Table of Contents

1 製品開発の根拠 7
1.1 骨髄線維症及び開発の根拠 7
1.1.1 骨髄線維症の概要 7
1.1.2 骨髄線維症に対する標準的治療 9
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 10
1.2 薬理学的分類 11
1.3 臨床開発計画 11
1.3.1 臨床開発計画の概要 12
1.3.2 国内での臨床開発及び海外試験の利用可能性 13
1.4 規制当局からの助言の経緯 17
2 生物薬剤学に関する概括評価 17
3 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1 薬物動態 17
3.2 内因性・外因性要因の影響 18
3.2.1 内因性要因 18
3.2.2 外因性要因 20
3.3 作用機序 22
3.4 薬力学的作用 22
3.4.1 pSTAT3 22
3.4.2 QTc 及びその他の心電図パラメータに対するフェドラチニブの影響 22
3.5 PK/PD 及び E-R 解析 23
4 有効性の概括評価 24
4.1 有効性評価の概観 24
4.2 対象被験者の特性 24
4.2.1 被験者の内訳 24
4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 25
4.3 脾腫に対する奏効割合 27
4.3.1 MRI/CT による脾腫に対する奏効割合 27
4.3.2 触診による評価 29
4.4 脾臓容積の変化率 29
4.5 奏効期間 30
4.6 MF 症状の改善 30
4.7 生存期間 32
4.8 部分集団解析 32
4.8.1 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 32
4.8.2 JAK 阻害剤による治療の有無別の有効性 32
4.9 日本人の有効性 33

5 安全性の概括評価 34
5.1 安全性の評価方法の概観 34
5.1.1 安全性の解析 34
5.2 全般的な曝露状況 35
5.3 被験者の内訳及び背景 36
5.4 有害事象 36
5.4.1 比較的よく見られる有害事象 39
5.4.2 死亡 40
5.4.3 その他の重篤な有害事象 41
5.4.4 その他の重要な有害事象 42
5.4.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 43
5.5 臨床検査値及びバイタルサインの評価 49
5.5.1 臨床検査値の評価 49
5.5.2 バイタルサイン 49
5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 49
5.6.1 内因性及び外因性要因 50
5.6.2 ルキソリチニブ治療歴 51
5.7 市販後データ 51
6 ベネフィットとリスクに関する結論 53
6.1 治療の背景 53
6.1.1 疾患又は症状 53
6.1.2 現行の治療 53
6.2 ベネフィット 53
6.3 リスク 55
6.4 ベネフィット・リスク評価 56
7 参考文献 58

List of Tables

Table 1.3-1: 骨髄線維症患者を対象とした臨床的有効性及び安全性試験の一覧 15

Table 4.3.1-1: Spleen Response Rate by MRI/CT at the EOC6: Study EFC12153 and Study ARD12181 28

Table 4.3.1-2: Spleen Response Rate at EOC6 (≥ 35%SVR) by MRI or CT (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 29

Table 4.6-1: Proportion of Subjects with a ≥ 50% Reduction in the Total Symptom Score from Baseline to EOC6: Study EFC12153 and Study ARD12181 31

Table 4.6-2: Symptom Response Rate at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 31

Table 5.4-1: MF-003: Treatment-emergent Adverse Events Summary (Safety Population) 37

Table 5.4-2: EFC12153: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 38

Table 5.4-3: ARD12181: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 39

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-T)	area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration;	投与 0 時間から投与後 T 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	AUC from time zero to infinity	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
AUCC1-C6	AUC from Cycle 1 to Cycle 6	Cycle 1 から Cycle 6 までの累積 AUC
BAT	Best available therapy	利用可能な最善の治療
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CALR	Calreticulin	カルレティキュリン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System	動的国際予後判定システム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EOC6	End of Cycle 6	Cycle 6 終了時
ER	Exposure-response analysis	曝露－反応解析
ET	Essential thrombocythemia	本態性血小板血症
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First-in-human	
FMO	Flavin-containing monooxygenases	フラビン含有モノオキシゲナーゼ

略号	英語	日本語
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
ISS	Integrated Summary of Safety	
ITT	Intent to treat	
IWG-MRT	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment	
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
$JAK2^{V617F}$	Substitution of valine for phenylalanine at codon 617 of JAK2	617 番アミノ酸残基のバリンがフェニルアラニンへ変異した活性化変異を有する JAK2
LC-MS/MS	Liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection	
LOCF	Last observation carried forward	
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Myelofibrosis	骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	骨髄線維症症状評価フォーム
MPL	Myeloproliferative leukemia virus	骨髄増殖性白血病ウイルス
MPN	Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
OATP	organic anion transporting polypeptide	
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	Overall survival	全生存期間
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PMF	Primary myelofibrosis	原発性骨髄線維症

略号	英語	日本語
PopPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
post-ET MF	Post-essential thrombocythemia myelofibrosis	本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
post-PV MF	Post-polycythemia vera myelofibrosis	真性多血症から移行した骨髄線維症
PP	Per-Protocol	
PS	Performance status	
pSTAT	Phosphorylated signal transducer and activator of transcription	リン酸化シグナル伝達性転写因子
PT	Preferred term	基本語
PV	Polycythemia vera	真性多血症
QD	once daily	1 日 1 回
QoL	Quality of Life	
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
SVR	Spleen volume reduction	脾臓容積の縮小
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
Tmax	time of maximal observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSS	Total symptom score	合計症状スコア

1 製品開発の根拠

1.1 骨髄線維症及び開発の根拠

1.1.1 骨髄線維症の概要

骨髄線維症は、重篤かつ生命を脅かす骨髄増殖性腫瘍であり、クローン性の骨髄幹細胞の増殖、異常な炎症性サイトカインの発現、骨髄の線維化、貧血、脾腫、髄外造血、全身症状、悪液質、白血病進行、生存期間の短縮がみられる（Tefferi, 2023）。

骨髄線維症には、PMF と二次性の骨髄線維症として PV や ET から進展する post-PV MF 及び post-ET MF がある（Stahl, 2017、Swerdlow, 2008）。本資料では、「骨髄線維症（MF）」は PMF、post-PV MF 及び post-ET MF を指す。

<u>病因</u>

PMF は、PV 及び ET とともにフィラデルフィア染色体陰性 MPN のグループに属している（Passamonti, 2016）。PV 患者のほぼ全て並びに ET 及び PMF 患者の約半数は、JAK2 変異を有しており、その多くは $JAK2^{V617F}$ 変異である（Campbell, 2005、Scott, 2007）。JAK ファミリーメンバーのうち、JAK2 は血液細胞の増殖及び分化を調節する細胞内シグナル伝達に、JAK1 は炎症性サイトカイン発現のシグナル伝達に関わることが報告されている（Elli, 2019）。PMF 患者のその他の変異には、CALR 及び MPL が知られており、JAK2、CALR 及び MPL の変異により JAK/STAT シグナル伝達経路が活性化されることで（Romano, 2017）、細胞増殖を誘導し、細胞死が阻害され、結果としてクローン性の骨髄増殖を来たす（Ihle, 2007）。PMF 患者の約 10%は JAK2、CALR 又は MPL のいずれの変異もなく、「トリプルネガティブ」と呼ばれる（Tefferi, 2023、Passamonti, 2023）。JAK2 阻害剤は、JAK/STAT 経路を阻害することにより、MF 患者における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。

<u>疫学</u>

MF は女性よりも男性に多くみられ、40 歳未満での発症は極めてまれであり、好発年齢の中央値は 66 歳である（赤司, 2023）。年間の発症率は、米国では 10 万人あたり 0.3 から 1.1 人（Mehtha, 2014）、欧州では 10 万人あたり 0.1 から 1 人と報告されている（Moulard, 2014）。米国における PMF の推定発症数を、年間で 10 万人あたり 0.3 人とした場合、日本の人口（1.27 億人、2016 年）に外挿すると、年間新規患者発生数は約 380 人と推定される（赤司, 2023）。

国内における PV 及び ET の発症率はそれぞれ 2 人/10 万人年及び 2.5 人/10 万人年（小松, 2007、臼杵, 2007）、post-PV MF 及び post-ET MF への移行率は、PV 及び ET のいずれも 2.6%であったと報告されている（Dan, 2006）。これらに基づくと、PMF、post-PV MF 及び post-ET MF を合わせた MF の発症率は約 0.2 人/10 万人と推定される。

臨床徴候、特徴及び診断

PMF は、クローン性の骨髄幹細胞の増殖、異常なサイトカインの発現、骨髄の線維化、貧血、脾腫、髄外造血、全身症状、悪液質、白血病進行及び生存期間の短縮を特徴とする（Tefferi, 2023）。PV 及び ET から続発する post-PV MF 及び post-ET MF はいずれも PMF と臨床的に識別不能であり、これらの病態は臨床的に MPN 関連 MF と呼ばれる。MPN 関連 MF 患者の生存率及び予後は PMF 患者と同様であり（Tefferi, 2023）、急性骨髄性白血病への形質転換の累積リスクは 5%～10%である（Khan, 2017）。

臨床症状には、脾腫、貧血、血小板減少症、疲労、全身症状（寝汗、発熱、体重減少）、骨痛、そう痒症、血栓症、血小板減少症及び血小板機能不全による関連出血のほか、骨髄レチクリン及びコラーゲン線維症、白血病リスク増加などがある（Stahl, 2017、Tefferi 2023）。症候性の脾腫、赤血球輸血の必要性、悪液質及びその他の MF 関連症状により、MF 患者の QoL が大きく低下する（Mesa, 2007）。MF 患者の臨床経過は多様であるが、白血病転化、感染症、脳出血又は消化器出血及び心血管イベント等の併存疾患により死亡する（Tefferi, 2023、Takenaka, 2018）。このため、脾腫、QoL 及び生存期間を改善する新たな治療法が必要とされている。

MF の診断基準は、PMF では世界保健機関の 2017 年診断基準改訂版、二次性 MF（post-PV MF 及び post-ET MF）では IWG MRT 基準（Barosi, 2008、Mesa, 2007a、O'Sullivan, 2018、Tefferi, 2016）が用いられており、国内でも同様である（赤司, 2023）。診断のために、臨床検査、細胞遺伝学的検査及び分子検査が必要であり、骨髄の特徴的な形態として、初期の前線維化期には異型巨核球の増殖が、進行期には著明な線維化がみられる（Tefferi, 2023）。

リスク評価と予後

MF 患者の予後を予測するスコアリングシステムは複数存在し、IPSS は診断時の生存期間の予測に、DIPSS は疾患経過のあらゆる時点での生存期間の予測に用いられる（Cervantes, 2009、Passamonti, 2010）。IPSS に含まれる評価項目は、65 歳超、全身症状、ヘモグロビン値 10 g/dL 未満、WBC 数 25×10^9/L 超、末梢血の芽球 1%以上である（Cervantes, 2009）。DIPSS では IPSS と同じ 5 つの評価項目を用いる。さらに、DIPSS は貧血により重点を置き、ヘモグロビン 10 g/dL 未満に重みづけされている（Passamonti, 2010）。

IPSS 及び DIPSS のいずれも、リスク評価アルゴリズムに細胞遺伝学的又は分子学的データは含まれていない。したがって、DIPSS に DIPSS 独立リスク因子として血小板数、赤血球輸血の必要性、染色体異常が追加され、DIPSS Plus に改訂された（Gangat, 2011）。MF 患者での全生存期間と DIPSS Plus リスク分類（中間-1 リスク、中間-2 リスク、又は高リスク）との間には強い相関があり、生存期間の中央値はそれぞれ 6.5 年、2.9 年、及び 1.3 年である（Gangat, 2011、Tefferi, 2016）。MF 患者の約 90%は、予後が極めて不良である DIPSS Plus による中間リスク又は高リスクに分類される（Gangat, 2011）。

1.1.2 骨髄線維症に対する標準的治療

同種造血幹細胞移植は MF 患者に長期寛解をもたらし得る唯一の治療法であるが（Barbui, 2018、Vannucchi, 2017）、多くの患者は、年齢、併存疾患及び虚弱状態のため移植の対象とならない（Mascarenhas, 2015、Vannucchi, 2017）。同種造血幹細胞移植は、移植関連合併症及び死亡率（20%～40%）を考慮すると、高リスク及び中間-2 リスクの少数の患者に限定される（Barbui, 2018、Stahl, 2017、Vannucchi, 2017）。したがって、MF に対する治療選択肢は主に、貧血、脾腫、全身症状の改善のほか、頻度は低いが血小板数及び白血球数の増加の緩和を目的とした対症療法であるが、効果は限定的である（Vannucchi, 2017）。

$JAK2^{V617F}$ 変異及び JAK/STAT 経路の活性化が MF の病態形成の主要な寄与因子であることが明らかとなり、低分子 JAK 阻害剤の MF に対する開発が行われている（Passamonti, 2023）。JAK1/2 阻害剤であるルキソリチニブは、日本を含む世界中で、中間又は高リスクの MF 患者に対する治療薬として承認されている。その他の JAK 阻害剤として、海外ではフェドラチニブ、パクリチニブ及びモメロチニブが承認されている。国内ではルキソリチニブが標準的な MF 治療薬として確立しているが、移植不適応で、薬剤による治療介入が必要とされる中間又は高リスクの MF 患者に対して、以下に述べる理由から、より高い有効性及び安全性プロファイルを有する治療選択肢が待望されている。

ルキソリチニブは、それぞれ、プラセボ及び best available therapy（BAT）と比較する 2 つの第 3 相ランダム化比較試験（COMFORT-I 及び COMFORT-II）で評価された（Harrison, 2012、Verstovsek, 2012）。これらの試験によりプラセボ又は BAT に比べてルキソリチニブの臨床的ベネフィットが示されており、ルキソリチニブの投与により脾腫及び MF 関連症状の改善が認められた。有効性の主要な評価指標である脾臓容積の 35%以上の縮小が認められた患者の割合は、COMFORT-I 試験の投与後 24 週でプラセボ群 0.7%に比べてルキソリチニブ群 41.9%（Verstovsek, 2012）及び COMFORT-II 試験の投与後 48 週で BAT 群 0%に比べてルキソリチニブ群 28%（Harrison, 2012）であった。一方で、ルキソリチニブ投与に伴う貧血及び血小板減少症といったリスクが報告されている（Harrison, 2012、Verstovsek, 2012）。COMFORT-I 試験及び COMFORT-II 試験でのルキソリチニブ中止率は、投与開始後 3 年時点までに約 50%であった（Cervantes, 2013、Verstovsek, 2015）。ルキソリチニブの第 1/2 相試験では、MF 患者 51 例における 1、2 及び 3 年目の中止率は、それぞれ 49%、71%及び 86%で、投与中止の主な理由は、治療効果の消失、効果不十分及び薬剤誘発性血球減少症であった（Abdelrahman, 2015）。COMFORT-I 試験及び COMFORT-II 試験の 3～5 年間の追跡調査において、患者の約 25%～35%が TEAE のためルキソリチニブを中止した（Harrison, 2016、Verstovsek, 2017）。さらに、ルキソリチニブ投与患者の 56.8%が有害事象（主に血小板減少症）により減量を要しており、このことが脾腫に対する奏効率が投与後 24 週の 41.9%から投与後 264 週には 18.5%へと低下した理由と考えられた（Verstovsek, 2017）。なお、実臨床下での米国の保険請求データベースに基づく研究においても、日常診療におけるルキソリチニブの中止率が高いことが示唆されている。IMS Health データベース内でルキソリチニブを処方された患者での追跡調査 3 ヵ月時及び 6 ヵ月時の中止

（最終処方日から 30 日を超える期間があると定義）率は、それぞれ 60.9%及び 73.0%であり、MarketScan データベースでは、追跡調査期間が 3 ヵ月以上の患者及び 6 ヵ月以上の患者での中止率はそれぞれ 41.1%及び 48.4%であった（Fonseca, 2013）。

ルキソリチニブの治療効果は通常、治療開始後最初の 3～6 ヵ月以内に認められ、この期間を過ぎても脾臓の縮小又は症状の改善が認められなかった患者には、代替療法を検討すべきとされている（Harrison, 2017、Keohane, 2013）。ルキソリチニブの投与を中止した MF 患者は予後不良の患者集団であり、生存期間の中央値は 6～16 ヵ月と報告されている（Kuykendall, 2018、Newberry, 2017、Schain, 2019）。さらに、このルキソリチニブを中止した患者の約 10%は急性骨髄性白血病に移行し、33%は予後不良とされている新たな変異（ASXL1 等）を獲得する。こうした患者の生存期間の中央値はわずか 6 ヵ月と報告されている（Newberry, 2017）。

米国では、JAK1/2 に加えて、アクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）に対する選択性を有し、貧血に対する効果も期待されるモメロチニブが、貧血を有する MF を効能又は効果として承認されている。モメロチニブは NCCN ガイドラインで、症候性の低リスク、若しくは移植非適応の高リスクの未治療 MF 患者、又は他の JAK 阻害剤に対して再発又は難治性の MF 患者に対して推奨されている（NCCN guidelines MPN 2024 ver1）。MF のその他の治療選択肢には、貧血の改善を目的とした赤血球輸血、蛋白同化ホルモン、赤血球造血刺激因子製剤、免疫調節薬のほか、脾腫又は全身症状の治療を目的としたヒドロキシウレア及びインターフェロンが用いられるが、日本では輸血及び蛋白同化ホルモン以外は MF の適応未承認である（Passamonti, 2023、造血器腫瘍診療ガイドライン, 2023）。

1.1.3 アンメットメディカルニーズ

国内では、MF に対する標準的な治療薬としてルキソリチニブが承認されているものの、投与中止率が高く、骨髄抑制による減量のため長期にわたり十分な効果を維持できないというリスクがあることに加え、特に予後が不良とされているルキソリチニブを中止した MF 患者に対して本邦で承認された治療選択肢は限られることから、依然として高いアンメットメディカルニーズが存在する。

- MF は生命予後を脅かす重篤な疾患である。同種造血幹細胞移植は現在、長期寛解をもたらし得る唯一の治療法であるが、多くの患者は年齢、併存疾患及び虚弱状態のため移植の対象とならず、移植関連合併症及び死亡率を考慮すると対象となる患者は限定される。
- ルキソリチニブは、MF に対する標準的な治療薬であり、日本を含む世界中で、中間又は高リスクの MF 患者に対する治療薬として承認されている。ルキソリチニブによる治療で脾臓容積が 35%以上縮小するという臨床的ベネフィットが得られる JAK 阻害剤未治療 MF 患者は約 30%～40%である（Harrison, 2012、Verstovsek, 2012）。しかし、ルキソリチニブは骨髄抑制のリスクが高いため、ルキソリチニブ投与患者における中止率は高く、実際、半数以上が用量減量を必要とする（Verstovsek, 2017）。骨髄抑制は、特にベースラインの血小板数が低い（100×10^9/L 未満）患者にとっては大きな制限となる。そのため、未治療の MF 患者、特に血小板数低値の MF 患者において、高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

- ルキソリチニブ投与患者の多くは病勢進行に伴い効果が減弱し、ルキソリチニブに抵抗性を示した患者の予後は非常に不良で、ルキソリチニブを中止した MF 患者の生存期間の中央値はわずか 6～16 ヵ月と報告されている（Kuykendall, 2018、Newberry, 2017、Schain, 2019）。日本では、ルキソリチニブの治療歴を有する再発又は難治性 MF 患者に対する治療選択肢は非常に限られており、高いアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢を提供する必要がある。

1.2 薬理学的分類

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 JAK2 経口キナーゼ阻害剤である。フェドラチニブは新規の JAK2 選択的阻害剤であり、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-STAT 経路の恒常的活性化は、MF など 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 post-PV MF 及び post-ET 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。

1.3 臨床開発計画

フェドラチニブの臨床開発プログラムは、2007 年に TargeGen 社によって開始され、MF 患者を対象とした第 1 相試験（TED12037）及び第 1/2 相長期継続投与試験（TED12015）が実施された。2010 年に TargeGen 社は Sanofi 社に買収され、フェドラチニブの臨床開発プログラムは Sanofi 社が継続した。2013 年 11 月にウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告に伴い、FDA からクリニカルホールド指定を受け、Sanofi 社はフェドラチニブの臨床開発プログラムを中止することを決定した。

クリニカルホールド／臨床開発プログラム中止の時点で、MF 患者を対象とした第 1 相試験 1 試験（TED12037）及び臨床薬理試験 10 試験が完了していた。この時点で実施中であった試験は、臨床薬理試験 1 試験（TES13519）、長期継続投与試験（TED12015）、第 2 相試験 4 試験（ARD12181、ARD11936、ARD12888、ARD12042）、第 3 相試験 1 試験（EFC12153）である。

2016 年 11 月に Impact Biomedicines 社は Sanofi 社からフェドラチニブを取得した。FDA は、独立評価委員会による検討結果及び非臨床試験の結果、並びに今後の臨床試験における安全性対策案に基づき、2017 年 8 月にクリニカルホールドを解除した。現在、フェドラチニブの開発は Impact Biomedicines 社を買収した Celgene 社を経て Bristol Myers Squibb 社が実施している。

米国及び欧州では、主要な試験である EFC12153 試験及び ARD12181 試験の成績に基づき製造販売承認申請を行い、米国では 2019 年 8 月に、欧州では 2021 年 2 月に、それぞれ以下の内容で承認が得られている。

- 米国：Treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis
- 欧州：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.

1.3.1 臨床開発計画の概要

フェドラチニブは MF に対する治療薬として開発が行われており、臨床データパッケージは、M5.2 臨床試験一覧に示す計 24 試験から構成される。臨床データパッケージに含まれる MF 患者を対象とした臨床的有効性及び安全性試験の一覧を Table 1.3-1 に示す。

申請適応症である MF に対するフェドラチニブ 400 mg/日の有効性及び安全性を裏付ける主な試験として、国内第 1/2 相 FEDR-MF-003（以下 MF-003）試験、海外第 1 相 TED12037 試験及び TED12015 試験、海外第 2 相 ARD11936 試験及び ARD12181（JAKARTA2）試験、海外第 3 相 EFC12153（JAKARTA）試験を評価資料とした。

国内 MF-003 試験は、第 1/2 相単群オープンラベル試験であり、ルキソリチニブ治療歴を有する日本人 MF 患者でのフェドラチニブの推奨用量を決定する第 1 相パートと、ルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する日本人 MF 患者でのフェドラチニブの推奨用量による有効性及び安全性を検討する第 2 相パートから構成される。第 1 相 TED12037 試験は MF 患者を対象とした FIH 用量漸増試験であり、TED12015 試験はその長期継続投与試験である。また、ARD11936 試験は第 2 相用量設定試験であり、MF 患者でのフェドラチニブの推奨開始用量を設定した。ARD12181 試験は、ルキソリチニブ治療歴を有する MF 患者を対象に、フェドラチニブ 400 mg/日（500 mg/日又は 600 mg/日に増量可）の有効性及び安全性を検討する第 2 相単群オープンラベル試験であった。EFC12153 試験は、ルキソリチニブ未治療の MF 患者を対象に、フェドラチニブ 400 mg/日又は 500 mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較した第 3 相ランダム化二重盲検試験であった。

フェドラチニブの臨床データパッケージには、健康成人被験者、MF 患者、固形腫瘍患者、肝又は腎機能障害患者を対象に、フェドラチニブの PK/PD、バイオアベイラビリティ、QT、食事の影響又は薬物相互作用を検討した臨床薬理試験 18 試験が含まれている。また、PV 又は ET 患者を対象とした第 2 相ランダム化オープンラベル試験の ARD12042 試験、日本人 MF 患者を対象とした ARD12888 試験が実施されているが、これら第 2 相試験は参考資料として含めた。ARD12888 試験は用量設定試験であるが、クリニカルホールドにより試験早期に中止されたため、日本人 MF 患者でのフェドラチニブの推奨用量の同定には至っておらず、日本人 MF 患者での有効性及び安全性を評価し得る十分な情報は得られなかった。しかしながら、例数は限定的であるものの、初回投与時の血中濃度に基づく PK プロファイルから、民族間で大きな差がないことが示唆された。クリニカルホールド解除

後、改めて日本人 MF 患者に対するフェドラチニブの臨床推奨用量を検討し、有効性及び安全性を評価するための MF-003 試験を実施した。

上記に加え、海外では FDA との合意に基づく製造販売後臨床試験として、ルキソリチニブ治療歴を有する MF 患者を対象にフェドラチニブ 400 mg/日の長期有効性及び安全性を検討する 2 つの試験 FEDR-MF-001（以下 MF-001）試験及び FEDR-MF-002（以下 MF-002）試験が進行中である。MF-001 試験は第 3b 相単群オープンラベル試験であり、MF-002 試験はフェドラチニブと BAT と比較する第 3 相ランダム化オープンラベル試験である。MF-001 試験、MF-002 試験及び MF-003 試験では、定期的なチアミンのモニタリング、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（ビタミン B1）欠乏症予防のための悪心、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が行われた。また、治験実施計画書の改訂により、ビタミン B1 製剤の補充（1 日 100 mg のビタミン B1 経口投与）が規定された。MF-002 試験は、胃腸障害や脳症に対するリスク軽減策が行われており、安全性のエビデンスとしての重要性に鑑み、本申請資料では、MF-002 試験を参考資料として含めることとした。

本申請の臨床データパッケージに含まれる全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び GCP 又は ICH-GCP に基づき実施した。

1.3.2 国内での臨床開発及び海外試験の利用可能性

国内 MF-003 試験のデザインは、海外 ARD12181 試験及び EFC12153 試験成績の活用を目的として計画し、被験者の選択・除外基準や有効性評価項目等は ARD12181 試験及び EFC12153 試験とほぼ同様に設定した。

評価資料とした国内第 1/2 相 MF-003 試験、海外第 2 相 ARD12181 試験及び海外第 3 相 EFC12153 試験は、いずれも PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象とした。これらの試験では MF に対する前治療として、EFC12153 試験はルキソリチニブによる治療歴のない患者、ARD12181 試験ではルキソリチニブ治療歴を有しルキソリチニブに対し抵抗性又は不耐容を示した患者が対象であった。MF-003 試験では、第 1 相パートとして、ルキソリチニブ治療歴を有しルキソリチニブに対し抵抗性又は不耐容を示した日本人患者を対象に安全性を確認し、第 2 相パートでの推奨用量を決定した。第 2 相パートではルキソリチニブ既治療患者に加えて、未治療患者も含めてフェドラチニブの推奨用量での有効性及び安全性を検討した。国内 MF-003 試験で用いられた被験者の選択・除外基準は、海外 ARD12181 試験及び EFC12153 試験とほぼ同様に設定し、ルキソリチニブ未治療及び既治療（抵抗性又は不耐容）の定義はいずれも国内外試験で差異はない（4 項参照）。MF-003 試験の結果から、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。

MF は 1.1.1 項及び 1.1.2 項に示したとおり、病態、診断、治療アルゴリズム及び薬物治療に対する効果判定基準に国内外で大きな差異はない。また、MF-003 試験結果及び母集団薬物動態解析結果から、

フェドラチニブの薬物動態に民族差は認められず、フェドラチニブの PK に国内外差が生じる可能性は低いと考えられた（3 項）。海外 EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、ルキソリチニブの治療歴の有無にかかわらず、フェドラチニブの有効性及び管理可能な安全性が確認されており、MF-003 試験結果により、ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者でのフェドラチニブの有効性及び安全性について、海外 EFC12153 試験及び ARD12181 試験結果と比較して、大きな差異は認められておらず、また日本人 MF 患者で特有の安全性上の懸念は認められなかった（4 項及び 5 項）。以上のことから、海外 EFC12153 試験及び ARD12181 試験成績を利用して、国内 MF-003 試験結果に基づき、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は可能と判断した。

Table 1.3-1:　骨髄線維症患者を対象とした臨床的有効性及び安全性試験の一覧

試験番号 実施地域 試験の種類	対象	試験デザイン	主な評価項目	対照 フェドラチニブ用量	解析対象者数
FEDR-MF-003 日本 評価資料	中間-1（症候性）、中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 1/2 相、単群、オープンラベル	有効性: EOC6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合、症状の改善 安全性 PK	フェドラチニブ 300 又は 400 mg/日	登録及び投与 31 例 300 mg 群 3 例（第 1 相パート） 400 mg 群 28 例（第 1 相パート 3 例及び第 2 相パート 25 例）
EFC12153 (JAKARTA) 米国、欧州、その他 評価資料	ルキソリチニブ未治療の脾腫を伴う中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	有効性: EOC6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合、症状の改善 安全性 PK	プラセボ フェドラチニブ 400 又は 500 mg/日	ランダム化 289 例 プラセボ 96 例 [a)] 400 mg 群 96 例 500 mg 群 97 例
ARD12181 (JAKARTA2) 米国、欧州、その他 評価資料	ルキソリチニブ治療歴を有し中間-1（症候性）、中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 2 相、単群、オープンラベル	有効性: EOC6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合、症状の改善、奏効期間、脾臓容積の変化率 安全性 PK	フェドラチニブ 400 mg/日（500 又は 600 mg/日まで増量可能）	登録及び投与 97 例
ARD11936 米国 評価資料	中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定	有効性: EOC3 時点の脾臓容積の変化率、EOC3 及び 6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合、奏効期間、症状の改善 安全性 PK	フェドラチニブ 300、400 又は 500 mg/日	登録及びランダム化 31 例 300 mg 群 10 例 400 mg 群 10 例 500 mg 群 11 例

試験番号 実施地域 試験の種類	対象	試験デザイン	主な評価項目	対照 フェドラチニブ用量	解析対象者数
ARD12888 日本 参考資料	中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定	有効性: EOC6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合、症状の改善、奏効期間 安全性 PK	フェドラチニブ 300、400 又は 500 mg/日	登録及びランダム化 8 例 300 mg 群 3 例 400 mg 群 2 例 500 mg 群 3 例
TED12015 米国 評価資料	症候性又は治療抵抗性の中間又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第1/2相、オープンラベル、TED12037試験からの継続投与 TED12037 FIH、2 期、クロスオーバー TED12015 TED12037試験からの継続投与	安全性 PK	フェドラチニブ 30 、 60 、 120 、 240、360、520、680、800 mg/日	TED12037 登録 59 例 TED12015 登録及び投与 43 例
FEDR-MF-002 欧州、その他 参考資料	中間-2 又は高リスク PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	第 3 相、オープンラベル、ランダム化、BAT 対照	有効性: EOC6 時点の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合 安全性 PK	BAT フェドラチニブ 400 mg/日	ランダム化 201 例 BAT 群 67 例 400 mg 群 134 例

a) プラセボ群 71 例は EOC6 前に脾臓縮小効果が認められない場合、再ランダム化でフェドラチニブ 400 又は 500 mg/日を投与

1.4 規制当局からの助言の経緯

20[redacted] 年 [redacted] 月までに医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施し、[redacted]について相談し、[redacted]の助言を得た。

なお、相談時の臨床データパッケージ案には、当時治験計画中であった海外製造販売後臨床試験である MF-002 試験は含まれていなかった。本試験中の安全性情報も参考に、脳症に対する追加の安全性対策が検討されたため、参考資料として本試験を添付することとした。

2 生物薬剤学に関する概括評価

血漿中フェドラチニブ濃度は、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて良好な真度、精度及び適切な測定範囲で定量された。

臨床開発プログラム全体で 4 種のカプセル剤（Initial 製剤、1A1 製剤、1B1 製剤及び 1C2 製剤）が使用された。市販予定製剤である 1C2 製剤は国内主要試験である MF-003 試験で使用され、海外主要第 2 相試験（ARD12181 試験）では 1A1 製剤、海外主要第 3 相試験（EFC12153 試験）では 1B1 製剤が使用された。

開発初期の Initial 製剤は、1A1 製剤、1B1 製剤及び 1C2 製剤と処方成分のみ同一である。1A1 製剤、1B1 製剤及び 1C2 製剤については処方成分及び組成（%w/w）のいずれも同一である。各製剤とも 20 分以内に 80%以上が溶出し、溶出性は同程度であった。

フェドラチニブの曝露量を 3 つのカプセル剤で比較したメタ解析より、Initial 製剤、1A1 製剤及び 1B1 製剤の血漿中曝露量は健康被験者及び患者のいずれにおいても同程度であることが示された。

市販予定製剤（1C2 製剤）と 1B1 製剤との違いは、カプセルに印刷があることのみであり、カプセルへの印刷に用いたごくわずかなインクは製剤の性能に影響しないと考えられる。

食事の摂取及びプロトンポンプ阻害剤の併用投与は、フェドラチニブの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

MF を有する被験者にフェドラチニブを 300 mg から 500 mg QD（推奨用量 400 mg QD の 0.75 倍から 1.25 倍）で投与したとき、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値は用量にほぼ比例して増加した。フェドラチニブを QD で反復経口投与したとき、フェドラチニブは投与 15 日後までに定常状態に達し、400 mg QD 投与では約 3 倍の累積が認められた。400 mg QD 投与後のフェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値（変動係数、%CV）は、それぞれ 1804 ng/mL（48.9%）及び 26870 ng･hr/mL（42.7%）であった。

吸収

MF を有する被験者にフェドラチニブ 400 mg を QD 反復投与したときの定常状態における Tmax の中央値は 3 時間（範囲：2～4 時間）であった。

低脂肪、低カロリー食又は高脂肪、高カロリー食により、フェドラチニブ 500 mg 単回投与時の AUC(INF)は最大 24%、Cmax は最大 14%まで増加した。したがって、フェドラチニブは食事の有無にかかわらず投与可能と考えられた。さらに、500 mg のフェドラチニブを投与された被験者において、悪心及び嘔吐などの最も多く報告された TEAE の発現頻度は、空腹時（87.5%及び 66.7%）よりも食後（62.5%及び 16.7%）の方が低かった。したがって、高脂肪食とともに投与することで、悪心及び嘔吐の発現率が低下する可能性があると考えられるため、食事とともに服用することが望ましい。

分布

MF を有する被験者における定常状態でのフェドラチニブの見かけの分布容積は 400 mg QD で約 1770 L であった。また、フェドラチニブのヒト血漿蛋白結合率は約 92%であった。

代謝

フェドラチニブは CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 により代謝される。フェドラチニブの経口投与後、血漿中の総循環化合物の約 80%が未変化体であり、血漿中に総薬物関連曝露量の 10%を超える代謝物はなかった。

排泄

フェドラチニブは二相性の消失を示し、外国人 MF 患者における累積係数から算出した半減期は 41 時間であった。母集団平均から算出した終末相半減期は約 114 時間、CL/F（%CV）は約 13 L/h（51%）であった。日本人 MF 患者における終末相半減期は 144.8 時間、CL/F（%CV）は 9.6 L/h（51.3%）であった。放射性標識したフェドラチニブを単回経口投与したとき、投与量の約 77%が糞便中に排泄され、尿中に排泄される放射能は 5%ほどであった。未変化体が排泄物中の主要成分であり、糞便中及び尿中においてそれぞれ投与量の約 23%及び 3%を占めた。

3.2 内因性・外因性要因の影響

3.2.1 内因性要因

3.2.1.1 人種差

外国人 MF、PV 及び ET 患者 452 例のデータに基づく PopPK 解析において人種は統計学的に有意な共変量ではなかった。

NCA から得られた定常状態における用量調整をした PK パラメータを比較したとき、日本人 MF 患者におけるフェドラチニブ 300 mg の AUC(0-24)及び Cmax は日本人以外の MF 患者と同程度であっ

たが、400 mg の AUC(0-24)及び Cmax（MF-003 試験及び ARD12888 試験）は日本人以外の MF 患者と比較して高かった。次に、前述の PopPK 解析で得られた最終モデル並びに母集団 PK パラメータを用いて、MF-003 試験における日本人 MF 患者の PK パラメータを推定し、定常状態を仮定した濃度推移から、日本人 MF 患者と日本人以外の MF 患者の曝露量の差について検討した。日本人 MF 患者の開始用量 400 mg での定常状態における AUC(0-24)の幾何平均値は、日本人以外の MF 患者に比べて 26.3%高かった。これは、日本人 MF 患者の CLcr が外国人より 14.3%低く、日本人患者の体重も外国人より 18.3%低いことに起因する可能性がある。したがって、NCA によって得られた被験者 3 例における 400 mg 群の高曝露は、CLcr が低いこと、又は体重が小さいことに加え、フェドラチニブの大きな曝露量のばらつきと例数が少ないことに起因する可能性が高く、結果の解釈には注意が必要である。

3.2.1.2 腎機能

フェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、中等度（CLcr 30～59 mL/min）及び重度（CLcr 15～29 mL/min）の腎機能障害の被験者の AUC(INF)は、健康成人（CLcr ≥ 90 mL/min）と比較して、それぞれ約 1.5 倍及び約 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 PopPK 解析において、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。

したがって、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、用量を 200 mg QD に減量する必要がある。更なる用量調節は、フェドラチニブに関連した安全性及び有効性をモニタリングした上で、必要に応じて実施する必要がある。軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、開始用量の変更は推奨されない。中等度の腎機能障害が認められる患者では、曝露量が増加する可能性があるため、安全性モニタリングをより強化する必要があり、必要に応じて副反応に基づき用量を調節する。

3.2.1.3 肝機能

健康成人、軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）にフェドラチニブ 300 mg を単回経口投与したとき、並びに健康成人及び重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）にフェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者の AUC(INF)（90% CI）は、健康成人に比べてそれぞれ 1.07 倍（0.74～1.54）、1.14 倍（0.77～1.67）及び 0.66 倍（0.37～1.19）であった。軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して、フェドラチニブの薬物動態に大きな差は認められなかった。また、MF、PV 及び ET 患者 452 例のデータに基づく PopPK 解析において、肝機能はフェドラチニブの曝露量に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

したがって、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する開始用量の変更は必要ないと考えられた。

3.2.1.4 その他の内因性要因

MF、PV 及び ET 患者 452 例のデータに基づく PopPK 解析において、年齢、性別はフェドラチニブの曝露量に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 併用薬がフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響

CYP3A4 阻害剤の影響

ケトコナゾール（200 mg、1 日 2 回）反復投与時、フェドラチニブ 300 mg を単回投与で併用したとき、フェドラチニブ AUC(INF)は非併用時と比べて約 3 倍に増加した。PBPK 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 400 mg QD と併用してフェドラチニブ 400 mg を QD 投与したとき、定常状態におけるフェドラチニブの AUC は、非併用時と比べて約 2 倍に増加すると予測された。フェドラチニブの曝露量の増加により、副作用のリスクが高まる可能性がある。強い CYP3A4 阻害剤に代わる治療として、CYP3A4 の活性を強く阻害しない代替治療を検討する必要がある。強い CYP3A4 阻害剤を代替できず、やむを得ず併用する場合は、フェドラチニブの用量を 200 mg QD に減量する必要がある。強い CYP3A4 阻害剤との併用投与を中止する場合、強い CYP3A4 阻害剤の投与中止後最初の 2 週間はフェドラチニブの用量を 300 mg QD に増量し、その後忍容性が確認された場合には 400 mg QD に増量することが適切と考えられる。

PBPK モデルによるシミュレーション結果から、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）とフェドラチニブ 400 mg QD との併用投与により、フェドラチニブの定常状態の AUC はそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.1 倍増加すると予測された。

CYP2C19 かつ CYP3A4 の阻害剤の影響

フルコナゾール 200 mg QD 反復経口投与し（1 日目は 400 mg 投与）、フェドラチニブ 100 mg を単回投与で併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は非併用時と比べて約 1.7 倍に増加した。PBPK モデルによるシミュレーション結果から、フルコナゾール 200 mg QD 及びフェドラチニブ 400 mg QD で併用したとき、定常状態におけるフェドラチニブの AUC は、非併用時と比べて約 1.5 倍に増加すると予測された。したがって、CYP3A4 及び CYP2C19 の阻害剤を併用している患者では、フェドラチニブの曝露量の増加により、副作用が増強される可能性があるため、より頻繁な安全性モニタリングが必要になる可能性があり、必要に応じて副作用に基づいたフェドラチニブの用量調節の必要がある。

CYP3A4 誘導剤の影響

リファンピシン 600 mg QD 反復投与時、フェドラチニブ 500 mg を単回投与で併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は、非併用時と比べて約 0.2 倍であった。また、エファビレンツ 600 mg QD 反復投与時、フェドラチニブ 500 mg を単回投与で併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は、非併用時と比べて約 0.5 倍であった。強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤はフェドラチニブの血漿中濃度を低下させる可能性があるため、フェドラチニブ投与中の患者ではこれらの薬剤との併用は可能な限り避ける必要があると考えられる。

制酸薬の影響

プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾール 40 mg QD 反復投与時、フェドラチニブ 500 mg を単回投与で併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は非併用時と比べて 1.15 倍の増加であった。したがって、胃内 pH を上昇させる薬剤と併用する場合、フェドラチニブの用量調節は不要と考えられる。

P-gp 阻害剤の影響

フェドラチニブは in vitro における P-gp の基質である。フェドラチニブは非臨床試験及び臨床試験において速やかに吸収され、高いバイオアベイラビリティを示したことから、フェドラチニブの吸収は透過性及び P-gp による排出によって制限されないことが示唆された。非臨床試験では、吸収されたフェドラチニブは広範に代謝及び排出され、未変化体としての排出が主な消失過程ではないことが示されている。300～500 mg の用量範囲において、MF 患者でのフェドラチニブの曝露量はおおむね用量比例的であり、トランスポーターによる汲み出しに起因した非線形性は認められないことが示された。健康被験者及び患者において、P-gp を含むトランスポーターの遺伝型の多様性の、フェドラチニブの曝露量に対する影響は認められなかった。以上より、P-gp 阻害剤はフェドラチニブとの顕著な相互作用を引き起こさないと考えられる。

3.2.2.2 フェドラチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

CYP3A、CYP2C19 又は CYP2D6 基質である薬剤に対するフェドラチニブの影響

フェドラチニブ 500 mg QD 反復投与とミダゾラム 2 mg、オメプラゾール 20 mg 及びメトプロロール 100 mg 単回投与を併用したとき、ミダゾラム、オメプラゾール又はメトプロロールの AUC(INF)は、非併用時と比べてそれぞれ約 3.8 倍、約 2.8 倍及び約 1.8 倍に増加した。フェドラチニブと併用する場合、CYP3A4、CYP2C19、又は CYP2D6 の基質である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、副作用発現に十分注意する必要があると考えられる。

P-gp、OATP1B1/1B3 及び BCRP 並びに OCT2 及び MATE1/2-K 基質である薬剤に対するフェドラチニブの影響

フェドラチニブ 600 mg を単回投与と、ジゴキシン 0.25 mg、ロスバスタチン 10 mg 及びメトホルミン 1000 mg をカクテル薬剤としての単回投与により併用したとき、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの AUC(INF)に大きな影響は認められなかったものの、フェドラチニブ併用時のメトホルミンの腎クリアランスは、非併用時と比べて、約 0.64 倍であった。したがって、OCT2 及び MATE1/2-K を介して腎排泄される薬剤については、慎重に投与し、必要に応じて用量を調節する必要があると考えられる。

3.3 作用機序

フェドラチニブは野生型及び活性化変異型の JAK2 に対して選択的な阻害活性を有する低分子化合物である。JAK2 の異常な活性化は、MF 及び PV を含む MPN と関連している。活性化変異型の JAK2 を発現する MPN 患者由来細胞を含む in vitro モデルにおいて、フェドラチニブはシグナル伝達因子である STAT3 及び STAT5 のリン酸化を抑制し、細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘導した。また、フェドラチニブは $JAK2^{V617F}$ 誘発性 MPN モデルマウスにおいて、生存率を向上させ、白血球数及びヘマトクリット値の低下や脾腫及び線維症の抑制といった MPN 疾患関連症状改善効果を示した。

3.4 薬力学的作用

3.4.1 pSTAT3

フェドラチニブは MF 患者の全血におけるサイトカイン誘導 STAT3 リン酸化を阻害した。STAT3 リン酸化の阻害作用は初回投与の約 2 時間後に最大となり、24 時間後にはほぼベースライン値に戻った。フェドラチニブを連日投与したときの定常状態の PK における阻害レベルは、フェドラチニブ 300 mg（推奨用量 400 mg の 0.75 倍）、400 mg 又は 500 mg（推奨用量 400 mg の 1.25 倍）のいずれの投与量においても、初回投与後に到達する最大阻害レベルと同程度であった。

3.4.2 QTc 及びその他の心電図パラメータに対するフェドラチニブの影響

フェドラチニブによる QT 間隔延長の可能性を、フェドラチニブ 500 mg QD を 14 日間投与した固形癌患者で評価した。投与 4 時間後に認められた、時間を一致させた Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔の平均値（QTcF）のプラセボとの差の最大値は 4.32 msec（90%信頼区間:1.16～7.49）であり、両側 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。すなわち、推奨用量 400 mg QD の 1.25 倍であるフェドラチニブ 500 mg の 14 日間 QD 投与では、QTc 間隔の平均値の大幅な延長（20 msec 超）は認められなかった。

3.5 PK/PD 及び E-R 解析

臨床試験で検討した 300 mg～500 mg QD におけるフェドラチニブの用量、曝露量及び治療効果の関係を ER 解析によってさらに評価した。ER 解析では、曝露量と有効性（M2.7.2、3.5.2 項）及び安全性（M2.7.2、3.5.3 項）評価項目との関係を評価した。

有効性についての ER 解析の結果、線形回帰モデルにより、Cycle 1 から Cycle 6 までの累積 AUC（AUCC1-C6）と Cycle 6 終了時の脾臓容積の変化割合との間に線形の減少傾向があることが示された。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脾臓容積の減少が得られた。用量の減量及び投与中断に起因して、400 mg 及び 500 mg の用量コホートで累積 AUCC1-C6 の顕著な重複が認められた。このことは、開始用量 400 mg コホートと 500 mg コホートとで脾臓容積の減少の差が小さかった部分的な理由と考えられる。

安全性についての ER 解析の結果、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。Grade 3 以上の貧血又は血小板減少症の発現割合に対するフェドラチニブ曝露量の影響はわずかであった。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った。このことから、疾患特性（ヘモグロビン値又は血小板数）のベースラインは、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る。

総合すると、フェドラチニブの全体的なベネフィット・リスク評価を考慮した至適用量は 400 mg QD であることが裏付けられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

MF 患者を対象として、フェドラチニブの有効性を検討した試験【M2.7.3 Table 1-1】のうち、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の 3 試験を主要な試験と位置づけ、本項では、この 3 試験の成績に基づいて MF 患者に対するフェドラチニブの有効性を評価する。

EFC12153 試験は、JAK 阻害剤による治療歴がない MF（PMF、post-PV MF 又は post-ET MF）患者を対象とした海外第 3 相、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験であり、フェドラチニブ 400 mg/日又は 500 mg/日を投与したときの有効性を、プラセボと比較して検討した。【M2.7.3.4】に示したように、フェドラチニブの申請用法・用量は 400 mg/日を選択した。そのため、本項では申請用法・用量である 400 mg 群及び対照薬（プラセボ）の成績を中心に記載する。

EFC12153 試験では JAK 阻害剤による治療歴がない MF 患者を対象としたのに対し、ARD12181 試験は JAK 阻害剤であるルキソリチニブによる治療歴を有し、治験責任医師等の評価に基づき、抵抗性又は不耐容であった MF 患者を対象とした、海外第 2 相、単一群、オープンラベル試験である。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投与したときの有効性を検討した。

MF-003 試験は、ルキソリチニブ未治療及び既治療の日本人 MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性を検討した、国内第 1/2 相、単一群、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る。最大耐量又は RP2D 同定を目的とした第 1 相パートでフェドラチニブ 300 mg/日及び 400 mg/日を投与した結果、400 mg/日が RP2D として同定され、第 2 相パートでは 400 mg/日を投与し有効性を検討した。それぞれの試験の試験デザイン、有効性評価項目及び統計解析の詳細については、【M2.7.3.1.1、M2.7.3.1.4 及び M2.7.3.1.5】に記述した。

4.2 対象被験者の特性

4.2.1 被験者の内訳

1.3 項に示したように、EFC12153 試験及び ARD12181 試験はクリニカルホールドの影響により早期に中止され、中止時点で EFC12153 試験及び ARD12181 試験に参加中の被験者はフェドラチニブの投与を中止した。ARD12181 試験では主要評価項目の評価時点である EOC6 前に中止した被験者が多かった。

EFC12153 試験に 289 例の被験者を組み入れ、1:1:1 の割合でフェドラチニブ 400 mg 群、500 mg 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた（400 mg 群: 96 例、500 mg 群: 97 例、プラセボ群: 96 例、以下同順）。プラセボ群の 1 例を除いた全ての被験者に治験薬が投与された（96 例、97 例、95 例）、

Cycle 6 終了時（EOC6）前に投与を中止した被験者は 76 例（26.4%）であった［21 例（21.9%）、31 例（32.0%）、24 例（25.3%）］。EOC6 前のフェドラチニブ群での投与中止の主な理由は有害事象であり、プラセボ群と比較して、400 mg 群又は 500 mg 群での有害事象による投与中止の割合は高かった［13 例（13.5%）、24 例（24.7%）、8 例（8.4%）］。EFC12153 試験に組み入れられた全ての被験者を ITT 集団とした（96 例、97 例、96 例）。

ARD12181 試験に 97 例の被験者を組み入れ、全ての被験者に治験薬が投与された。EOC6 前に投与を中止した被験者は 39 例（40.2%）であった。EOC6 前の投与中止の主な理由は早期の治験中止が 17 例（17.5%）、有害事象が 14 例（14.4%）であった【ISS Table 1.1.1】。ARD12181 試験に組み入れられた全ての被験者（97 例）を ITT 集団とし、治験薬を投与され、ベースライン及びベースライン後の MRI 又は CT スキャンの結果を有し、有効性評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱を認めなかった被験者 83 例（85.6%）を PP 集団とした。

MF-003 試験の第 1 相パートに 6 例の被験者を組み入れ、フェドラチニブ 300 mg/日又は 400 mg/日の用法・用量で各 3 例に投与した。第 2 相パートには 25 例の被験者を組み入れ、フェドラチニブ 400 mg/日を投与した。データカットオフ日時点で、28 例（90.3%）が投与を継続中であり、3 例（9.7%）が投与中止した。投与中止の理由は、有害事象が 2 例（6.5%）及び医師の判断が 1 例（3.2%）であった。第 1 相パート及び第 2 相パートで 400 mg/日の用法・用量でフェドラチニブを投与され、MRI 又は CT スキャンによるベースライン及びベースライン後の脾臓容積が評価可能であった被験者 28 例を有効性評価可能集団とした。

4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

EFC12153 試験での、ベースライン時の人口統計学的及びその他の基準値の特性は、フェドラチニブ 400 mg 群とプラセボ群で概ね均衡し【M2.7.3.3.1.3.1】、PMF、post-PV MF 及び post-ET MF 患者集団が有する被験者背景と同様であった。

- いずれの投与群でも、大部分の被験者の ECOG PS は 0 又は 1 であった（400 mg: 91.7%、プラセボ群: 90.6%）。
- IPSS で中間-2 リスクに分類された被験者は 400 mg 群とプラセボ群でそれぞれ 59.4%及び 47.9%、高リスクに分類された被験者はそれぞれ 40.6%及び 52.1%であった。
- 脾臓容積の中央値（範囲）は、400 mg 群とプラセボ群でそれぞれ 2,652.0 mL（316～6430 mL）及び 2,660.0 mL（662～7911 mL）であり、脾臓サイズの中央値（範囲）は、それぞれ 16.0 cm（5～40 cm）、及び 17.0 cm（5～40 cm）であった。
- Constitutional symptoms が報告された被験者は、400 mg 群で 76.0%、プラセボ群で 72.9%であった。
- MF と診断されてからの期間の中央値は 400 mg 群で約 43 ヵ月、プラセボ群で約 28 ヵ月であった。

MF で臨床的に重要とされている予後因子［ECOG PS、リスク分類、全身症状、脾臓容積、脾臓サイズ（長径）等］について、EFC12153 試験に組み入れられた集団のベースライン時の疾患特性は、MF 患者集団で報告されているものとほぼ同様であった（Harrison, 2012、Verstovsek, 2012）。

ARD12181 試験での臨床的に重要な疾患特性［ECOG PS、リスク分類、全身症状、脾臓容積、脾臓サイズ（長径）等］は、JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした EFC12153 試験と比較すると、全身状態、脾臓容積・サイズ、全身症状の有無等、より病勢進行した MF 患者集団の特性を示していた。

- ECOG PS が 1 の被験者は 45 例（46.4%）、0 の被験者は 26 例（26.8%）、2 の被験者は 23 例（23.7%）であった。
- DIPSS で中間-2 リスクに分類された被験者は 47 例（48.5%）と最も多く、次いで高リスクに分類された被験者は 34 例（35.1%）であった。中間-1 リスク（症状あり）に分類された被験者は 16 例（16.5%）であった。
- 脾臓容積の中央値（範囲）は 2,893.5 mL（737.0～7815.0 mL）で、正常の脾臓容積の中央値を約 215 mL とすると（Prassopoulos, 1997）約 14 倍の大きさであった。脾臓サイズの中央値（範囲）は 18 cm（5～36 cm）であった。
- 大部分の（95.9%）の被験者がフェドラチニブの投与を開始する前に constitutional symptoms を呈していた。
- MF と診断されてからの期間の中央値は約 4.1 年であった。
- 被験者の 71.1%が 30 mg/日又は 40 mg/日のルキソリチニブ投与を受けていた。ルキソリチニブの累積投与量の中央値（範囲）は 9,540.00 mg（80～50,480 mg）であった。本試験への組入れ前のルキソリチニブ曝露期間の中央値（範囲）は 10.68 ヵ月（0.1～62.4 ヵ月）であった【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR Table 16】。

MF-003 試験でフェドラチニブ 400 mg/日を投与された被験者での主な疾患特性を以下に示す。

- 大部分の被験者では ECOG PS は 0 又は 1 であり（92.9%）、0 の被験者は 18 例（64.3%）、1 の被験者は 8 例（28.6%）、2 の被験者は 2 例（7.1%）であった。
- DIPSS で中間-2 リスクに分類された被験者は 14 例（50.0%）、中間-1 リスク（症状あり）に分類された被験者は 8 例（28.6%）、高リスクに分類された被験者は 6 例（21.4%）であった。
- 脾臓容積の中央値（範囲）は 1,301.4 mL（543.3～4200.9 mL）で、脾臓サイズの中央値（範囲）は 9 cm（3～23 cm）であった。
- MF と診断されてからの期間の中央値（範囲）は 1 年未満であり 0.65 年（0 年～18.0 年）であった。
- ルキソリチニブによる治療歴を有する被験者は 28 例中 15 例であり、MF に対するルキソリチニブの治療歴を有する被験者は 13 例（46.4%）であった。

ARD12181 試験ではルキソリチニブ治療歴を有する MF 患者を対象としたため、JAK 阻害剤未治療の患者を対象とした EFC12153 試験と比較すると、MF の疾患状態が進行し、疾病負荷が高い傾向が見られた。具体的には、ARD12181 試験の患者集団では、EFC12153 試験と比較して、ECOG PS が 2 の

被験者の割合が高く、ベースライン時の脾臓容積の中央値が高く、血小板数及びヘモグロビン値が低値を示す被験者が多かった【M2.7.3.3.1.3.1, M2.7.3.3.1.3.2】。

MF-003 試験には、ルキソリチニブによる治療歴がある被験者が約 5 割組み入れられた。EFC12153 試験及び ARD12181 試験と比較し、MF-003 試験では、ECOG PS が 0 の被験者の割合が高く、脾臓容積及び脾臓サイズが小さく、診断からの期間が短い患者の組入れが多い傾向が認められた。

4.3 脾腫に対する奏効割合

4.3.1 MRI/CT による脾腫に対する奏効割合

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験で、いずれの試験でも主要評価項目を達成した。JAK 阻害剤による治療歴がない被験者集団でも、ルキソリチニブに抵抗性又は不耐容の被験者集団でも、フェドラチニブ投与による臨床的に意義のある脾腫に対する奏効が認められた。

EFC12153 試験

EFC12153 試験で、4 週間後に確定された 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）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（Table 4.3.1-1）。群間差（97.5% 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 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）。

重要な副次評価項目とした EOC6 時点の 25%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 49.0%、プラセボ群で 2.1%であった。群間差（97.5% CI）は 46.88%（35.0%～58.8%）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差を示した（$p < 0.0001$、カイ二乗検定）【M2.7.3.3.2.1】。EOC3 時点の 35%以上の SVR が認められた被験者の割合についても、一貫してプラセボ群と比較し、フェドラチニブ 400 mg 群で高かった（400 mg 群: 42.7%、プラセボ群: 1.0%）。

ARD12181 試験

PP 集団で LOCF 法による補完ありの、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、48.2%であった（95% CI:37.1%～59.4%）。PP 集団で LOCF 法の適用なし、ITT 集団で LOCF 法の適用なしの解析結果からも一貫した奏効割合が得られ、主要評価項目の頑健性が確認された（Table 4.3.1-1）。

EOC3 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合は、47.0%（95% CI: 35.9%～58.3%）であり、フェドラチニブ投与早期の段階でも主要評価項目と一貫した、高い脾腫に対する効果が認められた【M2.7.3.3.2.1.1.2】。

MF-003 試験

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 71.4%（95% CI: 51.3%～86.8%）であり、奏効割合の閾値を 5%とした帰無仮説が棄却され、統計学的に有意なフェドラチニブの有効性が示された（$p < 0.001$、一標本片側正確検定）（Table 4.3.1-2）。

重要な副次評価項目として設定した EOC6 時点の 25%以上の SVR が認められた被験者の割合（95% CI）は、85.7%（95% CI：67.3%～96.0%）であり、主要評価項目と一貫した、高い脾腫に対する効果が認められた【M2.7.3.3.2.1.1.3】。

Table 4.3.1-1: Spleen Response Rate by MRI/CT at the EOC6: Study EFC12153 and Study ARD12181

	Study EFC12153[a]		Study ARD12181 Fedratinib		
	Placebo[b] (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Overall[c] (N = 83)	Cohort 1[d, e] (N = 70)	Cohort 1a[d, e] (N = 58)
EOC6, confirmed 4 weeks later					
n (%)	1 (1.0)	35 (36.5)			
95 % CI	(0, 3.1)	(26.8, 46.1)	-	-	-
Difference from Placebo (%)	-	35.42	-	-	-
p value for difference[f]	-	< 0.0001	-	-	-
97.5% CI for difference[g]	-	24.2, 46.7	-	-	-
EOC6					
n (%)	1 (1.0)	45 (46.9)	40 (48.2)	24 (34.3)	24 (41.4)
95 % CI[h]	0.0, 3.1	36.9, 56.9	37.1, 59.4	23.3, 46.6	28.6, 55.1
Difference from Placebo (%)	-	45.83	-	-	-
p value for difference[f]	-	< 0.0001	-	-	-
97.5% CI for difference[g]	-	34.2, 57.5	-	-	-

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward.

a ITT Population
b Response for placebo patients in EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.
c Per Protocol Population with LOCF
d Per Protocol Population without LOCF
e Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib. Cohort 1a is a subgroup of Cohort 1 that includes subjects who had received Cycle 6 of fedratinib treatment or who had discontinued fedratinib treatment for reasons other than “study terminated by sponsor.”
f P-values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.
g The CI is calculated using the normal approximation. The 97.5% level is used to maintain overall 95% confidence for 2 intervals based on the Bonferroni method.
h Confidence interval estimated by Clopper-Pearson Exact method.

Source: Study EFC12153 CSR , in-text Table 24 and Table 25. Study ARD12181 CSR, in-text Table 20. Study ARD12181 CSR Addendum, Table 14.2.1.2a, Table 14.2.1.2b.

Table 4.3.1-2: Spleen Response Rate at EOC6 (≥ 35%SVR) by MRI or CT (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Response	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)
Subjects with ≥ 35% reduction in spleen volume at EOC6[a], n/m (%)	20/28 (71.4)
95% CI[b]	(51.3, 86.8)
p-value[c]	< 0.001

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6.

a Subjects with missing assessment at EOC6, including those who met the criteria for progression of splenomegaly before EOC6, were considered non-responders and were included in the denominator.
b Two-sided 95% CI based on exact Clopper-Pearson method.
c One sample binomial one sided exact test performed for spleen volume to compare at EOC6 with a null hypothesis of a response rate of 5%.
m is the number of subjects who either completed the Cycle 6 or discontinued prior to or in the Cycle 6. n is the number of subjects with a response.
Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.1.1.1.

4.3.2 触診による評価

EOC6 時点での触診による脾臓サイズ（長径）が 50%以上縮小した被験者の割合を評価した【M2.7.3.3.2.1.2】。

EFC12153 試験で、EOC6 時点での触診による脾臓サイズが 50%以上縮小した被験者の割合は、フェドラチニブ 400 mg 群で 46.9%（95% CI: 46.7%～68.7%）、プラセボ群で 3.1%（95% CI: 0%～10.7%であった。ARD12181 試験では、30.9%（95% CI: 21.9%～41.1%）、MF-003 試験では 56.5%（95% CI: 34.5%～76.8%）であり、MRI 又は CT による評価と同様に、いずれの試験でもフェドラチニブ投与による脾腫への効果が認められた。

4.4 脾臓容積の変化率

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験で、いずれの試験でも一貫して臨床的に意義のある脾臓容積の減少が認められた。

EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値は、EFC12153 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で-40.0%、プラセボ群で 8.0%、群間差は-45.9%（97.5% CI: -53.5%～-38.3%）であった。ARD12181 試験では-34.0%、MF-003 試験では-49.13%であった。EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率を被験者ごとに示した waterfall plot からも、いずれの試験でもフェドラチニブを投与されたほとんどの被験者は EOC6 時点でベースラインに比し、脾臓容積の減少を認めた。一方、

EFC12153 試験でプラセボを投与された被験者の多くは EOC6 時点でベースラインに比し、脾臓容積が増加した【M2.7.3.3.2.3】。

4.5 奏効期間

脾臓に対する奏効期間は、各試験で最初に脾臓に対する奏効が認められた日から、病勢進行又は死亡が認められた日までの期間と定義した。いずれかの時点で 35%以上の SVR を達成した被験者を対象として、Kaplan-Meier 法で奏効期間の推定値を算出した。なお、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では早期に試験を中止したことにより、多くの被験者が奏効期間の解析で打ち切りの対象となった【M2.7.3.3.2.2】。

EFC12153 試験で、フェドラチニブ 400 mg 群の Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値（95% CI）は 18.2 ヵ月（not applicable）であった。なお、プラセボ群で奏効が認められた被験者は 1 例であった。400 mg 群で奏効した被験者のうち、試験期間中に病勢進行又は死亡した被験者は 11.1%（6/54 例）であった。また、400 mg 群での奏効までの期間の中央値（95% CI）は 3.5 ヵ月（2.8～5.6 ヵ月）であった。フェドラチニブ 400 mg の投与により、速やかで持続的な脾臓に対する奏効が示された。

ARD12181 試験では、大部分の被験者がクリニカルホールド時に治験薬投与中であり、奏効期間の解析では 96%超が打ち切りの対象となった。Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定できなかったが、試験期間中、クリニカルホールド前に病勢進行又は死亡した奏効例は 2 例のみであった。なお、被験者の 25%で奏効期間が 9.4 ヵ月以下であった。奏効までの期間の中央値（95% CI）は 2.9（2.8～5.6）ヵ月であった。4.3.1 項に示した EOC3 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合からも、速やかなフェドラチニブ投与による脾臓に対する効果が示された。

MF-003 試験では、追跡期間の中央値（範囲）は 36.1 週（0.1～84.1 週）で、23 例の奏効例の全てはカットオフ日時点で病勢進行又は死亡のイベントが認められず打ち切りの対象となった。そのため、奏効期間の中央値は推定できなかった。

4.6 MF 症状の改善

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験で、いずれの試験でも一貫してフェドラチニブ投与による MF 症状の改善が認められた。

EFC12153 試験で重要な副次評価項目に位置付けた MF 症状に対する奏効割合（EOC6 時点で、MF-SAF 改訂版の TSS が 50%以上減少した被験者の割合）は、フェドラチニブ 400 mg 群で 39.6%（36/91 例）、プラセボ群で 8.2%（7/85 例）であった。400 mg 群とプラセボ群の群間差（97.5% CI）は 31.33%（18.0%～44.6%）で、臨床的に意義のある、統計学的に有意な差が認められ、フェドラチニブ 400 mg/日投与による MF 症状の改善が検証された（$p < 0.0001$、カイ二乗検定）。ARD12181 試験で、EOC6 時点で TSS が 50%改善した被験者の割合は 26.7%（24/90 例）であった。MF-003 試験で、EOC6 時点で TSS が 50%改善した被験者の割合は 37.0%（10/27 例）であった。

EOC6 時点の TSS のベースラインからの変化率を被験者ごとに示した waterfall plot からも、いずれの試験でもフェドラチニブを投与された被験者の多くは EOC6 時点で TSS スコアの減少を認めた。一方、EFC12153 試験でプラセボを投与された被験者の半数強（51.0%）の被験者は EOC6 時点で TSS は悪化していた【M2.7.3.3.2.4】。

Table 4.6-1: Proportion of Subjects with a ≥ 50% Reduction in the Total Symptom Score from Baseline to EOC6: Study EFC12153 and Study ARD12181

	Study EFC12153 [a]		Study ARD12181 Fedratinib [b]		
	Placebo (N = 85)	400 mg (N = 91)	Overall (N = 90)	Cohort 1 [c] (N = 74)	Cohort 1a [c] (N = 62)
Response at the EOC6					
n (%)	7 (8.2)	36 (39.6)	24 (26.7)	20 (27.0)	20 (32.3)
95% CI	(2.4, 14.1)	(29.5, 49.6)	17.9, 37	17.4, 38.6	20.9, 45.3
Difference to placebo	-	31.33	-	-	-
P-value [d]	-	< 0.0001	-	-	-
97.5% CI of difference	-	(18.0, 44.6)	-	-	-

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat; LOCF = last observation carried forward.

a ITT population with non-missing baseline TSS, includes subjects with baseline TSS = 0.
b MFSAF Analysis Population
c Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib. Cohort 1a is a subgroup of Cohort 1 that includes subjects who had received Cycle 6 of fedratinib treatment or who had discontinued fedratinib treatment for reasons other than “study terminated by sponsor.”
d P-values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.

Source: Study EFC12153 CSR , in-text Table 34. Study ARD12181 CSR, in-text Table 28. Study ARD12181 CSR Addendum, in text Table 14

Table 4.6-2: Symptom Response Rate at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Response	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)
Subjects with symptom response at EOC6 [a], n/m (%)	10/27 (37.0)
95% CI [b]	(19.4, 57.6)
p-value	< 0.001

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6.

a Measured by MFSAF version 2.0. TSS were calculated as the sum of the 6 symptom scores. Subjects without a baseline TSS > 0 were considered non-evaluable. Subjects with a missing score at EOC6 or who had disease progression before EOC6 were considered non-responders, and were included in the denominator.
b Two-sided 95% CI based on exact Clopper-Pearson method.

m is the number of subjects who either completed the Cycle 6 or discontinued prior to or in the Cycle 6. n is the number of subjects with a response.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 7.3.1.1-1.

4.7 生存期間

EFC12153 試験では OS 及び PFS を評価する計画としていたが、試験の早期中止により OS 及び PFS を評価するのに十分な観察期間を有さなかったため、OS 及び PFS の解析は行わなかった。

MF-003 試験では、データカットオフ日時点で死亡した被験者は 1 例（3.6%）のみであり、Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定不能であった【M2.7.3.3.2.6】。

4.8 部分集団解析

4.8.1 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験で、主要評価項目の EOC6 時点で 35%以上の SVR を認めた被験者の割合について、ベースライン時の背景因子及び疾患特性因子に基づく部分集団解析を実施した。フェドラチニブ 400 mg 投与によりいずれの部分集団でも良好なフェドラチニブの有効性が示唆された。他の重要な背景因子別の部分集団と同様に、血小板数の低い部分集団（50×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満の集団）でも血小板数が高い部分集団（100×10^9/L 以上の集団）と同様に、EOC6 時点で脾腫に対する奏効が示された。そのため、特に投与患者を選択することなく、フェドラチニブ 400 mg/日投与による有効性が期待できる【M2.7.3.3.3】。

EFC12153 試験で主要評価項目の部分集団解析の結果、重要な背景因子（ベースライン時の血小板数、MF の疾患リスク、脾臓容積、脾臓サイズなど）を含め、全体集団の成績と比較してフェドラチニブ 400 mg 投与により著しく奏効割合が低い集団はなく、また、プラセボと比較してフェドラチニブ 400 mg 投与により一貫して脾腫に対する奏効が示された。

ARD12181 試験及び MF-003 試験で主要評価項目の部分集団解析の結果、上述の重要な背景因子を含む、解釈可能な被験者数を有する部分集団では全体集団の成績と比較して著しく奏効割合が低い集団はなく、一貫してフェドラチニブ 400 mg 投与による脾腫に対する奏効が示された。また、MF-003 試験で重要な副次評価項目とした、MF 症状の改善（TSS のベースラインからの 50%以上の減少）に対する部分集団解析の結果からも、いずれの部分集団でもフェドラチニブ投与による良好な効果が示唆された。

4.8.2 JAK 阻害剤による治療の有無別の有効性

EFC12153 試験では、JAK 阻害剤による治療歴のない患者を対象として、主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した。

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、治験責任医師等の評価に基づき、抵抗性又は不耐容であった患者を対象とし、当該患者に対して主要評価項目及び副次

評価項目で設定した、フェドラチニブ投与による脾腫への奏効、MF 症状の改善が示された。ARD12181 試験の試験計画の策定時には、ルキソリチニブ抵抗性・不耐容に関する定義は確立されていなかったことから、ARD12181 試験ではルキソリチニブが 14 日以上投与され、担当医師がルキソリチニブ抵抗性又は不耐容と判断した MF 患者を組み入れることとした。米国での承認申請にあたり、FDA との協議の結果、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容を新たに定義し【M2.7.3.1.5.3.2】、ARD12181 試験で事後的に追加解析を実施した。新たな定義に基づいたルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の被験者についても（コホート 1、コホート 1a）、ARD12181 試験の全体集団と同様に、フェドラチニブ 400 mg/日投与による脾腫への奏効及び MF 症状の改善等の一連のベネフィットが示された（4.3.1 項）。

MF-003 試験では、ルキソリチニブの治療歴がない患者と治療歴があり抵抗性又は不耐容であった患者のいずれも組入れ対象とした。主要評価項目に対する、ルキソリチニブによる治療歴の有無別の部分集団解析の結果、ルキソリチニブ未治療の部分集団の奏効割合は 76.9%（10/13 例）、MF に対するルキソリチニブによる治療歴を有する部分集団の奏効割合は 61.5%（8/13 例）であり、いずれの部分集団でも脾臓に対する効果が認められた【M2.7.3.3.3.3】。また、JAK 阻害剤未治療の患者を対象とした EFC12153 試験及びルキソリチニブに抵抗性又は不耐容の患者を対象とした ARD12181 試験の主要評価項目の奏効割合と比較しても、MF-003 試験での奏効割合は高く、少なくとも劣るものではなかったことから、ルキソリチニブによる治療歴の有無に関わらず、日本人の MF 患者にフェドラチニブ 400 mg/日投与による有効性が示された。

4.9 日本人の有効性

日本人 MF 患者を対象とした MF-003 試験で、主要評価項目で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、フェドラチニブの有効性が検証された。重要な副次評価項目である 25%以上の SVR が認められた被験者の割合及び MF 症状に対する奏効割合、並びにその他の副次評価項目からも、フェドラチニブの有効性が示された。また、4.8.2 項に示したように、JAK 阻害剤について治療ライン別の成績からも、日本人 MF 患者を対象とした MF-003 試験は海外の主要な試験である EFC12153 試験及び ARD12181 試験の成績と同様の結果が得られており、フェドラチニブはルキソリチニブの治療の有無に関わらず、日本人 MF 患者に対して有効性を発揮するものと考えられる。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性の評価方法の概観

5.1.1 安全性の解析

本項では、フェドラチニブの安全性を評価した主要な試験である MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の評価方法について以下に示す。主に本申請での 1 日推奨用量である 400 mg での安全性に関する各試験の結果を述べる。統合解析の評価及び解析方法は M5.3.5.3-1 を参照のこと。

安全性解析対象集団は、EFC12153 試験では、ランダム化され治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、治験に登録され治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。

上記の臨床試験のほか、フェドラチニブの安全性を裏付ける試験として、健康被験者、MF 患者、MF 以外の患者を対象に臨床試験を実施しており、これらの試験を含めた統合解析を行った。統合解析として、MF 患者を対象とした Safety Pool #1、骨髄増殖性腫瘍又は固形がん患者を対象とした Safety Pool #2、臨床薬理試験での健康被験者又は機能障害を有する被験者を対象とした Safety Pool #3 の結果が得られている（【M2.7.4、1.1.2 項】参照）。

EFC12153 試験では、プラセボ群の被験者は、Cycle 6 の投与及び画像評価の完了後又は Cycle 6 の投与完了前に疾患進行が認められ、適格性基準（臨床検査値）を満たした場合に、フェドラチニブ 400 mg 群又は 500 mg 群に再ランダム化され、クロスオーバーされた。EFC12153 試験でプラセボ群にランダム化された後、クロスオーバー期間にフェドラチニブ群に再ランダム化され、フェドラチニブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者をクロスオーバー安全性解析対象集団とした。フェドラチニブにクロスオーバーしたプラセボ群の安全性データの要約は、M5.3.5.1-1 EFC12153 CSR を参照のこと。

5.1.1.1 安全性の評価項目

以下に MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の安全性評価方法の概略を示し、詳細は【M2.7.4、1.1.3 項】に示す。

安全性評価は、TEAE、死亡、臨床検査値（血液学的及び血液生化学的検査項目）、バイタルサイン及び心電図に基づいて行った。AESI の解析には、ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症及び心不全又は心筋症に関連する安全性データも含めた。

特に明記しない限り、全ての有害事象は TEAE であり、治験薬投与期間中に発現又はベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象と定義した。治験薬投与期間は、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 30 日後までの期間とした。EFC12153 試験でプラセボ群にランダム化され、フェドラチニブにクロスオーバーされた被験者の投与期間は、プラセボの初回投与日からクロスオーバーの前日までの期間とした。

全ての有害事象は、MedDRA version 20.1（EFC12153 試験及び ARD12181 試験）又は version 26.1（MF-003 試験）を用いてコード化した。有害事象の重症度は CTCAE version 4.03（EFC12153 試験及び ARD12181 試験）又は version 5.0（MF-003 試験）を用いて判定した。同一の SOC 及び PT 内で有害事象を複数回発現した被験者は、最悪 Grade のもので 1 例と集計した。

特に注目すべき有害事象

フェドラチニブの臨床試験では、AESI 及び特定の有害事象を、発現頻度、重症度及びフェドラチニブ投与との関連性に基づき決定した。リスクを特定するための検索方法として、MedDRA 標準検索式又は特定の MedDRA 階層レベルを用いて、医学的状態や関心事項に関連する 1 つ以上の SOC から異なる MedDRA PT をグループ化した。

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、Grade 3 又は 4 の貧血、Grade 3 又は 4 の血小板減少症、ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症、心不全又は心筋症、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇、Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症、二次発がん、妊娠及び過量投与を AESI として設定した。また、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、消化管毒性、重度の感染症及び血中クレアチニン増加を特定された有害事象とし、これらのカテゴリーに関連する MedDRA PT を用いて定義した。

5.1.1.2 部分集団解析

MF-003 試験で報告された TEAE について、人口統計学的特性（年齢、性別）及びベースライン特性（ECOG PS、血小板数、ヘモグロビン値）別の部分集団解析を行った。また、ルキソリチニブ治療歴の有無別の部分集団解析も行った。

EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、TEAE 及び重篤な TEAE について、人口統計学的特性（年齢、性別、人種）及びベースライン特性（ECOG PS、血小板数、ヘモグロビン値）別の部分集団解析を行った。

5.2 全般的な曝露状況

国内 MF 患者を対象とした MF-003 試験の曝露状況を以下に示す。海外 MF 患者での曝露状況として、EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療）及び ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療）の投与期間全体の結果を以下に示す（詳細は【M2.7.4、1.2 項】参照）。

なお、2013 年のクリニカルホールドによるフェドラチニブの臨床開発プログラムの早期中止の影響により、その時点で実施中であった EFC12153 試験及び ARD12181 試験の曝露期間は短縮され、長期投与による評価に限界がある（1.3 項参照）。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

データカットオフ日時点で、フェドラチニブ 400 mg 群（28 例、第 1 相パート＋第 2 相パート）のフェドラチニブの曝露期間の中央値は 52.0 週（範囲：6～108 週）であった。フェドラチニブ 400 mg 群の相対用量強度の中央値は 75.0%であった。なお、フェドラチニブ 400 mg 群のルキソリチニブ既治療及び未治療別の曝露期間及び相対用量強度に大きな違いは認められなかった。

データカットオフ日時点で、フェドラチニブ 400 mg 群の 92.9%の被験者が Cycle 6 までの治験薬投与を完了していた。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

全投与期間でのフェドラチニブ 400 mg 群（96 例）のフェドラチニブの曝露期間の中央値は 62.1 週（範囲：1.0～91.9 週）であった。プラセボ群は、クロスオーバーによりフェドラチニブ投与に切り替え、プラセボ投与は最大 Cycle 6 までであったことから、全投与期間のプラセボの曝露期間の中央値は 24.0 週（範囲：1.7～43.7 週）と短かった。相対用量強度の中央値は、フェドラチニブ 400 mg 群で 98.8%であった。

治験が中止された時点で、プラセボ群 64.2%、フェドラチニブ 400 mg 群 82.3%の被験者が Cycle 6 までの治験薬投与を完了していた。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

フェドラチニブ 400 mg 群（97 例）の曝露期間の中央値は 24.4 週間（範囲：0.7～79.4 週間）であった。相対用量強度の中央値は 100.0%であった。

5.3 被験者の内訳及び背景

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験のランダム化又は登録された集団での人口統計学的特性及びその他の特性は【M2.7.4、1.3 項】に示す。

5.4 有害事象

ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者を対象とした MF-003 試験では、主に第 1 相パート（ルキソリチニブ既治療の患者のみ）及び第 2 相パートでフェドラチニブ 400 mg/日を投与された被験者の結果を示し、フェドラチニブ 400 mg 群全体（第 1 相パート + 第 2 相パート）として記述する。ルキソリチニブ治療歴の有無別の安全性の結果は 5.6.2 項に要約した。

ルキソリチニブ未治療の外国人 MF 患者を対象とした EFC12153 試験では、同じ治験薬曝露期間での安全性比較を行うため、EFC12153 試験の主要な安全性評価として、フェドラチニブ 400 mg の安全性をプラセボと比較した Cycle 6 までの結果を示す。EFC12153 試験で検討したフェドラチニブ 400 及び 500 mg の安全性比較（全投与期間の結果）は M2.7.4 を参照のこと。

ルキソリチニブ既治療の外国人 MF 患者を対象とした ARD12181 試験では、フェドラチニブ 400 mg 投与による全投与期間の結果を示す。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験の安全性の概要を Table 5.4-1 に示す。

Table 5.4-1: MF-003: Treatment-emergent Adverse Events Summary (Safety Population)

Subjects with ≥ 1: [a]	Phase 1 part Fedratinib 300 mg N = 3 n (%)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg N = 3 n (%)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg N = 25 n (%)	Fedratinib 400 mg Total N = 28 n (%)	Total N = 31 n (%)
Any TEAE	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
Treatment-related TEAE	3 (100)	3 (100)	24 (96.0)	27 (96.4)	30 (96.8)
Grade 3 or 4[b] TEAE	2 (66.7)	3 (100)	19 (76.0)	22 (78.6)	24 (77.4)
Treatment-related Grade 3 or 4[b] TEAE	0	3 (100)	19 (76.0)	22 (78.6)	22 (71.0)
TEAE leading to death	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Treatment-related TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Treatment-emergent SAE	1 (33.3)	2 (66.7)	7 (28.0)	9 (32.1)	10 (32.3)
Treatment-related treatment-emergent SAE	0	1 (33.3)	2 (8.0)	3 (10.7)	3 (9.7)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
TEAE leading to dose interruption	2 (66.7)	2 (66.7)	11 (44.0)	13 (46.4)	15 (48.4)
TEAE leading to dose reduction	0	2 (66.7)	16 (64.0)	18 (64.3)	18 (58.1)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

a TEAEs include any Adverse Events with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

b Graded using CTCAE version 5.0.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.1.1

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験の安全性の概要を、Cycle 6 まで及び全投与期間別に Table 5.4-2 に示す。

Table 5.4-2: EFC12153: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	up to 6 Cycles			for the Entire Treatment Duration		
		Fedratinib			Fedratinib	
Subjects with ≥ 1:	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**
Any TEAE	89 (93.7)	95 (99.0)	94 (96.9)	89 (93.7)	96 (100.0)	95 (97.9)
Treatment-related TEAE	37 (38.9)	85 (88.5)	90 (92.8)	37 (38.9)	86 (89.6)	92 (94.8)
Grade 3 or 4[b] TEAE	29 (30.5)	50 (52.1)	63 (64.9)	29 (30.5)	68 (70.8)	76 (78.4)
Treatment-related Grade 3 or 4[b] TEAE	9 (9.5)	36 (37.5)	53 (54.6)	9 (9.5)	46 (47.9)	64 (66.0)
TEAE leading to death	6 (6.3)	1 (1.0)	5 (5.2)	6 (6.3)	5 (5.2)	8 (8.2)
Treatment-emergent SAE	22 (23.2)	20 (20.8)	26 (26.8)	22 (23.2)	37 (38.5)	43 (44.3)
Treatment-related treatment-emergent SAE	1 (1.1)	6 (6.3)	10 (10.3)	1 (1.1)	11 (11.5)	12 (12.4)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (8.4)	13 (13.5)	24 (24.7)	8 (8.4)	26 (27.1)	35 (36.1)
TEAE leading to dose interruption	10 (10.5)	20 (20.8)	32 (33.0)	10 (10.5)	32 (33.3)	45 (46.4)
TEAE leading to dose reduction	7 (7.4)	18 (18.8)	35 (36.1)	7 (7.4)	24 (25.0)	44 (45.4)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

a Adverse events for placebo subjects who crossed over to fedratinib treatment are not included if they occurred on or after the date of crossover.

b Graded using CTCAE version 4.03.

Note: A TEAE is defined as an adverse event that started or worsened in severity on or after the date and time of the first study drug dose up to 30 days after the last dose of study drug.

Source: EFC12153 CSR Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.9.1, Table 14.3.1.9.2, Table 14.3.2.14.1, Table 14.3.2.14.2, Table 14.3.2.15.1 and Table 14.3.2.15.2, ISS Table 3.10.1.1 and Table 3.10.1.2

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験の安全性の概要を Table 5.4-3 に示す。

Table 5.4-3: ARD12181: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

Subjects with ≥ 1:	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
Any TEAE	97 (100.0)
Treatment-related TEAE	88 (90.7)
Grade 3 or 4[a] TEAE	61 (62.9)
Treatment-related Grade 3 or 4[a] TEAE	50 (51.5)
TEAE leading to death	7 (7.2)
Treatment-emergent SAE	33 (34.0)
Treatment-related treatment-emergent SAE	11 (11.3)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	19 (19.6)
TEAE leading to dose interruption	26 (26.8)
TEAE leading to dose reduction	35 (36.1)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

a Graded using CTCAE version 4.03.
Note: a TEAE is defined as an adverse event that started or worsened in severity on or after the date and time of the first study drug dose up to 30 days after the last dose of study drug.
Source: ARD12181 CSR Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.6, Table 14.3.1.10 and Table 14.3.2.3, ISS Table 3.10.3

5.4.1 比較的よく見られる有害事象

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が高い TEAE（PT）は、貧血、下痢、血小板減少症、悪心、腎機能障害、嘔吐、上咽頭炎及び COVID-19 であった。ルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者のいずれでも、発現頻度が高い TEAE は消化器系及び血液学的事象であり、後述する EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果と同様であった（【M2.7.4、2.1.1.1 項】）。

フェドラチニブ 400 mg 群では、Grade 3 又は 4 の TEAE は 78.6%の被験者に認められた。フェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が高い Grade 3 又は 4 の TEAE は、貧血、血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群並びにリンパ球数減少症であった（【M2.7.4、2.1.1.2 項】）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で Cycle 6 までに多く報告された TEAE（PT）は、下痢、悪心、貧血及び嘔吐であり、これらの発現頻度はいずれもプラセボ群より高かった（M2.7.4、2.1.1.1 項）。Cycle 6 までに発現した TEAE のうち、フェドラチニブ 400 mg 群でプラセボ群より発現頻度が 5%以上高い事象は、下痢、悪心、貧血、嘔吐、筋痙縮、血中クレアチニン増加、四肢痛、ALT 増加、頭痛、体重増加、浮動性めまい、骨痛、排尿困難、尿路感染及び AST 増加であった。

Cycle 6 までに発現した TEAE の多くは Grade 1 又は 2 であった。Cycle 6 までに発現した Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度は、フェドラチニブ 400 mg 群（52.1%）でプラセボ群（30.5%）より高かった。フェドラチニブ 400 mg 群でプラセボ群より発現頻度が 3%以上高い Grade 3 又は 4 の TEAE は貧血（詳細は 5.4.5.1.1 項参照）、心不全、下痢、嘔吐、疲労及び高血圧であった（M2.7.4、2.1.1.2 項）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験で多く報告された TEAE（PT）は、下痢、悪心、貧血、嘔吐、血小板減少症及び便秘であった。このうち、血小板減少症及び便秘の発現頻度は、EFC12153 試験の 400 mg 群に比べて 10%以上高かった（M2.7.4、2.1.1.1 項）。

ARD12181 試験での Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度は 62.9%であり、発現頻度が高い Grade 3 又は 4 の TEAE は、貧血、血小板減少症及びリパーゼ増加であった（M2.7.4、2.1.1.2 項）。

5.4.2 死亡

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験での全ての死亡と死因の要約を以下に示す。全体として、フェドラチニブ投与被験者において、試験期間中の死亡は主に疾患進行によるものであった。死亡に至った TEAE のうち、フェドラチニブ投与被験者で特異的な致死性事象のシグナルは認められなかった。詳細は【M2.7.4、2.1.2 項】に示す。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、データカットオフ日までにフェドラチニブ 400 mg 群の 1 例（ルキソリチニブ既治療）が MF の進行に伴う肺炎により死亡した。治験責任医師により肺炎とフェドラチニブとの関連は否定された。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験で Cycle 6 までに認められた死亡の発現頻度は、プラセボ群（12.6%）よりフェドラチニブ 400 mg 群（7.3%）で低かった。Cycle 6 までに認められた死亡のうち治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡の発現頻度は、プラセボ群 6.3%、400 mg 群 2.1%であった。主な死因は疾患進行（プラセボ群 2.1%、400 mg 群 1.0%、以下同順）及び有害事象（4.2%、1.0%）であった。

Cycle 6 までに認められた死亡に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群（6 例、6.3%）の方がフェドラチニブ 400 mg 群（1 例、1.0%）よりも高かった。プラセボ群及びフェドラチニブ 400 mg 群で、Cycle 6 までに 2 例以上で認められた死亡に至った TEAE はなく、治験薬との関連が否定されなかった事象として、フェドラチニブ 400 mg 群 1 例に心原性ショックが報告された。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、投与期間中に 7 例（7.2%）が死亡した。主な死因は、疾患進行が 4 例、有害事象が 3 例（肺炎、心肺停止、ショック 各 1 例）であった。

死亡に至った TEAE は 7 例（7.2%）に認められた。いずれの TEAE も 2 例以上では認められず、治験薬との関連が否定された。

5.4.3 その他の重篤な有害事象

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で認められた重篤な TEAE の発現頻度は 32.1%（9/28 例）であった。フェドラチニブ 400 mg 群で 2 例以上に認められた重篤な TEAE は肺炎（2 例）のみであった。フェドラチニブ 400 mg 群で認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は心不全、上部消化管出血及び胆管炎（各 1 例）であった（【M2.7.4、2.1.3 項】）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では Cycle 6 までに発現した重篤な TEAE の発現頻度は、プラセボ群（23.2%）とフェドラチニブ 400 mg 群（20.8%）で同程度であった。発現頻度が高い重篤な TEAE は、プラセボ群及びフェドラチニブ 400 mg 群ともに心不全［3 例（3.2%）及び 5 例（5.2%）］であった。このうち、フェドラチニブ 400 mg 群の 1 例で治験薬との関連が否定されなかった。

なお、Cycle 6 までに発現した重篤な貧血の発現頻度は、プラセボ群（1 例、1.1%）とフェドラチニブ 400 mg 群（2 例、2.1%）で同程度であった。このうち、フェドラチニブ 400 mg 群の 1 例で治験薬との関連が否定されなかった（M2.7.4、2.1.3 項）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験での重篤な TEAE は 33 例（34.0%）に認められ、発現頻度が高い重篤な TEAE は、肺炎（4 例、4.1%）及び胸水（3 例、3.1%）であった。肺炎のうち 2 例は治験薬との関連が否定されなかった（M2.7.4、2.1.3 項）。

5.4.4 その他の重要な有害事象

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で 2 例（7.1%、いずれもルキソリチニブ未治療）に治験薬の投与中止に至った TEAE が報告された。1 例に胃腸障害（十二指腸潰瘍、胃潰瘍、上部消化管出血 各 1 件）、もう 1 例に腎機能障害が発現した（【M2.7.4、2.1.4.1 項】）。

フェドラチニブ 400 mg 群で治験薬の減量に至った TEAE の発現頻度は、64.3%であった。フェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が高い治験薬の減量に至った TEAE は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、慢性腎臓病及び腎機能障害であった（【M2.7.4、2.1.4.2 項】）。

フェドラチニブ 400 mg 群で治験薬の休薬に至った TEAE の発現頻度は、46.4%であった。フェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が高い治験薬の休薬に至った TEAE は、貧血、血小板減少症、慢性腎臓病、腎機能障害及び腫瘍崩壊症候群であった（【M2.7.4、2.1.4.3 項】）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群（8.4%）に比べてフェドラチニブ 400 mg 群（13.5%）で高かった。プラセボ群より発現頻度が 3%以上高い投与中止に至った TEAE は、フェドラチニブ 400 mg 群では認められなかった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

Cycle 6 までに発現した治験薬の減量に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群（7.4%）に比べてフェドラチニブ 400 mg 群（18.8%）で高かった。プラセボ群と比べてフェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が 3%以上高い減量に至った TEAE は、貧血、下痢及び嘔吐であった（M2.7.4、2.1.4.2 項）。

Cycle 6 までに発現した治験薬の休薬に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ群（10.5%）と比べてフェドラチニブ 400 mg 群（20.8%）で高かった。プラセボ群よりフェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が 3%以上高い休薬に至った TEAE は、下痢及び悪心であった（M2.7.4、2.1.4.3 項）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 19.6%であり、EFC12153 試験の 400 mg 群（13.5%）に比べて高かった。発現頻度が高い投与中止に至った TEAE は、下痢及び血小板減少症であった（M2.7.4、2.1.4.1 項）。

治験薬の減量に至った TEAE の発現頻度は 36.1%であり、発現頻度が高い減量に至った TEAE は、悪心、貧血及び下痢であった（M2.7.4、2.1.4.2 項）。

治験薬の休薬に至った TEAE の発現頻度は 26.8%であり、発現頻度が高い投与中止に至った TEAE は、悪心、貧血、下痢及び血小板減少症であった（M2.7.4、2.1.4.3 項）。

5.4.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

5.4.5.1 特に注目すべき有害事象／特定された有害事象

フェドラチニブの臨床試験で AESI とした、Grade 3 又は 4 の貧血、Grade 3 又は 4 の血小板減少症、ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症、Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇の要約を以下に示す。心不全又は心筋症及び二次発がんを含む AESI 並びに特定された有害事象（消化管毒性、重度の感染症、血中クレアチニン増加、ぶどう膜炎）の詳細は、【M2.7.4、2.1.5 項】を参照のこと。

5.4.5.1.1 Grade 3 又は 4 の貧血

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験で、発現頻度が最も高い Grade 3 又は 4 の TEAE は貧血であった。試験期間中、抗貧血薬（エリスロポエチン及びダルベポエチン）は併用禁止としたため、貧血の発現頻度は実臨床よりも高かった可能性がある。また、臨床検査値異常は臨床的に重要な場合にのみ TEAE として報告することとしたため、Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度について、臨床検査値と TEAE による評価で発現頻度が異なる。

ベースライン時にヘモグロビン低値が認められた被験者は、ルキソリチニブ未治療の患者を対象とした EFC12153 試験（10 g/dL 以下：33/96 例）より、ルキソリチニブ既治療の患者を対象とした ARD12181 試験（10 g/dL 未満：51/97 例）で多かった。Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は両試験で同程度であった。Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度はフェドラチニブ投与被験者で高かったものの、フェドラチニブの休薬又は減量、赤血球輸血により管理可能であり、投与中止に至った被験者は少なかった。MF-003 試験でも、ベースライン時にヘモグロビン低値（10 g/dL 未満）であった被験者はルキソリチニブ未治療（5/13 例）より既治療（9/13 例）の MF 患者で多く、Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度及び管理可能性は、これら 2 試験と同様の傾向が見られた。詳細は【M2.7.4、2.1.5.1.1 項】に示した。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で AESI として報告された Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は 57.1%（16/28 例）であった。重症度はいずれも Grade 3 であり、死亡又は治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の貧血は報告されなかった。治験薬の休薬又は減量に至った Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は、いずれも 14.3%（4/28 例）であった。

臨床検査値（Cycle 15 Day 1 まで）の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 に該当するヘモグロビン値の低下の発現頻度は投与開始後の早期（Cycle 2～3）に高く、その後は低下した。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに AESI として報告された Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は、プラセボ群で 7.4%、フェドラチニブ 400 mg 群で 31.3%であった。死亡に至った貧血は報告されなかっ

た。Cycle 6 までに Grade 3 又は 4 の貧血で治験薬の投与中止に至った被験者は、フェドラチニブ 400 mg 群の 1 例のみであった。Cycle 6 までに治験薬の休薬又は減量に至った Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は、プラセボ群（0%）と比べてフェドラチニブ 400 mg 群（4.2%）で高かった。

臨床検査値の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度（Cycle 6 まで）は、フェドラチニブ 400 mg 群では 41.7%であったのに対し、プラセボ群では 24.2%であった。

Cycle 6 までに赤血球輸血を受けた被験者の割合は、プラセボ群で 32.3%、フェドラチニブ 400 mg 群で 51.0%であった。赤血球輸血依存の定義は、3 ヵ月間に 2 単位／月以上の赤血球輸血を受けた場合とし（Gale, 2011）、ベースライン時にプラセボ群 93.8%及びフェドラチニブ 400 mg 群の 91.7%の被験者が赤血球輸血非依存であった。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった被験者のうち、投与期間中に赤血球輸血依存となった被験者の割合は、プラセボ群で 12.2%（11/90 例）、フェドラチニブ 400 mg 群で 25.0%（22/88 例）であった。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、AESI として報告された Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は 38.1%であり、臨床検査値の CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の貧血の発現頻度は 46.4%であった。死亡に至った貧血は報告されなかった。

5.4.5.1.2 Grade 3 又は 4 の血小板減少症

ベースライン時に血小板数低値（100 × 10^9/L 未満）の被験者は、ルキソリチニブ未治療の患者を対象とした EFC12153 試験（フェドラチニブ 400 mg 群 14/96 例）より、ルキソリチニブ既治療の患者を対象とした ARD12181 試験（33/97 例）で多かった。主にそれに伴うものと思われるが、Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、EFC12153 試験でのフェドラチニブ 400 mg 群より ARD12181 試験の方が高かった。MF-003 試験では、ベースライン時に血小板数低値（100 × 10^9/L 未満）の被験者は、ルキソリチニブ未治療の被験者（0/13 例）より既治療の被験者（2/13 例）で多かった。一方で、AESI として報告された Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度はルキソリチニブ未治療の被験者（3/13 例）より既治療の被験者（1/13 例）で低かった。これら 3 試験で確認された Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、いずれもフェドラチニブの休薬又は減量、血小板輸血により管理可能であり、投与中止に至った被験者は少なかった。詳細は【M2.7.4、2.1.5.1.2 項】に示した。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で AESI として報告された Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は 14.3%（4/28 例）であった。Grade 4 の血小板減少症は 4 例中 2 例で認められた。死亡又は治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症は報告されなかった。治験薬の休薬又は減量に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、それぞれ 3.6%（1/28 例）及び 7.1%（2/28 例）であった。

臨床検査値（Cycle 15 Day 1 まで）の評価では、フェドラチニブ 400 mg 群において、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 に該当する血小板数の減少が Cycle 2 で 4 例に認められたが、その後は 1 例又は 2 例で推移した。Grade 3 又は 4 の血小板減少症を認めた 4 例中 2 例は血小板輸血を受けていた。ただし、このうち 1 例では、フェドラチニブ投与により発現した血小板減少症に対する処置ではなく、併発した敗血症の管理を目的とした血小板輸血であった。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに AESI として報告された Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、プラセボ群及びフェドラチニブ 400 mg 群ともに 6.3%であった。死亡に至った血小板減少症は報告されなかった。Cycle 6 までに治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、プラセボ群で 0%、フェドラチニブ 400 mg 群で 2.1%であった。Cycle 6 までに治験薬の休薬又は減量に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、プラセボ群（0%）及びフェドラチニブ 400 mg 群（1.0%）のいずれでも低かった。

臨床検査値の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度（Cycle 6 まで）は、プラセボ群 9.5%とフェドラチニブ 400 mg 群 11.5%で同程度であった。Cycle 6 までに血小板輸血を受けた被験者の割合は、プラセボ群及びフェドラチニブ 400 mg 群で各 3.1%であった。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、AESI として報告された Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は 23.7%であり、臨床検査値の CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度も同程度であった。死亡に至った血小板減少症は報告されなかった。治験薬の投与中止及び減量に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現頻度は、各 2.1%であった。

5.4.5.1.3 ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症

フェドラチニブ投与被験者でウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告が提出され、FDA から 2013 年 11 月にクリニカルホールド指定を受けたことに伴い、その時点で実施中の全ての臨床試験が中止となった（1.3 項参照）。ウェルニッケ脳症の病態の概要及びウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症と判定された被験者の叙述は【M2.7.4、2.1.5.1.3 項】を参照のこと。

フェドラチニブを投与された Safety Pool #2 の 608 例の被験者（骨髄増殖性腫瘍患者及び固形がん患者を含む）のうち、ウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有したフェドラチニブ投与被験者 8 例は、EFC12153 試験の 4 例、ARD11936 試験、ARD12042 試験、ARD12181 試験及び TES13519 試験の各 1 例であった。被験者の年齢は 6[redacted]～7[redacted] 歳で、8 例中 7 例は女性であった。

8 例中 7 例には、神経学的所見の発現前にフェドラチニブ 500 mg が投与された。これらの被験者は、チアミン欠乏を引き起こす可能性やウェルニッケ脳症の発症リスクを増加させることが知られてい

る素因（ベースライン時の栄養障害及び消化器症状の有害事象を含む）、その他のリスク因子を有していた。フェドラチニブ 500 mg を投与された 7 例中 1 例の被験者は、重度の栄養障害とともに悪心及び嘔吐の有害事象が持続し、専門家によりウェルニッケ脳症と特定された。フェドラチニブ 500 mg を投与された残りの 6 例の被験者は、専門家の間で一致した診断は得られなかった。フェドラチニブ 400 mg を投与された男性被験者 1 例は、症状、神経学的検査、併存する門脈圧亢進症及び肝機能障害に基づき、専門家全員により肝性脳症の可能性が高いと判断され、ウェルニッケ脳症ではないと合意された。

なお、非臨床試験において、フェドラチニブ投与によるウェルニッケ脳症様症状及び中枢神経系の病理所見は認められていない（M2.4 参照）。

ウェルニッケ脳症の徴候又は症状を伴わないチアミン濃度低下

クリニカルホールド解除後に実施された MF-002 試験及び MF-003 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。これらの試験では、ビタミン B1 欠乏症だけでなく、ウェルニッケ脳症の徴候又は症状を伴わないチアミン濃度の基準値未満が認められた場合にも、AESI として報告することとした。

MF-002 試験実施中にフェドラチニブ投与被験者にチアミン濃度の低下及びウェルニッケ脳症が認められたことに伴い、MF-002 試験及び MF-003 試験では治験実施計画書を改訂し、フェドラチニブ投与期間中のビタミン B1 製剤の補充を必須とした。

<u>MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）</u>

国内 MF-003 試験では、AESI として報告されたウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症に関連する徴候又は症状のうち、ウェルニッケ脳症に該当する事象は認められなかった。報告されたウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症に関連する事象は、フェドラチニブ 400 mg 群 6 例（21.4%）で味覚不全（4 例）、末梢性感覚ニューロパチー（2 例）、譫妄及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 1 例）、フェドラチニブ 300 mg 群 1 例で帯状疱疹であり、いずれも Grade 1 又は 2 で非重篤であった。

ウェルニッケ脳症の徴候又は症状を伴わないチアミン濃度の基準値未満が認められた被験者はフェドラチニブ 400 mg 群の 1 例で、報告された事象はビタミン B1 減少であった。臨床検査値（Cycle 15 Day 1 まで）の評価では、フェドラチニブ 400 mg 群においてチアミン濃度の平均値の低下は認められなかった。

<u>MF-002 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）</u>

MF-002 試験では、AESI として報告されたウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症に関連する徴候又は症状は、投与期間全体で、安全性解析対象集団の 32 例（15.9%）に認められた。このうち、ウェル

ニッケ脳症はフェドラチニブ 400 mg 群の 1 例に認められた。フェドラチニブ 400 mg 群で 2 例以上の被験者に報告されたウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症に関連する事象は、味覚不全及び末梢性感覚ニューロパチー（各 5 例）、健忘及び錯感覚（各 3 例）、錯乱状態、帯状疱疹、感覚鈍麻及び霧視（各 2 例）であった。このうち、末梢性感覚ニューロパチーの 2 例は Grade 3 で非重篤であり、その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 で非重篤であった。

AESI として報告されたウェルニッケ脳症の徴候又は症状の有無を問わないチアミン濃度低下は、全投与期間でフェドラチニブ群の 27 例（20.1%）に認められた。また、臨床検査値の評価では、フェドラチニブ投与終了までに 31 例（23.1%）でチアミン濃度が基準値下限未満に低下した。ビタミン B1 製剤の補充投与を必須とする治験実施計画書の改訂前に 30 例（26.5%）、改訂後に 1 例（4.8%）認められており、治験実施計画書改訂後にチアミン濃度が基準値下限未満の被験者の割合が改善したことを確認できた。

5.4.5.1.4 Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇

MF 患者では、ビリルビン及びアルカリホスファターゼのベースライン値の上昇や、髄外造血などの多くの要因で肝腫大などの肝障害がしばしば認められる。MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験のいずれでも、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇が認められたが、Hy's law 基準を満たした被験者はおらず、薬物性肝障害ではなかった。

統合解析の Safety Pool #2 において、ARD11936 試験のフェドラチニブ 300 mg 群 1 例に Hy's law 基準に合致する Grade 4 の ALT、AST 及びビリルビン上昇が認められ、重篤な肝不全と報告された。本被験者は、フェドラチニブの投与中止後に回復した。

全体的に、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇は可逆的で、治験実施計画書の管理方法に従い、モニタリング及び用量調節を行うことで管理可能であった。詳細は【M2.7.4、2.1.5.1.5 項】に示した。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で AESI として報告された Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇は 2 例（7.1%）であった。報告された事象は虚血性肝炎及び肝障害であり、いずれも Grade 3 で、非重篤であった。虚血性肝炎は治験責任医師により治験薬との関連は否定され、肝障害は治験薬との関連ありと判断され、治験薬の減量に至った。

なお、フェドラチニブ 300 mg 群でも、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇の AESI が 1 例に報告された。本事象は食道静脈瘤出血（Grade 4、重篤）であり、治験薬の休薬に至った。本事象は治験責任医師により治験薬との関連は否定された。

臨床検査値（Cycle 15 Day 1 まで）の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 に該当する ALT、AST 又は総ビリルビンの異常は認められなかった。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに AESI として報告された Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇の発現頻度は、プラセボ群で 3.2%、フェドラチニブ 400 mg 群で 1.0%であった。臨床検査値の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇の発現頻度（Cycle 6 まで）は、プラセボ群で 2.1%、フェドラチニブ 400 mg 群で 1.0%であった。

EFC12153 試験では、薬物性肝障害は認められなかった。フェドラチニブの投与期間を通して、Hy's law 基準を全て満たした被験者はいなかった。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、AESI として報告された Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇の発現頻度は 9.3%であり、臨床検査値の CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇の発現頻度は 7.2%であった。ARD12181 試験では、薬物性肝障害や Hy's law の基準を全て満たした被験者はいなかった。

5.4.5.1.5 Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症

アミラーゼ又はリパーゼの増加は、フェドラチニブ投与被験者で多く認められた。フェドラチニブの臨床開発（Safety Pool #2 の 608 例）において、膵炎がフェドラチニブ投与被験者の 1 例（EFC12153 試験）に発現し、投与中止により消失した。Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症はフェドラチニブの休薬及び減量により管理可能であり、投与中止に至った被験者は少なかった。詳細は【M2.7.4、2.1.5.1.6 項】に示した。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で AESI として報告された Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症は 1 例（3.6%）であった。報告された事象は膵炎（Grade 3、非重篤）で、治験薬の休薬に至ったが、その後投与を再開した。治験責任医師により膵炎と治験薬との関連は否定された。なお、本被験者では、膵炎の発現前に、TEAE として治験薬との関連が否定されないアミラーゼの増加（Grade 2）が報告されていた。

臨床検査値（Cycle 15 Day 1 まで）の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 に該当するアミラーゼ又はリパーゼの上昇は認められなかった。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに AESI として報告された Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の発現頻度は、プラセボ群で 1.1%、フェドラチニブ 400 mg 群で 3.1%であった。臨床検査値の評価では、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の発現頻度（Cycle 6 まで）は、フェドラチニブ 400 mg 群では 10.4%であったのに対し、プラセボ群では 2.1%であった。

投与期間中に、フェドラチニブ 400 mg 群の 1 例に Grade 3 の膵炎が報告されたが、リパーゼ及びアミラーゼの上昇は認められなかった。治験薬の投与中止により回復した。Cycle 6 までのサイクル別の TEAE 発現頻度の評価では、Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症は、概してフェドラチニブ投与開始後早期（Cycle 1 又は 2）に発現し、低い発現頻度で推移する傾向が示された。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群で AESI として報告された Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の発現頻度は 10.3%であり、臨床検査値の CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の発現頻度は 9.3%であった。膵炎は認められなかった。

報告された Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症は、主に無症候性のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加であり、治験薬の減量により回復した。

5.5 臨床検査値及びバイタルサインの評価

5.5.1 臨床検査値の評価

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の臨床検査値の詳細を【M2.7.4、3 項】に示す。

いずれの試験のフェドラチニブ投与群でも、投与期間を通して、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数及び血小板数はベースラインから投与期間中の最初のデータポイント（Cycle 2）までの間に最も減少した。EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、ベースライン値の 50%近くまで減少し、低いまま維持されたが、MF-003 試験では徐々に回復し、ベースラインと同程度の値で推移した。

血液生化学的検査項目の多くは、ベースラインから投与期間中の最初のデータポイント（Cycle 2）までの間の平均変化量が最も大きく、その後横ばいとなった。概して、多くの生化学検査項目はわずかな変動はあるものの安定していた。

貧血、血小板減少症、肝酵素、膵酵素及びクレアチニンに関連する重要な臨床検査所見は AESI として評価した（5.4.5.1 項及び【M2.7.4、2.1.5 項】参照）。

5.5.2 バイタルサイン

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験のバイタルサインの詳細は【M2.7.4、4 項】を参照のこと。

5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験で報告された TEAE 及び重篤な TEAE について、人口統計学的特性（年齢、性別；EFC12153 試験及び ARD12181 試験では人種も含む）及びベースライン特性（ECOG PS、血小板数、ヘモグロビン値）別の部分集団解析を行った。また、MF-003 試験

ではルキソリチニブの治療歴の有無にかかわらず被験者を登録したため、ルキソリチニブ治療歴の有無別の部分集団解析も行った。詳細は【M2.7.4、5 項】に示した。

なお、MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、妊娠及び過量投与の報告はなかった。

5.6.1 内因性及び外因性要因

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、人口統計学的特性（年齢、性別；EFC12153 試験及び ARD12181 試験では人種も含む）及びベースライン特性（ECOG PS、血小板数、ヘモグロビン値；MF-003 試験ではルキソリチニブによる治療歴も含む）別の部分集団解析の結果、検討されたいずれの部分集団も安全性プロファイルは概してフェドラチニブ 400 mg 群全体と同様であり、発現頻度が高い TEAE は悪心、下痢、貧血及び血小板減少症であった。また、ベースラインの血小板数が 100×10^9/L 未満の被験者で Grade を問わない血小板減少症の発現頻度が増加したが、ベースライン値から予測される傾向であった。EFC12153 試験では、全ての部分集団で Cycle 6 までの悪心の発現頻度がプラセボ群よりフェドラチニブ 400 mg 群で高かった。

いくつかの部分集団では被験者数が限られていたが、検討した部分集団では、フェドラチニブの安全性プロファイルに特別な懸念は認められなかった。

MF-003 試験（ルキソリチニブ未治療又は既治療の日本人 MF 患者）

MF-003 試験では、部分集団解析の結果、女性では胃腸障害、感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害などの SOC 別の TEAE の発現頻度が男性より高い傾向が見られた。多くの部分集団の TEAE プロファイルは全体集団と同様であった。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、部分集団解析の結果、一部の部分集団では TEAE（PT）の発現頻度に違いが認められたものの、検討したいずれの部分集団も安全性プロファイルは概してフェドラチニブ 400 mg 群全体と同様であった。重篤な有害事象は、プラセボ群及びフェドラチニブ群ともにベースラインの ECOG PS が 1 以上の患者で発現頻度が高かった。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、部分集団解析の結果、女性では下痢や嘔吐などの消化器系の有害事象、貧血や血小板減少症などの血液学的有害事象及び尿路感染の発現頻度が男性よりも高かった。ベースラインの血小板数が 100×10^9/L 未満の被験者では、予測されたとおり血小板減少症の発現頻度が高かったが、多くの部分集団の TEAE プロファイルは同様であった。

5.6.2 ルキソリチニブ治療歴

MF-003試験では、MFに対するルキソリチニブ治療歴の有無別でも安全性解析を行った。MF以外に対するルキソリチニブ治療歴を有する 2 例の被験者は、当該部分集団解析では未治療及び既治療のいずれにも含めなかった。

フェドラチニブ 400 mg 群において、MF に対するルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者は各 13 例であった。ルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者でフェドラチニブの曝露状況に大きな違いはなかった。また、人口統計学的特性及びベースライン特性は、MFの診断から最初のスクリーニングまでの期間を除いて、ルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者でおおむね同様であった。フェドラチニブ 400 mg群で発現頻度が高いTEAEは、ルキソリチニブ既治療の被験者で、貧血、下痢及び血小板減少症、ルキソリチニブ未治療の被験者で、貧血、下痢、悪心及び腎機能障害であり、TEAE の発現パターンや発現頻度に大きな違いは認められなかった。フェドラチニブ 400 mg 群では、ルキソリチニブ既治療の被験者は、ルキソリチニブ未治療の被験者と比べて、重篤な TEAE 及び Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度がやや高かった。AESI の発現頻度には、フェドラチニブ 400 mg 群のルキソリチニブ既治療及び未治療の被験者で大きな違いは認められなかった。

全体として、ルキソリチニブ治療歴の有無別で TEAE の発現状況に臨床的に重要な差異は認められなかった。

薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は、【M2.7.2、3.4 項】及び【M2.7.4、5.4 項】～【M2.7.4、5.8 項】を参照のこと。

5.7 市販後データ

フェドラチニブは、2019 年 8 月に、中間-2 又は高リスクの PMF 又は二次性 MF（post-PV MF 又は post-ET MF）に対する治療薬として米国で初めて承認されて以降、2024 年 3 月時点で 43 の国及び地域で使用されている。市販後のフェドラチニブの使用患者数は、Bristol-Myers Squibb 社に提供された売上及び出荷報告並びにレセプトデータに基づき推定した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、推定される市販後のフェドラチニブの使用患者数は約[redacted] 例であった。

20[redacted] 年[redacted] 月、ビタミン B1 製剤の補充投与が遅れたことにより、Grade 1 のウェルニッケ脳症が MF-002 試験の 1 例に報告された。これを受けて、MF-002 試験及び MF-003 試験の治験実施計画書を改訂し、ビタミン B1 製剤の補充を必須とした。治験実施計画書の改訂以降、チアミン濃度の低下を抑制することができ、いずれの試験でも新たなウェルニッケ脳症の発現は確認されなかった。20[redacted] 年[redacted] 月、MF-002 試験の主要解析の結果、低チアミンが安全性上のシグナルとして同定された（低チア

ミンの詳細は【M2.7.4、6項】参照）。チアミン欠乏症の予防に関しては企業中核データシートに追加し、電子添文上で注意喚起することとした。

定期的ベネフィット・リスク評価報告の最新（第6回）の調査単位期間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で報告された市販後のデータからは、安全性上の新たな懸念は認められず、フェドラチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

MF は、重篤かつ生命を脅かす骨髄増殖性腫瘍である。MF の生命予後を改善する標準的治療法は、現時点で確立されておらず、同種造血幹細胞移植が唯一の治癒的治療法である。国内では、MF に対する標準的な治療薬として JAK 阻害剤であるルキソリチニブが MF に対して承認されており、脾腫や全身症状の改善が期待される。一方で、ルキソリチニブは、脾腫に対する奏効率が 30%～40%と限定的であること、また、主に骨髄抑制による血小板減少とそれに伴う高い投与中止率が報告されており、特に血小板数が低値の MF 患者における治療選択肢は限られている。さらに、ルキソリチニブ投与患者の多くは病勢進行に伴い効果が減弱し、ルキソリチニブに抵抗性を示した患者の予後は非常に不良であることが知られているが、ルキソリチニブ中止歴のある患者に対して標準治療は確立されていない。以上のことから、JAK 阻害剤であるルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する MF 患者のいずれも、高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

6.1.1 疾患又は症状

MF の疾患又は症状については、1.1.1 項に示した。

6.1.2 現行の治療

MF の標準的治療及びアンメットメディカルニーズについては、1.1.2 項及び 1.1.3 項に示した。

6.2 ベネフィット

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の結果から、フェドラチニブ 400 mg の 1 日 1 回投与は、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、MF（PMF、post-PV MF 又は post-ET MF）患者における脾腫に対し臨床的に意味のある改善効果を示した。また脾臓容積の縮小効果とともに MF に伴う全身症状の改善も認められた。奏効期間及び奏効までの期間の解析から、フェドラチニブによる脾臓に対する奏効は、速やかかつ持続的に認められた。

以下に示す臨床試験結果からフェドラチニブのベネフィットが裏付けられる。

- JAK 阻害剤であるルキソリチニブ未治療の MF 患者におけるフェドラチニブの有効性（EFC12153 試験）

EFC12153 試験の結果から、JAK 阻害剤のルキソリチニブ未治療の脾腫を伴う中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者において、フェドラチニブの 400 mg 1 日 1 回投与は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脾臓の縮小を示した。

EFC12153 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目が達成され、プラセボ群に比べてフェドラチニブ 400 mg 群では、脾腫に対する奏効割合及び MF 症状の改善に臨床的に意味のある統計学的に有意な差が認められた。主要評価項目である 4 週間後に確定された EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合は、フェドラチニブ 400 mg 群で 36.5%、プラセボ群で 1.0%であり、群間差（97.5% CI）は 35.42%

（24.2%～46.7%）であった（p < 0.0001、カイ二乗検定）。プラセボと比較したフェドラチニブによる SVR 及び症状改善の結果は頑健で、重要な背景因子（ベースライン時の血小板数、MF の疾患リスク、脾臓容積、脾臓サイズなど）を含め臨床的に関連する全てのサブグループで一貫していた。

- JAK 阻害剤であるルキソリチニブ治療歴のある MF 患者におけるフェドラチニブの有効性（ARD12181 試験）

ARD12181 試験の有効性主要評価項目及び副次評価項目の解析結果から、JAK 阻害剤のルキソリチニブによる治療歴を有し、中間-1（症候性）、中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者において、フェドラチニブの 400 mg 1 日 1 回投与は臨床的に意味のある有効性を示した。

ARD12181 試験の PP 集団で、主要評価項目である脾臓に対する奏効割合は達成された（LOCF 法）。PP 集団の全被験者の約半数（48.2%）で、EOC6 の時点でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められた。全体として、EOC6 時点の脾臓に対する奏効割合のサブグループ解析の結果は、重要な背景因子を含む人口統計学的特性及び疾患特性のサブグループ間で一貫しており、主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。

副次評価項目である EOC3 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合からも、フェドラチニブの脾臓に対する効果は、主要評価項目の結果を更に裏付けるものであった。また、MF 症状の改善も認められ、ベースラインと比較して EOC6 時点で TSS が 50%以上の改善を達成した被験者は 26.7%であった。EOC6 時点で評価可能な被験者の 80%超（42/51 例）に MF 関連症状の改善が認められた。

- JAK 阻害剤であるルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する国内 MF 患者におけるフェドラチニブの有効性（MF-003 試験）

MF-003 試験の結果から、中間-1（症候性）、中間-2 又は高リスクの日本人 PMF、post-PV MF、又は post-ET MF 患者において、フェドラチニブ 400 mg 1 日 1 回投与は、主要評価項目とした EOC6 時点の SVR が 35%以上の割合について、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、フェドラチニブの有効性が検証された。（p < 0.001、二項分布による一標本片側正確検定）。主要評価項目及び 2 つの主な副次評価項目（EOC6 時点で TSS が 50%以上減少、EOC6 時点で SVR が 25%以上）の結果から、日本人 MF 患者におけるフェドラチニブの有効性が示された。主要評価項目の EOC6 時点の 35%以上の SVR が認められた被験者の割合は 71.4%（95% CI: 51.3%～86.8%）であり、EOC6 時点の 25%以上の SVR が認められた被験者の割合は、85.7%（95% CI：67.3%～96.0%）であった。また、EOC6 時点で TSS が 50%改善した被験者の割合は 37.0%であった。

JAK 阻害剤のルキソリチニブ未治療及び治療歴を有する被験者を含む臨床的に重要な全てのサブグループで、フェドラチニブの良好な有効性が認められた。日本人被験者でのフェドラチニブ 1 日 1 回 400 mg 投与の有効性が確認され、EFC12153 試験及び ARD12181 試験で認められた有効性と同様であった。

6.3 リスク

PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象にフェドラチニブの安全性を評価した MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果から、フェドラチニブ 400 mg 1 日 1 回投与の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、管理可能かつ許容可能であった。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 1 日 1 回 400 mg 投与の安全性は、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。

ウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告に伴うクリニカルホールドにより、EFC12153 試験及び ARD12181 試験は早期中止となったことから、曝露期間（中央値）はそれぞれ 62.1 週及び 24.4 週と、特にルキソリチニブによる治療歴を有する患者を対象とした ARD12181 試験では限定的である。一方、長期継続投与試験である TED12015 試験では、フェドラチニブ（先行する TED12037 試験での最終投与量で継続）を最大 281 週、また、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、フェドラチニブ 400 mg をそれぞれ最大 91.9 週及び 79.4 週投与された。また、MF-003 試験ではデータカットオフ日時点の曝露期間（中央値）は 52.0 週であり、フェドラチニブ 400 mg を最大 108 週投与された。これらの試験で、フェドラチニブの Cycle 24 までの投与及びサイクル別の安全性を評価した結果、臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。しかしながら、フェドラチニブを長期間（24 サイクル超）投与された被験者のデータは限定的である。

安全性を評価した MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験において、フェドラチニブ投与により報告された有害事象は、主に、悪心、嘔吐及び下痢の消化管毒性、並びに貧血及び血小板減少症の血液毒性であった。血小板減少症は主にルキソリチニブ治療歴を有する被験者で多く認められた。ルキソリチニブ治療歴を有する被験者では、概して疾患進行度が高く前治療歴も多い傾向が認められた。これらの有害事象は、用量調節及び支持療法により管理可能であり、フェドラチニブの投与中止に至った事象は少なかった。肝酵素（ALT 及び AST）、膵酵素及びクレアチニンの増加も多く認められたが、重症度はほとんどが軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であり、用量調節に至ることは少なかった。

フェドラチニブ投与被験者でウェルニッケ脳症がみられる可能性が考えられたため、MF-002 試験及び MF-003 試験では、脳症に対するリスク軽減策として、定期的なチアミンのモニタリング、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、並びにビタミン B1 欠乏症予防のための悪心、嘔吐及び下痢の積極的な管理、ビタミン B1 製剤の補充が規定され、これらの胃腸障害や脳症に対するリスク軽減策により効果的に管理された。

また、MF-002 試験及び MF-003 試験を含む米国でのフェドラチニブの承認後に実施された臨床試験の Cycle 6 を超える長期の曝露データから、遅発性の有害事象としてぶどう膜炎のシグナルが検出された。ぶどう膜炎はステロイド薬の局所投与及び全身投与により、フェドラチニブの休薬又は減量を要さずとも管理可能であり、投与中止に至った事象は少なかった。

これらのフェドラチニブのリスク管理のため、電子添文で貧血及び血小板減少症、消化管毒性（悪心、嘔吐及び下痢）、ウェルニッケ脳症を含む脳症並びにぶどう膜炎に関して注意喚起する。また、ウェルニッケ脳症の発現リスクを最小化するため、徴候及び症状のモニタリング及びビタミン B1 製剤の補充を規定する。

PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象とした全体的な安全性評価により、JAK 阻害剤のルキソリチニブ未治療又は治療歴を有し抵抗性又は不耐容の患者において、フェドラチニブ 400 mg/日の投与が支持される。

6.4 ベネフィット・リスク評価

フェドラチニブの MF に対する有効性及び安全性を検討するため、国内 MF-003 試験、海外 EFC12153 試験及び ARD12181 試験を実施した。これらの試験では、JAK 阻害剤のルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する中間リスク又は高リスクの PMF、post-PV MF 及び post-ET MF 患者が含まれており、MF 患者を代表する被験者集団であった。

EFC12153 試験では、主要な有効性の評価項目である EOC6 時の脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合において、フェドラチニブの投与によりプラセボと比べて統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。脾腫に対する効果のみならず、MF 症状に対してもフェドラチニブ投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある改善がもたらされた。MF-003 試験及び ARD12181 試験でも同様に、フェドラチニブの投与により脾腫及び症状に対し臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果から、JAK 阻害剤であるルキソリチニブ未治療又は既治療にかかわらず、国内及び海外 MF 患者でのフェドラチニブの有効性が確認された。

日本人 MF 患者を対象とした MF-003 試験の開始用量 400 mg の定常状態における AUC(0-24)は、日本人以外の MF 患者よりも大きかったものの（MPK-004）、400 mg QD において良好なベネフィット・リスクが認められており、その点からも 400 mg QD の妥当性が支持される。フェドラチニブの 400 mg/日での安全性プロファイルは、EFC12153 試験及び ARD12181 試験と MF-003 試験で同様であり、忍容可能であった。フェドラチニブ投与被験者でウェルニッケ脳症がみられる可能性があるため、リスク軽減策としてウェルニッケ脳症の徴候及び症状のモニタリング、フェドラチニブ投与前及び投与中のビタミン B1 製剤の補充、消化管に対する有害事象の管理を注意喚起することで、安全性は管理可能であると考える。

フェドラチニブは、臨床試験に基づく全体的な有効性及び安全性結果から、JAK 阻害剤であるルキソリチニブ未治療の MF 患者やルキソリチニブ治療歴を有し抵抗性又は不耐容となった MF 患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、ルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する MF 患者における脾腫又は症状改善のための治療選択肢として、フェドラチニブの投与が支持される。さらに、中間又は高リスクの MF 患者の予後は不良であり、標準薬物治療とされる JAK 阻害剤のルキソリチニブに抵抗性又は不耐容となった MF 患者、ルキソリチニブ未治療の患者で血

小板数が低いなど、ルキソリチニブ治療の対象として必ずしも適当ではない MF 患者に対する治療選択肢は限られていることを考慮すると、新たな治療選択肢としてのフェドラチニブの臨床的意義は高い。

7 参考文献

Abdelrahman RA, Begna KH, Al Kali A, et al. Revised assessment of response and long term discontinuation rates among 111 patients with myelofibrosis treated with momelotinib or ruxolitinib. Leukemia. 2015;29:498-500.

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32:1057-69.

Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. 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. Leukemia. 2008;22:437-8.

Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;201-8.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group of Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-901.

Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. 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. Blood. 2013;122(25):4047-53.

Dan K, Yamada T, Kimura Y, et al. 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. Int J Hematol. 2006;83(5):443-9.

Elli EM, Baratè C, Mendicino F, et al. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. Front Oncol. 2019;9:1186.

Fonseca E, Silver RT, Kazis LE, et al. Ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis: an analysis from clinical practice [abstract]. Blood, 2013 ASH Annual Meeting Abstracts. 2013;122(21):Abstract 2833.

Gale RP, Barosi G, Barbui T, et al. What are RBC-transfusion-dependence and -independence? Leuk Res. 2011;35(1):8-11.

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

Harrison C, Kiladjian JJ, Al Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):787-98.

Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016;30(8):1701-7.

Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):489-97.

Ihle JN, Gilliland DG. JAK2: normal function and role in hematopoietic disorders. Curr Opin Genet Dev. 2007;17:8-14.

Keohane C, Radia DH, Harrison CN. Treatment and management of myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Biologics. 2013;7:189-98.

Khan M, Siddiqi R, Gangat N. Therapeutic options for leukemic transformation in patients with myeloproliferative neoplasms. Leuk Res. 2017;63:78-84.

Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Ann Hematol. 2018;97:435-41.

Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:329-39.

Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014;55:595-600.

Mesa RA, Camoriano JK, Geyer SM, et al. A phase II trial of tipifarnib in myelofibrosis: primary, post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia. Leukemia. 2007;21(9):1964-70.

Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. 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). Leuk Res. 2007a;31(6):737-40.

Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia and polycythemia vera in the European Union. Eur J Hematol. 2014;92:289–97.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Myeloproliferative neoplasms. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf

Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Blood. 2017;130(9):1125-31.

O'Sullivan JM, Harrison CN. Myelofibrosis: Clinicopathologic features, prognosis, and management. Clin Adv Hematol Oncol. 2018;16(2):121-31.

Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):534-42.

Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. Blood. 2023;141(16):1954-70.

Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. 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). Blood. 2010;115(9):1703-8.

Romano M, Sollazzo D, Trabanelli S, et al. Mutations in JAK2 and calreticulin genes are associated with specific alterations of the immune system in myelofibrosis. Oncoimmunology. 2017;6(10):e1345402.

Schain F, Vago E, Song C, et al. Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. Eur J Haematol. 2019;103(6):614-9.

Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007;356(5):459-68.

Stahl M, Zeidan AM. Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond. Expert Rev Hematol. 2017;10(5):459-77.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008 [book].

Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. Korean J Intern Med. 2018;33(4):679-90.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91(12):1262-71.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(5):801-21.

Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):693-703.

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

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015;100(4):479-88.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. J Hematol Oncol. 2017a;10(55):1-14.

臼杵憲祐. 本態性血小板血症. 日内会誌. 2007;96:1390-7.

赤司浩一、下田和哉、桐戸敬太、et al. 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.

小松則夫. 真性赤血球増加症. 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

一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 金原出版.