Table of Contents

1 背景及び概観 5
1.1 物理的・化学的特性 5
1.2 製剤開発の概要 5
1.2.1 初期臨床試験用製剤（Initial 製剤） 7
1.2.2 臨床試験用製剤（1A1 製剤及び 1B1 製剤） 8
1.2.2.1 1A1 製剤及び Initial 製剤の同等性／同質性 8
1.2.2.2 1B1 製剤及び 1A1 製剤の同等性／同質性 8
1.2.2.3 市販予定製剤（1C2 製剤） 8
1.3 生物薬剤学試験の概要 8
1.4 分析法の概要 9
1.4.1 ヒト血漿中フェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]554） 9
1.4.2 ヒト血漿中フェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]019/[redacted]264、[redacted]052/[redacted]265） 10
1.4.3 ゼーレンセン緩衝液及びヒト血漿混合試料中のフェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]954） 10
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 食事の影響 15
2.1.1 健康男性成人を対象とした SAR302503 漸増単回経口投与時の忍容性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（TDU12620 試験）及び食事の影響の予備評価試験（FED12258 試験、M5.3.3.4-3） 15
2.1.2 健康男性成人を対象としたフェドラチニブ 500 mg のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価するオープンラベル、ランダム化、単回投与、3 処置クロスオーバー試験（ALI13451 試験、M5.3.3.4-4） 19
2.2 相対的バイオアベイラビリティ 22
2.2.1 健康男性成人を対象としたフェドラチニブの 500 mg 錠剤とカプセル剤 500 mg（100 mg x 5 カプセル）を絶食下で経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較するオープンラベル、ランダム化、2 処置クロスオーバー試験（BDR12462 試験、M5.3.1.2-1） 22
2.3 プロトンポンプ阻害剤の影響 25
2.3.1 健康男性成人を対象としたパントプラゾール 40 mg の 7 日間反復経口投与がフェドラチニブ 500 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するオープンラベル、2 処置、クロスオーバー、薬物動態学的相互作用試験（INT12894 試験、M5.3.3.4-2） 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 臨床試験に用いた製剤のメタ解析 28
3.1.1 臨床用カプセル 3 剤のバイオアベイラビリティへの影響 28
3.2 食事及び胃内 pH がバイオアベイラビリティに及ぼす影響 33
3.3 結論 33

List of Tables

Table 1.2-1: 開発過程で使用されたフェドラチニブカプセル製剤の概要 5
Table 1.2-2: 臨床試験に用いた製剤の一覧 6
Table 1.4-1: 各臨床試験における測定報告書及び測定で用いた分析法のバリデーション報告書一覧 10
Table 1.4-2: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]554） 12
Table 1.4-3: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted] 019/[redacted]264、[redacted]052/[redacted]265） 13
Table 1.4-4: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]954） 14
Table 2.1.1-1: 健康男性被験者にフェドラチニブを絶食下/摂食下で単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（FED12258 試験） 16
Table 2.1.1-2: フェドラチニブ投与量別の摂食下/絶食下の PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（FED12258 試験） 17
Table 2.1.2-1: フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（ALI13451 試験） 20
Table 2.1.2-2: 低脂肪食又は高脂肪食別のフェドラチニブ PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（ALI13451 試験） 20
Table 2.2.1-1: フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（BDR12462 試験） 23
Table 2.2.1-2: フェドラチニブ錠剤/カプセル剤の PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（BDR12462 試験） 23
Table 2.3.1-1: フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12894 試験） 26
Table 2.3.1-2: パントプラゾール併用時/非併用時のフェドラチニブ薬物動態パラメータの比の推定値と 90%信頼区間（INT12894 試験） 26

List of Figures

Figure 2.1.1-1: フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=5~9/投与群）（FED12258 試験） 18

Figure 2.1.2-1: フェドラチニブ平均血漿中濃度（±SD）の経時変化（N=12~18/投与群）（ALI13451 試験） 21

Figure 2.2.1-1: フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=13~14/投与群）（BDR12462 試験） 24

Figure 2.3.1-1: フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=16~17/投与群）（INT12894 試験） 27

Figure 3.1.1-1: 健康被験者にフェドラチニブを Initial 製剤及び 1A1 製剤の組み合わせ、1A1 製剤又は 1B1 製剤として 300 mg 以上の用量で単回投与したときの 1 mg あたりに用量調整済み曝露量の比較（FED12258 試験、ALI13451 試験、BDR12462 試験、TDU12620 試験、POP13449 試験、POP13450 試験、INT12893 試験及び INT12894 試験） 30

Figure 3.1.1-2: 骨髄線維症患者にフェドラチニブを Initial 製剤、1A1 製剤又は 1B1 製剤として単回経口投与（Cycle 1 Day 1）したときの 1 mg あたりに用量調整済み曝露量の比較（TED12037 試験、ARD12888 試験及び ARD11936 試験） 31

Figure 3.1.1-3: 骨髄線維症患者にフェドラチニブを Initial 製剤、1A1 製剤、1A1 製剤若しくは 1B1 製剤又は 1B1 製剤として反復投与したときの定常状態（Cycle 2 Day 1）における 1 mg あたりに用量調整済み Ctrough の比較（TED12037 試験、ARD12888 試験、ARD11936 試験、ARD12181 試験及び EFC12153 試験） 32

用語及び略号一覧

略号	英語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
AUC(0-T)	Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration
AUC(INF)	AUC from time zero to infinity
AUC(TAU)	AUC in one dosing interval
CI	Confidence interval
Cmax	Maximum plasma concentration
CSR	Clinical study report
CV	Coefficient of variation
CYP	Cytochrome P450
LC-MS/MS	Liquid chromatography with mass spectrometric identification and detection
LLOQ	Lower limit of quantitation
MF	Myelofibrosis
PK	Pharmacokinetic
QC	Quality control
QD	Once daily
RE	Relative error
Tmax	Time of maximal observed plasma concentration

1 背景及び概観

本概要には、臨床開発を通じて使用された 4 つのカプセル剤（Initial 製剤、1A1 製剤、1B1 製剤及び 1C2 製剤）について記載した。フェドラチニブの物理的・化学的特性とともに、in vitro 溶出データ、プロトタイプ錠剤の相対的バイオアベイラビリティ、フェドラチニブカプセル投与後の薬物動態に対する食事及び胃内 pH（プロトンポンプ阻害剤）の影響及び臨床試験で用いたフェドラチニブカプセル 3 製剤の相対的バイオアベイラビリティのメタ解析について記載している。なお、相対的バイオアベイラビリティを評価したプロトタイプ錠剤は、市販を目的としたものではない。また、各臨床試験における血漿試料の分析に用いた、バリデートされた生体試料中濃度分析法に関しては 1.4 項に要約している。

1.1 物理的・化学的特性

フェドラチニブ塩酸塩水和物の化学名、構造式、分子式、分子量、性状及び融点は【M3.2.S.1.1 項】、【M3.2.S.1.2 項】及び【M3.2.S.1.3 項】に示した。フェドラチニブは[redacted]薬物であり、2 つの pKa 値は 6.3 及び 9.5 である（M3.2.S.1.3 項）。フェドラチニブは酸性条件下で溶けやすく（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）。Caco-2 細胞単層膜を用いた in vitro での透過性評価の結果、頂端膜側の初濃度 20 µmol/L、pH 7.4 の条件で高い透過性を示した。フェドラチニブの透過性は初濃度の増加に伴い増加し、約 40 µmol/L でプラトーに達した。頂端膜側の初濃度 20 µmol/L、pH 6.5 の条件では透過性は低かった。透過性はフェドラチニブ初濃度の増加に伴い増加したが、pH 6.5 の条件では初濃度 40 µmol/L においても透過性は低かった（AIV0208 試験）。

ヒトマスバランス試験で得られたデータ（BEX12257 試験及び MEH0082）により、フェドラチニブの高い推定吸収率（約 77%）が示されたことから、臨床で想定される用量範囲においてフェドラチニブの吸収は溶解性又は透過性による制限を受けないことが示唆される。

1.2 製剤開発の概要

開発過程で変更されたフェドラチニブカプセル剤の概要を Table 1.2-1 に示す。

Table 1.2-1: 開発過程で使用されたフェドラチニブカプセル製剤の概要

Dosage Strengths	Formulation Identifier	Change	Effect of Changes (if any)
10, 40, 200 mg	Initial	Not Applicable	Not Applicable
50, 100 mg	1A1	New dosage strengths. Fill compositions equivalent and dose-proportional to the 200 mg strength	No effect on dissolution rate using method in use at the time Section 1.2.2.1
100 mg	1B1	Addition of [redacted] step for drug substance	No effect on dissolution rate using the proposed commercial QC method Section 1.2.2.2

Table 1.2-1: 開発過程で使用されたフェドラチニブカプセル製剤の概要

Dosage Strengths	Formulation Identifier	Change	Effect of Changes (if any)
100 mg	1C2 (Commercial image)	Addition of [redacted] Tech transfer to new clinical/commercial site, [redacted].	No effect on dissolution rate using the proposed commercial QC method Section 1.2.2.3

また、各臨床試験で使用した製剤の一覧を Table 1.2-2 に示す。

Table 1.2-2: 臨床試験に用いた製剤の一覧

Clinical Study	Study Type	Study Phase	Initial Formulation (10, 40, 200 mg)	Formulation 1A1 (50, 100 mg)	Formulation 1B1 (100 mg)	Formulation 1C2 (100 mg)
TED12037	PK in efficacy/safety studies	Phase 1	✓			
TED12015	PK in efficacy/safety studies	Phase 1/2	✓			
TDU12620	Single ascending dose oral	Phase 1	✓	✓		
ARD11936	PK in efficacy/safety studies	Phase 2		✓		
ARD12042	PK in efficacy/safety studies	Phase 2		✓		
ARD12181	PK in efficacy/safety studies	Phase 2		✓	✓	
INT12497	DDI Cocktail Study (CYP3A4, 2C19, and 2D6)	Phase 1		✓		
INT12893	Ketoconazole DDI	Phase 1		✓		
FED12258	Food effect	Phase 1		✓		
INT12894	Pantoprazole DDI	Phase 1			✓	
EFC12153	PK in efficacy/safety studies	Phase 3			✓	
ALI13451	Food effect	Phase 1			✓	

Table 1.2-2: 臨床試験に用いた製剤の一覧

Clinical Study	Study Type	Study Phase	Initial Formulation (10, 40, 200 mg)	Formulation 1A1 (50, 100 mg)	Formulation 1B1 (100 mg)	Formulation 1C2 (100 mg)
BDR12462[a]	Relative bioavailability	Phase 1			✓	
POP13449	Renal impairment	Phase 1			✓	
POP13450	Hepatic impairment	Phase 1			✓	
TES13519	Dedicated QT study	Phase 1			✓	
ARD12888	PK in efficacy/safety studies	Phase 2			✓	
FEDR-CP-001	Hepatic impairment	Phase 1				✓
FEDR-CP-002	Rifampicin and efavirenz DDI	Phase 1				✓
FEDR-CP-003	DDI Cocktail Study (digoxin, rosuvastatin, and metformin)	Phase 1				✓
FEDR-CP-004	Fluconazole DDI	Phase 1				✓
FEDR-MF-003	PK in efficacy/safety studies	Phase 1/2				✓

DDI = drug-drug interaction, HI = hepatic impairment; PK = pharmacokinetics; RI = renal impairment.
a This study also included a 500 mg tablet formulation.

なお、原薬 500 mg を含有する錠剤については、プロトタイプ錠剤であり、相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR12462 試験）でのみ用いられ、市販を目的としたものではない。

1.2.1 初期臨床試験用製剤（Initial 製剤）

開発初期の第 1 相臨床試験での評価を目的として、含量 10、40 及び 200 mg の 3 含量のカプセル剤が開発及び製造された。これらの製剤処方の組成は【M3.2.P、Table 3.2.P.2.2.1-3】に示した。

1.2.2 臨床試験用製剤（1A1 製剤及び 1B1 製剤）

1.2.2.1 1A1 製剤及び Initial 製剤の同等性／同質性

第 2 相及び第 3 相臨床試験における用量調整のため、新たな含量である 50 及び 100 mg の製剤が開発された。1A1 製剤の処方の組成は【M3.2.P、Table 3.2.P.2.2.1-3】に示した。

1A1 製剤及び 200 mg の Initial 製剤の処方成分及び組成（%w/w）は同一で、カプセルの大きさのみが異なっている（M3.2.P、Table 3.2.P.2.2.1-3）。1A1 製剤及び 200 mg の Initial 製剤はいずれも[redacted]分後に[redacted]%以上が溶出したことから、溶出性は同程度である【M3.2.P、3.2.P.2.2.2】。

1.2.2.2 1B1 製剤及び 1A1 製剤の同等性／同質性

1B1 製剤の原薬製造工程には[redacted]による[redacted]工程が導入された。1B1 製剤の組成は【M3.2P、Table 3.2.P.2.2.1-3】に示した。含量 100 mg の 1B1 製剤及び 1A1 製剤の処方成分及び組成（%w/w）は同一である。1B1 製剤と 1A1 製剤の溶出性について、規格試験の溶出試験法により評価した結果、[redacted]分以内に[redacted]%以上が溶出したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると考えられる【M3.2.P、3.2.P.2.2.2】。

溶出試験の他に行った[redacted]による[redacted]工程導入の影響評価については【M3.2.P、3.2.P.2.2.7】に示した。

1.2.2.3 市販予定製剤（1C2 製剤）

市販予定製剤は 100 mg 製剤とした。市販予定製剤の処方成分及び組成（%w/w）は、主要試験に用いた 1B1 製剤と同一である（【M3.2P、Table 3.2.P.2.2.1-3】及び【M3.2P、Table 3.2.P.2.2.3-1】）。1C2 製剤と主要試験に用いた 1B1 製剤との違いは、[redacted]があることのみである。フェドラチニブカプセルは即放性製剤であるため、[redacted]に用いたごくわずかな[redacted]は製剤の性能に影響しないと考えられるが、1C2 製剤と 1B1 製剤の溶出性について、規格試験の溶出試験法により評価した結果、[redacted]分以内に[redacted]%以上の溶出が認められたことから、両製剤の溶出挙動は類似していると考えられる【M3.2.P、3.2.P.2.2.3】。

1.3 生物薬剤学試験の概要

食事及び胃内 pH がフェドラチニブの PK に及ぼす影響並びにフェドラチニブの相対的バイオアベイラビリティについて検討した生物薬剤学試験 4 試験の結果を 2 項に要約した。

食事の摂取はフェドラチニブの PK に大きな影響を及ぼさなかった（FED12258 試験及び ALI13451 試験）。同様に、フェドラチニブをパントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）と併用投与したとき、フェドラチニブの PK に大きな違いは認められなかった（INT12894 試験）。

BEX12257 試験を除くすべての臨床試験で使用された剤形であるカプセル剤に対する、プロトタイプの錠剤の相対的バイオアベイラビリティは約 90%であった（BDR12462 試験）。なお、プロトタイプ錠剤は当該試験での評価にのみ用いたものであり、市販を目的としたものではない。

曝露量に対する臨床試験用製剤の影響を評価するため、各臨床試験の曝露量についてメタ解析を実施した結果、フェドラチニブの血漿中曝露量は臨床試験用製剤間で同程度であることが示された（3.1.1 項）。なお、市販予定製剤（1C2）は、国内主要試験である FEDR-MF-003 試験で使用され、インクプリントが施されていることを除き、海外主要第 3 相試験（EFC12153 試験）で使用した 1B1 製剤と同一である。

1.4 分析法の概要

ヒト血漿中フェドラチニブ（結合形/非結合形）の定量のため、LC-MS/MS を用いた、適切な LLOQ を有する生体試料中濃度分析法がバリデートされ、各臨床試験での血漿中濃度の測定に用いられた。分析法のバリデーション及び試料分析は、試験実施当時の規制に準拠して適切に実施された。

また、FED12258 試験、BEX12257 試験、POP13449 試験、POP13450 試験、INT12893 試験、INT12894 試験、ARD11936 試験、TDU12620 試験、TED12037 試験、EFC12153 試験、FEDR-CP-001 試験、FEDR-CP-002 試験、FEDR-CP-003 試験、FEDR-CP-004 試験及び FEDR-MF-003 試験での濃度測定において ISR を実施し、実試料の測定値の再現性が確認された。

各臨床試験における測定報告書及び測定で用いた分析法のバリデーション報告書の一覧を Table 1.4-1 に示す。また、フェドラチニブの分析法及びバリデーション結果の要約を Table 1.4-2、Table 1.4-3 及び Table 1.4-4 に示す。

1.4.1 ヒト血漿中フェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]554）

[redacted] 社（[redacted]州[redacted]）でバリデートされたヒト血漿中フェドラチニブ（SAR302503、別名 TG101348）の分析法では、内標準物質として SAR302503A-d9（別名 TG101568）、前処理法として保持液抽出、測定装置として LC-MS/MS が用いられた。

検量線の定量範囲は 1～1000 ng/mL であり、決定係数は 0.9952 以上であった。QC 試料の CV に基づく日内変動の精度は、LLOQ で 6.5%以下であり、その他すべての濃度の QC 試料で 5.0%以下であった。QC 試料の CV に基づく日間変動の精度は、LLOQ で 5.3%であり、その他すべての濃度の QC 試料で 3.5%以下であった。検量線試料の CV に基づく日間変動の精度は 5.5%以下であった。QC 試料の RE に基づく日間変動の真度は、すべての濃度の QC 試料で±4.7%以内であった。

また、QC 試料（2、5、10、20、50、200、500 及び 800 ng/mL）を用いて[redacted]019/[redacted]264 でバリデートされた分析法とのクロスバリデーションを行った。線形混合効果モデルを用いてこれらの分析法間の実測値の比の 90% CI を算出したところ、5、20 及び 50 ng/mL の QC 試料を除く 5 濃度の QC 試料の 90% CI は 0.85 から 1.15 の範囲内であった。5、20 及び 50 ng/mL の QC 試料における 90% CI の上限値は最大で 1.168 であり、これらの分析法による測定濃度の乖離率を計算したところ、それぞれ 11.0%、9.6%及び 8.1%であったことから問題ないと考えられた。

1.4.2 ヒト血漿中フェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]019[redacted]264、[redacted]052[redacted]265）

[redacted]社（[redacted]州[redacted]）でバリデートされたヒト血漿中フェドラチニブの分析法では、内標準物質として TG101568、前処理法として液液抽出、測定装置として LC-MS/MS が用いられた。

検量線の定量範囲は 1～1000 ng/mL であり、相関係数は 0.9999 以上であった。QC 試料の CV に基づく日内変動の精度は、LLOQ で 2.8%、その他すべての濃度の QC 試料で 5.8%以下であった。QC 試料の CV に基づく日間変動の精度は、いずれの濃度の QC 試料においても 5.3%以下であった。検量線試料の CV に基づく日間変動の精度は 2.7%以下であった。QC 試料の RE に基づく日間変動の真度は、すべての濃度の QC 試料で±7.0%以内であった。

1.4.3 ゼーレンセン緩衝液及びヒト血漿混合試料中のフェドラチニブの分析法バリデーション（[redacted]954）

[redacted]社（[redacted]州[redacted]）でバリデートされたヒト血漿中の結合形又は非結合形フェドラチニブの分析法では、内標準物質として SAR302503-d9（別名 SAR302503A-d9）、前処理法としてゼーレンセン緩衝液及び血漿試料を容量比 1：1 で混合後保持液抽出、測定装置として LC-MS/MS が用いられた。

検量線の定量範囲は 0.1～50 ng/mL であり、決定係数は 0.9977 以上であった。QC 試料の CV に基づく日内変動の精度は、LLOQ で 7.6%以下であり、その他すべての濃度の QC 試料で 5.4%以下であった。QC 試料の CV に基づく日間変動の精度は、いずれの QC 試料においても 5.2%以下であった。検量線試料の CV に基づく日間変動の精度は 4.6%以下であった。QC 試料での RE に基づく日間変動の真度は、すべての濃度の QC 試料で±4.3%以内であった。

Table 1.4-1: 各臨床試験における測定報告書及び測定で用いた分析法のバリデーション報告書一覧

Clinical Study	Bioanalytical Report CRO Study Number	Validation Report CRO Validation No. [matrix-anticoagulant stabilization]
FED12258	[redacted]298	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
ALI13451	[redacted]548	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
BDR12462	[redacted]125	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
TDU12620	[redacted]300	[redacted]554 [Plasma-K_2EDTA]
BEX12257	[redacted]297	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]

Table 1.4-1: 各臨床試験における測定報告書及び測定で用いた分析法のバリデーション報告書一覧

Clinical Study	Bioanalytical Report CRO Study Number	Validation Report CRO Validation No. [matrix-anticoagulant stabilization]
POP13449	[redacted]188	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
	[redacted]309	[redacted]954 [Sorensen's Buffer:Plasma-K_3EDTA]
POP13450	[redacted]280	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
	[redacted]550	[redacted]954 [Sorensen's Buffer:Plasma-K_3EDTA]
INT12893	[redacted]942	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
INT12894	[redacted]126	[redacted]554 [Plasma-K_2EDTA]
INT12497	[redacted]299	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
TED12037	[redacted]266/[redacted]001	[redacted]019/[redacted]264 [Plasma-K_3EDTA]
ARD11936	[redacted]169	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
ARD12042	[redacted]722	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
ARD12888	[redacted]673	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
ARD12181	[redacted]301	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
EFC12153	[redacted]246	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
TES13519	[redacted]488	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
FEDR-CP-001	[redacted]370	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
FEDR-CP-002	[redacted]901	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
FEDR-CP-003	[redacted]360	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
FEDR-CP-004	[redacted]737	[redacted]554 [Plasma-K_3EDTA]
FEDR-MF-003	[redacted]111	[redacted]554 [Plasma–K3EDTA]

CRO = contract research organization; CV = coefficient of variance; K2 or K3EDTA = di- or tri-potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A = not applicable; RE = relative error.

Table 1.4-2: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]554）

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348

Study Number: [redacted]554

Synopsis of amendment history

Addendum 1: Long-term stability

Addendum 2: Long-term stability

Addendum 3: The following assessments were added to update the method to current standards: Hyperlipedemia, Hemolysis, Processed Sample Stability, Matrix Effect, Matrix Factor, Intermediate Internal Standard Bench-Top Stability, The addition of a low/medium QC, Calibration curve updated to two curves, One Accuracy and Precision Run

Addendum 4: Long-term stability

Method: Supported liquid extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, $r^2 \geq 0.9952$	
Species: Human	**Anticoagulant:** K_3EDTA or K_2EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration ng/mL**	**Method Performance**	
			Precision (%CV)	**Accuracy (%RE)**
Calibration Range		1.00-1000	Original: ≤ 5.5 Add.3: NA	Original: -7.5 to 5.8 Add.3: -9.1 to 8.0
Intra-Day QC		1.00 (LLOQ QC)	Original: ≤ 6.5 Add.3: 4.5	Original: -0.8 to 3.0 Add.3: 3.0
		Original: 3.00, 50.0, 800 Add.3: 3.00, 40.0, 500, 800 (Analytical QCs)	Original: ≤ 5.0 Add.3: ≤ 3.8	Original: -4.5 to 5.7 Add.3: -4.6 to 9.8
		5000 (100X) (Dilution QC)	2.1	1.0
Inter-Day QC		1.00 (LLOQ QC)	5.3	1.0
		3.00, 50.0, 800 (Analytical QCs)	≤ 3.5	-4.1 to 4.7
2% hemolyzed human plasma		Original: 3.00 Add.3: 3.00, 800	Original: 2.4 Add.3: ≤ 6.3	Original: -5.7 Add.3: -11.8 to 6.3
Lipidemic human plasma		Original: NA Add.3: 3.00, 800	Original: NA Add.3: ≤ 2.7	Original: NA Add.3: -4.6 to 7.3
Plasma room temperature stability for 25 hours		3.00, 800	≤ 1.5	-5.0 to 1.7
Freeze-thaw stability 5 cycles at -10°C to -30°C		3.00, 800	≤ 2.1	-6.0 to 2.3
Freeze-thaw stability 5 cycles at -60°C to -80°C		3.00, 800	≤ 4.6	-6.1 to 3.3

Table 1.4-2: **フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]554）**

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348			
Whole blood stability at RT for 24 hours	50	NA	-2.6 %Diff
Whole blood stability on wet ice for 2 hours	50	NA	2.8 %Diff
Stability in plasma for 422 days at -10°C to -30°C	3.00, 800, 5000	NA	-14.9 to 5.0
Stability in plasma for 1254 days at -60°C to -80°C	3.00, 800	≤ 5.2	-1.1 to 2.7
Stock solution stability at RT for 6 hours	100 µg/mL	NA	0.0 %Diff
Stock solution stability at -20°C for 46 days	100 µg/mL	NA	2.5 %Diff

Add = addendum; CV = coefficient of variation; %Diff = percent difference from the true concentration; K_2 or K_3EDTA = di- or tri potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; QC = quality control; r^2 = coefficients of determination; RE = relative error; RT = Room Temperature

Table 1.4-3: **フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]019/[redacted]264、[redacted]052/[redacted]265）**

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348				
Study Number: [redacted]019/[redacted]264; [redacted]052/[redacted]265				
Method: Liquid Liquid Extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Power equation (y = AxB), correlation coefficient ≥ 0.9999	
Species: Human	**Anticoagulant:** K_3EDTA	**Matrix:** Plasma	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration ng/mL**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (%RE)**
Calibration Range		1.00-1000	≤ 2.7	-4.4 to 3.0
Intra-Day QC		1.00 (LLOQ QC)	2.8	0.0
		3.00, 30.0, 800 (Analytical QCs)	≤ 5.6	-10.3 to -3.0
		800, 2000 (10X) (Dilution QC)	≤ 5.8	3.7 to 7.8
		2000 (100X) (Dilution QC)	5.1	8.6
Inter-Day QC		3.00, 30.0, 800 (Analytical QCs)	≤ 5.3	-7.0 to -6.0
Plasma room temperature stability for 28 hours		3.00, 800	≤ 5.6	-12.5 to -9.0

Table 1.4-3: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]019/[redacted]264、[redacted]052/[redacted]265）

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348			
Freeze-thaw stability 3 cycles from -70°C to room temperature	3.00, 800	≤ 2.0	-9.5 to -8.7
Stability in plasma for 30 days −20°C	3.00, 800	≤ 3.4	0.4 to 4.7
Stability in plasma for 367 days -70°C	3.00, 800	≤ 5.1	-4.1 to 0.67

CV = coefficient of variation; K3EDTA = tri-potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; QC = quality control; RE = relative error.
Note: Stock solution/whole blood stability reported in [redacted] Study No. [redacted]554.

Table 1.4-4: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]954）

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348				
Study Number: [redacted]954				
Method: Supported liquid extraction, LC-MS/MS			**Regression model:** Linear, $1/x^2$, $r^2 \geq 0.9977$	
Species: Human	**Anticoagulant:** K_2EDTA	**Matrix:** Sorensen's Buffer:Plasma (1:1, v:v)	**Stabilizer:** None	
Identification of Sample		**Concentration ng/mL**	**Method Performance**	
			Precision (% CV)	**Accuracy (%RE)**
Calibration Range		0.100-50.0	≤ 4.6	-3.6 to 3.5
Intra-Day QC		0.100 (LLOQ QC)	≤ 7.6	-9.0 to -5.1
		0.300, 4.00, 40.0 (Analytical QCs)	≤ 5.4	-7.0 to 0.0
		250 (100X) (Dilution QCs)	3.0	-14.8
Inter-Day QC		0.100 (LLOQ QC)	5.8	-7.7
		0.300, 4.00, 40.0 (Analytical QCs)	≤ 5.2	-4.3 to -1.8
Sorensen's Buffer:Plasma room temperature stability for 24 hours		0.300, 40.0	NA	-6.3 to -5.5
Sorensen's Buffer:Plasma freeze-thaw stability 5 cycles from -20°C to room temperature		0.300, 40.0	NA	-5.0 to -1.3
Sorensen's Buffer:Plasma freeze-thaw stability 5 cycles from -70°C to room temperature		0.300, 40.0	NA	-7.3 to -6.3

Table 1.4-4: フェドラチニブの分析法及びバリデーション報告書（[redacted]954）

Analyte: Fedratinib/ SAR302503/ TG101348			
Stability in Sorensen's Buffer:Plasma for 106 days −20°C	0.300, 40.0, 250	NA	-14.8 to 0.5
Stability in Sorensen's Buffer:Plasma for 106 days −70°C	0.300, 40.0, 250	NA	-10.8 to -0.8

CV = coefficient of variation; K2EDTA = di-potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation; NA = not applicable; QC = quality control; r2 = coefficients of determination; RE = relative error.
Note: Stock solution stability reported in [redacted] Study No. [redacted]554.

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験 4 試験を実施し、フェドラチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす食事及び胃内 pH（プロトンポンプ阻害剤）の影響並びに相対的バイオアベイラビリティを評価した。

各試験の要約を結果及び結論とともに本項に示す。

バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて血漿試料の生体試料中濃度分析を行い、ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出した。食事及び胃内 pH（プロトンポンプ阻害剤）がバイオアベイラビリティに及ぼす影響に関して、試験実施時点で適用されていた規制ガイダンスの基準に準拠し評価した。

2.1 食事の影響

2.1.1 健康男性成人を対象とした SAR302503 漸増単回経口投与時の忍容性及び PK を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（TDU12620 試験）及び食事の影響の予備評価試験（FED12258 試験、M5.3.3.4-3）

本項に、食事の影響の予備評価を実施した FED12258 試験の情報を示す。

目的

高脂肪食がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を予備的に評価し、摂食下又は絶食下で単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価すること。

方法

本試験は、単一施設で実施された、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、2 群、2 期、2 処置クロスオーバー試験であり、次の投与まで 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性に、フェドラチニブ 100 mg（100 mg カプセル x 1、コホート 1）又はフェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル x 5、コホート 2）を、絶食下（対照群）及び摂食下（被験群）で単回経口投与した。絶食下では、被験者は治験薬投与前に 10 時間以上、投与後 5 時間以上絶食した。摂

食下では、高脂肪の朝食（脂肪 425.7 kcal、炭水化物 268.8 kcal、蛋白質 120.4 kcal の計約 815 kcal）摂取開始から 30 分後に被験者にフェドラチニブを投与した。コホート 1 に 9 例、コホート 2 に 8 例を組み入れた。血液試料は投与 168 時間後まで採取し、PK パラメータを算出した。安全性は AE 及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の要約

各 PK パラメータの幾何平均値を Table 2.1.1-1 に示す。また、血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化を Figure 2.1.1-1 に、摂食下/絶食下のフェドラチニブ PK パラメータの比を Table 2.1.1-2 に示す。高脂肪の朝食摂取後にフェドラチニブを投与したとき、Tmax の中央値はわずかに増加したが、T-HALF,z に明らかな変化の傾向は認められなかった（Table 2.1.1-1）。

Table 2.1.1-2 に示すように、高脂肪朝食摂取下のフェドラチニブ 100 mg 投与では、絶食下と比べて AUC(0-T)及び AUC(INF)の比の 90%CI が 0.80 から 1.25 の範囲内であり、高脂肪朝食摂取はフェドラチニブの AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさないと考えられた。高脂肪朝食摂取下のフェドラチニブ 500 mg 投与では、絶食下と比べて AUC に大きな違いは認められなかった（24%-26%の増加）。

Table 2.1.1-1: 健康男性被験者にフェドラチニブを絶食下/摂食下で単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（FED12258 試験）

Parameter	100 mg Fasted (N = 9)	100 mg Fed (N = 9)	500 mg Fasted (N = 5[c])	500 mg Fed (N = 7[c])
Cmax (ng/mL)	161 (47.8)	144 (44.4)	1060 (35.8)	1120 (29.7)
Tmax[a] (h)	1.50 (0.50 - 3.00)	2.00 (1.50 - 6.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 4.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	2230 (42.1)	2010 (38.9)	14900 (38.8)	20000 (28.6)
AUC(INF) (ng·h/mL)	2500 (34.3)[b]	2610 (37.3)[b]	17000 (36.8)	22300 (28.2)
T-HALF,z (h)	85.6 (31.1)	108 (58.1)	86.1 (20.7)	75.6 (28.6)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; T-HALF,z = terminal elimination half-life; Tmax = time to reach Cmax

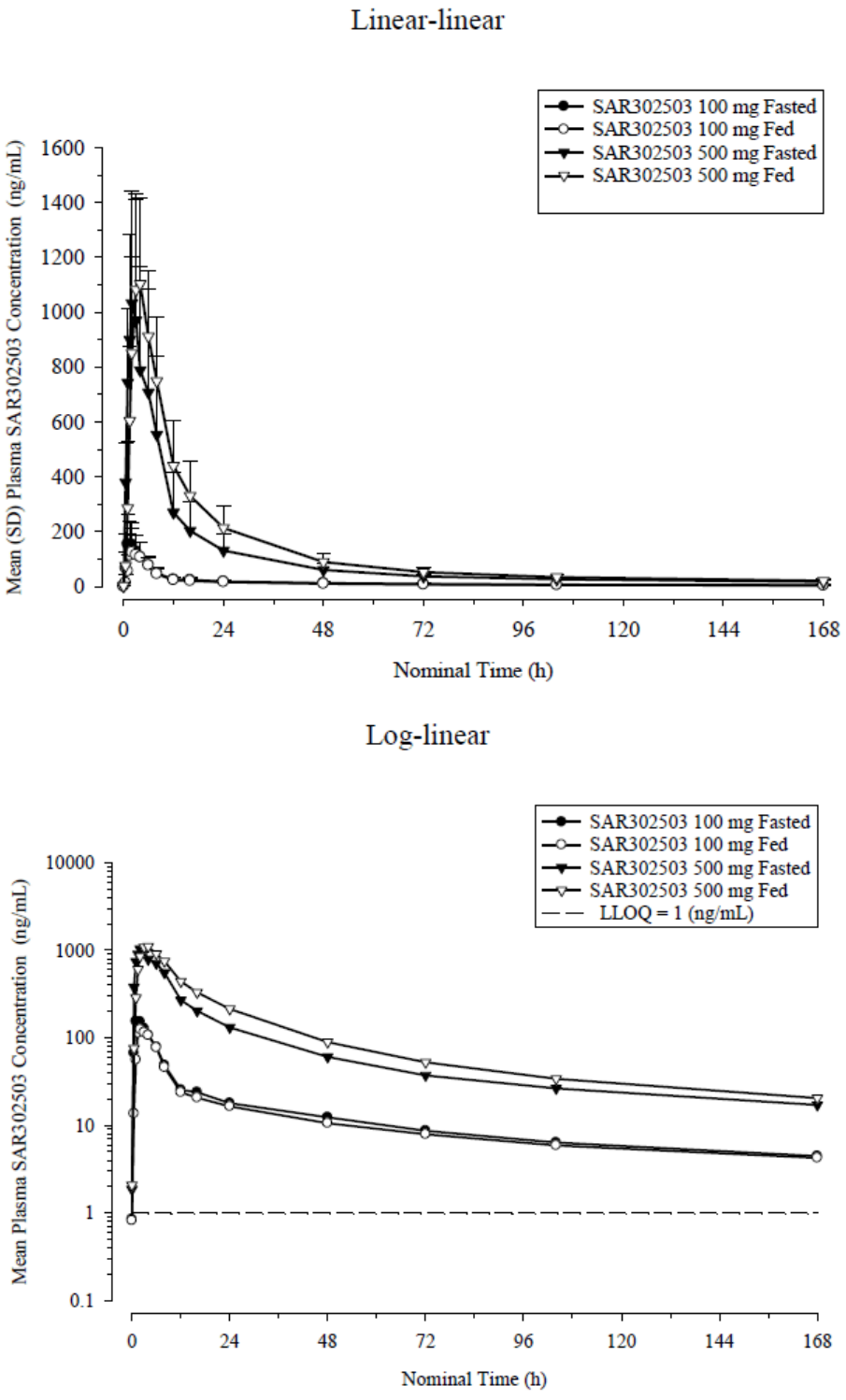
a Median (Minimum - Maximum)
b N = 8; 2 Subjects were not included in calculation of summary statistics due to area extrapolation > 30%.
c Three subjects in fasted condition and 1 subject in fed condition at 500 mg were excluded from PK population due to emesis within 3 hours postdose.
Source: FED12258 CSR Table 12.

Table 2.1.1-2: **フェドラチニブ投与量別の摂食下/絶食下の PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（FED12258 試験）**

Parameter	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
	100 mg	500 mg
Cmax	0.86 (0.72, 1.02)	1.14 (0.97, 1.33)
AUC(0-T)	0.87 (0.80, 0.95)	1.26 (0.92, 1.73)
AUC(INF)	0.96 (0.85, 1.08)	1.24 (0.89, 1.74)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration.
Note: for fed/fasted subjects receiving 100 mg fedratinib, N = 9/9, 9/9, and 8/8, respectively, for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF); for fed/fasted subjects receiving 500 mg fedratinib, n = 7/5 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF)
Source: FED12258 CSR Table 13 and Table 14.

Figure 2.1.1-1: **フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=5~9/投与群）（FED12258 試験）**



Source: FED12258 CSR Figure 1

結論

- 高脂肪朝食摂取下でフェドラチニブ 100 mg を単回経口投与したとき、絶食下と比べて、AUC(INF)に大きな違いは認められなかった（約 4%の減少）。
- 高脂肪朝食摂取下でフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、絶食下と比べて、AUC(INF)に大きな違いは認められなかった（約 24%の増加）。

2.1.2 健康男性成人を対象としたフェドラチニブ 500 mg のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価するオープンラベル、ランダム化、単回投与、3 処置クロスオーバー試験（ALI13451 試験、M5.3.3.4-4）

目的

フェドラチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす低脂肪朝食及び高脂肪朝食の影響を評価すること。

方法

本試験は単一施設で実施された、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、3 群、3 期、3 処置クロスオーバー試験であり、次の投与まで 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。18 歳以上 55 歳以下の計 19 例の健康成人男性被験者を以下の投与群にランダム割付けし、投与を実施した。

- 処置 A：一晩絶食後、500 mg（100 mg カプセル x 5）を単回投与（対照群）
- 処置 B：標準的な高脂肪朝食を摂取後、500 mg（100 mg カプセル × 5）を単回投与（被験群）
- 処置 C：標準的な低脂肪朝食を摂取後、500 mg（100 mg カプセル × 5）を単回投与（被験群）

絶食条件として、被験者は治験薬投与前に 10 時間以上、投与後 4 時間以上絶食した。摂食条件下では、高脂肪朝食（脂肪 425.4 kcal、炭水化物 268.9 kcal、蛋白質 120.6 kcal の計約 815 kcal）又は低脂肪朝食（脂肪 9.9 kcal、炭水化物 127.2 kcal、蛋白質 25.2 kcal の計 162.3 kcal）の摂食開始 30 分後にフェドラチニブを投与した。血液試料は投与 168 時間後まで採取し、PK パラメータを算出した。安全性は AE 及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の要約

各 PK パラメータの幾何平均値を Table 2.1.2-1 に示す。また、血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化を Figure 2.1.2-1 に、摂食下/絶食下のフェドラチニブ PK パラメータの比を Table 2.1.2-2 に示す。高脂肪朝食摂取下でフェドラチニブを投与したとき、Tmax の中央値及び T-HALF,z に大きな違いは認められなかった（Table 2.1.2-1）。Table 2.1.2-2 に示すように、高脂肪又は低脂肪朝食摂取下のフェドラチニブ投与では、フェドラチニブの曝露量に大きな違いは認められなかった。

Table 2.1.2-1: **フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（ALI13451 試験）**

Parameter	Fedratinib Dose		
	500 mg Fasted (N = 12) [b]	**500 mg Low-fat (N = 12) [b]**	**500 mg High- fat (N = 18)**
Cmax (ng/mL)	1090 (42.3)	1560 (40.2)	1040 (32.3)
Tmax[a] (h)	2.50 (1.00 - 6.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	4.00 (2.00 - 6.00)
AUC(0-T) (ng· h/mL)	16300 (31.7)	23100 (40.4)	19200 (30.3)
AUC(INF) (ng· h/mL)	17400 (29.0)[c]	25700 (38.0)	21700 (31.4)[d]
T-HALF,z (h)	74.6 (22.8)	71.7 (19.7)	71.2 (41.5)

AUC(INF) = area under the plasma concentrationtime curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; T-HALF,z = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration;

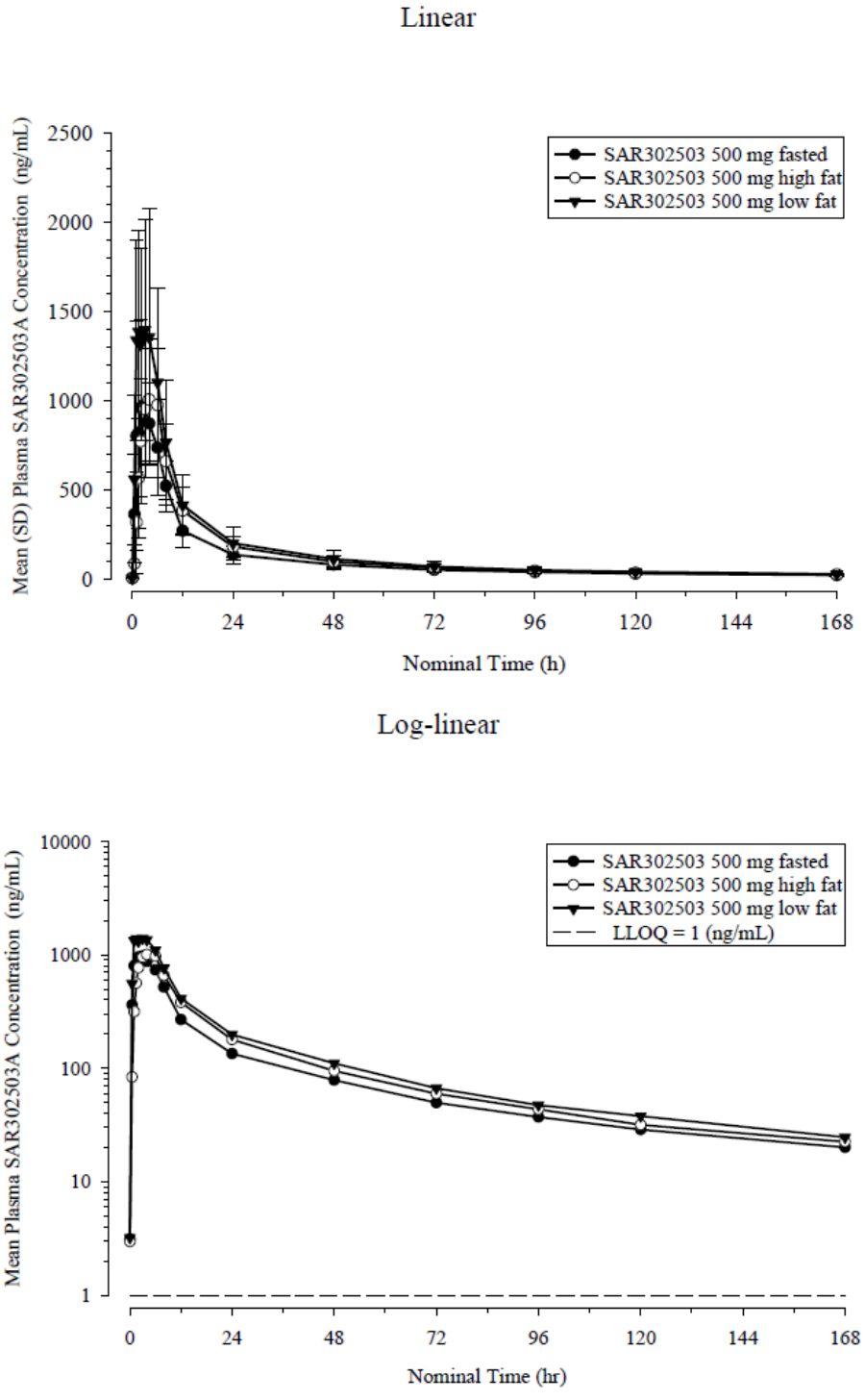
a Median (Minimum - Maximum)
b Six subjects under fasted condition and 5 subjects under low fat condition were excluded due to vomiting.
c N=11, 1 subject was excluded due to the AUC extrapolation >20%
d N=16, 2 subjects were excluded due to the AUC extrapolation >20%
Source: ALI13451 CSR Table 12.

Table 2.1.2-2: **低脂肪食又は高脂肪食別のフェドラチニブ PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（ALI13451 試験）**

Parameter	Fed/Fasted Ratio (90% CI)	
	Low Fat	**High Fat**
Cmax	1.12 (0.83, 1.49)	0.91 (0.72, 1.16)
AUC(0-T)	1.15 (0.88, 1.51)	1.11 (0.94, 1.32)
AUC(INF)	1.22 (0.92, 1.62)	1.19 (0.98, 1.45)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration.
Note: for fed/fasted subjects receiving a low-fat meal, n = 12/12, 12/12, and 12/11, respectively, for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF); for fed/fasted subjects receiving a high-fat meal, n = 18/12, 18/12, 16/11 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF).
Source: ALI13451 CSR Table 13.

Figure 2.1.2-1: **フェドラチニブ平均血漿中濃度（±SD）の経時変化（N=12~18/投与群）（ALI13451 試験）**



Source: ALI13451 CSR Figure 2.

結論

高脂肪又は低脂肪の朝食摂取下でフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、絶食下と比べて、AUC(INF)に大きな違いは認められなかった（最大で約 22%の増加）。

2.2 相対的バイオアベイラビリティ

2.2.1 健康男性成人を対象としたフェドラチニブの 500 mg 錠剤とカプセル剤 500 mg（100 mg x 5 カプセル）を絶食下で経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較するオープンラベル、ランダム化、2 処置クロスオーバー試験（BDR12462 試験、M5.3.1.2-1）

目的

絶食下でフェドラチニブ 500 mg 錠剤（新規剤形）とカプセル剤（対照剤形）500 mg（100 mg x 5 カプセル）を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価すること。

方法

本試験は、単一施設で実施された、第 1 相、オープンラベル、ランダム化、2 群、2 期、2 処置単回投与クロスオーバー試験であり、次の投与まで 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。18 歳以上 55 歳以下の計 16 例の健康成人男性被験者にフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与した（2 回投与）。

- 処置 A：100 mg カプセル x 5（対照製剤）
- 処置 B：500 mg 錠剤 x 1（被験製剤）

被験者は治験薬投与前に 10 時間以上、投与後 4 時間以上絶食した。血液試料は投与 168 時間後まで採取し、PK パラメータを算出した。安全性は AE 及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の要約

各 PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.1-1 に示す。また、血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化を Figure 2.2.1-1 に、フェドラチニブの錠剤/カプセル剤の PK パラメータの比を Table 2.2.1-2 に示す。カプセル剤/錠剤を投与したときの Tmax の中央値及び T-HALF,z に、大きな違いは認められなかった（Table 2.2.1-1）。Table 2.2.1-2 に示すように、プロトタイプ錠剤のバイオアベイラビリティは、カプセル剤のバイオアベイラビリティと比較して低かった。

Table 2.2.1-1: **フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（BDR12462 試験）**

Parameter	5 x 100 mg Capsule (N = 13) b	1 x 500 mg Tablet (N = 14) b
Cmax (ng/mL)	1040 (34.2)	881 (52.5)
Tmax [a] (h)	3.00 (1.00 - 6.00)	2.50 (0.50 - 6.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	18200 (23.8)	15300 (48.4)
AUC(INF) (ng·h/mL)	20400 (22.9)	17400 (46.4)
T-HALF,z (h)	69.2 (17.5)	74.5 (13.3)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; T-HALF,z = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration.

a Median (Minimun - Maximum)

b Three subjects who received 5 x 100-mg capsules and 2 subjects who received 1 x 500-mg tablet were excluded from the PK population due to emesis within 2 hours postdose.

Source: BDR12462 CSR Table 14.

Table 2.2.1-2: **フェドラチニブ錠剤/カプセル剤の PK パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（BDR12462 試験）**

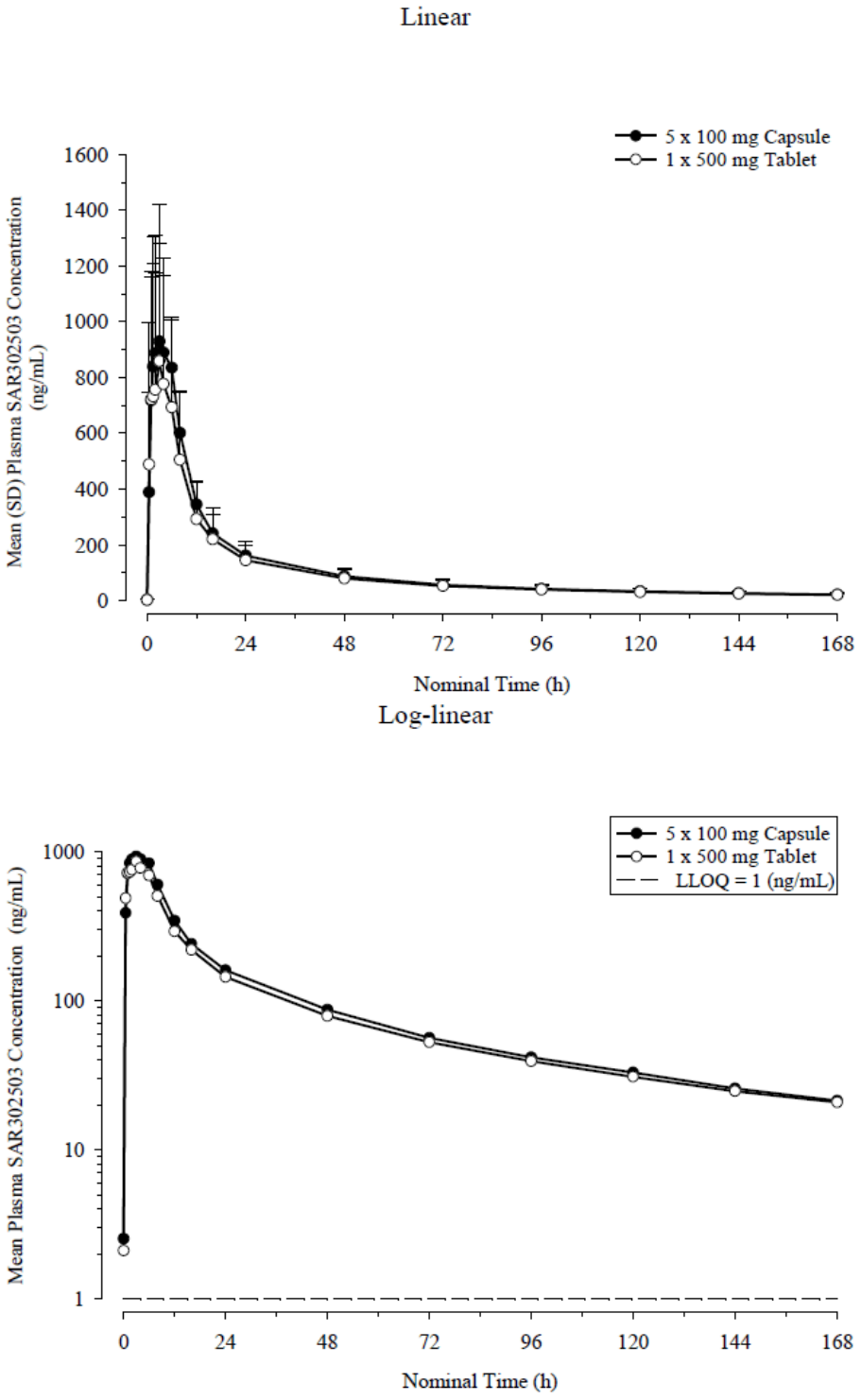
Parameter	Tablet/Capsule Ratio (90% CI)
Cmax	0.87 (0.73 to 1.03)
AUC(0-T)	0.88 (0.77 to 1.00)
AUC(INF)	0.89 (0.79 to 0.99)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum concentration.

Note: N for subjects receiving tablets or capsules (T/C) was 14 T/13 C for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF)

Source: BDR12462 CSR Table 15

Figure 2.2.1-1: **フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=13~14/投与群）（BDR12462 試験）**



Source: BDR12462 CSR Figure 2.

結論

絶食下において、フェドラチニブ 500 mg 錠剤の経口バイオアベイラビリティは、カプセル剤の経口バイオアベイラビリティと比較して約 11%低かった。

2.3 プロトンポンプ阻害剤の影響

2.3.1 健康男性成人を対象としたパントプラゾール 40 mg の 7 日間反復経口投与がフェドラチニブ 500 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するオープンラベル、2 処置、クロスオーバー、薬物動態学的相互作用試験（INT12894 試験、M5.3.3.4-2）

目的

パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40 mg の 7 日間反復経口投与がフェドラチニブ 500 mg 単回経口投与後のフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価すること。

方法

本試験は、オープンラベル、投与順固定、2 期クロスオーバー試験であり、フェドラチニブの投与間に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。健康成人男性 26 例（第 1 期 16 例、第 2 期 10 例）にフェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル x 5/回）を第 1 期の Day 1 に単回投与し、第 2 期 Day 7 にパントプラゾールと単回併用投与した。パントプラゾールは第 2 期に摂食下で 40 mg を計 7 回（Day 1～7）QD 投与する計画とした。ただし、フェドラチニブとの併用投与時には絶食下で投与した。組み入れた 26 例中 11 例は試験を完了しなかった。2 例は第 2 期で個人的な理由により試験を中止し、9 例は第 1 期 Day 1 のフェドラチニブ投与後 2 時間以内に発現した嘔吐により試験を中止したため、10 例の被験者を追加で組み入れた。嘔吐の予防のため、第 1 期 Day 1 及び第 2 期 Day 7 の各フェドラチニブ投与の約 1 時間前に、追加で組み入れたすべての被験者にゾフラン®8 mg（オンダンセトロン塩酸塩）を単回投与した。フェドラチニブの血液試料は各期の投与後 168 時間まで採取し、パントプラゾールの血液試料は第 2 期の Day 1 及び Day 7 の投与前に採取し、PK パラメータを算出した。安全性は AE 及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の要約

フェドラチニブの各 PK パラメータの幾何平均値を Table 2.3.1-1 に示す。また、血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化を Figure 2.3.1-1 に、パントプラゾール併用時/非併用時のフェドラチニブの PK パラメータの比を Table 2.3.1-2 に示す。Tmax の中央値及び T-HALF,z について、いずれの投与においても大きな変動は認められなかった（Table 2.3.1-1）。Table 2.3.1-2 に示すとおり、フェドラチニブとパントプラゾールの併用投与において、フェドラチニブの曝露量に大きな違いは認められなかった。

Table 2.3.1-1: **フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12894 試験）**

Parameters	Fedratinib 500 mg alone (N = 17)[b]	Fedratinib 500 mg + pantoprazole (N = 16)[c]
Cmax (ng/mL)	683 (33.8)	754 (32.3)
Tmax[a] (h)	3.00 (1.50 - 6.00)	3.00 (1.50 - 6.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	11600 (40.8)	13400 (35.6)[d]
AUC(INF) (ng·h/mL)	13200 (37.6)	15100 (32.4)[d]
T-HALF,z (h)	73.6 (43.4)	68.8 (37.5)[d]

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; PK = pharmacokinetic; T-HALF,z = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration

a Median (Minimum - Maximum).
b Nine subjects were excluded from the PK population due to vomiting within 2 hours postdose and were discontinued in Period 1.
c One subject discontinued prior to Period 2
d N=13 Subjects; 3 subjects were excluded due to last PK sampling at 72 or 120 hours (instead of 168 hours) in Period 2.

Source: INT12894 CSR Table 16.

Table 2.3.1-2: **パントプラゾール併用時/非併用時のフェドラチニブ薬物動態パラメータの比の推定値と 90%信頼区間（INT12894 試験）**

Pantoprazole (perpetrator) dose	Fedratinib (victim) dose	Parameter	Estimate	90% CI
40 mg QD	500 mg single dose	Cmax	1.09	(0.95 to 1.25)
		AUC(0-T)	1.15	(1.01 to 1.30)
		AUC(INF)	1.15	(1.04 to 1.27)

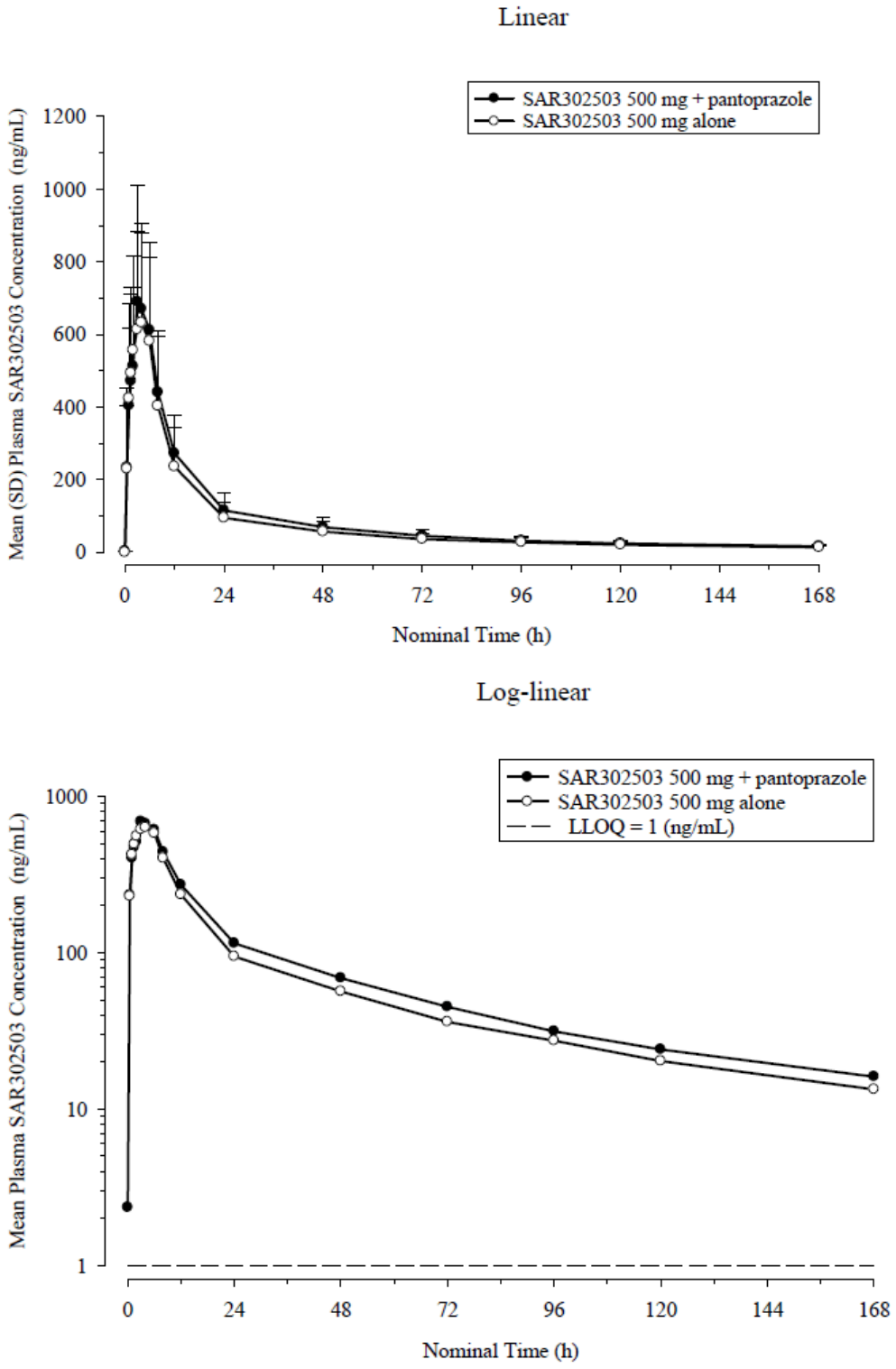
AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; QD = once daily.

Note: Ratio = fedratinib + pantoprazole versus fedratinib alone; values are rounded to 3 significant figures or less.

Note: N = 16, 13, and 13 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for subjects who received 40 mg pantoprazole QD + 500 mg fedratinib single dose; N = 17 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), for subjects who received 500 mg fedratinib single dose alone.

Source: INT12894 CSR Table 17.

Figure 2.3.1-1: **フェドラチニブ平均血漿中濃度（+SD）の経時変化（N=16~17/投与群）（INT12894 試験）**



Source: INT12894 CSR Figure 2.

結論

パントプラゾール 40 mg QD 反復経口投与時にフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与で併用したとき、フェドラチニブ単独投与時と比較して、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)に大きな違いは認められなかった（それぞれ約 9%及び約 15%）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

フェドラチニブは弱塩基であり、酸性 pH で高い溶解性を示し、pH 依存的な透過性を示した。

健康成人にフェドラチニブ 10～680 mg を単回経口投与したとき（TDU12620 試験）、及び骨髄線維症患者に 30～800 mg を QD 反復経口投与したとき（ARD11936 試験及び TED12037 試験）、フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 0.5～4 時間であった。400 mg での Tmax の中央値は 2 時間であった。放射性標識[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したときの吸収率は、投与量の 23%が未変化体として糞便中で回収されたことに基づき、77%以上と推定された（MEH0082）。

以上より、ヒトでのフェドラチニブの吸収率は高いと考えられ、臨床で想定される用量範囲において、フェドラチニブの吸収は溶解性及び透過性によって制限されないことが示唆された。

フェドラチニブの製剤開発において、カプセル剤及び錠剤の 2 種類の経口固形製剤を評価した。錠剤は市販を目的とした製剤ではなく、放射性標識[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg の経口溶液を用いたマスバランス及び代謝プロファイリング試験（BEX12257 試験）を除くすべての臨床試験でカプセル剤が使用された。食事に含まれる脂肪量及び pH の変動も含め、フェドラチニブの吸収に対する食事の影響の程度を明らかにするため、カプセル剤を用いた食事の影響試験を 2 試験及びプロトンポンプ阻害剤を用いた薬物動態学的相互作用試験を 1 試験実施した。全体として、食事及び胃内 pH はフェドラチニブの曝露量に大きな影響を及ぼさず、結果は試験間で一貫していた。

3.1 臨床試験に用いた製剤のメタ解析

曝露量に対する臨床試験で用いた製剤の影響を評価するため、各臨床試験の曝露量についてメタ解析を実施した（FEDR-MPK-003）。放射性標識フェドラチニブを用いたマスバランス及び代謝プロファイリング試験（BEX12257 試験）に使用した経口溶液、及び相対的バイオアベイラビリティ試験（BDR12462 試験）に用いた市販を目的としていないプロトタイプ錠剤を除き、すべての臨床試験でカプセル剤が使用された。

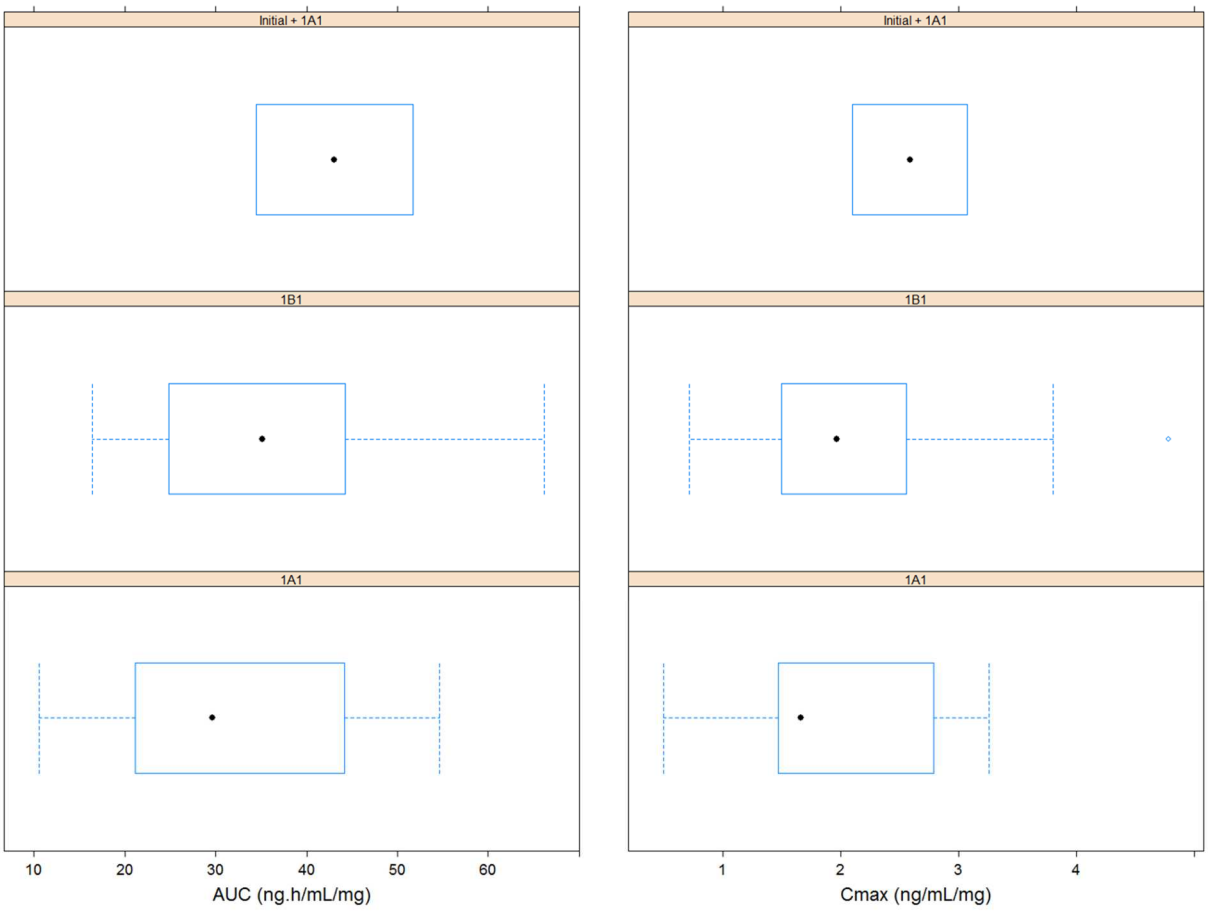
3.1.1 臨床用カプセル 3 剤のバイオアベイラビリティへの影響

ヒトでのフェドラチニブ曝露量に対する Initial 製剤、1A1 製剤及び 1B1 製剤の影響を評価するため、健康被験者を対象とした FED12258 試験、ALI13451 試験、BDR12462 試験、TDU12620 試験、POP13449 試験、POP13450 試験、INT12893 試験及び INT12894 試験の PK データ、並びに骨髄線維症患者を対象とした TED12037 試験、ARD12888 試験、ARD11936 試験、ARD12181 試験及び EFC12153 試験の PK データを用いてフェドラチニブの PK を比較した。Figure 3.1.1-1 に、絶食下で健康被験者に Initial 製剤及び 1A1 製剤の組み合わせ、1A1 製剤又は 1B1 製剤で 300～680 mg の用量範囲で単回

経口投与したときの用量調整済み曝露量（AUC(INF)及び Cmax）を示す。低用量で認められた非線形の PK の影響を除くため、有効性が期待される用量である 300 mg 以上のデータのみを示している。健康被験者のデータから得られたこれらの結果から、曝露量は製剤間で同程度であることが示唆された。同様に、骨髄線維症患者のデータから得られた結果から、単回投与したときの用量調整済み曝露量（AUC(TAU)、Cmax）の平均値は、Initial 製剤、1A1 製剤及び 1B1 製剤においてすべての用量で同程度であることが示唆されている（Figure 3.1.1-2）。また、Figure 3.1.1-3 では、すべての用量（Figure 3.1.1-3、上図）及び 300 mg 以上の用量（Figure 3.1.1-3、下図）について、Initial 製剤、1A1 製剤、1A1 製剤若しくは 1B1 製剤又は 1B1 製剤によるフェドラチニブの反復経口投与後の定常状態（Cycle 2 Day 1）における用量調整済み Ctrough は同程度であったことが示されている。

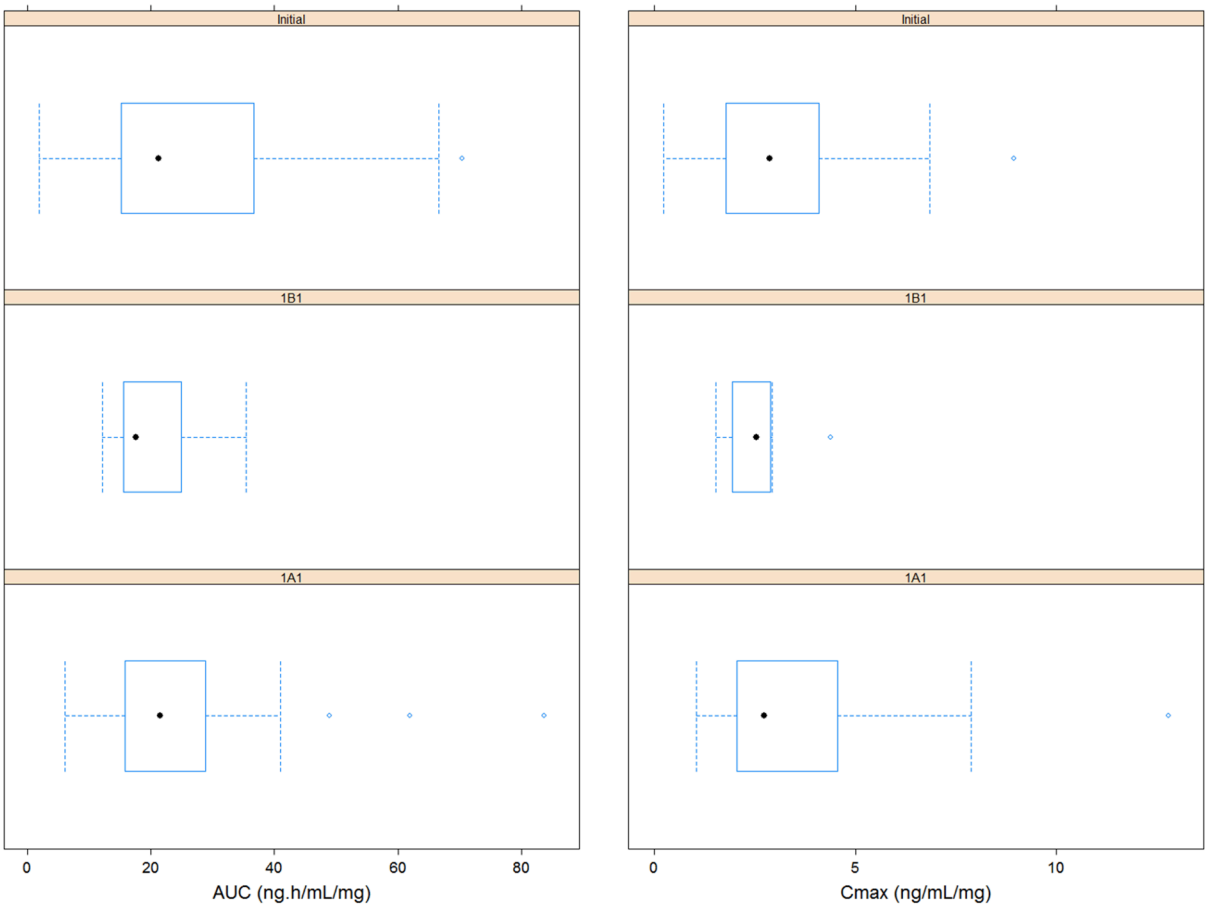
臨床開発過程における製剤変更の詳細については 1.2 項に示した。

Figure 3.1.1-1: **健康被験者にフェドラチニブを Initial 製剤及び 1A1 製剤の組み合わせ、1A1 製剤又は 1B1 製剤として 300 mg 以上の用量で単回投与したときの 1 mg あたりに用量調整済み曝露量の比較（FED12258 試験、ALI13451 試験、BDR12462 試験、TDU12620 試験、POP13449 試験、POP13450 試験、INT12893 試験及び INT12894 試験）**



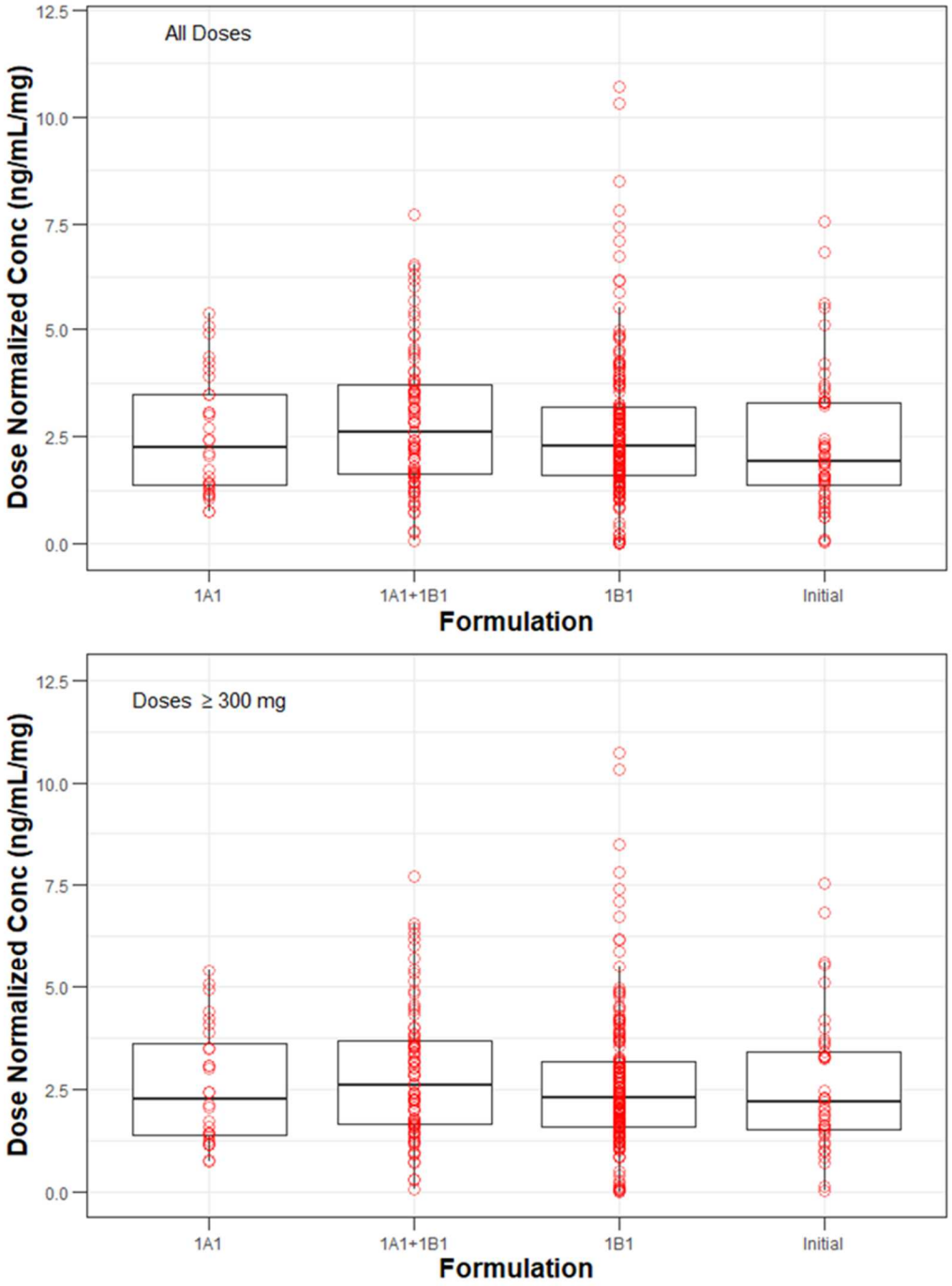
AUC is AUC0(INF).
Box plot: The left and right edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Whiskers indicate the maximum and minimum. The black circles represent the median. The blue circles represent the outliers.
Source: FEDR-MPK-003 Report Figure 3.

Figure 3.1.1-2: **骨髄線維症患者にフェドラチニブを Initial 製剤、1A1 製剤又は 1B1 製剤として単回経口投与（Cycle 1 Day 1）したときの 1 mg あたりに用量調整済み曝露量の比較（TED12037 試験、ARD12888 試験及び ARD11936 試験）**



AUC is AUCtau; AUCtau is AUC0-28 in TED12037 study, and AUCtau is AUC0-24 in ARD11936 and ARD12888.
Box plot: The left and right edges of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively. Whiskers indicate the maximum and minimum. The black circles represent the median. The blue circles represent the outliers.
Source: FEDR-MPK-003 Report Figure 6.

Figure 3.1.1-3: **骨髄線維症患者にフェドラチニブを Initial 製剤、1A1 製剤、1A1 製剤若しくは 1B1 製剤又は 1B1 製剤として反復投与したときの定常状態（Cycle 2 Day 1）における 1 mg あたりに用量調整済み Ctrough の比較（TED12037 試験、ARD12888 試験、ARD11936 試験、ARD12181 試験及び EFC12153 試験）**



Box plot: The lower and upper edges of the box represent the 25th and the 75th percentiles, respectively. Whiskers indicate the maximum and minimum. The black line represents the median and the red circles represent the observed data. The red circles outside the whiskers represent the outliers.
Source: FEDR-MPK-003 Report Figure 8.

3.2 食事及び胃内 pH がバイオアベイラビリティに及ぼす影響

食事の影響を予備的に検討した FED12258 試験では、高脂肪食摂取下でフェドラチニブ 100 mg 又は 500 mg を単回投与したとき、フェドラチニブの曝露量は 100 mg（AUC(INF)の約 4%減少）及び 500 mg（AUC(INF)の約 24%増加）のいずれの用量においても大きな違いは認められなかった。これらの結果と一致して、最終的な臨床試験用製剤である 1B1 製剤を用いた食事の影響試験（ALI13451 試験）では、フェドラチニブ 500 mg を単回投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)に大きな違いは認められなかった（低脂肪食又は高脂肪食のいずれにおいても最大で約 22%増加）。なお、Tmax の中央値のわずかな延長が高脂肪朝食摂取後に認められた（絶食下 2.5 時間から高脂肪食摂取で 4 時間に延長）。同様に、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールを反復投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)にも大きな違いは認められず、フェドラチニブ単回経口投与時の AUC(INF)と比較して約 15%の増加であった（INT12894 試験）。全体として、食事及びプロトンポンプ阻害剤の併用投与は、フェドラチニブの曝露量に大きな影響を及ぼさなかった。

3.3 結論

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 つのカプセル剤（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 FEDR-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[redacted]分以内に[redacted]%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、[redacted]があることのみであり、[redacted]に用いたごくわずかな[redacted]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 PK に大きな影響を及ぼさなかった。

Table of Contents

1 背景及び概観 15
1.1 臨床薬理学 15
1.1.1 薬物動態学的特性 17
1.1.2 特定の背景を有する集団 18
1.1.3 薬物相互作用 19
1.1.3.1 基質としてのフェドラチニブ及び他の薬剤がフェドラチニブに及ぼす影響 19
1.1.3.2 フェドラチニブが他の薬剤に及ぼす影響 20
1.1.4 薬力学的作用：フェドラチニブが QTc 間隔に及ぼす影響 21
1.2 in vitro 生体試料試験 21
2 個々の試験結果の要約 23
2.1 ヒト生体試料試験 23
2.1.1 In vitro 透過性評価（AIV0208） 23
2.1.2 血漿タンパク結合試験（PDM-[redacted]-101348-047 及び LPR1082） 23
2.1.3 In vitro 代謝試験（PDM-[redacted]-101348-017、PDM-[redacted]-101348-018、PDM-[redacted]-101348-070 及び MIV0640） 24
2.1.4 反応表現解析によるフェドラチニブの代謝酵素の同定（MIH0888 及び PDM-[redacted]-101348-028） 25
2.1.5 フェドラチニブによるチトクローム P450 酵素の阻害（MIH0887 及び PDM-[redacted]-101348-024） 26
2.1.6 フェドラチニブによるチトクローム P450 の誘導（IHH0014 及び PDM-[redacted]-101348-073） 26
2.1.7 トランスポーターの基質としてのフェドラチニブ（AIV0208、TRS0006、[redacted]1800-R1a、TRE0075） 27
2.1.8 トランスポーター阻害剤としてのフェドラチニブ（AIV0208、TRI0013、TRI0014、[redacted]1800-R1a、TRE0075、[redacted]1800-R1b） 28
2.2 臨床薬理試験 29
2.2.1 健康被験者を対象とした試験 29
2.2.1.1 健康成人男性被験者を対象とした SAR302503 漸増単回経口投与時の忍容性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（TDU12620 試験、M5.3.3.1-2）及び食事の影響の予備評価試験（FED12258 試験、M5.3.3.4-3） 29
2.2.1.2 健康男性被験者に[^{14}C]-SAR302503（2.775 Mbq、75 µCi）200 mg を単回経口投与したときの排泄バランス及び薬物動態を評価するオープンラベル試験（BEX12257 試験、M5.3.3.1-1） 36
2.2.2 患者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験 41
2.2.2.1 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患者を対象として SAR302503（TG101348）を経口投与

したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1）.....41
2.2.3 内因性要因の影響を検討した試験.....45
2.2.3.1 腎機能障害.....45
2.2.3.2 肝機能障害.....51
2.2.3.3 遺伝型.....61
2.2.4 外因性要因の影響及びフェドラチニブが他剤に及ぼす影響の検討.....63
2.2.4.1 他剤がフェドラチニブに及ぼす影響.....63
2.2.4.2 フェドラチニブが他剤に及ぼす影響.....84
2.2.5 患者を対象とした有効性/安全性試験での薬物動態/母集団薬物動態.....97
2.2.5.1 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1）.....97
2.2.5.2 ルキソリチニブによる治療歴があり、中間若しく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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症と現在診断されている被験者を対象として SAR302503 を評価した第 2 相、多施設共同、オープンラベル、単群試験（ARD12181 試験、M5.3.5.2-2）.....98
2.2.5.3 ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症又は本態性血小板血症患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル試験（ARD12042 試験、M5.3.5.2-3）.....100
2.2.5.4 中間-2 リスク又は高リスクの脾腫を伴う原発性骨髄線維症、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の日本人患者を対象として SAR302503 の経口投与の有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD12888 試験、M5.3.5.2-4）.....105
2.2.5.5 脾腫を伴う中間-2 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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD11936 試験、M5.3.5.2-5）.....105
2.2.5.6 DIPSS-中間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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の日本人患者を対象としたフェドラチニブの有効性と安全性を評価する第 1/2 相、多施設共同、単一群、オープンラベル試験（FEDR-MF-003 試験、M5.3.5.2-1）.....111
2.2.5.7 併合データを用いた母集団薬物動態解析.....114
2.3 薬力学試験.....120
2.3.1 薬理活性/有効性に関連する薬力学及び薬物動態-薬力学試験.....120
2.3.1.1 TDU12620 の薬力学及び PK-PD データ：健康成人男性被験者を対象とした SAR302503 を漸増単回経口投与時の忍容性及び薬物動態を評価するランダム

化、二重盲検、プラセボ対照試験並びに食事の影響の予備評価試験（TDU12620 試験、M5.3.3.1-2） 120
2.3.1.2 TED12037 での薬力学データ：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患者を対象として SAR302503（TG101348）を経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1） 123
2.3.1.3 TED12015 での薬力学データ: 原発性又は二次性骨髄線維症患者を対象に SAR302503 を経口投与したときの長期の影響を検討するオープンラベル試験（TED12015 試験、M5.3.5.2-6） 124
2.3.1.4 ARD11936 での薬力学及び PK-PD データ: 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD11936 試験、M5.3.5.2-5） 125
2.3.1.5 EFC12153 試験での薬力学データ：脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1） 132
2.3.2 安全性（ECG）に関する薬力学及び薬物動態-薬力学試験 132
2.3.2.1 進行固形癌を有する成人患者を対象として SAR302503 を 14 日間反復経口投与したときの心室再分極に及ぼす影響をプラセボ投与と比較評価した試験（TES13519 試験、M5.3.4.2-1） 132
2.3.2.2 TED12037 での心電図データの補完的解析：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患者を対象として SAR302503（TG101348）の経口投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1） 140
2.3.2.3 EFC12153 における心電図データの解析: 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1） 141
3 全試験を通しての結果の比較と解析 143
3.1 薬物動態パラメータ 143
3.1.1 健康被験者における薬物動態パラメータ 143
3.1.2 患者における薬物動態パラメータ 146
3.2 吸収、分布、代謝及び排泄 148
3.2.1 吸収 148
3.2.2 分布 149

3.2.3 代謝 149
3.2.4 排泄 150
3.3 フェドラチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響 150
3.3.1 年齢、体重、性別及び人種 150
3.3.2 腎機能障害 150
3.3.3 肝機能障害 151
3.4 フェドラチニブの薬物動態に対する外因性要因の影響 152
3.4.1 他の薬剤がフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響 152
3.4.1.1 制酸薬の影響 152
3.4.1.2 CYP3A4 阻害剤の影響 152
3.4.1.3 CYP2C19 かつ CYP3A4 の阻害剤の影響 153
3.4.1.4 CYP3A4 誘導剤の影響 153
3.4.1.5 P-gp 阻害剤の影響 154
3.4.2 フェドラチニブが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 154
3.4.2.1 CYP への影響 154
3.4.2.2 トランスポーターへの影響 155
3.5 薬物動態と薬力学的作用との関連性 156
3.5.1 pSTAT3 に関する PK-PD 解析 156
3.5.2 有効性についての PK-PD 解析 157
3.5.2.1 脾臓容積の減少割合（%） 157
3.5.2.2 脾臓容積についての奏効割合（SVR） 159
3.5.2.3 Total Symptom Score Response（TSSR） 161
3.5.3 安全性についての PK-PD 解析 161
3.5.3.1 Grade 3 以上の貧血 161
3.5.3.2 Grade を問わない下痢 162
3.5.3.3 Grade を問わない悪心/嘔吐 163
3.5.3.4 Grade 3 以上の血小板減少症 163
3.5.4 心電図に関する PK-PD 解析 164
3.6 フェドラチニブの用量選択 165
3.7 薬力学的作用 167
3.7.1 リン酸化 STAT3 阻害 167
3.7.2 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合 167
3.7.3 循環血中サイトカイン 168
4 特別な試験 169

List of Tables

Table 1.1-1: フェドラチニブについての臨床薬理、薬物動態及び薬力学試験 15

Table 1.2-1: ヒト生体試料試験一覧 21

Table 2.1.8-1: フェドラチニブとトランスポーターとの相互作用に関するデータの要約 29

Table 2.2.1.1-1: 健康被験者にフェドラチニブを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TDU12620 試験） 30

Table 2.2.1.1-2: 健康被験者にフェドラチニブを絶食下/摂食下で単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（FED12258 試験） 34

Table 2.2.1.1-3: 摂食下/絶食下処置別のフェドラチニブの薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（FED12258 試験） 34

Table 2.2.1.2-1: 健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中フェドラチニブ並びに血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（BEX12257 試験） 38

Table 2.2.2.1-1: 骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブを単回投与（Cycle 1 Day 1）したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TED12037 試験） 42

Table 2.2.2.1-2: 骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブを反復投与（Cycle 1 Day 28）したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TED12037 試験） 43

Table 2.2.3.1-1: 腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能の被験者のフェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（POP13449 試験） 47

Table 2.2.3.1-2: 腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときのフェドラチニブの各分類間の薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（POP13449 試験） 48

Table 2.2.3.2-1: 軽度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるフェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（POP13450 試験） 52

Table 2.2.3.2-2: フェドラチニブの薬物動態パラメータの比（肝機能正常被験者に対する軽度の肝機能障害被験者の比）の推定値と 90%信頼区間（POP13450 試験） 52

Table 2.2.3.2-3: 薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の血漿中フェドラチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数%）（FEDR-CP-001 試験） 58

Table 2.2.3.2-4: 薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmax）の統計解析（FEDR-CP-001 試験） 59

Table 2.2.3.2-5: 肝機能分類別の血漿中フェドラチニブの Tmax の統計解析（FEDR-CP-001 試験） 60

Table 2.2.4.1-1: ケトコナゾール併用下又は非併用下でフェドラチニブを投与したときの血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12893 試験） 64

Table 2.2.4.1-2: フェドラチニブ単独投与時に対するフェドラチニブ及びケトコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（INT12893 試験） 65

Table 2.2.4.1-3: パントプラゾールの併用又は非併用下でフェドラチニブを投与した健康被験者における血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12894 試験） 67

Table 2.2.4.1-4: フェドラチニブ単独投与時に対するフェドラチニブ及びパントプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比の推定値と 90%信頼区間（INT12894 試験） 68

Table 2.2.4.1-5: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約 — Part 1 (FEDR-CP-002 試験) 72

Table 2.2.4.1-6: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：AUC 及び Cmax — Part 1 (FEDR-CP-002 試験) 72

Table 2.2.4.1-7: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：Tmax — Part 1 (FEDR-CP-002 試験) 73

Table 2.2.4.1-8: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約 — Part 2 (FEDR-CP-002 試験) 75

Table 2.2.4.1-9: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：AUC 及び Cmax — Part 2 (FEDR-CP-002 試験) 75

Table 2.2.4.1-10: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：Tmax — Part 2 (FEDR-CP-002 試験) 76

Table 2.2.4.1-11: 薬物動態解析対象集団における処置別の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数%）（FEDR-CP-004 試験） 79

Table 2.2.4.1-12: 薬物動態解析対象集団における血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（FEDR-CP-004 試験） 80

Table 2.2.4.2-1: 固形腫瘍患者において定常状態のフェドラチニブがオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラム単回投与後の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）に及ぼす影響（INT12497 試験） 85

Table 2.2.4.2-2: CYP プローブ基質（オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラム）単独投与時の薬物動態パラメータに対する、定常状態におけるフェドラチニブとの併用投与時の比の推定値及び 90%信頼区間（INT12497 試験） 86

Table 2.2.4.2-3: 薬物動態解析対象集団におけるジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン及びフェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験） 91

Table 2.2.4.2-4: 薬物動態解析対象集団における血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 AUC 及び Cmax（FEDR-CP-003 試験） 92

Table 2.2.4.2-5: 薬物動態解析対象集団におけるメトホルミンの尿中薬物動態パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験） 94

Table 2.2.4.2-6: 薬物動態解析対象集団におけるメトホルミンの尿中薬物動態パラメータの統計学的比較 – CLr（FEDR-CP-003 試験） 94

Table 2.2.4.2-7: 薬力学解析対象集団におけるグルコースの薬力学パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験） 96

Table 2.2.5.1-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 及び 2 の Day 1 における投与前の血漿中フェドラチニブ濃度（ng/mL）の記述統計量（EFC12153 試験） 98

Table 2.2.5.2-1: 薬物動態解析対象集団における開始用量 400 mg での血漿中フェドラチニブ濃度（平均値±SD、幾何平均値変動係数%）（ARD12181 試験） 99

Table 2.2.5.3-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータ［平均値±SD、幾何平均値（変動係数%）］（ARD12042 試験） 101

Table 2.2.5.3-2: 薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータ［平均値±SD、幾何平均値（変動係数%）］（ARD12042 試験） 101

Table 2.2.5.5-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータの平均値±標準偏差［幾何平均値（変動係数%）］（ARD11936 試験） 106

Table 2.2.5.5-2: 薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータの平均値±標準偏差［幾何平均値（変動係数%）］（ARD11936 試験） 107

Table 2.2.5.6-1: フェドラチニブの薬物動態パラメータの要約統計量— 第 1 相パート (FEDR-MF-003 試験) 112

Table 2.2.5.7-1: 最終モデルにおけるフェドラチニブの母集団薬物動態パラメータ推定値 115

Table 2.2.5.7-2: FEDR-MF-003 試験における MF を有する日本人被験者 PK パラメータの個別経験ベイズ推定値の要約統計量 117

Table 2.2.5.7-3: FEDR-MF-003 試験における MF を有する日本人被験者の個別経験ベイズ推定値から Simulation した定常状態における PK パラメータ 117

Table 2.2.5.7-4: 試験及び人種別の定常状態における AUC(0-24) (ng·h/mL)の要約統計量（MF 患者：400 mg） 119

Table 2.3.1.1-1: 薬物動態解析対象集団の健康被験者 37 例に単回投与したときのフェドラチニブによる阻害効果のシグモイド Emax モデルパラメータの平均値(SE) 122

Table 2.3.1.4-1: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与群での顆粒球中 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合（%）（ARD11936 試験） 126

Table 2.3.1.4-2: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与の骨髄線維症患者における pSTAT3 のベースラインからの変化割合（%）（ARD11936 試験） 128

Table 2.3.1.4-3: フェドラチニブの pSTAT3 PK/PD モデルのパラメータ推定値（ARD11936 試験） 130

Table 2.3.2.1-1: Day 15 における血漿中フェドラチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TES13519 試験） 135

Table 2.3.2.1-2: PK/QTc 解析対象集団におけるフェドラチニブ最高濃度の幾何平均値で予測される ΔΔQTcF 間隔（感度分析） 136

Table 3.4.2.2-1: 静的モデルにより予測した in vitro でのトランスポーター基質に対するフェドラチニブの阻害作用 156

Table 3.5.2.1-1: 線形回帰モデルにより予測された脾臓容積の変化割合 158

Table 3.5.2.2-1: ロジスティック回帰モデルによる予測オッズ比 160

List of Figures

Figure 2.2.1.1-1: 健康被験者にフェドラチニブ（SAR302503）を単回投与したときの平均（+SD）血漿中濃度の経時変化（TDU12620 試験）..... 32

Figure 2.2.1.1-2: 健康被験者にフェドラチニブを摂食下/絶食下で単回投与したときの平均血漿中濃度推移（+SD）（FED12258 試験）..... 35

Figure 2.2.1.2-1: 健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの尿、糞便及び唾液中から回収された放射能の累積回収率の平均値（±SD）（BEX12257 試験）..... 37

Figure 2.2.1.2-2: 健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ（SAR302503）を単回経口投与したときの血漿中フェドラチニブ（SAR302503）並びに血液中及び血漿中放射能の平均濃度推移（+SD）（BEX12257 試験）..... 39

Figure 2.2.1.2-3: ヒト血漿及び排泄物中のフェドラチニブの代謝経路（MEH0082）..... 40

Figure 2.2.2.1-1: 骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブ（TG101348）を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 28）したときの平均血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化：線形スケール（TED12037 試験）..... 44

Figure 2.2.2.1-2: 骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブ（TG101348）を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 28）したときの平均血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化：片対数スケール（TED12037 試験）..... 44

Figure 2.2.3.1-1: 腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときのフェドラチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（POP13449 試験：治験実施計画書による分類）..... 49

Figure 2.2.3.1-2: 腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときの個別クレアチニンクリアランスに対する個別 AUC(INF)の回帰曲線及び散布図（POP13449 試験：治験実施計画書による分類）..... 50

Figure 2.2.3.2-1: 軽度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（+SD）（POP13450 試験）..... 53

Figure 2.2.3.2-2: 薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（±SD）（FEDR-CP-001 試験）..... 56

Figure 2.2.4.1-1: フェドラチニブ及びケトコナゾール併用時又は非併用時の健康被験者における平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（+SD）（INT12893 試験）..... 66

Figure 2.2.4.1-2: 平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD) — Part 1 (FEDR-CP-002 試験)..... 71

Figure 2.2.4.1-3: 平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD) — Part 2 (FEDR-CP-002 試験) 74
Figure 2.2.4.1-4: フェドラチニブ及びフルコナゾール併用時又は非併用時の健康被験者における平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD)（FEDR-CP-004 試験） 78
Figure 2.2.4.1-5: モデルを用いて予測したフェドラチニブと CYP3A4 相互作用薬との薬物相互作用の要約 82
Figure 2.2.4.2-1: オメプラゾールをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中オメプラゾール濃度推移（+SD）（INT12497 試験） 87
Figure 2.2.4.2-2: メトプロロールをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中メトプロロール濃度推移（+SD）（INT12497 試験） 87
Figure 2.2.4.2-3: ミダゾラムをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移（+SD）（INT12497 試験） 88
Figure 2.2.4.2-4: フェドラチニブの平均血漿中トラフ濃度推移（+SD）（INT12497 試験） 88
Figure 2.2.4.2-5: 薬物動態解析対象集団における処置別のメトホルミンの平均累積尿中排泄量（±SD）（FEDR-CP-003 試験） 93
Figure 2.2.4.2-6: 薬力学解析対象集団における処置別の平均血漿中グルコース濃度推移 (±SD)（FEDR-CP-003 試験） 95
Figure 2.2.5.3-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD12042 試験） 103
Figure 2.2.5.3-2: 薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD12042 試験） 104
Figure 2.2.5.5-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD11936 試験） 108
Figure 2.2.5.5-2: 薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD11936 試験） 109
Figure 2.2.5.5-3: 薬物動態解析対象集団におけるフェドラチニブの平均血漿中トラフ濃度の推移（Cycle 及び Day）（ARD11936 試験） 110
Figure 2.2.5.7-1: 試験及び人種別の定常状態における AUC(0-24)（MF 患者：400 mg） 118

Figure 2.3.1.1-1: 薬力学解析対象集団におけるフェドラチニブの単回投与がベースラインの pSTAT3 残存率に及ぼす影響-平均値（±SD）（TDU12620 試験） 121

Figure 2.3.1.1-2: 薬物動態解析対象集団の健康被験者 37 例に単回投与したときの pSTAT3 残存率（%）と血漿中濃度の関係 122

Figure 2.3.1.4-1: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与後の骨髄線維症患者における pSTAT3 のベースラインからの平均変化割合（%）（ARD11936 試験） 129

Figure 2.3.1.4-2: フェドラチニブ 300、400 及び 500 mg を反復投与したときの pSTAT3 残存率と血漿中フェドラチニブ濃度の PK/PD 関係（ARD11936 試験） 131

Figure 2.3.2.1-1: フェドラチニブの平均血漿中濃度推移（±SD）（TES13519 試験） 137

Figure 2.3.2.1-2: 血漿中フェドラチニブ濃度の平均値（90% CI）に対する ΔΔQTcF の推移（PD 解析対象集団、PK/QTc 解析対象集団）（TES13519 試験） 138

Figure 2.3.2.1-3: 血漿中フェドラチニブ濃度に対するモデルにより予測した ΔΔQTcF（平均値及び 90% CI）及びプラセボにより補正した ΔQTcF（平均値及び 90% CI）（PK/QTc 解析対象集団） 139

Figure 2.3.2.3-1: 時間経過を伴う線形混合効果モデルに基づく回帰直線と ΔΔQTcF 及び血漿中フェドラチニブ濃度の平均値のプロット（PK/PD 心電図解析対象集団） 142

Figure 3.1.1-1: 健康被験者にフェドラチニブを 10 mg から 680 mg 単回経口投与したときの用量補正 AUC(INF) 144

Figure 3.1.1-2: 健康被験者にフェドラチニブを 10 mg から 680 mg 単回経口投与したときの用量補正 Cmax 145

Figure 3.1.2-1: 骨髄線維症患者にフェドラチニブを 300 mg から 500 mg 単回経口投与したときの定常状態における用量補正 AUC(0-24) 146

Figure 3.1.2-2: 骨髄線維症患者にフェドラチニブを 300 mg から 500 mg 単回経口投与したときの定常状態における用量補正 Cmax 147

Figure 3.5.2.1-1: logAUCC1-C6 に対する Cycle 6 での脾臓容積の変化割合の線形回帰 158

Figure 3.5.2.2-1: Cycle 6 での logAUCC1-C6 に対するベースラインでの ECOG performance status 別の Cycle 6 における脾臓容積の奏効割合（SVR）のロジスティック回帰モデル 160

Figure 3.5.3.1-1: logAUC(0-24),ss に対する Grade 3 以上の貧血の発現割合のロジスティック回帰モデル 162

Figure 3.5.3.3-1: logAUC0-24,ss に対する Grade を問わない悪心/嘔吐の発現割合のロジスティック回帰モデル..... 163

Figure 3.5.3.4-1: logAUC(0-24),ss に対する Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合のロジスティック回帰モデル..... 164

用語及び略号一覧

略号	英語
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
AUC(0-T)	Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration
AUC(INF)	AUC from time zero to infinity
AUC(TAU)	AUC in one dosing interval
AUCC1-C6	AUC from Cycle 1 to Cycle 6
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSEP	Bile salt export pump
CI	Confidence interval
CL/F	Apparent oral clearance
CLcr	Creatinine clearance
Cmax	Maximum plasma concentration
CSR	Clinical study report
CV	Coefficient of variation
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug-drug interaction
DIPSS	Dynamic international prognostic scoring system
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern cooperative oncology group
ER	Exposure-response analysis
ET	Essential thrombocythemia
FDA	United states food and drug administration
FMO	Flavin-containing monooxygenases
ITT	Intent to treat
JAK2V617F	Substitution of valine for phenylalanine at codon 617 of JAK2
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MF	Myelofibrosis
MRI	Magnetic resonance imaging
NCA	Non-compartmental analysis
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic

略号	英語
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmacokinetic
PMF	Primary myelofibrosis
PopPK	Population pharmacokinetics
PV	Polycythemia vera
RP2D	Recommended Phase 2 dose
STAT	Signal transducer and activator of transcription
SVR	Spleen volume reduction
TEAE	Treatment-emergent adverse event
Tmax	Time of maximal observed plasma concentration

1 背景及び概観

フェドラチニブは野生型 JAK2 及び活性化変異型 $JAK2^{V617F}$ 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。

フェドラチニブは、MF 及び PV を含む骨髄増殖性腫瘍の発症を促進させる異常な JAK2 シグナル伝達を阻害する。患者由来の $JAK2^{V617F}$ 発現細胞株及び野生型 JAK2 又は $JAK2^{V617F}$ を発現させた細胞で、フェドラチニブによる STAT3/STAT5 のリン酸化の阻害、細胞増殖の抑制、及びアポトーシスの誘導が認められた。$JAK2^{V617F}$ 発現により誘導した骨髄増殖性疾患モデルマウスにおいて、フェドラチニブは STAT3/5 のリン酸化を阻害し、生存期間、白血球数、ヘマトクリット、脾腫及び線維症を含む疾患関連症状を改善した。

1.1 臨床薬理学

本概要では、以下に基づきフェドラチニブの薬物動態、薬力学及び PK-PD の特性を要約する。

- 健康被験者、特定の背景を有する集団又は固形腫瘍患者を対象とした臨床薬理試験 15 試験並びに骨髄増殖性腫瘍患者を対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験 8 試験（Table 1.1-1）
- ヒト生体試料を用いた吸収、血漿タンパク結合、代謝及び薬物相互作用を評価する in vitro 試験（Table 1.2-1）

フェドラチニブの臨床薬理試験において、PK、食事の影響、[^{14}C]-マスバランス、内因性要因（腎機能障害及び肝機能障害）の影響及び外因性要因の影響（他の薬剤がフェドラチニブの PK に及ぼす影響及びフェドラチニブが他の薬剤に及ぼす影響）、心室再分極に対する影響を評価した。in vitro 及び in vivo における薬物相互作用の影響を、PBPK シミュレーションを用いた薬物相互作用の予測によりさらに裏付けた。年齢、性別、人種、体重、腎機能障害、肝機能障害等のフェドラチニブの PK の変動性に関する内因性要因を、PopPK 解析を用いて検討した。また、ER 解析を実施して、臨床用量 400 mg の妥当性を裏付けた。

Table 1.1-1: フェドラチニブについての臨床薬理、薬物動態及び薬力学試験

Study Type	Study Number	Fedratinib Dose Strength	Population	Number Enrolled
Biopharmaceutic studies				
Food effect	ALI13451[a]	500 mg single dose	Healthy	19
Relative bioavailability	BDR12462[a]	500 mg single dose (tablet and capsule)	Healthy	16
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and initial tolerability in healthy subjects				
Single ascending dose oral	TDU12620	10, 30, 80, 150, 300, 500, and 680 mg single dose	Healthy	57

Table 1.1-1: フェドラチニブについての臨床薬理、薬物動態及び薬力学試験

Study Type	Study Number	Fedratinib Dose Strength	Population	Number Enrolled
Food effect	FED12258	100 and 500 mg single dose	Healthy	17
Excretion balance, pharmacokinetics, metabolism	BEX12257	200 mg single dose as [^{14}C]-fedratinib	Healthy	6
Intrinsic factors				
Renal impairment	POP13449	300 mg single dose	Healthy, RI	36
Hepatic impairment	POP13450	300 mg single dose	Healthy, HI	17
	FEDR-CP-001	200 and 300 mg single dose	Healthy, HI	38
Extrinsic factors				
Ketoconazole DDI	INT12893	50 and 300 mg	Healthy	14
Pantoprazole DDI	INT12894	500 mg	Healthy	26
Rifampin and efavirenz DDI	FEDR-CP-002	500 mg	Healthy	32
Fluconazole DDI	FEDR-CP-004	100 mg	Healthy	29
Effect of fedratinib on other drugs				
DDI Cocktail Study (CYP3A4, 2C19, and 2D6)	INT12497	500 mg	Solid tumor	16
DDI Cocktail Study (P-gp , BCRP, OATP1B1/OATP1B3, OCT2, MATE1 and MATE2-K)	FEDR-CP-003	600 mg	Healthy	24
Pharmacokinetics and pharmacodynamics in efficacy/safety studies				
Phase 1	TED12037	30-800 mg	MF	59
Phase 1/2	TED12015[b]	30-800 mg	MF	43
Phase 2	ARD11936	300, 400, and 500 mg	MF	31
Phase 2	ARD12042	100, 200, 400, 600 mg	PV or ET	81
Phase 2	ARD12888	300, 400, 500 mg	MF	8
Phase 2 (JAKARTA2)	ARD12181	400 mg	MF	97
Phase 3 (JAKARTA)	EFC12153	400 and 500 mg	MF	289
Phase 1/2	FEDR-MF-003	300 and 400 mg	MF	31

Table 1.1-1: フェドラチニブについての臨床薬理、薬物動態及び薬力学試験

Study Type	Study Number	Fedratinib Dose Strength	Population	Number Enrolled
Pharmacokinetics/pharmacodynamics				
Dedicated QT study	TES13519	500 mg	Solid tumor	60

a: Studies ALI13451 and BDR12462 are summarized in M2.7.1.
b: Study TED12015 was an open-label extension of Study TED12037.
DDI = drug-drug interaction; ET = essential thrombocythaemia; MF = myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; QD = once daily; QT = QT interval.

ARD12888 及び FEDR-MF-003 は日本国内で実施され、その他の試験は海外で実施された。

1.1.1 薬物動態学的特性

フェドラチニブは経口投与後、速やかに吸収された。MF を有する被験者にフェドラチニブを臨床用量である 400 mg 投与したときの Tmax の中央値は、単回投与で 2 時間（範囲：1～4 時間）、定常状態における QD 反復投与で 3 時間（2～4 時間）であった（ARD11936 試験）。ヒトマスバランス試験より、フェドラチニブの経口投与による吸収は約 77%と推定された（BEX12257 試験）。100 mg 以上の用量範囲、特に 300～500 mg の用量範囲において、PK はほぼ用量比例性を示した（FEDR-MPK-001 及び ARD11936 試験）。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 Cycle 1 の Day 15 までに定常状態に達し、用量 400 mg での QD 投与では約 3 倍の累積が認められた（ARD11936 試験）。

フェドラチニブを経口投与したときの定常状態における見かけの分布容積は、MF を有する被験者に 400 mg QD で投与したとき、約 1770 L であった（3.2.2 項）。臨床用量でのフェドラチニブ濃度において、in vitro でのヒト血漿タンパク結合率は約 92%であり、主に α1-酸性糖タンパク質に対する結合であった（LPR1082）。

フェドラチニブは in vitro で複数の CYP による代謝を受けた。主に CYP3A4 が関与しており、CYP3A4 よりも弱いものの CYP2C19 及び FMO の関与もみられた。[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を経口投与したときの全身循環血中の主成分はフェドラチニブであった（血漿中放射能の約 80%）（BEX12257 試験）。未変化体とその主要代謝物の動態プロファイルは類似していた。血漿中に総循環放射能の 10%を超える代謝物はなかった（MEH0082）。血漿中の未変化体及び放射能はいずれも投与後 3 時間に最高に達した（BEX12257 試験）。in vivo で生成されたすべてのヒト代謝物は、非臨床安全性試験で用いた動物種のうち少なくとも 1 種から検出されており、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

フェドラチニブは二相性で消失する体内動態を特徴とし、MF を有する被験者での T-HALF,eff は約 41 時間、T-HALF は約 114 時間であった（3.2.4 項）。MF を有する被験者での定常状態における CL/F

の平均値は、約 13 L/h（CV%: 51%）であった（FEDR-MPK-001）。健康成人被験者に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブは主に糞便中への排泄を通じて消失した（BEX12257 試験）。排泄物の主成分は未変化体であり、糞便中及び尿中で平均して投与量のそれぞれ約 23%及び 3%を占めた（MEH0082）。

食事の影響試験において、低脂肪食又は高脂肪食摂取後にフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、AUC(INF)に臨床的に意味のある増加は認められなかった（約 1.2 倍）（ALI13451 試験）。

1.1.2 特定の背景を有する集団

452 例のデータに基づく PopPK 解析において、性別、年齢、人種及び体重の内因性因子を検討した。その結果、これらはフェドラチニブの曝露量に影響を及ぼす臨床的に重要な共変量ではないことが示された（FEDR-MPK-001）。

FEDR-MPK-001 の最終 PopPK モデル並びに PK パラメータを用いて日本人被験者 31 例の PK パラメータの個別経験ベイズ推定値を推定した PopPK 解析において、開始用量 1 日 1 回 400 mg 投与時の MF を有する日本人被験者の定常状態における AUC(0-24)は、MF を有する日本人以外の被験者よりも 26.3%大きかった。これは、MF を有する日本人被験者のクレアチニンクリアランス、又は体重が低いことに起因する可能性がある（FEDR-MPK-004）。

健康被験者［Cockcroft-Gault 式による推定 CLcr ≥ 90 mL/min］、軽度腎機能障害を有する被験者（CLcr 60～89 mL/min）、中等度腎機能障害を有する被験者（CLcr 30～59 mL/min）、重度腎機能障害を有する被験者（CLcr 15～29 mL/min）又は末期腎不全を有する被験者（CLcr < 15 mL/min）について、フェドラチニブ 300 mg 単回経口投与での安全性及び薬物動態を評価した（POP13449 試験）。Cockcroft-Gault 式を固定効果として用いた ANOVA の結果、フェドラチニブの AUC(INF)は、腎機能が正常な健康被験者と比較して、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ約 1.5 倍及び 1.9 倍増加すると推定された（Table 2.2.3.1-2）。患者から得られたデータによる PopPK 解析の結果、AUC(INF)への影響は、腎機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者で同程度（それぞれ 1.10 倍及び 1.37 倍）であった。

健康被験者及び軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者を対象とした試験において、フェドラチニブ 300 mg 単回経口投与の安全性及び薬物動態を評価した。フェドラチニブの AUC(INF)は、肝機能が正常な健康被験者と軽度肝機能障害を有する被験者で同程度であった（POP13450 試験）。

フェドラチニブ 300 mg 単回経口投与後、軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）又は中程度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者におけるフェドラチニブの曝露量（総薬物及び非結合形 Cmax 及び AUC）は、性別、年齢及び体重をマッチングさせた肝機能正常被験者における曝露量と大きな差はなかった（POP13450 試験及び FEDR-CP-001 試験）。また、フェドラチニブ 200 mg 単回経口投与後、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者におけるフェドラチニブの曝露

量（総薬物及び非結合形 Cmax 及び AUC）についても、マッチングさせた肝機能正常被験者における曝露量と大きな差はなかった（POP13450 試験及び FEDR-CP-001 試験）。

MF、PV 及び ET の患者から得られたデータの PopPK 解析では、NCI-ODWG 基準に基づく軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者との間に、臨床的に意味のあるフェドラチニブの AUC(INF)の差はないことが示された（FEDR-MPK-001）。

1.1.3 薬物相互作用

in vitro、in vivo 及び PBPK モデルによるデータを用いて、フェドラチニブに関する DDI について検討した。

1.1.3.1 基質としてのフェドラチニブ及び他の薬剤がフェドラチニブに及ぼす影響

フェドラチニブは in vitro で複数の CYP 酵素により代謝された。主に CYP3A4 が関与しており、CYP3A4 より程度は小さいものの CYP2C19 及び FMO の関与もみられた。

健康被験者にフェドラチニブ 300 mg の単回投与と、強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg を BID で 14 日間反復経口投与することで併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は、フェドラチニブ単独投与時と比較して 3.06 倍増加した（INT12893）。

また、PBPK シミュレーションを実施したところ、フェドラチニブ 400 mg の単回経口投与と、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）との併用投与では、フェドラチニブの AUC(INF)は単独投与時と比較して約 3 倍まで増加すると予測された。フェドラチニブ 400 mg の単回経口投与と、中程度の CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム、エリスロマイシン等）又は弱い CYP3A4 阻害剤（キニジン等）との併用投与では、フェドラチニブの AUC(INF)は単独投与時と比較して、中程度の CYP3A4 阻害剤で 1.5～2 倍、弱い CYP3A4 阻害剤で 1.2 倍増加すると予測された（FEDR-DMPK-2852）。フェドラチニブ 400 mg QD での反復経口投与では、強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール 400 mg QD 等）との併用投与によって定常状態におけるフェドラチニブの AUCτが約 2 倍、中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム 120 mg BID 又はエリスロマイシン 500 mg TID との併用投与によってそれぞれ 1.1 倍又は 1.2 倍増加すると予測された（FEDR-DMPK-2852）。

以上より、フェドラチニブと強い CYP3A4 阻害剤又は生薬や食品を含む強い CYP3A4 阻害物質（グレープフルーツジュース等）との併用投与又は併用摂取は、フェドラチニブの曝露量を増加させる可能性がある。

健康被験者にフェドラチニブ 100 mg の単回投与と、強い CYP2C19 阻害剤かつ中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール 200 mg を QD で反復経口投与することで併用したとき、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-T)は、フェドラチニブ単独投与時と比較してそれぞれ 21%及び 56%増加した（FEDR-CP-004 試験）。

PBPK シミュレーションを実施したところ、フルコナゾール 200 mg QD の反復経口投与と、フェドラチニブ 400 mg QD の反復経口投与を併用したとき、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（PBPK-FEDR-CP-004）。

健康被験者にフェドラチニブ 500 mg の単回投与と、強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg QD の反復投与を併用したとき、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)は、非併用時と比べてそれぞれ約 0.3 倍及び約 0.2 倍であった（FEDR-CP-002 試験）。また、中程度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツ 600 mg QD の反復投与を併用したとき、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)は、非併用時と比べてそれぞれ約 0.7 倍及び約 0.5 倍であった（FEDR-CP-002 試験）。

健康被験者にフェドラチニブ 500 mg 単回投与と、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾール 40 mg QD の反復経口投与を併用したとき、フェドラチニブの AUC(INF)は、フェドラチニブ単独投与時と比較して 1.15 倍増加したが、臨床的に意味のある増加とは考えられなかった（INT12894 試験）。

フェドラチニブは in vitro において P-gp の基質であるが、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではない。しかし、これまでの検討の結果、P-gp 阻害剤がフェドラチニブの PK に顕著な影響を及ぼす可能性は低いことが示唆されている（3.4.1.5 項）。

1.1.3.2 フェドラチニブが他の薬剤に及ぼす影響

in vitro での評価結果より、フェドラチニブは CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 によって代謝される薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。この評価結果と一致して、フェドラチニブ 500 mg QD の 15 日間経口投与と、ミダゾラム（高感度 CYP3A4 基質）2 mg、オメプラゾール（高感度 CYP2C19 基質）20 mg 及びメトプロロール（高感度 CYP2D6 基質）100 mg の単回経口投与を併用したとき、固形腫瘍患者においてミダゾラムで約 3.84 倍、オメプラゾールで約 2.82 倍及びメトプロロールで約 1.77 倍の AUC(INF)の増加が認められた（INT12497 試験）。

In vitro での評価結果より、フェドラチニブは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害するが、BSEP、MRP2、OAT1 及び OAT3 は阻害しなかった（3.4.2.2 項）。

健康成人にフェドラチニブ 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 Cmax は、非併用時と比べてそれぞれ約 0.99 倍、約 0.80 倍及び約 0.88 倍であり、AUC(INF)は、非併用時と比べてそれぞれ約 1.1 倍、約 1.0 倍及び約 0.97 倍であった。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 倍であったが、血漿中グルコース濃度の AUC(0-3)は、非併用時と比べて約 1.17 倍であった（FEDR-CP-003 試験）。

1.1.4 薬力学的作用：フェドラチニブが QTc 間隔に及ぼす影響

フェドラチニブ 500 mg QD 14 日間投与を受けた固形癌患者 31 例を対象に、QTc 間隔延長の可能性を評価した（TES13519 試験）。Fridericia 式で補正し、時間を一致させた QTc 間隔（QTcF）平均値のプラセボとの差の最大値は 4.32 msec（90% CI: 1.16～7.49）であり、投与後 4 時間に認められ、両側 90% CI の上限は 10 msec を下回った。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。

1.2 in vitro 生体試料試験

ヒト生体試料を用いて行った試験の一覧を Table 1.2-1 に示す。要約は 2 項に示している。これらの試験の詳細については、M2.6.4 に示す。

Table 1.2-1: ヒト生体試料試験一覧

Type of Study	Test System/Species	Route	Study Number
Absorption			
Caco-2 cell permeability	Caco-2/TC7 cell monolayers	In vitro	AIV0208
Distribution			
Protein Binding of TG101348 in Human, Monkey, Dog, Rabbit, Rat, and Mouse Plasma	Human, monkey, dog, rabbit, rat, and mouse plasma	In vitro	PDM-[redacted]-101348-047
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)	Human plasma	In vitro	SAR302503 (LPR1082)
Metabolism			
Evaluation of the in vitro metabolic stability of TG101348 using liver microsomes of various mammalian species	Liver microsomes from mammalian species	In vitro	PDM-[redacted]-101348-018
Preliminary identification of TG101348 in vitro metabolites	Liver microsomes from mammalian species	In vitro	PDM-[redacted]-101348-070
Interspecies in vitro metabolism of [^{14}C]-SAR302503 in human liver microsomes and in rat, dog and human cryopreserved hepatocytes	Liver microsomes from rat, dog, and human; Hepatocytes from rat, dog, and human	In vitro	MIV0640
Evaluation of the In vitro metabolic stability of TG101348 using cryopreserved hepatocytes of various mammalian species	Hepatocytes from mammalian species	In vitro	PDM-[redacted]-101348-017
In vivo interspecies comparison of SAR302503 metabolism following a single	Mouse, rat, dog, and human	Oral	MIS0123

Table 1.2-1: ヒト生体試料試験一覧

Type of Study	Test System/Species	Route	Study Number
oral administration of [^{14}C]-SAR302503 to mice, rats, dogs and human			
Metabolic profiling and identification of metabolites in samples collected from the [^{14}C]-SAR302503 human metabolism and excretion balance study BEX12257	Human	Oral	MEH0082
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	Cryopreserved human hepatocytes	In vitro	MIH0888
Identification of the enzyme isoform(s) responsible for Phase I in vitro metabolism of TG101348 using recombinant enzymes and human liver microsomes	Human liver microsomes and recombinant enzymes	In vitro	PDM-[redacted]-101348-028
Pharmacokinetic Drug Interactions			
Determination of TG101348 IC_{50} Values of Cytochrome P450 Isoform in Human Liver Microsomes Using LC/MS/MS	Human liver microsomes	In vitro	PDM-[redacted]-101348-024
Identification of the enzyme isoform(s) responsible for Phase I in vitro metabolism of TG101348 using recombinant enzymes and human liver microsomes	Human liver microsomes	In vitro	PDM-[redacted]-101348-028
In vitro evaluation of TG101348 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	Human hepatocytes	In vitro	PDM-[redacted]-101348-073
Evaluation of the potential induction effect of SAR302503 on CYP1A, CYP2B6 and CYP3A enzyme activities and gene expression using human hepatocytes in primary culture	Human hepatocytes	In vitro	IHH0014
Investigating potential reversible and irreversible inhibition of cytochrome P450 (CYP) enzymes by SAR302503 using human liver microsomes in vitro	Human liver microsomes	In vitro	MIH0887
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	Human hepatocytes	In vitro	MIH0888
Permeability coefficient determination and P-glycoprotein (P-gp) interaction study	Caco-2/TC7 cell monolayers	In vitro	AIV0208
Determination of transport symmetry and P-gp/BCRP involvement	Caco-2/TC7 cell monolayers	In vitro	TRS0006

Table 1.2-1: ヒト生体試料試験一覧

Type of Study	Test System/Species	Route	Study Number
BSEP and MRP2 substrate and inhibition assays	Membrane vesicles expressing human BSEP or MRP2	In vitro	[redacted]1800-R1a
Pharmacokinetic Drug Interactions			
OATP substrate and inhibition assays	HEK cells expressing human OATP1B1 or OATP1B3	In vitro	TRE0075
BCRP, OAT and OCT inhibition assays	Membrane vesicles expressing human BCRP; CHO cells expressing human OAT3, OCT1, or OCT2	In vitro	TRI0013
MATE inhibition assays	HEK293 cells expressing human MATE1 or MATE2 K	In vitro	[redacted]1800-R1b
Evaluation of SAR302503 as an inhibitor of the human uptake transporter OAT1 in vitro	HEK293 cells expressing human OAT1 transporter	In vitro	TRI0014

BCRP = breast cancer resistant protein; BSEP = bile salt export pump; CHO = chinese hamster ovary; CYP = cytochrome P450; FMO = flavin-containing monooxygenase; HEK = human embryonic kidney; HPLC = high performance liquid chromatography; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MATE = multi antimicrobial extrusion protein; MRP = multidrug resistance protein; MS/MS = tandem mass spectrometry; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter polypeptide; OCT = organic cation transporter; P gp = P glycoprotein.

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料試験

2.1.1 In vitro 透過性評価（AIV0208）

フェドラチニブの in vitro での透過性を Caco-2 細胞単層膜を用いて測定した（AIV0208）。頂端膜側の初濃度 20 μM、pH 7.4 の条件で、フェドラチニブは高い透過性を示した。フェドラチニブの透過性は初濃度の増加に伴い増加し、約 40 μM の濃度（検討した濃度範囲は 20～190 μM）でプラトーに達した。フェドラチニブは、頂端膜側の初濃度 20 μM、pH 6.5 の条件では、非常に低い透過性を示した。フェドラチニブの透過性は濃度の増加に伴い増加したが、40 μM の pH 6.5 においても見かけの透過係数（Papp）は低かった（2.1×10^{-7} cm/sec）。フェドラチニブは、その pKa と、検討した pH 条件によるイオン化体及び非イオン化体のバランスによって、pH 依存的な透過性を示した。

2.1.2 血漿タンパク結合試験（PDM-[redacted]-101348-047 及び LPR1082）

様々な動物種を用いて、in vitro 平衡透析法によりフェドラチニブの血漿タンパク結合率を測定した（PDM-[redacted]-101348-047）。試料は LC-MS/MS 法により分析した。フェドラチニブ濃度 5 μM

（2630 ng/mL）での血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 83.3%、85.7%、84.1%、87.2%、88.6%及び 93.2%であった。1～20 μM（525～10500 ng/mL）の濃度範囲で測定したヒト血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められず、平均のヒト血漿タンパク結合率は 92.1%であった。[^{14}C]-フェドラチニブを用いた別試験では、50～10000 ng/mL の濃度範囲で平衡透析によりフェドラチニブのヒト血漿タンパク結合率及び結合に関与する特異的な血漿タンパク質を評価した（LPR1082）。フェドラチニブのヒト血漿タンパク結合率は 94.45%～95.87%（濃度範囲 50～5000 ng/mL）であり、飽和性は認められなかった。しかしながら、10000 ng/mL の濃度では結合率がわずかに低かった（92.61%）。フェドラチニブは主にα1-酸性糖タンパク質に結合した。

2.1.3 In vitro 代謝試験（PDM-[redacted]-101348-017、PDM-[redacted]-101348-018、PDM-[redacted]-101348-070 及び MIV0640）

様々な動物種（マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト）でのフェドラチニブの代謝プロファイルを in vitro で半定量的及び定量的に検討した。

様々な動物種由来の肝ミクロソーム又は凍結肝細胞を用いて、in vitro での代謝を検討した（PDM-[redacted]-101348-017 及び PDM-[redacted]-101348-018）。濃度 1 μM（525 ng/mL）のフェドラチニブを肝ミクロソームでは最長 1 時間、凍結肝細胞では最長 4 時間インキュベートした。フェドラチニブは肝ミクロソームで中程度から高度のクリアランスを示し、凍結肝細胞では低度から中程度のクリアランスを示した。フェドラチニブの代謝安定性は、肝ミクロソームではヒト=イヌ > ラット > サル=マウス、凍結肝細胞ではヒト=サル > ラット=イヌ > マウスの順で高かった。

まず、マウス、ラット、ミニブタ、イヌ、サル、及びヒトの肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの代謝を半定量的に評価した（PDM-[redacted]-101348-070）。すべての動物種で肝臓によるフェドラチニブの代謝が認められた。ヒト肝ミクロソームにより生成された 4 つのフェドラチニブ代謝物は、単一代謝物及び多重水酸化代謝物、N‐酸化代謝物及びN‐脱アルキル化代謝物として検出された。これらの 4 つの代謝物のうち、SAR317793（未変化体のメチルピリミジンの水酸化代謝物）、SAR317981（未変化体のピロリドン代謝物）及び M8（SAR317753）の 3 種の代謝物の化学構造が標準物質との比較により明らかとなった。4 種のヒト代謝物はいずれも、毒性試験に用いた動物種（ラット及びイヌ）の肝ミクロソームで生成された。

ラット、イヌ及びヒト凍結肝細胞と共に 6 時間インキュベートした in vitro 代謝プロファイルでは、ラット及びイヌで中程度のフェドラチニブの代謝（それぞれ 39%及び 34%）及びヒトで低度の代謝（13%）が確認された（MIV0640）。ヒト肝細胞で認められた 6 種の代謝物のうち、主要なものは SAR317981（3.6%）及びフェドラチニブのエチルピロリドン水酸化代謝物（5.1%）であった。これらはエチルピロリジン部分の逐次的な酸化により生成されたものであり、ラット及びイヌの肝細胞でも認められた。その他のヒト代謝物はいずれも放射能の 2.0%未満であった。イヌ及びラットの肝細胞では、SAR318031 及び SAR317753 の 2 種の主要代謝物が認められた。ラットの肝細胞では、その他にグルタチオン誘導体が検出されたが、放射能の 5.0%未満であった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、フェドラチニブはNADPH存在下で中程度に代謝され（42%）、それにより13種の代謝物が生成された。ヒト肝細胞で検出されたSAR317981（4.0%はNADPH非存在下でも生成されたことから、CYP以外の寄与が示唆された）及びフェドラチニブのエチルピロリドン水酸化代謝物（8.5%）に加えて、エチルピロリジン部分の逐次的酸化により生成される代謝物5（4.2%）も検出された。その他の代謝物はいずれも放射能の3.5%未満であった。GSH及びUDPGAの存在下では、微量のグルタチオンの副次的な代謝物のみが検出された。全体として、in vitro試験の結果、4つの代謝経路が同定された。このうち、3つの代謝経路がヒト肝ミクロソームで認められた。すべての種に共通する主要な代謝経路はフェドラチニブのエチルピロリジン部分の酸化であり、これに続くメチル-ジフェニルピリミジン-ジアミンの酸化及びフェドラチニブのtert-ブチル基の酸化の2つの副次的な代謝経路が示された。フェドラチニブの直接的なグルタチオン抱合反応は、ラットでのみ認められた。

2.1.4 反応表現解析によるフェドラチニブの代謝酵素の同定（MIH0888及びPDM-[redacted]-101348-028）

ヒト凍結肝細胞を用いて、フェドラチニブの固有クリアランス及び代謝に関与する各CYP分子種の相対的な寄与の程度を評価した（MIH0888）。フェドラチニブの固有クリアランスの平均値は、0.077 mL/h/10^6 cell（評価フェドラチニブ濃度1 μM）から0.035 mL/h/10^6 cell（評価フェドラチニブ濃度10 μM）の範囲で、低度から中程度であり、代謝の飽和が示唆された。非飽和濃度（0.1及び1 μM）においては、アミノベンゾトリアゾールによる阻害（CYP全体の阻害剤）の結果から、代謝へのCYP分子種全体の寄与は80%を超えると考えられた。CYP3A4はフェドラチニブの代謝に中程度の寄与を示した。0.1 μMの濃度では、代謝に対するCYP3A4の寄与は肝細胞のドナーによって大きく異なり、CYP3A4のCYP全体の寄与は0%～67%を占めた。フェドラチニブの代謝に対するCYP2D6、CYP2C19及びFMOの寄与は低かった。0.1 μM～1 μMの濃度範囲では、CYPsがフェドラチニブの代謝に関与する主要酵素であった。

また、ヒト肝ミクロソーム、ヒト遺伝子組換えCYP又はFMO酵素を用いて、様々なCYP分子種のフェドラチニブの代謝に対する相対的寄与についても評価した（PDM-[redacted]-101348-028）。ヒト肝ミクロソームでは、加熱によるFMOの不活性化後、フェドラチニブの代謝は顕著に阻害された（約50%）。ケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）又はトラニルシプロミン（CYP2C19阻害剤）は、CYPによるフェドラチニブの代謝を顕著に阻害した。ヒト遺伝子組換え酵素では、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、FMO1及びFMO3分子種がフェドラチニブの代謝に関与した。CYP2E1及びFMO5はフェドラチニブの代謝に関与しなかった。

以上より、CYP及びFMOはフェドラチニブの第I相代謝反応に関与する。CYP3A4、CYP2C19及びFMO3はフェドラチニブの代謝に関与し、主にCYP3A4がフェドラチニブの代謝に寄与すると考えられた。

2.1.5 フェドラチニブによるチトクローム P450 酵素の阻害（MIH0887 及び PDM-[redacted]-101348-024）

ヒト肝ミクロソームを用いて、フェドラチニブの CYP に対する直接的及び時間依存的な阻害能を評価した。フェドラチニブの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 への阻害能を、プールしたヒト肝ミクロソーム及び活性マーカーとしてフェナセチン（CYP1A2）、水酸化トルブタミド（CYP2C9）、水酸化メフェニトイン（CYP2C19）、デキストロルファン（CYP2D6）及び水酸化ミダゾラム（CYP3A4）を用いて評価した（PDM-[redacted]-101348-024）。評価の妥当性を検証するために、適切な陽性対照を用いた。可逆的阻害に関して、フェドラチニブは CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して顕著な阻害作用を示さなかった。しかしながら、より高濃度のフェドラチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 に対して中程度の影響を示し、IC50 は> 25 μM であった。

MIH0887 では、フェドラチニブと CYP との相互作用についてさらに評価した。フェドラチニブによる CYP 分子種の直接的（可逆的）及び時間依存的（不可逆的、mechanism based）阻害の可能性を、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した。現行のガイドラインに準拠した陽性対照及び CYP の標準基質を用いた。フェドラチニブは、CYP2C8（K_i = 50.4 μM）、CYP2C9（K_i = 26.1 μM）及び CYP2D6（K_i = 10.1 μM）に対する可逆的な阻害作用を示した。フェドラチニブは CYP2C19 及び CYP3A4 に対して MBI を示した（kinact/K_i 値は CYP2C19 で 0.000299、CYP3A4 ではミダゾラム及びテストステロンでそれぞれ 0.0274 及び 0.0456）。フェドラチニブ 100 μM での CYP1A2 又は CYP2B6 活性の阻害は 50%以下であった。

2.1.6 フェドラチニブによるチトクローム P450 の誘導（IHH0014 及び PDM-[redacted]-101348-073）

フェドラチニブが CYP を誘導する可能性について、2 つの試験を実施して評価した（IHH0014 及び PDM-[redacted]-101348-073）。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 活性を誘導する可能性について、ドナー3 例由来の新鮮単離ヒト肝細胞を用いて検討した。培養ヒト肝細胞を、DMSO（溶媒、0.1%、v/v）、フェドラチニブ（0.3、3、10 又は 30 μM）、又は既知のヒト CYP 誘導剤であるオメプラゾール（100 μM）、フェノバルビタール（750 μM）、又はリファンピシン（10 μM）で連続 3 日間、1 日 1 回処置した。最終処置後、細胞を回収してミクロソームとし、マーカー基質とともにインキュベート後、フェナセチン O-脱アルキル化体（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化体（CYP2B6）、アモジアキン N-脱アルキル化体（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化体（CYP2C9）、S-メフェニトイン 4'-水酸化体（CYP2C19）及びテストステロン 6β 水酸化体（CYP3A4/5）を測定した。ヒト肝細胞をフェドラチニブで処置したとき、CYP 活性の増加は認められなかった。しかしながら、より高濃度のフェドラチニブで処置した培養肝細胞では、CYP2B6 を除く CYP の活性の低下が示された。CYP2C9 及び CYP3A4 の活性の低下は、時間依存的な阻害によるものと考えられた。

また、フェドラチニブが CYP1A、CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性及び遺伝子発現の誘導に影響を及ぼす可能性について、ドナー3 例由来のヒト肝細胞を用いて、フェドラチニブ 0.1、1、5、10 及び

20 μM の濃度で評価した（IHH0014）。形態学的観察及び細胞タンパク質含有量によって裏付けられた MTT アッセイ（生細胞の機能確認）の結果から、フェドラチニブは一定の細胞毒性作用を有することが示された。MTT アッセイで得られた 50%毒性濃度（TC50）値により、前述のドナー3 では 5 μM 以上、ドナー1 及び 2 では 10 μM 以上の濃度で細胞毒性の影響があることが示された。そのため、ドナー3 では 1 μM（0.525 μg/mL）まで、ドナー1 及び 2 では 5 μg（2.62 μg/mL）までの濃度で、フェドラチニブによる誘導の影響の可能性を評価した。

フェドラチニブは濃度 5 μM まで、CYP1A 及び CYP2B6 の酵素活性又は遺伝子発現のいずれも誘導しなかった。CYP3A に関して、フェドラチニブはすべてのドナーにおいて濃度依存的な CYP3A4 遺伝子発現の増加を示した。1 μM のフェドラチニブでは、陽性対照のリファンピシンの 40%を超える CYP3A4 遺伝子発現が 3 例中 2 例のドナーで認められた。5 μM のフェドラチニブでは、誘導の影響は対照の誘導剤であるリファンピシンの影響よりも大きかった。CYP3A の酵素活性に対するフェドラチニブの誘導の影響は認められなかった。反対に、すべてのドナーで用量依存的な酵素活性の低下が認められ、この低下はフェドラチニブ濃度 1 μM のドナー3 例中 2 例で 50%を上回った。CYP3A4 の遺伝子発現が増加したにもかかわらず、CYP3A4 の酵素活性は結果的に低下したが、これは CYP3A4 に対するフェドラチニブの MBI によるものと考えられる。

2.1.7 トランスポーターの基質としてのフェドラチニブ（AIV0208、TRS0006、[redacted]1800-R1a、TRE0075）

フェドラチニブは、Caco-2/TC7 細胞単層膜アッセイを用いた評価により、P-gp の基質であることが示されている（AIV0208）。フェドラチニブによる P-gp の飽和は、20 μM 以上の濃度で生じると考えられた。このアッセイにおいて、フェドラチニブは MRP の基質ではなかった。

Caco-2/TC7 細胞単層膜を用いた別の試験（TRS0006）では、フェドラチニブの透過性は濃度とともに増加したことから、フェドラチニブによる濃度依存的な排出トランスポーターの飽和が示唆された。排出比は 1 μM から 100 μM の範囲で 13.7 から 0.9 に低下した。フェドラチニブの排出比は P-gp 及び BCRP 阻害薬であるシクロスポリン A 及び典型的な P-gp 阻害薬である PSC833 により低下したことから、フェドラチニブの能動的な排出は主に P-gp を介すると考えられた。典型的な BCRP 阻害薬である KO134 の存在下で排出比はあまり低下しなかったことから、BCRP はフェドラチニブの排出に関与しないと考えられた。以上より、フェドラチニブは P-gp の基質であり、BCRP の基質ではなく、高濃度では P-gp の排出作用が飽和し、消失する可能性が示唆される。

ヒト BSEP 又は MRP2 発現反転膜ベシクルを用いた評価において、フェドラチニブは BSEP 又は MRP2 の基質ではなかった（[redacted]1800-R1a）。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓（HEK）細胞株において、フェドラチニブは OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった（TRE0075）。

2.1.8 トランスポーター阻害剤としてのフェドラチニブ（AIV0208、TRI0013、TRI0014、[redacted]1800-R1a、TRE0075、[redacted]1800-R1b）

フェドラチニブの相互作用に関するデータの要約を、評価したトランスポーターとともに Table 2.1.8-1 に示す。

フェドラチニブは、Caco-2/TC7 細胞単層膜における P-gp を介した輸送を阻害し、ジゴキシン又はビンブラスチンをプローブ基質として用いたときの IC50 はそれぞれ 10.1 及び 11.2 μM であった（AIV0208）。

ヒト BCRP を発現させたベシクルにおいて、フェドラチニブは BCRP を介した[^{3}H]-メトトレキサートの輸送を阻害し、IC50 は 29.9 μM であった（TRI0013）。

フェドラチニブは、トランスポーター発現 HEK-293 細胞株において、OAT1 を介した PAH の取込みを阻害しなかった（TRI0014）。また、別の試験では、hOAT3 を発現させた CHO 細胞において、エストロン-3-硫酸の取込みに対するフェドラチニブの影響を評価した（TRI0013）。フェドラチニブは、OAT3 トランスポーターを発現させた細胞において、プローブ基質の取込みに対する影響を示さなかった。

フェドラチニブは 100 μM までの濃度で、ヒト BSEP 又は MRP2 を発現させた反転膜ベシクルにおいて、BSEP 又は MRP2 を介した TCA 及び E17βG の取込みに対する阻害作用（> 50%）を示さなかった（[redacted]1800-R1a）。

また、フェドラチニブは、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK 細胞において[^{3}H]-E17βG 及び[^{3}H]-CCK8 の OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送を阻害し、IC50 はそれぞれ 16.4 及び 9.51 μM であった（TRE0075）。

別試験では、ヒト OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞において、OCT1 及び OCT2 を介した[^{14}C]-TEA 及び[^{14}C]-メトホルミンの輸送がフェドラチニブによってそれぞれ阻害され、IC50 はそれぞれ 6.06 及び 0.780 μM であった（TRI0013）。フェドラチニブは、OAT3 を介した[^{3}H]-エストロン-3-硫酸の輸送を、100 μM の濃度まで阻害しなかった。フェドラチニブは OCT1 を阻害し、IC50 は 6.06 μM であったが、IC50 に対する非結合形 Cmax 値を考慮すると OCT1 基質との DDI が生じる可能性は低いと考えられる。

フェドラチニブは、ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞において、MATE1 及び MATE2-K を介した[^{14}C]-メトホルミン及び[^{14}C]-TEA の輸送をそれぞれ阻害し、IC50 はそれぞれ 0.352 及び 0.227 μM であった（[redacted]1800-R1b）。

Table 2.1.8-1: フェドラチニブとトランスポーターとの相互作用に関するデータの要約

Transporter	Fedratinib	
	Substrate	Inhibition IC_{50} (μM)
P-gp	Yes	10.1 (digoxin);11.2 (vinblastine)
BCRP	No	29.9
BSEP	No	NI
MRP2	No	NI
OAT1	NA	NI
OAT3	NA	NI
OATP1B1	No	16.4
OATP1B3	No	9.51
OCT1	NA	6.06
OCT2	NA	0.78
MATE1	NA	0.352
MATE2-K	NA	0.227

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; IC50 = 50% inhibitory concentration; MATE1/2-K = multidrug and toxin extrusion transporter 1/2-K; MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2; NI = no inhibition; OAT1/3 = organic anion transporter 1/3; OATP1B1/1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B1/1B3; OCT1/2 = organic cation transporting polypeptide 1/2; P-gp = P-glycoprotein.
Sources: AIV0208; TRI0013; TRI0014; [redacted]1800-R1a; TRE0075; [redacted]1800-R1b.

全体として、in vitro において、フェドラチニブは臨床用量での濃度で P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 を阻害するが、BSEP、MRP2、OAT1 及び OAT3 は阻害しなかった。フェドラチニブの阻害能及び薬物トランスポーターとの相互作用の可能性、並びに追加の臨床試験の必要性については、2017 年の FDA の「Draft Guidance for In Vitro Metabolism-and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry」に基づいて評価した。

2.2 臨床薬理試験

ALI13451 試験及び BDR12462 試験を除く各試験の要約を PK、PD 又は PK-PD の結果、並びに結論とともに本項に示す。ALI13451 試験及び BDR12462 試験は M2.7.1 に要約している。

2.2.1 健康被験者を対象とした試験

2.2.1.1 健康成人男性被験者を対象とした SAR302503 漸増単回経口投与時の忍容性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（TDU12620 試験、M5.3.3.1-2）及び食事の影響の予備評価試験（FED12258 試験、M5.3.3.4-3）

目的

用量漸増単回経口投与後のフェドラチニブの忍容性、安全性及び PK を評価すること。

方法

本試験は、単一施設で実施された二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、逐次、用量漸増単回投与試験であった。18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性を対象とし、7 群に、フェドラチニブ 10、30、80、150、300、500、及び 680 mg、又はプラセボを絶食下（投与前 10 時間及び投与後 4 時間）で単回経口投与した。各用量群 8 例についてフェドラチニブ 6 例又はプラセボ 2 例をランダムに割り付けた。血液試料は投与後 72 時間まで採取した。低用量でのデータの予備的検討に基づき、300、500 及び 680 mg 投与群では、PK 解析用の血液試料を投与後 168 時間まで追加で採取した。ノンコンパートメント解析により、フェドラチニブの PK パラメータとして Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CL/F 及び Vss/F を算出した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

健康被験者にフェドラチニブを 10～680 mg の用量で単回投与したときの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.1.1-1 に要約し、各コホートの血漿中濃度の経時変化を Figure 2.2.1.1-1 に示す。10～680 mg の用量で単回経口投与後、フェドラチニブは吸収され、Tmax の中央値は 1.75～3 時間であり、T-HALF の幾何平均値は約 10～78 時間であった。低用量での終末消失相の特性は十分に明らかにされておらず、300～680 mg の用量範囲での T-HALF は約 62～78 時間であった。30～150 mg 又は 300～680 mg のそれぞれの用量範囲において、T-HALF の値は類似しており、用量による顕著な影響は認められなかった。用量が 10 mg から 680 mg へと 68 倍増加すると、Cmax は 418 倍、AUC(INF)は 438 倍に増加しており、フェドラチニブの曝露量は用量比例性を上回って増加した。

Table 2.2.1.1-1: 健康被験者にフェドラチニブを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TDU12620 試験）

Parameter	Dose of Fedratinib						
	10 mg (N = 6)	30 mg (N = 6)	80 mg (N = 6)	150 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	500 mg (N = 5)[e]	680 mg (N = 2)[e]
Cmax (ng/mL)	4.14 (65.9)	20.3 (108.3)	83.8 (14.3)	245 (59.2)	497 (36.4)	1450 (7.4)	1730 (NC)
Tmax[a] (h)	2.51 (1.00 - 6.00)	1.75 (0.50 - 6.00)	1.75 (1.50 - 3.00)	2.00 (2.00 - 6.00)	1.75 (1.00 - 6.00)	3.00 (1.50 - 4.02)	2.50 (2.00 - 3.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	23.2 (88.2)	259 (68.2)	998 (19.5)	2520 (40.3)	5830 (26.7)	21500 (13.3)	26800 (NC)
AUC(INF) (ng·h/mL)	65.5 (NC)[c]	675 (20.5)[d]	1250 (17.0)	3020 (40.7)	6530 (29.6)	24100 (12.1)	28700 (NC)
T-HALF (h)	9.93 (112.4)[b]	42.8 (35.5)	37.8 (15.0)	33.6 (17.2)	62.0 (30.3)	77.9 (9.7)	62.1 (NC)
CL/F (L/h)	153 (NC)[c]	44.4 (22.6)[d]	63.9 (15.5)	49.6 (44.9)	46.0 (22.9)	20.7 (13.6)	23.7 (NC)

Table 2.2.1.1-1: **健康被験者にフェドラチニブを単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TDU12620 試験）**

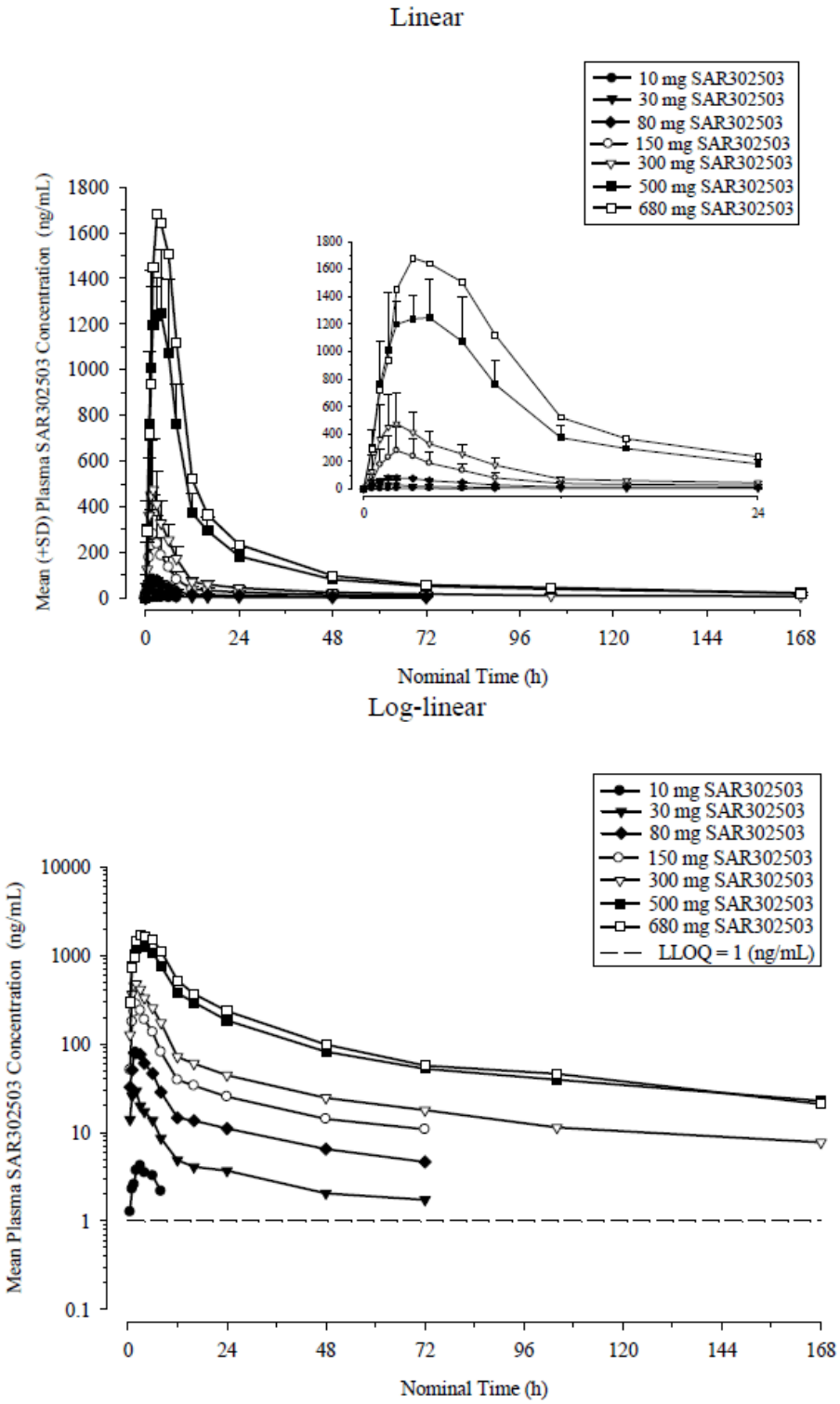
Parameter	Dose of Fedratinib						
	10 mg (N = 6)	30 mg (N = 6)	80 mg (N = 6)	150 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	500 mg (N = 5)[e]	680 mg (N = 2)[e]
Vss/F (L)	1570 (NC)[c]	2220 (35.4)[d]	2630 (25.1)	1720 (41.7)	2620 (20.7)	1190 (22.2)	1030 (NC)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state.

a Median (minimum to maximum).
b N = 5; 1 subject not included in calculation of summary statistics due to incomplete characterization of the log-linear terminal phase.
c N = 2; 4 subjects not included in calculation of summary statistics due to %extrapolated > 30%.
d N = 3; 3 subjects not included in calculation of summary statistics due to %extrapolated > 30%.
e One subject at 500 mg and 4 subjects at 680 mg were excluded from the PK population due to emesis within 2 hours postdose.

Source: TDU12620 CSR Table 19.

Figure 2.2.1.1-1: **健康被験者にフェドラチニブ（SAR302503）を単回投与したときの平均（+SD）血漿中濃度の経時変化（TDU12620 試験）**



LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: TDU12620 CSR Figure 2.

食事の影響の要約（FED12258 試験）

以下に、食事の影響の予備評価を行った FED12258 試験の情報を示す。

目的

高脂肪食がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を予備的に評価し、摂食下又は絶食下で単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価すること。

方法

本試験は、単一施設で 2 コホートに投与したオープンラベル、ランダム化、2 群、2 期、2 処置クロスオーバー試験であり、次の投与まで 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性に、フェドラチニブ 100 mg（コホート 1）又は 500 mg（コホート 2）を各期 1 回、絶食下（対照群）及び摂食下（被験群）で単回経口投与した。絶食下投与群では、被験者は治験薬投与前に 10 時間以上、投与後 5 時間以上絶食した。摂食下投与群では、高脂肪の朝食（脂肪 425.7 kcal、炭水化物 268.8 kcal、蛋白質 120.4 kcal の計約 815 kcal）摂取開始から 30 分後に被験者にフェドラチニブを投与した。コホート 1 に 9 例、コホート 2 に 8 例を組み入れた。血液試料は PK 解析用に投与後 168 時間まで採取し、PK パラメータ（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）を算出した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

摂食下及び絶食下の健康被験者から得たフェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.1.1-2 に要約し、摂食下/絶食下の PK パラメータの比を Table 2.2.1.1-3 に示す。摂食下及び絶食下におけるフェドラチニブの血漿中濃度推移を Figure 2.2.1.1-2 に示す。高脂肪朝食は、フェドラチニブ 100 mg 投与後の AUC(0-T)及び AUC(INF)に影響を及ぼさず、AUC(0-T)及び AUC(INF)の比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。Cmax についてわずかな低下及び Tmax の中央値についてわずかな遅延（摂食下での 2 時間に対し、絶食下で 1.5 時間）が認められた。フェドラチニブ 500 mg を高脂肪朝食摂取下で投与したとき、フェドラチニブの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)はわずかに増加し、Tmax の中央値は 2 時間遅延した（摂食下での 4 時間に対し、絶食下で 2 時間）。

Table 2.2.1.1-2: **健康被験者にフェドラチニブを絶食下/摂食下で単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（FED12258 試験）**

Parameter	100 mg Fasted (N = 9)	100 mg Fed (N = 9)	500 mg Fasted (N = 5[c])	500 mg Fed (N = 7[c])
Cmax (ng/mL)	161 (47.8)	144 (44.4)	1060 (35.8)	1120 (29.7)
Tmax[a] (h)	1.50 (0.50 - 3.00)	2.00 (1.50 - 6.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 4.00)
Tlag[a] (h)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.50)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.00 (0.00 - 0.50)
AUC(0-24) (ng·h/mL)	1120 (43.5)	975 (41.7)	9060 (45.2)	11900 (28.4)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	2230 (42.1)	2010 (38.9)	14900 (38.8)	20000 (28.6)
AUC(INF) (ng·h/mL)	2500 (34.3)[b]	2610 (37.3)[b]	17000 (36.8)	22300 (28.2)
T-HALF (h)	85.6 (31.1)	108 (58.1)	86.1 (20.7)	75.6 (28.6)

AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; Tlag = interval between administration time and the sampling time preceding the first concentration above the limit of quantification; Tmax = time to maximum concentration.

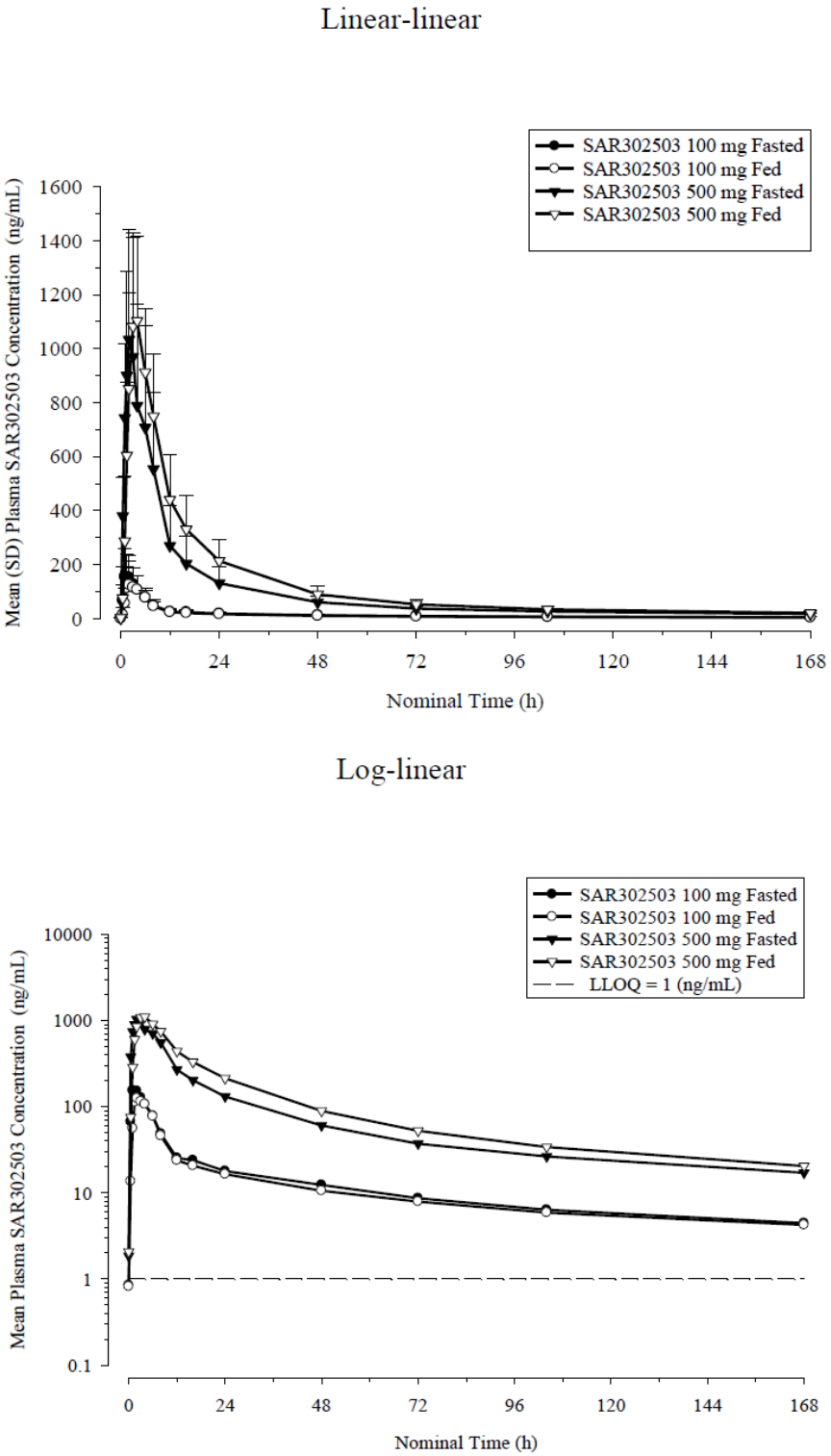
a: Median (Min - Max)
b: N = 8; 2 subjects were not included in calculation of summary statistics due to area extrapolation > 30%.
c: Three subjects in fasted condition and 1 subject in fed condition at 500 mg were excluded from PK population due to emesis within 3 hours postdose.
Source: FED12258 CSR Table 12.

Table 2.2.1.1-3: **摂食下/絶食下処置別のフェドラチニブの薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（FED12258 試験）**

Fedratinib dose	Parameter	Estimate	90% CI
100 mg single dose (N = 9)	Cmax	0.86	(0.72 to 1.02)
	AUC(0-T)	0.87	(0.80 to 0.95)
	AUC(INF)	0.96	(0.85 to 1.08)
500 mg single dose [N = 5 (fasted)] [N = 7 (fed)]	Cmax	1.14	(0.97 to 1.33)
	AUC(0-T)	1.26	(0.92 to 1.73)
	AUC(INF)	1.24	(0.89 to 1.74)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects.
Source: FED12258 CSR Table 13 and Table 14.

Figure 2.2.1.1-2: **健康被験者にフェドラチニブを摂食下/絶食下で単回投与したときの平均血漿中濃度推移（+SD）（FED12258 試験）**



LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: FED12258 CSR Figure 1.

結論（TDU12620 試験及び FED12258 試験）

- 健康被験者においてフェドラチニブは速やかに吸収され、10～680 mg の用量で単回投与したときの曝露量は用量比例性を上回って増加した。
- フェドラチニブ 300～680 mg の用量では、検体採取を投与後 168 時間まで行ったことにより、T-HALF は約 62～78 時間であった。
- 食事はフェドラチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.2.1.2 健康男性被験者に[^{14}C]-SAR302503（2.775 Mbq、75 µCi）200 mg を単回経口投与したときの排泄バランス及び薬物動態を評価するオープンラベル試験（BEX12257 試験、M5.3.3.1-1）

目的

[^{14}C]-フェドラチニブを経口投与したときの排泄バランス及び放射能の全身曝露量を検討し、フェドラチニブの PK 及び放射能の総曝露量への寄与を明らかにすること、並びにフェドラチニブの代謝経路を特定し、主要な代謝物の構造を明らかにするための試料を採取すること。

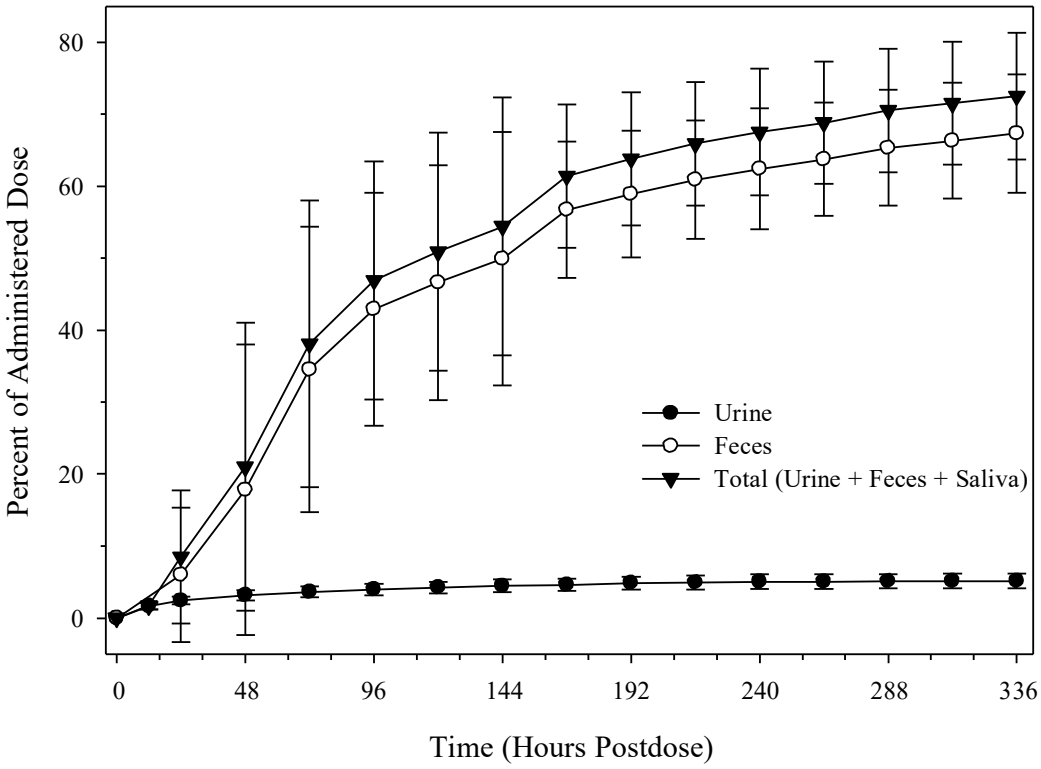
方法

本試験は 18 歳から 45 歳の健康男性被験者 6 例を対象とした単施設、オープンラベル、単回投与試験であった。被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg（2.775 Mbq、75 µCi）を溶液（投与前に粉末を水で溶解）として絶食下（投与前 10 時間及び投与後 4 時間）で単回経口投与した。排泄バランス及び全身曝露量を検討するため、血液、尿及び糞便については投与後 840 時間までの規定の時点（又は試料採取の終了基準を満たすまで）、呼気については投与後 8 時間までの規定の時点で採取した。代謝プロファイルを検討するための血漿、尿及び糞便試料を、血漿で 72 時間、尿及び糞便では 120 時間にわたり採取した。血漿、全血及び排泄物（呼気、尿、糞便）中の放射能は LSC を用いて測定した。血漿中フェドラチニブのノンコンパートメント PK パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)及び T-HALF）、血漿及び血液中放射能のノンコンパートメント PK パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF 及び血液/血漿中濃度比）、並びに尿、糞及び呼気中の放射能の排泄バランスを算出した。HPLC 及び LC-MS/MS を用いてフェドラチニブの代謝経路及び主要代謝物を特定した。

マスバランス

健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したとき、放射能総回収率の平均値は投与量の 82.1%であった。主要な排泄経路は糞便中排泄であり、投与量の大半を占めた（Figure 2.2.1.2-1）。平均値として、投与量の 76.9%が糞便中に、5.15%が尿中に排泄された。呼気中の放射能濃度は低く、LLOQ 付近又はそれ未満であった。

Figure 2.2.1.2-1: **健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの尿、糞便及び唾液中から回収された放射能の累積回収率の平均値（±SD）（BEX12257 試験）**



SD = standard deviation.
Source: BEX12257 CSR Figure 2.

薬物動態の結果の要約

フェドラチニブ及び総放射能の PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.1.2-1 に示す。また、フェドラチニブの血漿中濃度並びに総放射能の血液中及び血漿中濃度推移を Figure 2.2.1.2-2 に示す。

フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 3 時間であった。Cmax 及び AUC(INF)の平均値に基づくと、血液中放射能の総曝露量は、血漿中放射能の総曝露量の約 0.6 倍であった。投与後 16 時間までの血液及び血漿中放射能濃度比の平均値は 0.615 から 0.753 であったことから、赤血球への分布は限定的であることが示唆された。また、血漿中フェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-24)は総放射能の Cmax 及び AUC(0-24)の値よりも低かったことから、フェドラチニブの代謝物が存在する可能性が示された。血漿中フェドラチニブの T-HALF は 210 時間であった（Table 2.2.1.2-1）。

Table 2.2.1.2-1: **健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中フェドラチニブ並びに血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（BEX12257 試験）**

Parameter	Plasma Fedratinib (N = 6)	Plasma Radioactivity (N = 6)	Blood Radioactivity (N = 6)
Cmax (ng/mL)[a]	306 (40.1)	397 (35.3)	239 (33.2)
Tmax[b] (h)	3.00 (2.00 - 4.00)	3.02 (2.00 - 4.00)	3.00 (1.50 - 4.00)
Tlast[b] (h)	672.00 (336.00 – 672.00)	20.00 (12.00 – 24.00)	12.00 (8.00 – 16.00)
AUC(0-24) (ng·h/mL)[a]	2320 (36.2)	3220 (36.3)	1880 (22.7)[e]
AUC(0-T) (ng·h/mL)[a]	5200 (22.8)	2980 (42.8)	1560 (47.6)
AUC(INF) (ng·h/mL)[a]	5650 (20.8)	3590 (50.2)[c]	2210 (NC)[d]
T-HALF (h)	210 (44.8)	7.94 (53.5)[c]	5.00 (28.6)[e]

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; NC = not calculated; T-HALF = terminal elimination half-life; Tlast = time corresponding to the last concentration above the limit of quantification; Tmax = time to maximun concentration.

a: ng equiv/mL or ng equiv·h/mL radioactivity (equiv = equivalent).

b: Median (Min – Max).

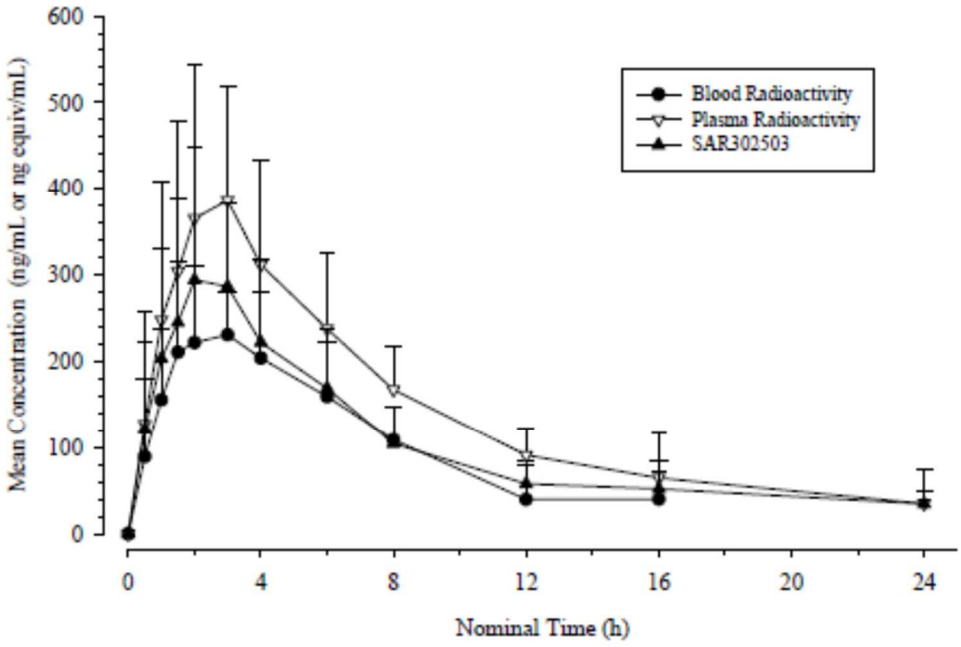
c: N = 5, since the terminal log-linear phase could not be characterized in 1 subject.

d: N = 2, since the terminal log-linear phase could not be characterized in 3 subjects and AUC extrapolation was >30% for 1 subject.

e: N = 3, since the terminal log-linear phase could not be characterized in 3 subjects.

Source: BEX12257 CSR Table 11.

Figure 2.2.1.2-2: **健康男性被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ（SAR302503）を単回経口投与したときの血漿中フェドラチニブ（SAR302503）並びに血液中及び血漿中放射能の平均濃度推移（+SD）（BEX12257 試験）**



SD = standard deviation.
Source: BEX12257 CSR Figure 3.

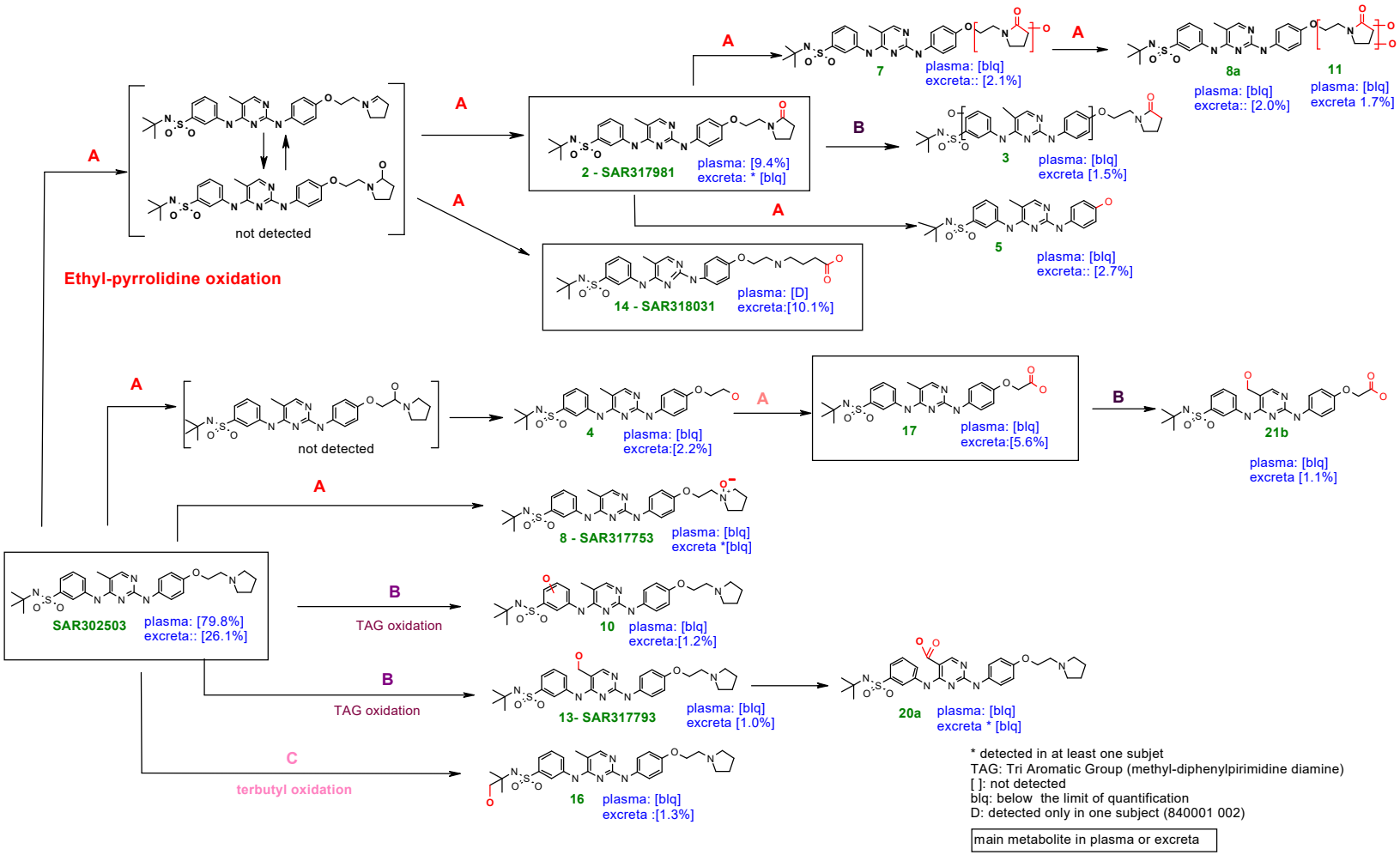
結論

- 放射性標識したフェドラチニブを健康被験者に単回経口投与したとき、投与放射能の約77%が糞中に排泄され、約 5%が尿中に排泄された。
- 総放射能及びフェドラチニブの Tmax は同程度であった。
- 放射能の血液／血漿中濃度比は 0.615～0.753 であったことから、赤血球への移行は限定的であることが示唆された。

代謝物プロファイリングの結果の要約（BEX12257 試験及び MEH0082）

Figure 2.2.1.2-3 に、ヒトでの[^{14}C]-フェドラチニブの代謝及び排泄バランスについての代謝物プロファイリングの結果（代謝物プロファイル及び試料中の代謝物の同定）を示す。

Figure 2.2.1.2-3: ヒト血漿及び排泄物中のフェドラチニブの代謝経路（MEH0082）



Plasma [%] represents the mean percent of plasma radioactivity AUC0-6/12h, excreta (%) represents the mean percent of dose excreted in urine and feces over 0-192/240h; blq: below the limit of quantification.
Three metabolic pathways: A = Oxidation on the ethyl pyrrolidine group, major metabolic pathway, B = Oxidation on the tricyclic aromatic group (TAG); C = Oxidation on the terbutyl group; D = detected only in one subject.
Source: MEH0082 Figure 1.

血漿中においては未変化体が主要な循環化合物であり、放射能の AUC0-6h/12h の約 80%（73.8%～84.9%）を占めた。血漿中で検出された 2 種類の循環代謝物のうち、主要代謝物である SAR317981（未変化体のピロリドン誘導体）は 6 例中 5 例で定量され、放射能の AUC の約 9.4%を占めた。代謝物 SAR317981 の活性は、SET-2、UKE-1 及び HEL の 3 つの細胞株での未変化体の活性と比較して約 2 倍低かった（ONVT0049）。未変化体の N-酪酸誘導体である循環代謝物 SAR318031 は 1 例でのみ検出され、放射能の AUC の 5.7%を占めた。フェドラチニブとその主要代謝物 SAR317981 の薬物動態プロファイルは、投与後 3 時間から投与後 12 時間（解析した最終検体採取時点）まで類似していた。

排泄物においては、放射能の大部分が糞便中で回収され（投与量の 50%～70%が 8～10 日以内に回収された）、投与量の 3%～4%が 2 日以内に尿中に排泄された。排泄された放射能の主成分は未変化体であり、糞便中及び尿中で平均してそれぞれ 23.3%及び 2.9%を占めた。これは投与後 10 日以内に排泄された放射能の半分未満であった。約 21 種類の代謝物が排泄物中に検出され、尿中に 2 種類、糞便中に 19 種類の代謝物が検出された。それらのうち、主要代謝物である SAR318031 は糞便中で投与量の 10.1%であり、Metabolite 17（未変化体のアミノエタン酸誘導体）は投与量の 5.6%であった。その他の代謝物はいずれも投与量の 3%未満であった。

代謝物プロファイリングの結論

- 血漿中では未変化体が主要な循環化合物であり、放射能の AUC の約 80%であった。
- 血漿中に検出された 2 種類の循環血中代謝物である SAR317981 及び SAR318031 は、循環血中放射能の AUC のそれぞれ約 9%及び 6%を占めた。
- フェドラチニブ及び主要な循環血中代謝物である SAR317981 の薬物動態プロファイルは類似していたことから、代謝物は不均衡に累積しないことが示唆された。
- 排泄された放射能の主成分は未変化体であり、糞便中及び尿中でそれぞれ投与量の約 23%及び 3%であった。

2.2.2 患者を対象とした薬物動態試験及び初期忍容性試験

2.2.2.1 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患者を対象として SAR302503（TG101348）を経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1）

目的

フェドラチニブの MTD を決定し、その安全性／忍容性、PK、PD 及び予備的な臨床的有効性を評価すること。

方法

本試験は多施設共同、オープンラベル、非ランダム化、用量漸増試験であり、2 期に分けて実施した。用量漸増期では 30 、60 、120 、240 、360 、520 、680 及び 800 mg とした。用量確認期では、追加で最大 30 例の被験者から成るコホートにフェドラチニブを MTD で投与した。フェドラチニブを連続 28 日間サイクルで食事の 1 時間前又は 2 時間後の毎日ほぼ同時刻に QD 投与することとした。最初のサイクルでは週 1 回、Cycle 2 及び 3 では 2 週間に 1 回、その後のサイクルでは各サイクルの終了時に、最大 6 サイクルまで評価した。被験者は治験薬の最終投与から 30 日後に追跡調査のために来院した。PK 解析用に、Cycle 1 の Day 1 及び Day 28 の投与前並びに投与後最大 28 時間まで血液試料を採取した。AUC(0-T)、Cmax 及び Tmax を含む PK パラメータをノンコンパートメント法により算出し、各用量間で比較することにより用量比例性を評価した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

MF を有する被験者に単回及び反復投与したときのフェドラチニブの PK パラメータ（幾何平均値）を Table 2.2.2.1-1 及び Table 2.2.2.1-2 にそれぞれ要約する。各用量コホートの血漿中フェドラチニブ濃度推移を Figure 2.2.2.1-1（線形スケール）及び Figure 2.2.2.1-2（片対数スケール）に示す。Day 1 の経口投与後、血漿中フェドラチニブ濃度は最初の試料採取時点（0.5 時間）で定量可能であった。Day 1 及び Day 28 のいずれにおいても血漿中濃度は上昇し、投与後 2～4 時間以内に最高濃度に到達したのち、多相性の指数関数的に減少した。フェドラチニブは反復投与により血漿中に累積し、Day 1 と Day 28 の Cmax 及び AUC(0-T)を比較した比はそれぞれ 1.25～4.06 及び 2.49～5.29 であった。

Day 28 での用量範囲 30～800 mg において、Cmax 及び AUC(0-T)は用量比例性を上回って増加した。より狭い 360 mg から 680 mg の用量範囲では、用量が 1.9 倍増加した結果、AUC(0-T)は 2.4 倍増加した。

Table 2.2.2.1-1: 骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブを単回投与（Cycle 1 Day 1）したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TED12037 試験）

Parameter	Dose of Fedratinib							
	30 mg (N = 4)	60 mg (N = 3)	120 mg (N = 3)	240 mg (N = 3)	360 mg (N = 3)	520 mg (N = 3)	680 mg (N = 34)	800 mg (N = 6)
Cmax (ng/mL)	25.73 (119.1)	83.52 (25.8)	219.01 (55.0)	408.37 (47.7)	718.31 (97.0)	1457.61 (47.6)	2142.71 (50.3)	2660.37 (22.0)
Tmax[a] (h)	0.50 (0.5 - 2.0)	2.00 (0.5 - 2.2)	2.03 (1.0 - 4.0)	2.00 (2.0 - 2.0)	2.00 (1.0 - 2.0)	2.25 (2.0 - 4.0)	2.00 (0.5 - 4.1)	4.00 (1.0 - 4.0)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	174.68 (91.1)	561.21 (14.2)	1776.03 (28.5)	4433.98 (55.6)	5397.38 (97.0)	12649.78 (49.2)	18747.67 (58.3)	28707.00 (39.7)

Table 2.2.2.1-1: **骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブを単回投与（Cycle 1 Day 1）したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TED12037 試験）**

Parameter	Dose of Fedratinib							
	30 mg (N = 4)	60 mg (N = 3)	120 mg (N = 3)	240 mg (N = 3)	360 mg (N = 3)	520 mg (N = 3)	680 mg (N = 34)	800 mg (N = 6)
AUC(INF) (ng·h/mL)	210.69 (91.7)	646.07 (16.9)	2051.06 (26.5)	3871.48 (36.8)[b]	6045.64 (93.7)	14699.75 (51.1)	21722.01 (60.6)	34834.75 (37.7)
T-HALF (h)	8.43 (10.3)	7.55 (13.2)	8.13 (11.9)	7.24 (12.5)[b]	7.70 (22.9)	7.92 (5.1)	8.35 (18.1)	9.39 (28.7)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; tmax = time to maximum concentration.

a: Median (min, max)
b: N = 2
Source: TED12037 CSR Table 14.4.1.2.

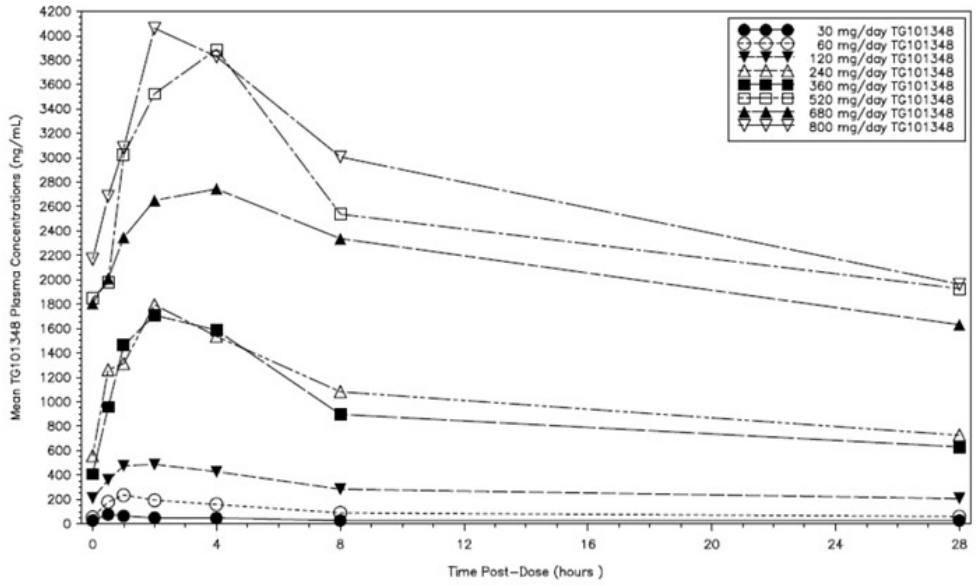
Table 2.2.2.1-2: **骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブを反復投与（Cycle 1 Day 28）したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TED12037 試験）**

Parameter	Dose of Fedratinib							
	30 mg (N = 4)	60 mg (N = 3)	120 mg (N = 3)	240 mg (N = 3)	360 mg (N = 3)	520 mg (N = 3)	680 mg (N = 34)	800mg (N = 6)
Cmax (ng/mL)	42.30 (116.8)	239.69 (47.1)	544.77 (24.3)	1724.76 (36.1)	1319.64 (90.8)	2981.35 (91.6)	2855.83 (36.9)	4013.55 (40.3)
Tmax[a] (h)	2.00 (0.5 - 4.0)	1.00 (1.0 - 4.0)	2.00 (0.5 - 4.0)	2.00 (2.0 - 2.1)	2.00 (2.0 - 4.0)	4.00 (4.0 - 4.0)	4.00 (0.0 - 8.3)	2.25 (2.0 - 4.0)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	461.88 (100.0)	2292.84 (43.2)	7267.08 (36.8)	24113.55 (44.9)	20407.08 (70.8)	47184.45 (92.7)	49614.24 (46.6)	60069.85 (46.1)
AUC(INF) (ng·h/mL)	936.26 (88.0)	3548.37 (51.9)	14014.51 (24.0)	43609.35 (48.6)	37319.34 (53.0)	88450.49 (107.9)	106522.75 [b] (116.1)	118334.25 (55.8)
T-HALF (h)	20.23 (33.6)	15.43 (22.1)	23.52 (34.5)	20.20 (30.0)	20.54 (33.1)	20.57 (23.9)	26.58 (99.9)[b]	22.42 (40.3)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration.

a: Median (min, max)
b: N = 23
Source: TED12037 CSR Table 14.4.1.2.

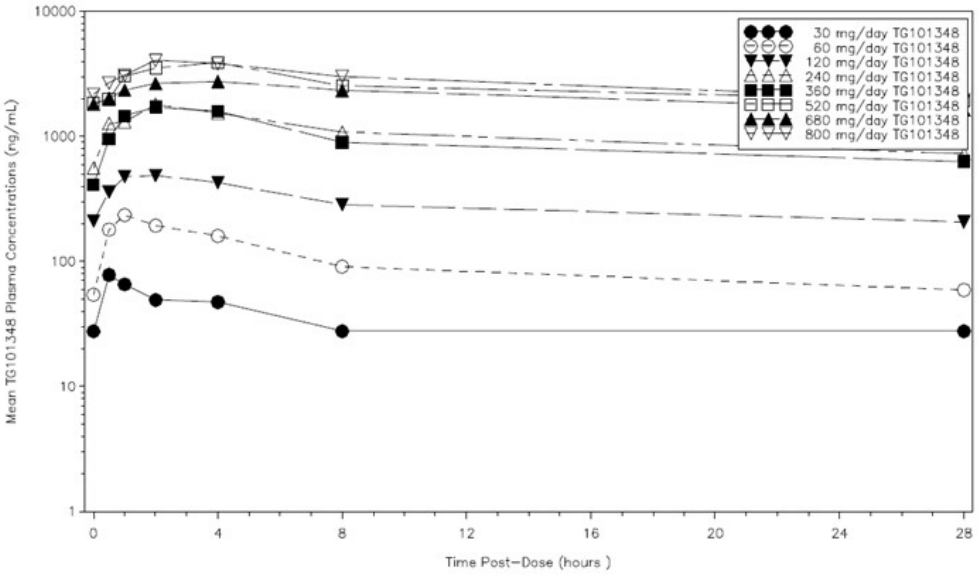
Figure 2.2.2.1-1: **骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブ（TG101348）を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 28）したときの平均血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化：線形スケール（TED12037 試験）**



Note: The mean represented average of 3 subjects in most cohorts, except for the dose of 680 mg and 800 mg that had at most 30 and 5 subjects at any time points. Due to the small number and larger variability, the lack of dose related exposure increases should be interpreted with caution.

Source: TED12037 CSR Figure 14.6.1.

Figure 2.2.2.1-2: **骨髄線維症を有する被験者にフェドラチニブ（TG101348）を 1 日 1 回経口投与（Cycle 1 Day 28）したときの平均血漿中フェドラチニブ濃度の経時変化：片対数スケール（TED12037 試験）**



Note: The mean represented average of 3 subjects in most cohorts, except for the dose of 680 mg and 800 mg that had at most 30 and 5 subjects at any time points. Due to the small number and larger variability, the lack of dose related exposure increases should be interpreted with caution.
Source: TED12037 CSR Figure 14.6.2.

結論

- フェドラチニブの曝露量は、30～800 mg の用量範囲で用量比例性を上回って増加した。
- フェドラチニブの累積比は QD 投与時で約 1.3～5.3 であった。

2.2.3 内因性要因の影響を検討した試験

2.2.3.1 腎機能障害

2.2.3.1.1 軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者並びにマッチングさせた正常な腎機能を有する被験者に SAR302503 300 mg を単回投与したオープンラベル、薬物動態及び忍容性試験（POP13449 試験、M5.3.3.3-1）

目的

軽度腎機能障害［CLcr 50～90 mL/min］、中等度腎機能障害（CLcr 30～50 mL/min）及び重度腎機能障害（CLcr < 30 mL/min）被験者並びにマッチングさせた腎機能正常被験者について、固定用量のフェドラチニブを単回投与したときの軽度、中等度及び重度腎機能障害が PK に及ぼす影響を検討し、フェドラチニブに対する忍容性を評価すること。

方法

本試験は、第 1 相、多施設共同、逐次的に実施されたオープンラベル試験であり、Cockcroft-Gault 式により算出した腎機能に基づき実施した。重度の腎機能障害被験者 8 例、中等度の腎機能障害被験者 9 例及び性別、年齢（50 歳以下又は 50 歳超）及び体重（15%以内）をマッチングさせた健康対照被験者 19 例に、フェドラチニブ 300 mg を空腹時（投与前 10 時間及び投与後 2 時間は絶食）に単回投与した。フェドラチニブ濃度（総薬物濃度）の測定のため、投与後 264 時間まで採血を行った。平衡透析法によりフェドラチニブの非結合形濃度を測定しタンパク結合を評価するため、投与後 48 時間まで追加の採血を行った。軽度の腎機能障害被験者は登録されなかった。本試験では、重度及び中等度の腎機能障害被験者並びにマッチングさせた健康対照被験者の PK を検討した。ノンコンパートメント解析により、PK パラメータとして血漿中総フェドラチニブの Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、Vss/F 及び CL/F、並びに累積比の予測値、fu、非結合形 Cmax 及び非結合形 AUC(INF)を算出した。すべての被験者を対象に有害事象及び臨床検査値により安全性を評価した。

薬物動態の結果の要約

本試験の被験者は、本治験実施計画書が承認された時点で有効であったガイダンスに示された腎機能障害基準に従って組み入られた（目的及び方法参照）が、以降の試験結果は、本治験報告書の結

果ではなく、最新の規制ガイダンスに従った腎機能障害カテゴリー［軽度（CLcr 60～89 mL/min）、中等度（CLcr 30～59 mL/min）、重度（CLcr 15～29 mL/min）］を用いた再分類後の解析結果である。軽度、中等度、重度腎機能障害被験者及び末期腎不全被験者並びにそれぞれにマッチングさせた健康対照被験者におけるフェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.3.1-1 に、各分類間におけるフェドラチニブの PK パラメータの比の推定値を Table 2.2.3.1-2 に示す。健康対照被験者並びに中等度及び重度の腎機能障害被験者における血漿中フェドラチニブの濃度推移を Figure 2.2.3.1-1（治験実施計画書による分類）に示す。Cockcroft-Gault 式により分類されたグループを固定効果とする ANOVA を実施し、腎機能障害被験者及びマッチングさせた健康対照被験者の幾何平均値の比及び 90% CI を算出した。フェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、AUC(INF)は重度及び中等度の腎機能障害の被験者で健康被験者よりも高値（それぞれ 1.9 倍及び 1.5 倍）であった（Figure 2.2.3.1-2 及び Table 2.2.3.1-2）。軽度の腎機能障害又は末期腎不全の被験者については、マッチングさせられる健康被験者がいなかったため、AUC 比を算出することができなかった。重度及び中等度腎機能障害の被験者の fu はそれぞれ 1.58%及び 1.72%、マッチングさせた健康被験者での fu はそれぞれ 2.27%及び 2.26%であった。腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者の T-HALF に顕著な差は認められなかった。

Table 2.2.3.1-1: **腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能の被験者のフェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（POP13449 試験）**

	Severe RI	Healthy Matched to Severe RI	Moderate RI	Healthy Matched to Moderate RI	Mild RI	ESRD[e]
N	7	5	8	6[d]	4	1
Cmax (ng/mL)	1230 (36.8)	699 (34.7)	880 (57.0)	631 (12.5)	971 (10.6)	1280
Tmax (h)[a]	2.00 (1.00 - 4.00)	3.00 (1.50 - 3.00)	2.25 (1.50 - 3.07)	3.00 (2.00 - 3.05)	2.25 (1.00 - 3.00)	3.00
AUC(0-T) (ng·h/mL)	15600 (59.4)	8600 (26.8)	12700 (50.3)	8480 (7.0)	11600 (22.7)	14300
AUC(INF) (ng·h/mL)	18300 (66.4)[b]	9750 (22.6)	14400 (49.7)	9510 (8.7)[c]	13200 (24.0)	14900
T-HALF (h)	141 (30.9)	109 (21.9)	110 (19.2)	139 (35.6)	113 (12.4)	62
CL/F (L/h)	16.4 (34.5)[b]	30.8 (24.5)	20.9 (73.3)	31.5 (8.4)[c]	22.7 (21.6)	20.1
Vss/F (L)	1750 (35.6)[b]	2880 (47.6)	1980 (47.9)	3350 (14.4)[c]	2240 (29.2)	1110
T-HALF,eff (h)	27.1 (20.0)[b]	26.0 (14.7)	28.9 (19.2)	28.6 (6.5)[c]	27.2 (12.7)	21.0
fu (%)	1.58 (16.9)	2.27 (23.4)	1.72 (40.9)	2.26 (13.2)	1.69 (9.5)	1.78
Unbound Cmax (ng/mL)	19.3 (31.2)	15.9 (16.5)	15.1 (34.7)	14.3 (12.8)	16.4 (2.7)	22.8
Unbound AUC(INF) (ng·h/mL)	291 (58.8)[b]	221 (6.2)	247 (25.8)	228 (4.7)[c]	223 (14.9)	266
Rac_pred	2.19 (14.5)[b]	2.12 (10.5)	2.29 (14.2)	2.27 (4.8)[c]	2.19 (9.2)	1.83

The data were reanalyzed by reclassification of renal impairment categories as per current regulatory guidances. ie., mild (CLcr 60 to 89 mL/min), moderate (CLcr 30 to 59 mL/min), and severe RI (CLcr 15 to 29 mL/min).
AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma; Cmax = maximum concentration; ESRD = end stage renal disease; fu = fraction unbound; N = number of subjects; Rac_pred = predicted accumulation ratio; RI = renal impairment; T-HALF,eff = effective half-life; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state.

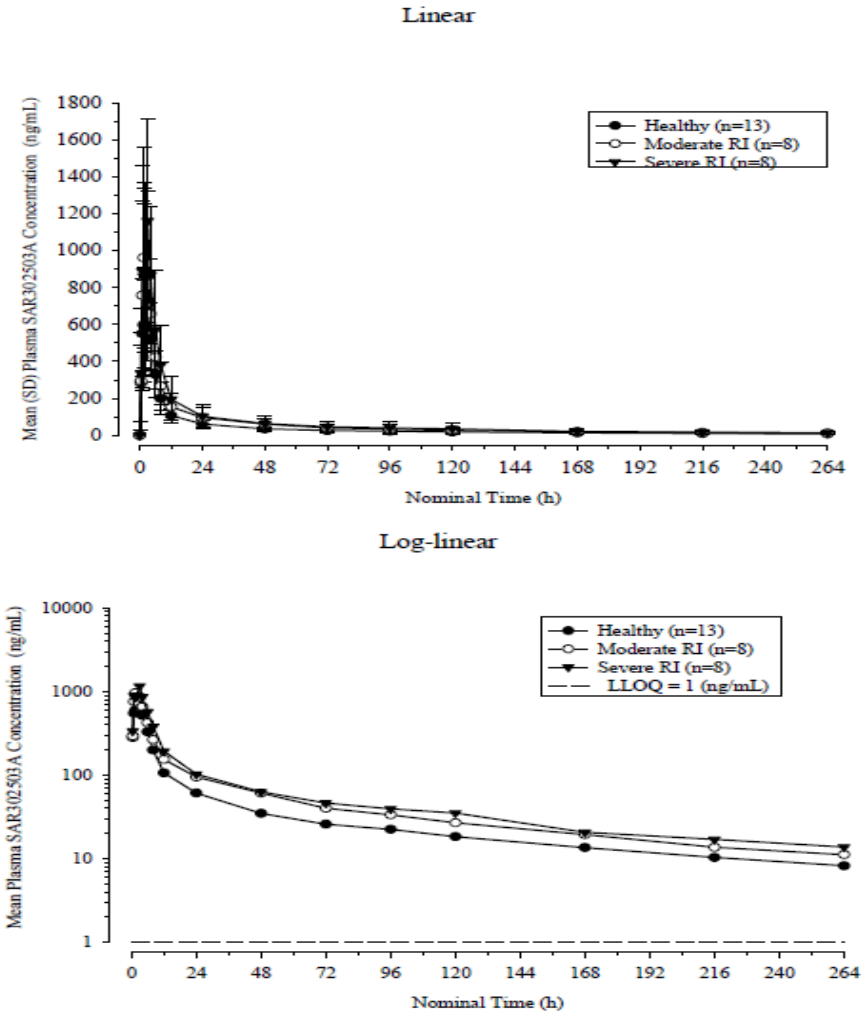
a Median (Min - Max)
b n=6, one subject was not included in summary statistics due to AUCextrapolation >20%
c n=4, two subjects were not included in summary statistics due to AUCextrapolation >20%
d Two healthy subjects who were enrolled to match the subjects with severe RI also met the matching criteria for 2 subjects with moderate RI for PK analysis.
e Geometric mean not applicable since N=1.
Source: Data on file.

Table 2.2.3.1-2: **腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときのフェドラチニブの各分類間の薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（POP13449 試験）**

Comparison	PK Parameter	Estimate	90% CI
Severe RI (7) vs Healthy (5)	Cmax (ng/mL)	1.75	(1.17 to 2.63)
Moderate RI (8) vs Healthy (6)		1.39	(0.96 to 2.02)
Severe RI (7) vs Healthy (5)	Unbound Cmax (ng/mL)	1.22	(0.91 to 1.63)
Moderate RI (8) vs Healthy (6)		1.06	(0.81 to 1.38)
Severe RI (7) vs Healthy (5)	AUC(0-T) (ng·h/mL)	1.81	(1.19 to 2.75)
Moderate RI (8) vs Healthy (6)		1.50	(1.02 to 2.21)
Severe RI (6) vs Healthy (5)	AUC(INF) (ng·h/mL)	1.87	(1.17 to 3.01)
Moderate RI (8) vs Healthy (4)		1.51	(0.94 to 2.44)
Severe RI (6) vs Healthy (5)	Unbound AUC(INF) (ng·h/mL)	1.31	(0.95 to 1.81)
Moderate RI (8) vs Healthy (4)		1.08	(0.78 to 1.50)
Severe RI (6) vs Healthy (5)	CL/F (L/h)	0.53	(0.33 to 0.86)
Moderate RI (8) vs Healthy (4)		0.66	(0.41 to 1.07)
Severe RI (6) vs Healthy (5)	Vss/F (L)	0.61	(0.38 to 0.97)
Moderate RI (8) vs Healthy (4)		0.59	(0.37 to 0.94)
Severe RI (7) vs Healthy (5)	T-HALF (h)	1.30	(1.01 to 1.67)
Moderate RI (8) vs Healthy (6)		0.79	(0.62 to 1.01)
Severe RI (6) vs Healthy (5)	T-HALF,eff (h)	1.04	(0.87 to 1.25)
Moderate RI (8) vs Healthy (4)		1.01	(0.84 to 1.21)

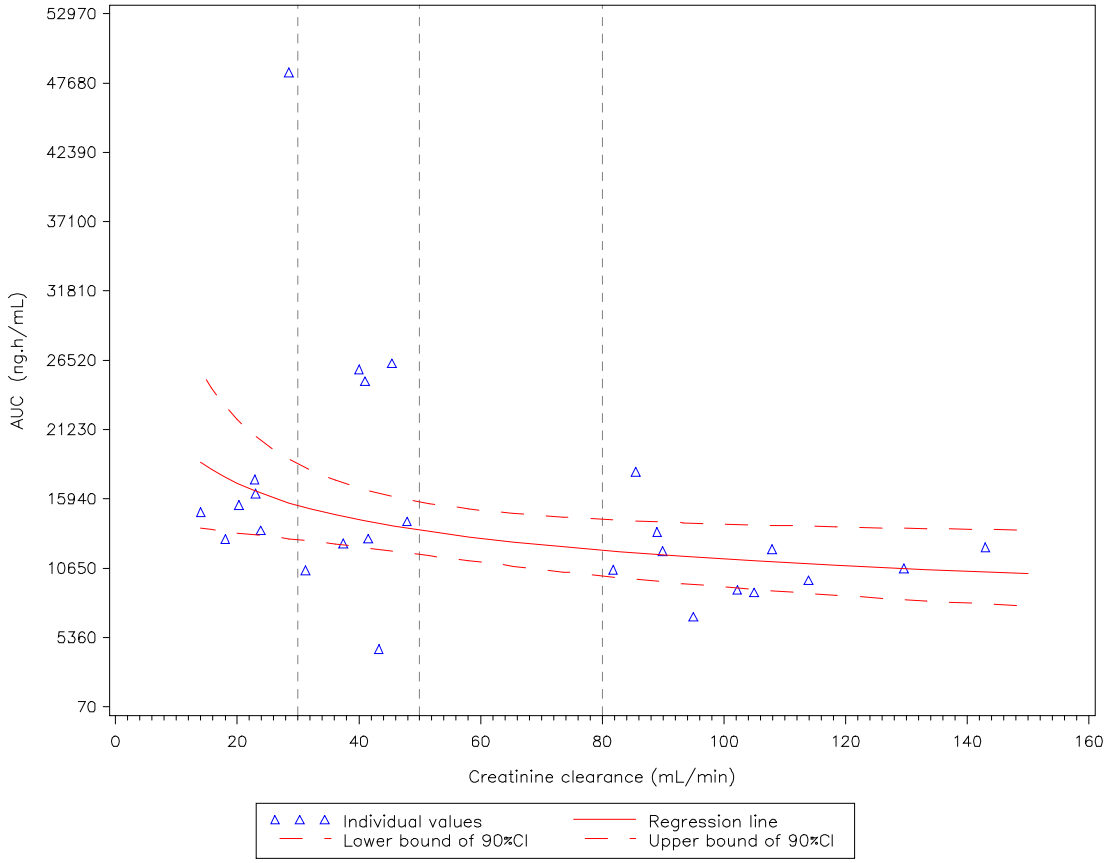
AUC(INF) = area under the plasma concentration-time from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; CLcr = creatinine clearance; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma; Cmax = maximum plasma concentration; RI = renal impairment; T-HALF,eff = effective half-life; T-HALF = terminal elimination half-life; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state.
Source: Data on file

Figure 2.2.3.1-1: **腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときのフェドラチニブの平均血漿中濃度推移（+SD）（POP13449 試験：治験実施計画書による分類）**



LLOQ = lower limit of quantification; RI = renal impairment; SD = standard deviation.
Source: POP13449 CSR Figure 1.

Figure 2.2.3.1-2: **腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能の被験者を比較したときの個別クレアチニンクリアランスに対する個別 AUC(INF)の回帰曲線及び散布図（POP13449 試験：治験実施計画書による分類）**



Vertical dotted lines represent cut-off values for the protocol-defined lower end of creatinine clearance for normal renal function, mild renal impairment (RI), and moderate RI, respectively. The vertical dotted line for the lower end of creatinine clearance of 15 mL/min is not shown for the severe RI group.
Source: POP13449 CSR Figure 2.

結論

- 重度及び中等度の腎機能障害被験者の AUC(INF)は、健康被験者の AUC(INF)と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 1.5 倍高かった。

2.2.3.2 肝機能障害

2.2.3.2.1 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者並びにマッチングさせた正常な肝機能を有する被験者を対象に SAR302503 300 mg を単回投与したときの薬物動態及び忍容性を検討するオープンラベル試験（POP13450 試験、M5.3.3.3-2）

目的

軽度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）並びにマッチングさせた肝機能正常被験者を対象として、軽度及び中等度の肝機能障害がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を検討し、フェドラチニブに対する忍容性を評価すること。

方法

本試験は、第 1 相、多施設共同、オープンラベル試験であった。肝機能障害スコアは Child-Pugh 分類に従って評価した。軽度の肝機能障害被験者 8 例並びに性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康被験者 9 例に対して、空腹時（投与前 10 時間及び投与後 2 時間は絶食）にフェドラチニブ 300 mg を単回投与した。フェドラチニブ濃度（総薬物濃度）の測定のため、投与後 264 時間まで採血を行った。肝機能障害を有する被験者はフェドラチニブの PK が変化することが予想されたため、本試験は逐次的に実施し、最初に軽度の肝機能障害被験者への投与を行った。本試験では、コホート 1［軽度の肝機能障害被験者（第 1 群）及びマッチングさせた健康被験者（第 2 群）］のみ PK を検討した。中等度の肝機能障害被験者は本試験に登録されなかった。平衡透析法によりフェドラチニブの非結合形濃度を測定しタンパク結合を評価するため、投与後 48 時間まで追加の採血を行った。ノンコンパートメント解析により、PK パラメータとして血漿中総フェドラチニブの Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、Vss/F、CL/F、及び累積係数の予測値並びに fu、非結合型 Cmax 及び非結合型 AUC(INF)を算出した。すべての被験者を対象に有害事象及び臨床検査値により安全性を評価した。

薬物動態の結果の要約

軽度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康対照被験者（肝機能正常被験者）におけるフェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.3.2-1 に、各分類間のフェドラチニブの PK パラメータの比の推定値を Table 2.2.3.2-2 に示す。軽度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康対照被験者の血漿中フェドラチニブの濃度推移を Figure 2.2.3.2-1 に示す。フェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、軽度の肝機能障害被験者の AUC(INF)と肝機能が正常な被験者の AUC(INF)に明らかな差は認められなかった（Table 2.2.3.2-1 及び Table 2.2.3.2-2）。肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害被験者の T-HALF に顕著な差は認められなかった。軽度の肝機能障害被験者の fu（2.64%）は、肝機能正常被験者の fu（2.41%）と同程度であった。

Table 2.2.3.2-1: **軽度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるフェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（POP13450 試験）**

Parameter	Mild HI N = 8	Healthy N = 8
Cmax (ng/mL)	807 (29.6)	650 (35.3)
Tmax[a] (h)	2.00 (0.50 - 3.00)	2.00 (1.00 - 3.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	9830 (26.9)	8580 (44.5)
AUC(INF) (ng·h/mL)	10900 (25.9)	9320 (47.3)[b]
T-HALF (h)	103 (19.3)	121 (31.3)
CL/F (L/h)	27.5 (33.0)	32.2 (37.1)[b]
Vss/F (L)	2330 (50.2)	3160 (38.1)[b]
fu (%)	2.64 (28.4)	2.41 (28.2)
Unbound Cmax (ng/mL)	21.3 (31.6)	15.7 (35.9)
Unbound AUC(INF) (ng·h/mL)	288 (28.7)	236 (48.1)[b]

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma; Cmax = maximum concentration; fu = fraction unbound; HI = hepatic impairment; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state.

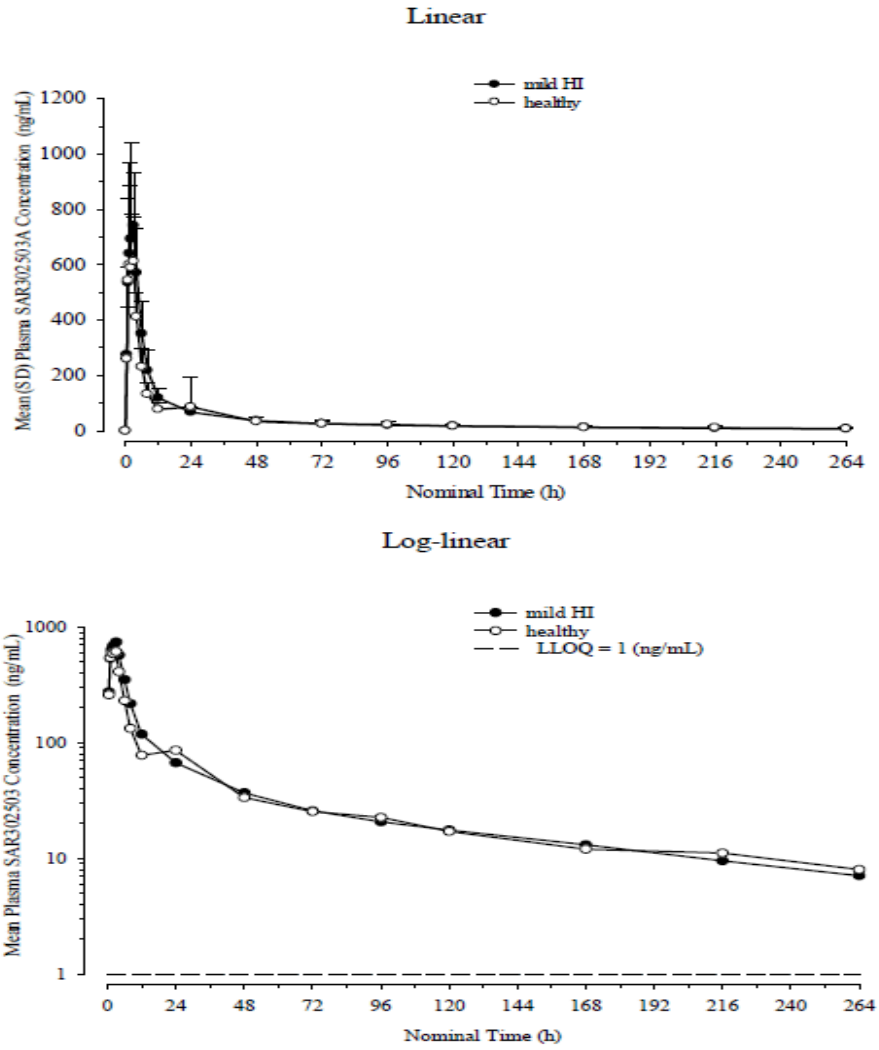
a Median (Minimum - Maximum)
b N = 7; one subject was not included in calculation of summary statistics due to AUC extrapolation >20%.
Source: POP13450 CSR Table 16.

Table 2.2.3.2-2: **フェドラチニブの薬物動態パラメータの比（肝機能正常被験者に対する軽度の肝機能障害被験者の比）の推定値と 90%信頼区間（POP13450 試験）**

Comparison	Parameter	Estimate	90% CI
Mild HI vs Healthy	Cmax	1.14	(0.89 to 1.46)
	AUC(0-T)	1.06	(0.76 to 1.49)
	AUC(INF)	1.07	(0.74 to 1.54)
	Unbound Cmax	1.22	(0.96 to 1.56)
	Unbound AUC(INF)	1.03	(0.73 to 1.46)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; HI = hepatic impairment; vs = versus
Note: values are rounded to 3 significant figures or less.
Source: POP13450 CSR Table 17.

Figure 2.2.3.2-1: **軽度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（+SD）（POP13450 試験）**



HI = hepatic impairment; LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: POP13450 CSR Figure 1.

結論

- フェドラチニブ 300 mg を単回経口投与したとき、軽度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）とマッチングさせた健康対照被験者との間でフェドラチニブの曝露量（総曝露量及び非結合形曝露量）の明らかな差は認められなかった。

2.2.3.2.2 中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者並びに正常な肝機能の被験者を対象にフェドラチニブを単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価するオープンラベル試験（FEDR-CP-001 試験、M5.3.3.3-5）

目的

中等度及び重度の肝機能障害がフェドラチニブを最大で 300 mg 単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価する。また、中等度及び重度の肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能が正常な被験者を対象として、フェドラチニブを最大で 300 mg 単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

方法

本試験は、中等度及び重度の肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能正常被験者を対象にフェドラチニブの PK を評価する第 1 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、単回経口投与試験であった。

スクリーニング時に Child-Pugh 分類スコアに基づき肝機能障害の程度を評価した。

被験者は以下のグループ 1～4 に組み入れられた。

- グループ 1：中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 7～9）を有する約 8 例の男女の被験者。
- グループ 2：性別、年齢（±10 歳）及び体重（±13.6 kg）をグループ 1 と対応させた約 8 例の男女の肝機能正常被験者。
- グループ 3：重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10～15）を有する約 8 例の男女の被験者。
- グループ 4：性別、年齢（±10 歳）及び体重（±13.6 kg）をグループ 3 とマッチングさせた約 8 例の男女の肝機能正常被験者。

フェドラチニブ 300 mg（グループ 1 及び 2）又は 200 mg（グループ 3 及び 4）を単回投与し、事前に規定された時点で PK 用の血液検体を採取した。

安全性評価は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、ECG、バイタルサイン測定値、身体所見、並びに併用薬及び併用療法のレビューに基づいた。治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

薬物動態の結果の要約

38 例が組み入れられ、全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。Day 1 の朝、空腹時、グループ 1 及び 2 の 22 例にはフェドラチニブ 300 mg を単回経口投与し、グループ 3 及び 4 の 16 例にはフェドラチニブ 200 mg を単回経口投与した。人口統計学的特性及びベースライン特性（具体的には、年齢、性別、体重）は、肝機能正常被験者群と肝機能障害被験者群でおおむね同様であった。38 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた。

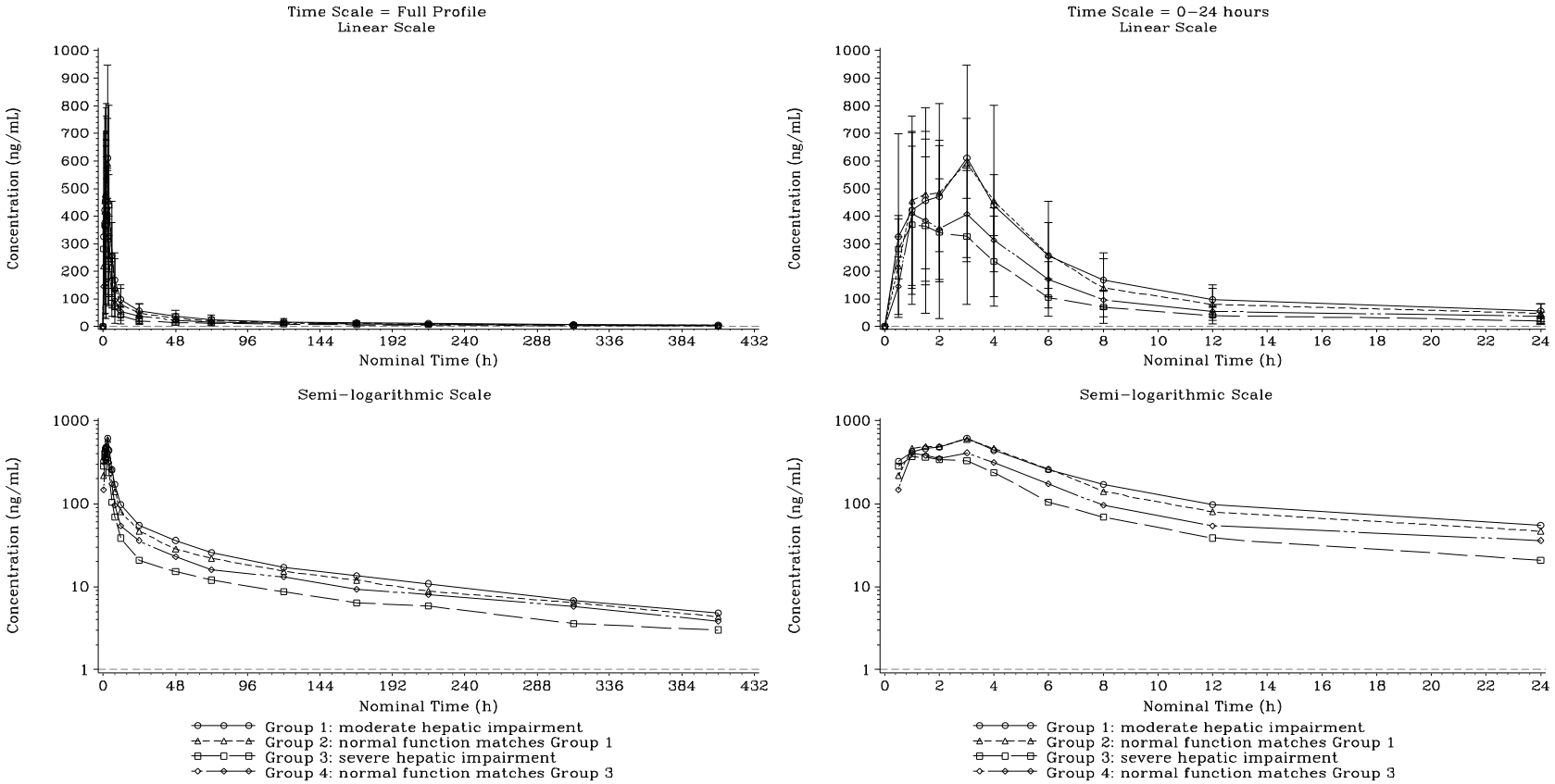
グループ 2 の 1 例及びグループ 4 の 1 例は Day 3 に、グループ 2 の 1 例は Day 8 に予定されていた検体を採取しなかった。Tmax は概して投与後 3 時間以内に認められ、3 例すべてで頑健な T-HALF が算出されたことから、これらの検体が採取されなかったことはこれらの被験者におけるフェドラチニブの吸収又は消失の評価に影響を及ぼさなかった。したがって、これらの事象は、本試験の薬物動態解析から得られた全体的な推測及び結論に影響を及ぼさなかった。

検体はおおむね保存安定性が確認された期限内で分析されたが、グループ 2 の 6 例についてはすべての検体が保存安定性の期限外であった。グループ 3 の別の 2 例では、投与後約 120 時間以降の検体が保存安定性の期限外であった。これらの検体の発送は、COVID-19 のパンデミックによる輸送上の問題のために延期されていた。これらの検体の測定結果は一覧には示したが、濃度の要約統計量算出、平均濃度推移、薬物動態解析及びすべての薬物動態の結果の考察からは除外した。グループ 3 の 2 例については、Cmax 及び Tmax の値のみ薬物動態の結果の考察に含めた。すべての肝機能分類のグループについて、薬物動態解析に少なくとも 6 例分の完全なプロファイルが含まれていたため、以上の検体の取り扱いが本試験の薬物動態解析から得られた全体的な推測及び結論に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

血漿中フェドラチニブ濃度推移

200 mg（グループ 3 及び 4）又は 300 mg（グループ 1 及び 2）の用量で単回投与したとき、フェドラチニブはすべての被験者で速やかに吸収され、血漿中濃度は概して投与後 3 時間以内にピークに達した（Figure 2.2.3.2-2）。その後、フェドラチニブ濃度は多相性に減少し、最終検体採取（投与後 408 時間）まで概ね測定可能であった。

Figure 2.2.3.2-2: **薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（±SD）（FEDR-CP-001 試験）**



Notes: BLQ values (1.00 ng/mL) before the first quantifiable concentration were taken as zero for calculation of arithmetic mean; if ≥ 50% of values were BLQ at one time point, the arithmetic mean was set to zero. Samples collected outside of the collection window were excluded from calculation of mean values. Samples analyzed outside of the stability window were excluded from calculation of mean values.
Source: FEDR-CP-001 CSR Figure 14.2.1.1

血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータ

中等度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた肝機能正常被験者に 300 mg を単回投与した後の Tmax の中央値は 3.00 時間であったが、重度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた肝機能正常被験者に 200 mg を単回投与した後の Tmax の中央値は、それぞれ 0.75 時間及び 2.25 時間であった（Table 2.2.3.2-3）。

Cmax 及び AUC の被験者間変動は、フェドラチニブ 300 mg を投与した中等度肝機能障害被験者、マッチングさせた肝機能正常被験者、200 mg を投与した肝機能正常被験者では中程度であった。200 mg を投与した重度の肝機能障害被験者では、より大きなばらつきが認められた（Table 2.2.3.2-3）。Cmax 及び AUC の幾何 CV%は、300 mg を投与した中等度の肝機能障害被験者では 21.6%～44.3%、マッチングさせた肝機能正常被験者では 49.9%～54.0%、200 mg を投与した重度の肝機能障害被験者では 73.2%～102.9%、マッチングさせた肝機能正常被験者では 35.4%～46.9%であった。

Cmax に達した後、フェドラチニブ濃度は二相性に低下し、T-HALF の平均値は中等度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた肝機能正常被験者でそれぞれ 158 時間及び 181 時間、重度の肝機能障害被験者及びマッチングさせた肝機能正常被験者でそれぞれ 178 時間及び 161 時間であった（Table 2.2.3.2-3）。

CL/F 及び Vz/F の幾何平均値並びに T-HALF の平均値は全グループ間で同程度であった。ただし、重度の肝機能障害被験者において CL/F 及び Vz/F の幾何平均値は高めであり、幾何 CV%はそれぞれ 101.2%及び 77.0%と個体間変動が大きかった。

フェドラチニブの血漿蛋白結合率はいずれのグループにおいても 98%を超えており、中等度の肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能正常被験者の結合率はおおむね同程度であった（Table 2.2.3.2-3）。重度の肝機能障害被験者における fu はマッチングさせた肝機能正常被験者の 2 倍であった。ただし、幾何 CV%が 102.5%と大きかった。この傾向は CL/F 及び Vz/F と一致していた。重度の肝機能障害被験者では fu が高いため、非結合形の曝露量はマッチングさせた肝機能正常被験者よりも 35%～86%高かった。

Table 2.2.3.2-3: **薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の血漿中フェドラチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数%）（FEDR-CP-001 試験）**

Parameter (unit)	Hepatic Functionality Group			
	Group 1 (Subjects with Moderate Hepatic Impairment) (N = 8)	Group 2 (Subjects with Normal Hepatic Function to Match Group 1) (N = 8)	Group 3 (Subjects with Severe Hepatic Impairment) (N = 8)	Group 4 (Subjects with Normal Hepatic Function to Match Group 3) (N = 8)
Cmax (ng/mL)	721 (21.6)	578 (54.0)	392 (73.2)	437 (46.9)
Tmax (h)[a]	3.00 (0.50-3.00)	3.00 (1.00-3.00)	0.75 (0.50-3.00)	2.25 (1.00-3.07)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	9020 (44.3)	7740 (51.2)	4010 (102.9)[b]	6330 (35.4)
AUC(INF) (ng·h/mL)	10000 (41.8)	8820 (49.9)	4720 (101.2)[b]	7160 (37.7)
T-HALF (h)[c]	158 (29.7)	181 (53.2)	178 (60.8)[b]	161 (36.7)
CL/F (L/h)	29.9 (41.8)	34.0 (49.9)	42.3 (101.2)[b]	27.9 (37.7)
V_z/F (L)	6730 (60.5)	8530 (63.0)	10300 (77.0)[b]	6360 (30.8)
fu	0.00864 (45.4)	0.0106 (26.6)	0.0176 (102.5)[b]	0.00819 (56.4)
Unbound Cmax (ng/mL)	6.23 (50.4)	6.14 (39.7)	6.67 (70.3)[b]	3.58 (35.3)
Unbound AUC(0-T) (ng·h/mL)	77.9 (72.7)	82.2 (29.9)	70.4 (59.1)[b]	51.8 (42.0)
Unbound AUC(INF) (ng·h/mL)	86.6 (69.5)	93.8 (29.4)	83.0 (54.6)[b]	58.7 (39.5)

Treatment: single oral dose of 300 mg (Groups 1 and 2) or 200 mg (Groups 3 and 4) fedratinib.
All samples for 6 Group 2 subjects were analyzed outside of stability, while samples starting at 120 hours postdose for 2 Group 3 subjects were analyzed outside of stability. Only Cmax and Tmax for these 2 Group 3 subjects were included.
AUC(INF), CL/F, and Vz/F values with greater than 20% of the area determined by extrapolation were excluded.
a Tmax presented as median (minimum, maximum).
b n = 6.
c T-HALF presented as mean (SD)
Source: FEDR-CP-001 CSR Table 9.2.2-1

<u>血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの統計解析</u>

マッチングさせた健康被験者に対する中等度肝機能障害被験者の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比は、それぞれ 1.2475、1.1656 及び 1.1360 であった（Table 2.2.3.2-4）。重度肝機能障害患者と正常肝機能被験者の Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比は、それぞれ 0.8971、

0.6331 及び 0.6596 であった。重度の肝機能障害被験者における Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比は、中等度の肝機能障害被験者と比べて、低下する傾向が認められたものの、いずれの幾何平均値の比の 90% CI においても 1 が含まれ、中等度又は重度肝機能障害被験者におけるフェドラチニブの曝露量は、マッチングさせた健康被験者における曝露量と大きな相違はなかった。

健康被験者に対する中等度肝機能障害被験者の非結合形 Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比はそれぞれ 1.0142、0.9477 及び 0.9236 であった（Table 2.2.3.2-4）。重度肝機能障害被験者と健康被験者の幾何平均値の比は、非結合形 Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、それぞれ 1.8621、1.3576 及び 1.4144 であった。中等度の肝機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の間の非結合形 Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、幾何平均値の比の 90% CI に 1 が含まれ、中等度肝機能障害に基づく PK の差はないことが示された。重度の肝機能障害被験者では、大きな被験者間変動が認められ、非結合形の結果については健康被験者に比べて幾何平均値の比がやや増加する傾向がみられたが（非結合形 Cmax が 86%高く、非結合形 AUC が約 40%高い）、非結合形 Cmax の 90% CI の下限のみ 1 をわずかに上回った。

重度の肝機能障害被験者では、マッチングさせた正常肝機能被験者と比較して、200 mg の用量でフェドラチニブの Tmax はより速やかであり、中等度の肝機能障害を有する被験者とマッチングさせた正常肝機能被験者との間で、300 mg の用量で差は認められなかった（Table 2.2.3.2-5）。

Table 2.2.3.2-4: 薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmax）の統計解析（FEDR-CP-001 試験）

Parameter (unit)	Group	n	Geometric Means	Group Comparison	Ratio of Geometric Means	90% CI of the Ratio
Cmax (ng/mL)	Group 1	8	720.54	Moderate/Normal	1.2475	(0.8862, 1.7560)
	Group 2	8	577.59			
	Group 3	8	392.31	Severe/Normal	0.8971	(0.5477, 1.4695)
	Group 4	8	437.30			
AUC(0-T) (ng·h/mL)	Group 1	8	9017.91	Moderate/Normal	1.1656	(0.7816, 1.7385)
	Group 2	8	7736.45			
	Group 3	6	4005.83	Severe/Normal	0.6331	(0.3525, 1.1370)
	Group 4	8	6327.16			
AUC(INF) (ng·h/mL)	Group 1	8	10021.99	Moderate/Normal	1.1360	(0.7726, 1.6705)
	Group 2	8	8821.91			
	Group 3	6	4722.87	Severe/Normal	0.6596	(0.3669, 1.1859)
	Group 4	8	7160.39			
Unbound Cmax (ng/mL)	Group 1	8	6.23	Moderate/Normal	1.0142	(0.6935, 1.4833)
	Group 2	8	6.14			
	Group 3	6	6.67	Severe/Normal	1.8621	(1.1669, 2.9717)
	Group 4	8	3.58			

Table 2.2.3.2-4: **薬物動態解析対象集団における肝機能分類別の血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmax）の統計解析（FEDR-CP-001 試験）**

Parameter (unit)	Group	n	Geometric Means	Group Comparison	Ratio of Geometric Means	90% CI of the Ratio
Unbound AUC(0-T) (ng·h/mL)	Group 1	8	77.94	Moderate/Normal	0.9477	(0.6075, 1.4783)
	Group 2	8	82.25			
	Group 3	6	70.39	Severe/Normal	1.3576	(0.8649, 2.1310)
	Group 4	8	51.85			
Unbound AUC(INF) (ng·h/mL)	Group 1	8	86.62	Moderate/Normal	0.9236	(0.6007, 1.4201)
	Group 2	8	93.79			
	Group 3	6	82.99	Severe/Normal	1.4144	(0.9262, 2.1599)
	Group 4	8	58.68			

For the moderate and severe hepatic impairment cohorts separately, the estimates are from an ANOVA with the natural log-transformed PK parameters as the dependent variable, group as fixed effect. To allow different variability between groups, the REPEATED statement (in SAS PROC MIXED) is used.
The ratio (Group 1 vs Group 2, Group 3 vs Group 4) and 90% CI of the ratio are presented in percentage.
Treatment: single oral dose of 300 mg (Groups 1 and 2) or 200 mg (Groups 3 and 4) fedratinib.
Group 1: moderate hepatic impairment; Group 2: normal function matches Group 1; Group 3: severe hepatic impairment; Group 4: normal function matches Group 3.
All samples for 6 Group 2 subjects were analyzed outside of stability, while samples starting at 120 hours postdose for 2 Group 3 subjects were analyzed outside of stability. Only Cmax and Tmax for these 2 Group 3 subjects were included.
AUC(INF) values with greater than 20% of the area determined by extrapolation were excluded.
Source: FEDR-CP-001 CSR Table 9.2.3-1

Table 2.2.3.2-5: **肝機能分類別の血漿中フェドラチニブの Tmax の統計解析（FEDR-CP-001 試験）**

Parameter (unit)	Group	n	Median	Group Comparison	Median Difference	90% CI of Median Difference	p-value
Tmax (h)	Group 1	8	3.00	Moderate − Normal	0.00	(-0.50, 0.50)	1.000
	Group 2	8	3.00				
	Group 3	8	0.75	Severe − Normal	-0.75	(-2.50, 0.00)	0.075
	Group 4	8	2.25				

The median difference (Group 1 - Group 2, Group 3 - Group 4) and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann estimate. The p-value is from Wilcoxon Rank-Sum test.
Treatment: single oral dose of 300 mg (Groups 1 and 2) or 200 mg (Groups 3 and 4) fedratinib.
Group 1: moderate hepatic impairment; Group 2: normal function matches Group 1; Group 3: severe hepatic impairment; Group 4: normal function matches Group 3.
Subjects with all samples analyzed outside of the stability window were excluded.
Source: FEDR-CP-001 CSR Table 9.2.3-2

NCI-ODWG 基準による結果

被験者を NCI-ODWG 基準に従って分類した場合、Child-Pugh 分類を用いた結論と同様であったが、NCI-ODWG 基準による分類の場合、重度群の被験者が 2 例のみであったことに注意すべきである。

結論

- 中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)は、マッチングさせた肝機能正常被験者と比較して大きな相違はなかった。一方、Tmax は、概して重度の肝機能障害被験者の方がマッチングさせた肝機能正常被験者よりも速やかであった。
- フェドラチニブの Cmax 及び AUC の被験者間変動は、300 mg 投与時の中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者、並びに 200 mg 投与時の肝機能正常被験者では中程度であり、200 mg 投与時の重度の肝機能障害被験者ではより変動が大きかった。
- 中等度又は重度の肝機能障害被験者における血漿中非結合形フェドラチニブの曝露量は、マッチングさせた肝機能正常被験者と概ね同程度であった。

2.2.3.3 遺伝型

2.2.3.3.1 健康被験者を対象とした ALI13451、BEX12257、FED12258、INT12893、INT12894、POP13449、POP13450 及び TDU12620 試験における薬物代謝酵素の表現型及び遺伝子型が SAR302503 の曝露量に及ぼす影響（PMH0143、M5.3.3.3-3）

目的

本試験の主要目的は、健康被験者を対象に薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝型多様性がフェドラチニブの曝露量（Cmax 及び AUC(INF)）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、NAT1 及び NAT2 遺伝子の各遺伝子について、遺伝型から予測される代謝表現型がフェドラチニブの曝露量（Cmax 及び AUC(INF)）に及ぼす影響を評価することであった。

方法

健康被験者を対象とした複数の試験（ALI13451、BEX12257、FED12258、INT12893、INT12894、POP13449、POP13450 及び TDU12620 試験）から得られた単回投与後のデータを併合して解析に用いた。対数変換したフェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)に対する表現型及び遺伝型の影響を、各代謝酵素／トランスポーターについてそれぞれセミパラメトリック回帰又は線形固定効果モデルにより評価し、その影響の p 値を求めた。

結果の要約

PGx 検体及び曝露量の PK パラメータの両方が得られた白人 58 例を解析に含めた。健康被験者にフェドラチニブを単回投与したときの Cmax 及び AUC(INF)に対する薬物代謝酵素及びトランスポーター（ABCB1、ABCC2、ABCG2、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、

CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4F2、FMO1、FMO3、GSTM1、GSTP1、GSTT1、NAT1、NAT2、SLC15A2 、 SLC22A1 、 SLC22A11 、 SLC22A2 、 SLC22A3 、 SLC22A6 、 SLC22A8 、 SLCO1B1 、SLCO1B3、SLCO2B1、SULT1A1、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B15、UGT2B17及びUGT2B7）の遺伝型多様性の影響、並びにCYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、NAT1 及び NAT2 遺伝子の遺伝型から予測される代謝表現型の影響について、有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）。

結論

- 薬物代謝酵素及びトランスポーターの各遺伝型多様性、並びに遺伝型から予測される代謝表現型は、健康被験者に単回投与を行った 8 試験の併合データにおいて、フェドラチニブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

2.2.3.3.2 EFC12153 試験の MF を有する被験者において薬物代謝酵素の表現型及び遺伝型がフェドラチニブの曝露量に及ぼす影響（PMH0144、M5.3.3.3-4）

目的

本試験の主要目的は、第 3 相 EFC12153 試験の MF を有する被験者において、薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝型多様性が定常状態におけるフェドラチニブの曝露量（Cmax 及び AUC0-24）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、NAT1 及び NAT2 の各遺伝子について、遺伝型から予測される代謝表現型がフェドラチニブの曝露量（Cmax 及び AUC0-24）に及ぼす影響を評価することであった。

方法

MF を有する被験者において、対数変換したフェドラチニブの PK パラメータに及ぼす表現型及び遺伝型の影響を、各代謝酵素／トランスポーターについてそれぞれセミパラメトリック回帰又は線形固定効果モデルにより評価し、その影響の p 値を求めた。

結果の要約

PGx 検体が得られた被験者は白人 97 例、PGx 検体及び曝露量の PK パラメータの両方が得られた被験者は白人 86 例であった。MF を有する被験者におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-24)に対する薬物代謝酵素及びトランスポーター（ABCB1、ABCC2、ABCG2、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP4F2、FMO1、FMO3、GSTM1、GSTP1 、 GSTT1 、 NAT1 、 NAT2 、 SLC15A2 、 SLC22A1 、 SLC22A11 、 SLC22A2 、 SLC22A3 、SLC22A6、SLC22A8、SLCO1B1、SLCO1B3、SLCO2B1、SULT1A1、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B15、UGT2B17 及び UGT2B7）の遺伝型多様性の影響、並びに CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、NAT1 及び NAT2 遺伝子の遺伝型から予測される代謝表現型の影響について、有意な差は認められなかった（$p > 0.05$）。

CYP3A4 と曝露量との間に統計学的に有意な関連が認められた。AUC(0-24)について、FDR で調整した p 値は 0.030 であった。CYP3A4 における 2 つの SNP である CYP3A4_rs2740574 と CYP3A4_rs4986910 は曝露量と関連していると考えられた。CYP3A4_rs2740574 については、ヘテロ接合体遺伝型「A/G」の被験者で曝露量が低かった。しかしながら、遺伝型が「A/G」の被験者は 7 例（7.2%）のみであった。CYP3A4_rs4986910 については、CYP3A4_rs4986910 のヘテロ接合体遺伝型「C/T」を有する被験者で曝露量が高かったが、遺伝型「C/T」を有する被験者は 2 例のみであった。logCmax に基づく結果は、logAUC(0-24)に基づく結果と同様であった。CYP3A4 においてはマイナーなヘテロ接合体遺伝型を有する被験者がごく少数であったため、結果の解釈には注意が必要である。

結論

- 全体として、本試験で解析した MF 被験者集団において、解析した薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝型多様性、並びに遺伝型から予測される代謝表現型は、フェドラチニブの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。
- CYP3A4 においては、2 つの SNP が曝露量と関連していると考えられたが、これらを有する被験者はごく少数であったため、結果の解釈には注意が必要である。

2.2.4 外因性要因の影響及びフェドラチニブが他剤に及ぼす影響の検討

2.2.4.1 他剤がフェドラチニブに及ぼす影響

2.2.4.1.1 健康男性被験者を対象にケトコナゾール 200 mg BID の 14 日間反復経口投与が SAR302503 単回漸増経口投与に及ぼす影響を評価するオープンラベル、2 処置、2 群、投与順固定の薬物動態学的相互作用試験（INT12893 試験、M5.3.3.4-5）

目的

ケトコナゾール 200 mg BID の 14 日間反復経口投与がフェドラチニブ単回漸増経口投与の PK に及ぼす影響を評価すること。

方法

本試験は、オープンラベル、2 処置、投与順固定試験であり、2 回のフェドラチニブの投与間に 15 日間のウォッシュアウト期間を設けた。18～55 歳の健康成人男性からなる 2 つのコホート（各コホート 7 例）に、絶食下（投与前 10 時間及び投与後 4 時間）でフェドラチニブを 2 回単回投与した。第 1 期 Day 1 に単独投与し、第 2 期 Day 6 の朝にケトコナゾールと併用投与した（コホート 1 に 50 mg、コホート 2 に 300 mg）。第 2 期では、両コホートの被験者にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（Day 1 から Day 14 まで）投与した。ケトコナゾールは摂食下（標準食摂食後 30 分以内）で投与したが、フェドラチニブとの併用投与日には絶食下で投与した。フェドラチニブ PK 評価用の血液試料は各期ともに投与後 216 時間まで採取した。ケトコナゾール PK 評価用の血液試料は第 2 期 Day 6 の初回投与前及び朝の投与後 12 時間まで採取した。フェドラチニブの PK パラメータとして Cmax、Tmax、

AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、Vss/F 及び CL/F をノンコンパートメント解析により算出した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

健康被験者にフェドラチニブを単独投与又はケトコナゾールと併用投与したときのフェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.4.1-1 に、PK パラメータの比の推定値を Table 2.2.4.1-2 に示す。フェドラチニブ単独投与時又はフェドラチニブとケトコナゾールとの併用投与時の血漿中フェドラチニブ濃度推移を Figure 2.2.4.1-1 に示す。健康男性被験者にケトコナゾール 200 mg を BID で 14 日間反復経口投与したとき、フェドラチニブ 50 mg 及び 300 mg を単回経口投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)は、それぞれ 3.85 倍及び 3.06 倍に増加した。これらの試験結果から、フェドラチニブは CYP3A4 の基質であることが裏付けられた。

Table 2.2.4.1-1: ケトコナゾール併用下又は非併用下でフェドラチニブを投与したときの血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12893 試験）

Parameter	50 mg fedratinib alone N = 7	50 mg fedratinib + Ketoconazole N = 7	300 mg fedratinib alone N = 7	300 mg fedratinib + Ketoconazole N = 6[d]
Cmax (ng/mL)	71.5 (28.1)	132 (41.9)	379 (59.1)	741 (46.1)
Tmax[a] (h)	1.50 (0.50 - 2.00)	1.50 (1.00 - 4.00)	3.00 (1.50 - 3.00)	2.50 (1.00 - 4.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	1050 (29.6)	3820 (28.5)	6080 (51.0)	21200 (41.7)
AUC(INF) (ng·h/mL)	1290 (29.0)	5190 (38.3)[b]	6460 (54.6)[c]	25000 (39.5)
T-HALF (h)	112 (31.4)	131 (32.0)	77.0 (16.9)	95.4 (20.5)
CL/F (L/h)	38.7 (30.0)	9.63 (32.1)[b]	46.4 (58.9)[c]	12.0 (42.9)
Vss/F (L)	4300 (31.6)	1310 (34.1)[b]	3150 (59.8)[c]	1210 (54.2)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state.

a Median (Min - Max)
b N = 4, due to AUC extrapolation > 30% in 3 subjects.
c N = 6, due to AUC extrapolation > 30% in one subject.
d One subject was excluded from PK population due to vomiting around 1 hour postdose.
Source: INT12893 CSR Table 14.

Table 2.2.4.1-2: **フェドラチニブ単独投与時に対するフェドラチニブ及びケトコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比の推定値及び 90%信頼区間（INT12893 試験）**

Ketoconazole (perpetrator) dose	Fedratinib (victim) dose	Parameter	Estimate	90% CI
200 mg BID[a,b]	50 mg single dose[c]	Cmax	1.85	(1.62 to 2.11)
		AUC(0-T)	3.64	(3.20 to 4.13)
		AUC(INF)	3.85	(2.89 to 5.12)
	300 mg single dose[d]	Cmax	1.93	(1.18 to 3.17)
		AUC(0-T)	3.20	(2.51 to 4.09)
		AUC(INF)	3.06	(2.46 to 3.80)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; BID = twice daily; Cmax = maximum concentration; CI = confidence interval; PK = pharmacokinetic

a n = 7, 7, 4 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 200 mg ketoconazole BID + 50 mg fedratinib single dose.

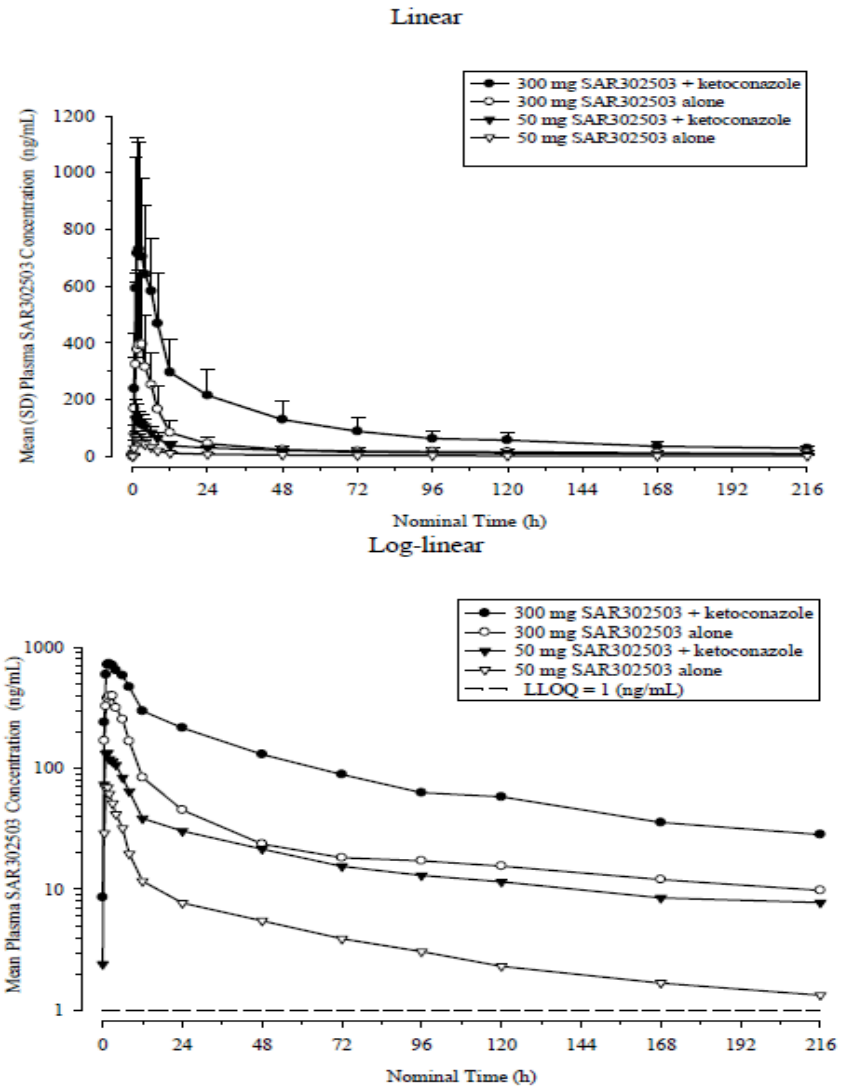
b n = 6 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 200 mg ketoconazole BID + 300 mg fedratinib single dose.

c n = 7 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 50 mg fedratinib single dose.

d n = 7, 7, 6 for the PK parameters Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 300 mg fedratinib single dose.

Note: Ratio = fedratinib + ketoconazole versus fedratinib alone; values are rounded to 3 significant figures or less.
Source: INT12893 CSR Table 15.

Figure 2.2.4.1-1: フェドラチニブ及びケトコナゾール併用時又は非併用時の健康被験者における平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（+SD）（INT12893 試験）



LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: INT12893 CSR Figure 2.

結論

- 健康男性被験者に強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg を BID で 14 日間反復経口投与したとき、フェドラチニブ 50 mg 及び 300 mg 単回経口投与による併用時のフェドラチニブの AUC(INF)はそれぞれ 3.85 倍及び 3.06 倍増加した。

2.2.4.1.2 健康男性被験者を対象としてパントプラゾール 40 mg の 7 日間 反復経口投与がフェドラチニブ 500 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するオープンラベル、2 処置、クロスオーバー、薬物動態学的相互作用試験（INT12894 試験、M5.3.3.4-2）

目的

パントプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40 mg の 7 日間反復経口投与がフェドラチニブ 500 mg 単回経口投与後のフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価すること。

方法

本試験は、オープンラベル、投与順固定、2 期、2 処置クロスオーバー試験であり、フェドラチニブの投与間に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。健康成人男性 26 例にフェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル × 5）を第 1 期の Day 1 に絶食下（投与前に 10 時間以上、投与後 4 時間以上）で単回投与した。パントプラゾールは第 2 期に摂食下で 40 mg を Day 1 から Day 7 まで QD 投与した。ただし、フェドラチニブとの併用投与時には絶食下で投与した。組み入れられた被験者のうち 11 例は試験を完了しなかった。2 例は第 2 期で被験者の事情により試験を中止し、9 例は第 1 期 Day 1 のフェドラチニブ投与後 2 時間以内に発現した嘔吐により試験を中止した。嘔吐により 16 例中 9 例が第 1 期で試験を中止したため、10 例の被験者を追加で組み入れた。嘔吐の予防のため、第 1 期 Day 1 及び第 2 期 Day 7 の各フェドラチニブ投与の約 1 時間前に、追加で組み入れたすべての被験者に Zofran®8 mg（オンダンセトロン塩酸塩）を単回投与した。フェドラチニブ PK 評価用の血液試料は各期ともに投与後 168 時間まで採取し、パントプラゾール PK 評価用の血液試料は第 2 期の Day 1 及び Day 7 の投与前に採取した。フェドラチニブの PK パラメータを算出した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

健康被験者にフェドラチニブを単独投与又はパントプラゾールと併用投与したときのフェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.4.1-3 に、PK パラメータの比の推定値を Table 2.2.4.1-4 に示す。パントプラゾールとの併用又は非併用にかかわらず、フェドラチニブの AUC に明らかな差は認められなかった。

Table 2.2.4.1-3: パントプラゾールの併用又は非併用下でフェドラチニブを投与した健康被験者における血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12894 試験）

Parameter	Fedratinib 500 mg alone N = 17[b]	Fedratinib 500 mg + pantoprazole N = 16[c]
Cmax (ng/mL)	683 (33.8)	754 (32.3)
Tmax[a] (h)	3.00 (1.50 - 6.00)	3.00 (1.50 - 6.00)

Table 2.2.4.1-3: パントプラゾールの併用又は非併用下でフェドラチニブを投与した健康被験者における血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（INT12894 試験）

Parameter	Fedratinib 500 mg alone	Fedratinib 500 mg + pantoprazole
AUC(0-T) (ng·h/mL)	11600 (40.8)	13400 (35.6)[d]
AUC(INF) (ng·h/mL)	13200 (37.6)	15100 (32.4)[d]
T-HALF (h)	73.6 (43.4)	68.8 (37.5)[d]

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum concentration

a Median (Min - Max).
b Nine subjects were excluded from the PK population due to vomiting within 2 hours postdose and were discontinued in Period 1.
c One subject discontinued prior to Period 2.
d N = 13 subjects; 3 subjects were excluded due to last PK sampling at 72 or 120 h (instead of 168 h) in Period 2.
Source: INT12894 CSR Table 16.

Table 2.2.4.1-4: フェドラチニブ単独投与時に対するフェドラチニブ及びパントプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比の推定値と 90%信頼区間（INT12894 試験）

Pantoprazole (perpetrator) dose	Fedratinib (victim) dose	Parameter	Estimate	90% CI
40 mg QD[a]	500 mg single dose[b]	Cmax	1.09	(0.95 to 1.25)
		AUC(0-T)	1.15	(1.01 to 1.30)
		AUC(INF)	1.15	(1.04 to 1.27)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; CI = confidence interval; QD = once daily.

a n = 16, 13, and 13 for Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 40 mg pentoprazole QD + 500 mg fedratinib single dose.
b n = 17 for Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF) for patients who received 500 mg fedratinib single dose.
Note: Ratio = fedratinib + pantoprazole versus fedratinib alone; values are rounded to 3 significant figures or less.
Source: INT12894 CSR Table 17.

結論

- プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾール 40 mg を QD で 7 日間反復経口投与したとき、フェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、フェドラチニブの曝露量は増加したが、顕著な変化は認められなかった（Cmax で 1.09 倍、AUC(INF)で 1.15 倍）。

2.2.4.1.3 健康被験者を対象としてリファンピシン及びエファビレンツがフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、オープンラベル試験（FEDR-CP-002 試験、M5.3.3.4-6）

目的

健康被験者を対象に、リファンピシン及びエファビレンツの反復投与がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価すること。また、リファンピシン又はエファビレンツと併用投与したときのフェドラチニブ単回投与の安全性及び忍容性を評価すること。

方法

本試験は、健康被験者を対象として、リファンピシン又はエファビレンツの反復投与がフェドラチニブ単回投与の PK、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する、2 パートの試験であった。各試験パートは非ランダム化、投与順固定、オープンラベルデザインで構成され、順不同又は並行して実施することができた。被験者はいずれか 1 つのパートにのみ参加した。

すべての適格性基準を満たした被験者は Day −1 に治験実施医療機関に来院し、Day 25 の朝まで入院した。Day 1 に、絶食下でフェドラチニブ 500 mg を単回投与した。Day 2 から Day 16 までフェドラチニブのウォッシュアウト期間を設けた。各パート 16 例の被験者が Day 9 から Day 18 まで絶食下でリファンピシン（パート 1）又はエファビレンツ（パート 2）のいずれかの 600 mg QD 投与を受けた。Day 17 に、絶食下でフェドラチニブ 500 mg の単回投与をリファンピシン 600 mg 又はエファビレンツ 600 mg と併用した。本試験の両パートとも、フェドラチニブに関連する悪心及び嘔吐の可能性を低減するため、すべての被験者に各フェドラチニブ投与の約 1 時間前にオンダンセトロン 8 mg を経口投与した。

Day 1 及び Day 17 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、120、168 及び 192 時間の時点でフェドラチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

Day 25 に被験者は十分な安全性評価及び治験関連手順の完了後に退院した。各被験者は退院の 4 日後（±2 日）に追跡調査のための電話連絡を受けた。

ノンコンパートメント法により算出した PK パラメータは、Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、Tmax、T-HALF、CL/F 及び Vz/F であった。

薬物動態の結果の要約

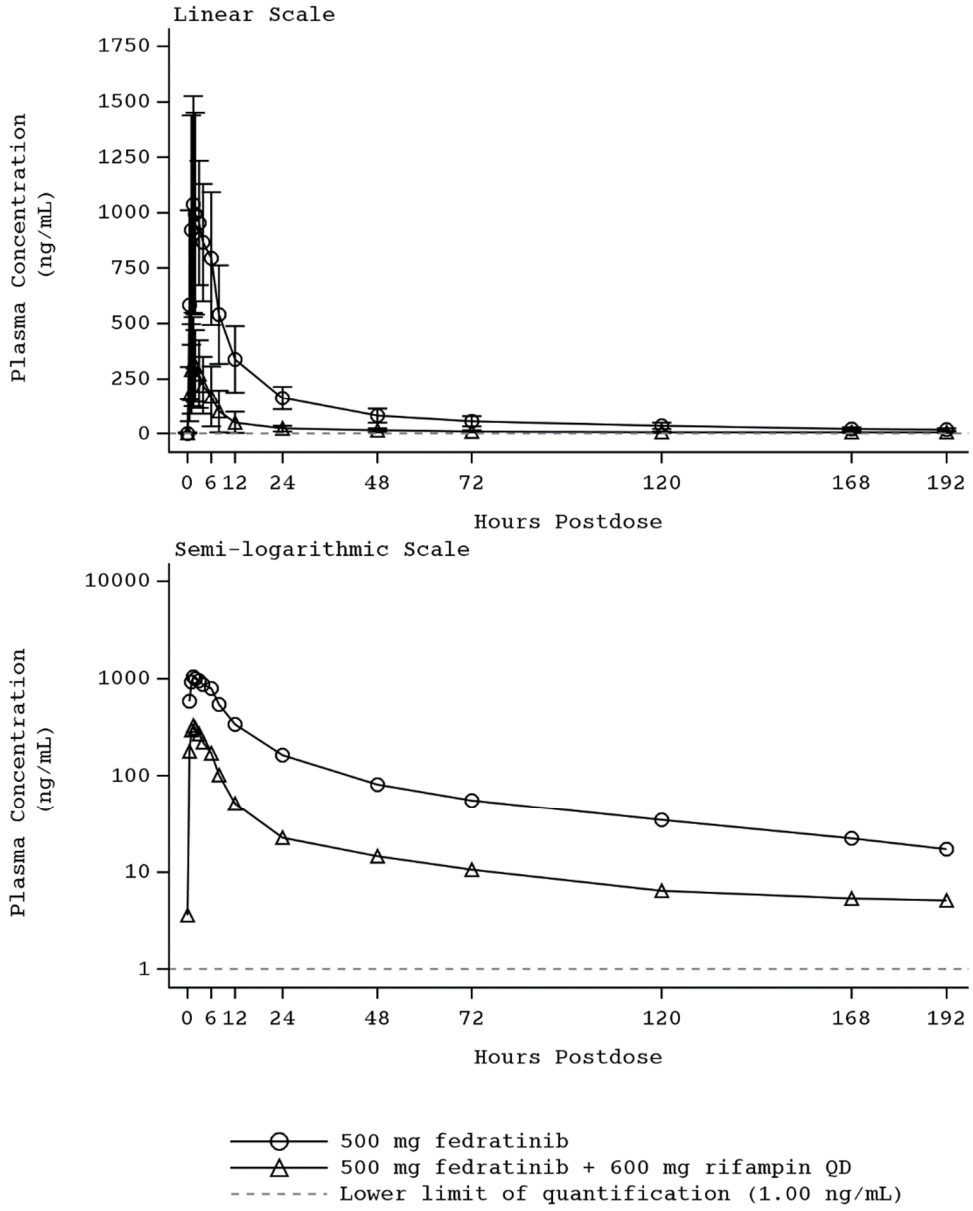
パート 1 では、16 例が組み入れられ、試験を完了した。パート 2 では 16 例を組み入れ、14 例（87.5%）が試験を完了した。2 例が本試験のパート 2 を中止した。このうち 1 例は医師の判断により Day 17 のフェドラチニブ投与前に中止した。そのため、本被験者のフェドラチニブ及びエファビレンツについての薬物動態解析結果はなかった。もう 1 例の被験者は、治験責任医師により、フェドラチニブ 500 mg 及びエファビレンツ 600 mg QD の併用投与との関連が疑われた TEAEs により、Day 17 のフェドラチニブ及びエファビレンツの併用投与後に中止した。当該 TEAEs は試験終了時までに回復

した。Day 17 のフェドラチニブ及びエファビレンツのすべての血漿 PK 検体は当該被験者から採取されており、当該被験者の PK パラメータは統計解析に含まれている。

<u>リファンピシンがフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響</u>

フェドラチニブ 500 mg 単独投与時及びフェドラチニブと強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン併用投与時の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（±SD）を Figure 2.2.4.1-2 に示す。フェドラチニブの血漿中 PK パラメータを Table 2.2.4.1-5 に要約し、フェドラチニブの PK パラメータの統計解析を Table 2.2.4.1-6 及び Table 2.2.4.1-7 に要約する。
フェドラチニブをリファンピシンと併用投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)の幾何平均値は 4000 ng·h/mL、単独投与したときは 20600 ng·h/mL であり、併用により減少した。また、フェドラチニブをリファンピシンと併用投与したときのフェドラチニブの Cmax の幾何平均値は 351 ng/mL、単独投与したときは 1160 ng/mL であり、併用により減少した。Tmax の中央値は、フェドラチニブをリファンピシンと併用投与したときと単独投与したときとで同程度であった（それぞれ 1.50 時間及び 2.00 時間）（Table 2.2.4.1-5 及び Table 2.2.4.1-7）。
リファンピシンと併用投与したときのフェドラチニブの血漿中 AUC(INF)は、単独投与したときの 19.5%（90% CI: 16.78%～22.74%）であった。リファンピシンと併用投与したときのフェドラチニブの Cmax は、単独投与したときの 30.2%（90% CI: 25.34%～36.00%）（Table 2.2.4.1-6）であった。

Figure 2.2.4.1-2: 平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD) − Part 1 (FEDR-CP-002 試験)



SD = standard deviation.
Samples collected outside the acceptable collection window or without sample collection time are excluded from the mean plot.
Source: FEDR-CP-002 CSR Figure 3

Table 2.2.4.1-5: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約－Part 1 (FEDR-CP-002 試験)

PK Parameters	Fedratinib (500 mg) Administered Alone (N = 16)	Fedratinib (500 mg) Administered with Rifampin (600 mg) (N = 16)
Cmax (ng/mL)	1160 (37.6)	351 (56.5)
Tmax (h)[a]	2.00 (0.50, 6.00)	1.50 (0.50, 4.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	18800 (31.9)	3520 (53.4)
AUC(INF) (ng·h/mL)	20600 (31.0)	4000 (48.7)[b]
T-HALF (h)	72.1 (18.6)	126 (83.1)
CL/F (L/h)	24.3 (31.0)	125 (48.7)[b]
Vz/F (L)	2520 (42.4)	16200 (56.7)[b]

AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with a measurable plasma concentration; CL/F = apparent clearance; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a Median (min, max) data are presented.
b N=12, due to AUC extrapolation > 20% in four subjects.
Geometric mean (Geometric CV%) data are presented.
Source: FEDR-CP-002 CSR Table 3

Table 2.2.4.1-6: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：AUC 及び Cmax－Part 1 (FEDR-CP-002 試験)

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of the Ratio	Intra-subject CV%
AUC(0-T) (ng·h/mL)	Test	16	3515	18.7	(16.25, 21.45)	22.7
	Reference	16	18825			
AUC(INF) (ng·h/mL)	Test	12	4025	19.5	(16.78, 22.74)	21.4
	Reference	16	20610			
Cmax (ng/mL)	Test	16	351	30.2	(25.34, 36.00)	28.9
	Reference	16	1161			

AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with a measurable plasma concentration; CI = confident interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; MSE = mean squared error; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.
Note: Geometric means, ratio (Test/Reference), and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effects and subject as random effect on the natural log-transformed PK parameters. The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage.
Intra-subject CV% = Square root of [(expMSE of ANOVA)-1]*100
Treatment: Reference = 500 mg fedratinib; Test = 500 mg fedratinib + 600 mg rifampin QD

Source: FEDR-CP-002 CSR Table 4

Table 2.2.4.1-7: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：Tmax – Part 1 (FEDR-CP-002 試験)

Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference (Test – Reference)	90% CI of Median Difference	p-value
Tmax (h)	Test	16	1.50	-0.65	(-2.20, 0.00)	0.0598
	Reference	16	2.00			

CI = confidence interval; N = number of subjects; QD = once daily; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: The median difference (Test-Reference) and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann estimate.
The p-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Treatment: Reference = 500 mg fedratinib; Test = 500 mg fedratinib + 600 mg rifampin QD
Source: FEDR-CP-002 CSR Table 5

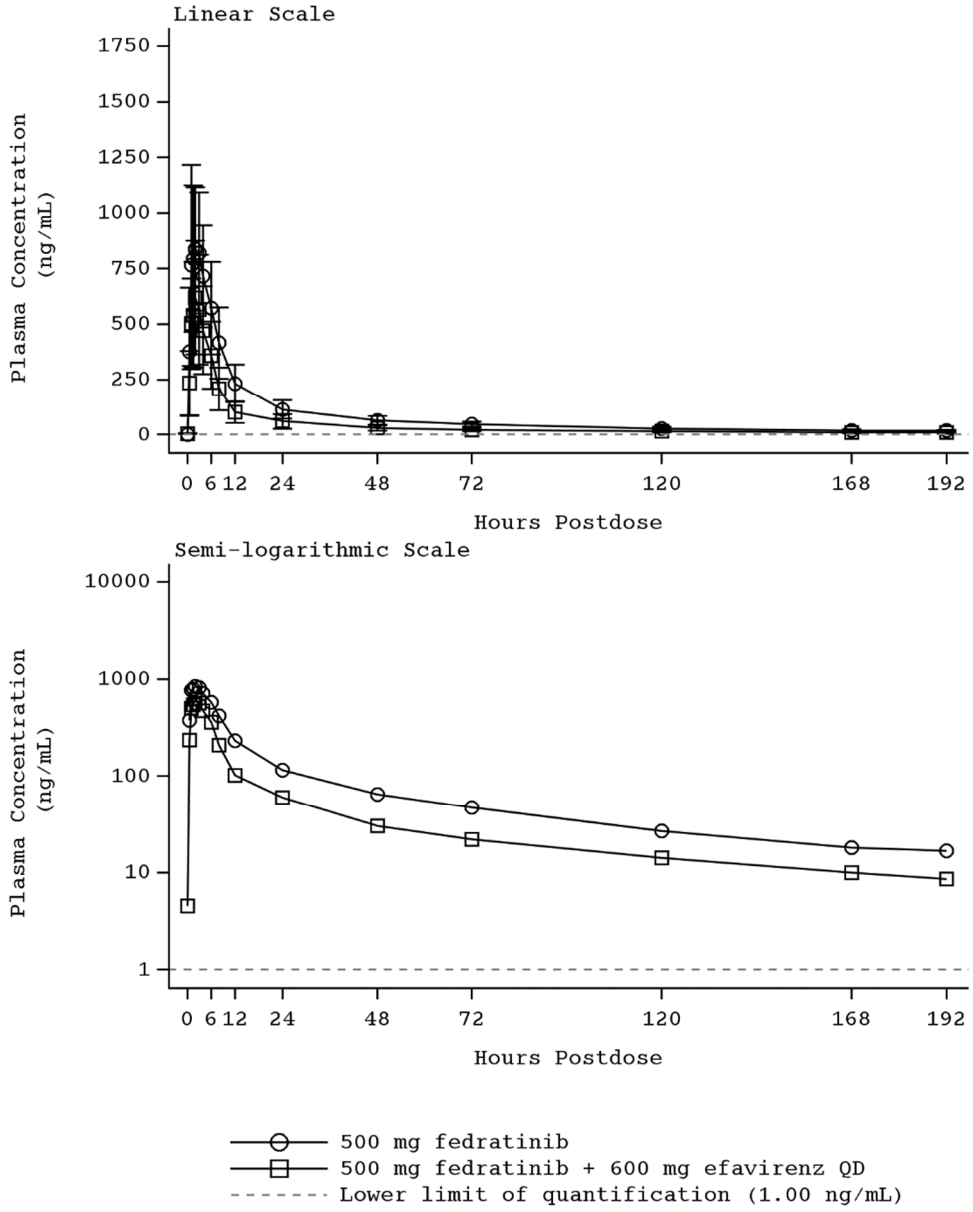
<u>エファビレンツがフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響</u>

フェドラチニブ 500 mg 単独投与時及びフェドラチニと中程度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツ併用投与時の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（±SD）を Figure 2.2.4.1-3 に示す。フェドラチニブの血漿中 PK パラメータを Table 2.2.4.1-8 に要約し、フェドラチニブの PK パラメータの統計解析を Table 2.2.4.1-9 及び Table 2.2.4.1-10 に示す。

フェドラチニブをエファビレンツと併用投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)の幾何平均値は 8570 ng·h/mL、単独投与したときは 17200 ng·h/mL であり、併用により減少した。また、フェドラチニブの Cmax は、フェドラチニブをエファビレンツと併用投与したときは 627 ng/mL、単独投与したときは 907 ng/mL であり、併用により減少した。Tmax の中央値は、フェドラチニブをエファビレンツと併用投与したときと単独投与したときとで同程度であった（それぞれ 2.05 時間及び 2.10 時間）（Table 2.2.4.1-8 及び Table 2.2.4.1-10）。

エファビレンツと併用投与したときのフェドラチニブの血漿中 AUC(INF)は、単独投与したときの 53.2%（90% CI: 47.17%～59.92%）であった。エファビレンツと併用投与したときのフェドラチニブの Cmax は、単独投与したときの 71.5%（90% CI: 65.38%～78.19%）（Table 2.2.4.1-9）であった。

Figure 2.2.4.1-3: 平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD) − Part 2 (FEDR-CP-002 試験)



SD = standard deviation.
Samples collected outside the acceptable collection window or without sample collection time are excluded from the mean plot.
Source: FEDR-CP-002 CSR Figure 4

Table 2.2.4.1-8: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約－Part 2 (FEDR-CP-002 試験)

PK Parameters	Fedratinib (500 mg) Administered Alone (N = 16)	Fedratinib (500 mg) Administered with Efavirenz (600 mg) (N = 15)
Cmax (ng/mL)	907 (38.5)	627 (45.9)
Tmax (h)[a]	2.10 (1.00, 6.00)	2.05 (1.00, 4.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	14500 (35.2)	7700 (44.4)
AUC(INF) (ng·h/mL)	17200 (29.3)[b]	8570 (44.2)[c]
T-HALF (h)	83.0 (20.7)[d]	93.5 (18.0)
CL/F (L/h)	29.1 (29.3)[b]	58.4 (44.2)[c]
Vz/F (L)	3490 (31.6)[b]	7660 (50.4)[c]

AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with a measurable plasma concentration; CL/F = apparent clearance; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half life; Tmax = time to maximum plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a Median (min, max) data are presented.
b N=15, due to AUC extrapolation > 20% in one subject.
c N=14, due to AUC extrapolation > 20% in one subject.
d N=15, due to regression coefficient for calculation of lambda z < 0.8 in one subject.
Geometric mean (Geometric CV%) data are presented.
Source: FEDR-CP-002 CSR Table 6

Table 2.2.4.1-9: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：AUC 及び Cmax－Part 2 (FEDR-CP-002 試験)

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means	90% CI of the Ratio	Intra-subject CV%
AUC(0-T) (ng·h/mL)	Test	15	7752	53.6	(47.84, 60.01)	17.8
	Reference	16	14469			
AUC(INF) (ng·h/mL)	Test	14	8851	53.2	(47.17, 59.92)	17.4
	Reference	15	16649			
Cmax (ng/mL)	Test	15	649	71.5	(65.38, 78.19)	14.0
	Reference	16	907			

AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with a measurable plasma concentration; CI = confident interval; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; MSE = mean squared error; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.
Note: Geometric means, ratio (Test/Reference), and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effects and subject as random effect on the natural log-transformed PK parameters.

The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage.
Intra-subject CV% = Square root of [(expMSE of ANOVA)-1]*100
Treatment: Reference = 500 mg fedratinib; Test = 500 mg fedratinib + 600 mg efavirenz QD
Source: FEDR-CP-002 CSR Table 7

Table 2.2.4.1-10: フェドラチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較：Tmax – Part 2 (FEDR-CP-002 試験)

Parameter	Treatment	N	Median	Median Difference (Test – Reference)	90% CI of Median Difference	p-value
Tmax (h)	Test	15	2.05	-0.07	(-0.95, 0.51)	0.6956
	Reference	16	2.10			

CI = confidence interval; N = number of subjects; QD = once daily; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Note: The median difference (Test-Reference) and 90% CI of the median difference are from Hodges-Lehmann estimate.
The p-value is from Wilcoxon signed-rank test.
Treatment: Reference = 500 mg fedratinib; Test = 500 mg fedratinib + 600 mg efavirenz QD
Source: FEDR-CP-002 CSR Table 8

結論

- 強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシンと併用投与したときのフェドラチニブの曝露量は、単独投与時と比較して AUC(INF)及び Cmax がそれぞれ 19.5%及び 30.2%であった。
- 中程度のCYP3A4誘導剤であるエファビレンツと併用投与したときのフェドラチニブの曝露量は、単独投与時と比較してAUC(INF)及びCmaxがそれぞれ53.2%及び71.5%であった。

2.2.4.1.4 健康被験者を対象としてCYP2C19阻害剤かつCYP3A4阻害剤であるフルコナゾールがフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する第1相、オープンラベル試験（FEDR-CP-004試験、M5.3.3.4-8）

目的

健康成人被験者にフェドラチニブを単回投与したときのPKに対するフルコナゾール反復投与の影響を評価すること。また、健康被験者にフェドラチニブをフルコナゾール併用又は非併用下で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

方法

本試験は、健康被験者を対象としてフェドラチニブを単回投与したときの PK、安全性及び忍容性に対するフルコナゾール反復投与の影響を評価する非ランダム化、投与順固定、オープンラベル試験であった。スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下であった 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女（人種は問わない）を適格とした。

Day 1 にフェドラチニブ 100 mg を絶食下単回投与、Day 10 にフルコナゾール 400 mg を単回投与、Day 11 から Day 23 までフルコナゾール 200 mg を QD 投与した。Day 18 に、フルコナゾール反復投与と併用してフェドラチニブ 100 mg を単回投与した。

試験期間中、PK 評価用の血液検体を事前に規定された時点で採取した。

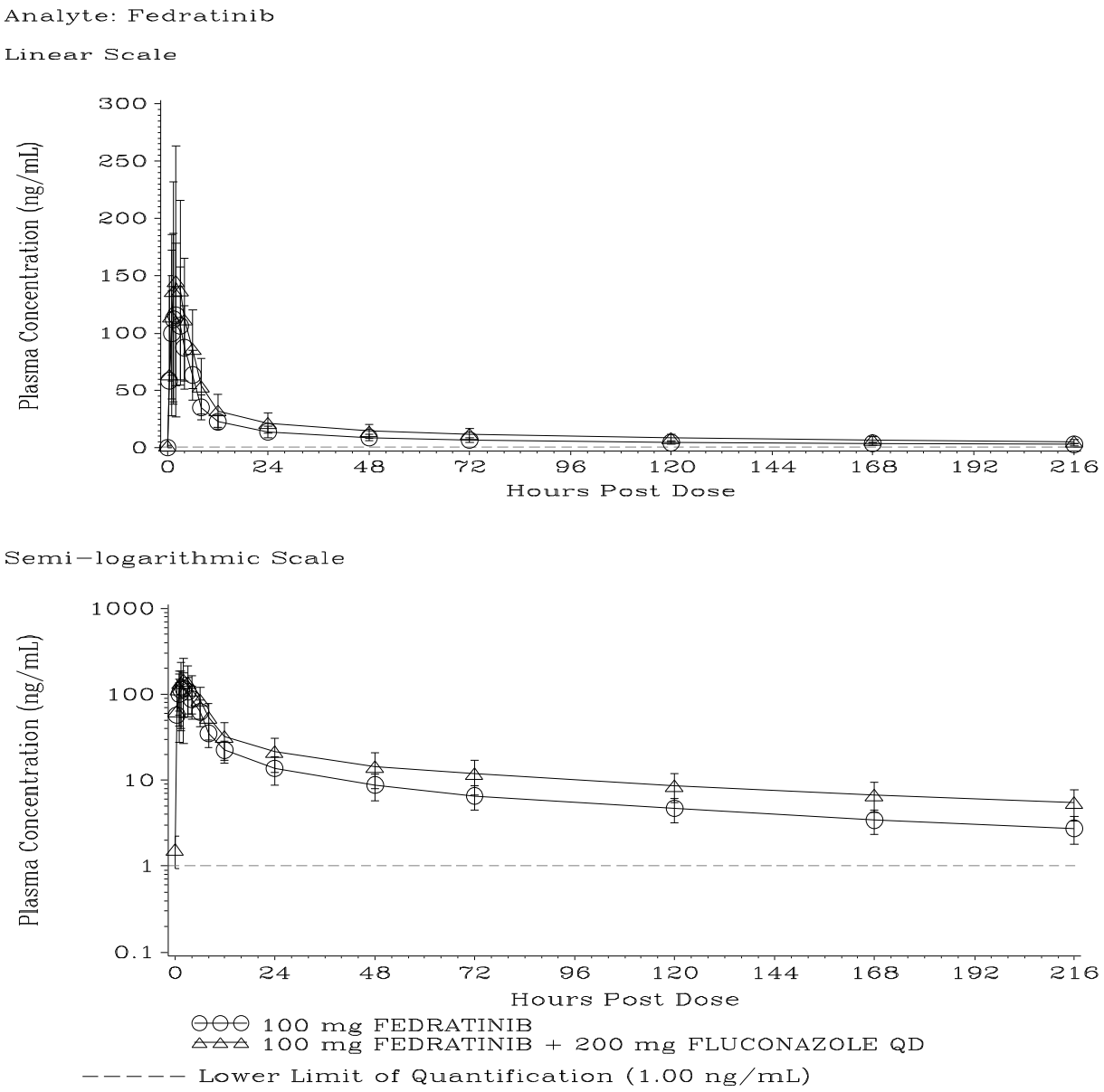
安全性評価は、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を含む）とした。有害事象、重篤な有害事象、並びに併用薬及び併用療法について試験期間を通してモニタリングした。

薬物動態の結果の要約

フェドラチニブ 100 mg 単独投与時又はフェドラチニブ 100 mg とフルコナゾール 200 mg QD の併用投与時の平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（±SD）を Figure 2.2.4.1-4 に示す。フェドラチニブの血漿中 PK パラメータを Table 2.2.4.1-11 に要約し、フェドラチニブの PK パラメータの統計解析を Table 2.2.4.1-12 に要約する。

フェドラチニブの平均血漿中濃度推移は、いずれにおいても速やかな吸収相を示し、Tmax の中央値は 2.00 時間であった。その後、フェドラチニブ濃度は二相性の減少を示した。

Figure 2.2.4.1-4: フェドラチニブ及びフルコナゾール併用時又は非併用時の健康被験者における平均血漿中フェドラチニブ濃度推移 (± SD)（FEDR-CP-004 試験）



QD = once daily; SD = standard deviation
Notes: For concentration values BLQ (ie, 1.00 ng/mL), a concentration value of zero was included for the computation of the arithmetic mean. If 50% or more of the values were BLQ at one time point, the arithmetic mean was reported as BLQ. Samples collected outside the protocol-defined window were excluded from calculation of summary statistics.
Source: FEDR-CP-004 CSR Figure 1.

血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータ

個々の血漿中濃度推移を検討したところ、ほとんどの被験者で投与後 0.5 時間（最初の検体採取時点）にフェドラチニブ濃度が測定可能であり、いずれの投与（フェドラチニブ 100 mg 単独投与並びにフェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与）においてもすべての被験者で投与後 1 時間から 216 時間（最終検体採取時点）まで定量可能であった。

フェドラチニブ 100 mg 単独投与時並びにフェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時の Tmax の中央値はいずれの投与においても 2.00 時間であった（Table 2.2.4.1-11）。

その後、血漿中フェドラチニブ濃度は低下し、T-HALF の幾何平均値はフェドラチニブ 100 mg 単独投与時は 125 時間、フェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時は 138 時間であった。AUC(INF)、CL/F 及び Vz/F の値は、フェドラチニブ 100 mg 単独投与の 7 例及びフェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与の 5 例から得られた。一部の被験者において AUCextrap%が 20%を超えたため、要約統計量から除外した。

Table 2.2.4.1-11: 薬物動態解析対象集団における処置別の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数%）（FEDR-CP-004 試験）

Parameter (unit)	100 mg Fedratinib (N = 16)	100 mg Fedratinib + 200 mg Fluconazole QD (N = 16)
Cmax (ng/mL)	121 (52.2%)	146 (53.5%)
Tmax[a] (h)	2.00 (0.50, 4.02)	2.00 (1.02, 6.00)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	1900 (31.5%)	2970 (34.8%)
AUC(INF)[b] (ng·h/mL)	2360 (21.9%)	4200 (40.2%)
T-HALF (h)	125 (22.1%)	138 (27.2%)
CL/F[b] (L/h)	42.3 (21.9%)	23.8 (40.2%)
Vz/F[b] (L)	6500 (18.6%)	3560 (34.0%)

AUC = area under the plasma concentration time-curve; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measured time point; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally; Cmax = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects for each treatment; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time to maximum observed plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution when dosed orally.

a For Tmax, the median (minimum, maximum) values are presented.

b For these parameters, n = 7 for 100 mg fedratinib and n = 5 for 100 mg fedratinib + 200 mg fluconazole QD. AUC(INF), CL/F, and Vz/F estimates were excluded from descriptive statistics where %AUCextrap > 20%.

Source: FEDR-CP-004 CSR Table 3.

血漿中フェドラチニブの薬物動態パラメータの統計解析

フェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時のフェドラチニブの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-T)）は、フェドラチニブ 100 mg 単独投与時に認められた値よりも高かった。Cmax 及び AUC(0-T)の最小二乗幾何平均値比（フェドラチニブ 100 mg 単独投与時に対するフェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時の比）はそれぞれ 121%及び 156%であった。AUC(INF)についてはフェドラチニブ 100 mg 単独投与（7 例）並びにフェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与（5 例）の被験者数が少なかったことから、結論を導き出すことはできないと考えた。

Table 2.2.4.1-12: 薬物動態解析対象集団における血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（FEDR-CP-004 試験）

PK Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI of Ratio of Geometric LS Means (%)	Intrasubject CV (%)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	100 mg fedratinib + 200 mg fluconazole QD (test)	16	16	2970	156	(145, 168)	11.6
	100 mg fedratinib (reference)	16	16	1900			
AUC(INF) (ng·h/mL)	100 mg fedratinib + 200 mg fluconazole QD (test)	16	5	4100	170	(143, 202)	11.2
	100 mg fedratinib (reference)	16	7	2410			
Cmax (ng/mL)	100 mg fedratinib + 200 mg fluconazole QD (test)	16	16	146	121	(108, 135)	18.5
	100 mg fedratinib (reference)	16	16	121			

AUC = area under the plasma concentration time-curve; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time zero to the last measured time point; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; intrasubject CV = square root of [exp(MSE within subject of ANOVA) – 1] × 100; LS = least squares; MSE = mean squared error; N = number of subjects for each treatment; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic(s); QD = once daily.
Notes: AUC(INF) estimates were excluded from statistical analysis where %AUCextrap > 20%. Geometric means, ratio, and 90% CI of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as a fixed effect and subject as a random effect on the natural log-transformed PK parameters. The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage (%).
Source: FEDR-CP-004 CSR Table 4.

フェドラチニブの Tmax 推定値の差（フェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時並びにフェドラチニブ 100 mg 単独投与時の差）の中央値は 0.5 時間であり、差に関連する p 値

は 0.1563 であったことから、フルコナゾール 200 mg QD との併用投与はフェドラチニブの Tmax に統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

結論

- 単回投与時のフェドラチニブの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-T)）は、フェドラチニブ 100 mg 及びフルコナゾール 200 mg QD 併用投与時の方がフェドラチニブ 100 mg 単独投与時よりもそれぞれ 21%及び 56%高かった。

2.2.4.1.5 フェドラチニブとチトクローム P450 相互作用薬との薬物相互作用の予測（FEDR-DMPK-2852、M5.3.3.5-1）

目的

in vitro 及び in vivo データに基づきフェドラチニブの PBPK モデルを開発して適合性を確認し、フェドラチニブとケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、リトナビル（強い CYP3A4 阻害剤）、イトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、クラリスロマイシン（強い CYP3A4 阻害剤）、フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2C19 阻害剤）、エリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤）、ジルチアゼム（中程度の CYP3A4 阻害剤）、フルボキサミン（中程度の CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2C19 阻害剤）、キニジン（弱い CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2D6 阻害剤）、エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）及びリファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）を含むチトクローム P450 相互作用薬との DDI の可能性を予測すること（FEDR-DMPK-2852）。

方法

Simcyp®（V17R1、Certara、Sheffield、UK）を用いて、物理化学的パラメータ、膜透過性及びタンパク結合パラメータ、代謝酵素及びトランスポーター阻害パラメータ、臨床 PK データから得たヒト PK パラメータ推定値を含む、利用可能な in vitro 及び in vivo 情報を統合し、フェドラチニブの PBPK モデルを構築した。開発した PBPK モデルは、（1）MF を有する被験者におけるフェドラチニブ反復投与の PK データ（ARD11936 試験）、（2）健康被験者におけるフェドラチニブとケトコナゾールとの DDI データ（INT12893 試験）、（3）難治性固形癌患者におけるフェドラチニブとミダゾラム、オメプラゾール、メトプロロールからなるカクテルプローブ基質との DDI データ（INT12497 試験）を含む実測値を用いてバリデーションを行った。

バリデートされた PBPK モデルを用いて、健康被験者及びがん患者におけるフェドラチニブと CYP3A4 阻害剤及び誘導剤を含むチトクローム P450 相互作用薬との DDI について、以下の 2 つの投与デザインを対象にシミュレーションした。

（1）単回投与デザイン：CYP 相互作用薬の反復投与とフェドラチニブ 400 mg 単回投与による併用

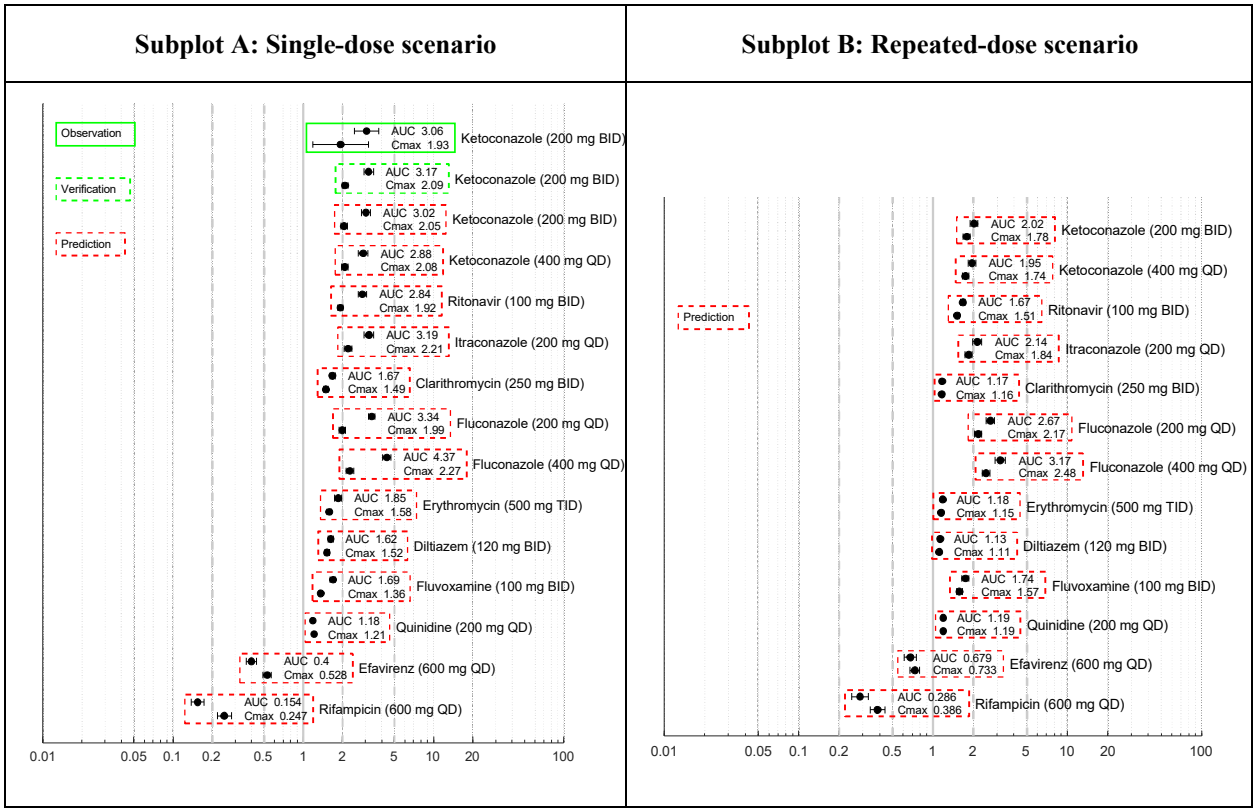
（2）反復投与デザイン：CYP 相互作用薬の反復投与とフェドラチニブ 400 mg QD 反復投与による併用

シミュレーションは、フェドラチニブの CYP3A に対する自己阻害作用及び誘導作用の影響を Simcyp®に組み込んで実施した。

シミュレーション結果の要約

DDI シミュレーション結果の要約として、モデルから予測した AUC(INF)及び Cmax の幾何平均値の比とその 90% CI を、フェドラチニブとケトコナゾールとの薬物相互作用試験から得られた実測データ及びそのシミュレーションによる予測値とともに、単回投与デザインに関するフォレストプロットを Figure 2.2.4.1-5 に示す。健康被験者にフェドラチニブ 400 mg QD 反復投与及び CYP 相互作用薬の反復投与を併用したとき、AUC 及び Cmax の幾何平均値の比及び 90% CI に対する DDI の影響は、フェドラチニブ単回投与時と比較して小さいと予測された（Figure 2.2.4.1-5）。がん患者集団における DDI の影響は、健康被験者集団と比較して、同程度と予測された。

Figure 2.2.4.1-5: モデルを用いて予測したフェドラチニブと CYP3A4 相互作用薬との薬物相互作用の要約



AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(TAU) = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; Cmax = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; PK = pharmacokinetic; QD = once daily.
The x axis represents the ratio of PK parameters (AUC or Cmax) for fedratinib coadministered with CYP inhibitor or inducer versus fedratinib taken alone.
Note: Subplot A: In the DDI simulations under the single-dose scenario, fedratinib was administered to healthy subjects as a single dose of either 300 mg (in the “Observation” and “Verification” categories) or 400 mg (in the “Prediction” category), and AUC refers to AUC(INF). Subplot B: In the DDI simulations under the repeated-dose

scenario, fedratinib was administered to healthy subjects as 400 mg QD (in the “Prediction” category), and AUC refers to AUC(TAU) at steady state. In both subplots, the symbols represent geometric means of the estimates and error bars represent the 90% confidence intervals of the estimates.
Source: FEDR-DMPK-2852 Figure 16.

PBPK モデルによる DDI シミュレーション結果の要約（フェドラチニブ単独投与時の AUC に対するフェドラチニブと CYP 阻害剤又は誘導剤との併用投与時の比に基づく DDI 評価）

- 健康被験者に強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル、イトラコナゾール及びクラリスロマイシン）、中程度の CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム及びフルボキサミン）及び弱い CYP3A4 阻害剤（キニジン）をフェドラチニブ 400 mg 単回投与と併用したときの DDI の影響は、それぞれ約 3 倍までの増加、約 2 倍までの増加及び約 1.2 倍の増加と予測された。さらに、健康被験者に強い CYP2C19 阻害剤及び中程度の CYP3A4 阻害剤（フルコナゾール 400 mg QD）をフェドラチニブ 400 mg の単回投与と併用したときの DDI の影響は約 4.4 倍の増加と予測された。
- 健康被験者にリファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）600 mg QD 又はエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）600 mg QD とフェドラチニブ 400 mg 単回投与を併用したときの DDI の影響は、それぞれ約 0.15 倍又は 0.40 倍と予測された。
- 健康被験者に強い 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）、中程度の CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン）及び弱い CYP3A4 阻害剤（キニジン）とフェドラチニブ 400 mg QD 反復投与を併用したときの DDI の程度は、それぞれ約 2 倍までの増加、約 1.2 倍までの増加及び約 1.2 倍の増加と予測された。さらに、健康被験者に強い CYP2C19 阻害剤及び中程度の CYP3A4 阻害剤（フルコナゾール 400 mg QD）をフェドラチニブ 400 mg の反復投与と併用したときの DDI の程度は約 3 倍の増加と予測された。
- 健康被験者にリファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）600 mg QD 又はエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）600 mg QD とフェドラチニブ 400 mg QD 反復投与を併用したときの DDI の程度は、それぞれ約 0.29 倍又は 0.68 倍と予測された。

2.2.4.1.6 更新版 PBPK モデルを用いたフェドラチニブとフルコナゾールとの薬物相互作用の予測（PBPK-FEDR-CP-004、M5.3.3.5-4）

目的

FEDR-DMPK-2852 において構築されたモデル（PBPK-CL2 model）を更新して、FEDR-CP-004 試験結果を用いてバリデートし、このモデルを用いて CYP2C19 の阻害剤かつ CYP3A4 の阻害剤であるフルコナゾールとの DDI の可能性を予測すること。

方法

FEDR-DMPK-2852 において構築されたモデル（PBPK-CL2 model）について、Simcyp のバージョンを V17 から V20 に更新し、使用パラメータを改良した。更新されたモデル（PBPK-CLin/CLout model）を FEDR-CP-004 試験結果を用いてバリデートした。感度分析及び濃度推移についての視覚的評価に

よる調整後、FEDR-CP-004 試験で得られたフェドラチニブの PK プロファイルを本モデルによって捉えられることが確認された。本モデルから予測された AUC 及び Cmax は、実測値によるデータに対する幾何平均値の比の 2 倍以内であった（実測値によるデータよりそれぞれ 27%及び 41%高い）。バリデートされたモデルを用いて、フルコナゾールがフェドラチニブの PK に及ぼす影響をシミュレーションした。シミュレーションにおいては、健康被験者又はがん患者を対象にフルコナゾール及びフェドラチニブを併用投与した。また、フェドラチニブは 100 mg 又は 400 mg で単回投与又は反復投与した。

シミュレーション結果の要約

がん患者にフェドラチニブ反復投与（400 mg QD）及びフルコナゾール反復投与（Day 1 は 400 mg 単回投与、その後は 200 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(TAU)は約 50%増加すると予測された。

2.2.4.2 フェドラチニブが他剤に及ぼす影響

2.2.4.2.1 難治性固形癌を有する成人患者を対象に、SAR302503 の反復投与がオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラム（CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 のプローブ基質）をカクテル単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価するオープンラベル、2 処置、クロスオーバー、薬物相互作用試験（INT12497 試験、M5.3.3.4-1）

目的

主要目的は、CYP プローブ基質のカクテル（CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）を用いて、フェドラチニブ 500 mg の 15 日間反復経口投与が CYP P450 の活性に及ぼす影響を評価することであった。また、難治性固形癌を有する成人患者を対象に 500 mg 1 日 1 回反復経口投与後のフェドラチニブの PK を評価することであった。副次目的は、フェドラチニブを反復投与したときの CYP3A4 誘導作用及び阻害作用の可能性を、Day 14 及び Day -1 の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロールの比を用いて評価することであった。

方法

本試験は 2 つの Segment で構成されるオープンラベル試験であった。Segment 1 は 1 投与順、2 期、2 処置クロスオーバー試験であった。被験者に、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性のプローブ基質としてオメプラゾール（20 mg）、メトプロロール（100 mg）及びミダゾラム（2 mg）を用いたカクテル単回経口投与を、Day-1 ではフェドラチニブと併用せずに、Day 15 ではフェドラチニブと併用し、絶食下（投与前 8 時間及び投与後 2 時間）で投与した。被験者にフェドラチニブ 500 mg QD を Day 1 から Day 15 まで絶食下（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以上）で投与した。大部分の被験者は、フェドラチニブとともにオンダンセトロン塩酸塩が併用投与された。治験責任医師の判断に基づき、被験者は Segment 1 の Day 16 に Segment 2 に移行した。Segment 2 では、治験責任医師の判断に基づき、病勢進行、許容できない毒性、又は同意撤回のいずれかが認められるまで、絶食

下（食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以上）で、28 日サイクルでフェドラチニブ 500 mg の 1 日 1 回投与を継続した。

血漿中フェドラチニブ濃度を測定するため、Segment 1 の Day -1、Day 14 の投与前、並びに Day 15 の投与前及び投与後 24 時間まで採血を行った。血漿中プローブ基質濃度を測定するため、Segment 1 の Day -1 及び Day 15 に血液検体を採取した。オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの Day -1 及び Day 15 での Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、をノンコンパートメント解析により算出した。また、フェドラチニブの Day 15 での Cmax、Tmax 及び AUC(0-T)をノンコンパートメント解析より算出し、Day 14～Day 16 の Ctrough を集計した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

カクテル単独投与後及びフェドラチニブとの併用投与後のオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.2.4.2-1 に、PK パラメータの比の推定値を Table 2.2.4.2-2 に示す。オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムのカクテル単独投与後及びフェドラチニブとの併用投与後の血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2.2.4.2-1、Figure 2.2.4.2-2 及び Figure 2.2.4.2-3 に示す。フェドラチニブの反復投与により、オメプラゾール（CYP2C19 の基質）、メトプロロール（CYP2D6 の基質）及びミダゾラム（CYP3A4 の基質）の AUC(INF)の平均値は、それぞれ 2.82 倍、1.77 倍及び 3.84 倍増加した（Table 2.2.4.2-2）。

フェドラチニブ 500 mg QD 経口投与後の血漿中濃度は Day 14 までに定常状態に達すると考えられた（Figure 2.2.4.2-4）。

Table 2.2.4.2-1: 固形腫瘍患者において定常状態のフェドラチニブがオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラム単回投与後の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）に及ぼす影響（INT12497 試験）

Parameter	Omeprazole		Metoprolol		Midazolam	
	Cocktail Alone (N = 16)	Cocktail + Fedratinib (N = 13)	Cocktail Alone (N = 16)	Cocktail + Fedratinib (N = 13)	Cocktail Alone (N = 16)	Cocktail + Fedratinib (N = 13)
Cmax (ng/mL)	475 (51.7)	537 (46.5)	135 (51.2)	199 (48.0)	13.4 (50.9)	24.2 (33.7)
Tmax[a] (h)	2.00 (1.00 - 4.03)	4.00 (2.00 - 10.0)	2.00 (1.00 - 3.12)	2.00 (0.98 - 4.00)	0.51 (0.50 - 1.05)	0.52 (0.33 - 2.03)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	1520 (81.3)	4160 (62.3)	645 (65.9)	1060 (65.5)	39.0 (70.7)	160 (43.2)
AUC(INF) (ng·h/mL)	1590 (78.9)	4690 (59.7)[b]	731 (62.0)	1180 (64.3)	41.5 (72.5)	148 (25.4)[c]
T-HALF (h)	1.99 (53.3)	3.58 (46.2)[b]	3.41 (29.5)	3.16 (49.4)	5.20 (38.5)	12.7 (56.5)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; N = number of subjects; T-HALF = terminal elimination half life; Tmax = time to maximum concentration

a Median (Min - Max).
b N = 12, one patient was not included in calculation of summary statistics due to ill-defined terminal phase.
c N = 8; four patients excluded due to AUC extrapolation >30%.
Source: INT12497 CSR Table 38, Table 40, and Table 42.

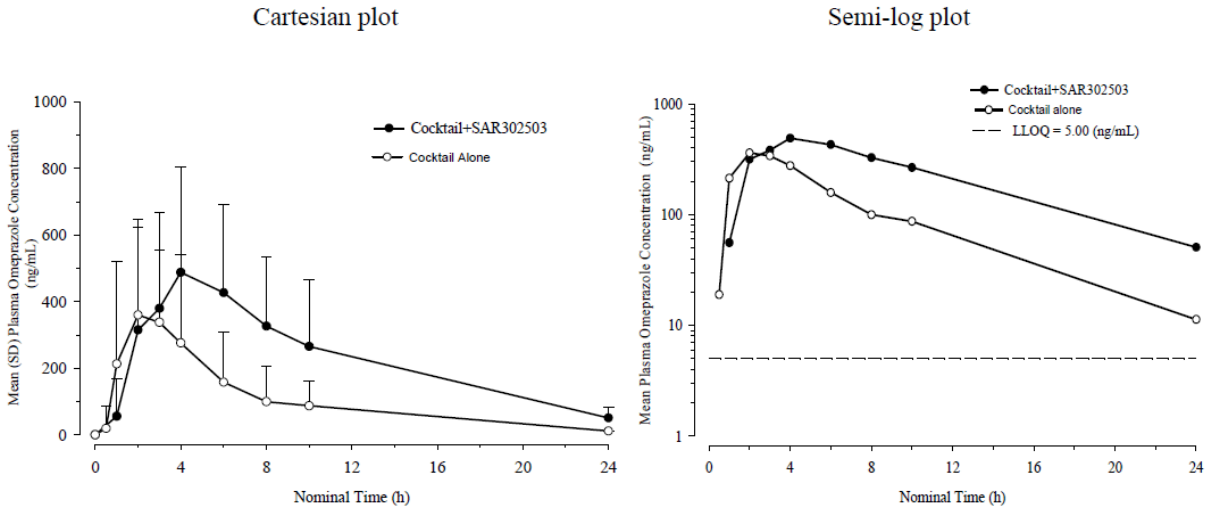
Table 2.2.4.2-2: **CYP プローブ基質（オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラム）単独投与時の薬物動態パラメータに対する、定常状態におけるフェドラチニブとの併用投与時の比の推定値及び 90%信頼区間（INT12497 試験）**

Fedratinib (perpetrator) dose	CYP probe substrate (victim) dose	Parameter	Estimate	90% CI
500 mg QD	Omeprazole 20 mg single dose[a]	Cmax	1.12	(0.81 to 1.53)
		AUC(0-T)	2.57	(1.94 to 3.41)
		AUC(INF)	2.82	(2.26 to 3.53)
	Metoprolol 100 mg single dose[b]	Cmax	1.60	(1.25 to 2.05)
		AUC(0-T)	1.81	(1.30 to 2.53)
		AUC(INF)	1.77	(1.27 to 2.47)
	Midazolam 2 mg single dose[c]	Cmax	1.82	(1.49 to 2.21)
		AUC(0-T)	4.01	(3.19 to 5.05)
		AUC(INF)	3.84	(2.62 to 5.63)

AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, AUC(0-T) = area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; CI = confidence interval; CYP = cytochrome P450; QD = once daily.

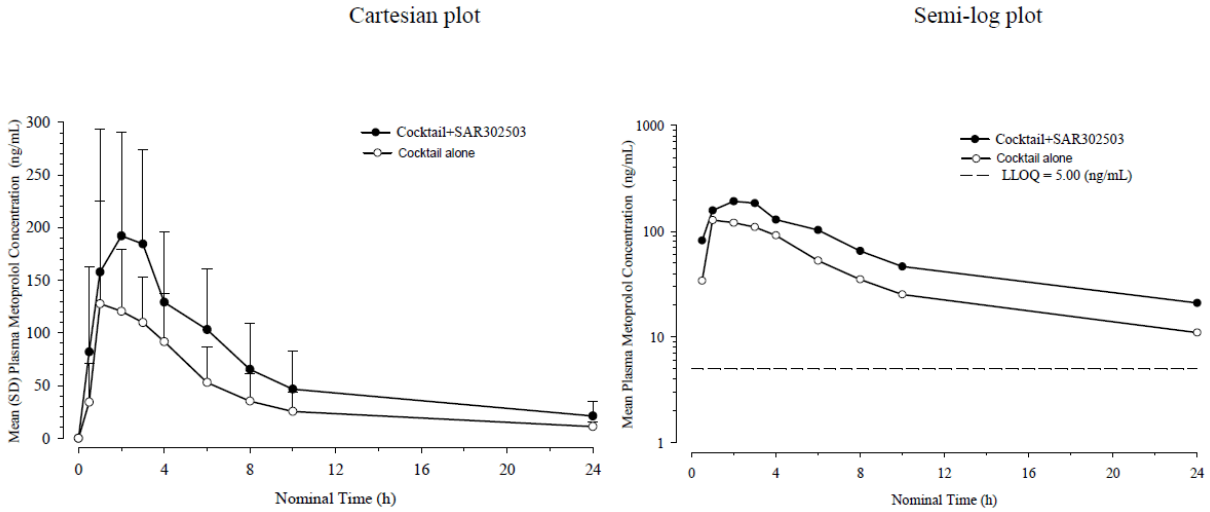
a N = 13, 13, 12 for Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 500 mg QD fedratinib + 20 mg omeprazole single dose.
b N = 13 for Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF) for patients who received 500 mg QD fedratinib + 100 mg metoprolol single dose.
c N = 13, 13, 8 for Cmax, AUC(0-T), and AUC(INF), respectively, for patients who received 500 mg QD fedratinib + 2 mg midazolam single dose.
Note: Ratio = Probe substrate in cocktail+fedratinib versus Probe substrate alone; values are rounded to 3 significant figures or less.
Source: INT12497 CSR Table 39, Table 41, and Table 43.

Figure 2.2.4.2-1: オメプラゾールをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中オメプラゾール濃度推移（+SD）（INT12497 試験）



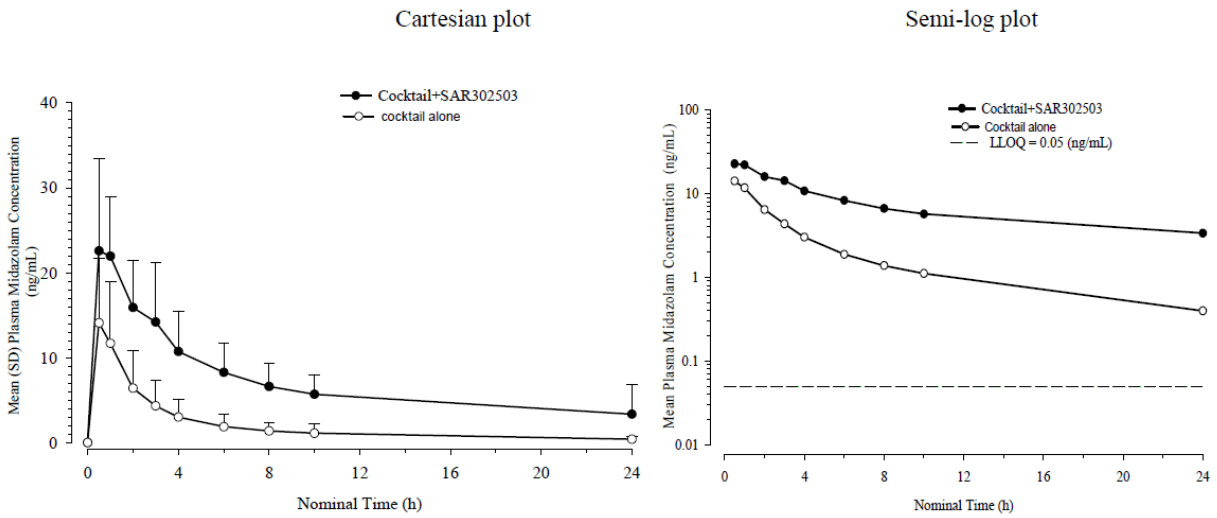
LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: INT12497 CSR Figure 2.

Figure 2.2.4.2-2: メトプロロールをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中メトプロロール濃度推移（+SD）（INT12497 試験）



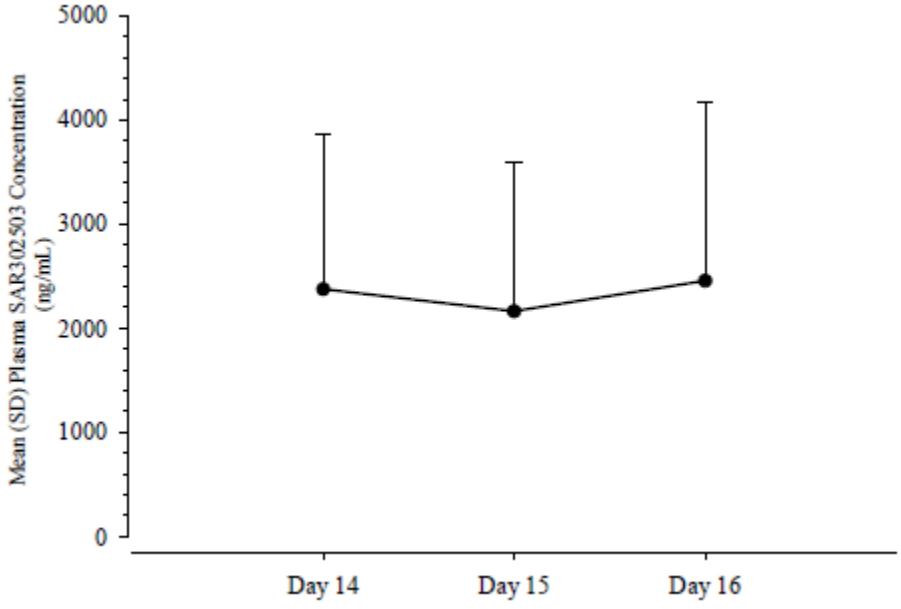
LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: INT12497 CSR Figure 3.

Figure 2.2.4.2-3: ミダゾラムをフェドラチニブと併用投与したとき及び単独投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度推移（+SD）（INT12497 試験）



LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Source: INT12497 CSR Figure 4.

Figure 2.2.4.2-4: フェドラチニブの平均血漿中トラフ濃度推移（+SD）（INT12497 試験）



SD = standard deviation.
Source: INT12497 CSR Figure 6.

Day 14 と Day -1 との平均 4β-ヒドロキシコレステロール濃度の比は 0.59（90% CI：0.54～0.66）であったことから、フェドラチニブは CYP3A4 を阻害することが示唆され、ミダゾラムとの薬物相互作用試験で認められた結果と一致した。

結論

- 固形腫瘍患者を対象にフェドラチニブ 500 mg の 1 日 1 回 15 日間反復経口投与とオメプラゾール（CYP2C19 のプローブ基質）20 mg、メトプロロール（CYP2D6 のプローブ基質）100 mg 及びミダゾラム（CYP3A4 のプローブ基質）2 mg を単回経口投与で併用したとき、オメプラゾールの AUC(INF)は 2.82 倍、メトプロロールは 1.77 倍、ミダゾラムは 3.84 倍増加した。

2.2.4.2.2 健康成人を対象に、フェドラチニブがトランスポーターのプローブ基質（ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン）の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、オープンラベル試験（FEDR-CP-003 試験、M5.3.3.4-7）

目的

健康成人を対象として、トランスポーターのプローブ基質（ジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン）の薬物動態に及ぼすフェドラチニブの影響を評価すること。また、メトホルミンの血糖降下薬力学作用に対するフェドラチニブの影響を評価すること。

方法

本試験は、健康被験者を対象としてフェドラチニブ単回投与がジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン単回投与の PK、安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する非ランダム化、投与順固定、オープンラベル試験であった。

スクリーニング後にすべての適格性基準を満たした被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に再来院し、Day 22 の朝まで入院した。第 1 期では、Day 1 に絶食下でジゴキシン（0.25 mg）、ロスバスタチン（10 mg）及びメトホルミン（1000 mg）（以下、カクテルと表記する）を単回投与した。悪心予防のため、制吐剤であるパロノセトロン 0.25 mg（30 秒間の静脈内投与）を Day 1 のカクテル投与の約 90 分前に投与した。OGTT のため、カクテル投与後 2 時間に 75 g のグルコースを経口投与した。Day 1（第 1 期）と Day 7（第 2 期）の間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Day 7（第 2 期）に、カクテル投与前約 1 時間に、絶食下でフェドラチニブ 600 mg を単回投与した。フェドラチニブに関連する悪心及び嘔吐の可能性を低減するため、フェドラチニブ投与（Day 7）の約 30 分前にパロノセトロン 0.25 mg（30 秒間の静脈内投与）を投与した。OGTT のため、カクテル投与後 2 時間に 75 g のグルコースを経口投与した。

Day 1（第 1 期）及び Day 7（第 2 期）の投与前、カクテル投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間にジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン濃度測定用の血液検体を採

取した。Day 7（第 2 期）の投与前、フェドラチニブ投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168 及び 192 時間にフェドラチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

メトホルミン濃度測定のため、Day 1（第 1 期）及び Day 7（第 2 期）の投与前、カクテル投与後 0～2、2～4、4～6、6～8、8～12、12～24 及び 24~48 時間に尿検体を採取した。

Day 22（第 2 期）に被験者は十分な安全性評価及び治験関連手順の完了後に退院した。第 2 期退院の 2~5 日後に追跡調査の電話連絡を実施した。

ノンコンパートメント法により算出した血漿中 PK パラメータは、Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、Tmax、T-HALF、CL/F 及び Vz/F であった。ノンコンパートメント法により算出した尿中 PK パラメータは、メトホルミンについての Ae、fe%及び CLr であった。

薬物動態の結果の要約

血漿中 PK パラメータ

ジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン及びフェドラチニブの血漿中 PK パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）を処置別に Table 2.2.4.2-3 に要約する。

プローブ薬をフェドラチニブ非併用下（処置 A）及び併用下（処置 B）で単回投与したときの PK パラメータを比較するため、投与を固定効果、被験者を変量効果とする ANOVA モデルを用いて、自然対数変換した PK パラメータ（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）を比較した。幾何平均値、幾何平均値の比（%で表示）及びその 90% CI を Table 2.2.4.2-4 に要約する。

フェドラチニブ存在下でカクテルを単回投与したとき（処置 B）、3 種類のプローブ薬（ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン）の全身曝露量は、フェドラチニブ非存在下（処置 A）で認められた全身曝露量と概ね同程度であった。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比は、ジゴキシンで 98.85%～111.25%、ロスバスタチンで 80.44%～101.58%、メトホルミンで 87.99%～99.75%であった（Table 2.2.4.2-4）。さらに、3 種類のプローブ薬の AUC(0-T)及び AUC(INF)並びにジゴキシンの Cmax について、これらの幾何平均比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内（80.00%、125.00%）であった。

Table 2.2.4.2-3: **薬物動態解析対象集団におけるジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン及びフェドラチニブの薬物動態パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験）**

Analyte	PK Parameter (units)	Treatment A (N=24)	Treatment B (N=22)
Digoxin	AUC(0-T) (ng·h/mL) (n)	12.2 (46.0) (24)	12.4 (52.1) (22)
	AUC(INF) (ng·h/mL) (n)	20.0 (14.3) (7)	22.1 (30.5) (7)
	Cmax (ng/mL) (n)	0.944 (52.5) (24)	0.928 (46.3) (22)
	Tmax[a] (h) (n)	1.50 (0.50, 4.00) (24)	1.92 (1.00, 4.00) (22)
	T-HALF (h) (n)	40.6 (19.8) (23)	42.1 (24.3) (20)
	CL/F (L/h) (n)	12.5 (14.3) (7)	11.3 (30.5) (7)
	Vz/F (L) (n)	647 (13.4) (7)	553 (27.2) (7)
Rosuvastatin	AUC(0-T) (ng·h/mL) (n)	29.5 (64.7) (24)	29.1 (57.7) (22)
	AUC(INF) (ng·h/mL) (n)	30.7 (65.6) (22)	30.6 (58.4) (22)
	Cmax (ng/mL) (n)	2.89 (77.4) (24)	2.24 (63.3) (22)
	Tmax[a] (h) (n)	3.00 (1.50, 6.00) (24)	3.51 (1.92, 8.00) (22)
	T-HALF (h) (n)	17.2 (76.4) (23)	20.9 (52.3) (22)
	CL/F (L/h) (n)	325 (65.6) (22)	327 (58.4) (22)
	Vz/F (L) (n)	7490 (64.7) (22)	9840 (52.0) (22)
Metformin	AUC(0-48) (ng·h/mL) (n)	10000 (31.4) (24)	9820 (37.2) (22)
	AUC(0-T) (ng·h/mL) (n)	10400 (30.9) (24)	10300 (38.1) (22)
	AUC(INF) (ng·h/mL) (n)	10600 (31.1) (23)	10600 (42.9) (18)
	Cmax (ng/mL) (n)	1490 (36.5) (24)	1310 (60.9) (22)
	Tmax[a] (h) (n)	1.92 (1.00, 6.00) (24)	1.92 (1.03, 6.00) (22)
	T-HALF (h) (n)	19.9 (95.9) (24)	28.6 (223) (21)
	CL/F (L/h) (n)	94.3 (31.1) (23)	93.9 (42.9) (18)
	Vz/F (L) (n)	2460 (66.3) (23)	2480 (60.4) (18)
Fedratinib	AUC(0-T) (ng·h/mL) (n)	-	24300 (34.8) (22)
	AUC(INF) (ng·h/mL) (n)	-	27200 (34.1) (22)
	Cmax (ng/mL) (n)	-	1410 (32.2) (22)
	Tmax[a] (h) (n)	-	4.00 (1.50, 7.00) (22)
	T-HALF (h) (n)	-	96.1 (26.8) (22)
	CL/F (L/h) (n)	-	22.0 (34.1) (22)
	Vz/F (L) (n)	-	3060 (43.7) (22)

λz = terminal elimination rate constant; %AUCextrap = percent AUC extrapolated; AUC = area under the plasma concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero extrapolated to infinity; AUC(0-T) = AUC from time zero to the last time point with a measurable plasma concentration; AUC(0-48) = AUC from time zero to 48 hours

postdose; CL/F = apparent total plasma clearance when dosed orally; Cmax = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic; T-HALF = terminal elimination half-life, calculated as [(ln 2)/λz], only when a reliable estimate for λz could be obtained (regression coefficient > = 0.8); Tmax = time to Cmax; Vz/F = apparent total volume of distribution when dosed orally.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
a Median (minimum, maximum).
Notes: AUC(INF), CL/F, and Vz/F values have been excluded from the calculation of summary statistics where %AUCextrap (percent of extrapolated AUC from last quantifiable concentration to infinity) > 20%. Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Table 4.

Table 2.2.4.2-4: 薬物動態解析対象集団における血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較 AUC 及び Cmax（FEDR-CP-003 試験）

Analyte	PK Parameter (unit)	Treatment	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means (B/A)	90% CI of Ratio of Geometric Means (%)	Intrasubject CV%
Digoxin	AUC(0-T) (ng·h/mL)	A	24	12.2	102.65	(92.28, 114.19)	20.8
		B	22	12.5			
	AUC(INF) (ng·h/mL)	A	7	19.8	111.25	(99.06, 124.94)	7.31
		B	7	22.1			
	Cmax (ng/mL)	A	24	0.944	98.85	(81.56, 119.80)	39.0
		B	22	0.934			
Rosuvastatin	AUC(0-T) (ng·h/mL)	A	24	29.5	101.07	(91.95, 111.10)	18.4
		B	22	29.8			
	AUC(INF) (ng·h/mL)	A	22	30.9	101.58	(91.58, 112.67)	19.2
		B	22	31.4			
	Cmax (ng/mL)	A	24	2.89	80.44	(71.09, 91.01)	24.2
		B	22	2.33			
Metformin	AUC(0-T) (ng·h/mL)	A	24	10400	99.75	(88.07, 112.98)	24.7
		B	22	10300			
	AUC(INF) (ng·h/mL)	A	23	10700	97.34	(84.83, 111.69)	24.2
		B	18	10400			
	Cmax (ng/mL)	A	24	1490	87.99	(75.69, 102.29)	29.9
		B	22	1310			

ANOVA = analysis of variance; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time

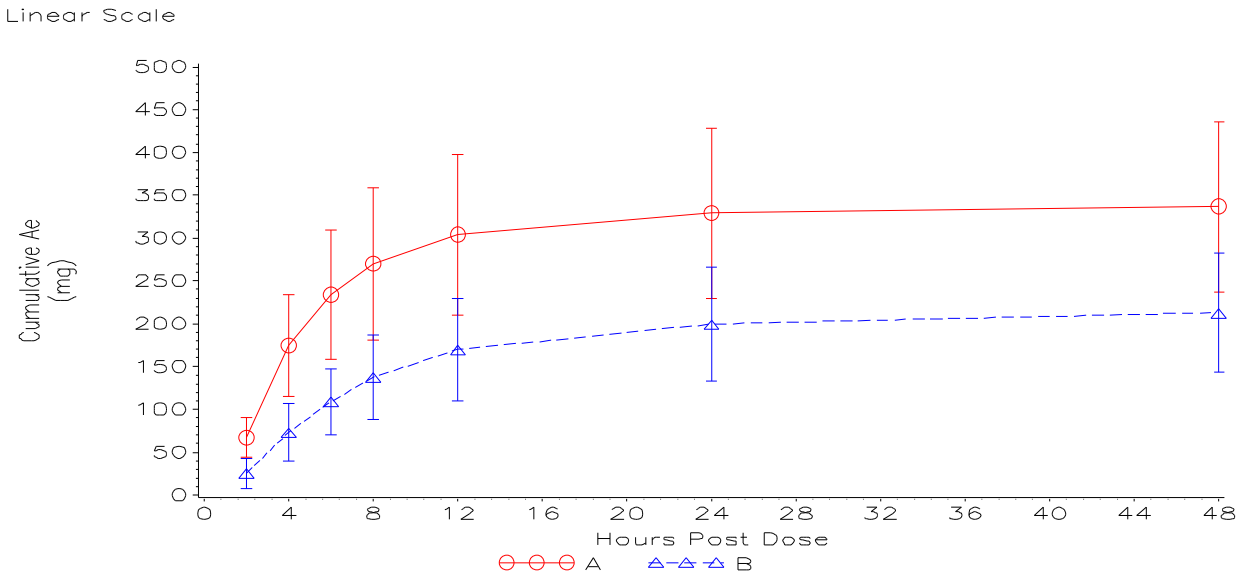
point with a measurable plasma concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
Notes: Geometric means, ratios of geometric means, and 90% CIs of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effect and subject as random effect on the natural log-transformed PK parameters. The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage. Intrasubject CV% = Square root of [exp(MSE within subject of ANOVA) − 1] × 100, where MSE is the mean squared error. AUC(INF) values have been excluded where %AUCextrap (percent of extrapolated AUC from last quantifiable concentration to infinity) was > 20%. Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Table 5.

尿中メトホルミン PK パラメータ

メトホルミンの平均累積尿中排泄量を処置別に Figure 2.2.4.2-5 に示し、尿中 PK パラメータを Table 2.2.4.2-5 に要約した。

フェドラチニブの存在下でカクテルを単回投与したとき（処置 B）、メトホルミンの Ae はフェドラチニブの非存在下（処置 A）で認められたものよりも少なく、メトホルミンの fe%はフェドラチニブの存在下で 32.4%から 20.4%に低下した。

Figure 2.2.4.2-5: 薬物動態解析対象集団における処置別のメトホルミンの平均累積尿中排泄量（±SD）（FEDR-CP-003 試験）



SD = standard deviation.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].

Notes: Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Figure 5.

Table 2.2.4.2-5: 薬物動態解析対象集団におけるメトホルミンの尿中薬物動態パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験）

Analyte	PK Parameter (units)	Treatment A (N=24)	Treatment B (N=22)
Metformin	Ae (0-48 h) (mg) (n)	324 (27.8) (24)	204 (30.0) (22)
	Fe (0-48 h) (%) (n)	32.4 (27.8) (24)	20.4 (30.0) (22)
	CLr (L/h) (n)	32.3 (22.7) (24)	20.8 (25.7) (22)

Ae = total amount excreted in the urine; CLr = renal clearance; Fe = percentage of metformin excreted in urine; N = number of subjects in the treatment group; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
Note: Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Sources: FEDR-CP-003 CSR Table 7.

フェドラチニブの存在下でカクテルを単回投与したとき（処置 B）、メトホルミンの CLr はフェドラチニブの非存在下（処置 A）で認められた値よりも低く、CLr の幾何平均値の比は 64.20%（90% CI:59.40%～69.30%）であった（Table 2.2.4.2-6）。

Table 2.2.4.2-6: 薬物動態解析対象集団におけるメトホルミンの尿中薬物動態パラメータの統計学的比較 - CLr（FEDR-CP-003 試験）

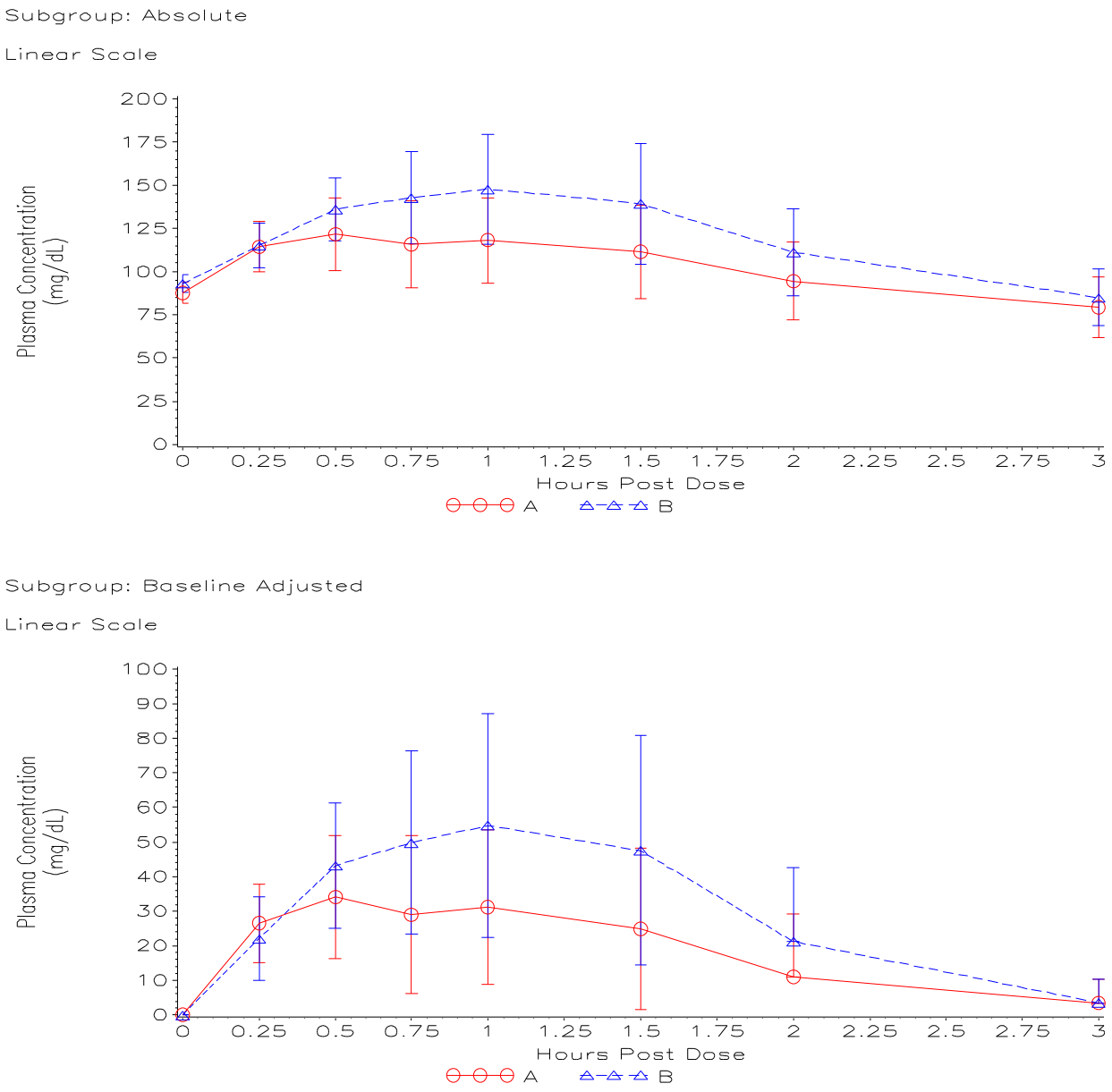
Analyte	PK Parameter (unit)	Treatment	n	Geometric Mean	Ratio (%) of Geometric Means (B/A)	90% CI of Ratio of Geometric Means (%)	Intrasubject CV%
Metformin	CLr (L/h)	A	24	32.3	64.20	(59.40, 69.30)	15.1
		B	22	20.7			

ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CLr = renal clearance; CV = coefficient of variation; n = number of subjects with evaluable values; PK = pharmacokinetic.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
Notes: Geometric means, ratios of geometric means, and 90% CIs of the ratio of geometric means are from an ANOVA model with treatment as fixed effect and subject as random effect on the natural log-transformed PK parameters. The ratio and 90% CI of the ratio are presented as a percentage. Intrasubject CV% = Square root of [exp(MSE of ANOVA) − 1] × 100, where MSE is the mean squared error. Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Table 8.

薬力学の結果の要約

カクテル投与後 2 時間にフェドラチニブの非併用下（処置 A）及び併用下（処置 B）でグルコース（75 g）を単回投与したところ、血漿中グルコース濃度は徐々に上昇し、いずれの処置においても 3 時間の観察期間中にベースライン値に戻った（Figure 2.2.4.2-6）。

Figure 2.2.4.2-6: **薬力学解析対象集団における処置別の平均血漿中グルコース濃度推移 (± SD)（FEDR-CP-003 試験）**



SD = standard deviation.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].

Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
Notes: Baseline was defined as predose for each period and subject separately, ie, Period 1 (Day 1) and Period 2 (Day 7) used predose records relative to that period (day). To estimate baseline-adjusted values, predose concentrations for each subject were subtracted from each postdose concentration; where baseline-adjusted concentrations were negative, they were set to zero. Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Figure 6.

各処置でカクテル投与後 2 時間にグルコース（75 g）を単回経口投与したとき、投与後 0.75 時間以降のベースライン調整前及び調整後の血漿中 AUC の平均値は、フェドラチニブ併用下では、フェドラチニブ非併用下と比較して高かった（AUC(0-3)は 17%高かった）（Table 2.2.4.2-7）。

Table 2.2.4.2-7: 薬力学解析対象集団におけるグルコースの薬力学パラメータの幾何平均（幾何変動係数）（FEDR-CP-003 試験）

Measurement	PD Parameter (unit)	Treatment A (N=24)	Treatment B (N=22)
Absolute	AUC(0-0.25) (mg·h/dL)	25.1 (9.57)	26.0 (7.48)
	AUC(0-0.5) (mg·h/dL)	54.4 (11.0)	57.2 (9.59)
	AUC(0-0.75) (mg·h/dL)	83.9 (12.2)	91.8 (11.2)
	AUC(0-1) (mg·h/dL)	113 (12.8)	128 (13.3)
	AUC(0-1.5) (mg·h/dL)	169 (13.9)	198 (15.9)
	AUC(0-2) (mg·h/dL)	220 (15.0)	260 (17.1)
	AUC(0-3) (mg·h/dL)	306 (14.7)	357 (16.3)
Baseline-adjusted	AUC(0-0.25) (mg·h/dL)	2.97 (54.4)	2.00 (147)
	AUC(0-0.5) (mg·h/dL)	10.2 (40.7)	9.36 (74.5)
	AUC(0-0.75) (mg·h/dL)	17.3 (46.8)	19.9 (64.6)
	AUC(0-1) (mg·h/dL)	23.8 (50.1)	30.8 (70.9)
	AUC(0-1.5) (mg·h/dL)	35.7 (55.0)	50.9 (81.3)
	AUC(0-2) (mg·h/dL)	42.2 (64.8)	63.6 (88.1)
	AUC(0-3) (mg·h/dL)	47.1 (68.2)	71.2 (97.5)

AUC = area under the plasma concentration-time curve; N = Number of subjects in the treatment group; PD = pharmacodynamic.
Treatment A = 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 1 (Period 1)].
Treatment B = 600 mg fedratinib + 0.25 mg digoxin + 10 mg rosuvastatin + 1000 mg metformin [Day 7 (Period 2)].
Notes: Baseline was defined as predose for each period and subject separately; ie, Period 1 (Day 1) and Period 2 (Day 7) used predose records relative to that period (day). To estimate baseline-adjusted values, predose concentrations for each subject were subtracted from each postdose concentration; where baseline-adjusted concentrations were negative, they were set to zero. Subjects 0011113 and 0011114 discontinued on Day 8 (physician decision) and Day 7 (adverse event), respectively, and only provided data for Treatment A.
Source: FEDR-CP-003 CSR Table 9.

結論

- フェドラチニブの存在下及び非存在下におけるプローブ薬（ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン）の AUC の比の 90% CI は、80%から 125%の区間に完全に含まれていたことから、これらのプローブ薬とフェドラチニブの間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められないと考えられた。
- メトホルミンについては、血漿中 PK については臨床的に意味のある薬物相互作用が認められなかったのとは対照的に、フェドラチニブの存在下ではメトホルミンの CLr が統計学的に有意に 36%低下し、血漿中グルコース濃度はフェドラチニブの存在下で一貫して高かった（すなわち、AUC(0-3)が 17%高かった）。

2.2.5 患者を対象とした有効性/安全性試験での薬物動態/母集団薬物動態

2.2.5.1 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1）

目的

脾腫を伴う中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象に、フェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回投与したときの PK を評価すること。

方法

1～28 日間のスクリーニング期間後、適格患者を盲検下で 400 mg、500 mg 又はプラセボのいずれかにランダムに割り付けた。空腹時（食事の 1 時間前又は食後 2 時間）に、外来でフェドラチニブ又はプラセボを 1 日 1 回、1 サイクルを連続する 28 日間として 6 サイクル以上服薬した。Cycle 1 の Day1 及び Cycle 2 の Day 1 の 2 時点（投与前に 1 検体、投与後最長 4 時間までの任意の時点に 1 検体）で血漿中フェドラチニブ濃度測定用の血液検体を採取した。

薬物動態の結果の要約

MF を有する被験者にフェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg を単回及び反復投与したときの投与前濃度を Table 2.2.5.1-1 に要約する。MF を有する被験者の定常状態（Cycle 2 Day 1）における血漿中フェドラチニブのトラフ濃度の平均値（SD）は、400 mg 群で 1088（662）ng/mL、500 mg 群で 1306（918）ng/mL であった。フェドラチニブの曝露量は 400 mg から 500 mg の用量範囲で用量に比例して増加した（用量が 1.25 倍の増加に対し平均濃度が 1.20 倍の増加）。

Table 2.2.5.1-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 及び 2 の Day 1 における投与前の血漿中フェドラチニブ濃度（ng/mL）の記述統計量（EFC12153 試験）

	400 mg	500 mg
Cycle 1 Day 1[a]		
n	92	90
Mean (SD)	17.4 (117.31)	4.2 (33.08)
Geometric mean (CV%)	57.65 (673.05)	69.10 (789.65)
Cycle 2 Day 1		
n	84	81
Mean (SD)	1087.5 (662.15)	1305.8 (918.22)
Geometric mean (CV%)	945.2 (60.89)	922.7 (70.32)

CV = coefficient of variation; n = number of subjects; SD = standard deviation.

a The reason for the nonzero plasma concentrations of fedratinib in subjects in the placebo arm and in predose samples on Cycle 1 Day 1 in fedratinib treated subjects is unknown. None of the above observations was considered to have any effect on PK conclusions from the study.

Source: EFC12153 CSR Table 43.

薬物動態の結論

- Cycle 2 Day 1 投与前のフェドラチニブの平均値（SD）血漿中濃度は、400 mg 群で 1088（662）ng/mL、500 mg 群で 1306（918）ng/mL であった。

2.2.5.2 ルキソリチニブによる治療歴があり、中間若しく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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症と現在診断されている被験者を対象として SAR302503 を評価した第 2 相、多施設共同、オープンラベル、単群試験（ARD12181 試験、M5.3.5.2-2）

目的

ルキソリチニブによる治療歴がある中間-1 リスク（症状あり）、中間-2 リスク又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象に、血漿中フェドラチニブ濃度を評価すること。

方法

28 日間のサイクルでフェドラチニブを 1 日 1 回連日投与した。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 では 1 回の来院につき 3 時点について、Cycle 4 Day 1 では投与前の 1 時点について、血漿中フェドラチニブ濃度を測定した。投与前に 1 回目の採血を行い、投与後 0.5～2 時間の間に 2 回目、さらに投与後 2.5～4 時間の間に 3 回目の採血を実施した。Cycle 1 Day 1 の投与前の血漿検体はすべて定量下限（1 ng/mL）未満であった。記述統計量としてフェドラチニブの投与後濃度が LLOQ 未満であった場合は 1 ng/mL として補完した。Cycle 1 Day 1 の投与前を除き、投与後に採取した検体で LLOQ 未満

であったのは 1 検体のみであったため、この補完による濃度の平均値への影響はほぼないと考えられた。

薬物動態の結果の要約

MF を有する被験者における投与前及び投与後（0.5～2 時間及び 2.5～4 時間）のフェドラチニブ濃度を Table 2.2.5.2-1 に要約する。ルキソリチニブによる治療歴のある MF を有する被験者にフェドラチニブ 400 mg を反復投与したとき、Cycle 2 Day 1 の投与前に認められた血漿中フェドラチニブ濃度（Ctrough）の平均値（SD）は 1150.1（652.53）ng/mL であった。定常状態におけるフェドラチニブ濃度は、EFC12153 での結果と同様［MF を有する被験者における Cycle 2 Day 1 の血漿中フェドラチニブ濃度（Ctrough）の平均値（SD）は、フェドラチニブ 400 mg 投与時 1088（662）ng/mL］であった。

Table 2.2.5.2-1: 薬物動態解析対象集団における開始用量 400 mg での血漿中フェドラチニブ濃度（平均値±SD、幾何平均値変動係数%）（ARD12181 試験）

Plasma Concentration (ng/mL)	Fedratinib 400 mg		
	Predose	0.5-2h postdose	2.5-4h postdose
Cycle 1			
n	94	93	93
Mean (SD)	1.0 (0.00)	924.8 (605.43)	1302.8 (708.62)
Geometric Mean (CV%[a])	1.0 (0.00)	684.3 (136.06)	1109.1 (67.36)
Cycle 2			
N	85	85	87
Mean (SD)	1150.1 (652.53)	1873.4 (1081.00)	2143.0 (906.65)
Geometric Mean (CV%[a])	937.0 (87.20)	1571.9 (70.96)	1942.2 (49.77)
Cycle 4			
N	69	NA	NA
Mean (SD)	1258.7 (594.93)	NA	NA
Geometric Mean (CV%[a])	1104.4 (61.14)	NA	NA

CV = coefficient of variation; n = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.

a Geometric CV percentage

Note: Fedratinib concentration below plasma assay limit were imputed by lower limit of quantification (1 ng/mL). Upwards titration decisions were made at the end of Cycles 2 and 4.

Source: ARD12181 CSR Table 39.

薬物動態の結論

- ルキソリチニブによる治療歴のある MF を有する被験者において、フェドラチニブ 400 mg QD での Cycle 2 Day 1 の血漿中フェドラチニブ濃度（Ctrough）の平均値（SD）は 1150.1（652.53）ng/mL であり、MF を有する被験者で以前認められたフェドラチニブの曝露量と同程度であった。

2.2.5.3 ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の真性多血症又は本態性血小板血症患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル試験（ARD12042 試験、M5.3.5.2-3）

目的

ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の PV 又は ET 患者にフェドラチニブを単回及び反復経口投与したときの PK を評価すること。

方法

合計で 81 例の被験者を本試験に組み入れた。45 例が PV、36 例が ET と診断された。計 70 例の被験者を、100 mg（23 例）、200 mg（24 例）及び 400 mg（23 例）の 3 つのフェドラチニブ用量群にランダムに割り付けた。治験実施計画書改訂第 4 版に従い、さらに 3 例の ET 被験者をフェドラチニブ 600 mg 群（用量設定期）に、8 例の PV 被験者をフェドラチニブ 400 mg 群（用量拡大期）に割り付けた。

フェドラチニブの Cmax、Tmax 及び AUC0-24h を算出するため、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 の投与前及び投与後（1、2、3、4、6、8 時間）、並びに Cycle 1 Day 2、Cycle 1 Day 15 及び Cycle 3 Day 1 の投与前に採取した血液検体から血漿中フェドラチニブ濃度を測定した。

薬物動態の結果の要約

ヒドロキシウレア抵抗性又は不耐容の PV 又は ET 患者に 100、200、400 又は 600 mg の用量でフェドラチニブを単回及び反復投与したときの PK パラメータを Table 2.2.5.3-1 及び Table 2.2.5.3-2 に要約する。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 における各コホートのフェドラチニブの濃度推移を Figure 2.2.5.3-1 及び Figure 2.2.5.3-2 に示す。

フェドラチニブを 100、200、400、及び 600 mg QD で経口投与したとき、Tmax の中央値は 2～4 時間であった。100 mg から 600 mg の用量でフェドラチニブの投与を受けた被験者では用量比例性を上回る曝露量の増加が認められたが、200 mg から 600 mg の範囲ではほぼ用量比例性を示した。Cycle 2 Day 1 での AUC(0-T)は、Cycle 1 Day 1 の約 3～5 倍であったことから、反復投与後の累積が示唆された。

Table 2.2.5.3-1: **薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータ［平均値±SD、幾何平均値（変動係数%）］（ARD12042 試験）**

PK Parameters	Fedratinib			
	100 mg Cycle 1 Day 1 N = 18	200 mg Cycle 1 Day 1 N = 24	400 mg Cycle 1 Day 1 N = 27	600 mg Cycle 1 Day 1 N = 3
Cmax (ng/mL)				
Mean (SD)	176.8 (109.53)	500.3 (263.1)	1117 (662.4)	1527 (261.0)
Geometric Mean (CV%)	137.75 (61.96)	453.3 (52.6)	962.1 (59.32)	1512 (17.10)
Tmax (hours)				
Median (Min, Max)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)	2.0 (2.0, 4.0)
AUC(0-T) (ng·h/mL)				
Mean (SD)	997.7 (509.9)	3383.6 (1914)	7963 (7876)	15732 (3826)
Geometric Mean (CV%)	874.6 (51.11)	2978 (56.56)	6351 (98.91)	15388 (24.32)

AUC(0-T) = area under the plasma concentration time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; h = hours; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum concentration.
Source: ARD12042 CSR Table 33.

Table 2.2.5.3-2: **薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータ［平均値±SD、幾何平均値（変動係数%）］（ARD12042 試験）**

PK Parameters	Fedratinib			
	100 mg Cycle 2 Day 1 N = 18[a]	200 mg Cycle 2 Day 1 N = 24[b]	400 mg Cycle 2 Day 1 N = 26[c]	600 mg Cycle 2 Day 1 N = 3
Cmax (ng/mL)				
Mean (SD)	363.8 (170.9)	1211 (1556)	1597 (632.3)	3003 (727.3)
Geometric Mean (CV%)	325.6 (46.99)	772.4 (128.5)	1495 (39.58)	2938 (24.22)
Tmax (hours)				
Median (Min, Max)	2.0 (1.0, 8.0)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 8.0)	4.0 (4.0, 4.0)
AUC(0-T) (ng·h/mL)				
Mean (SD)	4828 (2280)	12722 (7690)	23915 (11408)	55638 (17522)
Geometric Mean (CV%)	4367 (47.22)	9352 (60.45)	20640 (47.7)	53509 (31.49)

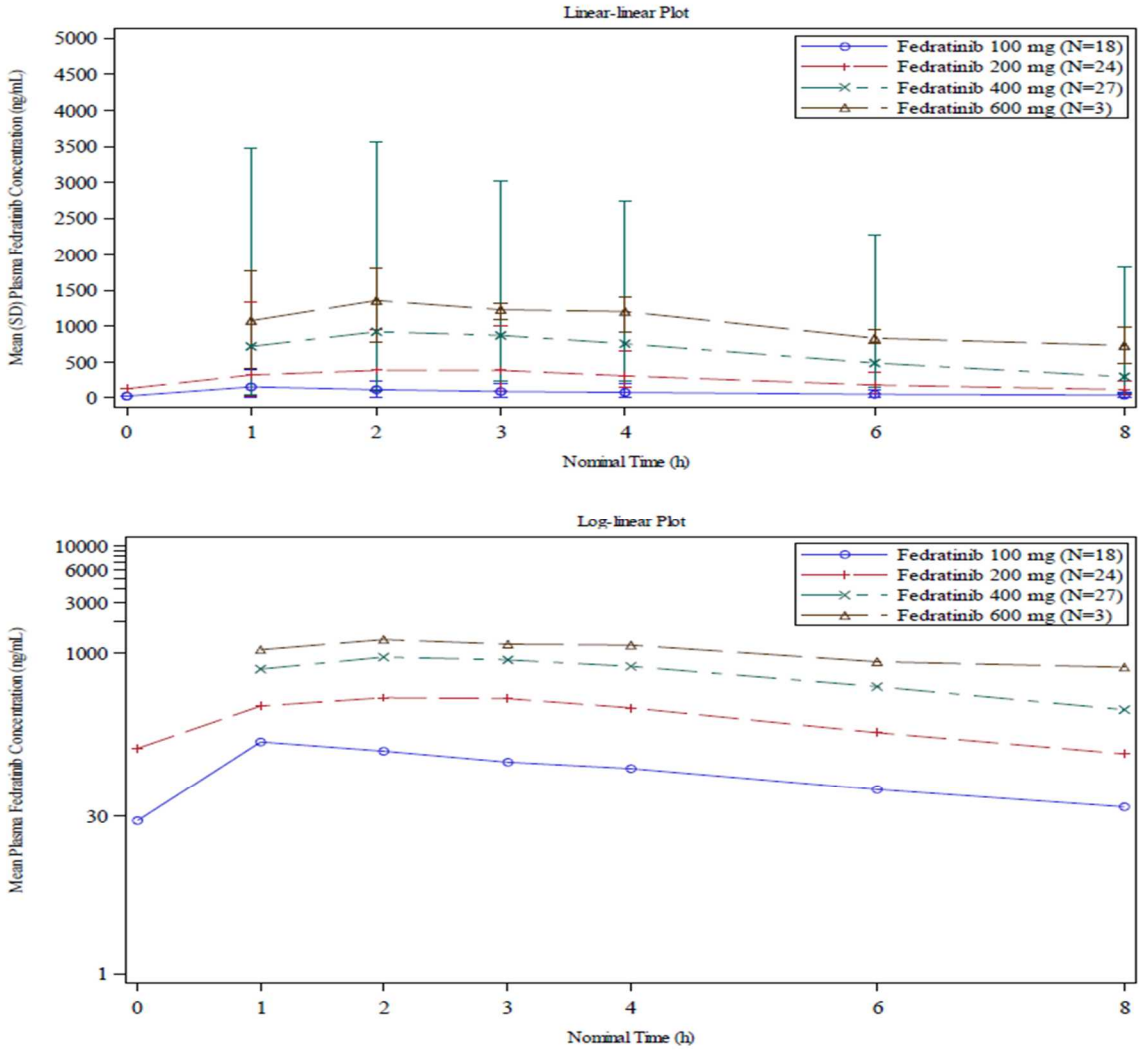
Table 2.2.5.3-2: **薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータ［平均値±SD、幾何平均値（変動係数%）］（ARD12042 試験）**

PK Parameters	Fedratinib			
	100 mg Cycle 2 Day 1 N = 18[a]	200 mg Cycle 2 Day 1 N = 24[b]	400 mg Cycle 2 Day 1 N = 26[c]	600 mg Cycle 2 Day 1 N = 3
AUC(TAU) (ng·h/mL)				
Mean (SD)	4808 (2353)	13616 (7813)	25897 (10260)	54902 (16361)
Geometric Mean (CV%)	4321 (48.93)	10065 (57.38)	24039 (39.62)	53075 (29.80)

AUC(0-T) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC(TAU) = area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; h = hours; N = number of subjects; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum concentration.

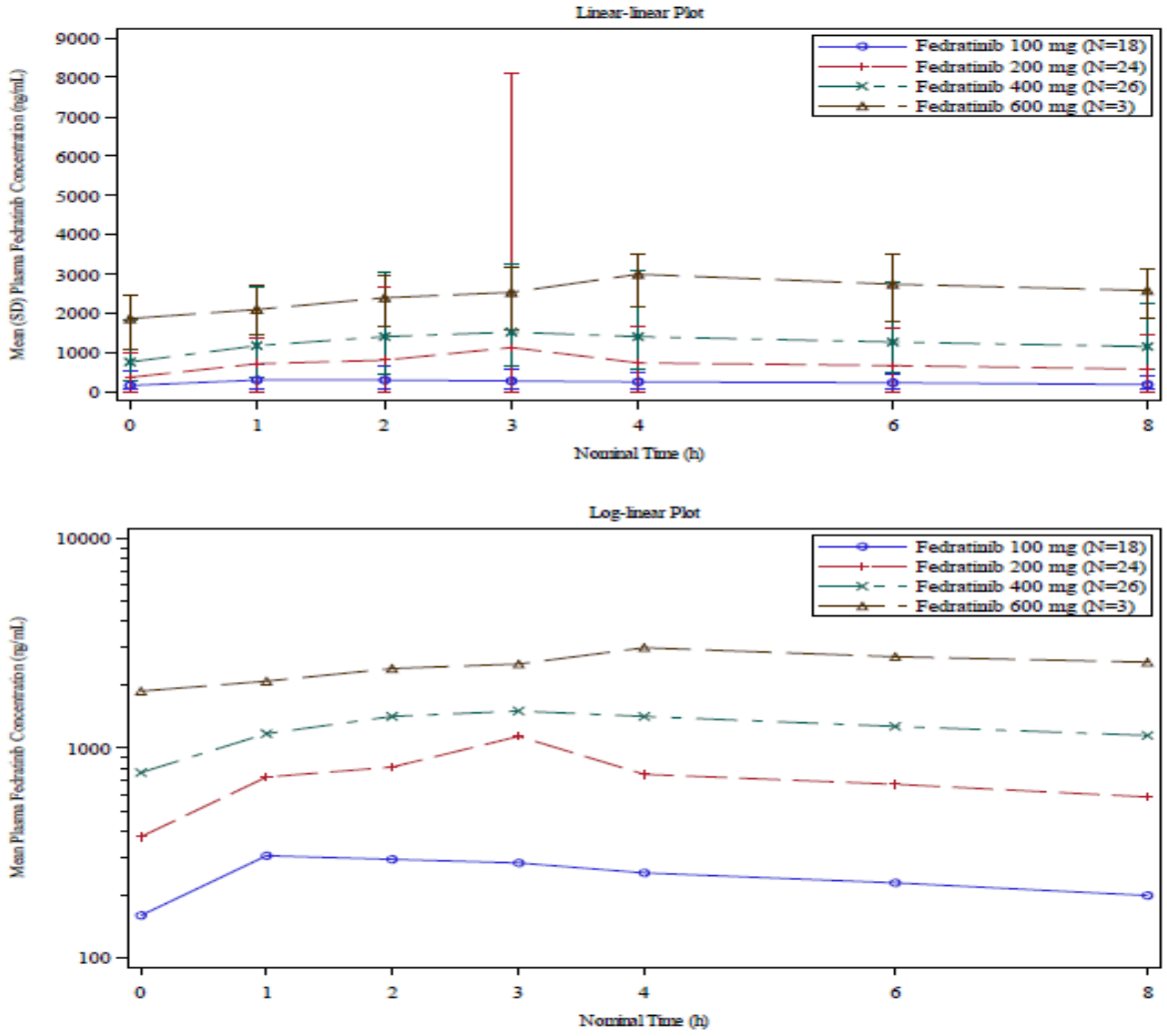
a N = 17 for AUC(TAU)
b N = 20 for AUC(TAU)
c N = 23 for AUC(TAU)
Source: ARD12042 CSR Table 34.

Figure 2.2.5.3-1: **薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD12042 試験）**



SD = standard deviation.
Note: The PK population comprised subjects who received at least 1 full cycle (even partial) of study treatment and who had evaluable drug concentration data.
Source: ARD12042 CSR Figure 5

Figure 2.2.5.3-2: **薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD12042 試験）**



SD = standard deviation.
Note: The PK population comprised subjects who received at least 1 full cycle (even partial) of study treatment and who had evaluable drug concentration data.
Source: ARD12042 CSR Figure 6.

結論

- 100 mg から 600 mg の用量でフェドラチニブの投与を受けた被験者では用量比例性を上回る曝露量の増加が認められたが、200 mg から 600 mg の範囲ではほぼ用量比例性を示した。
- Cycle 1 Day 1 と Cycle 2 Day 1 との AUC(0-T)の累積比は約 3～5 倍であった。

2.2.5.4 中間-2 リスク又は高リスクの脾腫を伴う原発性骨髄線維症、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の日本人患者を対象として SAR302503 の経口投与の有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD12888 試験、M5.3.5.2-4）

目的

中間-2 リスク又は高リスクの脾腫を伴う PMF、post-PV MF 又は post-ET MF の日本人患者を対象として、フェドラチニブを単回及び反復投与したときの PK を評価する。

方法

スクリーニングされた 13 例中 5 例がスクリーニング不適格であった。3 例は選択基準を満たさず、2 例は「その他」の理由で除外された。8 例の被験者がフェドラチニブ 300 mg 群（3 例）、400 mg 群（2 例）又は 500 mg 群（3 例）のいずれかにランダムに割り付けられた。

薬物動態の結果の要約及び結論

各用量群の被験者数が少なかった（N ≤ 3）ため、PK パラメータは要約せず、本試験の濃度-時間データは母集団薬物動態解析に含め、MF を有する被験者におけるフェドラチニブの PK を評価した（FEDR-MPK-001）。

解析の結果、MF を有する日本人被験者におけるフェドラチニブの PK パラメータは MF を有する白人被験者と同様であることが示された。

2.2.5.5 脾腫を伴う中間-2 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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD11936 試験、M5.3.5.2-5）

目的

脾腫を伴う中間-2 リスク又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象に、フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を単回及び反復投与したときのフェドラチニブの PK を評価すること。

方法

被験者をフェドラチニブ 300 mg、400 mg 又は 500 mg の 3 つの用量群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。400 mg 及び 500 mg 群の被験者はいずれも、毒性により用量を減量する必要がない限り、割り当てられた投与スケジュールを継続することとした。最初に 300 mg 群にランダム割り付けされた被験者では、Cycle 6 終了後に用量漸増が可能であった。フェドラチニブは、空腹時（食事の 1 時間前又は食後 2 時間）に 1 日 1 回、連続 28 日間のサイクルで毎日ほぼ同時刻に服用することとした。ランダムに割り付けられ、治験薬の投与を受けた（少なくとも 1 回の治験薬投与を

受けた安全性解析対象集団）31 例のうち、300 及び 400 mg 投与群に各 10 例、500 mg 投与群に 11 例が登録された。Cycle 1（Day 1）及び Cycle 2（Day 1）に、24 時間の PK プロファイルを得るための血液検体を採取した。Cycle 1（Day 15）及び Cycle 3（Day 1）の投与前に追加の検体を採取した。ノンコンパートメント解析により、フェドラチニブの PK パラメータ（Cmax、Tmax 及び AUC(0-24)）を算出した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬物動態の結果の要約

MF を有する被験者にフェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を単回及び反復投与したときのフェドラチニブの PK パラメータを Table 2.2.5.5-1 及び Table 2.2.5.5-2 に要約する。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 における各コホートの血漿中フェドラチニブ濃度推移を Figure 2.2.5.5-1 及び Figure 2.2.5.5-2 に示す。サイクル別のフェドラチニブの Ctrough を Figure 2.2.5.5-3 に示す。フェドラチニブを 300、400 及び 500 mg で QD 経口投与したとき、Tmax の中央値は 2～3 時間であった。用量を 300 mg から 500 mg に 1.67 倍増量したとき、フェドラチニブ初回投与後（Cycle 1 Day 1）の Cmax 及び AUC(0-24)はそれぞれ 1.19 倍及び 1.42 倍、反復投与後（Cycle 2 Day 1）の Cmax 及び AUC(0-24)はそれぞれ 1.66 倍及び 1.73 倍増加した。すなわち、MF を有する被験者において、フェドラチニブの曝露量は 300 mg～500 mg の用量範囲でおおむね用量比例性を示した。QD 投与では、15 日間投与後の Ctrough が一定であったことに基づき、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に達すると考えられた（Figure 2.2.5.5-3）。

Table 2.2.5.5-1: 薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータの平均値±標準偏差［幾何平均値（変動係数%）］（ARD11936 試験）

PK Parameters	Fedratinib		
	300 mg Cycle 1 Day 1	400 mg Cycle 1 Day 1	500 mg Cycle 1 Day 1
Cmax (ng/mL)			
n	10	10	11
Mean (SD)	1380 (1059.1)	1431 (754.3)	1424 (709.6)
Geometric Mean (CV%)	1065 (91.00)	1294 (47.20)	1267 (54.79)
Tmax (hours)			
n	10	10	11
Median (Min, Max)	2.0 (1.0, 22.6)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)
AUC(0-24)[a] (ng·h/mL)			
n	9	10	11
Mean (SD)	9465 (7766.0)	9610 (3449.1)	11289 (6057.5)
Geometric Mean (CV%)	7016 (101.1)	9133 (33.41)	9982 (55.23)

AUC(0-24) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to hour 24; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; h = hours; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum concentration.

a n = 9 for 300 mg, AUC(0-24) was not calculated for one subject because = T-HALF was not determined.
Source: ARD11936 CSR Table 36

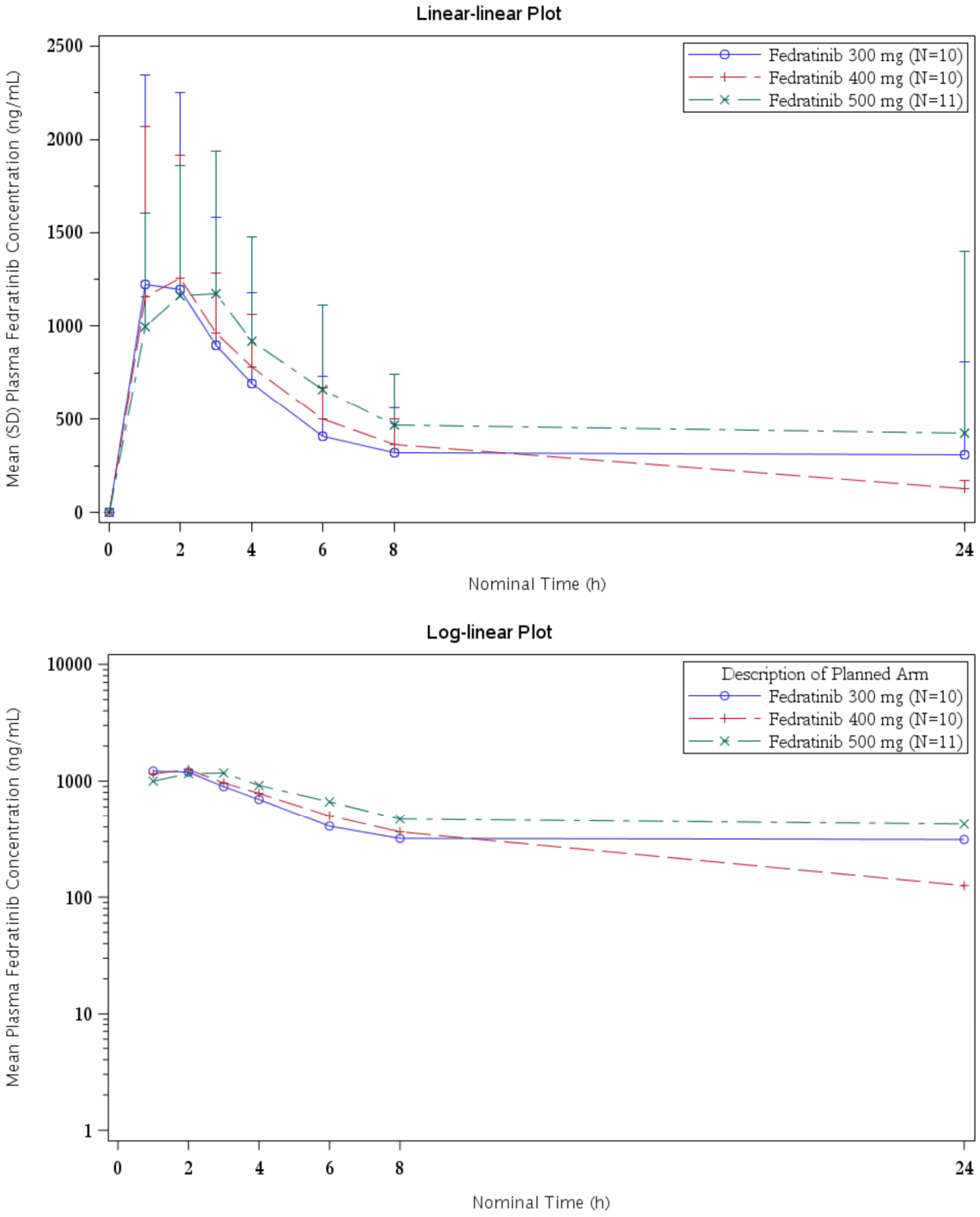
Table 2.2.5.5-2: **薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 でのフェドラチニブの薬物動態パラメータの平均値±標準偏差［幾何平均値（変動係数%）］（ARD11936 試験）**

PK Parameters	Fedratinib		
	300 mg Cycle 2 Day 1	400 mg Cycle 2 Day 1	500 mg Cycle 2 Day 1
Cmax (ng/mL)			
n[a]	8	9	11
Mean (SD)	1799 (1122.7)	2022 (1249.3)	2825 (1371.7)
Geometric Mean (CV%)	1534 (66.24)	1804 (48.87)	2539 (52.09)
Tmax (hours)			
n	8	9	11
Median (Min, Max)	2.0 (1.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 23.9)
AUC(0-24)[b] (ng·h/mL)			
n	8	9	10
Mean (SD)	25330 (14069.5)	29127 (13540.9)	44500 (24870.8)
Geometric Mean (CV%)	22371 (56.24)	26870 (42.65)	38712 (60.54)
Rac-AUC(0-24)[c]	3.19	2.94	3.88

AUC(0-24) = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to hour 24; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; h = hours; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; n = number of subjects; Rac = relative accumulation; SD = standard deviation; Tmax = time to maximum concentration.

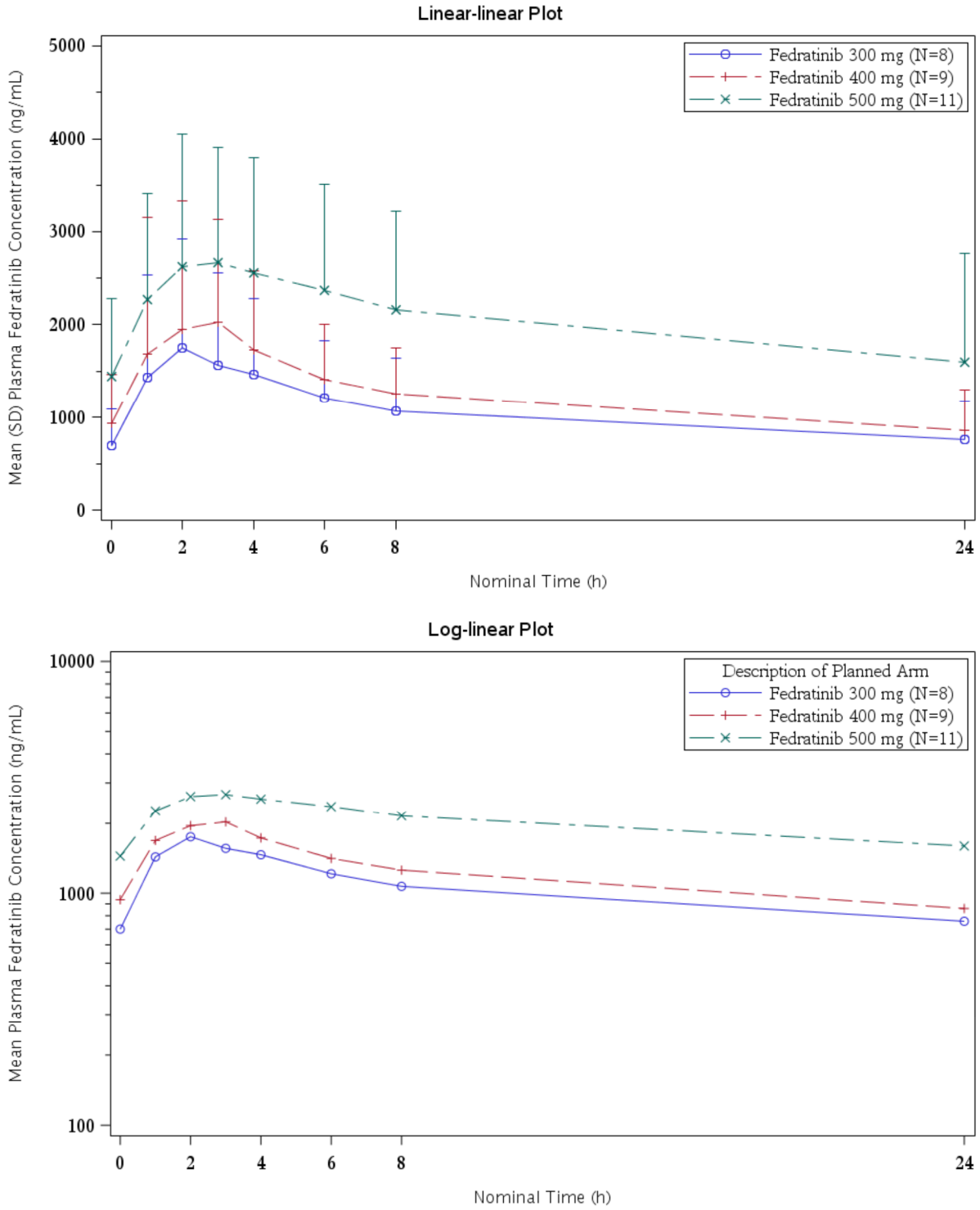
a n = 8 and 9 for 300 mg and 400 mg group, respectively due to exclusion of 3 subjects who had dose reduction on Day 1 in Cycle 2.
b n = 10 for 500 mg, AUC(0-24) was not calculated for one subject because T-HALF was not be determined.
c Accumulation ratio based on the geomean ratio of AUC(0-24).
Source: ARD11936 CSR Table 37.

Figure 2.2.5.5-1: **薬物動態解析対象集団における Cycle 1 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD11936 試験）**



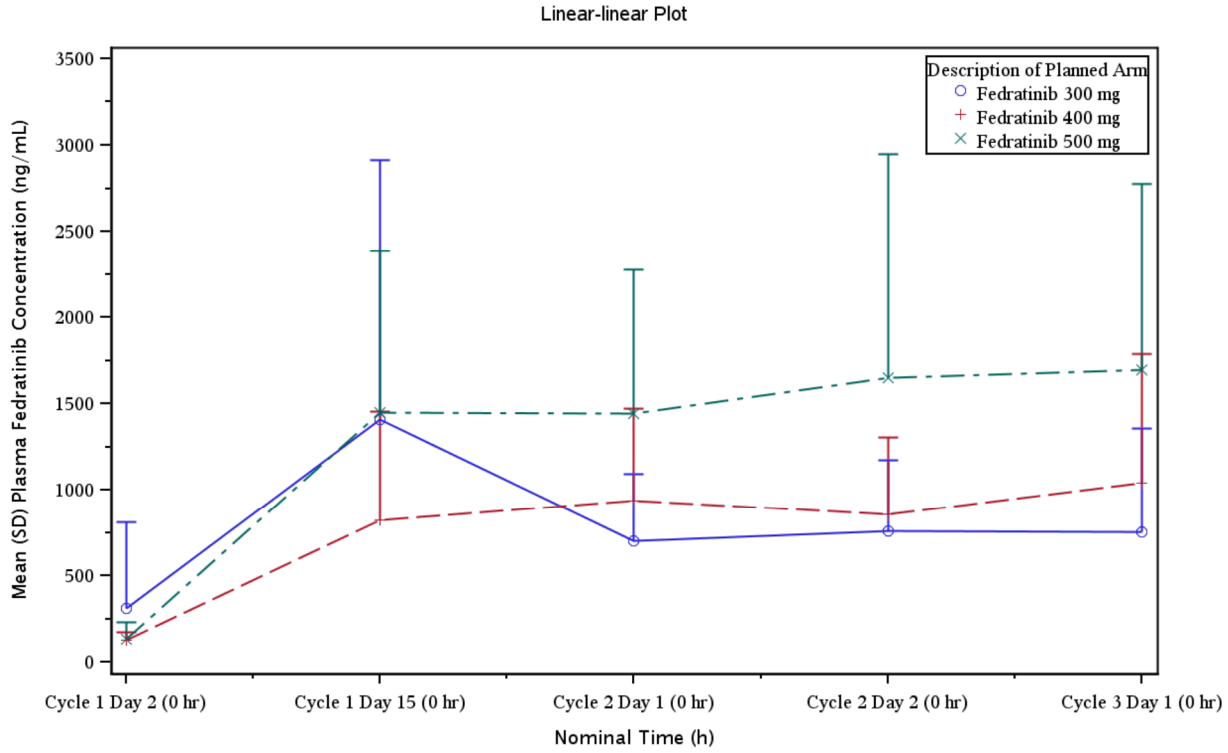
h = hour; SD = standard deviation
Source: ARD11936 CSR Figure 12.

Figure 2.2.5.5-2: **薬物動態解析対象集団における Cycle 2 Day 1 での平均血漿中フェドラチニブ濃度推移（ARD11936 試験）**



h = hour; SD = standard deviation
Source: ARD11936 CSR Figure 13.

Figure 2.2.5.5-3: **薬物動態解析対象集団におけるフェドラチニブの平均血漿中トラフ濃度の推移（Cycle 及び Day）（ARD11936 試験）**



h, hr = hour; SD = standard deviation
Source: ARD11936 CSR Figure 14.

400 mg QD 投与時の累積は約 3 倍であったことに基づき、T-HALF,eff は約 41 時間と算出された。

結論

- MF を有する被験者において、フェドラチニブの曝露量は 300 mg～500 mg の用量範囲でおおむね用量比例性を示した。
- フェドラチニブ 400 mg QD 投与では、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達し、約 3 倍の累積が認められた。

2.2.5.6 DIPSS-中間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、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の日本人患者を対象としたフェドラチニブの有効性と安全性を評価する第 1/2 相、多施設共同、単一群、オープンラベル試験（FEDR-MF-003 試験、M5.3.5.2-1）

目的

DIPPS-中間リスク又は高リスクの脾腫を伴う PMF、post-PV MF 又は post-ET MF の日本人患者を対象として、フェドラチニブを単回及び反復投与したときの PK を評価する。

方法

本試験は、2 つのパートで構成された。安全性及び忍容性並びに RP2D を検討する第 1 相パートでは、1 用量以上（300 mg 及び 400 mg）で検討した。用量漸増を完了し、MTD/RP2D を決定した後、有効性及び安全性をさらに評価するために第 2 相パートに移行した。

第 1 相パートでは、Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 28 の投与前、投与後 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間並びに Cycle 1 Day 15 における Cycle 1 Day 14 の投与後 24 時間で PK 検体を採取した。

第 2 相パートでは、Cycle 1 Day 1、Cycle 2 Day 1、Cycle 3 Day 1 及び Cycle 6 Day 1 の規定来院時に PK 検体を採取した。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 の投与前、投与後 1～4 時間及び投与後 4～8 時間に血液検体を 3 回採取した。Cycle 3 Day 1 及び Cycle 6 Day 1 の各来院時に、フェドラチニブの投与とは関係なく血液検体を 1 検体採取した。

薬物動態の結果の要約

第 1 相パートにおいて、フェドラチニブ反復投与後の定常状態において、フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 300 mg QD で 3.00 時間、400 mg QD で 2.67 時間（300 mg QD 及び 400 mg QD での範囲：0.95 時間～4.00 時間）であった。

AI_Cmax の幾何平均値は 300 mg QD で 1.48、400 mg QD で 1.11 であった。AI_AUC (TAU) の幾何平均値は、300 mg QD 群で 3.08、400 mg QD 群で 2.35 であった。個々のフェドラチニブの PK パラメータを Table 2.2.5.6-1 に示す。

第 2 相パートにおいて、400 mg を開始用量とし、患者の状態により適宜減量したフェドラチニブ反復投与後 Cycle 2 Day 1 の投与前におけるフェドラチニブの血漿中濃度（22 例）の幾何平均値は 1222.4 ng/mL、幾何 CV%は 53%であった。

Table 2.2.5.6-1: フェドラチニブの薬物動態パラメータの要約統計量— 第 1 相パート (FEDR-MF-003 試験)

Treatment Group	Parameter	Unit	Visit	n	Mean	SD	Median	Min	Max	%CV	Geometric Mean[a]	Geometric %CV[b]
Phase 1 Part Fedratinib 300 mg	Cmax	(ng/mL)	C1D1	3	1205	512.7	989	835	1790	43	1139	42
	Cmax	(ng/mL)	C1D28	3	1687	98.7	1640	1620	1800	6	1685	6
	AI_Cmax		C1D28	3	1.54	0.487	1.64	1.01	1.96	32	1.48	36
	AUC(TAU)	(ng·hr/mL)	C1D1	3	8860	4861.6	7548	4789	14243	55	8015	59
	AUC(TAU)	(ng·hr/mL)	C1D28	3	25012	4627.0	26232	19897	28906	18	24710	20
	AI_AUC(TAU)		C1D28	3	3.28	1.252	3.83	1.84	4.15	38	3.08	47
	Tmax	(hr)	C1D1	3	2.34	0.582	2.02	2.00	3.02	25	2.30	24
	Tmax	(hr)	C1D28	3	3.00	1.000	3.00	2.00	4.00	33	2.88	36
	CL/F		C1D28	3	12.3	2.47	11.4	10.4	15.1	20	12.1	20
Phase 1 Part Fedratinib 400 mg	Cmax	(ng/mL)	C1D1	3	3373	724.0	3120	2810	4190	21	3324	21
	Cmax	(ng/mL)	C1D28	3	3967	1752.4	3860	2270	5770	44	3698	49
	AI_Cmax		C1D28	3	1.16	0.374	1.37	0.728	1.38	32	1.11	38
	AUC(TAU)	(ng·hr/mL)	C1D1	3	23051	3443.6	23454	19423	26275	15	22875	15
	AUC(TAU)	(ng·hr/mL)	C1D28	3	66522	46412.6	64294	21263	114008	70	53816	104
	AI_AUC(TAU)		C1D28	3	2.73	1.622	2.74	1.09	4.34	60	2.35	80
	Tmax	(hr)	C1D1	3	3.68	2.148	3.00	1.95	6.08	58	3.29	63
	Tmax	(hr)	C1D28	3	2.54	1.529	2.67	0.950	4.00	60	2.16	86
	CL/F		C1D28	3	9.51	8.166	6.22	3.51	18.8	86	7.43	104

AI_AUC(TAU) = accumulation index of AUC(TAU); AI_Cmax = accumulation index of Cmax; AUC(TAU) = area under the concentration-time curve during a dosing interval of tau; Cmax = maximum concentration; CV = coefficient of variation; C1D1 = cycle 1 day 1; C1D28 = cycle 1 day 28; Tmax = time to maximum concentration; CL/F = apparent total body clearance of a drug from the plasma;

a: Geometric mean was obtained by computing the arithmetic mean of the logarithm-transformed values of concentration and then using the exponentiation to return the computation to the original scale.

b: Geometric CV(%) was calculated as follows: CV(%) = 100sqrt(exp(std^2)-1), where std^2 denotes the variance of the log-transformed values. A concentration value of zero was excluded for the computation of Geometric CV(%).

For PK parameters reporting except for SDs, %CVs, and geometric %CVs, values of 100 or higher were presented as integers, value of 10 - < 100 were displayed to one decimal place, and values of 1 - < 10 were displayed to two decimal places. SDs were reported to a precision of 1 decimal place more than mean. %CVs and geometric %CVs were reported as integers.
Source: FEDR-MF-003 CSR Table 9.2-1.

2.2.5.7 併合データを用いた母集団薬物動態解析

2.2.5.7.1 第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症患者に経口投与したときの濃度データを用いたフェドラチニブ母集団薬物動態モデルの構築（FEDR-MPK-001、M5.3.3.5-2）

目的

MF、PV 及び ET の患者にフェドラチニブを経口投与したときのフェドラチニブ濃度推移を明らかにするための PopPK モデルを構築すること。また、選択した共変量がフェドラチニブの各 PK パラメータに及ぼす影響を検討し、予測のための PopPK モデルを構築すること（FEDR-MPK-001）。

方法

第 1 相試験 1 試験（TED12037 試験）、第 2 相試験 4 試験（ARD11936 試験、ARD12042 試験、ARD12181 試験及び ARD12888 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）の MF、PV 又は ET を有する成人被験者から収集したフェドラチニブのインテンシブな又はスパースな濃度データを、30 mg～680 mg の用量範囲で PopPK 解析のためにプールした。100 mg 未満の PK データは限られており、対象患者集団で有効性を示す用量が 100 mg を下回る可能性は低いため、初期モデルで 100 mg 未満の用量での探索を実施したのち、PopPK 解析においては 100 mg 以上の用量を対象とした。

非線形混合効果モデルを用いて、フェドラチニブの PopPK モデルを構築した。合計で 452 例の被験者から得られた 3442 点の濃度測定値を最終 PopPK モデルに含めた。NONMEM を用いて、FOCE-I 法により解析を実施した。PopPK モデルは、基本構造モデルの選択及び共変量解析並びに goodness-of-fit criteria、VPC 及びブートストラップリサンプリングによるモデル評価を含む段階的手法で構築した。

薬物動態の結果の要約

PopPK 解析では、一次消失を伴うラグタイム及び一次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより、MF、PV 及び ET 患者におけるフェドラチニブ濃度推移が適切に記述されることが確認された。フェドラチニブの最終 PopPK モデルの母集団 PK パラメータを Table 2.2.5.7-1 に示す。ブートストラップリサンプリング法と VPC によるモデル評価により、最終 PopPK モデルの頑健性と適切な予測性能が実証された。

経口投与後、フェドラチニブは二相性の体内動態を示し、200 mg から 600 mg の用量範囲において線形で、反復投与によって変動しない PK プロファイルを示した。MF 患者又は ET 患者と比較して、PV 患者では CL/F が 1.54 倍大きく、V2/F は 1.87 倍大きかった。

共変量解析から、フェドラチニブの体内動態に最も影響を及ぼす共変量は用量、体重及び CLcr であることが示された。V2/F に対する体重及び用量は、モデル適合度の改善において統計学的に有意な

因子であることが明らかとなったが、いずれの共変量も臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

CLcr は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、軽度（60 ≤ CLcr < 90 mL/min）及び中等度（30 ≤ CLcr < 60 mL/min）の腎機能障害を有する MF 患者では、腎機能が正常な MF 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%増加した。ここで用いた CLcr 基準は、腎機能障害を有する患者の PK に関する現行の FDA ガイダンスに準拠している。

年齢、性別、人種及び肝機能は、フェドラチニブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

母集団 PK パラメータから算出した T-HALF は約 114 時間であった。また、定常状態における見かけの分布容積の平均値は約 1770 L であった［V2/F と V3/F の和、Table 2.2.5.7-1］。

Table 2.2.5.7-1: 最終モデルにおけるフェドラチニブの母集団薬物動態パラメータ推定値

Parameter	Parameter Estimates	Bootstrap median (95% CI)[a]	
Fixed effects			
TVKA, h^{-1}	1.57	1.64	(1.34 - 2.05)
TVV2/F, L	311	313	(282 - 343)
TVCL/F, L/h	13.0	13.1	(12.4 - 13.9)
TVV3/F, L	1460	1470	(1190 - 1790)
TVQ/F, L	45.2	45.2	(38.5 - 52.9)
TVALAG1, h	0.265	0.265	(0.264 - 0.321)
PV on V2/F [b]	1.87	1.85	(1.40 - 2.42)
Weight on V2/F [b]	0.727	0.733	(0.383 - 1.10)
Dose on V2/F [b]	−0.279	−0.279	(−0.502 - −0.0672)
PV on CL/F [c]	1.54	1.51	(1.23 - 1.96)
CLcr on CL/F [c]	0.294	0.297	(0.157 - 0.441)
Random effects			
Inter-Individual variability			
ω^2, KA	1.07	1.09	(0.728 - 1.54)
ω^2, V2/F	0.383	0.371	(0.247 - 0.510)
ω^2, CL/F	0.255	0.250	(0.176 - 0.352)
$COV_{V2/F\text{-}CL/F}$	0.197	0.193	(0.145 - 0.249)
Residual variability			
σ^2 (Log additive)	0.201	0.194	(0.159 - 0.264)

ALAG1= absorption lag time; CI = confidence interval; CL/F = apparent clearance; COV = covariance; CLcr = creatinine clearance; KA = absorption rate constant; PV = polycythemia vera; Q/F = apparent intercompartmental clearance; TV = typical value; V2/F = apparent volume of distribution of central compartment; V3/F = apparent volume of distribution of peripheral compartment

a Bootstrap confidence interval values are taken from bootstrap calculation (484 successful out of a total of 500 bootstrap replicates).
b V2/F (L) = 311*1.87(if Diagnosis=PV)*(Weight/70.1)$^{0.727}$*(Dose/400)$^{-0.279}$
c CL/F (L/h) = 13.0*1.54(if Diagnosis=PV)*(CLcr/78.3)$^{0.294}$
Source: FEDR-MPK-001 report Table 8.

結論

- フェドラチニブの PK は、一次消失を伴うラグタイム及び一次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。
- 200 mg から 600 mg の用量範囲において、フェドラチニブの曝露量は用量に比例して増加した。
- PV 患者は MF 患者と比較して V2/F が 1.87 倍大きく、CL/F が 1.54 倍大きかった。
- 用量及び体重は V2/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、これらの共変量はいずれも用量調節を要するほど臨床的に重要なものではない。
- CLcr は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、軽度及び中等度の腎機能障害を有する 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。
- 年齢、性別、人種及び肝機能は、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。

2.2.5.7.2 FEDR-MF-003 において日本人骨髄線維症患者に本剤を経口投与したときの母集団薬物動態解析（FEDR-MPK-004、M5.3.3.5-5）

目的

FEDR-MF-003 試験における日本人 MF 患者 PK パラメータの個別経験ベイズ推定値を算出する。ARD12888 試験及び FEDR-MF-003 試験における日本人 MF 患者と、日本人以外の MF 患者の曝露量を比較し、民族差を評価する。

方法

母集団薬物動態解析（FEDR-MPK-001）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、NONMEM の MAXEVAL=0 を使用し FEDR-MF-003 試験における MF を有する日本人被験者の PK パラメータを推定した。クリアランスの個別推定値と開始用量を用いて、定常状態を仮定した濃度推移から、Cmax、AUC(0-24)、Tmax 及び Ctrough を計算し、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。

結果の要約

日本人 MF 患者の薬物動態は母集団薬物動態解析（FEDR-MPK-001）の最終モデル並びにパラメータによって適切に説明された。開始用量 400 mg において日本人 MF 患者の CL/F は 9.6 L/h、T-HALF は 144.8 時間と推定された（Table 2.2.5.7-2）。また 400 mg 投与時の定常状態における AUC(0-24)、

Cmax 及び Ctrough の幾何平均値はそれぞれ 41316 ng·h/mL、2417 ng/mL 及び 1418 ng/mL であり、これらのパラメータの幾何 CV 値は 400 mg 投与時において 51.3%から 58.1%であった。Tmax の中央値（範囲）は 2 時間（1～7 時間）であった（Table 2.2.5.7-3）。

Table 2.2.5.7-2: FEDR-MF-003 試験における MF を有する日本人被験者 PK パラメータの個別経験ベイズ推定値の要約統計量

Parameter	Dose (mg)	N	Geomean	GeoCV (%)	Min	Median	Max
CL/F (L/h)	300	3	11.2	16.6	10.1	10.3	13.5
	400	28	9.6	51.3	3.4	10.8	19.7
V2/F (L)	300	3	220.0	34.2	150.5	253.9	278.8
	400	28	241.1	59.8	78.9	281.9	595.9
KA (h^{-1})	300	3	1.24	43.4	0.79	1.39	1.76
	400	28	0.87	81.8	0.11	0.89	2.26
T-HALF (h)	300	3	124.4	12.0	108.4	131.5	134.9
	400	28	144.8	38.3	88.2	133.4	338

MF = myelofibrosis; CL/F = apparent clearance; V2/F = apparent volume of distribution of central compartment; KA = absorption rate constant; T-HALF = apparent terminal plasma half-life; Geomean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic
Source: FEDR-MPK-004 report Table 5.1.2.1-1

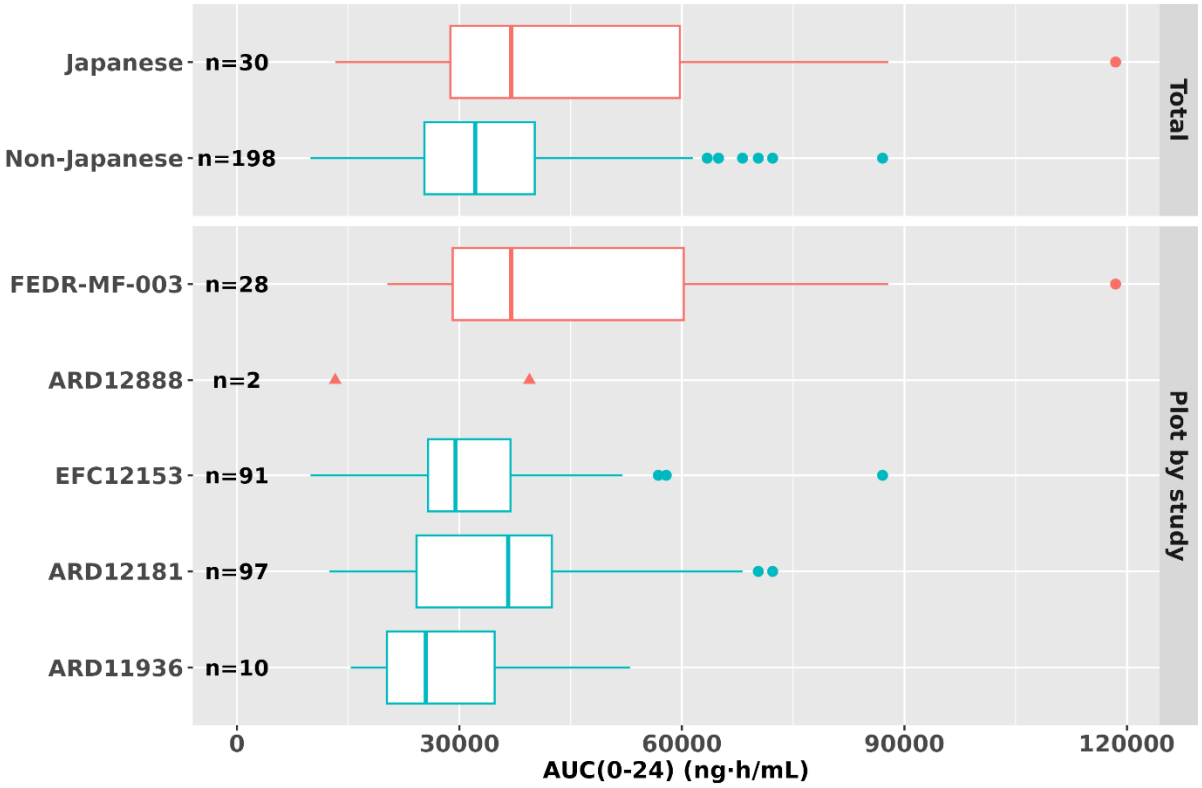
Table 2.2.5.7-3: FEDR-MF-003 試験における MF を有する日本人被験者の個別経験ベイズ推定値から Simulation した定常状態における PK パラメータ

Parameter	Dose (mg)	N	Geomean	GeoCV (%)	Min	Median	Max
AUC(0-24) (ng·h/mL)	300	3	26658	16.6	22040	28974	29666
	400	28	41316	51.3	20283	36974	118472
Cmax (ng/mL)	300	3	1745	16.7	1452	1826	2003
	400	28	2417	53.5	913	2130	6494
Ctrough (ng/mL)	300	3	879	19.4	704	978	986
	400	28	1418	58.1	648	1263	4535
Tmax (h)	300	3	-	-	1	2	2
	400	28	-	-	1	2	7

MF = myelofibrosis; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 24 hrs; Cmax = Maximum observed concentration; Ctrough = Trough observed concentration; Tmax = the time Cmax appears; Geomean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic
Source: FEDR-MPK-004 report Table 7.2

個別経験ベイズ推定値から Simulation した MF 患者の定常状態における AUC(0-24)の試験及び人種別の箱ひげ図と要約統計値を Figure 2.2.5.7-1 と Table 2.2.5.7-4 に示した。日本人 MF 患者の開始用量 400 mg 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%大きかった。

Figure 2.2.5.7-1: 試験及び人種別の定常状態における AUC(0-24)（MF 患者：400 mg）



MF = myelofibrosis; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 24 hrs
Note: Box plots were drawn only for groups with more than 3 patients. The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range; Dot = outlier of box plot; Triangle = individual value (N≤3 group only); Displayed in red = Japanese; Displayed in green = Non-Japanese
Source: FEDR-MPK-004 report Figure 5.1.2.2-1

Table 2.2.5.7-4: 試験及び人種別の定常状態における AUC(0-24) (ng·h/mL)の要約統計量（MF 患者：400 mg）

Race	Study	N	Geomean	GeoCV (%)	Min	Median	Max	Geomean difference from Non-Japanese (%)
Japanese	ARD12888	2	22867	90.1	13255	26351	39447	-
	FEDR-MF-003	28	41316	51.3	20283	36974	118472	-
	Total	30	39719	54.5	13255	36974	118472	26.3
Non-Japanese	ARD11936	10	27273	44.9	15350	25461	53004	-
	ARD12181	97	33289	41.1	12452	36570	72228	-
	EFC12153	91	30060	34.5	9916	29478	87051	-
	Total	198	31446	38.7	9916	32144	87051	-

MF = myelofibrosis; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 24 hrs; Geomean = geometric mean; GeoCV = geometric coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation
Source: FEDR-MPK-004 report Table 5.1.2.2-1

日本人 MF 患者の曝露量が高い原因を探るため、クリアランスの共変量であるクレアチニンクリアランスと、クレアチニンクリアランスの計算式（Cockcroft-Gault 式）に含まれ、かつ V2/F の共変量でもある体重の分布について日本人 MF 患者と日本人以外の MF 患者を比較した。日本人患者のクレアチニンクリアランスは外国人より 14.3%低かった。また、日本人患者の体重も外国人より 18.3%低かった。クリアランスはクレアチニンクリアランス並びに体重に比例して増加することから、日本人 MF 患者のクレアチニンクリアランス、又は体重が低いことに起因する可能性があると考えられた。

結論

開始用量 400 mg において日本人 MF 患者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 26.3%大きかった。これは、日本人 MF 患者のクレアチニンクリアランス、又は体重が低いことに起因する可能性がある。

2.3 薬力学試験

2.3.1 薬理活性/有効性に関連する薬力学及び薬物動態-薬力学試験

2.3.1.1 TDU12620 の薬力学及び PK-PD データ：健康成人男性被験者を対象とした SAR302503 を漸増単回経口投与時の忍容性及び薬物動態を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験並びに食事の影響の予備評価試験（TDU12620 試験、M5.3.3.1-2）

目的

本試験での PD 検討の目的は、フェドラチニブを用量漸増単回経口投与したときの pSTAT3 の阻害を評価することであった。

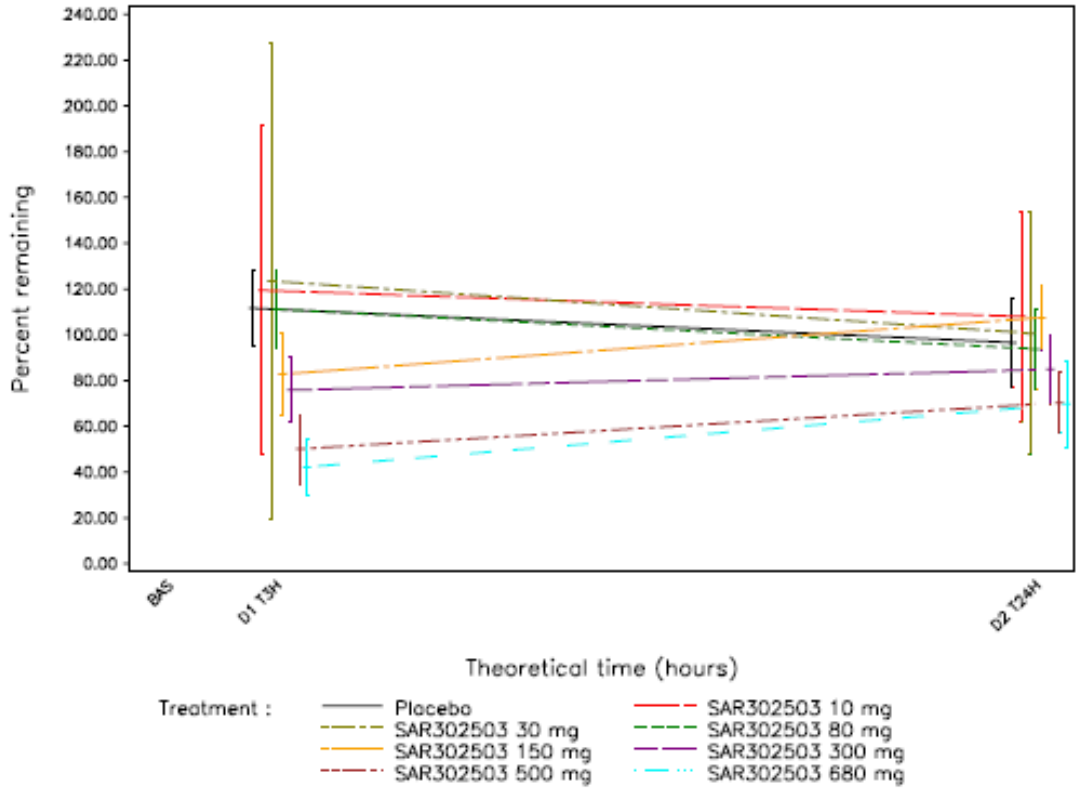
方法

全血白血球における pSTAT3 阻害は、STAT3 のリン酸化を電気化学発光法［Meso Scale Discovery 法］を用いて測定した。pSTAT3 の変化を Day 1 の投与後 3 時間及び 24 時間時点で測定し、投与前と比較した。pSTAT3 の残存率の記述統計量を用量別に算出した。pSTAT3 の減少（ベースラインに対する%pSTAT3）と血漿中フェドラチニブ濃度との PK-PD 関係を検討した。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬力学の結果の要約

フェドラチニブ 300 mg、500 mg 又は 680 mg の単回投与を受けた被験者では、投与後 3 時間に採取した全血試料に G-CSF 刺激を行ったとき、pSTAT3 は用量依存的な減少を示し（Figure 2.3.1.1-1、D1T3H）、pSTAT3 残存率はそれぞれの用量で 75.81%、50.05%及び 42.20%であったことから（それぞれ 24.19%、49.95%及び 57.80%阻害に相当）、JAK2 が阻害されたことを示唆した。投与後 24 時間（Figure 2.3.1.1-1、D2 T24H）、pSTAT3 残存率 100%（ベースライン値）への回復傾向が認められた。対照的に、プラセボ、10 mg、30 mg 又は 80 mg のフェドラチニブは pSTAT3 を阻害しないと考えられた。フェドラチニブ 150 mg では投与後 3 時間で 17.23%の阻害がみられたものの、pSTAT3 は投与後 24 時間までにベースライン値に回復した。

Figure 2.3.1.1-1: **薬力学解析対象集団におけるフェドラチニブの単回投与がベースラインの pSTAT3 残存率に及ぼす影響-平均値（±SD）（TDU12620 試験）**

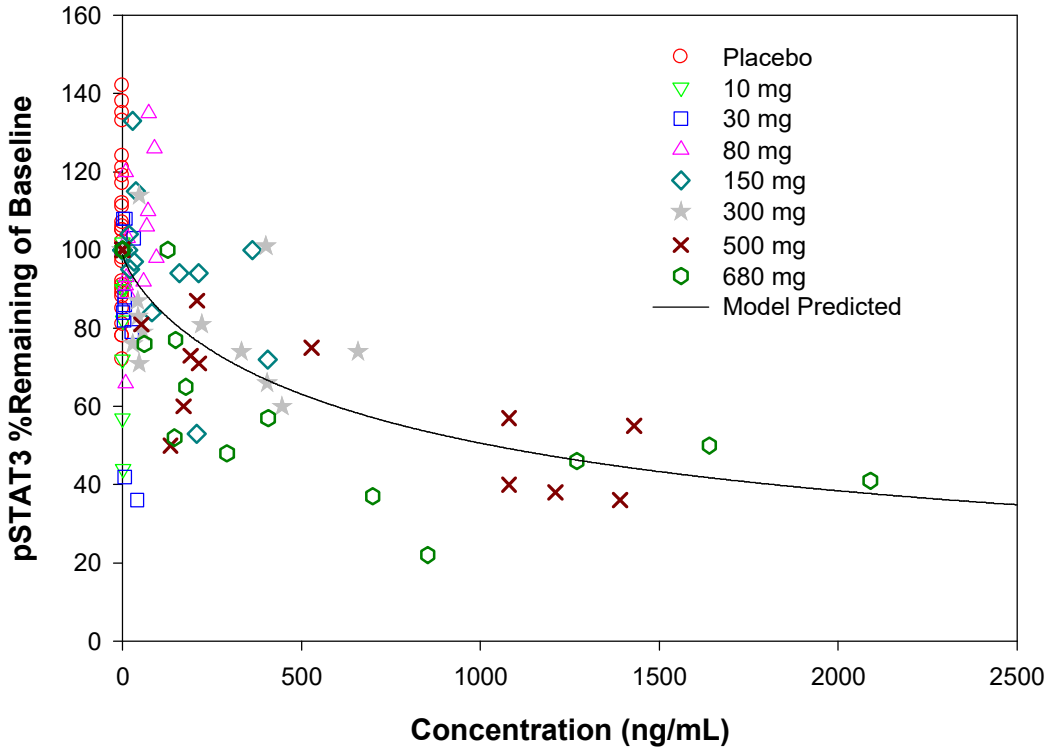


SD = standard deviation
Source: TDU12620 CSR Appendix 16.2.6.2.

薬物動態-薬力学の解析結果の要約

血漿中フェドラチニブ濃度と全血白血球中のベースラインに対する pSTAT3 阻害率（%）との関係は、阻害効果のシグモイド Emax（理論上達成可能な最大効果）モデルにより記述され、EC50（最大反応の 50%を示す濃度）は 1210 ng/mL であった（Table 2.3.1.1-1 及び Figure 2.3.1.1-2）。フェドラチニブによる最大阻害率は、本モデルにより 99.4%と推定された。

Figure 2.3.1.1-2: **薬物動態解析対象集団の健康被験者 37 例に単回投与したときの pSTAT3 残存率（%）と血漿中濃度の関係**



Source: TDU12620 CSR Figure 7.

Table 2.3.1.1-1: **薬物動態解析対象集団の健康被験者 37 例に単回投与したときのフェドラチニブによる阻害効果のシグモイド Emax モデルパラメータの平均値(SE)**

% E0 (SE)	% Emax (SE)	EC50 (SE) (ng/mL)	γ (SE)
98.8 (1.77)	0.610 (103)	1210 (3170)	0.790 (0.425)

E0 = baseline level; EC50 = concentration at half-maximal response, i.e., ½(E0-Emax); Emax = the maximum theoretical response achievable; γ = Hill coefficient; SE = standard error.
Source: TDU12620 CSR Table 23.

結論

- 全血白血球における pSTAT3 阻害の EC50 は 1210 ng/mL と推定された。

2.3.1.2 TED12037 での薬力学データ：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患者を対象として SAR302503（TG101348）を経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1）

目的

本第 1 相試験の薬力学的目的は、フェドラチニブ投与患者における pSTAT5、pS6K、並びに $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合及び循環血漿中サイトカインの変化を評価することであった。分析の技術的な限界のため、フローサイトメトリー分析による pSTAT5 及び pS6K の測定は試験の途中で中止された。

方法

血中顆粒球のゲノム DNA の $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合（対立遺伝子頻度）を、AS-qPCR 法を用いて、Cycle 1 Day 1 のベースラインですべての患者を対象に測定した。$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異陽性の患者集団については、Cycle 6 まで各サイクル終了時に遺伝子変異割合についても測定し、ベースライン値と比較した。血漿中の 12 種類のサイトカイン/ケモカイン/増殖因子［IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、TNF-α、VEGF、TGF-α、EPO、TPO］のレベルを、マルチプレックスのサンドイッチ ELISA 法を用いて分析した。

薬力学の結果の要約

計 59 例が本試験に登録された。$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異陽性患者では、$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の減少が Cycle 6 のフェドラチニブ投与後に認められた。遺伝子変異割合減少の中央値は、MTD 以上で投与を受けたコホートの患者（−28.57%）とすべての投与量を併合したコホートの患者（−27.45%）で同程度であった。6 サイクル以上の治療を完了し、ベースライン時の遺伝子変異割合が 20%超（23%～100%、n = 20）であった患者では、45%がベースライン時と比較して Cycle 6 終了時に $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合が 50%以上減少した。

サイトカインの変化は様々であった。全用量を併合した全投与集団では、Cycle 4 の投与後、ベースラインと比較して EPO の血漿中レベルが上昇した。一部の被験者（n＝7）では、Cycle 6 の投与後にベースライン時に高値であった IL-6 の減少が認められたが、試験対象集団全体では、IL-6 レベルは経時的に変化しなかった。その他のサイトカインに一貫した変化は認められなかった。

結論

- 6 サイクル以上の治療を完了し、ベースライン時の $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合が 20%超であった患者の 45%で、ベースライン時と比較して Cycle 6 終了時に $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合が 50%以上減少した。

2.3.1.3 TED12015 での薬力学データ: 原発性又は二次性骨髄線維症患者を対象に SAR302503 を経口投与したときの長期の影響を検討するオープンラベル試験（TED12015 試験、M5.3.5.2-6）

目的

本試験での PD 検討の目的は、$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合と循環血中のサイトカインレベルの変化に対するフェドラチニブの経口投与における長期の影響を評価することであった。

方法

本試験（TED12037 の継続試験）では、6 サイクルのフェドラチニブ投与を完了し、安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解のいずれかを示し、忍容性が認められた原発性又は二次性 MF 患者を対象に、フェドラチニブによる治療を継続した。ベースラインで遺伝子変異陽性であった患者を対象に、6 サイクルごとの投与終了時に遺伝子変異割合を解析した。測定した 12 種のサイトカインを 6 サイクルごとにモニタリングした。遺伝子変異割合及びサイトカインは、いずれも TED12037 と同じ方法で解析した。

薬力学の結果の要約

$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の持続的減少が、フェドラチニブ投与期間を通して認められた。Cycle 48 まで 6 サイクルごとに測定した全投与集団（全用量を併合）における遺伝子変異のベースライン値からの変化割合の中央値は、ベースライン値に対して−47.06%から−26.67%（Cycle 24 での 0%を除く）の範囲であった。

ベースラインと比較して、Cycle 6 から Cycle 30 までの間、EPO、TPO 及び TGF-α の血漿中レベルは一貫して上昇し（変化割合の中央値は、それぞれ 158.25%～588.31%、12.77%～85.8%及び 0%～144.25%）、IL-6、G-CSF、GM-CSF 及び TNF-α の濃度は一貫して低下した（変化割合の中央値は、それぞれ−84.91%～−28.57%、−97.2%～−24.03%、−70.4%～−4.91%及び−62.22%～−23.27%）。

結論

- Cycle 48 まで 6 サイクルごとに全用量を併合した全投与集団における対立遺伝子変異のベースラインからの変化割合の中央値は、−47.06%から−26.67%であった。
- ベースライン値と比較して、Cycle 6 から Cycle 30 までの間、EPO、TPO 及び TGF-α の血漿中レベルは一貫して上昇し、IL-6、G-CSF、GM-CSF 及び TNF-α の血漿中レベルは一貫して低下した。

2.3.1.4 ARD11936 での薬力学及び PK-PD データ: 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象として SAR302503 を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験（ARD11936 試験、M5.3.5.2-5）

目的

本試験での PD 検討の目的は、1）本試験の対象患者で $JAK2^{V617F}$ 変異を有する患者における $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の変化、2）JAK-STAT シグナル伝達経路における pSTAT3 の変化、及び 3）サイトカイン発現の変化を評価することであった。

方法

JAK の遺伝子変異割合

血中顆粒球のゲノム DNA における対立遺伝子特異的 qPCR 法により測定することで、野生型 JAK2 に対する V617F 変異遺伝子の頻度（パーセンテージ）として $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合を算出した。ベースラインにおいて JAK2 変異対立遺伝子を有する被験者について、ベースライン時及びベースライン後（Cycle 3、6、9 及び 12 終了時）の JAK2 変異対立遺伝子割合の絶対値及びベースラインからの変化割合の平均値を要約する。

STAT3 リン酸化

フェドラチニブの薬力学的作用は、JAK2 阻害作用のサロゲートとして、白血球における ex vivo での G-CSF 誘発 STAT3 リン酸化（総 STAT3 で標準化された pSTAT3）の阻害作用を測定することにより評価した。Cycle 1 Day 1 の投与前と比較した Cycle 1 Day 1 の投与後 2 時間、6 時間及び 24 時間、Cycle 1 Day 15 の投与前及び Cycle 2 Day 1 の投与前の pSTAT3 の変化を解析した。

サイトカイン

97 種の血漿中サイトカイン/増殖因子/その他の循環血中タンパク質（「サイトカイン」）の発現について、ベースライン（Cycle 1 Day 1）に対する Cycle 1、2 及び 3 の終了時までの変化を、マイクロスフェアを用いたマルチプレックスベースの免疫測定法を用いて解析した。

薬力学の結果の要約（JAK の遺伝子変異割合）

ベースラインで $JAK2^{V617F}$ の検査を受けた登録患者 29 例（31 例中）のうち、26 例（89.7%）が $JAK2^{V617F}$ 陽性、3 例（10.3%）が陰性であった。フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg の各投与群における Cycle 1 Day 1 の遺伝子変異割合の中央値は、それぞれ 84.1%、97.1%及び 58.8%であった。いずれの投与群においても、JAK2 遺伝子変異割合のベースラインからの減少は有意ではなかった。遺伝子変異割合の中央値の最大変化割合は、フェドラチニブ 300 mg 群の Cycle 6 での-7.22%、400 mg 群の Cycle 3 での−2.27%及び 500 mg 群の Cycle 12 での−8.16%であった（Table 2.3.1.4-1）。

Table 2.3.1.4-1: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与群での顆粒球中 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合（%）（ARD11936 試験）

	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg** N = 11
$JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at Cycle 1 Day 1			
n	7	9	10
Mean (SD)	84.40 (13.570)	86.78 (18.838)	56.50 (36.261)
Median (Min, Max)	84.10 (65.4, 99.4)	97.10 (52.7, 100.0)	58.80 (0.6, 98.6)
95% CI	(71.85, 96.95)	(72.30, 101.26)	(30.56, 82.44)
$JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 3			
n	4	9	9
Mean (SD)	81.73 (14.632)	84.31 (21.604)	51.49 (34.946)
Median (Min, Max)	80.65 (66.0, 99.6)	96.50 (48.4, 100.0)	53.20 (0.0, 97.6)
95% CI	(58.44, 105.01)	(67.70, 100.92)	(24.63, 78.35)
Percent Change from Baseline in $JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 3			
n	4	7	9
Mean (SD)	−4.59 (5.170)	−4.68 (6.357)	−12.52 (34.745)
Median (Min, Max)	−4.33 (−10.1, 0.4)	−2.27 (−17.3, 0.2)	−1.07 (−99.7, 23.4)
95% CI	(−12.81, 3.64)	(−10.56, 1.20)	(−39.23, 14.19)
$JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 6			
n	5	8	9
Mean (SD)	80.24 (18.798)	87.40 (20.516)	60.08 (31.887)
Median (Min, Max)	77.50 (57.1, 99.7)	98.15 (52.6, 100.0)	57.50 (0.5, 97.4)
95% CI	(56.90, 103.58)	(70.25, 104.55)	(35.57, 84.59)
Percent Change from Baseline in $JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 6			
n	5	7	8
Mean (SD)	−7.53 (7.770)	−5.81 (10.181)	−11.24 (27.549)
Median (Min, Max)	−7.22 (−17.6, 0.5)	−0.21 (−27.1, 0.1)	−8.11 (−68.8, 29.1)
95% CI	(−17.18, 2.12)	(−15.23, 3.60)	(−34.27, 11.79)

Table 2.3.1.4-1: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与群での顆粒球中 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合（%）（ARD11936 試験）

	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg** N = 11
$JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 9			
n	4	7	8
Mean (SD)	84.05 (17.712)	92.97 (14.721)	61.95 (32.101)
Median (Min, Max)	85.00 (66.5, 99.7)	99.60 (60.0, 100.0)	60.15 (0.5, 96.6)
95% CI	(55.87, 112.23)	(79.36, 106.59)	(35.11, 88.79)
Percent Change from Baseline in $JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 9			
n	4	6	8
Mean (SD)	−8.12 (14.226)	−1.17 (2.259)	−7.81 (32.329)
Median (Min, Max)	−1.82 (−29.3, 0.5)	−0.00 (−4.5, 0.9)	−6.22 (−68.8, 49.7)
95% CI	(−30.75, 14.52)	(−3.54, 1.20)	(−34.84, 19.22)
$JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 12			
n	5	6	8
Mean (SD)	80.56 (17.697)	91.45 (17.314)	61.33 (31.816)
Median (Min, Max)	71.40 (61.2, 99.7)	99.15 (56.4, 100.0)	60.40 (0.5, 96.5)
95% CI	(58.59, 102.53)	(73.28, 109.62)	(34.73, 87.92)
Percent Change from Baseline in $JAK2^{V617F}$ Mutant Allele in Granulocytes at EOC 12			
n	5	5	8
Mean (SD)	−6.61 (10.152)	−4.60 (9.828)	−7.79 (36.599)
Median (Min, Max)	−2.72 (−24.1, 0.5)	−0.10 (−21.9, 2.0)	−8.16 (−68.8, 63.0)
95% CI	(−19.22, 5.99)	(−16.81, 7.60)	(−38.39, 22.81)

CI = confidence interval; EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat; $JAK2^{V617F}$ = Janus kinase 2 mutant allele V617F; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; SD=standard deviation.
Note: Only subjects with baseline positive $JAK2^{V617F}$ mutant allele are included in this table. Three subjects were baseline V617F-negative.
Source: ARD11936 CSR Table 39.

薬力学の結果の要約（pSTAT3）

ITT 集団における pSTAT3 のベースラインからの平均変化割合を Table 2.3.1.4-2 及び Figure 2.3.1.4-1 に示す。

Cycle 1 Day 1 にフェドラチニブを単回投与したときの各時点における pSTAT3 平均値の変化割合をプロットしたところ、いずれの投与群においてもフェドラチニブによる pSTAT3 の阻害が認められ、そのピークは投与後 2 時間（46.44%～50.30%の阻害）であり、これはフェドラチニブの Tmax とほぼ一致していた。投与後 6 時間及び 24 時間には pSTAT3 の阻害の低下が認められた。Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の投与前の定常状態においても、同程度の pSTAT3 の最大阻害が認められた。全体として、これらの時点での pSTAT3 阻害は、300、400 及び 500 mg の投与群を通じて同程度であった。pSTAT3 の平均最大阻害（ベースラインからの減少率）は、500 mg 群の Cycle 1 Day 15 投与前の 51.56%（9 例）、400 mg 群の Cycle 2 Day 1 投与前の 50.90%（10 例）、300 mg 群の Cycle 1 Day 15 の投与前の 50.67%（6 例）であった。

Table 2.3.1.4-2: ITT 集団におけるフェドラチニブ投与の骨髄線維症患者における pSTAT3 のベースラインからの変化割合（%）（ARD11936 試験）

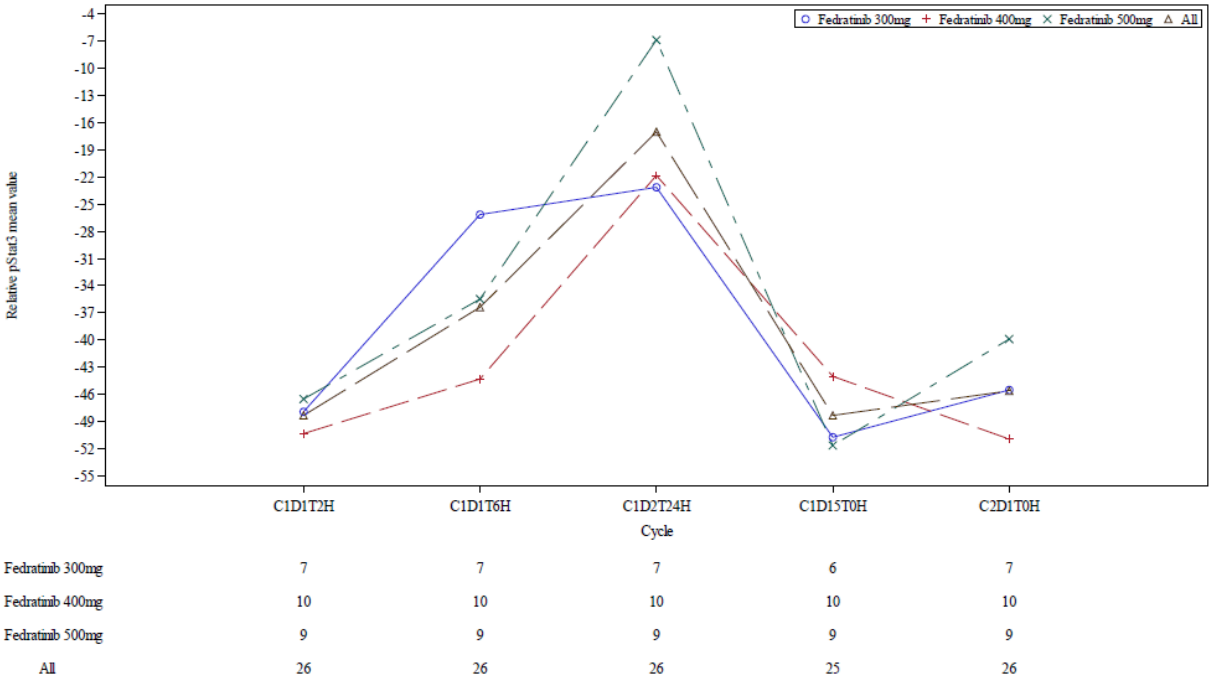
	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg N = 11**
Cycle 1 Day 1 T2H			
n	7	10	9
Mean (SD)	−47.86 (17.611)	−50.30 (16.879)	−46.44 (22.506)
Median (Min, Max)	−50.00 (−68.0, −13.0)	−54.50 (−72.0, −18.0)	−55.00 (−73.0, −6.0)
95% CI	(−64.14, −31.57)	(−62.37, −38.23)	(−63.74, −29.14)
Cycle 1 Day 1 T6H			
n	7	10	9
Mean (SD)	−26.14 (36.292)	−44.30 (23.272)	−35.44 (23.163)
Median (Min, Max)	−33.00 (−65.0, 39.0)	−41.00 (−82.0, 2.0)	−34.00 (−71.0, 1.0)
95% CI	(−59.71, 7.42)	(−60.95, −27.65)	(−53.25, −17.64)
Cycle 1 Day 2 T24H			
n	7	10	9
Mean (SD)	−23.14 (20.708)	−21.80 (29.754)	−6.89 (40.325)
Median (Min, Max)	−19.00 (−50.0, 2.0)	−22.00 (−61.0, 38.0)	−14.00 (−77.0, 50.0)
95% CI	(−42.29, −3.99)	(−43.08, −0.52)	(−37.89, 24.11)

Table 2.3.1.4-2: **ITT 集団におけるフェドラチニブ投与の骨髄線維症患者における pSTAT3 のベースラインからの変化割合（%）（ARD11936 試験）**

	Fedratinib		
Cycle 1 Day 15 T0H			
n	6	10	9
Mean (SD)	−50.67 (16.860)	−44.00 (28.146)	−51.56 (30.713)
Median (Min, Max)	−46.50 (−73.0, −29.0)	−51.50 (−77.0, 15.0)	−62.00 (−78.0, 15.0)
95% CI	(−68.36, −32.97)	(−64.13, −23.87)	(−75.16, −27.95)
Cycle 2 Day 1 T0H			
n	7	10	9
Mean (SD)	−45.43 (12.713)	−50.90 (46.919)	−39.89 (39.612)
Median (Min, Max)	−45.00 (−67.0, −29.0)	−63.00 (−79.0, 80.0)	−44.00 (−84.0, 50.0)
95% CI	(−57.19, −33.67)	(−84.46, −17.34)	(−70.34, −9.44)

CI = confidence interval; h = hour; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = n = number of subjects; SD = standard deviation; pSTAT3 = phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3; T = time.
Source: ARD11936 CSR Table 40.

Figure 2.3.1.4-1: **ITT 集団におけるフェドラチニブ投与後の骨髄線維症患者における pSTAT3 のベースラインからの平均変化割合（%）（ARD11936 試験）**



C = cycle; D = day; H = hour; ITT = intent-to-treat; STAT3 = signal transducer and activator of transcription 3.
Source: ARD11936 CSR Figure 16.

薬力学の結果の要約（サイトカイン）

患者集団全体（31 例）において、フェドラチニブ投与により循環血中タンパク質（「サイトカイン」）97 種のうち 28 種の発現が、ベースラインと比較して Cycle 3 終了時に変動（1.5 倍以上の亢進又は抑制）することが明らかとなった。これらのうち、22 種類のサイトカインが 3 サイクルのいずれにおいても変動することが明らかとなったことから、フェドラチニブ投与による初期及び継続的な作用が示唆された。アップレギュレートされたサイトカインには、MF 患者で発現量が低いことが示されている赤血球増殖因子 EPO 及び脂肪細胞由来レプチン、並びに抗炎症性/抗線維性アディポネクチンが含まれた。ダウンレギュレートされたサイトカインには TNF-α、IL-1RA、IL-18 及び RANTES といった免疫/炎症性サイトカインが含まれ、これらは MF 患者で高いレベルで発現することが示されている。

薬物動態-薬力学の解析結果の要約

C1D1（投与前、投与後 2 時間、6 時間及び 24 時間）、C1D15 及び C2D1 に測定した pSTAT3 を PK/PD 解析に含めた。

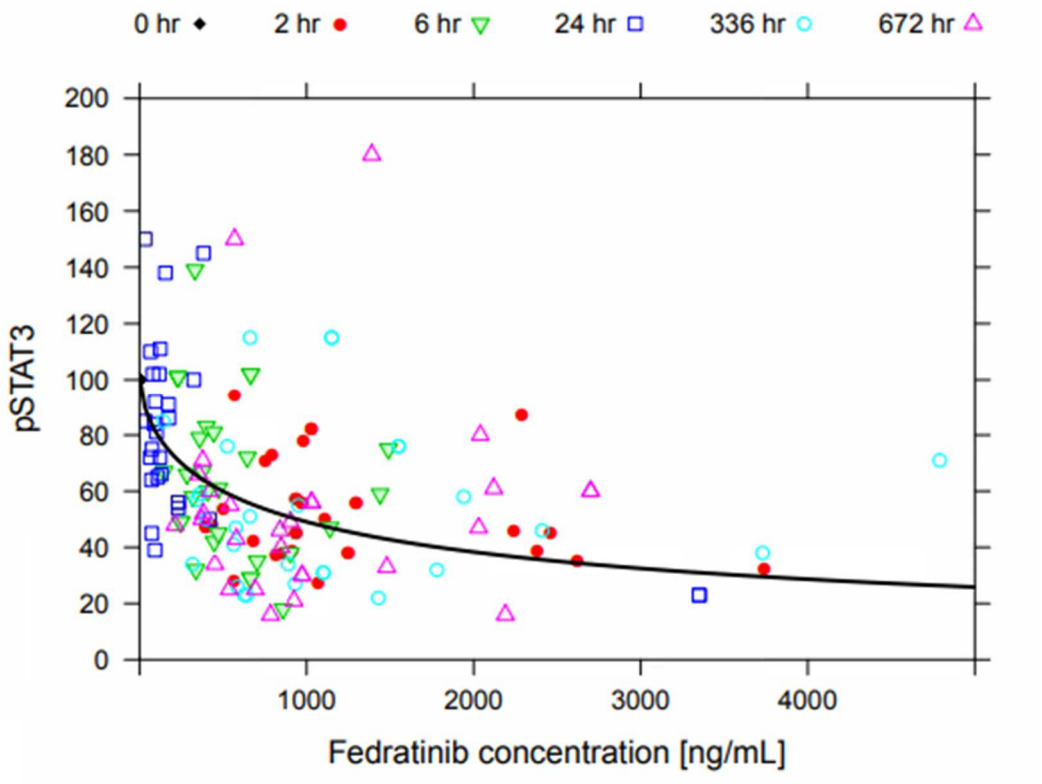
pSTAT3 と血漿中フェドラチニブ濃度との関係を阻害効果の Emax モデルにより記述した（Table 2.3.1.4-3）。モデルの妥当性を示す goodness-of-fit プロットを Figure 2.3.1.4-2 に示す。

Table 2.3.1.4-3: フェドラチニブの pSTAT3 PK/PD モデルのパラメータ推定値（ARD11936 試験）

Parameter		Mean	RSE (%)
Emax	Maximum Effect	1 (fix)	NA
EC50 (ng/mL)	Fedratinib concentration producing half maximal effect	915	29.3
pSTAT0	pSTAT3 at baseline	101	0.73
Hill	Hill coefficient	0.628	18.2
ωEC50	Interindividual variability of EC50	128%	46.0

EC50 = half maximal effective concentration; Emax = maximum effect; NA = not applicable; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; pSTAT = phosphorylated signal transducer and activator of transcription; RSE = relative standard error.
Source: ARD11936 CSR Table 38.

Figure 2.3.1.4-2: **フェドラチニブ 300、400 及び 500 mg を反復投与したときの pSTAT3 残存率と血漿中フェドラチニブ濃度の PK/PD 関係（ARD11936 試験）**



hr= hour; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; pSTAT3 = phosphorylated STAT3.
Note: Symbol is observed pSTAT3 and solid line represents model prediction.
Source: ARD11936 CSR Figure 15.

フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を反復投与したとき、C2D1 の Cave は、それぞれ 1055、1214 及び 1854 ng/mL であり、EC50 を上回っていたことから、STAT3 リン酸化を 50%以上阻害するには 300 mg 以上の用量が必要であることが示唆された。

結論

- フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を反復投与したときの C2D1 での平均フェドラチニブ濃度 Cave は、それぞれ 1055、1214 及び 1854 ng/mL であり、EC50 を上回っていたことから、STAT3 リン酸化を 50%以上阻害するにはフェドラチニブの 300 mg 以上の用量が必要であることが示唆された。

2.3.1.5 EFC12153 試験での薬力学データ：脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症を有する患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1）

目的

バリデートされた AS-qPCR 法を用いて、顆粒球中のゲノム DNA の $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の変化を評価すること。

方法

ベースライン（Cycle 1 Day 1）の投与前にすべての被験者を対象に遺伝子変異割合を測定した。遺伝子変異が陽性であった患者を対象として、JAK2 の遺伝子変異割合を Cycle 4 Day 1、Cycle 6 終了時、それ以降 Cycle 24 まで 3 サイクルごとの終了時及び投与終了時に測定することとした。

薬力学の結果の要約

ベースラインで $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異を有した被験者は、プラセボ群、400 mg 群及び 500 mg 群でそれぞれ 59 例（61.5%）、62 例（64.6%）及び 72 例（74.2%）であった。いずれの投与群においても、Cycle 3 又は Cycle 6 において、ベースラインに対する $JAK2^{V617F}$ の遺伝子変異割合に有意な変化は認められなかった。プラセボ群、400 mg 群及び 500 mg 群における $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異のベースラインからの変化割合の中央値は、Cycle 3 終了時でそれぞれ 0.7%、0.0%及び 0.2%、Cycle 6 終了時でそれぞれ 2.3%、0.5%及び 0.8%であった。400 mg 群とプラセボ群、又は 500 mg 群とプラセボ群との間の Cycle 6 での平均変化割合は、統計学的に有意ではなかった（400 mg 群とプラセボ群との比較で $p = 0.693$、500 mg とプラセボ投与群との比較で $p = 0.948$）。

結論

- Cycle 3 又は Cycle 6 終了時、プラセボ又はフェドラチニブ（400 mg 又は 500 mg QD）のいずれかの投与を受けた MF を有する日本人被験者において、$JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の有意な変化は認められなかった。

2.3.2 安全性（ECG）に関する薬力学及び薬物動態-薬力学試験

2.3.2.1 進行固形癌を有する成人患者を対象として SAR302503 を 14 日間反復経口投与したときの心室再分極に及ぼす影響をプラセボ投与と比較評価した試験（TES13519 試験、M5.3.4.2-1）

目的

進行固形癌患者を対象として、フェドラチニブ（500 mg）の 14 日間反復投与が QTcF 間隔に及ぼす影響をプラセボの単回投与と比較して評価すること。副次目的は、フェドラチニブを 14 日間反復投与したときの HR、QT、QTcB、QTcN、PR 及び QRS に対するフェドラチニブの影響をプラセボと比

較して評価すること、並びにフェドラチニブ濃度と QTcF との PK/PD 関係を探索的に評価することであった。

方法

本試験は、QT-IRT グループによる試験デザインのレビュー後に実施した。本試験は、単一投与順、2 処置クロスオーバー試験であり、Day 1 のプラセボと Day 15（Segment 1）のフェドラチニブ投与が心電図評価日まで単盲検下で実施されるようデザインされた。

治験薬等：各被験者は、Segment 1 において以下の両方の処置を受けた:

- 処置 A（Day 1）：
  - パロノセトロン（0.25 mg、IV、フェドラチニブ投与 30 分前）＋プラセボ（経口）
- 処置 B
  - Day 2- Day 13: 治験責任医師の判断によるグラニセトロン（1 mg、フェドラチニブ投与前 1 時間以内に経口投与）＋フェドラチニブ（500 mg、経口、1 日 1 回）
  - Day 14 - Day 15: パロノセトロン（0.25 mg、IV、フェドラチニブ投与の 30 分前）＋フェドラチニブ（500 mg、経口、1 日 1 回）

薬物動態：

Segment 1 では、Day 1 の投与前、Day 15 の投与前及び投与後 1、2、3、4、5、6、8 及び 24 時間に血漿中フェドラチニブ濃度測定用の血液試料を採取した。

薬力学：

- 24 時間（Day -1）又は 25 時間（Day 1 及び Day 15）の 12 誘導ホルター心電図の連続的な記録を収集した。
- パロノセトロン投与前（T0H30）並びにフェドラチニブ投与前（T0H）及びフェドラチニブ投与後 1 時間（T1H）、2 時間（T2H）、3 時間（T3H）、4 時間（T4H）、5 時間（T5H）、6 時間（T6H）、8 時間（T8H）及び 24 時間（T24H）に、10 秒間の心電図を 3 回記録して抽出した。
- 心電図はすべて中央検査施設で判定が行われた。
- 中央検査施設の判定による QT から算出した QTcF を主要パラメータとした。
- HR、QT、QTc 間隔（QTcB 及び QTcN）、PR 及び QRS 間隔を副次的パラメータとした。

被験者数の決定及び主要解析：

- 本試験の被験者数の設定（Segment 1 のみ）は、単一投与順クロスオーバーデザインによる非劣性アプローチに基づいていた。評価可能な被験者数が 36 例であるとき、単一時点での raw QTcF データの被験者内 SD を 12 msec と仮定、真の平均値差を保守的に 10 msec と推定し、8 つの時点（T1H、T2H、T3H、T4H、T5H、T6H、T8H 及び T24H）でフェドラチニブとプラセボ間の QTcF の LTMMD の両側 90% CI の上限が 20 msec 未満

であると結論づける検出力は 85%であった。脱落例及び評価不能例を考慮して、本試験では最大 50 例の被験者の登録を計画した。

- 主要解析では、T1H（すなわち、パロノセトロン及びフェドラチニブ又はプラセボの投与後）と T24H の間のすべての評価を用いて、フェドラチニブ群とプラセボ群間の QTcF の LTMMD を評価した。

薬力学の結果の要約

- フェドラチニブと臨床的に意味のある QTc 間隔延長との関連は認められなかった。
- 投与後 4 時間に測定された QTcF 間隔の LTMMD の推定値は 4.32 msec であった（90% CI: 1.16～7.49）。両側 90% CI の上限は 10 msec を下回った。
- 副次的解析により、Tmax における平均推定値の差は-2.54 msec（90% CI: −5.93～0.84）であった。
- HR、QTcN、QTcB、未補正 QT 間隔、PR 間隔、及び QRS 時間に対するフェドラチニブの影響は、プラセボと比較して有意ではなかった。
- HR について、LTMMD 時点であった投与後 3 時間［LTMMD 推定値は 0.48 bpm（90% CI: −2.33～3.30）］又は Tmax［プラセボと比較した平均値の推定値の差は-0.41 bpm（90% CI: −3.25～2.43）］のいずれの時点においても、プラセボと比較してフェドラチニブは有意な影響を及ぼさなかった。
- QTcN の LTMMD 推定値［4.30 msec（90% CI: 1.24～7.35）］は QTcF の LTMMD 推定値と同程度であった。未補正 QT 間隔では、LTMMD の推定値は 11.27 msec であった（90% CI: 5.03～17.51）。
- フェドラチニブ群とプラセボ群との間の PR 間隔の LTMMD 推定値は 4.28 msec であった（90% CI:1.71～6.85）。
- フェドラチニブ群とプラセボ群との間の QRS 間隔の LTMMD 推定値は 1.43 msec であった（90% CI:0.14～2.72）。

60 msec を超える QTcF、QTcB 又は QTcN の延長は認められなかった。プラセボ投与期間において 500 msec 以上の QTcB が認められたが、フェドラチニブ投与期間で 500 msec 以上の QTcF、QTcN 又は QTcB は認められなかった。QTcF が 450 msec を超えた被験者は、プラセボ群［4/60 例（6.7%）］よりもフェドラチニブ群［8/57 例（14.0%）］の方が多かった。HR が 50 bpm 未満となった被験者は 2 例（2/57、3.5%）のみであり、いずれもフェドラチニブ投与期間中に認められた。心拍数増加、PR 間隔及び QRS 時間に臨床的に意味のある異常が認められた被験者数は、プラセボ群とフェドラチニブ群で同程度であった。

薬物動態-薬力学の結果の要約

フェドラチニブの PK パラメータの幾何平均値を Table 2.3.2.1-1 に要約し、血漿中濃度推移を Figure 2.3.2.1-1 に示す。進行固形癌患者にフェドラチニブ 500 mg を QD で 14 日間経口投与したときの Cmax 及び AUC(0-24)の幾何平均値は、それぞれ 3650 ng/mL 及び 55200 ng·h/mL であった。

濃度-QTc 解析から、予定されている臨床用量である 400 mg QD 投与で認められた濃度範囲を超えるフェドラチニブ濃度で、臨床的に重要な QTc の変化は認められないことが裏付けられた（TES13519-cardiacsafety-c-QTc）。フェドラチニブ最高濃度の幾何平均値で予測した ΔΔQTcF を Table 2.3.2.1-2 に示す。フェドラチニブ投与後の血漿中フェドラチニブ濃度及び ΔΔQTcF の推移を Figure 2.3.2.1-2 に、血漿中フェドラチニブ濃度に対するモデルにより予測した ΔΔQTcF 及びプラセボにより補正した ΔQTcF を Figure 2.3.2.1-3 に示す。

濃度-QTc 関係の傾きの推定値は−0.0007 msec/ng/mL（90% CI: −0.00182～0.00048）、切片は 2.8 msec であり、統計学的に有意な関係を示すものではなかった。フェドラチニブによる QT 間隔（平均値）への影響（ΔΔQTcF）は、定常状態における実測値の Cmax の幾何平均値（約 3423 ng/mL）に基づく予測で 0.49 msec（90% CI: −2.16～3.14）であった。

この濃度-QTc 解析に基づき、フェドラチニブの血漿中濃度が約 18000 ng/mL に達するまで、10 msec を超える臨床的に意味のある QTcF の延長をもたらす作用はないと考えられた（Table 2.3.2.1-2）。なお、予定臨床用量であるフェドラチニブ 400 mg QD 投与時の定常状態における Cmax の幾何平均値（CV%）は 1804 ng/mL（49）であった（Table 2.2.5.5-2）。

Table 2.3.2.1-1: Day 15 における血漿中フェドラチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）（TES13519 試験）

Parameter	Dose of Fedratinib
	500 mg (N = 38)
Cmax (ng/mL)	3650 (74.9)
Tmax[a] (h)	3.00 (0.00 – 23.6)
AUC(0-24) (ng·h/mL)	55200 (75.9)[b]
AUC(0-T) (ng·h/mL)	53800 (90.6)
CL/F (L/h)	9.05 (75.9)[b]
Vz/F (L)	356 (93.5)[c]

AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; CL/F = apparent total plasma clearance; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; Tmax = time of the maximum observed plasma concentration; Vz/F = apparent total volume of distribution during terminal phase.

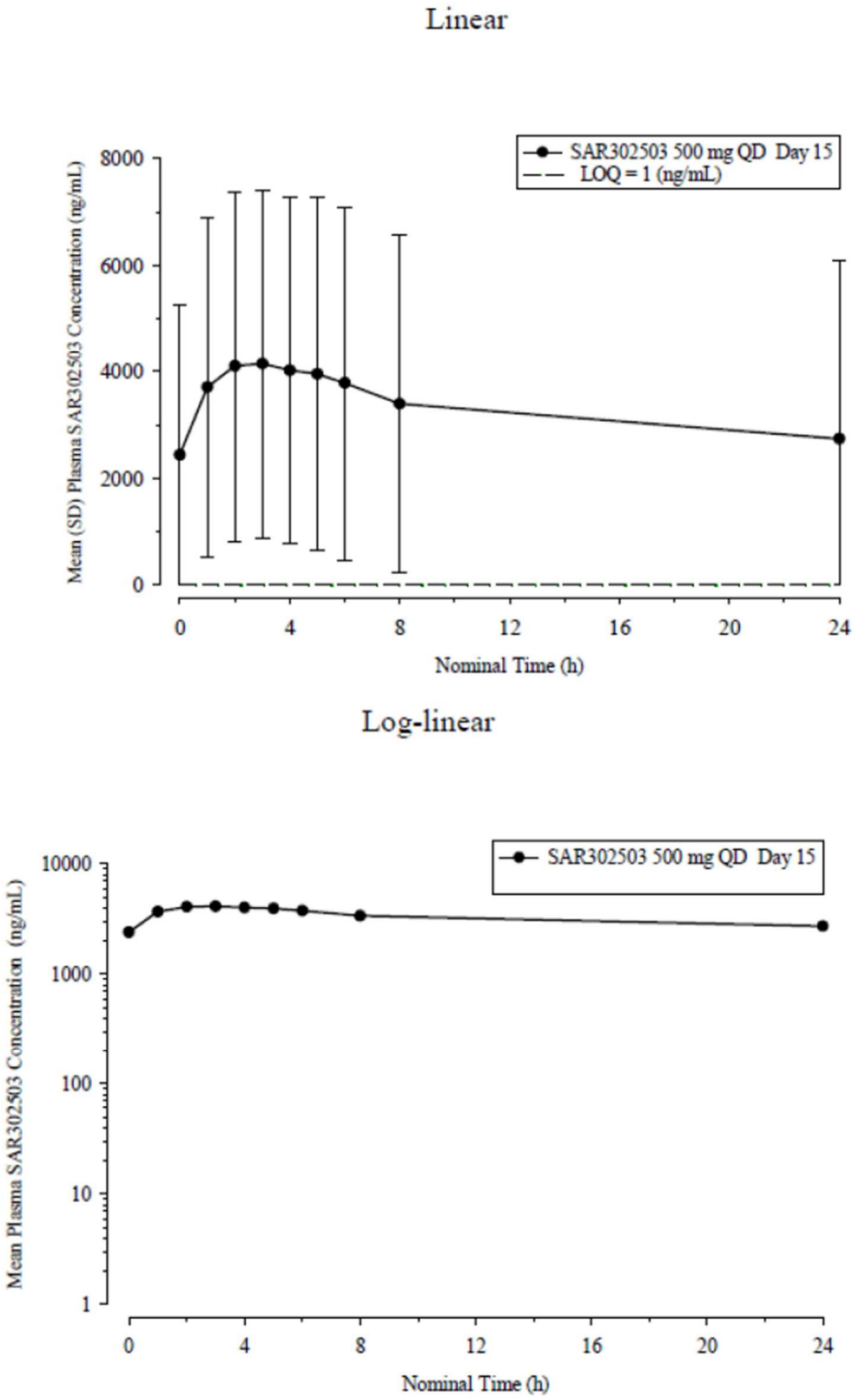
a Median (min, max)
b N = 36
c N = 34
All pharmacokinetic parameters were calculated using actual recorded blood drawing time.
Source: TES13519 CSR Table 13.

Table 2.3.2.1-2: PK/QTc 解析対象集団におけるフェドラチニブ最高濃度の幾何平均値で予測される ΔΔQTcF 間隔（感度分析）

Treatment	Geometric Mean (ng/mL) (90% CI)	ΔΔQTcF Estimate (msec) (90% CI)
Fedratinib	3423.4 (2878.80; 4070.94)	0.49 (−2.16, 3.14)
10 msec Threshold	18650	−9.72 (−29.44, 10.00)

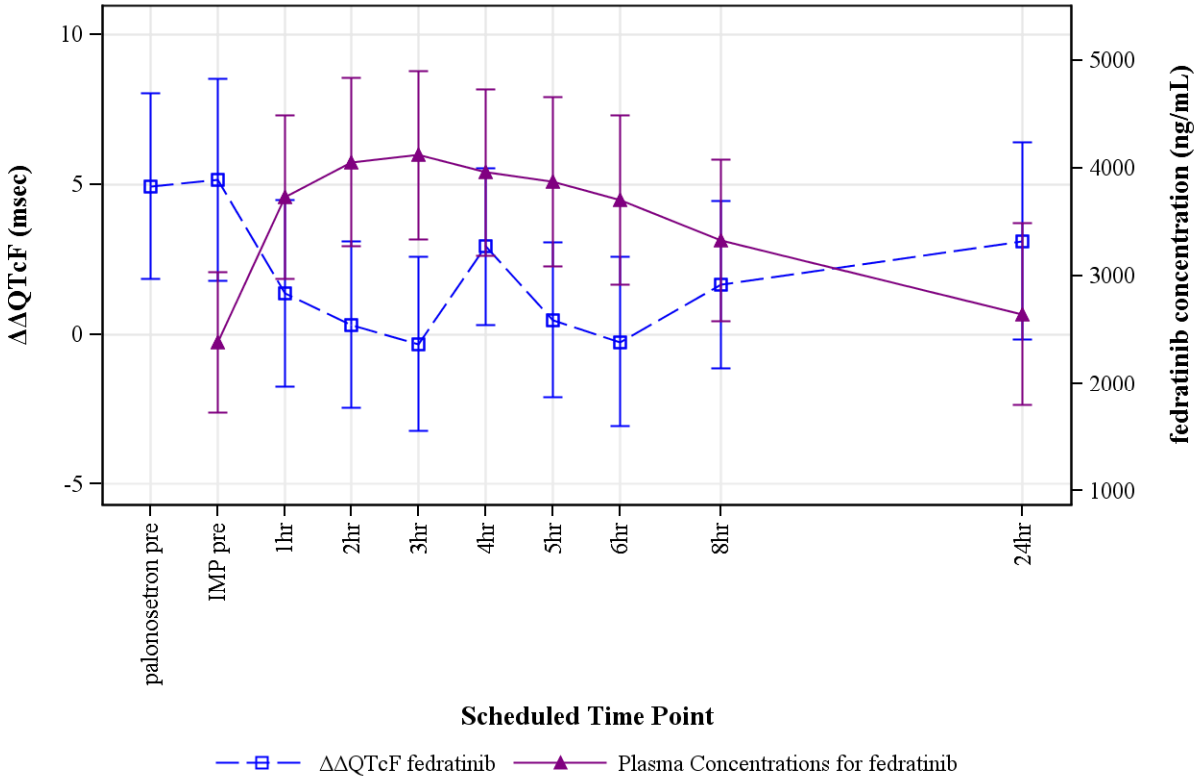
CI = confidence interval; PK = pharmcokinetic; QTc = corrected QT; ΔΔQTcF = the predicted mean placebo corrected change from baseline in QTcF
Source: TES13519-cardiacsafety-c-QTc report Table 14.1.6.2.

Figure 2.3.2.1-1: **フェドラチニブの平均血漿中濃度推移（±SD）（TES13519 試験）**



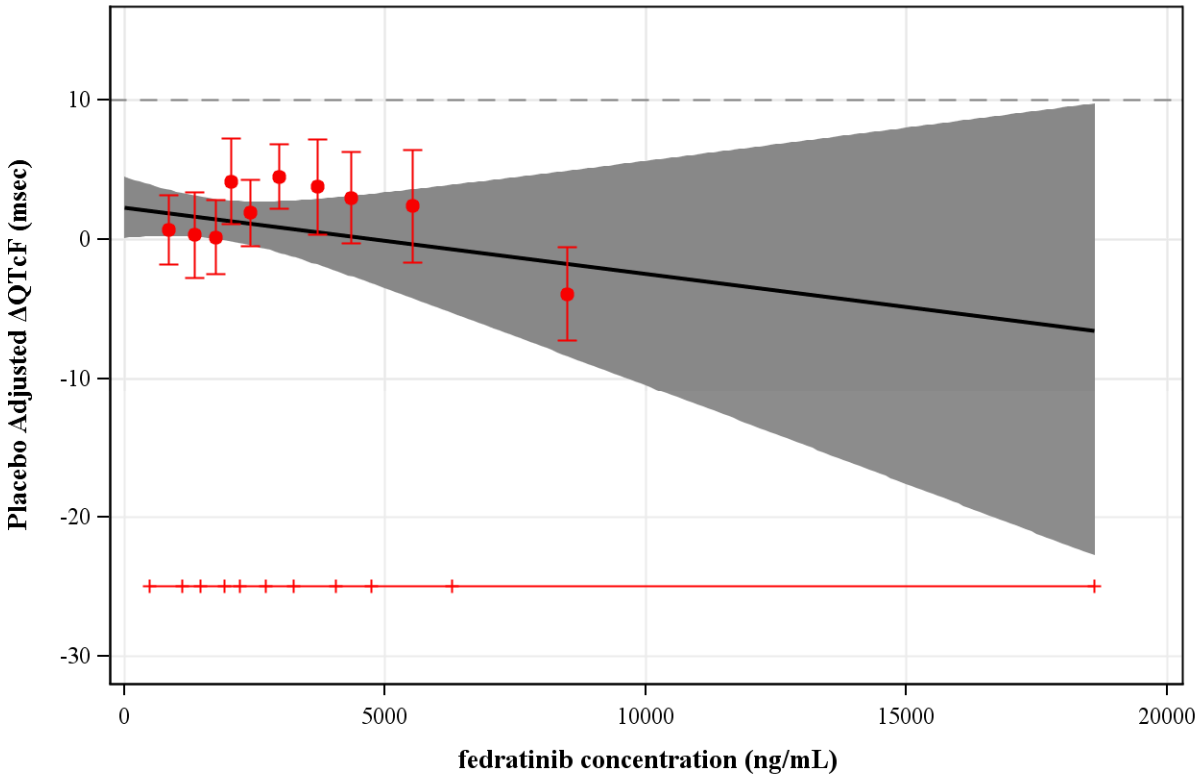
h = hour; LOQ = lower limit of quantification; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source: TES13519 CSR Figure 3.

Figure 2.3.2.1-2: **血漿中フェドラチニブ濃度の平均値（90% CI）に対する ΔΔQTcF の推移（PD 解析対象集団、PK/QTc 解析対象集団）（TES13519 試験）**



CI = confidence interval; hr = hour; IMP= investigational medicinal product; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QTc = corrected QT; SD = standard deviation; ΔΔQTcF = the predicted mean placebo corrected change from baseline in QTcF.
Error bars for ΔΔQTcF are 90% CI from statistical modeling while the error bars for concentration are 90% CI from descriptive statistics.
Source: TES13519-cardiacsafety-c-QTc report Figure 14.2.6.

Figure 2.3.2.1-3: **血漿中フェドラチニブ濃度に対するモデルにより予測した ΔΔQTcF（平均値及び 90% CI）及びプラセボにより補正した ΔQTcF（平均値及び 90% CI）（PK/QTc 解析対象集団）**



CI = confidence interval; hr = hour; PK = pharmacokinetic; QTc = corrected QT; ΔQTcF = mean change-from-baseline QTcF; ΔΔQTcF = the predicted mean placebo corrected change from baseline in QTcF.
The red filled circles with vertical bars denote the mean placebo-adjusted ΔQTcF with 90% CI displayed at the median plasma concentration within each decile for fedratinib. The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The horizontal red line with notches shows the range of concentrations divided into deciles for fedratinib. The area between each decile represents the point at which 10% of the data is present; the first notch to second notch denotes the first 10% of the data, the second notch to third notch denotes the 10-20% of the data and so on. The dashed grey line denotes the 10 msec threshold.
Source: TES13519-cardiacsafety-c-QTc report Figure 14.2.9.1

結論

- フェドラチニブによる臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。
- フェドラチニブ 500 mg QD で定常状態まで投与したとき、時間をマッチングさせてプラセボで補正した QTc 間隔の平均値の差の最大値は投与後 4 時間に認められ、4.32 msec（90% CI: 1.16～7.49）であり、両側 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。
- 血漿中フェドラチニブ濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量との関係は浅く、定常状態における Cmax の幾何平均値で予測したプラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量の 90% CI の上限は 3.14 msec であった。

2.3.2.2 TED12037 での心電図データの補完的解析：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患者を対象として SAR302503（TG101348）の経口投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験（TED12037 試験、M5.3.3.2-1）

目的及び方法

計 59 例の患者に、フェドラチニブを開始用量 30～800 mg の用量範囲で、連続 28 日間のサイクルで 1 日 1 回経口投与した。MTD は 680 mg に設定された。合計 40 例を ECG 解析における MTD 安全性解析対象集団とした。スクリーニング時、ベースライン及び初回投与後の規定した時間に、12 誘導心電図を 3 回記録した（最初の 4 例、すなわち 30 mg 投与群のすべての被験者を除く）。Cycle 1 では、Day 1 及び Day 28 の投与前、投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間（±5 分）、8 時間（±10 分）及び 28 時間（±4 時間）に血液試料を採取し、血漿中フェドラチニブ濃度を測定した。

TED12037 試験では、心電図パラメータに対するフェドラチニブの影響の可能性を評価するため、心電図データを補完的に解析した。680 mg 投与群（34 例）の心電図パラメータのベースラインからの変化量を、Cycle1 Day 1、Day 8 及び Day 28 に、反復測定混合効果モデルを用いて解析した。安全性解析対象集団の投与後のすべての評価データを用いて、QTcF 及び QTcB の PCSA のカテゴリカル解析を実施した。MTD 安全性解析集団を対象に、Cycle 1 Day 1 及び Day 28 の QTcF のベースラインからの変化量とフェドラチニブ濃度との関係を、線形混合効果モデルを用いて各測定日について解析した［TED12037 試験（ECG データの補完的解析）］。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬力学の結果の要約

680 mg 投与群では、QTcF のベースラインからの最大平均変化量は Cycle 1 Day 8（投与後 4 時間）での 6.4 msec であり、両側 90% CI の上限は 11.3 msec であった。カテゴリカル解析では、いずれの投与サイクルにおいても 500 msec 以上の QTcF が認められた被験者はいなかった。480 msec 以上の QTcF が認められた被験者は 2 例認められた。このうち 1 例は 120 mg 投与群で Cycle 1 Day 22 の治験薬投与前に認められ、1 例は 680 mg 投与群で Cycle 1 Day 8 の投与後 2 時間に認められた。QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた患者は、いずれの投与サイクルにおいても認められなかった。

薬物動態-薬力学の結果の要約

線形混合効果モデルを用いて、MTD 安全性解析対象集団における血漿中フェドラチニブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を検討した（血漿中 PK サンプリング時間と ECG 時間との間に大きな差が認められた一部の実測値は除いた）。この関連性は弱く、傾きは 0.001 msec/(ng/mL)、95% CI は（−0.001～0.003）であった。Cycle 1 Day 28 の Cmax を用いて予測した

QTcF のベースラインからの変化量は、680 mg QD で−0.8 msec（90% CI の上限 4.4 msec）、800 mg QD で 0.4 msec（90% CI の上限 6.3 msec）であった。

結論

- フェドラチニブと臨床的に意味のある QT 間隔延長との関連は認められなかった。
- 680 mg QD 投与では、Cycle 1 Day 8 の投与後 4 時間における QTcF のベースラインからの最大平均変化量は 6.4 msec であり、両側 90% CI の上限は 11.3 msec であった。
- 血漿中フェドラチニブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関連性は弱く、Cycle 1 Day 28 の Cmax を用いて予測した QTcF のベースラインからの変化量の 90% CI の上限は、680 mg QD で 4.4 msec、800 mg QD で 6.3 msec であった。

2.3.2.3 EFC12153 における心電図データの解析: 脾腫を伴う中間-2 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又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者を対象とした SAR302503 の第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群試験（EFC12153 試験、M5.3.5.1-1）

目的及び方法

EFC12153 試験（JAKARTA）は、フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg を連日経口投与する多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であった。合計で 288 例の被験者が投与を受けた（プラセボ、400 mg 及び 500 mg 群でそれぞれ 95、96 及び 97 例）。12 誘導心電図は、スクリーニング時、投与前、Cycle 1 の Day 1 及び Day 15、Cycle 2 の Day 1、Cycle 6 Day 1 の投与後 2 時間、並びに投与終了時の各時点で記録した。自動機械読み取り ECG パラメータを中心傾向の解析及びカテゴリカル解析に用いた。PopPK モデルにより予測した各心電図測定時のフェドラチニブ曝露量を PK-PD 解析に用いた。安全性は有害事象及び臨床検査値により評価した。

薬力学の結果の要約

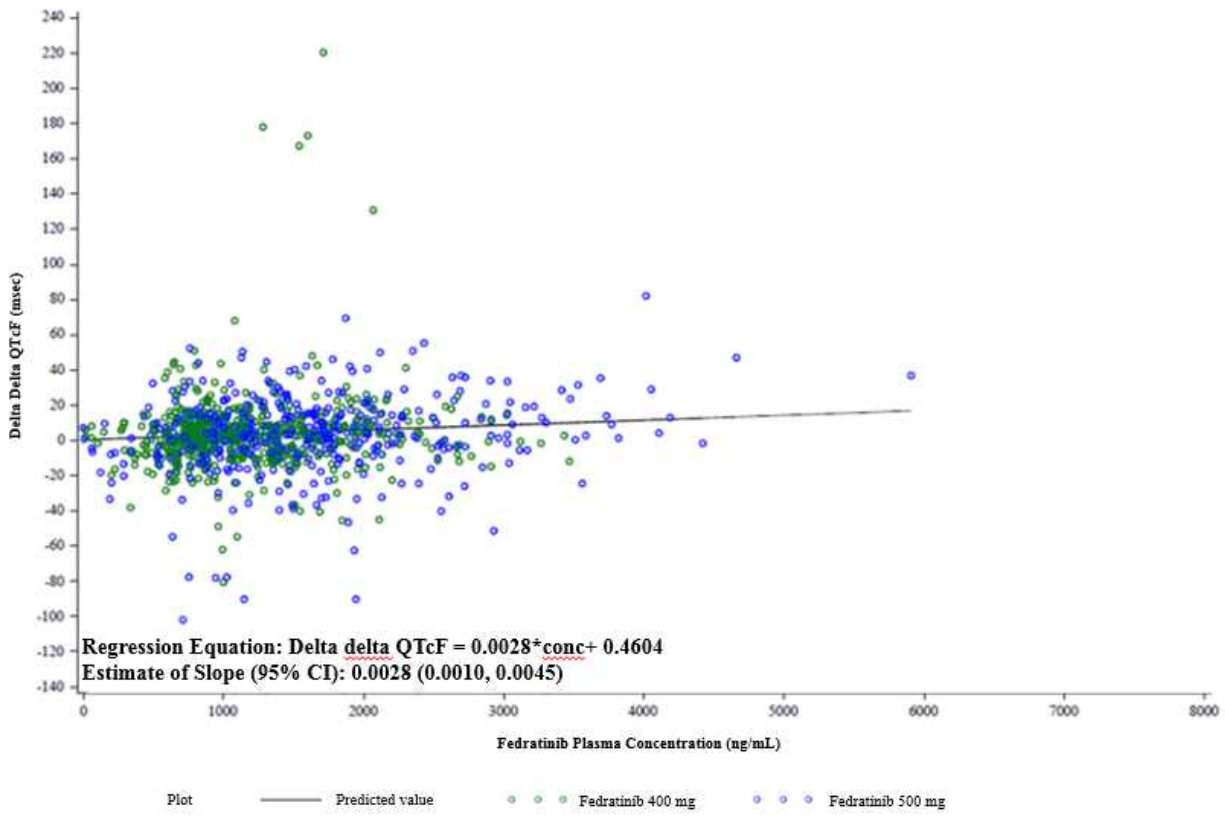
QTcF のベースラインからの変化量の平均値でプラセボとの差が最も大きいと推定されたのは、400 mg 群で 4.1 msec（90% CI: −1.3～9.5）、500 mg 群で 5.7 msec（90% CI: 0.2～11.2）であった。7 例で QTcF が 500 msec 以上となった。内訳はプラセボ群 2 例、400 mg 群 2 例、500 mg 群 3 例であった。6 例で QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた。内訳はプラセボ群 1 例、400 mg 群 2 例、500 mg 群 3 例であった。1 例の例外を除き、治療期中の複数の測定のうち 500 msec 以上の OTcF 又は 60 msec を超えるベースラインからの QTcF の変化は 1 回又は 2 回報告された。例外とした 1 例においては、ΔQTcF 高値が複数回報告されたが、ベースラインの QTcF が 187 msec と非常に低値であったため、エラーがあった可能性がある。電気生理学的に注目すべき臨床的な心臓関連の有害事象はほとんどみられなかった。すなわち、トルサード・ド・ポアンツ及び心室頻拍は認められず、心停止 1 件（500 mg 群）及び失神 2 件（プラセボ群及び 400 mg 群で各 1 件）であった。

薬物動態-薬力学の結果の要約

PK/PD 心電図解析対象集団を対象とした、時間経過を伴う線形混合効果モデルに基づく回帰直線並びに ΔΔQTcF 及び血漿中フェドラチニブ濃度予測値のプロットを Figure 2.3.2.3-1 に示す。これらの関連性は弱く、傾きは 0.0028 msec/(ng/mL)（95% CI: 0.0010～0.0045）であった。

フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg の反復投与時の定常状態における Cmax の幾何平均値（それぞれ 1726 及び 2161 ng/mL）で予測された QTcF のベースラインからの変化量をプラセボで補正した平均効果の予測値は、それぞれ 4.56 msec（90% CI: 2.35～6.77）及び 5.73 msec（90% CI: 3.33～8.14）であった。400 mg 及び 500 mg 投与時の定常状態における Cmax での QTcF の増加は閾値である 10 msec を下回ったことから、500 mg まで、フェドラチニブを反復投与しても QT 延長のリスクはわずか又は生じないことが示唆された。

Figure 2.3.2.3-1: **時間経過を伴う線形混合効果モデルに基づく回帰直線と ΔΔQTcF 及び血漿中フェドラチニブ濃度の平均値のプロット（PK/PD 心電図解析対象集団）**



CI = confidence interval; conc = concentration; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; QTcF = QTc interval corrected using the Fridericia formula.
Notes: The linear mixed-effects model included fixed terms for concentration slope and population intercept and random terms for individual subject intercepts. For the fedratinib 400 and 500 mg arms, only subjects initially randomized to the respective arms were included. At each timepoint, delta delta QTcF = change from baseline in QTcF - mean change from baseline in the placebo arm at the same timepoint.
Source: EFC12153 CSR Figure 34.

結論

- フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg のいずれの用量においても、臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。
- QTcF のベースラインからの変化量の平均値でプラセボとの差が最も大きいと推定されたのは、400 mg QD 群で 4.1 msec（90% CI: −1.3～9.5）、500 mg QD 群で 5.7 msec（90% CI: 0.2～11.2）であった。
- 血漿中フェドラチニブ濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量との関連性は低く、400 mg 及び 500 mg QD 投与時の定常状態における Cmax の幾何平均値の予測値における、プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の 90% CI 上限はそれぞれ 6.77 msec 及び 8.14 msec であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、健康被験者及び患者を対象とした各臨床試験におけるフェドラチニブの PK 及び PD に関連するすべてのデータについて考察する。

3.1 薬物動態パラメータ

3.1.1 健康被験者における薬物動態パラメータ

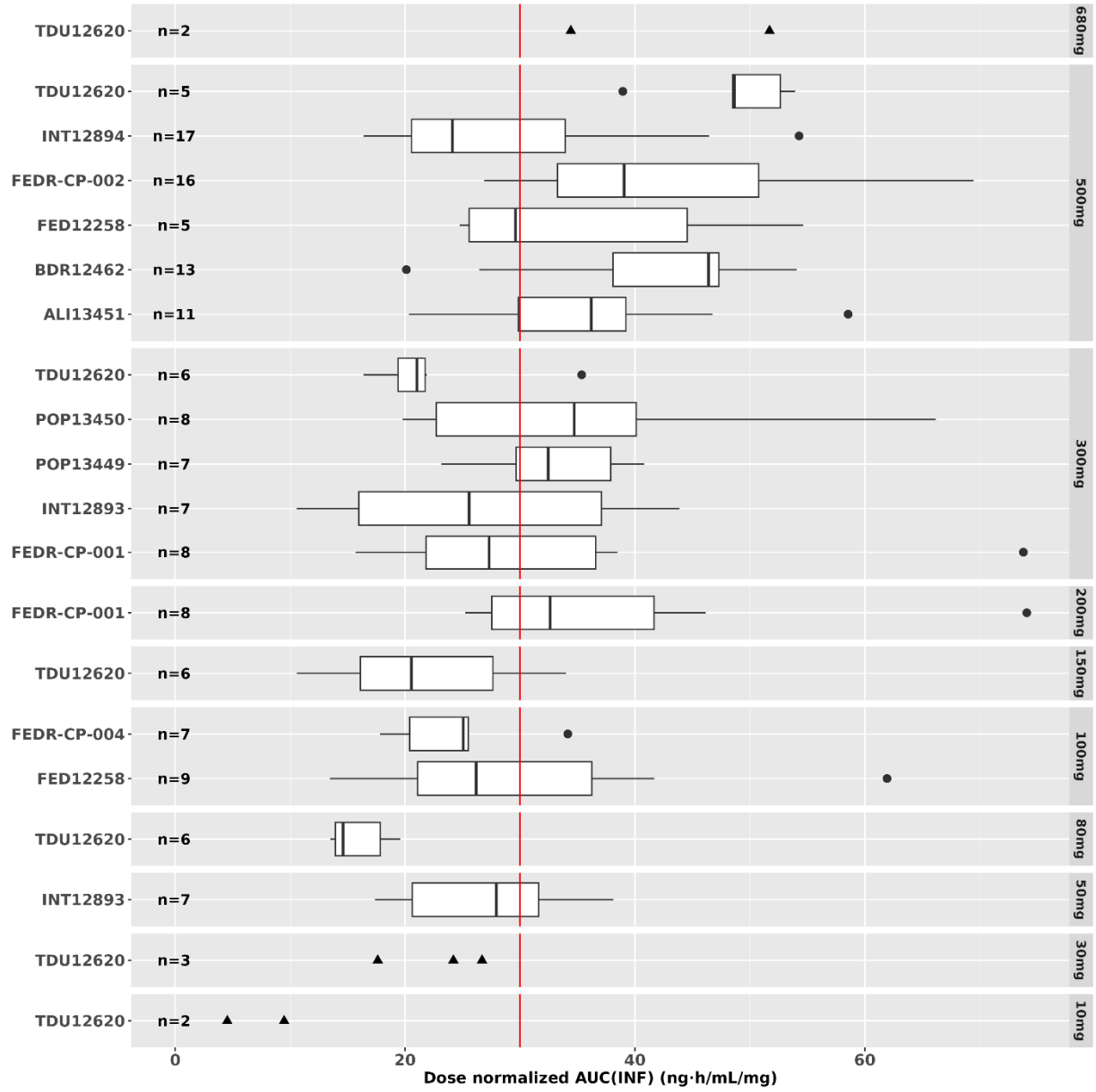
健康被験者にフェドラチニブを単回経口投与した 11 試験（ALI13451 試験、BDR12462 試験、FED12258 試験、INT12893 試験、INT12894 試験、POP13449 試験、POP13450 試験、TDU12620 試験、FEDR-CP-001 試験、FEDR-CP-002 試験及び FEDR-CP-004 試験）から得られた、健康被験者にフェドラチニブを単回経口投与したときのフェドラチニブの AUC(INF)及び Cmax を Figure 3.1.1-1 及び Figure 3.1.1-2 に示す。健康被験者を対象とした反復投与試験は実施していないため、健康被験者における反復投与時の PK パラメータは得られていない。

Figure 3.1.1-1 に示すように、100 mg を超える用量での用量補正したフェドラチニブの AUC は約 30 ng·h/mL/mg であり、11 試験全体で同程度であった。TDU12620 における 100 mg 未満の用量では、用量補正した AUC(INF)に非線形性が示唆され、フェドラチニブの曝露量が 10 mg から 100 mg まで用量比例性を上回って増加した。

同様に、100 mg を超える用量での用量補正したフェドラチニブの Cmax は約 2 ng/mL/mg であり、11 試験全体で同程度であった。TDU12620 における 100 mg 未満の用量では、用量補正した Cmax に非線形性が示唆され、フェドラチニブの曝露量が 10 mg から 100 mg まで用量比例性を上回って増加した（Figure 3.1.1-2）。

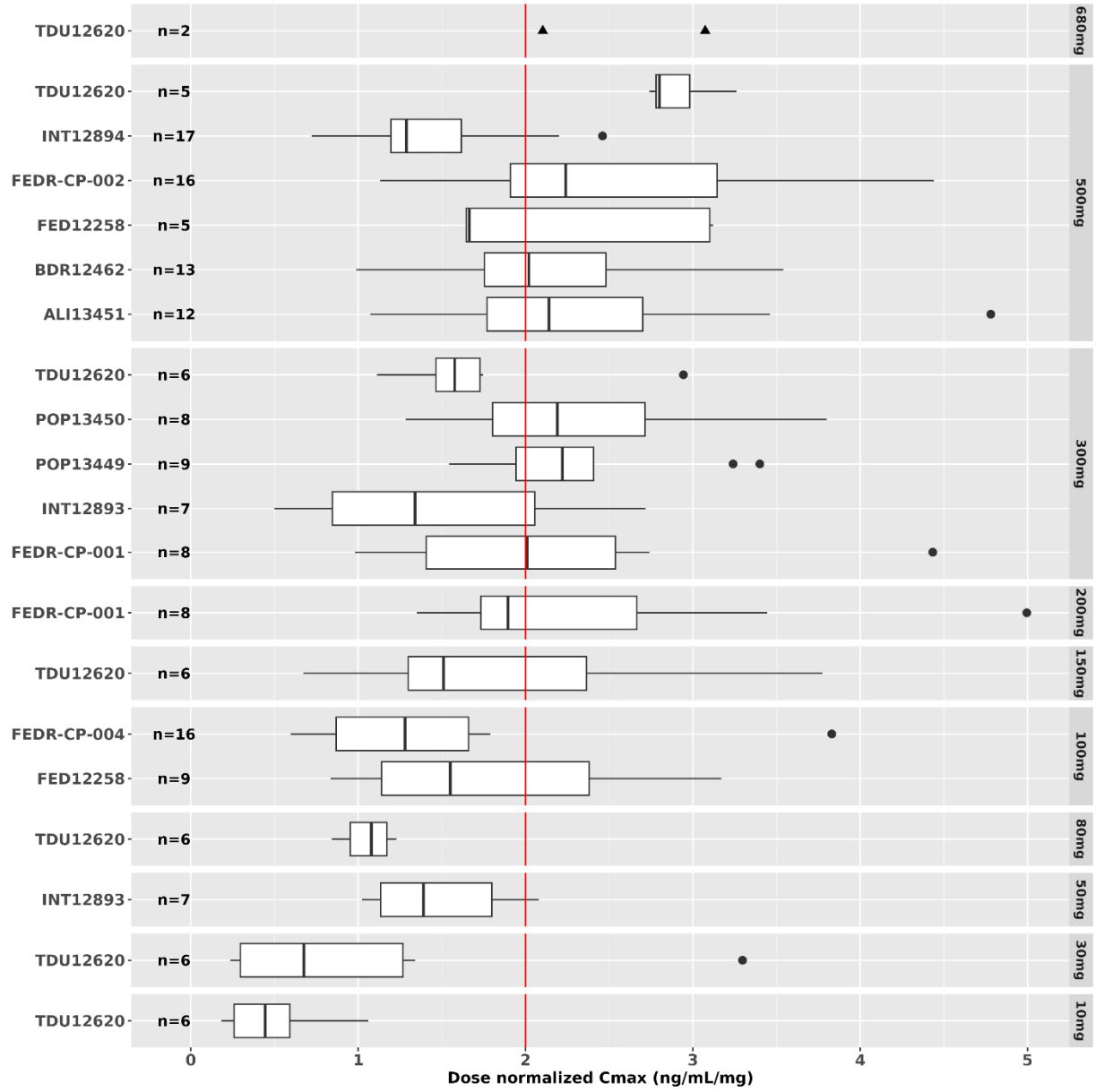
健康被験者において、80 mg 以上の用量での AUC 又は Cmax の CV%は 7.4%～59.2%であった（TDU12620 及び FED12258)。

Figure 3.1.1-1: **健康被験者にフェドラチニブを 10 mg から 680 mg 単回経口投与したときの用量補正 AUC(INF)**



AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time
Note: Boxplots were drawn only for groups with more than 3 subjects. The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range; Dot = outlier of boxplot; Triangle = individual value (N≤3 group only); Red line = reference line of 30 ng·h/mL/mg;
N in the POP13449 study is not the definition of CSR, but follows the reclassification of CTD M 2.7.2 Table 11.
Source: FEDR-MPK-004 Figure 5.2.1-1

Figure 3.1.1-2: **健康被験者にフェドラチニブを 10 mg から 680 mg 単回経口投与したときの用量補正 Cmax**

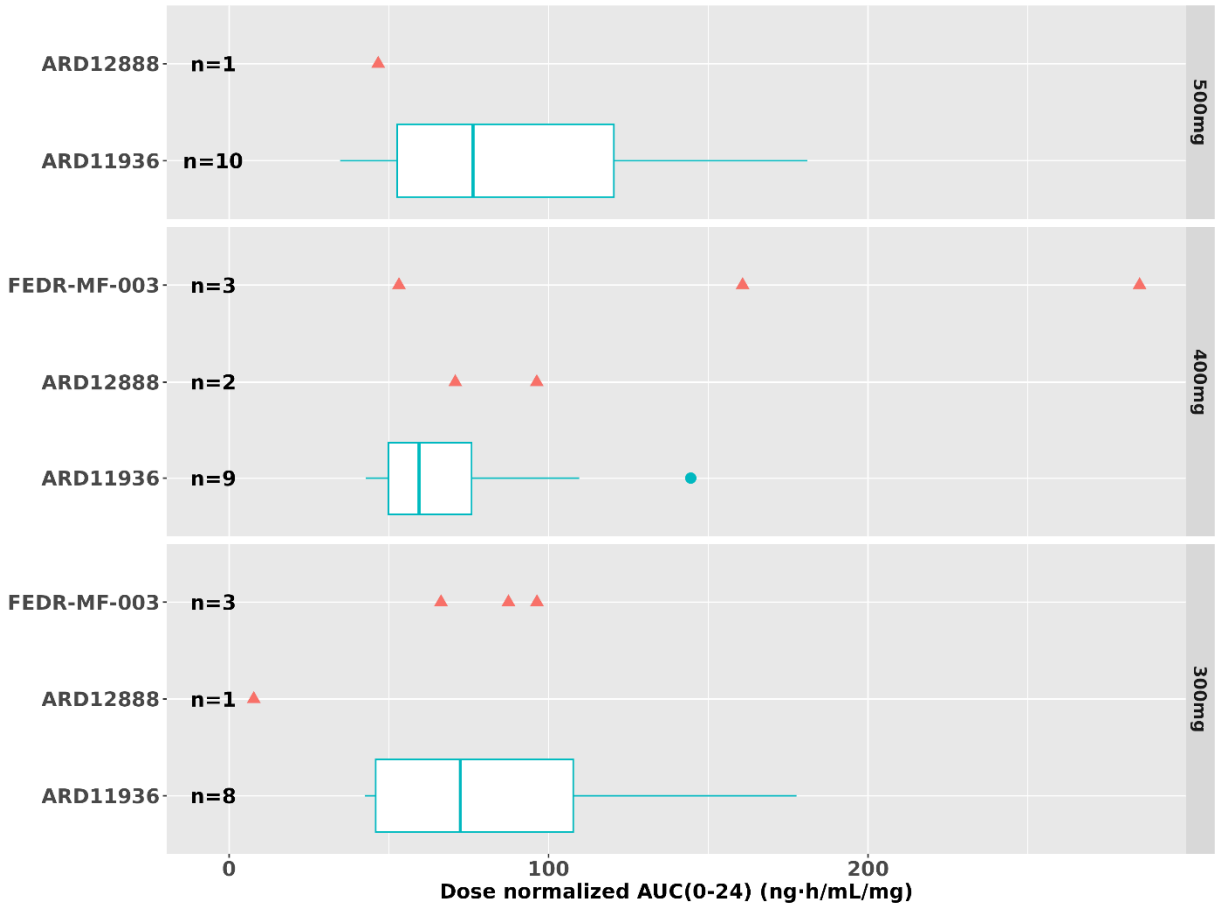


Cmax = maximum observed concentration
Note: Boxplots were drawn only for groups with more than 3 patients. The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range; Dot = outlier of box plot; Triangle = individual value (N≤3 group only); Red line = reference line of 2 ng/mL/mg; N in the POP13449 study is not the definition of CSR, but follows the reclassification of CTD M 2.7.2 Table 11
Source: FEDR-MPK-004 Figure 5.2.1-2

3.1.2 患者における薬物動態パラメータ

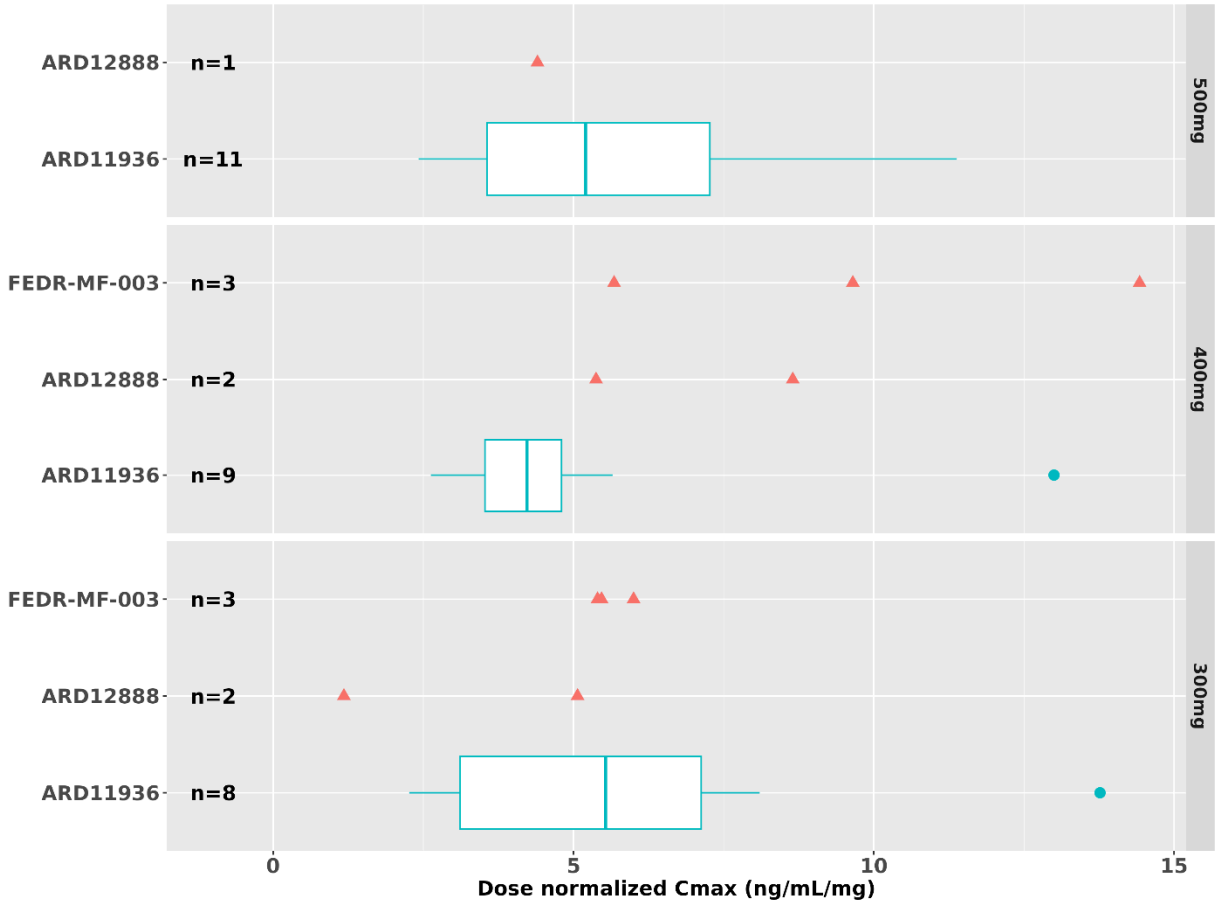
MF 患者にフェドラチニブを単回経口投与した 3 試験（ARD11936 試験、ARD12888 試験及び FEDR-MF-003 試験）から得られた定常状態における AUC(0-24)及び Cmax をそれぞれ Figure 3.1.2-1 及び Figure 3.1.2-2 に示す。

Figure 3.1.2-1: 骨髄線維症患者にフェドラチニブを 300 mg から 500 mg 単回経口投与したときの定常状態における用量補正 AUC(0-24)



MF = myelofibrosis; AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 24 hrs
Note: Box plots were drawn only for groups with more than 3 patients. The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range; Dot = outlier of box plot; Triangle = individual value (N≤3 group only); Displayed in red = Japanese; Displayed in green = Non-Japanese
Source: FEDR-MPK-004 Figure 5.2.2-1

Figure 3.1.2-2: **骨髄線維症患者にフェドラチニブを 300 mg から 500 mg 単回経口投与したときの定常状態における用量補正 Cmax**



MF = myelofibrosis; Cmax = maximum observed concentration
Note: Box plots were drawn only for groups with more than 3 patients. The boxes show the median, 25th, and 75th percentiles per group. The whiskers extend to 1.5 times the interquartile range; Dot = outlier of box plot; Triangle = individual value (N≤3 group only); Displayed in red = Japanese; Displayed in green = Non-Japanese
Source: FEDR-MPK-004 Figure 5.2.2-2

日本人と日本人以外の MF 患者の PK の比較

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 は非日本人 MF 患者と同程度であったが、400 mg の AUC(0-24)及び Cmax（FEDR-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（Figure 3.1.2-1 及び Figure 3.1.2-2）。

次に、MPK-001 の最終 PopPK モデル及びモデルパラメータを用いて、日本人 MF 患者の CL/F の個別経験ベイズ推定値を算出し、日本人被験者にフェドラチニブを開始用量 400 mg で投与したときのフェドラチニブの定常状態における AUC(0-24)を求め、試験別に要約した（FEDR-MPK-004）。日

本人 MF 患者におけるフェドラチニブの AUC(0-24)は 400 mg において日本人以外の MF 患者と比べて 26.3%高かった（FEDR-MPK-004 Table 2.2.5.7-4）

フェドラチニブの最終 PopPK モデルにおいては、クリアランスの共変量としてクレアチニンクリアランス、またクレアチニンクリアランスの計算式には体重も含まれるため、日本人と日本人以外のクレアチニンクリアランス及び体重の分布を比較した。日本人患者のクレアチニンクリアランスの幾何平均は日本人以外の患者より 14.3%低かった。また、日本人患者の体重の幾何平均も日本人以外の患者より 18.3%低かった。クリアランスはクレアチニンクリアランス並びに体重に比例して増加することから、日本人 MF 患者の曝露量が日本人以外と比較して高い理由としては日本人 MF 患者のクレアチニンクリアランス、または体重が低いことに起因する可能性があると考えられた。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、クレアチニンクリアランスが低いこと、または体重が小さいことに加え、フェドラチニブの大きな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。

結論

- 開始用量 400 mg において日本人 MF 患者の定常状態における AUC(0-24)の幾何平均は、日本人以外の MF 患者よりも 26.3%大きかった。これは、日本人 MF 患者のクレアチニンクリアランス、または体重が低いことに起因する可能性がある。

3.2 吸収、分布、代謝及び排泄

3.2.1 吸収

in vivo で、健康被験者にフェドラチニブを 10～680 mg の用量で単回経口投与したとき（TDU12620 試験）及び MF を有する被験者に 30～800 mg の用量で QD 反復経口投与したとき（ARD11936 試験及び TED12037 試験）、フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は 0.5～4 時間であった。MF を有する被験者にフェドラチニブ 400 mg で単回投与したとき、Tmax の中央値は単回投与後で 2 時間（1～4 時間）、定常状態で 3 時間（2～4 時間）であった。[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したときの吸収率（Fa）は、投与量の 23%が未変化体として糞便中で回収されたことに基づき、約 77%と推定された（MEH0082）。

以上のように、in vivo での高い吸収性が認められたことから、臨床的に意義のある用量範囲においてフェドラチニブの吸収は溶解性及び透過性によって制限されないことが示唆された。これは、300 ～ 500 mg QD で AUC がほぼ用量に比例して増加することと一致している。用量 400 mg では、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 AUC(0-24)の平均値は約 26870 ng· hr/mL であった。フェドラチニブ 400 mg を単回投与したときの Cmax の平均値は 1294 ng/mL（CV%: 47.2%）であり、フェドラチニブ 400 mg を QD 投与したときの定常状態における Cmax は 1804 ng/mL（CV%: 48.9%）であった（ARD11936 試験）。

フェドラチニブ 500 mg を単回投与したときの吸収及びバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した結果、AUC(INF)は高脂肪朝食摂取下で 1.19 倍、低脂肪朝食摂取下で 1.22 倍にそれぞれ増加した。また、Cmax は高脂肪朝食及び低脂肪朝食摂取下でそれぞれ 0.9 倍減少及び 1.12 倍増加した（ALI13451 試験）。高脂肪朝食摂取後は、Tmax がわずかに遅延した（絶食下での 2.5 時間から 4 時間への延長）(モジュール 2.7.1 項)。全体として、高脂肪・高カロリー食（約 815 kcal のうち 52%が脂肪由来）及び低脂肪・低カロリー食（約 162 kcal のうち 6%が脂肪由来）の摂取下でフェドラチニブを投与しても、フェドラチニブの PK に臨床的に意味のある変化は認められなかった。したがって、フェドラチニブは食事の有無にかかわらず服用することができる。なお、高頻度に報告された悪心及び嘔吐等の消化器系の TEAE は、フェドラチニブ 500 mg 投与を受けた被験者において絶食下（87.5%及び 66.7%）よりも摂食下（62.5%及び 16.7%）で少なかった（それぞれ FED12258 試験及び ALI13451 試験）。以上より、悪心及び嘔吐の発現を最小限とするために、フェドラチニブは食後に服用することが望ましい。

3.2.2 分布

MF を有する被験者にフェドラチニブ 400 mg QD を経口投与したときの定常状態における見かけの分布容積の平均値は約 1770 L であったことから（見かけの中央分布容積及び末梢分布容積の和、Table 2.2.5.7-1）、広範な組織への分布が示唆された。

in vitro で、フェドラチニブのヒト血漿中蛋白結合率は約 92%であり、主に α1-酸性糖タンパク質に結合した（2.1.2 項）。ex vivo での血漿中蛋白結合率も高く（約 98%）、健康被験者に 300 mg の用量で単回経口投与したときの fu は 2.5%未満であった（POP13449 試験及び POP13450 試験）。

健康被験者に[^{14}C]-フェドラチニブ 200 mg を単回経口投与したとき（BEX12257 試験）、血液中の放射能は血漿中の放射能よりも低く（血液/血漿比：0.615～0.753）、赤血球への分布は限定的であることが示された。これらの結果から、血漿がフェドラチニブの PK をモニタリングするための最も適切なマトリックスであることが裏付けられた。

3.2.3 代謝

フェドラチニブは in vitro で複数の CYP により代謝され、その代謝には主に CYP3A4 が関与し、CYP3A4 より程度は小さいものの CYP2C19 及び FMO の関与も認められた（MIH0888）。ヒトで認められた主要代謝物はいずれも、マウス、ラット、ウサギ又はイヌの血漿、糞便又は尿中で認められた（M2.6.4、5.2 項）。入手可能なすべての in vitro 及び in vivo のヒト代謝プロファイルデータ（MEH0082、MIV0640 及び MIS0123）を用いて、ヒト in vivo におけるフェドラチニブの代謝経路を明らかにした（Figure 2.2.1.2-3）。

放射性標識したフェドラチニブを経口投与したときの全身循環血中の主要成分はフェドラチニブ（血漿中放射能の約 80%）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。未変化体のピロリドン誘導体である SAR317981 が主要な循環血中代謝物であり、総放射能 AUC の

約 9%を占めた（MEH0082）。血漿中の未変化体及び総放射能は投与後 3 時間に最高レベルに達した。また、未変化体と主要代謝物 SAR317981 の薬物動態プロファイルは、投与後 3 時間から解析した最終採血時の投与後 12 時間まで類似していたことから、SAR317981 は不均衡に累積しないことが示唆された。さらに、SAR317891 の活性は 3 種類の細胞株で未変化体の約 1/2 であり（ONVT0049）、力価で補正した場合のこの代謝物の活性の薬効への寄与はフェドラチニブの 5%未満であると推定された。

3.2.4 排泄

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、フェドラチニブは主に代謝によって消失した。放射能の約 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平均で投与量のそれぞれ約 23%及び 3%を占めた（BEX12257 試験、MEH0082）。投与量の半分以上が糞便中に代謝物として排泄されること、またフェドラチニブは胆汁分泌に関与するトランスポーター（MRP 及び BCRP）の基質ではないことから、主なクリアランス経路は代謝であると考えられる（AIV0208 及び TRS0006）。

MF を有する被験者にフェドラチニブを単回経口投与したときの PK は二相性の消失を示し、3 倍の累積が認められ、T-HALF,eff は約 41 時間（2.2.5.5 項）、T-HALF は約 114 時間（2.2.5.7.1 項）であった。見かけのクリアランス（CL/F）は約 13 L/h であった（CV%: 51%、FEDR-MPK-001）。

約 114 時間の長い T-HALF は、フェドラチニブの再分布とそれに続く末梢組織からの消失が遅いことが反映されているものと考えられる（FEDR-MPK-001）。MF を有する被験者では、Cycle 1 Day 15 までに到達したと考えられる定常状態において、フェドラチニブ 400 mg QD での累積（Day 1 と Day 28 以降を比較した AUC0-24 の比）は約 3 倍であった（ARD11936 試験）。

3.3 フェドラチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響

3.3.1 年齢、体重、性別及び人種

PopPK 解析において、年齢（20～95 歳）、性別及び人種はフェドラチニブの PK の曝露量に影響する統計学的に有意な共変量ではなかった。体重（40～135 kg）は見かけの中央コンパートメント分布容積（V2/F）に対する統計学的に有意な共変量であった。体重による V2/F の変化が 30%未満であること、また AUC(TAU)に影響しないことから、体重の影響は臨床的に重要ではなく、用量調節を行う必要はない（FEDR-MPK-001）。

3.3.2 腎機能障害

軽度、中等度、重度腎機能障害及び ESRD を有する被験者を対象とした臨床試験（POP13449 試験）において、腎機能障害がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価した。Cockcroft-Gault 式に基づく腎機能障害分類を固定効果として含め、ANOVA を実施して腎機能障害を有する被験者とマッチングさせた腎機能正常被験者（性別、年齢、体重別）と比較したところ、フェドラチニブ 300 mg を単回投与したときの中等度腎機能障害を有する被験者でのフェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)はそ

れぞれ 1.39 倍及び 1.51 倍、重度腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.75 倍及び 1.87 倍増加した。最終 PopPK モデルにおいて CLcr はフェドラチニブの CL/F に対する有意な共変量であることが明らかとなった。軽度（60 ≤ CLcr < 90 mL/min）及び中等度（30 ≤ CLcr < 60 mL/min）の腎機能障害を有する MF 患者では、血漿中フェドラチニブの AUC がそれぞれ 10%及び 37%増加した（FEDR-MPK-001）。しかしながら、主要試験である EFC12153 試験（Integrated Summary of Safety、13.10.3 項）でフェドラチニブの投与を受けた被験者での TEAE の発現割合及び種類は、ベースラインでの腎機能の状態（正常 57 例、軽度／中等度障害 128 例）を問わずおおむね同様であったことから、軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者で認められた曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

[^{14}C]-フェドラチニブを単回経口投与したときの腎排泄の寄与は小さく（投与放射能の約 5%が尿中で回収）（BEX12257 試験）、フェドラチニブの主要なクリアランス経路は代謝であるものの（3.2.4 項）、健康被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者ではフェドラチニブの曝露量が約 2 倍に増加した。したがって、重度腎機能障害を有する被験者（Cockcroft-Gault 法での CLcr が 15 mL/min から 29 mL/min）にフェドラチニブを投与する場合、用量を 400 mg QD から 200 mg QD に減量する必要がある。さらなる用量調節は、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（Cockcroft-Gault 法での CLcr が 30 mL/min から 89 mL/min）では、開始用量の調節は推奨されない。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、一層強化した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き用量を調節する。

3.3.3 肝機能障害

肝機能障害がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を FEDR-CP-001 試験及び POP13450 試験で評価した。300 mg の単回投与後、軽度（Child-Pugh スコア 5 以上 6 以下）又は中等度（Child-Pugh スコア 7 以上 9 以下）の肝機能障害を有する被験者におけるフェドラチニブの曝露量（総薬物及び非結合形薬物の Cmax 及び AUC）は、性別、年齢及び体重をマッチングさせた肝機能正常被験者における曝露量と大きな差はなかった。200 mg の単回投与後、重度（Child-Pugh 総スコア 10 以上 15 以下）の肝機能障害を有する被験者におけるフェドラチニブの曝露量（総薬物及び非結合形薬物の Cmax 及び AUC）は、性別、年齢及び体重をマッチングさせた肝機能正常被験者における結果と大きな差はなかった。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。

PopPK 解析では、ベースラインのアルブミン、ALT、AST 及び NCI-ODWG 肝機能分類［正常 320 例；軽度（総ビリルビン ≤ ULN かつ AST > ULN、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍で AST 値を問わない）115 例；中等度（総ビリルビン > ULN の 1.5～3 倍で AST 値を問わない）17 例］は、血漿中フェドラチニブの AUC に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった（FEDR-MPK-001）。さらに、主要試験である EFC12153 試験（Integrated Summary of Safety、13.9.3 項）でフェドラチニブ

の投与を受けた被験者での TEAE の発現割合及び種類は、ベースラインでの肝機能の状態（正常 126 例、軽度／中等度障害 66 例）を問わずおおむね同様であった。

3.4 フェドラチニブの薬物動態に対する外因性要因の影響

3.4.1 他の薬剤がフェドラチニブの薬物動態に及ぼす影響

3.4.1.1 制酸薬の影響

フェドラチニブの溶解性及び透過性は pH 依存的である一方で（M2.7.1、1.1 項）、in vivo での高い吸収率が認められたことから、臨床的に意義のある用量範囲において、吸収は溶解性及び透過性によって制限されないことが示唆された。また、健康男性被験者にパントプラゾール 40 mg QD の反復経口投与とフェドラチニブ 500 mg の単回経口投与を併用した試験において、フェドラチニブの曝露量に臨床的に意味のある増加（Cmax で 1.09 倍、AUC で 1.15 倍）は認められなかった。したがって、胃内 pH を上昇させる薬物（制酸薬、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害剤等）は、フェドラチニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、これらの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。

3.4.1.2 CYP3A4 阻害剤の影響

フェドラチニブは in vitro で複数の CYP により代謝され、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）において、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。PBPK シミュレーションの結果、フェドラチニブ 400 mg 併用時、強い阻害剤（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）は健康被験者においてフェドラチニブの 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 QD 投与後の定常状態）増加させることが予測された（FEDR-DMPK-2852）。

PBPK シミュレーションによると、健康被験者に中程度の CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシンを 500 mg TID で経口投与により併用したとき、フェドラチニブの AUC への影響は、フェドラチニブ 400 mg 単回投与との併用時に約 1.9 倍、QD 投与での併用時に約 1.2 倍であり、健康被験者に強い CYP3A4 阻害剤と併用投与したときと比較して、その影響は小さいことが予測された。同様に、PBPK シミュレーションによる予測では、健康被験者に中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム 120 mg BID を経口投与により併用したとき、フェドラチニブの AUC への影響は、フェドラチニブ 400 mg 単回投与との併用時に約 1.6 倍、QD 投与での併用時に約 1.1 倍であり、健康被験者に強い CYP3A4 阻害剤と併用投与したときと比較して、その影響は小さいことが予測された（FEDR-DMPK-2852）。フェドラチニブの定常状態における曝露量に対する CYP3A4 阻害剤の影響は単回投与時と比較して小さかったが、これはフェドラチニブによる CYP3A に対する時間依存的な阻害作用が CYP3A に対する誘導作用を上回ることにより、反復投与後において CYP3A4 の fm が減少したことが原因として考えられる。

PBPK シミュレーションによると、弱い CYP3A4 阻害剤であるキニジンを 200 mg BID で経口投与により併用したとき、フェドラチニブの AUC への影響は、フェドラチニブ 400 mg 単回投与との併用時に約 1.2 倍、QD 投与での併用時に約 1.2 倍であり、強い及び中程度の CYP3A4 阻害剤と併用投与したときと比較して、その影響は小さいことが予測された（FEDR-DMPK-2852）。

したがって、フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（強い CYP3A4 阻害剤等）は慎重に投与する必要があり、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と考えられる。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、その後忍容される場合には 400 mg QD に増量することが適切と考えられる。強い CYP3A4 阻害剤を併用投与したときの血漿中フェドラチニブ濃度の PBPK シミュレーションにより、この根拠が示されている（FEDR-DMPK-2852）。さらなる用量調節は、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実施する必要がある。

以上より、フェドラチニブ投与時に強い CYP3A4 阻害剤を併用した場合、副作用が増強されるおそれがあるため、CYP3A4 への強い阻害作用のない薬剤への代替を検討する必要があると考えられる。強い CYP3A4 阻害剤との併用が避けられない場合には、フェドラチニブの投与量を減量する必要があると考えられる。

3.4.1.3 CYP2C19 かつ CYP3A4 の阻害剤の影響

健康成人被験者を対象として CYP2C9 阻害剤かつ CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾールがフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価した（FEDR-CP-004 試験）。フルコナゾール（初日 400 mg 単回投与、以降 200 mg 1 日 1 回）フェドラチニブ（100 mg）単回投与での併用により、フェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)は非併用時と比べてそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.7 倍に増加した。

PBPK シミュレーションによると、フェドラチニブ 400 mg 併用時、フルコナゾールは健康被験者においてフェドラチニブの AUC を非併用時と比べて約 1.5 倍（フェドラチニブ QD 投与後の定常状態）に増加させることが予測された。

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整の必要がある。

3.4.1.4 CYP3A4 誘導剤の影響

健康成人被験者を対象として CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン（強い誘導剤）及びエファビレンツ（中等度誘導剤）がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を評価した（FEDR-CP-002 試験）。CYP3A4 はフェドラチニブのクリアランスにおいて重要な役割を果たしていることから、CYP3A4 の誘導によりフェドラチニブのクリアランスが増加し、血漿中曝露量が低下した。リファンピシン（強い 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（500 mg）の単回投与での併用により、フェドラチニブの AUC(INF) がそれぞれ約 80%又は 50%減少した。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併用は可能な限り避ける必要があると考えられる。

3.4.1.5 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。しかしながら、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。

3.4.2 フェドラチニブが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

フェドラチニブは CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 により代謝される薬剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。したがって、CYP3A4、CYP2C19 又は CYP2D6 の感受性基質である薬剤を併用する際は、フェドラチニブを慎重に投与する必要がある。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。

3.4.2.1 CYP への影響

in vitro において、フェドラチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 に対する可逆的な阻害、並びに CYP2C19 及び CYP3A に対する mechanism-based inhibiton を示した（MIH0887）。これらのうち、2017 年の FDA の「Draft Guidance for In Vitro Metabolism-and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry」に基づいて、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP3A の阻害による薬剤相互作用のリスクを in vivo 臨床試験により評価した。

in vitro での酵素活性及び遺伝子発現の評価結果から、CYP1A 及び CYP2B6 に対するフェドラチニブの誘導作用は認められなかった。また、酵素活性の評価結果から、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19 に対するフェドラチニブの誘導作用は認められなかった（IHH0014）。in vitro で CYP3A4 に対する全体的な誘導作用は認められなかったが、CYP3A 遺伝子発現の濃度依存的な増加（誘導）及び CYP3A 酵素活性の用量依存的な減少（阻害）が認められた（IHH0014）。

in vivo 臨床試験の結果を以下の項に要約する。

3.4.2.1.1 CYP2C19 の基質であるオメプラゾールに対するフェドラチニブの影響

CYP2C19 のプローブ基質であるオメプラゾールの PK に対するフェドラチニブの影響を検討する in vivo 試験を実施した。オメプラゾール 20 mg の単回経口投与とフェドラチニブ 500 mg QD 15 日間投与とで併用したとき、オメプラゾールの Cmax 及び AUC(INF)の平均値が増加（それぞれ 1.12 倍及び 2.82 倍）したことから（INT12497 試験）、500 mg QD 投与でフェドラチニブは CYP2C19 の中程度の阻害剤であることが示唆された。

3.4.2.1.2 CYP2D6 の基質であるメトプロロールに対するフェドラチニブの影響

CYP2D6 のプローブ基質であるメトプロロールの PK に対するフェドラチニブの影響を検討する in vivo 試験を実施した。メトプロロール 100 mg の単回経口投与とフェドラチニブ 500 mg QD 15 日間投与とで併用したとき、メトプロロールの Cmax 及び AUC(INF)の平均値が増加（それぞれ 1.60 倍及び 1.77 倍）したことから（INT12497）、500 mg QD 投与でフェドラチニブは CYP2D6 の弱い阻害剤であることが示唆された。

3.4.2.1.3 CYP3A4 の基質であるミダゾラムに対するフェドラチニブの影響

CYP3A4 のプローブ基質であるミダゾラムの PK に対するフェドラチニブの影響を検討する in vivo 試験を実施した。ミダゾラム 2 mg の単回経口投与とフェドラチニブ 500 mg QD 15 日間投与とで併用したとき、ミダゾラムの Cmax 及び AUC(INF)の平均値が増加（それぞれ 1.82 倍及び 3.84 倍）した（INT12497 試験）。これらの結果と一致して、血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール（CYP3A 活性の指標）の平均値の Day 14 と Day -1 の比は 0.59（90% CI: 0.54～0.66）であったことから、フェドラチニブは CYP3A 活性を 41%低下させており、CYP3A を阻害することが示唆された（INT12497 試験）。以上のデータから、フェドラチニブは CYP3A4 の中程度の阻害剤であることが示された。

3.4.2.2 トランスポーターへの影響

in vitro でフェドラチニブは P-gp、BCRP、MATE1、MATE2 K、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 を阻害したが、BSEP、MRP2、OAT1 及び OAT3 は阻害しなかった（2.1.8 項、Table 3.4.2.2-1）。これらの in vitro 試験の結果及び in vivo での PK に基づき、これらのトランスポーターの阻害による薬剤相互作用のリスクを、静的モデルにより評価した。

Table 3.4.2.2-1: 静的モデルにより予測した in vitro でのトランスポーター基質に対するフェドラチニブの阻害作用

Transporter / Parameter	P-gp	BCRP	OATP1B1	OATP1B3	OCT1	OCT2	MATE1	MATE2-K
IC50 (µM)	10.1	29.9	16.4	9.51	6.06	0.78	0.352	0.227
Cmax (µM)	3.85							
Cmax,u (µM)	0.173							
Cmax,u/IC50	-	-	-	-	0.0286	0.222	0.492	0.763
Cin,max,u (µM)	3.20							
Cin,max,u/IC50	-	-	0.195	0.337	-	-	-	-
Igut (µM)	3050							
Igut/IC50	302	102	-	-	-	-	-	-

Cmax = maximum systemic inhibitor concentration (i.e., steady-state Cmax of fedratinib at 400 mg QD in MF patients); Cmax,u = unbound Cmax corrected with plasma protein unbound fraction fu = 0.045 (LPR1082); Cin,max,u = hepatic inlet unbound maximal concentration; Igut = dose of the inhibitor/250 mL; IC50 = half-maximal inhibitor concentration. Cin,max,u was calculated using the equation: Cin,max,u = fu·(Cmax+(Fa·Fg·ka·Dose)/QH/Rb), with Fa = 1 (default), Fg = 1 (default), ka = 0.1 min-1 (default), QH = 1.62 L/min (default), Rb = 0.7 (BEX12257), and Dose = 400 mg. Fa = fraction of absorption; Fg = fraction of absorbed dose escaping the gut first pass; ka = absorption rate constant; QH = human hepatic blood flow; Rb = blood-to-plasma concentration ratio.

Table 3.4.2.2-1 に示すように、P-gp 及び BCRP（Igut/IC50 > 10）、OATP1B1/3（Cin,max,u/IC50 > 0.1）、OCT2（Cmax,u/IC50 > 0.1）及び MATE1/2-K（Cmax,u/IC50 > 0.02）に対する相互作用の可能性が確認された。

健康成人を対象としてトランスポーター基質であるジゴキシン（P-gp 基質）、ロスバスタチン（OATP1B1/OATP1B3 及び BCRP 基質）及びメトホルミン（MATE1、MATE2-K 及び OCT2 基質）の PK に及ぼすフェドラチニブの影響を評価した（FEDR-CP-003 試験）。フェドラチニブ（600 mg）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）単回投与での併用は、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、フェドラチニブの存在下で 36%減少した。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。

3.5 薬物動態と薬力学的作用との関連性

3.5.1 pSTAT3 に関する PK-PD 解析

健康被験者を対象として、血漿中フェドラチニブ濃度と pSTAT3 阻害率（ベースライン値に対する pSTAT3 の残存率）との関係を阻害効果のシグモイド Emax モデルで記述したところ、500 及び

680 mg の単回投与により達成された EC50 は 1210 ng/mL であった。フェドラチニブによって達成可能な理論上の最大阻害率は、本モデルにより 99.4%と推定された（TDU12620 試験）。

MF 患者を対象として、フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を反復投与したとき、Cycle 2 Day 1 での Cave の平均値（1055、1214 及び 1854 ng/mL）は、フェドラチニブによる JAK2 阻害の EC50（915 ng/mL）を上回っていたことから、用量 300 mg 以上のフェドラチニブでは STAT3 のリン酸化を 50%以上阻害することが示唆された（ARD11936 試験）。

全体として、健康被験者及び MF を有する被験者のいずれにおいても、全血白血球中 pSTAT3 レベルの濃度依存的な阻害を示す明らかな傾向が認められた。PD パラメータのばらつきが大きいことを考慮すると、各試験における EC50 はおおむね一致していると考えられる。

3.5.2 有効性についての PK-PD 解析

EFC12153 試験、ARD11936 試験及び ARD12181 試験で得られたフェドラチニブの PK、曝露量及び有効性データを用いて、PK-PD 解析（FEDR-MPK-002）を実施した。

MF 患者におけるフェドラチニブの曝露量と有効性評価項目との関係を明らかにするため、ER モデルを構築した。対象とした有効性評価項目を以下に示す。

- Cycle 6 終了時の脾臓容積の変化割合（%）。脾臓容積の変化割合は、MRI（MRI が禁忌の被験者では CT スキャン）で測定した脾臓容積のベースラインからの変化割合と定義する。
- Cycle 6 終了時の脾臓容積についての奏効割合（SVR）。SVR は、Cycle 6 終了時の脾臓容積がベースライン値と比較して 35%以上減少した被験者の割合と定義する。
- Cycle 6 終了時の Total symptom score response（TSSR）。TSSR は、合計症状スコアがベースラインから Cycle 6 終了時までに 50%以上減少した被験者の割合と定義する。合計症状スコアは、寝汗、そう痒症、腹部不快感、早期満腹、左肋骨下痛及び骨痛／筋肉痛の 6 つの主要な全身症状スコアの 1 日の合計の平均値と定義する。

フェドラチニブの PopPK モデル（FEDR-MPK-001）から得られた患者別の PK パラメータの個別経験ベイズ推定値を用いて、患者別の Cycle 1 から Cycle 6 までの累積 AUC（AUCC1-C6）を推定した。続いて実施した ER 解析では、有効性評価項目の予測変数として、Cycle 1 から Cycle 6 までの対数変換した患者別の累積 AUC（logAUCC1-C6）を用いた。

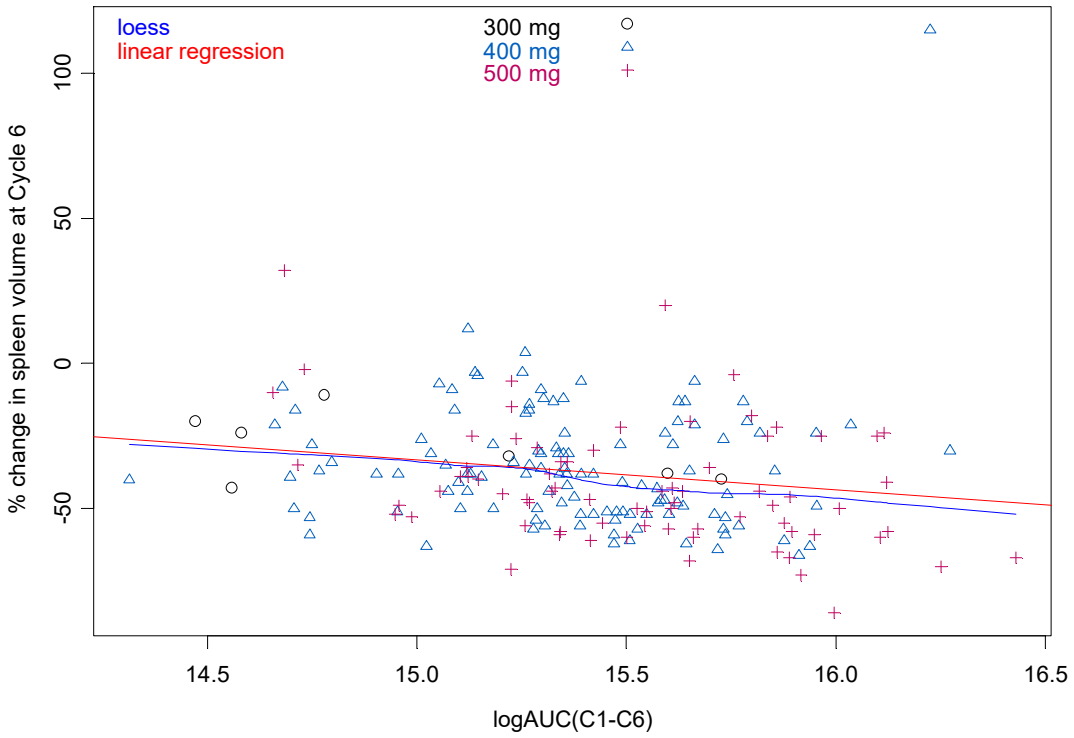
3.5.2.1 脾臓容積の減少割合（%）

第 2 相試験 2 試験（ARD12181 試験及び ARD11936 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）で、最終 PopPK モデルにより得られた PK パラメータの個別ベイズ推定値を用いて求めた曝露量（logAUCC1-C6）及び Cycle 6 終了時の脾臓容積の変化割合の両方のデータが得られた計 200 例の被験者を解析対象に含め、曝露量-脾臓容積の変化割合に関する解析を実施した。線形回帰モデルにより、Cycle 6 終了時の累積 AUC と脾臓容積の変化割合との間の線形の減少傾向が十分に特徴づけら

れた（Figure 3.5.2.1-1）。脾臓容積の減少に対するフェドラチニブの効果について、傾きが−10.20（p＝0.0103）と統計学的に有意であったことから、脾臓容積の変化割合は logAUCC1-C6 が 1 単位増加するごとに−10.20%減少することが示唆された。

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（Table 3.5.2.1-1）。

Figure 3.5.2.1-1:　　logAUCC1-C6 に対する Cycle 6 での脾臓容積の変化割合の線形回帰



Source: FEDR-MPK-002 Figure 3.

Table 3.5.2.1-1:　　線形回帰モデルにより予測された脾臓容積の変化割合

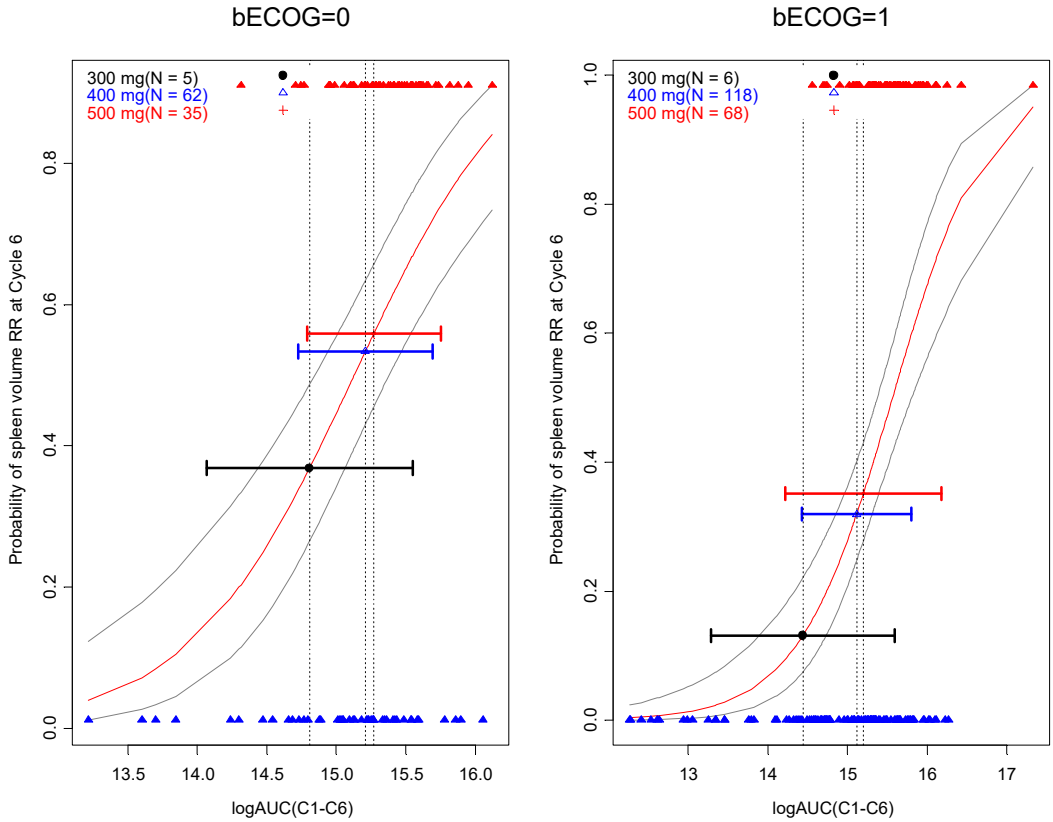
Dose (mg)	Mean $logAUC_{C1-C6}$	Δ (Mean $logAUC_{C1-C6}$)	Δ (% spleen volume change)
300	14.99062	-	-
400	15.36874	0.37812	−3.86
500	15.52616	0.15742	−1.61

AUC = area under the concentration-time curve; C1-C6 = Cycle 1 to Cycle 6.
Source: FEDR-MPK-002 Table 5

3.5.2.2 脾臓容積についての奏効割合（SVR）

第 2 相試験 2 試験（ARD12181 試験及び ARD11936 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）で、最終 PopPK モデルにより得られた PK パラメータの個別ベイズ推定値を用いて求めた曝露量（logAUCC1-C6）及び Cycle 6 終了時の SVR の両方のデータが得られた計 294 例の被験者を曝露量-SVR 解析の対象とした。ロジスティック回帰モデルにより、フェドラチニブの logAUCC1-C6 が SVR の達成割合を上昇させる統計学的に有意（$p < 0.0001$）な因子であることが明らかとなったことから、SVR に対するフェドラチニブの効果が明確に示された。用量 300 mg での SVR に対する 400 mg 及び 400 mg での SVR に対する 500mg の予測オッズ比を Table 3.5.2.2-1 に示す。さらに、ベースラインでの ECOG performance status が SVR に影響を及ぼすと考えられた。すなわち、ベースラインで ECOG performance status が 0 であった患者では、ベースラインで ECOG performance status が 1 又は 2 であった患者と比較して、フェドラチニブの曝露量が同じであってもより高い SVR が得られた（Figure 3.5.2.2-1）。

Figure 3.5.2.2-1: **Cycle 6 での logAUCC1-C6 に対するベースラインでの ECOG performance status 別の Cycle 6 における脾臓容積の奏効割合（SVR）のロジスティック回帰モデル**



bECOG = baseline Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; logAUCC1-C6 = log-transformed area under the curve from the start of Cycle 1 to the end of Cycle 6; RR = response rate; SVR = spleen volume response.
The red line is the fitted line and the two gray lines are the 95% confidence band. The three vertical dotted lines represent the mean logAUCC1-C6 (taking into account dose reduction and dose interruption) for 300 mg, 400 mg, and 500 mg dose. The three horizontal error bars represent observed means and standard deviations of logAUCC1-C6 (taking into account dose reduction and dose interruption). Red triangles represent responders and blue triangles represent non-responders.
Source: FEDR-MPK-002 Figure 7.

Table 3.5.2.2-1: ロジスティック回帰モデルによる予測オッズ比

Dose (mg)	Mean $logAUC_{C1-C6}$	Δ (Mean $logAUC_{C1-C6}$)	Odds Ratio
300	14.607	-	-
400	15.148	0.541	2.48
500	15.225	0.077	1.14

logAUCC1-C6 = log-transformed area under the curve from the start of Cycle 1 to the end of Cycle 6.
Source: FEDR-MPK-002 Table 9.

3.5.2.3 Total Symptom Score Response（TSSR）

第 2 相試験 1 試験（ARD12181 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）で、最終 PopPK モデルにより得られた PK パラメータの個別ベイズ推定値を用いて求めた曝露量（logAUCC1-C6）及び Cycle 6 終了時の TSSR の両方のデータが得られた計 244 例の被験者を曝露量-TSSR 解析の対象とした。ロジスティック回帰モデルにより、フェドラチニブの logAUCC1-C6 が TSSR の達成割合を上昇させる統計学的に有意（$p < 0.0001$）な因子であることが明らかとなったことから、フェドラチニブの効果は TSSR に対しても示された。

3.5.3 安全性についての PK-PD 解析

EFC12153 試験、ARD11936 試験、ARD12888 試験、ARD12181 試験及び ARD12042 試験で得られたフェドラチニブの曝露量及び安全性データを用いて PK-PD 解析（FEDR-MPK-002）を実施した。MF、PV 又は ET 患者における曝露量と各安全性評価項目との関係を明らかにするために曝露 - 安全性モデルを構築した。安全性評価項目のパラメータは Cycle 1 から Cycle 6 までのすべてのサイクルでの最悪値に基づいているため、最終 PopPK モデルにより得られた PK パラメータの個別ベイズ推定値を用いて求めた規定開始用量での定常状態における AUC(0-24)(以降、AUC(0-24),ss)を曝露-安全性解析に用いた。ほとんどの被験者で減量/休薬（73%超）が行われたが、規定開始用量から増量した被験者は少数（11%未満）であったため、規定開始用量での AUC(0-24),ss は当該患者の 1 日の最大曝露量を表している。したがって、安全性評価項目の最終曝露-安全性モデルに、規定開始用量での AUC(0-24),ss を用いた。

解析した安全性評価項目を以下に示す。

- Grade 3 以上の貧血（Cycle 1～6 で最も重度）
- Grade 3 以上の血小板減少症（Cycle 1～6 で最も重度）
- Grade を問わない悪心及び嘔吐（Cycle 1～6 で最も重度）
- Grade を問わない下痢（Cycle 1～6 で最も重度）

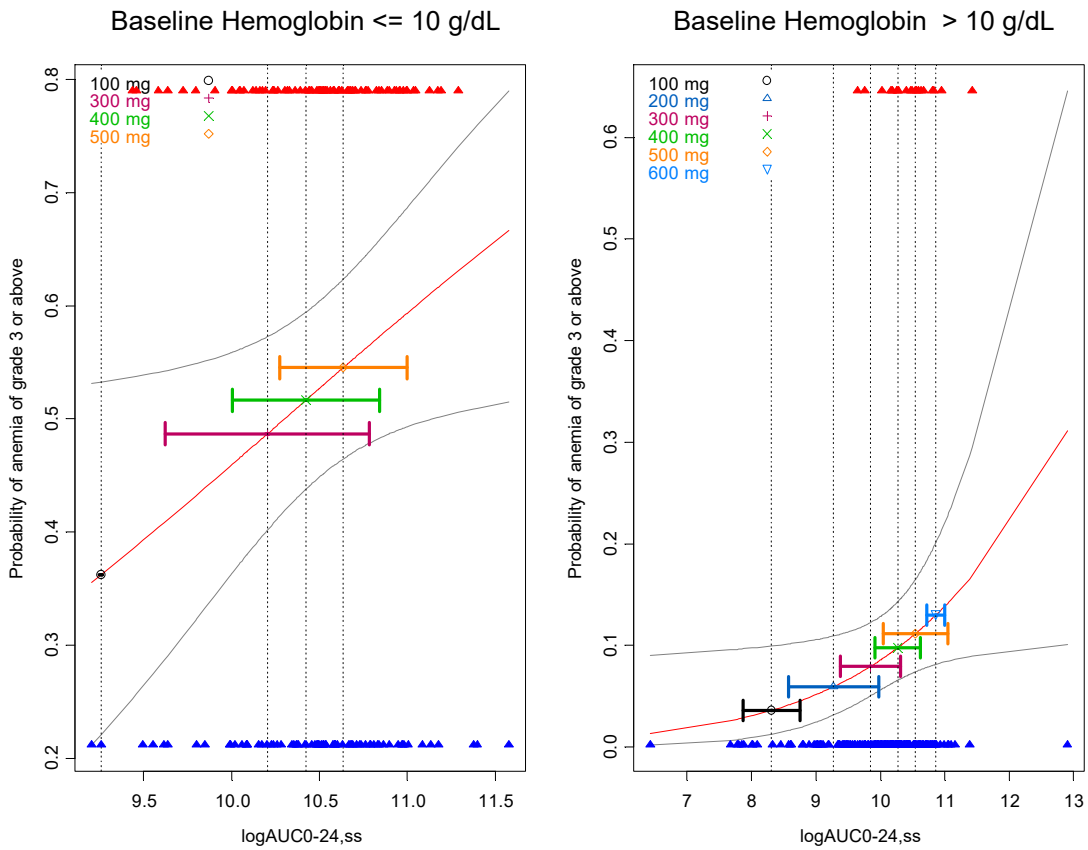
ウェルニッケ脳症については発生症例数が少ないため解析を実施しなかった。

上述の通り、曝露-安全性解析では、規定開始用量での対数変換した定常状態の AUC(0-24)（logAUC(0-24),ss）を安全性評価項目の予測変数として用いた。logAUC(0-24),ss 及び安全性データの両方が得られた計 404 例の被験者を曝露-安全性解析の対象とした。

3.5.3.1 Grade 3 以上の貧血

Grade 3 以上の貧血の発現割合に対するフェドラチニブの曝露量のわずかな影響が認められた（$p = 0.0353$）。しかしながら、ベースラインのヘモグロビン値が Grade 3 以上の貧血の発現割合に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であったことから（$p < 0.0001$）、疾患特性のベースラインでのヘモグロビン値が、Grade 3 以上の貧血の発現割合の上昇に関してフェドラチニブの曝露量を上回ったことが示唆された（Figure 3.5.3.1-1）。

Figure 3.5.3.1-1: **logAUC(0-24),ss に対する Grade 3 以上の貧血の発現割合のロジスティック回帰モデル**



logAUC0-24,ss = log-transformed area under the curve from Time 0 to 24 hours post dose at steady state.
The red line is the model predicted probability and the two gray lines are the 95% confidence bands from logistic regression. The six symbols with horizontal error bars represent predicted probability at the observed means (± standard deviations) of LogAUC0-24,ss at different dose levels. Red triangles represent responders and blue triangles represent non-responders.
Source: FEDR-MPK-002 Figure 13.

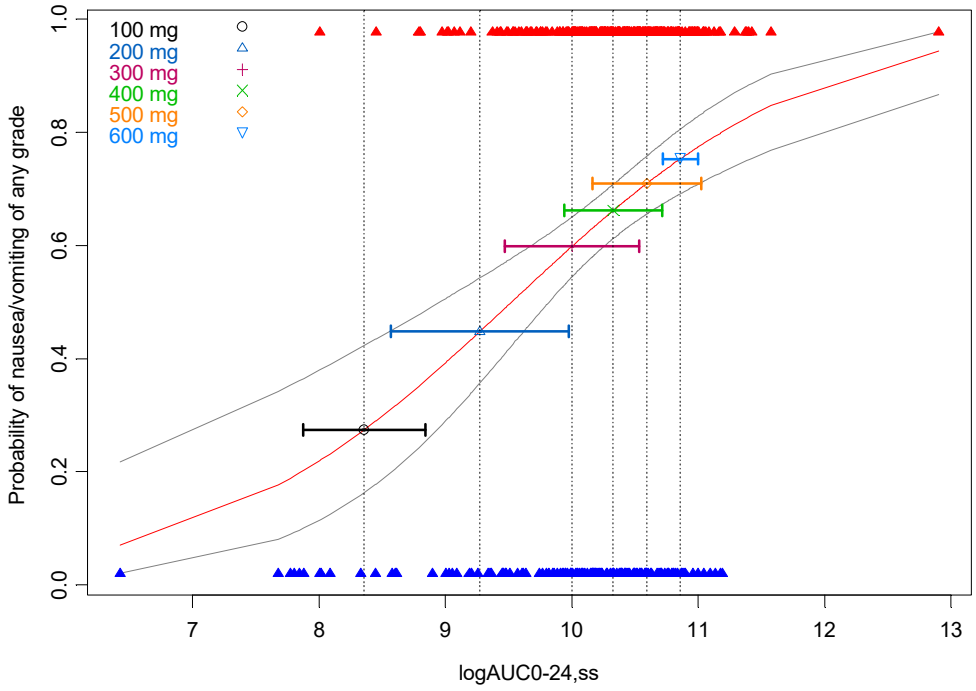
3.5.3.2 Grade を問わない下痢

ロジスティック回帰モデルにより、logAUC(0-24),ss がグレードを問わない下痢の発現割合に影響を及ぼす統計学的に有意な因子であることが確認された（p = 0.0039）。しかしながら、ホスマー・レメショウ適合度検定での有意な p 値は、適合の欠如を示した。したがって、フェドラチニブの曝露量とグレードを問わない下痢の発現割合との関係を示す結果については慎重に解釈する必要がある。

3.5.3.3 Grade を問わない悪心/嘔吐

ロジスティック回帰モデルにより、logAUC(0-24),ss が Grade を問わない悪心/嘔吐の発現割合に影響を及ぼす統計学的に有意な因子であることが確認された（$p < 0.0001$）。悪心/嘔吐の発現割合は、曝露量の増加に伴い上昇した（Figure 3.5.3.3-1）。

Figure 3.5.3.3-1: logAUC0-24,ss に対する Grade を問わない悪心/嘔吐の発現割合のロジスティック回帰モデル

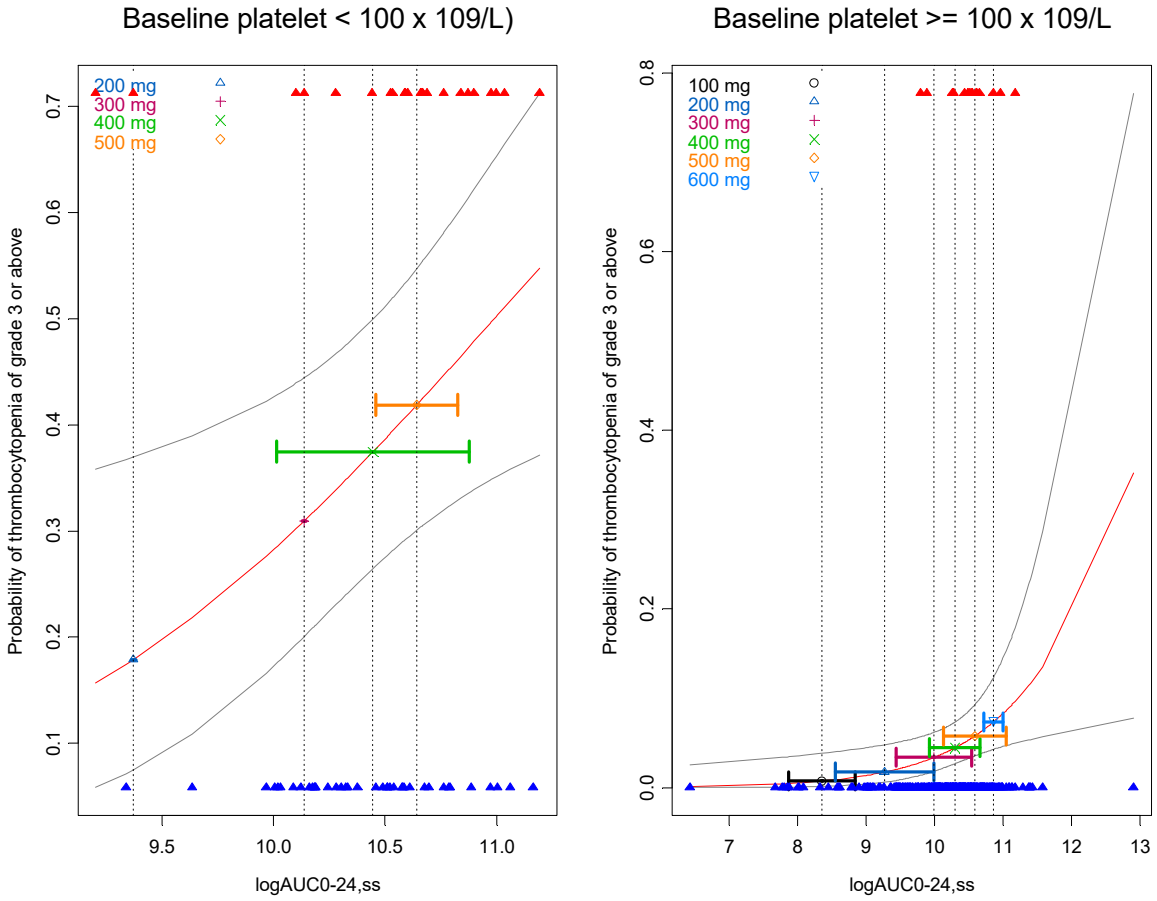


logAUC0-24,ss = log-transformed area under the curve from Time 0 to 24 hours post dose at steady state.
The red line is the model predicted probability and the two gray lines are the 95% confidence bands from logistic regression. The six symbols with horizontal error bars represent predicted probability at the observed means (± standard deviations) of logAUC0-24,ss at different dose levels. Red triangles represent responders and blue triangles represent non-responders.
Source: FEDR-MPK-002 Figure 15

3.5.3.4 Grade 3 以上の血小板減少症

Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合に対するフェドラチニブの曝露量のわずかな影響が認められた（$p = 0.0131$）。しかしながら、ベースラインの血小板数は、Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量であったことから（$p < 0.0001$）、疾患特性のベースラインでの血小板数が、Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合の上昇に関してフェドラチニブの曝露量を上回ったことが示唆された（Figure 3.5.3.4-1）。

Figure 3.5.3.4-1: **logAUC(0-24),ss に対する Grade 3 以上の血小板減少症の発現割合のロジスティック回帰モデル**



logAUC0-24,ss = log-transformed area under the curve from Time 0 to 24 hours post dose at steady state.
The red line is the model predicted probability and the two gray lines are the 95% confidence bands from logistic regression. The six symbols with horizontal error bars represent predicted probability at the observed means (± standard deviations) of LogAUC0-24,ss at different dose levels. Red triangles represent responders and blue triangles represent non-responders.

Source: FEDR-MPK-002 Figure 16.

3.5.4 心電図に関する PK-PD 解析

フェドラチニブが QTc 間隔に影響を及ぼす可能性を評価するために、FDA の QT IRT チームによる試験デザインのレビューを受けて試験を実施した（TES13519 試験）。試験の結果、フェドラチニブ投与によって QTc 間隔は延長しなかった。主要解析で、時間をマッチングさせた平均 QTcF 間隔の差の最大値は 4.32 msec（90% CI: 1.16～7.49）であり、投与後 4 時間に認められた。両側 90% CI の上限は 10 msec を下回った。HR、QTcN、QTcB、未補正 QT 間隔、PR 間隔、及び QRS 時間に対するフェドラチニブの影響は、プラセボと比較して有意ではなかった。いずれの投与サイクルでも QTcF

が 500 msec 以上となった被験者はおらず、QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を上回った被験者もいなかった。フェドラチニブ 500 mg を反復投与したときの定常状態における Cmax の幾何平均値で予測された QTcF のベースラインからの変化量をプラセボで補正した平均効果（ΔΔQTcF）は 0.49 msec（90% CI: −2.16～3.14）であった（Table 2.3.2.1-2）。

TED12037 試験の心電図データの解析では、投与した最高用量 800 mg までフェドラチニブによる臨床的に意味のある QTcF 延長は示されなかった。線形混合効果モデルを用いた解析の結果、QTcF のベースラインからの平均変化量とフェドラチニブ濃度との相関は弱く、傾きの推定値は 0.001 msec/(ng/mL)であった（95% CI: −0.001～0.003）。反復投与時の定常状態における Cmax で予測された QTcF のベースラインからの平均変化量の推定値は、最高用量 800 mg において 0.4 msec（90% CI: −5.6～6.3）であった。

第 1 相試験（TED12037 試験）の心電図データの解析結果と同様に、EFC12153 試験で収集した心電図データの PK-PD 解析でも、500 mg までフェドラチニブによる臨床的に意味のある QTcF 延長は示されなかった。線形混合効果モデルを用いた解析の結果、QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差とフェドラチニブ濃度との相関は弱く、傾きの推定値は 0.0028 msec/(ng/mL)であった（95% CI: 0.0010～0.0045）。フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg を反復投与したときの定常状態における Cmax の幾何平均値（それぞれ 1726 ng/mL 及び 2161 ng/mL）で予測された QTcF のベースラインからの変化量をプラセボで補正した平均効果は、4.56 msec（90% CI: 2.35～6.77）及び 5.73 msec（90% CI: 3.33～8.14）であった（EFC12153 試験）。

結論として、QT 間隔への影響を評価する試験（TES13519 試験）及び臨床試験 2 試験（TED12037 試験及び EFC12153 試験）における心電図データの解析により、フェドラチニブによる臨床的に意味のある QTc 延長リスクはないことが裏付けられた。

3.6 フェドラチニブの用量選択

申請臨床用量のフェドラチニブ 400 mg QD は、PK、PK-PD 解析、臨床試験における有効性及び安全性、並びに ER 解析に基づいて設定した。本項では PK、PK-PD 解析及び ER 解析による妥当性について示す。

MF 患者にフェドラチニブを経口投与したとき、PK は二相性の消失を示し、約 3 倍の累積が認められ、T-HALF,eff は約 41 時間（ARD11936 試験）であった。母集団 PK パラメータにより得られた 400 mg 投与時の MF 患者における T-HALF は約 114 時間（FEDR-MPK-001）であり、日本人骨髄線維症患者における終末相半減期の幾何平均値は 144.8 時間であった（FEDR-MPK-004）。長い T-HALF は QD 投与の妥当性を裏付け、累積により定常状態で十分な曝露量が確保された。

第 1 相試験（TED12037 試験）に基づき、300 mg、400 mg 及び 500 mg QD の用量についてさらに検討し、追加の PK 及び PD データを得るため、第 2 相用量設定試験（ARD11936 試験）を実施した。本試験の PD データから、検討したすべてのフェドラチニブの用量で pSTAT3 の減少が認められた。

用量 300 mg、400 mg 及び 500 mg の QD 投与群における Cycle 2 Day 1 のフェドラチニブの Cave は、それぞれ 1055、1214 及び 1854 ng/mL であった。フェドラチニブによる pSTAT3 阻害の EC50（%RSE）は 915 ng/mL（29%）であり、300 mg 以上の用量では pSTAT3 が 50%以上低下することが示唆された。全体として、pSTAT3 減少の EC50 の変動を考慮した PK-PD 解析においても、開始用量 400 mg QD の妥当性が裏付けられた。

ARD12181 試験及び EFC12153 試験と同様に、ルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する日本人 MF 患者を対象とした FEDR-MF-003 試験において、開始用量 400 mg において日本人 MF 患者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 26.3%大きかったものの（FEDR-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。

臨床試験で検討した 300 mg～500 mg 1 日 1 回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（FEDR-MPK-002）。ER 解析では、曝露量と有効性（3.5.2 項）及び安全性（3.5.3 項）評価項目との関係を評価した。

第 2 相試験 2 試験（ARD12181 試験及び ARD11936 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）で、最終 PopPK モデルから得られた個別経験ベイズ推定値を用いて求めた曝露量、すなわち Cycle 1 から Cycle 6 までの個別累積 AUC（AUCC1-C6）及び Cycle 6 終了時の脾臓容積のベースラインからの変化割合の両方のデータが得られた計 200 例の被験者を PK-有効性の ER 解析の対象に含めた。線形回帰モデルにより、累積 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。

また、AUCC1-C6 及び Cycle 6 終了時の SVR の両方のデータが得られた計 294 例の被験者を対象に曝露量-SVR 解析を行った。ロジスティック回帰モデルにより、累積 AUCC1-C6 が SVR の達成割合を上昇させる統計学的に有意な因子であり、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 が得られた。

500 mg では減量及び投与中断がより多く認められたため、400 mg 及び 500 mg の用量では累積 AUCC1-C6 に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さらなる減少効果が限定的であった部分的な理由と考えられる。

第 2 相試験 4 試験（ARD12181 試験、ARD11936 試験、ARD12042 試験及び ARD12888 試験）及び第 3 相試験 1 試験（EFC12153 試験）で、最終 PopPK モデルから得られた個別経験ベイズ推定値を用いて求めた曝露量（logAUC(0-24),ss）及び安全性データの両方が得られた計 404 例の被験者を PK-安全性の ER 解析の対象に含めた。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。

結論

これらのデータから、フェドラチニブ 400 mg QD 投与は適切な用量であることが示唆される。PK/PD 解析の結果、pSTAT3 を十分に低下させるには 300 mg 以上の用量が必要であることが示された。臨床データから、400 mg 及び 500 mg QD 投与で同程度の有効性が示されたが、忍容性は 400 mg QD 投与が優れていることが示された。これらの知見は ER 解析により裏付けられている。

以上より、全体的なベネフィット/リスク評価を考慮すると、ルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する PMF、post-PV MF 又は post-ET MF の成人患者における疾患関連の脾腫又は症状に対してフェドラチニブ 400 mg QD の用量が適切であると考えられる。

3.7 薬力学的作用

3.7.1 リン酸化 STAT3 阻害

JAK2 阻害に対するフェドラチニブの薬力学的作用は、末梢血白血球における G-CSF 誘発 STAT3 リン酸化の変化により検討した。健康被験者（TDU12620 試験）では、フェドラチニブ 300 mg、500 mg 及び 680 mg を単回投与したとき、投与後 3 時間の STAT3 リン酸化はそれぞれ 24.19%、49.95%及び 57.80%阻害されたが、pSTAT3 値は投与後 24 時間にベースライン付近にまで回復した。対照的に、プラセボ、フェドラチニブ 10 mg、30 mg 又は 80 mg の単回投与は pSTAT3 を阻害しないと考えられた。フェドラチニブ 150 mg では投与後 3 時間に pSTAT のベースライン値の 17.23%の阻害が認められたものの、投与後 24 時間までにベースライン値に回復した。

Cycle 1 Day 1 にフェドラチニブを投与したすべての投与群（300 mg、400 mg 及び 500 mg）で、MF を有する被験者において同様の時間依存的な pSTAT3 の低下が認められ（ARD11936 試験）、投与後 2 時間に 46.44%～50.30%の最大阻害がみられ、投与後 6 時間及び 24 時間に低下した。Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1 の投与前の定常状態においても pSTAT3 の減少が認められ、これは Cycle 1 Day 1 の投与後 2 時間と同程度であったことから、反復投与後の持続的な阻害が示唆された。本試験の MF を有する被験者では、300 mg～500 mg という比較的狭い用量範囲内において、pSTAT3 の減少に対する明らかな用量の影響は認められなかった。

以上の結果から、健康被験者と MF を有する被験者の両方において、JAK2 を阻害するフェドラチニブの作用機序が示された。

3.7.2 $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合

第 1 相試験（TED12037 試験）では、フェドラチニブを投与した MF を有する被験者で $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合の有意な減少が認められた。患者全体（全用量群を併合）で、Cycle 6 終了時の対立遺

伝子変異のベースラインからの変化割合の中央値は−27.45%であった。ベースライン時の遺伝子変異割合が 20%を超える患者の 45%において、遺伝子変異割合の 50%以上の減少が認められた。この遺伝子変異割合の減少は継続試験（TED12015 試験）でも持続しており、TED12037 試験では、Cycle 48 まで 6 サイクルごとに測定した対立遺伝子変異割合のベースラインからの変化割合の中央値は 26.67%～47.06%であった（Cycle 24 での 0%を除く）。

一方、MF 患者を対象とした第 2 相試験では、すべての投与群（300 mg、400 mg 及び 500 mg）で認められた JAK2 遺伝子変異割合の減少は有意ではなかった（ARD11936 試験）。最初の 12 サイクルにおけるベースラインからの最大変化割合の中央値は、3 投与群（300 mg、400 mg 及び 500 mg）で 2.27%～8.16%の範囲であった。同様に、第 3 相試験（EFC12153 試験）では、Cycle 3 又は Cycle 6 終了時に、プラセボ、400 mg 及び 500 mg の各投与群の $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異割合に有意な変化は認められなかった。プラセボ、400 mg 及び 500 mg の各投与群における $JAK2^{V617F}$ 遺伝子変異のベースラインからの変化割合の中央値は、Cycle 3 終了時でそれぞれ 0.7%、0.0%及び 0.2%、Cycle 6 終了時で 2.3%、0.5%及び 0.8%であった。Cycle 6 における 400 mg とプラセボ投与群、又は 500 mg とプラセボ投与群との間の変化割合の平均値は、統計学的に有意ではなかった（400 mg とプラセボ投与群との比較で $p = 0.693$、500 mg とプラセボ投与群との比較で $p = 0.948$）。第 1 相試験と第 2/3 相試験の結果に相違がみられたのは、これらの試験で用いた解析方法が異なることに起因する可能性がある。なお、JAK 阻害剤であるルキソリチニブの投与を受けたことのある患者を対象とした第 2 相試験（ARD12181 試験）では、JAK2 遺伝子変異割合に対するフェドラチニブの影響について統計学的に頑健な結論を導くために必要な十分なデータが収集されなかった。

3.7.3 循環血中サイトカイン

MF 患者を対象とした 3 試験において、循環血中サイトカインを分析した。第 I 相試験（TED12037 試験）及び継続投与試験（TED12015 試験）では、12 種類のサイトカインを分析した。4 サイクルのフェドラチニブ投与後、ベースラインと比較した EPO レベルの増加が認められた。一部の被験者（7 例）では 6 サイクルの投与後、ベースラインで高いレベルにあった IL-6 の減少が認められたが、試験対象集団全体では、IL-6 レベルに経時的な変化はみられなかった。その他のサイトカインに一貫した変化は認められなかった。

第 2 相試験（ARD11936 試験）では、さらに広範な 97 種類のサイトカインを分析した。28 種のサイトカインは、Cycle 1、2 又は 3 の終了時に 1.5 倍以上（$p < 0.05$、多重比較のために調整）変動していることが明らかとなった。これらのうち、22 種類のサイトカインがいずれの時点においても変動していたことから、フェドラチニブ投与による初期及び継続した作用が示唆された。アップレギュレートされたサイトカインには、MF 患者において低レベルで発現することが示されている赤血球増殖因子 EPO 及び脂肪細胞由来レプチン、並びに抗炎症性/抗線維性アディポネクチンが含まれた。ダウンレギュレートされたサイトカインには、TNF-α、IL-1RA、IL-18 及び RANTES といった MF 患者で上昇が認められている免疫/炎症性サイトカインが含まれた。第 1 相試験での分析で確認された複数

のサイトカインの変動は、この第 2 相試験でも観察された（EPO 及び TNF-α 等）。第 1 相試験で変動していることが認められている他のサイトカインの測定値に不一致が認められた原因として、サイトカイン解析に用いた分析方法（ELISA とミクロスフェアベースの免疫測定法）の違い及び検体採取時間の違いが考えられた。

フェドラチニブ投与によるアディポネクチン及びエリスロポエチンの産生増加、並びに一部の炎症関連サイトカインの発現減少は、フェドラチニブが全身症状の改善に寄与し得る作用機序を有していることを示唆している。

4 特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

Table of Contents

1 背景及び概観 10
1.1 試験デザイン 14
1.1.1 EFC12153 試験 14
1.1.2 ARD12181 試験 16
1.1.3 MF-003 試験 17
1.1.4 ARD11936 試験 19
1.1.5 TED12037 試験及び TED12015 試験 21
1.2 対象被験者、組み入れ基準 21
1.3 主要な試験の用法・用量の設定根拠 22
1.4 有効性評価項目 23
1.4.1 主要評価項目 23
1.4.2 副次評価項目 24
1.4.3 脾腫に対する奏効 25
1.4.3.1 脾腫に対する奏効割合 25
1.4.3.2 奏効期間 26
1.4.3.3 脾臓容積の変化 26
1.4.3.4 MF 症状の改善 26
1.4.4 生存期間 26
1.5 統計解析 27
1.5.1 解析対象集団 27
1.5.2 主要な試験の被験者数の設定根拠 27
1.5.2.1 EFC12153 試験 27
1.5.2.2 ARD12181 試験 27
1.5.2.3 MF-003 試験 28
1.5.3 解析方法 28
1.5.3.1 EFC12153 試験 28
1.5.3.2 ARD12181 試験 29
1.5.3.3 MF-003 試験 31
1.5.4 部分集団解析 32
1.5.5 併合解析 32
2 個々の試験結果の要約 32
3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
3.1 試験対象集団 33
3.1.1 解析対象集団 33
3.1.1.1 EFC12153 試験 33
3.1.1.2 ARD12181 試験 33
3.1.1.3 MF-003 試験 34

3.1.2 被験者の内訳 35
3.1.2.1 EFC12153 試験 35
3.1.2.2 ARD12181 試験 37
3.1.2.3 MF-003 試験 38
3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 40
3.1.3.1 EFC12153 試験 40
3.1.3.2 ARD12181 試験 43
3.1.3.3 MF-003 試験 46
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 51
3.2.1 脾腫に対する奏効割合 51
3.2.1.1 MRI 又は CT による評価 51
3.2.1.2 触診による評価 59
3.2.2 奏効期間及び奏効までの期間 62
3.2.2.1 MRI 又は CT による評価 62
3.2.2.2 触診による評価 68
3.2.3 脾臓容積の変化率 74
3.2.3.1 EFC12153 試験 74
3.2.3.2 ARD12181 試験 78
3.2.3.3 ARD11936 試験 80
3.2.3.4 MF-003 試験 84
3.2.4 MF 症状の改善 86
3.2.4.1 EFC12153 試験 86
3.2.4.2 ARD12181 試験 89
3.2.4.3 MF-003 試験 91
3.2.5 IWG-MRT 効果判定基準に基づく臨床効果 93
3.2.6 生存期間 95
3.2.6.1 EFC12153 試験 95
3.2.6.2 MF-003 試験 95
3.3 部分集団における結果の比較 98
3.3.1 EFC12153 試験 98
3.3.2 ARD12181 試験 98
3.3.3 MF-003 試験 98
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 99
5 効果の持続、耐薬性 101
6 付録 103
7 参考文献 125

List of Tables

Table 1-1: 臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧 12
Table 3.1.1.1-1: Efficacy Analysis Populations: Study EFC12153 33
Table 3.1.1.2-1: Efficacy Analysis Populations: Study ARD12181 34
Table 3.1.1.3-1: Analysis Populations (Enrolled Population): Study MF-003 35
Table 3.1.2.1-1: Subject Disposition (ITT Population): Study EFC12153 36
Table 3.1.2.1-2: Reasons for Permanent Treatment Discontinuation up to 6 Cycles (All Treated Population): Study EFC12153 37
Table 3.1.2.2-1: Subject Disposition (ITT Population): Study ARD12181 38
Table 3.1.2.3-1: Subject Disposition (Safety Population): Study MF-003 39
Table 3.1.3.1-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study EFC12153 41
Table 3.1.3.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study ARD12181 44
Table 3.1.3.3-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (Safety Population): Study MF-003 47
Table 3.2.1.1-1: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 (ITT Population): Study EFC12153 52
Table 3.2.1.1-2: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the Full Treatment Period (ITT Population): Study EFC12153 52
Table 3.2.1.1-3: Spleen Response Rate (≥ 25% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later (ITT Population): Study EFC12153 53
Table 3.2.1.1-4: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC3 (ITT Population): Study EFC12153 54
Table 3.2.1.1-5: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC6 (Per-protocol Population With and Without LOCF; ITT Population With and Without LOCF): Study ARD12181 56
Table 3.2.1.1-6: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC3 (PP Population): Study ARD12181 57
Table 3.2.1.1-7: Spleen Response Rate (≥ 35%SVR) at EOC6 by MRI or CT (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 57

Table 3.2.1.1-8: Spleen Response Rate (≥ 25% SVR) at EOC6 by MRI or CT (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 58

Table 3.2.1.1-9: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) by Central Imaging MRI/CT Review Relative to Baseline (ITT Population): Study ARD11936 59

Table 3.2.1.2-1: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (ITT Population): Study EFC12153 59

Table 3.2.1.2-2: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (ITT Population): Study ARD12181 60

Table 3.2.1.2-3: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 60

Table 3.2.1.2-4: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) (ITT Population): Studies TED12037 and TED12015 61

Table 3.2.2.1-1: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153 62

Table 3.2.2.1-2: Time to Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153 63

Table 3.2.2.1-3: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Spleen Response (≥ 35% SVR at Any Time on Study Treatment) (ITT Population): Study ARD12181 64

Table 3.2.2.1-4: Time to Spleen Response (ITT Population): Study ARD12181 66

Table 3.2.2.1-5: Durability of Primary Spleen Volume Response by MRI/CT Scan Based on Central Review (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 66

Table 3.2.2.2-1: Duration of Spleen Response by Palpation (months)(ITT Population) - Subjects with Response: Study EFC12153 69

Table 3.2.2.2-2: Time to Spleen Response (palpation) (ITT Population): Study EFC12153 69

Table 3.2.2.2-3: Duration of Spleen Response by Palpation (months)(ITT Population) - Subjects with Response: Study ARD12181 70

Table 3.2.2.2-4: Time to Spleen Response (palpation) (ITT Population): Study ARD12181 71

Table 3.2.2.2-5: Durability of Spleen Response by Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 72

Table 3.2.2.2-6: Time to Reduction Based on Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 73

Table 3.2.3.1-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at the EOC6 (ITT Population): Study EFC121531 75

Table 3.2.3.2-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at the EOC6 (PP Population, With LOCF): Study ARD12181 79

Table 3.2.3.3-1: Percent Change in Spleen Volume by MRI/CT at EOC3 (ITT Population): Study ARD11936 81

Table 3.2.3.3-2: Percent Change in Spleen Volume by MRI/CT at EOC6 (ITT Population): Study ARD11936 83

Table 3.2.3.4-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 85

Table 3.2.4.1-1: Proportion of Subjects with a ≥ 50% Reduction in the Total Symptom Score from Baseline to EOC6 (ITT Population with Non-missing Baseline Total Symptom Score): Study EFC12153 86

Table 3.2.4.2-1: Subjects With ≥ 50% Reduction in Modified MFSAF Total Symptom Scores at EOC3 and EOC6 - MFSAF Analysis Population: Study ARD12181 90

Table 3.2.4.3-1: Symptom Response Rate at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 92

Table 3.2.5-1: Brief Summary of IWG-MRT Response Criteria (Activity Population): Study TED12037 94

Table 3.2.6.2-1: Summary of Overall Survival (Safety Population): Study MF-003 95

Table 3.2.6.2-2: Summary of Spleen and Disease Progression Free Survival (SDPFS) (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 96

Table 6-1: 主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン 104

Table 6-2: 用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン 112

Table 6-3: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC6 for Demographic Factors and Baseline Disease Characteristics (PP Population With LOCF): Study ARD12181 117

List of Figures

Figure 1.1.1-1: 試験デザインの概略: EFC12153 試験 15
Figure 1.1.2-1: 試験デザインの概略: ARD12181 試験 17
Figure 1.1.3-1: 試験デザインの概略: MF-003 試験 19
Figure 1.1.4-1: 試験デザインの概略: ARD11936 試験 20
Figure 3.2.2.1-1: Kaplan-Meier Plots of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153 63
Figure 3.2.2.1-2: Kaplan-Meier Plot of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study ARD12181 65
Figure 3.2.2.1-3: Kaplan-Meier Analysis of Durability of Spleen Volume Response by MRI/CT Based on Central Review (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 68
Figure 3.2.2.2-1: Kaplan-Meier Analysis of Durability of Spleen Response by Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 73
Figure 3.2.3.1-1: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Placebo Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153 76
Figure 3.2.3.1-2: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Fedratinib 400 mg Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153 77
Figure 3.2.3.1-3: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Fedratinib 500 mg Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153 78
Figure 3.2.3.2-1: Waterfall Plot of Percent Reduction in Spleen Volume From Baseline to EOC6 (With LOCF) (PP Population): Study ARD12181 80
Figure 3.2.3.3-1: Percent Change From Baseline in Average Spleen Volume in Individual Subjects at EOC3 (ITT Population): Study ARD11936 82
Figure 3.2.3.3-2: Percent Change From Baseline in Average Spleen Volume in Individual Subjects at EOC6 (ITT Population): Study ARD11936 84
Figure 3.2.3.4-1: Percentage Change in Spleen Volume from Baseline at the end of Cycle 6, Waterfall Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 85

Figure 3.2.4.1-1: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Placebo Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153 87

Figure 3.2.4.1-2: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Fedratinib 400 mg Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153 88

Figure 3.2.4.1-3: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Fedratinib 500 mg Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153 89

Figure 3.2.4.2-1: Waterfall Plot of Percent Change in Total Symptom Score From Baseline to EOC6 (ITT Population with Non-zero Baseline and EOC6 Assessments): Study ARD12181 91

Figure 3.2.4.3-1: Percentage Change in MFSAF TSS from Baseline at EOC6, Waterfall Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 93

Figure 3.2.6.2-1: Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival (Safety Population): Study MF-003 96

Figure 3.2.6.2-2: Kaplan-Meier Analysis of Spleen and Disease Progression Free Survival (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 97

Figure 6-1: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later – 400 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153 119

Figure 6-2: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later – 500 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153 120

Figure 6-3: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 – 400 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153 121

Figure 6-4: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 – 500 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153 122

Figure 6-5: Spleen Volume Response Rate Subgroup Analysis, Forest Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003 123

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
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
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
CI	Confidence interval	信頼区間
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
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
DLT	dose-limiting Toxicity	用量制限毒性
EC50	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EOC3	End of Cycle 3	Cycle 3 終了時
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
IC90	90% Inhibitory Concentration	90%阻害濃度
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
ISE	Integrated summary of efficacy	-
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
KM	Kaplan-Meier	-
LOCF	Last observation carried forward	-
Mayo PSS	Mayo Prognostic Scoring System	-
MF	Myelofibrosis	骨髄線維症

略号	英語	日本語
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	骨髄線維症症状評価フォーム
MPN	Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
mTPI-2	"Modified toxicity probability interval-2"	-
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NE	not estimable	推定不可
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
PD	Progressive disease	病勢進行
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
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	-
PR	Partial response	部分奏効
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
PV	Polycythemia vera	真性多血症
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SDPFS	Spleen and disease progression free survival	脾臓及び無増悪生存期間
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
TSS	Total symptom score	合計症状スコア
TSS	Total symptom score	合計症状スコア

1 背景及び概観

MF 患者を対象として、フェドラチニブの有効性を評価した試験は 8 試験である（Table 1-1）。そのうち 6 試験［EFC12153 試験（JAKARTA 試験）、ARD12181 試験（JAKARTA-2 試験）、FEDR-MF-003 試験（以下、MF-003 試験）、ARD11936 試験、TED12037 試験及び TED12015 試験］を評価資料とし、2 試験（FEDR-MF-002 試験及び ARD12888 試験）を参考資料とした。評価資料とした 6 試験のうち、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の 3 試験は MF 患者でのフェドラチニブの有効性評価について主要な試験と位置づけ、本概要ではこの 3 試験の成績を中心に記述する。EFC12153 試験は、JAK 阻害剤による治療歴がない PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者（以下、本概要では MF とする）を対象とし、フェドラチニブの有効性を検討した、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。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。ARD12181 試験は、ルキソリチニブによる治療歴がある MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性を検討した、海外第 2 相、単群、オープンラベル試験であり、MF 患者での脾腫に対する奏効割合を検討した。MF-003 試験は、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容、ルキソリチニブ未治療の 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、第 1 相パートでは、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の患者を対象とし、RP2D を同定した後、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容、及びルキソリチニブ未治療の日本人 MF 患者での脾腫に対する奏効割合を検討した。

評価資料とした 6 試験のうち、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験に先立って行われた 3 試験（TED12037 試験、TED12015 試験及び ARD11936 試験）の成績を用いて、第 2 相及び第 3 相試験で用いるフェドラチニブの用法・用量を設定した。これらの 3 試験の成績については、主要な評価項目の結果のみを 3 項に示し、試験デザイン及びその他の成績については M2.7.6.3.3、2.7.6.5.9 及び 2.7.6.5.8 に示した。TED12037 試験は、MF 患者を対象とした海外第 1 相試験であり、フェドラチニブの忍容性、DLT、MTD 及び RP2D を検討した。TED12037 試験に登録された被験者を対象とし、TED12037 試験の継続試験として TED12015 試験を実施し、フェドラチニブの長期的な安全性及び忍容性を検討した。広い用量範囲でフェドラチニブを投与した TED12037 試験及び TED12015 試験の成績を踏まえ ARD11936 試験を行った。ARD11936 試験は、MF 患者を対象とし、フェドラチニブの有効性を検討した、海外第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較、用量設定試験である。3 用量のフェドラチニブ（300 mg、400 mg 又は 500 mg）のいずれかに被験者をランダム化し、フェドラチニブの用法・用量を検討した。

FEDR-MF-002 試験及び ARD12888 試験の 2 試験を参考資料とした。当該試験の試験デザイン及び成績は、M2.7.6.5.2 及び 2.7.6.5.7 に示した。FEDR-MF-002 試験は海外で実施した製造販売後臨床試験

であり、ルキソリチニブによる治療歴がある MF 患者を対象とした、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験である。本試験は米国での製造販売承認申請にあたり FDA と協議及び合意し、実施している試験の一つであり、有効性についてフェドラチニブと BAT を比較した。ARD12888 試験は、日本人の MF 患者を対象とし、日本人 MF 患者に EFC12153 試験と同一の用法・用量のフェドラチニブ（400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回）を投与したときの有効性、安全性及び PK を検討した、国内第 2 相、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験である。被験者はフェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg コホートのいずれかに 1：1 にランダム化する計画としていたが、治験実施計画書改訂第 3 版及び 1 回目の安全性中間評価後に登録された被験者は、開始用量として 300 mg コホートにのみ割り付けられた。本試験は、被験者 20 例を登録する計画としていたが Sanofi 社によるフェドラチニブの開発中止により、8 例が登録された時点で試験中止となり（M2.7.6.5.7.6）、日本人 MF 被験者に対して推奨可能な開始用量の同定に必要なデータは得られなかった。

なお、有効性のデータパッケージとした試験のうち、EFC12153 試験、ARD12181 試験、ARD11936 試験、ARD12188 試験、TED12015 試験は、FDA からクリニカルホールドの指定を受けたことによる Sanofi 社の臨床開発プログラムの中止に伴い、試験を途中で中止している。臨床開発計画の詳細は【M2.5.1.3】に記載した。

Table 1-1:　　臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧

試験番号/相/実施国・地域	対象患者	試験デザイン	治験薬の投与レジメン	有効性の解析対象集団の被験者数	試験実施期間
評価資料					
EFC12153 （JAKARTA） 第 3 相 海外	JAK 阻害剤による治療歴がない、脾腫を伴う、IPSS で中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	フェドラチニブ 400 mg、フェドラチニブ 500 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	400 mg: 96 例 500 mg: 97 例 プラセボ: 96 例	2011 年 12 月～ 2014 年 6 月 （中止）
ARD12181 （JAKARTA-2） 第 2 相 海外	ルキソリチニブによる治療歴がある、DIPSS で症状を伴う中間-1、中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	多施設共同、単群、オープンラベル試験	フェドラチニブ 400 mg を 1 日 1 回経口投与（100 mg ずつ最大で 600 mg まで漸増可）	83 例（PP 集団） 97 例（ITT 集団）	2012 年 4 月 30 ～2014 年 5 月 7（中止）
FEDR-MF-003 第 1/2 相 国内	JAK 阻害剤未治療及び既治療の、DIPSS で症状を伴う中間-1、中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF を有する日本人患者	多施設共同、単群、オープンラベル試験	<u>第 1 相パート</u> フェドラチニブ 300 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回経口投与 <u>第 2 相パート</u> フェドラチニブ 400 mg を 1 日 1 回経口投与	<u>第 1 相パート</u> 3 例（400 mg） <u>第 2 相パート</u> 25 例 （有効性評価可能集団）	2020 年 10 月～ 2023 年 10 月 5 日（データカットオフ日）
TED12037 第 1 相 海外	Mayo PSS で中間又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は脾腫を伴う post-ET MF 患者	多施設共同、オープンラベル、非ランダム化、用量漸増試験	<u>用量漸増期</u> フェドラチニブ 30 mg/日を開始用量とし、1 日用量として 60、120、240、360、520、680 及び 800 mg まで漸増、1 日 1 回経口投与	30 mg: 3 例 60 mg: 3 例 120 mg: 3 例 240 mg: 3 例 360 mg: 3 例 520 mg: 3 例 680 mg: 31 例	2008 年 [redacted] 月～ 2009 年 10 月

Table 1-1: **臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧**

試験番号/相/実施国・地域	対象患者	試験デザイン	治験薬の投与レジメン	有効性の解析対象集団の被験者数	試験実施期間
			用量確認期 用量漸増期で MTD と決定された用量、すなわち 680 mg を 1 日 1 回経口投与	800 mg: 6 例	
TED12015 第 1/2 相 海外	TED12037 試験で、6 サイクルのフェドラチニブ投与に忍容性が認められ、IWG-MRT の判定基準に基づき CR、PR 又は臨床的改善が認められた原発性又は続発性の MF 患者	多施設共同、オープンラベル、継続投与試験	TED12037 試験の最終投与時と同じ用量のフェドラチニブを 1 日 1 回経口投与。	43 例	2008 年 7 月～20[redacted] 年[redacted] 月（中止）
ARD11936 第 2 相 海外	IPSS で中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は脾腫を伴う post-ET MF 患者	多施設共同、ランダム化、オープンラベル、用量設定、3 群試験	フェドラチニブ 300 mg、400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回経口投与	300 mg: 10 例 400 mg: 10 例 500 mg: 11 例	2011 年 8 月～2014 年[redacted] 月（中止）
参考資料					
FEDR-MF-002 第 3b 相/海外	DIPSS で中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者	多施設共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験	フェドラチニブ 400 mg を 1 日 1 回経口投与	フェドラチニブ: 134 例 BAT: 67 例	2019 年 9 月～2022 年 12 月 27 日（データカットオフ日）
ARD12888 第 2a 相/日本	IPSS で中間-2 又は高リスクの PMF 及び post-PV MF 患者	多施設共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較試験	フェドラチニブ 300 mg、400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回経口投与	300 mg: 3 例 400 mg: 2 例 500 mg: 3 例	2012 年 11 月[redacted] 日～2014 年 3 月（中止）

BAT = best available therapy; CR = complete response; DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; IPSS = International Prognostic Scoring System; ITT = intent to treat; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.
Mayo PSS = Mayo Prognostic Scoring System; MTD = maximum tolerated dose; PMF = primary myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = Post-polycythemia vera myelofibrosis; PP = Per-Protocol; PR = partial response.

1.1 試験デザイン

MF 患者を対象としてフェドラチニブの有効性を評価した試験（評価資料）の概要を Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

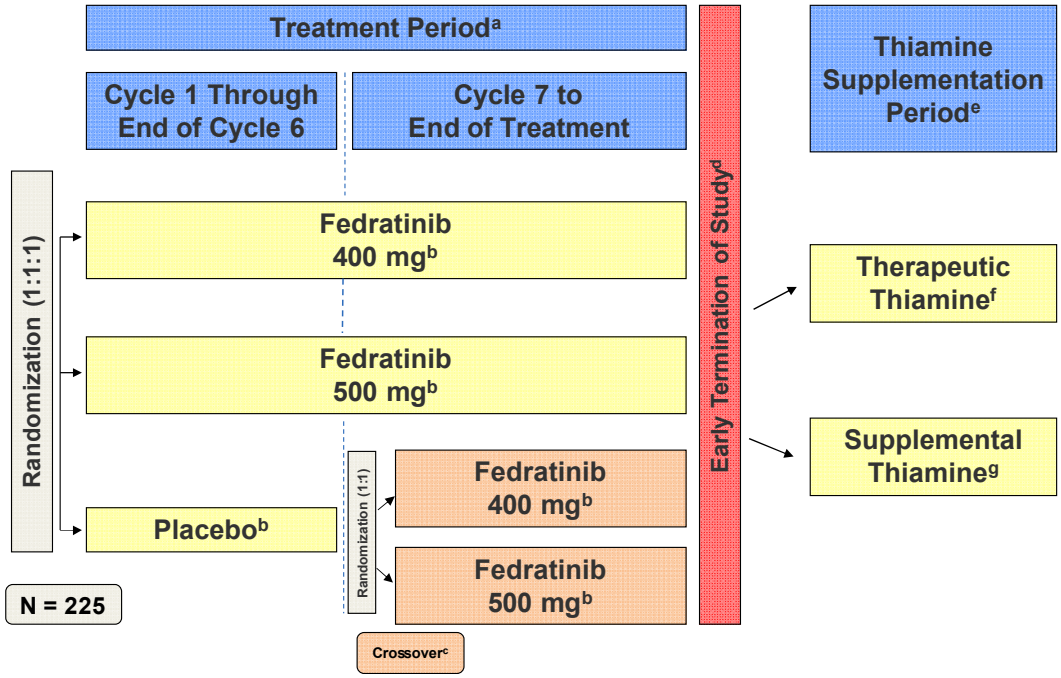
1.1.1 EFC12153 試験

EFC12153 試験は、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る。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及び安全性を、プラセボと比較して検討した。JAK 阻害剤による治療歴がなく、脾腫を伴い、IPSS（Cervantes, 2009）で中間-2 又は高リスクにリスク分類される MF 患者を対象とした。脾腫の大きさについては肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる場合とし、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。試験デザインの概略を Figure 1.1.1-1 に示す。

被験者をフェドラチニブ 400 mg/日、フェドラチニブ 500 mg/日、又はプラセボに 1：1：1 の割付比でランダム化し、1 サイクル 28 日間として 6 サイクル以上投与した。治験実施計画書改訂第 2 版で、試験実施中に肝機能異常（Grade 3 以上の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇）が認められた場合は、減量又は投与中断を可能とした【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR Section 9.4.5.1.1】。EFC12153 試験がデザインされ開始された時点（2011 年）では MF に対する承認された治療法や標準治療がなかったため、プラセボを対照群として選択した。主要評価項目は、脾腫に対する奏効割合であり、EOC6 の画像診断で 35%以上の SVR が認められ、4 週後に奏効が確定された被験者の割合とした。主要評価項目の評価終了後、プラセボ群に割り付けられた被験者は、EOC6 又は PD が認められた時点のいずれか早い時点で、フェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg のいずれかの投与を受けるクロスオーバーを可能とした。Cycle 7 以降も治験薬の投与を継続し、有効性が認められる限り（改定 IWG-MRT 効果判定基準で定義）、又は治験薬の投与中止を要する許容できない毒性が発現するまで投与を継続した。

【M2.7.6.5.1.6】に示したように、2013 年 11 月 18 日に Sanofi 社によるフェドラチニブの臨床開発が中止された時点で、すべての被験者がフェドラチニブの投与を中止した。過去に投与を中止した被験者を含むすべての被験者に、少なくとも 90 日間のチアミン補充を受ける選択肢を提供し、チアミン補充期間（チアミン開始後 90±3 日間）の安全性を追跡調査した。

Figure 1.1.1-1: 試験デザインの概略: EFC12153 試験



IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.

a The Treatment Period refers to the date of the first dose of any study drug up to 30 days after the last dose of any study drug. Treatment continued as long as subjects were benefitting (defined as having complete or partial remission, clinical improvement, or stable disease) and had not experienced progressive disease or relapse (as defined by the modified IWG-MRT criteria) or unacceptable toxicity requiring discontinuation of study drug.

b Fedratinib and placebo were administered on a daily basis, in consecutive 28-day cycles.

c Eligible subjects initially randomized to placebo could cross over to receive fedratinib 400 or 500 mg after a second 1:1 randomization in either of the 2 following scenarios:
1) When a subject had completed 6 cycles of treatment, had completed the End of Cycle 6 imaging assessments, and met the protocol-specified criteria.
2) When a subject had experienced progressive disease prior to completing the first 6 cycles of treatment based on protocol-defined criteria and met the protocol-specified entry eligibility criteria.

d On 18 Nov 2013, Sanofi globally terminated all fedratinib clinical trials.

e Per Protocol Amendment 4, all subjects permanently discontinued fedratinib treatment, were given the option to receive thiamine supplementation for at least 90 days and were followed for safety for 90 ± 3 days after initiation of thiamine supplementation. This period is referred to as the "Thiamine Supplementation Period." Subjects who had previously discontinued treatment may have participated in the Thiamine Supplementation Period (also known as "the Follow-up Period"). All subjects who discontinued fedratinib due to Protocol Amendment 4 were followed starting with the End of Treatment visit, and subjects who previously discontinued fedratinib started with the Initial Follow-up visit.

f All subjects with neuropsychiatric or cardiac symptoms consistent with thiamine deficiency were to begin immediate treatment with thiamine at therapeutic dosages in accordance with institutional practice.

g Subjects without symptoms or signs of thiamine deficiency started thiamine daily supplementation.

Source: Study EFC12153 CSR Figure 1

1.1.2 ARD12181 試験

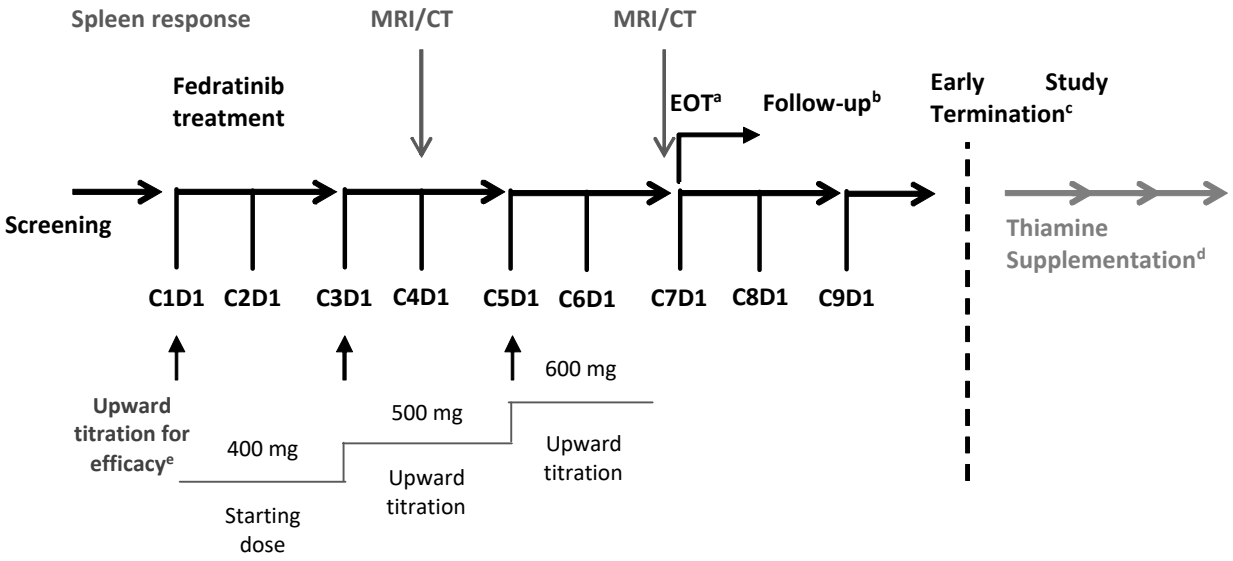
ARD12181 試験は、海外第 2 相、単群、オープンラベル試験であり、フェドラチニブ 400 mg/日を開始用量とし、600 mg/日までの用量でフェドラチニブを投与したときの有効性及び安全性を検討した。ルキソリチニブの投与歴があり、DIPSS（Passamonti, 2010）で症状を伴う中間-1、中間-2 又は高リスクにリスク分類される MF 患者を対象とした。被験者は少なくとも 14 日以上ルキソリチニブの投与歴があり（ルキソリチニブに不耐容又はアレルギーのためにルキソリチニブを中止した被験者では、投与期間が 14 日未満であってもよいこととした）、フェドラチニブの初回投与の 14 日以上前にルキソリチニブを中止した。脾腫の大きさについては肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる場合とし、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。試験デザインの概略を Figure 1.1.2-1 に示す。

フェドラチニブの開始用量は 400 mg/日とし、1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した。Cycle 6 までの期間では、脾腫に対する十分な反応がみられず（触診によりベースラインと比較して脾臓の大きさが 50%以上縮小）、許容できない毒性（Grade 4 の血小板減少症／貧血、Grade 3 以上の非血液毒性又は Grade 2 以上の末梢神経障害）が認められない場合は、Cycle 2 及び Cycle 4 終了時の触診による脾臓の大きさの測定結果に基づき、100 mg/日を 1 ステップとして最大 600 mg/日まで漸増可能とした。Cycle 6 以降は、治験担当医師の臨床的な判断に基づき、個々の被験者の反応性及び忍容性に応じて、100 mg/日を 1 ステップとして最大 600 mg/日まで漸増可能とした。漸増は 2 サイクル以上の投与間隔を考慮した。個々の被験者の有効性を最適化するため、同じ漸増基準を推奨した。試験実施中に治験実施計画書で規定した肝機能異常や血液毒性に関連する有害事象等が認められた場合は、減量又は投与中断を可能とした【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR Section 9.4.5.2】。

主要評価項目は脾腫に対する奏効割合であり、EOC6 時点の画像診断で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合とした。6 サイクルの投与を完了した被験者は、治療によるベネフィットの徴候が認められ、PD 又はフェドラチニブの投与中止を要する許容できない毒性が認められない限り、フェドラチニブの投与を継続した。フェドラチニブの最終投与から約 30 日間後に追跡調査来院を実施した。

【M2.7.6.5.4.6】に示したように、本試験は早期に試験を中止した。過去に投与を中止した被験者を含むすべての被験者に、少なくとも 90 日間のチアミン（ビタミン B1）補充を受ける選択肢を提供し、チアミン補充期間（チアミン開始後 90±3 日間）の安全性を追跡調査した。

Figure 1.1.2-1: 試験デザインの概略: ARD12181 試験



C = Cycle; CT = computerized tomography; D = Day; EOT = end of treatment; MRI = magnetic resonance imaging.

a Subjects who completed 6 cycles of the treatment and did not continue their treatment or discontinue the treatment early for any reason were to undergo an EOT assessments within a week (allowable visit window) following the last dose of study drug.
b A follow-up visit was to be conducted 30 days after the last dose of study drug.
c On 18 Nov 2013, Sanofi globally terminated all fedratinib clinical trials.
d Per Protocol Amendment 4, which was implemented after the clinical hold, all subjects permanently discontinued fedratinib treatment. All subjects, including those previously discontinued from the study, were given the option to receive thiamine supplementation for at least 90 days and were followed for safety for 90 . 3 days after initiation of thiamine supplementation.
e Within the first 6 cycles of the treatment, if subject's spleen response did not achieve a ≥ 50% reduction in spleen size by palpation and there was no unacceptable drug toxicity (ie, Grade 4 thrombocytopenia/anemia, Grade ≥ 3 non-hematologic toxicity or Grade ≥ 2 peripheral neuropathy), an upward titration of the study drug dose was strongly recommended, unless a significant, unexpected and/or unspecified safety issue occurred at the time which prevented investigators from increasing the dose.

Source: Study ARD12181 CSR Figure 1

1.1.3 MF-003 試験

MF-003 試験は国内第 1/2 相、単群、オープンラベル試験であり、フェドラチニブ 300 mg/日又は 400 mg/日を日本人 MF 患者に投与したときの有効性及び安全性を検討した。JAK 阻害剤未治療及び既治療の、DIPSS で症状を伴う中間-1、中間-2、又は高リスクにリスク分類された MF 日本人患者を対象とした。脾腫の大きさについては左肋骨縁下に触知可能な 5 cm以上の脾腫を有する又は MRI 又は CT で脾臓容積 450 cm^3 以上の脾腫が認められる場合とし、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。試験デザインの概略を Figure 1.1.3-1 に示す。

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。第 1 相パートでは、フェドラチニブの忍容性を過大評価しないために、治験責任医師等によりルキソリチニブによる抵抗性又は不耐容と判断された被験者を対象として、フェドラチニブ 2 用量（300 mg 及び 400 mg）と mTPI-2 デザイン

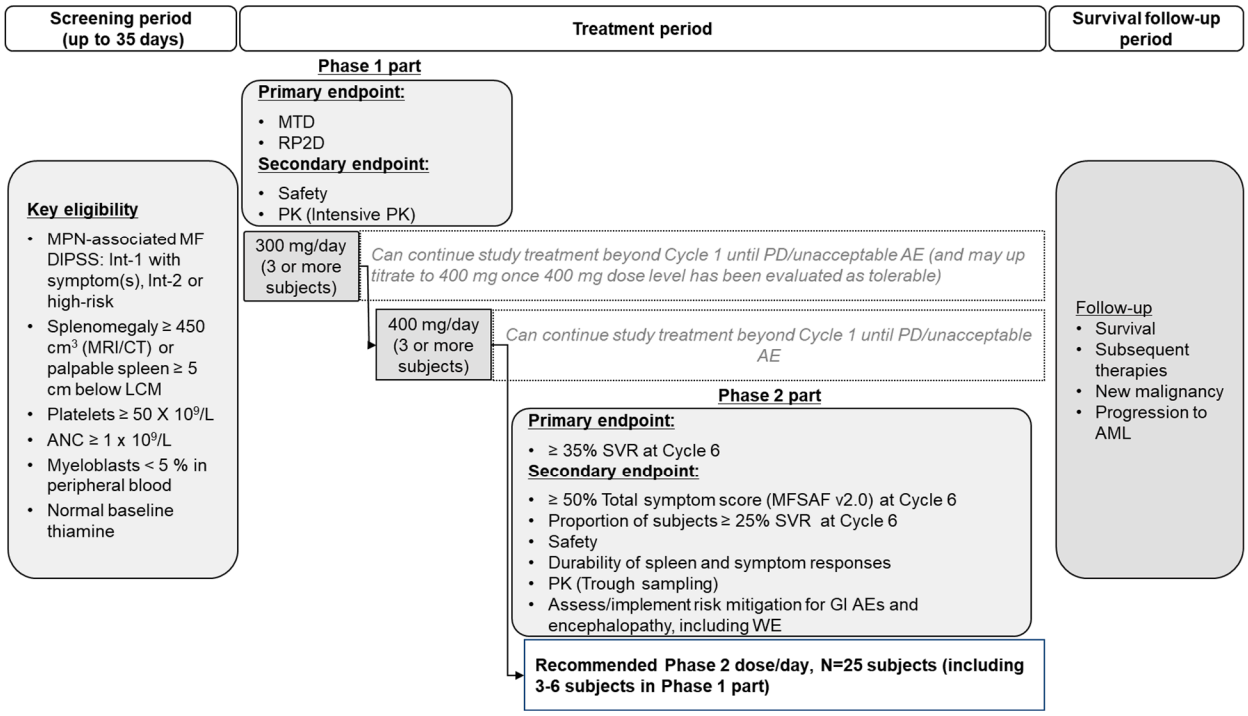
（Ji, 2013、Ji, 2010、Guo, 2017）を用いた用量漸増法にて、MTD 及び RP2D を評価した。被験者は少なくとも 14 日以上ルキソリチニブの投与歴があり（ルキソリチニブに不耐容又はアレルギーのためにルキソリチニブを中止した被験者では、投与期間が 14 日未満であってもよいこととした）、フェドラチニブの初回投与の 14 日以上前にルキソリチニブを中止した。第 1 相パートでは、被験者が継続して臨床的ベネフィットを得られると予想される場合、予定された DLT の評価期間（Cycle 1）を超えてフェドラチニブの投与を継続することができた。投与開始時に 300 mg が投与された被験者で、第 1 相パートで RP2D として 400 mg が選択された場合は、脾臓に対する効果（例：触診で 50%以上縮小）が不十分であり、かつ許容できない薬物毒性が認められない被験者では、400 mg への増量を可能とした。

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対象に含め、日本人 MF 患者での脾腫に対する奏効割合を検討した。フェドラチニブの用法・用量は、第 1 相パートで決定した RP2D（400 mg/日）を用い、1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した。試験実施中に治験実施計画書で規定した肝機能異常や血液毒性に関連する有害事象等が認められた場合は、減量又は投与中断を可能とした【M5.3.5.2-1 MF-003 試験 CSR Appendix 16.1 Section 7.2.6】。

主要評価項目は脾腫に対する奏効割合であり、EOC6 時点の画像診断で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合とした。6 サイクルの投与を完了した被験者は、治療によるベネフィットの徴候が認められ、PD 又はフェドラチニブの投与中止を要する許容できない毒性が認められない限り、フェドラチニブの投与を継続した。フェドラチニブの最終投与から約 30 日間後に追跡調査来院を実施した。治療期（フェドラチニブ最終投与から 30 日後の追跡調査を含む）終了後は、生存追跡調査期間（死亡、追跡不能、その後のデータ収集のための同意撤回又は治験終了、最終被験者の最終投与後 12 ヵ月間、フェドラチニブの市販品が医療機関で入手可能となった時点のいずれか早い時点まで）に移行し、他の悪性腫瘍、AML への移行、その後の MF 治療及び OS に関するデータの収集を行った。

なお、本試験では治験実施計画書改訂第 1 版（20[redacted] 年 [redacted] 月）以降、フェドラチニブの投与を受けているすべての被験者にチアミンの補充を行った。Cycle 1 の Day 1 に、100 mg/日（又は相当量）以上のチアミンの経口補充を開始した。フェドラチニブの投与を中止するまでの投与期間中及び 30 日間の追跡調査来院まで投与を継続した。

Figure 1.1.3-1: **試験デザインの概略: MF-003 試験**



AML = acute myeloid leukemia; ANC = absolute neutrophil count; CT = computed tomography; DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; GI = gastrointestinal; LCM = left costal margin; MTD = maximum tolerated dose; RP2D = recommended Phase 2 dose; MF = myelofibrosis; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MPN = myeloproliferative neoplasm; MRI = magnetic resonance imaging; PK = pharmacokinetic(s); SVR = spleen volume reduction; WE = Wernicke's encephalopathy.
Source: Study MF-003 CSR Figure 3.1.1-1

1.1.4 ARD11936 試験

ARD11936 試験は、海外第 2 相、ランダム化、オープンラベル、用量設定試験であり、フェドラチニブ 300 mg、400 mg 又は 500 mg を投与したときの有効性及び安全性を検討した。IPSS（Cervantes, 2009）で中間-2 又は高リスクにリスク分類される、PMF、post-PV MF、又は脾腫を伴う post-ET MF 患者を対象とした。脾腫の大きさについては肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる場合とし、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。試験デザインの概略を Figure 1.1.4-1 に示す。

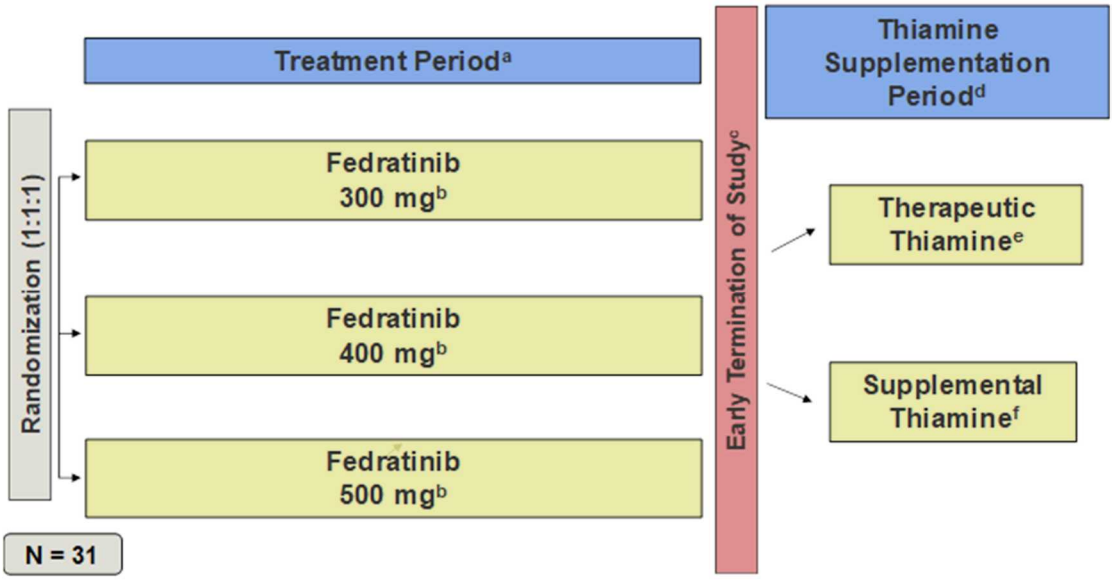
被験者を 1：1：1 の比で、フェドラチニブ 300 mg 群、400 mg 群又は 500 mg 群のいずれかにランダム化し、フェドラチニブを 1 サイクル 28 日間として最大 6 サイクル 1 日 1 回経口投与した。被験者にフェドラチニブ投与によるベネフィットが認められた場合は、許容できない毒性が発現するまで又は試験中止基準に該当しない限り、投与を継続した。

試験実施中に治験実施計画書で規定した肝機能異常や血液毒性に関連する有害事象等が認められた場合は、減量又は投与中断を可能とした【M5.3.5.2-5 ARD11936 試験 CSR Section 9.4.5.1】。

主要評価項目は EOC3 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率とした。また、事後的に、EOC3 時点の画像診断で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合も評価した。

【M2.7.6.5.8.6】に示したように、本試験は早期に試験を中止した。過去に投与を中止した被験者を含むすべての被験者に、少なくとも 90 日間のチアミン補充を受ける選択肢を提供し、チアミン補充期間（チアミン開始後 90±3 日間）の安全性を追跡調査した。

Figure 1.1.4-1: 試験デザインの概略: ARD11936 試験



IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; PD = progressive disease.

a Treatment continued as long as subjects were benefitting and had not experienced PD or unacceptable toxicity requiring discontinuation of study drug.
b Fedratinib was administered on a daily basis, in consecutive 28-day cycles.
c In November 2013, the fedratinib clinical program was terminated, as discussed in Section 7.3.
d Per Protocol Amendment 4, all subjects permanently discontinued from fedratinib treatment, were given the option to receive thiamine supplementation for at least 90 days, and were followed for safety for 90 ± 3 days after initiation of thiamine supplementation. This period is referred to as the “Thiamine Supplementation Period”. Subjects who had previously discontinued the study may have participated in the Thiamine Supplementation Period (also known as “the Follow-up Period”). All subjects who discontinued fedratinib due to Protocol Amendment 4 were followed starting with the End of Treatment visit, and subjects who previously discontinued fedratinib started with the Initial Follow-up visit.
e All subjects with neuropsychiatric or cardiac symptoms consistent with thiamine deficiency were to begin immediate treatment with thiamine at therapeutic dosages in accordance with institutional practice.
f Subjects without symptoms or signs of thiamine deficiency started thiamine daily supplementation.

Source: Study ARD11936 CSR Figure 1

1.1.5 TED12037 試験及び TED12015 試験

TED12037 試験は、海外第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験である。PMF、post-PV MF、又は post-ET MF と診断され、Mayo PSS（Tefferi, 2007）で高リスク、症候性脾腫を伴う又は既存の治療に反応しない中間リスクの MF にリスク分類され、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。TED12015 試験では、TED12037 試験に登録された被験者を対象とし、TED12037 試験の継続投与試験として、フェドラチニブの長期的な安全性及び有効性を検討した。

TED12037 試験は、用量漸増期と用量確認期から構成される。用量漸増期ではフェドラチニブの MTD を検討することを目的として、フェドラチニブ 30 mg/日を開始用量とし、60、120、240、360、520、680 及び 800 mg/日の用量まで増量する計画とした。各用量コホートの被験者数は 3 例とし、特定の用量レベルで 3 例のいずれにも Cycle 1 で DLT が発現しなかった場合は、次に高い用量レベルに新たな 3 例を組み入れた。1 サイクルを 28 日間とし、3 例中 1 例に Cycle 1 で DLT が発現した場合、さらに 3 例を同じ用量レベルで投与を開始することとした（計 6 例のコホート）。当該用量で新たに DLT が発現しなかった場合は、次の用量レベルのコホートにフェドラチニブを投与した。2 例以上の被験者が Cycle 1 で DLT を発現した場合、それ以降の被験者にはその用量の投与を開始しないこととした。MTD は、Cycle 1 で DLT を発現した被験者が 6 例中 2 例未満であった最高用量と定義した。MTD と判断された用量より低い用量レベルで意義のある有効性が認められない限り、MTD を RP2D とした。用量確認期では最大 30 例に MTD と判断された用量のフェドラチニブを投与した。投与期間は最大 6 サイクルとした。治験薬の最終投与終了から 30 日後に追跡調査を実施することとした。

1.2 対象被験者、組み入れ基準

フェドラチニブの有効性評価について主要な試験と位置づけた、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験ではいずれの試験でも、脾腫を伴い、IPSS 又は DIPSS で中間又は高リスクにリスク分類される、PMF、post-PV MF 及び post-ET MF 患者を対象とした（Table 6-1）。また、いずれの試験でも血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を対象とした。

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、抵抗性又は不耐容であった患者を対象とした。ARD12181 試験では、ルキソリチニブによる治療期間は 14 日以上とし、不耐容又はアレルギーのためにルキソリチニブを中止した患者では、治療歴が 14 日間未満でも許容した。治療抵抗性は、治験担当医師の評価により治療効果の欠如（効果なし）、病勢進行（ルキソリチニブ投与中の脾臓サイズ増大）、又はルキソリチニブ投与中の治療効果の減弱に分類した。治療不耐容は、治験担当医師の評価により血液学的毒性（貧血、血小板減少症、又はその他）又は非血液学的毒性の発現に分類した。MF-003 試験では、1.1.3 項に示したように、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 試験のルキソリチニブによる治療抵抗性及び不耐容は、ARD12181 試験と同様に治験責任医師等により判断された（1.1.3 項参照）。

1.3 主要な試験の用法・用量の設定根拠

EFC12153 試験のフェドラチニブの用法・用量は、第 1 相試験である TED12037 試験及びその継続試験である TED12015 試験（Pardanani, 2011、Pardanani, 2011a）から得られた有効性、安全性及び薬物動態に基づき設定した。EFC12153 試験のフェドラチニブの用法・用量は 400 mg/日及び 500 mg/日を選択した。この 2 用量は、TED12037 試験及び TED12015 試験で有効性及び忍容性が認められた用量範囲内である。

TED12037 試験の用量漸増期では、フェドラチニブ 30 mg/日を開始用量とし、60、120、240、360、520、680 及び 800 mg/日の用量まで増量する計画とした。TED12037 試験の薬物動態の成績から、360 mg 以上の用量で、JAK2 キナーゼ阻害に最適なフェドラチニブの曝露量［90%阻害濃度（IC_{90}）= 1 μM（ONVT0048）］が得られることが示された。さらに、個体間変動を考慮すると（TED12037 試験の 680 mg コホートの個体間変動は 50%）、曝露量を数倍とすることが適切であると考えられた（例えば、3 × IC_{90} = 3 μM）。この曝露量は 360 mg を超えるフェドラチニブの用量でのみで得られるため、85%以上の被験者が有効な曝露量を得られる用量として、フェドラチニブの用量を 400 mg/日以上とする必要があった。また、TED12037 試験及び TED12015 試験の安全性の成績から、EFC12153 試験での最大投与量は 500 mg/日と設定した。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【M5.3.3.2-1 TED12037 試験 CSR Section 12.2.4.1.1, Table 23】。また、有効性の成績から、240 mg 以上の用量コホートで有効性が認められた。以上を踏まえ、EFC12153 試験のフェドラチニブ群の用量は、400 mg/日及び 500 mg/日とした。

ARD12181 試験で選択したフェドラチニブの用法・用量は、EFC12153 試験と同様に、TED12037 試験及び TED12015 試験の成績に基づき設定した。有効性が期待できる用量範囲と、当該試験の MTD は 680 mg/日であることを考慮し、ARD12181 試験では開始用量を 400 mg/日とし、最大 600 mg/日まで漸増できるレジメンとした。

MF-003 試験でのフェドラチニブの用法・用量は、第 1 相パートでは 300 mg/日及び 400 mg/日を選択し、用量漸増法（mTPI-2）により 400 mg の忍容性が確認された場合は 400 mg/日を RP2D として、第 2 相パートで 400 mg/日の投与を行うこととした。EFC12153 試験でのフェドラチニブの用法・用量は 400 mg/日及び 500 mg/日を選択したが、主要評価項目である脾腫に対する効果は両群ともに同程度であった（3.2.1.1.1 項）。しかし、忍容性は 500 mg 群よりも 400 mg 群の方が良好であり、特に Grade 3 又は Grade 4 の治験薬投与後に発現した有害事象（それぞれ 52.1%及び 64.9%）及び投与中止に至った有害事象（それぞれ 13.5%及び 24.7%）の発現割合は 400 mg 群で低かった【M2.7.4.2.1 Table

2.1-2】。米国では製造販売承認申請にあたり、これら 2 つの開始用量のうち 400 mg（食事の有無にかかわらず 1 日 1 回を経口投与）を推奨用量として選択して、2019 年 8 月 16 日に FDA により承認された。国内第 2 相試験である ARD12888 試験では、多くの被験者（400 mg コホートの 2 例中 2 例、500 mg コホートの 3 例中 2 例）で投与中止に至った有害事象が報告されたため、データモニタリング委員会の勧告により 300 mg コホートが追加されたが、クリニカルホールドによる試験中止に至り、日本人 MF 被験者に対して、推奨可能な開始用量の同定には至らなかった。MF-003 試験の実施に先立ち、国内第 2 相試験である ARD12888 試験と TED12037 試験で得られた PK プロファイルとの予備的な比較を行い、日本人及び外国人の PK プロファイルに明らかな民族差はないことが示された。PK プロファイルに著しい民族差がなかったこと、また、ARD12188 試験で日本人患者では 300 mg/日投与時の忍容性について十分な検討ができなかったこと考慮し、MF-003 試験では第 1 相パートで日本人 MF 患者での 300 mg/日及び 400 mg/日投与時の忍容性を m-TPI2 で評価することとした。

1.4 有効性評価項目

有効性の評価に用いた試験の主要評価項目及び副次評価項目を Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。主要な試験と位置づけた、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の主な有効性評価項目を以下に述べる。

1 項で述べたように、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、試験が完了する前に途中で中止となった。加えて、共通の評価項目でフェドラチニブの有効性を評価する目的で、米国での承認申請にあたり、事後的にいくつかの有効性評価項目を設定した。事後的に実施した解析結果は、各試験の CSR 及び米国又は欧州申請時に行った ISE（1.5.5 項）に含め、そのうち重要な結果を本概要に記載した。

1.4.1 主要評価項目

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の主要評価項目はいずれも脾腫に対する奏効割合であり、EOC6 時点の MRI 又は CT でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められた被験者の割合とした。EFC12153 試験では EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められ、更にその 4 週後の MRI 又は CT で 35%以上の SVR が確認された被験者の割合とし、事後解析として EOC6 に 35%以上の SVR が認められた被験者の割合を検討した。

MF 患者を対象とし、承認申請を目的とした試験を含め、これまで国内外で行われた臨床試験での薬物治療の評価基準は、「改定 IWG-MRT 効果判定基準」（Tefferi, 2013）（以下、IWG-MRT 効果判定基準）が広く用いられており、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験でも IWG-MRT 効果判定基準に基づいて設定した。IWG-MRT 効果判定基準では、脾腫に対する効果判定基準として、従来の触診による脾臓サイズ（長径）の縮小率に基づく効果判定に加え、画像診断（MRI 又は CT）に基づく効果判定が追加され、脾臓容積が 35%以上縮小した場合、奏効と判定すると定義されている。脾臓容積の縮小率の基準とした 35%はルキソリチニブの臨床試験の結果を基に設定された

（Tefferi, 2013、Verstovsek, 2010）。MF 患者を対象としたルキソリチニブの第 2 相試験（Verstovsek, 2010）では、投与開始後、比較的早期の段階から、脾臓縮小効果が認められるものの、投与開始後 6 ヵ月の時点で、脾臓容積の縮小率（中央値）及び触診による脾臓サイズ（長径）の縮小率（中央値）は、それぞれ、33%及び 52%であり、IWG-MRT 効果判定基準では、その成績に基づき、従来、脾腫を有する MF 患者に対する効果判定基準の指標であった「触診による 50%以上の脾臓サイズ（長径）の縮小」に相当するものとして、「画像による 35%以上の脾臓容積の縮小」が追加された。したがって、フェドラチニブの主要な試験でも有効性の主要評価項目は EOC6 時点の画像診断でベースラインから 35%以上の SVR が認められた被験者の割合と設定した【M1.13.2.1-2 医薬品第 II 相試験終了後相談 照会事項に対する回答】。なお、主要なガイドラインである NCCN ガイドラインの最新版（NCCN guidelines MPN 2024 ver1）でも、MF での脾臓の奏効は MRI 又は CT による画像検査で 35%以上の縮小が認められる必要があるとされており、ルキソリチニブの臨床試験（COMFORT-1）（Verstovsek, 2012）以降、投与 24 週後、すなわち EOC6 時点での SVR 35%が MF を対象とした臨床試験での主要な評価指標として用いられている。したがって、フェドラチニブの主要な試験で EOC6 時点での SVR 35%を主要評価項目としたことは適切であると考える。

1.4.2 副次評価項目

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の主な副次評価項目は、主要評価項目とは時点や脾臓の縮小率の定義が異なる脾腫に対する奏効割合、MF 症状の改善、脾臓容積の変化率、奏効期間等とした（Table 6-1）。

EFC12153 試験

- MFSAF 改訂版を用いた MF 症状に対する奏効割合
- EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められ、4 週間後に MRI/CT 画像判定で奏効が確定した被験者の割合）
- OS
- PFS
- 奏効期間

ARD12181 試験

- EOC3 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）
- 奏効期間
- EOC3 及び EOC6 時点のベースラインと比較した脾臓容積の変化率
- 脾臓容積が EOC3 及び EOC6 時点でベースラインから 50%以上縮小した被験者の割合
- EOC3 及び EOC6 時点の MF 症状に対する奏効割合（TSS がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合）

MF-003 試験（第 2 相パート）

- EOC6 時点の MF 症状に対する奏効割合（MFSAF 改訂版を用いた TSS が 50%以上低下した被験者の割合）
- EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）
- EOC6 時点の触診による脾腫に対する奏効割合（50%以上縮小した被験者の割合）
- MRI/CT 測定による脾腫に対する奏効期間
- 触診による脾腫に対する奏効期間
- MF 症状に対する改善が持続した期間（MFSAF 改訂版を用いた TSS が 50%以上低下した持続期間）
- OS
- SDPFS

EFC12153 試験では、有効性の副次評価項目のうち MF 症状に対する奏効割合、脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）、OS 及び PFS を重要な副次評価項目と位置づけた。ARD12181 試験では重要な副次評価項目は設けなかった。MF-003 試験では、MF 症状に対する奏効割合及び脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）を重要な副次評価項目として位置付けた。

1.4.3 脾腫に対する奏効

フェドラチニブ投与による脾臓に関する有効性の評価項目として、脾腫に対する奏効割合、奏効期間、脾臓容積の変化率を検討した。以下に主要な試験での各評価項目の定義を述べる。

1.4.3.1 脾腫に対する奏効割合

MRI 又は CT による評価

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、1.4.1 項に述べたように、いずれの試験でも、EOC6 時点の MRI 又は CT でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められた被験者の割合を主要評価項目として評価した。EFC12153 試験では EOC6 時点でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められ、更にその 4 週後の MRI 又は CT で 35%以上の SVR が確認された被験者の割合とした。EFC12153 試験及び MF-003 試験では、EOC6 時点の MRI 又は CT で 25%以上の SVR が認められた被験者の割合も評価した。ARD12181 試験では、EOC3 時点の MRI 又は CT でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められた被験者の割合を評価した。MRI/CT による評価はいずれの試験でも中央画像判定機関で、EFC12153 試験及び ARD12181 試験は盲検下で行われた。

触診による評価

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、EOC6 時点で触診による 50%以上の脾臓サイズ（長径）の縮小が認められた被験者の割合を評価した。

1.4.3.2 奏効期間

MRI 又は CT による評価

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、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奏効期間を評価した。脾腫に対する奏効（ベースラインから 35%以上の SVR）が最初に確認された日から、PD が最初に確認された日又は死亡のいずれか早い日までの期間とした。また、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では MRI 又は CT でベースラインと比較して 35%以上の SVR が認められるまでの期間を評価した。

触診による評価

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、触診による 50%以上の脾臓サイズ（長径）の縮小の持続期間及び奏効までの期間を評価した。

1.4.3.3 脾臓容積の変化

EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、EOC3 及び EOC6 時点での、MRI 又は CT による脾臓容積のベースラインからの変化率を評価した。

1.4.3.4 MF 症状の改善

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験では、いずれの試験でも、MFSAF 改訂版を用いて MF 症状に対する奏効割合を評価した。EOC6 までに MFSAF の TSS 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と定義した。

MF-003 試験では、MF 症状改善の持続期間についても評価した。MFSAF 改訂版に基づく総症状スコアの 50%以上減少が持続している期間と定義した。

1.4.4 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、試験を途中で中止したことにより OS 及び PFS を評価するのに十分な期間、追跡調査ができなかったため、OS 及び PFS の解析は行わなかった。

MF-003 試験では、OS 及び SDPFS を評価した。OS はフェドラチニブの投与開始から、あらゆる理由による死亡までの期間と定義した。死亡が認められない場合、被験者の生存が確認された最後の日又は本試験のカットオフ日で打ち切りとした。SDPFS は、フェドラチニブ投与開始から、あらゆる理由による死亡又は PD（IWG-MRT 効果判定基準に基づき、MRI 又は CT による脾臓体積の 25%以上の増加を含む）までの期間と定義した。PD 又は死亡が認められない場合、最終の有効な評価日で打ち切りとした。

1.5 統計解析

1.5.1 解析対象集団

EFC12153 試験の有効性の主たる解析対象集団は ITT とした。ITT は治験薬投与の有無を問わないすべての組入れ被験者の集団と定義した。

ARD12181 試験の主要評価項目の有効性の主たる解析対象集団は PP 集団とした。ARD12181 試験での PP 集団は、MRI 又は CT による脾臓容積の測定値が、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回存在する被験者で、選択基準及び除外基準に重要な違反がなく、有効性評価に影響を及ぼす可能性がある重要な治験実施計画書からの逸脱がない集団と定義した。

MF-003 試験の有効性の主たる解析対象集団は、有効性評価可能集団とした。MF-003 試験の有効性評価可能集団は、第 1 相パートで決定した RP2D（400 mg/日）の投与を受けた第 1 相及び第 2 相パートの両方の被験者のうち、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回 MRI 又は CT による評価可能な脾臓容積の測定値及び MRI 又は CT による少なくとも 1 回のベースライン後の反応評価を有するすべての被験者と定義した。

ARD12181 試験の MF 症状の改善に関する評価は、MFSAF 集団を対象として行った。MFSAF 集団は、ベースラインの TSS が評価可能で（TSS が 0 の被験者は除外した）、かつベースライン後の TSS 評価が 1 つ以上あるフェドラチニブを投与した被験者と定義した。EFC12153 試験及び MF-003 試験では、ITT 又は有効性評価可能集団に加え、MFSAF 集団でも MF 症状の改善に関する評価を行った。

1.5.2 主要な試験の被験者数の設定根拠

1.5.2.1 EFC12153 試験

主要解析の有意水準は 5%とし、フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg 群とプラセボ群との比較に有意水準 2.5%をそれぞれ割り当てる。主要評価項目とした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）の期待奏効割合を、フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg 群では 30%、プラセボ群では 5%と仮定すると、各群 63 例により、両側有意水準 2.5%で 90%以上の検出力が得られる。脱落率を約 15%と仮定すると、ITT 解析対象集団での脾腫に対する奏効割合は、フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg 群のいずれかで 26%、プラセボ群で 4.3%と想定される。したがって、各群 75 例（計 225 例）を目標被験者数とした。

1.5.2.2 ARD12181 試験

主要評価項目とした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）の期待奏効割合を 25%と仮定した。評価可能被験者数が 70 例の場合、奏効割合を 10%以下とする帰無仮説を片側有意水準 0.025 で棄却する検出力が 90%以上となる。ルキソリチニブの第 3 相試験である COMFORT-1 試験（Verstovsek, 2012）では、ルキソリチニブが投与された被験者の約 60%が非奏効例であった。ルキソリチニブの試験で主要評価項目である脾腫に対する奏効を達成しなかった被験

者に該当する部分集団、評価可能な被験者 70 例のうち 60%（すなわち 42 例）で、奏効割合 10%以下を棄却する検出力は 80%である。

1.5.2.3 MF-003 試験

第 2 相パートの被験者数の設定根拠を以下に述べる。

第 2 相パートの主要評価項目は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）である。ルキソリチニブ未治療被験者を対象とし BAT を比較対照としたルキソリチニブの第 3 相臨床試験（Harrison, 2012）及びルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の被験者を対象とし BAT を比較対照とした他の JAK 阻害剤の臨床試験（Mascarenhas, 2018、Harrison, 2018）での BAT 群の奏効割合に基づき、奏効割合を 5%とする帰無仮説を設定した。EFC12153 試験及び ARD12181 試験の成績に基づき、ルキソリチニブ未治療例とルキソリチニブ抵抗性又は不耐容患者に対する本剤の有効性は、少なくとも大きく変わらないとの判断から、ルキソリチニブの未治療例とルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の混合集団での期待奏効割合を保守的に 30%と設定した。これらの仮説により、25 例の被験者数により片側有意水準 0.025 で約 90%の検出力が得られると考えられる。計画被験者数の 25 例には、第 2 相パートのみならず、第 1 相パートで同じ用量レベルの被験者（RP2D と判定される用量コホートの被験者）も含めた。

1.5.3 解析方法

1.5.3.1 EFC12153 試験

主要評価項目の解析方法

主要評価項目は脾腫に対する奏効割合であり、EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められ、4 週後に奏効が確定された被験者の割合とした。また、事後的に、これまでルキソリチニブの臨床試験をはじめとして、MF を対象として行われた臨床試験で広く主要評価項目として設定されている、4 週後の確認結果に関わらず EOC6 に 35%以上の SVR が認められた被験者の割合も主要評価項目と同様に評価した。Bonferroni 補正を用いて、フェドラチニブ各群（400 mg 又は 500 mg 群）の奏効割合をプラセボ群と比較する仮説を両側有意水準 2.5%でカイ二乗検定に基づき検定した。各群の奏効割合及び 95% CI、並びに各フェドラチニブ群とプラセボ群との奏効割合の差及びその 97.5% CI を示した。CI は正規近似を用いて算出した。

その他の主な評価項目の解析方法

EFC12153 試験では、有効性の副次評価項目のうち MF 症状に対する奏効割合、脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）、OS 及び PFS を重要な副次評価項目と位置づけた。多重性を考慮して、主要評価項目で統計学的な優位性が示された場合、以下の固定順序法で重要な副次評価項目の評価を行った。したがって、主要評価項目及び重要な副次評価項目の全体の有意水準は、5%に維持された。

1) 主要評価項目: 脾腫に対する奏効割合（EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められ、4 週後に奏効が確定された被験者の割合）
2) MF 症状に対する奏効割合（EOC6 の TSS がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合）
3) EOC6 時点で 25%以上の SVR が認められた被験者の割合
4) OS*
5) PFS*

主要評価項目以外の主な評価項目の定義は 1.4.2 項に示した。MF 症状に対する奏効割合、脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）は、カイ二乗検定を実施し、両側有意水準 2.5%で各用量をプラセボと比較した。改善例の割合又は奏効割合及び 95%CI を群別に算出し、割合の群間差及びプラセボ群に対する各用量群の差の 97.5% CI を算出した。信頼区間は正規近似を用いて算出した。TSS の変化率の要約統計量を算出し、waterfall plot を作成した。主要評価項目の奏効期間について、Kaplan-Meier 法で奏効期間を推定した。

1.5.3.2 ARD12181 試験

ARD12181 試験では、Sanofi 社の SAP 及び Sanofi 社の SAP で規定した以外の解析については旧 Celgene 社が作成した補助的な SAP に基づいて、有効性データを解析した。当該試験はクリニカルホールドにより早期に終了されたために、観察期間が短く長期的な有効性の評価には限界があった。そのため、主要評価項目である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）及び副次評価項目の一部［MF 症状に対する奏効割合、EOC3 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）、EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（触診により 50%以上の脾臓サイズの縮小が認められた被験者の割合）、EOC3 及び EOC6 時点での脾臓容積の変化率］について、治験実施計画書で定めた評価項目ではなく、Sanofi 社の最終的な SAP に従い解析した。

主要評価項目の解析方法

治験実施計画書及び最終的な SAP に従い、PP 集団を主要な解析対象集団として使用し、主要評価項目である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）の解析には、LOCF 法を用いた。本試験から得られた成績の頑健性を確認するために、補助的な SAP に基づいて以下の 3 つの感度分析を行った【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR Section 9.7.1.6】。

- PP 集団を対象に、LOCF 法を用いない解析
- ITT 集団を対象とした LOCF 法を用いた解析
- ITT 集団を対象とした LOCF 法を用いない解析

LOCF を用いた解析では、PD により EOC6 前に中止した被験者を除き、EOC6 の脾臓容積の欠測値を EOC3（Cycle 4 の Day 1）の脾臓容積の測定値で補完した。LOCF 法を用いない脾腫に対する奏効

* OS 及び PFS の解析は、約 126 件の死亡が集積された後に実施することとした。EFC12153 試験は 126 件の死亡に至る前に中止されたため、OS 及び PFS の解析は実施しなかった。

割合の解析では、EOC6 時点での欠測データは補完せず、EOC6 の評価を受けていない被験者は非奏効例にカウントした。それぞれの解析で、脾臓の奏効割合及び 95% CI を算出した。奏効割合を 10%以下とする帰無仮説の検証は試験早期終了のため行わなかった。

その他の主な評価項目の解析方法

主要評価項目以外の主な評価項目の定義は 1.4.2 項に示した。EOC3 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）、EOC3 又は EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（触診により 50%以上の SVR が認められた被験者の割合）について、奏効割合及び 95% CI を算出した。また、EOC3 及び EOC6 時点での、MRI 又は CT による脾臓容積のベースラインからの変化率及び 95% CI を算出した。また、waterfall plot を作成した。MF 症状の改善については、EOC3 及び EOC6 で TSS が 50%以上低下した被験者の割合及び 95% CI、TSS のベースラインからの変化量の平均値を算出し、waterfall plot を作成した。主要評価項目の奏効期間について、Kaplan-Meier 法で奏効期間を推定した。

ルキソリチニブ抵抗性・不耐容の定義を変更した解析

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、治験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、ARD12181 試験で事後的に追加解析を実施した。

以下の基準を 1 つ以上満たす場合、登録された被験者をルキソリチニブ抵抗性（再発性及び難治性）又は不耐容に再分類した。

再発性: 初回奏効[a]後、ルキソリチニブ投与終了時にベースラインからの脾臓サイズの縮小が 30%未満（又は SVR が 10%未満）であった場合と定義した。ルキソリチニブによる治療を 3 ヵ月以上受けていること。

[a]: ルキソリチニブ投与による奏効は、ベースラインの脾臓サイズが 10 cm 超の場合、脾臓サイズの縮小が 50%以上（又は SVR が 35%以上）で、ベースライン時に 5～10 cm の場合は触知不能であることと定義した。ベースライン時に 5 cm 未満の場合は脾臓に関する奏効の判定から除外した。

難治性: ルキソリチニブ投与終了時にベースラインからの脾臓サイズの縮小が 30%未満（又は SVR が 10%未満）でルキソリチニブ投与中に上記奏効基準[a]を満たさない場合と定義した。ルキソリチニブによる治療を 3 ヵ月以上受けていること。

不耐容: ルキソリチニブによる治療を 28 日以上行い、ルキソリチニブ投与期間中に（i）赤血球輸血（2 単位/月以上を 2 ヵ月間）が必要となったか、（ii）Grade 3 以上の血小板減少症、貧血、血腫又は出血の毒性が発現した場合と定義した。

上記基準を満たした被験者について解析を実施して、以下のコホートにグループ化した。

コホート 1: 上記基準に基づくルキソリチニブ抵抗性（再発性及び難治性）又は不耐容の被験者すべて。ARD12181 試験に登録された 97 例のうち 79 例が本コホートに含まれた。

コホート 1a: コホート 1 の「サブグループ」で、上記基準に基づくルキソリチニブ抵抗性（再発性及び難治性）又は不耐容の被験者 79 例のうち、試験の早期中止時点で次のいずれかに該当する 66 例が含まれた。

- Cycle 6 のフェドラチニブ投与を受けた
- 「治験依頼者による試験終了」以外の理由（「有害事象」、「同意撤回」、「治験担当医師の判断」、「病勢進行」等）で Cycle 6 よりも前にフェドラチニブ投与を中止した。

主な評価項目のコホート 1 及びコホート 1a の成績は 3 項及び【M2.7.6.5.7】に示した。

1.5.3.3 MF-003 試験

主要評価項目の解析方法

主要評価項目は、EOC6 時点の画像データに基づく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）である。有効性の主要解析として、有効性評価可能集団を対象に二項分布による一標本片側正確検定を実施し、p 値（有意水準：0.025）を求める。統計学的仮説を以下に示す。

$$H0: p \leq 5\%、$$

$$Ha: p > 5\%$$

ここで p は真の奏効割合を示す。主要評価項目の主解析は有効性評価可能集団に基づく。奏効を達成した被験者の数及び割合並びに 95% CI を、有効性評価可能集団に基づいて示す。解析時点で効果判定のためのデータが不十分／欠測（脱落等）である被験者は、非奏効例とみなした。

その他の主な評価項目の解析方法

主要評価項目以外の主な評価項目の定義は 1.4.2 項に示した。MF-003 試験では、MF 症状に対する奏効割合及び脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）を重要な副次評価項目として位置付けた。

MF 症状の改善については、ベースライン時の TSS が 0 を超えていない被験者は、MF 症状の改善に関する解析の評価不能例とみなした。EOC6 の TSS が欠測している被験者又は EOC6 前に PD が認められた被験者は非奏効例にカウントした。EOC6 の TSS 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及び 95% CI を算出した。EOC6 の TSS のベースラインからの変化率について waterfall plot を作成した。脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）についても、奏効した被験者の割合及び 95% CI を算出した。

主要評価項目の奏効期間、触診による 50%以上の脾臓サイズ（長径）の縮小の持続期間、MF 症状改善の持続期間について、Kaplan-Meier 法により奏効期間又は持続期間を推定した。OS 及び SDPFS について、Kaplan-Meier 法により中央値又は四分位点を推定し、95% CI を求めた。また Kaplan-Meier 図を作成した。

1.5.4 部分集団解析

EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験の主要評価項目である、脾腫に対する奏効割合（EOC6 時点の 35%以上の SVR が認められた被験者の割合、EFC12153 試験では EOC6 時点の更に 4 週後に 35%以上の SVR が確認された被験者の割合）に対する部分集団解析を実施しフェドラチニブによる治療効果の一貫性を評価した。EFC12153 試験では 4 週後の確認結果に関わらず EOC6 に 35%以上の SVR が認められた被験者の割合に対する部分集団解析も同様に実施した。部分集団のカテゴリーについては、各試験の SAP に示した。

1.5.5 併合解析

主要な試験である EFC12153 試験、ARD12181 試験、MF-003 試験の併合は行わなかった。米国申請の際に EFC12153 試験、ARD12181 試験及びその他の試験を横並びに比較する目的で、ISE を作成した。また、ISE では TED12037 試験とその継続投与試験である TED12015 試験の有効性データを併合した。ISE を M5.3.5.3-2 に添付した。

2 個々の試験結果の要約

評価資料とした 6 試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験、MF-003 試験、ARD11936 試験、TED12037 試験及び TED12015 試験）の主な結果を 3 項に示し、詳細を M2.7.6 に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 解析対象集団

3.1.1.1 EFC12153 試験

割り付けられた全 289 例を ITT 集団とし、その内訳はフェドラチニブ 400 mg 群 96 例、500 mg 群 97 例、プラセボ群 96 例であった（Table 3.1.1.1-1）。

Table 3.1.1.1-1: Efficacy Analysis Populations: Study EFC12153

	Placebo (N=96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N=96) n (%)	Fedratinib 500 mg (N=97) n (%)	Total n (%)
ITT Population [a]	96 (100.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	289 (100.0)
Evaluable Population [b]	82 (85.4)	88 (91.7)	76 (78.4)	246 (85.1)
Symptom Analysis Population [c]	81 (84.4)	89 (92.7)	89 (91.8)	259 (89.6)

EP = evaluable population; ITT = intent-to-treat

a The ITT population consists of all subjects randomized. One subject in EFC12153 was randomized but died before treatment.

b The EP Population consisted of the subset of the ITT Population with a paired baseline and at least 1 postbaseline MRI (CT in case of contraindications for MRI), and who had received a minimum of 50% of the targeted dose for 3 cycles, or who had progressed or died within the first 3 treatment cycles.

c The Symptom Analysis Population included ITT subjects evaluable at baseline (for symptom assessment). Subjects without a baseline Total Symptom Score > 0 will be considered non-evaluable (due to no place for symptom reduction) for the symptom analysis.

Note: Symptom analysis population is exchangeable with ITT population with non-zero baseline total symptom score, and the latter wording is used when presenting related efficacy results.

Source: Study EFC12153 CSR, in-text Table 12

3.1.1.2 ARD12181 試験

ITT 集団には、本試験に組み入れられた 97 例全例を含めた（Table 3.1.1.2-1）。

PP 集団には、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/CT スキャン結果を有しており、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が認められなかった被験者を含め、計 83 例（85.6%）であった。

MFSAF 集団は治験薬を投与され、ベースライン及びベースライン後の TSS が評価可能であった被験者と定義し、計 90 例（92.8%）であった。

Table 3.1.1.2-1: Efficacy Analysis Populations: Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
ITT Population	97 (100)
All Treated Population [a]	97 (100)
Per-protocol Population [b]	83 (85.6)
MFSAF Analysis Population [c]	90 (92.8)
Thiamine Supplementation Follow-up Population [d]	81 (83.5)

CT = computed tomography; ITT = intent-to-treat; MFSAF = myelofibrosis symptom assessment form; MRI = magnetic resonance imaging

a The All Treated Population was a subset of the ITT Population that took ≥ 1 dose of study medication (even if partial).

b The Per-protocol Population was defined as treated subjects with baseline and ≥ 1 postbaseline MRI/CT scan of spleen volume, and no important protocol deviations that could impact the efficacy outcome.

c The MFSAF Analysis Population was defined as treated subjects with evaluable baseline and ≥ 1 postbaseline evaluable assessments of total symptom score.

d The Thiamine Supplementation Follow-up Population was defined as subjects who were exposed to ≥ 1 dose of study treatment and received thiamine.

Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 10

3.1.1.3 MF-003 試験

有効性評価可能集団は、第 1 相パートで RP2D と同定されたフェドラチニブ 400 mg を投与されたすべての被験者（第 1 相パート及び第 2 相パート）のうち、MRI/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と定義した。有効性評価可能集団には第 1 相パートのフェドラチニブ 400 mg 群の全例及び第 2 相パートの全例を含め、計 28 例であった（Table 3.1.1.3-1）。

PP 集団は、フェドラチニブを投与された被験者のうち、EOC6 までの有効性結果に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書の逸脱が認められないすべての被験者とし、計 31 例であった。

MFSAF 集団は、フェドラチニブを投与された被験者のうち、ベースラインの TSS（例：症状スコア）が 0 を上回りベースライン後の TSS 評価結果が得られた被験者とし、計 30 例であった。

Table 3.1.1.3-1: Analysis Populations (Enrolled Population): Study MF-003

Analysis populations	Phase 1 part		Phase 2 part	Fedratinib 400 mg Total (N = 28) n (%)	Total (N = 31) n (%)
	Fedratinib 300 mg (N = 3) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 3) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 25) n (%)		
Efficacy evaluable population (m/M [%])[a]	NA	3/3 (100)	25/25 (100)	28/28 (100)	28/28 (100)
Per protocol population[b]	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
MFSAF population[c]	3 (100)	3 (100)	24 (96.0)	27 (96.4)	30 (96.8)

CT = computed tomography; EOC6 = End of Cycle 6; MFSAF = myelofibrosis symptom assessment form; MRI = magnetic resonance imaging; RP2D = recommended phase 2 dose; TSS = total symptom score

a All subjects who were enrolled and received at least one dose of fedratinib at RP2D (including both phase 1 and phase 2), had an evaluable spleen volume at baseline (based on MRI/CT scan) and at least one post-baseline response assessment by MRI/CT scan.

b All subjects who were enrolled and received at least one dose of fedratinib, had no protocol deviations that may substantially affect the least one efficacy results during EOC6.

c All subjects who were enrolled and received at least one dose of fedratinib, had a TSS at baseline > 0, and had at valid post-baseline TSS assessment.

Percentages are based upon the number of subjects in the enrolled population. M = Evaluable subjects in the enrolled population for corresponding group.

Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 5.2-1

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 EFC12153 試験

289 例の被験者を組み入れ、フェドラチニブ 400 mg 群（96 例）、500 mg 群（97 例）又はプラセボ群（96 例）にランダムに割り付けた（Table 3.1.2.1-1）。

289 例中 288 例に治験薬が投与され、内訳はフェドラチニブ 400 mg が 96 例、500 mg が 97 例、プラセボが 95 例であった。プラセボ群の 1 例はランダム割付け後、投与前に死亡した。

プラセボ群のうち 71 例が再ランダム化され、400 mg クロスオーバー群に 35 例、500 mg クロスオーバー群に 36 例が割り当てられた【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR, Section 10.1.1.3.】。10 例は EOC6 前に早期クロスオーバーし、61 例は EOC6 後に再ランダム化された。

EOC6 前に投与中止した被験者は計 76 例（26.4%）であり、その内訳はプラセボ群 24 例（25.3%）、フェドラチニブ 400 mg 群 21 例（21.9%）、500 mg 群 31 例（32.0%）であった（Table 3.1.2.1-2）。フェドラチニブ群の主な投与中止理由は、有害事象であった［400 mg 群：13 例（13.5%）、500 mg 群：24 例（24.7%）］。プラセボ群のクロスオーバー以外の主な投与中止理由は、有害事象であった［8/96 例（8.3%）］。有害事象による投与中止の割合は 500 mg 群（24.7%）でプラセボ群（8.4%）及び 400 mg 群（13.5%）よりも高かった。

治験依頼者による試験の早期中止時点で、289 例全例が投与中止となった。フェドラチニブ群の主な投与中止理由は、クリニカルホールドによる試験中止（「Other reason」として集計された）であり、400 mg 群 61 例（63.5%）、500 mg 群 52 例（53.6%）であった。プラセボ群の主な投与中止理由は、病勢進行による又は EOC6 後のフェドラチニブ投与へのクロスオーバーであった［71 例（74.0%）］。

Table 3.1.2.1-1: Subject Disposition (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N=96) n (%)	Fedratinib		Total (N=289) n (%)
		400 mg (N=96) n (%)	500 mg (N=97) n (%)	
Randomized	96 (100.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	289 (100.0)
Not treated	1 (1.0) [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3) [a]
Treated	95 (99.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	288 (99.7)
Permanently discontinued study treatment as initially randomized	96 (100.0) [b]	96 (100.0)	97 (100.0)	289 (100.0)
Re-randomized [c]	71 (74.0)	NA	NA	71 (24.6)
Early crossover	10 (10.4)	NA	NA	10 (3.5)
Re-randomized after completion of Cycle 6 (completed placebo period)	61 (63.5)	NA	NA	61 (21.1)
Adverse event [d]	8 (8.3)	26 (27.1)	35 (36.1)	69 (23.9)
Poor compliance to protocol	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
Disease progression	4 (4.2)	6 (6.3)	3 (3.1)	13 (4.5)
Other reason [e]				
Consent withdrawn	5 (5.2)	0 (0.0)	3 (3.1)	8 (2.8)
Subject request	4 (4.2)	2 (2.1)	3 (3.1)	9 (3.1)
Other reason [f]	4 (4.2) [b]	61 (63.5)	52 (53.6)	117 (40.5)

e-CRF = electronic case report form; ITT = intent to treat; NA = not applicable
a One subject randomized to placebo died before receiving treatment.
b Placebo subjects are those without crossover. Note that the subject in the placebo arm who died before receiving treatment is included because the End-of-treatment e-CRF page was completed, and the discontinuation reason was entered as “other reason.”
c Subject disposition after crossover is summarized in Study EFC12153 CSR, in-text Table 10.
d Details regarding treatment-emergent adverse events leading to permanent treatment discontinuation are provided in Study EFC12153 CSR, Listing 16.2.7.6 and Section 12.3.1.3.1.
e The categories are derived from the "specify" field of "other reason" in the eCRF end of treatment page.
f The most common “other reason” for permanent treatment discontinuation after the End of Cycle 6 was study termination by Sanofi; see Study EFC12153 CSR, Listing 16.2.1.2 for additional details regarding the “other reasons.”

Source: Study EFC12153 CSR in-text Table 9.

Table 3.1.2.1-2: Reasons for Permanent Treatment Discontinuation up to 6 Cycles (All Treated Population): Study EFC12153

	Placebo[a] (N=95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N=96) n (%)	Fedratinib 500 mg (N=97) n (%)	Total (N=288) n (%)
Permanently discontinued treatment up to 6 cycles	24 (25.3)	21 (21.9)	31 (32.0)	76 (26.4)
Adverse event[b]	8 (8.4)	13 (13.5)	24 (24.7)	45 (15.6)
Poor compliance to protocol	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
Disease progression	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (2.1)
Other reason[c]				
Consent withdrawn	5 (5.3)	0	3 (3.1)	8 (2.8)
Subject request	4 (4.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	7 (2.4)
Other reasons[d]	3 (3.2)	4 (4.2)	2 (2.1)	9 (3.1)

e-CRF = electronic case report form
a Placebo subjects are those without crossover.
b Details regarding treatment-emergent adverse events leading to permanent treatment discontinuation are provided in Study EFC12153 CSR, Listing 16.2.7.6 and Section 12.3.1.3.1.
c The categories were derived from the "specify" field of "other reason" in the e-CRF End-of-treatment page.
d See Study EFC12153 CSR, Listing 16.2.1.2 for additional details regarding the "other reasons."
Source: Study EFC12153 CSR in-text Table 8.

3.1.2.2 ARD12181 試験

97 例が本試験に組み入れられ、治験薬を投与された。97 例全例（100%）が治験薬の投与を中止した（Table 3.1.2.2-1）。

ITT 集団全体の主な投与中止理由は、治験依頼者（Sanofi 社）による試験中止が 63 例（64.9%）、有害事象が 18 例（18.6%）、病勢進行が 6 例（6.2%）であった。治験実施計画書の不遵守による投与中止例はなかった。

EOC6 前に投与を中止した被験者は 39 例（40.2%）であった。EOC6 前の主な投与中止理由は試験の早期中止が 17 例（17.5%）、有害事象が 14 例（14.4%）であった【ISS Table 1.1.1】。

Table 3.1.2.2-1: Subject Disposition (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg		
	Overall N = 97 n (%)	**Cohort 1 [a] N = 79 n (%)**	**Cohort 1a [a] N = 66 n (%)**
Enrolled but not treated	0	0	0
Enrolled and treated	97 (100.0)	79 (100.0)	66 (100.0)
Discontinued study treatment	97 (100.0)	79 (100.0)	66 (100.0)
Reason for discontinuation			
Adverse event	18 (18.6)	16 (20.3)	16 (24.2)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Disease progression	6 (6.2)	4 (5.1)	4 (6.1)
Other reason	73 (75.3)	59 (74.7)	46 (69.7)
Study terminated by sponsor	63 (64.9)	51 (64.6)	38 (57.6)
Subject decision	3 (3.1)	3 (3.8)	3 (4.5)
Subject wish as the quality of life is poor	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
Subject withdraw consent, also no follow-up	1 (1.0)	0	0
Subject would like to pursue alternative therapies	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
Subject wanted to pursue alternative treatment	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
Subject decided to withdraw due to lack of clinical benefit	1 (1.0)	0	0
Allogenic stem-cell transplant	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)
Disease progression - feeling abdominal pain and progressive leucocytosis	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (1.5)

ITT = intent to treat
a Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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”.
Source: Study ARD12181 CSR, Table 14.1.2, Study ARD12181 CSR Addendum Table 14.1.2a, Table 14.1.2b.

3.1.2.3 MF-003 試験

被験者の内訳を Table 3.1.2.3-1 に示す。

31 例が本試験に組み入れられた。第 1 相パートのフェドラチニブ 300 mg 群及び 400 mg 群は各 3 例であった。DLT は報告されず、フェドラチニブ 400 mg の 1 日 1 回投与を RP2D として第 2 相パートへ被験者を組み入れた。第 2 相パートには 25 例が組み入れられた。

Primary CSR のデータカットオフ日（2023 年 10 月 5 日）時点で、28 例（90.3%）が投与を継続中であり、有効性評価可能集団での SDPFS の追跡期間の中央値は 47.90 週であった。3 例（9.7%）が投

与中止した【M5.3.5.2-1 MF-003 試験 CSR Table 14.1.1.3】。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。

Table 3.1.2.3-1: Subject Disposition (Safety Population): Study MF-003

	Phase 1 part		Phase 2 part	Fedratinib 400 mg Total N = 28 n (%)	Total N = 31 n (%)
	Fedratinib 300 mg N = 3 n (%)	Fedratinib 400 mg N = 3 n (%)	Fedratinib 400 mg N = 25 n (%)		
Treatment disposition[a]					
Subjects with treatment ongoing	3 (100)	3 (100)	22 (88.0)	25 (89.3)	28 (90.3)
Subjects discontinued treatment	0	0	3 (12.0)	3 (10.7)	3 (9.7)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation from treatment[b]					
Adverse event	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Physician decision	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Subjects not continuing to Follow-up period	0	0	0	0	0
Primary reason for not continuing to Follow-up period[b]					
Adverse event	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0

Table 3.1.2.3-1: Subject Disposition (Safety Population): Study MF-003

	Phase 1 part		Phase 2 part	Fedratinib 400 mg Total N = 28 n (%)	Total N = 31 n (%)
	Fedratinib 300 mg N = 3 n (%)	Fedratinib 400 mg N = 3 n (%)	Fedratinib 400 mg N = 25 n (%)		
Follow-up disposition[a]					
Subjects completed follow-up	0	0	0	0	0
Subjects ongoing follow-up	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Subjects discontinued follow-up	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation from follow-up[b]					
Death	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Adverse event	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0

a Percentages were calculated using the safety population.
b Reasons were sorted by decreasing frequency.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 5.1-1.

3.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

3.1.3.1 EFC12153 試験

ITT 集団での人口統計学的特性及びベースラインの特性を、Table 3.1.3.1-1 に示す。

男性が 58.8%であり、大部分（88.9%）が白人であった。年齢の中央値は 65.0 歳であり、65 歳以下の割合はフェドラチニブ 400 mg 群で 63.5%、500 mg 群で 50.5%、プラセボ群で 45.8%であった。75 歳超の割合は、フェドラチニブ群で約 10%、プラセボ群で 6.3%であった。

Primary MF が 183 例（63.3%）、Post-PV MF が 76 例（26.3%）、Post-ET MF が 30 例（10.4%）であり、投与群間で同程度であった。

大部分の被験者の ECOG PS は 0 又は 1 であった。IPSS の疾患リスクのカテゴリは、中間 2-リスクが 400 mg 群の 59.4%、500 mg 群の 48.5%、プラセボ群の 47.9%であった。高リスクは、400 mg 群の 40.6%、500 mg 群の 51.5%、プラセボ群の 52.1%であった。

脾臓容積の中央値（範囲）は、400 mg 群で 2,652.0 mL（316～6,430 mL）、500 mg 群で 2,366.0 mL（388～8,244 mL）、プラセボ群で 2,660.0 mL（662～7,911 mL）であった。脾臓サイズの中央値（範囲）は、400 mg 群で 16.0 cm（5～40 cm）、500 mg 群で 14.0 cm（4～32 cm）、プラセボ群で 17.0 cm（5～40 cm）であった。

Constitutional symptoms は、400 mg 群の 76.0%、500 mg 群の 72.2%、プラセボ群の 72.9%にみられた。

治験薬を投与された被験者のうち、ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 未満、50×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満及び 100×10^9/L 以上の被験者の割合は、それぞれ 0.7%、15.6%及び 83.7%であった。ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以下の被験者の割合は 45.8%であった。

全体として、3 群間で人口統計学的特性及びベースライン特性は均等であった。

Table 3.1.3.1-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)	Total (N = 289)
Age (years)				
Mean (SD)	64.9 (9.50)	62.9 (9.63)	64.7 (9.29)	64.2 (9.49)
Median	66.0	63.0	65.0	65.0
Min, Max	27, 85	39, 86	39, 80	27, 86
Age Group, n (%)				
≤ 65 years	44 (45.8)	61 (63.5)	49 (50.5)	154 (53.3)
> 65 years	52 (54.2)	35 (36.5)	48 (49.5)	135 (46.7)
≤ 75 years	90 (93.8)	86 (89.6)	87 (89.7)	263 (91.0)
> 75 years	6 (6.3)	10 (10.4)	10 (10.3)	26 (9.0)
Sex, n (%)				
Male	55 (57.3)	54 (56.3)	61 (62.9)	170 (58.8)
Female	41 (42.7)	42 (43.8)	36 (37.1)	119 (41.2)
Race, n (%)				
White	90 (93.8)	86 (89.6)	81 (83.5)	257 (88.9)
Asian	5 (5.2)	8 (8.3)	14 (14.4)	27 (9.3)
Black	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (1.4)
Other	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)

Table 3.1.3.1-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)	Total (N = 289)
Region, n (%)				
Western Europe	50 (52.1)	36 (37.5)	40 (41.2)	126 (43.6)
Eastern Europe	22 (22.9)	26 (27.1)	27 (27.8)	75 (26.0)
North America	9 (9.4)	14 (14.6)	9 (9.3)	32 (11.1)
Asia	3 (3.1)	8 (8.3)	13 (13.4)	24 (8.3)
South America	3 (3.1)	0	1 (1.0)	4 (1.4)
Other countries	9 (9.4)	12 (12.5)	7 (7.2)	28 (9.7)
Type of Myelofibrosis, n (%)				
Primary MF	58 (60.4)	62 (64.6)	63 (64.9)	183 (63.3)
Post-PV MF	27 (28.1)	24 (25.0)	25 (25.8)	76 (26.3)
Post-ET MF	11 (11.5)	10 (10.4)	9 (9.3)	30 (10.4)
Time Since Diagnosis of MF (months)				
n	96	96	96	288
Mean (SD)	54.24 (69.091)	68.53 (73.585)	38.76 (46.419)	53.84 (65.069)
Median	28.34	42.99	21.98	27.79
Min, Max	0.2, 412.5	0.8, 310.6	0.5, 232.1	0.2, 412.5
Risk Status [a], n (%)				
Intermediate-2	46 (47.9)	57 (59.4)	47 (48.5)	150 (51.9)
High risk	50 (52.1)	39 (40.6)	50 (51.5)	139 (48.1)
JAK2 Mutational Profile, n (%)				
Wild type	32 (33.3)	30 (31.3)	20 (20.6)	82 (28.4)
Mutant	59 (61.5)	62 (64.6)	72 (74.2)	193 (66.8)
Missing	5 (5.2)	4 (4.2)	5 (5.2)	14 (4.8)
Constitutional Symptoms, n (%) [b]				
Yes	70 (72.9)	73 (76.0)	70 (72.2)	213 (73.7)
No	26 (27.1)	23 (24.0)	27 (27.8)	76 (26.3)
ECOG PS Score, n (%)				
0	31 (32.3)	41 (42.7)	31 (32.0)	103 (35.6)
1	56 (58.3)	47 (49.0)	55 (56.7)	158 (54.7)
2	8 (8.3)	8 (8.3)	11 (11.3)	27 (9.3)
Missing	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)

Table 3.1.3.1-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)	Total (N = 289)
Spleen Volume (MRI/CT) (mL)				
n	91	94	92	277
Mean (SD)	2927.7 (1483.80)	2754.7 (1353.32)	2524.1 (1342.92)	2734.9 (1398.88)
Median	2660.0	2652.0	2366.0	2568.0
Min, Max	662, 7911	316, 6430	388, 8244	316, 8244
Spleen Size (palpation) (cm)				
n	95	96	97	288
Mean (SD)	16.4 (6.99)	16.1 (7.50)	14.4 (6.86)	15.6 (7.15)
Median	17.0	16.0	14.0	15.0
Min, Max	5, 40	5, 40	4, 32	4, 40
Hemoglobin ≤ 10 g/dL, n (%)				
n [c]	95	96	97	288
Yes	47 (49.5)	33 (34.4)	52 (53.6)	132 (45.8)
No	48 (50.5)	63 (65.6)	45 (46.4)	156 (54.2)
Platelet Count, n (%)				
n [c]	95	96	97	288
$< 50 \times 10^9$/L	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.7)
50×10^9/L - $< 100 \times 10^9$/L	18 (18.9)	13 (13.5)	14 (14.4)	45 (15.6)
$\geq 100 \times 10^9$/L	77 (81.1)	82 (85.4)	82 (84.5)	241 (83.7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = essential thrombocytopenia; ITT = intent to treat; JAK2 = Janus kinase 2; Max = maximum; MF = myelofibrosis; Min = minimum, PS = performance status; PV = polycythemia vera; RBC = red blood cell; SD = standard deviation.

a Risk status as defined in Cervantes, 2009.
b Constitutional symptoms were defined as one or more of the following: weight loss > 10% over a year before screening, fever persisting for > 1 month, or sweats persisting for > 1 month.
c All treated population
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Table 13, Table 14 and Table 15, and Table 14.1.4.3.

3.1.3.2 ARD12181 試験

ITT 集団での人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 3.1.3.2-1 に示す。

男性の割合は 54.6%であり、被験者の大部分（94.8%）は白人で、年齢の中央値は 67.0 歳であった。ECOG PS は 1 の被験者が最も多く［45 例（46.4%）］、0［26 例（26.8%）及び 2［23 例（23.7%）］の被験者数は同程度であった。

Primary MF が 53 例（54.6%）、Post-PV MF が 25 例（25.8%）、Post-ET MF が 19 例（19.6%）であった。DIPSS の疾患リスクのカテゴリは、中間-2 リスクが 47 例（48.5%）と最も多く、次いで高リスクが 34 例（35.1%）、中間-1 リスク（症状あり）が 16 例（16.5%）であった。大部分（95.9%）の被験者が constitutional symptoms を有していた。

脾臓サイズの中央値（範囲）は 18 cm（5.0～36.0 cm）であり、脾臓容積の中央値（範囲）は 2,893.5 mL（737.0～7,815.0 mL）であった。

ベースラインの血小板数が 50×10^9/L 未満、50×10^9/L 以上 100×10^9/L 未満及び 100×10^9/L 以上の被験者の割合は、それぞれ 1.0%、33.0%及び 66.0%であった。ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 以下の被験者の割合は 52.6%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（0.1～62.4）ヵ月であった【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR, in-text Table 16】。

コホート 1 及びコホート 1a の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に、ITT 集団全体と比較して意味のある違いはみられなかった【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR Addendum, Section 11.2】。

Table 3.1.3.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg N = 97
Age (years)	
Mean (SD)	66.5 (8.14)
Median	67.0
Min, Max	38, 83
Age category (years), n (%)	
≤ 65	41 (42.3)
> 65	56 (57.7)
≤ 75	84 (86.6)
> 75	13 (13.4)
Sex, n (%)	
Male	53 (54.6)

Table 3.1.3.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg N = 97
Female	44 (45.4)
Race, n (%)	
White	92 (94.8)
Black	1 (1.0)
Asian	4 (4.1)
Disease type, n (%)	
Primary MF	53 (54.6)
Post-PV MF	25 (25.8)
Post-ET MF	19 (19.6)
Risk status [a], n (%)	
Intermediate-1 with symptoms	16 (16.5)
Intermediate-2	47 (48.5)
High risk	34 (35.1)
Time since diagnosis of myelofibrosis disease (years)	
n	97
Mean (SD)	6.15 (5.589)
Median	4.08
Min, Max	0.3, 24.5
Spleen volume (mL)	
n	94
Mean (SD)	3094.81 (1458.729)
Median	2893.50
Min, Max	737.0, 7815.0
Spleen size [b], (cm)	
n	97
Mean (SD)	18.08 (7.380)
Median	18.00
Min, Max	5.0, 36.0
RBC transfusion dependence status [c], n (%)	
Yes	14 (14.4)
No	83 (85.6)

Table 3.1.3.2-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg N = 97
JAK2 mutational profile, n (%)	
Wildtype	29 (29.9)
Mutant	61 (62.9)
Missing	7 (7.2)
Hemoglobin ≤ 10 g/dL, n (%)	
n	97
Yes	51 (52.6)
No	46 (47.4)
Platelet Count, n (%)	
n	97
$< 50 \times 10^9$/L	1 (1.0)
50×10^9/L - $< 100 \times 10^9$/L	32 (33.0)
$\geq 100 \times 10^9$/L	64 (66.0)
ECOG, n (%)	
0	26 (26.8)
1	45 (46.4)
2	23 (23.7)
Missing	3 (3.1)
Constitutional symptoms	
Yes	93 (95.9)
No	4 (4.1)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = essential thrombocythemia; JAK2 = Janus kinase 2; MF = myelofibrosis; Max =maximum; Min = minimum; PV = polycythemia vera; RBC = red blood cell; SD = standard deviation.

a Risk category per the International Prognostic Scoring System or the Dynamic International Prognostic Scoring System for subjects enrolled after Protocol Amendment 3.
b Below lower coastal region
c Receiving ≥ 2 units/month of red blood cell transfusions over 3 months prior to first dose.
Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 11, Table 12, and Table 13

3.1.3.3 MF-003 試験

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 3.1.3.3-1 に示す。

男性が 15 例（48.4%）で、全例がアジア人であった。年齢の中央値（範囲）は 70.0 歳（51～88 歳）であった。65 歳以下は 11 例（35.5%）、65 歳超は 20 例（64.5%）であった。

PMF が 13 例（41.9%）、Post-PV MF が 8 例（25.8%）、Post-ET MF が 10 例（32.3%）であった。DIPSS の疾患カテゴリは、中間-2 リスクが 17 例（54.8%）で最も多く、次いで中間-1 リスク（症状あり）が 8 例（25.8%）、高リスクが 6 例（19.4%）であった。

脾臓サイズの中央値（範囲）は 9.00 cm（3.0～23.0 cm）であり、脾臓容積の中央値（範囲）は 1,331.4450 mL（543.325～4,200.920 mL）であった。

ECOG PS は、0 が 18 例（58.1%）、1 が 11 例（35.5%）、2 が 2 例（6.5%）であった。

ベースラインの血小板数が 100×10^9/L 未満の被験者の割合は 9.7%、100×10^9/L 以上の被験者の割合は 90.3%であった。ベースラインのヘモグロビン値が 10 g/dL 未満の被験者の割合は 48.4%であった。

ルキソリチニブによる治療歴のある被験者は、18/31 例（58.1%）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 16/31 例（51.6%）であった【M5.3.5.2-1 MF-003 試験 CSR, Table 14.1.4.4】。18 例全例がルキソリチニブを 3 ヵ月以上投与されていた。ルキソリチニブの最終投与からフェドラチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）は、32.5 日（20～1,897 日）であった。

Table 3.1.3.3-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (Safety Population): Study MF-003

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Age (years)					
Mean	75.7	69.0	67.3	67.5	68.3
SD	3.21	7.81	9.35	9.08	9.00
Median	77.0	73.0	68.0	68.0	70.0
Q1, Q3	72.0, 78.0	60.0, 74.0	61.0, 73.0	61.0, 73.0	61.0, 74.0
Min, Max	72, 78	60, 74	51, 88	51, 88	51, 88
Age categorization, n (%)					
≤ 65	0	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	11 (35.5)
> 65	3 (100)	2 (66.7)	15 (60.0)	17 (60.7)	20 (64.5)
≤ 75	1 (33.3)	3 (100)	21 (84.0)	24 (85.7)	25 (80.6)
> 75	2 (66.7)	0	4 (16.0)	4 (14.3)	6 (19.4)
Sex, n (%)					
Female	2 (66.7)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	16 (51.6)

Table 3.1.3.3-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (Safety Population): Study MF-003

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Male	1 (33.3)	1 (33.3)	13 (52.0)	14 (50.0)	15 (48.4)
Unknown	0	0	0	0	0
Undifferentiated	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
Not reported	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	0
Not collected or unknown	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0
Disease diagnosis, n (%)					
PMF	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	13 (41.9)
Post-PV MF	1 (33.3)	0	7 (28.0)	7 (25.0)	8 (25.8)
Post-ET MF	0	2 (66.7)	8 (32.0)	10 (35.7)	10 (32.3)
Time since MF diagnosis to first screening (years) [a]					
Mean	1.58	4.59	1.88	2.17	2.12
SD	1.995	2.537	3.875	3.815	3.660
Median	0.79	4.30	0.45	0.65	0.79
Min, Max	0.1, 3.9	2.2, 7.3	0.0, 18.0	0.0, 18.0	0.0, 18.0

Table 3.1.3.3-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (Safety Population): Study MF-003

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Procedure name of disease diagnosis					
Bone marrow biopsy	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
Spleen volume [b] (mL)					
n	3	3	25	28	31
Mean (SD)	1920.2917 (921.20724)	1993.2467 (695.42038)	1565.1648 (1038.64983)	1611.0307 (1006.44444)	1640.9592 (988.35767)
Median	2162.6650	1797.5600	1263.9500	1301.3975	1331.4450
Min, Max	902.130, 2696.080	1416.635, 2765.545	543.325, 4200.920	543.325, 4200.920	543.325, 4200.920
Spleen size, (cm)					
n	3	3	23	26	29
Mean (SD)	12.67 (8.327)	11.00 (7.000)	10.49 (5.978)	10.55 (5.949)	10.77 (6.081)
Median	10.00	8.00	9.00	9.00	9.00
Min, Max	6.0, 22.0	6.0, 19.0	3.0, 23.0	3.0, 23.0	3.0, 23.0
RBC transfusion dependence status [c]					
Yes	1 (33.3)	0	3 (12.0)	3 (10.7)	4 (12.9)
No	2 (66.7)	3 (100)	22 (88.0)	25 (89.3)	27 (87.1)
Platelet Count, n (%)					
$< 100 \times 10^9$/L	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)	3 (9.7)
$\geq 100 \times 10^9$/L	2 (66.7)	2 (66.7)	24 (96.0)	26 (92.9)	28 (90.3)
Missing	0	0	0	0	0
Hemoglobin ≤ 10 g/dL, n (%)					
Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	15 (48.4)
No	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (52.0)	14 (50.0)	16 (51.6)
Missing	0	0	0	0	0
Bone marrow fibrosis grade					
Grade 0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	3 (12.0)	3 (10.7)	3 (9.7)
Grade 2	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (52.0)	15 (53.6)	17 (54.8)

Table 3.1.3.3-1: Demographics and Baseline Disease Characteristics (Safety Population): Study MF-003

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Grade 3	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (36.0)	10 (35.7)	11 (35.5)
DIPSS score at screening					
Intermediate risk 1	0	0	8 (32.0)	8 (28.6)	8 (25.8)
Intermediate risk 2	3 (100)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	17 (54.8)
High risk	0	1 (33.3)	5 (20.0)	6 (21.4)	6 (19.4)
Prior Ruxolitinib treatment, n (%)					
Yes, use for MF	3 (100)	3 (100)	10 (40.0)	13 (46.4)	16 (51.6)
Yes, not use for MF	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Never use	0	0	13 (52.0)	13 (46.4)	13 (41.9)
ECOG performance status, n (%)					
0	0	2 (66.7)	16 (64.0)	18 (64.3)	18 (58.1)
1	3 (100)	1 (33.3)	7 (28.0)	8 (28.6)	11 (35.5)
2	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Baseline ECG, n (%) [d]					
Normal	2 (66.7)	3 (100)	17 (68.0)	20 (71.4)	22 (71.0)
Abnormal	1 (33.3)	0	8 (32.0)	8 (28.6)	9 (29.0)
Not clinically significant	1 (33.3)	0	8 (32.0)	8 (28.6)	9 (29.0)

ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = essential thrombocytopenia; DIPSS = Dynamic International Prognosis Scoring System; JAK = Janus kinase; Max = maximum; MF = myelofibrosis; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; Min = minimum; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythemia vera; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RBC = red blood cell; SD = standard deviation.

a Time from MF Diagnosis (years) = (Date of first screening - Date of initial diagnosis + 1)/365.25.

b Baseline spleen volume by MRI/CT scan based on central review.

c Transfusions within 56 days prior to Cycle 1 Day 1.

d The Baseline ECG was coming from the overall interpretation collected in the CRF in the ECG-Local form.

Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 5.3.1-1, Table 5.3.2-1, and Table 14.1.4.1.

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 脾腫に対する奏効割合

3.2.1.1 MRI 又は CT による評価

3.2.1.1.1 EFC12153 試験

EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合（主要評価項目）

主要評価項目は脾腫に対する奏効割合（EOC6 時点でベースラインから 35%以上の SVR が認められ、4 週間後に中央画像評価機関の MRI/CT 評価により奏効が確定された被験者の割合）とした。

EOC6 時点でベースラインから 35%以上の SVR が認められた被験者の割合を、4 週間後の確定の有無別に Table 3.2.1.1-1 に示す。

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、プラセボ群で 1.0%、フェドラチニブ 400 mg 群で 36.5%、500 mg 群で 40.2%であった。プラセボ群との差の点推定値（97.5% CI）は、400 mg 群で 35.42%（24.2%, 46.7%）、500 mg 群で 39.16%（27.8%, 50.6%）であり、いずれもプラセボ群と比較して臨床的に意味のある統計学的に有意な差を示した（$p < 0.0001$）。

4 週間後の確定を問わない 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、プラセボ群で 1.0%、400 mg 群で 46.9%、500 mg 群で 49.5%であった。プラセボ群との差の点推定値（97.5% CI）は、400 mg 群で 45.83%（34.2%, 57.5%）、500 mg 群で 48.44%（36.8%, 60.1%）であった（いずれも $p < 0.0001$）。ITT 集団において EOC6 時点で脾腫に対する奏効（35%以上の SVR が認められた被験者の割合）が認められた被験者のうち、4 週間後に 35%以上の SVR が認められなかった被験者は 19 例（400 mg 群 10 例、500 mg 群 9 例）であった【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR, in-text Table 26】。奏効が確定されなかった理由を以下に示す。

- 10 例では、確定評価時の SVR が 25%～35%であった。
  - 2 例では 33%超 35%以下であった。
- 2 例では、確定評価時の SVR が 25%未満であった。いずれの被験者も EOC6 時の評価後に投与中止しており、確定評価は投与中止から約 2 ヵ月後に実施された。
- 5 例では、確定評価が実施されなかった。
- 1 例では、技術的な理由により画像が評価不能であった。
- 1 例では、確定評価の許容期間（EOC6 から約 2 週間後）外に画像評価が実施された。

4 週間後の確定の有無を問わず、いずれのフェドラチニブ群でも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）にはプラセボ群と比較して差がみられた。

Table 3.2.1.1-1: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib	
		400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)
EOC6, confirmed 4 weeks later			
n (%)	1 (1.0)	35 (36.5)	39 (40.2)
95% CI	(0, 3.1)	(26.8, 46.1)	(30.4, 50.0)
Difference to placebo	—	35.42	39.16
p-value [a]	—	< 0.0001	< 0.0001
97.5% CI of difference	—	(24.2, 46.7)	(27.8, 50.6)
EOC6			
n (%)	1 (1.0)	45 (46.9)	48 (49.5)
95% CI	(0, 3.1)	(36.9, 56.9)	(39.5, 59.4)
Difference to placebo	—	45.83	48.44
p-value [a]	—	< 0.0001	< 0.0001
97.5% CI of difference	—	(34.2, 57.5)	(36.8, 60.1)

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat; SVR = spleen volume reduction.

a P-values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.

Sources: Study EFC12153 CSR, in-text Table 24 and Table 25.

試験期間中に 35%以上の SVR が認められた被験者の割合

試験期間中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、プラセボ群で 1.0%、フェドラチニブ 400 mg 群で 56.3%、500 mg 群で 58.8%であった。プラセボ群との差の点推定値（97.5% CI）は、400 mg 群で 55.2%（43.6%, 66.8%）、500 mg 群で 57.7%（46.3%, 69.2%）であった（Table 3.2.1.1-2）。

Table 3.2.1.1-2: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the Full Treatment Period (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96) [a]	Fedratinib	
		400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)
Full Treatment Period [b]			
n (%)	1 (1.0)	54 (56.3)	57 (58.8)
95% CI [c]	0.0, 3.1	46.3, 66.2	49.0, 68.6

Table 3.2.1.1-2: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the Full Treatment Period (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96) [a]	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
Difference to placebo (%)	—	55.2	57.7
97.5% CI of difference [d]	—	43.6, 66.8	46.3, 69.2

a Data for placebo subjects in EFC12153 who crossed over to fedratinib doses are not counted after the date of crossover.
b Response for the full treatment period is counted as having occurred at any time during the study.
c Confidence intervals (CI) are calculated using the normal approximation for EFC12153 and ARD12181.
d 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.
Source: ISE Table 2.1.1.1.

EOC6 時点で 25%以上の SVR が認められた被験者の割合（重要な副次評価項目）

ITT 集団での EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められ、4 週間後に奏効が確定された被験者の割合）は、プラセボ群 2.1%、フェドラチニブ 400 mg 群 49.0%、500 mg 群 52.6%であった（Table 3.2.1.1-3）。プラセボ群との差の点推定値（97.5% CI）は、400 mg 群で 46.88%（35.0%, 58.8%）、500 mg 群で 50.49%（38.7%, 62.3%）であり、ステップダウン法により多重性を調整した比較に基づき、いずれのフェドラチニブ群もプラセボ群と比較して臨床的に意味のある統計学的に有意な差を示した（$p < 0.0001$；各プラセボ群との比較の両側有意水準 0.025）。

Table 3.2.1.1-3: Spleen Response Rate (≥ 25% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
EOC6			
n (%)	2 (2.1)	47 (49.0)	51 (52.6)
95% CI	(0, 4.9)	(39.0, 59.0)	(42.6, 62.5)
Difference	—	46.88	50.49
p-value [a]	—	< 0.0001	< 0.0001
97.5% CI of difference	—	(35.0, 58.8)	(38.7, 62.3)

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat; SVR = spleen volume reduction.
a 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 36.

EOC3 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合

ITT 集団において、EOC3 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、プラセボ群で 1.0%、400 mg 群で 42.7%、500 mg 群で 48.5%であった（Table 3.2.1.1-4）。脾腫に対する奏効は EOC3 時点と早い段階で認められた。

Table 3.2.1.1-4: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC3 (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo (N = 96)	Fedratinib	
		400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)
EOC3			
n (%)	1 (1.0)	41 (42.7)	47 (48.5)
95% CI,[a]	(0, 3.1)	(32.8, 52.6)	(38.5, 58.4)
Difference	—	41.67	47.41
95% CI of difference[a]	—	(31.6, 51.8)	(37.3, 57.6)

CI = confidence interval; EOC3 = End of Cycle 3; ITT = intent to treat; SVR = spleen volume reduction.

a Confidence intervals were calculated using normal approximation.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Table 41.

プラセボ群からクロスオーバーした被験者での 35%以上の SVR が認められた被験者の割合

プラセボ群に割り付けられた 96 例のうち、71 例が EOC6 時点又は病勢進行時にフェドラチニブへのクロスオーバー群に再ランダム割付けされた（3.1.2.1 項）。4 週間後の確定の有無を問わないフェドラチニブ投与開始後 EOC6 時点で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、400 mg クロスオーバー群で 28.6%（95% CI：13.6%, 43.5%）、500 mg クロスオーバー群で 44.4%（95% CI：28.2%, 60.7%）であった【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR, Table 14.2.18】。

3.2.1.1.2 ARD12181 試験

EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合（主要評価項目）

治験依頼者による試験中止を受け、すべての被験者がフェドラチニブ投与を中止した。主要評価項目の評価に必要な投与期間（EOC6 時点）に達する前に投与中止した被験者もいたため、主要評価項目の評価には LOCF 法を適用した解析と、感度分析として LOCF 法を適用しない解析を実施した。

本試験の主要評価項目である、PP 集団（LOCF 法適用）で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%（95% CI：37.1%, 59.4%）であった（Table 3.2.1.1-5）。

さらに、脾腫に対する奏効割合についての補足的解析結果から、結果の頑健性が示された。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、PP 集団（LOCF 法適用なし）では 36.1%、ITT 集団（LOCF 法適用）では 41.2%、ITT 集団（LOCF 法適用なし）では 30.9%であった。

Table 3.2.1.1-5: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC6 (Per-protocol Population With and Without LOCF; ITT Population With and Without LOCF): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg Overall (N = 83) [a]	Fedratinib 400 mg Cohort 1 [b] (N = 70) [c]	Fedratinib 400 mg Cohort 1a [b] (N = 58) [c]	Fedratinib 400 mg (N = 83) [c]	Fedratinib 400 mg (N = 97) [d]	Fedratinib 400 mg (N = 97) [e]
End of Cycle 6						
n (%)	40 (48.2)	24 (34.3)	24 (41.4)	30 (36.1)	40 (41.2)	30 (30.9)
95% CI [f]	37.1, 59.4	23.3, 46.6	28.6, 55.1	25.9, 47.4	31.3, 51.7	21.9, 41.1

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward
a Per Protocol Population with LOCF
b Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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".
c Per Protocol Population without LOCF
d ITT Population with LOCF
e ITT Population without LOCF
f Confidence interval estimated by Clopper-Pearson Exact method.
Note: Results are presented by the starting dose, ie, 400 mg. Of the 97 enrolled subjects, the majority (n = 64; 66.0%) did not have a dose up-titration.
Note: Spleen volume was measured by MRI/CT and reviewed in a blinded fashion by a central imaging laboratory.
Note: Analysis includes subjects who are refractory/relapsed or intolerant to ruxolitinib treatment based on new criteria, and at the time of the clinical hold, either had received Cycle 6 of fedratinib treatment, or had discontinued fedratinib treatment before Cycle 6 due to reasons other than 'Study terminated by the sponsor'.
Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 20, Table 21, and Table 22, Study ARD12181 CSR Addendum Table 14.2.1.2a, Table 14.2.1.2b.

EOC3 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合（副次評価項目）

PP 集団での EOC3 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、47.0%（95% CI：35.9%, 58.3%）であった（Table 3.2.1.1-6）。

Table 3.2.1.1-6: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC3 (PP Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg		
	Overall (N = 83)	**Cohort 1 [a] N = 70**	**Cohort 1a [a] N = 58**
EOC3			
n (%)	39 (47.0)	34 (48.6)	27 (46.6)
95% CI [b]	35.9, 58.3	36.4, 60.8	33.3, 60.1

CI = confidence interval; CT = computed tomography; EOC3 = End of Cycle 3; MRI = magnetic resonance imaging; PP = per protocol; SVR = spleen volume reduction.

a Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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".

b Confidence interval estimated by Clopper-Pearson Exact method.

Note: Spleen volume was measured by MRI/CT scan and reviewed in a blinded fashion by a central imaging laboratory.

Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 23, Study ARD12181 CSR Addendum Table 14.2.1.9a, Table 14.2.1.9b.

3.2.1.1.3 MF-003 試験

EOC6 時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合（主要評価項目）

有効性評価可能集団での 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 71.4%（95% CI：51.3%, 86.8%）であり、事前に規定した有効性の主要評価項目の基準は達成された（$p < 0.001$、Table 3.2.1.1-7）。

Table 3.2.1.1-7: Spleen Response Rate (≥ 35%SVR) at EOC6 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; CT = computed tomography; EOC6 = End of Cycle 6; MRI = magnetic resonance imaging; SVR = spleen volume reduction.

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%.
Note: 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.

EOC6 時点で 25%以上の SVR が認められた被験者の割合（重要な副次評価項目）

EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（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（Table 3.2.1.1-8）。

Table 3.2.1.1-8: Spleen Response Rate (≥ 25% SVR) at EOC6 by MRI or CT (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Response	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)
Subjects with ≥ 25% reduction in spleen volume at EOC6[a], n/m (%)	24/28 (85.7)
95% CI[b]	(67.3, 96.0)
p-value[c]	< 0.001

CI = confidence interval; CT = computed tomography; EOC6 = End of Cycle 6; MRI = magnetic resonance imaging; SVR = spleen volume reduction.
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%.
Note: 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.

3.2.1.1.4 ARD11936 試験

EOC3（主要評価項目）及び EOC6（副次評価項目）時点で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合

EOC3 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 300 mg 群で 30.0%（95% CI：6.7%, 65.2%）、400 mg 群で 50.0%（95% CI：18.7%, 81.3%）、500 mg 群で 72.7%（95% CI：39%, 94%）であった（Table 3.2.1.1-9）。

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 300 mg 群で 30.0%（95% CI：6.7%, 65.2%）、400 mg 群で 60.0%（95% CI：26.2%, 87.8%）、500 mg 群で 63.6%（95% CI：30.8%, 89.1%）であった。

Table 3.2.1.1-9: Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) by Central Imaging MRI/CT Review Relative to Baseline (ITT Population): Study ARD11936

	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg N = 11**
EOC3			
n (%)	3 (30.0)	5 (50.0)	8 (72.7)
95% CI [a]	(6.7, 65.2)	(18.7, 81.3)	(39, 94)
EOC6			
n (%)	3 (30.0)	6 (60.0)	7 (63.6)
95% CI [a]	(6.7, 65.2)	(26.2, 87.8)	(30.8, 89.1)

CI = confidence interval; CT = computed tomography; EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat; MRI = magnetic resonance imaging.

a Confidence intervals are estimated using the Clopper-Pearson Exact method.
Source: Study ARD11936 CSR, Table 14.2.1.5.

3.2.1.2 触診による評価

3.2.1.2.1 EFC12153 試験

ITT 集団での脾臓サイズが 50%以上縮小した被験者の割合を、Table 3.2.1.2-1 に示す。

EOC6 時点で触診による脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、プラセボ群で 3.1%（0%, 10.7%）、フェドラチニブ 400 mg 群で 46.9%（46.7%, 68.7%）、500 mg 群で 47.4%（56.5%, 78.8%）であった。

Table 3.2.1.2-1: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (ITT Population): Study EFC12153

		Fedratinib	
	Placebo (N = 96) n (%)	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**
EOC6			
n (%)	3 (3.1)	45 (46.9)	46 (47.4)
(95% CI)	(0, 10.7)	(46.7, 68.7)	(56.5, 78.8)

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat.
Note: Spleen size was measured by palpation.
Source: Study EFC12153 CSR, Table 14.2.6.1

3.2.1.2.2 ARD12181 試験

ITT 集団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を、Table 3.2.1.2-2 に示す。

ITT 集団全体で、EOC6 時点に脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、30.9%（21.9%, 41.1%）であった。

Table 3.2.1.2-2: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg		
	Overall N = 97	**Cohort 1 [a] N = 79**	**Cohort 1a [a] N = 66**
EOC6			
n (%)	30 (30.9)	24 (30.4)	24 (36.4)
95% CI [b]	21.9, 41.1	20.5, 41.8	24.9, 49.1

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat.

a Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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".

b Confidence interval estimated by Clopper-Pearson Exact method.

Note: Spleen size was measured by palpation (ie, length in cm).

Source: Study ARD12181 CSR, Table 14.2.2.1, Study ARD12181 CSR Addendum, Table 14.2.2.1a and Table 14.2.2.1b.

3.2.1.2.3 MF-003 試験

有効性評価可能集団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を、Table 3.2.1.2-3 に示す。

EOC6 時点で脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、56.5%（34.5%, 76.8%）であった。

Table 3.2.1.2-3: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Response	**Fedratinib 400 mg Total (N = 28)**
Subjects with spleen response by palpation at EOC6[a], n/m (%)	13/23 (56.5)
95% CI[b]	(34.5, 76.8)

CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6

a According to the IWG-MRT 2013. A response was defined as: 1) baseline splenomegaly that was palpable at 5-10 cm, below the LCM, became not palpable; or 2) A baseline splenomegaly that was palpable at > 10 cm, below the LCM, decreases by ≥ 50%. A baseline splenomegaly that was palpable at < 5 cm, below the LCM, was not

eligible for spleen response. RRP were calculated for subjects who had an enlarged spleen (≥ 5 cm below left costal margin) at baseline. 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.
Note: m is the number of subjects who either completed the Cycle 6 or discontinued prior to or in the Cycle 6, and had an enlarged spleen (≥ 5 cm below the LCM) at baseline. n is the number of subjects with a response.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 7.3.2.1-1.

3.2.1.2.4 TED12037 試験及び TED12015 試験

併合 ITT 集団（TED12037 試験及び TED12015 試験）で触診による脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合を、Table 3.2.1.2-4 に示す。

EOC6 時点で触診による脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、フェドラチニブ 300 mg 未満を投与された被験者で 30.8%（9.1%, 61.4%）、450 mg 以上 550 mg 未満を投与された被験者で 66.7%（9.4%, 99.2%）であった。

EOC3 時点では、300 mg 未満群を除き、EOC6 時点と同様の結果であった。300 mg 未満群の EOC3 時点で触診による脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、15.4%（1.9%, 45.4%）であった。

投与期間全体では、触診による脾臓サイズが 50%以上縮小していた被験者の割合（95% CI）は、300 mg 未満を投与された被験者で 46.2%（19.2%, 74.9%）、550 mg 以上を投与された被験者で 82.5%（67.2%, 92.7%）であった。

Table 3.2.1.2-4: Spleen Response Rate by Palpation (≥ 50% Reduction in Spleen Size) (ITT Population): Studies TED12037 and TED12015

	Fedratinib < 300 mg (N = 13)	Fedratinib 300 – < 450 mg (N = 3)	Fedratinib 450 – < 550 mg (N = 3)	Fedratinib ≥ 550 mg (N = 40)
EOC3				
n (%)	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	20 (50.0)
95 % CI [a]	1.9, 45.4	0.8, 90.6	9.4, 99.2	33.8, 66.2
EOC6				
n (%)	4 (30.8)	1 (33.3)	2 (66.7)	19 (47.5)
95 % CI [a]	9.1, 61.4	0.8, 90.6	9.4, 99.2	31.5, 63.9
Full Treatment Period				
n (%)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (66.7)	33 (82.5)
95 % CI [a]	19.2, 74.9	9.4, 99.2	9.4, 99.2	67.2, 92.7

CI = confidence interval; EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat
a 95% confidence intervals (CIs) are calculated using the normal approximation.

Note: Spleen response by palpation is defined as a ≥ 50% reduction in spleen size relative to baseline for a spleen that was palpable at baseline and was ≥ 10 cm, or when a spleen that was palpable at > 5 cm at baseline become unpalpable.
Note: Study TED12015 was a continuation of Study TED12037. Subjects are summarized under the average daily dose across both studies. The full treatment period comprises data from both studies.
Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT population. Subjects who were not assessed for spleen response are counted as non-responders.
Source: ISE Table 2.5.3.1.

3.2.2 奏効期間及び奏効までの期間

3.2.2.1 MRI 又は CT による評価

3.2.2.1.1 EFC12153 試験

奏効期間

奏効期間の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。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 88%超が打ち切りの対象となった。

Kaplan-Meier 推定による脾腫に対する奏効期間の中央値（95% CI）は、フェドラチニブ 400 mg 群で 18.2（NA）ヵ月、500 mg 群で 19.7（16.0, 19.7）ヵ月であり、プラセボ群で奏効が認められた被験者（レスポンダー）は 1 例であった（Table 3.2.2.1-1）。奏効が認められた被験者のうち、400 mg 群では 11.1%（6/54 例）、500 mg 群では 14.0%（8/57 例）が治験期間中に PD 又は死亡が認められた。奏効期間の追跡調査期間は試験の早期中止のため打ち切りとなり、400 mg 群で 0～18.2 ヵ月、500 mg 群で 0～19.7 ヵ月であった。プラセボ群で奏効が認められた被験者に PD 又は死亡は認められなかったため、16.7 ヵ月で打ち切りとした【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR, Section 11.4.1.2.4】。

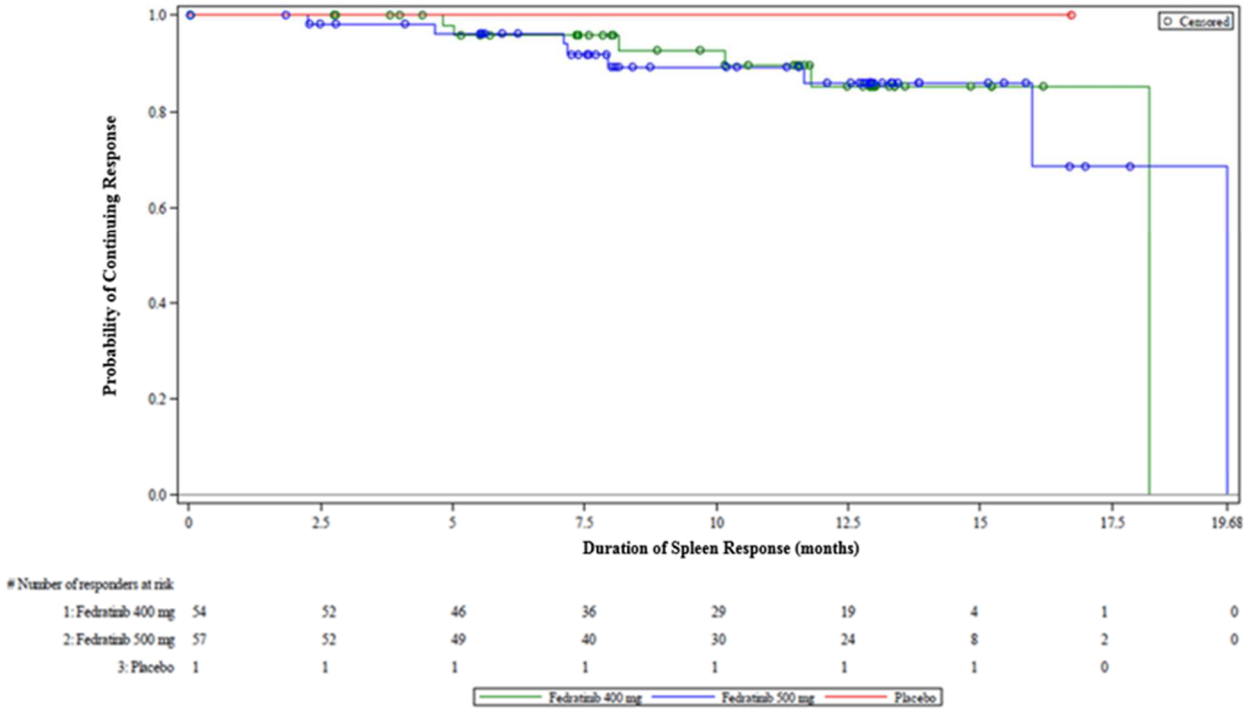
ITT 集団での脾腫に対する奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2.1-1 に示す。

Table 3.2.2.1-1: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153

Duration of Spleen Response (months)	Placebo (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
Number of Subjects Assessed	1	54	57
Events, n (%)	0	6 (11.1)	8 (14.0)
25% Quartile (95% CI) (months)	NA	18.2 (10.2, 18.2)	16.0 (11.7, 19.7)
Median (95% CI) (months)	NA	18.2 (NA)	19.7 (16.0, 19.7)
75% Quartile (95% CI) (months)	NA	18.2 (NA)	19.7 (NA)

CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; ITT = intent to treat; NA = not applicable; PD = progressive disease; SD = standard deviation.
Note: Duration of spleen response was defined as the time from the date of the first IRC-assessed response to the date of subsequent IRC-assessed PD or death, whichever was earlier. In the absence of subsequent PD (IRC assessment) or death, the duration of spleen response was censored at the date of the last valid assessment.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Table 38

Figure 3.2.2.1-1: Kaplan-Meier Plots of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153



IRC = Independent Review Committee; ITT = intent to treat; PD = progressive disease.
Note: Duration of spleen response was defined as the time from the date of the first IRC-assessed response (≥ 35% spleen volume reduction) to the date of subsequent IRC-assessed PD or death, whichever was earlier. In the absence of subsequent PD (IRC assessment) or death, the duration of spleen response was censored at the date of the last valid assessment.

Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 20

奏効までの期間

投与開始後 6 サイクルの解析において、Kaplan-Meier 推定に基づく脾腫に対する奏効までの期間の中央値（95% CI）は、400 mg 群で 3.5（2.8, 5.6）ヵ月、500 mg 群で 2.9（2.8, 3.1）ヵ月であった（Table 3.2.2.1-2）。

Table 3.2.2.1-2: Time to Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo [a] (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
Time to Response – First 6 Cycles (months)			
Number of Responders (%)	1 (1.0)	47 (49.0)	54 (55.7)

Table 3.2.2.1-2: Time to Spleen Response (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo [a] (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
Number of Censored Subjects (%) [b]	95 (99.0)	49 (51.0)	43 (44.3)
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	2.8 (NE, NE)	2.8 (2.7, 2.8)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	3.5 (2.8, 5.6)	2.9 (2.8, 3.1)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (5.6, NE)	5.6 (3.3, NE)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable
a Data for placebo subjects in EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.
b Subjects who have no baseline scan will be censored on the first dose date. Subjects who do not exhibit a response are censored on the minimum the last assessment day and the Cycle 6 end date.
Note: Spleen response by MRI is defined as a ≥ 35% reduction in spleen volume relative to placebo.
Note: Quartile and median times to response are estimated using the Kaplan-Meier method.
Source: ISE Table 2.3.1.1.

3.2.2.1.2 ARD12181 試験

奏効期間

被験者の大部分は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 95%超が打ち切りの対象となった。

Kaplan-Meier 推定により、ルキソリチニブによる治療歴のある被験者の 25%で奏効期間が 9.4 ヵ月以下であった（Table 3.2.2.1-3）。奏効期間の中央値（95% CI）は算出不能（7.2%, NC）であった。治験期間中、奏効が認められた被験者のうちクリニカルホールド前の PD 又は死亡は 2 例のみであった。奏効期間の追跡調査期間は試験の早期中止のため打ち切りとなり、0～13.4 ヵ月であった【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR, Table 14.2.1.28】。

ITT 集団での脾腫に対する奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2.1-2 に示す。

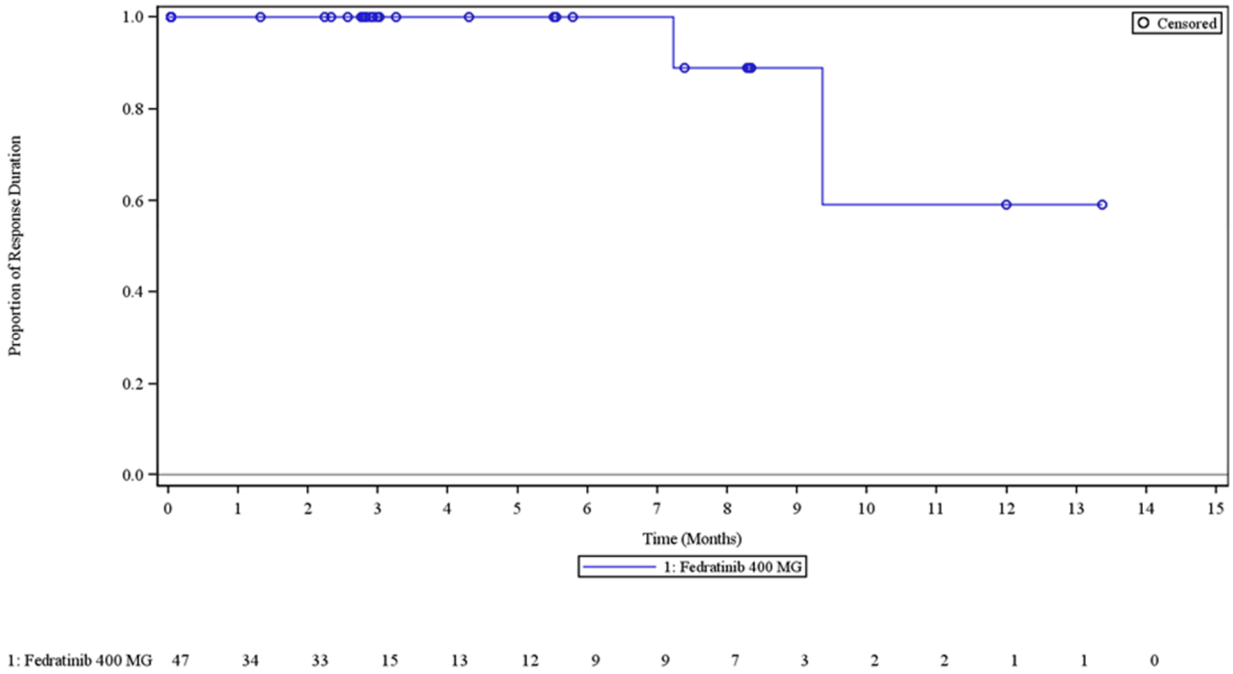
Table 3.2.2.1-3: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Spleen Response (≥ 35% SVR at Any Time on Study Treatment) (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg N = 97
Number assessed	47
Number of events, n (%)	2 (4.3)
25% quartile (95% CI) (months)	9.4 (7.2, NC)
Median (95% CI) (months)	NC (7.2, NC)
75% quartile (95% CI) (months)	NC (9.4, NC)

CI = confidence interval; ITT = intent to treat; NC = not calculable.
Note: The duration of spleen response was calculated from the first date of spleen response (ie, ≥ 35% SVR from baseline) to the first date of subsequent disease progression (ie, ≥ 25% spleen volume increase from baseline) or death, whichever was earlier.

Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 24.

Figure 3.2.2.1-2: Kaplan-Meier Plot of Duration of Spleen Response (ITT Population): Study ARD12181



ITT = intent to treat.
Note: Subjects at risk are shown along the horizontal axis. The duration of spleen response was calculated from the first date of spleen response (ie, ≥ 35% SVR from baseline) to the first date of disease progression (ie, ≥ 25% spleen volume increase from baseline) or death, whichever was earlier.
Source: Study ARD12181 CSR, in-text Figure 4.

奏効までの期間

ルキソリチニブによる治療歴のある被験者の投与開始後 6 サイクルの解析において、Kaplan-Meier 推定に基づく脾腫に対する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（Table 3.2.2.1-4）。

Table 3.2.2.1-4: Time to Spleen Response (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg		
	Overall [a] N = 97	**Cohort 1 [b] N = 79**	**Cohort 1a [b] N = 66**
Time to Response – First 6 Cycles (months)			
Number of Responders (%)	42 (43.3)	NA	NA
Number of Censored Subjects (%) [c]	55 (56.7)	NA	NA
25% quantile (95% CI)	2.8 (NE, NE)	NA	NA
Median (95% CI)	2.9 (2.8, 5.6)	NA	NA
75% quantile (95% CI)	5.7 (4.6, NE)	NA	NA

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NA = not available; NE = not estimable
a ITT Population without LOCF
b Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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".
c Subjects who have no baseline scan will be censored on the first dose date. Subjects who do not exhibit a response are censored on the minimum the last assessment day and the Cycle 6 end date.
Note: Quartile and median times to response are estimated using the Kaplan-Meier method.
Note: Spleen response by MRI is defined as a ≥ 35% reduction in spleen volume relative to placebo.
Source: ISE Table 2.3.1.1.

3.2.2.1.3 MF-003 試験

有効性評価可能集団のうち、いずれかの時点で脾腫に対する奏効（35%以上の SVR）が認められた 23 例の追跡調査期間の中央値（範囲）は 36.1（0.1～84.1）週であり、Kaplan-Meier 法では奏効期間の中央値は推定不能であった（Table 3.2.2.1-5）。これらの被験者では PD 又は死亡のイベントが認められなかったため、23 例全例のデータが打ち切りとなった。

有効性評価可能集団での脾腫に対する奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2.1-3 に示す。

Table 3.2.2.1-5: Durability of Primary Spleen Volume Response by MRI/CT Scan Based on Central Review (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Parameter	**Fedratinib 400mg Total N=28 n (%)**
Subjects with a spleen volume response (>=35% reduction) [a]	23
Events - n (%)	
Progressive disease (>=25% increase in spleen volume)	0
Death	0
Censored [b]	23 (100)

Table 3.2.2.1-5: Durability of Primary Spleen Volume Response by MRI/CT Scan Based on Central Review (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Parameter	Fedratinib 400mg Total N=28 n (%)
Kaplan-Meier estimates of time to event (weeks)	
25% quartiles	NE
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quartiles	NE
Follow-up time for all subjects (weeks)	
n	23
Mean	30.44
SD	18.395
Median	36.10
Q1, Q3	12.40, 36.30
Min, Max	0.1, 84.1

CI = Confidence Interval; CT = Computed Tomography; Max = Maximum; Min = Minimum; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NE = Not Estimable; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.

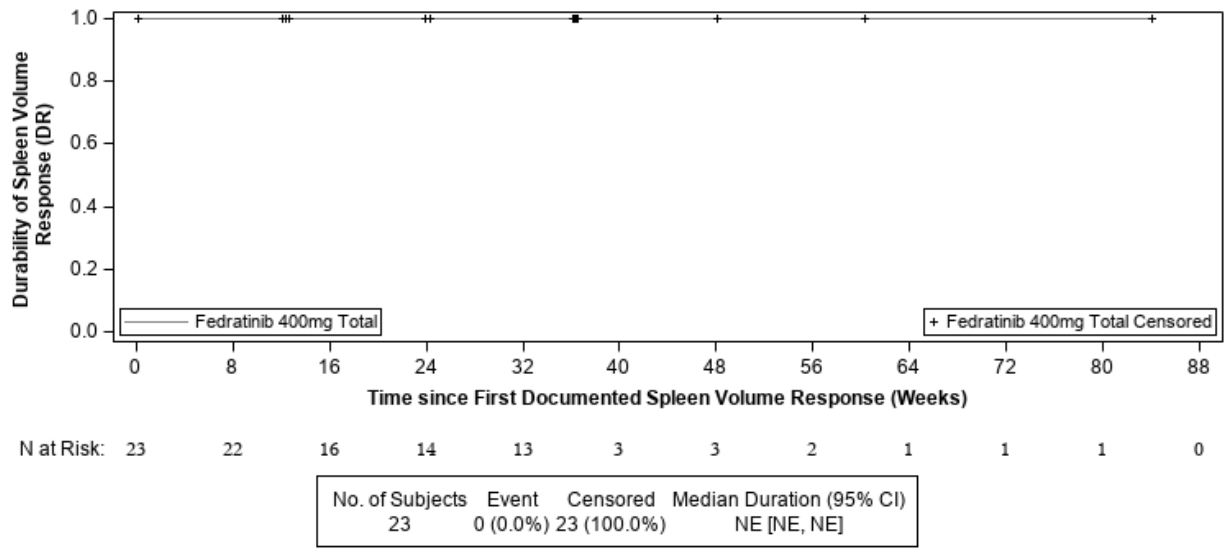
a The analysis includes only the subjects who responded.

b In the absence of an event the DR will be censored at the date of last valid assessment.

Note: Durability of spleen volume response (DR) is defined as the time from first documented spleen volume response (>=35% reduction in spleen volume from baseline) to the date of subsequent progressive disease (PD) in spleen volume per the IWG-MRT 2013 criteria or death, whichever is earlier. In the absence of an event (i.e. no subsequent PD) before the analysis is performed, the DR will be censored at the date of the last valid assessment performed before the analysis performed date.

Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.4.1.

Figure 3.2.2.1-3: Kaplan-Meier Analysis of Durability of Spleen Volume Response by MRI/CT Based on Central Review (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003



Durability of spleen volume response (DR) is defined as the time from first documented spleen volume response (>=35% reduction in spleen volume from baseline) to the date of subsequent Progressive disease (PD) in spleen volume per the IWG-MRT 2013 criteria or death, whichever is earlier. In the absence an event (i.e. no subsequent PD) before the analysis is performed, the DR will be censored at the date of the last valid assessment performed before the analysis performed date.
Source: Study MF-003 CSR, Figure 14.2.4.1.

3.2.2.2 触診による評価

3.2.2.2.1 EFC12153 試験

奏効期間

触診による脾腫に対する奏効期間の中央値（95% CI）は、フェドラチニブ 400 mg 群で 7.6（3.7, 12.2）ヵ月、500 mg 群で 13.9（2.8, 16.6）ヵ月であり、プラセボ群では 1.9（0.9, NE）ヵ月であった（Table 3.2.2.2-1）。奏効が認められた被験者のうち、400 mg 群では 74.6%（44/59 例）、500 mg 群では 57.4%（35/61 例）が治験期間中に PD 又は死亡が認められた。

Table 3.2.2.2-1: Duration of Spleen Response by Palpation (months)(ITT Population) - Subjects with Response: Study EFC12153

	Placebo [a] (N=96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N=96) n (%)	Fedratinib 500 mg (N=97) n (%)
Subjects with Response	9	59	61
Duration of Response (months)			
Number of Events	3 (33.3)	44 (74.6)	35 (57.4)
Number of Censored Subjects [b]	6 (66.7)	15 (25.4)	26 (42.6)
25% quantile (95% CI)	1.0 (0.9, NE)	1.9 (1.0, 3.7)	1.9 (1.4, 2.8)
Median (95% CI)	1.9 (0.9, NE)	7.6 (3.7, 12.2)	13.9 (2.8, 16.6)
75% quantile (95% CI)	NE (1.9, NE)	16.1 (12.2, 17.7)	18.4 (15.9, 20.0)

CI = confidence interval; ITT = intent to treat; NE = not estimable
a Data for placebo subjects who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.
b Subjects who do not experience an event are censored on the last assessment date. The censoring date for crossover subjects is before or on the crossover date.
Note: End of spleen response by palpation is defined as the time the spleen increases in palpable length above the 50% threshold for reduction in spleen size relative to baseline for a spleen that was >=10 cm at baseline or a nonpalpable spleen that was palpable at baseline at < 5 cm becomes palpable again.

Note: Quantile and median durations of response are estimated using the Kaplan-Maier method.
Source: ISE Table 2.8.1.

奏効までの期間

投与開始後 6 サイクルの解析において、Kaplan-Meier 推定に基づく触診による脾腫に対する奏効までの期間の中央値（95% CI）は、フェドラチニブ 400 mg 群で 3.7（2.8, NE）ヵ月、500 mg 群で 2.8（2.0, 5.7）ヵ月であった（Table 3.2.2.2-2）。

Table 3.2.2.2-2: Time to Spleen Response (palpation) (ITT Population): Study EFC12153

	Placebo[a] (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
Time to Response – First 6 Cycles (months)			
Number of Responders (%)	8 (8.3)	48 (50.0)	50 (51.5)
Number of Censored Subjects (%)[b]	88 (91.7)	48 (50.0)	47 (48.5)
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	1.9 (1.0, 1.9)	1.4 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	3.7 (2.8, NE)	2.8 (2.0, 5.7)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (5.7, NE)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable
a Data for placebo subjects in EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.
b Subjects who have no baseline scan will be censored on the first dose date. Subjects who do not exhibit a response are censored on the minimum the last assessment day and the Cycle 6 end date.
Note: Spleen response by palpation is defined as a >= 50% reduction in spleen size relative to baseline for a spleen that was palpable at baseline and was >= 10 cm, or when a spleen that was palpable at > 5 cm at baseline becomes unpalpable.

Note: Quantile and median times to response are estimated using the Kaplan-Meier method.
Source: ISE Table 2.7.1.1.

3.2.2.2.2 ARD12181 試験

奏効期間

触診による脾腫に対する奏効期間の中央値（95% CI）は、2.6（1.9, 6.0）ヵ月であった（Table 3.2.2.2-3）。奏効が認められた被験者のうち、69.6%（39/56 例）が治験期間中に PD 又は死亡が認められた。

Table 3.2.2.2-3: Duration of Spleen Response by Palpation (months)(ITT Population) - Subjects with Response: Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg (N=97) n (%)
Subjects with Response	56
Duration of Response (months)	
Number of Events	39 (69.6)
Number of Censored Subjects [a]	17 (30.4)
25% quantile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.9)
Median (95% CI)	2.6 (1.9, 6.0)
75% quantile (95% CI)	11.1 (6.0, 15.7)

CI = confidence interval; ITT = intent to treat
a Subjects who do not experience an event are censored on the last assessment date. The censoring date for crossover subjects is before or on the crossover date.
Note: End of spleen response by palpation is defined as the time the spleen increases in palpable length above the 50% threshold for reduction in spleen size relative to baseline for a spleen that was >=10 cm at baseline or a nonpalpable spleen that was palpable at baseline at < 5 cm becomes palpable again.

Note: Quantile and median durations of response are estimated using the Kaplan-Maier method.
Source: ISE Table 2.8.1.

奏効までの期間

ルキソリチニブによる治療歴のある被験者の投与開始後 6 サイクルの解析において、Kaplan-Meier 推定に基づく触診による脾腫に対する奏効までの期間の中央値（95% CI）は、3.7（2.8, 4.9）ヵ月であった（Table 3.2.2.2-4）。

Table 3.2.2.2-4: Time to Spleen Response (palpation) (ITT Population): Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg N = 97
Time to Response – First 6 Cycles (months)	
Number of Responders (%)	53 (54.6)
Number of Censored Subjects (%) [a]	44 (45.4)
25% quantile (95% CI)	1.0 (0.9, 1.8)
Median (95% CI)	3.7 (2.8, 4.9)
75% quantile (95% CI)	NE (4.9, NE)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable

a Subjects who have no baseline scan will be censored on the first dose date. Subjects who do not exhibit a response are censored on the minimum the last assessment day and the Cycle 6 end date. No baseline censoring rule appeared twice.

Note: Spleen response by palpation is defined as a >= 50% reduction in spleen size relative to baseline for a spleen that was palpable at baseline and was >= 10 cm, or when a spleen that was palpable at > 5 cm at baseline becomes unpalpable.

Note: Quantile and median times to response are estimated using the Kaplan-Meier method.

Source: ISE Table 2.7.1.1.

3.2.2.2.3 MF-003 試験

奏効期間

有効性評価可能集団において、いずれかの時点で触診による奏効が認められた 16 例の追跡調査期間の中央値（範囲）は 26.1（2.7～64.1）週であり、Kaplan-Meier 法では奏効期間の中央値は推定不能であった（Table 3.2.2.2-5）。上記の 16 例全例に PD 又は死亡のイベントは発現せず、打ち切りとなった。

有効性評価可能集団での触診による脾腫に対する奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を、Figure 3.2.2.2-1 に示す。

Table 3.2.2.2-5: Durability of Spleen Response by Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Parameter	Fedratinib 400mg Total N=28 n (%)
Subjects with a spleen response by palpation [a]	16
Events - n (%)	
Progressive disease	0
Death	0
Censored [b]	16 (100)
Kaplan-Meier estimates of time to event (weeks)	
25% quartiles	NE
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quartiles	NE
Follow-up time for all subjects (weeks)	
n	16
Mean	33.64
SD	18.992
Median	26.10
Q1, Q3	20.10, 51.10
Min, Max	2.7, 64.1

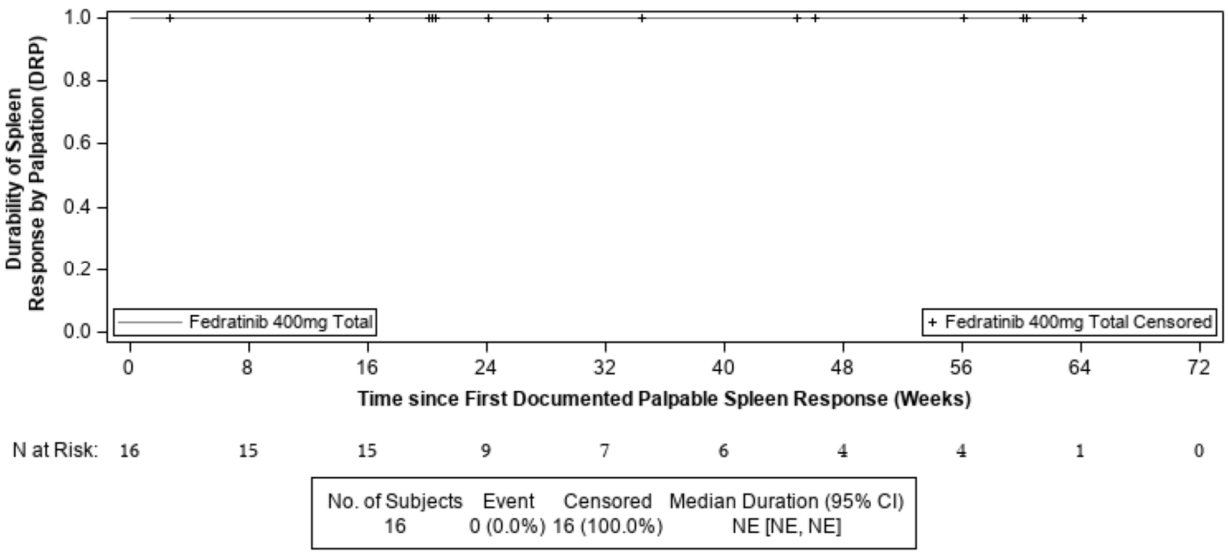
CI = Confidence Interval; DRP = Durability of Spleen Response by Palpation; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = Not Estimable; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.

a DRP is defined as the time from first documented palpable spleen response, according to the revised IWG-MRT 2013 criteria to the date of subsequent PD in spleen size according to IWG-MRT 2013 or death, whichever is earlier. Durability of spleen response by palpation according to the IWG-MRT 2013 criteria will be calculated for subjects that have an enlarged spleen at baseline (>=5 cm below LCM), and that have a spleen response by palpation.

b In the absence of an event the DRP will be censored at the date of last valid assessment.

Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.5.1.

Figure 3.2.2.2-1: Kaplan-Meier Analysis of Durability of Spleen Response by Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003



DRP is defined as time from the first documented palpable spleen response, according to the revised IWG-MRT 2013 criteria to the date of subsequent PD in spleen size according to IMG-MRT-2013 or death, whichever is earlier. DRP will be calculated for subjects that have an enlarged spleen at baseline (>=5cm below LCM), and that have a spleen response by palpation. In the absence of an event the DRP will be censored at the date of last valid assessment performed before the analysis performed date.
Source: Study MF-003 CSR, Figure 14.2.5.1.

奏効までの期間

有効性評価可能集団において、ベースライン時に肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められた被験者 23 例の追跡調査期間の中央値（範囲）は 12.3（1.4～104.1）週であり、Kaplan-Meier 法で推定された奏効までの期間の中央値（95% CI）は 20.1（4.1, NE）週であった（Table 3.2.2.2-6）。脾臓サイズの 50%以上減少のイベントは 23 例中 13 例（56.5%）に発現し、その他の 10 例は打ち切りとなった。

Table 3.2.2.2-6: Time to Reduction Based on Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Parameter	Fedratinib 400mg Total N=28 n (%)
Subjects with a palpable spleen at least 5cm below the lower costal margin at baseline	23
Events - n (%)	
>=50% reduction in spleen size	13 (56.5)

Table 3.2.2.2-6: Time to Reduction Based on Palpation (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

Parameter	Fedratinib 400mg Total N=28 n (%)
Censored [a]	10 (43.5)
Kaplan-Meier estimates of time to event (weeks)	
25% quartiles	4.10
Median (95% CI)	20.10 (4.10, NE)
75% quartiles	NE
Follow-up time for all subjects (weeks)	
n	23
Mean	27.29
SD	30.594
Median	12.30
Q1, Q3	4.10, 48.00
Min, Max	1.4, 104.1

CI = Confidence Interval; CT = Computed Tomography; Max = Maximum; Min = Minimum; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NE = Not Estimable; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; TTR = Time to Reduction.

a In the absence of an event the TTR will be censored at the date of last valid assessment.
Note: Time to reduction is defined as the time from baseline to a >=50% reduction in spleen size by palpation for subjects with a palpable spleen at least 5cm below the lower costal margin (LCM) at baseline.

Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.9.

3.2.3 脾臓容積の変化率

3.2.3.1 EFC12153 試験

ITT 集団の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率を、Table 3.2.3.1-1 に示す。

EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値は、フェドラチニブ 400 mg 群で−40.0%、500 mg 群で−46.0%であった。いずれの投与群でも、プラセボ群との変化率の差（97.5% CI）は 400 mg 群で−45.9%（−53.5%, −38.3%）、500 mg 群で−52.6%（−60.8%, −44.4%）であった。

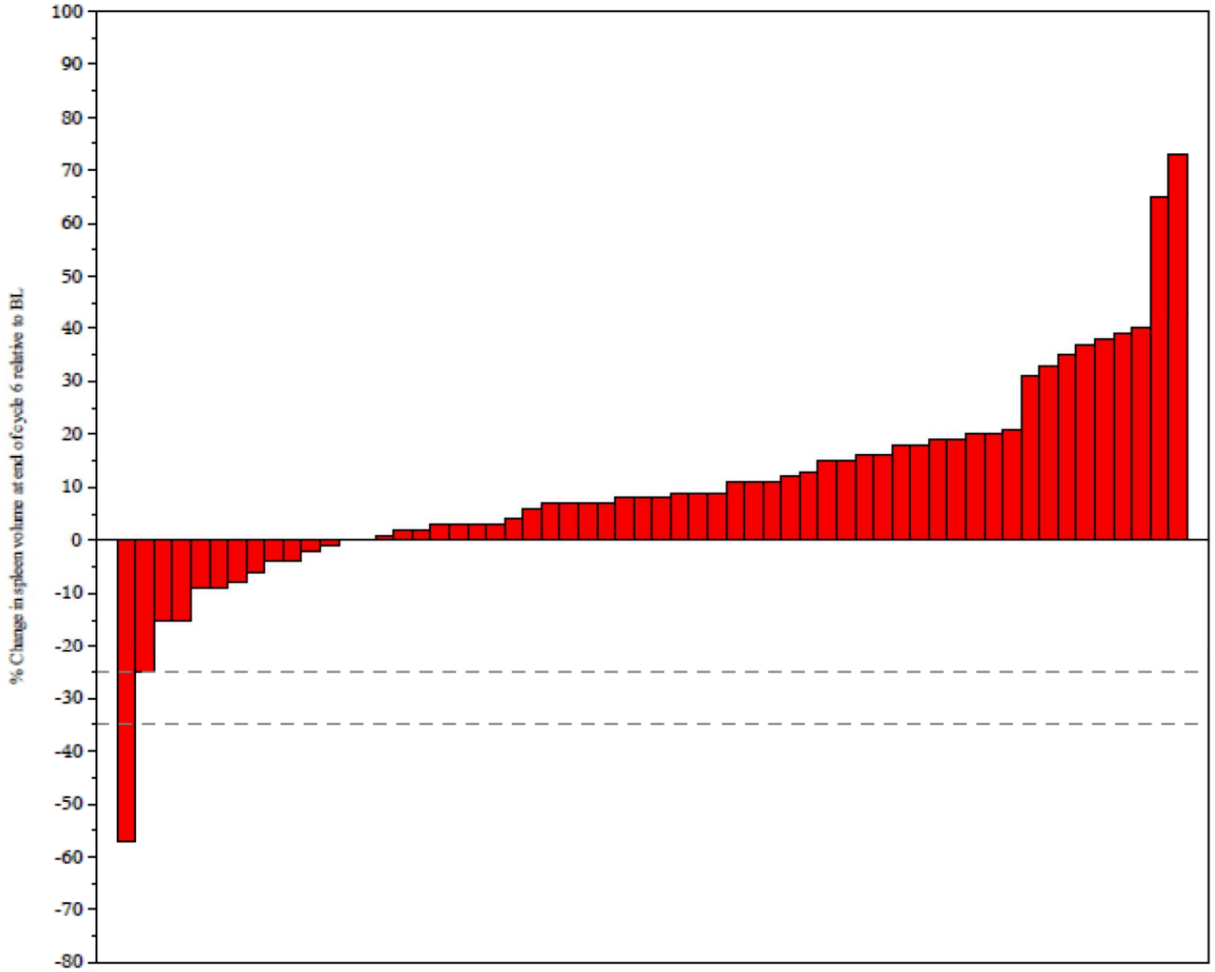
ITT 集団の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の Waterfall plot を Figure 3.2.3.1-1（プラセボ群）、Figure 3.2.3.1-2（400 mg 群）及び Figure 3.2.3.1-3（500 mg 群）に示す。

Table 3.2.3.1-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at the EOC6 (ITT Population): Study EFC121531

	Placebo [a] (N = 96)	Fedratinib 400 mg (N = 96)	Fedratinib 500 mg (N = 97)
n	58	75	65
Mean	10.3	-35.6	-42.3
SD	19.74	18.59	20.24
Median	8.0	-40.0	-46.0
Min, Max	-57, 73	-64, 12	-73, 32
95 % CI [b]	5.1, 15.5	-39.9, -31.3	-47.3, -37.3
Difference from placebo	-	-45.9	-52.6
p-value for difference [c]	-	<0.0001	<0.0001
97.5% CI for difference [d]	-	-53.5, -38.3	-60.8, -44.4

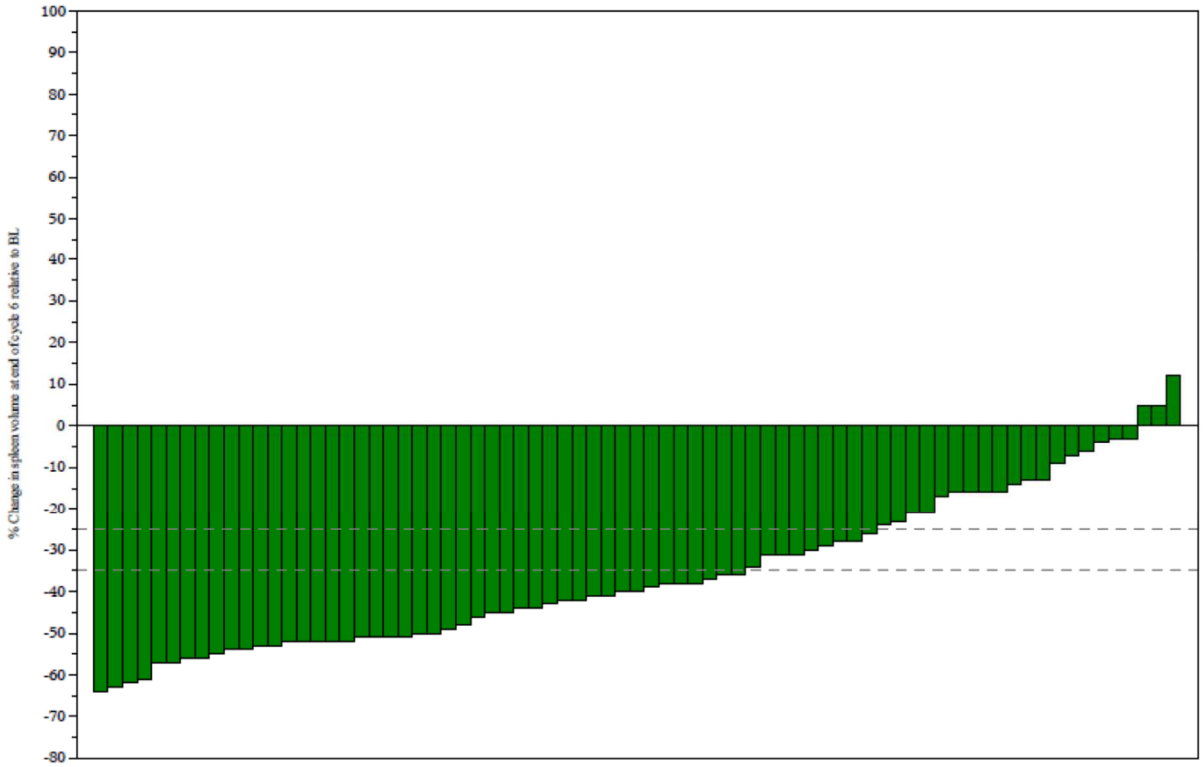
CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Data for placebo subjects who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.
b The CI is calculated using the t-distribution.
c The p-value is from a t-test of no difference in percent change from baseline between fedratinib and placebo.
d The CI is calculated using the t-distribution. The 97.5% level is used to maintain overall 95% confidence for 2 intervals based on the Bonferroni method.
Source: ISE Table 2.2.1.1

Figure 3.2.3.1-1: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Placebo Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153



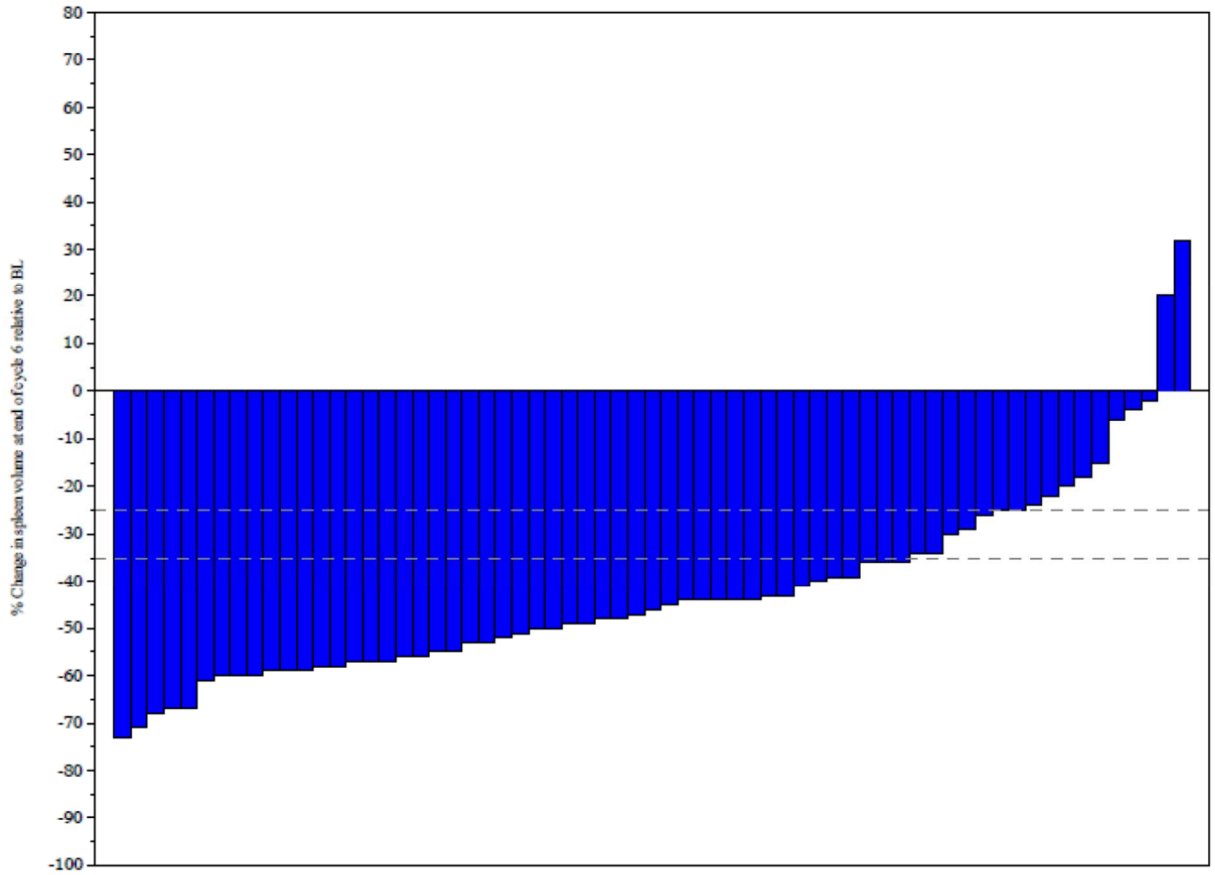
BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat.
N = 58: Subjects in the placebo arm with available percentage change in spleen volume at the EOC6.
Note: The dashed lines represent a 25% and 35% spleen volume reduction at the EOC6.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 3.

Figure 3.2.3.1-2: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Fedratinib 400 mg Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153



BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat.
N = 75: Subjects in the fedratinib 400 mg arm with available percentage change in spleen volume at the EOC6.
Note: The dashed lines represent a 25% and 35% spleen volume reduction at the EOC6.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 4.

Figure 3.2.3.1-3: Waterfall Plot of Percentage Change in Spleen Volume at the EOC6 – Fedratinib 500 mg Arm – Subjects in the ITT Population With Available Baseline and EOC6 Assessments: Study EFC12153



BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat.
N = 65: Subjects in the fedratinib 500 mg arm with available percentage change in spleen volume at the EOC6.
Note: The dashed lines represent a 25% and 35% spleen volume reduction at the EOC6.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 5.

3.2.3.2 ARD12181 試験

PP 集団（LOCF 法適用）の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率を、Table 3.2.3.2-1 に示す。

EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値（95% CI）は−34.0%（−36.0%, −24.8%）であった。

PP 集団（LOCF 法適用）の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の Waterfall plot を、Figure 3.2.3.2-1 に示す。

EOC6 時点で脾臓容積の変化率が評価可能であった被験者の大部分（77/82 例）は、LOCF 法を適用した解析で、EOC6 時点でベースラインからの脾臓容積の縮小を認めた。

Table 3.2.3.2-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at the EOC6 (PP Population, With LOCF): Study ARD12181

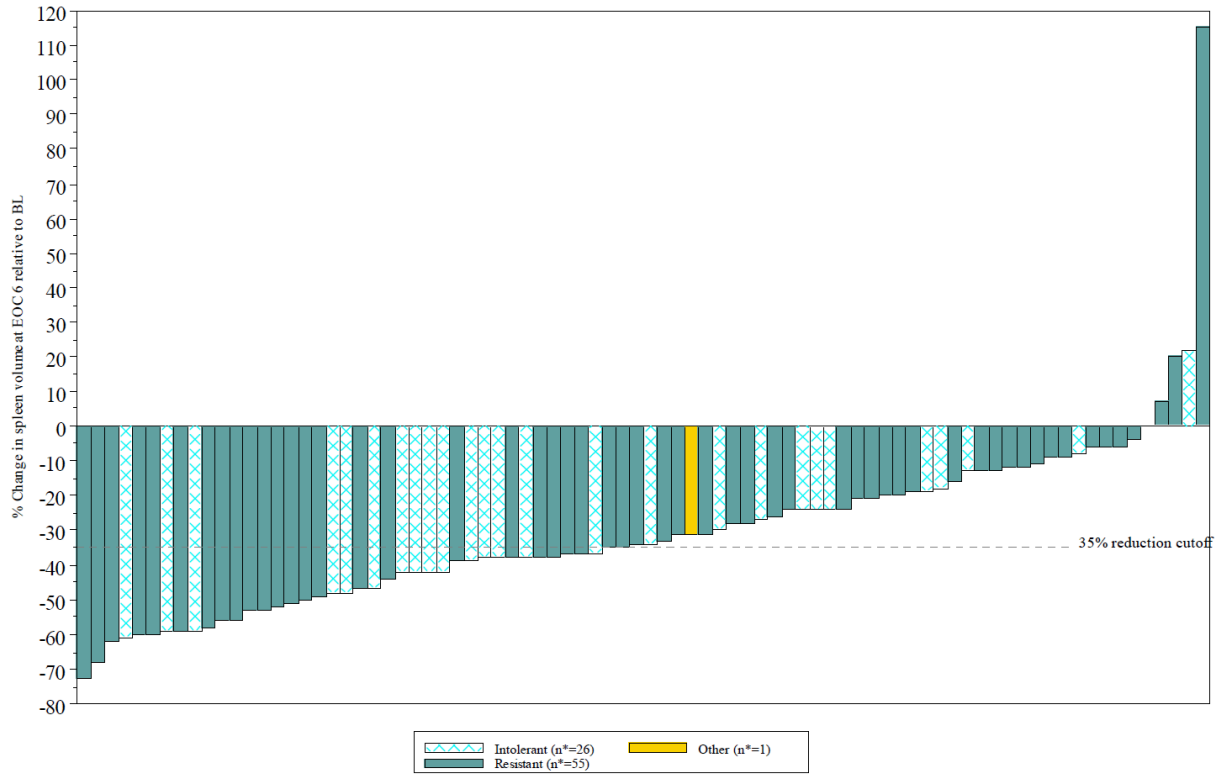
	Fedratinib 400 mg N = 83
Spleen volume at baseline (mL) [a]	
n	83
Mean (SD)	3012.6 (1479.58)
Median	2769.0
Min, Max	737, 7815
95 % CI	2689.5, 3335.6
Spleen volume at EOC6 (mL)	
n	82
Mean (SD)	2131.7 (1250.81)
Median	1895.5
Min, Max	401, 5070
95% CI	1856.9, 2406.6
% change in spleen volume at EOC6	
n	82
Mean (SD)	−30.4 (25.47)
Median	−34.0
Min, Max	−73, 115
95% CI	−36.0, −24.8

CI = confidence interval; CT = computed tomography; EOC6 = End of Cycle 6; LOCF = last observation carried forward; Max = maximum; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; PP = per protocol; SD = standard deviation.

a Baseline spleen volume is defined as the last non-missing spleen volume measurement by the first dose of treatment.
Note: Spleen volume was measured by MRI/CT scan and reviewed in a blinded fashion by a central imaging laboratory.
Note: The LOCF method imputed the missing spleen volume measurement at End of Cycle 6 with the spleen volume measurement at End of Cycle 3, except for subjects who discontinued prior to End of Cycle 6 due to disease progression.

Source: Study ARD12181 CSR in-text Table 25.

Figure 3.2.3.2-1: Waterfall Plot of Percent Reduction in Spleen Volume From Baseline to EOC6 (With LOCF) (PP Population): Study ARD12181



BL = baseline; CT = computed tomography; EOC6 = End of Cycle 6; MRI = magnetic resonance imaging; LOCF = last observation carried forward; n* = subjects with available percent change in spleen volume at EOC6; PP = per protocol.

Note: Spleen volume was measured by MRI/CT scan and reviewed in a blinded fashion by a central imaging laboratory.
Note: The LOCF method imputed the missing spleen volume measurement at End of Cycle 6 with the spleen volume measurement at EOC3, except for subjects who discontinued prior to EOC6 due to disease progression.

Source: Study ARD12181 CSR, in-text Figure 5.

3.2.3.3 ARD11936 試験

EOC3 時点（主要評価項目）

ITT 集団の EOC3 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率を、Table 3.2.3.3-1 に示す。

EOC3 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値（95% CI）は、フェドラチニブ 300 mg 群で−25.5%（−40.7%, −19.5%）、400 mg 群で−31.0%（−46.7%, −19.5%）、500 mg 群で−39.0%（−56.1%, −30.5%）であった。

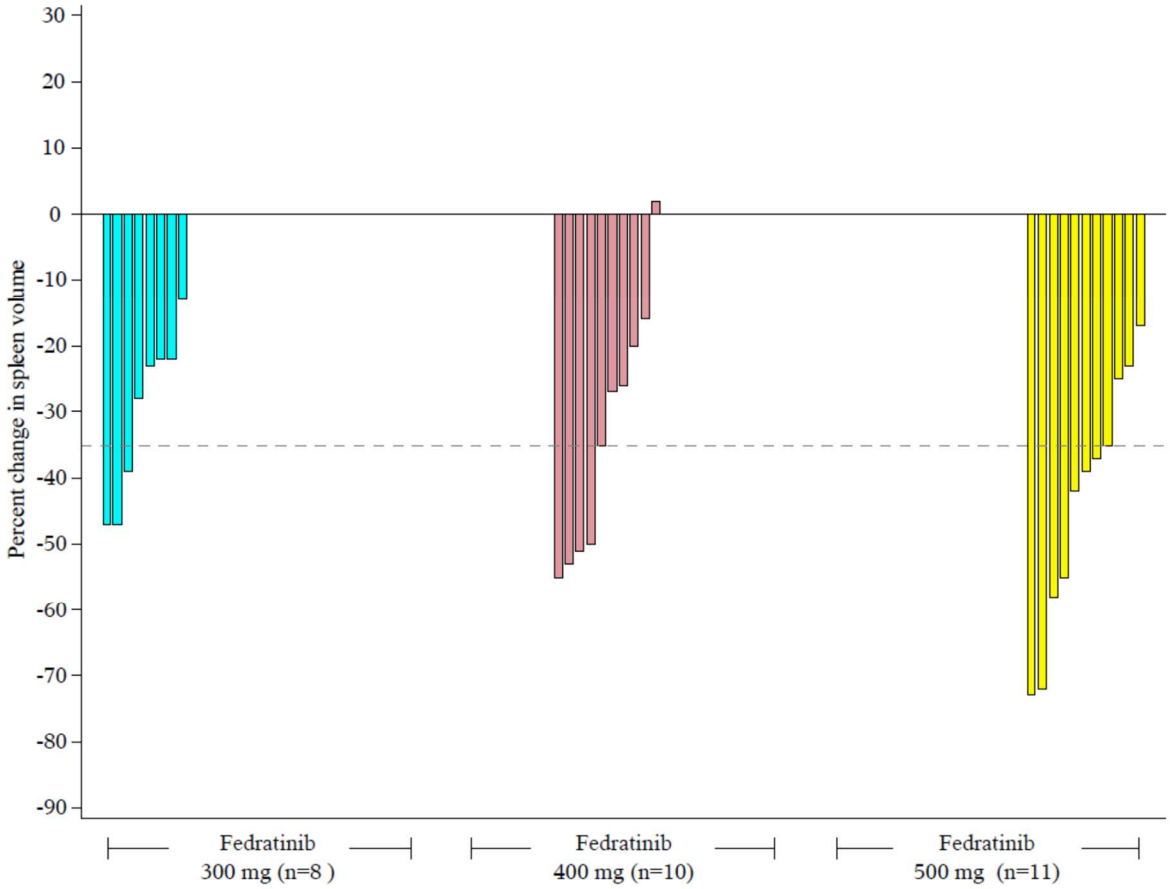
EOC3 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率の Waterfall plot を、Figure 3.2.3.3-1 に示す。

Table 3.2.3.3-1: Percent Change in Spleen Volume by MRI/CT at EOC3 (ITT Population): Study ARD11936

	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg N = 11**
Spleen Volume (mL) at Baseline [a]			
n	10	10	11
Mean (SD)	3827.0 (2486.22)	3348.9 (2003.36)	2025.1 (1173.73)
Median	2602.5	2468.0	1616.0
Min, Max	1567, 7503	1665, 8265	654, 3770
95% CI	(2048.5, 5605.5)	(1915.8, 4782.0)	(1236.6, 2813.6)
Spleen Volume (mL) at EOC3			
n	8	10	11
Mean (SD)	3246.0 (2180.25)	2288.5 (1682.19)	1152.1 (874.55)
Median	2411.5	2043.5	761.0
Min, Max	974, 5858	881, 6650	272, 3121
95% CI	(1423.3, 5068.7)	(1085.1, 3491.9)	(564.6, 1739.6)
Percent Change in Spleen Volume at EOC3 Relative to Baseline			
n	8	10	11
Mean (SD)	-30.1 (12.70)	-33.1 (19.06)	-43.3 (19.04)
Median	-25.5	-31.0	-39.0
Min, Max	-47, -13	-55, 2	-73, -17
95% CI	(-40.7, -19.5)	(-46.7, -19.5)	(-56.1, -30.5)

CI = confidence interval; CT = computed tomography; EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; SD = standard deviation.
a Baseline spleen volume is defined as the last spleen volume measurement prior to the first dose of treatment.
Source: Study ARD11936 CSR, in-text Table 22.

Figure 3.2.3.3-1: Percent Change From Baseline in Average Spleen Volume in Individual Subjects at EOC3 (ITT Population): Study ARD11936



EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat.
Source: Study ARD11936 CSR, in-text Figure 3.

EOC6 時点（副次評価項目）

ITT 集団の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率を、Table 3.2.3.3-2 に示す。

EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値（95% CI）は、フェドラチニブ 300 mg 群で−32.0%（−40.6%, −18.8%）、400 mg 群で−42.0%（−53.3%, −21.3%）、500 mg 群で−38.0%（−55.9%, −26.3%）であった。

Table 3.2.3.3-2: Percent Change in Spleen Volume by MRI/CT at EOC6 (ITT Population): Study ARD11936

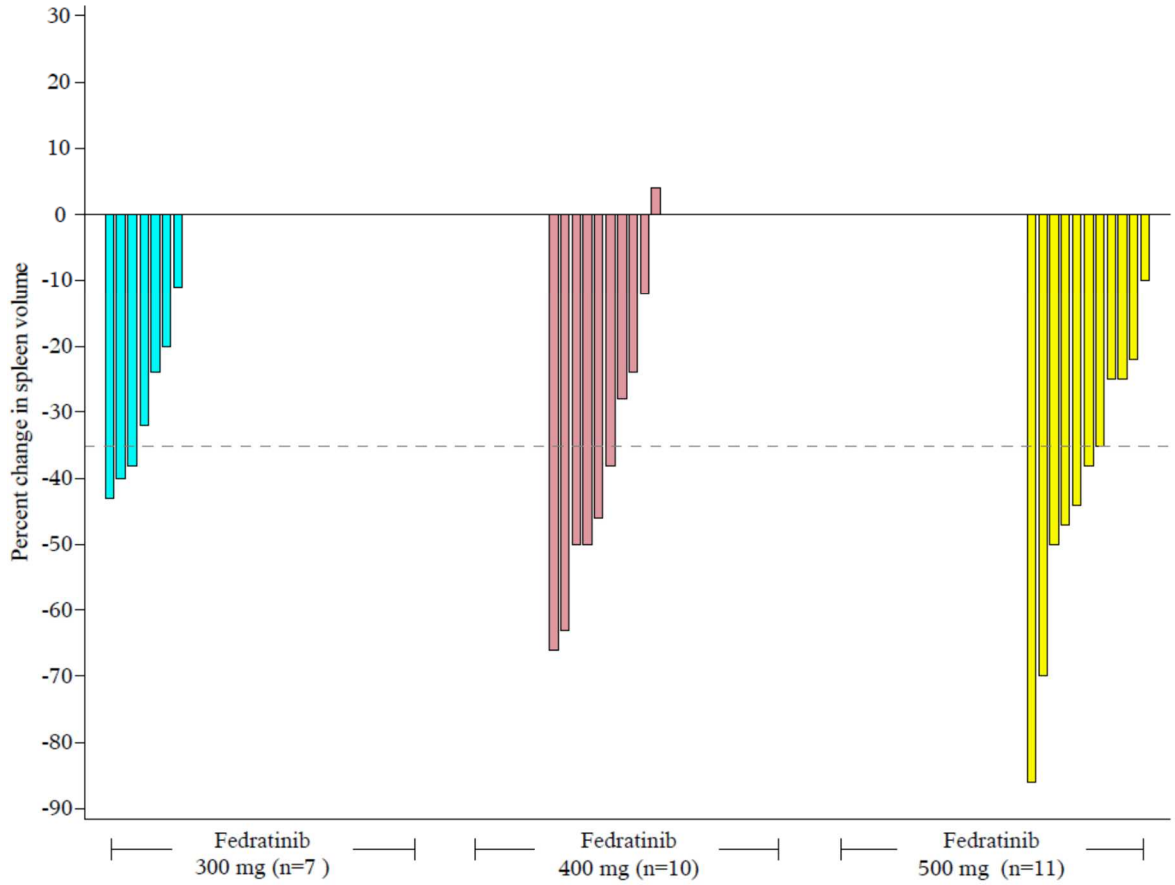
	Fedratinib		
	300 mg N = 10	**400 mg N = 10**	**500 mg N = 11**
Spleen Volume (mL) at Baseline [a]			
n	10	10	11
Mean (SD)	3827.0 (2486.22)	3348.9 (2003.36)	2025.1 (1173.73)
Median	2602.5	2468.0	1616.0
Min, Max	1567, 7503	1665, 8265	654, 3770
95% CI	(2048.5, 5605.5)	(1915.8, 4782.0)	(1236.6, 2813.6)
Spleen Volume (mL) at EOC6			
n	7	10	11
Mean (SD)	3367.3 (2146.13)	2213.5 (1907.64)	1151.5 (932.59)
Median	2533.0	1831.5	766.0
Min, Max	1133, 5997	643, 7306	369, 3394
95% CI	(1382.4, 5352.1)	(848.9, 3578.1)	(525.0, 1778.1)
Percent Change in Spleen Volume at EOC6 Relative to Baseline			
n	7	10	11
Mean (SD)	-29.7 (11.79)	-37.3 (22.34)	-41.1 (22.07)
Median	-32.0	-42.0	-38.0
Min, Max	-43, -11	-66, 4	-86, -10
95% CI	(-40.6, -18.8)	(-53.3, -21.3)	(-55.9, -26.3)

CI = confidence interval; EOC = end of cycle; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
a Baseline spleen volume is defined as the last spleen volume measurement prior to the first dose of treatment.
Source: Study ARD11936 CSR, in-text Table 24.

EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率の Waterfall plot を、Figure 3.2.3.3-2 に示す。

EOC6 時点では、1 例を除く全例で EOC6 時点にベースラインからの脾臓容積の縮小を認めた。また、300 mg 群での EOC6 時点の縮小率（平均値）は、EOC3 時点よりも低下した。

Figure 3.2.3.3-2: Percent Change From Baseline in Average Spleen Volume in Individual Subjects at EOC6 (ITT Population): Study ARD11936



EOC = end of cycle; ITT = intent to treat.
Source: Study ARD11936 CSR, in-text Figure 4.

3.2.3.4 MF-003 試験

有効性評価可能集団の EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率を、Table 3.2.3.4-1 に示す。

EOC6 時点での脾臓容積のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、−49.13%（−70.9%～−5.7%）であった。

有効性評価可能集団の EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの変化率の Waterfall plot を Figure 3.2.3.4-1 に示す。

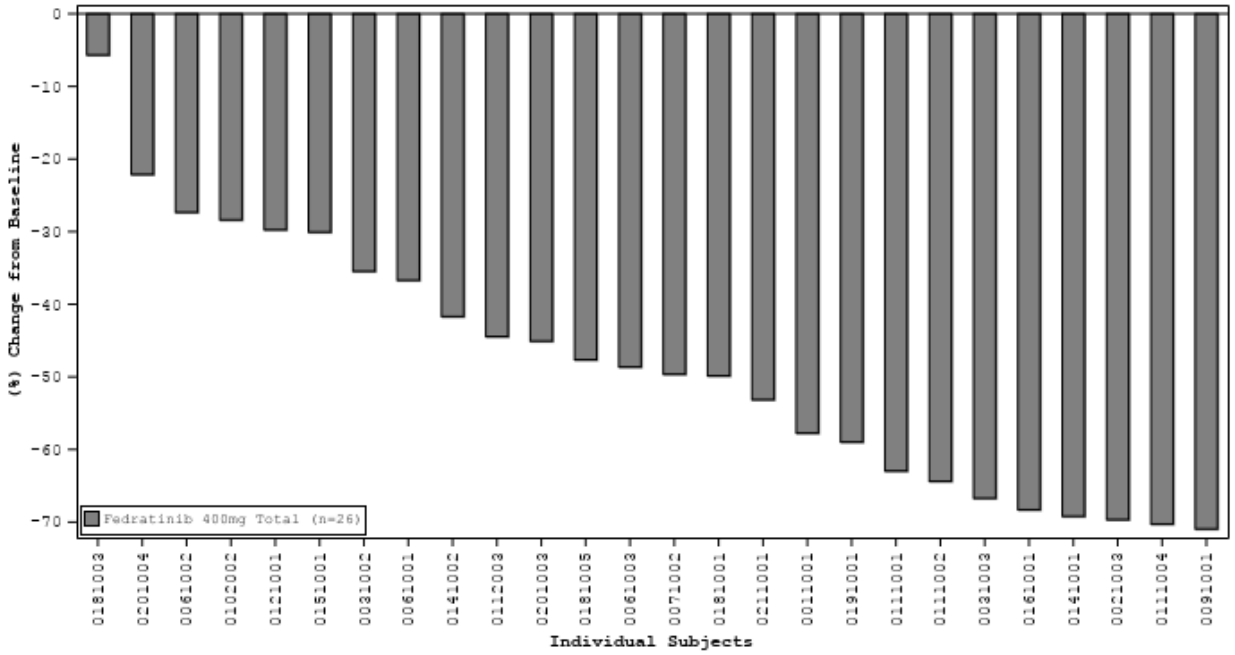
大部分の被験者で、EOC6 時点の脾臓容積のベースラインからの縮小が認められた。

Table 3.2.3.4-1: Percent Change from Baseline in Spleen Volume at EOC6 (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

	Fedratinib 400mg N=28
EOC6	
n	26
Mean	-48.25
SD	17.567
Median	-49.13
Q1, Q3	-64.37, -35.45
Min, Max	-70.9, -5.7

EOC = End of Cycle; Max = Maximum; Min = Minimum; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.
Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.2.1.

Figure 3.2.3.4-1: Percentage Change in Spleen Volume from Baseline at the end of Cycle 6, Waterfall Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003



Each bar represents a subject with both baseline and post-baseline result.
Source: Study MF-003 CSR, Figure 14.2.1.2

3.2.4 MF 症状の改善

3.2.4.1 EFC12153 試験

MF 症状に対する奏効割合（TSS が 50%以上減少）

ITT 集団のうちベースラインの TSS が欠測であった被験者を除いた被験者での、EOC6 時点の MF 症状の奏効割合（TSS が 50%以上減少）を、Table 3.2.4.1-1 に示す。

MF 症状に対する奏効割合（TSS が 50%以上減少）は、プラセボ群で 8.2%（7/85 例）、フェドラチニブ 400 mg 群で 39.6%（36/91 例）、500 mg 群で 34.1%（31/91 例）であった。ステップダウン法で多重性を調整した結果、MF 症状の奏効割合に、いずれのフェドラチニブ群でもプラセボ群と比較して臨床的に意味のある、統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

Table 3.2.4.1-1: Proportion of Subjects with a ≥ 50% Reduction in the Total Symptom Score from Baseline to EOC6 (ITT Population with Non-missing Baseline Total Symptom Score): Study EFC12153

		Fedratinib	
	Placebo (N = 85)	**400 mg (N = 91)**	**500 mg (N = 91)**
Response at the EOC6			
n (%)	7 (8.2)	36 (39.6)	31 (34.1)
(95% CI)	(2.4, 14.1)	(29.5, 49.6)	(24.3, 43.8)
Difference to placebo	-	31.33	25.83
P-value [a]	-	< 0.0001	< 0.0001
(97.5% CI of difference)	-	(18.0, 44.6)	(12.8, 38.8)

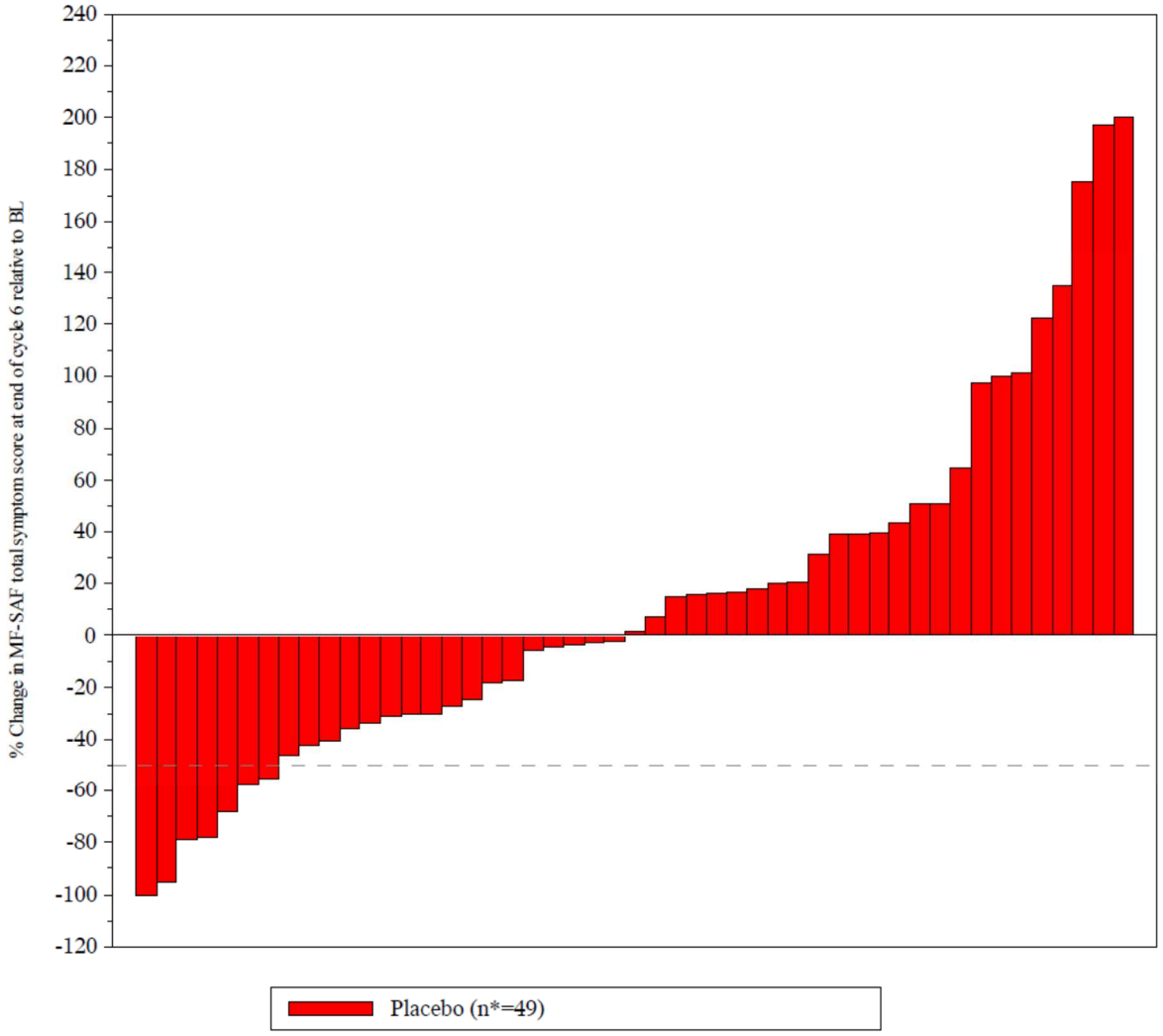
CI = confidence interval; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent to treat; MFSAF = myelofibrosis symptom assessment form; TSS = total symptom score.
a P-values were calculated based on the chi-square test comparing each fedratinib arm to the placebo arm; CIs were calculated using normal approximation.
Note: The TSS was defined as the average value of the daily total score, which was calculated as the sum of the daily scores of the 6 items of the MFSAF: night sweats, pruritus (itching), abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. Non-missing baseline TSS includes subjects with baseline TSS = 0.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Table 34.

TSS の変化率

ITT 集団のうちベースラインの TSS が 0 を上回った被験者での、EOC6 時点の MFSAF 改訂版を用いた TSS の変化率の waterfall plot を、Figure 3.2.4.1-1（プラセボ群）、Figure 3.2.4.1-2（フェドラチニブ 400 mg 群）、Figure 3.2.4.1-3（500 mg 群）に示す。

EOC6 時点での TSS はプラセボ群の約半数（51.0%）で悪化していたが、フェドラチニブ群では大部分の被験者（400 mg 群の 78.9%、500 mg 群の 84.2%）で改善（変化率が 0 を上回る）していた【M5.3.5.1-1 EFC12153 試験 CSR, Section 11.4.1.2.1.3】。

Figure 3.2.4.1-1: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Placebo Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153

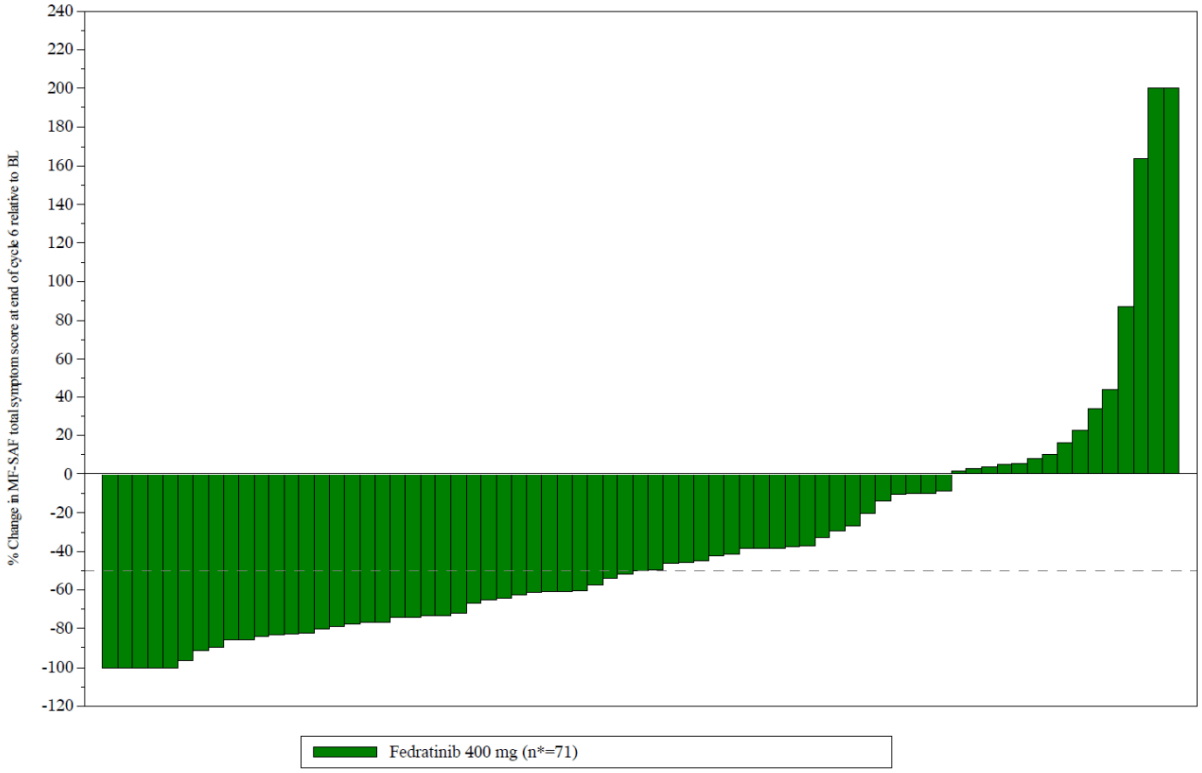


BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; MFSAF or MF-SAF = myelofibrosis symptom assessment form; TSS = total symptom score.

N = 49: Subjects in the placebo arm with available percentage change in TSS at the EOC6.
Notes: The dashed line represents a 50% reduction in TSS. Subjects with TSS increased by at least 200% are plotted as 200% increase. The TSS was defined as the average value of the daily total score, which was calculated as the sum of the daily scores of the 6 items of the MFSAF: night sweats, pruritus (itching), abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain.

Source: Study EFC12153 CSR, Figure 14.2.8.1.

Figure 3.2.4.1-2: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Fedratinib 400 mg Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153

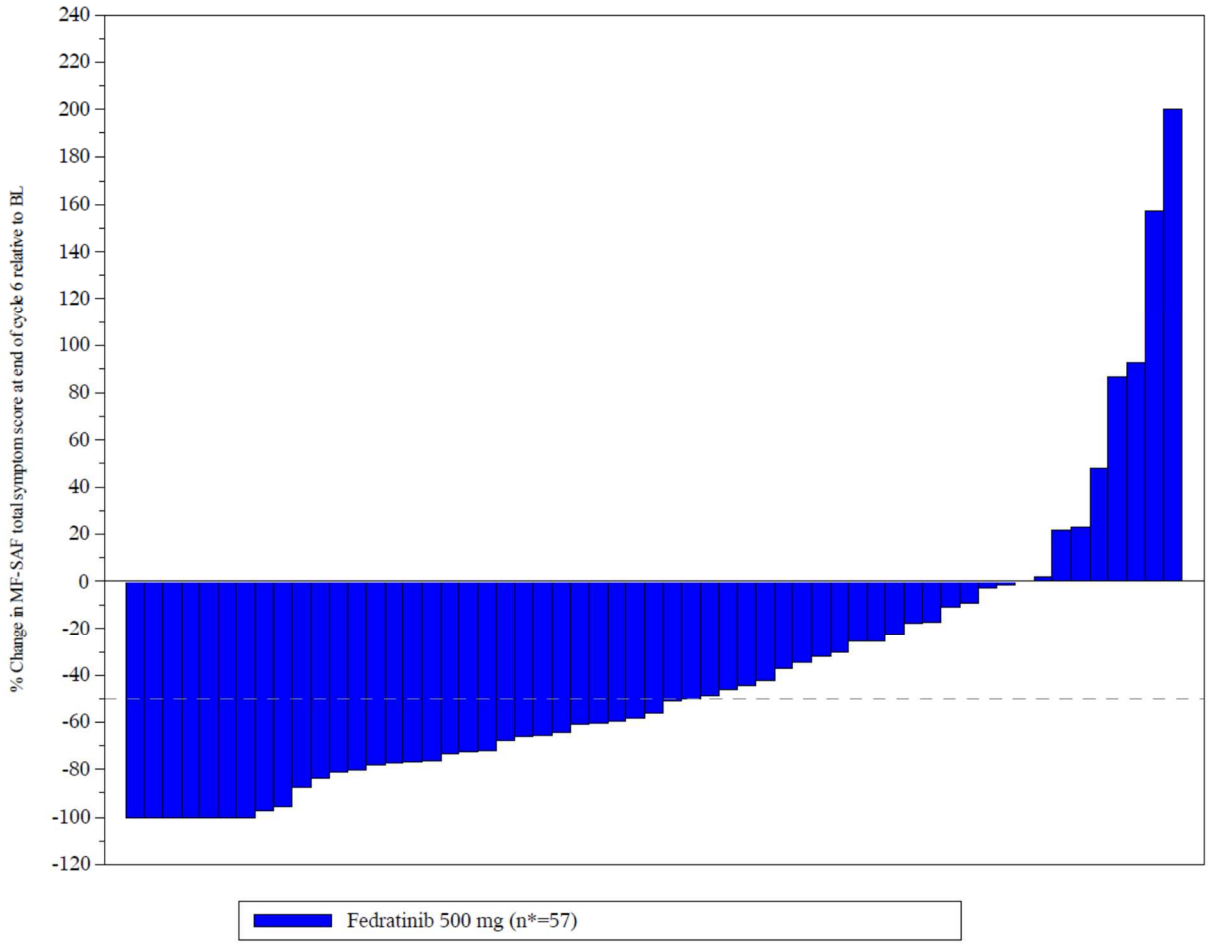


BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; MFSAF or MF-SAF = myelofibrosis symptom assessment form; TSS = total symptom score.

N = 71: Subjects in the fedratinib 400 mg arm with available percentage change in TSS at the EOC6.
Notes: The dashed line represents a 50% reduction in TSS. Subjects with TSS increased by at least 200% are plotted as 200% increase. The TSS was defined as the average value of the daily total score, which was calculated as the sum of the daily scores of the 6 items of the MFSAF: night sweats, pruritus (itching), abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain.

Source: Study EFC12153 CSR, Figure 14.2.8.2.

Figure 3.2.4.1-3: Waterfall Plot of Percentage Change in TSS at the EOC6 – Fedratinib 500 mg Arm (Symptom Analysis Population with Available EOC6 Assessment): Study EFC12153



BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; MFSAF or MF-SAF = myelofibrosis symptom assessment form; TSS = total symptom score.

N = 57: Subjects with available percentage change in TSS at the EOC6.
Notes: The dashed line represents a 50% reduction in TSS. Subjects with TSS increased by at least 200% are plotted as 200% increase. The TSS was defined as the average value of the daily total score, which was calculated as the sum of the daily scores of the 6 items of the MFSAF: night sweats, pruritus (itching), abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain.

Source: Study EFC12153 CSR, Figure 14.2.8.3.

3.2.4.2 ARD12181 試験

MF 症状に対する奏効割合（TSS が 50%以上減少）

MFSAF 集団全体で MF 症状の奏効割合（TSS が 50%以上減少）は、EOC3 時点で 31.1%（28/90 例）、EOC6 時点で 26.7%（24/90 例）であった（Table 3.2.4.2-1）。

Table 3.2.4.2-1: Subjects With ≥ 50% Reduction in Modified MFSAF Total Symptom Scores at EOC3 and EOC6 - MFSAF Analysis Population: Study ARD12181

	Fedratinib 400 mg		
		Subjects R/R [a],or Intolerant [b] to Ruxolitinib	
	Overall N = 90	Cohort 1 [c] N = 74	Cohort 1a [c] N = 62
EOC3			
n (%)	28 (31.1)	22 (29.7)	18 (29.0)
95% CI [d]	21.8, 41.7	19.7, 41.5	18.2, 41.9
EOC6			
n (%)	24 (26.7)	20 (27.0)	20 (32.3)
95% CI [d]	17.9, 37	17.4, 38.6	20.9, 45.3

CI = confidence interval; EOC = end of cycle; EOT = end of treatment; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; R/R = relapsed/refractory; TSS = total symptom score.

a Criteria for R/R to ruxolitinib: < 30% reduction in spleen size (or < 10% reduction in spleen volume) at EOT compared to baseline and failure to meet criteria for response during treatment (refractory) or < 30% reduction in spleen size (or < 10% reduction in spleen volume) at EOT compared to baseline after an initial response (relapsed). Response to ruxolitinib is defined as: ≥ 50% reduction in spleen size for baseline spleen > 10 cm; nonpalpable spleen for baseline spleen between 5 and 10 cm; not eligible for spleen response for baseline spleen < 5 cm; ≥ 35% reduction in spleen volume from baseline. Subjects must have had treatment with ruxolitinib for ≥ 3 months.

b Criteria for intolerant to ruxolitinib: treatment with ruxolitinib for ≥ 28 days complicated by any of the following: development of RBC transfusion requirement (≥ 2 units/month for 2 months), or Grade ≥ 3 AEs of thrombocytopenia, anemia, hematoma, and/or hemorrhage while on treatment with ruxolitinib.

c Cohort 1 includes subjects meeting newly defined criteria for relapsed/refractory or intolerant to ruxolitinib (Section 1.5.3.2). 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 Confidence interval estimated by Clopper Pearson Exact CI method.

Note: Results are presented by initial dose, ie, 400 mg.

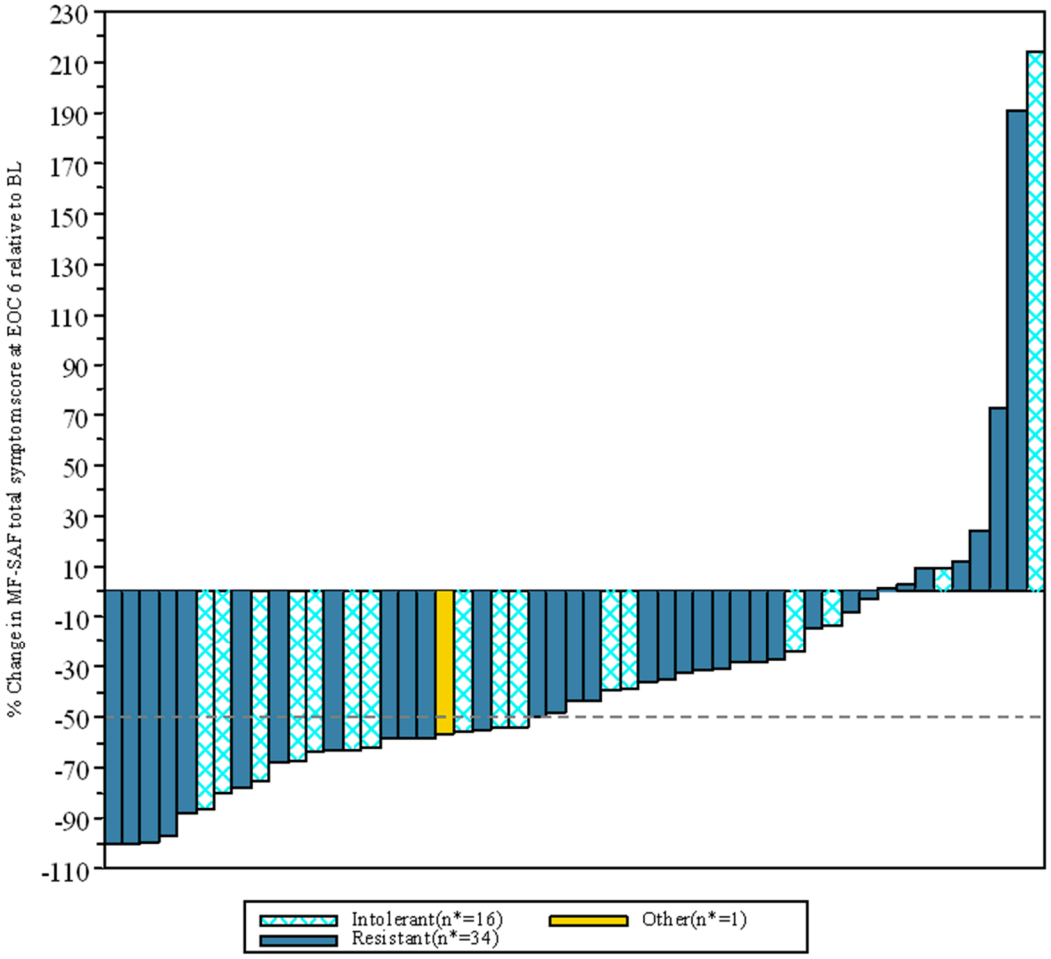
Notes: Total symptom score was defined as the sum of 6 symptom scores: night sweats, pruritus, abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. For this analysis, subjects with a baseline total symptom score equal to 0 are excluded (due to no place for symptom reduction). Subjects with a missing total symptom score at the End of Cycle 6 were considered as non-responders.

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

TSS の変化率

ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の被験者での MFSAF 改訂版を用いた TSS のベースラインからの変化率の中央値の Waterfall plot を、Figure 3.2.4.2-1 に示す。EOC6 時点で約 82%（42/51 例）の被験者に MFSAF 改訂版を用いた TSS の改善が認められ、ルキソリチニブ抵抗性、不耐容を問わず、MF 症状は EOC6 時点で改善することが示唆された。

Figure 3.2.4.2-1: Waterfall Plot of Percent Change in Total Symptom Score From Baseline to EOC6 (ITT Population with Non-zero Baseline and EOC6 Assessments): Study ARD12181



BL = baseline; EOC6 = End of Cycle 6; ITT = intent-to-treat; n*= subjects with available percent change in total symptom score at End of Cycle 6; TSS = total symptom score.
Notes: Total symptom score is defined as the sum of 6 symptom scores: night sweats, pruritus, abdominal discomfort, early satiety, pain under ribs on left side, and bone or muscle pain. Subjects plotted in this figure are based on ITT population with non-zero baseline TSS and are the same subjects as in Figure 7 of Study ARD12181 CSR.
Source: Study ARD12181 CSR, in-text Figure 7.

3.2.4.3 MF-003 試験

MF 症状に対する奏効割合（TSS が 50%以上減少）

有効性評価可能集団のうち MFSAF 改訂版を用いたベースラインの TSS が 0 を上回る被験者において、EOC6 時点で MF 症状の奏効割合（TSS が 50%以上減少）は、37.0%（10/27 例）であった（Table 3.2.4.3-1）。

有効性評価可能集団において、いずれかの時点で MF 症状に対する奏効（TSS が 50%以上減少）が認められた 20 例の追跡調査期間の中央値（範囲）は 4.4（0.9～100.0）週であり、Kaplan-Meier 法による MF 症状に対する奏効の持続期間の中央値（95% CI）は、4.4（4.1, 24.1）週であった【M5.3.5.2-1 MF-003 試験 CSR, Table 14.2.6.2】。

Table 3.2.4.3-1: 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; EOC = end of cycle; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS = total symptom score.

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.

Note: 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.

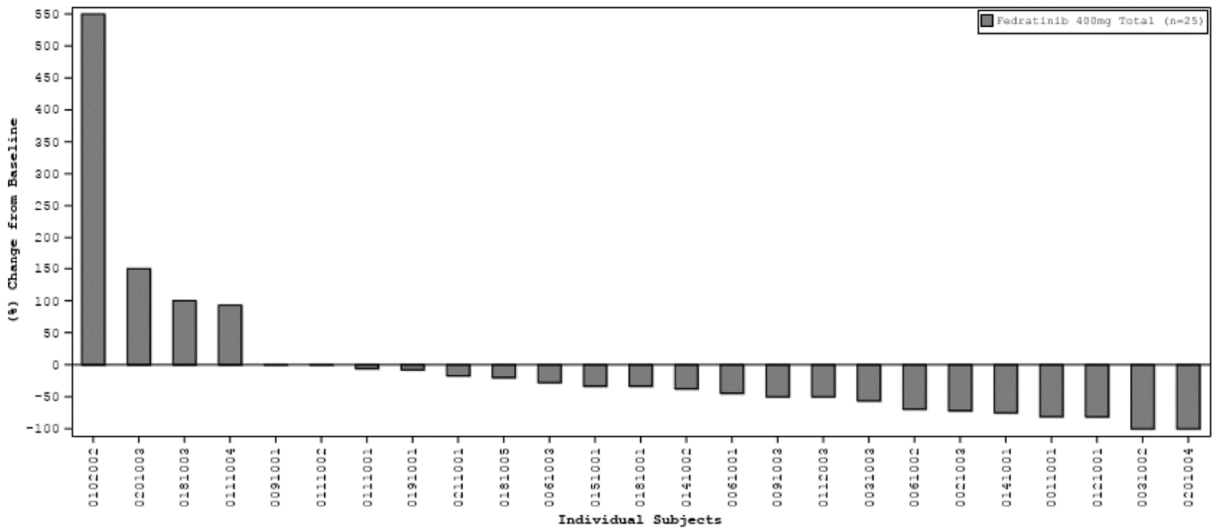
Source: Study MF-003 CSR, in-text Table 7.3.1.1-1.

TSS の変化率

MFSAF 集団での、EOC6 時点の MFSAF を用いた TSS の変化率の waterfall plot を、Figure 3.2.4.3-1 に示す。

大部分の被験者で、EOC6 時点での TSS のベースラインからの改善がみられた。

Figure 3.2.4.3-1: Percentage Change in MFSAF TSS from Baseline at EOC6, Waterfall Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003



EOC = end of cycle; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; TSS = total symptom score.
Each bar represents a subject with both baseline and post-baseline result.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Figure 7.3.1.1-1.

3.2.5 IWG-MRT 効果判定基準に基づく臨床効果

TED12037 試験で IWG-MRT の定義による best response（臨床的改善）を示した被験者の割合は、検討したすべての用量で 41.8%（23/55 例）、MTD コホートで 48.6%（18/37 例）であった（Table 3.2.5-1）。臨床的改善が認められた最低用量は、240 mg/日（2/3 例）であった。

Table 3.2.5-1: Brief Summary of IWG-MRT Response Criteria (Activity Population): Study TED12037

Variable	Fedratinib Starting Dose									
	30 mg/day (n = 3)	**60 mg/day (n = 3)**	**120 mg/day (n = 3)**	**240 mg/day (n = 3)**	**360 mg/day (n = 3)**	**520 mg/day (n = 3)**	**680 mg/day (n = 31)**	**800 mg/day (n = 6)**	**Started ≥ MTD (n = 37)**	**All Doses (n = 55)**
Best Response [a] [n (%)]										
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	17 (54.8)	1 (16.7)	18 (48.6)	23 (41.8)

CI = clinical improvement; CR = complete response; PR = partial response
a Best response across all cycles.
Note: Data collected at Day 28 of Cycle 1 and Day 29 of Cycles 2 and higher were used for analysis of that cycle. Neither progressive disease nor relapse was recorded for any evaluable subject.
Source: Study TED12037 CSR, in-text Table 6

3.2.6 生存期間

3.2.6.1 EFC12153 試験

本試験では 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。

3.2.6.2 MF-003 試験

OS

安全性解析対象集団の追跡調査期間の中央値（範囲）は 50.6（20.1～104.1）週であり、Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定不能（95% CI: NE, NE）であった（Table 3.2.6.2-1）。試験期間全体（治療期＋生存追跡期間）にわたって、データカットオフ時点で、死亡は安全性解析対象集団の 1 例（3.6%）に報告された。

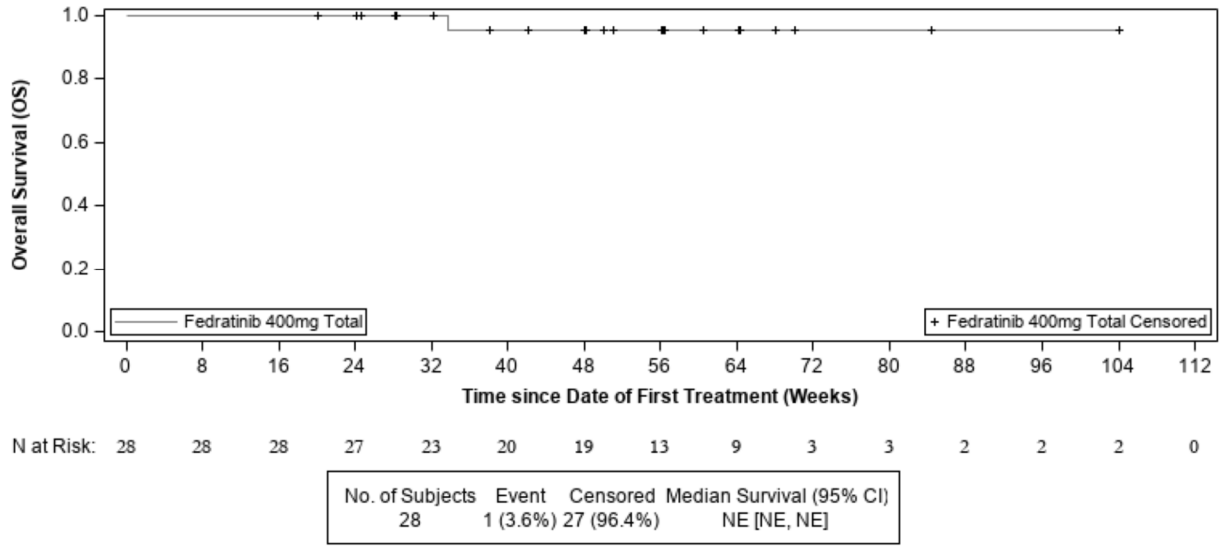
OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.6.2-1 に示す。

Table 3.2.6.2-1: Summary of Overall Survival (Safety Population): Study MF-003

	Fedratinib 400 mg Total N=28
Number of deaths - n(%)	1 (3.6)
Number censored [a] - n(%)	27 (96.4)
Kaplan-Meier estimates of overall survival (weeks) [b]	
25% quartiles	NE
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quartiles	NE
Descriptive summary of follow-up time (weeks) [b]	
n	28
Mean	53.05
SD	21.621
Median	50.55
Q1, Q3	35.90, 64.35
Min, Max	20.1, 104.1

CI = Confidence Interval; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = Not Estimable; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.
a In the absence of the confirmation of death before the analysis performed, overall survival will be censored at the last date the subjects were known to be alive or at the study cut-off date (if applicable), whichever is earlier.
b Overall survival is defined as the time interval from the date of first treatment to the date of death due to any cause.
Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.7.

Figure 3.2.6.2-1: Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival (Safety Population): Study MF-003



CI = confidence interval; NE = not estimable; OS = overall survival.
OS was defined as time from the first treatment to death (due to any cause). In the absence of an event the OS was censored at the date of last valid assessment performed before the analysis performed date.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Figure 7.3.2.6-1.

SDPFS

有効性評価可能集団での追跡調査期間の中央値（範囲）は 47.9（6.6～96.1）週であり、Kaplan-Meier 法による SDPFS の中央値は推定不能（95% CI: NE, NE）であった（Table 3.2.6.2-2）。被験者 28 例のうち、1 例に PD 又は死亡のイベントが発現し、27 例が打ち切りとなった。

SDPFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.6.2-2 に示す。

Table 3.2.6.2-2: Summary of Spleen and Disease Progression Free Survival (SDPFS) (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

	Fedratinib 400 mg Total N=28
Events - n (%)	
Progressive disease	0
Death	1 (3.6)
Censored [a]	27 (96.4)
Kaplan-Meier estimates of time to event (weeks)	
25% quartiles	NE
Median (95% CI)	NE (NE, NE)

Table 3.2.6.2-2: Summary of Spleen and Disease Progression Free Survival (SDPFS) (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003

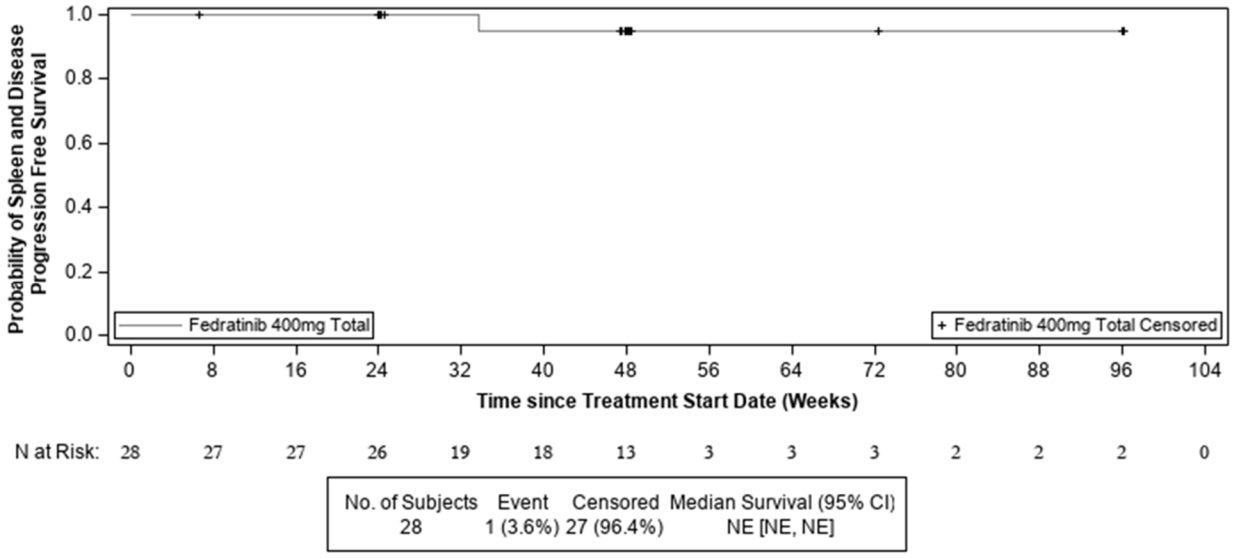
	Fedratinib 400 mg Total N=28
75% quartiles	NE
Follow-up time for all subjects (weeks)	
n	28
Mean	43.51
SD	20.285
Median	47.90
Q1, Q3	24.20, 48.10
Min, Max	6.6, 96.1

CI = Confidence Interval; CT = Computed Tomography; Max = Maximum; Min = Minimum; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NE = Not Estimable; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SDPFS = Spleen and disease progression free survival.

a In the absence of an event the SDPFS will be censored at the date of last valid assessment.
Note: Spleen and disease progression free survival (SDPFS) is defined as the time interval from the treatment start date to the date of death due to any reason or disease progression (modified IWG-MRT 2013 including >=25% increase in spleen volume by MRI/CT), whichever is earlier.

Source: Study MF-003 CSR, Table 14.2.8.

Figure 3.2.6.2-2: Kaplan-Meier Analysis of Spleen and Disease Progression Free Survival (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003



CI = confidence interval; NE = not estimable.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Figure 7.3.2.5-1.

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 EFC12153 試験

主要評価項目の 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）を、臨床的に関連する人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等に基づく部分集団別に評価した。

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）に対する部分集団解析のフォレスト・プロットを Figure 6-1 及び Figure 6-2 に、4 週間後の確定の有無を問わない 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）に対する部分集団解析のフォレスト・プロットを Figure 6-3 及び Figure 6-4 に示す。

ITT 集団の部分集団解析のフォレスト・プロットでは、4 週間後の確定の有無を問わず、脾腫に対する奏効割合はフェドラチニブ群（400 mg 群及び 500 mg 群）でプラセボ群よりも一貫して高かった。

3.3.2 ARD12181 試験

PP 集団（LOCF 法適用）での 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）について、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の部分集団解析を実施した。部分集団解析の結果を Table 6-3 に示す。

LOCF 法を用いた部分集団解析（年齢、性別、人種、MF の種類、ベースラインの MF の疾患リスク、ECOG PS、血小板数、ヘモグロビン、脾臓容積及び脾臓サイズ、遺伝子変異プロファイル）のいずれも、フェドラチニブは一貫して EOC6 時点で脾腫に対する奏効（35%以上の SVR）を示した。

血小板数の少ない MF 患者への治療選択肢が限られていることから、ベースラインの血小板数別（100×10^9/L 未満、100×10^9/L 以上）の脾腫に対する奏効を解析した。PP 集団（LOCF 法適用）において、ベースラインの血小板数にかかわらず、フェドラチニブは一貫して EOC6 時点で脾腫に対する奏効（35%以上の SVR）を示した。

3.3.3 MF-003 試験

脾腫に対する奏効割合

部分集団解析の結果、重要な背景因子（ベースラインの血小板数、MF の疾患リスク、脾臓容積、脾臓サイズ等）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。

ルキソリチニブによる治療歴のある被験者とルキソリチニブ未治療の被験者での脾腫に対する奏効割合の部分集団解析のフォレスト・プロットを Figure 6-5 に示す。

MF に対するルキソリチニブによる治療歴のある被験者の奏効割合は 61.5%（8/13 例）、ルキソリチニブ未治療の被験者の奏効割合は 76.9%（10/13 例）で、治療効果はおおむね一貫していた。

MF 症状に対する奏効割合（TSS が 50%以上減少）

ベースラインの TSS が 0 を上回る有効性評価可能集団の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも良好な有効性が示唆された【M5.3.5.2-1 MF-003 試験 CSR, Section 7.3.1.1】。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 PK、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 ER 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、PK 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（FEDRMPK-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 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のうち輸血が必要となった被験者数は、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【M5.3.3.2-1 TED12037 試験 CSR Section 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 PK 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 EOC3 時点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（3.2.3.3 項）。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 500mg/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 pSTAT3 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 EC50（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（3.2.1.1.1 項）。有効性の観点からは、400 mg 群及び 500 mg 群の 2 群間で成績はおおむね同様であったが、500 mg 群の方が脾臓及び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%）が最高投与量として 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/日群に含めた。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/日群 17 例中 4 例、600 mg/日群 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（500 mg/日群及び 600 mg/日群でそれぞれ 2 例及び 5 例）が減量を要した【M5.3.5.2-2 ARD12181 試験 CSR Section 11.4.1.4.4】。

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であった MF 患者を対象とした国内第 1/2 相単群試験である MF-003 試験では、第 1 相パートで 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。その結果、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 ER 解析によってさらに評価した（FEDR-MPK-002）。ER 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。

5 効果の持続、耐薬性

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、特に ARD12181 試験では被験者の多くがフェドラチニブの投与を途中で中止したため、両試験でのフェドラチニブの長期投与についての評価は限定的である。しかし、いずれの試験でも早期に試験を中止したにもかかわらず、主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した。

EFC12153 試験では、長期有効性に関する評価項目として、OS 及び PFS を評価する計画としていたが、試験を早期中止したことにより、OS 及び PFS を評価するための十分な観察期間を有さず、OS 及び PFS の解析は行わなかった。EFC12153 試験での全投与期間の中央値は、400 mg 群で 62.1 週（範囲: 1.0～91.9 週）であった【M2.7.4.1.2】。Kaplan-Meier 法による脾臓に対する奏効期間の中央値は、400 mg 群で 18.2 ヵ月であった。奏効した被験者のうち試験期間中に PD 又は死亡が認められた被験者は、400 mg 群でわずか 11.1%（6/54 例）であり、レスポンダーの多くは奏効を持続していた。

ARD12181 試験での投与期間の中央値は 24.4 週（範囲: 0.7～79.4 週）であった【M2.7.4.1.2】。被験者の大部分はクリニカルホールド時に治験薬投与中であり、奏効期間の解析で打ち切りとなった。Kaplan-Meier 法による脾臓に対する奏効期間の中央値は推定できず、第一四分位数は 9.4 ヵ月であり、すなわち奏効期間が 9.4 ヵ月以下であった被験者は 25%以下であった。治験期間中、奏効が認められた被験者のうちクリニカルホールド前の PD 又は死亡が認められた被験者は 2 例のみであった。

MF-003 試験では、有効性評価可能集団のうち、いずれかの時点で脾臓に対する奏効が認められた 23 例の追跡調査期間の中央値（範囲）は 36.1（0.1～84.1）ヵ月であったが、PD 又は死亡のイベントが認められなかったため、23 例全例のデータが打ち切りとなり、Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は推定不能であった（Table 3.2.2.1-5）。MF-003 試験では長期有効性に関する評価項目として OS 及び SDPFS を評価した（3.2.6.2 項）。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は推定できなかったが、カットオフ日までの OS の追跡期間の中央値（範囲）は 50.6（20.1～104.1）週であり、試験期間全体で死亡は 1 例（3.6%）のみであった。同様に、Kaplan-Meier 法による SDPFS の中央値は推定できなかったが、カットオフ日までの SDPFS の追跡期間の中央値（範囲）は 47.9（6.6～96.1）週であり、PD 又は死亡のイベントが発現した被験者は 1 例（3.6%）のみであった。

第 1 相試験の TED12037 試験とその継続投与試験である TED12015 試験から、触診による脾臓に対する奏効について、フェドラチニブ投与による長期的なベネフィットが示された。フェドラチニブの投与期間の中央値は、それぞれの試験のカットオフ日時点で、TED12037 試験では 155 日（TED12037 試験 CSR、Table 14.1.4）、TED12015 試験では 29.5 ヵ月（TED12015 試験 CSR、Section 10.1）であった。TED12037 試験で 30～800 mg/日の用量コホートで脾臓サイズの縮小率を評価した結果、投与開始からわずか 1 週間後にすべてのコホートで脾臓サイズの中央値が減少し、240～800 mg コホートでの EOC6 時点の脾臓サイズの縮小率の中央値は 44.4%～81.8%であった。TED12015 試験は、TED12037 試験で 6 サイクルのフェドラチニブの投与を完了した被験者を組み入れ、フェドラチニブを継続投与し、長期安全性及び有効性を評価した。TED12037 試験に組み入れられた 59 例中 43 例が TED12015 試験に組み入れられた。TED12015 試験に組み入れられた 43 例のうち、IWG-MRT 効果判定基準に基づく臨床的改善が維持されていた被験者の割合は、24 サイクル投与後では約 1/3、36 サイクル投与後では 1/4 以上であった。奏効が認められた 32 例での奏効期間の範囲は 0.4～50.5 ヵ月であった（TED12015 試験 CSR、Section 12.1.1）。Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は、550 mg 以上の用量群で推定され、41.4 ヵ月であった（ISE Table 2.12.3）。

以上より、主要な試験とした EFC12153 試験及び ARD12181 試験では試験の早期中止が影響し、OS 等の長期有効性に関する評価ができなかった一方で、観察中は PD や死亡が非常に少なく、フェドラチニブの持続的な奏効が示唆された。日本人 MF 患者を対象とした MF-003 試験では OS 及び SDPFS の中央値は推定できなかったものの、EFC12153 試験及び ARD12181 試験と同様に、カットオフ日までの追跡期間中の死亡及び PD に伴うイベントは非常に少なく、フェドラチニブの持続的な奏効が示された。また、フェドラチニブの長期投与による安全性及び有効性を検討した TED12015 試験からも、フェドラチニブ投与による長期的なベネフィットが示された。

6 付録

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
試験デザイン	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	第 2 相、多施設共同、単群、オープンラベル	第 1/2 相、多施設共同、単群、オープンラベル
対象集団	脾腫を伴う IPSS の中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF、又は post-ET MF 患者で、ECOG PS が 0、1 又は 2 の者	肋骨縁下に 5 cm 以上の脾腫が認められる DIPSS の症状を伴う中間-1、中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者で、治験担当医師の評価に基づくルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の患者	DIPSS の症状を伴う中間-1、中間-2 リスク若しくは高リスクの PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 日本人患者 第 1 相パート：治験責任医師等の評価に基づく、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の患者 第 2 相パート：ルキソリチニブ抵抗性若しくは不耐容、又はルキソリチニブ未治療の患者
割付比	1：1：1（フェドラチニブ 400 mg 群：500 mg 群：プラセボ群）	—	—
フェドラチニブの投与レジメン	400 mg/日又は 500 mg/日を 1 日 1 回、食事の 1 時間前又は 2 時間後に経口投与した。 治験実施計画書改訂第 2 版以降は、毒性が発現した場合に治験担当医師の判断により 100 mg/日まで減量することを可能とした。	400 mg/日を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に経口投与した。十分な脾臓縮小効果がみられない場合には、100 mg/日単位で最大 600 mg/日まで漸増可能とした。毒性が発現した場合は、最低 200 mg/日まで段階的に減量することとした。	300 mg/日又は 400 mg/日を 1 日 1 回、夕食時（同時刻）に外来で経口投与した（第 1 相パートの少なくとも初めの 7 日間は入院で投与した）。 毒性が発現した場合には、投与を中断し、用量の変更を可能とした。 第 1 相パート及び第 2 相パートで、開始用量 300 mg/日から 1 段階減量後又は開始用量 400 mg/日から 2 段階減量後にフェドラチニブに対して不耐容である場合は、フェドラチニブの投与を中止しなければならないとした。フェドラチニブの用量調節スケジュールに規定した期間内に毒性が消失しなかった場合は、フェドラチ

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
			ニブの投与を中止しなければならないとした。フェドラチニブの用量調節スケジュールの規定に該当する場合は、再増量を可能とした。1 日投与量は 400 mg/日を超えないこととした。
投与期間	28 日間を 1 サイクルとして連続 6 サイクル（168 日間）以上投与した。Cycle 7 以降も投与を継続し、改定 IWG-MRT 判定基準で有効性が認められる限り、又は治験薬の投与中止を要する許容できない毒性が認められない限り、投与を継続した。	28 日間を 1 サイクルとして 6 サイクル投与した。6 サイクルの投与完了後は、治療によるベネフィットの徴候が認められ、PD 又はフェドラチニブの投与中止を要する許容できない毒性が認められない限り、投与を継続した。[a]	28 日間を 1 サイクルとして投与した。治験薬の投与中止を要する許容できない毒性が発現する、治療効果が得られない、IWG-MRT 判定基準 2013 年版に基づく PD が認められる、フェドラチニブの服薬が遵守されていない、若しくは被験者が同意を撤回するまで、又はフェドラチニブが承認後販売開始となるまで投与を継続可能とした。
主要評価項目	EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（35%以上の SVR が認められ、4 週間後に MRI/CT 画像判定にて確定した被験者の割合）	EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（MRI/CT により 35%以上の SVR が認められた被験者の割合）	第 2 相パート： EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（MRI/CT により 35%以上の SVR が認められた被験者の割合）
有効性の重要な副次評価項目	• MFSAF 改訂版を用いた MF 症状に対する奏効割合 • EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められ、4 週間後に MRI/CT 画像判定で奏効が確定した被験者の割合） • OS • PFS	—	第 2 相パート： • EOC6 時点の MF 症状に対する奏効割合（MFSAF 改訂版を用いた TSS が 50%以上低下した被験者の割合） • EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（25%以上の SVR が認められた被験者の割合）

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
有効性のその他の副次評価項目	• 奏効期間	• EOC3 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） • 奏効期間 • EOC3 及び EOC6 時点のベースラインと比較した脾臓容積の変化率 • EOC3 及び EOC6 時点で脾臓容積がベースラインから 50%以上縮小した被験者の割合 • EOC3 及び EOC6 時点の MF 症状に対する奏効割合（TSS がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合）	• EOC6 時点の触診による脾腫に対する奏効割合（50%以上縮小した被験者の割合） • MRI/CT 測定による脾腫に対する奏効期間 • 触診による脾腫に対する奏効期間 • MF 症状に対する奏効が持続した期間（MFSAF 改訂版を用いた TSS が 50%以上低下した持続期間） • OS • SDPFS
主な選択基準	• WHO 分類 2008 年版及び IWG-MRT 判定基準に基づき、PMF、post-PV MF 又は post-ET MF と診断された患者 • 改定 IWG-MRT 判定基準により定義された、中間-2 リスク又は高リスクに分類される MF • 肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる • 18 歳以上 • 治験登録時の ECOG PS が 0、1 又は 2 • フェドラチニブ又はプラセボ投与開始前 14 日以内の臨床検査値が以下を満たす。 – ANC 1.0 ×10^9/L 以上 – 血小板数 50 ×10^9/L 以上 – 血清クレアチニン ULN の 1.5 倍以下	• WHO 分類 2008 年版及び IWG-MRT 判定基準に基づき、PMF、post-PV MF 又は post-ET MF と診断された患者 • PMF、post-PV MF 又は post-ET MF に対するルキソリチニブによる治療歴が 14 日間以上（不耐容又はアレルギーのためにルキソリチニブを中止した患者では、治療歴が 14 日間未満でも許容した）であり、フェドラチニブ初回投与前 14 日以上前に投与中止している • DIPSS の症状を伴う中間-1 リスク、中間-2 リスク又は高リスクに分類される MF • 肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる • 18 歳以上の男女	• WHO 分類 2016 年版に基づき PMF と診断された患者、及び IWG-MRT 判定基準 2007 年版に基づき post-PV MF 又は post-ET MF と診断された患者 • 20 歳以上 • ECOG PS が 0、1 又は 2 • DIPSS の症状を伴う中間-1 リスク、中間-2 リスク又は高リスクに分類される MF • 左肋骨縁下に MRI/CT 測定で脾臓容積 450 cm^3 以上又は 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる患者 • 以下の a)又は b)のいずれかの基準を満たす患者 [b] a) PMF、post-PV MF 又は post-ET MF に対するルキソリチニブによる治療歴が 14 日間以上

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
	– 血清アミラーゼ及びリパーゼ ULN の 1.5 倍以下 • 余命が 6 ヵ月以上 • 以下に示す他の原発性悪性腫瘍を有する者は組入れ可とした。 – 適切に治療された基底細胞癌、皮膚扁平上皮がん、子宮頚部上皮内癌、又はその他の癌で 5 年以上再発していない。		（不耐容又はアレルギーのためにルキソリチニブを中止した患者では、治療歴が 14 日間未満でも許容した） b) ルキソリチニブ未治療で、治験責任医師等により本治験に参加することで臨床的ベネフィットが得られると判断された患者 • フェドラチニブ投与開始前に、前治療に関連する毒性が Grade 1 又はベースライン（前治療開始前）まで回復している
主な除外基準	• 脾臓摘出歴がある • 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、造血幹細胞移植、プレドニゾン 10 mg/日超相当のコルチコステロイド、成長因子、又はホルモン剤による治療をフェドラチニブ又はプラセボ投与開始前 14 日以内、ダルベポエチン投与をフェドラチニブ又はプラセボ投与開始前 28 日以内に受けている。ヒドロキシウレアの投与はフェドラチニブ又はプラセボ投与開始前 14 日以内でない場合は許容した。 • フェドラチニブ又はプラセボ投与前 28 日以内に大手術を受けている、又は 6 ヵ月以内に放射線療法を受けている	• 脾臓摘出歴がある • フェドラチニブ初回投与前の ECOG PS が 2 を超える • フェドラチニブ投与開始前 14 日以内の臨床検査値が以下に該当する。 – ANC 1.0 ×10^9/L 未満 – 血小板数 50 ×10^9/L 未満 – 血清クレアチニン ULN の 1.5 倍超 – 血清アミラーゼ又はリパーゼ ULN の 1.5 倍超 • 余命が 6 ヵ月未満 • 他の原発性悪性腫瘍を有する。ただし、以下は組入れ可とした。 – 適切に治療された基底細胞癌、皮膚扁平上皮がん、子宮頚部上皮内癌、又はその他の	• 脾臓摘出歴がある • 造血幹細胞移植歴がある、又は造血幹細胞移植が予定されている • ウェルニッケ脳症を含む脳症の既往歴がある • ウェルニッケ脳症等の脳症の徴候又は症状（重度の運動失調、眼麻痺又は小脳病変の徴候等）を有し、チアミン濃度及び脳 MRI の記録からウェルニッケ脳症が否定できない • 臨床検査値が以下に該当する。 – ANC 1.0 ×10^9/L 未満 – 血小板数 50 ×10^9/L 未満 – WBC 100 ×10^9/L 超 – 末梢血中の骨髄芽球が 5%以上

Table 6-1: **主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン**

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
	• JAK 阻害剤の投与歴がある • 中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（漢方薬を含む）による治療を受けている • 150 mg 超のアスピリンを投与中である	癌で 5 年以上再発していない。 • 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、プレドニゾン 10 mg/日超相当のコルチコステロイド、成長因子、又はホルモン剤による治療をフェドラチニブ投与開始前 14 日以内、ダルベポエチン投与をフェドラチニブ投与開始前 28 日以内に受けている。ヒドロキシウレアの投与はフェドラチニブ投与開始前日まで許容した。 • 中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（漢方薬を含む）による治療を受けている • 1 週間以内に 150 mg/日超のアスピリンを投与されている	– Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満 – 血清アミラーゼ又はリパーゼ ULN の 1.5 倍超 – AST 又は ALT ULN の 3 倍超 – 総ビリルビン ULN の 1.5 倍超。ただし、総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍で、直接ビリルビンが総ビリルビンの 25%未満である場合は組入れ可とした。 • 全血中のチアミン濃度が治験実施施設の基準による正常範囲を下回っており、フェドラチニブ投与開始前に回復がみられないチアミン欠乏症患者 • 中程度若しくは強力な CYP3A4 誘導剤（漢方薬、食品を含む）、又は CYP3A4 及び CYP2C19 阻害剤による治療を受けている • 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、プレドニゾン 10 mg/日超相当の経口コルチコステロイドによる治療を受けている。ヒドロキシウレアの投与はフェドラチニブ投与開始前 14 日以内でない場合は許容した。 • フェドラチニブ投与開始前 14 日以内に骨髄増殖因子（G-CSF 等）を投与されている

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
			• ルキソリチニブ以外の JAK 阻害剤の投与歴がある • フェドラチニブ投与開始前 14 日以内にルキソリチニブを投与されている • 150 mg/日超のアスピリンを投与中である • フェドラチニブ投与開始前 28 日以内に大手術を受けている • 他の原発性悪性腫瘍を有する。以下は組入れ可とした。 – フェドラチニブ投与開始前 3 年以上治療を要していない – 適切に治療された非浸潤性皮膚がん、子宮頚部上皮内癌、乳房の上皮内癌、前立腺癌の偶発的な組織学的所見、又は再発しておらずホルモン剤の治療のみである • 余命がフェドラチニブ投与開始予定日から 6 ヵ月未満
併用薬	フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（CYP3A4 阻害剤等）又は低下させる薬剤（CYP3A4 誘導剤）は、漢方薬及び食品を含め併用が認められない。 CYP2C19 の基質又は強力な阻害剤は注意しながら併用してよい。 CYP3A4 の基質で治療域の狭い薬剤は併用禁忌である。CYP3A4 により代謝	フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（CYP3A4 阻害剤等）又は低下させる薬剤（CYP3A4 誘導剤等）は、漢方薬及び食品を含め併用が認められない。 CYP2C19 の基質又は強力な阻害剤は注意しながら併用してよい。 CYP3A4 の基質で治療域の狭い薬剤は併用禁忌である。CYP3A4 により代謝	強力な CYP3A4 の阻害剤は 300 mg/日コホートでは併用が認められない。400 mg/日コホートでは、強力な CYP3A4 阻害剤が必要な場合にはフェドラチニブの用量を調節したうえで注意しながら併用してよい。 CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害剤は併用が認められない。 P-gp、BCRP、MATE1、MATE-2K、OATP1B1/1B3、OCT2 等のトランスポ

Table 6-1:　主要な試験（EFC12153 試験、ARD12181 試験及び MF-003 試験）の試験デザイン

	EFC12153 試験	ARD12181 試験	MF-003 試験
	される基質で治療域の広い薬剤は注意しながら併用してよい。 治験期間中、MF に対する他の薬剤の併用は認められない。ヒドロキシウレア又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン 10 mg/日超相当を 5 日間超）等の細胞障害性薬剤又は免疫抑制療法の併用は認められない。 輸血は臨床的に必要であれば実施してよい。治験期間中、エリスロポエチン及びダルベポエチンは併用が認められない。顆粒球成長因子（G-CSF 又は GM-CSF 等）は使用してもよい。	される基質で治療域の広い薬剤は注意しながら併用してよい。 治験期間中、MF に対する他の薬剤の併用は認められない。ヒドロキシウレア又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン 10 mg/日超相当を 5 日間超）等の細胞障害性又は免疫抑制療法の併用は認められない。 輸血は臨床的に必要であれば実施してよい。治験参加中、エリスロポエチン及びダルベポエチンは併用が認められない。顆粒球成長因子（G-CSF 又は GM-CSF 等）の併用は認められない。	ーターの基質は注意しながら併用する。 以下の併用療法は治験期間中認められない。 • 細胞障害性の薬剤、化学療法、ターゲット療法、治験薬による治療 • 免疫調節薬による治療 • 免疫抑制療法 • プレドニゾン 10 mg/日超相当の経口コルチコステロイド • ヒドロキシウレア • IFN-α • アナグレリド • フェドラチニブ以外の JAK 阻害剤 • 150 mg/日超のアスピリン • 治験薬 悪心、嘔吐及び下痢等の消化器系 AE の予防又は治療はフェドラチニブの毒性管理に必要である。 被験者は 1 日 1 回チアミン補充を受ける必要がある。 血液製剤は治験実施施設の標準治療に従って投与してよい。 治験期間中、臨床的に必要であれば支持療法及び緩和ケアを実施してよい。

a 本試験はクリニカルホールドのため治験依頼者により早期試験中止され、被験者は 90 日間のチアミン補充療法を受けた。
b フェドラチニブの忍容性を過大推定することを避けるため、ルキソリチニブによる治療歴のある患者は第 1 相パートのみ組入れ可能とした。

AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate aminotransferase; BCRP = breast cancer resistant protein; CT = computed tomography; CYP = Cytochrome P450; DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC3 = End of Cycle 3; EOC6 = End of Cycle 6; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-monocyte colony stimulating factor; IFN = interferon; IPSS = International Prognostic Scoring System; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; JAK = janus kinase; MATE = multidrug and toxin extrusion; MF = myelofibrosis; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; MRI = magnetic resonance imaging; OATP = organic anion transporter protein; OCT = organic cation transporter; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; P-gp = P-glycoprotein; PMF = primary myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; PS = performance status; SDPFS = spleen and disease progression-free survival; SVR = spleen volume reduction; TSS = total symptom score; ULN = upper limit of normal; WBC = white blood cell; WHO = World Health Organizasion

Table 6-2:　用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン

	ARD11936 試験	TED12037 試験	TED12015 試験
試験デザイン	第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、用量設定、3 群	第 1 相、多施設共同、非ランダム化、オープンラベル、用量漸増	第 1/2 相、オープンラベル、継続投与
対象集団	脾腫を伴う IPSS の中間-2 又は高リスクの PMF、post-PV MF、又は post-ET MF 患者	WHO 分類 2008 年版に従い PMF、post-PV MF、又は post-ET MF と診断され、Mayo PSS により定義された高リスク MF 又は症候性脾腫を伴う若しくは既存の治療に反応しない中リスク MF 患者	TED12037 試験でフェドラチニブを 6 サイクル投与され忍容性を示し、IWG-MRT の判定基準に基づく病勢安定、臨床的改善、PR 又は CR が認められた原発性又は続発性の MF 患者
割付比	1：1：1（300 mg 群：400 mg 群：500 mg 群）	—	—
フェドラチニブの投与レジメン	300 mg、400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に経口投与した。400 mg 群及び 500 mg 群の被験者は、毒性による減量が必要でない限りは割り当てられた用量を継続することとした。治験実施計画書第 2 版の改訂後、300 mg 群の被験者は 6 サイクル投与後に漸増可能とした。漸増後の最大 1 日投与量は 500 mg とした。	用量漸増期：各用量 3 例又は 6 例（DLT が発現した場合）に、30、60、120、240、360、520、680 又は 800 mg/日を 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に投与した。 用量確認期：最大 30 例に MTD を投与した。	TED12037 試験の最終投与時と同用量（30 mg/日から 800 mg/日）のフェドラチニブを 1 日 1 回、空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に投与した。安全性及び有効性を考慮して用量変更は可能とした。
投与期間	28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル投与した。臨床的ベネフィットが得られた被験者は、PD がみられるまで又はフェドラチニブの投与中止を要する許容できない毒性が認められるまで、投与を継続した。	28 日間を 1 サイクルとし、最大 6 サイクル投与した。	28 日間を 1 サイクルとし、PD、再発又は許容できない毒性により投与中止が必要となるまで、投与を継続した。試験参加時に病勢安定であった被験者は、臨床効果の客観的証拠がみられない限り、フェドラチニブの投与を最大 6 サイクルまでとした。

Table 6-2:　用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン

	ARD11936 試験	TED12037 試験	TED12015 試験
主要評価項目	• EOC3 時点の MRI/CT による脾臓容積の縮小率 • EOC3 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）（事後解析）	• 安全性及び忍容性、DLT、MTD 及び RP2D • PK	• フェドラチニブの投与継続による安全性、臨床効果及び薬力学への長期的影響
有効性の重要な副次評価項目	—	—	—
有効性のその他の副次評価項目	• 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） • EOC6 時点の MRI/CT による脾臓容積の縮小率 • 脾腫に対する奏効期間（35%以上の SVR） • 触診による脾臓サイズの縮小 • ベースライン（Cycle 1 Day 1 の投与前）から EOC1、EOC3、EOC6 及び投与終了時までの MPN-SAF 質問票による MPN 症状の変化 • ベースラインから EOC6 及び投与終了時までの、EQ-5D 質問票を用いた一般的 HRQoL 及び効用値の比較	• IWG-MRT 判定基準による奏効 • 骨髄評価 • $JAK2^{V617F}$ の遺伝子変異量 • 輸血 • 脾臓サイズ • 症状 • 薬力学	• 6 サイクル投与後の IWG-MRT 判定基準に基づく改善 • 脾臓サイズ • $JAK2^{V617F}$ の遺伝子変異量 • 骨髄評価 • 赤血球及び血小板の輸血回数 • 循環血中サイトカインの濃度 • 患者報告アウトカム及び ECOG PS • 遺伝子変異解析
主な選択基準	• WHO 分類 2008 年版に基づき、PMF、post-PV MF 又は post-ET MF と診断された患者 • IWG-MRT 判定基準により定義された、中間-2 リスク又は高リスクに分類された MF • 肋骨縁下に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる	• WHO 分類 2008 年版に基づき PMF、post-PV MF 又は post-ET MF と診断された患者 • Mayo PSS により定義された高リスク MF、又は症候性脾腫を伴う若しくは既存の治療に反応しない中リスク MF • 18 歳以上	• TED12037 試験で 6 サイクルのフェドラチニブ投与を完了した • TED12037 試験で IWG-MRT 判定基準による病勢安定、臨床的改善、PR 又は CR を示した MF 患者 • 治験責任医師等により、フェドラチニブの投与継続が安全性上の禁忌でないと判断された

Table 6-2:　用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン

	ARD11936 試験	TED12037 試験	TED12015 試験
	• 18 歳以上 • 治験登録時の ECOG PS が 0、1 又は 2 • 治験薬投与開始前 14 日以内の臨床検査値が以下を満たす。 – ANC 1.0 ×10^9/L 以上 – 血小板数 50 ×10^9/L 以上 – 血清クレアチニン ULN の 1.5 倍以下 – 血清アミラーゼ及びリパーゼ ULN の 1.5 倍以下 • 余命が 6 ヵ月以上 • MF 以外の活動性の悪性腫瘍が認められていない。ただし、以下は組入れ可とした。 – 適切に治療された基底細胞癌及び皮膚扁平上皮がん、子宮頚部上皮内癌、又はその他の癌で 5 年間安定であり治療を必要としていない。	• ベースライン（Cycle 1 Day 1 の投与前）の体重が 50 kg 以上 • ベースラインの ECOG PS が 0、1、又は 2 • 治験薬投与開始前 4 日以内の臨床検査値が以下を満たす。 – ANC 1 ×10^9/L 以上 – 血小板数 50 ×10^9/L 以上 – 血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以下 – 総ビリルビン 2.0 mg/dL 以下 – AST 又は ALT が ULN の 3 倍以下。ただし、臨床的に肝臓の髄外造血と適合している場合は高値（ULN の 5 倍以下）でも組入れ可とした。 • 余命が 12 週間以上 • 他の活動性の悪性腫瘍を有していない。ただし、以下は組入れ可とした。 – 適切に治療された基底細胞癌及び皮膚扁平上皮がん	• 本試験への組入れ時に、TED12037 試験でのフェドラチニブ最終投与後 14 日以内、又は血液学的毒性による投与中断から 28 日以内
主な除外基準	• 脾臓摘出歴がある • 化学療法、免疫調節薬、免疫抑制剤、プレドニゾン 10 mg/日超相当のコルチコステロイド、成長因子、ホルモン剤による治療をフェドラチニブ投与開始前 14 日以内、ダルベポエチン投与をフェドラチニブ投与開始前 28 日以内に受けている	• 化学療法、免疫調節薬、免疫抑制剤、プレドニゾン 10 mg/日超相当のコルチコステロイド、又は成長因子による治療をフェドラチニブ投与開始前 14 日以内、ダルベポエチン投与をフェドラチニブ投与開始前 28 日以内に受けている • 大手術又は放射線療法を治験薬投与開始前 28 日以内に受けている	• TED12037 試験での投与中断から 14 日超、又は血液学的毒性による投与中断の場合は 28 日超経過している • 既知の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（漢方薬を含む）による併用治療又は投与を受けている

Table 6-2:　用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン

	ARD11936 試験	TED12037 試験	TED12015 試験
	• 治験薬投与開始前28日以内に大手術を受けている、又は 6 ヵ月以内に放射線療法を受けている • 治験依頼者が許容していない、中程度以上の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（漢方薬を含む）による治療を受けている • JAK 阻害剤による治療歴がある • MRI の実施が禁忌である	• 治験依頼者が許容していない、既知の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤（漢方薬を含む）による併用治療又は投与を受けている • 治験薬製剤の成分に対する過敏性がある	
併用薬	フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（CYP3A4 阻害剤等）又は低下させる薬剤（CYP3A4 誘導剤）は、漢方薬及び食品を含め併用が認められない。 CYP2C19 の基質又は強力な阻害剤は注意しながら併用してよい。 CYP3A4 の基質で治療域の狭い薬剤は併用禁忌である。CYP3A4 により代謝される基質で治療域の広い薬剤は注意しながら併用してよい。 治験期間中、MF に対する他の薬剤の併用は認められない。ヒドロキシウレア又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン 10 mg/日超相当を 5 日間超）等の細胞障害性又は免疫抑制療法の併用は認められない。 輸血は臨床的に必要であれば実施してよい。治験期間中、エリスロポエチン及びダルベポエチンは併用が認められ	フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（CYP3A4 阻害剤等）又は低下させる薬剤（CYP3A4 誘導剤）は、漢方薬及び食品を含め併用が認められない。 治験期間中、MF に対する他の薬剤の併用は認められない。ヒドロキシウレア又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン 10 mg/日超相当を 5 日間超）等の細胞障害性又は免疫抑制療法の併用は認められない。 輸血は臨床的に必要であれば実施してよい。治験期間中、エリスロポエチン、ダルベポエチンは併用が認められない。顆粒球成長因子（G-CSF 又は GM-CSF 等）は Cycle 2 以降、Cycle 1 では DLT が報告された後に限り併用してよい。	フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる薬剤（CYP3A4 阻害剤等）又は低下させる薬剤（CYP3A4 誘導剤）は、漢方薬及び食品を含め併用が認められない。 CYP2C19 の基質又は強力な阻害剤は注意しながら併用してよい。 CYP3A4 の基質で治療域の狭い薬剤は併用禁忌である。CYP3A4 により代謝される基質で治療域の広い薬剤は注意しながら併用してよい。 治験期間中、MF に対する他の薬剤の併用は認められない。ヒドロキシウレア又は経口コルチコステロイド（プレドニゾン 10 mg/日超相当を 5 日間超）等の細胞障害性又は免疫抑制療法の併用は認められない。 輸血は臨床的に必要であれば実施してよい。治験期間中、エリスロポエチン、ダルベポエチン及び顆粒球成長因

Table 6-2: **用量設定試験（ARD11936 試験）並びに TED12037 試験及び TED12015 試験の試験デザイン**

	ARD11936 試験	TED12037 試験	TED12015 試験
	ない。顆粒球成長因子（G-CSF 又は GM-CSF 等）は使用してもよい。		子（G-CSF 又は GM-CSF 等）は併用が認められない。

ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; AST = aspartate aminotransferase; CR = complete response; CT = computed tomography CYP = Cytochrome P450; DLT = dose-limiting toxicity; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC1 = End of Cycle 1; EOC3 = End of Cycle 3; EOC6 = End of Cycle 6; EQ-5D = EuroQol-5D; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-monocyte colony stimulating factor; HRQoL = health-related quality of life; IPSS = International Prognostic Scoring System; IWG-MRT = International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment; JAK = janus kinase; MF = myelofibrosis; MRI = magnetic resonance imaging; MPN-SAF = Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MTD = maximum tolerated dose; PK = pharmacokinetics; PMF = primary myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; PR = partial response; PS = performance status; PSS = Prognostic Scoring System; RP2D = recommended phase 2 dose; SVR = spleen volume reduction; ULN = upper limit of normal; WHO = World Health Organizasion

Table 6-3: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC6 for Demographic Factors and Baseline Disease Characteristics (PP Population With LOCF): Study ARD12181

Subgroup	Fedratinib 400 mg		
	N	n (%)	95% CI [a]
Age [b]			
≤ 65 years	36	17 (47.2)	30.4, 64.5
> 65 years	47	23 (48.9)	34.1, 63.9
≤ 75 years	71	36 (50.7)	38.6, 62.8
> 75 years	12	4 (33.3)	9.9, 65.1
Sex			
Male	41	16 (39.0)	24.2, 55.5
Female	42	24 (57.1)	41, 72.3
Race [c]			
White	78	38 (48.7)	37.2, 60.3
Black	1	1 (100.0)	2.5, 100
Asian	4	1 (25.0)	0.6, 80.6
Type of MF			
Primary MF	43	20 (46.5)	31.2, 62.3
Post-PV MF	24	13 (54.2)	32.8, 74.4
Post-ET MF	16	7 (43.8)	19.8, 70.1
Baseline MF risk			
Intermediate-1 with symptoms	13	8 (61.5)	31.6, 86.1
Intermediate-2	44	21 (47.7)	32.5, 63.3
High-risk MF	26	11 (42.3)	23.4, 63.1
ECOG performance status [b]			
0	25	18 (72.0)	50.6, 87.9
1	38	17 (44.7)	28.6, 61.7
2	17	4 (23.5)	6.8, 49.9
Missing	3	1 (33.3)	0.8, 90.6
Platelet count			
$< 100 \times 10^9$/L	31	16 (51.6)	33.1, 69.8
$\geq 100 \times 10^9$/L	52	24 (46.2)	32.2, 60.5
Hemoglobin [b]			
<10 g/dL	45	19 (42.2)	27.7, 57.8

Table 6-3: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at EOC6 for Demographic Factors and Baseline Disease Characteristics (PP Population With LOCF): Study ARD12181

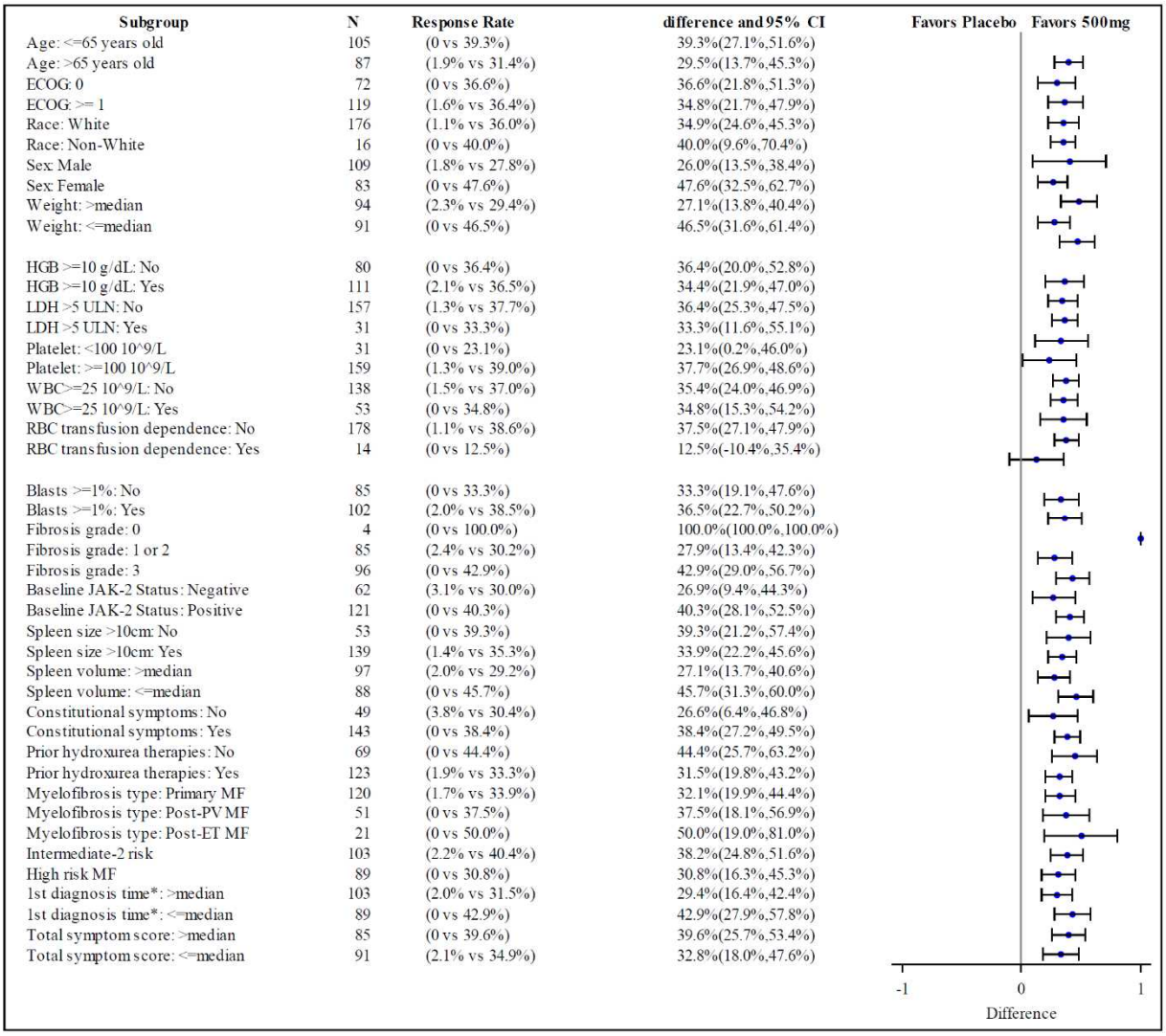
Subgroup	Fedratinib 400 mg		
	N	n (%)	95% CI [a]
≥ 10 g/dL	38	21 (55.3)	38.3, 71.4
Spleen volume [b,d]			
> Median	38	17 (44.7)	28.6, 61.7
≤ Median	45	23 (51.1)	35.8, 66.3
Spleen size [b]			
> 10 cm	67	29 (43.3)	31.2, 56
≤ 10 cm	16	11 (68.8)	41.3, 89
Mutational profile			
Mutant	53	29 (54.7)	40.4, 68.4
Wildtype	25	8 (32.0)	14.9, 53.5
Missing	5	3 (60.0)	14.7, 94.7

CI = confidence interval; CT = computed tomography; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LOCF = last observation carried forward; MF = myelofibrosis; MRI = magnetic resonance imaging; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; PP = per protocol; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; SVR = spleen volume reduction.

a Confidence interval estimated using the Clopper-Pearson Exact method.
b At baseline.
c The race categories in the electronic case report form were Caucasian/white, black, Asian/Oriental, and other. The race categories in this table have been standardized for consistency across fedratinib clinical study reports. Race "Other" is not presented because there were no subjects in the category.
d The median spleen volume at baseline by MRI/CT scan was 2893.50 mL. This median is calculated based on the ITT population.

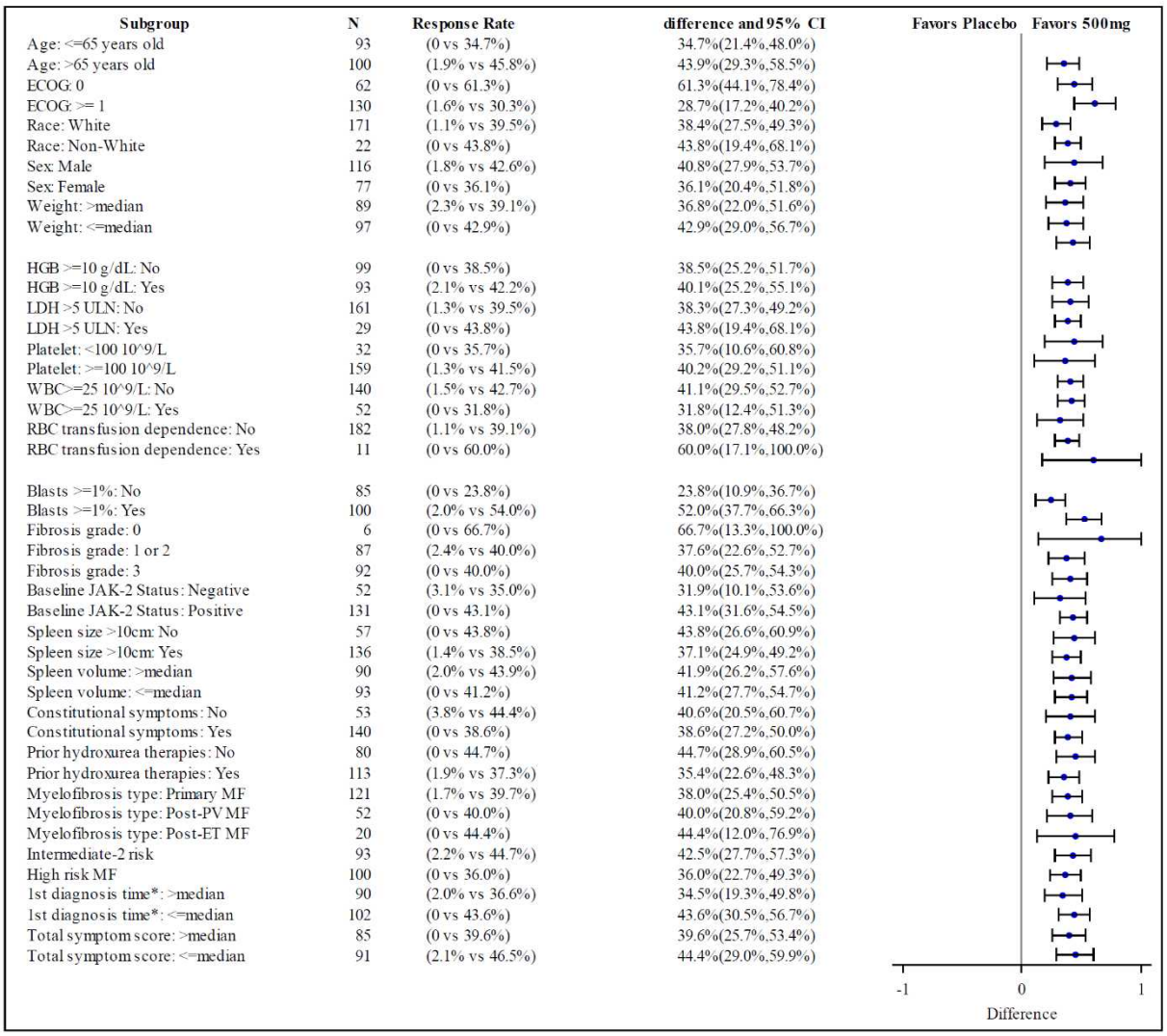
Source: Study ARD12181 CSR, in-text Table 31.

Figure 6-1: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later – 400 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153



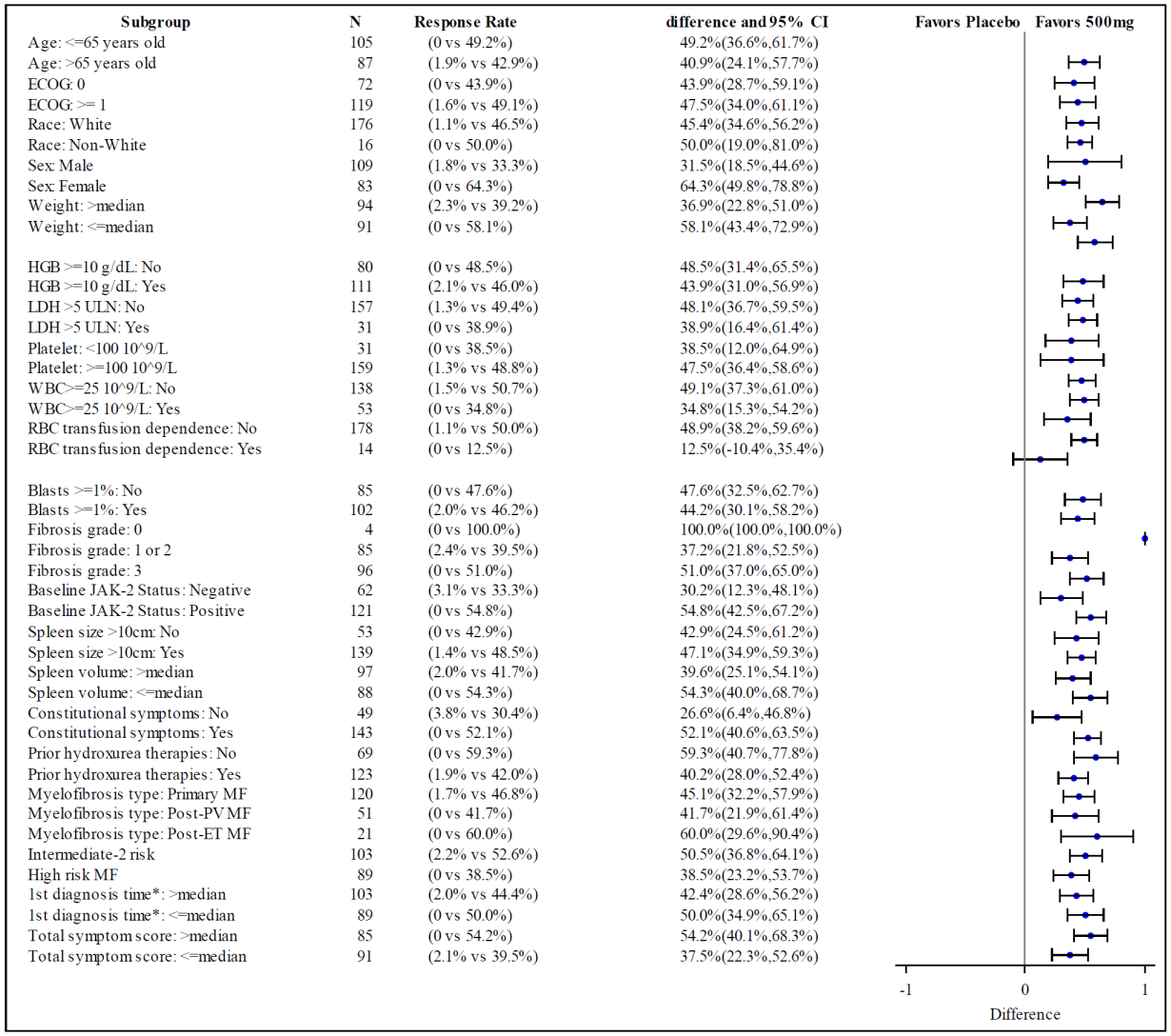
CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC6 = End of Cycle 6; HGB = hemoglobin; ITT = intent to treat; JAK-2 = Janus kinase-2; LDH = lactate dehydrogenase; MF = myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; RBC = red blood cell; SVR = spleen volume reduction; vs = versus; WBC = white blood cell.
Note: * First diagnosis time = time from first diagnosis of MF to randomization.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 6.

Figure 6-2: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 Confirmed 4 Weeks Later – 500 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153



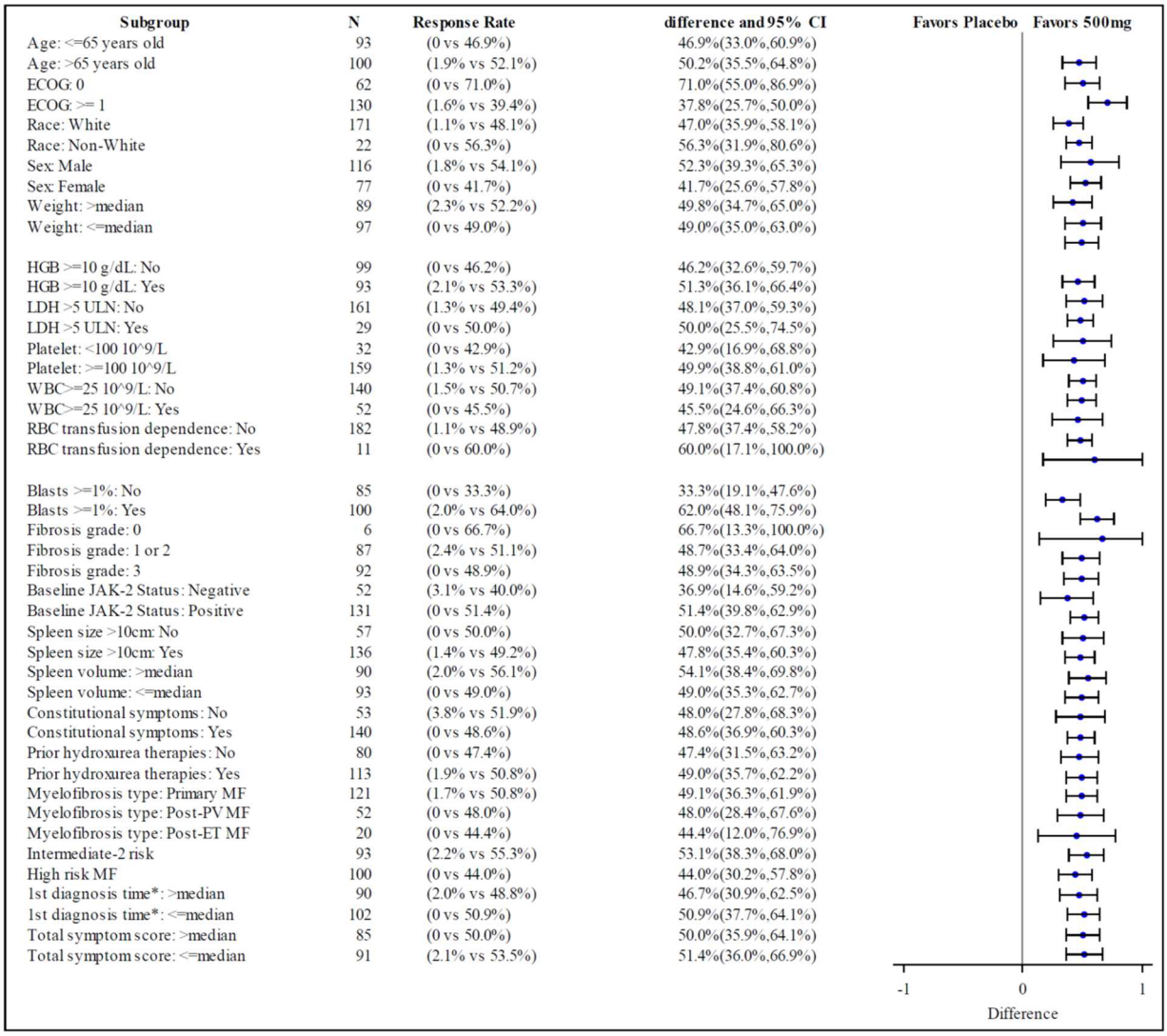
CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC6 = End of Cycle 6; HGB = hemoglobin; ITT = intent to treat; JAK-2 = Janus kinase-2; LDH = lactate dehydrogenase; MF = myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; RBC = red blood cell; SVR = spleen volume reduction; vs = versus; WBC = white blood cell.
Note: First diagnosis time = time from first diagnosis of MF to randomization.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 7.

Figure 6-3: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 – 400 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153



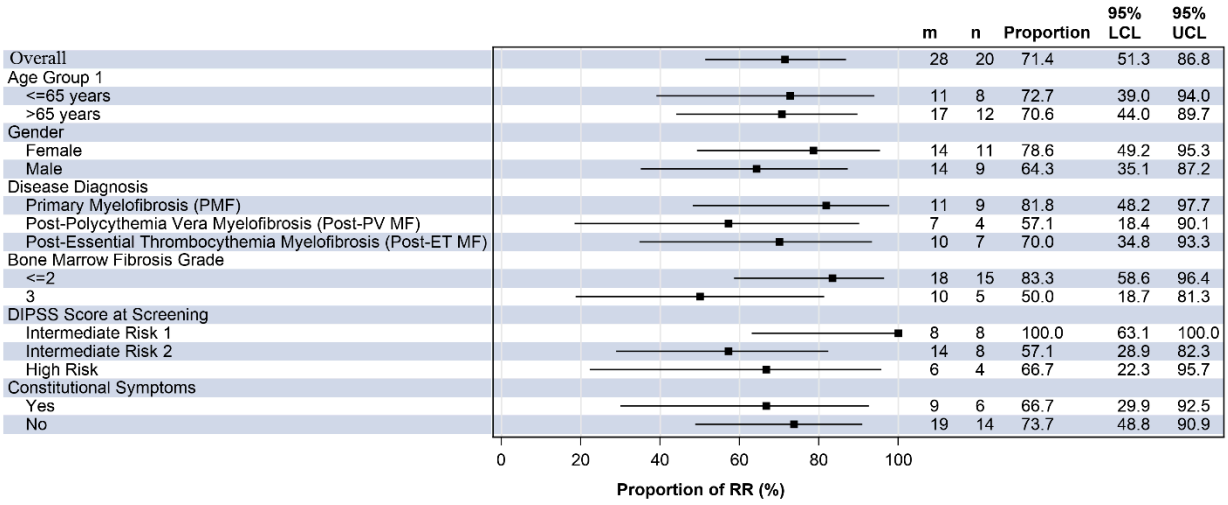
CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC6 = End of Cycle 6; HGB = hemoglobin; ITT = intent to treat; JAK-2 = Janus kinase-2; LDH = lactate dehydrogenase; MF = myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; RBC = red blood cell; SVR = spleen volume reduction; vs = versus; WBC = white blood cell.
Note: First diagnosis time = time from first diagnosis of MF to randomization.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 8.

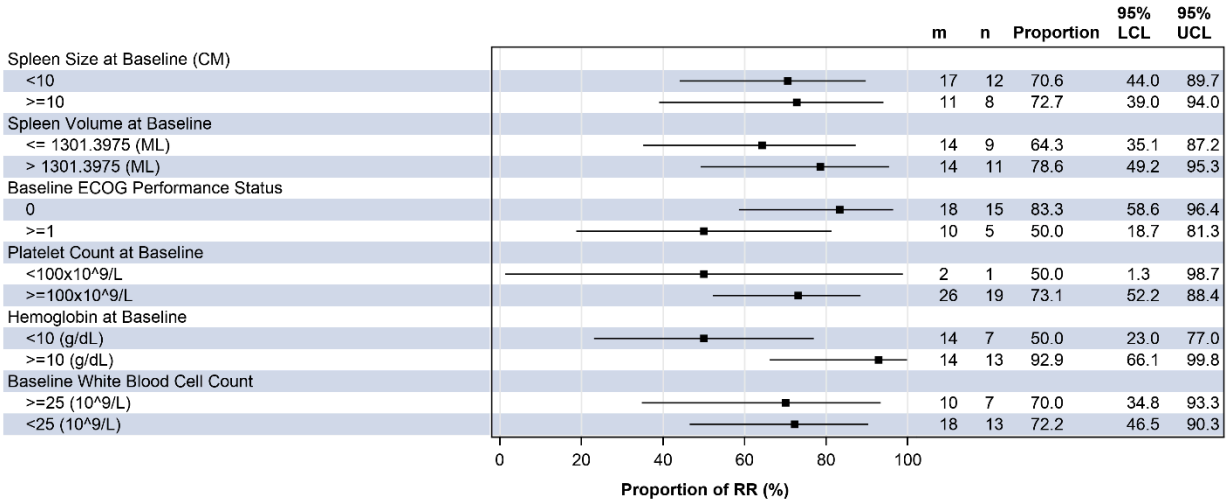
Figure 6-4: Subgroup Analyses of Spleen Response Rate (≥ 35% SVR) at the EOC6 – 500 mg Compared with Placebo (ITT Population): Study EFC12153

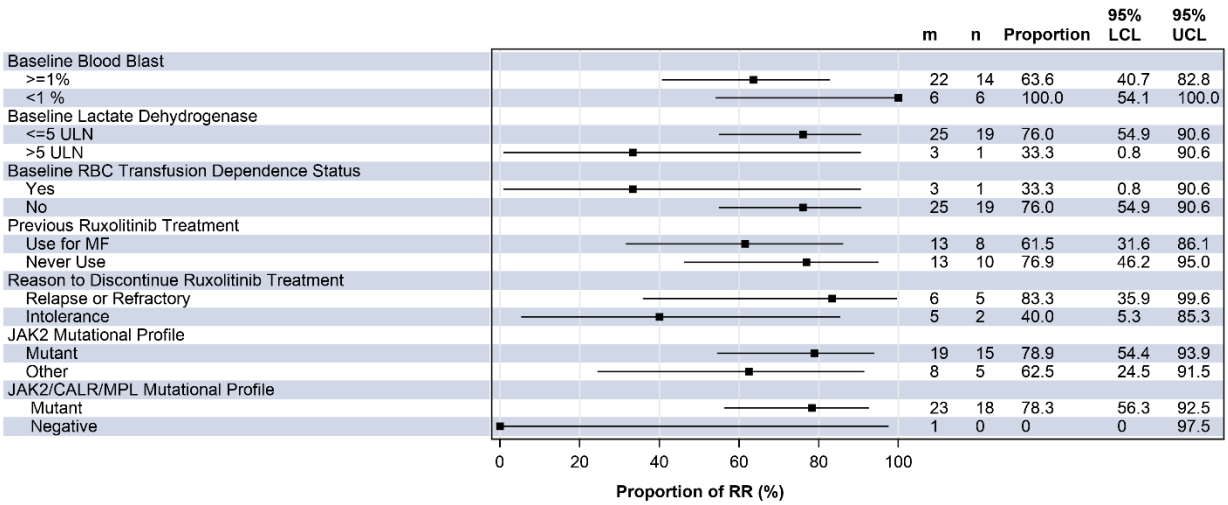


CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC6 = End of Cycle 6; HGB = hemoglobin; ITT = intent to treat; JAK-2 = Janus kinase-2; LDH = lactate dehydrogenase; MF = myelofibrosis; post-ET MF = post-essential thrombocythemia myelofibrosis; post-PV MF = post-polycythemia vera myelofibrosis; RBC = red blood cell; SVR = spleen volume reduction; vs = versus; WBC = white blood cell.
Note: First diagnosis time = time from first diagnosis of MF to randomization.
Source: Study EFC12153 CSR, in-text Figure 9.

Figure 6-5: Spleen Volume Response Rate Subgroup Analysis, Forest Plot (Efficacy Evaluable Population): Study MF-003







CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EOC6 = End of Cycle 6; HGB = hemoglobin; ITT = intent to treat; JAK-2 = Janus kinase-2; LCL = lower confidence limit; LDH = lactate dehydrogenase; MF = myelofibrosis; PV = polycythemia vera; RBC = red blood cell; RR = response rate; SVR = spleen volume reduction; vs = versus; UCL = upper confidence limit; WBC = white blood cell.
Note: m is the number of subjects who either completed the end of Cycle 6 or discontinued prior to or in the Cycle 6 for the corresponding sub-group, n is the number of subjects with 35% or more reduction in spleen volume at the end of Cycle 6.
Note: For “Previous Ruxolitinib Treatment”, subjects treated with ruxolitinib for PV, but not for MF, are excluded from this subgroup analysis.
Source: Study MF-003 CSR, in-text Figures 7.2.2.2-1, 7.2.2.2-2, and 7.2.2.2-3.

7 参考文献

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009 26;113(13):2895-901.

Guo W, Wang SJ, Yang S, et al. A Bayesian interval dose-finding design addressing Ockham's razor: mTPI-2. Contemp Clin Trials. 2017;58:23-33.

Harrison C, Vannucchi AD. Ruxolitinib: a potent and selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor in patients with myelofibrosis. An update for clinicians. Ther Adv Hematol. 2012 Dec;3(6):341-54.

Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2018b Feb;5(2):e73-e81.

Ji Y, Liu P, Li Y, Bekele, BN. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. Clin Trials. 2010;7:653-63.

Ji Y, Wang SJ. Modified toxicity probability interval design: a safer and more reliable method than the 3+ 3 design for practical phase I trials. J Clin Oncol. 2013;31(14):1785-91.

Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018 May 1;4(5):652-9.

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

Pardanani A, Gotlib J, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. J Clin Oncol. 2011a;29(7):789-96. (Includes Data Supplement)

Pardanani A, Gotlib J, Jamieson C, et al. SAR302503: Interim safety, efficacy and long-term impact on JAK2 V617F allele burden in a Phase I/II study in patients with myelofibrosis [abstract]. Blood, 2011 ASH Annual Meeting Abstracts. 2011;118(21): Abstract 3838.

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.

Tefferi A. The recent advances in classic BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. Clin Adv Hematol Oncol. 2007 Feb;5(2):113-5.

Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood. 2013 Aug 22;122(8):1395-8.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010;363(12):1117-27.

Table of Contents

1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
1.1.2 統合解析 10
1.1.3 安全性の評価方法 13
1.2 全般的な曝露状況 15
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.3.1 被験者の内訳 19
1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 23
1.3.3 既往歴・併用薬 32
2 有害事象 33
2.1 有害事象の解析 33
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 39
2.1.2 死亡 50
2.1.3 その他の重篤な有害事象 54
2.1.4 その他の重要な有害事象 57
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 66
2.2 個別有害事象の文章による説明 83
3 臨床検査値の評価 83
3.1 血液学的検査 83
3.2 血液生化学的検査 84
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 86
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 87
5.1 内因性又は外因性要因 87
5.1.1 背景因子別 87
5.1.2 ルキソリチニブ治療歴 89
5.2 長期投与時の安全性 90
5.2.1 サイクル別の安全性 90
5.2.2 第 1/2 相 TED12015 試験 91
5.3 薬物相互作用 91
5.3.1 他の薬剤がフェドラチニブに及ぼす影響 91
5.3.2 フェドラチニブが他の薬剤に及ぼす影響 91
5.4 妊娠及び授乳時の使用 91
5.5 過量投与 92
5.6 薬物乱用 92
5.7 離脱症状及び反跳現象 92
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 92

6 市販後データ 93
7 付録 93
8 参考文献 94

List of Tables

Table 1.1.1-1: 安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧 9
Table 1.1.2-1: 統合解析に含めた臨床試験 12
Table 1.2-1: MF-003: Treatment Exposure (Safety Population) 16
Table 1.2-2: EFC12153 and ARD12181: Extent of Exposure During the Entire Treatment Duration (Safety Population) 18
Table 1.3.1-1: MF-003: Subject Disposition (Safety Population) 20
Table 1.3.1-2: EFC12153 and ARD12181: Disposition of Subjects (All Subjects) 22
Table 1.3.2-1: MF-003: Summary of Demographics (Safety Population) 24
Table 1.3.2-2: MF-003: Summary of Baseline Characteristics (Safety Population) 25
Table 1.3.2-3: EFC12153 and ARD12181: Demographics of Subjects (ITT Population) 28
Table 1.3.2-4: EFC12153 and ARD12181: Baseline Disease Characteristics of Subjects with PMF, Post-PV MF, or Post-ET MF (Safety Population) 29
Table 2.1-1: MF-003: Treatment-emergent Adverse Events Summary (Safety Population) 34
Table 2.1-2: EFC12153: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 35
Table 2.1-3: ARD12181: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 36
Table 2.1-4: Safety Pool #1: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population) 37
Table 2.1-5: Safety Pool #2: Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Subjects with Myeloproliferative Neoplasms or Solid Tumors (Safety and Crossover Safety Population) 38
Table 2.1.1.1-1: MF-003: TEAEs (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Fedratinib 400 mg Total, by SOC and PT (Safety Population) 39
Table 2.1.1.1-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population) 42
Table 2.1.1.2-1: MF-003: CTCAE Grade 3 or 4 TEAEs by SOC and PT (Safety Population) 46
Table 2.1.1.2-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Reported for 2 or More Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population) 48

Table 2.1.2-1: MF-003, EFC12153, and ARD12181: Death Rate and Reasons for Death (Safety Population) 50

Table 2.1.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death Reported in Any Treatment Group (Safety Population) 52

Table 2.1.3-1: MF-003: Treatment-emergent SAEs by SOC and PT (Safety Population) 54

Table 2.1.3-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Serious Adverse Events Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500 mg Treatment Group (Safety Population) 56

Table 2.1.4.1-1: MF-003: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT (Safety Population) 57

Table 2.1.4.1-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181:Treatment-emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population) 58

Table 2.1.4.2-1: MF-003: TEAEs Leading to Dose Reduction by SOC and PT (Safety Population) 60

Table 2.1.4.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500 mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population)..... 61

Table 2.1.4.3-1: MF-003: TEAEs Leading to Dose Interruption by SOC and PT (Safety Population) 63

Table 2.1.4.3-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption Reported in ≥ 2% of Subjects in Any Fedratinib 400 mg or 500 mg Treatment Group (Safety Population)..... 64

Table 2.1.5.1-1: MF-003: Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest (AESI) by Primary AESI Category (Safety Population)..... 66

Table 2.1.5.1-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles): Number (%) of Subjects with Treatment-emergent AESIs by Primary AESI Category (Safety Population) 67

Table 2.1.5.1-3: ARD12181: Number (%) of Subjects with Treatment-emergent AESIs by Primary AESI Category (Safety Population)..... 67

Table 2.1.5.1-4: Safety Pool #2: Treatment-emergent Adverse Events of Potential Wernicke's Encephalopathy Reported in Any Treatment Group (Safety Population and Crossover Safety Population) 73

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	―
BMI	body mass index	―
CALR	calreticulin	カルレティキュリン
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System	動的国際予後判定システム
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
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
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
ISS	Integrated Summary of Safety	―
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MPL	myeloproliferative leukemia virus	骨髄増殖性白血病ウイルス
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
PCSA	potentially clinically significant abnormality	―
PMF	primary myelofibrosis	原発性骨髄線維症
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
PS	performance status	―

略号	英語	日本語
PT	preferred term	基本語
PV	polycythemia vera	真性多血症
QTcB	corrected QT interval using Bazett's formula	Bazett の式で補正した QT
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT
QTcN	corrected QT interval using a population-specific formula	－
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

MF 患者でのフェドラチニブの主要な安全性評価は、国内第 1/2 相 FEDR-MF-003 試験（以下 MF-003 試験）、海外第 3 相 EFC12153（JAKARTA）試験及び海外第 2 相 ARD12181（JAKARTA2）試験を対象とした。本概要では、本申請で 1 日推奨用量とする 400 mg について、これら 3 試験の安全性の結果を試験ごとに示す。

EFC12153 試験は、ルキソリチニブ未治療の PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象として、プラセボを対照にフェドラチニブ 2 用量（400 mg/日又は 500 mg/日）の有効性及び安全性を比較した第 3 相ランダム化二重盲検試験であった。4 週間（28 日間）を 1 サイクルとして 6 サイクルの治験薬投与後、プラセボ群の被験者はフェドラチニブにクロスオーバーすることが可能であり、音声自動応答システムを用いてフェドラチニブ 400 mg/日又は 500 mg/日投与のいずれかの群に再ランダム化され、フェドラチニブの投与を受けた。そのため、投与期間全体の安全性データとともに、ランダム化されたプラセボとフェドラチニブの比較を可能とする Cycle 6 の投与完了時までの安全性データを示す。フェドラチニブの主要な安全性評価として、Cycle 6 までのデータを用いてフェドラチニブ 400 mg/日とプラセボを比較した。また、EFC12153 試験の全投与期間のデータを用いて、検討されたフェドラチニブ 500 mg/日と 400 mg/日の 2 用量の安全性を比較した。

ARD12181 試験は、ルキソリチニブ治療歴を有する PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象にフェドラチニブ 400 mg/日（500 mg/日又は 600 mg/日まで増量可）の有効性及び安全性を検討した第 2 相単群オープンラベル試験であった。フェドラチニブ 400 mg/日で投与開始後、事前に規定された有効性及び安全性の基準に合致した場合、最大 600 mg/日まで漸増可能とした。ARD12181 試験の安全性データは、投与期間全体でフェドラチニブ 400 mg 群として要約する。なお、ARD12181 試験での投与期間の中央値は 6 サイクルであり、EFC12153 試験（Cycle 6 まで）と ARD12181 試験（全投与期間）のデータを示すことにより、類似した投与期間のデータを検討することが可能となる。

EFC12153 試験及び ARD12181 試験には日本人被験者は含まれていなかったことから、日本人を対象に MF-003 試験を実施した。MF-003 試験は、ルキソリチニブ未治療又は治療歴を有する日本人 PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象に、フェドラチニブ 300 mg/日又は 400 mg/日の有効性及び安全性を検討した第 1/2 相単群オープンラベル試験であった。2 つのパートで構成され、ルキソリチニブ治療歴を有する患者を対象とした第 1 相パートでは、用量漸増法によりフェドラチニブ 300 mg/日及び 400 mg/日の安全性及び忍容性、並びに第 2 相試験推奨用量を検討した。第 2 相パートでは、第 1 相パートの結果、第 2 相試験推奨用量と同定されたフェドラチニブ 400 mg/日の有効性及び安全性を評価した。その結果、第 1 相パート及び第 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人口統計学的特性及びその他の特性、並びにフェドラチニブの曝露量は、ルキソリチニブ未

治療及び既治療の被験者で大きな違いはなかった。また、フェドラチニブ 400 mg/日を投与された被験者の安全性プロファイルも、ルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者で大きな違いは認められなかったことから、本概要では、ルキソリチニブの治療歴を問わず、主に第 1 相及び第 2 相パートにおけるフェドラチニブ 400 mg/日投与例の安全性データを示す。

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、これらの試験も含めた統合解析を行った（Table 1.1.2-1）。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 を実施した。本概要では MF 患者を対象とした Safety Pool #1 の安全性について要約を示す。また、発現頻度の低い事象等に関して、フェドラチニブ 400 mg を曝露された患者集団が多く含まれる Safety Pool #2 の結果も必要に応じて示した。Safety Pool #3 はフェドラチニブ単回投与による安全性結果が主であることから、本概要には示さず M5.3.5.3-1 ISS に結果を添付した。これらの統合解析の解析計画及び結果の詳細については、M5.3.5.3-1 ISS を参照のこと。

海外での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 PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 患者を対象にフェドラチニブ 400 mg/日と利用可能な最善の治療の有効性及び安全性を比較する第 3 相ランダム化オープンラベル試験 FEDR-MF-002（以下 MF-002）試験を行った。1.1.1.1 項に示すようにフェドラチニブのクリニカルホールド後に実施された 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とビタミン B1 製剤の補充、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（チアミン）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を行った。本概要には、MF-002 試験で得られたチアミンのモニタリング及び関連する安全性の要約も示す。

Table 1.1.1-1: **安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧**

試験番号 実施地域 試験の種類	対象	試験デザイン	対照 フェドラチニブ用量	安全性解析対象者数	曝露期間の 中央値（範囲）
FEDR-MF-003 日本 評価資料	ルキソリチニブ未治療及び既治療の中間-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	フェドラチニブ 300 又は 400 mg/日	登録及び投与 31 例 第 1 相パート： 300 mg 群 3 例 400 mg 群 3 例 第 2 相パート： 400 mg 群 25 例	フェドラチニブ 400 mg/日： 52.000（6.14～108.00）週
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	プラセボ フェドラチニブ 400 又は 500 mg/日	ランダム化 289 例 プラセボ群 96 例 [a)] 400 mg 群 96 例 500 mg 群 97 例	フェドラチニブ 400 mg/日： 24.0（1.0～30.1）週 フェドラチニブ 500 mg/日： 24.0（0.9～29.0）週
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	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	フェドラチニブ 400 mg/日： 24.43（0.7～79.4）週

ET = essential thrombocythemia; JAK = Janus kinase; MF = myelofibrosis; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythemia vera.

a プラセボ群にランダム化された 96 例のうち 1 例は、投与開始前に死亡したため、治験薬投与に至らなかった。
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

1.1.1.1 ウェルニッケ脳症発現に伴うクリニカルホールドに関する経緯及び安全性対策の概要

FDA は、フェドラチニブを投与された被験者でのウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告が提出されたことを受け、2013 年 11 月 15 日にフェドラチニブの新薬臨床試験開始届をクリニカルホールドとした。その後、同年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発が中止され、世界中の全ての被験者のフェドラチニブ投与を中止した。このため、海外第 3 相 EFC12153 試験及び海外第 2 相 ARD12181 試験を含め、ARD11936 試験、TED12037 試験の延長投与試験である TED12015 試験、ARD12888 試験、ARD12042 試験及び TES13519 試験は中止された。この影響により、これらの試験では長期投与時の安全性情報、及び試験によっては被験者数自体も限定的なものとなっている。

クリニカルホールドの時点で、FDA は、フェドラチニブがチアミン欠乏による有害事象と関連している可能性を考慮し、全ての被験者にフェドラチニブの投与を中止するとともに、チアミン濃度を測定し、ビタミン B1 製剤の補充を行うよう求めた。その結果、全世界の全ての被験者（以前に試験を中止した被験者を含む）は 90 日間以上のビタミン B1 製剤の補充を受ける選択肢を与えられ、このビタミン B1 製剤補充期間は追跡調査された。この期間にウェルニッケ脳症は認められなかった。この期間の安全性データは本概要に含めておらず、個々の CSR に記載した。

フェドラチニブの臨床開発を承継した Impact Biomedicines 社は、ウェルニッケ脳症が疑われる被験者について独立評価委員会の評価結果を基に FDA と協議し、2017 年 8 月 18 日にクリニカルホールドは解除された。臨床データベースの検索により、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）から、ウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有する被験者 8 例が特定された。独立評価委員会の評価の結果、1 例はウェルニッケ脳症であると特定されたが、6 例は専門家の間で一致した診断が得られなかった。残りの 1 例は肝性脳症の可能性が高いと判断され、ウェルニッケ脳症は否定された（M5.3.5.3-1 ISS Section 5.5.1.3）。これらの被験者はチアミン欠乏を誘導し、ウェルニッケ脳症のリスクを増加することが知られている素因を有していた（2.1.5.1.3 項参照）。クリニカルホールド解除後の臨床試験では、FDA との合意に基づき、消化器症状及びウェルニッケ脳症に対するリスク最小化対策として、安全性モニタリング及び管理方法を規定した。本概要に含めた海外 MF-002 試験及び国内 MF-003 試験では、スクリーニング時及び治験薬投与期間中のチアミン濃度のモニタリング及びビタミン B1 製剤の補充について治験実施計画書で規定し実施した。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を伴うウェルニッケ脳症が 1 例に認められたことに伴い、MF-002 試験及び MF-003 試験の治験実施計画書を改訂（それぞれ Amendment 4 及び Amendment 1）し、フェドラチニブ投与期間中のビタミン B1 製剤の補充（1 日 100 mg のビタミン B1 経口投与）を必須とした（MF-002 CSR Section 4.1.1 及び MF-003 CSR Section 4.1.1）。

1.1.2 統合解析

フェドラチニブの安全性プロファイルを包括的に評価するために、フェドラチニブが投与された試験を用いて 3 つの統合解析を行った。各統合解析の概要を以下に示す。

Safety Pool #1

Safety Pool #1 には、MF 患者（PMF、post-PV MF、post-ET MF）を対象にフェドラチニブ 400 mg/日を投与した第 2 相及び第 3 相試験の統合解析であり、EFC12153 試験、ARD12181 試験及び ARD11936 試験のデータを含めた。ARD11936 試験はルキソリチニブ未治療被験者を対象とした第 2 相用量設定試験であり、フェドラチニブ 300、400 又は 500 mg/日を投与した。プラセボ群のデータには、EFC12153 試験でプラセボからフェドラチニブへのクロスオーバーが許容される前の Cycle 6 の投与完了時までに得られたデータを含めた。Safety Pool #1 の安全性データとして、フェドラチニブ 300、400 又は 500 mg/日の用量群別に、投与開始から Cycle 6 まで又は投与期間全体の結果を示す。

Safety Pool #2

Safety Pool #2 には、骨髄増殖性腫瘍患者又は固形がん患者を対象にフェドラチニブの連続投与を行った 9 試験（Safety Pool #1 の 3 試験を含む）の統合安全性データを含めた。含めた試験は TED12037/TED12015 試験、ARD11936 試験、ARD12042 試験、EFC12153 試験、ARD12181 試験、INT12497 試験、ARD12888 試験及び TES13519 試験である。この統合解析には、様々な用量のフェドラチニブを投与した試験が含まれており、30 mg から 800 mg の用量範囲を検討した第 1 相用量漸増・用量拡大試験（TED12037/TED12015）や用量漸増を許容した試験も含まれるため、フェドラチニブの平均 1 日用量に基づいて要約した。フェドラチニブ 400 mg/日で投与された被験者を評価するために、平均 1 日用量としてのカットオフ値を 300 mg 以上 450 mg 未満とした。450 mg 以上 550 mg 未満の群とは、500 mg の投与を受けた被験者を表す。平均 1 日用量として、300 mg 未満、300 mg 以上 450 mg 未満、450 mg 以上 550 mg 未満及び 550 mg 以上の用量別にデータを示した。Safety Pool #2 には、フェドラチニブを 30～800 mg の用量範囲で投与された合計 608 例のデータを併合した。EFC12153 試験でプラセボ群であった被験者は、フェドラチニブ投与へのクロスオーバー後のデータのみを含めた。Safety Pool #2 にはプラセボ投与の安全性データは含まれていない。

Safety Pool #3

Safety Pool #3 には、健康被験者（又は臓器障害を有する被験者）を対象に、フェドラチニブを 1 期間に単回投与（すなわち、最低 7 日間のウォッシュアウト期間を設定し、1 試験で 1～3 回投与）した臨床薬理試験 9 試験の統合安全性データを含めた。Safety Pool #3 では、フェドラチニブを 10～680 mg の用量範囲で投与された合計 157 例のデータを併合した。データは、プラセボ、300 mg 未満、300 mg、500 mg 及び 680 mg の投与群別に示した。

Table 1.1.2-1: 統合解析に含めた臨床試験

Study	Phase	Fedratinib			Safety Pool		
		Duration	Doses (mg)[a]	Exposed (n)[b]	#1	#2	#3
Multiple Dose Studies With Continuous Daily Dosing[c]							
TED12037/ TED12015[d]	1/2	Until PD[f]	30, 60, 120, 240, 360, 520, 680, 800	59		X	
ARD11936[e]	2	Until PD[f]	300, 400, 500	31	X	X	
ARD12042[e]	2	Until PD[f]	100, 200, 400	80		X	
EFC12153[e]	3	Until PD[f]	400, 500	264 (193[g])	X[g]	X	
ARD12181	2	Until PD[f]	400[a]	97	X	X	
INT12497	1	Until PD[f]	500	16 (10[h])		X[h]	
ARD12888[e]	2	Until PD[f]	300, 400, 500	8		X	
TES13519	1	Until PD[f]	500	59		X	
			Total	614	321	608	
Studies in Healthy Subjects With Single Dose per Period							
TDU12620	1	1 dose	10, 30, 80, 150, 300, 500, 680	42			X
FED12258	1	2 doses[i]	100, 500	17			X
BEX12257	1	1 dose	200	6[j]			X
INT12893	1	2 doses[i]	50, 300	14			X
INT12894	1	2 doses[i]	500	26 (16[k])			X
BDR12462	1	2 doses[i]	500	16			X
ALI13451	1	3 doses[i]	500	19 (18[k])			X
POP13449	1	1 dose	300	36 (19[k])			X
POP13450	1	1 dose	300	17 (9[k])			X
			Total	193 (157[k])			157
Total number of subjects exposed to fedratinib				**807**			

Celgene-Impact = Impact Biomedicines, Inc, a wholly owned subsidiary of Celgene; ET = essential thrombocythemia; FIH = first-in-human; IND = Investigational New Drug; MF = myelofibrosis; MTD = maximum tolerated dose; PD = progressive disease; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythemia vera.

Note: Ordered chronologically by study start date within each category of study. Sponsorship: IND 078286 transferred from TargeGen, Inc. to Sanofi on [redacted] 20[redacted], to Impact Biomedicines, Inc. on [redacted] 2016, and to Celgene-Impact on [redacted] 20[redacted].

a Actual starting dose assignments. In Study ARD12181, all subjects were assigned to a starting dose of 400 mg, but doses could be escalated to 500 mg or 600 mg.

b Total number subjects who received at least 1 dose of fedratinib at any dose level.

c Studies in subjects with the following indications: PMF, post-PV MF, post-ET MF, PV, ET, and solid tumors.

d TED12037/TED12015 is a dataset based on StudyTED12037 (Phase 1, FIH, dose-finding, MTD, N = 59) and Study TED12015 (Phase 1/2, TED12037 extension study, N = 43), which are considered as 1 continuous study for the purposes of safety analysis for the 59 subjects exposed to fedratinib (referred to as “Study TED12037/TED12015”).

Subjects were assigned to dose range groups (< 300 mg, 300 to < 450 mg, 450 to < 550 mg, and ≥ 550 mg) based on average daily dose for the purposes of the integrated summaries and analyses in this dossier.

e Randomized study

f Until PD = until PD, unacceptable toxicity, or consent withdrawal for any other reason.

g Excludes 71 crossover subjects randomized to placebo who were rerandomized to receive fedratinib treatment (either 400 mg or 500 mg) after crossover.

h Includes only the 10 subjects who continued into Segment 2 of Study INT12497 and received multiple doses of fedratinib in a continuous daily dosing regimen. All 16 subjects received a single dose of fedratinib during Segment 1 of the study.

i Washout periods between fedratinib doses: FED12258 ≥ 7 days, INT12893 = 15 days, INT12894 = 14 days, BDR12462 = 14 to 21 days, ALI13451 ≥ 14 days.

j A single oral dose of [^{14}C]-fedratinib, equivalent to 200 mg of [^{14}C]-fedratinib base, was administered as an oral solution.

k Subjects included in Safety Pool #3. Not all subjects exposed to fedratinib were included in Safety Pool #3. For Study INT12894, data from the period when fedratinib was administered with pantoprazole and the cohort that received omeprazole prior to administration of fedratinib were excluded. For Study ALI13451, only data from the period where fedratinib was administered in the fasting state was included. For the POP13449 (renal impairment) and POP13450 (hepatic impairment) studies, only data from the cohort including normal subjects of each study were included (healthy volunteers).

Sources: Clinical study reports (legacy reports provided upon request) and ISS/SCS Statistical Analysis Plan

1.1.3 安全性の評価方法

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。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。

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は、CSR に要約を示した。

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。

1.1.3.1 有害事象

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。また、EFC12153 試験及び ARD12181 試験でビタミン B1 製剤の補充期間中に認められた有害事象は、個々の試験の CSR に記載した。

全ての有害事象は、MedDRA を用いてコード化した。MedDRA のバージョンは、各試験の CSR に基づき、EFC12153 試験及び ARD12181 試験は 20.1、MF-003 試験は 26.1 であった。有害事象の重症度は CTCAE version 4.03（EFC12153 試験及び ARD12181 試験）又は 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。

有害事象は、全ての TEAE、Grade 3 又は 4 の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った TEAE、死亡に至った TEAE、AESI の発現頻度を示した。

期間別の解析として、EFC12153 試験のプラセボ対照期間（Cycle 6 まで）と比較するため、Cycle 6 までに発現した有害事象の要約をサイクル別に示した。1 サイクル中に発現した有害事象は、回復するまで各サイクルでカウントした。TEAE が消失しなかった場合は、当該被験者が試験を継続している最高サイクル（Cycle 6 まで）をカウントした。また、曝露期間で調整した発現率も要約した。

1.1.3.2 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。AESI の詳細を、MF-003 CSR Appendix 16.1.9、EFC12153 CSR Listing 16.2.7.15 及び ARD12181 CSR Appendix 16.1.9 に示した。

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、MF-003 試験及び MF-002 試験ではぶどう膜炎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。

MF-003 試験及び MF-002 試験では、試験実施中にチアミン濃度のモニタリングを行い、ビタミン B1 製剤の補充を受けている被験者にチアミン欠乏が確認された場合に AESI として報告した。

1.1.3.3 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（MF-003 CSR

Appendix 16.1.9）。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（MF-003 CSR Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.2.1 及び ad-hoc outputs Table 1～Table 7）

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（EFC12153 CSR Section 9.8.2 及び ARD12181 CSR Section 9.8.3.8）。

1.1.3.4 死亡

治験薬投与期間中及び治験薬投与後の死亡について、死因（疾患進行、AE、その他）別に要約した。

1.1.3.5 臨床検査

臨床検査の評価項目として、血液学的検査及び血液生化学検査を評価した。臨床検査値の Grade 分類は、MF-003 試験では CTCAE version 5.0、EFC12153 試験及び ARD12181 試験では CTCAE version 4.03 を用いた。臨床検査項目の観察値及びベースラインからの変化量を要約した。MF-003 試験では実施中にチアミン濃度のモニタリング及びビタミン B1 製剤の補充が行われたため、チアミン濃度も要約した（2.1.5.1.3 項参照）。EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、チアミン濃度はフェドラチニブの投与中止後の特定の被験者でのみ測定されたため、チアミン濃度の解析は実施しなかった。

各臨床検査値の変動について、投与期間中の最悪 Grade を用いて臨床検査値異常が認められた被験者の要約を示した。低値及び高値の両方に異常が定義されている臨床検査については、それぞれの最悪値の要約を示した。

安全性の統合解析（Safety Pool #1 及び#2）において、薬物性肝障害を特定するため、Hy's Law の臨床検査基準に合致した全ての被験者を臨床的に評価した。

1.1.3.6 バイタルサイン及び心電図

EFC12153 試験において、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心電図（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔及び QTcF 間隔）の評価で PCSA が認められた被験者の要約を示した。PCSA の定義は M5.3.5.3-1 ISS Section 2.4.7 及び Section 2.4.8 を参照のこと。

1.2 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。EFC12153 試験の Cycle 6 までの曝露状況は EFC12153 CSR Table 45 に、統合解析の Safety Pool #1 及び#2 の曝露状況は M5.3.5.3-1 ISS Table 1.5.4.1、Table 1.5.4.2 及び Table 1.5.5 に示した。

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。

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（2023 年 10 月 5 日）時点でのフェドラチニブの曝露期間を Table 1.2-1 に示す。

フェドラチニブ 400 mg 群（28 例、第 1 相パート + 第 2 相パート）の曝露期間の中央値は 52.0 週（範囲：6～108 週）であり、曝露期間の最大値は第 1 相パートで 108 週、第 2 相パートで 72 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未治療及び既治療の被験者の曝露期間の中央値はいずれも 52 週、相対用量強度の中央値はルキソリチニブ未治療の被験者で 73.6%、ルキソリチニブ既治療の被験者で 76.3%であり、大きな違いは認められなかった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 3）。

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、64.3%の被験者が Cycle 12 までの治験薬投与を完了していた。

Table 1.2-1: MF-003: Treatment Exposure (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Current cycles administered, n (%)					
> 0 Cycles	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
> 3 Cycles	3 (100)	3 (100)	24 (96.0)	27 (96.4)	30 (96.8)
> 6 Cycles	3 (100)	3 (100)	23 (92.0)	26 (92.9)	29 (93.5)
> 9 Cycles	3 (100)	3 (100)	17 (68.0)	20 (71.4)	23 (74.2)
> 12 Cycles	3 (100)	3 (100)	15 (60.0)	18 (64.3)	21 (67.7)
Treatment duration (weeks)[a]					
Mean	136.2	101.3	48.9	54.6	62.5
SD	16.07	11.43	18.01	23.88	33.66
Median	136.0	107.9	52.0	52.0	58.0
Min, Max	120, 152	88, 108	6, 72	6, 108	6, 152
Summary of exposure days[b]					
Mean	891.0	673.3	329.4	366.3	417.1
SD	209.82	75.18	126.98	162.74	227.24

Table 1.2-1: MF-003: Treatment Exposure (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Median	950.0	658.0	349.0	357.0	364.0
Min, Max	658, 1065	607, 755	34, 503	34, 755	34, 1065
Average daily dose (mg/day)					
Mean	307.8	340.4	316.1	318.7	317.6
SD	13.49	54.33	67.97	66.21	62.99
Median	300.0	327.7	308.5	317.1	308.5
Min, Max	300, 323	294, 400	207, 400	207, 400	207, 400
Cumulative dose (mg)					
Mean	274700.0	231366.7	102720.0	116503.6	131812.9
SD	67225.66	61236.62	42752.40	59534.16	75839.26
Median	307200.0	198900.0	99400.0	107600.0	118200.0
Min, Max	197400, 319500	193200, 302000	12400, 192000	12400, 302000	12400, 319500
Actual dose intensity (mg/week)[c]					
Mean	1998.6	2281.8	2111.9	2130.1	2117.4
SD	320.21	505.99	509.29	502.38	485.33
Median	2096.0	2256.6	2061.8	2099.6	2096.0
Min, Max	1641, 2259	1789, 2800	1316, 2800	1316, 2800	1316, 2800
Relative dose intensity (%)[d]					
Mean	95.2	81.5	75.4	76.1	77.9
SD	15.25	18.07	18.19	17.94	18.39
Median	99.8	80.6	73.6	75.0	78.1
Min, Max	78, 108	64, 100	47, 100	47, 100	47, 108
Relative dose intensity (%), n (%)[d]					
< 80%	1 (33.3)	1 (33.3)	16 (64.0)	17 (60.7)	18 (58.1)
≥ 80%, ≤ 120%	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (36.0)	11 (39.3)	13 (41.9)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

a Treatment Duration (weeks) = (last dose date - first dose date + 1) / 7. Both calculations were regardless of unplanned intermittent discontinuations.

b Summary of exposure days counted the number of days with dose > 0 and then summed these intervals.

c Actual Dose Intensity = Cumulative dose / Treatment Duration.

d Relative Dose Intensity = Actual Dose Intensity / Planned Dose Intensity, presented as a percentage. The planned dose intensity was defined as 2800 mg/week for subjects assigned to 400 mg/day, and 2100 mg/week for subjects assigned to 300 mg/day.

Source: MF-003 CSR Table 14.1.5.1.1.

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の曝露期間を Table 1.2-2 に示す。

全投与期間でのフェドラチニブ 400 mg 群（96 例）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（EFC12153 CSR Table 14.3.1.1.1）。

Table 1.2-2: EFC12153 and ARD12181: Extent of Exposure During the Entire Treatment Duration (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo[a] (N = 95)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Number of Cycles Initiated				
Mean (SD)	5.0 (1.80)	13.2 (6.38)	11.6 (7.00)	7.3 (4.43)
Median	6.0	16.0	14.0	6.0
Min, Max	1.0, 11.0	1.0, 23.0	1.0, 22.0	1.0, 20.0
Duration of Exposure[b] (weeks)				
Mean (SD)	19.8 (7.91)	52.0 (25.85)	46.4 (28.90)	28.1 (17.80)
Median	24.0	62.1	59.7	24.4
Min, Max	1.7, 43.7	1.0, 91.9	0.9, 89.0	0.7, 79.4
Cumulative Dose (mg)				
Mean (SD)	NA	134610 (69822.5)	139695 (91943.4)	77915 (56648.3)
Median	NA	153050	152400	59600
Min, Max	NA	2800, 257200	2400, 294400	2000, 251300
Average Daily Dose (mg)				
Mean (SD)	NA	371.3 (44.70)	429.6 (84.23)	384.5 (82.55)
Median	NA	395.1	464.9	400.0
Min, Max	NA	202.9, 400.0	96.0, 500.0	158.5, 554.9

Table 1.2-2: EFC12153 and ARD12181: Extent of Exposure During the Entire Treatment Duration (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo[a] (N = 95)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Relative Dose Intensity (%)[c]				
Mean (SD)	NA	92.8 (11.17)	85.9 (16.85)	96.1 (20.64)
Median	NA	98.8	93.0	100.0
Min, Max	NA	50.7, 100.0	19.2, 100.0	39.6, 138.7

Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; SD = standard deviation.

a Data for placebo subjects in Study EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are not counted after the date of crossover.

b Duration of exposure was calculated as ([last dose date – first dose date + 1 day] / 7). Last dose date was taken as the last dose date at the end of Cycle 6 or last dose date if before Cycle 6 for the first 6 cycle summary (or the day before the crossover date for Study EFC12153) and the actual last dose date for the full treatment period summary.

c Relative dose intensity was calculated as 100 × (cumulative dose in mg) / ([duration of exposure in weeks] × [planned dose intensity in mg / 4 weeks]).

Source: ISS Table 1.5.1.2

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（Table 1.2-2）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

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を以下に示す。統合解析の Safety Pool #1 及び#2 の人口統計学的特性並びにその他の特性は、M5.3.5.3-1 ISS Table 1.2.3 及び Table 1.3.3 並びに Table 1.2.4 及び Table 1.3.4 に示した。

1.3.1 被験者の内訳

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）

被験者の内訳を Table 1.3.1-1 に示す。

MF-003 試験では、全体で合計 31 例が組み入れられ、全ての被験者に 1 回以上治験薬が投与された。安全性解析対象集団は全体で 31 例であり、このうちフェドラチニブ 400 mg 群は 28 例であった（MF-003 CSR Table 14.1.1.2）。

第 1 相パートではフェドラチニブ 300 mg 群及び 400 mg 群に各 3 例が組み入れられ、フェドラチニブが投与された。Cycle 1 において DLT 評価可能症例に DLT は認められなかった。第 2 相パートでは 25 例が組み入れられ、フェドラチニブ 400 mg/日の投与を受けた。データカットオフ日までに治験薬投与を中止した被験者はフェドラチニブ 400 mg 群の 3 例であり、中止理由は有害事象（2 例）及び医師の判断（1 例）であった。

Table 1.3.1-1: MF-003: Subject Disposition (Safety Population)

	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 (%)**
Treatment disposition[a]					
Subjects with treatment ongoing	3 (100)	3 (100)	22 (88.0)	25 (89.3)	28 (90.3)
Subjects discontinued treatment	0	0	3 (12.0)	3 (10.7)	3 (9.7)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation from treatment[b]					
Adverse event	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Physician decision	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Death	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Progressive disease	0	0	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0
Subjects not continuing to Follow-up period	0	0	0	0	0
Follow-up disposition[a]					
Subjects completed follow-up	0	0	0	0	0
Subjects ongoing follow-up	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Subjects discontinued follow-up	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Due to COVID-19 pandemic	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation from follow-up[b]					
Death	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
Adverse event	0	0	0	0	0

Table 1.3.1-1: MF-003: Subject Disposition (Safety Population)

	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 (%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	0	0	0

COVID-19 = coronavirus disease of 2019
a Percentages were calculated using the safety population.
b Reasons were sorted by decreasing frequency.
Source: MF-003 CSR Table 14.1.1.3.

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

被験者の内訳を Table 1.3.1-2 に示す。

EFC12153 試験では、289 例がランダム化され、フェドラチニブ 400 mg 群 96 例、500 mg 群 97 例、プラセボ群 96 例であった。フェドラチニブ群の全ての被験者が治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。プラセボ群では、ランダム化された 96 例中 1 例が投与前に死亡したため、計 95 例（99.0%）がプラセボを投与され、安全性解析対象集団に含まれた（EFC12153 CSR Table 14.1.2.1、Table 14.1.1.2）。

Cycle 6 終了前までに治験薬投与を中止した被験者は、フェドラチニブ 400 mg 群 17.7%、500 mg 群 28.9%及びプラセボ群 34.4%であった。プラセボ群の 10.4%（10 例）が Cycle 6 終了前にクロスオーバーしてフェドラチニブの投与を受けた。Cycle 6 までの投与中止の主な理由は、有害事象（フェドラチニブ 400 mg 群 10.4%、500 mg 群 23.7%、プラセボ群 8.3%、以下同順）、被験者による同意撤回（0%、3.1%、5.2%）及びその他（5.2%、1.0%、6.3%）であった。試験期間全体では、プラセボ群の 74.0%（71 例）がクロスオーバーしてフェドラチニブの投与を受けた。試験期間全体の投与中止の主な理由は、治験依頼者（Sanofi 社）による試験の早期中止（53.1%、46.4%、0%）及び有害事象（27.1%、36.1%、8.3%）であった。

Table 1.3.1-2: EFC12153 and ARD12181: Disposition of Subjects (All Subjects)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 96)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
ITT Population[a]	96 (100.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	97 (100.0)
Safety Population[b]	95 (99.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	97 (100.0)
Subjects discontinuing treatment before end of Cycle 6[c]	33 (34.4)	17 (17.7)	28 (28.9)	39 (40.2)
Subjects discontinuing treatment[c]	95 (99.0)	96 (100.0)	97 (100.0)	97 (100.0)
Reason for treatment discontinuation before end of Cycle 6				
Placebo crossover (EFC12153)[c]	10 (10.4)			
Adverse event	8 (8.3)	10 (10.4)	23 (23.7)	14 (14.4)
Progressive disease	4 (4.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.1)
Protocol deviation	0	1 (1.0)	0	0
Study early termination	0	0	0	17 (17.5)
Withdrawal by subject	5 (5.2)	0	3 (3.1)	2 (2.1)
Other	6 (6.3)	5 (5.2)	1 (1.0)	3 (3.1)
Reason for treatment discontinuation				
Placebo crossover (EFC12153)[c]	71 (74.0)			
Adverse event	8 (8.3)	26 (27.1)	35 (36.1)	18 (18.6)
Lack of efficacy	0	0	2 (2.1)	0
Progressive disease	4 (4.2)	6 (6.3)	3 (3.1)	7 (7.2)
Protocol deviation	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
Study early termination	0	51 (53.1)	45 (46.4)	63 (64.9)
Withdrawal by subject	6 (6.3)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.1)
Other	6 (6.3)	11 (11.5)	8 (8.2)	7 (7.2)

ITT = intent to treat

a The ITT Population consists of all subjects randomized (or enrolled for non-randomized studies). One subject in Study EFC12153 was randomized but died before treatment.

b The Safety Population consists of subjects who received at least 1 dose of study treatment (even if partial) for randomized studies or all treated subjects for non-randomized studies.

c Placebo subjects in Study EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are counted as discontinued on the date of crossover. Discontinuation after crossover is not accounted for in this table.

Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT Population.

Source: ISS Table 1.1.1

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、登録された 97 例全例がフェドラチニブ 400 mg を投与され、安全性解析対象集団に含まれた。Cycle 6 終了前までに治験薬投与を中止した被験者は 39 例（40.2%）であった。Cycle 6 までの投与中止の主な理由は、試験の早期中止（17.5%）及び有害事象（14.4%）であった。試験期間全体の投与中止の主な理由は、治験依頼者（Sanofi 社）による試験の早期中止（64.9%）及び有害事象（18.6%）であった（Table 1.3.1-2）。

1.3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

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 試験のフェドラチニブ 400 mg 群（28 例）では、半数が女性（50.0%、14 例）であり、全被験者がアジア人であった。年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：51～88 歳）であり、65 歳以下が 39.3%（11 例）、65 歳超が 60.7%（17 例）であった（Table 1.3.2-1）。

フェドラチニブ 400 mg 群のベースラインの疾患特性について、PMF が 39.3%（11 例）で最も多く、次いで post-ET MF が 35.7%（10 例）、post-PV MF が 25.0%（7 例）であった。初回診断からスクリーニングまでの期間の中央値は 0.65 年であった。骨髄線維化のグレードは Grade 2 の被験者（53.6%、15 例）、DIPSS は中間-2 リスクに分類された被験者（50.0%、14 例）が最も多かった。また、ECOG PS は 0 の被験者（64.3%、18 例）が最も多かった（Table 1.3.2-2）。

治験実施計画書で規定したとおり、第 1 相パートの 6 例は全被験者が MF に対するルキソリチニブ治療歴を有していた。第 2 相パートの 25 例では、ルキソリチニブ治療歴のない被験者が 13 例（52.0%）、MF に対するルキソリチニブ治療歴を有する被験者が 10 例（40.0%）、MF 以外に対するルキソリチニブ治療歴を有する被験者が 2 例（8.0%）であった。ルキソリチニブ既治療（MF 以外に対する治療歴を含む）の被験者は、いずれもルキソリチニブ曝露を 3 ヵ月以上受けていた（MF-003 CSR Table 14.1.4.4）。なお、ルキソリチニブ治療歴の有無別の人口統計学的特性及びベースライン特性は、おおむね同様であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 1～Table 3）。

JAK2 変異及び CALR 変異を有する被験者は、フェドラチニブ 400 mg 群ではそれぞれ 67.9%（19 例）及び 14.3%（4 例）であり、MPL 変異を有する被験者はいなかった（Table 1.3.2-2）。

Table 1.3.2-1: MF-003: Summary of Demographics (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Age (years)					
Mean	75.7	69.0	67.3	67.5	68.3
SD	3.21	7.81	9.35	9.08	9.00
Median	77.0	73.0	68.0	68.0	70.0
Min, Max	72, 78	60, 74	51, 88	51, 88	51, 88
Age categorization, n (%)					
≤ 65	0	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	11 (35.5)
> 65	3 (100)	2 (66.7)	15 (60.0)	17 (60.7)	20 (64.5)
≤ 75	1 (33.3)	3 (100)	21 (84.0)	24 (85.7)	25 (80.6)
> 75	2 (66.7)	0	4 (16.0)	4 (14.3)	6 (19.4)
Sex, n (%)					
Female	2 (66.7)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	16 (51.6)
Male	1 (33.3)	1 (33.3)	13 (52.0)	14 (50.0)	15 (48.4)
Unknown	0	0	0	0	0
Undifferentiated	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0
Race, n (%)					
Asian	3 (100)	3 (100)	25 (100)	28 (100)	31 (100)
Height (cm)					
Mean	158.00	157.77	163.99	163.32	162.81
SD	5.142	7.229	7.155	7.295	7.226
Median	156.20	159.00	164.40	164.35	164.30
Min, Max	154.0, 163.8	150.0, 164.3	148.0, 178.0	148.0, 178.0	148.0, 178.0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: MF-003 CSR Table 14.1.3.1.

Table 1.3.2-2: MF-003: Summary of Baseline Characteristics (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Disease diagnosis, n (%)					
PMF	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	13 (41.9)
Post-PV MF	1 (33.3)	0	7 (28.0)	7 (25.0)	8 (25.8)
Post-ET MF	0	2 (66.7)	8 (32.0)	10 (35.7)	10 (32.3)
Time since MF diagnosis to first screening (years)[a]					
Mean	1.58	4.59	1.88	2.17	2.12
SD	1.995	2.537	3.875	3.815	3.660
Median	0.79	4.30	0.45	0.65	0.79
Min, Max	0.1, 3.9	2.2, 7.3	0.0, 18.0	0.0, 18.0	0.0, 18.0
RBC transfusion dependence status[b]					
Yes	1 (33.3)	0	3 (12.0)	3 (10.7)	4 (12.9)
No	2 (66.7)	3 (100)	22 (88.0)	25 (89.3)	27 (87.1)
Bone marrow fibrosis grade					
Grade 0	0	0	0	0	0
Grade 1	0	0	3 (12.0)	3 (10.7)	3 (9.7)
Grade 2	2 (66.7)	2 (66.7)	13 (52.0)	15 (53.6)	17 (54.8)
Grade 3	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (36.0)	10 (35.7)	11 (35.5)
DIPSS score at screening					
Intermediate risk 1	0	0	8 (32.0)	8 (28.6)	8 (25.8)
Intermediate risk 2	3 (100)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	17 (54.8)
High risk	0	1 (33.3)	5 (20.0)	6 (21.4)	6 (19.4)
JAK2 mutation					
Negative	0	1 (33.3)	7 (28.0)	8 (28.6)	8 (25.8)
Positive	3 (100)	2 (66.7)	17 (68.0)	19 (67.9)	22 (71.0)
Missing	0	0	1 (4.0)	1 (3.6)	1 (3.2)
CALR mutation					
Negative	0	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	11 (35.5)
Positive	0	1 (33.3)	3 (12.0)	4 (14.3)	4 (12.9)
Missing	3 (100)	1 (33.3)	12 (48.0)	13 (46.4)	16 (51.6)
MPL mutation					
Negative	0	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	14 (45.2)
Positive	0	0	0	0	0

Table 1.3.2-2: MF-003: Summary of Baseline Characteristics (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Missing	3 (100)	1 (33.3)	13 (52.0)	14 (50.0)	17 (54.8)
Spleen volume at baseline (central review) (mL)[c]					
Mean	1920.29	1993.25	1565.16	1611.03	1640.96
SD	921.207	695.420	1038.650	1006.444	988.358
Median	2162.67	1797.56	1263.95	1301.40	1331.45
Min, Max	902.1, 2696.1	1416.6, 2765.5	543.3, 4200.9	543.3, 4200.9	543.3, 4200.9
Spleen volume at baseline (mL), n (%)					
Spleen volume > median and spleen volume ≤ median					
> 1331.4450 (mL)	2 (66.7)	3 (100)	10 (40.0)	13 (46.4)	15 (48.4)
≤ 1331.4450 (mL)	1 (33.3)	0	15 (60.0)	15 (53.6)	16 (51.6)
Spleen size at baseline (cm)					
N	3	3	23	26	29
Mean	12.67	11.00	10.49	10.55	10.77
SD	8.327	7.000	5.978	5.949	6.081
Median	10.00	8.00	9.00	9.00	9.00
Min, Max	6.0, 22.0	6.0, 19.0	3.0, 23.0	3.0, 23.0	3.0, 23.0
Spleen size at baseline (cm), n (%)					
Spleen size ≥ 10 and spleen size < 10					
≥ 10	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (40.0)	11 (39.3)	13 (41.9)
< 10[d]	1 (33.3)	2 (66.7)	15 (60.0)	17 (60.7)	18 (58.1)
Baseline TSS for modified MFSAF					
Mean	16.0	17.7	14.0	14.4	14.5
SD	22.54	21.36	11.52	12.38	13.11
Median	4.0	9.0	13.0	11.5	10.0
Min, Max	2, 42	2, 42	0, 39	0, 42	0, 42
Platelet count at baseline, n (%)					
< 100×10^9/L	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)	3 (9.7)
≥ 100×10^9/L	2 (66.7)	2 (66.7)	24 (96.0)	26 (92.9)	28 (90.3)
Hemoglobin at baseline, n (%)					
< 10 (g/dL)	1 (33.3)	2 (66.7)	12 (48.0)	14 (50.0)	15 (48.4)
≥ 10 (g/dL)	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (52.0)	14 (50.0)	16 (51.6)

Table 1.3.2-2: MF-003: Summary of Baseline Characteristics (Safety Population)

Parameter	Phase 1 part Fedratinib 300 mg (N = 3)	Phase 1 part Fedratinib 400 mg (N = 3)	Phase 2 part Fedratinib 400 mg (N = 25)	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)	Total (N = 31)
Prior Ruxolitinib treatment, n (%)					
Yes, use for MF	3 (100)	3 (100)	10 (40.0)	13 (46.4)	16 (51.6)
Yes, not use for MF	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Never use	0	0	13 (52.0)	13 (46.4)	13 (41.9)
Baseline ECOG performance status, n (%)					
0	0	2 (66.7)	16 (64.0)	18 (64.3)	18 (58.1)
1	3 (100)	1 (33.3)	7 (28.0)	8 (28.6)	11 (35.5)
2	0	0	2 (8.0)	2 (7.1)	2 (6.5)
Baseline ECG, n (%)[e]					
Normal	2 (66.7)	3 (100)	17 (68.0)	20 (71.4)	22 (71.0)
Abnormal	1 (33.3)	0	8 (32.0)	8 (28.6)	9 (29.0)
Not clinically significant	1 (33.3)	0	8 (32.0)	8 (28.6)	9 (29.0)

C1D1 = Cycle 1 Day 1; CALR = calreticulin; CRF = case report form; CT = computed tomography; DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = essential thrombocythemia; JAK2 = Janus kinase 2; Max = maximum; MF = myelofibrosis; MFSAF = Myelofibrosis Symptom Assessment Form; Min = minimum; MPL = myeloproliferative leukemia virus; MRI = magnetic resonance imaging; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythemia vera; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; TSS = Total Symptom Score

a Time from MF Diagnosis (years) = (Date of first screening - Date of initial diagnosis + 1) / 365.25.
b Transfusions within 56 days prior to C1D1.
c Baseline spleen volume by MRI/CT scan based on central review.
d Subjects whose spleens were non-palpable and had no numeric value were counted as < 10.
e The Baseline ECG was coming from the overall interpretation collected in the CRF in the ECG-Local form.
Source: MF-003 CSR Table 14.1.4.1.

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。被験者全体で、約半数が男性（58.8%）で、白人（88.9%）が多かった。年齢の中央値は 65.0 歳で、全体の 9.0%が 75 歳超であった。いずれの投与群でも、ベースライン時の腎機能は軽度又は中等度の障害を有する被験者が多く、肝機能は正常の被験者が多かった（Table 1.3.2-3、EFC12153 CSR Table 14.1.4.1）。

ベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった。PMF が 63.3%で最も多く、次いで post-PV MF が 26.3%、post-ET MF が 10.4%であった（EFC12153 CSR Table 14.1.4.2）。中間リスクに分類された被験者の割合は、フェドラチニブ 400 mg 群（59.4%）がプラセボ群（48.4%）及びフェド

ラチニブ 500 mg 群（48.5%）よりも高かった。また、初回診断からランダム化までの期間の中央値は、プラセボ群（2.3 年）及びフェドラチニブ 500 mg 群（1.8 年）に比べて 400 mg 群（3.6 年）で長かった。ECOG PS は全ての投与群で 1 が最も多かった（Table 1.3.2-4）。

変異型 JAK2 プロファイルを有する被験者の割合は、プラセボ群（62.1%）及びフェドラチニブ 400 mg 群（64.6%）に比べて 500 mg 群（74.2%）で高かった（Table 1.3.2-4）。

Table 1.3.2-3: EFC12153 and ARD12181: Demographics of Subjects (ITT Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 96)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Age (years)				
n	96	96	97	97
Mean (SD)	64.9 (9.50)	62.9 (9.63)	64.7 (9.29)	66.5 (8.14)
Median	66.0	63.0	65.0	67.0
Min, Max	27, 85	39, 86	39, 80	38, 83
Age Group, n (%)				
≤ 65 years	44 (45.8)	61 (63.5)	49 (50.5)	41 (42.3)
> 65 years	52 (54.2)	35 (36.5)	48 (49.5)	56 (57.7)
≤ 75 years	90 (93.8)	86 (89.6)	87 (89.7)	84 (86.6)
> 75 years	6 (6.3)	10 (10.4)	10 (10.3)	13 (13.4)
Sex, n (%)				
Male	55 (57.3)	54 (56.3)	61 (62.9)	53 (54.6)
Female	41 (42.7)	42 (43.8)	36 (37.1)	44 (45.4)
Race, n (%)				
White	90 (93.8)	86 (89.6)	81 (83.5)	92 (94.8)
Black or African American	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
Asian	5 (5.2)	8 (8.3)	14 (14.4)	4 (4.1)
Other	0	1 (1.0)	0	0
Weight (kg)				
n	91	94	95	96
Mean (SD)	68.6 (14.45)	69.4 (12.05)	68.1 (12.53)	73.6 (12.89)
Median	66.3	69.0	67.3	73.0
Min, Max	45.2, 115.1	45.0, 102.5	39.5, 100.0	47.0, 105.7

Table 1.3.2-3: EFC12153 and ARD12181: Demographics of Subjects (ITT Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 96)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Height (cm)				
n	94	93	96	93
Mean (SD)	167.7 (9.71)	169.3 (9.3)	168.2 (9.48)	169.8 (9.47)
Median	167.3	169.0	169.3	170.0
Min, Max	144.8, 188.0	150.0, 192.0	148.0, 192.0	149.0, 195.0
Region, n (%)				
Europe	72 (75.0)	62 (64.6)	67 (69.1)	63 (64.9)
North America	9 (9.4)	14 (14.6)	9 (9.3)	34 (35.1)
Other	15 (15.6)	20 (20.8)	21 (21.6)	0
Baseline Renal Function Subgroups, n (%)				
Normal	25 (26.0)	36 (37.5)	21 (21.6)	24 (24.7)
Mild/Moderate	65 (67.7)	56 (58.3)	72 (74.2)	72 (74.2)
Missing	6 (6.3)	4 (4.2)	4 (4.1)	1 (1.0)
Baseline Hepatic Function Subgroups, n (%)				
Normal	62 (64.6)	55 (57.3)	71 (73.2)	67 (69.1)
Mild/Moderate	33 (34.4)	41 (42.7)	25 (25.8)	30 (30.9)
Missing	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0

Max = maximum; Min = minimum; ITT = intent to treat; SD = standard deviation
Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the ITT population.
Source: ISS Table 1.2.1

Table 1.3.2-4: EFC12153 and ARD12181: Baseline Disease Characteristics of Subjects with PMF, Post-PV MF, or Post-ET MF (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 95)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Type of MF, n (%)				
Primary	57 (60.0)	62 (64.6)	63 (64.9)	53 (54.6)
Post-PV	27 (28.4)	24 (25.0)	25 (25.8)	25 (25.8)
Post-ET	11 (11.6)	10 (10.4)	9 (9.3)	19 (19.6)

Table 1.3.2-4: EFC12153 and ARD12181: Baseline Disease Characteristics of Subjects with PMF, Post-PV MF, or Post-ET MF (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 95)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
MF risk category				
Intermediate-risk MF	46 (48.4)	57 (59.4)	47 (48.5)	63 (64.9)
High-risk MF	49 (51.6)	39 (40.6)	50 (51.5)	34 (35.1)
Time (years) from first diagnosis of MF[a]				
n	95	96	96	97
Mean	4.4	5.7	3.2	6.2
SD	5.70	6.13	3.87	5.59
Median	2.3	3.6	1.8	4.1
Min, Max	0, 34	0, 26	0, 19	0, 25
Red blood cell transfusion dependence status[b], n (%)				
Yes	6 (6.3)	8 (8.3)	5 (5.2)	14 (14.4)
No	89 (93.7)	88 (91.7)	92 (94.8)	83 (85.6)
Platelet Count, n (%)				
$< 50 \times 10^9$/L	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
$50 - < 100 \times 10^9$/L	18 (18.9)	13 (13.5)	14 (14.4)	32 (33.0)
$100 - < 200 \times 10^9$/L	34 (35.8)	29 (30.2)	25 (25.8)	33 (34.0)
$\geq 200 \times 10^9$/L	43 (45.3)	53 (55.2)	57 (58.8)	31 (32.0)
Hemoglobin, n (%)				
< 10 g/dL	46 (48.4)	33 (34.4)	51 (52.6)	51 (52.6)
≥ 10 g/dL	49 (51.6)	63 (65.6)	46 (47.4)	46 (47.4)
JAK2 mutational profile, n (%)				
Mutant	59 (62.1)	62 (64.6)	72 (74.2)	61 (62.9)
Wild	32 (33.7)	30 (31.3)	20 (20.6)	29 (29.9)
Unknown	4 (4.2)	4 (4.2)	5 (5.2)	7 (7.2)
ECOG performance status, n (%)				
0	31 (32.6)	41 (42.7)	31 (32.0)	26 (26.8)
1	56 (58.9)	47 (49.0)	55 (56.7)	45 (46.4)
2	8 (8.4)	8 (8.3)	11 (11.3)	23 (23.7)
Missing	0	0	0	3 (3.1)

Table 1.3.2-4: EFC12153 and ARD12181: Baseline Disease Characteristics of Subjects with PMF, Post-PV MF, or Post-ET MF (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo (N = 95)	400 mg (N = 96)	500 mg (N = 97)	400 mg (N = 97)
Spleen Volume (MRI) (mL)				
n	91	94	92	94
Mean	2927.7	2754.7	2524.1	3094.8
SD	1483.80	1353.32	1342.92	1458.73
Median	2660.0	2652.0	2366.0	2893.5
Min, Max	662, 7911	316, 6430	388, 8244	737, 7815

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = essential thrombocythemia; JAK2 = Janus kinase 2; Max = maximum; MF = myelofibrosis; Min = minimum; MRI = magnetic resonance imaging; PMF = primary myelofibrosis; PV = polycythemia vera; SD = standard deviation.

a The reference time for time from first diagnosis of MF is randomization date for randomized study, and first treated date for non-randomized study.
b Red blood cell transfusion dependence is defined as receiving ≥ 2 units/month of red blood cell transfusions over 3 months per Gale, 2011.

Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the Safety population.
Source: ISS Table 1.3.1.1

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、被験者の約半数が男性（54.6%）で、ほとんどが白人（94.8%）であった。年齢の中央値は 67.0 歳で、13.4%が 75 歳超であった。ベースラインの腎機能は、軽度又は中等度の障害を有している被験者が多く、肝機能は正常の被験者が多かった（Table 1.3.2-3）。

ベースラインの疾患特性では、被験者の 54.6%が PMF であり、64.9%が中間リスクに分類された。初回診断から登録までの期間の中央値は 4.1 年（範囲：0～25 年）であった。登録時の ECOG PS は、0 が 26.8%、1 が 46.4%であった。被験者の 62.9%は変異型 JAK2 プロファイルを有していた（Table 1.3.2-4）。ルキソリチニブの曝露期間の中央値は 10.68 ヵ月、曝露期間の範囲は 0.1～62.4 ヵ月であった（ARD12181 CSR Table 14.1.24）。

1.3.3 既往歴・併用薬

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、全被験者がベースライン時に既往歴を有していた。フェドラチニブ 400 mg 群で多く報告された既往歴は、高血圧（78.6%）、高尿酸血症（64.3%）、便秘（28.6%）、背部痛（25.0%）、白内障（21.4%）であった（MF-003 CSR Table 14.1.4.3）。

併用薬（抗がん剤を除く）は、全被験者が使用していた。フェドラチニブ 400 mg 群で多く報告された併用薬（ATC3 分類）は「ビタミン B1、単独及びビタミン B6 及び B12 の配合」、「抗痛風製剤」、「抗炎症及び抗リウマチ製剤、非ステロイド系」、「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」、「鎮吐薬と制嘔吐薬」であった（MF-003 CSR Table 14.1.4.10）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、全被験者の 99.7%がベースライン時に既往歴を有していた。多く報告された既往歴（PT）は、多汗症（55.7%）、体重減少（44.3%）、高血圧（33.9%）、真性多血症（22.8%）及び貧血（21.5%）であった（EFC12153 CSR Table 14.1.6）。

併用薬は、全被験者の 96.5%が使用していた。多く報告された併用薬（ATC 分類）は、消化管及び代謝、血液及び造血器官、心血管系、筋骨格系、神経系、全身性の抗感染症薬であった（EFC12153 CSR Table 14.1.7.1）。

登録された被験者 289 例のうち、204 例（70.6%）がビタミン B1 製剤の補充期間中にビタミン B1 製剤を投与された。チアミン曝露期間の中央値は 13.7 週（範囲：1.4～74.9 週）で、被験者あたりのチアミン累積投与量の中央値は 10200 mg（範囲：1000～56800 mg）であった（EFC12153 CSR Table 14.3.1.1.10）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験で、全被験者の 99.0%がベースライン時に既往歴を有していた。貧血及び血小板減少症を除き、多く報告された既往歴（PT）は、寝汗（43.3%）、疲労及び体重減少（各 33.0%）、高血圧（28.9%）、多汗症（26.8%）、真性多血症（23.7%）、血液製剤輸血必需者（21.6%）、そう痒症（20.6%）であった（ARD12181 CSR Table 14.1.16）。

併用薬は、全被験者の 97.9%が使用した。多く報告された併用薬（ATC 分類）は、消化管及び代謝、神経系、筋骨格系、心血管系、血液及び造血器官、全身性の抗感染症薬であった（ARD12181 CSR Table 14.1.26）。

フェドラチニブ投与被験者 97 例のうち 81 例（83.5%）がビタミン B1 製剤補充期間中にビタミン B1 製剤を投与された。チアミン曝露期間の中央値は 14.6 週（範囲：1.1～28.0 週）で、被験者あたりのチアミン累積投与量の中央値は 12100 mg（範囲：800～98000 mg）であった（ARD12181 CSR Table 14.3.4.4.6）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、安全性の主な評価対象として MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果を個別に示す。

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。第 1 相パートでフェドラチニブ 300 mg を投与された被験者の結果は MF-003 CSR に示した。また、ルキソリチニブ治療歴の有無別の安全性の結果の要約も記述する（5.1.2 項参照）。

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 の安全性を主に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 の安全性比較は全投与期間の結果で示す。

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。

また、フェドラチニブの安全性を裏付ける補助的な安全性データとして、Safety Pool #1 でのフェドラチニブ 300、400 又は 500 mg 投与による Cycle 6 まで及び全投与期間の安全性の概要、並びにフェドラチニブを投与された被験者数を最も多く含む Safety Pool #2 での安全性の概要を本項に示す。統合解析データの各有害事象の詳細な結果は M5.3.5.3-1 ISS 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 試験の安全性の概要を Table 2.1-1 に示す。Cycle 6 までの各サイクルの安全性の概要は MF-003 CSR Table 14.3.1.1.2 に示した。

全投与期間において、フェドラチニブを投与した全ての被験者（100%）に 1 件以上の TEAE が発現した。フェドラチニブ 400 mg 群（28 例）において、治験薬と関連のある TEAE は 96.4%、重篤な有

害事象は 32.1%、Grade 3 又は 4 の有害事象は 78.6%に認められた。データカットオフ日までに死亡に至った TEAE 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 群における Cycle 6 までのサイクル別の TEAE 発現頻度は、Cycle 1～3 が高く（各 78.6%）、Cycle 4～6 では Cycle 3 までと比べて低かった（35.7%～57.1%）。治験薬と関連のある TEAE の発現頻度も同様の傾向であった（MF-003 CSR Table 14.3.1.1.2）。

Table 2.1-1: 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 2.1-2 に示す。

安全性解析対象集団であるプラセボ群 95 例、フェドラチニブ 400 mg 群 96 例及び 500 mg 群 97 例において、Cycle 6 までの TEAE 発現頻度はそれぞれ 93.7%、99.0%及び 96.9%であった。フェドラチニブ 400 mg 群では、Cycle 6 までの重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現頻度はプラセボ群よりも低く、他のカテゴリーの発現頻度はプラセボ群より高かった。

全投与期間での TEAE 発現頻度は、フェドラチニブ 400 mg 群 100%及び 500 mg 群 97.9%で、曝露期間の延長に伴い Cycle 6 までの発現頻度より高かった。全投与期間でのフェドラチニブ 400 mg 群の TEAE 発現頻度は、ほぼ全てのカテゴリーで 500 mg 群より低かった。

治験薬と関連のある TEAE の発現頻度は、Cycle 6 まではプラセボ群 38.9%、フェドラチニブ 400 mg 群 88.5%及び 500 mg 群 92.8%であり、全投与期間では 400 mg 群 89.6%及び 500 mg 群 94.8%であった。

Table 2.1-2: 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, Table 14.3.2.15.2, ISS Table 3.10.1.1, 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 2.1-3 に示す。

ARD12181 試験でフェドラチニブ 400 mg を投与された全ての被験者 97 例に TEAE が発現した。治験薬と関連のある TEAE は被験者の 90.7%に認められた。

ARD12181 試験の TEAE の発現頻度は、各カテゴリーで EFC12153 試験でのフェドラチニブ 400 mg 群の Cycle 6 までの発現頻度と比べて数値的に高い又は同程度であった。ARD12181 試験では、ルキソリチニブ治療歴のある患者が登録されており、疾患進行度が高く前治療歴数も多いことから想定される結果であった（Table 1.3.2-4 及び ARD12181 CSR Table 14.1.14）。

Table 2.1-3: 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, Table 14.3.2.3, ISS Table 3.10.3

統合解析

Safety Pool #1

Safety Pool #1 の安全性の概要をフェドラチニブ投与量別に Table 2.1-4 に示す。Cycle 6 までの安全性の概要は M5.3.5.3-1 ISS Table 3.1.4.2 に示した。

Safety Pool #1 の安全性解析対象集団にはフェドラチニブを投与された 321 例が含まれ、その内訳はフェドラチニブ 300 mg 群 10 例、400 mg 群 203 例及び 500 mg 群 108 例であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 1.1.4）。フェドラチニブを投与された全ての被験者の 98.4%が Cycle 6 までに TEAE を発現し（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.1.4.2）、99.4%の被験者が全投与期間に TEAE を発現した（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.1.4.1）。Cycle 6 まで及び全投与期間での各カテゴリーの有害事象の発現頻度は、EFC12153 試験と同程度であった。

Table 2.1-4: Safety Pool #1: Overview of Treatment-emergent Adverse Events (Safety Population)

	Fedratinib Pool		
Subjects with ≥ 1:	**300 mg (N = 10) n (%)**	**400 mg (N = 203) n (%)**	**500 mg (N = 108) n (%)**
Any TEAE	10 (100.0)	203 (100.0)	106 (98.1)
Treatment-related TEAE	9 (90.0)	184 (90.6)	103 (95.4)
Grade 3 or 4[a] TEAE	8 (80.0)	138 (68.0)	87 (80.6)
Treatment-related Grade 3 or 4[a] TEAE	5 (50.0)	101 (49.8)	75 (69.4)
TEAE leading to death	0	12 (5.9)	8 (7.4)
Treatment-emergent SAE	7 (70.0)	74 (36.5)	49 (45.4)
Treatment-related treatment-emergent SAE	2 (20.0)	23 (11.3)	14 (13.0)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (20.0)	49 (24.1)	36 (33.3)
TEAE leading to dose interruption	6 (60.0)	65 (32.0)	52 (48.1)
TEAE leading to dose reduction	5 (50.0)	67 (33.0)	54 (50.0)

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. Safety Pool #1 includes Studies EFC12153, ARD12181, and ARD11936.
Source: ISS Table 3.1.4.1 and Table 3.6.2.1

Safety Pool #2

Safety Pool #2 の安全性の概要をフェドラチニブ投与量別に Table 2.1-5 に示す。

Safety Pool #2 の安全性解析対象集団にはフェドラチニブを投与された 608 例が含まれ、そのうち 300 mg 以上 450 mg 未満群は 299 例及び 450 mg 以上 550 mg 未満群は 237 例であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 1.1.5）。TEAE 発現頻度は、フェドラチニブ 300 mg 以上 450 mg 未満群で 99.7%及び 450 mg 以上 550 mg 未満群で 99.2%であった。各カテゴリーの発現頻度は、300 mg 以上 450 mg 未満群で 450 mg 以上 550 mg 未満群よりも概して低かった。Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度は、用量増加に伴って上昇した（Table 2.1-5）。ただし、300 mg 以上 450 mg 未満群の方が曝露期間が長く、550 mg 以上群の被験者数が少ないことから、データの解釈には注意が必要である（1.2 項参照）。

Safety Pool #2 の 300 mg 以上 450 mg 未満群で認められた TEAE の発現傾向（Table 2.1-5）は、Safety Pool #1 の投与期間全体の 400 mg 群で認められたもの（Table 2.1-4）とおおむね同様であった。

Table 2.1-5: Safety Pool #2: Overview of Treatment-emergent Adverse Events in Subjects with Myeloproliferative Neoplasms or Solid Tumors (Safety and Crossover Safety Population)

	Fedratinib Pool			
Subjects with ≥ 1:	**< 300 mg (N = 54) n (%)**	**300 to < 450 mg (N = 299) n (%)**	**450 to < 550 mg (N = 237) n (%)**	**≥ 550 mg (N = 18) n (%)**
Any TEAE	53 (98.1)	298 (99.7)	235 (99.2)	18 (100.0)
Treatment-related TEAE	43 (79.6)	272 (91.0)	222 (93.7)	18 (100.0)
Grade 3 or 4[a] TEAE	25 (46.3)	203 (67.9)	163 (68.8)	15 (83.3)
Treatment-related Grade 3 or 4[a] TEAE	16 (29.6)	159 (53.2)	137 (57.8)	15 (83.3)
TEAE leading to death	1 (1.9)	17 (5.7)	21 (8.9)	2 (11.1)
Treatment-emergent SAE	17 (31.5)	114 (38.1)	106 (44.7)	8 (44.4)
Treatment-related treatment-emergent SAE	4 (7.4)	44 (14.7)	40 (16.9)	3 (16.7)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	12 (22.2)	70 (23.4)	67 (28.3)	3 (16.7)
TEAE leading to dose interruption	13 (24.1)	101 (33.8)	108 (45.6)	6 (33.3)
TEAE leading to dose reduction	15 (27.8)	100 (33.4)	83 (35.0)	3 (16.7)

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. Placebo subjects from Study EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment were included in the Safety Pool #2 summaries at their re-randomized dose level.

Safety Pool #2 includes Studies EFC12153, ARD11936, ARD12181, ARD12042, ARD12888, TED12037, TED12015, INT12497, and TES13519.
Source: ISS Table 3.1.5 and Table 3.6.3

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

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）

フェドラチニブ 400 mg 群（第 1 相パート + 第 2 相パート）で 5%以上の被験者に報告された TEAE を Table 2.1.1.1-1 に示す。

MF-003 試験において、フェドラチニブ 400 mg 群で最も多く報告された TEAE（SOC）は胃腸障害及び血液およびリンパ系障害（各 75.0%）であり、次いで感染症および寄生虫症（64.3%）、皮膚および皮下組織障害（46.4%）、腎および尿路障害（42.9%）、代謝および栄養障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（各 35.7%）、臨床検査（32.1%）、筋骨格系および結合組織障害及び神経系障害（各 28.6%）であった。

フェドラチニブ 400 mg 群で発現頻度が高い TEAE（PT）は、貧血（64.3%）、下痢（53.6%）、血小板減少症（32.1%）、悪心（28.6%）、腎機能障害（25.0%）、嘔吐、上咽頭炎及び COVID-19（各 21.4%）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、EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果と同様であった。

Table 2.1.1.1-1: MF-003: TEAEs (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Fedratinib 400 mg Total, by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE[b]	3 (100)	25 (100)	28 (100)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**19 (76.0)**	**21 (75.0)**
下痢	2 (66.7)	13 (52.0)	15 (53.6)
悪心	2 (66.7)	6 (24.0)	8 (28.6)
嘔吐	2 (66.7)	4 (16.0)	6 (21.4)
便秘	1 (33.3)	4 (16.0)	5 (17.9)
腹部不快感	0	2 (8.0)	2 (7.1)

Table 2.1.1.1-1: MF-003: TEAEs (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Fedratinib 400 mg Total, by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
血液およびリンパ系障害	**2 (66.7)**	**19 (76.0)**	**21 (75.0)**
貧血	2 (66.7)	16 (64.0)	18 (64.3)
血小板減少症	0	9 (36.0)	9 (32.1)
好中球減少症	0	5 (20.0)	5 (17.9)
リンパ球減少症	0	3 (12.0)	3 (10.7)
白血球減少症	0	2 (8.0)	2 (7.1)
感染症および寄生虫症	**2 (66.7)**	**16 (64.0)**	**18 (64.3)**
上咽頭炎	0	6 (24.0)	6 (21.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	6 (24.0)	6 (21.4)
肺炎	0	4 (16.0)	4 (14.3)
膀胱炎	0	2 (8.0)	2 (7.1)
蜂巣炎	0	2 (8.0)	2 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	**2 (66.7)**	**11 (44.0)**	**13 (46.4)**
皮膚乾燥	2 (66.7)	3 (12.0)	5 (17.9)
爪の障害	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
過角化	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
腎および尿路障害	**3 (100)**	**9 (36.0)**	**12 (42.9)**
腎機能障害	2 (66.7)	5 (20.0)	7 (25.0)
慢性腎臓病	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
代謝および栄養障害	**3 (100)**	**7 (28.0)**	**10 (35.7)**
腫瘍崩壊症候群	2 (66.7)	2 (8.0)	4 (14.3)
食欲減退	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
高カリウム血症	0	3 (12.0)	3 (10.7)
高尿酸血症	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (66.7)**	**8 (32.0)**	**10 (35.7)**
末梢性浮腫	2 (66.7)	3 (12.0)	5 (17.9)
発熱	0	4 (16.0)	4 (14.3)

Table 2.1.1.1-1: MF-003: TEAEs (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Fedratinib 400 mg Total, by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (66.7)**	**8 (32.0)**	**10 (35.7)**
口腔咽頭痛	0	3 (12.0)	3 (10.7)
咳嗽	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
臨床検査	**1 (33.3)**	**8 (32.0)**	**9 (32.1)**
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	3 (12.0)	3 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.0)	2 (7.1)
血中ビリルビン増加	0	2 (8.0)	2 (7.1)
糸球体濾過率減少	0	2 (8.0)	2 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**7 (28.0)**	**8 (28.6)**
関節痛	0	2 (8.0)	2 (7.1)
筋痙縮	0	2 (8.0)	2 (7.1)
神経系障害	**2 (66.7)**	**6 (24.0)**	**8 (28.6)**
味覚不全	1 (33.3)	3 (12.0)	4 (14.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (8.0)	2 (7.1)
眼障害	**1 (33.3)**	**1 (4.0)**	**2 (7.1)**
眼瞼炎	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.

b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.1.1.1.

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、最も多く報告された Cycle 6 までに発現した TEAE（SOC）は 3 投与群全て胃腸障害であり、その発現頻度はフェドラチニブ両投与群（各群約 91%）でプラセボ群（49.5%）より高かった。また、発現頻度が高い Cycle 6 までに発現した TEAE は、一般・全身障害および投与部位の状態（プラセボ群 33.7%、400 mg 群 29.2%、500 mg 群 33.0%）及び感染症および寄生虫症（それぞれ 27.4%、33.3%及び 28.9%）であった（EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.1）。

フェドラチニブ 400 mg 群で多く報告された Cycle 6 までに発現した 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（Table 2.1.1.1-2）。胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢）の詳細な検討については 2.1.5.2.1 項を参照のこと。

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。血中クレアチニン増加については 2.1.5.2.3 項を参照のこと。

全投与期間でのフェドラチニブ投与群の TEAE 発現頻度は、Cycle 6 までの発現頻度より高い又は同程度であった。いずれかのフェドラチニブ投与群で 20%以上の発現頻度で認められ、かつ 400 mg 群と 500 mg 群で 5%以上の差が認められた事象のうち、下痢、悪心、貧血及び疲労は 400 mg 群で 500 mg 群よりも高く、嘔吐及び血小板減少症の発現頻度は、500 mg 群で 400 mg 群より高かった（EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.2）。

曝露期間で調整した TEAE 発現率についても上記の結果と同様に、胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐）及び貧血の発現率は、フェドラチニブ 400 mg 群でプラセボ群より高かった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.17.1）。

Table 2.1.1.1-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population)

	Study EFC12153		Study ARD12181[a]
System Organ Class Preferred Term[b]	Placebo[c] (N = 95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
Subjects With ≥ 1 TEAE	89 (93.7)	95 (99.0)	97 (100%)
胃腸障害	**47 (49.5)**	**88 (91.7)**	**81 (83.5)**
下痢	15 (15.8)	63 (65.6)	60 (61.9)
悪心	14 (14.7)	59 (61.5)	54 (55.7)
嘔吐	5 (5.3)	37 (38.5)	40 (41.2)
腹痛	14 (14.7)	12 (12.5)	12 (12.4)
便秘	7 (7.4)	9 (9.4)	20 (20.6)
上腹部痛	4 (4.2)	7 (7.3)	5 (5.2)
消化不良	2 (2.1)	5 (5.2)	5 (5.2)

Table 2.1.1.1-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population)

	Study EFC12153		Study ARD12181[a]
System Organ Class Preferred Term[b]	Placebo[c] (N = 95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
血液およびリンパ系障害	**23 (24.2)**	**44 (45.8)**	**58 (59.8)**
貧血	13 (13.7)	38 (39.6)	47 (48.5)
血小板減少症	8 (8.4)	10 (10.4)	26 (26.8)
臨床検査	**15 (15.8)**	**39 (40.6)**	**40 (41.2)**
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	10 (10.4)	8 (8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	9 (9.4)	6 (6.2)
体重増加	4 (4.2)	9 (9.4)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (5.2)	6 (6.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	5 (5.2)	2 (2.1)
リパーゼ増加	1 (1.1)	5 (5.2)	7 (7.2)
体重減少	5 (5.3)	4 (4.2)	9 (9.3)
感染症および寄生虫症	**26 (27.4)**	**32 (33.3)**	**51 (52.6)**
尿路感染	1 (1.1)	6 (6.3)	12 (12.4)
上気道感染	4 (4.2)	5 (5.2)	6 (6.2)
気管支炎	1 (1.1)	3 (3.1)	6 (6.2)
肺炎	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (5.2)
気道感染	1 (1.1)	0	5 (5.2)
筋骨格系および結合組織障害	**20 (21.1)**	**32 (33.3)**	**31 (32.0)**
筋痙縮	1 (1.1)	11 (11.5)	7 (7.2)
四肢痛	4 (4.2)	10 (10.4)	6 (6.2)
骨痛	2 (2.1)	8 (8.3)	7 (7.2)
背部痛	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.2)
関節痛	6 (6.3)	1 (1.0)	7 (7.2)
筋肉痛	1 (1.1)	1 (1.0)	6 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**32 (33.7)**	**28 (29.2)**	**46 (47.4)**
疲労	9 (9.5)	12 (12.5)	15 (15.5)
末梢性浮腫	8 (8.4)	9 (9.4)	6 (6.2)

Table 2.1.1.1-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events (All Grades) Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population)

	Study EFC12153		Study ARD12181[a]
System Organ Class Preferred Term[b]	Placebo[c] (N = 95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
無力症	6 (6.3)	8 (8.3)	11 (11.3)
疼痛	0	1 (1.0)	5 (5.2)
発熱	3 (3.2)	1 (1.0)	11 (11.3)
神経系障害	**9 (9.5)**	**25 (26.0)**	**35 (36.1)**
頭痛	1 (1.1)	9 (9.4)	13 (13.4)
浮動性めまい	3 (3.2)	8 (8.3)	11 (11.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18 (18.9)**	**24 (25.0)**	**34 (35.1)**
咳嗽	6 (6.3)	8 (8.3)	13 (13.4)
呼吸困難	6 (6.3)	6 (6.3)	12 (12.4)
鼻出血	5 (5.3)	4 (4.2)	8 (8.2)
口腔咽頭痛	0	2 (2.1)	5 (5.2)
皮膚および皮下組織障害	**15 (15.8)**	**24 (25.0)**	**33 (34.0)**
寝汗	2 (2.1)	4 (4.2)	6 (6.2)
そう痒症	3 (3.2)	3 (3.1)	17 (17.5)
代謝および栄養障害	**12 (12.6)**	**21 (21.9)**	**25 (25.8)**
高尿酸血症	4 (4.2)	7 (7.3)	4 (4.1)
高カリウム血症	2 (2.1)	6 (6.3)	3 (3.1)
食欲減退	3 (3.2)	4 (4.2)	9 (9.3)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (5.3)**	**16 (16.7)**	**20 (20.6)**
転倒	1 (1.1)	4 (4.2)	6 (6.2)
挫傷	1 (1.1)	2 (2.1)	5 (5.2)
腎および尿路障害	**6 (6.3)**	**15 (15.6)**	**12 (12.4)**
排尿困難	0	6 (6.3)	2 (2.1)
心臓障害	**10 (10.5)**	**12 (12.5)**	**16 (16.5)**
心不全	3 (3.2)	6 (6.3)	3 (3.1)
社会環境	**2 (2.1)**	**5 (5.2)**	**8 (8.2)**
血液製剤輸血必需者[d]	2 (2.1)	5 (5.2)	8 (8.2)

AE = adverse event; CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a The median duration of exposure in Study ARD12181 was 24.4 weeks (approximately 6 cycles) (Table 1.2-2).
b Adverse events were coded using MedDRA Version 20.1. A subject with multiple events was counted only once in each PT and SOC. System organ classes and PTs are listed in decreasing order of frequency for the 400 mg column in Study EFC12153.
c Adverse events for placebo subjects who crossed over to fedratinib treatment are not included if they occurred on or after the date of crossover.
d The AE of blood product transfusion dependent is based on investigator reporting, not by calculation of the number of red blood cell transfusions per month based on the Gale, 2011 definition.

Notes: Treatment-emergent AEs were defined as AEs that developed or worsened in severity compared to baseline during the on-treatment period (ie, the period from the date of the first dose of any study drug up to 30 days after the last dose of any study drug. For the fedratinib 400 mg arms, only subjects initially randomized to the respective arms were included. For placebo subjects, only data before crossover were included.
All subjects in the fedratinib arms of Study EFC12153 and Study ARD12181 received treatment and were included in the All Treated Population. While this population is referred to as the All Treated Population in both studies, it is referred to as the Safety Population in the Summary of Clinical Safety as these terms are interchangeable.
Source: EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.1.3

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、多く報告された TEAE（SOC）は胃腸障害（83.5%）であり、PT では下痢、悪心、貧血、嘔吐、血小板減少症、便秘、そう痒症及び疲労が多く認められた（Table 2.1.1.1-2）。このうち、血小板減少症、便秘及びそう痒症の発現頻度は、EFC12153 試験の 400 mg 群に比べて 10%以上高かった。

2.1.1.2 Grade 3 又は 4 の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

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）

フェドラチニブ 400 mg 群で報告された Grade 3 又は 4 の TEAE を Table 2.1.1.2-1 に示す。

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg 群の Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度は 78.6%であった。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（57.1%）、血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群（各 14.3%）、リンパ球数減少症（10.7%）、好中球減少症及び肺炎（各 7.1%）であった。

Table 2.1.1.2-1: MF-003: CTCAE Grade 3 or 4 TEAEs by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 CTCAE Grade 3 or 4 TEAE[b]	3 (100)	19 (76.0)	22 (78.6)
血液およびリンパ系障害	**2 (66.7)**	**16 (64.0)**	**18 (64.3)**
貧血	2 (66.7)	14 (56.0)	16 (57.1)
血小板減少症	0	4 (16.0)	4 (14.3)
リンパ球減少症	0	3 (12.0)	3 (10.7)
好中球減少症	0	2 (8.0)	2 (7.1)
代謝および栄養障害	**3 (100)**	**4 (16.0)**	**7 (25.0)**
腫瘍崩壊症候群	2 (66.7)	2 (8.0)	4 (14.3)
高カリウム血症	0	1 (4.0)	1 (3.6)
高マグネシウム血症	0	1 (4.0)	1 (3.6)
高尿酸血症	1 (33.3)	0	1 (3.6)
低カリウム血症	0	1 (4.0)	1 (3.6)
胃腸障害	**0**	**3 (12.0)**	**3 (10.7)**
下痢	0	1 (4.0)	1 (3.6)
十二指腸潰瘍	0	1 (4.0)	1 (3.6)
胃潰瘍	0	1 (4.0)	1 (3.6)
膵炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
上部消化管出血	0	1 (4.0)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**3 (12.0)**	**3 (10.7)**
肺炎	0	2 (8.0)	2 (7.1)
蜂巣炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
敗血症性ショック	0	1 (4.0)	1 (3.6)
肝胆道系障害	**0**	**3 (12.0)**	**3 (10.7)**
胆管炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
虚血性肝炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
肝障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**2 (8.0)**	**3 (10.7)**
関節痛	0	1 (4.0)	1 (3.6)
筋萎縮	0	1 (4.0)	1 (3.6)

Table 2.1.1.2-1: MF-003: CTCAE Grade 3 or 4 TEAEs by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
骨膜炎	1 (33.3)	0	1 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**2 (8.0)**	**2 (7.1)**
癌疼痛	0	1 (4.0)	1 (3.6)
前立腺癌	0	1 (4.0)	1 (3.6)
腎および尿路障害	**0**	**2 (8.0)**	**2 (7.1)**
慢性腎臓病	0	1 (4.0)	1 (3.6)
腎機能障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)
心臓障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (3.6)**
心房頻脈	1 (33.3)	0	1 (3.6)
心不全	1 (33.3)	0	1 (3.6)
眼障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (3.6)**
ぶどう膜炎	1 (33.3)	0	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
呼吸困難	0	1 (4.0)	1 (3.6)

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.

b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.1.1.11

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（Table 2.1.1.2-2）。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 2.1.5.1.1 項参照）、心不全、下痢、嘔吐、疲労及び高血圧であった。

全投与期間の Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度は、400 mg 群（70.8%）で 500 mg 群（78.4%）より低かった。フェドラチニブ投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 3 又は 4 の TEAE は、血小板

減少症、好中球減少症、嘔吐、血液製剤輸血必需者及び悪心で、いずれも 400 mg 群より 500 mg 群で発現頻度が高かった（EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.2）。

Table 2.1.1.2-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Reported for 2 or More Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population)

	Study EFC12153		Study ARD12181[a]
System Organ Class Preferred Term[b]	Placebo[c] (N = 95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 96) n (%)	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
Subjects with ≥ 1 Grade 3 or 4 TEAE	29 (30.5)	50 (52.1)	61 (62.9)
血液およびリンパ系障害	**14 (14.7)**	**33 (34.4)**	**45 (46.4)**
貧血	7 (7.4)	29 (30.2)	37 (38.1)
血小板減少症	6 (6.3)	5 (5.2)	21 (21.6)
好中球減少症	0	2 (2.1)	1 (1.0)
脾腫	0	1 (1.0)	2 (2.1)
胃腸障害	**5 (5.3)**	**8 (8.3)**	**10 (10.3)**
下痢	0	5 (5.2)	4 (4.1)
嘔吐	0	3 (3.1)	0
腹痛	1 (1.1)	0	2 (2.1)
腹水	3 (3.2)	0	0
臨床検査	**1 (1.1)**	**7 (7.3)**	**20 (20.6)**
アミラーゼ増加	0	2 (2.1)	2 (2.1)
リパーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.1)	6 (6.2)
血小板数減少	0	1 (1.0)	2 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (3.1)
リンパ球数減少	0	0	3 (3.1)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (2.1)
心臓障害	**5 (5.3)**	**8 (8.3)**	**6 (6.2)**
心不全	2 (2.1)	6 (6.3)	2 (2.1)
心筋虚血	0	2 (2.1)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	**5 (5.3)**	**4 (4.2)**	**11 (11.3)**
高カリウム血症	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.0)

Table 2.1.1.2-2: EFC12153 (up to 6 Cycles) and ARD12181: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Reported for 2 or More Subjects in Any Treatment Arm, by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[b]	Study EFC12153 Placebo[c] (N = 95) n (%)	Study EFC12153 Fedratinib 400 mg (N = 96) n (%)	Study ARD12181[a] Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
高リパーゼ血症	0	0	3 (3.1)
高尿酸血症	1 (1.1)	0	2 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (3.2)**	**4 (4.2)**	**3 (3.1)**
疲労	0	3 (3.1)	2 (2.1)
無力症	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (3.2)**	**2 (2.1)**	**4 (4.1)**
呼吸困難	2 (2.1)	0	1 (1.0)
血管障害	**0**	**3 (3.1)**	**2 (2.1)**
高血圧	0	3 (3.1)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	**4 (4.2)**	**1 (1.0)**	**6 (6.2)**
肺炎	1 (1.1)	0	2 (2.1)
社会環境	**0**	**1 (1.0)**	**2 (2.1)**
血液製剤輸血必需者[d]	0	1 (1.0)	2 (2.1)

AE = adverse event; CSR = clinical study report; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a The median duration of exposure in Study ARD12181 was 24.4 weeks (approximately 6 cycles) (Table 1.2-2).
b Adverse events were coded using MedDRA Version 20.1. A subject with multiple events was counted only once in each PT and SOC. System organ classes and PTs are listed in decreasing order of frequency for the 400 mg column in Study EFC12153.
c Adverse events for placebo subjects who crossed over to fedratinib treatment are not included if they occurred on or after the date of crossover.
d The AE of blood product transfusion dependent is based on investigator reporting, not by calculation of the number of red blood cell transfusions per month based on the Gale, 2011 definition.

Notes: Adverse events were graded using NCI CTCAE Version 4.03. Treatment-emergent AEs were defined as AEs that developed or worsened in severity compared to baseline during the on-treatment period (ie, the period from the date of the first dose of any study drug up to 30 days after the last dose of any study drug. For the fedratinib 400 mg arms, only subjects initially randomized to the respective arms were included. For placebo subjects, only data before crossover were included.
All subjects in the fedratinib arms of Study EFC12153 and Study ARD12181 received treatment and were included in the All Treated Population. While this population is referred to as the All Treated Population in both studies, it is referred to as the Safety Population in the Summary of Clinical Safety as these terms are interchangeable.
Source: EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.1.3

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

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（Table 2.1.1.2-2）。

2.1.2 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 Table 2.1.2-1 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。

Table 2.1.2-1: MF-003, EFC12153, and ARD12181: Death Rate and Reasons for Death (Safety Population)

	Study MF-003	Study EFC12153			Study ARD12181
	Fedratinib		Fedratinib		Fedratinib
	400 mg (N = 28) n (%)	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
投与期間中の死亡	0	6 (6.3)	5 (5.2)	6 (6.2)	7 (7.2)
投与期間中の死亡理由					
疾患進行	0	2 (2.1)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (4.1)
有害事象	0	4 (4.2)	2 (2.1)	5 (5.2)	3 (3.1)
その他	0	0	0	0	0
投与終了後の死亡	1 (3.6)	6 (6.3)	10 (10.4)	18 (18.6)	11 (11.3)
投与終了後の死亡理由					
疾患進行	1 (3.6)[b]	4 (4.2)	6 (6.3)	10 (10.3)	9 (9.3)
有害事象	1 (3.6)[b]	0	0	2 (2.1)	0
その他	0	2 (2.1)	4 (4.2)	6 (6.2)[c]	2 (2.1)

a プラセボ群から fedratinib 群にクロスオーバーした被験者では、クロスオーバー日以降に認められた死亡を含めていない。
b 同一の被験者であり、本被験者は MF の進行に伴う肺炎により死亡した。
c 治験責任医師等により、電子症例報告書の生存状況のフォームに 1 件の死亡が追加報告されたが、死亡のフォームには報告されなかったため、本表ではその他として含めた。この死亡は、フェドラチニブ 500 mg の最終投与から 30 日超経過後に発現した。EFC12153 CSR Listing 16.2.7.4 の死因は「未収集」である。死亡に関する問合せを行ったが、治験実施医療機関からこれ以上の情報は得られなかった。

Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.1.1, EFC12153 CSR Table 14.3.2.1.2, ARD12181 CSR Table 14.3.2.6, and ARD12181 CSR Listing 16.2.7.8

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、死亡に至った TEAE がフェドラチニブ 400 mg 群の 1 例（ルキソリチニブ既治療）で報告された。本被験者は 8[redacted] 歳女性で、追跡期間中に Grade 4（Day 234）及び Grade 5（Day 236）の肺炎を発現し、フェドラチニブ最終投与後 21 日（Day 236）に 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（MF-003 CSR Section 8.3 及び Listing 16.2.7.5）。

なお、データベースロック後に死亡に至った TEAE がフェドラチニブ 400 mg 群の 2 例（いずれもルキソリチニブ既治療）で報告された。発現した事象は、1 例は敗血症性ショック、もう 1 例は出血性胃潰瘍であり、いずれも治験責任医師により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）

Cycle 6 までに発現した死亡に至った TEAE を Table 2.1.2-2 に、全投与期間の死亡及び死因の要約を EFC12153 CSR Table 14.3.2.1.2 に示す。

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（EFC12153 CSR Table 14.3.2.1.1）。

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 群で報告された Cycle 6 までに認められた死亡に至った TEAE（PT）は敗血症、輸血関連急性肺障害、急性骨髄性白血病への転化、心筋虚血、腹水、疾患進行、肺炎及び心原性ショック（各 1 例）であった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.4.1）。

Cycle 6 までに認められた死亡に至った TEAE で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（EFC12153 CSR Table 14.3.2.5.1）。治験責任医師により本事象はフェドラチニブ投与と関連すると判断されたが、本被験者は心不全、冠動脈疾患、糖尿病及び高血圧の病歴があり、本事象に先行した感染性腸炎（治験責任医師によりフェドラチニブとの関連は否定された）を含め、複数の基礎的要因を有していた。

全投与期間での死亡の発現頻度は、500 mg 群（24.7%）より 400 mg 群（15.6%）で低かった。主な死因は疾患進行（400 mg 群 9.4%、500 mg 群 11.3%）で、死因が有害事象であった被験者は 500 mg 群（7.2%）より 400 mg 群（2.1%）で低かった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.1.2）。全投与期間でフェドラチニブ投与群に認められた死亡 39 例（400 mg 群 15 例、500 mg 群 24 例、以下同順）のうち、11 例（5 例、6 例）は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡し、28 例（10 例、18 例）は治験薬の最終投与後 30 日を過ぎてから死亡した（EFC12153 CSR Table 14.3.2.1.2）。

全投与期間で認められた死亡に至った TEAE の発現頻度は、フェドラチニブ 500 mg 群（8 例、8.2%）の方がフェドラチニブ 400 mg 群（5 例、5.2%）よりも高かった。フェドラチニブ 400 mg 群及び 500 mg 群で報告された全投与期間で認められた死亡に至った TEAE は、いずれの事象も各 1 例に認められた（EFC12153 CSR Table 14.3.2.4.2）。

全投与期間では、治験薬との関連が否定されなかった死亡に至った TEAE として、上記のほか、フェドラチニブ 400 mg 群 1 例に急性白血病が発現した（EFC12153 CSR Table 14.3.2.5.2）。本被験者は、投与開始の 3 年前に高リスク MF と診断され、急性白血病への移行が認められた Cycle 16 までフェドラチニブを継続した（EFC12153 CSR Section 12.3.1.1）。

Table 2.1.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death Reported in Any Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to death	6 (6.3)	1 (1.0)	5 (5.2)	7 (7.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.1)**	**0**	**1 (1.0)**	**2 (2.1)**
疾患進行	1 (1.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
全身健康状態低下	0	0	0	1 (1.0)
心臓障害	**1 (1.1)**	**1 (1.0)**	**2 (2.1)**	**1 (1.0)**
心筋虚血	1 (1.1)	0	0	0
心原性ショック	0	1 (1.0)	0	0
心停止	0	0	1 (1.0)	0
心不全	0	0	1 (1.0)	0

Table 2.1.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death Reported in Any Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
心肺停止	0	0	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	**2 (2.1)**	**0**	**0**	**2 (2.1)**
肺炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)
敗血症	1 (1.1)	0	0	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**1 (1.0)**
急性骨髄性白血病への転化	1 (1.1)	0	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**
肺臓炎	0	0	1 (1.0)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (1.0)
胃腸障害	**1 (1.1)**	**0**	**1 (1.0)**	**0**
腹水	1 (1.1)	0	0	0
吐血	0	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**0**
輸血関連急性肺障害	1 (1.1)	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.0)**
ショック	0	0	0	1 (1.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 20.1. 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. Multiple TEAEs leading to death could have been reported in a given subject.

Source: EFC12153 CSR Table 14.3.2.4.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.2.5

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（Table 2.1.2-1）。

死亡に至った TEAE は 7 例（7.2%）に認められた。1 例の被験者に疾患進行及び呼吸不全が発現し、急性骨髄性白血病、心肺停止、全身健康状態悪化、肺炎、敗血症及びショックが各 1 例に認められた。治験薬との関連が否定されなかった死亡に至った TEAE は認められなかった（Table 2.1.2-2、ARD12181 CSR Listing 16.2.7.4）。

2.1.3 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）

フェドラチニブ 400 mg 群で報告された重篤な TEAE を Table 2.1.3-1 に示す。

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（MF-003 CSR Table 14.3.2.2.1.9）。

Table 2.1.3-1: MF-003: Treatment-emergent SAEs by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 treatment-emergent SAE[b]	2 (66.7)	7 (28.0)	9 (32.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (16.0)**	**4 (14.3)**
肺炎	0	2 (8.0)	2 (7.1)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (4.0)	1 (3.6)
蜂巣炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
敗血症性ショック	0	1 (4.0)	1 (3.6)
胃腸障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
上部消化管出血	0	1 (4.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**1 (4.0)**	**2 (7.1)**
筋萎縮	0	1 (4.0)	1 (3.6)
骨膜炎	1 (33.3)	0	1 (3.6)

Table 2.1.3-1: MF-003: Treatment-emergent SAEs by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
心臓障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (3.6)**
心房頻脈	1 (33.3)	0	1 (3.6)
心不全	1 (33.3)	0	1 (3.6)
肝胆道系障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
胆管炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
前立腺癌	0	1 (4.0)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
呼吸困難	0	1 (4.0)	1 (3.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.

b Treatment-emergent SAEs included any serious AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.2.1.1.

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（3.2%及び 5.2%）であった（Table 2.1.3-2）。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い心不全が Cycle 3～5 にかけて 3 件報告された。治験薬の中止時点で、心不全は継続していた（EFC12153 CSR Listing 16.2.7.2）。

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。当該被験者は治験薬の投与を中止したものの、心原性ショックにより死亡した（EFC12153 CSR Listing 16.2.7.2）。全投与期間の重篤な TEAE の発現頻度は、400 mg 群（38.5%）で 500 mg 群（44.3%）より低かった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.6.2）。Cycle 6 までに発現した 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は貧血（500 mg 群 2 例）のみであった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.15.1）。

Table 2.1.3-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Serious Adverse Events Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500 mg Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
Subjects with ≥ 1 treatment emergent SAE	22 (23.2)	20 (20.8)	26 (26.8)	33 (34.0)
心臓障害	**5 (5.3)**	**9 (9.4)**	**3 (3.1)**	**6 (6.2)**
心不全	3 (3.2)	5 (5.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	**5 (5.3)**	**3 (3.1)**	**6 (6.2)**	**8 (8.2)**
肺炎	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.1)
血液およびリンパ系障害	**4 (4.2)**	**4 (4.2)**	**9 (9.3)**	**4 (4.1)**
貧血	1 (1.1)	2 (2.1)	5 (5.2)	1 (1.0)
脾臓梗塞	2 (2.1)	0	2 (2.1)	0
代謝および栄養障害	**2 (2.1)**	**2 (2.1)**	**3 (3.1)**	**3 (3.1)**
高カリウム血症	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (3.2)**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**7 (7.2)**
胸水	1 (1.1)	0	0	3 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	**2 (2.1)**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**4 (4.1)**
転倒	0	0	0	2 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 20.1. 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 14.3.2.6.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.2.1

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（Table 2.1.3-2）。肺炎のうち 2 例は治験薬との関連が否定されなかったが、フェドラチニブの用量を変更せず、抗生物質での加療により回復した（ARD12181 CSR Table 14.3.2.3、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.7.1）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

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）

フェドラチニブ 400 mg 群で報告された治験薬の投与中止に至った TEAE を Table 2.1.4.1-1 に示す。

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。このうち 1 例では、3 件の胃腸障害［十二指腸潰瘍（非重篤）、胃潰瘍（非重篤）、上部消化管出血（重篤）］を発現し、治験薬の投与中止に至った。これらの事象はいずれも Grade 3 で、フェドラチニブとの関連ありと判断されたが、いずれの事象も消失した。もう 1 例では腎機能障害（非重篤）が発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は Grade 4 であり、フェドラチニブとの関連は否定された。データカットオフ日時点の転帰は未回復であった（MF-003 CSR Listing 16.2.7.2）。

Table 2.1.4.1-1: MF-003: TEAEs Leading to Permanent Treatment Discontinuation by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE[b] leading to permanent treatment discontinuation	0	2 (8.0)	2 (7.1)
胃腸障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
十二指腸潰瘍	0	1 (4.0)	1 (3.6)
胃潰瘍	0	1 (4.0)	1 (3.6)
上部消化管出血	0	1 (4.0)	1 (3.6)
腎および尿路障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
腎機能障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.

b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.3.5.

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（Table 2.1.4.1-2）。

全投与期間の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、400 mg 群（27.1%）で 500 mg 群（36.1%）より低かった。フェドラチニブ投与群間で 2%以上の差が認められた投与中止に至った TEAE は、500 mg 群より 400 mg 群で高かった心筋虚血及び心不全、400 mg 群より 500 mg 群で高かった血小板減少症、好中球減少症、嘔吐、リパーゼ増加及び疲労であった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.12.2）。

Table 2.1.4.1-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181:Treatment-emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**	**400 mg (N = 97) n (%)**
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to permanent treatment discontinuation	8 (8.4)	13 (13.5)	24 (24.7)	19 (19.6)
胃腸障害	**0**	**3 (3.1)**	**6 (6.2)**	**4 (4.1)**
下痢	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.1)
嘔吐	0	0	4 (4.1)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**2 (2.1)**	**5 (5.2)**	**6 (6.2)**	**3 (3.1)**
血小板減少症	0	2 (2.1)	5 (5.2)	2 (2.1)
心臓障害	**2 (2.1)**	**6 (6.3)**	**2 (2.1)**	**2 (2.1)**
心不全	2 (2.1)	3 (3.1)	1 (1.0)	0
心筋虚血	0	2 (2.1)	0	0
臨床検査	**0**	**4 (4.2)**	**3 (3.1)**	**4 (4.1)**
血中クレアチニン増加	0	2 (2.1)	0	1 (1.0)
リパーゼ増加	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0

Table 2.1.4.1-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181:Treatment-emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**	**400 mg (N = 97) n (%)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**2 (2.1)**	**1 (1.0)**
疲労	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 20.1. 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 14.3.2.12.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.1.8

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、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（Table 2.1.4.1-2）。

2.1.4.2 治験薬の減量に至った有害事象

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）

フェドラチニブ 400 mg 群で報告された治験薬の減量に至った TEAE を Table 2.1.4.2-1 に示す。

MF-003 試験では、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。

Table 2.1.4.2-1: MF-003: TEAEs Leading to Dose Reduction by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE[b] leading to dose reduction	2 (66.7)	16 (64.0)	18 (64.3)
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**8 (32.0)**	**9 (32.1)**
貧血	1 (33.3)	6 (24.0)	7 (25.0)
好中球減少症	0	2 (8.0)	2 (7.1)
血小板減少症	0	2 (8.0)	2 (7.1)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**3 (12.0)**	**4 (14.3)**
慢性腎臓病	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
腎機能障害	0	2 (8.0)	2 (7.1)
肝胆道系障害	**0**	**2 (8.0)**	**2 (7.1)**
胆管炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
肝障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)
胃腸障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
悪心	0	1 (4.0)	1 (3.6)
臨床検査	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (4.0)	1 (3.6)
糸球体濾過率減少	0	1 (4.0)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
腫瘍崩壊症候群	0	1 (4.0)	1 (3.6)
神経系障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
味覚不全	0	1 (4.0)	1 (3.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.

b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.3.1.

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（Table 2.1.4.2-2）。

全投与期間の治験薬の減量に至った TEAE の発現頻度は、400 mg 群（25.0%）で 500 mg 群（45.4%）より低かった。フェドラチニブ投与群間で 3%以上の差が認められた減量に至った TEAE は、貧血、悪心及び好中球減少症で、いずれも 400 mg 群より 500 mg 群で発現頻度が高かった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.14.2）。

Table 2.1.4.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500 mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**	**400 mg (N = 97) n (%)**
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to dose reduction	7 (7.4)	18 (18.8)	35 (36.1)	35 (36.1)
血液およびリンパ系障害	**3 (3.2)**	**8 (8.3)**	**14 (14.4)**	**9 (9.3)**
貧血	1 (1.1)	6 (6.3)	9 (9.3)	5 (5.2)
血小板減少症	0	2 (2.1)	3 (3.1)	4 (4.1)
好中球減少症	0	0	3 (3.1)	0
胃腸障害	**2 (2.1)**	**6 (6.3)**	**13 (13.4)**	**11 (11.3)**
下痢	0	3 (3.1)	4 (4.1)	5 (5.2)
悪心	0	1 (1.0)	4 (4.1)	7 (7.2)
嘔吐	0	3 (3.1)	5 (5.2)	2 (2.1)
腹痛	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.1)
臨床検査	**0**	**1 (1.0)**	**6 (6.2)**	**10 (10.3)**
リパーゼ増加	0	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0	2 (2.1)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)

Table 2.1.4.2-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction Reported in ≥ 2% of Subjects in Any 400 mg or 500 mg Fedratinib Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
血小板数減少	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
代謝および栄養障害	**0**	**2 (2.1)**	**2 (2.1)**	**6 (6.2)**
高カリウム血症	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0
高リパーゼ血症	0	0	0	2 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	2 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (2.1)**	**3 (3.1)**	**1 (1.0)**
無力症	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
神経系障害	**0**	**1 (1.0)**	**1 (1.0)**	**2 (2.1)**
末梢性ニューロパチー	0	0	0	2 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 20.1. 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 14.3.2.14.1 and ARD12181 CSR Table 14.3.1.10

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（Table 2.1.4.2-2）。

2.1.4.3 治験薬の休薬に至った有害事象

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）

フェドラチニブ 400 mg 群で報告された治験薬の休薬に至った TEAE を Table 2.1.4.3-1 に示す。

MF-003 試験では、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。

Table 2.1.4.3-1: MF-003: TEAEs Leading to Dose Interruption by SOC and PT (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term[a]	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 (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE[b] leading to dose interruption	2 (66.7)	11 (44.0)	13 (46.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**6 (24.0)**	**6 (21.4)**
貧血	0	4 (16.0)	4 (14.3)
血小板減少症	0	2 (8.0)	2 (7.1)
腎および尿路障害	**2 (66.7)**	**3 (12.0)**	**5 (17.9)**
慢性腎臓病	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
腎機能障害	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
腎障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	**2 (66.7)**	**1 (4.0)**	**3 (10.7)**
腫瘍崩壊症候群	1 (33.3)	1 (4.0)	2 (7.1)
高尿酸血症	1 (33.3)	0	1 (3.6)
胃腸障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
膵炎	0	1 (4.0)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.0)	1 (3.6)
発熱	0	1 (4.0)	1 (3.6)
肝胆道系障害	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
肝障害	0	1 (4.0)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
敗血症性ショック	0	1 (4.0)	1 (3.6)
臨床検査	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.0)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.0)	1 (3.6)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Coded using MedDRA version 26.1. SOCs and PTs were listed in descending order of frequency. A subject was counted only once for multiple events within PT/SOC. Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per body system level and PT level with highest severity.
b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.
Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.3.3.

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（Table 2.1.4.3-2）。

全投与期間の休薬に至った TEAE の発現頻度は、400 mg 群（33.3%）で 500 mg 群（46.4%）より低かった。フェドラチニブ投与群間で 5%以上の差が認められた休薬に至った TEAE は、悪心及び好中球減少症で、悪心は 500 mg 群より 400 mg 群で発現頻度が高く、好中球減少症は 400 mg 群より 500 mg 群で発現頻度が高かった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.10.1.1）。

Table 2.1.4.3-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption Reported in ≥ 2% of Subjects in Any Fedratinib 400 mg or 500 mg Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	**Placebo[a] (N = 95) n (%)**	**400 mg (N = 96) n (%)**	**500 mg (N = 97) n (%)**	**400 mg (N = 97) n (%)**
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to dose interruption	10 (10.5)	20 (20.8)	32 (33.0)	26 (26.8)
胃腸障害	**3 (3.2)**	**10 (10.4)**	**15 (15.5)**	**9 (9.3)**
下痢	0	5 (5.2)	7 (7.2)	3 (3.1)
悪心	0	4 (4.2)	2 (2.1)	4 (4.1)
腹痛	0	2 (2.1)	0	2 (2.1)
嘔吐	0	2 (2.1)	7 (7.2)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (1.1)**	**3 (3.1)**	**12 (12.4)**	**7 (7.2)**
貧血	0	2 (2.1)	4 (4.1)	4 (4.1)
血小板減少症	0	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.1)
好中球減少症	0	0	6 (6.2)	0

Table 2.1.4.3-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles) and ARD12181: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption Reported in ≥ 2% of Subjects in Any Fedratinib 400 mg or 500 mg Treatment Group (Safety Population)

	Study EFC12153			Study ARD12181
		Fedratinib		Fedratinib
System Organ Class Preferred Term	Placebo[a] (N = 95) n (%)	400 mg (N = 96) n (%)	500 mg (N = 97) n (%)	400 mg (N = 97) n (%)
感染症および寄生虫症	**2 (2.1)**	**0**	**3 (3.1)**	**6 (6.2)**
肺炎	1 (1.1)	0	0	2 (2.1)
臨床検査	**0**	**2 (2.1)**	**4 (4.1)**	**3 (3.1)**
血中クレアチニン増加	0	2 (2.1)	0	0
リパーゼ増加	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (2.1)**	**1 (1.0)**	**6 (6.2)**	**2 (2.1)**
疲労	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0
発熱	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (2.1)
無力症	0	0	4 (4.1)	0
代謝および栄養障害	**1 (1.1)**	**4 (4.2)**	**3 (3.1)**	**1 (1.0)**
低カルシウム血症	0	2 (2.1)	0	0
高カリウム血症	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**4 (4.1)**
胸水	0	0	0	2 (2.1)
心臓障害	**2 (2.1)**	**2 (2.1)**	**0**	**2 (2.1)**
動悸	0	0	0	2 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 20.1. 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: ISS Table 3.10.1.2 and Table 3.10.3

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（Table 2.1.4.3-2）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 特に注目すべき有害事象

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、心不全又は心筋症、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、二次発がんの要約を以下に示す。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。

MF-003 試験及び MF-002 試験では、チアミン濃度のモニタリングが行われ、治験中にビタミン B1 製剤の補充を受けている被験者にチアミン欠乏症が確認された場合に AESI として報告された。

Table 2.1.5.1-1: MF-003: Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest (AESI) by Primary AESI Category (Safety Population)

AESI category[a]	Fedratinib 400mg N=28 n (%)
Subjects With ≥ 1 treatment-emergent[b] AESI	22 (78.6)
Grade 3 or 4 anemia	16 (57.1)
Grade 3 or 4 thrombocytopenia	4 (14.3)
Encephalopathy, including WE	6 (21.4)
Cardiac failure/Cardiomyopathy	6 (21.4)
Grade 3 or 4 ALT, AST, or Total bilirubin elevation	2 (7.1)
Secondary malignancies	2 (7.1)
Grade 3 or 4 hyperamylasemia or hyperlipasemia	1 (3.6)
Thiamine levels below normal range with or without signs or symptoms of WE	1 (3.6)

AESI = Adverse Events of Special Interest; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = preferred term; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class; WE = Wernicke's Encephalopathy

a AESI was selected using SMQ definitions or MedDRA SOC and/or PT. MedDRA version 26.1. Adverse events were graded using NCI-CTCAE Version 4.03. A subject was counted only once for multiple events within each AESI category.

b TEAEs included any AEs with onset or worsening in grade between the date of first dose of fedratinib through 30 days after the date of last dose.

Note: Subjects with multiple events reported for the same PT were counted only once per AESI category and PT level with highest severity.

Source: MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1

Table 2.1.5.1-2: EFC12153 (Up to 6 Cycles): Number (%) of Subjects with Treatment-emergent AESIs by Primary AESI Category (Safety Population)

AESI category[a]	Placebo (N = 95) n (%)	Fedratinib 400 mg (N=96) n (%)	Fedratinib 500 mg (N=97) n (%)
Subjects With ≥ 1 treatment-emergent AESI	31 (32.6)	51 (53.1)	50 (51.5)
Grade 3 or 4 anemia	7 (7.4)	30 (31.3)	25 (25.8)
Grade 3 or 4 thrombocytopenia	6 (6.3)	6 (6.3)	13 (13.4)
Encephalopathy, including WE	4 (4.2)	10 (10.4)	10 (10.3)
Cardiac failure/Cardiomyopathy	18 (18.9)	21 (21.9)	9 (9.3)
Grade 3 or 4 ALT, AST, or Total bilirubin elevation	3 (3.2)	1 (1.0)	5 (5.2)
Secondary malignancies	5 (5.3)	0	4 (4.1)
Grade 3 or 4 hyperamylasemia or hyperlipasemia	1 (1.1)	3 (3.1)	7 (7.2)

AESI = Adverse Events of Special Interest; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = preferred term; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class; WE = Wernicke's Encephalopathy

a AESI categories coded using MedDRA Version 20.1. SMQ or sub-SMQ or SOC or HLT or list of PTs. Adverse events were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.

Note: A subject is counted only once for multiple events within preferred term/AESI category.

Note: For the fedratinib 400 mg arm, only subjects initially randomized to this arm are included. For the fedratinib 500 mg arm, only subjects initially randomized to this arm are included. For placebo subjects only data before crossover are included.

Source: EFC12153 CSR Table 14.3.2.16.1a

Table 2.1.5.1-3: ARD12181: Number (%) of Subjects with Treatment-emergent AESIs by Primary AESI Category (Safety Population)

AESI category[a]	Fedratinib 400 mg (N = 97) n (%)
Subjects With ≥ 1 treatment-emergent AESI	69 (71.1)
Grade 3 or 4 anemia	37 (38.1)
Grade 3 or 4 thrombocytopenia	23 (23.7)
Encephalopathy, including WE	17 (17.5)
Cardiac failure/Cardiomyopathy	13 (13.4)
Grade 3 or 4 ALT, AST, or Total bilirubin elevation	9 (9.3)
Secondary malignancies	4 (4.1)
Grade 3 or 4 hyperamylasemia or hyperlipasemia	10 (10.3)
Overdose	1 (1.0)

AESI = Adverse Events of Special Interest; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT = high level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; PT = preferred term; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class; WE = Wernicke's Encephalopathy

a AESI categories coded using MedDRA version 20.1. SMQ or sub-SMQ or SOC or HLT or list of PTs. Adverse events were graded using NCI-CTCAE Version 4.03.

Note: A subject is counted only once for multiple events within preferred term/AESI category.
Source: ARD12181CSR Table 14.3.2.4.1

2.1.5.1.1 Grade 3 又は 4 の貧血

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験で、最も多く報告された 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（EFC12153 CSR Table 14.1.4.3 及び ARD12181 CSR Table 14.1.8）。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（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（Table 2.1.5.1-1）。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（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.4.2.1、Table 14.3.2.4.3.1）。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（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.7.1 及び Table 14.3.2.4.7.2）。

フェドラチニブ 400 mg 群で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の被験者で 38.5%（5/13 例）、ルキソリチニブ既治療の被験者で 69.2%（9/13 例）であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 2）。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、ルキソリチニブ未治療の被験者で 61.5%（8/13 例）、ルキソリチニブ既治療の被験者で 53.8%（7/13 例）であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 7）。

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（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4）。

ヘモグロビンの平均値は、投与開始後 Cycle 2 Day 15 まで低下が認められたが、その後は Cycle 15 Day 1 まで安定して推移した（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.1.1）。

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（Table 2.1.5.1-2）。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%）及び 500 mg 群（9.3%）で高かった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.13.1）。

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（EFC12153 CSR Table 14.3.2.16.1d）。

臨床検査のヘモグロビン平均値の推移は、プラセボ群では Cycle 6 まで安定していたが、フェドラチニブ 400 mg 群では経時的に低下し、投与開始後 12～16 週に最低値に達した。その後の投与期間中、フェドラチニブ 400 mg 群のヘモグロビン平均値はわずかに回復した（EFC12153 CSR Figure 14.3.4.1.1）。

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（M5.3.5.3-1 ISS Table 11.1.4）。全投与期間で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 61.5%であった（EFC12153 CSR Table 14.1.7.8）。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（EFC12153 CSR Table 14.1.7.11）。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（EFC12153 CSR Table 14.1.7.11）。

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（Table 2.1.5.1-3）、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（ARD12181 CSR Table 14.3.2.4.4）。死亡に至った貧血は報告されなかった。

2.1.5.1.2 Grade 3 又は 4 の血小板減少症

MF 患者は、基礎にある異常な骨髄増殖により中等度から重度の血小板減少症を呈することが多い（Tefferi, 2011）。Grade 3 以上の血小板減少症は、JAK1/2 阻害剤であるルキソリチニブで最も多く報告された血液学的異常である（Harrison, 2012、Verstovsek, 2012）。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。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、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。

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（Table 2.1.5.1-1）。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（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.1、Table 14.3.2.4.2.1、Table 14.3.2.4.3.1）。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（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.7.1 及び Table 14.3.2.4.7.2）。

フェドラチニブ 400 mg 群で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ではおらず、ルキソリチニブ既治療の被験者では 15.4%（2/13 例）であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 2）。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、ルキソリチニブ未治療の被験者で 23.1%（3/13 例）、ルキソリチニブ既治療の被験者で 7.7%（1/13 例）であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 7）。

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（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4）。

血小板数（Cycle 15 Day 1 まで）の平均値は、投与開始後 Cycle 1 Day 15 で上昇したが、Cycle 2 Day 1 で低下し、その後徐々に上昇し、Cycle 6 Day 1 でベースラインを上回った（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.1.1）。

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（Table 2.1.5.1-2）。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%、500 mg 群で 4.1%であった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.12.1）。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、プラセボ群で 0%、フェドラチニブ 400 mg 群で 1.0%、500 mg 群で 5.2%であった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.13.1）。

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（EFC12153 CSR Table 14.3.2.16.1d）。

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%、500 mg 群で 8.2%であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 11.2.4）。全投与期間で血小板輸血を受けた被験者の割合は、フェドラチニブ 400 mg 群で 9.4%、500 mg 群で 12.4%であった（EFC12153 CSR Table 14.1.7.5）。

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（Table 2.1.5.1-3）、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（ARD12181 CSR Table 14.3.2.4.4）。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（ARD12181 CSR Table 14.3.1.8, Table 14.3.1.10）。

2.1.5.1.3 ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症

1.1.1.1 項に示したとおり、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。

ウェルニッケ脳症はチアミン欠乏の結果として生じる急性神経障害であり、古典的には精神状態変化、眼科学的異常（例：眼振、複視）、小脳所見のうち最も顕著な運動失調の 3 つの症状を特徴とし（Sechi, 2007）、特定の神経画像所見と関連する。チアミン欠乏に関連する病態、すなわちウェルニッケ脳症の原因には、慢性アルコール中毒、反復透析、悪阻、吸収不良による栄養不良、食事摂取不良、代謝性要求の増加などがある（Curto-Garcia, 2017、Isenberg-Grzeda, 2016、Sechi, 2007）。剖検研究では、ウェルニッケ脳症の有病率は一般集団で 0.8～2.8%であることが示されており、骨髄増殖性腫瘍患者では 2～3 倍高いと報告されている（Wu, 2015）。ウェルニッケ脳症は早期に発見し治療すれば、非経口チアミン投与により回復できる（Galvin, 2010）。

ウェルニッケ脳症の可能性がある徴候及び症状を有する被験者を特定し、フェドラチニブ投与被験者でのウェルニッケ脳症に至るチアミン欠乏との関連を評価するため、臨床データベースを検索した。

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）から、ウェルニッケ脳症の疑いがある神経症状を有する被験者 8 例が特定された。これら 8 例について、神経学及び神経放射線学の独立した専門家により詳細に調査した。

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。

これらの被験者の詳細な叙述は、M5.3.5.3-1 ISS Section 5.5.1.3 に示した。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）。

フェドラチニブの反復投与が行われた骨髄増殖性腫瘍又は固形がん被験者での統合解析である Safety Pool #2 で認められたウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症について要約を以下に示す。

Safety Pool #2（骨髄増殖性腫瘍又は固形がん被験者での統合解析）

Safety Pool #2 での脳症に関連する徴候又は症状の TEAE 発現頻度は、300 mg 以上 450 mg 未満群で 21.1%、450 mg 以上 550 mg 未満群で 22.4%と同程度であった（Table 2.1.5.1-4）。Grade 3 又は 4 の脳症に関連する徴候又は症状の TEAE 発現頻度もそれぞれ 3.3%及び 3.4%で同様であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.15.5.3）。重篤な TEAE として報告された脳症に関連する徴候又は症状の発現頻度は、300 mg 以上 450 mg 未満群（1.0%）で 450 mg 以上 550 mg 未満群（3.4%）よりも低かった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.15.5.2）。

Table 2.1.5.1-4: Safety Pool #2: Treatment-emergent Adverse Events of Potential Wernicke's Encephalopathy Reported in Any Treatment Group (Safety Population and Crossover Safety Population)

	Fedratinib Pool			
Subjects with ≥ 1:[a]	**< 300 mg (N = 54) n (%)**	**300 to < 450 mg (N = 299) n (%)**	**450 to < 550 mg (N = 237) n (%)**	**≥ 550 mg (N = 18) n (%)**
Encephalopathy, Including Wernicke's	10 (18.5)	66 (22.1)	53 (22.4)	8 (44.4)
錯感覚	1 (1.9)	10 (3.3)	7 (3.0)	0
味覚異常	1 (1.9)	9 (3.0)	13 (5.5)	4 (22.2)
感覚鈍麻	2 (3.7)	8 (2.7)	4 (1.7)	1 (5.6)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (5.6)	8 (2.7)	7 (3.0)	0
霧視	2 (3.7)	7 (2.3)	5 (2.1)	0
錯乱状態	2 (3.7)	6 (2.0)	1 (0.4)	1 (5.6)
帯状疱疹	0	5 (1.7)	4 (1.7)	0
末梢性ニューロパチー	0	5 (1.7)	8 (3.4)	1 (5.6)
健忘	0	3 (1.0)	0	0
譫妄	0	3 (1.0)	0	0
味覚減退	0	3 (1.0)	1 (0.4)	0
発声障害	0	2 (0.7)	4 (1.7)	0
脳症	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
記憶障害	0	2 (0.7)	5 (2.1)	0
口の錯感覚	0	2 (0.7)	0	0

Table 2.1.5.1-4: Safety Pool #2: Treatment-emergent Adverse Events of Potential Wernicke's Encephalopathy Reported in Any Treatment Group (Safety Population and Crossover Safety Population)

	Fedratinib Pool			
Subjects with ≥ 1:[a]	**< 300 mg (N = 54) n (%)**	**300 to < 450 mg (N = 299) n (%)**	**450 to < 550 mg (N = 237) n (%)**	**≥ 550 mg (N = 18) n (%)**
感覚障害	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (5.6)
視力障害	0	2 (0.7)	0	0
失声症	0	1 (0.3)	0	0
運動失調	0	1 (0.3)	0	1 (5.6)
灼熱感	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
認知障害	0	1 (0.3)	0	0
注意力障害	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
構語障害	0	1 (0.3)	0	0
知覚過敏	0	1 (0.3)	0	0
変視症	0	1 (0.3)	0	0
神経痛	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
光視症	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
ウェルニッケ脳症	0	1 (0.3)	5 (2.1)	0
平衡障害	0	0	1 (0.4)	0
複視	1 (1.9)	0	0	0
異常感覚	0	0	2 (0.8)	0
てんかん	0	0	1 (0.4)	0
歩行障害	0	0	1 (0.4)	0
肝性脳症	0	0	1 (0.4)	0
口の感覚鈍麻	1 (1.9)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	2 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	2 (0.8)	0

AESI = adverse event of special interest; HLT = high-level term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class.

a AESI categories used either MedDRA v20.1. SMQ or sub-SMQ or SOC or HLT or list of preferred terms. The preferred terms are listed in decreasing order of frequency for the 300 to < 450 mg column. A subject is counted only once for multiple events within preferred term/AESI category.
Note: Placebo subjects from Study EFC12153 who crossed over to fedratinib treatment are included in this summary at their re-randomized dose level. Safety Pool #2 includes Studies EFC12153, ARD11936, ARD12181, ARD12042, ARD12888, TED12037, TED12015, INT12497, and TES13519.
Source: ISS Table 3.15.5.1

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とビタミン B1 製剤の補充、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。また、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（それぞれ、MF-002 CSR Section 4.1.1 及び MF-003 CSR Section 4.1.1）。以下に、MF-003 試験で 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する徴候又は症状（徴候又は症状を問わずチアミン濃度の基準値未満を認めた被験者も含む）とともに、MF-002 試験で報告されたチアミン濃度の低下及びウェルニッケ脳症について要約する。

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）

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は、フェドラチニブ 400 mg 群の 6 例（21.4%）に認められた。しかしながら、いずれもウェルニッケ脳症に該当しなかった。報告された事象は、味覚不全、末梢性感覚ニューロパチー、譫妄及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であり、いずれも Grade 1 又は 2 で非重篤であった（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1 及び Listing 16.2.7.7）。なお、フェドラチニブ 300 mg 群でも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が 1 例（33.3%）に報告されたが、Grade 2 の帯状疱疹であり、ウェルニッケ脳症に該当しなかった（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

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（MF-003 CSR Section 8.7.3 及び Table 14.3.2.4.2.1）。

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（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.1.3）。また、フェドラチニブ投与

後にチアミン濃度が基準値下限未満となった被験者は Cycle 1 で 1 例認められたが、Cycle 2 以降は認められなかった（MF-003 CSR Table 14.3.2.6）。

MF-002 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

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、ウェルニッケ脳症が認められた被験者はフェドラチニブ 400 mg 群の 1 例であった（MF-002 CSR Table 14.3.2.4.2）。フェドラチニブ 400 mg 群で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）、灼熱感、熱性譫妄、てんかん、記憶障害、代謝性脳症、ヘルペス後神経痛、味覚障害及びウェルニッケ脳症（各 1 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、熱性譫妄及び代謝性脳症の各 1 例は Grade 3 又は 4 で重篤であった。その他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 で非重篤であった（MF-002 CSR Listing 16.2.7.2）。

ウェルニッケ脳症は 7[redacted] 歳の女性被験者に発現した。フェドラチニブの投与後にビタミン B1 減少（Grade 2、非重篤）が認められたが、この時点では治験実施医療機関で定める正常範囲内とみなされた。その後、ウェルニッケ脳症（Grade 1）が発現し、本被験者には軽度の錯乱、失見当識、歩行不安定及び複視が認められた。ビタミン B1 製剤が補充され、ビタミン B1 減少及びウェルニッケ脳症は回復した。

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、フェドラチニブ群で Cycle 6 までで 22 例（16.4%）に認められ、その内訳はビタミン B1 減少が 14 例、ビタミン B1 欠乏が 8 例であった。全投与期間では 27 例（20.1%）に認められ、その内訳はビタミン B1 減少が 17 例、ビタミン B1 欠乏が 10 例であった（MF-002 CSR Table 14.3.2.4.1 及び Table 14.3.2.4.2）。

臨床検査値の評価では、フェドラチニブ群でチアミン濃度が基準値下限未満であった被験者は、スクリーニング時に 3 例（2.3%）、フェドラチニブ投与終了までに 31 例（23.1%）認められた。フェドラチニブ投与期間中にビタミン 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は改善した（MF-002 CSR Table 14.3.4.4.7 及び Table 14.3.4.4.10）。治験期間中のチアミン濃度の推移は MF-002 CSR Figure 14.3.4.1.5 に示した。

2.1.5.1.4 心不全又は心筋症

心不全又は心筋症はチアミン欠乏と関連があるため、フェドラチニブ投与被験者でのウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告とともに重篤かつ死亡に至った心不全の症例が FDA へ提出されたことに基づき、AESI として設定した。

フェドラチニブ投与被験者における心不全に至るチアミン欠乏の可能性を評価するため、心不全又は心筋症と関連する徴候及び症状についてデータベースを検索し解析した。この結果、プラセボと比べてフェドラチニブ投与被験者で、心不全又は心筋症と関連する徴候及び症状のシグナルやチアミン欠乏との関連は示唆されなかった。

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、心不全又は心筋症はフェドラチニブ 400 mg 群の 6 例（21.4%）で報告された。報告された事象は、末梢性浮腫（5 例、17.9%）及び心不全（1 例、3.6%）であった。末梢性浮腫はいずれも Grade 1 又は 2 で非重篤であった。5 例のうち 3 例の末梢性浮腫は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。心不全の 1 例は Grade 3 で重篤であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1 及び Table 14.3.2.4.2.2）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

EFC12153 試験では、Cycle 6 までの心不全又は心筋症の発現頻度は、プラセボ群（18.9%）と比較してフェドラチニブ 400 mg 群（21.9%）で同程度であった（Table 2.1.5.1-2）。Cycle 6 までの心不全の発現頻度は、プラセボ群（3.2%）及びフェドラチニブ 500 mg 群（1.0%）よりも 400 mg 群（6.3%）で高かった。全投与期間でも同様の結果であった（EFC12153 CSR Table 14.3.1.3.1 及び Table 14.3.1.3.2）。心不全の曝露期間で調整した発現率は 400 mg 群（100 人年あたり 6.3）とプラセボ群（100 人年あたり 8.3）で同程度であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.17.1）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験では、13.4%（13 例）に心不全に関連する可能性のある事象が認められた（Table 2.1.5.1-3）。このうち 9 例は、心不全に伴う徴候又は症状の事象を 1 回発現したが、Grade は 1 又は 2 と低く、心不全と一致する他の所見は認められなかった。残り 4 例は、Grade 3 又は 4 の心不全が 2 例、Grade 3 の心筋虚血が 1 例、心肺停止による死亡が 1 例（ARD12181 CSR Table 14.3.2.4.3、Table 14.3.2.5）であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。

2.1.5.1.5 Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇

MF 患者では、ビリルビン及び ALP 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（M5.3.5.3-1 ISS Section 5.5.1.5）。

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。

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、転帰は未回復であった。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。転帰は回復であった（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1 及び Listing 16.2.7.7）。

なお、フェドラチニブ 300 mg 群で Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇 AESI が 1 例で報告された。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。転帰は未回復であった。（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1 及び Listing 16.2.7.7）。

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（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4）。

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（Table 2.1.5.1-2）。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 CSR Table 14.3.2.16.1d）。

投与期間中に、フェドラチニブ 400 mg 群の 1 例に Grade 3 の肝炎が報告された。フェドラチニブの用量変更はなく、回復した。本被験者は Grade 3 の膵炎も発現し（2.1.5.1.6 項参照）、治験薬の投与中止に至った。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（EFC12153 CSR Section 12.3.1.3.3.5）。

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（Table 2.1.5.1-3）、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 CSR Table 14.3.2.4.4）。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（ARD12181 CSR Section 12.3.1.3.3.5）。

2.1.5.1.6 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 例に発現し、投与中止により消失した（以下、EFC12153 試験参照）。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。

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で、Grade 3、非重篤であり、治験薬の休薬に至ったが、その後投与を再開した。転帰は未回復であった。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（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1 及び Listing 16.2.7.7）。なお、本被験者では膵炎の発現前に TEAE として Grade 2 のアミラーゼの増加が報告されており、治験薬との関連ありと判断されたが、治験薬の投与は継続され、転帰は未回復であった（MF-003 CSR Section 8.6.2.1）。

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（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4）。

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（Table 2.1.5.1-2）。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（EFC12153 CSR Table 14.3.2.16.1d）。

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。本事象は Cycle 7 開始時に発現したが、事象発現前（Cycle 6 終了時も含む）の臨床検査評価で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（EFC12153 CSR Section 12.3.1.3.3.6）。

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（Table 2.1.5.1-3）、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（ARD12181 CSR Table 14.3.2.4.4）。膵炎は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の報告は、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（ARD12181 CSR Section 12.3.1.3.3.6）。

2.1.5.1.7 二次発がん

骨髄増殖性腫瘍患者では、二次発がんが発現するリスクが高いことが知られている（Landtblom, 2018）。フェドラチニブの臨床試験で報告された腫瘍性事象は、急性骨髄性白血病への進行、基底細胞癌及び扁平上皮癌であった。MF 患者での急性骨髄性白血病への進行の累積リスクは 5～10%であり（Khan, 2017）、白血病への形質転換も予想される。

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 群の 2 例（7.1%）に二次発がんが認められた。報告された事象は、前立腺癌及び舌新生物が（各 1 例）であり（MF-003 CSR Table 14.3.2.4.2.1）、いずれの事象も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 試験では、Cycle 6 までの二次発がんの発現頻度は、プラセボ群では 5.3%、フェドラチニブ 400 mg 群では認められなかった（Table 2.1.5.1-2）。全投与期間での二次発がんの発現頻度は、フェドラチニブ 400 mg 群で 7.3%、500 mg 群で 5.2%であった（EFC12153 CSR Table 14.3.2.16.2a）。投与期間中に報告された二次発がんは、プラセボ群では急性骨髄性白血病への転化（2 例）、基底細胞癌、膀胱新生物、肝細胞癌及び扁平上皮癌（各 1 例）、フェドラチニブ 400 mg 群では急性骨髄性白血病（2 例）、急性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、骨髄線維症及び前立腺癌（各 1 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、フェドラチニブ 400 mg 群 4 例（4.1%）が二次発がんを発現した（Table 2.1.5.1-3）。1 例は急性骨髄性白血病への転化、1 例は急性骨髄性白血病であり死亡に至った。2 例はその他の悪性腫瘍（白血病を除く）で、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌であった（ARD12181 CSR Table 14.3.2.4.1）。

2.1.5.2 特定された有害事象

フェドラチニブの臨床開発プログラムでは、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た。以下に、統合解析の結果を要約した。

2.1.5.2.1 消化管毒性

フェドラチニブ投与被験者での主な非血液学的有害事象は下痢、悪心及び嘔吐であった。Safety Pool #1 のフェドラチニブ 400 mg 群の Cycle 6 までの発現頻度は、下痢が 62.6%、悪心が 58.6%、嘔吐が 39.4%であった。胃腸障害の多くは Grade 1 又は 2 であった（フェドラチニブ 300 mg 群 80.0%、フェドラチニブ 400 mg 群 76.8%、フェドラチニブ 500 mg 群 71.3%）（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.3.4.2）。Safety Pool #1 の投与期間全体では、フェドラチニブ 400 mg 群の悪心、下痢又は嘔吐の発現までの期間の中央値は 2.0 日であり、75%が 15 日以内の発現であった（ M5.3.5.3-1 ISS Table 3.38.4.2）。EFC12153 試験では、フェドラチニブ投与群での下痢、悪心又は嘔吐の発現頻度は、Cycle 1 で最も高く、Cycle 2 では減少し、Cycle 4～6 は安定していた。フェドラチニブ投与群の胃腸障害の TEAE の発現頻度は高かったが、これらの事象は投与中止には至らなかった（EFC12153 CSR Section 12.2.3.4）。

2.1.5.2.2 重度の感染症

感染症は MF 患者の罹病及び死亡の原因として知られ、感染リスクの増加は、免疫系の重要なメディエーターの調節不全に起因すると考えられている（Polverelli, 2017）。JAK1/2 阻害剤であるルキソ

リチニブを投与した患者では、感染症（例：尿路感染症、肺炎）のリスクが増加することが報告されている（Lussana, 2018）。

EFC12153 試験では、Cycle 6 までに感染症の有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群（27.4%）とフェドラチニブ 400 mg 群（33.3%）で同程度であった（EFC12153 CSR Section 12.3.1.3.4.2）。しかし、他の JAK 阻害剤によるウイルス再活性化を含む重度の感染症が多く報告されていることから、フェドラチニブの統合解析での感染症事象について検索した。選択された重度の感染症の有害事象の検索基準及び PT 一覧を M5.3.5.3-1 ISS Listing 11 に添付した。

Safety Pool #1 では、Cycle 6 まで及び全投与期間のいずれも、重度の感染症の発現頻度はプラセボ群、400 mg 群及び 500 mg 群で同様に低かった。これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。フェドラチニブの継続投与を受けた被験者を含む Safety Pool #2 でも同様の結果が得られた。全体として、フェドラチニブ投与被験者における重度の感染症のレビューの結果から、ウイルス再活性化を含む重度の感染症のリスク増加は示唆されなかった（M5.3.5.3-1 ISS Section 5.5.2.2）。

2.1.5.2.3 血中クレアチニン増加

フェドラチニブの臨床試験で、臨床検査値異常として血中クレアチニン増加が多く報告されたが、これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Safety Pool #1 の Cycle 6 までては、フェドラチニブ群で血中クレアチニン増加発現までの期間の中央値は Cycle 1 に含まれ、フェドラチニブ群の被験者の 75%で 2 ヵ月以内に発現した（M5.3.5.3-1 ISS Table 10.2.1）。Cycle 6 までに TEAE として報告された血中クレアチニン増加の発現頻度は、プラセボ群で 1.1%に対し、フェドラチニブ 400 mg 群で 8.4%であった（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.2.4.2）。血中クレアチニン増加による投与中止や減量に至った被験者は少なかった（それぞれ 1.5%及び 0.5%）（M5.3.5.3-1 ISS Table 3.9.4.2 及び Table 3.11.4.2）。クレアチニン増加はおおむね無症候性であり、慢性腎臓病又はその他の関連因子に関連する事象が多かった（M5.3.5.3-1 ISS Section 5.5.2.3）。

2.1.5.2.4 ぶどう膜炎

フェドラチニブの安全性を評価した EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、クリニカルホールドのため試験が中止となったが、MF-002 試験及び MF-003 試験を含む米国での承認後に実施された臨床試験では、多くの被験者から Cycle 6 を超える長期の曝露データが得られている。これらの臨床試験の累積データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を評価した結果、フェドラチニブ投与に伴う遅発性のリスクとしてぶどう膜炎が検出された（M5.3.6 Uveitis Signal Report Section 6.1）。

米国での承認後に実施された臨床試験に組み入れられた被験者 251 例のうち、ぶどう膜炎は 11 例（4.4%）に 20 件認められ、試験別の被験者の内訳は MF-002 試験 5 例（全てフェドラチニブ 400 mg 投与群）及び MF-003 試験 6 例（フェドラチニブ 300 mg 投与群 1 例、400 mg 投与群 5 例）であった。このうち 6 例（MF-002 試験、MF-003 試験 各 3 例）ではぶどう膜炎を複数回発現していた。Grade 3 又は 4 のぶどう膜炎は 6 例に 8 件、重篤なぶどう膜炎は 3 例に 4 件、投与中止に至ったぶどう膜炎は

3 例に 3 件認められた。発現したぶどう膜炎のほとんどはステロイド薬の局所投与のみで、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ったが、4 例 5 件ではステロイド薬の全身投与（結膜下ステロイド注射を含む）も必要とした。データカットオフ日時点で 6 例 8 件の転帰が未回復であったが、このうち 4 例 6 件ではフェドラチニブの休薬又は減量を必要としなかった。その他のぶどう膜炎は回復していた。

ぶどう膜炎の初回発現時期の中央値（範囲）はフェドラチニブの投与開始後 14 ヵ月（8～22.2 ヵ月）であり、投与期間が長くなるにつれて発現頻度が増加する傾向が見られた。ぶどう膜炎の発現頻度には試験間でばらつきがあり、データカットオフ日時点で日本人患者を対象とした MF-003 試験での発現頻度が最も高く（19.4%）、アジア人など特定の民族でぶどう膜炎の発現リスクが高くなる可能性が示唆された。

2.2 個別有害事象の文章による説明

個別症例の詳細は各試験の CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

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（2.1.5.1 項参照）。

3.1 血液学的検査

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）

フェドラチニブ 400 mg 群の Cycle 15 Day 1 までの臨床検査値の推移について、ヘモグロビン値、血小板数及び白血球数は投与開始早期に減少が認められたが、その後は減少傾向は認められなかった（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.1.1）。ヘモグロビンの平均値は投与開始後 Cycle 2 Day 15 まで低下が認められたが、その後は Cycle 15 Day 1 まで安定して推移した。血小板数の平均値は投与開始後 Cycle 1 Day 15 で上昇したが、Cycle 2 Day 1 で低下し、その後徐々に上昇し、Cycle 6 Day 1 でベースラインを上回り、その後は Cycle 15 Day 1 までベースライン値とベースラインよりわずかに高い値の間で推移した。白血球数の平均値は、投与開始後 Cycle 2 Day 1 までに減少したが、その後は Cycle 15 Day 1 までベースラインと同程度の値で推移した（MF-003 CSR Section 8.7.1.1 及び Table 14.3.4.1.1.1）。

血液学的検査項目について、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の検査値異常の発現頻度を MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4 に、ベースラインから最悪 Grade への変化を MF-003 CSR

Table 14.3.4.1.2.1 及び Table 14.3.4.1.2.2 に、ベースラインから異常値への変化を MF-003 CSR Table 14.3.4.1.3.1 に示した。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

投与期間中の血液学的検査値の推移は、プラセボ群ではおおむね安定していたが（Cycle 6 まで）、フェドラチニブ投与群では 12 サイクルを通して値が減少し、ヘモグロビン、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。白血球数及び好中球数は、早期に大幅な減少が認められ、50%近く減少した。その後、白血球数は多少の変動はあるものの安定して推移した。なお、ベースラインで多く認められた血小板数が高い（100 × 10^9/L 以上）被験者では、ベースライン時の白血球増加症からの回復が示唆された。ヘモグロビンは、最低値に達した後、12 サイクルを通して部分的に回復したが、血小板数は低いままであった（EFC12153 CSR Section 12.4.2.1.1）。

血液学的検査項目について、投与期間中に認められた最悪 Grade 別の発現頻度を EFC12153 CSR Table 14.3.4.1.2 に、ベースラインから最悪 Grade への変化を EFC12153 CSR Section 12.4.2.2.1 に示した。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験の投与期間中、ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（以下同様）は Cycle 2 Day 1 に減少が認められ、Cycle 4 と 5 の間に最低値となり、Cycle 6 Day 1 に増加し始めた。血小板数は、Cycle 1 Day 15 に増加し、Cycle 2 Day 1 に減少したが、Cycle 3 及び 4 には回復し、Cycle 4 と 5 の間で最低値となった。白血球数及び好中球数は、Cycle 1 から減少し始め、Cycle 2 で更に減少し、投与期間中も維持された（ARD12181 CSR Section 12.4.2.1.1）。

血液学的検査項目について、投与期間中に認められた最悪 Grade 別の発現頻度を ARD12181 CSR Table 14.3.4.1.1 に示した。ベースラインから最悪 Grade への変化を、ARD12181 CSR Table 14.3.4.2.1 に示した。

3.2 血液生化学的検査

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）

フェドラチニブ 400 mg 群の Cycle 15 Day 1 までの臨床検査値の推移について、AST、リパーゼ及びアミラーゼでは投与開始早期に増加、GFR では投与開始早期に減少が認められたが、その後は増加又は減少傾向は認められなかった（MF-003 CSR Table 14.3.4.1.1.2）。ALT は投与開始後 Cycle 2

Day 15 まで増加傾向は認められなかった。AST の平均値は投与開始後 Cycle 3 Day 1 までにわずかに上昇したが、その後は Cycle 15 Day 1 にかけてベースライン値と同程度に低下した。総ビリルビンの平均値は投与開始後治験期間を通してわずかに低下したが、その平均変化量は臨床的に意味のある程度ではなかった。GFR の平均値は投与開始後 Cycle 1 Day 15 で低下したが、その後は投与期間を通して安定して推移した。リパーゼ及びアミラーゼの平均値は投与開始後 Cycle 1 Day 15 で上昇したが、その後は投与期間を通して安定して推移した（MF-003 CSR Section 8.7.2.1）。

血液生化学的検査項目について、CTCAE Grade 分類に基づく Grade 3 又は 4 の検査値異常の発現頻度を MF-003 CSR Table 14.3.4.1.4 に、ベースラインから最悪 Grade への変化を MF-003 CSR Table 14.3.4.1.2.3 及び Table 14.3.4.1.2.4 に、ベースラインから異常値への変化を MF-003 CSR Table 14.3.4.1.3.2 に示した。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

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（EFC12153 CSR Table 14.3.4.33.1）。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。ベースラインから Cycle 12 までに、ALT、アミラーゼ、クレアチニン及びリパーゼは増加し（約 10%～33%）、ALP、LDH 及び尿酸は減少した。

血液生化学的検査項目について、投与期間中に認められた最悪 Grade 別の発現頻度及びベースラインから最悪 Grade への変化を EFC12153 CSR Section 12.4.2.2.2 及び Section 12.4.2.3 に示した。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ALT のベースラインからの平均変化量（以下同様）は、Cycle 1 から Cycle 7 までの投与期間中にわずかに増加し、その後も増加傾向が続いた（ARD12181 CSR Table 56）。ALP 及びビリルビンは、投与期間中減少し続けた。ALP 及びビリルビンの変化は、MF 患者では髄外造血及び肝機能異常によりベースライン値が一般的に増加していることから、MF に伴う変化と考えられる。アミラーゼ及びリパーゼは、初回サイクルで最も大きく増加し、その後はおおむね増加後の値で安定して推移した。尿酸及び LDH については、MF 患者で一般的にみられるようにベースライン値が高く、初回サイクルから減少が認められ投与期間中持続したことから、投与に伴う骨髄増殖及び髄外造血の減少が示唆された。クレアチニンは Cycle 1 の早期にベースラインからの増加が認められ、その後は投与期間を通して横ばいで推移した（ARD12181 CSR Section 12.4.2.1.2）。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験でのバイタルサイン及び心電図の要約を以下に示す。結果として、バイタルサイン及び心電図について、フェドラチニブ投与による臨床的に問題となる変化は認められなかった。

なお、海外第 1 相 TES13519 試験では、進行固形癌患者を対象にフェドラチニブ 500 mg を 14 日間反復投与したときの QTcF 間隔に対する影響をプラセボ投与と比較して評価した。TES13519 試験で、QTcF 間隔、QTcB 間隔、又は QTcN 間隔が 60 msec を超えて延長した被験者はおらず、フェドラチニブ投与中に心電図やバイタルサインに顕著な変化は認められなかったことが示された。TES13519 試験のデザイン及び結果は、M2.7.2、2.3.2.1 項及び M2.7.6、4.1 項を参照のこと。

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）

バイタルサイン、体重及び BMI のベースラインからの変化量を MF-003 CSR Table 14.3.4.3.1 に、PCSA の要約を MF-003 CSR Table 14.3.4.3.2 及び Table 14.3.4.3.3 に、被験者別の心電図データを MF-003 CSR Listing 16.2.8.2 に示した。

拡張期血圧、収縮期血圧、体重、脈拍数、体温、BMI について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。体重増加（ベースラインから 5%以上の増加）及び体重減少（ベースラインから 5%以上の減少）は、フェドラチニブ 400 mg 群ではそれぞれ 9 例（32.1%）及び 10 例（35.7%）に認められた（MF-003 CSR Section 8.9）。

EFC12153 試験（ルキソリチニブ未治療の MF 患者）

Cycle 6 までにバイタルサインの PCSA が認められた被験者の割合について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（EFC12153 CSR Table 14.3.5.1.1）。Cycle 6 までに 1 回以上の臨床的に重要な心電図パラメータ異常が認められた被験者の割合は、プラセボ群 5.3%、フェドラチニブ 400 mg 群 6.3%及び 500 mg 群 6.2%で同程度であった（EFC12153 CSR Table 14.3.5.13.1）。

全投与期間のバイタルサイン及び心電図の PCSA 発現頻度は、Cycle 6 までの発現頻度より高いか同程度であった（EFC12153 CSR Table 14.3.5.1.2 及び Table 14.3.5.3.2.2）。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

バイタルサイン、体重及びベースラインから投与期間中の変化率の要約を ARD12181 CSR Table 14.3.5.4 に示した。収縮期血圧上昇の発現頻度は 11.3%であったが、その他の血圧測定値（収

縮期血圧低値、拡張期血圧高値及び拡張期血圧低値）及び心拍数は、投与期間中おおむね正常範囲内であった（ARD12181 CSR Table 14.3.5.5）。

ARD12181 試験では、心電図データは収集しなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性又は外因性要因

MF-003 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）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（5.1.1 項）。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（5.1.2 項）。

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い、その要約を 5.1.1 項に示す。

5.1.1 背景因子別

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、多く報告された TEAE は悪心、下痢、貧血及び血小板減少症であった。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 試験で検討した人口統計学的特性（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、ルキソリチニブ治療歴）別の TEAE 及び重篤な TEAE の発現頻度を、MF-003 CSR Table 14.3.1.1.3～Table 14.3.1.1.8、Table 14.3.1.2.1 及び Table 14.3.2.2.1.3～Table 14.3.2.2.1.8 に示した。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。ルキソリチニブ未治療及び既治療を含め、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 試験で検討した人口統計学的特性（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 TEAE 及び重篤な TEAE 発現頻度を、EFC12153 CSR Table 60 に示す各表を参照のこと。以下に各部分集団解析結果の要約を示す。

年齢

年齢別部分集団（65 歳以下と 65 歳超、75 歳以下と 75 歳以上）では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。TEAE の発現頻度及びパターンは 65 歳以下の被験者と 65 歳超の被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。下痢及び貧血は、フェドラチニブ 400 mg 群及び 500 mg 群、並びにプラセボ群の 65 歳を超える被験者で多く報告された。75 歳超の被験者で認められた有害事象のパターンは 65 歳超の被験者で認められたパターンと同様であり、この高齢者集団で予測できない事象のパターンは認められなかった。ベースライン時に 75 歳を超えていた被験者数が少なかったため（26 例）、この比較については注意しなければならない。

性別

性別部分集団（男女）では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。TEAE の発現頻度及びパターンは男性被験者と女性被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。胃腸障害（悪心、下痢、腹痛）の増加傾向が、フェドラチニブ 400 mg 群の女性被験者及びプラセボ群で認められた。フェドラチニブ 400 mg 群の女性被験者では、悪心及び嘔吐の発現頻度が高かった。

人種

人種別部分集団（白人、黒人、アジア人、その他）では、黒人及びその他の部分集団に含まれる被験者が少なく、意味のある解析はできなかった。白人及びアジア人別の解析では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。TEAE の発現頻度及びパターンは白人及びアジア人被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。

ECOG PS

ECOG PS 別部分集団（0 又は 1 以上）では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。TEAE の発現頻度及びパターンは ECOG PS 0 の被験者及び 1 以上の被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。重篤な TEAE の発現頻度は、全ての投与群で ECOG PS が 0 の被験者と比較して、1 以上の被験者で高かった。

ベースラインの血小板数

ベースラインの血小板数別部分集団（100×10^9/L 未満又は 100×10^9/L 以上）では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。ベースラインの血小板数 100×10^9/L 未満の被験者では、フェドラチニブ 400 mg 群及びプラセボ群のいずれも、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、貧血、悪心及び疲労の発現頻度も高かった。その他の TEAE の発現頻度及びパターンはベースラインの血小板数 100 × 10^9/L 未満の被験者及び 100 × 10^9/L 以上の被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。

ベースラインのヘモグロビン値

ベースラインのヘモグロビン値別部分集団（10 g/dL 以下又は 10 g/dL 超）では、Cycle 6 までの曝露量に投与群間で違いは認められなかった。TEAE の発現頻度及びパターンはベースラインのヘモグロビン値 10 g/dL 以下の被験者及び 10 g/dL 超の被験者で概して類似しており、安全性解析対象集団全体と類似していた。

ARD12181 試験（ルキソリチニブ既治療の MF 患者）

ARD12181 試験で検討した人口統計学的特性（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 TEAE 及び重篤な TEAE 発現頻度を、ARD12181 CSR Section 12.2.3.3 に示した。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。

5.1.2 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治療歴を有する被験者は 13 例、ルキソリチニブ未治療の被験者は 13 例であった（Table 1.3.2-1）。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（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 3）。また、人口統計学的特性及びベースライン特性は、ルキソリチニブ既治療及び未治療の被験者でおおむね同様であった（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 1 及び 2）。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（61.5%）、下痢（53.8%）、血小板減少症（38.5%）、皮膚乾燥（30.8%）、好中球減少症、便秘、COVID-19、肺炎、末梢性浮腫、腎機能障害（各 23.1%）、ルキソリチニブ未治療の被験者で、貧血（69.2%）、下痢（61.5%）、悪心（38.5%）、腎機能障害（30.8%）、嘔吐、血小板減少症、COVID-19、上咽頭炎、口腔咽頭痛（各 23.1%）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（MF-003 CSR Table 14.3.1.2.1）。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（MF-003 CSR Table 14.3.1.2）。AESI の発現頻度は、フェドラチニブ 400 mg 群のルキソリチニブ未治療及び既治療の被験者で大きな違いは認められなかった［Grade 3 又は 4 の貧血（ルキソリチニブ未治療：61.5%、ルキソリチニブ既治療：53.8%）、Grade 3 又は 4 の血小板減少症（23.1%、7.7%）、ウェルニッケ脳症の疑いを含む脳症（15.4%、23.1%）、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（0%、7.7%）、心不全又は心筋症（15.4%、30.8%）、Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は総ビリルビン上昇（7.7%、7.7%）、Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症（0%、7.7%）、二次性がん（15.4%、0%）］（MF-003 CSR ad-hoc outputs Table 7）。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。

5.2 長期投与時の安全性

5.2.1 サイクル別の安全性

MF-003 試験では、フェドラチニブ 400 mg の曝露期間の最大値は 108 週であり、Cycle 24 までのサイクル別の安全性を評価した（MF-003 CSR Table 14.1.5.1.1 及び Table 14.3.1.1.9）。また、海外 EFC12153 試験及び ARD12181 試験では、ウェルニッケ脳症の可能性に伴うクリニカルホールドにより曝露期間が短縮されており、フェドラチニブ 400 mg 群の曝露期間の最大値はそれぞれ 91.9 週及び 79.4 週間であった。EFC12153 試験では、ベースラインから Cycle 6 までの期間と全投与期間での安全性評価を行った。これらの結果からはフェドラチニブの Cycle 24 までの長期投与による安全性上の特別な懸念はないと考えられた。以下に MF-003 試験、EFC12153 試験及び ARD12181 試験におけるサイクル別の安全性の要約を示す。

MF-003 試験の Cycle 24 までのサイクル別 TEAE を MF-003 CSR Table 14.3.1.1.9 に示す。フェドラチニブ 400 mg 群で胃腸障害に関する TEAE（下痢、悪心又は嘔吐）は、Cycle 1 での発現が最も多く、Cycle 2 で減少し、Cycle 3 以降はいずれの事象も 3 例以下と少なかった。貧血及び血小板減少症は Cycle 2 で発現した被験者が最も多く、Cycle 3 で減少し、Cycle 4 以降は 4 例以下であった。サイクル数の増加とともに発現被験者数が増加する TEAE は認められず、サイクル別の TEAE の発現状況にその他の明らかな傾向や臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

EFC12153 試験及び ARD12181 試験での Cycle 6 までのサイクル別 TEAE を、それぞれ EFC12153 CSR Section 12.2.3.4 及び M5.3.5.3-1 ISS Table 3.16.3 に示す。フェドラチニブ投与群での胃腸障害に関する TEAE（下痢、悪心又は嘔吐）を発現した被験者の割合は、Cycle 1 が最も高く、Cycle 2 で減少し、Cycle 3 で更に減少し、Cycle 4～6 ではばらつきがあるもののほぼ一定であった。

EFC12153 試験では、投与開始後早期（Cycle 1 又は 2）に Grade 3 又は 4 のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の TEAE がフェドラチニブ投与群に発現し、その後安定することが示された（EFC12153

CSR Table 14.3.2.20）。サイクル別の有害事象にその他の明らかな傾向や臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

5.2.2 第 1/2 相 TED12015 試験

第 1/2 相 TED12015 試験では、第 1 相試験である TED12037 試験で 6 サイクルのフェドラチニブ投与後に、事前に規定した基準に合致した場合、フェドラチニブの投与継続による安全性を評価した。TED12037/TED12015 試験でフェドラチニブを 24 サイクル超（最大 51 サイクル、281 週）の長期投与を受けた被験者集団（28 例）を対象に、安全性解析を実施した（M5.3.5.3-1 ISS Table 1.5.3.2）。

長期投与による発現時期別の解析として、Cycle 24 まで 6 サイクルごとの要約を M5.3.5.3-1 ISS Table 3.16.1.4（TEAE）、Table 3.16.1.5（重篤な TEAE）及び Table 3.16.1.6（Grade 3 又は 4 の TEAE）に示した。

解析の結果、フェドラチニブの長期曝露による遅発性の有害事象が発現する傾向は認められなかった。主な有害事象（下痢、悪心、嘔吐、貧血など）の発現頻度は、最初の 6 サイクルが最も高く、Cycle 6 後に低下し、Cycle 24 まで安定した。Grade 3 又は 4 の TEAE の発現頻度も最初の 6 サイクルが最も高く、Cycle 6 後に低下し、Cycle 24 まで安定した。重篤な TEAE の発現頻度は比較的低く、経時的な増加は認められなかった。

全体として、PMF、post-PV MF 又は post-ET MF 被験者におけるフェドラチニブの長期投与は、有害事象の発現頻度に経時的な増加は認められなかった（M5.3.5.3-1 ISS Section 15）ものの、長期間（24 サイクル超）投与された被験者のデータが少ないため、長期投与の安全性は十分に評価できていない。

5.3 薬物相互作用

5.3.1 他の薬剤がフェドラチニブに及ぼす影響

【M2.7.2、3.4.1 項】を参照のこと。

5.3.2 フェドラチニブが他の薬剤に及ぼす影響

【M2.7.2、3.4.2 項】を参照のこと。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

器官形成期のラットにフェドラチニブを投与したときに、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少及び骨格変異の発現頻度の増加が認められたが、いずれもヒトの推奨用量での臨床曝露量よりも低い曝露量であった。妊婦を対象としたフェドラチニブの臨床試験は実施されていない。妊娠又は妊娠している可能性のある女性にはフェドラチニブを投与しないことが望ましいが、フェドラチニブ

を妊娠中に使用した場合やフェドラチニブ投与中に妊娠した場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

フェドラチニブ又はその代謝物の乳汁中への移行、授乳中の乳児への影響及び乳汁分泌への影響に関する情報はない。多くの薬物が乳汁中に移行し、母乳栄養された乳児での副作用発現の可能性があるため、フェドラチニブの投与中及び最終投与後 1 ヵ月間は授乳しないこと。

5.5 過量投与

フェドラチニブの臨床開発プログラムで、6 例の過量投与が報告された。いずれの事象も Grade 2 以下であり、非重篤であった。このうち 1 例は Grade 1 の腹部不快感を発現したが、翌日回復した。過量投与の影響を検討する試験は実施されておらず、解毒剤は知られていない。

過量投与された場合、更なるフェドラチニブの投与は行わず、臨床的にモニタリングし、必要に応じて支持療法を行う。

5.6 薬物乱用

薬理学的分類から、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。フェドラチニブの臨床試験で薬物依存又は薬物乱用の可能性は報告されていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

フェドラチニブの投与中止による有害な薬理作用が予想される薬理学的機序はなく、治療中止に関連する有害作用の臨床的エビデンスもない。

フェドラチニブの休薬中や投与中止後に、離脱症状に関連した有害事象は認められなかった。フェドラチニブの臨床開発プログラムでは、休薬のためにフェドラチニブを最長 28 日間中断されたが、投与中止の影響は認められなかった。さらに、FDA によるクリニカルホールド後、試験を継続していた全ての被験者がフェドラチニブの投与を中止し、ビタミン B1 製剤投与下で安全性を 90 日間モニタリングされたが、この期間中に離脱症状は報告されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

フェドラチニブは疲労、頭痛、浮動性めまいを引き起こすことがあり、自動車の運転や機械の操作に影響を及ぼす可能性がある。このような場合には、フェドラチニブ投与中は自動車の運転、機械の操作又は危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。

6 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。

MF-002 試験で認められ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低下の概要を 2.1.5.1.3 項に示す。MF-002 試験では、2019 年 9 月の試験開始時より、チアミン濃度が正常な被験者を組み入れ、フェドラチニブの投与開始後にチアミン濃度の低下が認められた場合にはビタミン B1 製剤の補充を行うこととしていた。20[redacted] 年[redacted] 月、同試験で、フェドラチニブ投与中の被験者 1 例（Cycle 3）にチアミン濃度の低下を伴う Grade 1 のウェルニッケ脳症が認められた。本被験者ではチアミン濃度の低下が認知されず、20 日間ビタミン B1 製剤の補充投与が行われていなかったが、ビタミン B1 製剤の補充投与後、完全かつ速やかに回復した。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、全ての被験者に対して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（1.1.1.1 項）。治験実施計画書の改訂により、MF-002 試験において中央検査機関で評価したチアミン濃度が低い被験者の割合は、改訂前の 27%から改訂後に 5%に低下し、改訂以降は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。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。

7 付録

該当なし

8 参考文献

Curto-García N, Harrison CN, McLornan DP, Radia DH. Thiamine deficiency appears uncommon in patients with myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol. 2017;178(2):338-40.

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

Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17(12):1408-18.

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

Isenberg-Grzeda E, Rahane S, DeRosa AP, Ellis J, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff syndrome in patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2016;17(4):e142-8.

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

Landtblom AR, Bower H, Andersson TML, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. Leukemia. 2018;32(10):2203-10.

Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A. Ruxolitinib-associated infections: a systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2018;93(3):339-47.

Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, Martino B, Tieghi A, Latagliata R, et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients. Am J Hematol. 2017;92(1):37-41.

Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol. 2007;6(5):442-55.

Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 2011;86(12):1188-91.

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

Wu J, Zhang L, Vaze A, Lin S, Juhaeri J. Risk of Wernicke's encephalopathy and cardiac disorders in patients with myeloproliferative neoplasms. Cancer Epidemiol. 2015;39(2):242-9.

1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。