であった。

なお、骨髄、肝臓、心筋、消化器系及び腎臓に対する影響について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた機構の判断は「7.R.3.3　骨髄抑制」、「7.R.3.5　肝機能障害」、「7.R.3.9　心血管系事象」及び「7.R.3.11　その他」の項に記載する。

表 12　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄マウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic：野生型）	経口	29 日間	0[*1]、100、200、400/300[*2]	死亡又は早期剖検例 100：1/6（雄）、1/6（雌） 200：3/6（雄）、3/6（雌） 400/300：6/6（雄）、6/6（雌） 自発運動低下、円背位、斜視、糞便減少・欠如、粗毛、脾臓変色・小型化、胃の変色・隆起、GALT・パイエル板リンパ球壊死、腸間膜リンパ節・脾臓・胸腺リンパ球減少・壊死、腎臓尿細管変性・壊死、大腿骨・胸骨骨髄細胞減少、横隔膜変性・壊死・炎症、脾臓髄外造血減少、腺胃粘液細胞肥大、非腺胃潰瘍・炎症、膀胱移行上皮細胞空胞化[*5]、非同期性発情周期 計画剖検例 100：血小板数高値、血中リンパ球数・大型非染色細胞数低値、脾臓重量低値 200：摂餌量高値、体重・体重増加量高値、赤血球数・ヘモグロビン低値、血小板数高値、心臓重量高値、胸腺重量低値、胃の隆起、胸腺リンパ球減少、膀胱移行上皮細胞空胞化[*5]	－	4.2.3.2-3

34) 海外第Ⅰ相試験（12037 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）、海外第Ⅱ相試験（11936 試験、12042 試験、JAKARTA2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）の MF 患者から得られた本薬の血漿中濃度データに基づき構築された PPK 解析（6.2.7 参照）により算出された、日本人 MF 患者に本薬 400 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における推定血中曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）の幾何平均値 41,316 ng･h/mL

雌雄 ラット （Sprague Dawley）	経口	28 日間 ＋ 回復 14 日間	0[*1]、5、30、80	≧5：体重低値、血中リン高値 ≧30：血中ビリルビン・ALT 高値、唾液腺・脾臓・胸腺重量低値、骨髄低形成、胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、肺・腸間膜リンパ節組織球浸潤 80：低体温、流涎、血中 AST・ALP・GGT 高値、脾臓小型化、肺重量低値、肝臓胆管上皮細胞肥厚・壊死・線維化・単核細胞浸潤、心臓心筋症 回復期間終了後 体重増加量高値、脾臓髄外造血、肺組織球浸潤	－	4.2.3.2-4
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	経口	6 カ月間	0[*1]、3、10、30	≧3：胸腺・唾液腺重量低値[*6] ≧10：リンパ球数低値 30：体重・体重増加量低値、摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数低値、血小板数高値、血中 ALT・AST・ALP・GGT 高値 ＜3 カ月後病理組織学的検査＞ 30：胸骨骨髄低形成、肝臓胆管上皮細胞肥大 ＜6 カ月後病理組織学的検査＞ 30：胸骨骨髄低形成、脾臓重量低値、肝臓胆管上皮細胞肥大・壊死	10	4.2.3.2-5
雌雄 イヌ （ビーグル）	経口	28 日間 ＋ 回復 14 日間	0[*1]、2、5、10、40/30[*3]	早期剖検例 40/30：4/5 雄、2/5 雌 嘔吐、下痢、軟便、粘液便、活動性低下、体温上昇、振戦、ゆらぎ歩行、異常姿勢、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、流涎、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・血小板数・白血球数・好中球数・好酸球数・好塩基球数低値、単球数高値、血中 AST・ALT・ALP、GGT・総ビリルビン高値、血中総タンパク質・アルブミン・A/G 比低値、骨髄低形成、精巣上体・精巣の無精子症・乏精子症、精細管変性、腸腺萎縮、肝臓肝細胞壊死・クッパ―細胞過形成・線維化・単核細胞炎症、肝臓胆管上皮細胞肥大・壊死・胆管上皮細胞好塩基性粒子、小胆管、胆汁うっ滞、胸腺・脾臓リンパ組織萎縮、細菌性気管支肺炎・胸膜炎 計画剖検例 ≧2：嘔吐、下痢、軟便、粘液便、血中 AST 高値、胸腺萎縮、骨髄低形成 ≧5：胸腺重量低値 ≧10：体重低値、血小板数・白血球数低値、血中 ALT 高値、脾臓重量低値、肝臓胆管上皮細胞肥大 40/30：摂餌量低値、活動性低下、振戦、ゆらぎ歩行、異常姿勢、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、流涎、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・血小板数・好中球数・好酸球数・好塩基球数低値、単球数高値、血中 ALP・GGT・総ビリルビン高値、血中総タンパク質・アルブミン・A/G 比低値、肝臓胆管増殖・胆管上皮細胞好塩基性粒子、パイエル板萎縮 回復期間終了後 40/30：骨髄過形成、精巣・精巣上体の無精子症、精細管変性、肝臓胆管上皮細胞肥大・好中球浸潤・マクロファージ浸潤・髄外造血・小胆管・線維芽細胞増殖、脾臓・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮	－	4.2.3.2-6

雌雄 イヌ （ビーグル）	経口	9 カ月間	0[*1]、2、6、20/15[*4]	早期剖検例 20/15：6/10（雄）、3/10（雌） 嘔吐、下痢、軟便、粘液便、下血、活動性低下、前肢可動障害、顔面浮腫、眼脂、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、ゆらぎ歩行、振戦、体温上昇、肺炎、食道・胃の出血・潰瘍・慢性活動性炎症、腸管出血、胸腺リンパ球枯渇、骨髄前駆細胞増加・造血細胞過形成・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加・髄外造血、肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖・肝細胞壊死・動脈壁壊死、胆嚢粘液細胞肥大・上皮の変性・再生、胆汁うっ滞、胆管周囲リンパ形質細胞浸潤・胆管上皮の変性・再生・壊死 計画剖検例 2：嘔吐、下痢、軟便、粘液便、網状赤血球数高値 6：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、白血球数・好中球数・好酸球数低値、血中 AST・ALT 高値、脾臓・唾液腺重量低値 20/15：体重・摂餌量低値、血中 ALP・GGT・グロブリン高値、血中コレステロール・アルブミン・A/G 比低値 ＜3 カ月後病理組織学的検査＞ ≧6：肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖 20/15：骨髄造血前駆細胞増加・造血細胞低形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加、肝臓小胆管、肝臓・脾臓髄外造血 ＜6 カ月後病理組織学的検査＞ 20/15：骨髄過形成・造血前駆細胞増加・造血細胞低形成・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加・髄外造血 ＜9 カ月後病理組織学的検査＞ 20/15：骨髄造血前駆細胞増加・造血細胞低形成、肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加	2	4.2.3.2-7

*1：0.5%メチルセルロース水溶液、*2：死亡例又は早期屠殺例が認められたため、投与 3 日目から 300 mg/kg に減量、*3：重篤な毒性所見が認められたため、投与 12～15 日目の投与を中断し、投与 16 日目から 30 mg/kg に減量。雄では毒性所見が継続したため投与 24 日目で投与終了とし、回復期間へ移行、*4：状態悪化による早期屠殺が認められたため、投与 26 日目から 15 mg に減量、*5：所見の程度から、毒性学的意義は低いと判断された、*6：所見の程度及びその他関連した変化は認められず、毒性学的意義は低いと判断された、

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHO 細胞株を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され（表 13）、遺伝毒性は認められなかった。

表 13　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2*uvrA*	S9－	0[*1]、1.5、5.0、15、50、150、500、1,500、5,000 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0[*1]、1.5、5.0、15、50、150、500、1,500、5,000 μg/plate	陰性	
	染色体異常試験	CHO 細胞株（CHO-K1 細胞株）	S9－（4 時間）	0[*2]、2.5、5、7.5 μg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋（4 時間）	0[*2]、2.5、5、15 μg/mL	陰性	
			S9－（20 時間）	0[*2]、0.625、1.25、2.5 μg/mL	陰性	
in vivo	小核試験	雌雄ラット（Sprague Dawley）、単回、経口、骨髄		0[*3]、5、30、80 mg/kg（24 時間後）	陰性	4.2.3.3.2-1
				0[*3]、80 mg/kg（48 時間後）	陰性	

*1：滅菌蒸留水、*2：脱イオン水、*3：0.5%メチルセルロース水溶液

5.4　がん原性試験

001178-T（hemizygous）CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic（rasH2 Tg）マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された（表 14）。その結果、本薬投与に関連する腫瘍性病変の発生頻度の上昇及び非腫瘍性病変は認められなかった。以上より、本薬の非発がん量は 30 mg/kg/日（雌雄）と判断された。当該用量を反復投与した際の投与 26 週目における本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は雄で 12,700 ng･h/mL、雌で 22,100 ng･h/mL であり、臨床曝露量 [34] と比較してそれぞれ約 0.3 倍及び約 0.5 倍であった。

表 14　rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量（mg/kg/日）				非発がん量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
					溶媒[*1]	本薬				
					0	3	10	30		
				匹	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
雌雄マウス（Tg rasH2）	経口	26 週間	特記すべき腫瘍性病変なし	雄	－	－	－	－	30	4.2.3.4.2-1
				雌	－	－	－	－		
			その他所見							
			生存率（%）	雄	100	96	92	92		
				雌	100	96	88	88		

*1：0.5%メチルセルロース水溶液

5.5　生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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が実施された（表 15）。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌雄生殖能、受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。雌雄の生殖能及び受胎能・初期胚発生に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断され、当該用量をラットに投与した際の本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$（雄：2,910 ng･h/mL、雌：3,840 ng･h/mL）は、ヒトにおける臨床曝露量 [34] のそれぞれ約 0.070 倍及び 0.093 倍であった。また、雄性生殖器への影響として、イヌを用いた 28 日間の反復投与毒性試験（5.2 参照）において精巣上体・精巣の無精子症及び乏精子症、精細管変性が認められた。

胚･胎児発生に関する試験において、ラットでは臨床曝露量の約 0.08 倍で胎児体重低値、骨格変異（頸椎神経弓の過剰骨化中心）が認められた。ウサギでは胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラットで 10 mg/kg、ウサギで 30 mg/kg と判断され、当該用量投与時の本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、ラットで 419 ng･h/mL、ウサギで 2,320 ng･h/mL であり、臨床曝露量[34)]と比較してそれぞれ約 0.01 倍及び約 0.06 倍であった。

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においては、母動物の生殖能に対する影響は認められなかった。F_1 出生児に対する影響として、体重低値が臨床曝露量未満から認められた。

また、申請者は、上記の試験成績及びラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（CTD 4.2.3.5.2-1）において臨床曝露量未満で着床後胚損失率高値が認められたことを踏まえ、雄性生殖器及び胚・胎児に認められた所見について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、①妊娠可能な女性には本薬投与中及び投与終了後 1 カ月間[35)]は適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨を、添付文書等を用いて注意喚起する旨を説明している。

表 15　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	雄：交配 70 日前～剖検前日（QD） 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日（QD）	0[*1]、3、10、30	親動物： 30：体重・体重増加量低値、摂餌量低値 胚・胎児： 所見なし	親動物（一般毒性）：10 親動物（受胎能）：30 初期胚発生：30	4.2.3.5.1-1
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット（Sprague Dawley）	経口	妊娠 6 日～17 日（QD） 帝王切開：妊娠 20 日	0[*1]、3、10、30	母動物： ≧10：体重増加量低値 胚・胎児 30：胎児体重低値、頸椎神経弓過剰骨化中心[*2]	母動物（一般毒性）：3 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ（NZW）	経口	妊娠 6 日～18 日（QD） 帝王切開：妊娠 29 日	0[*1]、3、10、30	母動物： 所見なし 胚・胎児： 所見なし	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット（Sprague Dawley）	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日（QD）	0[*1]、3、10、30	母動物： 30：体重増加量低値[*3] F_1 出生児： 30：体重・摂餌量低値	母動物（一般毒性）：30 F_1 出生児の発生：10	4.2.3.5.3-1

*1：0.5%メチルセルロース水溶液*2：変異所見、*3：所見の程度から、毒性学的意義は低いと判断された

5.6　その他の毒性試験

5.6.1　光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され（表 16）、本薬は光毒性を有さないと判断された。

35)　「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、PPK 解析により推定された日本人の MF 患者に対して本薬 400 mg を QD で反復投与した際の $t_{1/2}$（144.8 時間）の 5 倍（724 時間）に相当する期間として設定された。

表 16　光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
in vitro	マウス線維芽細胞（BALB/c 3T3）	（1 回目）0*、0.3、1、3、10、30、100、300、1,000 μg/mL （2 回目）0*、10、25、50、75、100、150、200、300 μg/mL UVA（3 J/cm^2）を照射	（1 回目） PIF：1.45、MPE：＜2 （2 回目） PIF：0.97、MPE：＜2 光毒性なし	4.2.3.7.7-1

*：酸性水

5.6.2　不純物の安全性評価

原薬及び製剤中に含まれる不純物について、ICH Q3A 及び ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認が必要な閾値を超える不純物は認められなかった。工程中間体であり、潜在的合成不純物として特定された　*不純物A　の安全性を確認することを目的として、ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験が実施され（表 17）、不純物曝露に関連した毒性所見は認められなかった。また、ICH M7 ガイドラインに基づく *in silico* (Q)SAR 解析において変異原性と関連する警告構造を有すると判断された 7 種類の不純物（*不純物B　*不純物C　*不純物D　*不純物E　*不純物F　*不純物G 、*不純物H ）及び　*不純物A　について Ames 試験が実施された結果、いずれの化合物も変異原性は認められなかった。

表 17　不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	28 日間 ＋ 回復 28 日間	0*1、5*2、30*2、80*2	不純物に由来する毒性所見は認められない	4.2.3.7.6-1

*1：0.5%メチルセルロース水溶液、*2：本薬に　*不純物A　を[redacted]%含む

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について受入れ可能と判断した。

5.R.1　本薬のがん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、対照群と比較して 10%を超える体重低値等が認められた高用量（30 mg/kg）投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雄で 3,080 ng･h/mL、雌で 4,440 ng･h/mL であり、臨床曝露量[34)]と比較してそれぞれ約 0.08 倍及び約 0.11 倍であった。ラットを用いた 2 年間がん原性試験では、6 カ月反復投与毒性試験よりも投与期間が長期となるため忍容性の観点から最大投与可能量がより低下し、上記の曝露量比がさらに低下する可能性が想定される。したがって、本薬についてラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施しても、ヒトにおける発がんリスクを予測するための意義のある結果が得られる可能性は低いと想定されることから、本薬についてラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施する意義は低いと判断し、rasH2 Tg マウスを用いた 6 カ月間がん原性試験のみを実施した。その結果、当該試験は陰性であった（5.4 参照）。

なお、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において骨髄低形成、胸腺・脾臓・リンパ節等のリンパ球減少・萎縮等が認められていることを踏まえると、本薬は免疫抑制作用により発がんリスクを有する可能性が示唆される。しかしながら、本薬の長期反復投与毒性試験においてがん原性を

予測させる増殖性及び前がん病変は認められておらず（5.2 参照）、本薬の反復投与毒性試験（5.2 参照）の器官重量及び病理組織学的検査においてホルモン作用を示唆する所見は認められていない。

以上の検討内容に加え、本薬の遺伝毒性試験（5.3 参照）で陰性であったこと等を踏まえると、ヒトにおける本薬の発がんリスクは低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬のラットを用いた 2 年間がん原性試験について、臨床曝露量と比較して十分な曝露条件下で実施することが困難である旨の申請者の説明は理解可能である。一方で、本薬は免疫抑制作用を有することを踏まえると、当該作用に起因する発がんリスクを有する可能性はあると考える。なお、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクに関する機構の判断は、「7.R.3.10　二次性悪性腫瘍」の項に記載する。

5.R.2　男性患者の避妊について

申請者は、男性患者における避妊について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児への影響が認められている（5.5 参照）。本薬の精液中濃度及び精液を介した女性パートナーへの移行に関する情報は得られていないが、精液を介して本薬が移行したと仮定した場合の女性パートナーの推定血中濃度は 2.417 ng/mL[36)] であり、当該濃度と比較して、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）における胚・胎児発生に対する無毒性量（10 mg/kg/日）投与時の母動物の C_{max}（46.8 ng/mL）は約 19.4 倍であった。当該比は、ICH S5 ガイドラインで示されている医薬品の臨床使用において懸念が小さいとされる 25 倍の安全域を下回っているものの、本薬は遺伝毒性を示さないこと（5.3 参照）、並びにラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）において、胎児体重低値及び骨格変異の発生頻度高値が認められたものの催奇形性は認められておらず、骨格変異が認められた用量投与時の母動物の C_{max}（294 ng/mL）は、前述の精液を介して本薬が移行した場合の女性パートナーの推定血中濃度（2.417 ng/mL）の約 122 倍であることを踏まえると、本薬を投与した男性患者の精液を介した生殖発生毒性のリスクは低いと考える。以上より、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して避妊を行うよう指導する旨の注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、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において妊娠 6 日目から分娩後まで本薬を投与したラットの F_1 出生児に一過性の体重・摂餌量低値が認められたことを除き、本薬投与の影響は認められていないこと（5.5 参照）等も踏まえると、男性患者の精液に移行した本薬が母体に吸収されることで胎児に重篤な影響を及ぼす可能性は低く、本薬の精液を介した生殖発生毒性の懸念は低いと考える。以上より、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して避妊を行うよう指導する旨の注意喚起は不要とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

---

36) 海外第Ⅰ相試験（12037 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）、海外第Ⅱ相試験（11936 試験、12042 試験、JAKARTA2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）の MF 患者から得られた本薬の血漿中濃度データに基づき構築された PPK 解析（6.2.7 参照）により算出された、日本人 MF 患者に本薬 400 mg を QD で反復経口投与した際の定常状態における C_{max}（2,417 ng/mL）を精液中薬物濃度とし、精液量を 5 mL、精液中の全薬物が女性パートナーの全血量 5,000 mL に移行すると仮定して算出された。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤としてカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 18）。なお、市販予定製剤は 1C2 製剤である。1A1 製剤、1B1 製剤及び 1C2 製剤の処方成分及び組成は同一であるが、1B1 製剤と 1C2 製剤は[redacted]が異なる。

表 18　各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
初期製剤（10、40 及び 200 mg）	海外第Ⅰ相試験（12037 試験、12620 試験）、海外Ⅰ/Ⅱ相試験（12015 試験）
1A1 製剤（50 及び 100 mg）	海外第Ⅰ相試験（12620 試験、12497 試験、12893 試験、12258 試験）、海外第Ⅱ相試験（11936 試験、JAKARTA2 試験、12042 試験）
1B1 製剤（100 mg）	海外第Ⅰ相試験（12894 試験、13451 試験、12462 試験*、13449 試験、13450 試験、13519 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）、海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）、海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）
1C2 製剤（100 mg）	海外第Ⅰ相試験（CP-001 試験、CP-002 試験、CP-003 試験、CP-004 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MF-003 試験）、海外第Ⅲ相試験（MF-002 試験）

*：500 mg 錠も用いられた

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われた（定量下限:0.100 又は 1.00 ng/mL[37)]）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.4-4：13451 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

健康成人 19 例（PK 解析対象は 19 例）を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を空腹時[38)]、低脂肪食[39)]又は高脂肪食[40)]の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する①低脂肪食又は②高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.12［0.83, 1.49］及び 1.22［0.92, 1.62］、並びに②0.91［0.72, 1.16］及び 1.19［0.98, 1.45］であった。

以上より、申請者は、食事は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

6.1.1.2 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.4-2：12894 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

健康成人 26 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期の第 1 日目に本薬 500 mg を単回経口投与することとされ、第 2 期の第 1～7 日目にパントプラゾール 40 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 7 日目に本薬 500 mg を単回経口投与することとされた。

---

37) 13449 試験及び 13450 試験では定量下限 0.100 ng/mL の測定法が、12258 試験、12257 試験、12462 試験、13449 試験、13450 試験、13451 試験、12893 試験、12894 試験、12497 試験、12037 試験、12015 試験、11936 試験、12042 試験、12888 試験、12620 試験、JAKARTA2 試験、13519 試験、JAKARTA 試験、CP-001 試験、CP-002 試験、CP-003 試験、CP-004 試験、MF-002 試験及び MF-003 試験では定量下限 1.00 ng/mL の測定法が用いられた。

38) 10 時間以上（一晩）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

39) 総カロリー162.3 kcal のうち、脂質を 6.1%含む。

40) 総カロリー814.9 kcal のうち、脂質を 52.2%含む。

その結果、本薬単独投与時に対するパントプラゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 1.09［0.95, 1.25］及び 1.15［1.04, 1.27］であった。

以上より、申請者は、本薬とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：MF-003 試験　第Ⅰ相パート＜2020 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 10 月 5 日］＞）

脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者 31 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 又は 400 mg を QD で経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19　本薬の PK パラメータ

用量（mg）	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*（h）	AUC_{tau}（ng･h/mL）
300	1	3	1,139（42）	2.02（2.00, 3.02）	8,015（59）
	28	3	1,685（6）	3.00（2.00, 4.00）	24,710（20）
400	1	3	3,324（21）	3.00（1.95, 6.08）	22,875（15）
	28	3	3,698（49）	2.67（0.95, 4.00）	53,816（104）

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（最小値, 最大値）

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：12037 試験＜2008 年■月～2009 年 10 月＞）

中間リスク又は高リスクの MF 患者 59 例（PK 解析対象は 59 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、用量漸増期では、本薬 30、60、120、240、360、520、680 又は 800 mg を QD で空腹時[41)]に経口投与、用量確認期では、680 mg を QD で空腹時に経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

41) 食事の 1 時間前又は 2 時間後

表 20　本薬の PK パラメータ

用量（mg）	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC_{0-t}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
30	1	4	25.73（119.1）	0.50（0.5, 2.0）	174.68（91.1）	8.43（10.3）
	28	3	42.30（116.8）	2.00（0.5, 4.0）	461.88（100.0）	20.23（33.6）
60	1	3	83.52（25.8）	2.00（0.5, 2.2）	561.21（14.2）	7.55（13.2）
	28	3	239.69（47.1）	1.00（1.0, 4.0）	2,292.84（43.2）	15.43（22.1）
120	1	3	219.01（55.0）	2.03（1.0, 4.0）	1,776.03（28.5）	8.13（11.9）
	28	3	544.77（24.3）	2.00（0.5, 4.0）	7,267.08（36.8）	23.52（34.5）
240	1	3	408.37（47.7）	2.00（2.0, 2.0）	4,433.98（55.6）	7.24（12.5）[*2]
	28	3	1,724.76（36.1）	2.00（2.0, 2.1）	24,113.55（44.9）	20.20（30.0）
360	1	3	718.31（97.0）	2.00（1.0, 2.0）	5,397.38（97.0）	7.70（22.9）
	28	3	1,319.64（90.8）	2.00（2.0, 4.0）	20,407.08（70.8）	20.54（33.1）
520	1	3	1,457.61（47.6）	2.25（2.0, 4.0）	12,649.78（49.2）	7.92（5.1）
	28	3	2,981.35（91.6）	4.00（4.0, 4.0）	47,184.45（92.7）	20.57（23.9）
680	1	34	2,142.71（50.3）	2.00（0.5, 4.1）	18,747.67（58.3）	8.35（18.1）
	28	27	2,855.83（36.9）	4.00（0.0, 8.3）	49,614.24（46.6）	26.58（99.9）[*3]
800	1	6	2,660.37（22.0）	4.00（1.0, 4.0）	28,707.00（39.7）	9.39（28.7）
	28	5	4,013.55（40.3）	2.25（2.0, 4.0）	60,069.85（46.1）	22.42（40.3）

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：2 例、*3：23 例

6.2.2.2　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1：12257 試験＜20■ 年■ 月～■ 月＞）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、^{14}C 標識体約 200 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度が検討された。

投与 12 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は 79.8%）。

投与 840 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）は、それぞれ 5.15 及び 76.9%であった。投与 48 時間後までの尿中及び投与 240 時間後までの糞中における未変化体の割合は、それぞれ 2.9 及び 23.3%であった。

6.2.3　薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-5：12893 試験＜20■ 年■ 月～■ 月＞、5.3.3.4-8：CP-004 試験＜2021 年 1 月～5 月＞、5.3.3.4-6：CP-002 試験＜2019 年 6 月～11 月＞、5.3.3.4-1：12497 試験＜2012 年 6 月～2013 年 3 月＞、5.3.3.4-7：CP-003 試験＜2019 年 12 月～2020 年 2 月＞）

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に健康成人（12893 試験、CP-004 試験、CP-002 試験及び CP-003 試験）又は進行固形癌患者（12497 試験）を対象とした臨床試験が実施された（表 21 及び表 22）。

表 21　併用薬が本薬の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の 用法・用量 （すべて経口投与）	併用薬	併用薬の 用法・用量 （すべて経口投与）	例数[*1]	幾何平均値の比[*2]［90%CI］	
					C_{max}	AUC_{inf}
12893 試験 コホート 2	第 1 期第 1 日目及び第 2 期第 6 日目に 300 mg を単回投与[*3]	ケトコナゾール （強い CYP3A 阻害剤）	第 2 期第 1～14 日目に 200 mg を BID 投与	6/7[*4]	1.93 ［1.18, 3.17］	3.06 ［2.46, 3.80］
CP-004 試験	第 1 及び 18 日目に 100 mg を単回投与	フルコナゾール （中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤）	第 10 日目に 400 mg、第 11～23 日目に 200 mg を QD 投与	16/16[*5]	1.21 ［1.08, 1.35］	1.70 ［1.43, 2.02］
CP-002 試験	第 1 及び 17 日目に 500 mg を単回投与	リファンピシン （強い CYP3A 誘導剤）	第 9～18 日目に 600 mg を QD 投与	16/16[*6]	0.302 ［0.253, 0.360］	0.195 ［0.168, 0.227］
	第 1 及び 17 日目に 500 mg を単回投与	エファビレンツ （中程度の CYP3A 誘導剤）	第 9～18 日目に 600 mg を QD 投与	15/16[*7]	0.715 ［0.654, 0.782］	0.532 ［0.472, 0.599］

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3：第 1 期第 1 日目と第 2 期第 6 日目との間に 15 日間のウォッシュアウト期間が設定された、*4：AUC_{inf} は 6/6、*5：AUC_{inf} は 5/7、*6：AUC_{inf} は 12/16、*7：AUC_{inf} は 14/15

表 22　本薬が併用薬の PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の 用法・用量 （すべて経口投与）	併用薬	併用薬の 用法・用量 （すべて経口投与[*1]）	例数[*2]	幾何平均値の比[*3]［90%CI］	
					C_{max}	AUC_{inf}
12497 試験	第 1～15 日目に 500 mg を QD 投与	オメプラゾール （CYP2C19 基質）	第 1 日目の前日及び第 15 日目に 20 mg を単回投与	13/16[*4]	1.12 ［0.81, 1.53］	2.82 ［2.26, 3.53］
		メトプロロール （CYP2D6 基質）	第 1 日目の前日及び第 15 日目に 100 mg を単回投与	13/16	1.60 ［1.25, 2.05］	1.77 ［1.27, 2.47］
		ミダゾラム （CYP3A 基質）	第 1 日目の前日及び第 15 日目に 2 mg を単回投与	13/16[*5]	1.82 ［1.49, 2.21］	3.84 ［2.62, 5.63］
CP-003 試験	第 7 日目に 600 mg を単回投与	ジゴキシン （P-gp 基質）	第 1 及び 7 日目に 0.25 mg を単回投与	22/24[*6]	0.989 ［0.816, 1.198］	1.113 ［0.991, 1.249］
		ロスバスタチン （OATP1B1/1B3 及び BCRP 基質）	第 1 及び 7 日目に 10 mg を単回投与	22/24[*7]	0.804 ［0.711, 0.910］	1.016 ［0.916, 1.127］
		メトホルミン （OCT2 及び MATE1/2-K 基質）	第 1 及び 7 日目に 1,000 mg を単回投与	22/24[*8]	0.880 ［0.757, 1.023］	0.973 ［0.848, 1.117］

*1：ミダゾラムのみ静脈内投与、*2：併用時/非併用時、*3：非併用時に対する併用時の比、*4：AUC_{inf} は 12/16、*5：AUC_{inf} は 8/16、*6：AUC_{inf} は 7/7、*7：AUC_{inf} は 22/22、*8：AUC_{inf} は 18/23

なお、CP-003 試験において、本薬非併用時に対する併用時のメトホルミンの腎クリアランスの幾何平均値の比［90%CI］（%）は、64.20［59.40, 69.30］であった。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

- フルコナゾール（中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤）との併用により本薬の曝露量の増加が認められたことから、本薬と中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。
- 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、本薬と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。
- 本薬との併用によりオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの曝露量の増加が認められたことから、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

- 本薬との併用はジゴキシン及びロスバスタチンの曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP 基質との併用に関する注意喚起は不要と考える。

なお、本薬と CYP3A 阻害剤並びに OCT2、MATE1 及び MATE2-K 基質との併用については、それぞれ「6.R.1　CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」及び「6.R.2　OCT2 及び MATE1/2-K 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4　腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：POP13449 試験＜2012 年 11 月～2013 年 7 月＞）

中等度（CLcr が 30 以上 60 mL/min 未満）及び重度（CLcr が 15 以上 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者（中等度 9 例及び重度 7 例、PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 7 例）、並びに中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 15 例（PK 解析対象は 9 例）[42)] を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

その結果、健康成人に対する中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は表 23 のとおりであった。

表 23　腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害の程度	例数[*1]	測定対象	幾何平均値の比［90%CI］	
			C_{max}	AUC_{inf}
中等度	8/6[*2]	結合形＋非結合形	1.39［0.96, 2.02］	1.51［0.94, 2.44］
	8/6[*2]	非結合形	1.06［0.81, 1.38］	1.08［0.78, 1.50］
重度	7/5[*3]	結合形＋非結合形	1.75［1.17, 2.63］	1.87［1.17, 3.01］
	7/5[*3]	非結合形	1.22［0.91, 1.63］	1.31［0.95, 1.81］

*1：腎機能障害を有する患者/健康成人、*2：AUC_{inf} は 8/4、*3：AUC_{inf} は 6/5

申請者は、上記の結果に基づき、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

- 健康成人に対する重度の腎機能障害を有する患者における本薬の非結合形の曝露量には明確な影響を及ぼさなかったものの、総濃度（結合形及び非結合形を合わせた濃度）の AUC_{inf} の幾何平均値の比は 1.87 であったことを踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、重度の腎機能障害を有する患者に対しては本薬を 200 mg に減量して投与する旨を注意喚起する。
- 健康成人に対する中等度の腎機能障害を有する患者における本薬の総濃度（結合形及び非結合形を合わせた濃度）の曝露量の結果を考慮すると、当該患者に対する本薬の用量調節は不要と考えるものの、腎機能が低下するほど本薬の総濃度の曝露量が増加する傾向が認められていることから、中等度の腎機能障害を有する患者についても、添付文書等を用いて、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と考える。

42) 9 例中 2 例は、コホート 1（重度の腎機能障害を有する患者と健康成人を比較する群）及びコホート 2（中等度の腎機能障害を有する患者と健康成人を比較する群）に重複して登録された。

6.2.5　肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-2：13450 試験＜20[redacted]年[redacted]月～3 月＞、5.3.3.3-5：CP-001 試験＜2019 年 9 月～2023 年 1 月＞）

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者（各 8 例、PK 解析対象は各 8 例）、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 31 例（それぞれ 9、14 及び 8 例（PK 解析対象は各 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者、並びに当該患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人では本薬 300 mg、重度肝機能障害患者及び当該患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人では本薬 200 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

その結果、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は表 24 のとおりであった。

表 24　肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害の程度	例数*1	測定対象	幾何平均値の比［90%CI］	
			C_{max}	AUC_{inf}
軽度	8/8*2	結合形＋非結合形	1.14［0.89, 1.46］	1.07［0.74, 1.54］
	8/8*2	非結合形	1.22［0.96, 1.56］	1.03［0.73, 1.46］
中等度	8/8	結合形＋非結合形	1.25［0.89, 1.76］	1.14［0.77, 1.67］
	8/8	非結合形	1.01［0.69, 1.48］	0.92［0.60, 1.42］
重度	8/8*3	結合形＋非結合形	0.90［0.55, 1.47］	0.66［0.37, 1.19］
	8/8*3	非結合形	1.86［1.17, 2.97］	1.41［0.93, 2.16］

*1：肝機能障害を有する患者/健康成人、*2：AUC_{inf} は 8/7、*3：AUC_{inf} は 6/8

申請者は、上記の結果に加えて、以下の点を考慮すると、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（13450 試験）の結果、軽度の肝機能障害を有する患者において、有害事象が 8 例中 5 例[43)]（62.5%）に認められたものの、いずれも非重篤であり管理可能であったこと
- 海外第 I 相試験（CP-001 試験）の結果、中等度の肝機能障害を有する患者において、有害事象が 8 例中 2 例[44)]（25.0%）に認められたものの、いずれも非重篤であり管理可能であったこと
- PPK 解析（6.2.7 参照）の結果、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと

なお、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.3　重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

6.2.6　曝露量と QT/QTc 間隔の変動と関連

海外第 I 相試験（13519 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 500 mg を QD で経口投与した際の、定常状態での C_{max}（幾何平均値：3,423 ng/mL）における ΔΔQTcF の両側 90%CI の上限は 10 ms 未満と予測された。以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

43)　認められた有害事象は、下痢 3 例（37.5%）、頭痛、腹部膨満、鼓腸、胃腸音異常、悪心、顎の痛み及び胸の痛み各 1 例（12.5%）（重複あり）であった。

44)　認められた有害事象は、下痢、悪心、腹痛及び頭痛各 1 例（12.5%）（重複あり）であった。

6.2.7　PPK 解析

海外第Ⅰ相試験（12037 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）、海外第Ⅱ相試験（11936 試験、12042 試験、JAKARTA2 試験）及び海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）で得られた本薬の PK データ（本薬：452 例、3,442 測定時点）[45)] に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver7.3）。なお、本薬の PK は、一次消失を伴うラグタイム及び一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F 及び②V2/F に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、CLcr、疾患（PMF、Post-PV MF、Post-ET MF、PV 及び ET）が検討された。その結果、①CL/F 及び②V2/F に対する有意な共変量として、それぞれ①CLcr 及び疾患（PV）並びに②体重、用量及び疾患（PV）が選択された。

申請者は、上記の結果について、以下のように説明している。

- 体重及び用量の V2/F への影響について、V2/F の変化は 30%未満であること及び AUC に影響を及ぼさなかったことから、臨床的上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- CLcr の CL/F への影響について、軽度（CLcr が 60 以上 90 mL/min 未満）、中等度（CLcr が 30 以上 60 mL/min 未満）及び重度（CLcr が 15 以上 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者の AUC の推定値は、腎機能が正常な患者と比較してそれぞれ 10、37 及び 59%高かったものの、軽度の腎機能障害を有する患者で認められた曝露量の増加の程度を踏まえると、軽度の腎機能障害の影響は臨床的に意味のあるものではないと考える。なお、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.2.4　腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第Ⅰ相試験」の項に記載する。

6.2.8　曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1　曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）及び海外第Ⅱ相試験（11936 試験及び JAKARTA2 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量 [46)]（$AUC_{C1\text{-}C6}$）と脾臓容積のベースラインからの縮小率及び SVR35 達成割合並びに海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）及び海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）の結果に基づき、TSS 改善割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、脾臓容積がベースラインと比べて縮小する傾向が認められ、SVR35 達成割合及び TSS 改善割合は高くなる傾向が認められた。

6.2.8.2　曝露量と安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）及び海外第Ⅱ相試験（11936 試験、JAKARTA2 試験及び 12042 試験）の結果に基づき、本薬の定常状態における曝露量[46)]（$AUC_{0\text{-}24h}$）と有害事象（Grade 3 以上の貧血又は血小板減少症、全 Grade の悪心/嘔吐又は下痢）との関連について検討

---

45) 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：65（19, 95）歳、体重：70.05（39.5, 135.1）kg、性別：男性 249 例、女性 203 例、人種：白人 399 例、アジア人 44 例、黒人 7 例、その他 2 例、民族：不明 401 例、ラテンアメリカ又はラテン人 2 例、その他 49 例、NCI-ODWG 基準に基づいた肝機能：正常 320 例、軽度 115 例、中等度 17 例、ECOG PS：0 174 例、1 218 例、2 57 例、6 3 例、アルブミン：41（25, 53）g/L、ALT：18（2, 159）IU/L、AST：26（6, 173.8）IU/L、ビリルビン：12.0（1.5, 55.3）μmol/L、CLcr：78.5（20.1, 181.5）mL/min、疾患：PMF 232 例、Post-PV MF 91 例、Post-ET MF 51 例、PV 45 例、ET 33 例

46) PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade の悪心/嘔吐の発現割合が増加する傾向が認められた。

6.2.9　PK の国内外差

申請者は、以下の結果より、本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示す傾向が認められた。当該結果は日本人患者において CLcr 又は体重が低いことに起因した可能性があるものの、日本人集団と外国人集団との間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められていないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえると、当該 PK の差異に臨床的な意義はないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MF-003 試験）、国内第Ⅱ相試験（12888 試験）及び海外第Ⅱ相試験（11936 試験）の結果、日本人患者と外国人患者との間で本薬 300 mg を単回投与したときの本薬の曝露量[46)]は同程度であった一方、本薬 400 mg を単回投与したときの本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められた（図 2）。

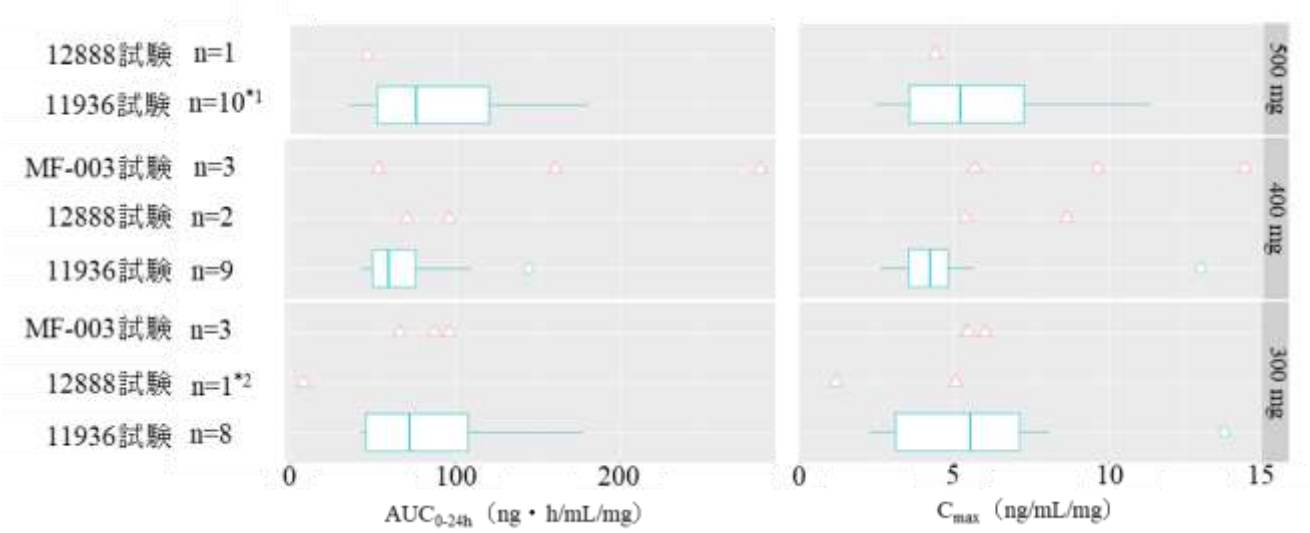


図 2　日本人及び外国人患者における本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$（左図）及び C_{max}（右図）

*1：C_{max} は n＝11、*2：C_{max} は n＝2、箱ひげ図は症例数が 4 例以上の群で示す。箱ひげ図の箱及び中心線：25～75 パーセンタイル及び中央値､箱ひげ図のひげ:第一又は第三四分位に四分位範囲の 1.5 倍を伸ばしたもの、丸：外れ値、三角：個別値（n＝3 以下の場合）、赤色：日本人、青色：外国人

- PPK モデル（6.2.7 参照）及び臨床試験データを用いて、日本人患者及び外国人患者の定常状態における $AUC_{0\text{-}24h}$ を経験ベイズ推定により推定した結果、$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値は外国人患者と比較して日本人患者で 26.3%高かった（図 3）。

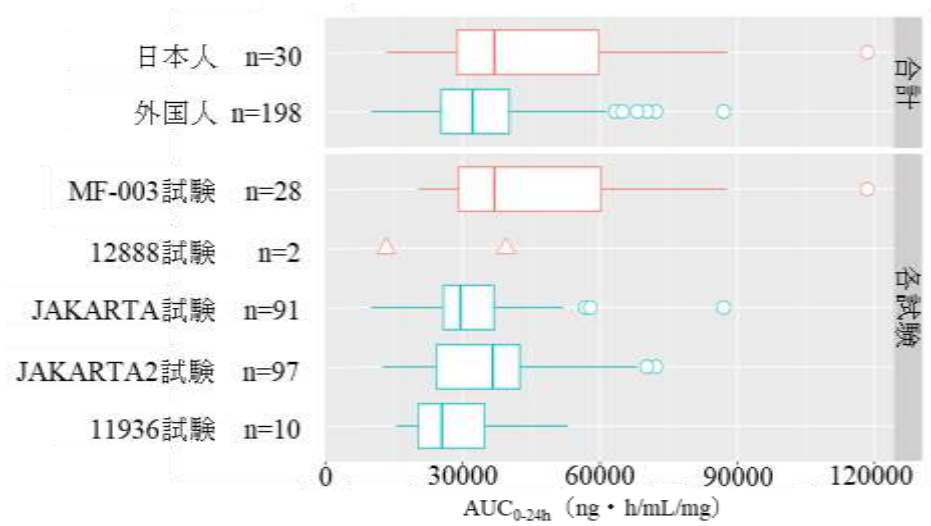


図 3　日本人及び外国人患者における本薬の $AUC_{0\text{-}24h}$ 経験ベイズ推定値

箱ひげ図は症例数が 4 例以上の群で示す。箱ひげ図の箱及び中心線：25～75 パーセンタイル及び中央値、箱ひげ図のひげ：第一又は第三四分位に四分位範囲の 1.5 倍を伸ばしたもの、丸：外れ値、三角：個別値（n＝2 の場合）、赤色：日本人、青色：外国人

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1　CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（12893 試験）の結果、ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与により本薬の曝露量の増加が認められたこと（6.2.3 項参照）から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Symcyp version 17 release 1 を使用した。本薬の吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルを選択した。当該モデルにおける *in vitro* 試験の結果（4.3.1 参照）等から算出された本薬の代謝における CYP3A の寄与率は単回投与時で 54.3%であったが、反復投与時には 25%まで低下すると予測された。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考える。

- 海外第 I 相試験（12620 試験、12462 試験、12258 試験及び 13451 試験）及び海外第 II 相試験（11936 試験）で得られた本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと
- 本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時における本薬の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと
- がん患者における薬物間相互作用の影響は、健康成人と同程度と予測されたこと

上記の PBPK モデルを用いて、本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比を推定した結果は、表 25 のとおりであった。

表 25　CYP3A 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響の予測結果（健康成人）

併用薬	本薬の投与方法	実測値又は予測値	幾何平均値の比[*1]	
			C_{max}	AUC[*2]
ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	単回	実測値[*3]	1.93	3.06
ケトコナゾール	単回	予測値	2.05[*4] 2.08[*5]	3.02[*4] 2.88[*5]
	反復		1.78[*4] 1.74[*5]	2.02[*4] 1.95[*5]
リトナビル（強い CYP3A 阻害剤）[*6]	単回		1.92	2.84
	反復		1.51	1.67
イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）[*7]	単回		2.21	3.19
	反復		1.84	2.14
クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）[*8]	単回		1.65	1.95
	反復		1.23	1.25
エリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤）[*9]	単回		1.58	1.85
	反復		1.15	1.18

*1：本薬単独投与時に対する CYP3A 阻害剤併用投与時の比、*2：単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC_{tau}、*3：海外第Ⅰ相試験（INT12893 試験）の成績、ケトコナゾール 200 mg BID 投与時（6.2.3 参照）、*4：ケトコナゾール 200 mg BID 投与時、*5：ケトコナゾール 400 mg QD 投与時、*6：リトナビル 100 mg BID 投与時、*7：イトラコナゾール 200 mg QD 投与時、*8：クラリスロマイシン 400 mg BID 投与時、*9：エリスロマイシン 500 mg TID 投与時

上記の結果を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、それぞれ下記のように考える。

- 強い CYP3A 阻害剤との併用について、本薬反復投与時には本薬の CYP3A に対する時間依存的阻害作用により本薬の CYP3A による代謝の寄与率が低下し、本薬の AUC の増加の程度は小さくなるものの、PBPK モデル解析により 1.25～2.14 倍に増加すると予測されたことから、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与は避けることが望ましいと考える。また、やむを得ず強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、上記のとおり強い CYP3A 阻害剤の中でも阻害程度が異なるものの、曝露量の増加の最大値が 2.14 倍であることを踏まえ、保守的に本薬を 200 mg に減量することが適切であると考える。
- 強い CYP3A 阻害剤との併用中止後の増量について、PBPK モデル解析の結果に基づくと強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）との併用中止直後に本薬の用量を 200 mg から 400 mg に増量した場合、本薬の血中濃度が CYP3A 阻害剤非併用下で 400 mg を投与したときの定常状態の曝露量を上回る可能性があり、また、強い CYP3A 阻害剤との併用中止後に本薬を 200 mg から 300 mg に増量し、一定期間投与後に 400 mg に増量することで本薬の血中濃度を CYP3A 阻害剤非併用下で 400 mg を投与したときの定常状態の曝露量と同程度とすることが可能と予測された。しかしながら、当該解析結果はイトラコナゾールとの併用時のデータに基づいており、他の強い CYP3A 阻害剤との併用時における増量方法の設定に用いることの適切性は不明であること、増量方法は併用する CYP3A 阻害剤の $t_{1/2}$ 等の特性も考慮して対応を検討することが適切であると考えることから、強い CYP3A 阻害剤との併用中止後の増量方法について注意喚起する必要はないと考える。
- 中程度の CYP3A 阻害剤との併用について、PBPK モデル解析により本薬反復投与時において AUC は 1.18 倍と予測され、本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、添付文書での注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、強い CYP3A 阻害剤との併用投与中止後の本薬の漸増の要否については、強い CYP3A 阻害剤との併用投与中止後に薬物相互作用が持続した場合、本薬を直ちに 400

mg に増量した際の血中濃度が高くなることにより安全性上の問題が生じる可能性があると考える。したがって、強い CYP3A 阻害剤との併用を中止した際には、本薬を漸増することが適切であり、強い CYP3A 阻害剤との併用投与中止後に本薬を 300 mg に増量し、一定期間投与後 400 mg に増量する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

6.R.2　OCT2 及び MATE1/2-K 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と OCT2 及び MATE1/2-K 基質との併用投与について、以下のように説明している。

メトホルミンは主に OCT2 によって血液から腎近位尿細管細胞に輸送され、MATE1/2-K は腎近位尿細管細胞から尿細管への分泌に関与している旨が報告されている（Pharm Res 2005; 22: 255-9、Biochem Pharmacol 2007; 74: 359-71）。CP-003 試験の結果、本薬との併用はメトホルミンの曝露量に対して明確な影響を及ぼさなかったものの、本薬とメトホルミンとの併用投与時にメトホルミンの腎クリアランスが 64.20%に低下したこと（6.2.3 参照）を踏まえると、本薬は MATE1/2-K を介したメトホルミンの腎近位尿細管細胞から尿細管への分泌を阻害する可能性があると考えられることから、添付文書等を用いてメトホルミンとの併用について注意喚起する。なお、メトホルミン以外の OCT2 及び MATE1/2-K 基質については評価しておらず、全身曝露に対する影響は各基質薬剤の排泄経路に影響を受けると考えることから、メトホルミンのみに限定して注意喚起を行う。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

メトホルミン以外の OCT2 及び MATE1/2-K 基質について、本薬が OCT2 及び MATE1/2-K に対する阻害作用を示していること（4.5.3 参照）を踏まえると、メトホルミンと同様に本薬の併用により影響を受ける可能性があると考えることから、メトホルミンに限定せず、OCT2 及び MATE1/2-K の基質となる薬剤との併用投与については注意が必要である旨を添付文書で注意喚起することが適切であると判断した。

6.R.3　重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節を含め、本薬の投与に関する注意喚起は不要と考える。

- 海外第 I 相試験（CP-001 試験）の結果、健康成人と重度の肝機能障害を有する患者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと（6.2.5 参照）
- PPK 解析（6.2.7 参照）において、AST、ALT、総ビリルビン及びアルブミンは本薬の CL/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと
- 海外第 I 相試験（CP-001 試験）の結果、重度の肝機能障害を有する患者において、有害事象が 8 例中 3 例[47]（37.5%）認められたものの、いずれも非重篤であり管理可能であったこと

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、健康成人に対する重度の肝機能障害を有する患者における非結合形本薬の AUC_{inf} の幾何平均値の比は 1.41 であったこと（6.2.5 参照）から、当該患者において非結合形本薬の曝露量が増加する可能性があること、及び重度の肝機能障害患者における本薬の安全性情報

[47] 認められた有害事象は、下痢、悪心及び頭痛各 1 例（7.1%）（重複あり）であった。

は極めて限られていることを踏まえると、重度の肝機能障害患者について、添付文書等を用いて、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 26 に示す試験が提出された。なお、MF 患者を対象とした臨床試験では、PMF、Post-PV MF 及び Post-ET MF 患者が対象とされた。

表 26　有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	MF-003	Ⅰ/Ⅱ	脾腫を有する中間リスク又は高リスクのMF患者	①第Ⅰ相パート[*1]：6 ②第Ⅱ相パート[*1, 2]：25	①本薬 300 又は 400 mg を QD で経口投与 ②本薬 400 mg を QD で経口投与 1 サイクルを 28 日間とし 6 サイクル以上	有効性 安全性 PK
	海外	12037	Ⅰ	中間リスク又は高リスクのMF患者	59	本薬 30～800 mg を QD で経口投与 1 サイクルを 28 日間とし最大 6 サイクル	忍容性 安全性 PK
	海外	13519	Ⅰ	進行固形癌患者	60	本薬 500 mg を QD で 14 日間又はプラセボを単回経口投与	安全性 PK
	海外	12015	Ⅰ/Ⅱ	中間リスク又は高リスクのMF患者	43	本薬 30～800 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	11936	Ⅱ	中間-2リスク又は高リスク、若しくは脾腫を有するMF患者	31	本薬 300、400 又は 500 mg を QD で経口投与 1 サイクルを 28 日間とし最大 6 サイクル	有効性 安全性 PK
	海外	JAKARTA2	Ⅱ	脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUXによる治療歴のあるMF患者	97	本薬 400 mg を QD で経口投与 1 サイクルを 28 日間とし、第 2 及び 4 サイクル終了時に 100 mg ずつ最大 600 mg まで増量可	有効性 安全性 PK
	海外	JAKARTA	Ⅲ	脾腫を有する中間-2リスク又は高リスクで、JAK2阻害剤による治療歴のないMF患者	①193 ② 96	①本薬 400 又は 500 mg、若しくは②プラセボを QD で経口投与 1 サイクルを 28 日間とし 6 サイクル以上	有効性 安全性 PK
参考	国内	12888	Ⅱ	脾腫を有する中間-2リスク又は高リスクのMF患者	8	本薬 300、400 又は 500 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	12257	Ⅰ	健康成人	6	^{14}C 標識体 200 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	12258	Ⅰ	健康成人	17	空腹時又は高脂肪食摂取後に本薬 100 mg 又は 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	12462	Ⅰ	健康成人	16	新規錠剤又はカプセル剤 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	12497	Ⅰ	進行固形癌患者	16	オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムとの併用下で本薬 500 mg を QD で経口投与	安全性 PK
	海外	12620	Ⅰ	健康成人	56	本薬 10～680 mg 又はプラセボを単回経口投与	安全性 PK
	海外	12893	Ⅰ	健康成人	14	ケトコナゾール併用下で本薬 50 又は 300 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	12894	Ⅰ	健康成人	26	パントプラゾールとの併用下で本薬 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	13449	Ⅰ	健康成人及び軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者	36	本薬 300 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	13450	Ⅰ	健康成人及び軽度又は中等度の肝機能障害患者	17	本薬 300 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	13451	Ⅰ	健康成人	19	空腹時、高脂肪食又は低脂肪食摂取後に本薬 500 mg を単回経口投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	CP-001	I	健康成人及び中等度又は重度の肝機能障害患者	38	本薬 200 又は 300 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	CP-002	I	健康成人	32	リファンピシン又はエファビレンツ併用下で本薬 500 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	CP-003	I	健康成人	24	ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン併用下で本薬 600 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	CP-004	I	健康成人	29	フルコナゾール併用又は非併用下で本薬 100 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	12042	Ⅱ	ヒドロキシウレアによる治療に対して抵抗性又は不耐容のPV又はET患者	81	本薬 100、200 又は 400 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	MF-002	Ⅲ	脾腫を有する中間-2リスク又は高リスクで、RUXによる治療歴のあるMF患者	201 ①134 ② 67	①本薬 400 mg を QD で経口投与 ②BAT	有効性 安全性

*1：RUXによる治療に抵抗性又は不耐容の患者、*2：RUXによる治療歴のない患者

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。

なお、臨床試験において脳症（ウェルニッケ脳症を含む）が疑われる事象が認められたことから、2013 年 11 月に FDA から Full Clinical Hold が行われ、当時実施中であった臨床試験（12015 試験、11936 試験、JAKARTA2 試験、JAKARTA 試験、12888 試験、13519 試験及び 12042 試験）は早期に中止された。また、すべての被験者に対して 90 日間以上のチアミン補充を行う選択肢が提供され、当該期間の安全性の追跡調査が実施された。

7.1　評価資料

7.1.1　臨床薬理試験

臨床薬理試験 1 試験（13519 試験）が提出された（表 26 参照）。当該試験において、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群の 9/59 例（15.3%）で認められた。疾患進行（6 例）を除く患者の死因は、ウェルニッケ脳症、喀血及び誤嚥性肺炎各 1 例であり、うち、ウェルニッケ脳症及び喀血各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（プラセボ群は該当なし）。

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：MF-003 試験＜2020 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 10 月 5 日］＞）

脾腫[48)] を有する中間リスク又は高リスク[49)] の MF 患者（目標症例数：第 I 相パート[50)] 最大 12 例（各用量 6 例）、第Ⅱ相パート 25 例[51)] ）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 I 相パートでは、本薬 300 又は 400 mg を QD、第Ⅱ相パートでは、本薬 400 mg を QD でそれぞれ経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

本試験に登録された 31 例（第 I 相パート：6 例、第Ⅱ相パート：25 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、第 I 相パート 6 例（300 mg 群及び 400 mg 群各 3 例）全例が DLT の評価対象とされた。また、本試験に登録された患者のうち、本薬 400 mg が投与された 28 例（第 I 相パート：3 例、第Ⅱ相パート：25 例）全例が有効性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの第 1 サイクルにおいて、DLT は認められず、MTD は決定されなかった。

有効性について、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合［95%CI］は、71.4［51.3, 86.8］（20/28 例）（一標本片側正確検定、p＜0.001）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I 相パートでは認められず、第Ⅱ相パートにおいて 1/25 例（4.0%）に認められ、死因は疾患進行[52)] であった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：12037 試験＜2008 年[redacted] 月～2009 年 10 月＞）

中間リスク又は高リスク[53)] の MF 患者（目標症例数：40～60 例）を対象に、本薬の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、用量漸増期では、本薬 30、60、120、240、360、520、680 又は 800 mg、用量確認期では、本薬 680 mg をそれぞれ QD で空腹時に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

---

48) 肋骨縁下 5 cm 以上の触知可能な脾腫、又は MRI 若しくは CT で脾臓容積が 450 cm^3 以上の脾腫と定義された。

49) DIPSS によるリスク分類（Blood 2010; 115: 1703-8）により定義される中間-1 リスクで症状（医師により MF に関連すると判断された症状）を伴う、中間-2 リスク、又は高リスクの MF 患者が対象とされた。

50) 第 I 相パートは、RUX による治療を 14 日間以上受け、治験担当医師により RUX による治療に抵抗性又は不耐容と判断された患者が組み入れられた。ただし、RUX に不耐容又はアレルギーを認めた場合は RUX の投与期間が 14 日未満の場合も許容された。

51) 第Ⅱ相パートは、第 I 相パートと同一の基準を満たす患者に加えて、RUX による治療歴がない患者が組み入れられた。主要評価項目とされた第 6 サイクル時点の SVR35 達成割合について、MF 患者を対象とした RUX、pacritinib（本邦未承認）及び MMB の臨床試験における BAT 群の投与開始 6 カ月時点の SVR35 達成割合が 0～6%であったこと（N Engl J Med 2012; 366: 787-98、Lancet Haematol 2018; 5: e73-81 及び JAMA Oncol 2018; 4: 652-9）を参考に 5%以下を帰無仮説とし、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験での本薬投与における第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合（7.1.2.4 及び 7.1.2.5 参照）を参考に期待値を 30%と仮定した場合、目標症例数を 25 例とすると有意水準片側 0.025 の下で検出力が約 90%と算出された。なお、目標症例数 25 例には第Ⅱ相パート同じ用量レベルの第 I 相パートの患者も含めることとされた。

52) 8[redacted] 歳女性、第 234 日目に肺炎（Grade 4、重篤）を認め、原病の影響等を踏まえ緩和的治療を行う方針となり、本薬投与開始から第 236 日目に肺炎（Grade 5、重篤）により死亡した。

53) Mayo PSS（Cancer 2007; 109: 2083-8）のリスク分類により定義される中間リスクで症候性脾腫を有する又は既存治療に反応不良、又は高リスクの患者が対象とされた。

本試験に登録された 59 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、3 例[54] を除く 56 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、680 mg QD 群で 5/32 例（Grade 3 のリパーゼ増加 2 例、Grade 3 の高リパーゼ血症、Grade 4 の高リパーゼ血症及び Grade 4 の脳血管発作各 1 例）、800 mg QD 群で 2/6 例（Grade 4 の高リパーゼ血症及び Grade 4 の血中アミラーゼ増加各 1 例）に認められ、MTD は 680 mg QD と判断された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、680 mg QD 群 3/34 例（8.8%）に認められ、疾患進行（1 例）を除く患者の死因は、多臓器不全及び心停止[55] 各 1 例であった。このうち、心停止 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-6：12015 試験＜2008 年 7 月～20■ 年■ 月＞）

12037 試験を完了し奏効が得られた[56] MF 患者（目標症例数：60 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、12037 試験における最終投与時と同用量（本薬 30、60、120、240、360、520、680 又は 800 mg）を QD で空腹時に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。ただし、本試験参加時に病勢が安定していた患者は、臨床効果が認められない場合、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 43 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、開始用量 120 mg 群 1/2 例（50.0%）、360 mg 群 2/3 例（66.7%）、680 mg 群 4/25 例（16.0%）、800 mg 群 1/3 例（33.3%）に認められた。疾患進行（800 mg 群 1 例）を除く患者の死因は、120 mg 群で多臓器不全 1 例、360 mg 群で硬膜下血腫及びうつ病各 1 例、680 mg 群では肺の悪性新生物、敗血症、死亡[57] 及び AML 各 1 例であった。このうち、360 mg 群のうつ病 1 例及び 680 mg 群の肺の悪性新生物 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：11936 試験＜2011 年 8 月～2014 年■ 月＞）

脾腫[58] を有する中間リスク又は高リスク[59] の MF 患者（目標症例数：30 例[60] ）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が、海外 4 施設で実施された。

---

54) 2 例は第 1 サイクル終了前に DLT 以外の理由により試験が中止された患者であった。1 例は、DLT 評価の記録がなかった患者（本薬投与開始後 1 日目に下痢（非重篤、重症、因果関係あり）、第 7 日目に頭痛（重篤、中等症、因果関係なし）がそれぞれ認められ、第 18～24 日目は本薬を休薬し第 25 日目に 520 mg で投与再開するも第 29 日目に下痢が認められ、本薬の投与は中止された）であった。

55) 7■ 歳女性、本薬 680 mg から投与を開始し、高リパーゼ血症（Grade 3、重篤）が認められたため、本薬を 520 mg に減量した。2 週間後（第 1 サイクル第 28 日目）に高リパーゼ血症（Grade 3、重篤）が再燃し、本薬を 360 mg に減量した。1 週間後に心停止により死亡した。

56) 12037 試験において本薬の 6 サイクル投与が忍容可能と判断された患者のうち、IWG-MRT 効果判定基準（Blood 2006; 108: 1497-1503）に基づく安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解を達成している患者が対象とされた。

57) 8■ 歳男性、第 33 サイクルに同意撤回により本薬投与は中止された。第 33 サイクルの最終投与から 1 週間程度経過後に死亡（原因不明）した。

58) 肋骨縁下 5 cm 以上の触知可能な脾腫と定義された。

59) IWG-MRT 判定基準（Blood 2009; 113: 2895-901）により定義される中間-2 又は高リスクの MF 患者が対象とされた。

60) 主要評価項目とされた脾臓容積のベースラインからの変化率について、本薬の第Ⅰ相試験における脾臓容積のベースラインからの変化率が 40～60%であったことを参考に少なくとも 40%減少し、標準偏差を 15%と仮定する。各群の目標症例数を 10 例とした場合、有意水準両側 0.05 の下で脾臓容積のベースラインからの変化率の群間差 20%（変化率が小さい群との差）を検出する検出力は 80%と算出された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 300、400 又は 500 mg を QD で空腹時に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 31 例（300 mg 群：10 例、400 mg 群：10 例、500 mg 群：11 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第3サイクル終了時点のIRC判定によるMRI評価の脾臓容積のベースラインからの変化率は、表27のとおりであった。

表 27　第 3 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率（ITT 集団、IRC 判定）

	300 mg 群	400 mg 群	500 mg 群
ベースラインの脾臓容積（mL）	3827.0±2486.22 （10 例）	3348.9±2003.26 （10 例）	2025.1±1173.73 （11 例）
第 3 サイクル終了時点の脾臓容積（mL）	3246.0±2180.25 （8 例）	2288.5±1682.19 （10 例）	1152.1±874.55 （11 例）
変化率［95%CI］（%）	-30.1±12.70 ［-40.7, -19.5］	-33.1±19.06 ［-46.7, -19.5］	-43.3±19.04 ［-56.1, -30.5］

平均値±標準偏差

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3.4　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：JAKARTA2 試験＜2012 年 4 月～2014 年 5 月＞）

脾腫[58)]を有する中間リスク又は高リスク[49)]で、RUX による治療歴のある[61)] MF 患者（目標症例数：70 例[62)]）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 40 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 400 mg を QD で空腹時に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。なお、効果不十分の場合には、100 mg ずつ最大 600 mg まで増量することが可能とされた[63)]。

本試験に登録された 97 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 97 例のうち、ベースライン時点又は投与開始後に評価可能な脾臓容積の画像データが得られなかった 14 例を除く 83 例[64)]が PP 集団（全体集団[65)]）とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第6サイクル終了時点のIRC判定によるSVR35達成割合（LOCF 法[66)]を用いた解析）［95%CI］（%）は、48.2［37.1, 59.4］（40/83例）であった。

---

61) RUX による治療を 14 日間以上受け、治験担当医師により RUX 抵抗性又は不耐容と判断された患者が組み入れられた。

62) 主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合について、RUX による治療歴のある MF 患者に対する標準的治療は確立していなかったこと等から 10%以下を帰無仮説とし、11936 試験における本薬による SVR35 達成割合［95%CI］（%）（400 mg 群において第 3 サイクル終了時）50.0［18.7, 81.3］等を参考に、期待値を 25%と仮定した場合、目標症例数を 70 例とすると有意水準片側 0.025 の下で検出力が 90%以上と算出された。

63) 第 2 サイクル及び第 4 サイクル終了時に、触診によりベースラインと比べて 50%以上の脾臓サイズの縮小が認められない場合、並びに第 6 サイクル以降は、治験担当医師等により効果不十分を判断された場合に増量が可能であった。本薬 500 及び 600 mg が投与された患者は、それぞれ 17 例及び 15 例であった。

64) 画像評価による脾臓容積の測定値がベースライン時及びベースライン後に 1 回以上測定され、かつ有効性の結果に影響しうる重要な治験実施計画書からの逸脱がない集団

65) 脚注 61 に記載のとおり、試験開始当初の定義に基づいて組み入れられた患者

66) 疾患進行により第 6 サイクル終了前に中止した患者を除き、第 6 サイクルの脾臓容積の欠測値を第 3 サイクル終了時点（第 4 サイクル第 1 日目）の脾臓容積の測定値で補完

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、7/97 例（7.2%）に認められた。疾患進行（4 例）を除く患者の死因は、肺炎、ショック[67] 及び心肺停止[68] 各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.5　海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：JAKARTA 試験＜2011 年 12 月～2014 年 6 月＞）

脾腫[58] を有する中間リスク又は高リスク[69] で、JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者（目標症例数 225 例[70] ）を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 94 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 400 mg 若しくは 500 mg 又はプラセボを QD で空腹時に経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。なお、プラセボ群では、第 6 サイクル終了又は当該サイクル終了前に疾患進行が確認された時点のいずれか早い時点で、本薬投与への切替え（クロスオーバー）が可能とされ、本薬 400 mg 又は 500 mg に再ランダム化された上で本薬が投与された[71] 。

本試験に登録され、無作為化された 289 例（本薬 400 mg 群：96 例、本薬 500 mg 群：97 例、プラセボ群：96 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群 1 例）を除く 288 例（本薬 400 mg 群：96 例、本薬 500 mg 群：97 例、プラセボ群：95 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた第6サイクル終了時点及びその4週間後にIRC判定によるSVR35の達成を確認できた患者の割合は表28のとおりであり、プラセボ群に対する本薬400 mg群及び500 mg群の優越性が検証された。

表 28　第 6 サイクル終了時点で SVR35 を達成し、その 4 週間後に SVR35 の達成を確認できた患者の割合（ITT 集団、IRC 判定）

	本薬群		プラセボ群
	400 mg	500 mg	
評価例数	96 例	97 例	96 例
達成例	35 例	39 例	1 例
達成割合［95%CI］（%）	36.5［26.8, 46.1］	40.2［30.4, 50.0］	1.0［0, 3.1］
プラセボ群との群間差［97.5%CI］	35.4［24.2, 46.7］	39.2［27.8, 50.6］	－
p 値*	＜0.0001	＜0.0001	－

－：該当なし、*：カイ二乗検定、有意水準両側 0.025（Bonferroni 補正による調整）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬400 mg群5/96例（5.2%）、本薬500 mg群6/97例（6.2%）、プラセボ群6/95例（6.3%）に認められた。疾患進行（本薬400 mg群3例、

67) 7[redacted] 歳男性、第 1 サイクル第 5 日目に脾破裂疑い（Grade 4）及びショック（Grade 5）が認められ、同日死亡した。

68) 7[redacted] 歳女性、第 5 サイクル第 18 日目に急性呼吸不全による心肺停止が認められた。両側胸水が認められ肺炎を疑い治療開始された。治療開始から 11 日目に死亡した。

69) modified IWG-MRT 基準（Blood 2009; 113: 2895-901）によるリスク分類により定義される中間-2 又は高リスクの MF 患者が対象とされた。

70) 主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合について、11936 試験における本薬 400 mg 群及び 500 mg 群の投与開始 6 カ月時点の SVR35 達成割合［95%CI］（%）がそれぞれ 60.0［26.2, 87.8］及び 63.6［30.8, 89.1］であったことを参考に、本薬群及びプラセボ群の達成割合をそれぞれ 30 及び 5%と仮定し、目標症例数を 189 例（各群 63 例）とすると有意水準両側 0.025 の下で検出力が 90%と算出されたことから、脱落等を考慮し、225 例（各群 75 例）と設定した。

71) 2014 年 6 月 25 日データカットオフ時点で、プラセボ群から本薬投与にクロスオーバーした患者は、本薬 400 mg 群 35 例及び本薬 500 mg 群 36 例であった。なお、有効性の解析にはクロスオーバー前のデータが使用された。

本薬500 mg群1例、プラセボ群2例）を除く患者の死因は、本薬400 mg群で心原性ショック及び筋断裂/心肺停止/多臓器機能不全症候群/播種性血管内凝固/出血性ショック[72] 各1例、本薬500 mg群で肺塞栓症、細菌性腎盂腎炎、心不全[73] 、吐血及び心停止[74] 各1例、プラセボ群で敗血症、輸血関連急性肺障害、心筋虚血及び肺炎各1例であった。このうち、本薬400 mg群の心原性ショック1例[75] は、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、プラセボから本薬投与にクロスオーバーした集団において、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬400 mg群では認められず、本薬500 mg群1/36例（2.8%）に認められ、死因は呼吸窮迫1例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験（12257 試験、12258 試験、12462 試験、12497 試験、12620 試験、12893 試験、12894 試験、13449 試験、13450 試験、13451 試験、CP-001 試験、CP-002 試験、CP-003 試験及び CP-004 試験）が提出された（表 26 参照）。

12497 試験における治験薬投与期間中又は追跡期間[76] 中の死亡は、以下のとおりであった。なお、その他の臨床薬理試験において、治験薬投与期間中又は追跡期間 [76] 中の死亡は認められなかった。

12497 試験において、1/16 例（6.3%）に認められ、死因は多臓器不全であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2 国内臨床試験

7.2.2.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4：12888 試験＜2012 年 11 月～2014 年 3 月＞）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.3 海外臨床試験

7.2.3.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：12042 試験＜2011 年 10 月～2014 年 5 月＞）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

7.2.3.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：MF-002 試験＜2019 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 12 月 27 日］＞）

脾腫 [48] を有する中間リスク又は高リスク[77] で、RUX による治療歴のある MF 患者（目標症例数 192 例：本薬群 128 例、BAT 群 64 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を BAT と比較することを目的と

---

[72] 5[redacted] 歳女性、第 12 サイクル第 8 日目に筋断裂及び出血性ショックが認められ、翌日、心肺停止、多臓器機能不全症候群及び播種性血管内凝固を認め、同日死亡した。

[73] 6[redacted] 歳女性、第 2 サイクル第 17 日目に心不全（呼吸不全、胸痛、浮腫等）が認められ、集中治療室で治療するも発症から 12 日目に死亡した。

[74] 6[redacted] 歳男性、第 2 サイクル第 2 日目に発症した消化管出血（Grade 3）から回復し、血小板減少（Grade 4、非重篤）を認めるものの臨床上問題となる出血なく全身状態は安定していたが、第 2 サイクル第 26 日目に病室で死亡した状態で発見された。昇圧剤等を開始するも反応なく心停止により同日死亡した。

[75] 6[redacted] 歳男性、第 1 サイクル第 22 日目に頻回の水様性下痢、発熱、感染性小腸結腸炎等が認められ入院し、第 1 サイクル 23 日目に貧血（Grade 3）、急性肺水腫（Grade 4）及び心原性ショック（Grade 5）を発症し、利尿剤等を開始するも心原性ショックにより同日死亡した。

[76] 追跡期間は、12462 試験では治験薬最終投与 14～21 日後まで、12257 試験では治験薬最終投与 28 日以内、12258 試験では治験薬最終投与 24～30 日後まで、12893 試験では治験薬最終投与 8～18 日後まで、12894 試験、13449 試験、13450 試験及び 13451 試験では治験薬最終投与 14～16 日後まで、それ以外の試験では治験薬最終投与 30 日以内とされた。

[77] DIPSS によるリスク分類（Blood 2010; 115: 1703-8）により定義される中間-2 又は高リスクの MF 患者

した非盲検無作為化比較試験が、海外 78 施設で実施された。なお、本試験は、本薬の長期投与における安全性を評価する目的で製造販売後臨床試験として実施中である。

本試験に登録され、無作為化された 201 例（本薬群：134 例、BAT 群：67 例）が ITT 集団とされ、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群21/134例（15.7%）、BAT群5/67例（7.5%）に認められた。疾患進行（本薬群11例、BAT群2例）を除く患者の死因は、本薬群で多臓器機能不全症候群、COVID-19肺炎、外傷性頭蓋内出血、脳出血、心停止[78)]、転倒、敗血症性ショック、大動脈瘤、その他（急性腎障害）及び未記載（COVID-19及び急性呼吸不全）各1例、BAT群でその他2例（COVID-19及びCOVID-19肺炎、肺炎各1例）及び未記載（肺炎）1例であった。このうち、本薬群のその他（急性腎障害）1例[79)]は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

申請者は、本薬投与による安全性の懸念から試験実施途中で中止された JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験（1.2 参照）を主要な試験成績として本申請を行った理由について、以下のように説明している。

本薬の臨床試験において、ウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有する患者が複数例に認められたことから[80)]、2013 年 11 月に Full Clinical Hold が行われ、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験を含む本薬のすべての臨床試験[81)]が中止された。その後、本薬投与によるウェルニッケ脳症のリスク、ウェルニッケ脳症のモニタリング及び管理方法等に関して FDA と協議した結果、2017 年 8 月 18 日に臨床開発が再開され、その後、MF-003 試験等が実施された。

上記の経緯により、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は実施途中で中止されたものの、下記の点を踏まえ、当該試験に基づき本薬の有効性及び安全性の評価は可能であると判断し、当該試験を本申請の主要な試験成績とした。

- JAKARTA 試験について、試験の中止により事前に規定されていた副次評価項目の OS の評価は実施されなかったものの、Full Clinical Hold が行われた時点（2013 年 11 月 15 日）において、主要評価項目の解析は実施されていたこと（2013 年 3 月 21 日データカットオフ）から、試験中止による主要評価項目に関する検討への影響はないと考えたこと
- JAKARTA2 試験について、試験の中止時点で本薬が投与中であった 63 例のうち 39 例は主要評価項目の評価時点である第 6 サイクル終了前に投与が中止されたため仮説検証はできなかった。しかしながら、主要評価項目の評価には LOCF 法により欠測値を補完した解析に加えて、欠測値を補完せず、SVR35 非達成例と扱う補足的解析を実施することで一定の評価が可能であると考えたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

---

78) 6[redacted] 歳女性、本薬投与開始から 577 日目に心停止し、昇圧剤等の治療に反応なく同日死亡した。

79) 7[redacted] 歳女性、下痢及び嘔吐（Grade 1）による重篤な脱水、並びに嘔気（Grade 2）が認められ、本薬投与開始後第 12 日目に自宅で転倒後心停止となり入院した。同日、脱水、下痢等に続発する急性腎障害による高カリウム血症により死亡した。

80) 12037 試験、12015 試験、11936 試験、12042 試験、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験、12497 試験、12888 試験及び 13519 試験に組み入れられた 608 例のうち 8 例にウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有する患者が特定された。

81) 実施中の試験であった全試験（13519 試験、12015 試験、JAKARTA2 試験、11936 試験、12888 試験、12042 試験及び JAKARTA 試験）が対象となった。

申請者の説明について一定の理解は可能であり、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、脾腫を有する中間-2 又は高リスクで JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）及び脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUX による治療歴のある MF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、上記 2 試験に加え、脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MF-003 試験）を評価する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUX による治療歴のある MF 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1　対照群について

申請者は、JAKARTA 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

JAKARTA 試験の計画当時、海外診療ガイドライン（ELN コンセンサス（J Clin Oncol 2011; 29: 761-70）及び ASCO 治療指針（J Clin Oncol 2011; 29: 573-82））において、中間リスク又は高リスクの MF 患者に対しては造血幹細胞移植が推奨されていたものの、医学的理由（年齢、併存疾患等）等により造血幹細胞移植の適応となる患者は限られていたこと、RUX は未承認であったこと等から、JAKARTA 試験の対照群としてプラセボを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による安全性の懸念から試験実施途中で臨床試験が中止され、本薬の開発を再開するまでに時間を要した結果、MF の治療環境は変化したものの、JAKARTA 試験の計画当時には RUX は未承認であったこと等を踏まえると、申請者の説明については一定の理解が可能である。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験における有効性の評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

JAKARTA2 試験における主要評価項目は、下記の点等を踏まえ、第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合と設定した。

- 脾腫は MF の主要な臨床所見であり、脾腫に伴う腹部症状、門脈圧亢進及び当該病態に伴う腹水、食道静脈瘤等を引き起こし、出血等による死亡のリスクを高めること（Blood 2009; 113: 2895-2901 等）から、脾腫を改善することにより、これらの臨床症状の改善が期待されると考えること
- 本薬と同じ JAK2 阻害剤である RUX の臨床試験において、投与開始 24 週時点で 50%以上の脾腫サイズの縮小が認められ、ベースラインからの腫瘍容積の縮小率は 32%であったこと（N Engl J Med 2010; 363: 1117-27）を参考に、脾腫に対する効果は投与開始後第 6 サイクル終了時点で評価することが適切と考えたこと

また、JAKARTA 試験では、SVR35 達成の確定評価のために SVR35 が少なくとも 4 週間維持されていることが重要と考え、主要評価項目を第 6 サイクル終了時点で SVR35 を達成し、その 4 週間後に SVR35 の達成を確認できた患者の割合と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SVR35 が少なくとも 4 週間維持されていることが重要であることを示す明確な根拠は不明であるものの、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験の対象患者において、脾臓が縮小することにより、脾腫に起因する諸症状の改善に繋がることが期待される旨の申請者の説明については一定の理解は可能である。しかしながら、脾臓容積が 35%以上縮小することと MF の全身症状の改善等との関連については明確になっていないと考える。

以上の点等を踏まえ、本薬の有効性については、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験における主要評価項目の結果に加えて、副次的評価項目とされた TSS 改善割合等を含めて総合的に検討することとした。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

申請者は、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以下のように説明している。

①　JAKARTA 試験

JAKARTA 試験において、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点及びその 4 週間後に IRC 判定による SVR35 の達成を確認できた患者の割合について、プラセボ群に対する本薬 400 mg 群及び 500 mg 群の優越性が検証された（7.1.2.5 参照）。なお、SVR35 の持続期間[82)] の中央値［95%CI］（カ月）は、400 mg 群で 18.2［推定不能, 推定不能］、500 mg 群で 19.7［16.0, 19.7］であった[83)]。

JAKARTA 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合、②IRC 判定による第 6 サイクル終了時点で 25%以上の脾腫の縮小（SVR25）を達成し、その 4 週間後に SVR25 を確認できた患者の割合、③OS 及び④PFS の順で、階層的に検定を実施する計画とされた。なお、試験の早期中止により、OS 及び PFS については解析が実施されなかった。

副次評価項目とされた、上記①の第6サイクル終了時点のTSS改善割合[84)] は、表29のとおりであった。

82) 35%以上の脾臓容積の縮小（SVR35）が認められた日から PD（MRI 又は CT による脾臓体積の 25%以上の増加が確認された場合、20%以上の骨髄芽球数又は組織学的に記録された顆粒球肉腫の発生によって白血病性転換が確認された場合、末梢血芽球率の 20%以上の増加が少なくとも 1 週間続く場合のいずれかに該当）が確認された日又は死亡のいずれか早い日までの期間

83) JAKARTA 試験の早期中止により、本薬 400 mg 群及び 500 mg 群における、奏効期間の追跡期間は、それぞれ 0～18.2 及び 0～19.7 カ月であり、奏効期間の範囲は、それぞれ 4.8～18.2 及び 2.3～19.7 カ月であった。なお、試験終了時点において、SVR35 を達成した患者のうち疾患進行又は死亡が認められた患者は、400 mg 群で 6/54 例（11.1%）、500 mg 群で 8/57 例（14.0%）であった。

84) MF 患者の臨床症状を評価するためにバリデートされた質問票である MFSAF version 2（J Clin Oncol 2013; 31: 1285-92）を用いて、盗汗、掻痒感、腹部不快感、早期膨満感、左肋骨下痛及び骨又は筋肉痛について、24 時間の最悪値を 0（症状なし）から 10（想像しうる最悪の状態）の 11 段階の数値評価尺度で評価し、各症状スコアの合計（TSS）がベースラインと比較して 50%以上減少した患者の割合

表 29　第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合（JAKARTA 試験、ITT 集団[*1]）

	本薬群		プラセボ群
	400 mg 群	500 mg 群	
評価例数	91 例	91 例	85 例
達成例	36 例	31 例	7 例
達成割合［95%CI[*2]］（%）	39.6［29.5, 49.6］	34.1［24.3, 43.8］	8.2［2.4, 14.1］
プラセボ群との群間差［97.5%CI[*2]］	31.33［18.0, 44.6］	25.83［12.8, 38.8］	－

－：該当なし、*1：ベースラインの TSS が欠測であった患者を除く、*2：Wald 法

JAKARTA試験において、第6サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率及びTSSのベースラインからの変化量は、それぞれ表30及び表31のとおりであった。

表 30　第 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率（JAKARTA 試験、ITT 集団）

	本薬群		プラセボ群
	400 mg 群	500 mg 群	
ベースラインの脾臓容積*（mL）（評価例数）	2,755±1,353.3（94 例）	2,524±1,342.9（92 例）	2,928±1,483.8（91 例）
第 6 サイクル終了時点の脾臓容積*（mL）（評価例数）	1,728±1,015.5（75 例）	1,456±879.7（65 例）	3,068±1,626.3（58 例）
脾臓容積の変化率*（%）	-35.6±18.59	-42.3±20.24	10.3±19.74
プラセボ群との群間差［97.5%CI］	-45.88［-53.452, -38.307］	-52.59［-60.787, -44.383］	－

－：該当なし、*：平均値±標準偏差

表 31　第 6 サイクル終了時点の TSS のベースラインからの変化量（JAKARTA 試験、ITT 集団）

	本薬群		プラセボ群
	400 mg	500 mg	
ベースラインの TSS[*1]（評価例数）	17.56±13.53（91 例）	16.98±11.97（91 例）	14.72±11.95（85 例）
第 6 サイクル終了時点の TSS*（評価例数）	10.78±9.80（75 例）	8.15±7.48（62 例）	14.11±11.42（56 例）
TSS の変化量*	-7.96±12.98	-8.79±10.47	0.59±7.68
プラセボ群との群間差［95%CI］	-8.54［-12.60, -4.49］	-9.38［-12.92, -5.83］	－

－：該当なし、*：平均値±標準偏差

なお、JAKARTA試験（400 mg群）において、MFSAF version 2の質問項目のうち、脾腫に起因すると考えられる①腹部不快感、②早期膨満感及び③左肋骨下痛の症状変化量の中央値［最小値, 最大値］は、SVR35達成患者及びSVR35未達成患者で、それぞれ①-1.1［-10, 4］及び-0.3［-6, 3］、②-2.4［-9, 5］及び-1.1［-5, 3］、③-0.9［-10, 5］及び-0.1［-7, 5］であった。

② JAKARTA2 試験

JAKARTA2 試験の主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合（LOCF 法を用いた解析）［95%CI］（%）は、PP 集団において 48.2［37.1, 59.4］（40/83 例）（7.1.2.4 参照）、ITT 集団（本試験に登録された 97 例全例）において 41.2［31.3, 51.7］（40/97 例）[85)] であった。なお、試験の中止により多くの患者で本薬投与が中断され、統計学的な仮説検定は実施されなかった。

85) ITT 集団における第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合［95%CI］（%）は、全体集団（LOCF 法を用いない解析）において 30.9［21.9, 41,1］（30/97 例）、コホート 1（LOCF 法を用いない解析）において 30.4［20,5, 41.8］（24/79 例）であった。

また、第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合について、全体集団及び全体集団のうち以下のとおり事後的に定義された[86]RUX による治療に抵抗性（（ⅰ）又は（ⅱ））又は不耐容（（ⅲ））の基準に合致した患者集団（コホート 1）、並びに LOCF 法による欠測値の補完の有無別の第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合は、表 32 のとおりであった。

（i） 再発：RUX による治療を 3 カ月以上受けていること、かつ RUX による治療で奏効が得られたものの、治療終了時点のベースラインからの脾臓の大きさの縮小が 30%未満、脾臓容積の縮小が 10%未満であった場合

（ii） 難治性:RUX による治療を 3 カ月以上受けていること、かつ RUX による治療で奏効が得られず、治療終了時点のベースラインからの脾臓の大きさの縮小が 30%未満、脾臓容積の縮小が 10%未満であった場合。なお、奏効とは、脾臓が 10 cm 超の場合はベースラインから脾臓の大きさ 50%以上又は脾臓容積 35%以上に縮小すること、脾臓が 5～10 cm の場合は触知不能であることと定義された。

（iii） 不耐容：RUX による治療を 28 日以上受け、赤血球輸血を要する（1 カ月に 2 単位以上を 2 カ月間）又は Grade 3 以上の血小板減少症、貧血、血腫又は出血が発現した場合

表 32　第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合（JAKARTA2 試験、PP 集団、IRC 判定）

	例数（%）			
	欠測値を補完しない解析		LOCF 法により欠測値を補完をした解析	
	全体集団	コホート 1	全体集団	コホート 1
評価例数	83 例	70 例	83 例	70 例
達成例	30 例	24 例	40 例	34 例
達成割合［95%CI*］（%）	36.1［25.9, 47.4］	34.3［23.3, 46.6］	48.2［37.1, 59.4］	48.6［36.4, 60.8］

*：Clopper-Pearson 法

なお、SVR35 の持続期間[82]について、2014 年 5 月 7 日データカットオフ時点において、47/97 例で SVR35 を達成し、2 例を除き奏効が持続した[87]。

JAKARTA2 試験の全体集団及びコホート 1 における、第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合[84]は、表 33 のとおりであった。

表 33　第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合（JAKARTA2 試験、MFSAF 集団[*1]）

	全体集団	コホート 1
例数	90 例	74 例
達成例	24 例	20 例
達成割合［95%CI[*2]］（%）	26.7［17.9, 37］	27.0［17.4, 38.6］

*1：本薬が投与された患者のうち、ベースラインの TSS が 0 を上回り、ベースライン後の TSS が評価可能であった患者集団、*2：Clopper-Pearson 法

JAKARTA2試験の全体集団及びコホート1において、第6サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率及びTSSのベースラインからの変化量の結果は、それぞれ表34及び表35のとおりであった。

[86] JAKARTA2 試験の計画時に RUX 抵抗性又は不耐容の定義は規定されていなかったが、20■ 年■ 月のアドバイザリーボード会議において RUX 抵抗性又は不耐容を新たに定義し、事後的な追加解析が実施された。

[87] JAKARTA2 試験の早期中止により奏効期間（脾臓容積がベースラインから 25%以上増加していない期間）の解析は 95%超が打ち切りとされ、奏効期間の追跡期間は 0～13.4 カ月であった（2014 年 5 月 7 日データカットオフ）。なお、奏効期間の中央値［95%CI］（カ月）は 2.8［2.5, 4.4］、死亡した 2/47 例の奏効期間（カ月）は、それぞれ 7.2 及び 9.4 であった。

表 34　第 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率（JAKARTA2 試験、PP 集団）

	全体集団	コホート 1
ベースラインの脾臓容積*（mL）	3,012.6±1,479.58	3,072.7±1,482.39
（評価例数）	（83 例）	（70 例）
第 6 サイクル終了時点の脾臓容積*（mL）	2,131.7±1,250.81	2,160.5±1,231.19
（評価例数）	（82 例）	（69 例）
脾臓容積の変化率*（%）	-30.4±25.47	-31.6±19.35

*：平均値±標準偏差、LOCF

表 35　第 6 サイクル終了時点の TSS のベースラインからの変化量（JAKARTA2 試験、PP 集団）

	全体集団	コホート 1
ベースラインの TSS*（評価例数）	20.65±12.14（90 例）	20.64±11.82（74 例）
第 6 サイクル終了時点の TSS*（評価例数）	11.79±8.17（51 例）	12.11±7.84（44 例）
TSS の変化量*	-8.35±9.37	-8.19±9.56

*：平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JAKARTA 試験において、主要評価項目とされた 6 サイクル終了時点の SVR35 を達成し 4 週間後に確認できた患者の割合について、プラセボ群に対する本薬群 400 mg 群及び 500 mg 群の優越性が検証されたこと、TSS のうち、腹部不快感、早期膨満感及び左肋骨下痛の症状変化量について、SVR35 達成患者で改善傾向が認められたこと等を踏まえると、MF に伴う臨床症状の改善が期待でき臨床的に意義があると考えることから、JAKARTA 試験の対象患者である脾腫を有する中間-2 リスク又は高リスクで、RUX による治療歴のない MF 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

また、JAKARTA2 試験は早期中止により、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合について、事前に規定した仮説検定は実施されなかったことから当該結果を統計学的に解釈することは困難である。しかしながら、解析対象集団、LOCF 法による補完の有無及び RUX 抵抗性又は不耐容の定義の差異によらず、いずれの結果においても本薬投与により SVR35 を達成した患者が一定程度認められたことに加えて、第 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率、TSS 改善割合及び TSS のベースラインからの変化量等の結果も踏まえると、JAKARTA2 試験の対象患者である脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUX による治療に対して抵抗性又は不耐容の MF 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4　日本人患者における有効性について

申請者は、MF-003 試験における日本人患者の有効性について、以下のように説明している。

MF-003 試験において、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合は事前に設定された有効性達成基準を満たした（7.1.1.1 参照）。なお、パート別の第 6 サイクル終了時点の IRC 判定による SVR35 達成割合［95%CI］（%）の結果について、第 I 相パートの 400 mg 群では 66.7［9.4, 99.2］（2/3 例）、第Ⅱ相パートでは 72.0［50.6, 87.9］（18/25 例）であった。

また、RUX による治療歴別の部分集団における、第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合及び TSS 改善割合[84)]の結果は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36　第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合（有効性解析対象、IRC 判定）

	全体集団	未治療	既治療
評価例数	28 例	13 例	13 例[*2]
達成例	20 例	10 例	8 例
達成割合［95%CI[*1]］（%）	71.4［51.3, 86.8］	76.9［46.2, 95.0］	61.5［31.6, 86.1］

*1：Clopper-Pearson 法、*2：MF の治療以外の目的で RUX が投与されていた 2 例を除く

表 37　第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合（有効性解析対象）

	全体集団	未治療	既治療
評価例数	27 例[*2]	12 例[*2]	13 例[*3]
達成例	10 例	5 例	5 例
達成割合［95%CI[*1]］（%）	37.0［19.4, 57.6］	41.7［15.2, 72.3］	38.5［13.9, 68.4］

*1：Clopper-Pearson 法、*2：ベースラインの TSS が 0 であった 1 例を除く、*3：MF の治療以外の目的で RUX が投与されていた 2 例を除く

MF-003試験において、第6サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率及びTSSのベースラインからの変化量は、それぞれ表38及び表39のとおりであった。

表 38　第 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率（有効性解析対象）

	全体集団	未治療	既治療
ベースラインの脾臓容積[*]（mL） （評価例数）	1611.0±1006.4 （28 例）	1548.5±1224.9 （13 例）	1548.8±733.0 （13 例）
第 6 サイクル終了時点の脾臓容積[*] （mL） （評価例数）	849.4±549.6 （26 例）	791.4±606.1 （11 例）	843.2±510.5 （13 例）
脾臓容積の変化率[*]（%）	-48.25±17.57	-50.07±14.14	-46.31±21.61

*：平均値±標準偏差

表 39　第 6 サイクル終了時点の TSS のベースラインからの変化量（有効性解析対象）

	全体集団	未治療	既治療
ベースラインの TSS[*] （評価例数）	14.4±12.38 （28 例）	12.8±12.08 （13 例）	13.1±11.73 （13 例）
第 6 サイクル終了時点の TSS[*] （評価例数）	10.3±8.94 （26 例）	7.8±8.86 （12 例）	10.3±7.56 （12 例）
TSS の変化量[*]	-5.0±10.06	-5.7±8.11	-3.8±12.65

*：平均値±標準偏差

なお、2023年10月5日データカットオフ時点において、23/28例でSVR35を達成し、いずれの患者も奏効が持続した[88)]。試験期間中に発現したOSイベントは1件のみであった[89)]。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MF-003 試験において検討された日本人患者数は限られているものの、下記の点等を考慮すると、日本人の MF 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- MF-003 試験において主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合は、事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと
- MF-003 試験において、第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合は、JAKARTA 試験の本薬群及び JAKARTA2 試験と同程度であったこと

88) 2023 年 10 月 5 日データカットオフ時点において、疾患進行及び死亡が認められなかったことから、奏効期間の中央値は推定不能であった。なお、奏効期間の追跡期間は 0～21.0 カ月であった。

89) SVR35 を達成しなかった患者 1 例で疾患進行による死亡が認められた。

- MF の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.9 参照）

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、脳症（ウェルニッケ脳症を含む）、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、ぶどう膜炎、出血、膵炎、心血管系事象、二次性悪性腫瘍及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

①　本薬 400 mg 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において認められた安全性情報を基に、申請用法・用量である本薬 400 mg の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合[90)]）における安全性の概要は、表 40 のとおりであった。なお、JAKARTA 試験のプラセボ群のうち本薬 400 mg 投与に切り替えられた患者については、切替え後に認められた有害事象を「400 mg 切替え集団」として集計した。

表 40　安全性の概要（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

	例数（%）				
	JAKARTA 試験			JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 群	プラセボ群	400 mg 切替え集団		400 mg 併合
	96 例	95 例	35 例	97 例	28 例
全有害事象	96（100）	89（93.7）	34（97.1）	97（100）	28（100）
Grade 3 以上の有害事象	74（77.1）	35（36.8）	24（68.6）	68（70.1）	22（78.6）
死亡に至った有害事象	5（5.2）	6（6.3）	1（2.9）	7（7.2）	1（3.6）
重篤な有害事象	37（38.5）	22（23.2）	13（37.1）	33（34.0）	9（32.1）
治験薬の投与中止に至った有害事象	26（27.1）	8（8.4）	6（17.1）	19（19.6）	2（7.1）
治験薬の休薬に至った有害事象	32（33.3）	10（10.5）	7（20.0）	26（26.8）	13（46.4）
治験薬の減量に至った有害事象	24（25.0）	7（7.4）	8（22.9）	35（36.1）	18（64.3）

JAKARTA 試験において、本薬 400 mg 群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 41 のとおりであった。なお、本薬 400 mg 群で発現割合が 2%以上であった死亡に至った有害事象は認められなかった。

90)　本薬が申請用法・用量で投与された第 I 相パート 3 例及び第 II 相パート 25 例

表 41　本薬 400 mg 群で一定以上の発現が認められた有害事象の発現状況*（JAKARTA 試験）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）		
	400 mg 群 96 例	プラセボ群 95 例	400 mg 切替え集団 35 例
全有害事象			
下痢	68（70.8）	15（15.8）	11（31.4）
悪心	64（66.7）	15（15.8）	20（57.1）
貧血	53（55.2）	13（13.7）	21（60.0）
嘔吐	44（45.8）	5（5.3）	13（37.1）
疲労	24（25.0）	9（9.5）	7（20.0）
Grade 3 以上の有害事象			
貧血	43（44.8）	7（7.4）	14（40.0）
血小板減少症	11（11.5）	6（6.3）	8（22.9）
疲労	7（7.3）	0	0
心不全	6（6.3）	2（2.1）	0
下痢	5（5.2）	0	0
死亡に至った有害事象			
急性白血病	1（1.0）	0	0
AML	1（1.0）	0	0
心肺停止	1（1.0）	0	0
心原性ショック	1（1.0）	0	0
播種性血管内凝固	1（1.0）	0	0
多臓器機能不全症候群	1（1.0）	0	1（2.9）
筋断裂	1（1.0）	0	0
骨髄線維症	1（1.0）	0	0
敗血症	1（1.0）	1（1.1）	0
出血性ショック	1（1.0）	0	0
重篤な有害事象			
心不全	5（5.2）	3（3.2）	0
貧血	4（4.2）	1（1.1）	3（8.6）
肺炎	4（4.2）	2（2.1）	1（2.9）
投与中止に至った有害事象			
血小板減少症	4（4.2）	0	2（5.7）
心不全	3（3.1）	2（2.1）	0
休薬に至った有害事象			
悪心	8（8.3）	0	0
嘔吐	8（8.3）	0	1（2.9）
下痢	7（7.3）	0	1（2.9）
疲労	3（3.1）	0	0
減量に至った有害事象			
貧血	7（7.3）	1（1.1）	6（17.1）
下痢	3（3.1）	0	0
血小板減少症	3（3.1）	0	1（2.9）
嘔吐	3（3.1）	0	0

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 5%以上、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は発現割合が 3%以上、死亡に至った有害事象はすべての事象を記載した。

また、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）において、一定以上の発現が認められた有害事象の発現状況は表 42 のとおりであった。なお、JAKARTA2 試験において、複数例に認められた死亡に至った有害事象及び 5%以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は認められず、MF-003 試験（400 mg 併合）において、複数例に認められた死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 42　有害事象の発現状況（JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合））

PT[*1]	例数（%）	
	JAKARTA2 試験 97 例	MF-003 試験（400 mg 併合） 28 例
全有害事象[*2]		
下痢	60（61.9）	15（53.6）
悪心	54（55.7）	8（28.6）
貧血	47（48.5）	18（64.3）
嘔吐	40（41.2）	6（21.4）
血小板減少症	26（26.8）	9（32.1）
Grade 3 以上の有害事象[*3]		
貧血	37（38.1）	16（57.1）
血小板減少症	21（21.6）	4（14.3）
腫瘍崩壊症候群	2（2.1）	4（14.3）
リンパ球減少症	0	3（10.7）
死亡に至った有害事象[*4]		
AML	1（1.0）	0
心肺停止	1（1.0）	0
疾患進行	1（1.0）	0
全身健康状態低下	1（1.0）	0
肺炎	1（1.0）	1（3.6）
呼吸不全	1（1.0）	0
敗血症	1（1.0）	0
ショック	1（1.0）	0
重篤な有害事象[*5]		
肺炎	4（4.1）	2（7.1）
胸水	3（3.1）	0
転倒	2（2.1）	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象		
肺炎	2（2.1）	0
胸水	1（1.0）	0
投与中止に至った有害事象[*5]		
下痢	2（2.1）	0
血小板減少症	2（2.1）	0
休薬に至った有害事象[*6]		
貧血	4（4.1）	4（14.3）
血小板減少症	3（3.1）	2（7.1）
慢性腎臓病	0	2（7.1）
腎機能障害	0	2（7.1）
腫瘍崩壊症候群	0	2（7.1）
減量に至った有害事象[*6]		
悪心	7（7.2）	1（3.6）
貧血	5（5.2）	7（25.0）
下痢	5（5.2）	0
血小板減少症	4（4.1）	2（7.1）
慢性腎臓病	1（1.0）	2（7.1）
好中球減少症	0	2（7.1）
腎機能障害	0	2（7.1）

*1：JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの試験において 30%以上に認められた事象、*3：いずれかの試験において 10%以上に認められた事象、*4：いずれも本薬との因果関係は否定された、*5：いずれかの試験において複数例に認められた事象、*6：いずれかの試験において 5%以上に認められた事象

② 本薬 400 mg 投与の安全性の国内外差について

申請者は、JAKARTA 試験（本薬 400 mg 群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（JAKARTA 試験（本薬 400 mg 群）又は JAKARTA2 試験）と比較して、日本人患者（MF-003 試験（400 mg 併合））で発現割合が高かった有害事象は、表 43 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 43　外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象[*1]
（MF-003 試験（400 mg 併合）、JAKARTA 試験（本薬 400 mg 群）及び JAKARTA2 試験）

	例数（%）		
	日本人集団	外国人集団	
PT[*2]	MF-003 試験（400 mg 併合）	JAKARTA 試験 本薬 400 mg 群	JAKARTA2 試験
	28 例	96 例	97 例
全有害事象			
腎機能障害	7（25.0）	0	0
上咽頭炎	6（21.4）	5（5.2）	4（4.1）
COVID-19	6（21.4）	0	0
好中球減少症	5（17.9）	6（6.3）	1（1.0）
皮膚乾燥	5（17.9）	6（6.3）	1（1.0）
味覚不全	4（14.3）	2（2.1）	3（3.1）
腫瘍崩壊症候群	4（14.3）	0	2（2.1）
腎 CLcr 減少	3（10.7）	0	0
Grade 3 以上の有害事象			
貧血	16（57.1）	43（44.8）	37（38.1）
腫瘍崩壊症候群	4（14.3）	0	2（2.1）
リンパ球減少症	3（10.7）	1（1.0）	0
休薬に至った有害事象			
貧血	4（14.3）	2（2.1）	4（4.1）
慢性腎臓病	2（7.1）	0	0
腎機能障害	2（7.1）	0	0
腫瘍崩壊症候群	2（7.1）	0	0
減量に至った有害事象			
貧血	7（25.0）	7（7.3）	5（5.2）
慢性腎臓病	2（7.1）	0	1（1.0）
好中球減少症	2（7.1）	0	0
腎機能障害	2（7.1）	0	0

*1：全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった事象を記載した、*2：MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1

③　本薬 400 mg 投与と 500 mg 投与の安全性について

申請者は、JAKARTA 試験の本薬 400 mg 群と 500 mg 群において認められた安全性情報を基に、本薬 400 mg 投与と 500 mg 投与との間の安全性の差異について、以下のように説明している。

JAKARTA 試験における 400 mg 投与集団と 500 mg 投与集団の安全性の概要は、表 44 のとおりであった。

表 44　安全性の概要（JAKARTA 試験）

	例数（%）			
	本薬群		プラセボからの切替え集団*	
	400 mg	500 mg	400 mg	500 mg
	96 例	97 例	35 例	36 例
全有害事象	96（100）	95（97.9）	34（97.1）	36（100）
Grade 3 以上の有害事象	74（77.1）	84（86.6）	24（68.6）	28（77.8）
死亡に至った有害事象	5（5.2）	8（8.2）	1（2.9）	1（2.8）
重篤な有害事象	37（38.5）	43（44.3）	13（37.1）	13（36.1）
本薬の投与中止に至った有害事象	26（27.1）	35（36.1）	6（17.1）	12（33.3）
本薬の休薬に至った有害事象	32（33.3）	45（46.4）	7（20.0）	16（44.4）
本薬の減量に至った有害事象	24（25.0）	44（45.4）	8（22.9）	13（36.1）

*：切替え後に認められた有害事象

JAKARTA 試験において、400 mg 群と 500 mg 群との間で発現割合に差異が認められた有害事象は、それぞれ表 45 及び表 46 のとおりであった。なお、①400 mg 群と比較して 500 mg 群で 3%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象、②500 mg 群と比較して 400 mg 群で 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 45　400 mg 群と比較して 500 mg 群で発現割合が高かった有害事象の発現状況*（JAKARTA 試験）

	例数（%）	
PT（MedDRA ver.20.1）	400 mg 群	500 mg 群
	96 例	97 例
全有害事象		
嘔吐	44（45.8）	54（55.7）
血小板減少症	16（16.7）	22（22.7）
便秘	12（12.5）	19（19.6）
血中クレアチニン増加	11（11.5）	17（17.5）
好中球減少症	6（6.3）	12（12.4）
体重減少	5（5.2）	12（12.4）
Grade 3 以上の有害事象		
血小板減少症	11（11.5）	18（18.6）
好中球減少症	4（4.2）	10（10.3）
嘔吐	3（3.1）	9（9.3）
血液製剤輸血必需者	3（3.1）	8（8.2）
悪心	0	6（6.2）
投与中止に至った有害事象		
嘔吐	0	4（4.1）
休薬に至った有害事象		
貧血	2（2.1）	6（6.2）
好中球減少症	1（1.0）	6（6.2）
無力症	1（1.0）	5（5.2）
高カリウム血症	0	3（3.1）
リパーゼ増加	0	3（3.1）
減量に至った有害事象		
貧血	7（7.3）	14（14.4）
悪心	1（1.0）	4（4.1）
好中球減少症	0	3（3.1）

*：全有害事象及び Grade 3 以上の有害事象は 5%以上高かった事象、それ以外は 3%以上高かった事象を記載した

表 46　500 mg 群と比較して 400 mg 群で発現割合が高かった有害事象の発現状況*（JAKARTA 試験）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）	
	400 mg 群 96 例	500 mg 群 97 例
全有害事象		
下痢	68（70.8）	58（59.8）
悪心	64（66.7）	51（52.6）
貧血	53（55.2）	47（48.5）
疲労	24（25.0）	14（14.4）
筋痙縮	15（15.6）	8（8.2）
末梢性浮腫	14（14.6）	9（9.3）
頭痛	13（13.5）	6（6.2）
四肢痛	12（12.5）	3（3.1）
上腹部痛	11（11.5）	5（5.2）
高尿酸血症	9（9.4）	3（3.1）
排尿困難	6（6.3）	0
胃腸炎	5（5.2）	0
末梢腫脹	5（5.2）	0
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	43（44.8）	40（41.2）
心不全	6（6.3）	3（3.1）
休薬に至った有害事象		
悪心	8（8.3）	2（2.1）

*：全有害事象は 5%以上高かった事象、それ以外は 3%以上高かった事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JAKARTA 試験の本薬 400 mg 群、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において一定以上の発現が認められた有害事象については注意が必要である。また、本薬の安全性の国内外差について、MF-003 試験において検討された日本人患者数は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象には注意が必要である。したがって、これらの事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、本薬の申請用法・用量である 400 mg QD 投与の安全性について、JAKARTA 試験（本薬 400 mg 群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験における安全性の結果に基づき、Grade 3 以上又は重篤な有害事象に加え、本邦既承認の JAK2 阻害剤の添付文書の重大な副作用として注意喚起されている事象、並びに本薬の海外添付文書において注意喚起されている事象等に着目して検討を行った。

また、ぶどう膜炎については、MF-003 試験及び MF-002 試験において遅発性のぶどう膜炎が報告されていることを踏まえ、これらの試験の安全性の結果も含め、本薬における注意喚起の要否を検討した。

7.R.3.2　脳症（ウェルニッケ脳症を含む）

申請者は、本薬投与による脳症及びウェルニッケ脳症の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

① 脳症の発現状況

脳症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「非感染性脳症／譫妄（広域）」、MedDRA HLGT の「脳症」及び「譫妄（錯乱を含む）」に該当する PT（ただし、MedDRA PT「ウェルニッケ脳症」を除く）、並びに 10 の MedDRA HLT[91)] に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）及び JAKARTA2 試験、並びに Full Clinical Hold 解除後にウェルニッケ脳症に対する安全対策が講じられた MF-003 試験（400 mg 併合）及び MF-002 試験（本薬群及び BAT 群）における脳症の発現状況は、表 47～表 49 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、死亡に至った脳症及び治験薬の休薬に至った脳症は認められなかった。

表 47　いずれかの試験で複数例に認められた脳症の発現状況
（JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）					
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験	
	400 mg 群 96 例		プラセボ群 95 例		97 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脳症	16（16.7）	2（2.1）	4（4.2）	0	17（17.5）	1（1.0）
感覚鈍麻	4（4.2）	0	0	0	0	0
味覚異常	2（2.1）	0	0	0	3（3.1）	0
振戦	2（2.1）	0	0	0	1（1.0）	0
霧視	2（2.1）	0	0	0	4（4.1）	0
錯乱状態	0	0	0	0	2（2.1）	0

表 48　いずれかの試験で複数例に認められた脳症の発現状況
（MF-003 試験及び MF-002 試験）

PT[*1]	例数（%）					
	MF-003 試験		MF-002 試験			
	400 mg 併合 28 例		本薬群 134 例		BAT 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脳症	4（14.3）	1（3.6）	25（18.7）	2（1.5）	2（3.0）	0
味覚不全	4（14.3）	0	5（3.7）	0	0	0
健忘	0	0	3（2.2）	0	0	0
錯感覚	0	0	3（2.2）	0	0	0
錯乱状態	0	0	2（1.5）	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	2（1.5）	0	0	0
霧視	0	0	2（1.5）	0	0	0

*1：MF-003試験はMedDRA ver.26.1、MF-002試験はMedDRA ver.25.1

91) 「歩行障害」、「協調運動および平衡障害」、「精神的機能障害（認知症及び記憶喪失を除く）」、「記憶喪失（認知症を除く）」、「視覚障害 NEC」、「発作およびてんかん発作 NEC」、「急性多発ニューロパチー」、「感覚異常 NEC」、「会話及び言語障害」及び「錯感覚および異常感覚」

表 49　重篤な脳症等の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験、MF-003 試験及び MF-002 試験）

PT*	例数（%）					
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験	MF-002 試験	
	400 mg 集団 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例	本薬群 134 例	BAT 群 67 例
重篤な脳症	0	0	1（1.0）	1（3.6）	2（1.5）	0
脳症	0	0	1（1.0）	0	0	0
筋委縮	0	0	0	1（3.6）	0	0
熱性譫妄	0	0	0	0	1（0.7）	0
代謝性脳症	0	0	0	0	1（0.7）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な脳症	0	0	1（1.0）	0	0	0
脳症	0	0	1（1.0）	0	0	0
治験薬の投与中止に至った脳症	0	0	1（1.0）	0	1（0.7）	0
脳症	0	0	1（1.0）	0	0	0
治験薬の減量に至った脳症	0	1（1.1）	0	1（3.6）	0	0
嚥下障害	0	1（1.1）	0	0	0	0
味覚不全	0	0	0	1（3.6）	0	0

*：JAKARTA試験及びJAKARTA2試験はMedDRA ver.20.1、MF-003試験はMedDRA ver.26.1、MF-002試験はMedDRA ver.25.1

また、上記の臨床試験において、重篤な脳症が認められた患者の詳細は、表 50 のとおりであった。

表 50　本薬投与により重篤な脳症を発現した患者一覧
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験、MF-003 試験及び MF-002 試験）

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	最大 Grade	因果関係	発現時期*1	持続日数	チアミン濃度（nmol/L）*2	脳症に対する主な薬物治療	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	500 mg	7[redacted]	女	500	痙攣発作	2	あり	384	10	－	ビタミン B_1 製剤、抗痙攣薬	中止	回復
		7[redacted]	女	500	脳症*3	3	あり	79	17	－	ビタミン B_1 製剤	中止	回復
JAKARTA2 試験	－	6[redacted]	男	400	脳症*5	3	あり	295	10	529.72	ビタミン B_1 製剤	中止	回復
MF-003 試験	Part 2	7[redacted]	男	0*4	筋萎縮	3	なし	285	9	292.8	鎮痛剤*7	なし	未回復
MF-002 試験	本薬群	7[redacted]	男	400	熱性譫妄	3	なし	259	7	112	なし	なし	回復
		7[redacted]	女	0*4	代謝性脳症*6	4	なし	8	－	163	抗痙攣薬*7	－*8	未回復

－：該当なし、*1：本薬投与開始日からの日数（日目）、*2：ビタミン B_1 製剤補充後のデータ、*3：意識レベルの低下、失調症状等に加えて、MRI 等の画像変化も認められ、原因不明の脳症と診断された。ウェルニッケ脳症の可能性も否定されなかった、*4：当該 PT 発症前に本薬は休薬されていた、*5：MRI で水道周囲灰白質の変化、MRI の FLAIR 画像においてテント上脳室周囲白質に高信号等を認め、ウェルニッケ脳症と考えられ、ビタミン B_1 製剤投与により症状改善した、*6：腎不全（Grade 4、重篤）を発症し 3 日後に代謝性脳症及び COVID-19 感染を認めた、*7：本薬投与中のビタミン B_1 製剤の予防投与あり、*8：当該 PT 発症前に本薬の投与は中止された。

JAKARTA 試験（400 mg 群）、JAKARTA2 試験、MF-003 試験（400 mg 併合）及び MF-002 試験（本薬群）において、本薬投与後に中枢神経障害（ウェルニッケ脳症を含む）を発現した患者における本薬投与から中枢神経障害（ウェルニッケ脳症を含む）発現までの期間の中央値（範囲）（日）は、それぞれ 57.0（5～513）、65.0（4～339）、78.0（29～254）及び 78.0（1～866）であった。

② ウェルニッケ脳症の発現状況

ウェルニッケ脳症に関連する有害事象として MedDRA PT の「ウェルニッケ脳症」を集計した。なお、MF-003 試験及び MF-002 試験では、定期的なチアミン濃度の測定、認知機能検査等により臨床的及び認知的な経時的変化を評価し、脳症を示唆する徴候又は症状が認められたと医師が判断した場合には、頭部 MRI 検査、神経学的専門医の診察等に基づき、ウェルニッケ脳症の診断が行われた。

本薬の臨床試験[92]において、ウェルニッケ脳症が認められた患者の詳細は、表 51 のとおりであった。

表 51　本薬投与によりウェルニッケ脳症を発現した患者一覧

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	最大 Grade	重篤度	因果関係	発現時期[*1]	持続日数	チアミン濃度[*2]	ビタミン B_1 製剤投与の有無	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	500 mg	76	女	500	3	重篤	あり	44	69	247.6	あり	中止	回復[*5]
	500 mg 切替え集団	7[redacted]	女	0[*3]	4	重篤	なし	525	27	－	あり	中止	回復
		6[redacted]	女	500	2	重篤	あり	240	－	281.656	あり	中止	未回復
MF-002 試験	本薬群	7[redacted]	女	400	1	非重篤	あり	78	13	155	あり	中止	回復
11936 試験	500 mg	70	女	500	3	重篤	あり	278	－	－	あり[*4]	減量	未回復
					1	非重篤	あり	278	－	－		なし	未回復
12042 試験	200 mg	67	女	500	3	重篤	なし	360	14	－	あり	なし	回復
13519 試験	500 mg	67	女	500	3	重篤	あり	65	－	－	なし	中止	死亡[*6]
					5	重篤	あり	73	－	－		－	

－：該当なし、*1：本薬投与開始日からの日数（日目）、*2：ビタミン B_1 製剤補充後のデータ（nmol/L）、*3：当該 PT 発症前に本薬は休薬されていた、*4：脳虚血（Grade 2、非重篤）を発症後、血小板数減少（Grade 3）により本薬を減量し投与継続されていたが、記憶障害が持続しウェルニッケ脳症を疑い、症状発現から 141 日目にビタミン B_1 製剤の経口投与が開始された、*5：後遺症（持続的な認知障害（錯乱））あり、*6：頭部 CT にて脳転移が認められていた。てんかん（Grade 1、重篤、抗痙攣薬投与）を認め、翌日死亡した。死亡後の画像検査等からウェルニッケ脳症と診断された。

また、海外製造販売後の安全性情報[93]において、ウェルニッケ脳症（当該事象の疑いがある神経症状を有する場合を含む）が 158 例報告された。重篤なウェルニッケ脳症（疑い例含む）は 45 例[94]であり、このうち、11 例（ウェルニッケ脳症及び錯乱状態各 2 例、譫妄、失語症、平衡障害、脳症、嚥下障害、霧視及び意識消失各 1 例）は本薬との関連が疑われた。

③　ウェルニッケ脳症に対する管理方法について

本薬の臨床試験において、8 例の患者でウェルニッケ脳症が疑われる事象が認められたこと等から、2013 年 11 月に FDA から Full Clinical Hold が行われ、本薬投与中であったすべての臨床試験が中止された。ウェルニッケ脳症が疑われた患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

92) JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験、MF-003 試験、MF-002 試験、12037 試験、12015 試験、11936 試験、12888 試験、13519 試験及び 12042 試験

93) 本薬の発売開始から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに約[redacted] 例に投与されたと推定されている。

94) 錯乱状態 8 例、ウェルニッケ脳症 6 例、脳症 4 例、嚥下障害及び霧視各 3 例、譫妄、肝性脳症及び痙攣発作各 2 例、失語症、運動失調、平衡障害、昏睡、認知症、失見当識、全身性強直性間代性発作、幻覚、感覚鈍麻、意識消失、記憶障害、精神的機能障害、筋力低下、感覚消失及び会話障害各 1 例

表 52　ウェルニッケ脳症が疑われた患者一覧

試験名	年齢	性別	投与量（mg）	PT	消化器症状	ビタミン B_1 製剤投与の有無	転帰
JAKARTA 試験	76	女	500	ウェルニッケ脳症[*1]	有	ビタミン B_1 製剤の静脈内投与	回復[*6]
	7[redacted]	女	500	脳症	有	ビタミン B_1 製剤の投与[*5]	回復
	7[redacted]	女	500 [*2]	ウェルニッケ脳症	有	ビタミン B_1 製剤の静脈内投与	回復
	6[redacted]	女	500 [*2]	ウェルニッケ脳症	有	ビタミン B_1 製剤の静脈内投与	未回復
JAKARTA2 試験	6[redacted]	男	400	脳症[*3]	無	ビタミン B_1 製剤の投与	回復
11936 試験	70	女	500	ウェルニッケ脳症	有	ビタミン B_1 製剤の経口投与	未回復
12042 試験	67	女	500	ウェルニッケ脳症	有	ビタミン B_1 製剤の経口投与	回復
13159 試験	67	女	500	ウェルニッケ脳症[*4]	有	なし	死亡

*1：専門家の評価においてウェルニッケ脳症の診断に見解が一致した、*2：プラセボ群のクロスオーバー後、*3：第 11 サイクル第 15 日に Grade 3 の重篤な脳症が認められ担当医師はウェルニッケ脳症と考えたが、専門家の評価において門脈圧亢進症の合併等から肝性脳症の可能性が高いという判断に見解が一致した、*4：脳転移が認められていた、*5：治療終了時点のチアミン濃度は正常であった（他 7 症例についてチアミン濃度は未測定であった）、*6：後遺症（持続的な認知障害（錯乱）あり

申請者は、ウェルニッケ脳症に対する本薬のリスクに関する以下の考察等を踏まえ、FDA と協議した結果、2017 年 8 月に Full Clinical Hold が解除された。

- ウェルニッケ脳症が疑われた 8 例に対して、独立した神経学及び神経放射線学の専門家による詳細な評価が実施され、JAKARTA2 試験の症例 1 例を除き、ベースライン時の低栄養状態が認められたことを踏まえると、本薬投与による嘔吐、下痢等の消化器症状の管理が不十分であったことがチアミン欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こしたと考えられたことから、本薬投与に際しては、嘔気及び嘔吐に対する適切な予防を行う必要があると考えること
- 本薬は消化管及び脳におけるチアミン受容体の機能に影響しないと考えること（Neurosci Lett 2017; 642: 163-7）

Full Clinical Hold 解除後に実施された MF-003 試験及び MF-002 試験では、ウェルニッケ脳症の安全対策として、以下の内容等が設定されていた（MF-003 試験治験実施計画書改訂第 1 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付け）及び MF-002 試験治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 4 月 23 日付け））。

- 本薬が投与されたすべての患者について、サイクル 1 の第 1 日目から本薬投与期間中及びフォローアップ 30 日間まで、ビタミン B_1 製剤 100 mg を QD で経口投与する[95)]。
- 脳症を疑う神経学的所見が認められた場合、本薬を休薬し、ビタミン B_1 製剤の静脈内又は筋肉内投与を行い、頭部 MRI 検査の実施や神経学的専門医による診察等の対応を行う。ウェルニッケ脳症が否定された場合は回復後に投与再開することは可能であるが、ウェルニッケ脳症と診断された場合は本薬投与を中止し、再投与しない。
- チアミン濃度が閾値（30 nmol/L）[96)] 未満で神経学的所見が認められない場合、チアミン濃度が基準値範囲に回復するまで本薬投与を休薬した上で、早急にビタミン B_1 製剤の静脈内投与又は筋肉内投

95) MF-002 試験開始当初は、本薬投与中のビタミン B_1 製剤の補充投与を必須としていなかったが、ウェルニッケ脳症が 1 例（7[redacted] 歳女性、チアミン濃度低下（Grade 2、非重篤）後にウェルニッケ脳症（Grade 1、ビタミン B_1 製剤の投与により回復））認められたことを踏まえ、本薬が投与される全患者に対してビタミン B_1 製剤が定期的に補充されることとなった（治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 4 月 23 日））。

96) FDA と協議した結果、EFNS ガイドライン（Eur J Neurol 2010; 17: 1408-18）で言及されているチアミン濃度の基準値 60～220 nmol/L、検出限界下限 3～35 nmol/L 等を踏まえ、臨床試験におけるウェルニッケ脳症のリスクと関連する重度のチアミン欠乏を示す閾値を 30 nmol/L とすることが決定された。

与を開始する。その後内服に切り替える際には、ビタミン B_1 製剤の増量を検討し、チアミン濃度を少なくとも 1 カ月ごとに測定する。

- チアミン濃度が閾値（30 nmol/L）以上かつ基準値未満で神経学的所見が認められない場合、ビタミン B_1 製剤の増量を検討し、チアミン濃度を少なくとも 1 カ月ごとに測定する。

申請者は、ウェルニッケ脳症の管理について、以下のように説明している。

ウェルニッケ脳症に対して上記の安全対策を講じて MF-003 試験及び MF-002 試験を実施した結果、重篤なウェルニッケ脳症は認められなかったこと[97)]から、当該試験に準じたウェルニッケ脳症のモニタリング及び管理方法について、添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると考える。また、ウェルニッケ脳症の診断は、臨床症状等に基づき総合的に判断する必要があること（J Clin Med 2023; 12: 6101）、早期の診断及び治療が重要であると考えることから、本薬投与時にはウェルニッケ脳症を含む脳症の徴候や症状の発現について患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等において注意喚起する。さらに、ウェルニッケ脳症はビタミン B_1 欠乏によって引き起こされること等を踏まえると、ウェルニッケ脳症を含む脳症及び脳症を疑う神経学的な臨床症状について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、下記の内容を注意喚起することにより、ウェルニッケ脳症の予防及び管理が可能であると考える。

- 本薬投与時にはビタミン B_1 製剤の投与が必須であること
- MF-002 試験及び MF-003 試験で設定されていたビタミン B_1 欠乏に関連した具体的な管理方法（チアミン濃度別の用量調節基準、ビタミン B_1 製剤の投与方法等）
- MF-002 試験及び MF-003 試験において実施された消化管障害の発現状況及び管理方法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬がウェルニッケ脳症を引き起こす発現機序は明確になっておらず、本薬の毒性試験においてもウェルニッケ脳症を示唆する所見は認められていないものの、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な脳症及びウェルニッケ脳症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には脳症（ウェルニッケ脳症を含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳症及びウェルニッケ脳症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、ウェルニッケ脳症はビタミン B_1 欠乏によって引き起こされることから、ウェルニッケ脳症のモニタリング及び管理方法の内容（神経学的所見及び当該所見が認められた場合の本薬の用量調節基準、本薬投与中のビタミン B_1 製剤の投与、チアミン濃度のモニタリング及び濃度低値時の補充等）について、添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供するとともに、本薬投与時にはウェルニッケ脳症以外の脳症も含め早期に発見できるよう、神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、頭部 MRI 検査を実施し、本薬の投与中止等の適切な対応を行えるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、神経学的所見が認められた場合等の本薬の用量調節基準については「7.R.5.2　本薬の用量調節基準について」の項において検討する。

97) MF-002 試験でウェルニッケ脳症が 1 例（Grade 1、非重篤、回復、本薬との因果関係は否定されなかった）認められた。MF-003 試験ではウェルニッケ脳症は認められなかった。

7.R.3.3　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における骨髄抑制の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。

表 53　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の骨髄抑制の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
	400 mg 群		プラセボ群				400 mg 併合	
	96 例		95 例		97 例		28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	61（63.5）	50（52.1）	17（17.9）	11（11.6）	59（60.8）	46（47.4）	22（78.6）	18（64.3）
貧血	53（55.2）	43（44.8）	13（13.7）	7（7.4）	47（48.5）	37（38.1）	18（64.3）	16（57.1）
血小板減少症	16（16.7）	11（11.5）	8（8.4）	6（6.3）	26（26.8）	21（21.6）	9（32.1）	4（14.3）
好中球減少症	6（6.3）	4（4.2）	0	0	1（1.0）	1（1.0）	5（17.9）	2（7.1）
リンパ球減少症	1（1.0）	1（1.0）	0	0	4（4.1）	3（3.1）	3（10.7）	3（10.7）
白血球減少症	1（1.0）	0	0	0	2（2.1）	1（1.0）	2（7.1）	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 54　重篤な骨髄抑制等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*1	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団	プラセボ群		400 mg 併合
	96 例	95 例	97 例	28 例
死亡に至った骨髄抑制*2	1（1.0）	0	0	0
MF	1（1.0）	0	0	0
重篤な骨髄抑制	6（6.3）	1（1.1）	3（3.1）	0
貧血	4（4.2）	1（1.1）	1（1.0）	0
MF	1（1.0）	0	0	0
血小板減少症	1（1.0）	0	0	0
血球減少症	0	0	1（1.0）	0
血小板数減少	0	0	1（1.0）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制	2（2.1）	0	2（2.1）	0
貧血	2（2.1）	0	1（1.0）	0
血小板数減少	0	0	1（1.0）	0
治験薬の投与中止に至った骨髄抑制*3	5（5.2）	0	3（3.1）	0
血小板減少症	4（4.2）	0	2（2.1）	0
貧血	2（2.1）	0	1（1.0）	0
治験薬の休薬に至った骨髄抑制*3	6（6.3）	0	8（8.2）	6（21.4）
貧血	2（2.1）	0	4（4.1）	4（14.3）
血小板減少症	2（2.1）	0	3（3.1）	2（7.1）
治験薬の減量に至った骨髄抑制*3	10（10.4）	1（1.1）	11（11.3）	9（32.1）
貧血	7（7.3）	1（1.1）	5（5.2）	7（25.0）
血小板減少症	3（3.1）	0	4（4.1）	2（7.1）
血小板数減少	0	0	2（2.1）	0
好中球減少症	0	0	0	2（7.1）

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：治験薬との因果関係は否定された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JAKARTA 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で骨髄抑制の発現割合が高い傾向が認められていること、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況について医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液検査を実施し、異常が認められた場合には本薬の投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4　感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における感染症の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った感染症及び治験薬の減量に至った感染症は認められなかった。

表 55　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の感染症の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
PT*	400 mg 群 96 例		プラセボ群 95 例		97 例		400 mg 併合 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	50（52.1）	7（7.3）	26（27.4）	6（6.3）	51（52.6）	8（8.2）	18（64.3）	3（10.7）
尿路感染	9（9.4）	0	1（1.1）	0	12（12.4）	0	0	0
上気道感染	8（8.3）	1（1.0）	4（4.2）	0	6（6.2）	0	1（3.6）	0
気管支炎	5（5.2）	0	1（1.1）	0	6（6.2）	1（1.0）	0	0
胃腸炎	5（5.2）	0	0	0	2（2.1）	1（1.0）	0	0
上咽頭炎	5（5.2）	0	3（3.2）	0	4（4.1）	0-	6（21.4）	0
肺炎	4（4.2）	2（2.1）	2（2.1）	2（2.1）	5（5.2）	3（3.1）	4（14.3）	2（7.1）
膀胱炎	3（3.1）	0	1（1.1）	0	2（2.1）	0	2（7.1）	0
気道感染	0	0	1（1.1）	0	5（5.2）	0	0	0
COVID-19	0	0	0	0	0	0	6（21.4）	0
蜂巣炎	0	0	0	0	2（2.1）	1（1.0）	2（7.1）	1（3.6）

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 56　重篤な感染症等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT[*1]	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団	プラセボ群		400 mg 併合
	96 例	95 例	97 例	28 例
死亡に至った感染症[*2]	1（1.0）	2（2.1）	2（2.1）	1（3.6）
敗血症	1（1.0）	1（1.1）	1（1.0）	0
肺炎	0	1（1.1）	1（1.0）	1（3.6）
重篤な感染症[*3]	11（11.5）	5（5.3）	8（8.2）	4（14.3）
肺炎	4（4.2）	2（2.1）	4（4.1）	2（7.1）
敗血症	2（2.1）	1（1.1）	1（1.0）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	2（2.1）	0	2（2.1）	0
気管支炎	1（1.0）	0	0	0
肺炎	1（1.0）	0	2（2.1）	0
蜂巣炎	0	0	1（1.0）	0
治験薬の休薬に至った感染症[*3]	2（2.1）	2（2.1）	6（6.2）	1（3.6）
肺炎	0	1（1.1）	2（2.1）	0

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：治験薬との因果関係は否定された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JAKARTA 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で感染症の発現割合が高い傾向が認められていること、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA sub-SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」及び「非感染性肝炎」、並びに MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における肝機能障害の発現状況は、表 57 及び表 58 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った肝機能障害及び治験薬の休薬に至った肝機能障害は認められなかった。

表 57　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の肝機能障害の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT[*]	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
	400 mg 集団		プラセボ群				400 mg 併合	
	96 例		95 例		97 例		28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	16（16.7）	4（4.2）	4（4.2）	3（3.2）	14（14.4）	9（9.3）	5（17.9）	2（7.1）
ALT 増加	12（12.5）	2（2.1）	1（1.1）	0	6（6.2）	3（3.1）	2（7.1）	0
AST 増加	6（6.3）	2（2.1）	0	0	6（6.2）	1（1.0）	1（3.6）	0
血中ビリルビン増加	1（1.0）	0	0	0	2（2.1）	2（2.1）	2（7.1）	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 58　重篤な肝機能障害等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT[*1]	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団	プラセボ群		400 mg 併合
	96 例	95 例	97 例	28 例
死亡に至った肝機能障害[*2]	0	1（1.1）	0	0
腹水	0	1（1.1）	0	0
重篤な肝機能障害[*2]	0	3（3.2）	2（2.1）	0
胆汁うっ滞	0	0	1（1.0）	0
食道静脈瘤出血	0	0	1（1.0）	0
治験薬の減量に至った肝機能障害[*3]	1（1.0）	0	2（2.1）	1（3.6）
ALT 増加	1（1.0）	0	2（2.1）	0

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：治験薬との因果関係は否定された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象

また、本薬の臨床試験[92)]において、重篤な肝機能障害が認められた患者の詳細は、表 59 のとおりであった。

表 59　重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	最大 Grade	因果関係	発現時期[*1]	持続期間（日）	投与変更	転帰
11936 試験	300 mg	3■	女	300	胃静脈瘤出血	4	なし	120	1	休薬	回復
		4■	女	200	ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加[*2]	4	あり	85	85	なし	回復
					肝不全	4	あり	85	22	中止	回復
JAKARTA2 試験	－	7■	男	500	胆汁うっ滞	3	なし	435	3	なし	回復
		6■	男	500	食道静脈瘤出血	3	なし	159	8	なし	回復
12888 試験	400 mg	5■	男	400	薬物性肝障害	3	あり	17	59	中止	回復
				200	ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加	3	あり	68	－	中止	未回復
JAKARTA 試験	500 mg	6■	男	500	ALT 増加、AST 増加	4[*3]	あり	17	10	中止	回復
		7■	男	400	肝機能検査値上昇	3	あり	100	10	減量	回復
		6■	女	500	肝脾腫大	3	あり	87	69	中止	回復
		4■	女	500	ALT 増加、AST 増加	3	なし	280	29[*4]	中止	回復
		8■	女	300	腹水	3	なし	385	4	なし	回復
MF-002 試験	本薬群	7■	男	400	肝脾腫大	3	なし	27	4	中止	回復
		7■	男	400	腹水	3	なし	260	－	なし	未回復
		5■	女	400	ALT 増加、AST 増加	3	なし	57	16[*5]	なし	回復
		7■	女	400	肝機能検査異常	3	なし	587	22	休薬	回復
		6■	女	300	食道静脈瘤	3	なし	329	7	休薬	回復
MF-003 試験	Part 1	7■	女	300	食道静脈瘤出血	3	なし	699	8	なし	未回復
					食道静脈瘤出血	4	なし	706	1	休薬	未回復

－：該当なし、*1：本薬投与開始日からの日数（日目）、*2 ：Hy's law 該当症例、*3：ALT 増加は Grade 3、*4：AST 増加は 9 日間、*5：ALT 増加は 15 日間

なお、11936 試験において、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した症例が 1 例認められた。当該症例は、4■歳女性、本薬投与開始 85 日目に AST 2,421 U/L、ALT 1,974 U/L、総ビリルビン値 102.60 μmol/L（6.0 mg/dL）となり、Grade 4 の肝不全を発現したため、本薬の投与を中止し、本薬投与開始 106 日目及び 169 日目に肝不全及び肝機能異常は軽快した。なお、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、海外製造販売後の安全性情報[93)]において、重篤な肝機能障害は 29 例[98)]報告された。このうち、3 例（胃静脈瘤出血、肝細胞融解及び高ビリルビン血症各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

さらに、12105 試験及び 12037 試験では、本薬の投与量が 400 mg を超える投与量において AST 及び AST 増加の発現割合の増加が認められた[99)]。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない肝不全を含む重篤な肝機能障害が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6　ぶどう膜炎

申請者は、本薬投与による眼障害（ぶどう膜炎含む）の発現状況について、以下のように説明している。

眼障害（ぶどう膜炎含む）に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験、MF-003 試験（400 mg 併合）及び MF-002 試験（本薬群及び BAT 群）における眼障害（ぶどう膜炎含む）の発現状況は、表 60～表 62 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、死亡に至った眼障害は認められなかった。

表 60　いずれかの試験で複数例に認められた眼障害（ぶどう膜炎含む）の発現状況（JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）					
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験	
	400 mg 群 96 例		プラセボ群 95 例		97 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	7（7.3）	0	4（4.2）	0	10（10.3）	1（1.0）
眼瞼炎	0	0	0	0	2（2.1）	0
霧視	2（2.1）	0	0	0	4（4.1）	0

98) 腹水 9 例、肝不全 3 例、ALT 増加、肝硬変、肝細胞融解及び肝性脳症各 2 例、AST 増加、胃静脈瘤出血、肝機能異常、肝機能検査異常、肝炎、肝腫大、高ビリルビン血症、非硬変性門脈圧亢進症及び食道静脈瘤各 1 例

99) 12105 試験において、肝機能障害は、400 mg 以下（30、60、120、240 及び 360 mg 群）で 8/13 例、400 mg 超（520、600 及び 800 mg 群）で 20/30 例に認められた。このうち、AST 増加は、400 mg 以下（全 Grade 6/13 例、Grade 3 以上 1/13 例、以下、同順）、400 mg 超（14/30 例、3/30 例）であった。同様に、ALT 増加は、400 mg 以下（4/13 例、1/13 例）、400 mg 超（14/30 例、4/30 例）であった。
12037 試験において、肝機能障害は、400 mg 以下（30、60、120、240 及び 360 mg 群）で 2/16 例、400 mg 超（520、600 及び 800 mg 群）で 23/43 例に認められた。このうち、AST 増加は、400 mg 以下（全 Grade 2/16 例、Grade 3 以上 0 例、以下、同順）、400 mg 超（15/43 例、2/43 例）であった。同様に、ALT 増加は、400 mg 以下（1/16 例、0 例）、400 mg 超群（16/43 例、4/43 例）であった。

表 61　いずれかの試験で複数例に認められた眼障害（ぶどう膜炎含む）の発現状況（MF-003 試験及び MF-002 試験）

PT*	例数（%）					
	MF-003 試験		MF-002 試験			
	400 mg 併合 28 例		本薬群 134 例		BAT 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	2（7.1）	1（3.6）	19（14.2）	5（3.7）	1（1.5）	0
眼瞼炎	2（7.1）	0	1（0.7）	0	0	0
結膜出血	1（3.6）	0	2（1.5）	0	0	0
ぶどう膜炎	1（3.6）	1（3.6）	3（2.2）	2（1.5）	0	0
白内障	0	0	3（2.2）	0	0	0
結膜充血	0	0	2（1.5）	0	0	0
ドライアイ	0	0	2（1.5）	0	0	0
網膜静脈血栓症	0	0	2（1.5）	0	0	0
霧視	0	0	2（1.5）	0	0	0
硝子体出血	0	0	2（1.5）	1（0.7）	1（1.5）	0

*：MF-003試験はMedDRA ver.26.1、MF-002試験はMedDRA ver.25.1

表 62　重篤な眼障害（ぶどう膜炎含む）等の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験、MF-003 試験及び MF-002 試験）

PT*	例数（%）					
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験	MF-002 試験	
	400 mg 集団 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例	本薬群 134 例	BAT 群 67 例
重篤な眼障害	1（1.0）	0	1（1.0）	0	6（4.5）	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	2（1.5）	0
白内障	0	0	0	0	1（0.7）	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1（0.7）	0
網膜浮腫	0	0	0	0	1（0.7）	0
硝子体出血	1（1.0）	0	0	0	1（0.7）	0
羞明	0	0	1（1.0）	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害	0	0	1（1.0）	0	2（1.5）	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	1（0.7）	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1（0.7）	0
羞明	0	0	1（1.0）	0	0	0
治験薬の投与中止に至った眼障害	0	0	0	0	2（1.5）	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	1（0.7）	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	1（0.7）	0
治験薬の休薬に至った眼障害	0	0	0	0	3（2.2）	0
ドライアイ	0	0	0	0	1（0.7）	0
流涙増加	0	0	0	0	1（0.7）	0
網膜浮腫	0	0	0	0	1（0.7）	0
治験薬の減量に至った眼障害	1（1.0）	0	0	0	1（0.7）	0
硝子体出血	1（1.0）	0	0	0	0	0
網膜浮腫	0	0	0	0	1（0.7）	0

*：JAKARTA試験及びJAKARTA2試験はMedDRA ver.20.1、MF-003試験はMedDRA ver.26.1、MF-002試験はMedDRA ver.25.1

また、上記の臨床試験において重篤な眼障害が認められた患者の詳細は、表 63 のとおりであった。

表 63　本薬投与により重篤な眼障害を発現した患者一覧（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-002 試験）

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	Grade	因果関係	発現時期[*1]	持続期間（日）	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	400 mg	5■	男	400	硝子体出血	2	なし	158	52	減量	回復
JAKARTA2 試験	－	5■	女	0[*2]	羞明	3	あり	455	23	なし	未回復
MF-002 試験	本薬群	7■	男	400	ぶどう膜炎	3	なし	600	102	なし	未回復
		5■	男	0[*2]	網膜浮腫	3	なし	199	18	休薬	未回復
		7■	男	400	ぶどう膜炎	3	あり	327	38	なし	回復
		6■	女	300	虹彩毛様体炎	2	あり	296	70	なし	回復
				300	虹彩毛様体炎	4	あり	513	－	中止	回復中
		6■	男	300	硝子体出血	3	なし	160	7	なし	回復
		7■	女	300	白内障	2	なし	232	34 及び 76[*3]	なし	回復

－：該当なし、*1：本薬投与開始日からの日数（日目）、*2：当該 PT 発症前に本薬投与は中止されていた、*3：右眼は 34 日間、左眼は 76 日間

なお、海外製造販売後の安全性情報[93)]において、Grade 3 以上又は重篤な眼障害は 17 例[100)]報告されている。このうち、4 例（ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、眼傍結合織炎及び霧視各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

さらに、申請者は、上記の臨床試験 MF-003 試験及び MF-002 試験において複数例に認められた Grade 3 以上又は重篤な事象であるぶどう膜炎に着目し、当該事象の発現状況について、以下のように説明している。

ぶどう膜炎に関連する有害事象として、MedDRA PT の「ぶどう膜炎」、「虹彩毛様体炎」及び「虹彩炎」を集計した。

MF-003 試験（400 mg 併合）及び MF-002 試験においてぶどう膜炎の発現が認められた患者は、20■年■月■日データカットオフ時点でそれぞれ 17.9%（5/28 例）及び 5/134 例（3.7%）であった。また、MF-003 試験では、当該データカットオフ後から 20■年■月■日までの間に、ぶどう膜炎の発現が 2 例報告されている。さらに、MF-003 試験及び MF-002 試験において本薬投与後にぶどう膜炎を発現した患者における本薬投与からぶどう膜炎発現までの期間の中央値（範囲）（日）は、それぞれ 623.0（244～1,405）及び 599.0（296～1,017）であった[101)]。

MF-003 試験、MF-002 試験及び製造販売後の安全性情報において、ぶどう膜炎が認められた患者の詳細は、表 64 のとおりであった。

100) ぶどう膜炎 5 例、白内障 4 例、霧視 3 例、虹彩毛様体炎、眼傍結合織炎、加齢黄斑変性、視神経障害及び硝子体出血各 1 例

101) MF-003 試験は 20■年■月■日時点、MF-002 試験は 20■年■月■日データカットオフ時点

表 64　本薬投与によりぶどう膜炎を発現した患者一覧
（MF-003 試験[*1]、MF-002 試験及び製造販売後の安全性情報）

試験名等	年齢	性別	投与量（mg）	PT	最高 Grade	重篤度	因果関係	発現時期 [*2]	持続期間 [*3]	投与変更	副腎皮質ホルモン剤投与の有無	転帰
MF-003 試験	6■	女	400	ぶどう膜炎	4	非重篤	あり	473	60	なし	有	回復
				ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	544	327	なし	有	回復
	7■	男	300	ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	288	－	なし	有	未回復
				ぶどう膜炎	4	重篤	あり	927	－	中止	有	未回復
	5■	男	400	ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	413	37	なし	有	未回復
				ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	744	－	なし	有	未回復
	6■	女	400	ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	244	10	なし	有（全身性）	未回復
				ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	407	64	なし	有	未回復
	5■	女	300	ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	621	3	なし	有	未回復
				ぶどう膜炎	4	非重篤	あり	623	8	休薬	有	未回復
	7■	女	200	ぶどう膜炎	3	非重篤	なし	677	－	なし	有（全身性）	未回復
				ぶどう膜炎	3	非重篤	なし	701	－	なし	有（全身性）	未回復
	5■	女	300	ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	800	－	なし	有	未回復
	6■	女	300	ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	777	－	なし	有	未回復
MF-002 試験 本薬群	6■	女	300	虹彩毛様体炎	2	重篤	あり	296	70	なし	有	回復
				虹彩毛様体炎	4	重篤	あり	513	63	中止	有	回復
	7■	男	400	ぶどう膜炎	3	重篤	あり	327	38	なし	有（全身性）	回復
				ぶどう膜炎	3	非重篤	あり	420	30	なし	有	回復
				ぶどう膜炎	3	非重篤	あり	502	30	なし	有	回復
				ぶどう膜炎	2	非重篤	あり	804	44	なし	有（全身性）	回復
				ぶどう膜炎	1	非重篤	あり	988	15	なし	有	回復
	7■	男	400	ぶどう膜炎	3	重篤	なし	598	－	中止	有（全身性）	未回復
	6■	男	300	ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	617	26	なし	有	回復
				ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	1017	4	なし	有	回復
	6■	男	400	ぶどう膜炎	2	非重篤	なし	434	93	なし	有	回復
製造販売後	8■	男	200	ぶどう膜炎	3	重篤	なし	155	29	不明	有（全身性）	回復
	7■	男	300	ぶどう膜炎	不明	重篤	不明	不明	－	なし	不明	回復中
	不明	男	400	ぶどう膜炎	3	重篤	なし	261	－	休薬	有	回復中
	6■	男	不明	ぶどう膜炎	不明	重篤	あり	不明	－	なし	有	回復中
	7■	男	400	ぶどう膜炎	不明	重篤	不明	196	54	なし	不明	回復
	6■	女	200	ぶどう膜炎	不明	重篤	不明	588	不明	中止	不明	回復

－：該当なし、*1：MF-003 試験は 20■ 年■ 月■ 日時点、MF-002 試験は 20■ 年■ 月■ 日データカットオフ時点、*2：発現時期（日目）、*3：持続期間（日間）

なお、本薬投与中に発現したぶどう膜炎の発現機序及び日本人患者において発現割合が高かった要因は不明ではあるものの、認められたぶどう膜炎は全例が本薬投与開始から数カ月経過後に発症しており、外国人患者（MF-002 試験）と比較して日本人患者（MF-003 試験）で本薬を長期投与されている患者の割合が高い傾向であったこと[102)]及び疫学的に外国人と比較して日本人における非感染性ぶどう膜炎の発現頻度が高い傾向にある旨が報告されていること（JAMA Ophthalmol 2016; 134: 1237-45、Jpn J Ophthalmol 2021; 65: 657-65）が考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎が複数例に認められていること、外国人患者（MF-002 試験）と比較して日本人患者（MF-003 試験）でぶどう膜炎の発現割合が高か

102) 本薬の投与期間が 18 カ月超であった患者の割合は、MF-002 試験で 37.3%（50/134 例）、MF-003 試験で 71.0%（22/31 例）であった。

ったこと等を考慮すると、本薬投与時にはぶどう膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるぶどう膜炎の発現状況（発現時期を含む）について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には、眼症状（充血、眼痛、羞明、霧視等の自覚症状）を含む患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、眼科医との連携の下、速やかに眼科検査を実施し、本薬の投与中止、ぶどう膜炎に対する治療等の適切な対応が行えるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

一方、ぶどう膜炎以外の眼障害について、臨床試験又は製造販売後の安全性情報において本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現例数は限られていること等を考慮すると、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起の必要性は高くないと考える。ただし、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7　出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における出血の発現状況は、表 65 及び表 66 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った出血、治験薬の休薬に至った出血及び治験薬の減量に至った出血は認められなかった。

表 65　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の出血の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
PT*	400 mg 群		プラセボ群				400 mg 併合	
	96 例		95 例		97 例		28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	29（30.2）	4（4.2）	14（14.7）	2（2.1）	26（26.8）	6（6.2）	4（14.3）	1（3.6）
鼻出血	7（7.3）	0	5（5.3）	0	8（8.2）	1（1.0）	1（3.6）	0
挫傷	3（3.1）	0	1（1.1）	0	5（5.2）	0	0	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 66　重篤な出血等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT[*1]	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例
死亡に至った出血[*2]	1（1.0）	0	0	0
播種性血管内凝固	1（1.0）	0	0	0
出血性ショック	1（1.0）	0	0	0
重篤な出血[*3]	6（6.3）	3（3.2）	4（4.1）	1（3.6）
播種性血管内凝固	2（2.1）	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血	0	1（1.1）	1（1.0）	1（3.6）
鼻出血	0	1（1.1）	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	1（1.0）	0
上部消化管出血	0	0	0	1（3.6）

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：治験薬との因果関係は否定された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象

また、本薬の臨床試験[92)]において、Grade 3 以上、かつ、重篤な出血が認められた患者の詳細は、表 67 のとおりであった。

表 67　本薬投与により Grade 3 以上、かつ、重篤な出血を発現した患者一覧

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	Grade	因果関係	発現時期[*1]	持続期間（日）	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	400 mg	4■	女	400	副腎血腫	3	なし	13	4	なし	回復
		5■	女	400	出血性ショック、播種性血管内凝固	5	なし	323[*2]	－	中止	死亡
		6■	女	400	出血性卒中	4	なし	354	29	なし	回復
				400	直腸出血	4	なし	361	13	休薬	回復
		6■	女	0[*3]	播種性血管内凝固	3	なし	162	8	なし	回復
JAKARTA2 試験	－	6■	女	200	血栓性血小板減少性紫斑病	3	あり	56	64	中止	回復
		7■	女	0[*4]	処置後出血	3	なし	85	11	－	回復
		6■	男	400	上部消化管出血	3	なし	72	9	休薬	回復
				500	食道静脈瘤出血	3	なし	159	8	なし	回復
		7■	男	400	鼻出血	3	なし	4	3	なし	回復
MF-003 試験	第Ⅰ相パート	7■	女	300	食道静脈瘤出血	4	なし	699	74	休薬	未回復
	第Ⅱ相パート	7■	女	0[*5]	上部消化管出血	3	あり	36	13	中止	回復
MF-002 試験	本薬群	7■	男	400	胃腸出血	3	なし	6	7	休薬	回復
		7■	男	400	外傷性血腫	3	なし	72	－	なし	未回復
				400	処置後出血	3	なし	113	－	なし	未回復
		8■	女	400	胃腸出血	4	なし	5	4	減量	回復
		6■	男	400	外傷性頭蓋内出血	5	なし	342	1	なし	死亡
		7■	女	0[*6]	脳出血	5	なし	263	2	－	死亡
		7■	男	400	上部消化管出血	3	あり	12	2	休薬	回復
		6■	男	300	硝子体出血	3	なし	160	7	なし	回復
11936 試験	300 mg	3■	女	300	胃静脈瘤出血	4	なし	120	1	休薬	回復
		4■	男	300	血腫	3	なし	224	－	休薬	未回復
12015 試験	－	7■	女	240	硬膜下血腫	5	なし	647	3	中止	死亡

－：該当なし、*1：発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：播種性血管内凝固は 324 日目に発現した、*3 播種性血管内凝固発症前に本薬は休薬されていた、*4：処置後出血前に本薬投与は中止されていた、*5：上部消化管出血前に本薬は休薬されていた、*6：脳出血前に本薬は休薬されていた。

海外製造販売後の安全性情報[93)]において、重篤な出血 32 例（脳出血及び出血各 4 例、硬膜下血腫 3 例、鼻出血、血便排泄及び直腸出血各 2 例、並びにカテーテル留置部位出血、挫傷、斑状出血、出血性腸炎、硬膜外血腫、胃腸出血、歯肉出血、吐血、血腫、食道出血、肺胞出血、紫斑、潰瘍性出血、上部

消化管出血及び血管性紫斑病各 1 例）が報告された（死亡は脳出血、硬膜下血腫及び上部消化管出血各 1 例）。このうち、挫傷、血腫、出血、肺胞出血、潰瘍性出血及び直腸出血各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、本薬投与による出血と血小板減少との関連について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

JAKARTA 試験（400 mg 群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において、Grade 3 以上の出血が認められた患者は 11 例、Grade 3 以上の血小板減少[103)] が認められた患者は 36 例であり、このうち Grade 3 以上の血小板減少かつ出血が認められた患者は 1 例[104)] と限られていたことを考慮すると、本薬投与による血小板減少が出血リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が複数例に認められていること、出血は既存の JAK2 阻害剤において既知のリスクであること等を考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。

また、本薬投与による出血と血小板減少との関連について、現時点で明確に結論付けることは困難であるものの、臨床試験において血小板減少を伴わない出血が複数例に認められていることを考慮すると、本薬投与時には、血小板減少の有無にかかわらず出血が発現する可能性があると考える。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬の休薬、減量、投与中止等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8　膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎の発現状況について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」に該当する PT 及び 9 の MedDRA PT[105)] を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における膵炎の発現状況は、表 68 及び表 69 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、死亡に至った膵炎、並びに複数例に認められた治験薬の投与中止に至った膵炎及び治験薬の休薬に至った膵炎は認められなかった。

---

103) MedDRA PT の「後天性無巨核球性血小板減少症」、「無巨核球性血小板減少症」、「ヘパリン起因性血小板減少症」、「ヘパリン起因性血小板減少試験陽性」、「免疫性血小板減少症」、「巨核球異常」、「巨核球減少」、「非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症」、「血小板数異常」、「血小板数減少」、「血小板成熟停止」、「血小板生成減少」、「血小板クリット異常」、「血小板クリット減少」、「重症熱性血小板減少症候群」、「血小板減少症」、「血小板減少性紫斑病」及び「血栓性血小板減少性紫斑病」

104) [redacted] 歳女性、本薬投与第 3 サイクルにおいて、溶血性貧血、血小板減少症（Grade 3）及びクームス試験陰性が認められ、血栓性血小板減少性紫斑病（Grade 3、重篤）と診断された。

105) 「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」及び「膵酵素増加」

表 68　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の膵炎の発現状況
（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
	400 mg 群 96 例		プラセボ群 95 例		97 例		400 mg 併合 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎	12（12.5）	6（6.3）	3（3.2）	1（1.1）	13（13.4）	10（10.3）	1（3.6）	1（3.6）
リパーゼ増加	9（9.4）	4（4.2）	1（1.1）	1（1.1）	7（7.2）	6（6.2）	0	0
アミラーゼ増加	5（5.2）	2（2.1）	1（1.1）	0	3（3.1）	2（2.1）	1（3.6）	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 69　重篤な膵炎等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*1	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例
重篤な膵炎	2（2.1）	0	0	0
アミラーゼ増加	1（1.0）	0	0	0
リパーゼ増加	1（1.0）	0	0	0
膵炎	1（1.0）	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎	2（2.1）	0	0	0
アミラーゼ増加	1（1.0）	0	0	0
リパーゼ増加	1（1.0）	0	0	0
膵炎	1（1.0）	0	0	0
治験薬の減量に至った膵炎*2	2（2.1）	0	6（6.2）	0
リパーゼ増加	2（2.1）	0	3（3.1）	0
アミラーゼ増加	0	0	2（2.1）	0
高リパーゼ血症	0	0	2（2.1）	0

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの試験において複数例に認められた事象

また、本薬の臨床試験[92)]において、重篤な膵炎が認められた患者の詳細は、表 70 のとおりであった。

表 70　本薬投与により重篤な膵炎を発現した患者一覧

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	最高 Grade	因果関係	発現時期*1	持続期間（日）	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	400 mg	6[redacted]	男	400	アミラーゼ増加	4	あり	15	33	中止	回復
					リパーゼ増加	3	あり	15	33	中止	回復
		7[redacted]	男	400	膵炎	3	あり	190	45	中止	回復
	500 mg	6[redacted]	男	500	アミラーゼ増加	2	あり	17	10	中止	回復
					リパーゼ増加	3	あり	17	10	中止	回復
12015 試験	240 mg	7[redacted]	男	240	高リパーゼ血症	4	あり	356	85	なし	回復
12042 試験	100 mg	6[redacted]	男	100	リパーゼ増加	4*2	あり	1	－	不明	不明
	400 mg	6[redacted]	男	400	リパーゼ増加	3	あり	85	16	休薬	回復

－：該当なし、*1：発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：投与第 1 日目に Grade 3 のリパーゼ増加を認めた。その後改善傾向となり本薬は減量せずに再開されたが、本薬投与開始から 81 日目に Grade 4 に悪化した。本薬投与は投与開始から 80 日目に血小板数増加等により中止された。

また、海外製造販売後の使用経験[93)]では、重篤な膵炎4例（膵炎2例、急性膵炎及び高リパーゼ血症各1例）（死亡は1例）が報告された。このうち、死亡した1例（膵炎）[106)]は因果関係が否定されなかった。

さらに、12037試験では、本薬の投与量が400 mgを超える投与量群においてアミラーゼ及びリパーゼ増加の発現割合の増加が認められた[107)]。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点において本薬投与による膵炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、製造販売後の安全性情報において本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎による死亡例が報告されていること等を考慮すると、膵炎の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き膵炎の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、本薬投与時には定期的に膵酵素の検査等を実施し、異常が認められた場合には本薬の投与中止等の適切な対応が行えるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9　心血管系事象

申請者は、本薬投与による心血管系事象の発現状況について、以下のように説明している。

心血管系事象に関連する有害事象として、MedDRA HLGTの「心不全」に該当するPT、MedDRA HLTの「心筋症」、「冠動脈疾患NEC」、「中枢神経系出血および脳血管性損傷」及び「大動脈瘤および乖離」に該当するPT、並びに9のMedDRA PT[108)]を集計した。

JAKARTA試験（400 mg群及びプラセボ群）、JAKARTA2試験及びMF-003試験（400 mg併合）における心血管系事象の発現状況は、表71及び表72のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、複数例に認められた治験薬の休薬に至った心血管系事象及び治験薬の減量に至った心血管系事象は認められなかった。

表71　いずれかの試験で発現割合が3%以上の心血管系事象の発現状況
（JAKARTA試験、JAKARTA2試験及びMF-003試験）

	例数（%）							
	JAKARTA試験				JAKARTA2試験		MF-003試験	
PT*	400 mg群		プラセボ群				400 mg併合	
	96例		95例		97例		28例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心血管系事象	10（10.4）	10（10.4）	7（7.4）	5（5.3）	4（4.1）	3（3.1）	1（3.6）	1（3.6）
心不全	6（6.3）	6（6.3）	3（3.2）	2（2.1）	3（3.1）	2（2.1）	1（3.6）	1（3.6）

*：JAKARTA試験及びJAKARTA2試験はMedDRA ver.20.1、MF-003試験はMedDRA ver.26.1

106) 年齢不明男性、本薬投与開始から18日目に膵炎を発症し、同日死亡した。腹部CT画像において急性膵炎が認められた。死因は多臓器不全、MF、膵炎、慢性腎臓病及びうっ血性心不全と報告された。

107) アミラーゼ増加は、400 mg以下（30、60、120、240及び360 mg群）で1/16例、400 mg超（520、680及び800 mg群）で4/43例に認められた。同様に、リパーゼ増加は、400 mg以下1/16例、400 mg超群9/43例であった。

108) 「心原性ショック」、「急性心筋梗塞」、「心毒性」、「心筋梗塞」、「心肺停止」、「左室機能不全」、「駆出率減少」、「右室駆出率低下」及び「右室機能不全」

表 72　重篤な心血管系事象等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT[*1]	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団	プラセボ群		400 mg 併合
	96 例	95 例	97 例	28 例
死亡に至った心血管系事象	2（2.1）	0	1（1.0）	0
心肺停止	1（1.0）	0	1（1.0）	0
心原性ショック	1（1.0）	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った心血管系事象	1（1.0）	0	0	0
心原性ショック	1（1.0）	0	0	0
重篤な心血管系事象	9（9.4）	5（5.3）	2（2.1）	1（3.6）
心不全	5（5.2）	3（3.2）	1（1.0）	1（3.6）
心肺停止	1（1.0）	0	1（1.0）	0
心原性ショック	1（1.0）	0	0	0
出血性卒中	1（1.0）	0	0	0
左室不全	1（1.0）	0	0	0
右室不全	1（1.0）	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1（1.1）	0	0
頭蓋内出血	0	1（1.1）	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象	2（2.1）	0	0	1（3.6）
心不全	1（1.0）	0	0	1（3.6）
心原性ショック	1（1.0）	0	0	0
治験薬の投与中止に至った心血管系事象[*2]	5（5.2）	3（3.2）	1（1.0）	0
心不全	3（3.1）	2（2.1）	0	0

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの試験において複数例に認められた事象

また、上記の臨床試験において重篤な心血管系事象が認められた患者の詳細は、表 73 のとおりであった。

表 73　本薬投与により重篤な心血管系事象（MACE 含む）を発現した患者一覧（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	Grade	因果関係	発現時期[*1]	持続期間（日）	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	400 mg	6[redacted]	女	0[*2]	心不全	3	なし	34	6	なし	回復
		7[redacted]	女	400	心不全	3	なし	8	18	中止	回復
		6[redacted]	男	400	心原性ショック[*3]	5	あり	23	－	中止	死亡
		5[redacted]	女	400	心肺停止[*4]	5	なし	324	－	中止	死亡
		6[redacted]	女	400	出血性卒中	4	なし	354	29	なし	回復
		6[redacted]	女	400	左室不全	3	なし	160	11	なし	回復
		6[redacted]	男	400	心不全[*5]	3	あり	57	－	中止	未回復
		7[redacted]	女	400	心不全	3	なし	85	6	なし	回復
		5[redacted]	女	400	心不全	3	なし	64	6	休薬	回復
				300	心不全	3	なし	79	7	中止	回復
JAKARTA2 試験	－	6[redacted]	男	400	心不全[*6]	3	なし	9	－	なし	未回復
		7[redacted]	女	600	心肺停止[*7]	5	なし	130	－	中止	死亡
MF-003 試験　第 I 相パート		7[redacted]	男	400	心不全[*8]	3	あり	235	12	なし	回復

－：該当なし、*1：発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：心不全発症前に心筋虚血のため本薬投与は中止されていた、*3：頻回水性下痢、嘔気及び胆汁性嘔吐を伴う感染性小腸結腸炎（Grade 2）が認められた。翌日に貧血（Grade 3）、急性肺水腫（Grade 4、重篤）、Cre 増加（Grade 2）及び当該 PT が認められ、同日死亡、*4：うっ血性心不全の既往あり、本薬投与中に QT 延長及び右室不全を認めていたが、筋断裂/出血性ショック/多臓器機能不全症候群/播種性血管内凝固/心肺停止により死亡、*5：QT 延長（Grade 2）も併発していた、*6：本薬投与前に心房細動（Grade 3、重篤）が認められていた、*7：急性呼吸不全による心肺停止。両側胸水が認められ肺炎が疑われた、*8：定期検査により心拡大が指摘され利尿剤により改善。

また、海外製造販売後の使用経験[93)]では、重篤な心血管系事象は49例[109)]報告された。このうち、5例（心筋梗塞2例、心不全、うっ血性心不全及び頭蓋内出血各1例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象の発現例数は限られていること等を考慮すると、現時点において本薬投与による心血管系事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象による重篤例が報告されていること等を考慮すると、臨床試験における心血管系事象の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10　二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SOCの「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）」に該当するPTを集計した。

JAKARTA試験（400 mg群及びプラセボ群）、JAKARTA2試験及びMF-003試験（400 mg併合）における二次性悪性腫瘍の発現状況は、表74及び表75のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、複数例に認められた治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍、治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍及び治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

表74　いずれかの試験で複数例に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況
（JAKARTA試験、JAKARTA2試験及びMF-003試験）

	例数（%）							
	JAKARTA試験				JAKARTA2試験		MF-003試験	
PT*	400 mg集団		プラセボ群				400 mg併合	
	96例		95例		97例		28例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
二次性悪性腫瘍	7（7.3）	6（6.3）	5（5.3）	3（3.2）	6（6.2）	3（3.1）	3（10.7）	2（7.1）
AML	2（2.1）	2（2.1）	0	0	1（1.0）	1（1.0）	0	0

*：JAKARTA試験及びJAKARTA2試験はMedDRA ver.20.1、MF-003試験はMedDRA ver.26.1

109)　心不全15例、うっ血性心不全10例、脳出血及び心筋梗塞各5例、脳卒中3例、ストレス心筋症2例、急性心筋梗塞、大動脈瘤、心筋症、心腎症候群、心肺停止、頭蓋内出血、右室機能不全、くも膜下出血及び視床梗塞各1例。

表 75　重篤な二次性悪性腫瘍等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団	プラセボ群		400 mg 併合
	96 例	95 例	97 例	28 例
死亡に至った二次性悪性腫瘍	3（3.1）	1（1.1）	1（1.1）	0
急性白血病	1（1.0）	0	0	0
AML	1（1.0）	0	1（1.1）	0
MF	1（1.0）	0	0	0
AML への転化	0	1（1.1）	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った二次性悪性腫瘍	1（1.0）	0	0	0
急性白血病	1（1.0）	0	0	0
重篤な二次性悪性腫瘍	6（6.3）	3（3.2）	3（3.1）	1（3.6）
AML	2（2.1）	0	1（1.0）	0
急性白血病	1（1.0）	0	0	0
結腸腺癌	1（1.0）	0	0	0
MF	1（1.0）	0	0	0
前立腺癌	1（1.0）	0	0	1（3.6）
基底細胞癌	0	1（1.1）	0	0
扁平上皮癌	0	1（1.1）	1（1.0）	0
AML への転化	0	2（2.1）	1（1.0）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍	2（2.1）	0	0	0
急性白血病	1（1.0）	0	0	0
結腸腺癌	1（1.0）	0	0	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

また、本薬の臨床試験[92)]において、Grade 3 以上の重篤な二次性悪性腫瘍が認められた患者の詳細は、表 76 のとおりであった。

表 76　本薬投与により Grade3 以上、かつ、重篤な二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧

試験名等		年齢	性別	投与量（mg）	PT	最高 Grade	因果関係	発現時期*1	持続期間（日）	投与変更	転帰
JAKARTA 試験	400 mg	5■	女	400	AML	3	なし	310	－	なし	未回復
		5■	男	0*2	AML*3	5	なし	196	－	なし	死亡
		7■	男	400	結腸腺癌	3	あり	539	－	中止	未回復
		7■	男	200	前立腺癌	3	なし	372	－	なし	未回復
		6■	女	400	MF*4	5	なし	392	－	なし	死亡
		6■	男	400	急性白血病	5	あり	443	－	なし	死亡
	400 mg 切替え集団	7■	男	400	基底細胞癌	3	なし	447	1	なし	回復
JAKARTA2 試験	－	6■	男	400	AML	5	なし	81	－	なし	死亡
		7■	男	400	扁平上皮癌*5	3	なし	43	106	休薬	回復
		6■	女	600	AML への転化	不明	なし	218	－	中止	未回復
MF-003 試験	Part 2	7■	男	300	前立腺癌	3	なし	316	108	なし	未回復
MF-002 試験	本薬群	7■	男	200	扁平上皮癌	2	なし	380	17	なし	回復
				200	扁平上皮癌	3	なし	494	1	なし	回復
				200	陰茎癌	4	なし	617	33	なし	回復
		7■	男	100	胃腺癌	4	なし	152	－	中止	未回復
		7■	男	400	結腸腺癌	3	なし	719	32	なし	回復

－：該当なし、*1：発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*2：AML 発現前に本薬投与は中止されていた、*3：AML に対して化学療法（AraC 及び IDA）を開始した。AML 発症から 17 日目に敗血症（Grade 4、重篤）を発症し死亡（本薬最終投与から 32 日目）、*4：疾患進行、*5：扁平上皮癌に対する 2 回の切除歴あり、扁平上皮癌の再発

なお、JAKARTA 試験（400 mg 群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）において、二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（範囲）（日）は、それぞれ 372.0（196～539）、97.0（43～369）及び 217.0（146～316）であった。

また、海外製造販売後の安全性情報[93)]において、二次性悪性腫瘍は 88 例報告された。重篤な二次性悪性腫瘍は 73 例であり、うち、11 例（白血病及び MF 各 2 例、AML、肛門癌、基底細胞癌、結腸癌、口腔新生物、PV、PMF、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、口唇の悪性新生物・病期不明及び悪性新生物進行各 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、認められた二次性悪性腫瘍の発現は限定的であることから、現時点において本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が複数例認められていること等を考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.11　ILD

申請者は、本薬投与による ILD の発現状況について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する PT[110)]、並びに MedDRA PT の「器質化肺炎」及び「肺好酸球増多症」を集計した。

JAKARTA2 試験において、ILD は 1 例（1.0%：肺臓炎、Grade 2 以下）に認められた。死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。

JAKARTA 試験（500 mg 群）において、重篤な ILD が 1 例（1.0%：肺臓炎、Grade 5）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

なお、JAKARTA 試験（400 mg 群）及び MF-003 試験（400 mg 併合）において、ILD は認められなかった。

また、海外製造販売後の安全性情報[93)]において、重篤な ILD は 2 例（肺臓炎及び肺線維症各 1 例）報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD について、臨床試験又は製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD は認められていないことを考慮すると、現時点において本薬投与による ILD の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、ILD は既存の JAK2 阻害剤の添付文書において重大な副作用として注意喚起されていること等を考慮すると、臨床試験における ILD の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現

110) MedDRA PT の「放射線による肺損傷」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線肺臓炎」、「放射線性気管支炎」及び「輸血関連急性肺障害」は除く。

状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.12　その他

申請者は、上記以外の事象で、本薬の海外添付文書において注意喚起されている消化管障害、腎機能障害及び静脈血栓塞栓症の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

① 消化管障害

(i)　消化管障害の発現状況

消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）及び JAKARTA2 試験、並びに Full Clinical Hold 解除後に消化管障害に対する安全対策が講じられた MF-003 試験（400 mg 併合）及び MF-002 試験（本薬群及び BAT 群）における消化管障害の発現状況は、表 77～表 79 のとおりであった。なお、MF-003 試験及び MF-002 試験では、死亡に至った有害事象及び複数例に認められた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。

表 77　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の消化管障害の発現状況（JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験）

PT（MedDRA ver.20.1）	例数（%）					
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験	
	400 mg 集団 96 例		プラセボ群 95 例		97 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	89（92.7）	11（11.5）	47（49.5）	5（5.3）	81（83.5）	10（10.3）
下痢	68（70.8）	5（5.2）	15（15.8）	0	60（61.9）	4（4.1）
悪心	64（66.7）	0	15（15.8）	0	54（55.7）	0
嘔吐	44（45.8）	3（3.1）	5（5.3）	0	40（41.2）	0
腹痛	15（15.6）	0	14（14.7）	1（1.1）	12（12.4）	2（2.1）
便秘	12（12.5）	2（2.1）	7（7.4）	0	20（20.6）	1（1.0）
上腹部痛	11（11.5）	0	4（4.2）	0	5（5.2）	1（1.0）
消化不良	7（7.3）	0	2（2.1）	0	5（5.2）	0
腹部膨満	5（5.2）	0	1（1.1）	0	2（2.1）	0

表 78　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の消化管障害の発現状況（MF-003 試験及び MF-002 試験）

PT*	例数（%）					
	MF-003 試験		MF-002 試験			
	400 mg 併合 28 例		本薬群 134 例		BAT 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	21（75.0）	3（10.7）	102（76.1）	16（11.9）	32（47.8）	1（1.5）
下痢	15（53.6）	1（3.6）	62（46.3）	2（1.5）	3（4.5）	0
悪心	8（28.6）	0	54（40.3）	2（1.5）	10（14.9）	0
嘔吐	6（21.4）	0	25（18.7）	0	3（4.5）	0
便秘	5（17.9）	0	30（22.4）	1（0.7）	6（9.0）	0
腹部不快感	2（7.1）	0	5（3.7）	1（0.7）	4（6.0）	0
腹痛	1（3.6）	0	16（11.9）	2（1.5）	9（13.4）	0

*：MF-003試験はMedDRA ver.26.1、MF-002試験はMedDRA ver.25.1

表 79　重篤な消化管障害等の発現状況（JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験）

PT[*1]	例数（%）					
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験	MF-002 試験	
	400 mg 群 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例	本薬群 134 例	BAT 群 67 例
死亡に至った消化管障害[*2]	0	1（1.1）	0	0	0	0
腹水	0	1（1.1）	0	0	0	0
重篤な消化管障害[*3]	5（5.2）	5（5.3）	3（3.1）	1（3.6）	13（9.7）	1（1.5）
腹水	0	3（3.2）	0	0	1（0.7）	0
腹痛	0	0	0	0	2（1.5）	0
胃腸出血	0	0	0	0	2（1.5）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害[*4]	1（1.0）	0	1（1.0）	1（3.6）	4（3.0）	0
腹痛	0	0	0	0	1（0.7）	0
治験薬の投与中止に至った消化管障害[*3]	6（6.3）	0	4（4.1）	1（3.6）	3（2.2）	0
下痢	2（2.1）	0	2（2.1）	0	1（0.7）	0
悪心	2（2.1）	0	1（1.0）	0	1（0.7）	0
治験薬の休薬に至った消化管障害[*3]	16（16.7）	3（3.2）	9（9.3）	1（3.6）	15（11.2）	1（1.5）
悪心	8（8.3）	0	4（4.1）	0	2（1.5）	1（1.5）
嘔吐	8（8.3）	0	1（1.0）	0	2（1.5）	0
下痢	7（7.3）	0	3（3.1）	0	7（5.2）	0
腹痛	2（2.1）	0	2（2.1）	0	2（1.5）	0
消化不良	2（2.1）	0	0	0	1（0.7）	0
治験薬の減量に至った消化管障害[*3]	6（6.3）	2（2.1）	11（11.3）	1（3.6）	6（4.5）	0
下痢	3（3.1）	0	5（5.2）	0	1（0.7）	0
嘔吐	3（3.1）	0	2（2.1）	0	1（0.7）	0
悪心	1（1.0）	0	7（7.2）	1（3.6）	3（2.2）	0
腹痛	1（1.0）	0	2（2.1）	0	0	0

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、002 試験は MedDRA ver.25.1、*2：治験薬との因果関係は否定された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象、*4：複数例に認められた重篤な消化管障害について集計された

（ii）　消化管障害に対する管理方法について

JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験において、悪心、嘔吐及び下痢の発現割合が高い傾向が認められたことから、これらの消化器症状に起因する低栄養状態がウェルニッケ脳症の発症リスクの一つである可能性が考えられ、MF-003 試験及び MF-002 試験では、消化管障害に対する安全性確保の方策として、下記の内容等が設定された。

- 本薬投与の最初の 8 週間は、制吐薬を予防的に投与することが強く推奨される。
- 悪心及び嘔吐を軽減するため、夕食時に食事とともに本薬を投与することを推奨する[111)]。
- 対症療法等により 48 時間以内に改善が認められない Grade 2 の悪心、嘔吐、下痢又は便秘が認められた場合には、Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後、副作用発現時の用量で再開する。当該事象が再発又は Grade 3 以上の場合には、Grade 1 以下になるまで本薬を休薬し、回復後、減量して再開する。

申請者は、上記の安全対策を講じて MF-003 試験及び MF-002 試験を実施した結果、消化管障害の発現割合が低下する傾向が認められたことから、当該試験に準じた消化器症状のモニタリング及び管理方法について、添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要がある旨を説明している。

111) 13451 試験の本薬 500 mg 投与における消化管障害に関連する有害事象の発現割合について、絶食下（悪心 87.5%、嘔吐 66.7%）と比較して、摂食下（悪心 62.5%、嘔吐 16.7%）で低下する傾向があったことから、夕食時に食事とともに本薬を投与することを推奨した。

② 腎機能障害

腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する PT を集計した。

JAKARTA 試験（400 mg 群及びプラセボ群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験（400 mg 併合）における腎機能障害の発現状況は、表 80 及び表 81 のとおりであった。なお、上記の臨床試験において、死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

表 80　いずれかの試験で発現割合が 5%以上の腎機能障害の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*	例数（%）							
	JAKARTA 試験				JAKARTA2 試験		MF-003 試験	
	400 mg 集団 96 例		プラセボ群 95 例		97 例		400 mg 併合 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	14（14.6）	2（2.1）	2（2.1）	0	11（11.3）	2（2.1）	11（39.3）	1（3.6）
血中クレアチニン増加	11（11.5）	1（1.0）	1（1.1）	0	8（8.2）	0	1（3.6）	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	7（25.0）	1（3.6）
腎 CLcr 減少	0	0	0	0	0	0	3（10.7）	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	0	2（7.1）	0

*：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1

表 81　重篤な腎機能障害等の発現状況（JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験）

PT*1	例数（%）			
	JAKARTA 試験		JAKARTA2 試験	MF-003 試験
	400 mg 集団 96 例	プラセボ群 95 例	97 例	400 mg 併合 28 例
重篤な腎機能障害	1（1.0）	0	1（1.0）	0
急性腎障害	1（1.0）	0	1（1.0）	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害	1（1.0）	0	1（1.0）	0
急性腎障害*2	1（1.0）	0	1（1.0）	0
治験薬の投与中止に至った腎機能障害*3	2（2.1）	0	1（1.0）	1（3.6）
血中クレアチニン増加	2（2.1）	0	1（1.0）	0
治験薬の休薬に至った腎機能障害*3	3（3.1）	0	0	2（7.1）
血中クレアチニン増加	2（2.1）	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	2（7.1）
治験薬の減量に至った腎機能障害*3	1（1.0）	0	3（3.1）	3（10.7）
腎機能障害	0	0	0	2（7.1）

*1：JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験は MedDRA ver.20.1、MF-003 試験は MedDRA ver.26.1、*2：①6[redacted] 歳男性、本薬投与第 3 サイクル第 21 日目に急性腎不全（Grade 3）が認められた。併用薬カンデサルタンによる事象と考え当該薬の投与中止及び輸液により、6 日後に回復した。その後本薬は減量して投与再開された、②7[redacted] 歳女性、本薬投与開始後嘔気及び嘔吐が認められ、第 13 日目に脱水（Grade 3、重篤）により入院し急性腎不全と診断された。輸液を開始し腎機能が改善し、4 日後に本薬は減量して投与再開された、*3：いずれかの試験において複数例に認められた事象

③ 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する PT を集計した。

JAKARTA2 試験において、重篤な静脈血栓塞栓症が 1 例（1.0%：肺塞栓症、Grade 3）[112)] に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

JAKARTA 試験（500 mg 群）において、重篤な静脈血栓塞栓症が 1 例（1.0%：肺塞栓症、Grade 5）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

なお、JAKARTA 試験（400 mg 群）及び MF-003 試験（400 mg 併合）において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

また、海外製造販売後の安全性情報 [93)] において、重篤な静脈血栓塞栓症は 4 例（肺塞栓症）（死亡は 1 例[113)]）報告され、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

消化管障害について、臨床試験における発現割合は高かったものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な当該事象の発現例は限られていること等を考慮すると、臨床試験における消化管障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。一方で、本薬投与による嘔吐、下痢等の消化器症状の管理が不十分であったことがチアミン欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こし、ウェルニッケ脳症の発現に関与した可能性がある旨が考察されていること（7.R.3.2 参照）を踏まえると、ウェルニッケ脳症の発現を予防することを目的として、MF-003 試験及び MF-002 試験において実施された本薬投与時の制吐剤投与等の具体的な管理方法を、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することが適切と考える。

腎機能障害について、JAKARTA 試験の本薬群、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において、当該事象が一定の発現割合で認められているものの、臨床検査値異常の発現が最も多かったこと等を考慮すると、臨床試験における腎機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

静脈血栓塞栓症について、臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症は認められていないことを考慮すると、現時点において本薬投与による静脈血栓塞栓症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「骨髄線維症」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

112) 7[redacted] 歳男性、本薬最終投与から 27 日目に静脈血栓塞栓症（Grade 3、重篤）及び胸水（Grade 3、非重篤）を発症した。発症から 4 日目に回復した。

113) 7[redacted] 歳女性、（本薬投与開始から約 1 年）肺塞栓症を発症したため、血栓溶解治療を開始するも、当該治療開始後 2 日目にくも膜下出血を発症し、同日死亡した。本薬との因果関係は否定された。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を以下のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞
- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
- 本薬の投与開始にあたっては、血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対する投与は避けること。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン[114)]、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[115)]において、MF 患者に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞
- NCCN ガイドライン（v.1.2025）：DIPSS-plus（J Clin Oncol 2011; 29: 392-7）等により分類される高リスクで、血小板数 5 万/mm^3 以上、造血幹細胞移植不適応、かつ症候性脾腫及び全身症状が認められる患者に対する一次治療として本薬投与が推奨される（Category 1[116)]）。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MF の治療として、低リスク又は中間-1 リスクの患者のうち MF に伴う症状又は脾腫を有する場合、及び中間-2 リスク又は高リスクの患者のうち唯一の根治的治療法である同種造血幹細胞移植が適応とならない場合には、RUX の投与が推奨されている（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）等）。しかしながら、RUX は、骨髄抑制作用に伴う血小板減少が高頻度で認められ、血小板数 5 万/mm^3 未満の患者に対しては RUX の投与を避けるよう注意喚起されており（「ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg 添付文書」参照）、RUX の投与が困難な患者が存在する。また、RUX 投与時に血小板減少症等の発現による投与中止や減量が必要な場合も多く、RUX による治療が効果不十分又は再発する患者も存在する（J Hematol Oncol 2017; 10: 1-14 等）。さらに、中間-2 又は高リスクの移植不適応の患者に対する RUX 以外の治療として、MMB[117)] 又は症状に応じた支持療法（貧血に対する赤血球輸血等）が実施されるものの、治療選択肢は限られている。

以上の状況において、脾腫を有する中間-2 リスク又は高リスクで JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした JAKARTA 試験、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで RUX による治療に対して

114) 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版（2024 年版）（日本血液学会編）、骨髄線維症診療の参照ガイド（第 6 版）、NCCN ガイドライン（v.1.2025）及び米国 NCI-PDQ Myeloproliferative Neoplasms Treatment（2024 年 9 月 27 日版）

115) 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編、2024）、Williams Hematology, 10th Edition（McGraw Hill Medical, 2021, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2018, USA）及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）

116) 高レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

117) NCCN ガイドライン（v.1.2025）では、血小板数 5 万/mm^3 未満の患者に対する一次治療（Category 2B）及び血小板数 5 万/mm^3 以上の患者に対する一次及び二次治療（Category 2A）として推奨されている。

抵抗性又は不耐容の MF 患者を対象とした JAKARTA2 試験、及び脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした MF-003 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本薬は、RUX による治療歴にかかわらず、MF に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、申請者は、本邦において MF に係る効能・効果を有する RUX 及び MMB との使い分けについて、以下のように説明している。

RUX は血小板数 5 万/mm^3 以上 10 万/mm^3 未満の MF 患者に対する開始用量に関する情報が限られていることから慎重に投与する旨が注意喚起されており（「ジャカビ錠 5 mg、同錠 10 mg 添付文書」参照）、当該患者に対する開始用量は確立していないと考える。一方、臨床試験において血小板数 5 万/mm^3 以上 10 万/mm^3 未満の患者と血小板数 10 万/mm^3 以上の患者との間で本薬の有効性[118)]及び安全性[119)]に明確な差異は認められていないものの、本薬は臨床試験が早期中止されたことにより、RUX と比較して長期投与時の有効性及び安全性に関して十分な根拠が得られていないと考える。以上を踏まえると、本薬と RUX の使い分けについては、各薬剤の作用機序、個々の患者の状態等を考慮した上でいずれかの薬剤が選択されると考える。また、RUX による治療歴のある MF 患者に対する RUX の再投与の有効性は限定的であること（Lancet Haematol 2024; 11: 1-12）を踏まえると、当該患者に対しては本薬や MMB が治療選択肢になると考える。

本薬と MMB との使い分けについて、造血促進作用等を有する MMB が、貧血を有する MF 患者に対する治療選択肢であると考えるものの、MF 患者を対象とした MMB と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、当該患者に対する本薬と MMB との使い分けを明確に結論付けることは困難であり、各薬剤の有効性、安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に選択されるものと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けについて、申請者の説明を概ね了承した。一方、本薬と他の JAK2 阻害剤との間で有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は現時点で得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて明確には結論付けることは困難であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、各薬剤の作用機序やそれぞれの有効性及び安全性、個々の患者の状態や前治療歴等を考慮した上で、個々の患者の状態等に応じて適切な治療が選択されるものと考える。

---

118) ベースライン時点で①血小板数 5 万/mm^3 以上 10 万/mm^3 未満の患者及び②血小板数 10 万/mm^3 以上の患者における第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合について、JAKARTA 試験（400 mg 群）で①38.5%（5/13 例）及び②48.8%（40/82 例）、JAKARTA2 試験で①38.7%（12/31 例）及び②34.6%（18/52 例）、MF-003 試験（400 mg 併合）で①50.0%（1/2 例）及び②73.1%（19/26 例）であった。

119) ベースライン時点で①血小板数 5 万/mm^3 以上 10 万/mm^3 未満の患者及び②血小板数 10 万/mm^3 以上の患者における全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合（%）について、JAKARTA 試験（400 mg 群）で①100%（14/14 例）、62.3（9/14 例）、②98.8（81/82 例）、52.4（43/82 例）、JAKARTA2 試験で①100（33/33 例）、84.8（28/33 例）、②100（64/64 例）、62.5（40/64 例）、MF-003 試験（400 mg 併合）で①100（2/2 例）、100（2/2 例）、②100（26/26 例）、76.9（20/26 例）であった。

7.R.4.2　本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

脾腫を有する中間-2 リスク又は高リスクで JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした JAKARTA 試験、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで RUX による治療に対して抵抗性又は不耐容の MF 患者を対象とした JAKARTA2 試験、及び脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした MF-003 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の対象患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。

また、上記の臨床試験において組入れ対象から除外された①低リスクの患者及び②脾腫のない患者[120)]に対する本薬の投与について、それぞれ下記のように考える。

① 低リスクの MF 患者について

低リスクの MF 患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.1.2025）、造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版（日本血液学会編）等）において、低リスクと中間-1 リスクとの間で治療体系に差異はなく、低リスクに対しては中間-1 リスクに準じた治療が行われていること、並びに MF に伴う症状を有する中間-1 リスクの患者が組み入れられた JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において本薬の一定の有効性が認められていること[121)]から、低リスクの MF 患者についても本薬の投与対象になると考える。

② 脾腫のない MF 患者について

脾腫のない MF 患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、NCCN ガイドライン（v.1.2025）において治療アルゴリズムや DIPSS-plus によるリスク分類には脾臓の大きさは含まれていないこと、及び JAKARTA 試験等において MF の脾腫以外の症状も含む症状スコアについて一定の改善効果が認められており（7.R.2 参照）、脾腫を伴わない臨床症状を有する MF 患者に対しても有効性が期待できると考えることから、脾腫のない MF 患者についても本薬の投与対象になると考える。

さらに、申請者は、ベースライン時点で（ⅰ）血小板数 5 万/mm^3 未満の患者及び（ⅱ）好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験では、下記の点を考慮し、ベースライン時の血小板数 5 万/mm^3 以上の患者及び好中球数 1,000/mm^3 以上の患者を対象とした。

- 海外第 I 相試験（12037 試験）において、①Grade 3 以上の血小板数減少又は血小板減少症（Grade 3：9 例（15.3%）、Grade 4：5 例（8.5%））及び②Grade 3 以上の好中球数減少又は好中球減少症

120) JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験では、肋骨縁下 5 cm 以上の触知可能な脾腫を有する患者、MF-003 試験では、肋骨縁下 5 cm 以上の触知可能な脾腫、又は MRI 若しくは CT で脾臓容積が 450 cm^3 以上の脾腫を有する患者が対象とされた。

121) MF に伴う症状を有する中間-1 リスク患者における第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合は、JAKARTA2 試験では、PP 集団における LOCF 法による補完をした解析では 61.5%（8/13 例）、MF-003 試験では 100%（8/8 例）であった。

（Grade 3：5 例（8.5%）、Grade 4：1 例（1.7%））が認められたこと。なお、当該試験において、本薬 680 mg QD 群の 1 例に重篤な好中球減少症[122)] が認められた。

- ベースライン時点で血小板数 5 万/mm^3 未満の患者及び好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対して、それぞれ本薬の骨髄抑制作用に伴う血小板数減少及び好中球数減少を増悪させる可能性が考えられたこと

上記の臨床試験において、ベースライン時点で血小板数 5 万/mm^3 未満であった患者及び好中球数 1,000/mm^3 以上の患者はそれぞれ 3 例[123)] 及び 4 例[124)] と限られているものの、血小板数等が低値の MF 患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを踏まえると、患者の状態を考慮し、当該患者への本薬投与によるベネフィット･リスクバランスを慎重に検討した上で､本薬投与の可否が判断されるものと考える。したがって、添付文書の臨床成績の項において、ベースライン時点で血小板数 5 万/mm^3 以上の患者及び好中球数 1,000/mm^3 以上の患者が対象とされた旨を情報提供することを前提として、当該患者を投与対象に含めることは許容されると考える。

以上より、本薬は、患者のリスク分類、脾腫の有無を問わず投与対象になると考え、本薬の効能・効果を「骨髄線維症」と設定した。ただし、各臨床試験に組み入れられた患者の状態（リスク分類、脾腫の有無等）及び各試験の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬の適応患者の選択をする必要があると考えること、並びに本薬の投与対象は PMF 患者に加えて PV 及び ET から骨髄線維化を伴う MF に移行した患者であり、病理組織学的検査により骨髄の線維化を確認し MF と診断する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

---

122) 6[redacted] 歳女性、680 mg 投与が開始され、第 52 日目に貧血等を認め、第 53 日目に Grade 3 の好中球減少症（重篤、好中球数 700/mm^2、本薬との因果関係あり）を認めた。第 55 日目に回復し、第 63 日目に本薬を 600 mg に減量して投与再開された。

123) ①6[redacted] 歳男性、投与開始時点で血小板数 3.1 万/mm^3 であった。JAKARTA 試験 400 mg 群、第 6 サイクル終了時点で効果判定は SD、Grade 4 の血小板減少（血小板数 0.7 万/mm^3、本薬との因果関係あり）で投与中止された。経過中重篤な出血は認められなかった。

②4[redacted] 歳男性、投与開始時点で血小板数 2.3 万/mm^3 であった。JAKARTA 試験 500 mg 群に割り付けられたものの第 1 サイクル 15 日目に Grade 3 の血小板減少（血小板数 2.7 万/mm^3）で投与中止された。投与終了時点で効果判定は SD、経過中重篤な出血は認められなかった。

③6[redacted] 歳男性、投与開始時点で血小板数 4.8 万/mm^3 であった。JAKARTA2 試験 400 mg 投与は継続されたが、第 3 サイクルに AML に転化し投与中止された。経過中重篤な出血は認められなかった。

124) ①5[redacted] 歳女性、投与開始時点で好中球数 650/mm^2 であった。JAKARTA 試験 400 mg 群、第 6 サイクル終了時点で脾臓容積変化率は-46%であった。経過中に尿路感染、上気道感染及び胃腸炎（いずれも非重篤）、並びに Grade 4 の好中球減少症（好中球数 490/mm^2）が認められた。

②7[redacted] 歳男性、投与開始時点で好中球数 810/mm^2 であった JAKARTA 試験 400 mg 群、第 6 サイクル終了時点で脾臓容積変化率は-6%であり本薬投与は中止された。経過中に、Grade 3 及び 4 の好中球減少症（いずれも非重篤、好中球数最低値 490/mm^2）が認められた。

③6[redacted] 歳男性、投与開始時点で好中球数 980/mm^2 であった。JAKARTA2 試験 400mg 投与で第 6 サイクル終了時点で脾臓容積変化率は-24%であった。経過中に、口腔膿瘍（非重篤）、Grade 4 の好中球減少症（好中球数 336/mm^2）が認められた。

④5[redacted] 歳男性、投与開始時点で好中球数 721/mm^2 であった。JAKARTA2 試験 400mg 投与で第 6 サイクル終了時点で脾臓容積変化率は-38%であった。経過中に、歯感染（非重篤）、Grade 3 の好中球減少症（好中球数最低値 665/mm^2）が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、患者のリスク分類、脾臓の大きさ等を含む各臨床試験における患者の状態を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「骨髄線維症」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

一方、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において、Grade 3 以上の血小板減少症及び好中球減少症が複数例に認められており（7.R.3.3 参照）、出血や感染症のリスクの増大に繋がる可能性があること、本薬が投与された血小板数 5 万/mm^3 未満の患者及び好中球数 1,000/mm^3 未満の患者はいずれも限られており、当該患者に対する本薬の臨床的有用性は不明であることから、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の投与開始にあたっては、血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対する投与は避けること。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について
- ウェルニッケ脳症の予防に関する規定について
- 重度の腎機能障害を有する患者では、本薬を 200 mg/日に減量すること。
- 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合には、本薬を 200 mg/日に減量すること。

機構は、「6.2.4　腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験」、「6.R.1　CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200 mg で忍容性が得られない場合は、本薬の投与を中止すること。

本薬の減量段階

段階	本薬投与量
用量レベル 1	400 mg
用量レベル 2	300 mg
用量レベル 3	200 mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注 1)]	処置
出血を伴う Grade 3 の血小板数減少、Grade 4 の血小板数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 4 の好中球数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 又は Grade 4 の赤血球輸血を要する貧血	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても 48 時間以内に回復しない場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • Grade 3 以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する[注 2)]。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade 3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.5.0 に準じる。
注 2）ビタミン B_1 製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

- 本薬投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量（1 日 100 mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。
- 重度の腎機能障害（CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する患者に投与する場合は、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後には、本薬を 300 mg に増量し、一定期間投与後 400 mg に増量すること。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

JAKARTA試験における本薬の用法・用量は、下記の検討結果に基づき、本薬400 mg又は500 mgをQDで空腹時に経口投与することとされた。

- 中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした海外第 I 相試験（12037 試験）の結果、240 mg QD 以上の用量で IWG-MRT 基準に基づく臨床的改善が認められたことに加え、PK/PD 解析の結果等から、400 mg QD 以上の用量でより高い有効性が得られることが示唆された。

- 12037 試験において、ベースライン時に輸血非依存の患者で本薬投与後に貧血によって輸血が必要となった患者の割合が 520 mg QD より高用量で増加する傾向が認められ、MTD は 680 mg QD と判断された。
- 脾腫を有する中間リスク又は高リスクの MF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（11936 試験）の結果、第 3 及び 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率について、300 mg 群と比較して 400 mg 群及び 500 mg 群で高い傾向であった[125)]。

上記の設定で実施されたJAKARTA試験の結果、400 mg群及び500 mg群のいずれの用量群においても本薬の有効性が示された（7.R.2参照）。一方、400 mg群と比較して500 mg群でGrade 3以上の有害事象等の発現割合が高い傾向であったこと（7.R.3.1参照）に加えて、下記の点も考慮し、MF-003試験の第Ⅱ相パートでは、本薬400 mgをQDで経口投与することとされた。

- JAKARTA 試験の実施中に開始された、脾腫を有する中間リスク又は高リスクの RUX による治療歴のある MF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）の結果、本薬 400 mg QD 投与の臨床的有効性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）
- JAKARTA2 試験では、400 mg で投与開始した後、効果不十分であった場合に 100 mg ずつ 600 mg まで増量可能であったため、97 例中 33 例（500 mg 群 17 例、600 mg 群 16 例）が増量し、うち、10 例で SVR35 を達成した。一方、7/10 例（500 mg 群 2/4 例、600 mg 群 5/6 例）は、有害事象の発現により本薬の減量に至ったこと

上記の設定根拠に基づき、MF-003 試験を実施した結果、日本人患者に対する本薬 400 mg QD 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上より、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2　本薬の用量調節基準について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験において、副作用発現時の本薬の休薬、減量又は中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更等を加えた上で、当該試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- Grade 4 の血液学的毒性が再発した場合の基準について、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験では、100 mg ずつ 2 回漸減後にも回復しない場合に投与中止する旨が設定されていた。また、MF-003 試験では、治験責任医師の判断により投与中止する旨が設定されていた。一方、下記の点を考慮すると、実臨床においては造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により投与中止の可否が適切に判断されるものと考え、添付文書では当該中止に係る規定は不要とした。

125) ①300 mg 群、②400 mg 群及び③500 mg 群の脾臓容積のベースラインからの変化率（平均値）（%）は、第 3 サイクル終了時点で①-30.1、②-33.1 及び③-43.3、第 6 サイクル終了時点で①-29.7、②-37.3 及び③-41.1 であった。

- Grade 4 の血小板数減少[126)]が発現した患者について、①JAKARTA 試験（400 mg 群）、②JAKARTA2 試験及び③MF-003 試験でそれぞれ①6/96 例、②6/97 例、③2/28 例に認められた。このうち、①2 例、②4 例、③2 例は本薬の減量又は休薬に至ったものの、いずれも当該事象が再発し投与中止に至った患者は認められず管理可能であったこと
- Grade 4 の好中球数減少[127)]が発現した患者について、JAKARTA 試験（400 mg 群）で 4/96 例に認められた（JAKARTA2 試験及び MF-003 試験は該当なし）。このうち、2 例は本薬の減量又は休薬に至ったものの、当該事象が再発し投与中止に至った患者は認められず管理可能であったこと
- JAKARTA 試験（400 mg 群）、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験のいずれにおいても、Grade 4 の血小板数減少又は好中球減少が再発した患者は認められなかったこと

- 赤血球輸血を要する貧血の場合の減量基準について、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験では、赤血球輸血依存[128)]となった場合に減量を考慮することとされ、MF-003 試験では治験責任医師の判断により減量を考慮することとされていた。添付文書では、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験の設定に準じて、当該事象の減量に係る具体的な規定は設定せず、赤血球輸血を要する場合に減量を考慮する旨を設定した。
- Grade 2 の消化器毒性（悪心、嘔吐、下痢又は便秘）が発現した場合の休薬基準について、MF-003 試験では 48 時間以内に治療等で改善が認められない Grade 2 の悪心、嘔吐、下痢及び便秘が認められた場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨が設定されていた。一方、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験では、Grade 3 以上の消化器毒性が発現した場合に Grade 1 に回復するまで休薬する旨が設定されていたこと、MF-003 試験では消化器毒性の発現を低減させる方策として制吐剤及び止瀉剤の予防投与が実施され、忍容可能であったことを踏まえると、添付文書では、臨床試験における消化器毒性の発現を低減させる方策について医療現場に適切に情報提供することを前提として、Grade 2 の消化器毒性発現時に休薬することは必須とせず、Grade 3 以上の消化器毒性が発現した場合に休薬する旨を設定した。
- Grade 3 以上の AST、ALT 又は総ビリルビンの上昇が発現した場合の投与中止基準について、JAKARTA 試験、JAKARTA2 及び MF-003 試験では、14 日間を超えて休薬しても Grade 1 以下に回復しない Grade 3 の事象が発現した場合及び Grade 4 の事象が発現した場合には投与中止する旨が設定されていた。しかしながら、上記の臨床試験において、当該事象の発現により投与中止に至った患者は認められなかったこと等から、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により患者の状態を観察することで、回復後に投与を再開することが適切と判断される場合があると考え、添付文書では、Grade 3 以上の当該事象が認められた場合、休薬後に Grade 1 又はベースライン以下に回復した場合には減量して再開することとし、Grade 3 以上の当該事象が再発した場合に限り本薬の投与を中止する旨を設定した。
- Grade 2 以上の末梢神経障害が発現した場合の休薬基準について、JAKARTA 試験、JAKARTA2 及び MF-003 試験では、当該事象が発現した場合には Grade 1 以下になるまで休薬し、休薬後に再開する場合には減量する旨が設定されていた。しかしながら、添付文書では、JAKARTA 試験、JAKARTA2

126) 血小板数減少については、MedDRAPT の「血小板減少症」及び「血小板数減少」が集計された。MF-003 試験では Grade 3 の活動性出血を伴う血小板減少が認められた患者を含む。
127) 好中球数減少については、MedDRAPT の「好中球減少症」及び「好中球数減少」が集計された。
128) 3 カ月間にわたり、1 カ月あたり平均 2 単位以上の赤血球輸血を受けていることと定義された。

及び MF-003 試験において、Grade 2 以上の末梢神経障害を発現した患者はそれぞれ 4/96 例、2/97 例、1/28 例であり、殆どは非重篤であったこと[129)] を考慮し、Grade 2 の末梢神経障害に係る休薬及び減量基準は設定不要とした。

- 脳症（ウェルニッケ脳症を含む）を疑う神経学的所見が発現した場合の休薬・中止・再開基準について、MF-003 試験では、脳症（ウェルニッケ脳症を含む）を疑う神経学的な臨床症状が発現した場合には休薬し、ウェルニッケ脳症と確定診断された場合には投与中止する旨が設定されていた[130)]。しかしながら、以下の点等を踏まえると、臨床試験における休薬・中止・再開基準は資材等を用いて情報提供した上で、添付文書では、脳症を疑う神経学的な臨床症状が発現した場合には、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後 1 用量レベル下げて投与再開する旨を設定した。
  - ウェルニッケ脳症と診断された患者に対する本薬の投与は推奨されないものの、ウェルニッケ脳症は臨床症状等をもとに主治医が総合的に判断する必要があるため、一貫した基準に基づく診断は非常に困難であること（J Clin Med 2023; 12: 6101）
  - 造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、脳症の症状を含む患者の状態を観察しながら慎重に投与されるものと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ウェルニッケ脳症を含む脳症を疑う神経学的な臨床症状について、臨床試験における脳症（ウェルニッケ脳症を含む）の発現状況（7.R.3.2 参照）に加えて、下記の点等を考慮すると、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、MF-003 試験等に準じた用量調節基準を設定をすることが適切と考える。

- ウェルニッケ脳症が認められた患者に対して本薬が再投与されることがないよう、ウェルニッケ脳症と診断された場合には本薬の投与を中止する旨を明確に注意喚起する必要があると考えること
- 脳症を疑う神経学的な臨床症状が発現した場合には、ウェルニッケ脳症の可能性を考慮した上で、本薬を休薬した上で、適切な治療、検査等を実施する必要があると考えること

また、赤血球輸血を要する貧血が発現した場合に減量を考慮する旨の規定については、減量時の投与量及び再開の目安を明記する必要があると考える。

以上より、副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準について、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200 mg で忍容性が得られない場合は、本薬の投与を中止すること。

129) MF-003 試験の 1 例について、末梢神経障害（Grade 3、重篤）に対して本薬投与が継続され、未回復であった。

130) JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験では、脳症（ウェルニッケ脳症を含む）を疑う神経学的所見が発現した場合の具体的な用量調節基準は設定されていなかった。なお、臨床試験においてウェルニッケ脳症が疑われる事象が認められ、本薬投与が中止された患者 8 例全例で、Full Clinical Hold が行われた後に本薬は再投与されなかった。

本薬の減量段階

段階	投与量
用量レベル 1	400 mg
用量レベル 2	300 mg
用量レベル 3	200 mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注 1)]	処置
出血を伴う Grade 3 の血小板数減少、Grade 4 の血小板数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 4 の好中球数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 又は Grade 4 の赤血球輸血を要する貧血	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても 48 時間以内に回復しない場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • Grade 3 以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する[注 2)]。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade 3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.5.0 に準じる。
注 2）ビタミン B_1 製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

7.R.5.3　予防的措置について

申請者は、Full Clinical Hold 解除後に実施された MF-003 試験において、ウェルニッケ脳症を予防するための方策が設定されていたこと（7.R.3.2 参照）から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起すると説明している。

- ウェルニッケ脳症の発現を避けるため、本薬投与中はビタミン B_1 経口剤 100 mg の連日投与を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MF-003 試験では、少なくとも 100 mg/日のビタミン B_1 製剤の補充が必須とされていたことを踏まえ、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量（1 日 100 mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。

7.R.5.4　他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、MF 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.3　安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 82 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 82　RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 脳症（ウェルニッケ脳症を含む） • 骨髄抑制 • 感染症 • 肝機能障害 • ぶどう膜炎 • 出血 • 腎機能障害患者への使用 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	• 膵炎 • 心血管系事象 • 二次性悪性腫瘍 • ILD • 重度の肝機能障害患者への使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、MF 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び MF-003 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬と因果関係が明らかとなっていない事象である重度の肝毒性、膵炎及び重度の感染症（ウイルス再活性化を含む）を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の MF-003 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、膵炎については、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であったこと等を踏まえ、膵炎を本調査の安全性検討事項に設定した上で、膵炎の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。一方、肝機能障害及び感染症については、現時点で得られている臨床試験成績から本薬投与との関連について一定の検討がなされていると考えることから、製造販売後調査においてこれらの事象の発現頻度を検討する必要性は低いと判断した。

本調査の目標症例数及び観察期間については、JAKARTA 試験における膵炎の発現割合及び発現時期を考慮して、再検討すべきと判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MF-003 試験）

有害事象は、第Ⅰ相パートの本薬 300 mg 群で 3/3 例（100%）、本薬 400 mg 群で 3/3 例（100%）、第Ⅱ相パートで 25/25 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、第Ⅰ相パートで全例、第Ⅱ相パートで 24/25 例（96.0%）に認められた（本薬 400 mg 併合集団[90)]における、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 40 参照、一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 42 参照）。

第Ⅰ相パートの本薬 300 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、貧血、下痢、嘔吐、歯周炎及び脱水各 2 例（66.7%）であった。

第Ⅰ相パートの本薬 300 mg 群の重篤な有害事象は、1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、食道静脈瘤出血であり、本薬との因果関係は否定された。

第Ⅰ相パートの本薬 300 mg 群で本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2　海外第Ⅰ相試験（12037 試験）

有害事象は 59/59 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、悪心 44 例（74.6%）、下痢 43 例（72.9%）、嘔吐 36 例（61.0%）、貧血 33 例（55.9%）、血小板減少症 22 例（37.3%）であった。

重篤な有害事象は、13/59 例（22.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、脱水 2 例（3.4%）であり、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5/59 例（8.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心停止、下痢、塞栓性脳卒中、心内膜炎、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例であった。このうち、心停止、下痢、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（12015 試験）

有害事象は 43/43 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、下痢及び悪心 35 例（81.4%）、貧血 34 例（79.1%）、嘔吐 33 例（76.7%）、血小板減少症 30 例（69.8%）、血中クレアチニン増加 24 例（55.8%）、疲労 21 例（48.8%）、AST 増加 20 例（46.5%）、末梢性浮腫 19 例（44.2%）、ALT 増加 18 例（41.9%）、上気道感染 17 例（39.5%）、筋痙縮 15 例（34.9%）、腹痛及び低カルシウム血症各 14 例（32.6%）、便秘及び呼吸困難各 13 例（30.2%）であった。

重篤な有害事象は、24/43 例（55.8%）に認められた。発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、肺炎及び血小板減少症各 4 例（9.3%）であった。このうち、血小板減少症 4 例、肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/43 例（18.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 2 例（4.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4　海外第Ⅱ相試験（11936 試験）

有害事象は、①本薬 300 mg 群 10/10 例（100%）、②本薬 400 mg 群 10/10 例（100%）、③本薬 500 mg 群 11/11 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①9/10 例（90.0%）、②及び③は全例に認められた。各群で発現割合が 40%以上の有害事象は、①悪心 8 例（80.0%）、下痢 7 例（70.0%）、嘔吐及び疲労各 6 例（60.0%）、末梢性浮腫 5 例（50.0%）、貧血 4 例（40.0%）、②下痢 9 例（90.0%）、悪心及び嘔吐各 7 例（70.0%）、貧血、末梢性浮腫、浮動性めまい及び呼吸困難各 5 例（50.0%）、便秘、腹痛及び咳嗽各 4 例（40.0%）、③悪心 10 例（90.9%）、下痢 9 例（81.8%）、嘔吐 8 例（72.7%）、疲労 7 例（63.6%）、貧血 6 例（54.5%）であった。

重篤な有害事象は、①7/10 例（70.0%）、②4/10 例（40.0%）、③6/11 例（54.5%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、③貧血 2 例（18.2%）であり、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（①及び②は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①2/10 例（20.0%）、②4/10 例（40.0%）、③1/11 例（9.1%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①貧血及び肝不全各 1 例、②呼吸困難、白血球増加症、リパーゼ増加、悪心及び末梢性ニューロパチー各 1 例、③貧血及び血小板減少症各 1 例であった。このうち、①の貧血及び肝不全各 1 例、②のリパーゼ増加、悪心及び末梢性ニューロパチー各 1 例、③の貧血及び血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5　海外第Ⅱ相試験（JAKARTA2 試験）

有害事象は97/97例(100%)に認められ､本薬との因果関係が否定できない有害事象は88/97例(90.7%)に認められた（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 40 参照、一定以上の発現が認められた全 Grade の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 42 参照）。

7.3.6　海外第Ⅲ相試験（JAKARTA 試験）

有害事象は、本薬 400 mg 群 96/96 例（100%）、本薬 500 mg 群 95/97 例（97.9%）、プラセボ群 89/95 例(93.7%)に認められ､治験薬との因果関係が否定できない有害事象は､本薬400 mg群86/96例(89.6%)、本薬 500 mg 群 92/97 例（94.8%）、プラセボ群 37/95 例（38.9%）に認められた（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 40 及び表 44 参照、本薬 400 mg 群で一定以上の発現が認められた全 Garde の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 41 参照）。

本薬 500 mg 群で発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢 58 例（59.8%）、嘔吐 54 例（55.7%）、悪心 51 例（52.6%）、貧血 47 例（48.5%）、血小板減少症 22 例（22.7%）であった。

本薬 500 mg 群の重篤な有害事象は、43/97 例（44.3%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、貧血 5 例（5.2%）、肺炎 4 例（4.1%）、心不全 3 例（3.1%）であった。このうち、貧血 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬 500 mg 群の本薬の投与中止に至った有害事象は、35/97 例（36.1%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 6 例（6.2%）、血中クレアチニン増加及び下痢各 2 例（2.1%）であった。このうち、血小板減少症 4 例、下痢 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7　国内第Ⅱ相試験（12888 試験）

有害事象は、①本薬 300 mg 群 3/3 例（100%）、②本薬 400 mg 群 2/2 例（100%）、③本薬 500 mg 群 3/3 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、②嘔吐 2 例（100%）、③下痢、悪心及び嘔吐各 3 例（100%）、貧血、食欲減退及び不眠症各 2 例（66.7%）であった（①は該当なし）。

重篤な有害事象は、①で 1/3 例（33.3%）、②で 2/2 例（100%）、③で 3/3 例（100%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②で 2/2 例（100%）、③で 2/3 例（66.7%）に認められた（①は該当なし）。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②急性腎障害、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、薬物性肝障害及び高カリウム血症各 1 例（50.0%）、③食欲減退、器質化肺炎、汎血球減少症及び細菌性肺炎各 1 例（33.3%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8　海外第Ⅱ相試験（12042 試験）

有害事象は、①100 mg 群 21/22 例（95.5%）、②200 mg 群 24/24 例（100%）、③400 mg 群 34/34 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①17 例（77.3%）、②18 例（75.0%）、③31 例（91.2%）に認められた。各群で発現割合が 20%以上の有害事象は、①下痢及び悪心各 9 例（40.9%）、頭痛 8 例（36.4%）、疲労 6 例（27.3%）、②悪心 12 例（50.0%）、下痢 10 例（41.7%）、嘔吐 9 例（37.5%）、頭痛 7 例（29.2%）、③下痢及び悪心各 21 例（61.8%）、嘔吐 16 例（47.1%）であった。

重篤な有害事象は、①で 7/22 例（31.8%）、②で 7/24 例（29.2%）、③で 8/34 例（23.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①3/22 例（13.6%）、②4/24 例（16.7%）、③10/34 例（29.4%）であった。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②嘔吐 3 例（12.5%）、③下痢 2 例（5.9%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった（①は該当なし）。

7.3.9　海外第Ⅲ相試験（MF-002 試験）

有害事象は、本薬群 132/134 例（98.5%）、BAT 群 65/67 例（97.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 116/134 例（86.6%）、BAT 群 24/67 例（35.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 83 のとおりであった。

表 83　いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.1）	例数（%）			
	本薬群 134 例		BAT 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	132（98.5）	106（79.1）	65（97.0）	37（55.2）
血液およびリンパ系障害				
貧血	59（44.0）	43（32.1）	24（35.8）	14（20.9）
血小板減少症	48（35.8）	36（26.9）	12（17.9）	5（7.5）
胃腸障害				
下痢	62（46.3）	2（1.5）	3（4.5）	0
悪心	54（40.3）	2（1.5）	10（14.9）	0
便秘	30（22.4）	1（0.7）	5（7.5）	0
嘔吐	25（18.7）	0	3（4.5）	0
腹痛	16（11.9）	2（1.5）	9（13.4）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	27（20.1）	4（3.0）	16（23.9）	1（1.5）

SOC PT （MedDRA ver.25.1）	例数（%）			
	本薬群 134 例		BAT 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	26（19.4）	0	7（10.4）	0
発熱	18（13.4）	0	7（10.4）	1（1.5）
疲労	11（8.2）	2（1.5）	10（14.9）	2（3.0）
感染症および寄生虫症				
COVID-19	21（15.7）	2（1.5）	7（10.4）	3（4.5）
臨床検査				
血中クレアチニン増加	17（12.7）	1（0.7）	1（1.5）	0
ビタミン B_1 減少	17（12.7）	0	2（3.0）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	17（12.7）	4（3.0）	9（13.4）	1（1.5）
高カリウム血症	16（11.9）	11（8.2）	0	0
神経系障害				
頭痛	15（11.2）	1（0.7）	4（6.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	18（13.4）	3（2.2）	4（6.0）	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	20（14.9）	2（1.5）	10（14.9）	1（1.5）
寝汗	8（6.0）	1（0.7）	9（13.4）	3（4.5）

重篤な有害事象は、本薬群で 72/134 例（53.7%）、BAT 群で 21/67 例（31.3%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で全身健康状態悪化 10 例（7.5%）、貧血 9 例（6.7%）、急性腎障害 7 例（5.2%）、心不全 4 例（3.0%）、心房細動、うっ血性心不全、呼吸困難及び肺炎各 3 例（2.2%）、BAT 群で肺炎及び COVID-19 各 3 例（4.5%）であった。このうち、本薬群の貧血及び急性腎不全各 4 例、全身健康状態悪化及び心房細動各 2 例、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 24/134 例（17.9%）、BAT 群で 4/67 例（6.0%）に認められた。各群で 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、急性腎障害、慢性腎臓病、全身健康状態悪化及び血小板減少症各 2 例であった（BAT 群は該当なし）。このうち、本薬群の急性腎障害及び慢性腎臓病各 2 例、血小板減少症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の MF に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目

はJAK2を阻害し、JAK2及び下流のシグナル伝達分子（STAT等）のリン酸化を阻害すること等により、MFに対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、MFに対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、本薬の有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 7 年 5 月 21 日

申請品目

［販　売　名］　インレビックカプセル 100 mg
［一　般　名］　フェドラチニブ塩酸塩水和物
［申　請　者］　ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 8 月 23 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、以下のように判断した。

- 脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、JAK2 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした JAKARTA 試験において、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点及びその 4 週間後に IRC 判定による SVR35 の達成を確認できた患者の割合について、プラセボ群に対する本薬 400 mg 群及び 500 mg 群の優越性が検証されたこと等から、JAKARTA 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。
- 脾腫を有する中間リスク又は高リスクで、RUX による治療歴のある MF 患者を対象とした JAKARTA2 試験において、主要評価項目とされた第 6 サイクル終了時点の SVR35 達成割合について、試験の早期中止により事前に規定した仮説検定が実施されなかったことから、当該解析結果を統計学的に解釈することは困難と考える。しかしながら、解析対象集団、LOCF 法による補完の有無及び RUX 抵抗性又は不耐容の定義の差異によらず、本薬投与により SVR35 を達成した患者が一定程度認められたこと等から、JAKARTA2 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、脳症（ウェルニッケ脳症を含む）、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、ぶどう膜炎、出血、膵炎、心血管系事象、二次性悪性腫瘍及び ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬投与時に認められた悪心、嘔吐及び下痢が患者の低栄養状態を惹起し、ウェルニッケ脳症の発現に関与する可能性があることを踏まえると、悪心、嘔吐等を予防するための制吐剤等について、医療現場に適切に情報提供すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、ウェルニッケ脳症発現の予防を目的とした、悪心、嘔吐及び下痢に対する制吐剤又は止瀉剤の投与について添付文書を用いて注意喚起するとともに、臨床試験で用いられた具体的な制吐剤等については資材を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断し、専門委員から支持された。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「骨髄線維症」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
- 本薬の投与開始にあたっては、血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対する投与は避けること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- MF患者に対する治療選択肢は極めて限られていること、本薬投与による骨髄抑制、感染症について添付文書等を用いて注意喚起されることを踏まえると、血小板数5万/mm^3未満の患者又は好中球数1,000/mm^3未満の患者に対する本薬の投与は避けることとするのではなく、ベネフィット・リスクバランスを検討した上で本薬の投与の可否を判断する旨の注意喚起とすべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ベースライン時点で血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する情報はそれぞれ 3 例及び 4 例と極めて限られていることから、当該患者に対する本薬の臨床的有用性は不明と考える。しかしながら、MF 患者に対する治療選択肢は極めて限られていることに加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることも考慮すると、当該患者に対して本薬を投与する場合には、ベネフィット・リスクを考慮して、本薬の投与の可否を慎重に検討する必要があると考える。

以上の検討及び専門協議における議論を踏まえ、効能・効果に関連する注意を下記のように修正し注意喚起することが適切と判断し、専門委員から支持された。

- 血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対して本薬を投与した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本薬の投与の可否を慎重に検討すること。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示した。

申請者は、一部整備した上で、これに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200 mg で忍容性が得られない場合は、本薬の投与を中止すること。

本薬の減量段階

段階	本薬投与量
用量レベル 1	400 mg
用量レベル 2	300 mg
用量レベル 3	200 mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注1)]	処置
出血を伴う Grade 3 の血小板数減少、Grade 4 の血小板数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 4 の好中球数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 又は Grade 4 の赤血球輸血を要する貧血	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても 48 時間以内に回復しない場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • Grade 3 以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する[注2)]。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade 3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.5.0 に準じる。
注 2）ビタミン B_1 製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

- 本薬投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量（1 日 100 mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。
- 重度の腎機能障害（CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する患者に投与する場合は、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本薬の 1 回用量を 200 mg に減量すること。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後には、本薬を 300 mg に増量し、一定期間投与後 400 mg に増量すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示した。

申請者は、一部整備した上で、これに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について、表 84 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 84　RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 脳症（ウェルニッケ脳症を含む） • 骨髄抑制 • 感染症 • 肝機能障害 • ぶどう膜炎 • 出血 • 腎機能障害患者への使用 • CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	• 膵炎 • 心血管系事象 • 二次性悪性腫瘍 • ILD • 重度の肝機能障害患者への使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、MF 患者に対する使用実態下における本薬投与時の膵炎の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、膵炎を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する膵炎の JAKARTA 試験における発現状況及び発現時期を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の専門協議における検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の目的については、使用実態下における本薬投与時の膵炎の発現リスクの検討を設定する。
- 本調査の安全性検討事項については、膵炎を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する膵炎の JAKARTA 試験における発現状況、並びに JAKARTA 試験及び MF-003 試験における発現時期を考慮し、それぞれ 260 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 85 及び表 86 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 85　RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • MF 患者を対象とした使用成績調査	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 86　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下における本薬投与時の膵炎の発現リスクについて検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された MF 患者
観察期間	1 年間
調査予定症例数	260 例
主な調査項目	安全性検討事項：膵炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、前治療等）、本薬の投与状況等

2.　審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
31	7	用法・用量は、本薬 300 mg を単回経口投与	用法・用量は、軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者、並びに当該患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人では本薬 300 mg、重度肝機能障害患者及び当該患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人では本薬 200 mg を単回経口投与
47	表 29	表 29　第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合（JAKARTA 試験、ベースラインの TSS に欠測のない ITT 集団[*1]）	表 29　第 6 サイクル終了時点の TSS 改善割合（JAKARTA 試験、ITT 集団[*1]）
		*1：本薬が投与された患者のうち、ベースラインの TSS が 0 を上回り、ベースライン後の TSS が評価可能であった患者集団	*1:ベースラインの TSS が欠測であった患者を除く

（下線部変更）

3.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

［効能・効果］

骨髄線維症

［用法・用量］

通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び必要に応じて本剤投与前にビタミン B_1 製剤の投与を行うこと。神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。
3. 本剤の投与により、敗血症等の重篤な感染症の発現が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

1. 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。
3. 血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1,000/mm^3 未満の患者に対して本剤の投与を開始した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。

［用法・用量に関連する注意］

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200 mg で忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤の減量段階

段階	本剤投与量
用量レベル 1	400 mg
用量レベル 2	300 mg
用量レベル 3	200 mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注1)]	処置
出血を伴う Grade 3 の血小板数減少、Grade 4 の血小板数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 4 の好中球数減少	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の赤血球輸血を要する貧血	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても 48 時間以内に回復しない場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • Grade 3 以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する[注2)]。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 • ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade 3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.5.0 に準じる。
注 2）ビタミン B_1 製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

3. 本剤投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量（1 日 100 mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。
4. 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200 mg に減量すること。
5. 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 200 mg に減量すること。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後には、本剤を 300 mg に増量し、一定期間投与後 400 mg に増量すること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia virus oncogene	
ACVR1	activin A receptor type Ⅰ	アクチビン A 受容体 1 型
A/G 比	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{C1-C6}	AUC from Cycle 1 to Cycle 6	Cycle 1 から Cycle 6 までの累積 AUC
AUC_{inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	AUC from time 0 to the last quantifiable concentration	投与 0 時間から投与後 T 時間までの AUC
AUC_{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC_{tau}	AUC in one dosing interval	投与間隔における AUC
AURKC	aurora kinase C	
BAT	best available therapy	利用可能な最良の治療法
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BFU-E	burst forming unit-erythroid	前期赤芽球系前駆細胞
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CALR	calreticulin	カルレティキュリン
CFU-E	colony forming unit-erythriod	後期赤芽球系前駆細胞
CSF1R	colony stimulationg factor1 receptor	
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
^{14}C 標識体		^{14}C 標識したフェドラチニブ塩酸塩水和物
DAPK3	death associated protein kinase 3	
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System	動的国際予後判定システム
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学連合

略語	英語	日本語
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ELN	European LeukemiaNet	
EPHA1	ephrin type-A receptor 1	
ET	essential thrombocythemia	本態性血小板血症
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
FYN	FYN prto-oncogene	
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCT	haematocrit	ヘマトクリット
hERG	human *ether-a-go-go*-related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH M7 ガイドライン		「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）
ICH S5 ガイドライン		「「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について」（令和 3 年 1 月 29 日付け医薬審発第 0129 第 8 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IKKβ	I-kappaB kinase β	
ITT	intent-to-treat	
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment	
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JAK2 V617F		JAK2 の 617 番目のバリンがフェニルアラニンに置換

略語	英語	日本語
K_I	concentration causing half-maximaml inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LCK	lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
Mayo PSS	Mayo Prognostic Scoring System	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	骨髄線維症症状評価フォーム
MMB	momelotinib hydrochloride hydrate	モメロチニブ塩酸塩水和物
MPE	mean photo effect	平均光作用
MPL	myeloproliferative leukemia virus	骨髄増殖性白血病ウイルス
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MUSK	muscle associated receptor tyrosine kinase	
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NTRK	neurotrophic receptor kinase	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app\ A\rightarrow B}$	apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク

略語	英語	日本語
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMF	primary myelofibrosis	原発性骨髄繊維症
Post-ET MF		本態性血小板血症後の骨髄線維症
Post-PV MF		真性多血症後の骨髄線維症
PP	per-protocol	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTK2	protein tyrosine kinase 2	
PTP	press through packaging	
PV	polycythemia vera	真性赤血球増加症又は真性多血症
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔΔQTcF	placebo corrected Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RET	rearranged during transfection	
ROS1	c-ros oncogene 1	
RUX	ruxolitinib phosphate	ルキソリチニブリン酸塩
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMAD	proteins with homology to C. elegans Sma and Drosophila mothers against decapentaplegic (Mad) proteins	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	
SVR	splenic volume reduction	脾臓容積の縮小
SVR35		ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
THTR	thiamine transporter	チアミントランスポーター
TID	ter in die	1 日 3 回
t_{max}	time of maximal observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSS	total symptom score	症状スコアの合計
TSSK1	testis specific serine kinase 1B	
TSS 改善割合		TSS がベースラインから 50%以上減少した患者の割合
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V2/F	apparent volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
YES1	YES proto-oncogene 1, Src family tyrosine kinase	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
11936 試験		ARD11936 試験
12015 試験		TED12015 試験
12037 試験		TED12037 試験（MF-TG101348-001）

略語	英語	日本語
12042 試験		ARD12042 試験
JAKARTA 試験		EFC12153 試験
JAKARTA2 試験		ARD12181 試験
12257 試験		BEX12257 試験
12258 試験		FED12258 試験
12462 試験		BDR12462 試験
12497 試験		INT12497 試験
12620 試験		TDU12620 試験
12888 試験		ARD12888 試験
12893 試験		INT12893 試験
12894 試験		INT12894 試験
13449 試験		POP13449 試験
13450 試験		POP13450 試験
13451 試験		ALI13451 試験
13519 試験		TES13519 試験
CP-001 試験		FEDR-CP-001 試験
CP-002 試験		FEDR-CP-002 試験
CP-003 試験		FEDR-CP-003 試験
CP-004 試験		FEDR-CP-004 試験
MF-002 試験		FEDR-MF-002 試験
MF-003 試験		FEDR-MF-003 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		フェドラチニブ塩酸塩水和物