インレビックカプセル **100mg**
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、当該内容を主に第 2 部に記載した。第 2 部での該当内容の記載箇所を Table 1-1 に示す。また、本承認申請における開発の経緯図を Figure 1-1 に示す。

Table 1-1: 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載箇所

M1.5 に記載すべき内容	M2 での記載箇所	
起原又は発見の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
開発の経緯	2.5.1.3	臨床開発計画
品質に関する試験の概略	2.3	品質に関する概括資料
非臨床試験の概略	2.4 2.6	非臨床試験の概括評価 非臨床試験の概要文及び概要表
臨床試験成績の概略	2.5.4 2.5.5	有効性の概括評価 安全性の概括評価
有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

フェドラチニブ（SAR302503、TG101348、又は BMS-847943 とも称す）は、野生型及び活性化変異型のヤヌスキナーゼ（JAK）2 に対して阻害活性を示す経口投与可能な新規キナーゼ阻害剤で、他の JAK ファミリーメンバーである JAK1、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2 に比べて JAK2 に対して高い選択性及び阻害活性を有する。JAK2-シグナル伝達性転写因子経路の恒常的活性化は、骨髄線維症（MF）などの骨髄増殖性腫瘍（MPN）を高頻度に引き起こすことが知られており、JAK ファミリーの中でも、特に血球産生に関与することが知られている。JAK2 に対して選択性の高い阻害剤は、MPN 関連 MF 患者の病理学的特徴を抑制することが期待される。本作用機序に基づき、フェドラチニブは真性多血症や本態性血小板血症から移行した MF を含む、MPN 関連 MF に対する治療薬として開発が進められている。

フェドラチニブの臨床開発において、JAK1/2 阻害剤であるルキソリチニブによる治療歴のない MF 患者を対象とした海外 EFC12153 試験、及びルキソリチニブ治療歴を有する MF 患者を対象とした海外 ARD12181 試験により、ルキソリチニブの治療歴の有無にかかわらず、フェドラチニブ 400 mg 1 日 1 回投与の有効性及び管理可能な安全性が確認された。今般、国内 FEDR-MF-003 試験結果により、海外試験と同様に、ルキソリチニブの治療歴の有無にかかわらず、日本人 MF 患者でのフェドラチニブの有効性及び安全性が確認されたことから、フェドラチニブの MF に対する製造販売承認申請を行うこととした。

Figure 1-1:　　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質	海外	原薬	
		製剤	
薬理	海外	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態	海外	分析法及びバリデーション	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用	
毒性	海外	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験 (in vivo安全性薬理評価を含む)	
		遺伝毒性試験	
		がん原性試験	
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	

試験項目			試験内容		2008 (H20)	2009 (H21)	2010 (H22)	2011 (H23)	2012 (H24)	2013 (H25)	2014 (H26)	2019 (H31/R1)	2020 (R2)	2021 (R3)	2022 (R4)	2023 (R5)	2024 (R6)	期間
臨床薬理	海外	P1	BDR12462	参考														
			BEX12257	参考														
			TDU12620	参考														
			TED12037	評価														2008年[redacted]月-2009年10月
			POP13449	参考														
			POP13450	参考														
			FEDR-CP-001	参考														
			INT12497	参考														
			INT12894	参考														
			FED12258	参考														
			ALI13451	参考														
			INT12893	参考														
			FEDR-CP-002	参考														
			FEDR-CP-003	参考														
			FEDR-CP-004	参考														
			TES13519	評価														
臨床	海外	P1/2	TED12015	評価														2008年7月-2014年5月
		P2	ARD12181（JAKARTA2）	評価														2012年4月-2014年5月
			ARD12042	参考														2011年10月-2014年5月
			ARD11936	評価														
		P3	EFC12153（JAKARTA）	評価														2011年12月-2014年6月
			FEDR-MF-002	参考														2019年9月-継続
	国内	P2a	ARD12888	参考														2012年11月-2014年3月
		P1/2	FEDR-MF-003	評価														2020年10月-継続

1 外国における使用状況

本剤は、2019 年 8 月に米国で以下の効能で最初に承認を取得して以降、欧州、カナダ、英国を含む、40 か国以上で承認されている。

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).

欧州連合（EU）では、2021 年 2 月に以下の効能で承認された。

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.

米国添付文書（USPI）の原文及びその和訳、欧州製品概要（SmPC）の原文及びその和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）の原文を添付した。

添付文書の要旨
本要旨は、INREBIC を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。INREBIC の添付文書完全版を参照のこと。

INREBIC®（フェドラチニブ）カプセル剤、経口用
米国初回承認：2019 年

警告：ウェルニッケ脳症を含む脳症
枠組み警告の全文については添付文書完全版を参照のこと。

ウェルニッケ脳症を含む重篤かつ致死的な脳症が、INREBIC を投与された患者に見られることがある。ウェルニッケ脳症は、神経学的緊急疾患である。全患者のチアミン濃度の評価を INREBIC 投与開始前に実施すること。チアミン欠乏の患者には INREBIC 投与を開始せず、投与開始前にチアミンを補充すること。投与中は、全患者でチアミンの連日経口投与による予防を行い、臨床的に必要な場合はチアミン濃度を測定すること。脳症が疑われる場合には、直ちに INREBIC を中止し、チアミンの非経口投与を開始すること。症状が消失又は改善し、チアミン濃度が正常化するまでモニターすること（2.6、5.1、6.1）。

----------最近の主な変更点----------

警告	07/2024
用法・用量 (2.1)	07/2024
警告及び使用上の注意 (5.1)	07/2024

----------効能・効果----------
INREBIC は、中間-2 リスク又は高リスクの原発性又は二次性（真性多血症から移行した又は本態性血小板血症から移行した）骨髄線維症（MF）成人患者の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である（1）。

----------用法・用量----------
- 推奨用量：ベースラインの血小板数が 50×10⁹/L 以上の患者に対して、食事の有無にかかわらず 400 mg を 1 日 1 回経口投与する（2.1）。
- 強力な CYP3A 阻害剤を服用している患者又は重度の腎機能障害のある患者については減量すること（2.3、2.4、7.1、8.6）。

----------剤形・含量----------
カプセル剤：100 mg（3）。

----------禁忌----------
なし。

----------警告及び使用上の注意----------
- 貧血及び血小板減少症：減量、中断又は輸血により管理すること（5.2）。
- 胃腸毒性：患者が重度の下痢、悪心又は嘔吐を発現した場合は、減量又は中断により管理すること。制吐薬による予防と止瀉薬による治療が推奨される（5.3）。
- 肝毒性：減量又は中断により管理すること（5.4）。
- アミラーゼ及びリパーゼ上昇：減量又は中断により管理すること（5.5）。
- 主要心血管イベント（MACE）：MACE の発現をモニターすること（5.6）。
- 血栓症：血栓症の症状を速やかに評価し治療すること（5.7）。
- 二次性悪性腫瘍：特に現在又は過去に喫煙していた患者において、二次性悪性腫瘍の発現をモニターすること（5.8）。

----------副作用----------
高頻度（20%以上）に認められた副作用は、下痢、悪心、貧血及び嘔吐であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Bristol Myers Squibb 社の 1-800-721-5072、FDA の 1-800-FDA-1088、又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

----------薬物相互作用----------
- 強力な CYP3A4 阻害剤：INREBIC を推奨に従い減量すること（2.3、7.1）。
- 強力な及び中程度の CYP3A4 誘導剤：INREBIC の使用は避けること（7.1）。
- CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質：基質となる薬剤の用量調節が必要な場合がある（7.2）。
- OCT2 及び MATE1/2-K の基質：基質となる薬剤の用量調節が必要な場合がある（7.2）。

----------特別な患者集団への投与----------
- 授乳：授乳しないよう指導すること（8.2）。

患者カウンセリング情報及び患者用添付文書については 17 項参照。

改訂：2024 年 7 月

添付文書完全版：目次*

警告：ウェルニッケ脳症を含む脳症
1. 効能・効果
2. 用法・用量
2.1 必要な併用薬
2.2 推奨用量
2.3 安全性モニタリング
2.4 強力な CYP3A4 阻害剤との併用における用量調節
2.5 重度の腎機能障害における用量調節
2.6 副作用における用量調節
2.7 チアミン濃度及びウェルニッケ脳症（WE）の管理
3. 剤形・含量
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
5.1 ウェルニッケ脳症を含む脳症
5.2 貧血及び血小板減少症
5.3 胃腸毒性
5.4 肝毒性
5.5 アミラーゼ及びリパーゼ上昇
5.6 主要心血管イベント（MACE）
5.7 血栓症
5.8 二次性悪性腫瘍
6. 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7. 薬物相互作用
7.1 INREBIC に対する他の薬剤の影響
7.2 他の薬剤に対する INREBIC の影響
8. 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
11. 性状
12. 臨床薬理
12.1 作用機序

12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13.　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2　動物における毒性及び／又は薬理
14.　臨床試験
16.　供給／保管及び取扱い方法
16.1　供給方法
16.2　保管
17.　患者カウンセリング情報

*添付文書完全版から省略された項目又は下位項目は記載していない。

添付文書完全版

警告：ウェルニッケ脳症を含む脳症

ウェルニッケ脳症を含む重篤かつ致死的な脳症が、INREBIC を投与された患者に見られることがある。ウェルニッケ脳症は、神経学的緊急疾患である。全患者のチアミン濃度の評価を INREBIC 投与開始前に実施すること。チアミン欠乏の患者には INREBIC 投与を開始せず、投与開始前にチアミンを補充すること。投与中は、全患者でチアミンの連日経口投与による予防を行い、臨床的に必要な場合はチアミン濃度を測定すること。脳症が疑われる場合には、直ちに INREBIC の投与を中止し、チアミンの非経口投与を開始すること。症状が消失又は改善し、チアミン濃度が正常化するまでモニターすること*［用法・用量（2.6）、警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）を参照すること］*。

1. 効能・効果

INREBIC®は、中間-2 リスク又は高リスクの原発性又は二次性（真性多血症から移行した又は本態性血小板血症から移行した）骨髄線維症（MF）成人患者の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 必要な併用薬

INREBIC 投与中は、全患者にチアミン 100 mg を 1 日 1 回経口投与すること*［用法・用量 （2.7）、警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

2.2 推奨用量

INREBIC の投与開始前に、チアミン（ビタミン B1）濃度のベースライン検査を実施すること*［用法・用量（2.7）、警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

INREBIC の推奨用量は 400 mg であり、ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 以上の患者に対して 1 日 1 回経口投与する。

INREBIC は食事の有無にかかわらず投与することができる。高脂肪食と一緒に投与すると、悪心や嘔吐の発現頻度が低下する可能性がある。

強力な CYP3A4 阻害剤を併用している患者及び重度の腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/分～29 mL/分］では用量を調節すること*［用法・用量（2.4、2.5）参照］*。

INREBIC の投与ができなかった場合は、次の予定された用量は翌日に投与すること。

INREBIC の投与開始前にルキソリチニブによる治療を受けている患者は、ルキソリチニブの添付文書に従って漸減及び中止しなければならない。

2.3 安全性モニタリング

INREBIC の投与開始前に、投与中に定期的に、及び臨床的に必要な場合は、以下の血液検査を実施すること*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.4、5.5）参照］*：

- チアミン（ビタミン B1）濃度
- 血小板を含む全血球算定
- クレアチニン及び BUN
- 肝機能検査
- アミラーゼ及びリパーゼ

2.4 強力な CYP3A4 阻害剤との併用における用量調節

強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、INREBIC を 200 mg 1 日 1 回に減量すること。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用を中止する場合は、CYP3A4 阻害剤中止後の最初の 2 週間は INREBIC を 300 mg 1 日 1 回に増量し、その後は忍容性に応じて 400 mg 1 日 1 回に増量すること*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

2.5 重度の腎機能障害における用量調節

重度の腎機能障害患者［Cockcroft-Gault（C-G）式で推定したクレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/分～29 mL/分］では、INREBIC を 200 mg 1 日 1 回に減量すること。

2.6 副作用における用量調節

Table 1 及び Table 2 に従って、血液学的及び非血液学的副作用に対して用量を調節すること。1 日 200 mg の用量で忍容性が認められない患者では INREBIC を中止すること。その他の緩和方法については*警告及び使用上の注意*を参照すること。

Table 1: 血液学的副作用に対する用量調節

血液学的副作用	減量
Grade 4 の血小板減少症又は活動性出血を伴う Grade 3 の血小板減少症	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
Grade 4 の好中球減少症	Grade 2 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。

INREBIC の投与中に輸血依存性となった患者には、投与量の減量を考慮すること。

Table 2:　　非血液学的副作用に対する減量

非血液学的副作用	減量
48 時間以内に支持療法に反応しない Grade 3 以上の悪心、嘔吐又は下痢	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST 又はビリルビン	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。 減量後は、ALT、AST、ビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）をより頻繁にモニターする。Grade 3 以上の上昇が再発した場合は、INREBIC の投与を中止する。
その他の Grade 3 以上の非血液学的毒性	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。

2.7　　チアミン濃度及びウェルニッケ脳症（WE）の管理

チアミン濃度及び栄養状態を、INREBIC 投与開始前に評価すること。チアミン欠乏の患者には INREBIC 投与を開始しないこと。チアミン濃度が低い場合は、投与開始前にチアミンを補充すること。INREBIC 投与中は、全患者にチアミン 100 mg/日の経口投与を予防的に行い、臨床的に必要な場合はチアミン濃度を測定すること。ウェルニッケ脳症が疑われる場合は、直ちに INREBIC の投与を中止し、チアミンの非経口投与を開始すること。症状が消失又は改善し、チアミン濃度が正常化するまでモニターすること*［警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）参照］*。

3.　　剤形・含量

カプセル剤：100 mg、赤褐色、不透明サイズ 0、白色インクで「FEDR 100 mg」と印字。

4.　　禁忌

なし。

5.　　警告及び使用上の注意

5.1　　ウェルニッケ脳症を含む脳症

ウェルニッケ脳症を含む重篤かつ致死的な脳症が、INREBIC を投与された患者に見られることがある。臨床試験において INREBIC を投与された患者の 1.3%（8/608 例）に重篤な症例が報告され、投与された患者の 0.16%（1/608 例）が致死的であった。

ウェルニッケ脳症は、チアミン（ビタミン B1）欠乏に起因する神経学的緊急疾患である。ウェルニッケ脳症の徴候及び症状には、運動失調、精神状態の変化及び眼筋麻痺（眼振、複視など）が含まれる。精神状態の変化、錯乱又は記憶障害があれば、ウェルニッケ脳症を含む脳症の可能性を考慮

し、神経学的検査、チアミン濃度の評価及び画像診断を含む完全な評価を速やかに行うこと。全患者のチアミン濃度の評価をINREBIC投与開始前に実施すること。チアミン欠乏の患者にはINREBIC投与を開始しないこと。チアミン濃度が低い場合は投与開始前にチアミンを補充すること。投与中は、全患者にチアミンの経口投与を予防的に行い、臨床的に必要な場合はチアミン濃度を測定すること。脳症が疑われる場合は、直ちにINREBICの投与を中止し、チアミンの非経口投与を開始すること。症状が消失又は改善し、チアミン濃度が正常化するまでモニターすること*［用法・用量（2.7）及び副作用（6.1）参照］*。

5.2　貧血及び血小板減少症

INREBICの投与により貧血及び血小板減少症が発現することがある。

貧血

新たに発現又は悪化したGrade 3の貧血は、INREBICを投与された患者の34%に認められた。Grade 3の貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は約2ヵ月で、75%の症例は3ヵ月以内に発現した。平均ヘモグロビン値は12～16週後に最低値となり、16週後に部分的に回復し安定した。INREBICを投与された患者の 51%が赤血球輸血を受け、1%の患者で貧血により INREBIC の投与を永続的に中止した。赤血球輸血依存性となった患者には減量を考慮すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

血小板減少症

ランダム化治療期間中に新たに発現又は悪化した Grade 3 以上の血小板減少症は、INREBIC を投与された患者の 12%に認められた。Grade 3 の血小板減少症が最初に発現するまでの期間の中央値は約1 ヵ月であり、75%の症例は 4 ヵ月以内に発現した。血小板輸血を受けたのは INREBIC を投与された患者の 3.1%であった。永続的な投与中止となった血小板減少症及び臨床的介入を必要とする出血は、いずれもINREBIC投与患者の2.1%で発現した。

ベースライン時、投与中には定期的に、及び臨床的に必要な場合に全血球算定（CBC）を実施すること。活動性出血を伴うGrade 3の血小板減少症又はGrade 4の血小板減少症については、Grade 2以下又はベースラインに回復するまでINREBICの投与を中断すること。前回投与量より1日100 mg減量して投与を再開し、臨床的に必要な場合には血小板をモニターすること*［用法・用量（2.6）参照］*。

5.3　胃腸毒性

胃腸毒性は、INREBIC 投与患者で最も多い副作用である。ランダム化治療期間中、下痢は患者の66%、悪心は62%、嘔吐は39%に発現した。Grade 3の下痢及び嘔吐はそれぞれ5%及び3.1%の患者に発現した。全Gradeの悪心、嘔吐及び下痢が発現するまでの期間の中央値は1日であり、75%の症例は投与開始後2週間以内に発現した。

INREBIC 投与中は、適切な予防的制吐療法（5-HT3 受容体拮抗薬など）の実施を考慮すること。下痢の症状が最初に発現したら、速やかに止瀉薬で下痢を治療すること。48 時間以内に支持療法に反応しない Grade 3 以上の悪心、嘔吐又は下痢については、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで INREBIC の投与を中断すること。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開すること*［用法・用量（2.6）参照］*。チアミン濃度をモニターし、必要に応じて補充すること。

5.4 肝毒性

ランダム化治療期間中の ALT 及び AST の上昇（全 Grade）は、それぞれ 43%及び 40%に発現し、Grade 3 又は 4 は、INREBIC 投与患者のそれぞれ 1%及び 0%に発現した。全 Grade のトランスアミナーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値は約 1 ヵ月で、75%の症例は 3 ヵ月以内に発現した。

ベースライン時、投与中には定期的に、及び臨床的に必要な場合に肝機能をモニターすること。Grade 3 以上の ALT 及び／又は AST 上昇（5×ULN を超える）に対しては、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで INREBIC の投与を中断すること。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開すること。Grade 3 以上の ALT/AST 上昇が再発した場合は、INREBIC の投与を中止すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

5.5 アミラーゼ及びリパーゼ上昇

Grade 3 以上のアミラーゼ上昇及び／又はリパーゼ上昇は、INREBIC 投与患者のそれぞれ 2%と 10%に発現した。全 Grade のアミラーゼ又はリパーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値は 15 日で、75%の症例は投与開始後 1 ヵ月以内に発現した。フェドラチニブ臨床開発プログラム（n = 608）において 1 例の患者が膵炎を発現したが、膵炎は投与中止により回復した。

ベースライン時、投与中には定期的に、及び臨床的に必要な場合にアミラーゼ及びリパーゼをモニターすること。Grade 3 以上のアミラーゼ及び／又はリパーゼ上昇に対しては、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで INREBIC の投与を中断すること。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

5.6 主要心血管イベント（MACE）

別のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤は、INREBIC の適応外である関節リウマチ患者において、TNF 阻害剤により治療した患者と比較して心血管死、心筋梗塞及び脳卒中を含む MACE のリスクを増加させた。

INREBIC の投与を開始又は継続する前に、特に現在又は過去に喫煙していた患者や他の心血管危険因子を持つ患者では、個々の患者にとってのベネフィット及びリスクを考慮すること。重篤な心血管イベントの症状、及びそれが発現した場合に取るべき措置について患者に説明すること。

5.7 血栓症

別の JAK 阻害剤は、INREBIC の適応外である関節リウマチ患者において、TNF 阻害剤により治療した患者と比較して深部静脈血栓症、肺塞栓症、動脈血栓症を含む血栓症リスクを増加させた。MF 患者に INREBIC を投与した臨床試験では、血栓塞栓症の発現率は INREBIC を投与された患者とプラセボ投与患者で同程度であった。

血栓症の症状がある患者に対して、速やかに評価し治療を施すこと。

5.8 二次性悪性腫瘍

別の JAK 阻害剤は、INREBIC の適応外である関節リウマチ患者において、TNF 阻害剤により治療した患者と比較して非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除くリンパ腫やその他の悪性腫瘍のリスクを増加させた。現在又は過去に喫煙していた患者はさらにリスクが増加する。

特に既知の悪性腫瘍（治療が成功した NMSC を除く）を有する患者、悪性腫瘍を発現した患者、現在又は過去に喫煙していた患者では、INREBIC の投与を開始又は継続する前に、個々の患者にとってのベネフィット及びリスクを考慮すること。

6. 副作用

添付文書の別の箇所に以下の臨床的に重要な副作用が記載されている。

- ウェルニッケ脳症を含む脳症 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 貧血及び血小板減少症 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 胃腸毒性 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- アミラーゼ及びリパーゼ上昇 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 主要心血管イベント *［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 血栓症 *［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
- 二次性悪性腫瘍 *［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

警告及び使用上の注意（5.1 項、ウェルニッケ脳症を含む脳症）に記載されているデータは、JAKARTA、ARD11936、JAKARTA2、ARD12042、ARD12888、TED12037/TED12015、INT12497、及び TES13519 試験において、608 例の患者に 2 回以上単剤投与（30～800 mg の範囲）したときの INREBIC への曝露を反映しており、そのうち 459 例は骨髄線維症患者で、ルキソリチニブによる前治療歴のある患者 97 例を含んでいる。INREBIC を投与された 608 例のうち、薬剤曝露期間の中央値

は 37 週、開始サイクル数の中央値は 9 サイクルであった。608 例中 59%が 6 ヵ月以上、39%が 12 ヵ月以上投与を受けた。

上記のデータセットを用いると、20%超の患者（N = 608）で多く認められた副作用は、下痢、悪心、貧血、嘔吐、疲労、血小板減少症及び便秘であった。

JAKARTA 試験

INREBIC の安全性は、JAKARTA 試験のランダム化治療期間で評価された*［臨床試験（14）参照］*。主要な適格基準は、中間-2 リスク又は高リスクの原発性 MF、PV から移行した MF 若しくは ET から移行した MF の成人患者であり、脾腫があり血小板数が 50×10^9/L 以上で脾臓摘出を受けていない患者であった。患者には INREBIC 400 mg/日（n = 96）又はプラセボ（n = 95）を投与した。INREBIC を投与された患者のうち、82%が 6 ヵ月超、65%が 1 年超投与されていた。プラセボと比較して INREBIC 400 mg 1 日 1 回の投与期間の中央値は 15.5 ヵ月であり、プラセボでは 6 ヵ月又は病勢進行まで投与され、その後実薬治療にクロスオーバーできた。INREBIC を投与された患者の年齢の中央値は 65 歳（範囲：27～86 歳）で、59%が男性、90%が白人、8%がアジア人、1%が黒人、1%がその他であり、92%で米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスが 0～1 であった。

重篤な副作用は INREBIC を投与された患者の 21%に発現した。INREBIC 400 mg を 1 日 1 回投与された患者の 2%以上に認められた重篤な副作用は、心不全（5%）及び貧血（2%）であった。致死的な副作用である心原性ショックは、INREBIC 400 mg を 1 日 1 回投与された患者の 1%に発現した。

副作用による永続的な投与中止は、INREBIC を投与された患者の 14%に認められた。INREBIC を投与された患者の 2%以上で認められた永続的中止の主な理由は、心不全（3%）、血小板減少症、心筋虚血、下痢及び血中クレアチニン増加（各 2%）であった。

ランダム化治療期間中の副作用による投与中断は、INREBIC を投与された患者の 21%に認められた。INREBIC を投与された患者の 3%超に認められた投与中断を要した副作用は、下痢及び悪心であった。

ランダム化治療期間中の副作用による減量は、INREBIC を投与された患者の 19%に認められた。INREBIC を投与された患者の 2%以上で減量を要した副作用は、貧血（6%）、下痢（3%）、嘔吐（3%）及び血小板減少症（2%）であった。

多く認められた副作用（20%以上で報告）は、下痢、悪心、貧血及び嘔吐であった。

ランダム化治療期間中の JAKARTA 試験における主要な副作用及び臨床検査値異常をそれぞれ Table 3 及び Table 4 に要約する。

Table 3: **ランダム化治療期間中に INREBIC 400 mg を投与された患者の 5%以上に発現した、群間差 5%超の副作用**

副作用 [a]	INREBIC 400 mg（96 例）		プラセボ（95 例）	
	全 Grade %	Grade 3 以上 [b] %	全 Grade %	Grade 3 以上 %
下痢	66	5	16	0
悪心	62	0	15	0
貧血	40	30	14	7
嘔吐	39	3.1	5	0
疲労又は無力症	19	5	16	1.1
筋痙縮	12	0	1.1	0
血中クレアチニン増加	10	1	1.1	0
四肢痛	10	0	4.2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	0	1.1	0
頭痛	9	0	1.1	0
体重増加	9	0	4.2	0
浮動性めまい	8	0	3.2	0
骨痛	8	0	2.1	0
尿路感染 [c]	6	0	1.1	0
排尿困難	6	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	0	1.1	0

a CTCAE バージョン 4.03。
b Grade 4 の事象は 1 件のみ（貧血）。
c 膀胱炎を含む。

患者の 5%以下に認められた臨床的に重要な副作用：全 Grade の高血圧が INREBIC を投与された患者の 4.2%に認められ、Grade 3 以上の高血圧が 3%に認められた。

JAKARTA 試験のランダム化治療期間中において観察されたベースライン後の検査値の変化を Table 4 に示す。

Table 4:　JAKARTA 試験のランダム化治療期間中において INREBIC を投与された患者でベースラインから悪化した（20%以上）、プラセボと比較して群間差が 10%超の主な検査値異常

検査パラメータ	INREBIC 400 mg（96 例）		プラセボ（95 例）	
	全 Grade %	Grade 3 以上 %	全 Grade %	Grade 3 以上 %
血液学的検査				
貧血	74	34	32	10
血小板減少症	47	12	26	10
好中球減少症	23	5	13	3.3
血液生化学検査				
クレアチニン増加	59	3.1	19	1.1
ALT 増加	43	1	14	0
AST 増加	40	0	16	1.1
リパーゼ増加	35	10	7	2.2
低ナトリウム血症	26	5	11	4.3
アミラーゼ増加	24	2.1	5	0

INREBIC（n=134）と best available therapy（BAT、n=67）を比較した市販後の無作為化比較対照試験である FEDR-MF-002 において、チアミン値が基準値下限未満（< 70 nmol/L)となった被験者の割合は、INREBIC 群で 21%、BAT 群で 5%であった。30 nmol/L 未満のチアミン値は認められなかった。INREBIC 投与開始からチアミン低値が最初に認められるまでの期間の中央値は 30 日であった。INREBIC の投与を受けた被験者におけるチアミン低値の発現頻度は、チアミン 100 mg/日の経口補給を受けた被験者で 2%、受けなかった被験者で 39%であった。

7.　薬物相互作用

7.1　INREBIC に対する他の薬剤の影響

強力な CYP3A4 阻害剤

強力な CYP3A4 阻害剤と INREBIC との併用は、フェドラチニブの曝露量を増加させる*［臨床薬理（12.3）参照］*。曝露量の増加は副作用のリスクを増加させる可能性がある。CYP3A4 活性を強く阻害しない代替療法を考慮すること。あるいは、強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、INREBIC

を減量すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

強力な及び中程度の CYP3A4 誘導剤

強力な又は中程度の CYP3A4 誘導剤と INREBIC との併用により、フェドラチニブの曝露量が低下する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。曝露量の減少は INREBIC の有効性を低下させる可能性がある。強力な及び中程度の CYP3A4 誘導剤との併用は避けること。

CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤

CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤と INREBIC との併用は、フェドラチニブの曝露量を増加させる*［臨床薬理（12.3）参照］*。曝露量の増加は副作用のリスクを増加させる可能性がある。曝露量が増加する可能性があるため、CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤を併用している患者は、より集中的な安全性モニタリングが必要であり、必要に応じて副作用に基づいて INREBIC の用量を変更すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

7.2　他の薬剤に対する INREBIC の影響

CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質となる薬剤

CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質となる薬剤と INREBIC との併用は、これらの薬剤の濃度を上昇させ、これらの薬剤の副作用のリスクを増加させる可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質となる薬剤を INREBIC と併用する場合は、副作用をモニターし、必要に応じて投与量を調節すること。

OCT2 及び MATE1/2-K の基質となる薬剤

有機カチオントランスポーター（OCT2）及び多剤・毒素排出（MATE）1/2-K を介して腎排泄される薬剤と INREBIC との併用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。OCT2 又は MATE1/2-K を介して腎排泄される薬剤（メトホルミンなど）を INREBIC と併用する場合は、必要に応じて副作用をモニターし、用量調節を考慮すること。

8.　特別な集団への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

妊婦に INREBIC を投与したときの、重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰のリスクに関する情報は得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験において、妊娠ラットの器官形成期にフェドラチニブを投与したところ、ヒト 1 日推奨用量である 400 mg/日をかなり下回る用量で有害な発生転帰が認められた*（データ参照）*。妊婦に INREBIC を処方する際は、母体に対する INREBIC のベネフィット及びリスク、並びに胎児に起こりうるリスクを考慮すること。

適応集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。妊娠中の有害な転帰は、母体の健康状態や薬の使用に関係なく起こる。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、フェドラチニブを 30 mg/kg/日の用量で器官形成期（妊娠 6～17 日）に投与した結果、骨格変異（神経弓の骨化中心の追加など）を含む有害な発生転帰が認められた。これらのラットでみられた影響は、1 日推奨用量の AUC に基づく臨床曝露量の約 0.1 倍の曝露量で認められた。より低用量の 10 mg/kg/日（1 日推奨用量における臨床曝露量の 0.01 倍）のフェドラチニブを妊娠ラットに投与した結果、妊娠中の体重増加の減少という母体毒性が認められた。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、フェドラチニブを試験した最高用量である 30 mg/kg/日（1 日推奨用量における臨床曝露量の約 0.08 倍）までの用量で器官形成期（妊娠 6～18 日）に投与しても、発生毒性及び母体毒性は認められなかった。別の試験では、ウサギに 80 mg/kg/日のフェドラチニブを投与したところ、母体死亡が認められた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠 6 日から授乳 20 日までフェドラチニブを 3、10 又は 30 mg/kg/日の用量で妊娠雌ラットに投与し、21 日に離乳させた。妊娠中の母体の体重増加は 30 mg/kg/日でわずかに減少した。高用量（30 mg/kg）の出生児では、雌雄で離乳前、雄で離乳後から成熟期にかけて体重減少が認められた。これらの影響は、1 日推奨用量における臨床曝露量の約 0.1 倍の曝露量で認められた。

8.2　　授乳

リスクの要約

フェドラチニブ及びその代謝物のヒト乳汁中への移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。授乳中の小児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、INREBIC の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は授乳しないことを患者に指導すること。

8.4　　小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　　高齢者への投与

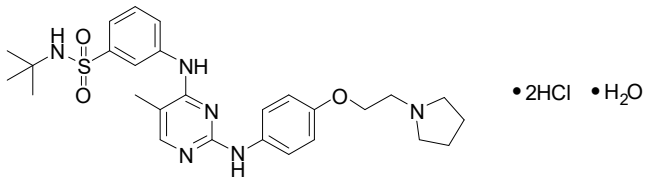
臨床試験において INREBIC 400 mg を投与された骨髄線維症患者のうち、47.3%が 65 歳超、12.3%が 75 歳超であった。これらの患者と、より若年の患者との間で安全性及び有効性に全般的な差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault による CLcr 15 mL/分～29 mL/分）を有する患者に投与する場合は、INREBIC を減量すること*［用法・用量（2.5）及び臨床薬理（12.3）参照］*。軽度から中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault による CLcr 30 mL/分～89 mL/分）を有する患者に対しては、開始用量の調節は推奨されない。曝露量が増加する可能性があるため、中等度の腎機能障害を既に有する患者は、より集中的な安全性モニタリングが必要であり、必要に応じて副作用に基づいて用量を調節すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

11.　性状

INREBIC（フェドラチニブ）はキナーゼ阻害剤で、化学名は 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)フェニル]アミノ}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である。実験式は $C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ で、分子量は 615.62 である。フェドラチニブは pH 依存性の水溶性を示し、酸性条件下では自由に溶け（pH 1 で 100 mg/mL 超）、中性条件下ではほとんど溶けない（pH 7.4 で 4 µg/mL）。化学構造式を以下に示す。



INREBIC（フェドラチニブ）は、経口投与用の 100 mg（フェドラチニブ二塩酸塩一水和物 117.3 mg に相当）ハードゼラチンカプセルとして入手可能である。各カプセルには、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の不活性成分が含まれる。カプセルの外殻には、ゼラチン、赤色酸化鉄、二酸化チタン及び白色インクが含まれる。

12.　臨床薬理

12.1　作用機序

フェドラチニブは経口キナーゼ阻害剤で、野生型及び変異活性化したヤヌス関連キナーゼ 2（JAK2）及び FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）に対する活性を有する。フェドラチニブは JAK2 選択的阻害剤であり、JAK2 に対する阻害活性がファミリーメンバーの JAK1、JAK3、TYK2 よりも高い。JAK2 の異常な活性化は、骨髄線維症や真性多血症などの骨髄増殖性腫瘍（MPN）と関連している。変異活性を有する $JAK2^{V617F}$ 又は $FLT3^{ITD}$ を発現する細胞モデルにおいて、フェドラチニブはシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT3/5）タンパク質のリン酸化を低下させ、細胞増殖を阻害し、アポトーシス細胞死を誘導した。$JAK2^{V617F}$ に起因する骨髄増殖性疾患のマウスモデルにおいて、フェドラチニブは STAT3/5 のリン酸化を阻害し、生存率、白血球数、ヘマトクリット、脾腫及び線維症を改善した。

12.2 薬力学

フェドラチニブは、骨髄線維症患者の全血においてサイトカイン誘発性の STAT3 リン酸化を阻害した。STAT3 リン酸化の阻害は、初回投与から約 2 時間後に最大となり、24 時間後にはベースライン付近に戻った。フェドラチニブの連日投与後、定常状態の PK における阻害レベルは、フェドラチニブ 300 mg（推奨用量の 0.75 倍）、400 mg 又は 500 mg（推奨用量の 1.25 倍）の初回投与後に到達した最大阻害と同様であった。

心臓電気生理

固形がん患者 31 例を対象に、フェドラチニブによる QTc 延長の可能性を評価した。フェドラチニブ 500 mg（推奨用量の 1.25 倍）を 14 日間連日投与しても、QTc 間隔の平均値の大きな上昇（20 ms 超）は認められなかった。

12.3 薬物動態

INREBIC を 1 日 1 回 300 mg～500 mg（推奨用量の 0.75～1.25 倍）投与した結果、フェドラチニブのピーク濃度（C_{max}）の幾何平均値及び投与間隔にわたる血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{tau}）が用量に比例して増加した。平均定常状態レベルは連日投与後 15 日以内に達成される。平均蓄積比は 3～4 倍であった。

骨髄線維症患者では、1 日 1 回 400 mg 投与時におけるフェドラチニブの C_{max} の幾何平均値（変動係数、%CV）は 1804 ng/mL（49%）、AUC_{tau} は 26870 ng.hr/mL（43%）であった。

<u>吸収</u>

400 mg を 1 日 1 回投与した結果、定常状態におけるフェドラチニブのピーク濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 3 時間（範囲：2～4 時間）であった。

食事の影響

低脂肪・低カロリー（総カロリー162 kcal：脂肪由来 6%、炭水化物由来 78%、タンパク質由来 16%）又は高脂肪・高カロリー（総カロリー815 kcal：脂肪由来 52%、炭水化物由来 33%、タンパク質由来 15%）の食事により、フェドラチニブ 500 mg 単回投与（推奨用量の 1.25 倍）時の無限時間までの曲線下面積（AUC_{inf}）は最大 24%、C_{max} は最大 14%増加した。

<u>分布</u>

定常状態におけるフェドラチニブの見かけの分布容積は、骨髄線維症患者では 1 日 1 回 400 mg 投与で 1770 L である。フェドラチニブはヒト血漿蛋白と 92%以上結合する。

<u>消失</u>

フェドラチニブの薬物動態は、骨髄線維症患者において、有効半減期 41 時間、終末相半減期約 114 時間、見かけのクリアランス（CL/F）（%CV）13 L/hr（51%）の二相性を特徴とする。

代謝

フェドラチニブは CYP3A4、CYP2C19 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3（FMO3）で代謝される。フェドラチニブは経口投与後、血漿中の総循環薬物の約 80%を占める。

排泄

放射性標識フェドラチニブの単回経口投与後、投与量の 77%（未変化体 23%）が糞便中に排泄され、5%（未変化体 3%）が尿中に排泄された。

特別な集団

年齢（20 歳～95 歳）、人種（白人、アジア人）、性別、体重（40 kg～135 kg）、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害、及び軽度（C-G による CLcr 60 mL/分～89 mL/分）の腎機能障害は、フェドラチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

腎機能障害患者

INREBIC 300 mg（推奨用量の 0.75 倍）の単回投与後、フェドラチニブの AUC_{inf} は、正常な腎機能（C-G による CLcr 90 mL/分以上）の患者と比較して中等度（C-G による CLcr 30 mL/分～59 mL/分）の腎機能障害患者では 1.5 倍、重度（C-G による CLcr 15 mL/分～29 mL/分）の腎機能障害患者では 1.9 倍に増加した。

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデルに基づいたアプローチ

強力な及び中程度の CYP3A4 阻害剤の影響

ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤：200 mg 1 日 2 回）と INREBIC 単回投与（300 mg；推奨用量の 0.75 倍）との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf} は 3 倍増加した。

ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）と INREBIC 400 mg 1 日 1 回との併用により、定常状態におけるフェドラチニブの AUC は 2 倍増加すると予測される。

中程度の CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン（500 mg 1 日 3 回）又はジルチアゼム（120 mg 1 日 2 回）と INREBIC 400 mg 1 日 1 回との併用により、定常状態におけるフェドラチニブの AUC はそれぞれ 1.2 倍及び 1.1 倍増加すると予測される。

CYP3A4 及び CYP2C19 二重阻害剤の影響

フルコナゾール（CYP3A4 及び CYP2C19 二重阻害剤：200 mg 1 日 1 回）とフェドラチニブ単回投与（100 mg；推奨用量の 0.25 倍）との併用により、AUC_{inf} は 1.7 倍増加した。

フルコナゾール（200 mg 1 日 1 回）と INREBIC 400 mg 1 日 1 回との併用により、定常状態におけるフェドラチニブの AUC は約 1.5 倍増加すると予測される。

強力な及び中程度の CYP3A4 誘導剤

リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤：600 mg 1 日 1 回）又はエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤：600 mg 1 日 1 回）とフェドラチニブ単回投与（500 mg：推奨用量の 1.25 倍）との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf} はそれぞれ約 81%又は 47%減少した。

胃酸分泌抑制薬の影響

パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤：40 mg 1 日 1 回）と INREBIC 単回投与（500 mg：推奨用量の 1.25 倍）との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf} が 1.2 倍増加した。

CYP3A、CYP2C19 又は CYP2D6 基質となる薬剤に対するフェドラチニブの影響

ミダゾラム（CYP3A 基質：2 mg）、オメプラゾール（CYP2C19 基質：20 mg）及びメトプロロール（CYP2D6 基質：100 mg）の単回投与とフェドラチニブとの併用により、ミラゾラム、オメプラゾール又はメトプロロールの AUC_{inf} はそれぞれ 4 倍、3 倍、2 倍増加した。

In Vitro 及び臨床トランスポーター試験

トランスポーターの基質としてのフェドラチニブ：

フェドラチニブは in vitro で P-糖タンパク質（P-gp）の基質であるが、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、BSEP、多剤耐性タンパク質（MRP2）並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。

トランスポーターの基質に対するフェドラチニブの影響

フェドラチニブは in vitro で P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害するが、BSEP、MRP2 並びに有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を阻害しない。

フェドラチニブ単回投与（600 mg；推奨用量の 1.5 倍）とジゴキシン（P-gp 基質：0.25 mg）、ロスバスタチン（OATP1B1/1B3 及び BCRP 基質：10 mg）及びメトホルミン（OCT2 及び MATE1/2-K 基質：1000 mg）単回投与との併用は、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの AUC_{inf} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。メトホルミンの腎クリアランスは、フェドラチニブ存在下で 36%低下した。PK が変化しないのとは対照的に、フェドラチニブ存在下でのメトホルミンのグルコース低下 PD 効果は減少したように見え、経口グルコース負荷に対するベースライン調整グルコース AUC は約 50%高かった。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

フェドラチニブは、6 ヵ月間の Tg.rasH2 トランスジェニックマウスモデルにおいてがん原性を示さなかった。

フェドラチニブは、復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性を示さず、in vitro 染色体異常試験（チャイニーズハムスター卵巣細胞）及び in vivo におけるラットの小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットを用いた受胎能試験において、フェドラチニブは交尾の少なくとも 70 日前（雄）及び 14 日前（雌）から着床日（妊娠 7 日目）まで投与された。フェドラチニブは 30 mg/kg までの用量で雄及び雌ラットの発情周期パラメータ、交尾行動、受胎能、妊娠率、生殖パラメータに影響を及ぼさなかった。30 mg/kg/日の用量における曝露量（AUC）は、1 日推奨用量における臨床曝露量の約 0.10～0.13 倍である。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

JAK/STAT 経路は骨形成及び骨代謝に関与しており、その阻害は発育中の骨などに骨異常を引き起こす可能性がある。現在のところ、INREBIC を投与された患者に骨異常のエビデンスはない。

14. 臨床試験

JAKARTA

JAKARTA（NCT01437787）は、中間-2 リスク又は高リスクの骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症で脾腫を伴う患者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。合計 289 例の患者を、INREBIC 500 mg（N = 97）、400 mg（N = 96）又はプラセボ（N = 96）を 1 日 1 回、少なくとも 6 サイクル投与される群にランダム化した。年齢の中央値は 65 歳（範囲 27～86 歳）、患者の 47%が 65 歳超、59%が男性であった。患者の 64%が原発性 MF、26%が真性多血症から移行した MF、10%が本態性血小板血症から移行した MF であった。患者の 52%が中間-2 リスク、48%が高リスクであった。ベースラインのヘモグロビン値の中央値は 10.2 g/dL であった。ベースラインの血小板数の中央値は 214×10^9/L であり、患者の 16%は血小板数が 100×10^9/L 未満、84%は血小板数が 100×10^9/L 以上であった。ベースラインの触知可能な脾臓の長さの中央値は 15 cm であった。磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影法（CT）で測定したベースラインの脾臓容積の中央値は 2568 mL（範囲 316～8244 mL）であった（基準値上限は約 300 mL）。患者は MRI 又は CT による脾臓容積評価を受け（第 3 サイクル及び第 6 サイクル後）、第 6 サイクルの 4 週間後に追跡検査を受けた。

原発性又は続発性の骨髄線維症患者に対する INREBIC の有効性は、MRI 又は CT で測定し、第 6 サイクル終了時の脾臓容積がベースラインから 35%以上減少し、4 週間後に追跡調査を行った患者の割合に基づいて確立された。

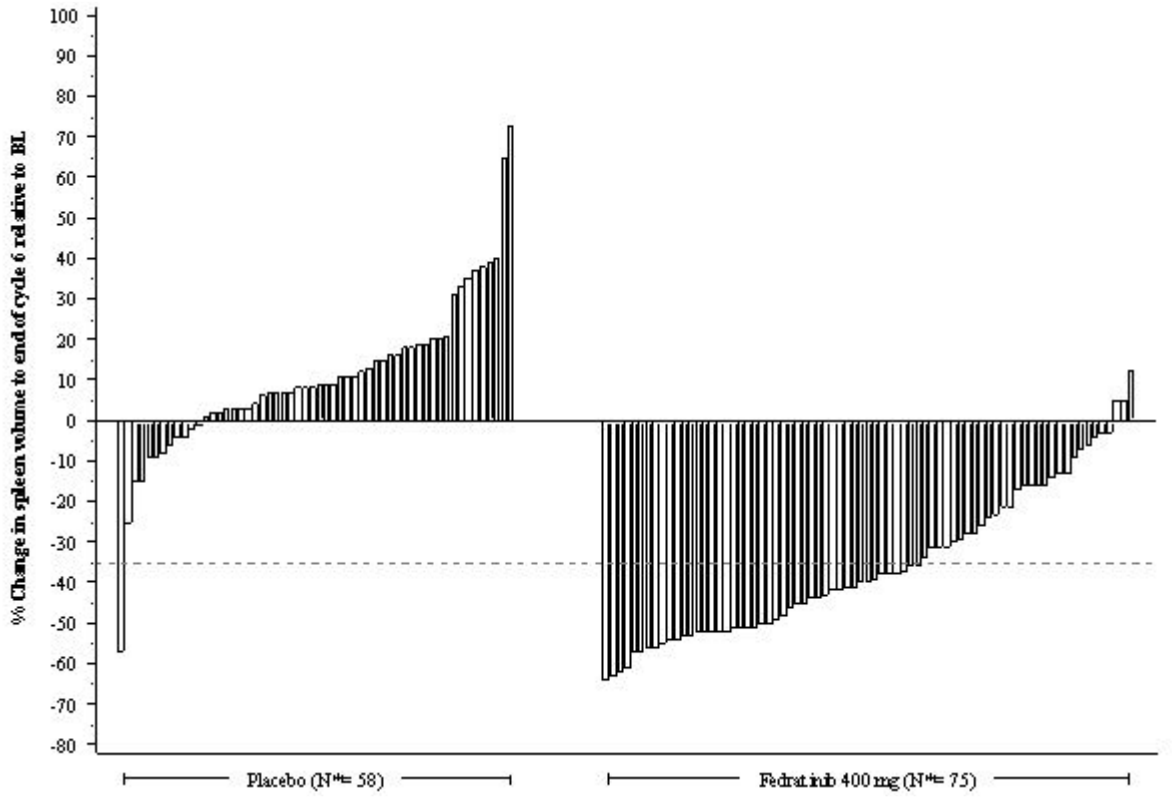
有効性解析を Table 5 に示す。

Table 5:　JAKARTA 第 3 相試験における第 6 サイクル終了時にベースラインから脾臓容積が 35%以上減少した患者の割合（ITT 集団）

第 6 サイクル終了時の MRI/CT 及び 4 週後の追跡検査による spleen response	INREBIC 400 mg 96 例 例数（%）	プラセボ 96 例 例数（%）
脾臓容積が 35%以上減少した患者数（%）	35（37）	1（1）
p 値	p < 0.0001	

Figure 1 に第 6 サイクル終了時に評価可能な MRI/CT 検査を受けた患者のベースラインからの脾臓容積の変化率を示す。

Figure 1:　JAKARTA 第 3 相試験における各患者の第 6 サイクル終了時のベースラインからの脾臓容積の変化率



N*：第 6 サイクル終了時に脾臓容積の変化率が確認できた患者。

Kaplan-Meier 推定に基づくと、spleen response 期間の中央値は INREBIC 400 mg 群で 18.2 ヵ月であった。

追加のアウトカムには、ベースラインから第 6 サイクル終了時までに modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form（MFSAF）v2.0 日記で測定した総合症状スコアが 50%以上減少した患者の割合を含めた。

Modified MFSAF v2.0 は、MF の 6 つの中核症状（寝汗、そう痒、腹部不快感、早期満腹感、左肋骨下の疼痛、骨痛又は筋痛）をとらえた患者日記である。Modified MFSAF 日記は、各治療サイクルの初日前の 1 週間と第 6 サイクル終了時に毎日記入された。症状スコアは 0 点（「ない」）から 10 点（「想像しうる最悪の状態」）までとした。これらのスコアを合計して最大 60 点の総合症状スコアとした。ベースライン時の平均総合症状スコアは 400 mg 群で 17.95 点、プラセボ群で 15.45 点であった。

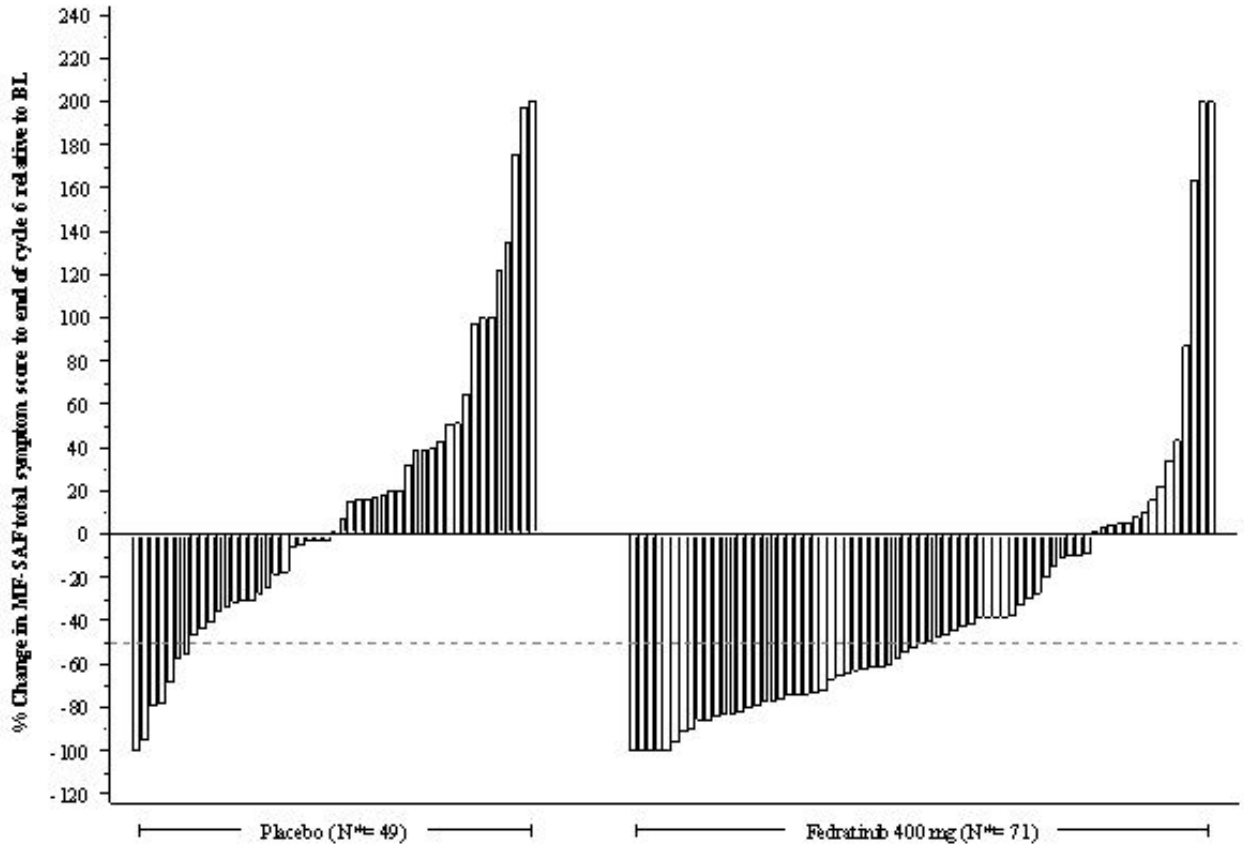
総合症状スコアが 50%以上減少した患者の割合は、INREBIC 400 mg 群で 40%、プラセボ群で 9%であった（Table 6）。22 例の患者の結果は除外されている：ベースラインの総合症状スコアが 0 であった患者 6 例（INREBIC 400 mg 群 2 例、プラセボ群 4 例）と、ベースラインの総合症状スコアが不明であった患者 16 例（INREBIC 400 mg 群 5 例、プラセボ群 11 例）。

Table 6:　JAKARTA 第 3 相臨床試験における骨髄線維症患者の総合症状スコアの改善

	INREBIC 400 mg（89 例）例数（%）	**プラセボ（81 例）例数（%）**
第 6 サイクル終了時に総合症状スコアが 50%以上減少した患者数（%）	36（40）	7（9）
p 値	p < 0.0001	

Figure 2 に各患者の第 6 サイクル終了時のベースラインからの総合症状スコアの変化率を示す。

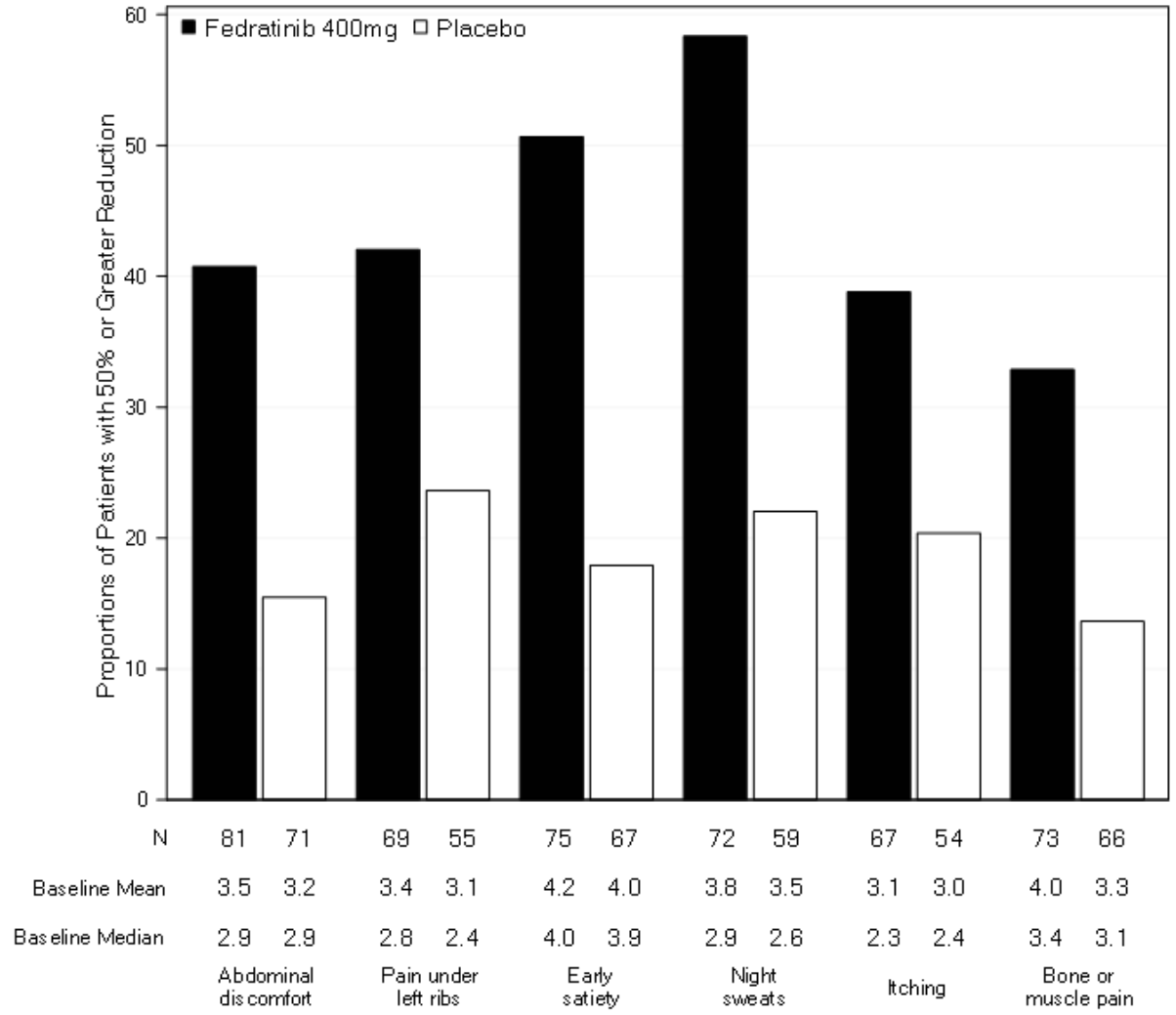
Figure 2: **JAKARTA 第 3 相試験における各患者の第 6 サイクル終了時のベースラインからの総合症状スコアの変化率**



N*：第 6 サイクル終了時に総合症状スコアの変化率が確認できた患者。

Figure 3 は、総合症状スコアを構成する各症状が 50%以上改善した患者の割合を示しており、INREBIC を投与した群では 6 つの症状すべてが総合症状スコアの高い奏効率に寄与していることを示している。

Figure 3: **ベースラインの症状スコアが 0 でない患者のうち、第 6 サイクル終了時に個々の症状スコアが 50%以上減少した患者の割合**



16. 供給／保管及び取扱い方法

16.1 供給方法

INREBIC（フェドラチニブ）100 mg カプセル：赤褐色、不透明、サイズ 0 のカプセル、白色インクで「FEDR 100 mg」と印字。

- 120 カプセル入りボトル（NDC 59572-720-12）

16.2 保管

30°C（86°F）未満で保存すること。

17. 患者カウンセリング情報

FDA 承認済み患者用添付文書を読むように患者に助言すること。

INREBIC 投与開始前及び投与中に、以下の内容について患者と相談すること。

ウェルニッケ脳症を含む脳症

INREBIC を投与された患者に重篤かつ致死的なウェルニッケ脳症を含む脳症が発現したことを患者に助言すること。ウェルニッケ脳症は急性のチアミン（ビタミン B1）欠乏に起因する神経学的緊急疾患である。チアミン濃度をモニターする必要があることを患者に助言すること*［用法・用量（2.1、2.3、2.7）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。INREBIC の服用中はチアミン 100 mg を連日経口投与するよう患者を指導すること*［用法・用量（2.7）参照］*。錯乱、傾眠状態、記憶障害などの精神状態の変化、運動失調などの小脳の異常、複視や眼振などの眼科的異常が認められた場合には、救急医療機関を受診するよう患者に助言すること。栄養失調及びチアミン濃度の低下につながる、治療に反応しない悪心、嘔吐、下痢及び体重減少が認められた場合には、ウェルニッケ脳症につながる可能性があるため、すぐに医療提供者に連絡するよう患者に助言すること*［枠組み警告並びに警告及び注意上の注意（5.1）参照］*。

貧血及び血小板減少症

INREBIC は貧血及び血小板減少症と関連があり、投与開始前及び投与中に全血球算定をモニターする必要があることを患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

胃腸毒性

難治性の下痢、悪心又は嘔吐を経験した場合には、医療提供者に連絡するよう患者に助言すること。処方者は、重度の下痢、悪心又は嘔吐の潜在的な合併症について患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

肝毒性

INREBIC は肝酵素を増加させる可能性があり、肝酵素値をモニターする必要があることを患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

アミラーゼ及びリパーゼ上昇

INREBIC はアミラーゼ及びリパーゼを増加させる可能性があり、アミラーゼ及びリパーゼをモニターする必要があることを患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

主要心血管イベント（MACE）

心筋梗塞、脳卒中及び心血管死を含む主要心血管イベント（MACE）が、INREBIC の適応外である関節リウマチの治療に使用された別の JAK 阻害剤の臨床試験で報告されていることを患者に助言すること。患者、特に現在又は過去に喫煙していた患者や他の心血管危険因子を有する患者には、心

血管イベントの徴候や症状の発現に注意するよう助言すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

血栓症

INREBIC の適応外である関節リウマチの治療に使用された別の JAK 阻害剤の臨床試験において、DVT 及び PE の事象が報告されていることを患者に助言すること。DVT や PE の徴候や症状が発現した場合には、医療提供者に伝えるよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

二次性悪性腫瘍

患者、特に現在又は過去に喫煙していた患者、及び既知の二次性悪性腫瘍（治療が成功した NMSC を除く）を有する患者には、INREBIC の適応外である関節リウマチの治療に使用された別の JAK 阻害剤の臨床試験でリンパ腫及びその他の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告されていることを患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

授乳

INREBIC の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は授乳しないよう患者に指導すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

投与方法

INREBIC の服用ができなかった場合は、その服用を飛ばして翌日に服用し、通常のスケジュールに戻るよう患者に指導すること*［用法・用量（2.2）参照］*。服用し忘れた分を補うために 2 回分を服用しないように患者に注意すること。

製造元：

Bristol-Myers Squibb 社

Princeton, NJ 08543 USA

INREBIC®は、Bristol-Myers Squibb 社、Impact Biomedicines, Inc.の商標である。

INRPI.008/MG.006 07/24

添付文書
INREBIC®（inn-REH-bik）
（フェドラチニブ）
カプセル剤、経口投与用

INREBIC について知っておくべき最も重要な情報は?

INREBIC は以下の疾患を含む重篤な副作用を引き起こす可能性があります：

- **脳症（ウェルニッケ脳症を含む）。**重篤で時に致死的な神経学的問題である脳症（ウェルニッケ脳症を含む）が INREBIC を服用する一部の人々に発現することがあります。ウェルニッケ脳症は、体内のビタミン B1（チアミン）が不足すると発現する可能性がある神経学的緊急疾患です。担当医師は、INREBIC の投与開始前にあなたのビタミン B1 濃度を調べるために血液検査を行い、ビタミン B1 濃度が極めて低い場合はビタミン B1 投与を行います。INREBIC による治療中にビタミン B1 濃度を確認することもあります。INREBIC による治療中はビタミン B1 のサプリメント（チアミン 100 mg）を摂取して下さい。
  INREBIC による治療中に副作用が発現した場合、担当医師から INREBIC の服用を中止するよう指示されることがあります。
  以下の症状が発現した場合は、直ちに緊急医療の援助を受けてください：
  - 錯乱、記憶障害又は眠気
  - 平衡及び動作障害、例えば歩行困難
  - 眼球の異常、例えば複視、霧視又は眼球運動異常

  治療でも良くならない下痢、悪心、嘔吐、体重減少が発現した場合は、**直ちに担当医師に連絡してください。**

副作用の詳細については、「**INREBIC ではどのような副作用が起こる可能性がありますか?**」をご参照ください。

INREBIC とは?

INREBIC は、特定の種類の骨髄線維症（MF）を有する成人の治療に用いられる処方薬です。

子供に対する INREBIC の安全性及び有効性は不明です。

INREBIC の投与を受ける前に、以下の情報を含め、あなたの健康状態について担当医師に伝えてください。

- ビタミン B1（チアミン）濃度が低い
- 赤血球数又は血小板数が少ない
- 肝障害がある又は過去に肝障害が生じたことがある
- 腎障害がある又は過去に腎障害が生じたことがある
- 現在又は過去に喫煙をしていた
- 過去に血栓、心臓発作、他の心障害又は脳卒中が生じたことがある
- 他のがんに罹患している、又は罹患したことがある
- 妊娠している、又は妊娠を計画している。INREBIC が胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません
- 授乳中、又は授乳を予定している。INREBIC が母乳中に移行するかどうかは不明です。INREBIC 投与中及び投与終了後少なくとも 1 ヵ月間は授乳を避けてください。この期間中の最善の授乳方法について担当医師に相談してください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、**使用しているすべての薬について担当医師に伝えてください。**

INREBIC と他の特定の薬を併用すると、INREBIC 又は他の薬による副作用が生じたり、INREBIC の作用に影響を及ぼす可能性があります。自分が服用している薬を知っておいてください。新しい薬をもらうときに、担当医師や薬剤師に見せるためのリストを作成しておいてください。

INREBIC はどのように投与しますか?

- 担当医師があなたに伝えたとおりに正確に INREBIC を服用してください。担当医師があなたに指示しない限り、用量を変更したり INREBIC の服用をやめたりしないでください。
- 副作用が発現した場合、担当医師が INREBIC の用量を変更したり、投与を一時的に中止したり、投与を永続的に中止したりすることがあります。
- 1 日 1 回 INREBIC を服用してください。
- 食事の有無にかかわらず INREBIC を服用してください。高脂肪の食事と一緒に INREBIC を服用することで、悪心や嘔吐の症状を減らせる可能性があります。
- INREBIC による治療中は、ビタミン B1 濃度が低下しないように、ビタミン B1（チアミン 100 mg）を毎日服用してください。
- INREBIC を飲み忘れた場合は、飲み忘れた分は服用せず翌日の通常の服用時刻に 1 回分を服用してください。服用しなかった分を補うために 2 回分を服用しないでください。

INREBIC ではどのような副作用が起こる可能性がありますか?

INREBIC は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **「INREBIC について知っておくべき最も重要な情報は?」**を参照してください。
- **血球数の低値。**INREBIC は、赤血球数の低値（貧血）及び血小板数の低値（血小板減少症）を新たに起こしたり悪化させたりする可能性があります。血球数が過度に低下した場合には、輸血が必要となることがあります。INREBIC の投与開始前及び投与中に血球数を調べるために担当医師が血液検査を行います。INREBIC の投与中に出血や内出血が発現した場合は、担当医師に伝えてください。
- **下痢、悪心及び嘔吐。**下痢、悪心及び嘔吐の治療を助けるために、担当医師が特定の薬を処方することがあります。治療でも良くならない下痢、悪心又は嘔吐が発現した場合は、直ちに担当医師に連絡するか、緊急医療の援助を受けてください。
- **肝障害。**肝酵素の上昇を引き起こすことがあります。INREBIC の投与開始前及び投与中に肝機能を調べるために担当医師が血液検査を行います。
- **アミラーゼ及びリパーゼ増加。**血中アミラーゼ又はリパーゼ濃度の上昇が認められた場合は、膵臓の障害が示唆されます。INREBIC の投与開始前及び投与中にアミラーゼ又はリパーゼ濃度を調べるために担当医師が血液検査を行います。
- **心臓発作、脳卒中、死亡などの主要な心イベント。**関節リウマチの治療のために他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤を使用中の、特に心血管危険因子を有し、現在または過去に喫煙していた人では、主要な心イベントのリスクが上昇しています。

  INREBIC の投与中に以下のような心臓発作又は脳卒中の症状が発現した場合は、直ちに緊急医療の援助を受けてください。

  - 数分を超えて続く、又は消えては再び生じる胸部中心の不快感
  - 胸部、喉、頸部又は顎の重度のこわばり、痛み、圧迫感又は重苦しさ
  - 腕、背中、頸部、顎又は胃の痛み又は不快感
  - 胸部の不快感を伴う又は伴わない息切れ
  - 急な冷や汗
  - 悪心又は嘔吐
  - めまい
  - 体の一部又は片側の脱力
  - 不明瞭発語

- **血栓。**関節リウマチの治療のために他の JAK 阻害剤を服用している人において、脚の静脈（深部静脈血栓症、DVT）又は肺（肺塞栓症、PE）の血栓リスクが高くなり、生命を脅かす可能性があります。

  INREBIC の投与中に以下のような血栓の症状が発現した場合は、直ちに担当医師に伝えてください。
  - 片脚又は両脚の腫れ、痛み又は圧痛
  - 突然の説明できない胸部又は背中上部の痛み
  - 息切れ又は呼吸困難
- **新たな（二次性）がん。** 関節リウマチの治療のために他の JAK 阻害剤を服用している人において、リンパ腫や他のがんを含む新たな（二次性）がん（非黒色腫皮膚がんを除く）が発生するリスクが増加します。現在又は過去に喫煙していた人は、新たながんのリスクがさらに増加します。

INREBIC の主な副作用は以下のとおりです。

- 下痢
- 悪心
- 赤血球数の低値（貧血）
- 嘔吐

これらが INREBIC で起こり得る副作用のすべてではありません。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に電話してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

INREBIC の保管方法は?

- INREBIC は 86°F（30°C）未満で保存してください。

INREBIC及びすべての薬は子供の手の届かないところに保管してください。

INREBIC の安全かつ有効な使用に関する一般的な情報。

薬は添付文書に記載された以外の目的で処方されることがあります。INREBIC を処方されていない症状には使用しないでください。たとえあなたと同じ症状を持つ人がいても、他の人に INREBIC を与えないでください。有害となる可能性があります。医療従事者向けに作成された INREBIC に関する情報について、薬剤師又は担当医師に尋ねることができます。

INREBIC の成分は?

有効成分：フェドラチニブ

添加物：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。カプセルの外殻にはゼラチン、赤色酸化鉄、二酸化チタン及び白色インクが含まれます。

販売元：

Bristol-Myers Squibb 社、Princeton, NJ 08543 USA

INREBIC®は、Bristol-Myers Squibb 社、Impact Biomedicines, Inc.の商標である。

INRMG.006 10/2022

詳細については、www.INREBIC.com にアクセスするか、1-800-721-5072 に電話してください。

この患者用添付文書は、米国食品医薬品局の承認を受けています。　改訂：2024 年 7 月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use INREBIC safely and effectively. See full prescribing information for INREBIC.

INREBIC® (fedratinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: ENCEPHALOPATHY INCLUDING WERNICKE'S
See full prescribing information for complete boxed warning.

Serious and fatal encephalopathy, including Wernicke's, has occurred in patients treated with INREBIC. Wernicke's encephalopathy is a neurologic emergency. Assess thiamine levels in all patients prior to starting INREBIC. Do not start INREBIC in patients with thiamine deficiency; replete thiamine prior to treatment initiation. While on treatment all patients should receive prophylaxis with daily oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If encephalopathy is suspected, immediately discontinue INREBIC and initiate parenteral thiamine. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize. (2.6, 5.1, 6.1).

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Boxed Warning	07/2024
Dosage and Administration (2.1)	07/2024
Warnings and Precautions (5.1)	07/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
INREBIC is a kinase inhibitor 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) (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Recommended Dosage: 400 mg orally once daily with or without food for patients with a baseline platelet count of greater than or equal to 50 x 10^9/L (2.1).
- Reduce dose for patients taking strong CYP3A inhibitors or with severe renal impairment (2.3, 2.4, 7.1, 8.6).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Capsules: 100 mg (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------
None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Anemia and Thrombocytopenia: Manage by dose reduction, interruption, or transfusion (5.2).
- Gastrointestinal Toxicity: Manage by dose reduction or interruption if patient develops severe diarrhea, nausea, or vomiting. Prophylaxis with antiemetics and treatment with antidiarrhea medications are recommended (5.3).
- Hepatic Toxicity: Manage by dose reduction or interruption (5.4).
- Amylase and Lipase Elevation: Manage by dose reduction or interruption (5.5).
- Major Adverse Cardiac Events (MACE): Monitor for development of MACE (5.6).
- Thrombosis: Evaluate and treat symptoms of thrombosis promptly (5.7).
- Secondary Malignancies: Monitor for development of secondary malignancies, particularly in patients who are current or past smokers (5.8).

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥20%) are diarrhea, nausea, anemia, and vomiting (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Reduce INREBIC dose as recommended (2.3, 7.1).
- Strong and Moderate CYP3A4 Inducers: Avoid use of INREBIC (7.1).
- CYP3A4, CYP2C19, or CYP2D6 Substrates: Dose modifications of substrates drugs may be needed (7.2).
- OCT2 and MATE1/2-K Substrates: Dose modifications of substrate drugs may be needed (7.2).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Lactation: Advise not to breastfeed (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 07/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ENCEPHALOPATHY INCLUDING WERNICKE'S
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Required Concomitant Medications
2.2 Recommended Dosage
2.3 Monitoring for Safety
2.4 Dose Modifications with Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors
2.5 Dose Modifications for Severe Renal Impairment
2.6 Dose Modifications for Adverse Reactions
2.7 Management of Thiamine Levels and Wernicke's Encephalopathy (WE)
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Encephalopathy, Including Wernicke's
5.2 Anemia and Thrombocytopenia
5.3 Gastrointestinal Toxicity
5.4 Hepatic Toxicity
5.5 Amylase and Lipase Elevation
5.6 Major Adverse Cardiac Events (MACE)
5.7 Thrombosis
5.8 Secondary Malignancies
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on INREBIC
7.2 Effect of INREBIC on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ENCEPHALOPATHY INCLUDING WERNICKE'S

Serious and fatal encephalopathy, including Wernicke's, has occurred in patients treated with INREBIC. Wernicke's encephalopathy is a neurologic emergency. Assess thiamine levels in all patients prior to starting INREBIC. Do not start INREBIC in patients with thiamine deficiency; replete thiamine prior to treatment initiation. While on treatment all patients should receive prophylaxis with daily oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If encephalopathy is suspected, immediately discontinue INREBIC and initiate parenteral thiamine. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize *[see Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

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).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Required Concomitant Medications

During treatment with INREBIC, all patients should receive prophylaxis with thiamine 100 mg orally daily *[see Dosage and Administration (2.7) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Dosage

Conduct baseline testing of thiamine (Vitamin B1) levels prior to initiation of INREBIC *[see Dosage and Administration (2.7), Warnings and Precautions (5.1)]*.

The recommended dosage of INREBIC is 400 mg taken orally once daily for patients with a baseline platelet count of greater than or equal to 50 x 10^9/L.

INREBIC may be taken with or without food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.

Modify the dose for patients using concomitant strong CYP3A4 inhibitors, and in patients with severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{cr}) 15 mL/min to 29 mL/min) *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*.

If a dose of INREBIC is missed, the next scheduled dose should be taken the following day.

Patients that are on treatment with ruxolitinib before the initiation of INREBIC must taper and discontinue according to the ruxolitinib prescribing information.

2.3 Monitoring for Safety

Obtain the following blood tests prior to starting treatment with INREBIC, periodically during treatment, and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.4, 5.5)]:*

- Thiamine (Vitamin B1) level
- Complete blood count with platelets
- Creatinine and BUN
- Hepatic panel
- Amylase and lipase

2.4 Dose Modifications with Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors

Reduce INREBIC dose when administering with strong CYP3A4 inhibitors to 200 mg once daily.

In cases where coadministration with a strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, INREBIC dosage should be increased to 300 mg once daily during the first two weeks after discontinuation of the CYP3A4 inhibitor, and then to 400 mg once daily thereafter as tolerated *[see Drug Interactions (7.1)]*.

2.5 Dose Modifications for Severe Renal Impairment

Reduce INREBIC dose to 200 mg once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{cr}) 15 mL/min to 29 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault (C-G) equation).

2.6 Dose Modifications for Adverse Reactions

Modify dose for hematologic and nonhematologic adverse reactions per Table 1 and Table 2. Discontinue INREBIC in patients unable to tolerate a dose of 200 mg daily. See *Warnings and Precautions* for other mitigating strategies.

Table 1: Dose Modifications for Hematologic Adverse Reactions

Hematologic Adverse Reactions	Dose Reduction
Grade 4 Thrombocytopenia or Grade 3 Thrombocytopenia with active bleeding	Interrupt dose until resolved to Grade 2 or lower or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Grade 4 Neutropenia	Interrupt dose until resolved to Grade 2 or lower or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.

Consider dose reductions for patients who become transfusion-dependent during treatment with INREBIC.

Table 2: Dose Reductions for Nonhematologic Adverse Reactions

Nonhematologic Adverse Reactions	Dose Reduction
Grade 3 or higher Nausea, Vomiting, or Diarrhea not responding to supportive measures within 48 hours	Interrupt dose until resolved to Grade 1 or lower or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Grade 3 or higher ALT, AST, or Bilirubin	Interrupt dose until resolved to Grade 1 or lower or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor ALT, AST, and bilirubin (total and direct) more frequently following the dose reduction. If reoccurrence

	of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with INREBIC.
Grade 3 or higher Other Nonhematologic Toxicities	Interrupt dose until resolved to Grade 1 or lower or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.

2.7 Management of Thiamine Levels and Wernicke's Encephalopathy (WE)

Assess thiamine levels and nutritional status prior to starting INREBIC. Do not start INREBIC in patients with thiamine deficiency. However, if thiamine levels are low, replete thiamine prior to starting treatment. While on INREBIC treatment all patients should receive prophylaxis with daily 100 mg oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If Wernicke's encephalopathy is suspected, immediately discontinue treatment with INREBIC and initiate parenteral thiamine treatment. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 100 mg, reddish brown, opaque size 0, printed with "FEDR 100 mg" in white ink.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Encephalopathy, Including Wernicke's

Serious and fatal encephalopathy, including Wernicke's encephalopathy, has occurred in INREBIC-treated patients. Serious cases were reported in 1.3% (8/608) of patients treated with INREBIC in clinical trials and 0.16% (1/608) of cases were fatal.

Wernicke's encephalopathy is a neurologic emergency resulting from thiamine (Vitamin B1) deficiency. Signs and symptoms of Wernicke's encephalopathy may include ataxia, mental status changes, and ophthalmoplegia (e.g., nystagmus, diplopia). Any change in mental status, confusion, or memory impairment should raise concern for potential encephalopathy, including Wernicke's, and prompt a full evaluation including a neurologic examination, assessment of thiamine levels, and imaging. Assess thiamine levels in all patients prior to starting INREBIC. Do not start INREBIC in patients with thiamine deficiency. However, if thiamine levels are low, replete thiamine prior to starting treatment. While on treatment all patients should receive prophylaxis with oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If encephalopathy is suspected, immediately discontinue INREBIC and initiate parenteral thiamine. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize *[see Dosage and Administration (2.7) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Anemia and Thrombocytopenia

Treatment with INREBIC can cause anemia and thrombocytopenia.

Anemia

New or worsening Grade 3 anemia occurred in 34% of INREBIC-treated patients. The median time to onset of the first Grade 3 anemia was approximately 2 months, with 75% of cases occurring within 3 months. Mean hemoglobin levels reached nadir after 12 to 16 weeks with partial recovery and stabilization after 16 weeks. Red blood cell transfusions were received by 51% of INREBIC-treated patients and permanent discontinuation of INREBIC occurred due to anemia in 1% of patients. Consider dose reduction for patients who become red blood cell transfusion dependent *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Thrombocytopenia

New or worsening Grade ≥3 thrombocytopenia during the randomized treatment period occurred in 12% of INREBIC-treated patients. The median time to onset of the first Grade 3 thrombocytopenia was approximately 1 month; with 75% of cases occurring within 4 months. Platelet transfusions were received by 3.1% of INREBIC-treated patients. Permanent discontinuation of treatment due to thrombocytopenia and bleeding that required clinical intervention both occurred in 2.1% of INREBIC-treated patients.

Obtain a complete blood count (CBC) at baseline, periodically during treatment, and as clinically indicated. For Grade 3 thrombocytopenia with active bleeding or Grade 4 thrombocytopenia, interrupt INREBIC until resolved to less than or equal to Grade 2 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose and monitor platelets as clinically indicated *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

5.3 Gastrointestinal Toxicity

Gastrointestinal toxicities are the most frequent adverse reactions in INREBIC-treated patients. During the randomized treatment period, diarrhea occurred in 66% of patients, nausea in 62% of patients, and vomiting in 39% of patients. Grade 3 diarrhea and vomiting occurred in 5% and 3.1% of patients, respectively. The median time to onset of any grade nausea, vomiting, and diarrhea was 1 day, with 75% of cases occurring within 2 weeks of treatment.

Consider providing appropriate prophylactic antiemetic therapy (e.g., 5-HT3 receptor antagonists) during INREBIC treatment. Treat diarrhea with antidiarrheal medications promptly at the first onset of symptoms. For Grade 3 or higher nausea, vomiting, or diarrhea not responsive to supportive measures within 48 hours, interrupt INREBIC until resolved to Grade 1 or less or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Monitor thiamine levels and replete as needed.

5.4 Hepatic Toxicity

Elevations of ALT and AST (all grades) during the randomized treatment period occurred in 43% and 40%, respectively, with Grade 3 or 4 in 1% and 0%, respectively, of INREBIC-treated patients. The median time to onset of any grade transaminase elevation was approximately 1 month, with 75% of cases occurring within 3 months.

Monitor hepatic function at baseline, periodically during treatment, and as clinically indicated. For Grade 3 or higher ALT and/or AST elevations (greater than 5 × ULN), interrupt INREBIC dose until resolved to Grade 1 or less or to baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. If reoccurrence of a Grade 3 or higher elevation of ALT/AST, discontinue treatment with INREBIC *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

5.5 Amylase and Lipase Elevation

Grade 3 or higher amylase and/or lipase elevations developed in 2% and 10%, respectively, of INREBIC-treated patients. The median time to onset of any grade amylase or lipase elevation was 15 days, with 75% of

cases occurring within 1 month of starting treatment. One patient developed pancreatitis in the fedratinib clinical development program (n=608) and pancreatitis resolved with treatment discontinuation.

Monitor amylase and lipase at baseline, periodically during treatment, and as clinically indicated. For Grade 3 or higher amylase and/or lipase elevations, interrupt INREBIC until resolved to Grade 1 or less or to baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

5.6 Major Adverse Cardiac Events (MACE)

Another Janus Kinase (JAK)-inhibitor has increased the risk of MACE, including cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with INREBIC, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur.

5.7 Thrombosis

Another JAK-inhibitor has increased the risk of thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. In patients with MF treated with INREBIC in clinical trials, the rates of thromboembolic events were similar in INREBIC and placebo treated patients.

Promptly evaluate and treat patients with symptoms of thrombosis.

5.8 Secondary Malignancies

Another JAK-inhibitor has increased the risk of lymphoma and other malignancies excluding nonmelanoma skin cancer (NMSC) (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with INREBIC, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Encephalopathy, including Wernicke's *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Anemia and Thrombocytopenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Gastrointestinal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hepatic Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Amylase and Lipase Elevation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Major Adverse Cardiac Events *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Thrombosis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Secondary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS Section 5.1 Encephalopathy, including Wernicke's, reflect exposure to INREBIC as a single agent in 608 patients who received more than one dose (ranging from 30 mg to 800 mg) in Studies JAKARTA, ARD11936, JAKARTA2, ARD12042, ARD12888, TED12037/TED12015, INT12497, and TES13519, of whom 459 were patients with myelofibrosis, including 97 patients previously treated with ruxolitinib. Among the 608 patients receiving INREBIC, the median drug exposure was 37 weeks and the median number of cycles initiated was 9 cycles. Fifty-nine percent of 608 patients were exposed for 6 months or longer and 39% were exposed for 12 months or longer.

Using the dataset described above, the most common adverse reactions in >20% of patients (N=608) were diarrhea, nausea, anemia, vomiting, fatigue, thrombocytopenia, and constipation.

JAKARTA Trial

The safety of INREBIC was evaluated in the randomized treatment period of the JAKARTA trial *[see Clinical Studies (14)]*. Key eligibility criteria included adult patients with intermediate-2 or high-risk primary MF or post-PV MF or post-ET MF with splenomegaly, platelet count ≥50 x 10^9/L, and no splenectomy. Patients received INREBIC at 400 mg daily (n=96) or placebo (n=95). Among patients receiving INREBIC, 82% were exposed for more than 6 months and 65% for more than one year. Patients had a median duration of exposure to INREBIC 400 mg daily of 15.5 months compared with placebo where patients were treated for 6 months or until disease progression after which patients were allowed to crossover to active treatment. The median age of patients who received INREBIC was 65 years (range: 27 to 86 years), 59% were male, 90% were White, 8% were Asian, 1% were Black, 1% were Other, and 92% had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 to 1.

Serious adverse reactions occurred in 21% of INREBIC-treated patients. Serious adverse reactions in ≥2% of patients receiving INREBIC 400 mg daily included cardiac failure (5%) and anemia (2%). Fatal adverse reactions of cardiogenic shock occurred in 1% of patients receiving INREBIC 400 mg daily.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 14% of patients receiving INREBIC. Most frequent reasons for permanent discontinuation in ≥2% of patients receiving INREBIC included cardiac failure (3%), thrombocytopenia, myocardial ischemia, diarrhea, and increased blood creatinine (2% each).

Dosage interruptions due to an adverse reaction during the randomized treatment period occurred in 21% of patients who received INREBIC. Adverse reactions requiring dosage interruption in >3% of patients who received INREBIC included diarrhea and nausea.

Dosage reductions due to an adverse reaction during the randomized treatment period occurred in 19% of patients who received INREBIC. Adverse reactions requiring dosage reduction in >2% of patients who received INREBIC included anemia (6%), diarrhea (3%), vomiting (3%), and thrombocytopenia (2%).

The most common adverse reactions (reported in ≥20%) were diarrhea, nausea, anemia, and vomiting.

Tables 3 and 4 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in JAKARTA during randomized treatment.

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥5% Patients Receiving INREBIC 400 mg with a Difference between Arms of >5% during Randomized Treatment

Adverse Reaction[a]	INREBIC 400 mg (n=96)		Placebo (n=95)	
	All Grades %	Grade ≥3[b] %	All Grades %	Grade ≥3 %
Diarrhea	66	5	16	0
Nausea	62	0	15	0
Anemia	40	30	14	7
Vomiting	39	3.1	5	0
Fatigue or asthenia	19	5	16	1.1
Muscle spasms	12	0	1.1	0
Blood creatinine increased	10	1	1.1	0
Pain in extremity	10	0	4.2	0
Alanine aminotransferase Increased	9	0	1.1	0
Headache	9	0	1.1	0
Weight increased	9	0	4.2	0
Dizziness	8	0	3.2	0
Bone pain	8	0	2.1	0
Urinary tract infection[c]	6	0	1.1	0
Dysuria	6	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	5	0	1.1	0

[a] CTCAE version 4.03.
[b] Only 1 Grade 4 event (anemia).
[c] Includes cystitis.

Clinically significant adverse reactions reported in 5% or less of patients: hypertension of all grades was reported in 4.2% of patients and Grade 3 or higher in 3% of INREBIC-treated patients.

Changes in selected postbaseline laboratory values that were observed are shown in Table 4 for the JAKARTA trial during randomized treatment.

Table 4: Selected Laboratory Abnormalities That Have Worsened from Baseline (≥20%) in Patients Receiving INREBIC with a Difference between Arms of >10% When Compared to Placebo in JAKARTA during Randomized Treatment

Laboratory Parameter	INREBIC 400 mg (n=96)		Placebo (n=95)	
	All Grades %	Grade ≥3 %	All Grades %	Grade ≥3 %
Hematology				
Anemia	74	34	32	10
Thrombocytopenia	47	12	26	10
Neutropenia	23	5	13	3.3
Biochemistry				
Creatinine increased	59	3.1	19	1.1
ALT increased	43	1	14	0
AST increased	40	0	16	1.1
Lipase increased	35	10	7	2.2
Hyponatremia	26	5	11	4.3
Amylase increased	24	2.1	5	0

In FEDR-MF-002, a randomized controlled post-marketing study of INREBIC (n=134) vs. best available therapy (BAT, n=67), the incidence of thiamine levels below the lower limit of normal (< 70 nmol/L) was 21% for INREBIC vs 5% for BAT. Thiamine levels < 30 nmol/L were not observed in the study. The median time to the first low thiamine level after initiation of INREBIC was 30 days. The frequency of low thiamine levels in participants receiving INREBIC was 2% in those receiving thiamine supplementation 100 mg orally per day vs. 39% in those not receiving thiamine supplementation.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on INREBIC

Strong CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of INREBIC with a strong CYP3A4 inhibitor increases fedratinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Increased exposure may increase the risk of adverse reactions. Consider alternative therapies that do not strongly inhibit CYP3A4 activity. Alternatively, reduce the dose of INREBIC when administering with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Coadministration of INREBIC with a strong or moderate CYP3A4 inducer can decrease fedratinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Decreased exposure may reduce the effectiveness of INREBIC. Avoid INREBIC with strong and moderate CYP3A4 inducers.

Dual CYP3A4 and CYP2C19 Inhibitors

Coadministration of INREBIC with a dual CYP3A4 and CYP2C19 inhibitor increases fedratinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Increased exposure may increase the risk of adverse reactions. Due to potential

increase of exposure, patients taking concomitant dual CYP3A4 and CYP2C19 inhibitors require more intensive safety monitoring and, if necessary, dose modifications of INREBIC based on adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

7.2 Effect of INREBIC on Other Drugs

CYP3A4, CYP2C19, or CYP2D6 Substrate Drugs

Coadministration of INREBIC with drugs that are CYP3A4 substrates, CYP2C19 substrates, or CYP2D6 substrates increases the concentrations of these drugs, which may increase the risk of adverse reactions of these drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor for adverse reactions and adjust the dose of drugs that are CYP3A4, CYP2C19, or CYP2D6 substrates as necessary when coadministered with INREBIC.

OCT2 and MATE1/2-K Substrate Drugs

Coadministration of INREBIC with drugs that are renally excreted via organic cation transporter (OCT2) and multidrug and toxin extrusion (MATE)1/2-K can decrease renal clearance of those drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor for adverse reactions and consider dose modifications for drugs that are renally excreted via OCT2 or MATE1/2-K (e.g., metformin), as necessary when coadministered with INREBIC.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on INREBIC use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of fedratinib to pregnant rats during organogenesis at doses considerably lower than the recommended human daily dose of 400 mg/day resulted in adverse developmental outcomes *(see Data)*. Consider the benefits and risks of INREBIC for the mother and possible risks to the fetus when prescribing INREBIC to a pregnant woman.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rats, fedratinib administration at a dose of 30 mg/kg/day during organogenesis (gestation days 6 to 17) was associated with adverse developmental outcomes including skeletal variations (such as additional ossification center of neuronal arches). These effects occurred in rats at approximately 0.1 times the clinical exposure based on AUC at the recommended daily dose. At lower doses of 10 mg/kg/day (0.01 times the clinical exposure at the recommended daily dose), fedratinib administered to pregnant rats resulted in maternal toxicity of decreased gestational weight gain.

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits, fedratinib administration during organogenesis (gestation Days 6 to 18) did not produce developmental or maternal toxicity at doses up to the highest dose level tested, 30 mg/kg/day (approximately 0.08 times the clinical exposure at the recommended daily dose). In a separate study, administration of 80 mg/kg/day fedratinib to rabbits resulted in maternal mortality.

In a pre- and postnatal study in rats, fedratinib was administered to pregnant female rats at doses of 3, 10, or 30 mg/kg/day from Day 6 of gestation through Day 20 of lactation, with weaning on Day 21. A slight decrease in maternal body weight gain during gestation occurred at 30 mg/kg/day. The offspring from the high dose (30 mg/kg) had decreased body weight preweaning in both sexes and postweaning through the maturation phase in males. These effects occurred at exposures approximately 0.1 times the clinical exposure at the recommended daily dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of fedratinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise patients not to breastfeed during treatment with INREBIC, and for at least 1 month after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of INREBIC in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

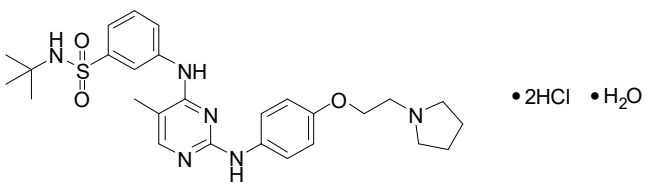
Of the total number of patients with myelofibrosis who received an INREBIC dose of 400 mg in the clinical studies, 47.3% were greater than 65 years of age and 12.3% were greater than 75 years of age. No overall differences in safety or effectiveness of INREBIC were observed between these patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment

Reduce INREBIC dose when administered to patients with severe renal impairment (CL_{cr} 15 mL/min to 29 mL/min by Cockcroft-Gault) *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No modification of the starting dose is recommended for patients with mild to moderate renal impairment (CL_{cr} 30 mL/min to 89 mL/min by Cockcroft-Gault). Due to potential increase of exposure, patients with preexisting moderate renal impairment require more intensive safety monitoring, and if necessary, dose modifications based on adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

11 DESCRIPTION

INREBIC (fedratinib) is a kinase inhibitor with the chemical name N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-{[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate. Its empirical formula is $C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ and a molecular weight of 615.62. Fedratinib exhibits pH-dependent aqueous solubility; it is freely soluble in the acidic condition (>100 mg/mL at pH 1) and practically insoluble in the neutral condition (4 mcg/mL at pH 7.4). The chemical structure is:



INREBIC (fedratinib) is available as 100-mg (equivalent to 117.3 mg of fedratinib dihydrochloride monohydrate) hard gelatin capsules for oral administration. Each capsule contains inactive ingredients of silicified microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate. The capsule shell contains gelatin, red iron

oxide, titanium dioxide and white ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fedratinib is an oral kinase inhibitor with activity against wild type and mutationally activated Janus Associated Kinase 2 (JAK2) and FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3). Fedratinib is a JAK2-selective inhibitor with higher inhibitory activity for JAK2 over family members JAK1, JAK3 and TYK2. Abnormal activation of JAK2 is associated with myeloproliferative neoplasms (MPNs), including myelofibrosis and polycythemia vera. In cell models expressing mutationally active $JAK2^{V617F}$ or $FLT3^{ITD}$, fedratinib reduced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription (STAT3/5) proteins, inhibited cell proliferation, and induced apoptotic cell death. In mouse models of $JAK2^{V617F}$-driven myeloproliferative disease, fedratinib blocked phosphorylation of STAT3/5, and improved survival, white blood cell counts, hematocrit, splenomegaly, and fibrosis.

12.2 Pharmacodynamics

Fedratinib inhibited cytokine-induced STAT3 phosphorylation in whole blood from patients with myelofibrosis. The inhibition of STAT3 phosphorylation was maximal approximately 2 hours after the first dose, with values returning to near baseline at 24 hours. After daily administration of fedratinib, levels of inhibition at steady state PK were similar to the maximal inhibition reached after the first dose of 300 (0.75 times the recommended dose), 400 or 500 mg (1.25 times the recommended dose) of fedratinib.

Cardiac Electrophysiology

The potential for QTc prolongation with fedratinib was evaluated in 31 patients with solid tumors. No large mean increase in the QTc interval (>20 ms) was detected with daily dosing of fedratinib 500 mg (1.25 times the recommended dose) for 14 days.

12.3 Pharmacokinetics

INREBIC at 300 mg to 500 mg once daily (0.75 to 1.25 times the recommended dose) results in a dose proportional increase in geometric mean fedratinib peak concentrations (C_{max}) and the area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (AUC_{tau}). The mean steady state levels are achieved within 15 days of daily dosing. The mean accumulation ratio ranged between 3- to 4-fold.

At the dose of 400 mg once daily, the geometric mean (coefficient of variation, %CV) fedratinib C_{max} is 1804 ng/mL (49%) and AUC_{tau} is 26870 ng.hr/mL (43%) in patients with myelofibrosis.

Absorption

Following 400 mg once daily, fedratinib median time to peak concentrations (T_{max}) at steady-state is 3 hours (range: 2 to 4 hours).

Effect of Food

A low-fat, low-calorie (total 162 calories: 6% from fat, 78% from carbohydrate and 16% from protein) or a high-fat, high-calorie (total 815 calories: 52% from fat, 33% from carbohydrate and 15% from protein) meal increased area under the curve over time to infinity (AUC_{inf}) up to 24% and C_{max} up to 14% of a single 500 mg dose (1.25 times the recommended dose) of fedratinib.

Distribution

The apparent volume of distribution of fedratinib at steady-state is 1770 L in patients with myelofibrosis at 400 mg once daily dose. Fedratinib is 92% or greater bound to human plasma proteins.

Elimination

Fedratinib pharmacokinetics is characterized by a biphasic disposition with an effective half-life of 41 hours, a terminal half-life of approximately 114 hours, and apparent clearance (CL/F) (%CV) of 13 L/hr (51%) in patients with myelofibrosis.

Metabolism

Fedratinib is metabolized by CYP3A4, CYP2C19, and flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3). Fedratinib accounts for approximately 80% of total circulating drug in plasma after oral administration.

Excretion
Following a single oral dose of radiolabeled fedratinib, 77% (23% unchanged) of the administered dose was excreted in feces and 5% (3% unchanged) was eliminated in urine.

Specific Populations

Age (20 years to 95 years), race (White, Asians), sex, body weight (40 kg to 135 kg), mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, and mild (CLcr 60 mL/min to 89 mL/min by C-G) renal impairment did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of fedratinib.

Patients with Renal Impairment

Following a single 300 mg dose (0.75 times the recommended dose) of INREBIC, the AUC_{inf} of fedratinib increased by 1.5-fold in subjects with moderate (CLcr 30 mL/min to 59 mL/min by C-G) renal impairment and 1.9-fold in subjects with severe (CLcr 15 mL/min to 29 mL/min by C-G) renal impairment, compared to that in subjects with normal renal function (CLcr ≥90 mL/min by C-G).

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors
Coadministration of ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor: 200 mg twice daily) with a single dose of INREBIC (300 mg; 0.75 times the recommended dose) increased fedratinib AUC_{inf} by 3-fold.

Coadministration of ketoconazole (400 mg once daily) with INREBIC 400 mg once daily is predicted to increase fedratinib AUC at steady state by 2-fold.

Coadministration of moderate CYP3A4 inhibitors, erythromycin (500 mg three times daily) or diltiazem (120 mg twice daily), with INREBIC 400 mg once daily is predicted to increase fedratinib AUC at steady state by 1.2-, and 1.1-fold, respectively.

Effect of Dual CYP3A4 and CYP2C19 Inhibitor
Coadministration of fluconazole (dual CYP3A4 and CYP2C19 inhibitor; 200 mg once daily) with a single dose of fedratinib (100 mg; 0.25 times the recommended dose) increased AUC_{inf} by 1.7-fold.

Coadministration of fluconazole (200 mg once daily) with INREBIC 400 mg once daily is predicted to increase fedratinib AUC at steady state by approximately 1.5-fold.

Effect of Strong and Moderate CYP3A4 Inducers
Coadministration of rifampin (strong CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) or efavirenz (moderate CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) with a single dose of fedratinib (500 mg; 1.25 times the recommended dose) decreased AUC_{inf} of fedratinib by approximately 81% or 47%, respectively.

Effect of Gastric Acid Reducing Agents
Coadministration of pantoprazole (proton pump inhibitor: 40 mg once daily) with a single dose of INREBIC (500 mg; 1.25 times the recommended dose) increased fedratinib AUC_{inf} by 1.2-fold.

Effect of Fedratinib on Drugs that are CYP3A, CYP2C19, or CYP2D6 Substrates

Coadministration of a single dose of midazolam (CYP3A substrate: 2 mg), omeprazole (CYP2C19 substrate: 20 mg), and metoprolol (CYP2D6 substrate: 100 mg) with fedratinib increased midazolam, omeprazole, or metoprolol AUC_{inf} by 4-, 3-, and 2-fold, respectively.

In Vitro and Clinical Transporter Studies

Fedratinib as a Substrate for Transporters:

Fedratinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) but not breast cancer resistance protein (BCRP), BSEP, multidrug resistance protein (MRP2), and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 in vitro.

Effect of Fedratinib on Transporter Substrates

Fedratinib inhibits P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, and MATE2-K, but not BSEP, MRP2, and organic anion transporter (OAT)1 and OAT3 in vitro.

Coadministration of a single dose of fedratinib (600 mg; 1.5 times the recommended dose) with a single dose of digoxin (P-gp substrate: 0.25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 and BCRP substrate: 10 mg), and metformin (OCT2 and MATE1/2-K substrate: 1000 mg) had no clinically meaningful effect on the AUC_{inf} of digoxin, rosuvastatin, and metformin. Renal clearance of metformin was decreased by 36% in the presence of fedratinib. Contrary to unchanged PK, the glucose lowering PD effect of metformin in the presence of fedratinib appears reduced, with baseline adjusted glucose AUC being approximately 50% higher in response to an oral glucose challenge.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Fedratinib was not carcinogenic in the 6-month Tg.rasH2 transgenic mouse model.

Fedratinib was not mutagenic in a bacterial mutagenicity assay (Ames test) or clastogenic in in vitro chromosomal aberration assay (Chinese hamster ovary cells) or in vivo in a micronucleus test in rats.

In a fertility study in rats, fedratinib was administered for at least 70 days (males) and 14 days (females) prior to cohabitation and up to the implantation day (gestation day 7). Fedratinib had no effect on the estrous cycle parameters, mating performance, fertility, pregnancy rate or reproductive parameters in male or female rats at doses up to 30 mg/kg. The exposure (AUC) at the dose of 30 mg/kg/day is approximately 0.10 to 0.13 times the clinical exposure at the recommended daily dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The JAK/STAT pathway has been implicated in bone formation and metabolism, and its inhibition may cause

bone abnormalities, e.g., in developing bone. There is currently no evidence of bone abnormalities in patients who received INREBIC.

14 CLINICAL STUDIES

JAKARTA

JAKARTA (NCT01437787) was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly. A total of 289 patients were randomized to receive either INREBIC 500 mg (N=97), 400 mg (n=96) or placebo (n=96) once daily for at least 6 cycles. The median age was 65 years (range 27 to 86 years), 47% of patients were older than 65 years and 59% were male. Sixty-four percent (64%) of patients had primary MF, 26% had post-polycythemia vera MF, and 10% had post-essential thrombocythemia MF. Fifty-two percent (52%) of patients had intermediate-2 risk, and 48% had high-risk disease. The median baseline hemoglobin level was 10.2 g/dL. The median baseline platelet count was 214 x 10^9/L; 16% of patients had a platelet count <100 x 10^9/L and 84% of patients had a platelet count ≥100 x 10^9/L. Patients had a baseline median palpable spleen length of 15 cm. Patients had a baseline median spleen volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of 2568 mL (range of 316 to 8244 mL) (the upper limit of normal is approximately 300 mL). Patients underwent MRI or CT spleen volume assessment (after the third and sixth cycle) with a follow-up scan 4 weeks after Cycle 6.

The efficacy of INREBIC in the treatment of patients with primary or secondary myelofibrosis was established based upon the proportion of patients achieving greater than or equal to a 35% reduction from baseline in spleen volume at the End of Cycle 6 as measured by MRI or CT with a follow-up scan 4 weeks later.

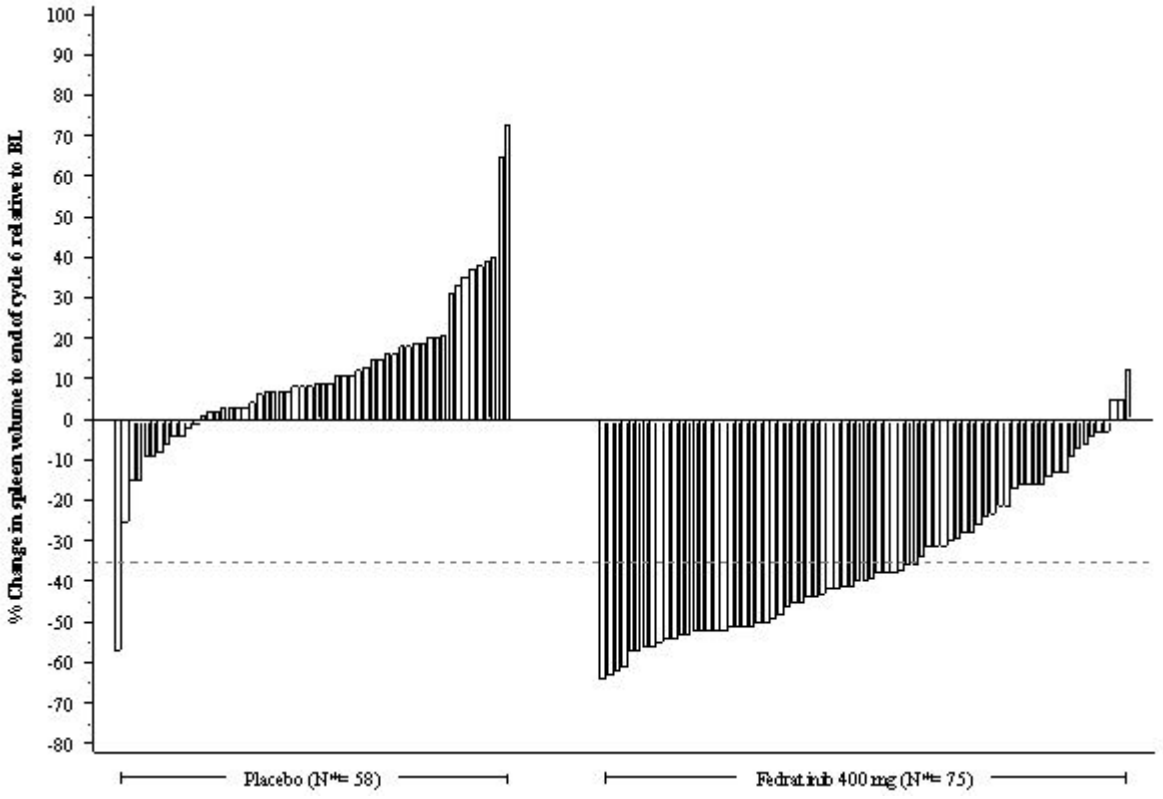
Efficacy analyses are presented in Table 5.

Table 5: Percent of Patients Achieving 35% or Greater Reduction from Baseline in Spleen Volume at the End of Cycle 6 in the Phase 3 Study, JAKARTA (ITT Population)

Spleen Response by MRI/CT at the End of Cycle 6 with a Follow-up Scan 4 Weeks Later	**INREBIC 400 mg N=96** n (%)	**Placebo N=96** n (%)
Number (%) of Patients with Spleen Volume Reduction by 35% or More	35 (37)	1 (1)
p-value	p<0.0001	

Figure 1 shows the percent change in spleen volume from baseline for patients who have an evaluable MRI/CT at the End of Cycle 6.

Figure 1: Percent Change in Spleen Volume from Baseline at the End of Cycle 6 for Each Patient in the Phase 3 Study, JAKARTA



N*: Subjects with available percent change in spleen volume at EOC6.

Based on Kaplan-Meier estimates, the median duration of spleen response was 18.2 months for the INREBIC 400 mg group.

Additional outcomes included the proportion of patients with a 50% or greater reduction in Total Symptom Score from baseline to the End of Cycle 6 as measured by the modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary.

The modified MFSAF v2.0 is a patient diary capturing the 6 core symptoms of MF: night sweats, itching, abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. The modified MFSAF diary was completed daily during the week prior to Day 1 of each treatment cycle, and at the End of Cycle 6. Symptom scores ranged from 0 (“absent”) to 10 (“worst imaginable”). These scores were added to create the Total Symptom Score, which has a maximum score of 60. At baseline, the mean Total Symptom Score was 17.95 in the 400 mg group and 15.45 in the placebo group.

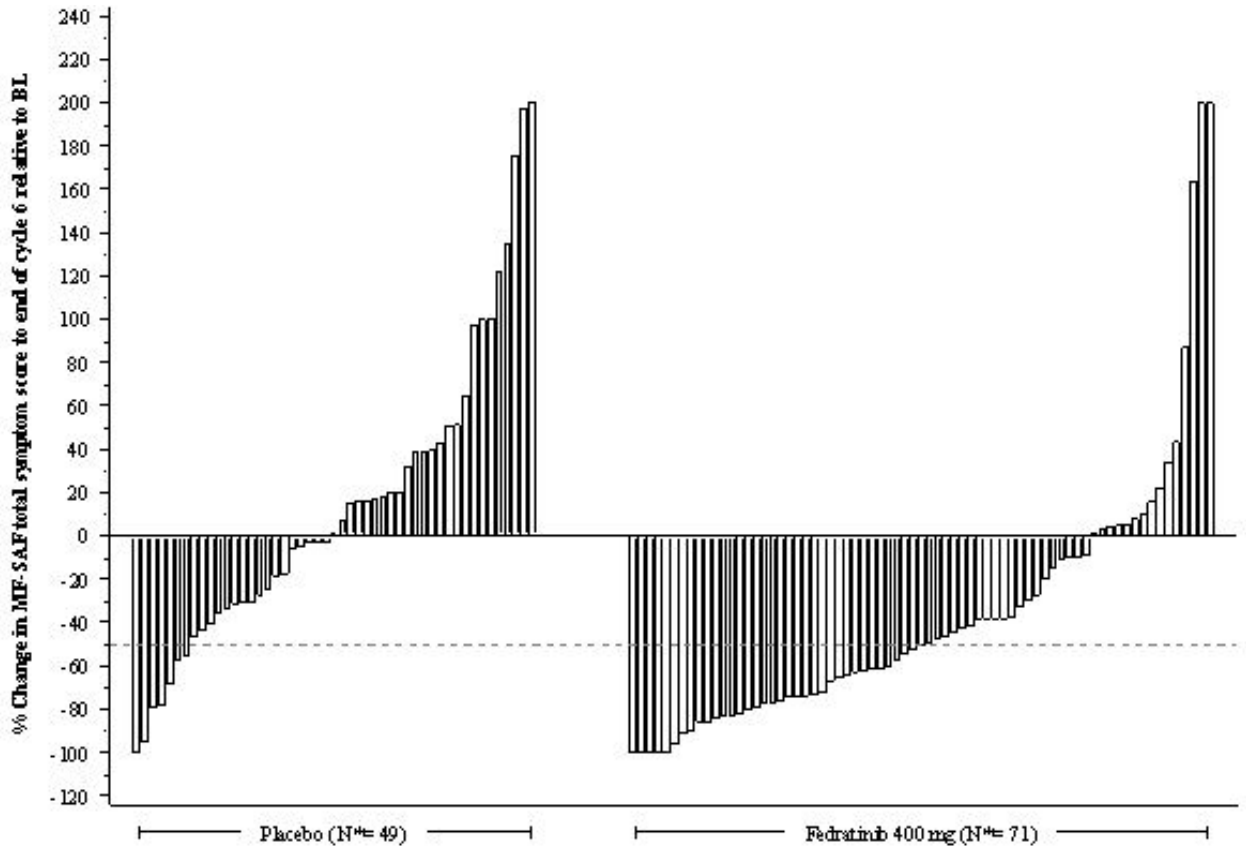
The proportion of patients with a 50% or greater reduction in Total Symptom Score was 40% in the INREBIC 400 mg group and 9% in the placebo group (Table 6). Results are excluded for 22 patients: 6 patients with a baseline Total Symptom Score of zero (2 in the INREBIC 400 mg group and 4 in the placebo group) and 16 patients with missing baseline (5 in the INREBIC 400 mg group and 11 in the placebo group).

Table 6: Improvement in Total Symptom Score in Patients with Myelofibrosis in the Phase 3 Study, JAKARTA

	INREBIC 400 mg (N=89) n (%)	**Placebo (N=81)** n (%)
Number (%) of Patients with 50% or Greater Reduction in Total Symptom Score at the End of Cycle 6	36 (40)	7 (9)
p-value	p<0.0001	

Figure 2 shows the percent change in Total Symptom Score from baseline at the End of Cycle 6 for each patient.

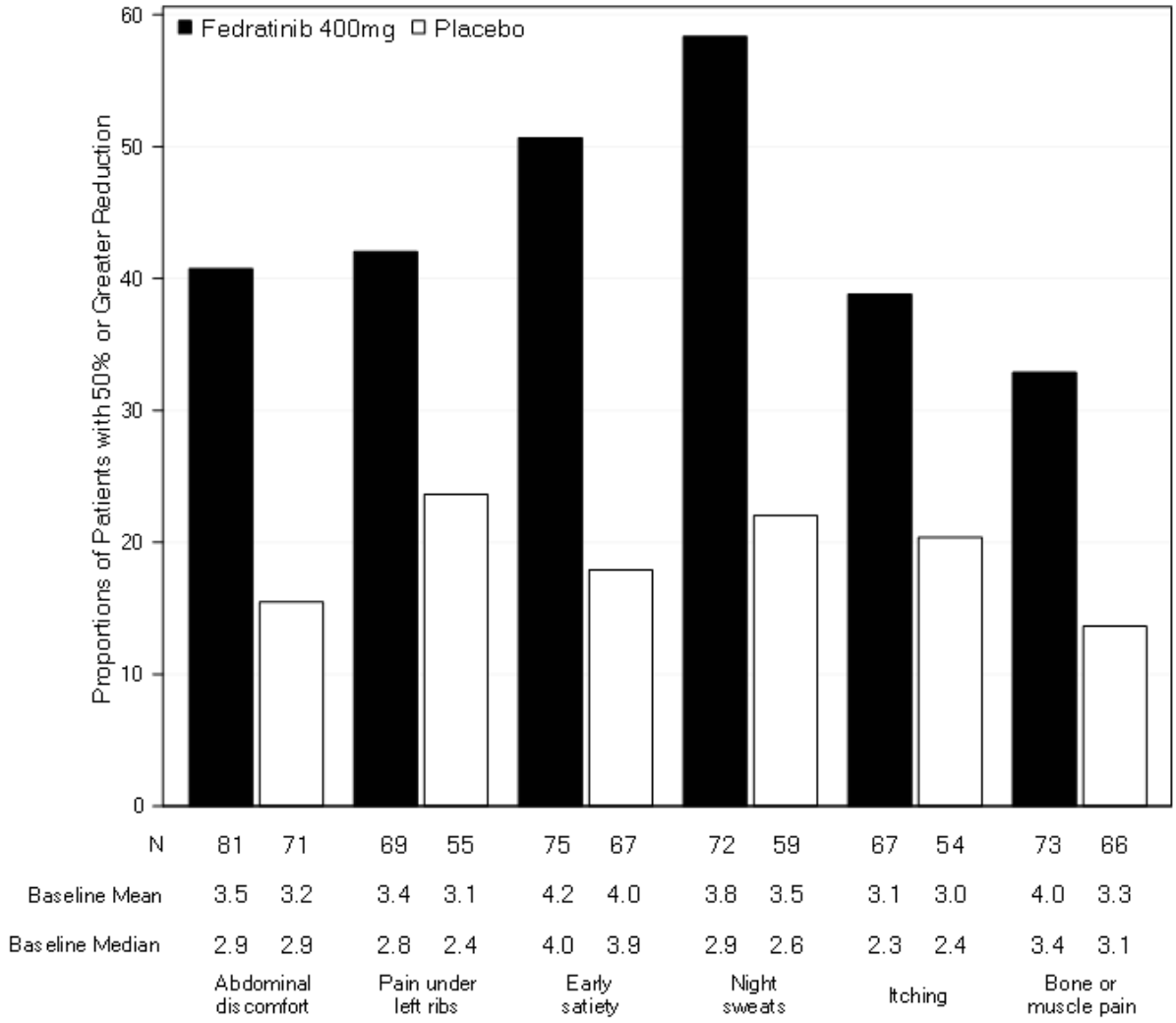
Figure 2: Percent Change from Baseline in Total Symptom Score at the End of Cycle 6 for Each Patient in the Phase 3 Study, JAKARTA



N*: Subjects with available percent change in Total Symptom Score at EOC6.

Figure 3 displays the proportion of patients with at least a 50% improvement in each of the individual symptoms that comprised the Total Symptom Score indicating that all 6 of the symptoms contributed to the higher Total Symptom Score response rate in the group treated with INREBIC.

Figure 3: Proportion of Patients Achieving 50% or Greater Reduction in Individual Symptom Scores at the End of Cycle 6 with Nonzero Baseline Scores



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

INREBIC (fedratinib) 100 mg capsules: Reddish brown, opaque, size 0 capsule, printed with “FEDR 100 mg” in white ink.

- Bottles of 120 capsules (NDC 59572-720-12)

16.2 Storage

Store below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Discuss the following with patients prior to and during treatment with INREBIC.

Encephalopathy, including Wernicke's
Advise patients that serious and fatal encephalopathy, including Wernicke's, has occurred in patients taking INREBIC. Wernicke's encephalopathy is a neurological emergency resulting from acute thiamine (Vitamin B1) deficiency. Advise patients of the need to monitor thiamine levels *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.7), and Warnings and Precautions (5.1)]*. Instruct patients that they should receive prophylaxis with thiamine 100 mg orally daily while taking INREBIC *[see Dosage and Administration (2.7)].* Advise patients to seek emergency medical attention for any change in mental status such as confusion, drowsiness or memory impairment, cerebellar abnormalities such as ataxia, and ophthalmic abnormalities such as diplopia and nystagmus. Advise patients to contact their healthcare provider right away if they experience nausea, vomiting, diarrhea, and weight loss unresponsive to treatment resulting in malnutrition and lower thiamine levels, which may lead to Wernicke's encephalopathy *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Anemia and Thrombocytopenia
Advise patients that INREBIC is associated with anemia and thrombocytopenia, and of the need to monitor complete blood counts before and during treatment *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Gastrointestinal Toxicity
Advise patients to contact their healthcare provider if they experience intractable diarrhea, nausea, or vomiting. Prescribers should advise patients of the potential complications of severe diarrhea, nausea, or vomiting *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hepatic Toxicity
Advise patients that INREBIC may increase liver enzymes and of the need to monitor liver enzyme levels *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Amylase and Lipase Elevation
Advise patients that INREBIC may increase amylase and lipase and of the need to monitor amylase and lipase *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Major Adverse Cardiac Events (MACE)
Advise patients that events of major adverse cardiac events (MACE) including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death, have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. Advise patients, especially current or past smokers or patients with other cardiovascular risk factors, to be alert for the development of signs and symptoms of cardiovascular events *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Thrombosis
Advise patients that events of DVT and PE have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. Advise patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of a DVT or PE *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Secondary Malignancies
Advise patients, especially current or past smokers and patients with a known secondary malignancy (other than a successfully treated NMSC), that lymphoma and other malignancies (excluding NMSC) have been reported in clinical studies with another JAK-inhibitor used to treat rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Lactation
Advise patients not to breastfeed during treatment with INREBIC and for at least 1 month after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Dosing Instructions
- Instruct patients that if they miss a dose of INREBIC, skip the dose and take it the next day and return to normal schedule *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Warn patients not to take 2 doses to make up for the missed dose.

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

INREBIC® is a trademark of Impact Biomedicines, Inc., a Bristol-Myers Squibb company.

INRPI.008/MG.006 07/24

MEDICATION GUIDE

INREBIC® (inn-REH-bik)

(fedratinib)

capsules, for oral use

What is the most important information I should know about INREBIC?

INREBIC may cause serious side effects, including:

- **Encephalopathy (including Wernicke's encephalopathy).** A serious and sometimes fatal neurological problem called encephalopathy (including Wernicke's encephalopathy) has happened in some people who take INREBIC.

  Wernicke's encephalopathy is a neurologic emergency that can happen if you do not have enough Vitamin B1 (thiamine) in your body. Your healthcare provider will do a blood test to check your Vitamin B1 level and treat you with Vitamin B1 if your level is too low before starting treatment with INREBIC. Your healthcare provider may also check your Vitamin B1 level during treatment with INREBIC. You should take a Vitamin B1 supplement (100 mg of thiamine) during treatment with INREBIC.

  Your healthcare provider may tell you to stop taking INREBIC if you develop side effects during treatment with INREBIC.

  Get emergency medical help right away if you develop the following:

  - confusion, memory problems or drowsiness
  - problems with balance and movement, such as difficulty walking
  - eye problems, such as double or blurred vision or abnormal eye movements

  Call your healthcare provider right away if you experience diarrhea, nausea, vomiting, and weight loss that does not get better with treatment.

See **"What are the possible side effects of INREBIC"** for more information about side effects**.**

What is INREBIC?

INREBIC is a prescription medicine used to treat adults with certain types of myelofibrosis (MF).

It is not known if INREBIC is safe and effective in children.

Before taking INREBIC, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have low Vitamin B1 (thiamine) levels
- have low red blood cell or platelet counts
- have or have had liver problems
- have or have had kidney problems
- are a current or past smoker
- have had a blood clot, heart attack, other heart problems, or stroke
- have or have had any other cancer
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if INREBIC may harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if INREBIC passes into your breast milk. You should not breastfeed during treatment with INREBIC and for at least 1 month after your last dose. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with INREBIC.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Taking INREBIC with certain other medicines may cause side effects from INREBIC or from the other medicine and may affect the way that INREBIC works. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take INREBIC?

- Take INREBIC exactly as your healthcare provider tells you to. Do not change your dose or stop taking INREBIC unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with INREBIC if you develop side effects.
- Take INREBIC 1 time each day.

- Take INREBIC with or without food. Taking INREBIC with a high fat meal may help to reduce nausea and vomiting symptoms.
- Take Vitamin B1 (thiamine 100 mg) by mouth daily to prevent low Vitamin B1 levels during treatment with INREBIC.
- If you miss a dose of INREBIC, skip the missed dose and take your usual dose the next day at your regularly scheduled time. Do not take 2 doses to make up for the missed dose.

What are the possible side effects of INREBIC?

INREBIC may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about INREBIC?"**
- **Low blood cell counts.** INREBIC may cause new or worsening low red blood cell counts (anemia) and low platelet counts (thrombocytopenia) in some people. You may need a blood transfusion if your blood counts drop too low. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood counts before you start and during treatment with INREBIC. Tell your healthcare provider if you develop any bleeding or bruising during treatment with INREBIC.
- **Diarrhea, nausea, and vomiting.** Your healthcare provider may give you certain medicines to help treat your diarrhea, nausea, and vomiting. Call your healthcare provider or get emergency medical help right away if you have diarrhea, nausea, or vomiting that does not get better with treatment.
- **Liver problems.** INREBIC may cause increased liver enzymes. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before starting and during treatment with INREBIC.
- **Amylase and lipase increases.** You may have increases in your blood amylase or lipase levels that may indicate a problem with your pancreas. Your healthcare provider will do blood tests to check your amylase or lipase levels before starting and during treatment with INREBIC.
- **Major cardiac events such as heart attack, stroke, or death**. An increased risk of major cardiac events has happened in people, especially those who have cardiovascular risk factors and who are current or past smokers, while taking another Janus Kinase (JAK)-inhibitor to treat rheumatoid arthritis.

  Get emergency help right away if you have any symptoms of a heart attack or stroke while taking INREBIC, including:
  - discomfort in the center of your chest that lasts for more than a few minutes, or that goes away and comes back
  - severe tightness, pain, pressure, or heaviness in your chest, throat, neck, or jaw
  - pain or discomfort in your arms, back, neck, jaw, or stomach
  - shortness of breath with or without chest discomfort
  - breaking out in a cold sweat
  - nausea or vomiting
  - feeling lightheaded
  - weakness in one part or on one side of your body
  - slurred speech
- **Blood clots.** Increased risk of blood clots in the veins of the legs (deep vein thrombosis, DVT) or lungs (pulmonary embolism, PE) have happened in people taking another JAK-inhibitor for rheumatoid arthritis and may be life-threatening.

  Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of blood clots during treatment with INREBIC, including:
  - swelling, pain, or tenderness in one or both legs
  - sudden unexplained chest or upper back pain
  - shortness of breath or difficulty breathing
- **New (secondary) cancers.** People who take another JAK-inhibitor for rheumatoid arthritis have an increased risk of new (secondary) cancers, including lymphoma and other cancers, except nonmelanoma skin cancer. People who smoke or who smoked in the past have an added increased risk of new cancers.

The most common side effects of INREBIC include:

- diarrhea
- nausea

- low red blood cell counts (anemia)
- vomiting

These are not all of the possible side effects of INREBIC.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store INREBIC?

- Store INREBIC below 86°F (30°C).

Keep INREBIC and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of INREBIC.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use INREBIC for conditions for which it was not prescribed. Do not give INREBIC to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about INREBIC that is written for health professionals.

What are the ingredients in INREBIC?

Active ingredient: fedratinib

Inactive ingredients: silicified microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate. The capsule shell contains gelatin, red iron oxide, titanium dioxide and white ink.

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

INREBIC® is a trademark of Impact Biomedicines, Inc., a Bristol-Myers Squibb company.

INRMG.006 10/2022

For more information go to www.INREBIC.com or call 1-800-721-5072.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 7/2024

別添 I

製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することが可能となる。医療従事者は副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

Inrebic 硬カプセル剤 100 mg

2. 組成・性状

各硬カプセル剤には、フェドラチニブ 100 mg に相当するフェドラチニブ二塩酸塩一水和物が含まれる。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

硬カプセル剤。

赤褐色乳白光カプセル剤、21.4～22.0 mm（サイズ 0）、白インクでキャップに「FEDR」及び本体に「100 mg」と印字。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Inrebic は、原発性骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有し、ヤヌス関連キナーゼ（JAK）阻害剤の治療歴がない、又はルキソリチニブの治療を受けた成人患者における疾患関連脾腫又は症状の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

Inrebic の投与は、抗がん剤の使用に十分な経験を持つ医師の監督の下で開始及びモニターすること。

用量

ルキソリチニブの治療を受けている患者は、Inrebic の投与を開始する前に、ルキソリチニブの添付文書に従ってルキソリチニブを漸減し、中止すること。

チアミン（ビタミン B1）濃度、全血球算定、肝機能検査、アミラーゼ／リパーゼ、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニンのベースライン検査は、Inrebic の投与を開始する前に、投与中に定期的に、及び臨床的に必要な場合に行うこと。チアミン欠乏患者では、チアミン濃度が回復するまで Inrebic の投与を開始しないこと（4.4 項参照）。ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 未満かつ ANC が 1.0×10^9/L 未満の患者には、Inrebic の投与開始は推奨されない。

投与の最初の 8 週間は地域の慣例に従って予防的制吐薬を使用し、その後は臨床的に必要な場合には継続することが推奨される（4.4 項参照）。高脂肪食と一緒に Inrebic を投与すると、悪心及び嘔吐の発現率が減少する可能性がある。

Inrebic の推奨用量は 400 mg の 1 日 1 回投与である。

臨床的利益を得られる限り、投与を継続する可能性がある。血液学的及び非血液学的毒性については、投与量の変更を考慮すること（Table 1）。Inrebic は、1 日 200 mg の用量に耐えられない患者では中止すること。

飲み忘れた場合は、翌日に次の予定分を服用すること。飲み忘れた分を補うためにカプセルを余分に服用してはならない。

用量調節

血液学的毒性、非血液学的毒性及びウェルニッケ脳症（WE）の管理に対する用量調節を Table 1 に示す。

チアミン濃度の用量管理

投与開始前及び投与中、チアミン濃度が低い場合は補充すること。投与中は、すべての患者にチアミン 100 mg/日の経口投与を予防的に行い、チアミン濃度を評価すること。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用時の用量調節

強力な CYP3A4 阻害剤との併用が避けられない場合は、Inrebic の用量を 200 mg に減量すること。安全性については、患者を注意深く（少なくとも週 1 回など）モニターすること（4.4 及び 4.5 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与を中止する場合、CYP3A4 阻害剤中止後最初の 2 週間は Inrebic を 1 日 1 回 300 mg に増量し、その後は忍容性に応じて 1 日 1 回 400 mg に増量する。追加の用量調節は、Inrebic 関連の安全性及び有効性のモニタリングに基づいて、必要に応じて行うこと。

再増量

減量の原因となった Inrebic による副作用が効果的な管理によってコントロールされ、その毒性が少なくとも 28 日間消失した場合は、元の用量レベルまで 1 ヵ月ごとに 1 つ上の用量レベルに再増量することができる。減量が Grade 4 の非血液学的毒性、Grade 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又は総ビリルビンの上昇、若しくは Grade 4 の血液学的毒性の再発によるものである場合は、再増量は推奨されない。

Table 1:　投与後に発現した血液学的毒性及び非血液学的毒性並びにウェルニッケ脳症の管理に対する減量

血液学的毒性	**減量**
活動性出血を伴う Grade 3 の血小板減少症（血小板数が 50×10^9/L 未満）又は Grade 4 の血小板減少症（血小板数が 25×10^9/L 未満）	Grade 2 以下（血小板数が 75×10^9/L 未満）又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
Grade 4 の好中球減少症［好中球絶対数（ANC）が 0.5×10^9/L 未満］	Grade 2 以下（ANC が 1.5×10^9/L 未満）又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。医師の判断で顆粒球増殖因子を使用することができる（4.4 及び 4.5 項参照）。
Grade 3 以上の貧血、輸血の適応（ヘモグロビン濃度が 8.0 g/dL 未満）	Grade 2 以下（ヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 未満）又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
Grade 4 の血液学的毒性の再発	医師の判断で Inrebic の投与を中止する。
非血液学的毒性	**減量**
48 時間以内に支持療法に反応しない Grade 3 以上の悪心、嘔吐又は下痢	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
Grade 3 以上の ALT、AST［基準値上限（ULN）の 5.0 倍超～20.0 倍］又はビリルビン（ULN の 3.0 倍超～10.0 倍）上昇	Grade 1 以下［AST/ALT（ULN 超～ULN の 3.0 倍）又はビリルビン（ULN 超～ULN の 1.5 倍）］又はベースラインに戻るまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。 減量後の少なくとも 3 ヵ月間は、2 週間ごとに ALT、AST 及びビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）をモニターする。Grade 3 以上の上昇が再発した場合は、Inrebic の投与を中止する。

Table 1:　投与後に発現した血液学的毒性及び非血液学的毒性並びにウェルニッケ脳症の管理に対する減量

Grade 3 以上のアミラーゼ／リパーゼ上昇（ULN の 2.0 倍超～5.0 倍）	Grade 1（ULN 超～ULN の 1.5 倍）又はベースラインに戻るまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。 減量後の少なくとも 3 ヵ月間は、2 週間ごとにアミラーゼ／リパーゼをモニターする。Grade 3 以上の上昇が再発した場合は、Inrebic の投与を中止する。
Grade 3 以上の他の非血液学的毒性	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断する。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開する。
チアミン濃度及びウェルニッケ脳症の管理	**減量**
チアミン濃度が正常範囲（74～222 nmol/L）*未満であるが 30 nmol/L 以上であり、WE の徴候や症状がない場合	Inrebic の投与を中断する。チアミン濃度が正常範囲*に回復するまでチアミンを 100 mg 1 日 1 回経口投与する。チアミン濃度が正常範囲内*となった際に Inrebic の投与再開を検討する。
チアミン濃度が 30 nmol/L 未満であり WE の徴候や症状がない場合	Inrebic の投与を中断する。チアミン濃度が正常範囲*に回復するまで治療用量のチアミンの非経口投与による治療を開始する。チアミン濃度が正常範囲内*となった際に Inrebic の投与再開を検討する。
チアミン濃度に関わらず WE の徴候や症状がある場合	Inrebic の投与を中止し、直ちに治療用量のチアミンを非経口投与する。

*チアミンの正常範囲は、検査機関の使用する方法によって異なる場合がある。

特別な集団

腎機能障害

重度の腎機能障害患者［クレアチニンクリアランス（CLcr）が Cockcroft-Gault（C-G）基準で 15 mL/分～29 mL/分］に対して、用量を 200 mg に減量すること。軽度から中等度の腎機能障害患者（C-G による CLcr が 30 mL/分～89 mL/分）に対しては、開始用量の調節は推奨されない。曝露量が増加する可能性があるため、中等度の腎機能障害が既にある患者は、少なくとも週 1 回の安全性モニタリングが必要であり、必要に応じて副作用に基づいて用量を調節すること。

肝機能障害

Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者に対する開始用量の調節は不要である。

高齢者

高齢者（65 歳超）に対する追加の用量調節は不要である。

小児集団

18 歳までの小児及び青年における安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

Inrebic は経口投与用である。

カプセルは開けたり、割ったり、噛んだりしてはならない。水と一緒に丸ごと飲み込むのが望ましく、食事の有無にかかわらず服用できる。高脂肪食と一緒に服用することで悪心や嘔吐の発現率が低下する可能性があるため、食事と一緒に服用することが推奨される。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。

妊娠した場合（4.6 項参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

ウェルニッケ脳症を含む脳症

ウェルニッケ脳症を含む重篤で致死的な脳症の事例が、Inrebic を投与された患者で報告されている。ウェルニッケ脳症は、チアミン（ビタミン B1）欠乏に起因する神経学的緊急疾患である。ウェルニッケ脳症の徴候及び症状には、運動失調、精神状態の変化及び眼筋麻痺（眼振、複視など）が含まれる。精神状態の変化、錯乱又は記憶障害があれば、ウェルニッケ脳症を含む脳症の可能性を考慮し、神経学的検査、チアミン濃度の評価及び画像診断を含む完全な評価を速やかに行うこと（4.2 項及び 4.8 項参照）。

チアミン濃度及び栄養状態を、Inrebic の投与開始前に評価すること。チアミン欠乏の患者には Inrebic の投与を開始しないこと。チアミン濃度が低い場合は、投与開始前にチアミンを補充すること。投与中は、すべての患者にチアミンの経口投与を予防的に行い、臨床的に必要な場合はチアミン濃度を測定すること。脳症が疑われる場合は、直ちに Inrebic の投与を中止し、チアミンの非経口投与を開始するとともに、可能性のある原因をすべて評価すること。症状が消失又は改善し、チアミン濃度が正常化するまでモニターすること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

貧血、血小板減少症及び好中球減少症

Inrebic の投与により貧血、血小板減少症及び好中球減少症が発現することがある。ベースライン時、投与中には定期的に、及び臨床的に必要な場合に全血球算定を実施すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。Inrebic は、ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 未満及び ANC が 1.0×10^9/L 未満の患者では試験されていない。

貧血

貧血は一般的に投与開始後 3 ヵ月以内に発現する。投与開始時のヘモグロビン濃度が 10.0 g/dL 未満の患者は、投与中に Grade 3 以上の貧血を発現する可能性が高いため、注意深くモニターすること（例えば、ヘモグロビン濃度が回復するまで最初の 1 ヵ月間は週 1 回）。貧血を発現した患者は輸血を必要とする可能性がある。貧血を発現した患者、特に赤血球輸血依存性となった患者については、減量を検討すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

血小板減少症

血小板減少症は一般的に投与開始後 3 ヵ月以内に発現する。投与開始時の血小板数が 100×10^9/L 未満の患者は、投与中に Grade 3 以上の血小板減少症を発現する可能性が高いため、注意深くモニターすること（例えば、血小板数が回復するまで最初の 1 ヵ月間は週 1 回）（4.2 項及び 4.8 項参照）。血小板減少症は一般的に可逆的であり、通常、必要に応じて投与の中断、減量及び／又は血小板輸血などの支持療法によって管理される。患者には、血小板減少に伴い出血のリスクが増加することを認識させること。

好中球減少症

好中球減少症は一般的に可逆的であり、Inrebic の投与を一時的に中止することで管理された（4.2 項及び 4.8 項参照）。

胃腸事象

悪心、嘔吐及び下痢は Inrebic を投与された患者で高頻度に見られる副作用である。ほとんどの副作用は Grade 1 又は 2 であり、典型的には投与の最初の 2 週間以内に発現する。Inrebic の投与中は、適切な予防的制吐療法（5-HT3 受容体拮抗薬など）の実施を考慮すること。下痢の症状の初回発現時には、速やかに止瀉薬で治療すること。48 時間以内に支持療法に反応しない Grade 3 以上の悪心、嘔吐又は下痢については、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで Inrebic の投与を中断すること。前回投与量より 1 日 100 mg 減量して投与を再開すること。チアミン濃度をモニターし、必要に応じて補充すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

肝毒性

Inrebic の投与による ALT 及び AST の上昇、並びに 1 例の肝不全が報告されている。ベースライン時、投与中に定期的に（最初の 3 ヵ月間は少なくとも月 1 回）、及び臨床的に必要な場合に肝機能

をモニターすること。毒性が認められた後は、回復するまで少なくとも 2 週間ごとに患者をモニターすること。ALT 及び AST の上昇は、用量調節又は永続的な投与中止により一般的に可逆的である（4.2 項及び 4.8 項参照）。

アミラーゼ／リパーゼ上昇

Inrebic の投与によるアミラーゼ及び／又はリパーゼの上昇、並びに 1 例の膵炎が報告されている。ベースライン時、投与中に定期的に（最初の 3 ヵ月間は少なくとも月 1 回）、及び臨床的に必要な場合にアミラーゼ及びリパーゼをモニターすること。毒性が認められた後は、回復するまで少なくとも 2 週間ごとに患者をモニターすること。Grade 3 以上のアミラーゼ及び／又はリパーゼ上昇に対しては用量調節が推奨される（4.2 項及び 4.8 項参照）。

クレアチニン上昇

Inrebic の投与によるクレアチニンの上昇が報告されている（4.8 項参照）。ベースライン時、投与中に定期的に（最初の 3 ヵ月間は少なくとも月 1 回）、及び臨床的に必要な場合にクレアチニンをモニターすること。重度の腎機能障害（C-G による CLcr が 15 mL/分～29 mL/分）に対しては用量調節が推奨される（4.2 項参照）。

相互作用

強力な CYP3A4 阻害剤と Inrebic との併用は、Inrebic の曝露量を増加させる。Inrebic の曝露量の増加は副作用のリスクを増加させる可能性がある。強力な CYP3A4 阻害剤の代わりに、CYP3A4 活性を強力には阻害しない代替療法を検討すること。強力な CYP3A4 阻害剤を代替できない場合は、強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールやリトナビルなど）と併用する際に Inrebic を減量すること。患者の安全性を注意深く（少なくとも毎週など）モニターすること。中程度の CYP3A4 阻害剤との長期間の併用は注意深い安全性モニタリングが必要となる可能性があり、必要に応じて副作用に基づき用量調節を行うこと（4.2 項及び 4.5 項参照）。

CYP3A4 及び CYP2C19 を同時に阻害する薬剤（フルコナゾールやフルボキサミンなど）又は CYP3A4 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤との併用は、Inrebic の曝露量を増加させる可能性がある。したがって、CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤を併用投与されている患者はより注意深い安全性モニタリングが必要となる可能性があり、必要に応じて副作用に基づき Inrebic の用量調節を行うこと（4.2 項及び 4.5 項参照）。

CYP3A4 を強力に又は中程度に誘導する薬剤（フェニトイン、リファンピシン、エファビレンツなど）は Inrebic の曝露量を低下させる可能性があり、Inrebic の投与を受けている患者への使用は避けること（4.5 項参照）。

Inrebic が CYP3A4 の基質（ミダゾラムやシンバスタチンなど）、CYP2C19 の基質（オメプラゾールや S-メフェニトインなど）又は CYP2D6 の基質（メトプロロールやデキストロメトルファンなど）

と併用される場合は、必要に応じて併用薬の用量調節を行い、安全性及び有効性を注意深くモニターすること（4.5 項参照）。

Inrebic が有機カチオントランスポーター（OCT）2 及び多剤・毒素排出（MATE）1/2-K を介して腎排泄される薬剤（メトホルミンなど）と併用される場合は注意し、必要に応じて用量調節を行うこと（4.5 項参照）。

Inrebic と造血成長因子との併用については試験されていない。これらの併用投与における安全性及び有効性は不明である（4.2 項及び 4.5 項参照）。

主要心血管イベント（MACE）

他に少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブ（別の JAK 阻害剤）の大規模ランダム化実薬対照試験において、TNF 阻害剤と比較してトファシチニブにより心血管死、非致死的な心筋梗塞（MI）及び非致死的な脳卒中で定義される主要心血管イベント（MACE）の高率な発現が認められた。

MACE の事象が Inrebic を投与された患者で報告されている。Inrebic の投与を開始又は継続する前に、特に 65 歳以上の患者、現在又は過去に長期間喫煙していた患者及びアテローム動脈硬化性心血管疾患の既往歴又は他の心血管危険因子を有する患者では、個々の患者にとってのベネフィット及びリスクを考慮すること。

血栓症

他に少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブ（別の JAK 阻害剤）の大規模ランダム化実薬対照試験において、TNF 阻害剤と比較してトファシチニブにより深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）を含む静脈血栓塞栓性事象（VTE）の用量依存性の高率な発現が認められた。

深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の事象が Inrebic を投与された患者で報告されている。Inrebic の投与を開始又は継続する前に、特に心血管因子を有する患者では、個々の患者にとってのベネフィット及びリスクを考慮すること［4.4 項「主要心血管イベント（MACE）」も参照のこと］。

心血管危険因子又は悪性腫瘍危険因子以外の既知の VTE 危険因子を有する患者では、Inrebic を注意して使用すること。心血管危険因子又は悪性腫瘍危険因子以外の VTE 危険因子には、VTE の既往、大手術を受けている患者、不動、ホルモン複合避妊薬やホルモン補充療法の使用、又は遺伝性の凝固障害が含まれる。

VTE リスクの変化を評価するために Inrebic の投与中は定期的に患者を再評価すること。

VTE の徴候及び症状を有する患者を速やかに評価し、用量に関わらず VTE が疑われる患者では Inrebic の投与を中止すること。

二次性悪性腫瘍

他に少なくとも 1 つの心血管危険因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象としたトファシチニブ（別の JAK 阻害剤）の大規模ランダム化実薬対照試験において、TNF 阻害剤と比較してトファシチニブにより悪性腫瘍、特に肺癌、リンパ腫及び非悪性黒色腫皮膚癌（NMSC）の高率な発現が認められた。

リンパ腫及び他の悪性腫瘍が Inrebic を含む JAK 阻害剤を投与された患者で報告されている。Inrebic の投与を開始又は継続する前に、特に 65 歳以上の患者や現在又は過去に長期間喫煙していた患者では、個々の患者にとってのベネフィット及びリスクを考慮すること。

特別な集団

高齢者

75 歳以上の集団での使用経験は限られている。臨床試験では、Inrebic を投与された 75 歳以上の患者は 13.8%（28/203 例）であり、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現頻度が高かった。

添加物

Inrebic カプセル剤のナトリウム含有量は 1 回投与量あたり 1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

フェドラチニブに対する他の医薬品の影響

フェドラチニブは *in vitro* で複数の CYP によって代謝されるが、CYP3A4 の寄与が大きく、CYP2C19 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMOs）の寄与は小さい。

強力な及び中程度の CYP3A4 阻害剤

ケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤：200 mg を 1 日 2 回）とフェドラチニブ単回投与（300 mg）との併用により、フェドラチニブの投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{inf}）が約 3 倍増加した（4.2 項参照）。

生理学的薬物動態（PBPK）シミュレーションに基づくと、中程度の CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン（500 mg を 1 日 3 回）又はジルチアゼム（120 mg を 1 日 2 回）とフェドラチニブ 400 mg 1 日 1 回との併用により、定常状態におけるフェドラチニブの AUC が 1.1 倍増加すると予測される。中程度の CYP3A4 阻害剤の長期併用投与に伴う副作用は排除できない。

CYP3A4 及びCYP2C19 の同時阻害

フルコナゾール（CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤、200 mg を 1 日 1 回）とフェドラチニブ（100 mg）単回投与との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf}が 1.7 倍増加した。

PBPK シミュレーションに基づくと、フルコナゾール（200 mg を 1 日 1 回）とフェドラチニブ 400 mg 1 日 1 回との併用により、定常状態におけるフェドラチニブの AUC が 1.5 倍増加すると予測される。フェドラチニブの曝露量が増加する可能性があるため、CYP3A4 及び CYP2C19 の二重阻害剤を併用している患者は、より集中的な安全性モニタリングが必要となる可能性があり、必要に応じて副作用に基づき Inrebic の用量を調節すること（4.2 項参照）。

強力な及び中程度の CYP3A4 誘導剤

リファンピシン（強力な CYP3A4 誘導剤：600 mg を 1 日 1 回）又はエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤：600 mg を 1 日 1 回）とフェドラチニブ（500 mg）の単回投与との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf}がそれぞれおよそ 80%又は 50%低下した。

プロトンポンプ阻害剤

パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤：40 mg を 1 日 1 回）とフェドラチニブ（500 mg）の単回投与との併用により、フェドラチニブの AUC_{inf} は臨床的に意味のない程度（1.15 倍）増加した。したがって、胃 pH の上昇はフェドラチニブの曝露に臨床的に意味のある影響を与えないと予想され、胃 pH を上昇させる薬剤とフェドラチニブとの併用に対しては用量調節の必要はない。

他の医薬品に対するフェドラチニブの影響

酵素に対する影響：CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質

CYP3A4 の基質となるミダゾラム（2 mg）、CYP2C19 の基質となるオメプラゾール（20 mg）及び CYP2D6 の基質となるメトプロロール（100 mg）とフェドラチニブとの併用により、ミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールの AUC_{inf}がそれぞれ 3.8 倍、2.8 倍及び 1.8 倍、最高濃度（C_{max}）がそれぞれ 1.8 倍、1.1 倍及び 1.6 倍増加した。したがって、CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質となる薬剤の用量調節を必要に応じて行い、安全性及び有効性について注意深くモニターすること。

トランスポーターに対する影響

In vitro 試験において、フェドラチニブは P-糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、MATE1、MATE2-K、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3 及び OCT2 を阻害する。ジゴキシン（P-gp 基質：0.25 mg）、ロスバスタチン（OATP1B1/1B3 及び BCRP 基質：10 mg）及びメトホルミン（OCT2 及び MATE1/2-K 基質：1000 mg）単回投与とフェドラチニブ単回投与（600 mg）との併用は、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの AUC_{inf} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。メトホルミンの腎クリアランスは、フェドラチニブ存在下で 36%減少

した。フェドラチニブ存在下でのメトホルミンのグルコースを低下させる薬力学的効果は減少したように見え、グルコースの AUC_{0-3h} は 17%高かった。OCT2 及び MATE1/2-K を介して腎排泄される薬剤については、注意が必要であり、必要に応じて用量を調節すること。

造血成長因子

造血成長因子とフェドラチニブとの併用については試験されていない。フェドラチニブによる JAK 阻害が造血成長因子の有効性を減少させるかどうか又は造血成長因子がフェドラチニブの有効性に影響を及ぼすかどうかについては不明である（4.2 項及び 4.4 項参照）。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／避妊

妊娠可能な女性は、Inrebic の投与中は妊娠しないように助言し、Inrebic の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること。

妊娠

妊婦への Inrebic の使用に関するデータはない。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。これらの試験における曝露量は推奨用量におけるヒトの曝露量よりも低かった。作用機序に基づくと、Inrebic は胎児毒性を引き起こす可能性がある。Inrebic は JAK 阻害剤という薬剤の分類に属し、それは妊娠ラット及びウサギにおいて、臨床的に意味のある曝露量で胚・胎児死亡及び催奇形性を引き起こすことが示されている。妊娠中の Inrebic の使用は禁忌である（4.3 項参照）。妊娠可能な女性は、Inrebic の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は有効な避妊法を使用すること。妊娠中に Inrebic が使用された場合又は本剤の投与中に患者が妊娠した場合には、胎児に対する潜在的な危険があることを患者に助言すること。

授乳

フェドラチニブ／代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。乳児に対する授乳のリスクは排除できない。

女性は、Inrebic の投与期間中及び最終投与後 1 ヵ月間は授乳しないこと。

受胎能

受胎能に対するフェドラチニブの影響に関するヒトのデータはない。臨床的に意味のある曝露量における動物の受胎能に対するフェドラチニブのデータはない（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

Inrebic は、自動車の運転や機械の操作にわずかな影響を及ぼす。Inrebic 投与後に浮動性めまいを経験した患者は、運転及び機械操作を避けること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

Inrebic の全体的な安全性情報は、第 1、2 及び 3 相臨床試験において Inrebic を継続的に投与された 608 例の患者で評価した。

原発性又は二次性骨髄線維症（JAKARTA、JAKARTA2、ARD11936）

ルキソリチニブ投与歴のある患者（97 例、JAKARTA2）を含む、原発性骨髄線維症（MF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（PV から移行した MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（ET から移行した MF）患者（203 例）を対象とした Inrebic 400 mg 投与の臨床試験において、投与期間の中央値は 35.6 週（範囲 0.7～114.6 週）、開始サイクル数（1 サイクルは 28 日）の中央値は 9 サイクルであった。203 例のうち 63%が 6 ヵ月以上、38%が 12 ヵ月以上投与された。

臨床試験において Inrebic 400 mg を投与された MF 患者 203 例中、高頻度な非血液学的副作用は下痢（67.5%）、悪心（61.6%）及び嘔吐（44.8%）であった。高頻度な血液学的副作用は、臨床検査値に基づく貧血（99.0%）及び血小板減少症（68.5%）であった（Table 2）。400 mg を投与された MF 患者における高頻度な重篤な副作用は、貧血（臨床検査値ではなく、報告された副作用に基づく 2.5%）及び下痢（1.5%）であった。因果関係を問わず、副作用による永続的な投与中止は、Inrebic 400 mg を投与された患者の 24%に認められた。

副作用一覧表

臨床試験から得られた全治療期間の副作用（Table 2）を MedDRA の器官別大分類別に示した。各器官別大分類では、副作用は発現頻度順に順位付けされており、高頻度な副作用が最初に示されている。発現頻度は、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）及び不明（入手可能なデータから推定できない）と定義した。

Table 2:　器官別大分類及び基本語別のすべての副作用

器官別大分類	副作用	全 Grade 頻度
感染症及び寄生虫症	尿路感染	非常に高頻度
血液及びリンパ系障害	貧血 [a]	非常に高頻度
	血小板減少症 [a]	非常に高頻度
	好中球減少症 [a]	非常に高頻度
	出血 [b]	非常に高頻度
代謝及び栄養障害	リパーゼ増加 [a]	非常に高頻度
	アミラーゼ増加 [a]	非常に高頻度
神経系障害	頭痛	非常に高頻度
	ウェルニッケ脳症	高頻度
	浮動性めまい	高頻度
血管障害	高血圧	高頻度
胃腸障害	下痢	非常に高頻度
	嘔吐	非常に高頻度
	悪心	非常に高頻度
	便秘	非常に高頻度
	消化不良	高頻度
肝胆道系障害	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [a]	非常に高頻度
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [a]	非常に高頻度
筋骨格系及び結合組織障害	骨痛	高頻度
	筋痙縮	非常に高頻度
	四肢痛	高頻度
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加 [a]	非常に高頻度
	排尿困難	高頻度
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労／ 無力症	非常に高頻度
臨床検査	体重増加	高頻度

MedDRA = ICH 国際医薬用語集
SMQ = MedDRA 標準検索式（医療概念を捕捉するため MedDRA の基本語をいくつかグループ化したもの）。

[a] 発現頻度は臨床検査値に基づく。

[b] 出血には、臨床的介入を必要とする血小板減少症に伴う全タイプが含まれる。出血は MedDRA SMQ の出血用語（広域スコープ）を用いて評価される。

特定の副作用の説明

ウェルニッケ脳症を含む脳症

臨床試験で Inrebic を投与された患者の 1.3%（8/608 例）に、確定されたウェルニッケ脳症 1 例を含む重篤な脳症が報告された。7 例は神経学的所見が発現する前に Inrebic を 1 日 500 mg 投与されており、栄養不良、胃腸副作用、その他のチアミン欠乏につながる可能性のある危険因子などの素因があった。Inrebic を 400 mg で投与された患者 1 例は肝性脳症と判定された。ほとんどの事象は、記憶喪失、認知障害及び浮動性めまいなどの神経症状が若干残ったが、致死的な 1 例（1/608 例；0.16%）を除いて回復した。この症例は、頭頸部癌、脳転移、摂食困難及び体重減少のある患者で、別の適応症の試験でフェドラチニブ 500 mg を投与された患者であった（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項、並びに 4.9 項を参照）。

フェドラチニブと best available therapy（BAT）を比較した無作為化比較市販後試験（FEDR-MF-002）において、チアミン濃度が基準値下限未満（70 nmol/L 未満）となった被験者の割合は、フェドラチニブ群で 20.9%、BAT 群で 4.5%であった。30 nmol/L 未満のチアミン濃度は認められなかった。フェドラチニブ投与開始後、チアミン濃度が初めて低値を示すまでの期間の中央値は 29.5 日であった。フェドラチニブの投与を受けた被験者におけるチアミン低値の発現頻度は、チアミン 100 mg/日の経口補充を受けた被験者で 4.8%、受けなかった被験者で 23.9%であった。

胃腸毒性

悪心、嘔吐及び下痢は、Inrebic を投与された患者における高頻度な副作用である。Inrebic 400 mg を投与された MF 患者では、下痢が 68%、悪心が 62%及び嘔吐が 45%に認められた。Grade 3 の下痢、悪心及び嘔吐はそれぞれ 5%、0.5%及び 2%の患者に発現した。いずれかの Grade の悪心、嘔吐及び下痢が発現するまでの期間の中央値は 2 日で、75%の症例は投与開始後 3 週間以内に発現した。胃腸毒性による投与中断及び減量は、それぞれ 11%及び 9%の患者で報告された。胃腸毒性による Inrebic 400 mg の永続的な投与中止は 4%の患者で発生した（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

貧血

Inrebic 400 mg を投与された原発性又は二次性骨髄線維症患者において、患者の 52%が Grade 3 の貧血を発現した。Grade 3 の貧血が最初に発現するまでの期間の中央値は約 60 日で、75%の症例は投与開始後 4 ヵ月以内に発現した。400 mg の Inrebic を投与された患者の 58%が赤血球輸血を受け、1.5%の患者が貧血のため 400 mg の Inrebic 投与を永続的に中止した（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

血小板減少症

Inrebic 400 mg を投与された原発性又は二次性骨髄線維症患者において、Grade 3 及び 4 の血小板減少症を発現した患者はそれぞれ 14%及び 9%であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症が最初に発現するまでの期間の中央値は約 70 日で、75%の症例は投与開始後 7 ヵ月以内に発現した。400 mg の Inrebic を投与された患者の 9%が血小板輸血を受けた。臨床的介入を必要とする出血（血小板減少症に関連する）は 11%の患者で発現した。血小板減少症による永続的な投与中止は患者の 3%に認められた（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

好中球減少症

Grade 4 の好中球減少症が 3.5%の患者で発現し、好中球減少症による投与中断が 0.5%の患者で報告された（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

肝毒性

ALT 及び AST の上昇（全 Grade）は、Inrebic 400 mg を投与された患者のそれぞれ 52%及び 59%に認められ、Grade 3 又は 4 はそれぞれ 3%及び 2%に認められた。いずれかの Grade のトランスアミナーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値は約 1 ヵ月であり、75%の症例は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

アミラーゼ／リパーゼ上昇

アミラーゼ及び／又はリパーゼの上昇（全 Grade）は、Inrebic を投与された MF 患者のそれぞれ 24%と 40%に発現した。これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3/4 はそれぞれ 2.5%及び 12%であった（4.2 項参照）。いずれかの Grade のアミラーゼ又はリパーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値は 16 日で、75%の症例は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。アミラーゼ及び／又はリパーゼの上昇による永続的な投与中止は、400 mg の Inrebic を投与された患者の 1.0%に発生した（モニタリング及び管理のガイダンスについては 4.2 項及び 4.4 項を参照）。

クレアチニン上昇

クレアチニンの上昇（全 Grade）は、Inrebic 400 mg を投与された MF 患者の 74%に発現した。これらの上昇は一般的に無症候性の Grade 1 又は 2 の事象であり、Grade 3 の上昇は 3%の患者で観察された。いずれかの Grade のクレアチニン上昇が発現するまでの期間の中央値は 27 日で、症例の 75%は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。クレアチニンの上昇による投与中断及び減量は、それぞれ 1%及び 0.5%の患者で報告された。クレアチニンの上昇による永続的な投与中止は、400 mg の Inrebic を投与された患者の 1.5%で発生した（4.2 項及び 4.4 項参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

Inrebic の過量投与経験は限られている。骨髄線維症患者を対象とした Inrebic の臨床試験では、800 mg の偶発的過量投与 1 件を含め、1 日 600 mg まで増量された。400 mg を超える用量では、貧血や血小板減少症に加え、胃腸毒性、疲労、浮動性めまいがより一般的に起こる傾向があった。併合された臨床試験のデータでは、ウェルニッケ脳症を含む脳症は 500 mg の用量と関連していた。過量投与された場合は、Inrebic をそれ以上投与しないこと。患者を臨床的にモニターし、臨床的に必要な場合には支持療法を実施すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬剤分類名：抗悪性腫瘍薬、プロテインキナーゼ阻害剤、ATC コード：L01EJ02。

作用機序

フェドラチニブは、野生型及び変異活性化したヤヌス関連キナーゼ 2（JAK2）及び FMS 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）に対する活性を有するキナーゼ阻害剤である。フェドラチニブは JAK2 選択的阻害剤であり、ファミリーメンバーの JAK1、JAK3 及び TYK2 よりも JAK2 に対する高い阻害活性を示す。フェドラチニブは、JAK2 が介在するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT3/5）タンパク質のリン酸化を低下させ、*in vitro* 及び *in vivo* で悪性細胞の増殖を抑制した。

薬力学的効果

フェドラチニブは、骨髄線維症患者の全血においてサイトカイン誘発性のシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）3 のリン酸化を阻害した。フェドラチニブの 300、400 又は 500 mg を単回投与すると、投与後約 2 時間で STAT3 のリン酸化が最大に阻害され、24 時間後にはベースラインに近い値に戻った。同様の阻害レベルは、フェドラチニブの 300、400 又は 500 mg を 1 日 1 回投与した後の第 1 サイクルの 15 日目における定常状態の PK でも達成された。

臨床的有効性及び安全性

骨髄線維症患者を対象とした 2 つの重要な臨床試験（JAKARTA 及び JAKARTA2）が実施された。JAKARTA は、JAK 阻害剤未治療の患者を対象としたランダム化プラセボ対照第 3 相試験であった。JAKARTA2 は、ルキソリチニブによる治療歴のある患者を対象とした単群試験であった。

JAKARTA：JAK 阻害剤の治療を受けていない骨髄線維症患者

JAKARTA は、中間-2 リスク又は高リスクの骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症若しくは本態性血小板血症から移行した骨髄線維症で、脾腫を有し血小板数が 50×10^9/L 以上である患者を対象とした二重盲検ランダム化プラセボ対照第 3 相試験である。289 例の患者がランダムに割り付けられ、Inrebic 500 mg（97 例）、400 mg（96 例）又はプラセボ（96 例）を 1 日 1 回少なくとも 24 週間（28 日サイクルを 6 回）投与された。プラセボ群は 24 週間後に実薬治療群にクロスオーバーすることが可能であった。400 mg 投与は 500 mg 投与よりも忍容性が高いと考えられ、400 mg 投与群では Grade 3 又は 4 の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、減量又は投与中断に至った TEAE、及び永続的な投与中止に至った TEAE が報告された患者が少なかった。患者の 59%は男性で、年齢の中央値は 65 歳（範囲 27～86 歳）、65～74 歳の患者が 40%、75 歳以上の患者が 11%であった。患者の 64%が原発性 MF、26%が真性多血症から移行した MF、10%が本態性血小板血症から移行した MF であった。患者の 52%が中間-2 リスク、48%が高リスクの疾患であった。ベースライン時のヘモグロビン濃度の中央値は 10.2 g/dL（範囲 4.5～17.4 g/dL）であった。血小板数の中央値は 213.5×10^9/L（範囲 $23.0\sim1155.0\times10^9$/L）であり、16.3%の患者は血小板数が 100×10^9/L 未満、83.7%の患者は血小板数が 100×10^9/L 以上であった。ベースライン時の触知可能な脾臓の長さの中央値は 15 cm（範囲 4～40 cm）、磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）による脾臓容積の中央値は 2568.0 mL（範囲 316～8244 mL）であった（正常脾臓容積の中央値は約 215 mL）。

主要有効性評価項目は、MRI 又は CT で測定し、24 週目（第 6 サイクル終了時）の脾臓容積がベースラインから 35%以上減少し、4 週間後に確定した患者の割合とした。

主要な副次的評価項目は、modified Myelofibrosis Symptoms Assessment Form（MFSAF）v2.0 日記で測定した、ベースラインから第 6 サイクル終了時までの総合症状スコア（TSS）が 50%以上減少した患者の割合とした。

脾臓容積の減少に関する解析を Table 3 に示す。

Table 3:　第 3 相 JAKARTA 試験におけるベースラインから第 6 サイクル終了時までに脾臓容積の減少を達成した患者の割合［intent-to-treat（ITT）集団］

第 6 サイクル終了時の脾臓容積及び脾臓の大きさ	Inrebic 400 mg 96 例 例数（%）	プラセボ 96 例 例数（%）
脾臓容積		
第 6 サイクル終了時に脾臓容積が 35%以上減少した患者数（%）	45（46.9）	1（1.0）
95%信頼区間	36.9、56.9	0.0、3.1
p 値	p < 0.0001	
第 6 サイクル終了時に脾臓容積が 35%以上減少した患者数（%）（4 週間後に追跡検査を実施）	35（36.5）	1（1.0）
95%信頼区間	26.8、46.1	0.0、3.1
p 値	p < 0.0001	

JAK^{V617F} 遺伝子変異の有無にかかわらず、Inrebic 400 mg 投与群では、脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した患者の割合が高かった。

Kaplan-Meier 推定に基づくと、脾臓の奏効期間中央値は Inrebic 400 mg 群で 18.2 ヵ月であった。

Modified MFSAF は、MF に関連する 6 つの主要症状（寝汗、そう痒、腹部不快感、早期満腹感、左肋骨下の疼痛、骨痛又は筋痛）を含んでいた。症状は、0（ない）から 10（想像しうる最悪の状態）までの尺度で測定された。

第 6 サイクル終了時に TSS が 50%以上減少した患者の割合（95%信頼区間）は、Inrebic 400 mg 群で 40.4%（36/89、95%信頼区間：30.3%、50.6%）、プラセボ群で 8.6%（7/81、95%信頼区間：2.5%、14.8%）であった。

JAKARTA2：ルキソリチニブの治療を受けたことがある骨髄線維症患者

JAKARTA2 は、ルキソリチニブ投与歴があり、症状を伴う中間-1 リスク、中間-2 リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症、若しくは本態性血小板血症から移行した骨髄線維症と診断され、脾腫を有し血小板数が 50×10^9/L 以上である患者を対象とした多施設共同オープンラベル単群試験である。前治療歴の多い患者 97 例（79%が 2 種類以上の前治療歴、13%が 4 種類以上の前治療歴）が登録され、Inrebic 400 mg の 1 日 1 回投与が開始され、600 mg までの増量が許容された。患者の 55%は男性で、年齢の中央値は 67 歳（範囲 38～83 歳）、患者の 46%は 65～74 歳、17%は 75 歳以上であった。患者の 55%が原発性 MF、26%が真性多血症から移行した MF、19%が本態性血小板血症から移行した MF であった。患者の 16%は症状を伴う中間-1 リスク、49%は

中間-2 リスク、35%は高リスク疾患であった。ベースライン時のヘモグロビン濃度の中央値は 9.8 g/dL（範囲 6.8～15.3 g/dL）であった。ベースライン時の血小板数の中央値は 147.0×10^9/L（範囲 48.0～929.0×10^9/L）であった。34.0%の患者は血小板数が 100×10^9/L 未満であり、66.0%の患者は血小板数が 100×10^9/L 以上であった。ベースライン時の触知可能な脾臓の長さの中央値は 18 cm（範囲 5～36 cm）、磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）による脾臓容積の中央値は 2893.5 mL（範囲 737～7815 mL）であった。

ルキソリチニブの前投与期間の中央値は 10.7 ヵ月（範囲 0.1～62.4 ヵ月）であった。患者の 71%が治験開始前にルキソリチニブを 1 日 30 mg 又は 40 mg 投与されていた。

主要有効性評価項目は、MRI 又は CT で測定した、ベースラインから第 6 サイクル終了時点までの脾臓容積が 35%以上減少した患者の割合とした。

主要評価項目に関して、400 mg 投与で第 6 サイクル終了時に MRI 又は CT による脾臓容積の 35%以上の減少を達成した患者の割合（95%信頼区間）は 22.7%（22/97、95%信頼区間：14.8%、32.3%）であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、骨髄線維症（MF）の治療薬として、小児のすべてのサブセットを対象とした Inrebic の試験結果の提出義務を免除している（小児への使用に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

フェドラチニブを 1 日 1 回 300～500 mg（推奨用量 400 mg の 0.75～1.25 倍）投与すると、フェドラチニブの C_{max} の幾何平均及び 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_{tau}）が用量比例的に増加する。平均定常状態レベルは連日投与後 15 日以内に達成される。平均蓄積比は、原発性 MF、PV から移行した MF、ET から移行した MF の成人患者で同程度であり、3～4 倍であった。

骨髄線維症患者において、1 日 1 回 400 mg 投与時のフェドラチニブの $C_{max,ss}$ の幾何平均（変動係数、%CV）は 1804 ng/mL（49%）、$AUC_{tau,ss}$ は 26870 ng.hr/mL（43%）であった。

400 mg の 1 日 1 回経口投与後、フェドラチニブは速やかに吸収され、定常状態での C_{max} は 3 時間（範囲：2～4 時間）で達成される。ヒトにおけるマスバランス試験に基づき、フェドラチニブの経口吸収率は約 63%～77%と推定される。

低脂肪・低カロリー（総カロリー162 kcal：脂肪由来 6%、炭水化物由来 78%、タンパク質由来 16%）又は高脂肪・高カロリー（総カロリー815 kcal：脂肪由来 52%、炭水化物由来 33%、タンパク質由 15%）の食事により、フェドラチニブ 500 mg 単回投与時の AUC_{inf} は最大 24%、C_{max} は最大 14%増加

した。このように、食事によるフェドラチニブの薬物動態への臨床的に意味のある影響は認められなかったため、フェドラチニブは食事の有無にかかわらず服用可能である。高脂肪食と一緒に投与すると悪心や嘔吐の発現率が低下する可能性があるため、フェドラチニブは食事と一緒に服用することが推奨される。

分布

骨髄線維症患者の 1 日 1 回 400 mg 投与時の定常状態におけるフェドラチニブの見かけの平均分布容積は 1770 L であり、広範な組織分布が示唆される。フェドラチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 95%で、そのほとんどが α1-酸性糖蛋白への結合である。

生体内変化

フェドラチニブは *in vitro* で複数の CYP により代謝され、CYP3A4 の寄与が圧倒的に大きく、CYP2C19 及び FMOs の寄与は小さい。

放射性同位元素で標識されたフェドラチニブを経口投与したとき、全身循環中の主要成分はフェドラチニブであった（血漿中放射活性の約 80%）。いずれの代謝物も、血漿中の親化合物関連総曝露量の 10%を超える寄与はしていない。

排泄

放射性同位元素で標識されたフェドラチニブの単回経口投与後において、排泄は主に代謝を介して行われ、放射能の約 77%が糞便中に排泄され、尿中には約 5%しか排泄されなかった。未変化親化合物が排泄物中の主要成分であり、糞便中及び尿中ではそれぞれ投与量の平均約 23%及び 3%を占めた。

骨髄線維症患者におけるフェドラチニブの薬物動態は、実効半減期 41 時間、終末相半減期約 114 時間、見かけのクリアランス（CL/F）（%CV）13 L/hr（51%）の二相性の体内動態を特徴とする。

特別な集団

年齢、体重、性別及び人種

452 例の累積データを用いた母集団薬物動態解析では、年齢（65～74 歳の 170 例、75～84 歳の 54 例及び 85 歳以上の 4 例を含む解析）、体重（40～135 kg）、性別（男性 249 例及び女性 203 例を含む解析）、人種（白人 399 例、黒人 7 例、アジア系 44 例及びその他 2 例を含む解析）に関して、フェドラチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

腎機能障害

フェドラチニブ 300 mg の単回投与後、フェドラチニブの AUC_{inf} は、中等度腎機能障害患者（C-G による CLcr が 30 mL/分～59 mL/分）では 1.5 倍、重度腎機能障害患者（C-G による CLcr が 15 mL/分～29 mL/分）では 1.9 倍、正常腎機能患者（C-G による CLcr が 90 mL/分以上）と比較して増加した。

452 例の累積データを用いた母集団薬物動態解析では、軽度腎機能障害（CLcr が 60 mL/分以上 90 mL/分未満と定義）に関しては、フェドラチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

肝機能障害

正常肝機能及び軽度～中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類が A、B）を有する被験者に 300 mg、正常肝機能及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類が C）を有する被験者に 200 mg を単回経口投与したときのフェドラチニブの安全性及び薬物動態が評価された。軽度、中等度、重度の肝機能障害の被験者では、正常肝機能被験者と比較して、フェドラチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった（4.2 項参照）。

452 例の累積データを用いた母集団薬物動態解析では、軽度（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN を超える、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍かつ AST の値は問わないと定義；115 例）又は中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍かつ AST の値は問わないと定義；17 例）の肝機能障害に関して、フェドラチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.3　非臨床安全性データ

フェドラチニブは安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験及びがん原性試験で評価されている。フェドラチニブは 6 ヵ月の Tg.rasH2 トランスジェニックマウスモデルにおいて遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。非臨床試験において、フェドラチニブは臨床的に意味のある用量で消化管及び脳におけるチアミン輸送を阻害しないことが示されている（4.2 項及び 4.8 項参照）。

マウス、ラット及びイヌを用いた最長 9 ヵ月の反復投与毒性試験において、認められた主な毒性は、骨髄低形成、胆管肥大、壊死及び増殖、リンパ組織萎縮・細胞減少、腎尿細管変性／壊死、消化管炎症、骨格筋及び心筋の変性／壊死、肺の組織球浸潤、肺炎及び／又は膿瘍を含む免疫抑制の所見である。反復投与毒性試験で到達した最高血漿中曝露量は、死亡を含む重要な毒性と関連しており、最高推奨用量である 400 mg を投与された患者において忍容性が見られた血漿中曝露量を下回っていたことから、ヒトはフェドラチニブの毒性に対して非臨床試験の動物種よりも感受性が低いことが示唆された。毒性試験で用いられた動物種では臨床的に意味のある曝露量が得られなかったため、これらの試験から得られるフェドラチニブの臨床的に意味のある安全性データは限定的である。

受胎能及び初期胚発生

フェドラチニブは雄又は雌ラットの発情周期パラメータ、交尾能、受胎能、妊娠率、生殖パラメータに影響を及ぼさなかった。曝露量（AUC）は、推奨用量の 400 mg を 1 日 1 回投与した場合の臨床

曝露量の約 0.10～0.13 倍であった。反復投与毒性試験において、フェドラチニブはヒトの臨床曝露量とほぼ同等の曝露量で雄イヌに無精子症、乏精子症及び精細管変性を引き起こした（4.6 項参照）。

胚・胎児発生

器官形成期（妊娠 6～17 日目）に妊娠ラットにフェドラチニブを投与した結果、着床後胚損失、胎児体重の減少及び骨格変異を含む胚・胎児への有害な影響が認められた。これらの影響は、ヒト 1 日推奨用量である 400 mg/日の臨床曝露量の約 0.1 倍で発生した。ウサギでは、フェドラチニブは試験した最高用量レベル（ヒト 1 日推奨用量における臨床曝露量の約 0.08 倍の曝露量）では発生毒性を示さなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

カプセル内容物

ケイ酸処理結晶セルロース［結晶セルロース（E460）と軽質無水ケイ酸（E551）を含む］

フマル酸ステアリルナトリウム

カプセル殻

ゼラチン（E441）

二酸化チタン（E171）

赤色酸化鉄（E172）

印字インク

シェラック（E904）

二酸化チタン（E171）

プロピレングリコール（E1520）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3　使用期限

4 年間。

6.4　保存に関する特別な注意

湿気から守るため、ボトルはしっかりと閉めておくこと。

本剤は特別な温度保存条件を必要としない。

6.5　容器の性状及び内容

高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルで、ポリプロピレン製チャイルドレジスタンスキャップ及びヒートインダクションシールが付いている。

各ボトルには 120 個の硬カプセル剤が入っており、段ボール箱に梱包されている。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って安全に廃棄するため薬剤師に返却すること。

7.　製造販売業者

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ireland

8.　製造販売承認番号

EU/1/20/1514/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2021 年 2 月 8 日

10. 本文改訂日

本医薬品の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト https://www.ema.europa.eu に掲載されている。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Inrebic 100 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains fedratinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg fedratinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Reddish-brown opaque capsules, 21.4 - 22.0 mm (size 0), printed with “FEDR” on the cap and “100 mg” on the body in white ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Inrebic should be initiated and monitored under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products.

Posology

Patients who are on treatment with ruxolitinib, prior to starting treatment with Inrebic, must taper and discontinue ruxolitinib according to the ruxolitinib prescribing information.

Baseline testing of thiamine (vitamin B1) levels, complete blood count, hepatic panel, amylase/lipase, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine should be obtained prior to starting treatment with Inrebic, periodically during treatment and as clinically indicated. Inrebic treatment should not be started in patients with thiamine deficiency, until thiamine levels have been corrected (see section 4.4). Initiating treatment with Inrebic is not recommended in patients with a baseline platelet count below 50 x 10^9/L and ANC < 1.0 x 10^9/L.

It is recommended that prophylactic anti-emetics be used according to local practice for the first 8 weeks of treatment and continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4). Administration of Inrebic with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.

The recommended dose of Inrebic is 400 mg once daily.

Treatment may be continued for as long as patients derive clinical benefit. Dose modifications should be considered for haematologic and non-haematologic toxicities (Table 1). Inrebic should be discontinued in patients who are unable to tolerate a dose of 200 mg daily.

If a dose is missed, the next scheduled dose should be taken the following day. Extra capsules should not be taken to make up for the missed dose.

Dose modifications
Dose modifications for haematologic toxicities, non-haematologic toxicities and management of Wernicke's encephalopathy (WE) are shown in Table 1.

Dose management of thiamine levels
Before treatment initiation and during treatment, thiamine levels should be replenished if they are low. While on treatment, all patients should receive prophylaxis with daily 100 mg oral thiamine and should have thiamine levels assessed.

Dose modifications with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors
If concomitant strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the dose of Inrebic should be reduced to 200 mg. Patients should be carefully monitored (e.g. at least weekly) for safety (see section 4.4 and 4.5).

In cases where co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the Inrebic dose should be increased to 300 mg once daily during the first two weeks after discontinuation of the CYP3A4 inhibitor and then 400 mg once daily thereafter as tolerated. Additional dose adjustments should be made as needed, based upon monitoring of Inrebic-related safety and efficacy.

Dose re-escalation
If the adverse reaction due to Inrebic that resulted in a dose reduction is controlled with effective management and the toxicity is resolved for at least 28 days, the dose level may be re-escalated to one dose level higher per month up to the original dose level. Dose re-escalation is not recommended if the dose reduction was due to a Grade 4 non-haematologic toxicity, ≥ Grade 3 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin elevation, or reoccurrence of a Grade 4 haematologic toxicity.

Table 1: Dose reductions for haematologic, non-haematologic treatment emergent toxicities and management of Wernicke's encephalopathy

Haematologic toxicity	Dose reduction
Grade 3 thrombocytopenia with active bleeding (platelet count < 50 x 10^9/L) or Grade 4 thrombocytopenia (platelet count < 25 x 10^9/L)	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 2 (platelet count < 75 x 10^9/L) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Grade 4 neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] < 0.5 x 10^9/L)	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 2 (ANC < 1.5 x 10^9/L) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Granulocyte growth factors may be used at the physician's discretion (see sections 4.4 and 4.5).
Grade 3 and higher anaemia, transfusion indicated (haemoglobin level < 8.0 g/dL)	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 2 (haemoglobin level < 10.0 g/dL) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Recurrence of a Grade 4 haematologic toxicity	Inrebic discontinuation as per physician's discretion.

Non-haematologic toxicity	Dose reduction
≥ Grade 3 nausea, vomiting or diarrhoea not responding to supportive measures within 48 hours	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
≥ Grade 3 ALT/AST (> 5.0 to 20.0 x upper limit of normal [ULN]) or bilirubin (> 3.0 to 10.0 ULN)	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 1 (AST/ALT (> ULN - 3.0 x ULN) or bilirubin (> ULN - 1.5 x ULN)) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor ALT, AST and bilirubin (total and direct) every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic.
≥ Grade 3 amylase/lipase (> 2.0 to 5.0 x ULN)	Interrupt Inrebic dose until resolved to Grade 1 (> ULN - 1.5 x ULN) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor amylase/lipase every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic.
≥ Grade 3 other non-haematologic toxicities	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Management of thiamine levels and Wernicke's encephalopathy	**Dose reduction**
For thiamine levels < normal range (74 to 222 nmol/L)* but ≥ 30 nmol/L without signs or symptoms of WE	Interrupt Inrebic treatment. Dose with daily 100 mg oral thiamine until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*.
For thiamine levels < 30 nmol/L without signs or symptoms of WE	Interrupt Inrebic treatment. Initiate treatment with parenteral thiamine at therapeutic dosages until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*.
For signs or symptoms of WE regardless of thiamine levels	Discontinue Inrebic treatment and immediately administer parenteral thiamine at therapeutic dosages.

*the normal thiamine range may differ depending on the methods used by the laboratory.

Special populations

Renal impairment

For patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 15 mL/min to 29 mL/min by Cockcroft-Gault [C-G]), the dose should be reduced to 200 mg. No modification of the starting dose is recommended for patients with mild to moderate renal impairment (CLcr 30 mL/min to 89 mL/min by C-G). Due to potential increase of exposure, patients with pre-existing moderate renal impairment may require at least weekly safety monitoring and if necessary, dose modifications based on adverse reactions.

Hepatic impairment

No modification of the starting dose is required for patients with mild, moderate and severe hepatic impairment, based on the Child-Pugh classification.

Elderly
No additional dose adjustments are required in elderly patients (> 65 years of age).

Paediatric population
The safety and efficacy of Inrebic in children and adolescents aged up to 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Inrebic is for oral use.

The capsules should not be opened, broken or chewed. They should be swallowed whole, preferably with water, and may be taken with or without food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting, therefore it is recommended to be taken with food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Encephalopathy, including Wernicke's encephalopathy

Cases of serious and fatal encephalopathy, including Wernicke's, were reported in patients taking Inrebic. Wernicke's encephalopathy is a neurologic emergency resulting from thiamine (vitamin B1) deficiency. Signs and symptoms of Wernicke's encephalopathy may include ataxia, mental status changes and ophthalmoplegia (e.g. nystagmus, diplopia). Any change in mental status, confusion or memory impairment should raise concern for potential encephalopathy, including Wernicke's and prompt a full evaluation including a neurologic examination, assessment of thiamine levels and imaging (see sections 4.2 and 4.8).

Thiamine levels and nutritional status in patients should be assessed before starting treatment with Inrebic. Inrebic treatment should not be started in patients with thiamine deficiency. Before treatment initiation, thiamine levels should be replenished if they are low. While on treatment, all patients should receive prophylaxis with oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If encephalopathy is suspected, Inrebic treatment should be discontinued immediately and parenteral thiamine treatment should be initiated while evaluating for all possible causes. Patients should be monitored until symptoms have resolved or improved and thiamine levels have normalised (see sections 4.2 and 4.8).

Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia

Treatment with Inrebic may cause anaemia, thrombocytopenia and neutropenia. Complete blood counts should be obtained at baseline, periodically during treatment and as clinically indicated (see sections 4.2 and 4.8). Inrebic has not been studied in patients with a baseline platelet count < 50 x 10^9/L and ANC < 1.0 x 10^9/L.

Anaemia
Anaemia generally occurs within the first 3 months of treatment. Patients with a haemoglobin level below 10.0 g/dL at the start of therapy are more likely to develop anaemia of Grade 3 or above during treatment and should be carefully monitored (e.g. once weekly for the first month until haemoglobin levels improve). Patients developing anaemia may require blood transfusions. Consider dose reduction for patients developing anaemia particularly for those who become red blood cell transfusion dependent (see sections 4.2 and 4.8).

Thrombocytopenia
Thrombocytopenia generally occurs within the first 3 months of treatment. Patients with low platelet counts (< 100 x 10^9/L) at the start of therapy are more likely to develop thrombocytopenia of Grade 3 or above during treatment and should be carefully monitored (e.g. once weekly for the first month until platelet count improves) (see sections 4.2 and 4.8). Thrombocytopenia is generally reversible and is usually managed by supportive treatment such as dose interruptions, dose reduction and/or platelet transfusions if necessary. Patients should be made aware of the increased risk of bleeding associated with thrombocytopenia.

Neutropenia
Neutropenia was generally reversible and was managed by temporarily withholding Inrebic (see sections 4.2 and 4.8).

Gastrointestinal events

Nausea, vomiting and diarrhoea are among the most frequent adverse reactions in Inrebic-treated patients. Most of the adverse reactions are Grade 1 or 2 and typically occur within the first 2 weeks of treatment. Consider providing appropriate prophylactic anti-emetic therapy (e.g. 5-HT3 receptor antagonists) during Inrebic treatment. Treat diarrhoea with anti-diarrhoeal medicinal products promptly at the first onset of symptoms. For cases of Grade 3 or higher nausea, vomiting, and diarrhoea that are not responsive to supportive measures within 48 hours, the dose of Inrebic should be interrupted until resolved to Grade 1 or less/baseline. The dose should be restarted at 100 mg daily below the last given dose. Thiamine levels should be monitored and replenished as needed (see sections 4.2 and 4.8).

Hepatic toxicity

Elevations of ALT and AST have been reported with Inrebic treatment and one case of hepatic failure was reported. Patients should have their hepatic function monitored at baseline, at least monthly for the first 3 months, periodically during treatment and as clinically indicated. After observed toxicity, patients should be monitored at least every 2 weeks until resolution. ALT and AST elevations were generally reversible with dose modifications or permanent treatment discontinuation (see sections 4.2 and 4.8).

Elevated amylase/lipase

Elevations of amylase and/or lipase have been reported with Inrebic treatment and one case of pancreatitis was reported. Patients should have their amylase and lipase monitored at baseline, at least monthly for the first 3 months, periodically during treatment and as clinically indicated. After observed toxicity, patients should be monitored at least every 2 weeks until resolution. For Grade 3 or higher amylase and/or lipase, dose modifications are recommended (see sections 4.2 and 4.8).

Elevated creatinine

Elevations of creatinine have been reported with Inrebic treatment (see section 4.8). Patients should have their creatinine levels monitored at baseline, at least monthly for the first 3 months, periodically during treatment and as clinically indicated. For severe renal impairment (CLcr 15 mL/min to 29 mL/min by C-G), dose modifications are recommended (see section 4.2).

Interactions

Concomitant administration of Inrebic with strong CYP3A4 inhibitors increases Inrebic exposure. Increased exposure of Inrebic may increase the risk of adverse reactions. In place of strong CYP3A4 inhibitors, consider alternative therapies that do not strongly inhibit CYP3A4 activity. If strong CYP3A4 inhibitors cannot be replaced, the dose of Inrebic should be reduced when administering with strong CYP3A4 inhibitors, (e.g. ketoconazole, ritonavir). Patients should be carefully monitored (e.g. at least weekly) for safety. Prolonged co-administration of a moderate CYP3A4 inhibitor may require close safety monitoring and if necessary, dose modifications based on adverse reactions (see sections 4.2 and 4.5).

Agents that simultaneously inhibit CYP3A4 and CYP2C19 (e.g. fluconazole, fluvoxamine) or the combination of inhibitors of CYP3A4 and CYP2C19 may increase Inrebic exposure. Therefore, patients taking concomitant dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C19 may require more intensive safety monitoring and if necessary, dose modifications of Inrebic based on adverse reactions (see sections 4.2 and 4.5).

Agents that strongly or moderately induce CYP3A4 (e.g. phenytoin, rifampicin, efavirenz) may decrease Inrebic exposure and should be avoided in patients receiving Inrebic (see section 4.5).

If Inrebic is to be co-administered with substrate of CYP3A4 (e.g. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (e.g. omeprazole, S-mephenytoin) or CYP2D6 (e.g. metoprolol, dextromethorphan), dose modifications of co-administered medicines should be made as needed with close monitoring of safety and efficacy (see section 4.5).

If Inrebic is to be co-administered with agents that are renally excreted via organic cation transporter (OCT)2 and multidrug and toxin extrusion (MATE)1/2-K (e.g. metformin), caution should be exercised and dose modifications should be made as needed (see section 4.5).

The concomitant use of haematopoietic growth factors with Inrebic has not been studied. The safety and efficacy of these co-administrations are not known (see section 4.5 and 4.2).

Major adverse cardiac events (MACE)

In a large randomised active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of major adverse cardiovascular events (MACE), defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI) and non-fatal stroke, was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

Events of MACE have been reported in patients receiving Inrebic. Prior to initiating or continuing therapy with Inrebic, the benefits and risks for the individual patient should be considered particularly in patients 65 years of age and older, patients who are current or past long-time smokers, and patients with history of atherosclerotic cardiovascular disease or other cardiovascular risk factors.

Thrombosis

In a large randomised active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a dose dependent higher rate of venous thromboembolic events (VTE) including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

Events of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) have been reported in patients receiving Inrebic. Prior to initiating or continuing therapy with Inrebic, the benefits and risks for the individual patient should be considered particularly in patients with cardiovascular factors (see also section 4.4 “Major adverse cardiovascular events (MACE)”).

In patients with known VTE risk factors other than cardiovascular or malignancy risk factors, Inrebic should be used with caution. VTE risk factors other than cardiovascular or malignancy risk factors include previous VTE, patients undergoing major surgery, immobilisation, use of combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, and inherited coagulation disorder.

Patients should be re-evaluated periodically during Inrebic treatment to assess for changes in VTE risk.

Promptly evaluate patients with signs and symptoms of VTE and discontinue Inrebic in patients with suspected VTE, regardless of dose.

Secondary malignancies

In a large randomised active-controlled study of tofacitinib (another JAK inhibitor) in rheumatoid arthritis patients 50 years and older with at least one additional cardiovascular risk factor, a higher rate of malignancies, particularly lung cancer, lymphoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) was observed with tofacitinib compared to TNF inhibitors.

Lymphoma and other malignancies have been reported in patients receiving JAK inhibitors, including Inrebic. Prior to initiating or continuing therapy with Inrebic, the benefits and risks for the individual patient should be considered particularly in patients 65 years of age and older and patients who are current or past long-time smokers.

Special populations

Elderly
The experience in the age group 75 years and older is limited. In clinical studies, 13.8% (28/203) of patients treated with Inrebic were 75 years and older and serious adverse reactions and adverse reactions leading to treatment discontinuation occurred more frequently.

Excipients

Inrebic capsules contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially ‘sodium free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on fedratinib

Fedratinib is metabolised by multiple CYPs *in vitro* with the predominant contribution from CYP3A4 and with a lesser contribution from CYP2C19, and flavin-containing monooxygenases (FMOs).

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors
Co-administration of ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor: 200 mg twice daily) with a single dose of fedratinib (300 mg) increased the fedratinib area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}) by approximately 3-fold. (see section 4.2).

Based on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) simulations, co-administration of moderate CYP3A4 inhibitors, erythromycin (500 mg three times daily) or diltiazem (120 mg twice daily), with fedratinib 400 mg once daily is predicted to increase fedratinib AUC at steady state by 1.1-fold. Adverse reactions following prolonged co-administration of a moderate CYP3A4 inhibitor cannot be excluded.

Simultaneous inhibition of CYP3A4 and CYP2C19
Co-administration of fluconazole (dual inhibitor of CYP3A4 and CYP2C19, 200 mg once daily) with a single dose of fedratinib (100 mg) increased AUC_{inf} of fedratinib by 1.7-fold.

Based on PBPK simulations, co-administration of fluconazole (200 mg once daily) with fedratinib 400 mg once daily is predicted to increase fedratinib AUC at steady state by 1.5-fold.
Due to potential increase in exposure of fedratinib, patients taking concomitant dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C19 may require more intensive safety monitoring and if necessary, dose modifications of Inrebic based on adverse reactions (see section 4.2).

Strong and moderate CYP3A4 inducers
Co-administration of rifampicin (strong CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) or efavirenz (moderate CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) with a single dose of fedratinib (500 mg) decreased AUC_{inf} of fedratinib by approximately 80% or 50%, respectively.

Proton pump inhibitors
Co-administration of pantoprazole (proton pump inhibitor: 40 mg daily) with a single dose of fedratinib (500 mg) increased fedratinib AUC_{inf} to a clinically insignificant extent (by 1.15-fold). Therefore, an increase in gastric pH is not expected to have clinically meaningful impact on fedratinib exposure and no dose adjustment is needed for concomitant administration of fedratinib with agents that increase gastric pH.

Effect of fedratinib on other medicinal products

Effects on enzymes: CYP3A4, CYP2C19 or CYP2D6 substrates
Concomitant administration of fedratinib with the CYP3A4 substrate, midazolam (2 mg), the CYP2C19 substrate, omeprazole (20 mg), and the CYP2D6 substrate, metoprolol (100 mg), increases midazolam, omeprazole, and metoprolol AUC_{inf} by 3.8-, 2.8-, 1.8- fold and peak concentrations (C_{max}) by 1.8-, 1.1- and 1.6-fold, respectively. Therefore, dose modifications of medicinal products that are CYP3A4, CYP2C19, or CYP2D6 substrates should be made as needed with close monitoring of safety and efficacy.

Effects on transporters
In *in vitro* studies, fedratinib inhibits P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), MATE1, MATE2-K, organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 and OCT2. Co-administration of a single dose of fedratinib (600 mg) with a single dose of digoxin (P-gp substrate: 0.25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 and BCRP substrate: 10 mg), and metformin (OCT2 and MATE1/2-K substrate: 1000 mg) had no clinically meaningful effect on the AUC_{inf} of digoxin, rosuvastatin, and metformin. Renal clearance of metformin was decreased by 36% in the presence of fedratinib. The glucose-lowering pharmacodynamic effect of metformin in the presence of fedratinib appears reduced, with the glucose AUC_{0-3h} being 17% higher. Caution should be exercised and dose modifications should be made as needed for agents that are renally excreted via OCT2 and MATE1/2-K.

Haematopoietic growth factors

The concurrent use of haematopoietic growth factors and fedratinib has not been studied. It is not known whether the JAK inhibition by fedratinib reduces the efficacy of haematopoietic growth factors or whether the haematopoietic growth factors affect the efficacy of fedratinib (see sections 4.2 and 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

Females of reproductive potential should be advised to avoid becoming pregnant whilst receiving Inrebic and should use effective contraception during treatment with Inrebic and for at least 1 month after the last dose.

Pregnancy

There are no data from the use of Inrebic in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3); exposure in these studies was lower than human exposure at the recommended dose. Based on its mechanism of action, Inrebic may cause foetal harm. Inrebic belongs to a class of drugs, JAK inhibitors, that has been shown in pregnant rats and rabbits to cause embryo-foetal mortality and teratogenicity at clinically-relevant exposures. Inrebic is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 1 month after the last dose. If Inrebic is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should be advised of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether fedratinib/metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Women should not breastfeed during treatment with Inrebic and for at least 1 month after the last dose of Inrebic.

Fertility

There are no human data on the effect of fedratinib on fertility. There are no data on effects on fertility in animals at clinically-relevant exposure levels (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Inrebic has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients who experience dizziness after taking Inrebic should refrain from driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety information of Inrebic was assessed in 608 patients who received continuous doses of Inrebic in Phase 1, 2 and 3 clinical studies.

Primary or secondary myelofibrosis (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

In clinical studies of patients with primary myelofibrosis (MF), post polycythaemia vera myelofibrosis (post-PV MF), or post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), treated with Inrebic 400 mg (N = 203), including patients previously exposed to ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), the median exposure was 35.6 weeks (range 0.7 to 114.6 weeks) and the median number of cycles (1 cycle = 28 days) initiated was 9 cycles. Sixty-three percent of 203 patients were exposed for 6 months or longer and 38% were exposed for 12 months or longer.

Among the 203 patients with MF treated with a 400 mg dose of Inrebic in the clinical studies, the most frequent non-haematologic adverse reactions were diarrhoea (67.5%), nausea (61.6%), and vomiting (44.8%). The most frequent haematologic adverse reactions were anaemia (99.0%) and thrombocytopenia (68.5%) based on laboratory values (Table 2). The most frequent serious adverse reactions in MF patients treated with 400 mg were anaemia (2.5% based on reported adverse events and not laboratory values) and diarrhoea (1.5%). Permanent discontinuation due to adverse event regardless of causality occurred in 24% of patients receiving 400 mg of Inrebic.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions from clinical studies for entire treatment duration (Table 2) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); and not known (cannot be estimated from available data).

Table 2: All adverse reactions by system organ class and preferred term

System organ class	Adverse reaction	All grades frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection	Very common
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia[a]	Very common
	Thrombocytopenia[a]	Very common
	Neutropenia[a]	Very common
	Bleeding[b]	Very common
Metabolism and nutrition disorders	Lipase increased[a]	Very common
	Amylase increased[a]	Very common
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Wernicke's encephalopathy	Common
	Dizziness	Common
Vascular disorders	Hypertension	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Vomiting	Very common
	Nausea	Very common
	Constipation	Very common
	Dyspepsia	Common
Hepatobiliary disorders	Alanine aminotransferase increased[a]	Very common
	Aspartate aminotransferase increased[a]	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bone pain	Common
	Muscle spasms	Very common
	Pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Blood creatinine increased[a]	Very common
	Dysuria	Common
General disorders and administration site conditions	Fatigue/ Asthenia	Very common
Investigations	Weight increased	Common

MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities
SMQ = Standardized MedDRA Query (a grouping of several MedDRA preferred terms to capture a medical concept).
[a] Frequency is based on laboratory value.
[b] Bleeding includes any type associated with thrombocytopenia requiring clinical intervention. Bleeding is evaluated using the MedDRA SMQ haemorrhage terms (broad scope).

Description of selected adverse reactions

Encephalopathy, including Wernicke's
Serious cases of encephalopathy, including 1 established case of Wernicke's, were reported in 1.3% (8/608) of patients treated with Inrebic in clinical studies; 7 patients were taking Inrebic at 500 mg daily prior to the onset of neurologic findings and had predisposing factors such as malnutrition, gastrointestinal adverse events, and other risk factors that could lead to thiamine deficiency. One patient treated with Inrebic at 400 mg was determined to have hepatic encephalopathy. Most events resolved with some residual neurological symptoms including memory loss, cognitive impairment and dizziness, except for one fatal case (1/608; 0.16%). This was a patient with head and neck cancer, brain metastasis, difficulty eating, and weight loss who received fedratinib 500 mg in a study for another indication (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance and section 4.9).

In a randomised controlled post-marketing study (FEDR-MF-002) of Fedratinib vs. best available therapy (BAT), the incidence of thiamine levels below the lower limit of normal (< 70 nmol/L) was 20.9% for Fedratinib vs 4.5% for BAT. Thiamine levels < 30 nmol/L were not observed in the study. The median time to the first low thiamine level after initiation of Fedratinib was 29.5 days. The frequency of low thiamine levels in participants receiving Fedratinib was 4.8% in those receiving thiamine supplementation 100 mg orally per day vs. 23.9% in those not receiving thiamine supplementation.

Gastrointestinal toxicity
Nausea, vomiting, and diarrhoea are among the most frequent adverse reactions in Inrebic-treated patients. In MF patients treated with 400 mg of Inrebic, diarrhoea occurred in 68% of patients, nausea in 62% of patients, and vomiting in 45% of patients. Grade 3 diarrhoea, nausea, and vomiting occurred in 5%, 0.5% and 2% of patients, respectively. The median time to onset of any grade nausea, vomiting, and diarrhoea was 2 days, with 75% of cases occurring within 3 weeks of starting treatment. Dose interruptions and reductions due to gastrointestinal toxicity were reported in 11% and 9% of patients, respectively. Permanent discontinuation of 400 mg Inrebic occurred due to gastrointestinal toxicity in 4% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Anaemia
In patients with primary or secondary myelofibrosis treated with 400 mg of Inrebic, 52% of patients developed Grade 3 anaemia. The median time to first onset of Grade 3 anaemia event was approximately 60 days with 75% of cases occurring within 4 months of starting treatment. Red blood cell transfusions were received by 58% of 400 mg Inrebic-treated patients and permanent discontinuation of 400 mg Inrebic occurred due to anaemia in 1.5% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Thrombocytopenia
In patients with primary or secondary myelofibrosis treated with 400 mg of Inrebic, 14% and 9% of patients developed Grade 3 and Grade 4 thrombocytopenia, respectively. The median time to first onset of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was approximately 70 days with 75% of cases occurring within 7 months of starting treatment. Platelet transfusions were received by 9% of 400 mg Inrebic-treated patients. Bleeding (associated with thrombocytopenia), that required clinical intervention occurred in 11% of patients. Permanent discontinuation of treatment due to thrombocytopenia occurred in 3% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Neutropenia
Grade 4 neutropenia occurred in 3.5% of patients and dose interruption due to neutropenia were reported in 0.5% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Hepatic toxicity
Elevations of ALT and AST (all Grades) occurred in 52% and 59%, respectively, with Grade 3 or 4 in 3% and 2%, respectively, of 400 mg Inrebic-treated patients. The median time to onset of any Grade

transaminase elevation was approximately 1 month, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Elevated amylase/lipase
Elevations of amylase and/or lipase (all Grades) occurred in 24% and 40%, respectively, of Inrebic-treated MF patients. Most of these events were Grade 1 or 2, with Grade 3/4 in 2.5% and 12%, respectively (see section 4.2). The median time to onset of any Grade amylase or lipase elevation was 16 days, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment. Permanent discontinuation of treatment due to elevated amylase and/or lipase occurred in 1.0% of patients receiving 400 mg of Inrebic (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance).

Elevated creatinine
Elevations of creatinine (all Grades), occurred in 74% of MF patients taking 400 mg of Inrebic. These elevations were generally asymptomatic Grade 1 or 2 events, with Grade 3 elevations observed in 3% of patients. The median time to onset of any Grade creatinine elevation was 27 days, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment. Dose interruptions and reductions due to elevated creatinine were reported in 1% and 0.5% of patients, respectively. Permanent discontinuation of treatment due to elevated creatinine occurred in 1.5% of 400 mg Inrebic-treated patients (see sections 4.2 and 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Experience with overdose of Inrebic is limited. During clinical studies of Inrebic in myelofibrosis patients, doses were escalated up to 600 mg per day including 1 accidental overdose at 800 mg. At doses above 400 mg, gastrointestinal toxicity, fatigue and dizziness aswell as anaemia and thrombocytopenia tended to occur more commonly. In pooled clinical studies data encephalopathy including Wernicke's encephalopathy was associated with doses of 500 mg. In the event of an overdose, no further Inrebic should be administered; the individual should be monitored clinically and supportive measures should be undertaken as clinically indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EJ02

Mechanism of action

Fedratinib is a kinase inhibitor with activity against wild type and mutationally activated Janus Associated Kinase 2 (JAK2) and FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3). Fedratinib is a JAK2-selective inhibitor with higher inhibitory activity for JAK2 over family members JAK1, JAK3 and TYK2. Fedratinib reduced JAK2-mediated phosphorylation of signal transducer and activator of transcription (STAT3/5) proteins, inhibited malignant cell proliferation *in vitro* and *in vivo*.

Pharmacodynamic effects

Fedratinib inhibits cytokine induced signal transducer and activator of transcription (STAT)3 phosphorylation in whole blood from myelofibrosis patients. A single dose administration of 300, 400,

or 500 mg of fedratinib resulted in maximal inhibition of STAT3 phosphorylation approximately 2 hours after dosing, with values returning to near baseline at 24 hours. Similar levels of inhibition were achieved at steady state PK on cycle 1 day 15, after administration of 300, 400 or 500 mg of fedratinib per day.

Clinical efficacy and safety

Two key clinical studies (JAKARTA and JAKARTA2) were conducted in patients with myelofibrosis. JAKARTA was a randomised placebo-controlled Phase 3 study in patients who are JAK inhibitor naïve. JAKARTA2 was a single-arm study in patients who have been treated with ruxolitinib.

JAKARTA: Myelofibrosis patients who are JAK inhibitor naive
JAKARTA was a double-blind, randomised, placebo-controlled Phase 3 study in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly and platelet count $\geq 50 \times 10^9$/L. A total of 289 patients were randomised to receive either Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) or placebo (n = 96) once daily for at least 24 weeks (6 x 28 day cycles). Placebo patients could cross-over after 24 weeks to active treatment. The 400 mg dose appeared to be better tolerated than the 500 mg dose with fewer patients in the 400 mg arm reporting Grade 3 or 4 treatment emergent adverse events (TEAEs), TEAEs leading to dose reduction or dose interruption, and TEAEs leading to permanent treatment discontinuation. Fifty-nine percent (59%) of patients were male and the median age was 65 years (range 27 to 86 years), with 40% of patients between 65 and 74 years and 11% of patients at least 75 years. Sixty-four percent (64%) of patients had primary MF, 26% had post-polycythaemia vera MF, and 10% had post-essential thrombocythemia MF. Fifty-two percent (52%) of patients had intermediate-2 risk, and 48% had high-risk disease. The median haemoglobin count at baseline was 10.2 g/dL (range 4.5 to 17.4 g/dL). The median platelet count was 213.5×10^9/L (range 23.0 to 1155.0×10^9/L); 16.3% of patients had a platelet count $< 100 \times 10^9$/L and 83.7% of patients had a platelet count $\geq 100 \times 10^9$/L. Patients had a median palpable spleen length of 15 cm (range 4 to 40 cm) at baseline and a median spleen volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of 2568.0 mL (range of 316 to 8244 mL) at baseline. (The median normal spleen volume is approximately 215 mL).

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving ≥ 35% reduction from baseline in spleen volume at week 24 (end of cycle 6) as measured by MRI or CT confirmed 4 weeks later.

The key secondary endpoint was the proportion of patients with a ≥ 50% reduction in Total Symptom Score (TSS) from baseline to the end of cycle 6 as measured by the modified Myelofibrosis Symptoms Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary.

Analyses of reduction in spleen volume are presented in Table 3.

Table 3: Percentage of patients achieving spleen volume reduction from baseline to the end of cycle 6 in the Phase 3 study, JAKARTA (intent-to-treat (ITT) Population)

Spleen volume and spleen size at the end of cycle 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Spleen volume		
Number (%) of patients with spleen volume reduction by 35% or more at the end of cycle 6	45 (46.9)	1 (1.0)
95% confidence interval	36.9, 56.9	0.0, 3.1
p-value	$p < 0.0001$	
Number (%) of patients with spleen volume reduction by 35% or more at the end of cycle 6 (with a follow-up scan 4 weeks later)	35 (36.5)	1 (1.0)
95% confidence interval	26.8, 46.1	0.0, 3.1
p-value	$p < 0.0001$	

A higher proportion of patients in Inrebic 400 mg group achieved a ≥ 35% reduction from baseline in spleen volume regardless of the presence or absence of the JAK^{V617F} mutation.

Based on Kaplan-Meier estimates, the median duration of spleen response was 18.2 months for the Inrebic 400 mg group.

The modified MFSAF included 6 key MF associated symptoms: night sweats, itching, abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. The symptoms were measured on a scale from 0 (absent) to 10 (worst imaginable).

The percentage of patients (95% confidence interval) with a ≥ 50% reduction in TSS at the end of cycle 6 was 40.4% (36/89, 95% CI:30.3%, 50.6%) in the Inrebic 400 mg arm and 8.6% (7/81, 95% CI: 2.5%, 14.8%) in the placebo arm.

JAKARTA2: Myelofibrosis patients who have been treated with ruxolitinib

JAKARTA2, was a multicentre, open-label, single-arm study in patients previously exposed to ruxolitinib with a diagnosis of intermediate-1 with symptoms, intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly and platelet count ≥ 50 x 10^9/L. A total of 97 patients who were heavily pre-treated (79% of patients had received ≥ 2 prior therapies and 13% had received ≥ 4 prior therapies) were enrolled and started treatment with Inrebic 400 mg once daily with dose escalation up to 600 mg permitted. Fifty-five percent (55%) of patients were male and the median age was 67 years (range 38 to 83 years) with 46% of patients between 65 and 74 years and 17% of patients at least 75 years. Fifty-five percent (55%) of patients had primary MF, 26% had post-polycythaemia vera MF, and 19% had post-essential thrombocythemia MF. Sixteen percent (16%) of patients had intermediate-1 with symptoms, 49% had intermediate-2, and 35% had high-risk disease. The median haemoglobin count was 9.8 g/dL (range 6.8 to 15.3 g/dL) at baseline. The median platelet count was 147.0 x 10^9/L (range 48.0 to 929.0 x 10^9/L) at baseline; 34.0% of patients had a platelet count < 100 x 10^9/L, and 66.0% of patients had a platelet count ≥ 100 x 10^9/L. Patients had a median palpable spleen length of 18 cm (range 5 to 36 cm) at baseline and a median spleen volume as measured by magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of 2893.5 mL (range of 737 to 7815 mL) at baseline.

The median duration of prior exposure to ruxolitinib was 10.7 months (range 0.1 to 62.4 months). Seventy-one percent (71%) of patients had received a dose of either 30 mg or 40 mg daily of ruxolitinib prior to study entry.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving a ≥ 35% reduction in spleen volume from baseline to the end of cycle 6 as measured by MRI or CT.

For the primary endpoint, the percentage of patients (95% confidence interval) who achieved a ≥ 35% reduction in spleen volume by MRI or CT at the 400 mg dose at the end of cycle 6 was 22.7% (22/97, 95% CI: 14.8%, 32.3%)

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Inrebic in all subsets of the paediatric population for the treatment of myelofibrosis (MF) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Fedratinib at 300 mg to 500 mg once daily (0.75 to 1.25 times the recommended dose of 400 mg) results in a dose proportional increase in geometric mean fedratinib C_{max} and the area under the plasma concentration time curve over the dosing interval (AUC_{tau}). The mean steady state levels are achieved within 15 days of daily dosing. The mean accumulation ratios are similar in adult patients with primary MF, post-PV MF or post-ET MF, ranging from 3- to 4-fold.

At the dose of 400 mg once daily, the geometric mean (coefficient of variation, %CV) fedratinib $C_{max,ss}$ is 1 804 ng/mL (49%) and $AUC_{tau,ss}$ is 26 870 ng.hr/mL (43%) in patients with myelofibrosis.

Following 400 mg once daily oral administration, fedratinib is rapidly absorbed, achieving C_{max} at steady-state in 3 hours (range: 2 to 4 hours). Based on a mass balance study in humans, oral absorption of fedratinib is estimated to be approximately 63-77%.

A low-fat, low-calorie (total 162 calories: 6% from fat, 78% from carbohydrate and 16% from protein) or a high-fat, high-calorie (total 815 calories: 52% from fat, 33% from carbohydrate and 15% from protein) meal increased AUC_{inf} up to 24% and C_{max} up to 14% of a single 500 mg dose of fedratinib. Thus, fedratinib can be taken with or without food since no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fedratinib was observed with food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting and thus fedratinib is recommended to be taken with food.

Distribution

The mean apparent volume of distribution of fedratinib at steady-state is 1770 L in patients with myelofibrosis at 400 mg once daily dose suggesting extensive tissue distribution. The human plasma protein binding of fedratinib is approximately 95%, mostly to α1-acid glycoprotein.

Biotransformation

Fedratinib is metabolised by multiple CYPs *in vitro*, with the predominant contribution from CYP3A4, and with a lesser contribution from CYP2C19 and FMOs.

Fedratinib was the predominant entity (approximately 80% of plasma radioactivity) in systemic circulation after oral administration of radiolabelled fedratinib. None of the metabolites contribute greater than 10% of total parent substance-related exposure in plasma.

Elimination

Following a single oral dose of radiolabelled fedratinib, elimination was primarily through metabolism with approximately 77% of radioactivity excreted in faeces and only approximately 5% of the excreted

in urine. Unchanged parent substance was the major component *in excreta*, accounting on average for approximately 23% and 3% of the dose in faeces and urine, respectively.

Fedratinib pharmacokinetics is characterised by a biphasic disposition with an effective half-life of 41 hours, a terminal half-life of approximately 114 hours, and apparent clearance (CL/F) (%CV) of 13 L/hr (51%) in patients with myelofibrosis.

Special populations

Age, body weight, gender and race
In a population pharmacokinetics analysis of cumulative data from 452 patients, no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fedratinib was observed with regard to age (analysis including 170 patients with age 65-74 years, 54 with age 75-84 years and 4 with age 85+ years), body weight (40 to 135 kg), gender (analysis including 249 males and 203 females) and race (analysis including 399 White, 7 Black, 44 Asian and 2 other).

Renal impairment
Following a single 300 mg dose of fedratinib, the AUC_{inf} of fedratinib increased by 1.5-fold in subjects with moderate renal impairment (CLcr 30 mL/min to 59 mL/min by C-G) and 1.9-fold in subjects with severe renal impairment (CLcr 15 mL/min to 29 mL/min by C-G), compared to that in subjects with normal renal function (CLcr ≥ 90 mL/min by C-G).

In a population pharmacokinetics analysis of cumulative data from 452 patients, no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fedratinib was observed with regard to mild renal impairment (defined as 60 ≤ CLcr < 90 mL/min).

Hepatic impairment
The safety and pharmacokinetics of a single oral dose of fedratinib were evaluated in subjects with normal hepatic function and with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A, B) at 300 mg; in subjects with normal hepatic function and with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) at 200 mg. No clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fedratinib was observed in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment compared to that in subjects with normal hepatic function (see section 4.2).

In a population pharmacokinetics analysis of cumulative data from 452 patients, no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of fedratinib was observed with regard to mild (defined as total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin 1 to 1.5 times ULN and any AST increase; n = 115) or moderate (defined as total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN and any AST; n = 17) hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Fedratinib has been evaluated in safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity studies and in a carcinogenicity study. Fedratinib was not genotoxic and not carcinogenic in the 6-month Tg.rasH2 transgenic mouse model. Preclinical studies have demonstrated that at clinically-relevant doses, fedratinib does not inhibit thiamine transport in the gastrointestinal tract or the brain (see sections 4.2 and 4.8)

In repeat-dose toxicity studies of up to 9 months in length, in mice, rats and dogs, the main toxicities observed included bone marrow hypoplasia; bile duct hypertrophy, necrosis and proliferation; lymphoid atrophy/depletion; renal tubular degeneration/necrosis; gastrointestinal tract inflammation; degeneration/necrosis of skeletal and cardiac muscle; histiocytic infiltration of the lung; and evidence of immunosuppression including pneumonia and/or abscesses. The highest plasma exposures achieved in the repeat-dose toxicology studies were associated with significant toxicity, including mortality, and were below the tolerated plasma exposures in patients at the highest recommended dose of 400 mg, suggesting humans are less sensitive than preclinical species to the toxicities of fedratinib.

Clinically-relevant exposures were not attained in the species used in the toxicology studies, therefore these studies have a limited value in producing clinically relevant safety data on fedratinib.

Fertility and early embryonic development

Fedratinib had no effect on the oestrous cycle parameters, mating performance, fertility, pregnancy rate or reproductive parameters in male or female rats. The exposure (AUC) was approximately 0.10 to 0.13 times the clinical exposure at the recommended dose of 400 mg once daily. In a repeat-dose toxicity study, at exposures approximately equivalent to human clinical exposure, fedratinib caused aspermia, oligospermia and seminiferous tubule degeneration in male dogs (see section 4.6).

Embryo-foetal development

Fedratinib administered to pregnant rats during organogenesis (gestation days 6 to 17) was associated with adverse embryo-foetal effects including post-implantation loss, lower foetal body weights, and skeletal variations. These effects occurred in rats at approximately 0.1 times the clinical exposure at the recommended human daily dose of 400 mg/day. In rabbits, fedratinib did not produce developmental toxicity at the highest dose level tested (exposure approximately 0.08 times the clinical exposure at the recommended human daily dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Silicified microcrystalline cellulose (contains microcrystalline cellulose (E460) and silica colloidal anhydrous (E551)).
Sodium stearyl fumarate

Capsule shell

Gelatin (E441)
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Printing ink

Shellac (E904)
Titanium dioxide (E171)
Propylene glycol (E1520)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene child resistant cap and heat induction seal.

Each bottle contains 120 hard capsules and is packed in a cardboard carton.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be returned to the pharmacist for safe disposal in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/20/1514/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c (7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INREBIC 100 mg hard capsules
fedratinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains fedratinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg fedratinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 hard capsules.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

QR code to be included
www.inrebic-eu-pil.com

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1514/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

INREBIC

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

INREBIC 100 mg hard capsules
fedratinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains fedratinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg fedratinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 hard capsules.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1514/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Inrebic 100 mg hard capsules
fedratinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Inrebic is and what it is used for
2. What you need to know before you take Inrebic
3. How to take Inrebic
4. Possible side effects
5. How to store Inrebic
6. Contents of the pack and other information

1. What Inrebic is and what it is used for

What Inrebic is
Inrebic contains the active substance fedratinib. It is a type of medicine known as ‘protein kinase inhibitors’.

What Inrebic is used for
Inrebic is used to treat adult patients with an enlarged spleen or with symptoms related to myelofibrosis, a rare form of blood cancer.

How Inrebic works
An enlarged spleen is one of the characteristics of myelofibrosis. Myelofibrosis is a disorder of the bone marrow, in which the marrow is replaced by scar tissue. The abnormal marrow can no longer produce enough normal blood cells and as a result the spleen becomes significantly enlarged. By blocking the action of certain enzymes (called Janus Associated Kinases), Inrebic can reduce the size of the spleen in patients with myelofibrosis and relieve symptoms such as fever, night sweats, bone pain and weight loss in patients with myelofibrosis.

2. What you need to know before you take Inrebic

Do not take Inrebic
- if you are allergic to fedratinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant or think you may be pregnant.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking these capsules and during treatment, if you have any of the following signs or symptoms:

Condition affecting the brain called encephalopathy, including Wernicke's encephalopathy
- Confusion, memory loss, or difficulty thinking; loss of balance or difficulty walking.
- Eye problems such as random eye movement, double-vision, blurred vision and loss of vision. These maybe signs of a brain condition called encephalopathy, including Wernicke's encephalopathy which may lead to death.
  Contact your doctor immediately if you get any of these signs or symptoms.

Talk to your doctor or pharmacist during your treatment
- if you are feeling very tired, being short of breath, pale skin or fast heartbeat – these may be signs of a low red blood cell count.
- if you have unusual bleeding or bruising under the skin, longer than usual bleeding after your blood has been drawn, or bleeding from your gums – these may be signs of a low blood platelet count.
- if you have frequent or re-occurring of infections which may be a sign of a low white blood cell count.
- if you have nausea, vomiting or diarrhoea.
- if you have or ever had any kidney problems.
- if you have or ever had any liver problems.
- if you have or ever had any problems with your pancreas.

The following has been observed in another similar type of medicine used for the treatment of rheumatoid arthritis: heart problems, blood clots and cancer. Talk to your doctor or pharmacist before or during treatment if you:
- are older than 65. Patients aged 65 years and older may be at increased risk of heart problems including heart attack and some types of cancer.
- have or have had heart problems.
- have or have had cancer.
- are a smoker or have smoked in the past.
- have previously had blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism).
- get sudden shortness of breath or difficulty breathing, chest pain or pain in upper back, swelling of the leg or arm, leg pain or tenderness, or redness or discoloration in the leg or arm as these can be signs of blood clots in the veins.
- notice any new growths on the skin or changes in existing growths. Your doctor may recommend that you have regular skin examinations while taking Inrebic.

Your doctor will discuss with you if Inrebic is appropriate for you.

<u>Blood tests</u>
Before and during treatment, you will have blood tests to check your blood cell levels (red blood cells, white blood cells and platelets), and your liver and pancreatic function.

Before treatment, you will have a blood test to check your vitamin B1 level. Your doctor will also tell you to take a daily dose of 100 mg vitamin B1 supplement during treatment. Your doctor may also request additional blood tests to check your vitamin B1 level during treatment.

Your doctor may adjust the dose or stop treatment based on the results of the blood tests.

Children and adolescents
Inrebic should not be used in children or young people under 18 years of age because this medicine has not been studied in this age group.

Other medicines and Inrebic
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because Inrebic can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Inrebic works.

The following may increase the risk of side effects with Inrebic:
- Ketoconazole, fluconazole (used to treat fungal infections);
- Fluvoxamine (used to treat depression);
- Ritonavir (used to treat HIV infections/AIDS).

The following may reduce the effectiveness of Inrebic:
- Rifampicin (used to treat tuberculosis (TB) and some other infections);
- Phenytoin (used to treat epilepsy and control fits or convulsions);
- Efavirenz (used to treat HIV infections/ AIDS).

Inrebic may affect other medicines:
- Midazolam (used to help you sleep or relieve anxiety);
- Omeprazole (used to treat stomach problems);
- Metoprolol (used to treat angina or high blood pressure);
- Metformin (used to lower blood sugar levels);
- Also simvastatin, S-mephenytoin and dextromethorphan.

Your doctor will decide if the dose needs to be changed.

Also tell your doctor if you recently had an operation or if you are going to have an operation or a procedure as Inrebic may interact with some sedatives.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Do not take Inrebic during pregnancy. If you are able to become pregnant, you must use effective contraception whilst taking these capsules and avoid becoming pregnant for at least one month after the last dose.

Do not breast-feed while taking Inrebic and for at least one month after the last dose as it is not known if this medicine passes into breast milk.

Driving and using machines
If you feel dizzy, do not drive or operate machines until these side effects have gone away.

Inrebic contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. How to take Inrebic

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 400 mg (four 100 mg capsules) taken by mouth once daily.

You will have blood tests before and while you take this medicine to monitor your progress. Your doctor will also tell you to take a daily dose of 100 mg vitamin B1 supplement during treatment (see section 2 “Blood tests”).

If you get certain side effects while you are taking Inrebic (see section 4) your doctor may lower your dose or pause or stop treatment.

Taking these capsules
- swallow the capsules whole, preferably with water.
- do not open, break or chew the capsules.
- the capsules can be taken either with or without food but it is preferable to take them with food to avoid feeling or being sick (vomiting).

You should continue taking Inrebic for as long as your doctor tells you to. This is a long-term treatment.

If you take more Inrebic than you should
If you accidentally take too many Inrebic capsules or a higher dose than you should, contact your doctor or pharmacist straight away.

If you forget to take Inrebic
If you miss a dose or vomit after taking a capsule, skip the missed dose and take your next scheduled dose at your regular time the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten or vomited capsule.

If you stop taking Inrebic
Do not stop taking Inrebic unless your doctor tells you to.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following symptoms which could be a sign of a serious condition which affects the brain called encephalopathy (including Wernicke's encephalopathy):
- Confusion, memory loss or difficulty thinking,
- Loss of balance or difficulty walking,
- Eye problems such as double-vision, blurred vision loss of vision or random eye movements.

Talk to your doctor if you get any other side effects. These can include:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Low levels of red blood cells which may cause tiredness, shortness of breath, pale skin or a fast heartbeat *(anaemia)*.
- Reduction in blood platelets, which can make you bleed or bruise easily *(thrombocytopenia)*.
- Reduction in white blood cells (*neutropenia*), sometimes with fever. Low level of white blood cells can reduce your ability to fight off infections.
- Feeling sick *(nausea)* or being sick *(vomiting)*.
- Diarrhoea.
- Constipation.
- Bleeding.
- Urinary tract infection.
- Headache.
- Muscle spasms.

- Tiredness *(fatigue)* or weakness *(asthenia)*.
- Changes in blood test results (*alanine amino transferase increased*, *aspartate aminotransferase increased*, *increase in blood creatinine*, increase in *amylase* and *lipase* levels). These may be signs of liver, kidney or pancreas problems.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Dizziness.
- Increase in blood pressure (*hypertension*).
- Indigestion *(dyspepsia)*.
- Bone pain.
- Pain in limbs, hands or feet (*pain in extremity)*.
- Weight gain.
- Painful passing of urine.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Inrebic

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

This medicine does not require any special temperature storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Inrebic contains
- The active substance is fedratinib. Each hard capsule contains fedratinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg fedratinib.
- The other ingredients are:
  - The capsule content contains silicified microcrystalline cellulose (contains microcrystalline cellulose (E460) and silica colloidal anhydrous (E551)) and sodium stearyl fumarate (see section 2, “Inrebic contains sodium”).
  - The capsule shell contains gelatin (E441), titanium dioxide (E171) and red iron oxide (E172).
  - The white printing ink is composed of shellac (E904), titanium dioxide (E171) and propylene glycol (E1520).

What Inrebic looks like and contents of the pack
- Inrebic are 21.4 -22.0 mm, reddish-brown capsules, printed with “FEDR” on the cap and “100 mg” on the body in white ink.
- The capsules are packaged in a high-density polyethylene (HDPE) bottle with a seal and polypropylene child resistant cap. Each bottle contains 120 capsules and is packed in a cardboard carton.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Manufacturer
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

Detailed information on this medicine is also available by scanning the QR code on the outer packaging with a smartphone. The same information is available on the following URL: www.inrebic-eu-pil.com.

REGULATORY AFFAIRS FORM	
Celgene	Identifier: **Fedratinib**
	Title: **CCDS**

CONFIDENTIAL DRAFT – FOR INTERNAL USE ONLY-PLEASE DO NOT DISTRIBUTE

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: Fedratinib

TRADE NAME(s): INREBIC®

Date: [redacted]

Version No.: [redacted]

Supercedes Version No.: [redacted]

[redacted]

p2～59は非公開のため削除した

1 同種同効品一覧表

フェドラチニブの同種同効品としてモメロチニブ及びルキソリチニブの 2 製品を選定した。フェドラチニブ及び同種同効品をそれぞれ Table 1-1 の一覧表に示し、同種同効品の電子添文を別添とした。

Table 1-1:　　同種同効品一覧表

販売名	**インレビックカプセル 100mg**	**オムジャラ錠 100mg、 同錠 150mg、同錠 200mg**	**ジャカビ錠 5mg、同錠 10mg**
一般的名称	フェドラチニブ塩酸塩水和物	モメロチニブ塩酸塩水和物	ルキソリチニブリン酸塩
会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ 株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	骨髄線維症	骨髄線維症	骨髄線維症 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る） 造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
添付文書 改訂日	―	2024 年 6 月改訂 （第 1 版）	2023 年 8 月改訂 （第 2 版）

2024年6月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤
ヤヌスキナーゼ（JAK）／アクチビンA受容体1型（ACVR1）阻害剤
モメロチニブ塩酸塩水和物錠

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：18ヵ月

オムジャラ錠100mg
オムジャラ錠150mg
オムジャラ錠200mg
Omjjara Tablets

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	150mg	200mg
承認番号	30600AMX00155	30600AMX00156	30600AMX00157
販売開始			

1. 警告

1.1 本剤の投与は、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。

1.2 本剤の投与により、重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現し、死亡に至った症例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。[8.2、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オムジャラ錠100mg	オムジャラ錠150mg	オムジャラ錠200mg
有効成分	1錠中 モメロチニブ塩酸塩水和物121.94mg（モメロチニブとして100mg）	1錠中 モメロチニブ塩酸塩水和物182.91mg（モメロチニブとして150mg）	1錠中 モメロチニブ塩酸塩水和物243.88mg（モメロチニブとして200mg）
添加剤	没食子酸プロピル、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄		

3.2 製剤の性状

販売名	オムジャラ錠100mg	オムジャラ錠150mg	オムジャラ錠200mg
剤形・性状	褐色のフィルムコーティング錠		
識別コード	M 100	M 150	M 200
表（直径／長径×短径）	 約8.9mm	 約11.1×10.7mm	 約15.7×7.5mm
裏			
側面（厚さ）	 約4.7mm	 約4.9mm	 約5.5mm
質量	312mg	468mg	624mg

4. 効能又は効果

骨髄線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「17.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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、JAK阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1、17.1.2参照]

5.2 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはモメロチニブとして200mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者に投与する場合は、本剤150mgを開始用量とすること。[9.3.1、16.6.2参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は減量すること。副作用による減量後、忍容性が認められ、十分な効果が認められない場合は、50mgずつ増量することができる。

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/mm^{3}以上50,000/mm^{3}未満（本剤投与開始前の血小板数が100,000/mm^{3}以上の場合）	50mg減量を考慮する。100mg投与時の場合には50,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、100mgで再開する。
	25,000/mm^{3}未満	ベースライン又は50,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬を考慮する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から50mg減量する[注1)]。
好中球減少	500/mm^{3}未満	750/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から50mg減量する[注1)]。
非血液学的有害事象	グレード3以上[注2)]	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。休薬後に再開する場合には、休薬前の用量から50mg減量する[注1)]。

注1）休薬前の用量が100mgの場合には100mgで再開する
注2）NCI-CTCAE Version 5.0に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.2参照]

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は増悪することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。活動性の感染症を合併している患者は臨床試験では除外されている。[1.2、8.2、8.3、11.1.1参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。急性B型肝炎患者又はB型肝炎ウイルスキャリアの患者は臨床試験では除外されている。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者

本剤の開始用量を減量するとともに、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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床曝露量（AUC）の約23倍（ラット）及び約1.2倍（ウサギ）の投与で、流産、胚死亡、胎児体重減少、骨変異、骨化遅延等が認められた。また、他のJAK阻害剤の動物実験において催奇形性が報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において、妊娠期間から授乳終了までの経口投与により、臨床曝露量（AUC）の4.2倍の生後10日目における母動物の曝露量の投与で、出生児の生存率減少、体重減少等が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。また、本剤は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3の基質であり、乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
OATP1B1/1B3阻害剤 シクロスポリン ロピナビル・リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のOATP1B1/1B3阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤等のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール ラベプラゾール等 [16.7.2参照]		これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチンカルシウム サラゾスルファピリジン等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（2.3%）

重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少症（18.3%）、貧血（5.8%）、好中球減少症（4.7%）等があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 肝機能障害（6.4%）

[8.4参照]

11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
代謝および栄養障害		ビタミンB1欠乏	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー	失神
耳および迷路障害		回転性めまい	
眼障害		霧視	
血管障害		低血圧、潮紅	血腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	
胃腸障害	悪心	下痢、腹痛、嘔吐、便秘	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、無力症	発熱
傷害、中毒および処置合併症			挫傷

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、深部静脈血栓症、肺塞栓症、門脈血栓症、脾静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症が認められた。

15.1.2 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8 を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも臨床試験において心血管系事象、悪性腫瘍の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌの反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）の2.9倍の投与で後嚢下白内障の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、臨床最大曝露量（Cmax）の42倍の投与で末梢神経伝達障害が認められた。

15.2.3 ラットのがん原性試験において、臨床曝露量（AUC）の38倍の投与で精巣間細胞（ライディッヒ細胞）腺腫の増加が認められた。

15.2.4 ラットにおいて、雄で臨床曝露量（AUC）の約43倍の投与で、受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人14例にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブ及び主要活性代謝物（M21）の薬物動態パラメータ及び血漿中薬物濃度推移を表1、図1及び図2に示す。

表1 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	モメロチニブ（14例）	M21（14例）
Cmax（ng/mL）注1)	958.3（29.3）	626.4（40.9）
Tmax（h）注2)	3.00（0.50，4.00）	4.00（1.00，8.00）
$t_{1/2}$（h）注1)	4.83（33.27）	5.65（31.42）
AUC_{inf}（ng・h/mL）注1)	7321.8（44.0）	6305.3（36.3）

注1）幾何平均値（変動係数%）
注2）中央値（最小値、最大値）

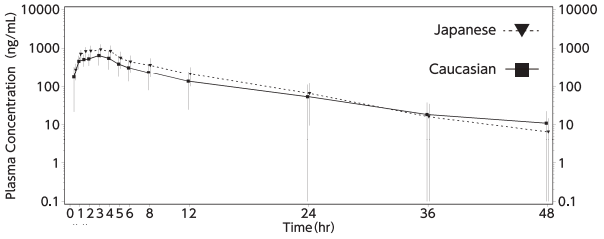


図1 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

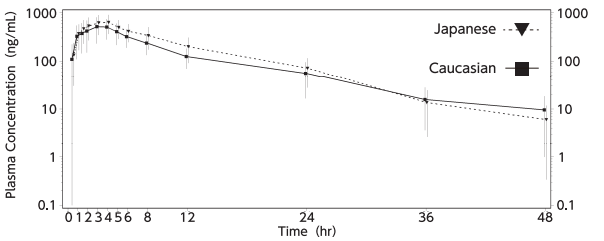


図2 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のM21の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを1日1回経口投与した時の定常状態（2週目）におけるモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を表2、図3及び図4に示す（外国人データ）。

表2 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを1日1回経口投与した時の定常状態（2週目）におけるモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	モメロチニブ	M21
Cmax（ng/mL）注1)	20	388.2（61.4）	362.4（53.1）
Tmax（h）注2)	20	1.75（0.50，9.17）	3.00（1.00，9.17）
$t_{1/2}$（h）注1)	19注3)	5.63（39.9）	7.72（45.3）
AUC_{tau}（ng・h/mL）注1)	19	2613.0（60.4）	3713.6（39.0）

注1）幾何平均値（変動係数%）
注2）中央値（最小値、最大値）
注3）M21：18例

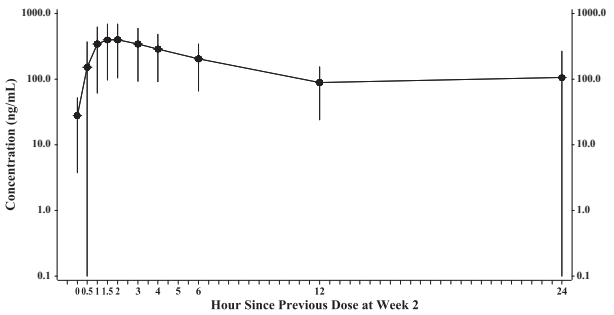


図3 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを反復経口投与した時の2週時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

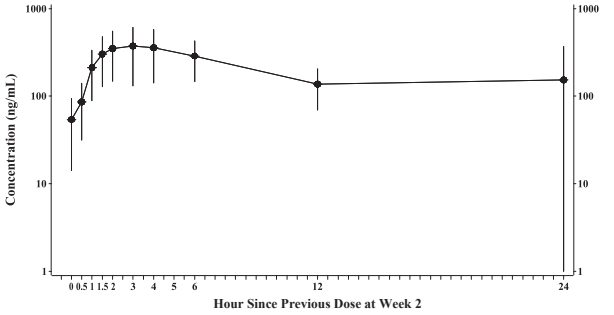


図4 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを反復経口投与した時の2週時のM21の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、空腹時投与に対する①低脂肪食後投与及び②高脂肪食後投与におけるモメロチニブのCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.38及び1.16、並びに②1.28及び1.28であり、M21のCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.19及び1.04、並びに②0.812及び0.936であった（外国人データ）。

16.3 分布

モメロチニブ及びM21の血漿タンパク非結合率は、ヒト血漿中でそれぞれ19.2及び14.6%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

モメロチニブは主にCYP3A4により代謝され、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP1A2による代謝の後にアルデヒド酸化酵素による代謝を経てM21が生成される（*in vitro*）。健康成人6例に^{14}C標識したモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、血漿中には主にM21及び未変化体が検出された（血漿中総放射能のAUC_{24h}に対する割合は、それぞれ64.2及び17.3%）（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C標識したモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、放射能の69.3%が糞中に、27.5%が尿中に排泄された。また、放射能の12.7%がM21として、12.6%が未変化体として糞中に、放射能の11.5%がM21として、0.6%が未変化体として尿中に排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）、中等度腎機能障害患者（eGFR30～59mL/min/1.73m^2）、重度腎機能障害患者（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、健康成人（9例）に対する中等度腎機能障害患者（10例）におけるモメロチニブ及びM21のAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ0.867及び1.20であり、健康成人（10例）に対する重度腎機能障害患者（10例）におけるモメロチニブ及びM21のAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ0.839及び1.41であった（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）（各群10例）にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、健康成人に対する①中等度肝機能障害患者及び②重度肝機能障害患者におけるモメロチニブ及びM21のAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.08及び0.524、並びに②1.97及び0.521であった（外国人データ）。[7.2、9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人12例にリファンピシン600mgを単回投与（OATP1B1/1B3阻害）し、モメロチニブ200mgを投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC_{inf}の最小

二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.40及び1.57、並びに②1.06及び1.12であった（外国人データ）。
また、健康成人12例にリファンピシン600mgを1日1回9日間反復投与（強いCYP3A誘導）し、モメロチニブ200mgを投与した時、リファンピシン単回併用投与時に対するリファンピシン反復併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①0.706及び0.539、並びに②1.31及び0.854であった（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 オメプラゾール

健康成人12 例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）20mgを1日1回6日間反復投与し、モメロチニブ200mgを投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①0.645及び0.667、並びに②0.530及び0.630であった（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ロスバスタチンカルシウム

健康成人12例にモメロチニブ200mgを1日1回5日間反復投与し、ロスバスタチン（BCRP基質）10mgを投与した時、ロスバスタチン単独投与時に対する併用投与時におけるロスバスタチンのCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ3.23及び2.73であった（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 その他

(1) 健康成人12例にリトナビル（CYP3A及びP-gp阻害剤）100mgを1日1回7日間反復投与し、モメロチニブ100mg[注1)]を投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC_{tau}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.23及び1.14、並びに②1.30及び1.24であった（外国人データ）。

(2) 健康成人12例にモメロチニブ200mgを1日1回8日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A基質）5mgを投与した時、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時におけるミダゾラムのCmax及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.918及び0.838であった（外国人データ）。

(3) モメロチニブ及びM21はBCRPの基質であり、モメロチニブはUGT1A1を阻害した（*in vitro*）。

注1）承認用量は200mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1試験）

JAK阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者[注1)]を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤200mgを1日1回経口投与した。合計432例が本剤群［215例（日本人6例を含む）］又はルキソリチニブ群［217例（日本人9例を含む）］に無作為に割付けされた[1)]。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合（SRR）、副次評価項目である24週時の総症状スコア（TSS）［修正版MPNSAF TSSv2.0を用いた評価］がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合（TSS改善割合）及び副次評価項目である24週時の赤血球輸血非依存（RBC-TI）割合［24週間のうち、後半の12週間に赤血球輸血がなく、ヘモグロビン濃度が8g/dL以上の状態にある被験者の割合］［95%信頼区間］（%）は下表のとおりであった。

無作為化期（投与開始24週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で64.5%［138/214例（日本人2例を含む）］であった。主な副作用は、血小板減少症15.9%（34/214例）、頭痛12.1%（26/214例）、浮動性めまい11.2%（24/214例）、悪心10.7%（23/214例）等であった。[5.1参照]

表1 24週時のSRR、TSS改善割合、RBC-TI割合

	本剤群	ルキソリチニブ群
24週時のSRR（%）[95%信頼区間]	26.5 [20.7, 32.9] (57/215例)	29.5 [23.5, 36.0] (64/217例)
	9 [2, 16] a) p=0.014 b)	
24週時のTSS改善割合（%）c) [95%信頼区間]	28.4 [22.5, 35.0] (60/211例)	42.2 [35.4, 49.2] (89/211例)
	0 [-8, 8] d) p=0.98b)	
24週時のRBC-TI割合（%）e) [95%信頼区間]	66.5 [59.8, 72.8] (143/215例)	49.3 [42.5, 56.2] (107/217例)

a）層別Cochran Mantel Haenszel法による非劣性の群間差［本剤群とルキソリチニブ群の60%との差；SRR（本剤群）-0.6×SRR（ルキソリチニブ群）］

b）有意水準両側0.05

c）24週時のSRRに続いて、階層的な検定手順により、24週時のTSS改善割合（ルキソリチニブ群に対する本剤群の非劣性）について仮説検定を実施した。また、ベースラインのTSSが0超、又はベースラインのTSSが0であるが24週時のTSSが0でない若しくは欠測である被験者が解析対象とされた。

d）層別Cochran Mantel Haenszel法による非劣性の群間差［本剤群とルキソリチニブ群の67%との差；TSS改善割合（本剤群）-0.67×TSS改善割合（ルキソリチニブ群）］

e）階層的な検定手順により、24週時のRBC-TI割合の統計学的な仮説検定は実施されなかった。

注1）試験対象患者

・原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類又はIWG-MRT基準に基づき診断）
・IPSSリスク分類の高リスク、中間-2リスクの患者又は中間-1リスクで症候性の脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン濃度10g/dL未満）を伴う、及び/又は利用可能な治療法に不応である患者
・同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者
・左肋骨縁下に触知可能な5cm以上の脾腫を有する患者

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MOMENTUM試験）

JAK阻害剤による治療歴のある貧血を有する骨髄線維症患者[注2)]を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤200mgを1日1回経口投与した。合計195例が本剤群（130例）又はダナゾール[注3)]群（65例）に無作為に割付けされた[2)]。主要評価項目である24週時の総症状スコア（TSS）［MFSAFv4.0を用いた評価］がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合（TSS改善割合）［95%信頼区間］（%）は本剤群24.6［17.5, 32.9］(32/130例)、ダナゾール群9.2［3.5, 19.0］(6/65例)、群間差［95%信頼区間］[注4)]は15.7［5.5, 25.8］、p=0.0095[注5)]であった。

無作為化期（投与開始24週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で57.7%（75/130例）であった。主な副作用は、血小板減少症17.7%（23/130例）、下痢12.3%（16/130例）、悪心9.2%（12/130例）等であった。[5.1参照]

注2）試験対象患者

・原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類又はIWG-MRT基準に基づき診断）
・DIPSS又はDIPSS-plusリスク分類の高リスク、中間-2リスク、又は中間-1リスクの患者
・同種幹細胞移植を予定していない患者
・左肋骨縁下に触知可能な5cm以上の脾腫又は画像検査で体積が450cm^3以上の脾腫を有する患者
・MFSAFv4.0でTSSが10以上の臨床症候を有する患者
・ヘモグロビン濃度が10g/dL未満の貧血を有する患者

注3）骨髄線維症に伴う貧血に対して国内未承認

注4）層別Cochran Mantel Haenszel法による群間差［95%信頼区間］（%）

注5）有意水準両側0.05

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モメロチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1/2及びアクチビンA受容体1型（ACVR1）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。モメロチニブは、JAK1/2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、骨髄線維症に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、モメロチニブは、ACVR1の下流のシグナル伝達分子（SMAD）のリン酸化を阻害することでヘプシジン産生を抑制し、循環血中の鉄濃度を増加させ、造血を促進すると考えられている。

18.2 造血作用

モメロチニブをJAK2 V617F変異を導入した骨髄増殖性腫瘍モデルマウスに反復経口投与した時、網状赤血球数減少、脾臓重量減少、脾臓における初期赤血球前駆細胞減少、骨髄における前駆細胞及び成熟赤血球前駆細胞の増加等が認められた（*in vivo*）[3)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

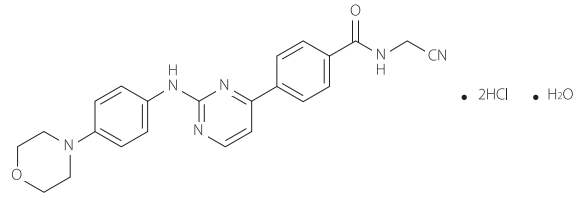
一般的名称：モメロチニブ塩酸塩水和物（Momelotinib Hydrochloride Hydrate）

化　学　名：*N*-(Cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

分　子　式：$C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分　子　量：505.40

化学構造式：



性　　状：淡黄色～褐色～帯赤褐色の固体

21. 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。

22. 包装

〈オムジャラ錠100mg〉

14錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］×1

〈オムジャラ錠150mg〉

14錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］×1

〈オムジャラ錠200mg〉

14錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］×1

23．主要文献

1）Mesa RA，et al.：J Clin Oncol. 2017；35：3844-3850
2）Verstovsek S，et al.：Lancet. 2023；401：269-280
3）Tyner JW，et al.：Blood. 2010；115（25）：5232-5240

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1ー8ー1

＊＊2023年8月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2021年1月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

＊＊

日本標準商品分類番号
874291、873999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ルキソリチニブリン酸塩錠

ジャカビ®錠5mg
ジャカビ®錠10mg
JAKAVI® Tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00759000	22900AMX00507000
販売開始	2014年9月	2017年5月

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

＊＊ **1.1 本剤の投与は、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又は造血幹細胞移植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行うこと。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。**

1.2 本剤の投与により、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例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。［8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

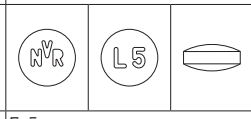
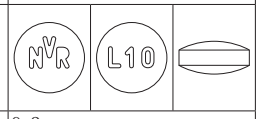
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
有効成分・含量	1錠中ルキソリチニブリン酸塩6.60mg（ルキソリチニブとして5mg）	1錠中ルキソリチニブリン酸塩13.2mg（ルキソリチニブとして10mg）
添加剤	乳糖、セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャカビ錠5mg	ジャカビ錠10mg
色・剤形	白色の素錠	
識別コード	NVR L5	NVR L10
形状		
直径（mm）	7.5	9.3
厚さ（mm）	3.6	4.5
質量（g）	0.16	0.32

4. 効能又は効果

○骨髄線維症

○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

＊＊○造血幹細胞移植後の移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄線維症〉

5.1 患者のリスク分類、脾臓の大きさ等について、「17.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。

5.2 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。

〈真性多血症〉

5.3 ヒドロキシカルバミドによる適切な治療を行っても十分な効果が認められない場合、又はヒドロキシカルバミドによる治療が不適当と判断される場合に本剤の投与を考慮すること。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の脾臓の大きさ等について、「17.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。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

＊＊5.5 臨床試験に組み入れられた患者の移植片対宿主病の重症度等について、「17. 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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈骨髄線維症〉

通常、成人には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量は、ルキソリチニブとして1回5mg～25mgの範囲とし、患者の状態により適宜増減する。

〈真性多血症〉

通常、成人にはルキソリチニブとして1回10mgを開始用量とし、1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1回25mg1日2回を超えないこと。

＊＊〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはルキソリチニブとして1回10mgを1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈骨髄線維症、真性多血症〉

7.1 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。

7.2 十分な効果が認められず、血球数から増量可能と判断できる場合は、1回の投与量を5mgずつ2週間以上の間隔をあけて増量することができる。ただし、本剤の初回投与後、4週間は増量しないこと。

〈骨髄線維症〉

7.3 本剤の投与開始にあたっては、血小板数に基づき次表を参考に開始用量を決定すること。

血小板数[注)]	開始用量
20万/mm³超	1回20mg1日2回
10万/mm³以上20万/mm³以下	1回15mg1日2回

注）血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に対する開始用量の情報は限られているため、「17.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、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、1回5mg1日2回から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.4 本剤の投与中に血小板数が減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。なお、血小板数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	1回あたりの用量（1日2回）				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
10万/mm³以上12.5万/mm³未満	20mg	変更なし			
7.5万/mm³以上10万/mm³未満	10mg	10mg	10mg	変更なし	
5万/mm³以上7.5万/mm³未満	5mg	5mg	5mg	5mg	変更なし
5万/mm³未満	休薬				

®登録商標

7.5 本剤の投与中に好中球数が500/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈真性多血症〉

7.6 血小板数が5万/mm³以上10万/mm³未満の患者における開始用量の情報は得られていないため、「17.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、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。血小板数5万/mm³以上10万/mm³未満の患者に投与可能と判断する場合、低用量から投与を開始するとともに、観察を十分に行い、有害事象の発現に十分注意すること。血小板数5万/mm³未満の患者に対する投与は避けること。

7.7 本剤の投与中に血小板数又はヘモグロビンが減少した場合、下表を参考に減量又は休薬を考慮すること。減量幅は、1回の投与量として5mgとする。なお、血小板数及びヘモグロビンが休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

血小板数	5万/mm³以上、10万/mm³未満	減量
	5万/mm³未満	休薬
ヘモグロビン	8g/dL以上、12g/dL未満	減量
	8g/dL未満	休薬

7.8 本剤の投与中に好中球数が1,000/mm³未満に減少した場合には休薬すること。なお、好中球数が休薬前の数値以上に回復した場合には、1回5mg1日2回から投与を再開できる。ただし、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

＊＊**7.9** 副作用により本剤を休薬、減量する場合は、以下の基準を考慮すること。以下の基準の1段階減量として、1回10mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日2回に、1回5mg1日2回で投与している場合は1回5mg1日1回に減量する。1回5mg1日1回で投与している場合は、本剤を休薬すること。[9.1.4 参照]

血小板数	
1.5万/mm³以上2万/mm³未満	1段階減量する。減量後7日以内に2万/mm³以上に回復した場合は、減量前の用量を再開してもよい。 減量後7日を過ぎても2万/mm³以上に回復しない場合は、1段階減量を維持する。
1.5万/mm³未満	2万/mm³以上になるまで休薬し、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。
好中球数	
500/mm³以上750/mm³未満	1段階減量する。1,000/mm³超に回復した場合は、減量前の用量を再開する。
500/mm³未満	500/mm³を超えるまで休薬し、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。1,000/mm³超に回復した場合は、休薬前の用量[注)]を再開してもよい。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有さない場合	
3×ULN超、5×ULN以下	3×ULN以下になるまで、1段階減量する。
5×ULN超、10×ULN以下	3×ULN以下になるまで最長14日間休薬する。14日以内に3×ULN以下に回復した場合は、休薬前の用量[注)]で投与を再開してもよい。14日を過ぎても3×ULN以下に回復しない場合は、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。
10×ULN超	3×ULN以下になるまで休薬し、休薬前の用量[注)]から1段階減量して投与を再開する。
総ビリルビン上昇：移植片対宿主病に伴う肝病変を有する場合	
3×ULN超	3×ULN以下になるまで、1段階減量を継続する。

注）休薬前に当該事象により既に1段階減量している場合は、減量前の用量とする。
ULN：基準値上限

＊＊**7.10** 治療効果が認められた場合は、本剤の漸減を検討すること。本剤の漸減は、ステロイドの投与中止後に、2カ月ごとに1段階を目安とし、副作用により減量する場合の1段階減量と同じ減量幅とすること。なお、本剤の漸減中に症状が再発した場合は、本剤の漸増等の適切な対応を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.1参照]

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[11.1.2参照]

8.4 出血があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施すること。[11.1.4参照]

8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査等を実施すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

＊＊**9.1.4 移植片対宿主病に伴う肝病変(総ビリルビン値が正常値上限の3倍以上)を有する患者**

より頻回に血球数を測定し、投与量を調節することが望ましい。[7.9 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。未変化体の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。動物実験（ラット）において、胚・胎児毒性（着床後死亡の増加、胎児重量の減少）が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に移行し、母体血漿中濃度の13倍であったとの報告がある。

9.7 小児等

〈骨髄線維症、真性多血症〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊＊**〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉**

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者（65歳超）では、65歳以下の患者と比較し

て、血小板減少症、心不全等の発現が増加することが報告されている。

10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素CYP3A4で代謝され、CYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝される。また、*in vitro*の検討から、本剤はP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A4阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず強力なCYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の強力なCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4及びCYP2C9を阻害する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤の2つの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）の阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン シプロフロキサシン アタザナビル ジルチアゼム シメチジン等 ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A4阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン セイヨウオトギリソウ〔St. John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕含有食品等 ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があるので、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

血小板減少症（35.1%）、貧血（31.1%）、好中球減少症（9.2%）、汎血球減少症（0.9%）等があらわれることがある。［8.1参照］

11.1.2 感染症（17.2%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（帯状疱疹（1.8%）、尿路感染（2.5%）、結核（0.1%）等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。［1.2、8.2、8.3、9.1.1-9.1.3参照］

＊＊11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 出血

脳出血等の頭蓋内出血（0.1%）（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、胃腸出血（1.3%）、処置後出血（0.1%）、鼻出血（1.4%）、血尿（0.8%）等があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.4参照］

11.1.5 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害

AST（3.5%）、ALT（5.2%）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。［8.5参照］

11.1.7 心不全（0.5%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
＊＊感染症	－	肺炎、敗血症	サイトメガロウイルス感染、BKウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	－	－
代謝及び栄養障害	－	体重増加、高コレステロール血症	高トリグリセリド血症、体液貯留、低カルシウム血症、食欲減退
精神障害	－	不眠症	－
神経系障害	－	頭痛、浮動性めまい	末梢性ニューロパチー、錯感覚
心臓障害	－	－	動悸
血管障害	－	高血圧	－
呼吸器系障害	－	鼻咽頭炎、呼吸困難、咳嗽	ラ音
＊＊胃腸障害	下痢	悪心、腹痛、嘔吐、便秘、腹部膨満、口内炎、鼓腸	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、消化不良、上腹部痛、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇
肝胆道系障害	－	γ-GTP増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	－
皮膚及び皮下組織障害	－	挫傷	発疹、寝汗
＊＊筋骨格系障害	－	筋痙縮、四肢痛、筋肉痛、関節痛	骨痛、背部痛、血中CPK上昇
＊＊腎及び尿路障害	－	血中尿素増加、血中クレアチニン上昇	－
全身障害	－	末梢性浮腫、無力症、発熱、疲労	－
臨床検査	－	－	APTT延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1

心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91，1.94）及び1.48（1.04，2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1

イヌを用いた心血管系への影響に関する試験では、心拍数増加を伴う血圧低下が認められ、ラットを用いた呼吸機能検査では、分時換気量減少が認められた。

15.2.2

イヌを用いた26及び52週間反復投与毒性試験において、皮膚乳頭腫の発現が認められた。また、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌を含む）等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

15.2.3

幼若ラットを用いた毒性試験において、骨成長の抑制と骨折が認められた。幼若ラットでの曝露量（AUC）は、最大推奨用量を投与した成人でのAUCの1.5倍（骨成長の抑制）、13倍（骨折）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

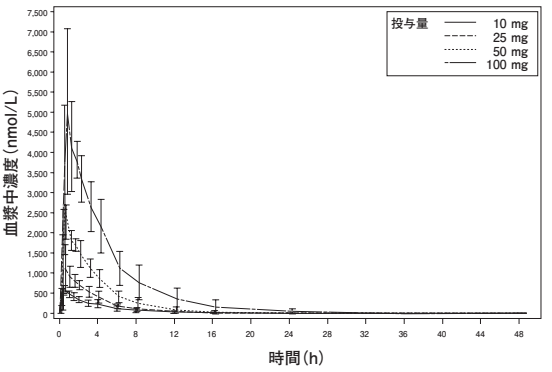
健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は投与後0.5時間（Tmax中央値）でCmaxに達し、その後、2.5～3.4時間の半減期で消失した。Cmax及びAUCは投与量にほぼ比例した[1]。

注）本剤の承認された用法及び用量での1日最大用量は50mgである。

健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (nmol/L)	Tmax[注)] (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUCinf (h・nmol/L)	CL/F (L/h)
10mg (n=8)	621±107 (613)	0.5 (0.25-1.5)	3.18±1.31 (2.98)	2,290±914 (2,160)	15.9±4.89 (15.1)
25mg (n=8)	1,450±718 (1,320)	0.5 (0.25-1.5)	2.51±0.638 (2.44)	4,020±1,220 (3,830)	22.6±9.09 (21.3)
50mg (n=8)	2,380±495 (2,330)	0.5 (0.25-1.5)	2.86±0.542 (2.81)	8,650±2,230 (8,430)	19.8±4.20 (19.4)
100mg (n=8)	5,430±1,260 (5,300)	0.5 (0.25-1.5)	3.40±0.907 (3.28)	22,600±7,780 (21,500)	15.9±4.94 (15.2)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）



健康被験者にルキソリチニブ10、25、50及び100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康被験者にルキソリチニブ10及び25mgを7日間1日2回反復経口投与したときAUCの累積比はそれぞれ1.12及び1.03で大きな累積は認められなかった[1]。

健康被験者にルキソリチニブ10及び25mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	反復投与	Cmax (nmol/L)	Tmax[注)] (h)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (h・nmol/L)	$AUC_{0\text{-}12h}$比 (7日目/初日)
10mg (n=8)	1日目	577±70.8 (573)	0.375 (0.25-1.0)	1,920±678 (1,830)	-
	7日目	587±187 (562)	0.5 (0.25-1.0)	2,180±949 (2,040)	1.12±0.117 (1.11)
25mg (n=8)	1日目	1,200±357 (1,160)	0.5 (0.25-1.5)	3,600±838 (3,500)	-
	7日目	1,290±271 (1,260)	0.5 (0.25-0.5)	3,720±864 (3,620)	1.03±0.0568 (1.03)

平均値±標準偏差（幾何平均値）、注）中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（16例）に食後にルキソリチニブ20mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べTmaxは0.5時間から1.75時間に延長し、Cmaxは42%低下した。AUCは6.4%低下したが比（食後／空腹）の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲内であった[2]。

16.3 分布

ルキソリチニブのヒト血漿中及び血清中での非結合型分率は、3.2～4.8%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

ルキソリチニブは主としてCYP3A4で代謝され、またCYP3A4に比べて寄与率は小さいがCYP2C9によっても代謝されると考えられる[4]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康被験者（6例）に^{14}C標識したルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき放射能の総回収率は96%で、尿及び糞中にそれぞれ74%及び22%が回収された。尿及び糞中に回収された放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった。放射能の70%以上が投与後24時間以内に回収された[5]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康被験者（クレアチニンクリアランス（CLcr）80mL/min超）、軽度腎機能障害患者（CLcr 50～80mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～49mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min未満）及び透析を受けている末期腎機能障害患者にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は同様であった（各群8例）。8種類の活性代謝物のAUC（合計）は、未変化体のAUCに対して、健康被験者で61%、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者で79%、117%及び173%、投与前及び投与後に透析を行った患者で346%及び297%で、腎機能障害の重症度の上昇により増加する傾向を示した[6]（外国人のデータ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康被験者、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 C）にルキソリチニブ25mgを単回経口投与したとき、AUCは、健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度障害患者でそれぞれ87%、28%及び65%高かったが、3つの患者群間で重症度とAUCの間に明確な関係は認められなかった（各群8例）。Cmaxは肝機能障害患者と健康被験者で差はなかった。半減期は、健康被験者（2.8時間）に比べて肝機能障害患者（各患者群で4.1～5.0時間）で延長した[7]（外国人のデータ）。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害剤、国内未発売の経口剤）

健康被験者（16例）にケトコナゾール（200mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したときルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ33%及び91%増加し、半減期は3.7時間から6.0時間に延長した[8]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 エリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）

健康被験者（14例）にエリスロマイシン（500mg、1日2回4日間）反復投与時、ルキソリチニブ10mgを併用したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ8%及び27%増加したが、半減期に差はなかった[8]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン（CYP3A4誘導剤）

健康被験者（12例）にリファンピシン（600mg、1日1回11日間）反復投与時、ルキソリチニブ50mgを併用投与したとき、ルキソリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ52%及び71%低下し、半減期は3.3時間から1.7時間に短縮した。8種類の活性代謝物のAUC（合計）に大きな変化はなく、未変化体に対する代謝物の相対的な曝露量は2倍以上に増加した[8]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 ルキソリチニブの経口投与後、腸で薬物濃度が高くなった場合、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）を阻害する可能性が示唆された[9]（*in vitro*）。

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A4基質）

健康被験者（23例）にルキソリチニブ25mg（1日2回1日間）を反復投与時、ミダゾラム経口液剤4mgを併用したとき、ルキソリチニブはミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった[10]（外国人のデータ）。

16.7.6 経口避妊薬

健康被験者（24例）にルキソリチニブ25mg（1日2回10日間）を反復投与時、経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを含有）を併用したとき、ルキソリチニブはエチニルエストラジオール及

びレボノルゲストレルの薬物動態に影響を及ぼさなかった[11]（外国人のデータ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈骨髄線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2202試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした非盲検非対照試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm^{3}の場合15mg1日2回、20万/mm^{3}超の場合20mg1日2回とした。

合計120例（日本人患者30例を含む）に本剤が投与された。骨髄線維症患者における合併症の主な要因[12]である脾腫に関して、主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合は31.7%であった[13]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で92.5%（111/120例（日本人30例を含む））であった。主な副作用は、貧血58.3%（70/120例）、血小板数減少28.3%（34/120例）、血小板減少症26.7%（32/120例）等であった。

（2013年6月7日カットオフ）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（351試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm^{3}の場合15mg1日2回、20万/mm^{3}超の場合20mg1日2回とした。

合計309例がルキソリチニブ群（155例）又はプラセボ群（154例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で41.9%、プラセボ群で0.7%であり、プラセボ群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[14]（Fisherの正確検定p＜0.0001）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で76.1%（118/155例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症34.2%（53/155例）、貧血25.2%（39/155例）、疲労12.9%（20/155例）等であった。

（2013年1月25日カットオフ）

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（A2352試験）

骨髄線維症患者※1を対象とした非盲検無作為化比較試験において、ベースラインの血小板数に基づき本剤を経口投与した。本剤の開始用量は、ベースラインの血小板数が10万～20万/mm^{3}の場合15mg1日2回、20万/mm^{3}超の場合20mg1日2回とした。

合計219例がルキソリチニブ群（146例）又はBest Available Therapy群（73例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である48週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合はルキソリチニブ群で28.5%、Best Available Therapy群で0%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[15]（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszelの正確検定）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で82.9%（121/146例）であった。主な副作用は、本剤投与群では血小板減少症43.8%（64/146例）、貧血32.9%（48/146例）、体重増加11.0%（16/146例）等であった。

（2012年12月1日カットオフ）

※1：試験対象患者

・原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO分類[16]及びIWG-MRT規準[17]に基づき診断）
・IWG-MRTリスク分類[18]の高リスク又は中間-2リスクの患者
・造血幹細胞移植が不適応の患者
・季肋下に5cm以上の脾腫を有する患者

〈真性多血症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）

真性多血症患者※2を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし、被験者の状態により5mg1日1回から25mg1日2回の範囲で本剤を経口投与した。合計222例（日本人患者18例を含む）がルキソリチニブ群（110例）又はBest Available Therapy群（112例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である32週時の奏効※3率はルキソリチニブ群で22.7%、Best Available Therapy群で0.9%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[19]（p＜0.0001、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

48週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で70.9%（78/110例（日本人6例を含む））であった。主な副作用は、貧血21.8%（24/110例）、血小板減少症10.9%（12/110例）、体重増加8.2%（9/110例）等であった。

※2：試験対象患者

・真性多血症患者（WHO分類[16]）
・ヒドロキシカルバミド抵抗性又は不耐容で瀉血依存[20]の患者
・脾臓容積が450cm^{3}以上の脾腫を有する患者

※3：奏効は、以下の両基準に該当した場合

・ヘマトクリットコントロール：瀉血実施基準を「連続2回の検査で、ヘマトクリット値が45%超かつベースライン値より3%以上高い、又は48%超のいずれかに該当する場合」とし、無作為化から8週時まで瀉血実施1回以下、かつ8週時から32週時まで瀉血実施不要。
・脾臓容積35%以上縮小：32週時のMRI又はCTに基づく脾臓容積がベースラインから35%以上縮小。

〈造血幹細胞移植後の移植片対宿主病〉

＊＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（C2301試験）

造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)患者※4を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計309例（日本人患者30例を含む）がルキソリチニブ群（154例）又はBest Available Therapy群（155例）に無作為に割付けされた。主要評価項目である投与28日時の奏効※5率はルキソリチニブ群で62.3%、Best Available Therapy群で39.4%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意に高かった[21]（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.4%（101/152例（日本人9例を含む））であった。主な副作用は、血小板減少症23.0%（35/152例）、貧血16.4%（25/152例）、血小板数減少14.5%（22/152例）等であった。

（2020年1月6日カットオフ）

※4：12歳以上のステロイド抵抗性急性GVHD(グレードII～IV)の患者

※5：追加の全身治療がなく、国際標準基準[22]で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

＊＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（D2301試験）

造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者※6を対象とした非盲検無作為化比較試験において、開始用量10mg1日2回とし本剤を経口投与した。合計329例（日本人患者37例を含む）がルキソリチニブ群（165例）又はBest Available Therapy群（164例）に無作為に割付けされた。中間解析を行い、主要評価項目及び2つの主な副次的評価項目のいずれかで統計学的有意差が認められなかった場合には試験を続行する計画であった。中間解析（2019年7月9日カットオフ）において、ルキソリチニブ群97例、Best Available Therapy群99例が評価され、主要評価項目である投与24週時の奏効※7率はルキソリチニブ群で50.5%、Best Available Therapy群で26.3%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で有意

に高かった[23]（p=0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準片側1.176%）。

最終解析（2020年5月8日カットオフ）において、主要評価項目である投与24週時の奏効※7率はルキソリチニブ群で49.7%、Best Available Therapy群で25.6%であり、Best Available Therapy群と比較してルキソリチニブ群で高かった[23]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で67.9%（112/165例（日本人22例を含む））であった。主な副作用は、貧血23.6%（39/165例）、好中球減少症10.9%（18/165例）、ALT増加10.3%（17/165例）等であった。

※6：12歳以上のステロイド抵抗性慢性GVHD（中等症又は重症）の患者

※7：追加の全身治療がなく、NIH基準[24]で完全奏効又は部分奏効を得られた患者

18．薬効薬理

＊＊18.1 作用機序

ルキソリチニブは、JAK1及びJAK2を選択的に阻害し、STAT等を介したサイトカイン及び成長因子のシグナル伝達を抑制することで、造血及び免疫機能を制御する。

18.2 薬理作用

18.2.1 JAK1及びJAK2阻害作用(*in vitro*)

ルキソリチニブは、*in vitro*で野生型及び変異型（V617F）のJAK2活性を阻害し、そのシグナル伝達を抑制した[25,26]。また、骨髄線維症における臨床症状の原因の一つと考えられているIL-6の細胞内シグナル伝達に関わるJAK1の活性を阻害した[25]。

18.2.2 動物モデルにおける造血系腫瘍抑制作用(*in vivo*)

変異型JAK2（V617F）を発現させたマウス腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、ルキソリチニブは脾臓重量を減少させ、炎症性サイトカインであるIL-6及びTNF-αの血中濃度の上昇を抑制した[27,28]。変異型JAK2（V617F）を発現するマウス由来骨髄細胞を移植し、赤血球数増加等の真性多血症様の症状を呈したマウスにおいて、ルキソリチニブは赤血球数、白血球数及び脾臓重量を減少させた[29]。

＊＊18.2.3 動物モデルにおけるGVHD抑制作用(*in vivo*)

ルキソリチニブは、急性GVHDマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインIFNγ、IL-1β及びTNFαの抑制、STAT3/STAT5リン酸化の阻害、及び病変組織への免疫細胞浸潤の抑制に寄与した[30]。さらに、慢性GVHDモデルにおいて、皮膚及び肺の炎症を減少させた[31]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ルキソリチニブリン酸塩（Ruxolitinib Phosphate）

化学名

(3*R*)-3-Cyclopentyl-3-[4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]propanenitrile monophosphate

分子式

$C_{17}H_{18}N_6 \cdot H_3PO_4$

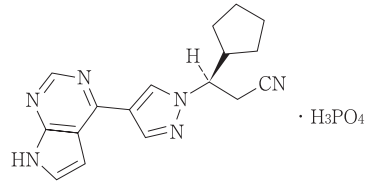
分子量

404.36

性状

白色の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

化学構造式



融点

194～198℃

分配係数

−0.057（1-オクタノール／pH1.0緩衝液）、2.562（1-オクタノール／pH4.3緩衝液）、2.814（1-オクタノール／pH7.4緩衝液）

＊＊21．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。

22．包装

〈ジャカビ錠5mg〉

20錠［10錠（PTP）×2］

120錠［10錠（PTP）×12］

〈ジャカビ錠10mg〉

20錠［10錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1101試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.1） ［20142625］

2）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（1102試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.2.2） ［20142624］

3）社内資料：蛋白結合率（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.1） ［20142634］

4）社内資料：CYP代謝酵素の同定（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.2） ［20142639］

5）Shilling,A.D.et al.：Drug Metab.Dispos. 2010; 38（11）,2023-2031 ［20142299］

6）社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（142試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.2） ［20142631］

7）社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（137試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.4.1） ［20142632］

8）Shi.J.G., Chen.X., Emm.T.et al.: J. Clin. Pharmacol. 2012; 52（6）,809-818 ［20142301］

9）社内資料：膜透過性，薬物トランスポーター阻害及び腸でのCYP3A4,Pgp,BCRP阻害（2014年7月4日承認、CTD2.7.2-2.1.3） ［20142641］

10）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2103試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.2） ［20151293］

11）社内資料：経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との薬物相互作用（2102試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.2-2.1） ［20151292］

12）Mesa,R.A.：Blood 2009; 113（22）,5394－5400 ［20142280］

13）社内資料：骨髄線維症患者を対象としたアジア国際共同第Ⅱ相臨床試験（2202試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20142622］

14）社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（351試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20142620］

15）社内資料：骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（2352試験）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20142621］

16）Tefferi,A.and Vardiman,J.W.：Leukemia 2008; 22（1）,14-22 ［20142281］

17）Barosi,G.et al.：Leukemia 2008; 22（2）,437-438 ［20142282］

18）Cervantes,F.et al.：Blood 2009; 113（13）,2895-2901 ［20142283］

19）社内資料：真性多血症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（2301試験）（2015年9月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20151295］

20）Barosi,G.et al.：Br.J.Haematol. 2010; 148（6）,961-963 ［20155488］

＊＊21）社内資料：急性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（C2301試験）(2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20220004］

＊＊22）Harris AC，Young R，Devine S，et al.：Biol Blood Marrow Transplant 2016；22(1):4-10 ［20220362］
＊＊23）社内資料：慢性移植片対宿主病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2301試験）(2023年8月23日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20220005］
＊＊24）Lee SJ，Wolff D，Kitko C，et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6):984-999 ［20210063］
25）社内資料：*In vitro*酵素阻害作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.1） ［20142613］
26）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.2） ［20142614］
27）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） ［20142618］
28）社内資料：*In vivo*サイトカイン産生抑制作用（2014年7月4日承認、CTD2.6.2-2.3） ［20142616］
29）社内資料：*In vivo*（変異型JAK）腫瘍増殖抑制作用（2015年9月24日承認、CTD2.6.2-2.2.1） ［20151290］
＊＊30）社内資料：*In vivo*急性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.1） ［20220001］
＊＊31）社内資料：*In vivo*慢性GVHD抑制作用（2023年8月23日承認、CTD2.6.2-2.2） ［20220002］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（11）

*電子添文（案）は審査段階のものであり、
最新の電子添文を参照すること。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法： 室温保存

有効期間： 48 箇月

承認番号	
販売開始	－

抗悪性腫瘍剤
ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

フェドラチニブ塩酸塩水和物カプセル

処方箋医薬品[注)]
注）注意－ 医師等の処方箋により使用すること

インレビックカプセル 100mg

Inrebic capsules

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.3、8.1、11.1.1 参照］

1.3 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。［8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	インレビックカプセル 100mg
有効成分	1 カプセル中 フェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30mg （フェドラチニブとして 100mg）
添加剤	ケイ酸処理結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	インレビックカプセル 100mg
色	ボディ：赤褐色 キャップ：赤褐色
剤形	硬カプセル剤
外形	
大きさ	0 号カプセル
質量	約 395mg
識別コード	FEDR 100

4. 効能又は効果

骨髄線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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、「17. 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。
［17.1.1-17.1.3 参照］

5.2 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。

5.3 血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1000/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、「17. 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。［17.1.1-17.1.3 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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、200mg 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	400mg
用量レベル 2	300mg
用量レベル 3	200mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注 1)]	処置
出血を伴う Grade3 の血小板数減少、Grade4 の血小板数減少	Grade2 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。
Grade4 の好中球数減少	Grade2 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。

副作用[注1)]	処置
Grade3 以上の赤血球輸血を要する貧血	Grade2 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。
Grade3 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	Grade1 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。
Grade3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	・ Grade1 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。 ・ Grade3 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	・ Grade1 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。
Grade3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade1 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。

7.3 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 100mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

7.4 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）15mL/min 以上 30mL/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 200mg に減量すること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 200mg 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 300mg に増量し、一定期間投与後 400mg に増量すること。［10.2、16.7.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 ビタミン B_1（チアミン）の欠乏によりウェルニッケ脳症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.3、11.1.1 参照］

8.1.1 本剤の投与開始前にビタミン B_1 濃度を測定すること。ビタミン B_1 の減少が認められる患者に対してはビタミン B_1 補充を行い、ビタミン B_1 濃度が回復するまで本剤投与を開始しないこと。

8.1.2 本剤投与中はビタミン B_1 経口剤の投与を行い、ビタミン B_1 欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミン B_1 濃度の測定を行うこと。

8.1.3 嘔吐、下痢等からビタミン B_1 欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こす可能性があるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討すること。

8.1.4 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すること。

8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。［11.1.5 参照］

8.5 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.7 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）

結核を活動化させるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（CLcr 15mL/min 以上 30mL/min 未満）

本剤の開始用量を減量するとともに、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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.4、16.6.1 参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満）

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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊娠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。動物実験（ラット）で、臨床曝露量の約 0.08 倍に相当する投与量で、胚・胎児毒性（着床後胚損失

率の増加、胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度増加）が認められている[1),2)]。［9.4 参照］

9.6　授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10.　相互作用

本剤は、主に CYP3A で代謝され、一部は CYP2C19 によっても代謝される。また、本剤は CYP3A、CYP2C19、CYP2D6、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示す。

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 ［7.5、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、強い CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤 フルコナゾール ［16.7.2 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	フルコナゾールが CYP3A 及び CYP2C19 を同時に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 ［16.7.3、16.7.4 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル、トリアゾラム等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ランソプラゾール、ジアゼパム等 ［16.7.5 参照］		本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2D6 の基質となる薬剤 メトプロロール、アミトリプチリン、ペルフェナジン等 ［16.7.5 参照］		本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、プロカインアミド等 ［16.7.6 参照］		本剤が OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

11.　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　脳症（ウェルニッケ脳症含む）（0.5%）

ビタミン B_1 欠乏によりウェルニッケ脳症を含む脳症があらわれることがある。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、運動失調、眼球運動障害（眼振、複視等）、傾眠、錯乱、記憶障害等の脳症を疑う症状が認められた場合には休薬し、ビタミン B_1 製剤の静脈内又は筋肉内投与等の適切な処置を行うこと。また、神経内科医との連携の下、頭部 MRI 検査等を実施するとともに、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。［1.2、7.3、8.1 参照］

11.1.2　感染症

肺炎（1.8%）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症の発現が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。［1.3、8.2、9.1.1-9.1.3 参照］

11.1.3　骨髄抑制

貧血（36.2%）、血小板減少（20.8%）、好中球減少（5.4%）があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.4　出血

血栓性血小板減少性紫斑病（0.5%）、上部消化管出血（0.5%）等があらわれることがある。

11.1.5　肝機能障害

AST（3.6%）、ALT（7.2%）増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6　間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.7　ぶどう膜炎（0.9%）

［8.5 参照］

11.2　その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸	下痢（52.0%）、悪心（50.2%）、嘔吐（35.7%）、腹痛、便秘	膵炎、消化不良、上腹部痛	
神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚不全	
皮膚		そう痒症	
代謝	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、高カリウム血症	
腎	血中クレアチニン増加	排尿困難	
筋・骨格系		筋痙縮、骨痛、四肢痛	
呼吸器		呼吸困難	
感染症		尿路感染	
血管			高血圧
その他	疲労	体重増加、無力症	

14.　適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘

膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91, 1.94）及び1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの28日間反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から精巣上体・精巣の無精子症・乏精子症、精細管変性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の骨髄線維症患者に本剤300[注1)]及び400mgを1日1回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与28日目のフェドラチニブの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[3)]。

本剤を1日1回反復投与したときのフェドラチニブの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng・h/mL)
300[注1)]	1	3	1139 (42)	2.02 (2.00, 3.02)	8015 (59)
	28	3	1685 (6)	3.00 (2.00, 4.00)	24710 (20)
400	1	3	3324 (21)	3.00 (1.95, 6.08)	22875 (15)
	28	3	3698 (49)	2.67 (0.95, 4.00)	53816 (104)

Cmax及びAUCtauの値は、幾何平均値（幾何変動係数（CV%））を示す。Tmaxの値は中央値（最小値、最大値）を示す。

また、日本人を含む骨髄線維症患者から得られた血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。本剤400mgを1日1回反復経口投与したときの、定常状態におけるフェドラチニブの日本人の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[4)]。

本剤を反復投与したときの定常状態における日本人骨髄線維症患者の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

CL/F (L/h)	AUC0-24h (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	t1/2 (h)	Tmax (h)
9.6 [51.3]	41316 [51.3]	2417 [53.5]	1418 [58.1]	144.8 [38.3]	2 [1,7]

数値は幾何平均値（幾何変動係数（CV%））を示す。Tmaxの値は中央値（最小値、最大値）を示す。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（19例）に本剤500mg[注1)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食摂取後投与における、フェドラチニブのCmaxの幾何平均値の比はそれぞれ1.12及び0.91、AUCinfの幾何平均値の比はそれぞれ1.22及び1.19であった[5)]（外国人データ）。

16.3 分布

骨髄線維症患者に本剤400mgを単回経口投与したときの定常状態におけるみかけの分布容積の平均値は1771Lであった[6)]ことから、広範な組織への分布が示唆された。フェドラチニブのヒト血漿中タンパク結合率は92.6%であり、主にα1-酸性糖タンパク質に結合した[7)]。

16.4 代謝

フェドラチニブは主としてCYP3Aで代謝され、またCYP3Aに比べて寄与率は小さいがCYP2C19及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ3によっても代謝されると考えられる[8)]。

16.5 排泄

健康成人（6例）に^{14}C標識したフェドラチニブ200mg[注1)]を単回経口投与したとき、放射能の総回収率は82.1%で、尿及び糞便中にそれぞれ5.15%及び76.9%が回収された。尿及び糞便中に回収された放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ2.9%及び23.3%であった[9)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人（CLcr 90mL/min以上）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30mL/min以上60mL/min未満）及び重度腎機能障害患者（CLcr 15mL/min以上30mL/min未満）に本剤300mg[注1)]を単回経口投与したとき、健康成人に対する中等度及び重度腎機能障害患者のAUCinfの幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度（結合形及び非結合形を合わせた濃度）でそれぞれ1.51及び1.87、非結合形で1.08及び1.31であった[10)]（外国人データ）。［7.4、9.2.1、9.2.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人に本剤300mg[注1)]を、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）並びに重度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人に本剤200mg[注1)]を単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者のAUCinfの幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度でそれぞれ1.07、1.14及び0.66、非結合形で1.03、0.92及び1.41であった[11)]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）

健康成人にケトコナゾール（200mg、1日2回14日間）反復経口投与[注2)]時、本剤300mg[注1)]を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比はそれぞれ1.93及び3.06であった[12)]（外国人データ）。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、ケトコナゾール400mgを1日1回反復経口投与し、本剤400mgを併用で1日1回反復経口投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時における定常状態でのフェドラチニブのAUCの幾何平均値の比は1.95と推定された[13)]。［7.5、10.2参照］

16.7.2 フルコナゾール（中程度のCYP3Aかつ強いCYP2C19阻害剤）

健康成人にフルコナゾール200mgを1日1回14日間反復投与し（1日目は400mg投与）、9日目に本剤100mg[注1)]を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比はそれぞれ1.21及び1.70であった[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）

健康成人にリファンピシン（600mg、1 日 1 回 10 日間）反復投与時、9 日目に本剤 500mg[注 1)] を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 0.302 及び 0.195 であった[15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）

健康成人にエファビレンツ（600mg、1 日 1 回 10 日間）反復投与時、9 日目に本剤 500mg[注 1)] を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 0.715 及び 0.532 であった[15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 ミダゾラム（CYP3A の基質）、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）、メトプロロール（CYP2D6 の基質）

進行固形癌患者に本剤（500mg[注 1)]、1 日 1 回 15 日間）反復投与時、15 日目にミダゾラム 2mg、オメプラゾール 20mg 及びメトプロロール 100mg をカクテル薬剤として併用投与したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールの Cmax の幾何平均値の比はそれぞれ 1.82、1.12 及び 1.60、AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 3.84、2.82 及び 1.77 であった[16]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 ジゴキシン（P-gp の基質）、ロスバスタチン（OATP1B1/1B3 及び BCRP の基質）、メトホルミン（OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質）

健康成人に本剤 600mg[注 1)] を単回投与時、ジゴキシン 0.25mg、ロスバスタチン 10mg 及びメトホルミン 1000mg をカクテル薬剤として単回投与して併用したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの Cmax の幾何平均値の比はそれぞれ 0.989、0.804 及び 0.880 であり、AUCinf の幾何平均値の比はそれぞれ 1.113、1.016 及び 0.973 であった。カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンの腎クリアランスの幾何平均値の比は、0.642 であった[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.7 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（エリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤））

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、健康成人にエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回反復投与し、本剤 400mg を併用で 1 日 1 回単回及び反復投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの AUC はそれぞれ 1.85 及び 1.18 と推定された[13]。

16.8 その他

フェドラチニブは P-gp の基質である（in vitro）[18]。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg 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。」である。

注 2) 経口剤は国内未承認

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I/II 相試験（FEDR-MF-003 試験）

JAK 阻害剤による治療歴の有無を問わない骨髄線維症[注 1)] 患者を対象とした非盲検非対照試験を実施した[19]。本剤 400mg が 1 日 1 回経口投与[注 2)] された第 I 相パートの 3 例及び第 II 相パートの 25 例（合計 28 例）において、主要評価項目である第 6 サイクル終了時点の脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小（SVR35）を達成した被験者の割合［95%信頼区間］は 71.4%［51.3, 86.8］（20/28 例）であった（2023 年 10 月 5 日データカットオフ）。

副作用発現頻度は 96.4%（27/28 例）であった。主な副作用は、貧血 60.7%（17/28 例）、下痢及び血小板減少症各 32.1%（9/28 例）等であった。［5.1、5.3 参照］

17.1.2 海外第 III 相試験（EFC12153 試験（JAKARTA 試験））

JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症[注 1)] 患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験を実施した[20]。本剤 400mg 群及びプラセボ群に、それぞれ 96 例が無作為に割付けられた（合計 192 例）。本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与[注 2)] 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。

主要評価項目である第 6 サイクル終了時点及びその 4 週間後に SVR35 を達成した被験者の割合［95%信頼区間］は本剤 400mg 群で 36.5%［26.8, 46.1］（35/96 例）、プラセボ群で 1.0%［0, 3.1］（1/96 例）であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が認められた（群間差［97.5%信頼区間］：35.4%［24.2, 46.7］、カイ二乗検定 $p<0.0001$、有意水準両側 0.025（Bonferroni 補正による調整））。

副作用発現頻度は、本剤 400mg 群で 89.6%（86/96 例）であった。主な副作用は、下痢 58.3%（56/96 例）、悪心 58.3%（56/96 例）、嘔吐 40.6%（39/96 例）、貧血 34.4%（33/96 例）等であった。［5.1、5.3 参照］

17.1.3 海外第 II 相試験（ARD12181 試験（JAKARTA2 試験））

ルキソリチニブによる治療歴のある骨髄線維症[注 1)] 患者を対象とした非盲検非対照試験を実施した[21]。本剤 400mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与[注 2)] し、投与開始後 8 週及び 16 週終了時に効果不十分と判定され、安全性が管理可能と判断された場合には、1 日 100mg ずつ最大 600mg までの増量[注 3)] が許容された。

評価可能であった 83 例において、主要評価項目である第 6 サイクル終了時点の SVR35 を達成した被験者の割合（LOCF[注 4)] 法を用いた解析）［95%信頼区間］は 48.2%［37.1, 59.4］（40/83 例）であった。

副作用発現頻度は全投与例において 90.7%（88/97 例）であった。主な副作用は、悪心 52.6%（51/97 例）、下痢 51.5%（50/97 例）、嘔吐 37.1%（36/97 例）、貧血 29.9%（29/97 例）、血小板減少症 20.6%（20/97 例）等であった。

［5.1、5.3 参照］

注 1) 試験対象患者
- 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（WHO 分類及び IWG-MRT 基準に基づき診断）
- DIPSS リスク分類[22]の中間-1 リスクで症状を伴う、中間-2 リスク又は高リスクの患者（FEDR-MF-003 試験及び JAKARTA2 試験）
- IPSS リスク分類[23]の中間-2 リスク又は高リスクの患者（JAKARTA 試験）
- ルキソリチニブに対して抵抗性又は不耐容と医師が判断した患者（JAKARTA2 試験）
- 造血幹細胞移植歴がない又は予定されていない患者（FEDR-MF-003 試験）
- 肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫（試験共通）又は MRI 若しくは CT で脾臓容積が 450cm^{3}以上の脾腫（FEDR-MF-003 試験のみ）を有する患者
- ベースラインの血小板数が 5 万/mm^{3}以上かつ好中球数 1000/mm^{3}以上の患者

注 2) 1 サイクルは 28 日間とした。

注 3) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg 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。」である。

注 4) Last observation carried forward

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フェドラチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。フェドラチニブは、JAK2 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等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[24]。

18.2 抗腫瘍作用

JAK2 V617F 変異を導入した骨髄細胞を同所移植した骨髄増殖性腫瘍モデルマウスにフェドラチニブを反復投与したとき、白血球数、ヘマトクリット値及び脾臓重量の減少等が認められた（in vivo）[25]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

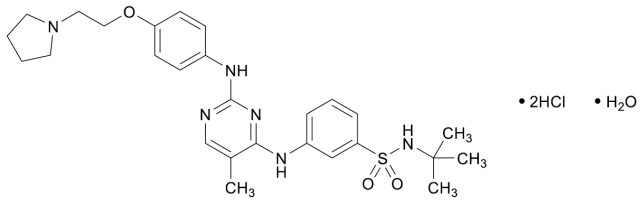
一般名：フェドラチニブ塩酸塩水和物（Fedratinib Hydrochloride Hydrate）

化学名：*N*-*tert*-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate

分子式：$C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量：615.62

構造式：



性状： 白色～類白色の固体である。

21. 承認条件

22. 包装

28 カプセル［7 カプセル（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）
2）社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.2.2）
3）社内資料：国内第 I/II 相試験（FEDR-MF-003 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.6）
4）社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.7.2）
5）社内資料：食事の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.1）
6）社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.7.1）
7）社内資料：血漿タンパク結合試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
8）社内資料：代謝酵素の同定（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）
9）社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2）
10）社内資料：腎機能障害の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1.1）
11）社内資料：肝機能障害の影響評価試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2）
12）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1.1）
13）社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1.5）
14）社内資料：フルコナゾールとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1.4）
15）社内資料：リファンピシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1.3）
16）社内資料：ミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.2.1）
17）社内資料：ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.2.2）
18）社内資料：トランスポーター基質としてのフェドラチニブ（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.1.7）
19）社内資料：国内第 I/II 相試験（FEDR-MF-003 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.3）
20）社内資料：海外第 III 相試験（EFC12153 試験（JAKARTA 試験））（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.1）
21）社内資料：海外第 II 相試験（ARD12181 試験（JAKARTA2 試験））（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.4）
22）Passamonti F, et al. : Blood. 2010;115(9):1703-8
23）Cervantes F, et al. : Blood. 2009;113(13):2895-901
24）社内資料：In vitro 薬効薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
25）社内資料：In vivo 薬効薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）、及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

骨髄線維症

1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

フェドラチニブは、野生型及び活性化変異型ヤヌスキナーゼ（JAK）2 に対する強力な阻害剤である。フェドラチニブの作用は JAK2 選択的であり、その他の JAK ファミリーキナーゼ［JAK1、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2（TYK2）］と比較して JAK2 に対する阻害活性が高い。JAK2-シグナル伝達性転写因子（STAT）経路の恒常的活性化は、骨髄線維症（MF）等の骨髄増殖性腫瘍（MPN）を高頻度に引き起こすことが知られており、JAK ファミリーの中でも、特に血球産生に関与することが知られている。JAK2 阻害剤は JAK-STAT 経路を阻害することにより、MF 患者でのクローン性に異常増殖した細胞増殖の抑制、及び殺腫瘍細胞効果が期待される。本作用機序に基づき、フェドラチニブは真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）及び本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）を含む、MPN 関連 MF に対する治療薬として開発された。

本剤の効能又は効果は、MF 患者を対象とした EFC12153 試験、ARD12181 試験、FEDR-MF-003 試験（以下、MF-003 試験）の成績に基づき設定した。いずれの試験も脾腫を伴い、国際予後判定システム（IPSS）又は動的国際予後判定システム（DIPSS）で中間又は高リスクにリスク分類される原発性骨髄線維症（PMF）、post-PV MF 及び post-ET MF（以下、MF とする）患者を対象とした。

EFC12153 試験は、JAK 阻害剤による治療歴がない MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性及び安全性を検討した、海外第 3 相、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検比較試験である。本試験では、MF 患者での脾腫に対する奏効割合について、プラセボに対する優越性を検証した。EFC12153 試験で JAK 阻害剤による治療歴がない MF 患者にフェドラチニブを投与した結果、主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成し、脾腫及び MF 関連症状に対する奏効について、プラセボと比較しフェドラチニブの優越性が検証された。主要評価項目とした 4 週間後に確定された Cycle 6 終了時（EOC6）の脾腫に対する奏効割合［35%以上の脾臓容積の縮小（SVR）が認められた被験者の割合］は、フェドラチニブ 400 mg 群で 36.5%、プラセボ群で 1.0%であった。群間差［97.5% 信頼区間（CI）］は 35.42%（24.2%～46.7%）であり、プラセボ群と比較しフェドラチニブ 400 mg 群は統計学的に有意な、臨床的に意義のある脾臓の縮小を示した（$p < 0.0001$、カイ二乗検定）。EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（35%以上の SVR が認められた被験者の割合）は、フェドラチニブ 400 mg 群で 46.9%、プラセボ群で 1.0%であり、群間差（97.5% CI）は 45.83%（34.2%～57.5%）であった（$p < 0.0001$、カイ二乗検定）。

ARD12181 試験は MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性及び安全性を検討した、海外第 2 相、単群、オープンラベル試験である。EFC12153 試験では JAK 阻害剤の投与歴がない患者を対象

としたのに対し、ARD12181 試験では JAK 阻害剤であるルキソリチニブによる治療歴を有し、治験担当医師の評価に基づき、ルキソリチニブに抵抗性又は不耐容の MF 患者を対象とした。ARD12181 試験でルキソリチニブに抵抗性又は不耐容の MF 患者にフェドラチニブを投与した結果、主要評価項目を達成し、統計学的に有意な臨床的に意味のある脾腫に対する奏効が認められた。主要評価項目とした EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合［35%以上の SVR が認められた被験者の割合、Per-Protocol 集団、last observation carried forward（LOCF）法の適用あり］は、48.2%であった（95% CI:37.1%～59.4%）。副次評価項目からも、主要評価項目と同様に脾腫に対する奏効又は MF 関連症状に対する奏効が示された。

MF-003 試験は、日本人 MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性及び安全性を検討した、国内第 1/2 相、単群、オープンラベル試験である。先に海外で実施した EFC12153 試験及び ARD12181 試験で確認されたフェドラチニブの有効性及び安全性が、日本人患者でも同様に得られることを確認するため、主な選択基準・除外基準、評価項目及び有効性評価基準を同様に設定した。MF-003 試験は第 1 相パート及び第 2 相パートで構成され、第 1 相パートでは治験担当医師によりルキソリチニブ抵抗性又は不耐容と判断された被験者を対象とし、第 2 相パートではルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の MF 患者に加え、ルキソリチニブ未治療の患者も組み入れ対象に含めた。MF-003 試験で日本人 MF 患者にフェドラチニブを投与した結果、事前に規定した閾値奏効割合に基づいた帰無仮説は棄却され主要評価項目を達成し、フェドラチニブの有効性が検証された。主要評価項目とした EOC6 時点の 35%以上の SVR が認められた被験者の割合（95% CI）は 71.4%（51.3%～86.8%）であった（$p < 0.001$、二項分布による一標本片側正確検定）。副次評価項目からも、脾腫に対する奏効又は MF 関連症状に対する奏効が示された。

EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果から、フェドラチニブ投与による安全性プロファイルは、JAK 阻害剤であるルキソリチニブによる治療歴の有無にかかわらず管理可能であった。MF-003 試験で確認された日本人被験者でのフェドラチニブ投与による安全性は、EFC12153 試験及び ARD12181 試験と同様であり、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、フェドラチニブは MF 患者に対して高い有効性を示し、安全性も管理可能であることが示された。そのため、本申請で申請する効能又は効果を「骨髄線維症」とし、製造販売承認申請を行うこととした。

1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

5.1 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、「17. 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。［17.1.1-17.1.3 参照］

5.2 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。
5.3 血小板数 5 万/mm^3 未満の患者又は好中球数 1000/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、「17. 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。［17.1.1-17.1.3 参照］

1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1

本剤の臨床試験で対象とした患者のリスク分類や脾臓の状態等について、臨床成績の項の内容を熟知し、投与対象患者の選択が適切に行われることを目的として、本注意喚起を設定した。

5.2

本剤の投与対象は原発性骨髄線維症及び本態性血小板減少症又は真性多血症から骨髄線維症に移行した MF 患者であり、適切な患者、すなわち病理組織学的検査で骨髄の線維化が確認され MF と診断された患者に本剤が投与されることを目的として、本注意喚起を設定した。

5.3

審査の過程で、本剤の臨床試験で対象とした患者の血小板数等について、臨床成績の項の内容を熟知し、投与対象患者の選択を行っていただくことを目的として、本注意喚起を設定した。

2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg 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。

2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

フェドラチニブの推奨用法・用量は、400 mg を 1 日 1 回経口投与とした。推奨用法・用量はフェドラチニブの薬物動態、JAK2 阻害作用、薬物動態/薬力学、臨床試験から得られた有効性及び安全性、並びに曝露－反応解析等の成績に基づき設定した。

投与回数

MF 患者にフェドラチニブを経口投与したとき、薬物動態は二相性の消失を示し、約 3 倍の累積が認められ（ARD11936 試験）、日本人骨髄線維症患者での終末相半減期は 144.8 時間であった（FEDR-

MPK-004）。半減期が長いことから、フェドラチニブの投与回数は 1 日 1 回投与とした。累積により定常状態で十分な曝露量が維持された。

投与量

TED12037 試験では、1 サイクルを 28 日間とし、30～800 mg の用量範囲でフェドラチニブを 1 日 1 回投与し、680 mg/日（31 例）が最大耐量（MTD）と決定された。臨床的改善は、検討したすべての用量で 41.8%（55 例中 23 例）、MTD コホートで 48.6%（37 例中 18 例）に認められた。臨床的改善が認められた最低用量は 240 mg/日（3 例中 2 例）であった。また、520 mg より高用量のコホートで、貧血の発現によりベースライン時に輸血非依存の被験者で輸血の必要性が増えた。ベースライン時に輸血非依存であった被験者数のうち輸血が必要となった被験者数はそれぞれ、30～120 mg の用量を投与された被験者で 8 例中 0 例、240～520 mg で 5 例中 2 例、680 mg 及び 800 mg で 24 例中 16 例であった【TED12037 試験 CSR 12.2.4.1.1, Table 23】。そのため、安全性の観点から後続の試験では 500 mg/日以下の用量を選択した。なお、日本人 MF 患者にフェドラチニブ 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での血漿中フェドラチニブ濃度（遊離型）は約 200～360 nM の範囲にあり、この濃度範囲では 90%超の JAK2 阻害効果が得られると考えられる【M2.6.2.2.1.1】。JAK2 阻害作用に関する薬理試験データから、フェドラチニブの投与量を 400 mg/日以上とすることは妥当であると考えられた。

TED12037 試験の成績に基づき、300 mg、400 mg 及び 500 mg 1 日 1 回の用量について、さらなる薬物動態及び薬力学データを得ることを目的として、第 2 相用量設定試験である ARD11936 試験を実施した。ARD11936 試験では割付比 1:1:1 で、被験者をフェドラチニブ 300 mg 群、400 mg 群又は 500 mg 群のいずれかにランダム化し、フェドラチニブを 1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目は Cycle 3 終了時（EOC3）の脾臓容積のベースラインからの変化率とした。EOC3 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率について、すべての用量群で臨床的に意味のある脾臓容積の減少が認められた。統計学的な用量間の比較は行わなかったが、300 mg 群に比して、400 mg 群及び 500 mg 群の変化率の方が大きかった【M2.7.3.3.2.3.3】。同様に、EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率についても、300 mg 群に比して 400 mg 群及び 500 mg 群の変化率の方が大きく、300 mg 群では EOC3 時点に比し EOC6 時点での変化率は低下しており、後続の試験では 400 mg/日及び 500 mg/日の用法・用量を選択することが妥当であると考えられた。

バイオマーカーに関する成績では検討したすべての用量で、MF の発症・進展で重要と考えられる、JAK-STAT シグナルの抑制の指標であるリン酸化シグナル伝達性転写因子（pSTAT）3 の阻害が認められた【M2.7.2.2.3.1.4】。pSTAT3 に関する薬物動態/薬力学解析の成績から、300 mg、400 mg 及び 500 mg の各投与群での Cycle 2 Day 1 のフェドラチニブの Cave の平均値はそれぞれ 1055、1214 及び 1854 ng/mL で、フェドラチニブによる JAK2 阻害の 50%有効濃度（915 ng/mL）を上回った【M2.7.2.3.5.1】。薬物動態/薬力学の観点からも、薬力学パラメータのばらつきを考慮し、フェドラチニブの投与量は 400 mg/日以上とすることが適切であると考えられた。

以上の第 1 相試験及び第 2 相試験を踏まえ、フェドラチニブの有効性及び安全性の評価についての主要な試験である、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験を実施した。

第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である EFC12153 試験では、2 用量のフェドラチニブ（400 mg 及び 500 mg 1 日 1 回）を検討し、いずれの用量でも、JAK 阻害剤による治療歴がない MF 患者で、プラセボと比較して臨床的に意味のある、統計学的に有意な SVR の改善が認められた【M2.7.3.3.2.1.1.1】。有効性の観点からは、400 mg 群及び 500 mg 群の 2 群間で成績は概ね同様であったが、500 mg 群の方が脾臓及び MF 関連症状に対するレスポンスがやや高い傾向がみられた。しかし、安全性の観点からは、400 mg 群の方が忍容性が良好である傾向がみられ、特に Grade 3 又は 4 の有害事象、減量又は休薬に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は 500 mg 群に比して 400 mg 群が低かった【M2.7.4.2.1】。

ルキソリチニブによる治療に抵抗性又は不耐容な MF 患者を対象とした第 2 相単群試験である ARD12181 試験では、フェドラチニブ 400 mg/日を開始用量とし、600 mg/日までの用量でフェドラチニブを治験実施計画書の規定に基づいて漸増投与したときの有効性及び安全性を検討した。97 例の被験者が組み入れられ、大部分の被験者（66.0%、64 例）は用量漸増を行わず 400 mg/日の投与を受けた【M2.7.6.5.4.12.1】。用量漸増を行った 33 例の被験者のうち、17 例（すべての被験者の 17.5%）が最高用量として 500 mg/日、15 例（すべての被験者の 15.5%）が 600 mg/日の投与を受けた。残りの 1 例は最大 800 mg/日の投与を受け過量投与として報告されたが、以下の解析には 600 mg 群に含めた。最高投与量別に被験者ごとの有効性を確認した結果、フェドラチニブの用量を増量した 33 例のうち、10 例（500 mg 群 17 例中 4 例、600 mg 群 16 例中 6 例）は用量増量後に 35%以上の SVR を達成したため、用量増量によりベネフィットが得られた可能性があることが示された。しかし、この 10 例中 7 例（最高用量 500 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 2 例及び 5 例）が減量を要した【ARD12181 試験 CSR Section 11.4.1.4.4】。

国内第 1/2 相単群試験である MF-003 試験では、第 1 相パートでは治験責任医師等によりルキソリチニブ抵抗性又は不耐容と判断された MF 患者を対象とし、第 2 相パートではルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の MF 患者に加え、ルキソリチニブ未治療の患者も組み入れ対象に含めた。第 1 相パートで 2 用量（300 mg/日又は 400 mg/日）のフェドラチニブを日本人 MF 患者に投与した結果、400 mg/ 日の忍容性が確認され、第 2 相パートのフェドラチニブの用法・用量は 400 mg/日とした。日本人 MF 患者に 400 mg/日でフェドラチニブを投与した結果、ルキソリチニブによる治療歴がない、あるいはルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の MF 患者からなる全体集団に加え、サブグループ解析の結果から、ルキソリチニブ未治療・既治療を問わず、日本人 MF 患者に対するフェドラチニブの有効性が確認された。また、有効性の成績は、海外の主要な試験である EFC12153 試験及び ARD12181 試験の成績と大きな違いは認められなかった。安全性の成績は、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果と同様であり、日本人被験者で特有の安全性上の懸念は認められなかった。

また、海外 MF 患者を対象とした EFC12153 試験、ARD11936 試験及び ARD12181 試験で検討した 300～500 mg 1 日 1 回投与でのフェドラチニブの用量、曝露量及び治療効果の関係を曝露－反応解析によってさらに評価した（FEDR-MPK-002）。曝露－反応解析では、曝露量と有効性評価項目【M2.7.2.3.5.2】及び安全性評価項目【M2.7.2.3.5.3】との関係を評価した。曝露と有効性の解析からは、累積 AUCC1-C6 と Cycle 6 終了時の脾臓容積の変化の割合との間に線形の減少傾向があること、累積 AUCC1-C6 が SVR の達成割合を上昇させる統計学的に有意（$p < 0.0001$）な因子であり、用量 300 mg と比較して、400 mg 及び 500 mg ではいずれもより高い SVR が得られることが示された。曝露と安全性の解析からは、フェドラチニブの曝露量の増加により、Grade を問わない悪心/嘔吐の発現割合が上昇することが示唆された。また、ベースラインのヘモグロビン値及び血小板数は、Grade 3 以上の貧血又は血小板減少症の発現頻度に対して統計学的に有意な共変量であり、ヘモグロビン値又は血小板数のベースライン値は、フェドラチニブの曝露量よりも重要な Grade 3 以上の貧血又は血小板減少症の決定因子であることが示唆された【M2.7.2.3.6】。

以上の成績に基づき、フェドラチニブの 1 日投与量は 400 mg を選択した。主要な臨床試験の有効性の結果から、300 mg/日よりも 400 mg/日及び 500 mg/日の方が脾臓に対する高い有効性が認められた。安全性の観点からは、500 mg/日よりも 400 mg/日の方が忍容性が優れていた。また、薬理、薬物動態/薬力学、ER 解析のデータからも主要な臨床試験で得られた成績と矛盾するものはなく、400 mg/日の用法・用量が適切であると考える。

2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。

7.2 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、200mg 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	400mg
用量レベル 2	300mg
用量レベル 3	200mg

休薬・減量・中止基準

副作用[注 1)]	処置
出血を伴う Grade3 の血小板数減少、Grade4 の血小板数減少	Grade2 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。

Grade4 の好中球数減少	Grade2 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。
Grade3 以上の赤血球輸血を要する貧血	Grade2 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。
Grade3 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	Grade1 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。
Grade3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	・ Grade1 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。 ・ Grade3 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	・ Grade1 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。
Grade3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade1 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。

7.3 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 100mg 以上を目安）のビタミン B_1 経口剤を併用すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

7.4 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス（CLcr）15mL/min 以上 30mL/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 200mg に減量すること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 200mg 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 300mg に増量し、一定期間投与後 400mg に増量すること。［10.2、16.7.1 参照］

2.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

審査の過程で 2.2 項に示したとおり、7.2 に Grade3 以上の赤血球輸血を要する貧血及び非血液系の副作用として脳症を疑う神経学的所見が発現した場合の休薬・減量・中止基準を追加し、7.2～7.5 について記載整備を行った。

7.1

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、フェドラチニブと他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止しており、他の抗悪性腫瘍剤とフェドラチニブを併用した場合の有効性及び安全性は検討していないため、本注意喚起を設定した。

7.2

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験のいずれの試験でも毒性発現時の用量調節基準を設けた（Table 1、Table 2）。EFC12153 試験及び ARD12181 試験では同じ用量調節基準を用い、MF- 003 試験では先の 2 試験とほぼ同様の基準を用いたが、一部、消化器毒性等の有害事象発現時に先の 2 試験よりもやや詳細な基準を設定し用量調節を行った。

フェドラチニブは 2019 年に米国で製造販売承認を取得し、2025 年 2 月現在で欧州、英国、アジア、北米及び南米を含む 40 ヵ国以上で承認され、広く MF 患者に投与されている。欧米を含む各国では EFC12153 試験及び ARD12181 試験で用いた毒性発現時の用量調節基準に従い、添付文書に副作用発現時の休薬・減量の目安を設定した。各国でこの副作用発現時の用量調節基準に従ってフェドラチニブを投与し、現在も副作用が管理可能であることから、本邦での添付文書でも各国と同様に EFC12153 試験及び ARD12181 試験で用いた用量調節基準に基づいて本注意喚起を設定した。

7.3

フェドラチニブ投与により、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。ウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告に伴って、FDA から 2013 年 11 月にクリニカルホールド指定を受け、その時点で実施中の臨床試験はすべて中止となった【M2.5.1.3】。クリニカルホールド解除後に実施した臨床試験では、試験期間中、定期的なチアミン濃度のモニタリング、ビタミン B1 製剤の補充（1 日 100 mg のビタミン B1 経口投与）、ウェルニッケ脳症を含む脳症の徴候及び症状のモニタリング、並びにチアミン欠乏症予防のための消化管毒性（悪心、嘔吐及び下痢）の積極的な管理など、脳症に対するリスク軽減策を行った。MF-003 試験ではフェドラチニブ投与中のビタミン B1 製剤の補充を必須としたことから添付文書でも、フェドラチニブ投与中に 1 日 100 mg 以上を目安とするビタミン B1 経口投与が適切に行われることを目的として本注意喚起を設定した。

7.4

軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全を有する被験者を対象とした臨床試験（POP13449 試験）で、フェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、重度［クレアチニンクリアランス（CLcr）15～29 mL/min］及び中等度（CLcr 30～59 mL/min）の腎機能障害を有する被験者の AUC(INF)は、腎機能が正常な被験者（CLcr ≥ 90 mL/min）と比較して、それぞれ 1.5 倍及び 1.9 倍であった。また、MF、PV 及び ET 患者 452 例のデータに基づく母集団薬物動態解析で、CLcr は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、腎機能障害を有する軽度及び中等度の MF 患者では、腎機能が正常な患者と比較して、フェドラチニブの曝露量がそれぞれ 10%及び 37%高かった。以上の臨床試験及び母

集団薬物動態解析の結果に従い、重度の腎機能障害を有する患者にフェドラチニブを投与する場合の 1 回用量を 200 mg に減量することとした。

7.5

フェドラチニブは in vitro で複数のチトクローム P450（CYP）により代謝され、その代謝には主に CYP3A4 が関与していた。強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験（INT12893 試験）でフェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、フェドラチニブの曝露量は 3 倍に増加した。生理学的薬物速度論シミュレーションの結果、フェドラチニブ 400 mg 併用時に、強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）は健康被験者でフェドラチニブの AUC を約 3 倍まで（フェドラチニブ単回投与後）又は約 2 倍まで（フェドラチニブ 1 日 1 回投与後の定常状態）増加させることが予測された（Fedratinib-DMPK-2852）【M2.7.2.3.4.1.2】。

したがって、フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる強い CYP3A 阻害剤は、本剤の副作用が増強されるおそれがあることから CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮する必要がある。やむを得ず強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、併用時のフェドラチニブの 1 回用量を 200 mg に減量することとした【M2.5.3.2.2.1】。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後に薬物相互作用が持続した場合、本剤の血中濃度が高くなる可能性があると考えられた。審査の過程で、安全性確保の観点から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後に本剤を 300 mg に増量し、一定期間投与後 400 mg に増量することとした。

Table 1:　　EFC12153 試験及び ARD12181 試験での毒性による用量調節基準

有害事象	フェドラチニブの用量調節	回復後の用量
血液毒性		
グレード 4 の血小板減少症（血小板数が 25×10^9/L 未満）又は好中球減少症（ANC が 0.5×10^9/L 未満）	フェドラチニブの投与を最長 28 日間中断する。検査値が以下のレベル（有害事象共通用語規準［CTCAE］第 4.03 版に基づくグレード 2 以下）に回復したらフェドラチニブの投与を再開する。 血小板数:50×10^9/L 以上 ANC:1.0×10^9/L 以上	有害事象が認められた用量レベルよりも一段階低い用量レベル（100 mg/日減量）で投与を再開する。用量レベルは 2 回減量することができる。用量を減量し、少なくとも 1 サイクルで用量調節に至った毒性が消失した場合、治験担当医師の判断で、1 サイクルあたり 1 段階上の用量に再増量することができる。最初の用量に達するまでこれを繰り返すことができる。用量レベルを 2 段階減量しても忍容性が認められない患者は、治験を中止する。
輸血依存性	輸血依存性は、3 ヵ月間に平均 2 単位を超える輸血が必要な状態と定義する。投与以前は輸血依存性ではないと判断されていたが、投与後に輸血依存性の状態となった被験者は、フェドラチニブの減量を考慮する。投与を中断した場合、最大 28 日間投与を中断することができる。	上記と同様

有害事象	フェドラチニブの用量調節	回復後の用量
肝障害（肝機能値異常）		
グレード3以上のALT、AST又は総ビリルビンの上昇	• フェドラチニブの投与を中断し、肝機能検査値上昇がグレード1以下に回復するまで週1回以上肝機能検査を実施する。グレード1以下に回復したらフェドラチニブの投与を再開する。 • 治験薬の投与中断が 14 日間を超えた場合（すなわち、有害事象がグレード1以下に回復していない場合）は、フェドラチニブの投与を中止する。 • グレード4の ALT 増加、AST 増加又は総ビリルビン増加が認められ、他に明らかな原因（治験薬との因果関係を否定できる）がない場合は、フェドラチニブの投与を中止する。	• 有害事象が認められた用量レベルよりも一段階低い用量レベル（100 mg/日減量）で投与を再開する。ALT、AST 及びビリルビン（総ビリルビン及び直接ビリルビン）のモニタリングは、投与再開後、少なくとも3サイクルは2週間ごとに実施する。グレード 3 以上の ALT、AST 又は総ビリルビン増加による減量後の再増量は認められない。 • 減量にもかかわらずグレード3以上の肝機能検査値上昇が再発した場合（2 回目の発現）、当該患者のフェドラチニブ投与を中止する。
消化器毒性		
48時間以内に治療又は支持療法に反応しないグレード3以上の悪心、嘔吐、下痢、便秘又は疲労	フェドラチニブの投与を最長 14 日間中断し、グレード1に回復した場合はフェドラチニブの投与を再開する。	血液毒性の有害事象発現後の回復後の用量と同様
上記以外の有害事象		
グレード3以上の非血液学的/非消化管毒性の有害事象、又はグレード2以上の末梢性神経障害	フェドラチニブの投与を最長 14 日間中断し、グレード1に回復した場合はフェドラチニブの投与を再開する。	血液毒性の有害事象発現後の回復後の用量と同様

ALT: alanine aminotransferase, ANC: absolute neutrophil count, AST: apartate aminotransferase, CTCAE: comon terminology criteria for adverse events

Table 2:　　MF-003 試験での毒性による用量調節基準

有害事象	フェドラチニブの用量調節	回復の定義	回復後の用量
血液毒性			
活動性出血を伴うグレード 4 又はグレード 3 の血小板減少症	フェドラチニブの投与を最長 28 日間中断する。回復後、有害事象が観察された用量レベルより 1 レベル低い用量で投与を再開する（100 mg/日の減量）	血小板減少症がグレード 2 以下（出血を伴わない）	1 用量レベルずつ減量：100 mg/日減量
グレード 4 の好中球減少症	フェドラチニブの投与を最長 28 日間中断する。	好中球減少症がグレード 2 以下	1 用量レベルずつ減量：100 mg/日減量
次サイクルで減量を伴うグレード 4 の血液学的毒性	-	少なくとも 1 サイクルで毒性が消失する	その後、治験責任医師等の判断により、各サイクルにつき 1 レベル（100 mg/日）の用量漸増が可能
グレード 4 の血液学的毒性の再発	-	-	その後の用量漸増は許可されない 治験責任医師等の判断によるフェドラチニブの投与中止
非血液毒性			
次サイクルでの減量を伴うグレード 4 又は管理不能なグレード 3 の治験薬と関連のある毒性	-	-	その後の用量漸増は許可されない 治験責任医師等の判断によるフェドラチニブの投与中止

有害事象	フェドラチニブの用量調節	回復の定義	回復後の用量
肝障害（肝機能検査値異常）			
グレード3以上のAST、ALT又は総ビリルビン	フェドラチニブを休薬する 肝機能検査値の回復まで週1回のモニタリング フェドラチニブの投与再開後、少なくともその後の3サイクルは2週間ごとに肝機能検査を実施する。	グレード1以下	フェドラチニブの投与中断が14日以下：1用量レベルずつの減量：100 mg/日の減量、その後の増量は不可 14日間を超えてフェドラチニブの投与を中断（有害事象がグレード1以下に回復しない）：フェドラチニブの投与を永続的に中止する 明らかな原因が認められないグレード4：フェドラチニブの投与を永続的に中止する
治験薬減量後の肝機能検査値異常（グレード3以上の毒性）の再発	フェドラチニブの投与を永続的に中止する。	-	-
消化器毒性			
48時間以内に適切な治療又は支持療法に反応しないグレード2の悪心、嘔吐、下痢又は便秘	フェドラチニブの投与を最長14日間中断する。	毒性がグレード1以下に回復	有害事象の回復後に同用量の投与再開を検討すること
グレード3以上、又は48時間以内に適切な治療又は支持療法に反応しないグレード2の悪心、嘔吐、下痢、もしくは便秘の再発	フェドラチニブの投与を最長14日間中断する。	毒性がグレード1以下に回復	有害事象消失後は一段階減量することを検討すること

有害事象	フェドラチニブの用量調節	回復の定義	回復後の用量
上記以外の有害事象			
治験薬と関連のあるグレード3以上の非血液毒性、非消化器毒性、又はグレード2以上の末梢性神経障害	フェドラチニブの投与を最長14日間中断する。	毒性がグレード1以下に回復	有害事象消失後の用量を一段階減量することを検討する。

ALT: alanine aminotransferase, AST: apartate aminotransferase

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 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。 1.2 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。［7.3、8.1、11.1.1 参照］ 1.3 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。［8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］	1.1 本剤は、抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、類薬の記載に準じて設定した。 1.2 臨床試験において、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ことから、特に注意を促すため設定した。 1.3 臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから、特に注意を促すため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 ビタミンB_1（チアミン）の欠乏によりウェルニッケ脳症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.3、11.1.1 参照］ 8.1.1 本剤の投与開始前にビタミンB_1濃度を測定すること。ビタミンB_1の減少が認められる患者に対してはビタミンB_1補充を行い、ビタミンB_1濃度が回復するまで本剤投与を開始しないこと。 8.1.2 本剤投与中はビタミンB_1経口剤の投与を行い、ビタミンB_1欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミンB_1濃度の測定を行うこと。 8.1.3 嘔吐、下痢等からビタミンB_1欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こす可能性があるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討すること。 8.1.4 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すること。 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］	8.1.1-4 臨床試験において、ウェルニッケ脳症が報告されていることから、本剤の投与前及び投与中に講じるべき措置を設定した。 8.2 本剤の免疫抑制作用により感染症を発現又は悪化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。 8.3 臨床試験において、骨髄抑制が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。 8.4 臨床試験において、肝機能障害が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。 8.5 臨床試験において、ぶどう膜炎が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.3　骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］ 8.4　肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。［11.1.5 参照］ 8.5　ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.7 参照］	
9.　特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1　結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者） 結核を活動化させるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］ 9.1.2　感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者 免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］ 9.1.3　B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。［1.3、8.2、11.1.2 参照］ 9.2　腎機能障害患者 9.2.1　重度の腎機能障害のある患者（CLcr 15mL/min 以上 30mL/min 未満） 本剤の開始用量を減量するとともに、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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［7.4、16.6.1 参照］ 9.2.2　中等度の腎機能障害のある患者（CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満） 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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］ 9.3　肝機能障害患者 9.3.1　重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） 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こと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］	9.1.1 本剤の免疫抑制作用により、結核の既感染者において結核を活動化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。 9.1.2 本剤の免疫抑制作用により、感染症を悪化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。 9.1.3 本剤の免疫抑制作用により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。 9.2.1-2 重度、中等度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、健康成人に比べて AUCinf がそれぞれ 1.87 倍、1.51 倍に増加したことから、設定した。 9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、健康成人に対する AUCinf の比が 1.41（非結合形）であったことから、設定した。
9.4　生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］	非臨床試験において胚・胎児への影響が認められていることから、設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.5　妊婦
妊娠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。動物実験（ラット）で、臨床曝露量の約 0.08 倍に相当する投与量で、胚・胎児毒性（着床後胚損失率の増加、胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度増加）が認められている。［9.4 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>9.6　授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。</td><td>本剤の乳汁移行等に関するデータはないが、乳児に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10.　相互作用
本剤は、主に CYP3A で代謝され、一部は CYP2C19 によっても代謝される。また、本剤は CYP3A、CYP2C19、CYP2D6、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示す。
10.2　併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等
［7.5、16.7.1 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、強い CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤
フルコナゾール
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>フルコナゾールが CYP3A 及び CYP2C19 を同時に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、</td><td>これらの薬剤が CYP3A を誘導す</td></tr>
</table></td><td>薬物相互作用を検討した臨床試験及び in vitro 試験の成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 ［16.7.3、16.7.4 参照］	CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	ることにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル、トリアゾラム等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ランソプラゾール、ジアゼパム等 ［16.7.5 参照］		本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP2D6 の基質となる薬剤 メトプロロール、アミトリプチリン、ペルフェナジン等 ［16.7.5 参照］		本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、プロカインアミド等 ［16.7.6 参照］		本剤が OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 脳症（ウェルニッケ脳症含む）（0.5%） ビタミン B_1 欠乏によりウェルニッケ脳症を含む脳症があらわれることがある。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、運動失調、眼球運動障害（眼振、複視等）、傾眠、錯乱、			本剤の企業中核データシート（CCDS）、臨床試験成績及び類薬の添付文書に基づき設定した。 発現頻度は、国内第 1/2 相試験（FEDR-MF-003 試験）、海外第 3 相試験（EFC12153 試験）及び海外第 2 相試験（ARD12181 試験）の副作用集計結果に基づき記載した。但し、11.1.5 項につい

使用上の注意（案）	設定根拠
記憶障害等の脳症を疑う症状が認められた場合には休薬し、ビタミン B_1 製剤の静脈内又は筋肉内投与等の適切な処置を行うこと。また、神経内科医との連携の下、頭部 MRI 検査等を実施するとともに、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。［1.2、7.3、8.1 参照］ 11.1.2　感染症 肺炎（1.8%）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症の発現が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、9.1.1-9.1.3 参照] 11.1.3　骨髄抑制 貧血（36.2%）、血小板減少（20.8%）、好中球減少（5.4%）があらわれることがある。［8.3 参照］ 11.1.4　出血 血栓性血小板減少性紫斑病（0.5%）、上部消化管出血（0.5%）等があらわれることがある。 11.1.5　肝機能障害 AST（3.6%）、ALT（7.2%）増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.6　間質性肺疾患（頻度不明） 11.1.7　ぶどう膜炎（0.9%） ［8.5 参照］ 11.2　その他の副作用	ては、ぶどう膜炎が遅発性であることを考慮し、FEDR-MF-003 試験ではより長期の追跡期間を用いた算出を行っている。

	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸	下痢(52.0%)、悪心(50.2%)、嘔吐(35.7%)、腹痛、便秘	膵炎、消化不良、上腹部痛	
神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚不全	
皮膚		そう痒症	
代謝	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、高カリウム血症	
腎	血中クレアチニン増加	排尿困難	
筋・骨格系		筋痙縮、骨痛、四肢痛	
呼吸器		呼吸困難	
感染症		尿路感染	

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>血管</td><td></td><td></td><td>高血圧</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>体重増加、無力症</td><td></td></tr></table>	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91, 1.94）及び 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。 15.2 非臨床試験に基づく情報 イヌの 28 日間反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から精巣上体・精巣の無精子症・乏精子症、精細管変性が認められた。	15.1 他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の臨床使用に基づく安全性情報を考慮して設定した。 15.2 動物実験において、雄性生殖器官への影響が認められていることから設定した。

1 国内の一般的名称（JAN）

令和 5 年 1 月 16 日付薬生薬審発 0116 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称

登録番号：304-2-B3

JAN（日本名）フェドラチニブ塩酸塩水和物

JAN（英　名）Fedratinib Hydrochloride Hydrate

化学名

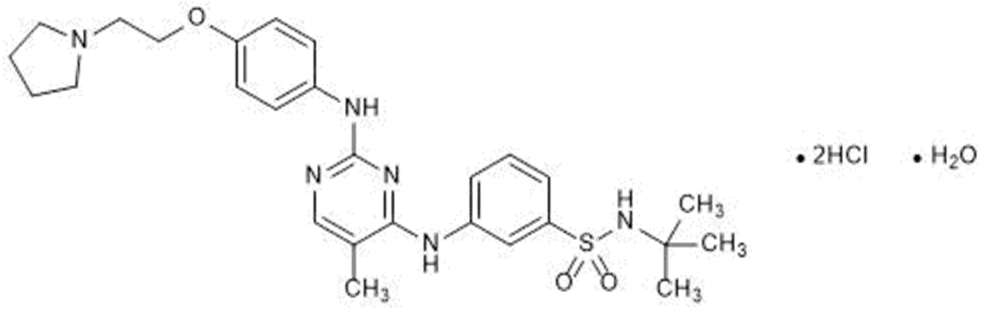
（日本名）

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

化学構造式



2 国際一般名（INN）

INN

fedratinib

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（INN）, WHO Drug Information, Vol. 27, No.3 (2013) List 70 (p.290)

薬生薬審発 0116 第１号
令 和 ５ 年 １ 月 16 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

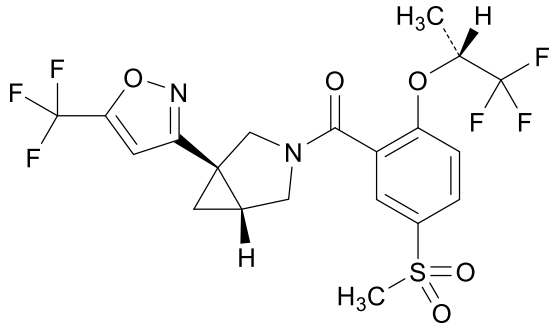
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-2-B2

JAN（日本名）：イクレペルチン

JAN（英　名）：Iclepertin



$C_{20}H_{18}F_6N_2O_5S$

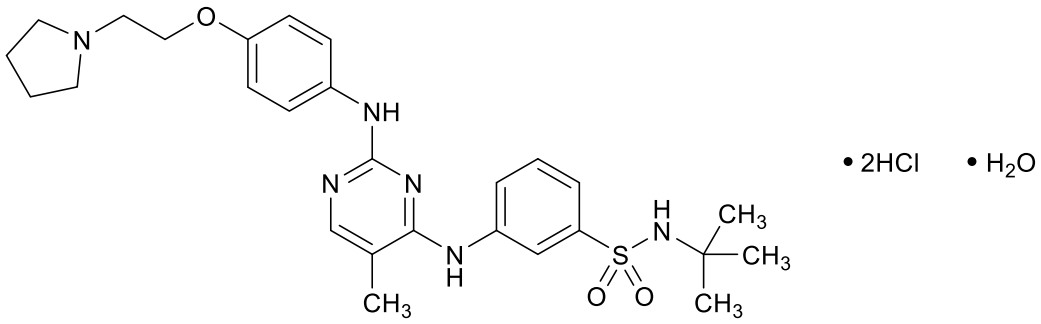
[5-(メタンスルホニル)-2-{[(2*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ}フェニル]{(1*R*,5*R*)-1-[5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサアゾール-3-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル}メタノン

[5-(Methanesulfonyl)-2-{[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]oxy}phenyl]{(1*R*,5*R*)-1-[5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl}methanone

登録番号　304-2-B3

JAN（日本名）：フェドラチニブ塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Fedratinib Hydrochloride Hydrate



$C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

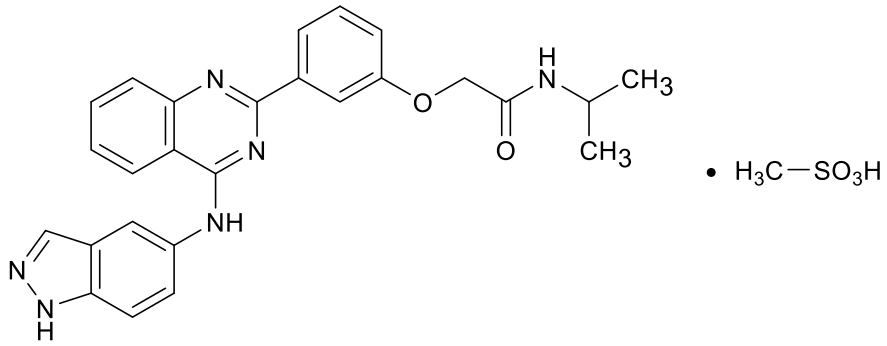
N-tert-ブチル-3-[(5-メチル-2-{4-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]アニリノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド　二塩酸塩一水和物

N-tert-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate

登録番号　304-2-B5

JAN（日本名）：ベルモスジルメシル酸塩

JAN（英　名）：Belumosudil Mesilate



$C_{26}H_{24}N_6O_2$・CH_4O_3S

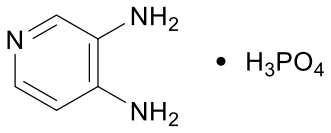
2-(3-{4-[(1*H*-インダゾール-5-イル)アミノ]キナゾリン-2-イル}フェノキシ)-*N*-(プロパン-2-イル)アセトアミド　一メタンスルホン酸塩

2-(3-{4-[(1*H*-Indazol-5-yl)amino]quinazolin-2-yl}phenoxy)-*N*-(propan-2-yl)acetamide monomethanesulfonate

登録番号　304-2-B6

JAN（日本名）：アミファンプリジンリン酸塩

JAN（英　名）：Amifampridine Phosphate



• H_3PO_4

$C_5H_7N_3$・H_3PO_4

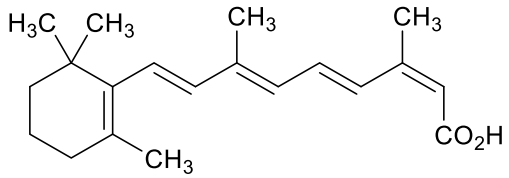
ピリジン-3,4-ジアミン　一リン酸塩

Pyridine-3,4-diamine monophosphate

登録番号　304-2-B7

JAN（日本名）：イソトレチノイン

JAN（英　名）：Isotretinoin



$C_{20}H_{28}O_2$

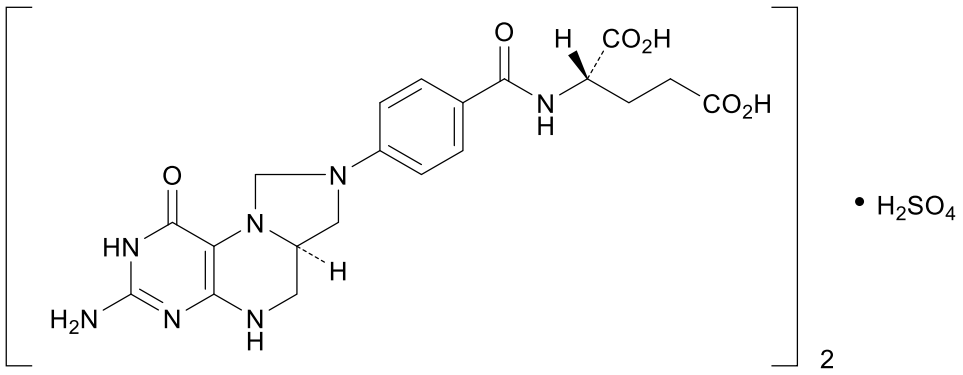
(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-ジメチル-9-(2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ノナ-2,4,6,8-テトラエン酸

(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid

登録番号　304-2-B8

JAN（日本名）：アルホリチキソリン硫酸塩

JAN（英　名）：Arfolitixorin Sulfate



$(C_{20}H_{23}N_7O_6)_2 \cdot H_2SO_4$

N-{4-[(6a*R*)-3-アミノ-1-オキソ-1,2,5,6,6a,7-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-*f*]プテリジン-8(9*H*)-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸　ヘミ硫酸塩

N-{4-[(6a*R*)-3-Amino-1-oxo-1,2,5,6,6a,7-hexahydroimidazo[1,5-*f*]pteridin-8(9*H*)-yl]benzoyl}-L-glutamic acid hemisulfate

登録番号　304-2-B13

JAN（日本名）：センダキマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cendakimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
EVTLRESGPG  LVKPTQTLTL  TCTLYGFSLS  TSDMGVDWIR  QPPGKGLEWL     50
AHIWWDDVKR  YNPALKSRLT  ISKDTSKNQV  VLKLTSVDPV  DTATYYCART     100
VSSGYIYYAM  DYWGQGTLVT  VSSASTKGPS  VFPLAPSSKS  TSGGTAALGC     150
LVKDYFPEPV  TVSWNSGALT  SGVHTFPAVL  QSSGLYSLSS  VVTVPSSSLG     200
TQTYICNVNH  KPSNTKVDKK  VEPKSCDKTH  TCPPCPAPEA  AGGPSVFLFP     250
PKPKDTLMIS  RTPEVTCVVV  DVSHEDPEVK  FNWYVDGVEV  HNAKTKPREE     300
QYNSTYRVVS  VLTVLHQDWL  NGKEYKCKVS  NKALPAPIEK  TISKAKGQPR     350
EPQVYTLPPS  REEMTKNQVS  LTCLVKGFYP  SDIAVEWESN  GQPENNYKTT     400
PPVLDSDGSF  FLYSKLTVDK  SRWQQGNVFS  CSVMHEALHN  HYTQKSLSLS     450
PGK                                                           453
```

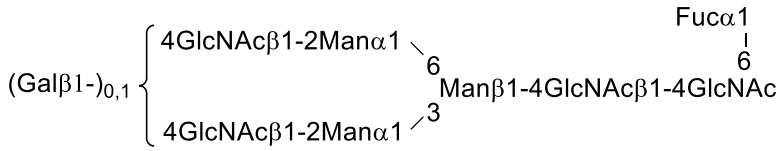
L 鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ISCRASQDIR  NYLNWYQQKP  GKAPKLLIFY     50
TSKLHSGVPS  RFSGSGSGTD  YTLTISSLQP  EDIATYYCQQ  GNTLPLTFGG     100
GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN  RGEC                                              214
```

H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング

H 鎖 C226 – L 鎖 C214，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C235 – H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6508}H_{10116}N_{1724}O_{2028}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2227}H_{3455}N_{583}O_{680}S_{16}$

L 鎖　$C_{1027}H_{1607}N_{279}O_{334}S_{6}$

センダキマブは，遺伝子組換え抗インターロイキン-13 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 2 つのアミノ酸残基が置換（L240A, L241A）されている．センダキマブは，CHO 細胞により産生される．センダキマブは，453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Cendakimab is a recombinant anti-interleukin-13 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 2 positions (L240A, L241A). Cendakimab is produced in CHO cells. Cendakimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 70

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 70

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 70

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

abiciparum pegolum #

abicipar pegol

pegylated composite protein for clinical applications (CPCA), with alternative scaffold domain to antigen receptors based on ankyrin repeats, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)];
glycyl-seryl-ankyrin repeats (3-35, 36-68, 69-101, 102-123)-lysyl-dialanyl-bis(triglycyl-seryl) linker (127-134)-cysteinyl (1-135), conjugated via a maleimide group linker (thioether bond to C135) to a single linear methoxy polyethylene glycol 20 (mPEG20)

abicipar pégol

protéine composite pour applications cliniques (CPCA) pégylée, avec une charpente de domaine alternative aux récepteurs d'antigènes basée sur des répétitions ankyrine, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)];
glycyl-séryl-domaine à répétitions ankyrine (3-35, 36-68, 69-101, 102-123)-lysyl-dialanyl-linker bis(triglycyl-séryl) (127-134)-cystéinyl (1-135), conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther à C135) à une molécule linéaire unique de méthoxy polyéthylène glycol 20 (mPEG20)

abicipar pegol

proteína compuesta para aplicaciones clínicas (CPCA) pegilada, con una estructura de dominio alternativa a los receptores de antígenos basada en repeticiones de la ankirina, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (factor A de crecimiento endotelial vascular, VEGF-A, VEGF)];
glicil-seril-dominio de repeticiones de ankirina (3-35, 36-68, 69-101, 102-123)-lisil-dialanil-conector bis(triglicil-seril) (127-134)-cisteinil (1-135), conjugado mediante un conector maleimida (enlace tioéter en C135) en una molécula lineal única de metoxi polietilenglicol 20 (mPEG20)

$C_{617}H_{969}N_{173}O_{199}S_2$ (protein component)

```
GSDLDKKLLE AARAGQDDEV RILMANGADV NARDSTGWTP LHLAAPWGHP  50
EIVEVLLKNG ADVNAADFQG WTPLHLAAAV GHLEIVEVLL KYGADVNAQD 100
KFGKTAFDIS IDNGNEDLAE ILQKAAGGGS GGGSC                 135
```

afoxolanerum

afoxolaner

4-{5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl}-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}naphthalene-1-carboxamide

afoxolaner

4-{5-[3-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl}-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroéthyl)amino]éthyl}naphtalène-1-carboxamide

afoxolaner

4-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il}-*N*-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}naftaleno-1-carboxamida

evolocumab

inmunoglobulina G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma2 (1-441) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-18*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.8] (1-115) - IGHG2*01 (CH1 (116-213), bisagra(214-225), CH2 (226-334), CH3 (335-439), CHS (440-441)) (116-441)], (129-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-215') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (95.90%) - IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109') -IGLC2*01 (110'-215')]; dímero (217-217'':218-218'':221-221'':224-224'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTLT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW  50
VSFYNGNTNY AQKLQGRGTM TTDPSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARGY 100
GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV 200
DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL 300
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL 400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
ESALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNSVSWYQQ HPGKAPKLMI  50
YEVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NSYTSTSMVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLIS DFYPGAVTVA 150
WKADSSPVKA GVETTTPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCQVTH 200
EGSTVEKTVA PTECS                                      215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H   22-96    142-198     255-315     361-419
          22''-96''  142''-198''  255''-315''  361''-419''
Intra-L   22'-90'    137'-196'
          22'''-90'''  137'''-196'''
Inter-H-L  129-214'  129''-214'''
Inter-H-H  217-217''  218-218''  221-221''  224-224''
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
291, 291''

fedratinibum

fedratinib

N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide

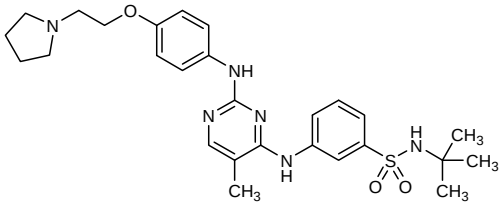
fédratinib

N-tert-butyl-3-[(5-méthyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzènesulfonamide

fedratinib

N-terc-butil-3-[(5-metil-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]anilino}pirimidin-4-il)amino]bencenosulfonamida

$C_{27}H_{36}N_6O_3S$



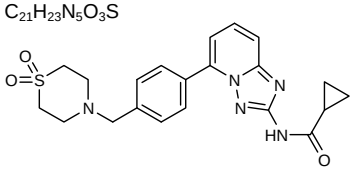
filgotinibum

filgotinib — *N*-(5-{4-[(1,1-oxo-λ^6-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

filgotinib — *N*-(5-{4-[(1,1-oxo-λ^6-thiomorpholin-4-yl)méthyl]phényl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

filgotinib — *N*-(5-{4-[(1,1-oxo-λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]fenil}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

$C_{21}H_{23}N_5O_3S$



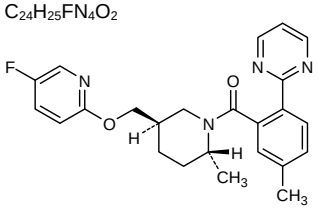
filorexantum

filorexant — [(2*R*,5*R*)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl][5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl]methanone

filorexant — [(2*R*,5*R*)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]méthyl}-2-méthylpipéridin-1-yl][5-méthyl-2-(pyrimidin-2-yl)phényl]méthanone

filorexant — [(2*R*,5*R*)-5-{[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona

$C_{24}H_{25}FN_4O_2$



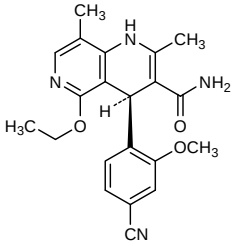
finerenonum

finerenone — (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

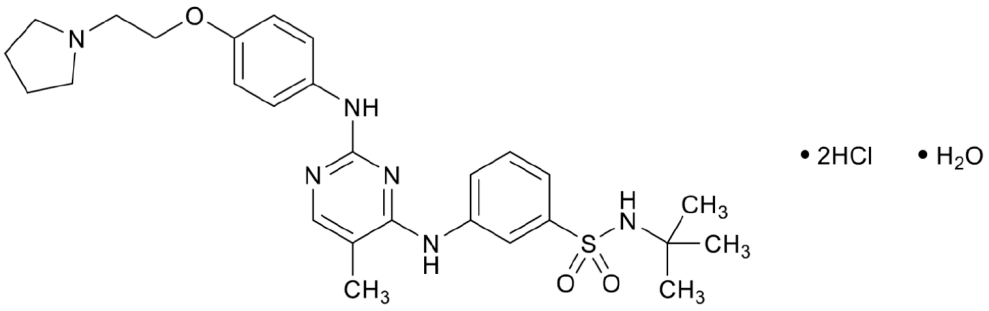
finérénone — (4S)-4-(4-cyano-2-méthoxyphényl)-5-éthoxy-2,8-diméthyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridine-3-carboxamide

finerenona — (4*S*)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

$C_{21}H_{22}N_4O_3$



1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*N-tert*-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino}pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate
構造式	
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 400mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：フェドラチニブ塩酸塩水和物 製剤：インレビックカプセル 100mg［1 カプセル中フェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30mg（フェドラチニブとして 100mg）］
毒　性	単回投与毒性 概略の致死量 (mg/kg)：経口 ラット　雌雄：> 1000 mg/kg イヌ　雌雄：> 300 mg/kg 反復投与毒性

動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)
ラット	1 ヵ月間、経口	5、30、80	< 5	≧5：体重↓（雄）、血中リン↑ ≧30：体重↓、ALT↑、ビリルビン↑（雌）、唾液腺、脾臓及び胸腺重量↓（雌）、骨髄低形成、脾臓、胸腺及びリンパ節の萎縮、肺の組織球浸潤 80：体温低下、流涎、AST↑、ALP 及び GGT↑（雌）、唾液線、脾臓、胸腺、前立腺及び精嚢重量↓、肺重量↑（雌）、肝臓の胆管肥大、心臓の心筋症（雌）

ラット	6ヵ月間、経口	3、10、30	10	≧3：胸腺重量↓（雄）、唾液腺重量↓ ≧10：リンパ球↓（雌） 30：体重↓、体重増加抑制、摂餌量↓（雄）、血小板↑、白血球及びリンパ球↓、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット↓、ALT、AST、ALP及びGGT↑（雌）、脾臓重量↓、胸腺重量↓（雌）、肝臓の胆管肥大、骨髄低形成
イヌ	1ヵ月間、経口	2、5、10、40/30[a]	< 2	≧2：嘔吐、軟便・粘液便・下痢、AST↑（雌）、骨髄低形成、胸腺萎縮 ≧5：胸腺重量↓ ≧10：体重↓（雌）、血小板及び白血球↓（雌）、ALT↑、脾臓重量↓、肝臓の胆管肥大（雄） 40/30：死亡、間代性痙攣、活動性低下、運動失調、削痩、呼吸異常、皮温低下、脱水、体重↓及び体重増加抑制（雄）、摂餌量↓（雄）、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット↓、血小板及び白血球↓、AST↑（雄）、肝細胞壊死（雄）、肝臓のクッパー細胞過形成、胆管上皮の変性・再生及び壊死、リンパ系組織の萎縮
イヌ	9ヵ月間、経口	2、6、20/15[b]	2	≧2：嘔吐、軟便・粘液便・下痢、網状赤血球↑（雄） ≧6：赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット↓、網状赤血球↑、白血球↓、AST及びALT↑、脾臓重量↓、唾液腺重量↓（雌）、肝臓の胆管増殖 20/15：死亡、活動性低下、運動失調、顔面浮腫、呼吸異常、振戦、削痩、脱水、体重及び摂餌量↓（雄）、ALP及びGGT↑、コレステロール↓、骨髄低形成、骨髄、肝臓及び脾臓の骨髄前駆細胞増加

↑：増加、↓：減少

[a] 40 mg/kgで投与開始後、Day 12～15に状態悪化により全例の投与を中断してDay 16から30 mg/kgで投与を再開した。その後、雄はDay 24に投与を終了し、雌ではDay 28まで投与を継続した。

[b] 20 mg/kgで死亡例がみられたため、Day 26から用量を15 mg/kgに減量した。

副作用	国内第 I/II 相試験（FEDR-MF-003 試験）、海外第 II 相試験（ARD12181 試験）及び海外第 III 相試験（EFC12153 試験）で認められた治験薬と関連ありと判定された有害事象は、安全性解析対象集団 221 例中 201 例（91.0%）であった。このうち、多く認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、下痢（115 例、52.0%）、悪心（111 例、50.2%）、貧血及び嘔吐（各 79 例、35.7%）、血小板減少症（41 例、18.6%）であった。
会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　　製剤：輸入

第3部　品質に関する文書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	海外	評価

3.2.S.2　製造

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps	海外	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	評価

3.2.S.3　特性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	海外	評価

3.2.S.4　原薬の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.4.1	Specification	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	評価

3.2.S.5　標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.5	DRUG SUBSTANCE REFERENCE STANDARDS	海外	評価

3.2.S.6　容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	海外	評価

3.2.S.7　安定性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	評価

3.2.P　製剤

3.2.P.1　製剤及び処方

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	海外	評価

3.2.P.2　製剤開発の経緯

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.2	EXECUTIVE SUMMARY	海外	評価
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	評価

3.2.P.3　製造

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価

3.2.P.4　添加剤の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.4.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	評価

3.2.P.5　製剤の管理

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.5.1	Specifications	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analysis	海外	評価
3.2.P.5.4	Method Development History	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	評価

3.2.P.6　標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	海外	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	海外	評価

3.2.P.8　安定性

添付資料番号	タイトル	報種類	評価/参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	評価

3.2.A　その他

（該当なし）

3.2.R　各極の要求資料

（該当なし）

3.3　参考文献

（該当なし）

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.1.1-1	In vitro biochemical screening of TG101348 to assess inhibitory activity versus a panel of purified kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-2	The in vitro potency and selectivity of SAR302503 and its metabolites against the JAK family kinases and a panel of 192 kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-3	In vitro biochemical screening of TG101348 to assess inhibitory activity versus Janus family kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-4	The antiproliferative activity of SAR302503 in JAK1, JAK2, JAK3 or TYK2 dependent Ba/F3 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-5	TG101348 inhibition of cell proliferation, survival, and signaling mediated by mutationally activated JAK2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-6	The antiproliferative activity of SAR302503 metabolites in V617F Jak2 mutant patient derived cell lines	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.1-7	Effects of TG101348 on hematopoietic stem cells expressing $JAK2^{V617F}$	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-8	Emergence of in vitro resistance in JAK2 V617F cells after prolonged treatment with SAR302503	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.1-9	Efficacy of TG101348 in a murine model of JAK2^{V617F}-induced polycythemia vera and against polycythemia vera patient-derived cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-10	Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells	Ann Mullally	～2010年6月	海外	Cancer Cell	参考	-
4.2.1.1-11	Effects of orally administered TG101348 on hematopoietic stem cells expressing JAK2^{V617F} in a murine engraftment model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-12	TG101348 effectively treats JAK2^{V617F}-induced hematopoietic disease in a nude mouse model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-13	Effects of SAR302503 on phospho STAT 3 and 5 in the xenograft model of the essential thrombocythemia cell line SET-2 in SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-14	Effects of SAR302503 at doses of 60, 90 and 120 mg/kg on phospho-STAT 3 and 5 in the xenograft model of the essential thrombocythemia cell line SET-2 in SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.1-15	Efficacy evaluation of SAR302503 in the xenograft model of the essential thrombocythemia cell line SET-2 in SCID mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.1.2-1	In vitro pharmacology: High throughput profile - study of one compound TG101348	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.2-2	IC_{50} determination of TG101348 against a panel of receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-3	Assessment of IMP-48 as an inhibitor of human THTr1 and THTr2 mediated transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.2-4	Treatment of rats with the JAK-2 inhibitor fedratinib does not lead to experimental Wernicke's encephalopathy	Alan S. Hazell	～2017年1月	海外	Neuroscience Letters	参考	-
4.2.1.2-5	A 28-day DMPK study of TG101348 by oral gavage in Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.1.3-1	TG101348: A single oral gavage safety pharmacology neurofunctional assessment in Sprague-Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.3-2	Effects of five test articles on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells (HEK293)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.1.3-3	Effect of SAR302503A on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.1.3-4	Fast patch concentration response assay: effect of TG101348 on cardiac ion channels expressed in mammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.1.3-5	TG101348: An oral cardiovascular and respiratory safety pharmacology study in telemetered beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.1-1	Validation of a method for the determination of SAR302503 in mouse plasma by HPLC with MS/MS detection (addendum no.1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-2	Validation of a method for the determination of TG101348 in rat plasma using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (amended)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-3	Evaluation of the extended stability of TG101348 in rat plasma using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric (MS/MS) detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-4	Validation of an analytical method for the determination of TG101348 in rabbit plasma using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (amended)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.1-5	Validation of a method for the determination of TG101348 in dog plasma using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (amended)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.1-6	Evaluation of the extended stability of TG101348 in dog plasma using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric (MS/MS) detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of total radioactivity and SAR302503 in C57Bl/6 male mice and excretion balance of total radioactivity in C57Bl/6 and wild type RasH2 male mice after a single oral (100 mg/kg) administration of [^{14}C]-SAR302503A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-2	Single dose pharmacokinetics of TG101348 in mice after an intravenous bolus or oral dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-3	TG101348 pharmacokinetics following administration of single oral escalating doses in the mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-4	Excretion balance and pharmacokinetics of total radioactivity after a single oral (25 mg/kg) administration of [^{14}C]-SAR302503A to male and female Sprague-Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of TG101348 in rats following a single intravenous or oral dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-6	Single dose pharmacokinetics of TG101348 in Sprague-Dawley rats following intravenous, portal vein, and oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.2-7	TG101348 pharmacokinetics following single oral escalating doses in rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-8	Comparison of SAR302503 plasma exposures after oral administration of SAR302503 in two different capsule formulations in the pentagastrin-treated dog model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-9	Evaluation of the food effect on the pharmacokinetics of SAR302503 administered at 50 mg as two different tablets and as the reference clinical capsule in the pentagastrin-treated dog model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-10	Excretion balance and pharmacokinetics of total radioactivity and SAR302503 after a single oral (5 mg/kg) administration of [^{14}C]-SAR302503 to male beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-11	Single dose pharmacokinetics of TG101348 in dogs following an intravenous bolus or oral dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.2-12	Single-dose pharmacokinetics of TG101348 in monkeys after an intravenous bolus or oral dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.3-1	Pharmacokinetics, distribution, and excretion of ^{14}C-TG101348 following oral administration to rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.3-2	Tissue distribution of radioactivity following a single oral administration of [^{14}C]-SAR302503A (25 mg/kg) to male Long Evans rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-3	Steady state brain to plasma ratio in mice following oral administration of TG101348	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-4	Brain to plasma exposure of TG101348 in rats following a single intravenous dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-5	Protein binding of TG101348 in human, monkey, dog, rabbit, rat, and mouse plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.3-6	In vitro protein binding of [^{14}C]-SAR302503 to human plasma proteins and to specific human plasma proteins (α1-acid glycoprotein and human serum albumin)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.4-1	In vivo metabolism of SAR302503 following a single oral administration of [^{14}C]-SAR302503A in C57Bl/6 and wild type RasH2 male mice at 100 mg/kg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-2	In vivo metabolism of SAR302503 following a single oral administration of [^{14}C]-SAR302503 at 25 mg/kg to male and female rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-3	In vivo metabolism of SAR302503 after a single oral (5 mg/kg) administration of [^{14}C]-SAR302503 to male beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.4-4	Metabolic profiling and identification of metabolites in samples collected from the [^{14}C]-SAR302503 human metabolism and excretion balance study BEX12257	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-5	In vivo interspecies comparison of SAR302503 metabolism following a single oral administration of [^{14}C]-SAR302503 to mice, rats, dogs and human	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-6	Evaluation of the in vitro metabolic stability of TG101348 using liver microsomes of various mammalian species	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-7	Evaluation of the in vitro metabolic stability of TG101348 using cryopreserved hepatocytes of various mammalian species	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-8	Preliminary identification of TG101348 in vitro metabolites	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.4-9	Interspecies in vitro metabolism of [^{14}C]-SAR302503 in human liver microsomes and in rat, dog and human cryopreserved hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.5-1	Excretion of TG101348 in rat bile following single intravenous bolus dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.2.6-1	Determination of TG101348 IC50 values of cytochrome P450 isoform in human liver microsomes using LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-2	Investigating potential reversible and irreversible inhibition of cytochrome P450 (CYP) enzymes by SAR302503 using human liver microsomes in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-3	In vitro evaluation of TG101348 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-4	Evaluation of the potential induction effect of SAR302503 on CYP1A, CYP2B6 and CYP3A enzyme activities and gene expression using human hepatocytes in primary culture	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-5	In vitro intrinsic clearance of SAR302503 using human hepatocytes in primary culture and contribution of CYP3A, CYP2D6, CYP2C19, total CYP isoforms and total FMO isoforms	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-6	Identification of the enzyme isoform(s) responsible for phase I in vitro metabolism of TG101348 using recombinant enzymes and human liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-7	SAR302503A (TG101348): permeability coefficient determination and P-glycoprotein interaction study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.2.6-8	Evaluation of SAR302503 as a substrate and an inhibitor of the human anion transporters OATP1B1 and OATP1B3 in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-9	Evaluation of SAR302503 as an inhibitor of the human uptake transporters OAT3, OCT1 and OCT2 and the human efflux transporter BCRP in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-10	Evaluation of SAR302503 as an inhibitor of the human uptake transporter OAT1 in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-11	Determination of transport symmetry and P-gp/BCRP involvement	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.2.6-12	Evaluation of Fedratinib as a substrate and inhibitor of the human transporters BSEP and MRP2 in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.2.6-13	Evaluation of Fedratinib as an inhibitor of the human transporters MATE1 and MATE2-K in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

（該当なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.1-1	A rising-dose study with a maximum tolerated dose phase of TG101348 administered by oral gavage to rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.1-2	A rising-dose study with a maximum tolerated dose phase of TG101348 administered by oral gavage to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.2-1	Non-GLP rodent toxicology studies of TG101348	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.2-2	Toxicokinetics of TG101348 after repeated oral administration for 14 days in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.2-3	4-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with SAR302503 in wild type CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-4	A 28-day toxicity study of TG101348 administered by oral gavage to rats with a 14-day recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-5	A 6-month toxicity study of TG101348 administered by oral gavage to rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-6	A 28-day toxicity study of TG101348 administered by oral gavage to dogs with a 14-day recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.2-7	A 9-month toxicity study of TG101348 administered by oral gavage to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.3.1-1	Bacterial reverse mutation (Ames) assay with TG101348	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1-2	TG101348: In vitro mammalian chromosome aberration test in Chinese hamster ovary (CHO) cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.3.2 In vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.3.2-1	Rat bone marrow micronucleus test following oral administration of TG101348	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

（該当なし）

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.4.2-1	26-week oral gavage carcinogenicity and toxicokinetic study with SAR302503 in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.4.3 その他の試験

（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.1-1	SAR302503A - Oral male and female fertility study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.2-1	TG101348: Pilot prenatal developmental toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.5.2-2	TG101348: Study for effects on embryo-fetal development in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.5.2-3	TG101348 pilot prenatal developmental toxicity study in New Zealand White rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.5.2-4	TG101348: Study for effects on embryo-fetal development in rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.3 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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.3-1	Oral gavage study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function with SAR302503 in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

（該当なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験
（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
（該当なし）

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
（該当なし）

4.2.3.7.4 依存性試験
（該当なし）

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.6-1	SAR302503 - 1-month oral toxicity study in rats with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-2	*不純物B - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-3	*不純物C - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-4	*不純物D - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.2.3.7.6-5	＊不純物E - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-6	＊不純物F - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-7	＊不純物I - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-
4.2.3.7.6-8	＊不純物G - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-9	＊不純物H - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-10	＊不純物A - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.6-11	＊不純物A - In vitro chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
4.2.3.7.7-1	SAR302503A - In vitro phototoxicity using 3T3 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7-2	Expert panel review of nonclinical findings in the bone marrow, liver and spleen of Beagle dogs from oral gavage toxicity studies with SAR302503	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	-

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	造血器腫瘍診療ガイドライン 2023	日本血液学会	-	-	-	-	-
	骨髄線維症の病因と病態	北中 明、下田 和哉	-	-	日内会誌 2012;101:1906-12.	-	-
	JAKキナーゼ	朝比奈 昭彦	-	-	アレルギー 2018;67:157-8.	-	-
	Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis.	Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al.	-	-	Cancer Cell 2005;7:387-97.	-	-
	Expression of JAK2V617F causes a polycythemia vera-like disease with associated myelofibrosis in a murine bone marrow transplant model.	Wernig G, Mercher T, Okabe R, et al.	-	-	Blood 2006;107:4274-81.	-	-
	JAK2T875N is a novel activating mutation that results in myeloproliferative disease with features of megakaryoblastic leukemia in a murine bone marrow transplantation model.	Mercher T, Wernig G, Moore SA, et al.	-	-	Blood 2006;108:2770-9.	-	-
	JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis.	Scott LM, Tong W, Levine RL, et al.	-	-	N Engl J Med 2007;356:459-68.	-	-
	MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients.	Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al.	-	-	Blood 2006;108:3472-6.	-	-
	Selective inhibition of JAK2-driven erythroid differentiation of polycythemia vera progenitors.	Geron I, Abrahamsson AE, Barroga CF, et al.	-	-	Cancer Cell 2008;13:321-30.	-	-

Kinase domain mutations confer resistance to novel inhibitors targeting JAK2V617F in myeloproliferative neoplasms.	Deshpande A, Reddy MM, Schade GO, et al.	-	-	Leukemia 2012;26:708-15.	-	-
Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy.	Koppikar P, Bhagwat N, Kilpivaara O, et al.	-	-	Nature 2012;489:155-9.	-	-
Targeting substrate-site in Jak2 kinase prevents emergence of genetic resistance.	Kesarwani M, Huber E, Kincaid Z, et al.	-	-	Sci Rep 2015;5:14538.	-	-
Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study.	Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al.	-	-	Lancet Haematol 2017;4:e317-24.	-	-
Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera.	Wernig G, Kharas MG, Okabe R, et al.	-	-	Cancer Cell 2008;13:311-20.	-	-
骨髄線維症診療の参照ガイド第6 版 令和4年改訂版	三谷 絹子	-	-	-	-	-
Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B and Morris T	-	-	Pharm Res 1993;10:1093-5.	-	-
The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective.	Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al.	-	-	Drug Metab Dispos 2003;31:815-32.	-	-
New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process.	Huang SM, Strong JM, Zhang L, et al.	-	-	J Clin Pharmacol 2008;48:662-70.	-	-

Membrane transporters in drug development.	Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al.	-	-	Nat Rev Drug Discov 2010;9:215-36.	-	-
In vitro approaches for studying the inhibition of drug-metabolizing enzymes and identifying the drug-metabolizing enzymes responsible for the metabolism of drugs (reaction phenotyping) with emphasis on cytochrome P450.	Ogilvie BW, Usuki E, Yerino P, et al.	-	-	Drug-Drug Interactions New York, NY: Informa Healthcare; 2008:231-358.	-	-
Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature.	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D.	-	-	Toxicol Pathol 2012; 40:614-23.	-	-
Historical Control Data of Spontaneous Tumors in Transgenic CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (tg.rasH2) Mice.	Paranjpe M, Reem H, Shah S, et al.	-	-	Int J Toxicol 2013; 32:48-57.	-	-
Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice.	Takaoka M, Sehata S, Maejima T, et al.	-	-	Toxicol Pathol 2003; 31:191-99.	-	-
Historical background data in CB6F1-Tg-rasH2 mice and CB6F1-nonTg-rasH2 mice over a 26-week experimental period.	Kanno H, Tanakamaru Z, Ishimura Y, et al.	-	-	J Toxicol Pathol 2003; 16:267-74.	-	-
Pathological Features of Spontaneous and Induced Tumors in Transgenic Mice Carrying a Human Prototype c-Ha-ras Gene Used for Six-Month Carcinogenicity Studies.	Mitsumori K, Koizumi H, Nomura T, et al.	-	-	Toxicol Pathol 1998; 26:520-31.	-	-
The Tg rasH2 mouse in cancer hazard identification.	Morton D, Alden CL, Roth AJ, et al.	-	-	Toxicol Pathol 2002; 30:139-46.	-	-

	Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water.	Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG.	-	-	Dev Toxicol Environ Sci 1977; 2:249-58.	-	-

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.1.2-1	BDR12462: An open-label, randomized, 2-treatment crossover bioavailability study comparing oral administration in fasting condition of 500 mg tablet versus 500 mg (5 × 100 mg) capsules of SAR302503 in healthy male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

（該当なし）

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	[redacted]554: Validation of a Method for the Determination of SAR302503 (TG101348) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection, Original, Addendum No.1-3	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	-	無
	[redacted]554: Addendum No. 4	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	-	無

5.3.1.4-2	[redacted]019/[redacted]264: Validation of a Method for the Determination of TG101348 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	-	無
5.3.1.4-3	[redacted]052/[redacted]265: Evaluation of the Extended Stability of TG101348 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	-	無
5.3.1.4-4	[redacted]954: Validation of a Method for the Determination of SAR302503 in Sorensen's Buffer using HPLC with MS/MS Detection	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	-	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	BEX12257: An open-label study of excretion balance and pharmacokinetics following a single oral 200 mg dose of [^{14}C]-SAR302503 (2.775 MBq, 75 μCi) in healthy male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.3.1-2	TDU12620: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the tolerability and pharmacokinetics of ascending single oral doses of SAR302503 with a pilot investigation of food effect in healthy adult male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.2-1	TED12037: A Phase 1, open-label, dose-escalation study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of orally administered TG101348 in patients with primary, post-polycythemia vera, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis	-	2008年[redacted]月[redacted]日 ～ 2009年10月[redacted]日	海外	-	評価	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.3-1	POP13449: An open-label pharmacokinetic and tolerability study of SAR302503 given as a single 300 mg dose in subjects with mild, moderate and severe renal impairment, and in matched subjects with normal renal function	-	2012年11月[redacted]日 ～ 2013年7月[redacted]日	海外	-	参考	有
5.3.3.3-2	POP13450: An open-label, pharmacokinetic and tolerability study of SAR302503 given as a single 300 mg dose in subjects with mild and moderate hepatic impairment, and in matched subjects with normal hepatic function	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 2013年3月[redacted]日	海外	-	参考	有

5.3.3.3-3	PMH0143: Impact of drug metabolizing enzyme phenotype and genotype on SAR302503 exposure in studies ALI13451, BEX12257, FED12258, INT12893, INT12894, POP13449, POP13450, and TDU12620	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.3.3-4	PMH0144: Impact of drug metabolizing enzyme phenotype and genotype on SAR302503 exposure in study EFC12153	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.3.3-5	FEDR-CP-001: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Fedratinib in Subjects with Moderate and Severe Hepatic Impairment Compared with Healthy Subjects	-	2019年9月[redacted]日 ～ 2023年1月[redacted]日	海外	-	参考	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.4-1	INT12497: An open-label, two-treatment crossover pharmacokinetic interaction study of repeated doses of SAR302503 on pharmacokinetics of a single dose cocktail of omeprazole, metoprolol, and midazolam used as probe substrates for CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 activities, respectively in adult patients with refractory solid tumors	-	2012年6月[redacted]日 ～ 2013年3月[redacted]日	海外	-	参考	有
5.3.3.4-2	INT12894: An open-label, 2-treatment, crossover pharmacokinetic interaction study of 7-day repeated oral 40 mg doses of pantoprazole on pharmacokinetics of 500 mg single oral dose of SAR302503 in healthy male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	有

5.3.3.4-3	FED12258: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the tolerability and pharmacokinetics of ascending single oral doses of SAR302503 with a pilot investigation of food effect in healthy adult male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	無
5.3.3.4-4	ALI13451: An open-label, randomized, single-dose, 3-treatment crossover study, to investigate the potential food effect on the bioavailability of 500 mg SAR302503 in healthy male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	有
5.3.3.4-5	INT12893: An open-label, 2-treatment, 2-cohort, fixed sequence pharmacokinetic interaction study to evaluate the effects of repeated 14-day 200 mg BID oral doses of ketoconazole on a sequential ascending single oral dose of SAR302503 in healthy male subjects	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	参考	有
5.3.3.4-6	FEDR-CP-002: A phase 1, open-label, 2-part study to evaluate the effect of rifampin and efavirenz on the pharmacokinetics of fedratinib in healthy adult subjects	-	2019年6月21日 ～ 2019年11月6日	海外	-	参考	有
5.3.3.4-7	FEDR-CP-003: A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of Transporter Probe Substrates (Digoxin, Rosuvastation, and Metoformin) in Healthy Adults Subjects	-	2019年12月[redacted]日 ～ 2020年2月[redacted]日	海外	-	参考	有
5.3.3.4-8	FEDR-CP-004: A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects	-	2021年1月12日 ～ 2021年5月9日	海外	-	参考	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	FEDR-DMPK-2852: PBPK Modeling to Predict Drug-Drug Interactions between Fedratinib and Cytochrome P450 Modulators, Cytochrome P450 Substrates, and Transporter Substrates	-	-	海外	-	評価	有
5.3.3.5-2	FEDR-MPK-001: Development Of A Population Pharmacokinetic Model For Fedratinib Following Oral Administration To Patients With Myelofibrosis, Polycythemia Vera, Or Essential Thrombocythemia In Phase 1, 2 And 3 Studies	-	-	海外	-	評価	有
5.3.3.5-3	FEDR-MPK-002: Exposure-Response Safety And Efficacy Analyses For Fedratinib In Myelofibrosis Patients	-	-	海外	-	評価	有
5.3.3.5-4	PBPK-FEDR-CP-004: PBPK Modeling To Simulate Drug-Drug Interactions Between Fedratinib And Fluconazole Using The Simcyp Simulator	-	-	海外	-	評価	有
5.3.3.5-5	FEDR-MPK-004: Integrated Population PK Analysis For Fedratinib Following Oral Administration To Japanese Patients With Myelofibrosis In Study FEDR-MF-003 And PK Parameters Comparisons Across Healthy Subjects' Or Patients' Studies	-	-	国内/海外	-	評価	有

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.4.2-1	TES13519: Effect of 14-day repeated oral doses of SAR302503 on ventricular repolarization, compared to 1-day placebo in adult patients with advanced solid tumors	-	2013年5月[redacted]日 ～ 2014年5月[redacted]日	海外	-	評価	有
	TES13519: Cardiac Safety and c-QTc Report for Study TES13519	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	-	評価	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	EFC12153: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients With Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly	-	2011年12月[redacted]日 ～ 2014年6月[redacted]日	海外	-	評価	有
5.3.5.1-2	FEDR-MF-002: A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated with Ruxolitinib	-	2019年9月9日 ～進行中	海外	-	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	FEDR-MF-003: A Phase 1/2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib in Japanese subjects with DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-intermediate or high-risk primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF)	-	2020年10月12日 ～進行中	国内	-	評価	有
5.3.5.2-2	ARD12181: A Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated with Ruxolitinib and with A Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis	-	2012年4月30日 ～ 2014年5月7日	海外	-	評価	有
	Addendum	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2-3	ARD12042: A Randomized Phase II, Open-label Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Patients With Polycythemia Vera (PV) or Essential Thrombocythemia (ET) Who Are Resistant or Intolerant to Hydroxyurea	-	2011年10月[redacted]日 ～ 2014年5月[redacted]日	海外	-	参考	無

5.3.5.2-4	ARD12888: A Phase 2 Open-label, Dose-ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Japanese Patients with Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly	-	2012年11月[redacted]日 ～ 2014年3月[redacted]日	国内	-	参考	無
5.3.5.2-5	ARD11936: A Phase 2 Randomized, Open-label, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly	-	2011年8月[redacted]日 ～2014年[redacted]月[redacted]日	海外	-	評価	有
5.3.5.2-6	TED12015: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis	-	2008年7月[redacted]日 ～ 2014年5月[redacted]日	海外	-	評価	有
	Addendum	-	-	-	-	-	-

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	ISS: Integrated Summary of Safety - Myelofibrosis	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-1	ISS: Tables	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-1	ISS: Figures	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-1	ISS: Listings	-	-	-	-	-	-

5.3.5.3-1	ISS: Statistical Analysis Plan	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-2	ISE: Tables	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-2	ISE: Figures	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	FEDR-MPK-003: Fedratinib Pharmacokinetic Exposure Comparison Of Different Formulations	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	FEDR-MPK-003: SOC	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-4	Summary of Clinical Safety Update	-	-	-	-	-	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

（該当なし）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.6-1	Uveitis 2024 Signal Report	-	-	-	-	-	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図
（該当なし）

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子データ有無
	Revised assessment of response and long-term discontinuation rates among 111 patients with myelofibrosis treated with momelotinib or ruxolitinib.	Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, et al.	-	-	Leukemia. 2015;29:498-500.	-	-
	Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet.	Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al.	-	-	Leukemia. 2018;32:1057-69.	-	-

Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.	Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al.	-	-	Leukemia. 2008;22:437-8.	-	-
Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia.	Campbell PJ, Green AR.	-	-	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;201-8.	-	-
New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.	Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al.	-	-	Blood. 2009;113(13):2895-901.	-	-
COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis.	Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al.	-	-	Blood. 2013;122(25):4047-53.	-	-
Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group.	Dan K, Yamada T, Kimura Y, et al.	-	-	Int J Hematol. 2006;83(5):443-9.	-	-
Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib.	Elli EM, Baratè C, Mendicino F, et al.	-	-	Front Oncol. 2019;9:1186.	-	-
Ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis: an analysis from clinical practice [abstract].	Fonseca E, Silver RT, Kazis LE, et al.	-	-	Blood. 2013;122(21):Abstract 2833.	-	-
What are RBC-transfusion-dependence and -independence?	Gale RP, Barosi G, Barbui T, et al.	-	-	Leuk Res. 2011;35(1):8-11.	-	-

DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status.	Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2011;29(4):392-7.	-	-
JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis.	Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al.	-	-	N Engl J Med. 2012;366(9):787-98.	-	-
Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis.	Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al.	-	-	Leukemia. 2016;30(8):1701-7.	-	-
Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond.	Harrison CN, McLornan DP.	-	-	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):489-97.	-	-
JAK2: normal function and role in hematopoietic disorders.	Ihle JN, Gilliland DG.	-	-	Curr Opin Genet Dev. 2007;17:8-14.	-	-
Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors.	Keohane C, Radia DH, Harrison CN.	-	-	Biologics. 2013;7:189-98.	-	-
Therapeutic options for leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms.	Khan M, Siddiqi R, Gangat N.	-	-	Leuk Res. 2017;63:78-84.	-	-
Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation.	Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al.	-	-	Ann Hematol. 2018;97:435-41.	-	-
Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis.	Mascarenhas J.	-	-	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:329-39.	-	-

Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States.	Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al.	-	-	Leuk Lymphoma. 2014;55:595–600.	-	-
A phase II trial of tipifarnib in myelofibrosis: primary, post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia.	Mesa RA, Camoriano JK, Geyer SM, et al.	-	-	Leukemia. 2007;21(9):1964-70.	-	-
Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).	Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al.	-	-	Leuk Res. 2007a;31(6):737-40.	-	-
Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union.	Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al.	-	-	Eur J Haematol. 2014;92:289–97.	-	-
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative neoplasms. Version 1.2024. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf	-	-	-	-	-	-
Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation.	Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al.	-	-	Blood. 2017;130(9):1125-31.	-	-
Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management.	O'Sullivan JM, Harrison CN.	-	-	Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.	-	-
Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual.	Passamonti F, Maffioli M.	-	-	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):534-42.	-	-

Myelofibrosis.	Passamonti F, Mora B.	-	-	Blood. 2023;141(16):1954-70.	-	-
A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment).	Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al.	-	-	Blood. 2010;115(9):1703-8.	-	-
Mutations in JAK2 and calreticulin genes are associated with specific alterations of the immune system in myelofibrosis.	Romano M, Sollazzo D, Trabanelli S, et al.	-	-	Oncoimmunology. 2017;6(10):e1345402.	-	-
Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway.	Schain F, Vago E, Song C, et al.	-	-	Eur J Haematol. 2019;103(6):614-9.	-	-
JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis.	Scott LM, Tong W, Levine RL, et al.	-	-	N Engl J Med. 2007;356(5):459-68.	-	-
Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond.	Stahl M, Zeidan AM.	-	-	Expert Rev Hematol. 2017;10(5):459-77.	-	-
World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon:	Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.	-	-	IARC Press 2008	-	-
Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis.	Takenaka K, Shimoda K, Akashi K.	-	-	Korean J Intern Med. 2018;33(4):679-90.	-	-
Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management.	Tefferi A.	-	-	Am J Hematol. 2016;91(12):1262-71.	-	-
Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management.	Tefferi A.	-	-	Am J Hematol. 2023;98(5):801-21.	-	-

	Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms.	Vannucchi AM, Harrison CN.	-	-	Blood. 2017;129(6):693-703.	-	-
	A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.	-	-	N Engl J Med. 2012;366(9):799-807.	-	-
	Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I.	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.	-	-	Haematologica. 2015;100(4):479-88.	-	-
	Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial.	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al.	-	-	J Hematol Oncol. 2017;10(55):1-14.	-	-
	本態性血小板血症.	臼杵憲祐.	-	-	日内会誌. 2007;96:1390-7.	-	-
	骨髄線維症診療の参照ガイド第6版 令和4年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班（研究代表者 三谷絹子）. 2023.	赤司浩一、下田和哉、桐戸敬太、et al.	-	-	-	-	-
	真性赤血球増加症.	小松則夫.	-	-	日内会誌. 2007;96:1382-9.	-	-
	e-Stat. 政府統計患者調査/ 令和2 年患者調査確定数全国編閲覧（報告書非掲載表）. 119 表 総患者数、 傷病基本分類別[Internet]. [cited 28th May 2024]. Available from: https://www.estat.go.jp/dbview?sid=0004002720	-	-	-	-	-	-
	造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版. 金原出版.	一般社団法人日本血液学会.	-	-	-	-	-