1 生物薬剤学試験

1.1 BDR12462 試験（参考資料：M5.3.1.2-1）

1.1.1 試験の標題

An open-label, randomized, 2-treatment crossover bioavailability study comparing oral administration in fasting condition of 500 mg tablet versus 500 mg (5 × 100 mg) capsules of SAR302503 in healthy male subjects【BDR12462 CSR, Synopsis】

1.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

1.1.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.4 試験の相

第 1 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主要目的

空腹時に 500 mg 新規錠剤を投与したときと 500 mg カプセル剤（100 mg × 5）を投与したときのフェドラチニブの相対的バイオアベイラビリティを明らかにする。

1.1.5.2 副次目的

空腹時に 500 mg 新規錠剤を投与したときと 500 mg カプセル剤（100 mg × 5）を投与したときのフェドラチニブの臨床的及び臨床検査値に関する安全性を評価する。

1.1.6 試験デザイン

2 投与間に 14 日間以上の休薬期間を設けた、オープンラベル、ランダム化、2 投与順序、2 期、2 処置、単回投与クロスオーバー試験。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

1 期及び 2 期の投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採血した。

フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

1.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例、ランダム化：16 例、投与：16 例

解析時　薬物動態（PK）：13 例（カプセル剤）、14 例（錠剤）、安全性：16 例、薬力学：該当なし

1.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性

1.1.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 500 mg 錠

投与経路：無炭酸水 240 mL とともに経口投与

用法及び用量：500 mg 単回投与

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル

投与経路：無炭酸水 240 mL とともに経口投与

用法及び用量：500 mg 単回投与

観察期間：最長 88 日間

1.1.10 評価項目

1.1.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、体重、口腔温、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、尿中アルコール検査及び 12 誘導心電図により評価した。

1.1.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

主要な PK パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax）、台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］。

副次的 PK パラメータ：最高血漿中濃度到達時間（tmax）、台形法により算出した投与 0 時間から 72 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC0-72）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、濃度測定可能最終時点（定量下限値を上回る最終時点）までの時間（tlast）、及び終末相の消失半減期（T-HALFz）。

1.1.11 統計手法

1.1.11.1 安全性

安全性解析は、個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量（要約表、グラフ）のレビューに基づいた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて該当する異常を解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 15.1 を使用してコード化した。安全性データは剤形別に要約した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、剤形、器官別大分類及び基本語別に要約した。

全てのパラメータは、生データ及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いてパラメータ別及び剤形別に要約した。

1.1.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、記述統計量を用いて剤形別に要約した。対数変換したフェドラチニブの Cmax、AUC(0-T)、AUC(0-72)及び AUC について、線形混合効果モデルを用いて剤形間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。フェドラチニブの Cmax、AUC(0-T)、AUC(0-72)及び AUC について、錠剤及びカプセル剤間の幾何平均比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。

1.1.12 結果

1.1.12.1 安全性

本試験中に重篤な有害事象、重度の TEAE、特に注目すべき有害事象は報告されなかった。試験中止に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。

有害事象はカプセル剤投与被験者の 62.5%（10/16 例）及び錠剤投与被験者の 75%（12/16 例）に発現した。TEAE は全て軽度であり、自然に回復した。最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害（主に悪心、下痢、嘔吐）であり、カプセル剤投与被験者の 56.3%（9/16 例）及び錠剤投与被験者の 75%（12/16 例）に発現した。

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図における PCSA の発現割合は非常に低く、臨床的に重要ではないと考えられた。

1.1.12.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを【BDR12462 CSR, Synopsis】に示す。

1.1.13 結論

健康男性被験者では、空腹時に錠剤を投与したときのフェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-T)は、カプセル剤と比べてわずかに低く、剤形間の幾何平均比の 90% CI は 1.0 を含んでいた。Cmax 及び

AUC(0-T)の剤形間（錠剤／カプセル剤）比（90% CI）は、それぞれ 0.87（0.73, 1.03）及び 0.88（0.77, 1.00）であった。

健康男性被験者では、フェドラチニブの 500 mg カプセル剤及び錠剤の空腹時単回経口投与は安全であった。

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 BEX12257 試験（参考資料：M5.3.3.1-1）

3.1.1 試験の標題

An open-label study of excretion balance and pharmacokinetics following a single oral 200 mg dose of [^{14}C]-SAR302503 (2.775 MBq, 75 μCi) in healthy male subjects【BEX12257 CSR, Synopsis】

3.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主要目的

- [^{14}C]-フェドラチニブを経口投与したときの放射能の排泄バランス及び全身曝露量を検討する。
- フェドラチニブの薬物動態（PK）及び放射能の総曝露量に対する寄与を検討する。
- 採取した検体を用いてフェドラチニブの代謝経路を明らかにし、主要代謝物の化学構造を同定する。

3.1.5.2 副次目的

- フェドラチニブの臨床的及び生物学的忍容性を評価する。

3.1.6 試験デザイン

単施設、オープンラベル、単回投与試験

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

フェドラチニブの血漿分析用血液検体（該当する場合）：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、264、336、504、672 及び 840 時間。

放射能分析用検体（該当する場合）：

血漿及び血液：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168、264、336、504、672 及び 840 時間。

尿：投与前 12～0 時間、投与後 0～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～120 時間、120～144 時間、144～168 時間、168～192 時間、192～216 時間、216～240 時間、240～264 時間、264～288 時間、288～312 時間、312～336 時間、480～504 時間、648～672 時間、816～840 時間（尿中排泄量が投与量の 0.5%未満になるまで／24 時間）。

糞便：投与前 12～0 時間、投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間、96～120 時間、120～144 時間、144～168 時間、168～192 時間、192～216 時間、216～240 時間、240～264 時間、264～288 時間、288～312 時間、312～336 時間、480～504 時間、648～672 時間、816～840 時間（糞便中排泄量が投与量の 0.5%未満になるまで／24 時間）。

呼気：投与前、投与後 1、3 及び 8 時間。

代謝物プロファイリング用検体（該当する場合）：

血漿：投与前、投与後 1、2、3、6、12、24、48 及び 72 時間。

尿：投与前 12～0 時間、投与後 0～12 時間、12～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間及び 96～120 時間。

糞便：投与前 12～0 時間、投与後 0～24 時間、24～48 時間、48～72 時間、72～96 時間及び 96～120 時間。

血漿、尿及び糞便中の代謝物プロファイリング及び特性解析は、Metabolic Analysis Plan に従って実施し、その結果については別途報告書を作成した。

測定方法：

血漿中フェドラチニブ：液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（定量下限値：1 ng/mL）

血漿中放射能：液体シンチレーション計数法（定量下限値：42.0 ng equiv/g 及び 35.0 dpm/g）

全血中放射能：液体シンチレーション計数法（定量下限値：49.2 ng equiv/g 及び 41.0 dpm/g）

尿中放射能：液体シンチレーション計数法（定量下限値：87.5 dpm/g）

糞便中放射能：液体シンチレーション計数法（定量下限値：102.5 dpm/g）

呼気中 $^{14}CO_2$：二酸化炭素トラップ（定量下限値：18.0 dpm/g）

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：6 例、投与：6 例

解析時　薬物動態：6 例、安全性：6 例、薬力学：該当なし

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性

3.1.9 治験薬及び投与方法

治験薬：[^{14}C]-SAR302503 約 200 mg（2.775 MBq）相当の[^{14}C]-SAR302503（以下[^{14}C]-フェドラチニブ）

製剤：30 mL バイアルに充填されたドライパウダー（0.375 μCi/mg）を水で溶解

投与経路：経口

用法及び用量：空腹時単回投与

観察期間：最長 10 週間（投与前 28 日以内のスクリーニング期、15 日間の処置期、週 1 回の来院を最大 4 回、最終の排泄物採取から 7～10 日後の治験終了時来院又は投与後 43 日の最終フォローアップ来院を含む）。

3.1.10 評価項目

3.1.10.1 安全性

ベースライン時及び試験期間中の安全性は、被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）及びクレアチニンクリアランスにより評価した。

3.1.10.2 薬物動態

以下の PK パラメータを算出した。

血漿中フェドラチニブ濃度：最高血漿中／血液中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、台形法により算出した投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中／血液中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中／血液中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、終末相の消失半減期（T-HALFz）

血漿中及び血中放射能：Cmax、tmax、AUC(0-T)、AUC、T-HALFz、血中/血漿中放射能比

尿、糞便及び呼気中放射能：分画及び累積排泄率

3.1.10.3 その他

薬理遺伝学：被験者のスクリーニング中に、チトクローム P450（CYP）2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 の薬物代謝酵素遺伝子型を特定した。

薬力学：該当なし

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 安全性

安全性の評価は、個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量（要約表及びグラフ）のレビューに基づいた。全ての安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて該当する異常を解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 14.1 を用いてコード化した。

3.1.11.2 薬物動態

PK 解析は全て PK 解析対象集団を用いて実施した。放射能及びフェドラチニブの濃度及び PK パラメータは、幾何平均値、算術平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値及び最大値を用いて要約した。平均濃度推移プロットを示した。

- フェドラチニブの血漿中／血液中 PK パラメータ及び放射能
- 尿、糞便及び呼気中放射能

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

健康男性被験者 6 例が本試験に組み入れられた。各被験者は[^{14}C]-SAR302503 約 200 mg（2.775 MBq）相当の[^{14}C]-フェドラチニブの単回経口投与を受けた。全ての被験者は Day 15 まで治験実施医療機関に入院した。退院後、被験者は退院基準を満たすまで週 1 回、最大 4 回来院した。4 例が試験を完了し、2 例が個人的理由によりそれぞれ試験完了前の Day 15 及び Day 21 に同意を撤回した。これらの 2 例を PK 解析から除外したところ、フェドラチニブの総回収率及び糞便中回収率の平均値並びに T-HALFz 値には軽微な変化が認められたが、全体として結果に有意な変化は認められなかった。したがって、6 例全てを PK 解析に含めた。

組み入れられた 6 例のうち、4 例が白人、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。平均年齢は 27.5 歳であった。

3.1.12.2 安全性

本試験中に重篤又は重度の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）又は特に注目すべき有害事象は報告されなかった。1 例に 1 件の TEAE が認められた。これは治験薬投与から約 20 日後に発現した軽度の下痢であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。本事象は無処置で 1 分後に消失した。

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図パラメータに、臨床的に意味のある PCSA 又は臨床的に意味のある変化若しくは傾向は認められなかった。

3.1.12.3 薬物動態

投与量の平均 67.3%、内挿値として 76.9%が糞便中に、5.15%が尿中に排泄された。内挿値としての総回収率の平均値は投与量の 82.1%であり、各被験者の総回収率は 72.4%～87.5%であった。[^{14}C]-フェドラチニブの主な排泄経路は糞便中排泄であった。糞便中放射能は全ての被験者で最終採取間隔まで定量可能であり、全ての尿試料の放射能は投与後 336 時間までに定量下限値未満となった。呼気中の放射能濃度は低かった（定量下限値付近又はそれ未満）。

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、T-HALFz は 232 時間と長かった。循環血中放射能も投与 3 時間後に最高濃度に達したが、T-HALFz は 9.12 時間（血漿）及び 5.15 時間（血液）と短く、これは測定法の定量下限値（フェドラチニブ：1 ng/mL、放射能：約 40 ng/mL）の違いが影響していると考えられた。

フェドラチニブの最高血漿／血液中濃度及び血漿中 AUC0-24 は、放射能濃度よりも約 30%低く、フェドラチニブの代謝物が存在する可能性が示された。

平均 Cmax 及び AUC 値に基づく血液中放射能の全身曝露量は血漿中放射能の約 0.6 倍であった。投与後 16 時間までで、放射能の血漿中濃度に対する血液中濃度の比の平均値は 0.615～0.753 であり、放射能と赤血球との関連性はわずかであることが示された。

3.1.13 結論

安全性：

本試験の健康男性被験者では、[^{14}C]-SAR302503 塩基約 200 mg（2.775 MBq）相当の[^{14}C]-フェドラチニブの単回経口投与は安全であり、忍容性は良好であった。

薬物動態：

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ころ、投与放射能の約 82.1%が回収された。[^{14}C]-フェドラチニブの主な排泄経路は糞便中排泄であった。投与量の平均 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かった（定量下限値付近又はそれ未満）。

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、終末相半減期は 232 時間と長かった。循環血中放射能も投与 3 時間後に最高値に達した。

フェドラチニブは循環血中総放射能（AUC0-24 に基づく）の約 70%であり、フェドラチニブの代謝物が存在する可能性が示唆された。

放射能の血漿中濃度に対する血液中濃度の比は 0.615～0.753 であり、フェドラチニブ及び／又はその代謝物の赤血球への移行は限定的であることが示された。

3.2 TDU12620 試験（参考資料：M5.3.3.1-2）

3.2.1 試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the tolerability and pharmacokinetics of ascending single oral doses of SAR302503 with a pilot investigation of food effect in healthy adult male subjects【TDU12620 CSR, Synopsis】

3.2.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.2.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.2.4 試験の相

第 1 相

3.2.5 目的

3.2.5.1 主要目的

健康成人男性を対象に以下を評価する：

- 用量漸増単回経口投与後のフェドラチニブの忍容性及び安全性
- 用量漸増単回経口投与後のフェドラチニブの薬物動態（PK）パラメータ
- 用量漸増単回経口投与後のシグナル伝達性転写因子（STAT3）リン酸化阻害の薬力学

3.2.6 試験デザイン

健康成人男性を対象とした単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、48 及び 72 時間に血液検体を採取した。300、500 及び 680 mg の用量レベルでは、投与後 104 及び 168 時間に追加で血液検体を採取した。

フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

3.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：56 例（7 用量レベル、各用量 8 例）、ランダム化：57 例、投与：56 例

解析時　薬力学：56 例、安全性：56 例、薬物動態：37 例

3.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性

3.2.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 10、50 及び 100 mg カプセル又はプラセボカプセル

投与経路：無炭酸水 240 mL とともに経口投与

用法及び用量：空腹時に 10、30、80、150、300、500 及び 680 mg の用量で 7 回漸増投与

投与期間：1 日

観察期間：最長 8 週間

3.2.10 評価項目

3.2.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、体重、口腔温、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、アミラーゼ及びリパーゼ値、並びに尿検査）、血清学的検査、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、呼気中アルコール濃度検査、12 誘導心電図及び精液分析により評価した。

3.2.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、台形法により算出した投与 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC0-24）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、終末相の消失半減期（T-HALFz）、濃度測定可能最終時点

（定量下限値を上回る最終時点）（tlast）、並びに単回投与後の定常状態における見かけの分布容積（Vss/F）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）。

3.2.10.3 その他

薬力学：ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）阻害率は、投与前、投与後 3 時間及び 24 時間に測定した STAT3 リン酸化の残存率により判定した。

薬理遺伝学：薬物代謝酵素及びトランスポーターの異なる対立遺伝子バリアントについて、バリデートされている Affymetrix 社の DMET Plus Assay 法を用いて DNA を解析した。

3.2.11 統計手法

3.2.11.1 安全性

安全性解析は、個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量（要約表、グラフ）のレビューに基づいた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リストの最新版を用いて該当する異常を解析し、投与群別に要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 15.0 を使用してコード化し、時系列に従って事前に規定した標準カテゴリーに分類した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、投与群、器官別大分類及び基本語別に要約した。

全てのパラメータについて、生データ及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いてパラメータ別及び投与群別に要約した。生データ及びベースラインからの変化量の要約プロット（平均値±標準偏差）を投与群別に作成した。

精子濃度、射精量、運動性（前進運動のカテゴリー：速い又は遅い）及び形態の記述的解析を採取時点別に示した。

3.2.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

PK パラメータである Cmax、AUC(0-T)及び AUC を対数変換して、パワーモデルを用いて用量比例性を評価した。対数変換した PK パラメータ T-HALFz について、線形固定効果モデルを用いて、30 mg～150 mg の各投与群及び 300 mg～680 mg の各投与群の用量効果をそれぞれ評価した。

3.2.11.3 薬力学

以下に定義する STAT3 リン酸化の阻害率を評価した。

STAT3 リン酸化阻害率 = 100 × (pSTAT3 投与前 − pSTAT3t) / pSTAT3 投与前

pSTAT3 = リン酸化 STAT3、t = 投与後 3 時間又は 24 時間

pSTAT 残存率は［1−（STAT3 リン酸化の阻害率）］として算出した。

pSTAT3 残存率の記述統計量を用量別に算出した。

3.2.12 結果

3.2.12.1 安全性

本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。フェドラチニブ群全体（10 mg～680 mg）の 20/42 例、プラセボ群の 3/14 例（21.4%）に TEAE が認められた。TEAE は全て軽度であり、全ての被験者が後遺症なく回復した。最も多く報告された TEAE は胃腸障害であり、80 mg 及び 150 mg 群で各 16.7%（1/6 例）、300 mg 群で 50.0%（3/6 例）、500 mg 群で 66.7%（4/6 例）、680 mg 群で 83.3%（5/6 例）であった。嘔吐は 500 mg 群の 16.7%（1/6 例）及び 680 mg 群の 66.7%（4/6 例）に認められた。その他の TEAE は全て、各投与群で 2 例以下の発現であった。

バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータに PCSA はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。450 ms を超える補正 QT 間隔延長又はベースラインから 60 ms を超える補正 QT 間隔延長は認められなかった。

3.2.12.2 薬物動態

フェドラチニブの tmax の中央値は 1.75～3.00 時間であった。T-HALFz の平均値は、30、80 又は 150 mg 投与時では 34.0～46.1 時間（投与後 72 時間までの検体採取時）であったが、300、500 又は 680 mg 投与時では 62.1～78.2 時間（投与後 168 時間までの検体採取時）であった。この明らかな相違は、PK 検体採取時間が短いほど、終末相の評価が不十分となるためである。10 mg から 680 mg への 68 倍の用量増加では、フェドラチニブの曝露量は用量比を上回って増加し、Cmax 及び AUC(0-T)はそれぞれ 473 倍及び 989 倍に増加した。ペアワイズ幾何平均比に基づくと、80 mg から 500 mg への約 6 倍の狭い幅での用量増加では、Cmax 及び AUC(0-T)はそれぞれ 17 倍及び 19 倍の増加であった。30 mg から 150 mg（投与後 72 時間までの検体採取時）及び 300 mg から 680 mg（投与後 168 時間までの検体採取時）への用量増加では、T-HALFz に対する有意な影響は認められなかった（p 値 > 0.2）。

3.2.12.3 薬力学

フェドラチニブを 300、500 又は 680 mg の用量で単回投与した被験者から、投与後 3 時間に採取した全血検体を ex vivo で G-CSF で刺激して JAK2 経路を活性化したところ、pSTAT3 レベルの低下が認められ、JAK2 阻害が示唆された。一方、フェドラチニブを 10、30、80 又は 150 mg の用量で単回投与したとき、投与後 3 時間又は 24 時間の pSTAT3 の平均値は低下しなかった。

3.2.13 結論

健康男性被験者にフェドラチニブを単回投与したとき、500 mg までの用量で忍容性はおおむね良好であった。健康男性被験者では、680 mg 群で認められた嘔吐が忍容性に関わる事象と考えられた。

健康男性被験者にフェドラチニブを 10、30、80、150、300、500 又は 680 mg の用量で単回経口投与したとき、tmax の中央値は 1.75～3.00 時間であった。また、300 mg から 680 mg の用量では、投与後 168 時間までのより長い検体採取により算出した T-HALFz の幾何平均値は 66.9 時間であった。

フェドラチニブの曝露量は用量比を上回って増加し、10 mg から 680 mg へ 68 倍に用量増加した結果、平均 Cmax 及び AUC(0-T)はそれぞれ 473 倍及び 989 倍に増加した。ペアワイズ幾何平均比に基づくと、80 mg から 500 mg への約 6 倍の狭い幅での用量増加では、Cmax 及び AUC(0-T)はそれぞれ 17 倍及び 19 倍の増加であった。

フェドラチニブを 300、500 又は 680 mg の用量で単回投与した被験者から、投与後 3 時間に採取した全血検体を ex vivo で G-CSF で刺激して JAK2 経路を活性化したところ、pSTAT3 レベルの低下が認められ、JAK2 阻害が示唆された。一方、フェドラチニブを 10、30、80 又は 150 mg の用量で単回投与したとき、投与後 3 時間又は 24 時間の pSTAT3 の平均値は低下しなかった。

フェドラチニブの血漿中濃度と pSTAT3 阻害の関係は、阻害効果シグモイド Emax モデルにより記述され、500 mg 及び 680 mg の単回投与での EC50 は 1210 ng/mL であった。

3.3 TED12037 試験（評価資料：M5.3.3.2-1）

3.3.1 試験の標題

A Phase 1, open-label, dose-escalation study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of orally administered TG101348 in patients with primary, post-polycythemia vera, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis【TED12037 CSR, Synopsis】

3.3.2 治験実施施設及び地域

米国の 6 施設

3.3.3 試験期間

試験開始日：2008 年[redacted]月[redacted]日

試験終了日：2009 年 10 月[redacted]日

3.3.4 試験の相

第 1 相

3.3.5 目的

3.3.5.1 主要目的

1) 原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）患者を対象として、フェドラチニブを経口投

与したときの安全性及び忍容性、用量制限毒性（DLT）、最大耐量（MTD）及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）を明らかにする

2) フェドラチニブの薬物動態（PK）を評価する

3.3.5.2 副次目的

1) （a）骨髄線維症の研究と治療のための国際ワーキンググループ（IWG-MRT）の効果判定基準に従った臨床病理学的奏効、（b）奏効までの期間、（c）奏効期間、（d）JAK2V617F の遺伝子変異量の減少を含む、フェドラチニブの予備的活性を検討する

2) フェドラチニブの薬力学的（PD）活性を評価し、臨床効果及び PD との相関を確立する

3.3.6 試験デザイン

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、フェドラチニブの MTD を決定し、その安全性／忍容性、PK、PD 及び予備的な臨床活性を評価する用量漸増期と、フェドラチニブの MTD 以下（すなわち、RP2D）でのコホート拡大である用量確認期の 2 期で実施した。被験者は連続 28 日間サイクルでフェドラチニブの連日経口投与を受けた。フェドラチニブの開始用量は 30 mg/日であった。フェドラチニブの最初のサイクルでは週 1 回、Cycle 2 及び 3 では 2 週に 1 回、その後は各サイクルの終了時に 6 サイクル目まで被験者を評価した。被験者は治験薬の最終投与終了から 30 日後に追跡調査のため来院した。安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解（IWG-MRT 基準による部分奏効、完全奏効）が得られ、忍容性が良好であった被験者は、継続試験でフェドラチニブの投与を継続することができた。

3.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

登録：59 例

3.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

改訂世界保健機関基準に従い骨髄線維症（PMF、post-PV MF、又は post-ET MF）と診断され、高リスク MF［Mayo Prognostic Scoring System（Mayo PSS）により定義］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（Mayo PSS）を有し、18 歳以上で、スクリーニング評価で選択・除外基準に合致した患者

3.3.9 治験薬及び投与方法

フェドラチニブは、ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）の強力な低分子阻害剤である。フェドラチニブは不正開封防止ボトルに充填され、10、40 又は 200 mg のフェドラチニブ遊離塩基を含有する硬カプセル剤として供給された（二塩酸塩一水和物として 12、47 又は 235 mg に相当）。フェドラチニブの開始用量は 30 mg/日であった。フェドラチニブを、空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に 1 日 1 回、単剤として試験の Day 1 から開始し、その後は 28 日間の各サイクルのほぼ同じ時間に経口自己投与した。

用量漸増期：用量漸増期では、各用量 3 例からなる連続コホートでフェドラチニブの用量を漸増した。特定の用量レベルで 3 例のいずれにも初回サイクルで 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。3 例中 1 例に初回サイクルで 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、次に高い用量レベルのコホートを開始した。2 例以上の被験者が Cycle 1 で DLT を発現した場合、それ以降の被験者はその用量で投与を開始しないこととした。

用量漸増の順序は、30、60、120、240、360、520、680 及び 800 mg/日までの最高用量とした。800 mg/日を超える用量の増量が必要な場合は、200 mg/日以下で増量した。いずれかの用量で Grade 2 以上の毒性が認められた場合、次コホートへの増量幅を 50%以上減量できることとした。

MTD は、初回サイクルで 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。現在の用量レベルの全ての被験者が投与初日から 28 日間以上観察された場合にのみ、新たな用量レベルの投与を開始できることとした。MTD 未満で有意な臨床活性（有効性）が認められない限り、RP2D を MTD とした。

用量確認期：用量確認期では、さらに最大 30 例のコホートに MTD を投与した。このコホートへの組入れは用量漸増期の規則に準じた。治験実施計画書に詳述したように、発現した毒性に基づいて休薬及び減量を行った。

投与期間：

各投与サイクルは 28 日間連日投与とし、最大 6 サイクルとした。被験者は治験薬の最終投与終了から 30 日後に追跡調査来院を実施することとした。

3.3.10 評価項目

3.3.10.1 安全性

安全性評価には DLT の特性評価；有害事象の種類、発現率、重症度（CTCAE による Grade 分類）、発現時期、重篤性及び治療との関連性；バイタルサイン及び臨床検査パラメータに対する影響；心電図に基づく非補正 QT 間隔、補正 QT（QTc）間隔、PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化を含めた。

3.3.10.2 薬物動態

投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、終末相速度定数（λz）及び血漿中半減期（T-HALFz）を含む PK パラメータを算出した。用量間で比較して比例性を評価した。また、単回投与時と反復投与時の PK パラメータ［Cmax 及び AUC(0-T)］を比較し、定常状態における薬物の累積性を評価した。

3.3.10.3 その他

薬力学：末梢血単核細胞 STAT5 及びリボソーム蛋白質 S6 キナーゼ（S6K）リン酸化、CD34+細胞数、及びサイトカインに対するフェドラチニブの作用を評価した。

活動性：IWG-MRT の CR、PR 及び臨床的改善の定義に基づき、28 日間の各治療サイクル終了時のフェドラチニブの臨床活性、並びに末梢血 JAK2V617F の遺伝子変異量に対する影響を評価した。脾臓サイズ、骨髄細胞密度、レチクリン線維症、及び細胞遺伝学的評価に対するフェドラチニブの効果も評価した。

全身症状及び一般状態：ベースラインと比較した全身症状の変化を、被験者の評価に基づいて各サイクル終了時（改訂 4 で登録された被験者から開始）に評価した。米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status のベースラインからの変化も評価した。

3.3.11 統計手法

3.3.11.1 安全性

安全性解析は、フェドラチニブを 1 回以上投与された全ての被験者を対象に実施した。解析には、全ての有害事象及び治験薬投与後に発現した有害事象の要約（TEAE、すなわち投与開始後）を含めた。1 件以上の TEAE を発現した被験者の数及び割合を、用量群、治験薬との関連性及び重症度別に要約した。有害事象は MedDRA を用いてコード化した。臨床検査パラメータは、記述統計量、投与後のベースラインからの変化、及びデータ一覧表を用いて要約した。バイタルサイン及び心電図データは、記述統計量を用いて各用量（MTD 以上のコホート及び全ての用量の併合）でのベースライン値からの変化量別に要約した。

3.3.11.2 薬物動態

AUC(INF)、AUC(0-T)、Cmax、Tmax、λz 及び T-HALFz を含む PK パラメータを算出し、用量間で比較して比例性を評価した。

3.3.11.3 その他

薬力学解析：ベースラインの STAT5 及び S6K リン酸化、CD34+細胞数及びサイトカイン測定値の要約統計量を算出した。ベースラインからの絶対変化量及び変化率をその後の各測定について算出した。要約統計量を各採取時点別及び投与量別に算出した。

病勢に対する効果及び活動性の解析：治療に対する臨床効果を IWG-MRT 反応基準を用いて集計した。奏効カテゴリー別、奏効までの期間別及び奏効期間別の被験者の分布を全体及び用量別に作成した。ベースライン時に、骨髄細胞密度、レチクリン線維化の Grade 及び細胞遺伝学的評価を記述統計量を用いて要約した。Cycle 6 終了時にベースラインからの絶対差及び変化率を算出した。要約統計量を投与量別に算出した。

臨床的解釈のため、試験前のベースラインからの輸血量の変化を示した。

ベースライン時の JAK2V617F の遺伝子変異量及び脾臓サイズを表にまとめ、各サイクル終了時に各被験者のベースラインからの絶対差及び変化率の差（%）を算出した。要約統計量を各サイクル及び用量別に算出した。

全身症状：活動性解析対象集団の全被験者を対象に、各規定来院時の全身症状（疲労、早期満腹感、咳嗽、寝汗、及びそう痒症）の重症度のベースラインからの変化量を 0（症状なし）から 10（考えられる最悪の症状）までの尺度で要約した。活動性解析対象集団の被験者を対象として、各全身症状の重症度のベースラインからの変化の要約統計量を用量別（MTD 以上のコホート及び全用量を併合した被験者を含む）に示す。

ECOG performance status：ベースラインから各サイクル終了時までの各規定来院時の変化量を、活動性解析対象集団について被験者数及び被験者の割合を用いて集計した。

3.3.12 結果

3.3.12.1 安全性

- 本試験には 59 例が組み入れられ、治験薬が投与された。
- 用量漸増期の初回サイクルで 2 件の DLT（膵炎の臨床的エビデンスを伴わない Grade 4 の高リパーゼ血症及び Grade 4 の血中アミラーゼ増加）が 800 mg/日用量コホートで報告された。そのため、680 mg/日を MTD と決定し、用量確認期の被験者の拡大コホートで評価した。本試験では、合計 7 例に初回サイクルで DLT が発現した（高リパーゼ血症 3 例、リパーゼ増加 2 例、血中アミラーゼ増加 1 例、脳血管発作 1 例）。
- TEAE は全例に発現した。しかし、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。
- 悪心、下痢、嘔吐及び貧血の TEAE は、被験者全体の 50%超で報告された。主な TEAE のうち、貧血は Grade 3 又は 4 であった。
- 試験期間中に 3 例（5.1%）が死亡し、全て 680 mg/日用量コホートの被験者であった。1 例の死亡（心停止による）はフェドラチニブと「関連あるかもしれない」と判断され、他の 2 例の死亡（多臓器不全及び疾患進行）は「関連なし」と判断された。心停止により死亡した被験者の病歴には、高コレステロール血症、高血圧及び脳血管発作があった。
- 重篤な有害事象は 13 例に 23 件発現し、このうち 5 例（8.8%）に発現した 11 件は治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、高リパーゼ血症、心停止、下痢、胸膜痛、好中球減少症、胆嚢痛、脳血管発作、悪心、嘔吐及び脱水であった。
- 試験中止に至った有害事象は 6 例（10.2%）で計 7 件報告され、5 例（8.5%）では治験薬と関連ありと判断された。治験中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、心停止、好中球減少症、下痢、血小板減少症及び血小板数減少（各 1 例）であった。心停止は重篤と判断された。
- MTD 以上のコホートでは、全用量を併合した被験者と比較して、血小板数、好中球数、AST、アミラーゼ及びリパーゼが Grade 3 以上に変化した被験者の割合が高かった。

- 全般的に、ベースライン時及び試験期間中のバイタルサイン、身体所見及び心電図はコホート間で類似していた。

3.3.12.2 薬物動態

- Day 1 に経口投与したとき、フェドラチニブの血漿中濃度は初回の採取時点（0.5 時間）で定量可能であった。血漿中濃度は投与後 2～4 時間以内に上昇し、最高値に達した。その後多相性の指数関数的に減少した。Day 28 の採取では、投与前濃度から反復投与によるフェドラチニブの累積が示唆された。平均値に基づく Day 28 及び Day 1 の PK パラメータの比は、Cmax 及び AUC(0-T)でそれぞれ 1.25～4.06 及び 2.49～5.29 であった。血漿中濃度は Day 1 とほぼ同時期にピークに達し、見かけ上多指数関数的に消失した。
- Day 1 及び Day 28 におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUC(0-T)は、フェドラチニブの用量増加に伴って増加した。
- Day 28 におけるフェドラチニブの曝露量は、30 mg～800 mg の 27 倍用量の範囲で用量比を上回って増加［すなわち、Cmax が 53.5 倍、AUC(0-T)が 87.8 倍増加］した。

3.3.12.3 薬力学

- STAT5 リン酸化及び S6 リン酸化のデータには大きなばらつきがみられ、これらのパラメータの測定に使用したアッセイの技術的限界により、これらのデータの解釈には限界がある。
- MTD 以上のコホートの被験者では、CD34+細胞数のベースラインからの減少量の中央値が、全用量を併合した Cycle 3 の被験者よりもわずかに高かった（71.43%対 66.67%）。
- ベースラインと比較して炎症性サイトカイン濃度に一貫した変化は認められなかった。エリスロポエチン（EPO）値の上昇が、特に 680 mg/日のコホートで認められ、貧血に対する生理的反応と一致していた。血小板減少症に対する反応を反映している可能性がある甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）値の増加傾向が認められた。

3.3.12.4 病勢に対する効果及び活動性の結果

この集団におけるフェドラチニブの有効性の予備的エビデンスは以下のとおり示された。

- MTD 以上のコホートで合計 18 例（48.6%）が IWG-MRT の効果判定基準に基づく触知可能な脾腫の減少に基づいて CI を達成し、240 mg/日以上の用量コホートの 1 例以上が Cycle 3 以降に臨床的改善を達成した。それ以外は被験者の状態は安定しており、治験期間中に病勢進行及び再発は認められなかった。CR 又は PR を達成した被験者はいなかった。
- 360 mg/日以上の用量では、臨床的に意味のある持続的な脾臓の縮小（ベースライン値の 50%以上）が認められ、大部分の被験者で 2 サイクルの投与終了後に認められた。
- MTD 以上のコホートでは、投与後にレチクリン線維化の Grade 改善（すなわち、ベースラインから投与後 24 週までのレチクリン線維化の変化が高値から低値へ）が認められた被験者の割合が、全用量群［9 例（36.0%）対 10 例（26.3%）］と比較して高かった。しかし、生検標本の中央審査者がいないため、これらのデータから結論を導くことは困難である。

- 試験参加時に全身症状（早期満腹感、咳嗽、疲労、寝汗、及びそう痒症）が認められた被験者では、試験期間中にこれらの症状の改善が報告された。
- MTD 以上のコホートにおける JAK2V617F の遺伝子変異量のベースラインからの減少率の中央値（44.12%）は、全用量併合コホート（21.43%）と比較して、Cycle 3 で 2 倍高かった。520 mg/日以上の用量では、低用量コホートの被験者に比べて Cycle 4～6 の JAK2V617F の遺伝子変異量の減少率の中央値が一貫して高くなった。

3.3.13 結論

- MF 治療のためフェドラチニブを連続 28 日間サイクルで経口投与したときの MTD（RP2D）は 680 mg/日であり、忍容性及び予備的な有効性との関連が認められた。
- フェドラチニブは反復投与により体内に累積した。
- 最高濃度到達時間（Tmax）は、高用量でも反復投与でも変化はなかった。
- Day 28 におけるフェドラチニブの曝露量は、30～800 mg の 27 倍用量の範囲で用量比を上回って増加［すなわち、Cmax が 53.5 倍、AUC(0-T)が 87.8 倍増加］した。
- フェドラチニブは、触知可能な脾腫において臨床的に意味のある持続的な縮小及び全身症状の改善と関連していた。
- フェドラチニブは、炎症性サイトカインの循環レベルの一貫した変化とは関連はなかった。

3.4 POP13449 試験（参考資料：M5.3.3.3-1）

3.4.1 試験の標題

An open-label pharmacokinetic and tolerability study of SAR302503 given as a single 300 mg dose in subjects with mild, moderate and severe renal impairment, and in matched subjects with normal renal function 【POP13449 CSR, Synopsis】

3.4.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

3.4.3 試験期間

試験開始日：2012 年 11 月 [redacted] 日

試験終了日：2013 年 7 月 [redacted] 日

3.4.4 試験の相

第 1 相

3.4.5 目的

3.4.5.1 主要目的

軽度、中等度及び重度の腎機能障害がフェドラチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.4.5.2 副次目的

軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者並びにマッチングさせた腎機能が正常な被験者（健康被験者）を対象として、フェドラチニブ 300 mg を単回投与したときの忍容性を評価する。

3.4.6 試験デザイン

本試験は、軽度、中等度、重度の腎機能障害被験者とマッチングさせた正常な腎機能を有する被験者を対象にフェドラチニブ 300 mg を単回経口投与するオープンラベル、非ランダム化試験であった。本試験は連続コホートで実施した。最初に重度腎機能障害被験者と健康被験者を比較し（コホート 1）、次に中等度腎機能障害被験者と健康被験者を比較した（コホート 2）。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168、216 及び 264 時間に血液検体を採取し、フェドラチニブ濃度（総薬物量）を測定した。

投与前並びに投与後 1、2、3、8、24 及び 48 時間に、非結合形フェドラチニブ濃度を測定するため、平衡透析法による蛋白結合評価用検体を追加で採取した。

フェドラチニブの血漿中濃度（総薬物量）及び平衡透析後の透析液検体中のフェドラチニブ濃度（非結合形薬物量）は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値はそれぞれ 1.00 ng/mL 及び 0.100 ng/mL であった。

3.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 例、登録時：36 例、投与：36 例

解析時　薬物動態：29 例、安全性：36 例、薬力学：該当なし

3.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者（男女）並びに腎機能障害被験者と性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康被験者を対象とした。腎機能障害の程度は Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス（CLcr）に基づき、正常 80 mL/min 超、軽度 50～80 mL/min、中等度 30～50 mL/min、重度 30 mL/min 未満とした。

健康被験者を腎機能障害被験者とマッチングさせるために用いた基準は、同性、年齢（50 歳以上又は 50 歳超）、体重はマッチングさせる被験者の 15%以内（男性）又は腎機能障害被験者の平均体重の 15%以内（女性）とした。

3.4.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル

投与経路：空腹時経口投与

用法及び用量：300 mg 単回投与

投与期間：1 日

観察期間：最長 35 日間

3.4.10 評価項目

3.4.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、及び 12 誘導心電図により評価した。

3.4.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

主要評価項目：最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点（定量下限値を上回る最終時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］

副次評価項目：最高血漿中濃度到達時間（tmax）、見かけの経口クリアランス（CL/F）、定常状態での見かけの分布容積（Vss/F）、終末相の消失半減期（T-HALFz）、累積係数から推定した半減期（T-HALFeff）、予測される累積係数（Rac,pred）、非結合形分率（fu）、非結合形 Cmax 及び非結合形 AUC

3.4.11 統計手法

3.4.11.1 安全性

安全性解析は、有害事象、個々の値［potentially clinically significant abnormality（PCSA）］及び記述統計量の集団別レビューに基づいた。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 16.0 を用いてコード化した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、集団別、器官別大分類及び基本語別に要約した。2009 年 9 月 14 日版 PCSA リストで定義された異常に該当する臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ、及び臨床検査値の基準値外の値にフラグを付け、度数分布表に集団別に要約した。さらに、試験固有の PCSA 基準として、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≥ 2 × 基準範囲上限（ULN）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≥ 2 × ULN、リパーゼ > 2 × ULN、リパーゼ ≥ 3 × ULN、アミラーゼ > 2 × ULN、アミラーゼ ≥ 3 × ULN、及びヘモグロビン < 100 g/L を設定した。

3.4.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、各集団について記述統計量を用いて要約し、一覧表に示した。

主解析：腎機能障害がフェドラチニブの PK パラメータに及ぼす影響として、Cmax、AUC(0-T)、AUC、CL/F、非結合形 Cmax、非結合形 AUC、Vss/F、T-HALFz 及び T-HALFeff の対数変換値を線形回帰モデルを用いて解析し、説明変数として CLcr（Cockcroft-Gault 式に基づく）の対数変換値を用いた。線形回帰モデル内の全てのパラメータについて、腎機能障害（RI）集団別と併合した健康被験者間の PK パラメータの幾何平均比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。さらに、全てのパラメータについて、RI 集団別の PK パラメータの幾何平均値の推定値及び 90% CI を示した。個々の PK パラメータ値と CLcr 値の散布図を、幾何平均回帰直線及び回帰モデルから得られた関連する 90% CI とともに示した。

副次解析：集団及び性別を固定効果とし、年齢及び体重を共変量とした線形固定効果モデルを用いて、Cockcroft-Gault 式に基づく重度及び中等度腎機能障害被験者と併合した健康被験者間の PK パラメータの幾何平均値の比の推定値及び 90% CI をそれぞれ算出した。

また、腎機能障害がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を、Cockcroft-Gault 式の代わりに簡略化された Modification of Diet in Renal Disease Study（MDRD）式に従った被験者分類を用いて解析した。本解析では、全ての腎機能障害被験者及び併合した健康被験者を考慮し、対数変換したパラメータに対して線形固定効果モデルを使用した。

3.4.12 結果

3.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には、重度腎機能障害被験者 8 例、中等度腎機能障害被験者 9 例及び健康被験者 19 例の計 36 例を組み入れた。中等度腎機能障害被験者の 1 例は投与後 2 時間以内に嘔吐したため、PK 解析から除外した。コホート 1 には重度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者として 14 例を組み入れた。14 例のうち 5 例は投与後 2 時間以内に嘔吐し、別の 1 例は体重の基準に合致しなかったため、PK 解析から除外した。コホート 2 には中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者として 5 例を組み入れた。

コホート 1 に組み入れた健康被験者のうち 3 例は、中等度腎機能障害被験者 3 例のマッチング基準も満たしたため、安全性及び PK 解析ではコホート 2 にも含めた（再投与せず）。被験者の内訳を以下に要約した。

重度腎機能障害被験者 8 例の内訳は、男性 4 例及び女性 4 例、年齢 50～78 歳、体重 49.6～87.1 kg、CLcr 14.0～28.5 mL/min であった。

重度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者 14 例の内訳は、男性 6 例及び女性 8 例、年齢 31～65 歳、体重 59.8～95.8 kg、CLcr 81.8～143.0 mL/min であった。

中等度腎機能障害被験者 9 例の内訳は、男性 4 例及び女性 5 例、年齢 55～75 歳、体重 66.2～100.8 kg、CLcr 31.2～47.9 mL/min であった。

中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者 8 例の内訳は、男性 4 例及び女性 4 例、年齢 53～72 歳、体重 64.3～95.3 kg、CLcr 85.5～150.0 mL/min であった。

3.4.12.2 安全性

本試験では死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。TEAE は、重度腎機能障害被験者の 2/8 例（25.0%）、重度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の 12/14 例（85.7%）、中等度腎機能障害被験者の 7/9 例（77.8%）、中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の 6/8 例（75%）に認められた。全ての TEAE は後遺症なく回復した。

最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害であり、重度腎機能障害被験者の 25.0%（2/8 例）、重度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の 85.7%（12/14 例）、中等度腎機能障害被験者の 66.7%（6/9 例）、中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の 62.5%（5/8 例）に認められた。内訳は、悪心［重度腎機能障害被験者 0/8 例、重度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者 8/14 例、中等度腎機能障害被験者 3/9 例、中等度腎機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者 3/8 例（以降同順）］、嘔吐（0/8 例、5/14 例、1/9 例、1/8 例）、下痢（2/8 例、6/14 例、4/9 例、3/8 例）であった。ほとんどの胃腸障害は軽度であり、中等度は少数であった。

健康被験者 1 例が試験期間中に重度の TEAE を 2 件［サイトメガロウイルス（CMV）肝炎及びトランスアミナーゼ上昇］発現した。本被験者は 3[redacted] 歳男性であり、Day 1 にフェドラチニブ 300 m 単回投与を受けた後、2 時間以内に嘔吐した。試験を中止し、Day 3 に退院した。Day 15 の試験終了時来院でトランスアミナーゼ上昇が認められ（AST：4.68 × ULN、ALT：5.01 × ULN）、これらはトランスアミナイティスの AE として、アルカリホスファターゼ増加（1.40 × ULN）は別途 AE として報告された。総ビリルビンは基準範囲内であった。軽度の間欠性頭痛及び軽度の上気道感染が発現し、Day 11 及び Day 14 に paracetamol による治療を受けた。生化学及び血清学を含む総合的な臨床検査では、PCR 検査で CMV 免疫グロブリン M 及び DNA が陽性であった。被験者は肝臓専門医の診察を受け、Day 40 に AST 及び ALT 値が基準範囲内に回復するまでモニタリングを受けた。トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼの増加は、治験担当医師により CMV 肝炎に起因するものであり、治験薬と関連なしと判断された。CMV 感染は治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータに PCSA はほとんど認められず、健康被験者 1 例に認められた上記の CMV 感染によるトランスアミナーゼ上昇 1 件を除き、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。本試験では、500 ms を超える補正 QT 間隔延長又はベースラインから 60 ms を超える補正 QT 間隔延長は認められなかった。

3.4.12.3 薬物動態

主解析の線形回帰分析の結果、150 mL/min から 14.0 mL/min の範囲で、Cockcroft-Gault 式に基づく CLcr 減少を伴うフェドラチニブの曝露量、Cmax、AUC(0-T)及び AUC の有意な増加が認められた。

健康被験者の CLcr 基準値を 90 mL/min とし、線形回帰モデルでの、RI 集団別と併合した健康被験者間の PK パラメータの幾何平均値の比の推定値及び 90% CI を【POP13449 CSR, Synopsis】に示す。軽度及び中等度腎機能障害の影響に対する保守的な推定値を示すため、これらの腎機能障害のカテゴリーでは CLcr の下限値（それぞれ 50 mL/min と 30 mL/min）を用いて健康被験者と比較した。同様に、重度腎機能障害の影響に対する保守的な推定値を示すため 15 mL/min を選択した。15 mL/min 未満は一般に末期腎不全と考えられる。

分散分析（ANOVA）に基づく副次解析の結果、中等度及び重度腎機能障害被験者（Cockcroft-Gault 式に基づく）でのフェドラチニブの曝露量、Cmax、AUC(0-T)及び AUC は、併合した健康被験者よりも高いことが示された。

腎機能障害がフェドラチニブの PK に及ぼす影響を、Cockcroft-Gault 式の代わりに MDRD 式によって分類し、検討した結果を【POP13449 CSR, Synopsis】に示す。

3.4.13 結論

フェドラチニブ 300 mg を単回投与したとき、CLcr の 150 mL/min から 14.0 mL/min の範囲での減少に伴ってフェドラチニブの曝露量（総曝露量及び非結合形曝露量）が増加した。線形回帰分析の結果、フェドラチニブの Cmax 及び AUC は、CLcr が 90 mL/min の健康被験者と比較して、中等度腎機能障害被験者（中等度の下限値である CLcr 30 mL/min）ではそれぞれ 1.34 倍及び 1.32 倍高く、重度腎機能障害被験者（CLcr 15 mL/min）ではそれぞれ 1.62 倍及び 1.58 倍高かった。副次解析で実施した、腎機能評価に MDRD 式により算出した推定糸球体濾過率を用いた ANOVA でも同様の結果が得られた。

中等度～重度腎機能障害被験者及びマッチングさせた健康被験者では、フェドラチニブ 300 mg の単回投与は安全であった。

3.5 POP13450 試験（参考資料：M5.3.3.3-2）

3.5.1 試験の標題

An open-label pharmacokinetic and tolerability study of SAR302503 given as a single 300 mg dose in subjects with mild and moderate hepatic impairment, and in matched subjects with normal hepatic function【POP13450 CSR, Synopsis】

3.5.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

3.5.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：2013 年 3 月 [redacted] 日

3.5.4 試験の相

第 1 相

3.5.5 目的

3.5.5.1 主要目的

軽度及び中等度の肝機能障害がフェドラチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.5.5.2 副次目的

軽度及び中等度の肝機能障害被験者並びにマッチングさせた肝機能が正常な被験者（健康被験者）を対象として、フェドラチニブ 300 mg を単回投与したときの忍容性を評価する。

3.5.6 試験デザイン

本試験は、軽度肝機能障害被験者（グループ 1）、グループ 1 にマッチングさせた健康被験者（グループ 2）、中等度肝機能障害被験者（グループ 3）、グループ 3 にマッチングさせた健康被験者（グループ 4）を対象にフェドラチニブ 300 mg を単回経口投与するオープンラベル、非ランダム化試験であった。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168、216 及び 264 時間に血液検体を採取し、フェドラチニブ濃度（総薬物量）を測定した。

投与前、投与後 1、2、3、8、24 及び 48 時間に、非結合形フェドラチニブ濃度を測定するため、平衡透析法による蛋白結合評価用検体を追加で採取した。

フェドラチニブの血漿中濃度（総薬物量）及び平衡透析の保持液中のフェドラチニブ濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。平衡透析後の透析液検体中のフェドラチニブ濃度（非結合形薬物量）は、バリデートされた液体クロマトグラフータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 0.100 ng/mL であった。

3.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時（試験／グループ 1 + 2）：32/16 例、登録時：17 例、投与：17 例

解析時　薬物動態：16 例、安全性：17 例、薬力学：該当なし

3.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

軽度（Child-Pugh 分類スコア 5～6）又は中等度（Child-Pugh 分類スコア 7～9）の肝機能障害を有する 18 歳以上 75 歳以下の男女の被験者と年齢、性別及び体重をマッチングさせた健康被験者

3.5.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル

投与経路：空腹時経口投与

用法及び用量：軽度肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康被験者に 300 mg を単回投与

投与期間：1 日

観察期間：投与後 14～16 日間（入院 4 日間及び来院 5 日間を含む）

3.5.10 評価項目

3.5.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び 12 誘導心電図により評価した。

3.5.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

主要評価項目：最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点（定量下限値を上回る最終時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］

副次評価項目：最高血漿中濃度到達時間（tmax）、見かけの血漿クリアランス（CL/F）、定常状態での見かけの分布容積（Vss/F）、終末相の消失半減期（T-HALFz）、累積係数から推定した半減期（T-HALFeff）、予測累積係数（Rac,pred）、非結合形分率（fu）から算出した非結合形 Cmax 及び非結合形 AUC

3.5.11 統計手法

3.5.11.1 安全性

安全性解析は、有害事象、個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量の集団別レビューに基づいた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データは、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて、該当する異常を解析した。さらに、試験固有の PCSA 基準として、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）≥ 2 ×基準範囲上限（ULN）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≥ 2 × ULN、リパーゼ > 2 × ULN、リ

パーゼ ≥ 3 × ULN、アミラーゼ > 2 × ULN、アミラーゼ ≥ 3 × ULN、及びヘモグロビン < 100 g/L を設定した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 15.1 を用いてコード化した。安全性データは、肝機能障害被験者のコホート別及び集団別に要約した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、集団別、器官別大分類及び基本語別に要約した。

全てのパラメータについて、パラメータ別、コホート別、集団別に、記述統計量を用いて生データ及びベースラインからの変化量を要約した。

3.5.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、各集団について記述統計量を用いて要約し、一覧表に示した。

軽度及び中等度肝機能障害被験者（コホート 1 及び 2）では、Cmax、AUC(0-T)、AUC、T-HALFz、CL/F、Vss/F、T-HALFeff、非結合形 Cmax 及び非結合形 AUC の対数変換値を、集団を固定効果、性別、体重及び年齢を共変量とした線形固定効果モデルにより解析した。これらのパラメータのうち Cmax、AUC(0-T)、AUC、CL/F、Vss/F、非結合形 Cmax 及び非結合形 AUC について、肝機能障害被験者集団と健康被験者集団の幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。また、T-HALFz 及び T-HALFeff については、コホート別及び集団別に幾何平均値の推定値及び 90% CI を示した。

3.5.12 結果

軽度肝機能障害被験者（グループ 1）とマッチングさせた健康被験者（グループ 2）のみを報告対象とした。

3.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

試験を完了した 17 例のうち 16 例を PK 解析に含めた。内訳は、グループ 1（軽度肝機能障害被験者）、グループ 2（グループ 1 とマッチングさせた健康被験者）ともに 8 例であった。健康被験者 1 例は投与後 2 時間以内に嘔吐したため PK 解析から除外した。本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 17 例を安全性解析対象集団とした。17 例中 8 例は軽度肝機能障害被験者、9 例は肝機能が正常な健康被験者であった。

グループ 1 に組み入れられた 8 例は、組入れ時（Day -1）の総スコア（Child-Pugh 分類の臨床的及び生化学測定項目 5 つの各スコアの合計）が 5 又は 6 であった。

腎機能が正常な健康被験者を軽度肝機能障害被験者とマッチングさせるための基準は、同性、年齢（50 歳以下又は 50 歳超）及び体重が 15%以内とした。

3.5.12.2 安全性

本試験で死亡又は重度の有害事象は報告されなかった。TEAE は軽度肝機能障害被験者 8 例中 5 例（62.5%）及びマッチングさせた健康被験者 9 例中 4 例（44.4%）に認められた。TEAE は全て軽度

であり、全ての被験者が後遺症なく回復した。最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害であり、軽度肝機能障害被験者 8 例中 4 例、健康被験者 9 例中 4 例に認められた。健康被験者 1 例は投与後 2 時間以内に嘔吐したため、PK 解析から除外した。

肝機能が正常な健康被験者では、バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータに PCSA は認められなかった。

ベースライン時の白血球数（WBC）が 4.10 × 10^9/L、好中球数が 1.40 × 10^9/L であった軽度肝機能障害被験者 1 例で、Day 3 に無症候性の白血球数減少（2.90 × 10^9/L）及び好中球数減少（0.70 × 10^9/L）が認められたが、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。試験終了時の WBC 及び好中球数はそれぞれ 3.70 × 10^9/L 及び 1.30 × 10^9/L であり、いずれも回復した。

軽度肝機能障害被験者 3 例でベースライン時に ALT 及び AST 増加が報告された。試験期間中に ALT 及び AST の変化は報告されなかった。

本試験では、男性では 450 ms を超える、女性では 470 ms を超える補正 QT 間隔延長は認められず、ベースラインから 60 ms を超える補正 QT 間隔の延長はいずれの被験者にも認められなかった。

3.5.12.3 薬物動態

フェドラチニブ（総濃度及び非結合形濃度）の PK パラメータ並びに PK データの統計解析結果を【POP13450 CSR, Synopsis】に示す。

3.5.13 結論

軽度肝機能障害被験者におけるフェドラチニブ（総濃度及び非結合形濃度）の PK は、フェドラチニブ 300 mg を単回投与した健康被験者で認められた PK と大きく変わらなかった。

フェドラチニブ 300 mg の単回投与は、軽度肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康被験者のいずれにも安全であり、忍容性は良好であった。

3.6 FEDR-CP-001 試験（参考資料：M5.3.3.3-5）

3.6.1 試験の標題

A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Fedratinib in Subjects with Moderate and Severe Hepatic Impairment Compared with Healthy Subjects 【FEDR-CP-001 Synopsis】

3.6.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

3.6.3 試験期間

試験開始日：2019 年 9 月 [redacted] 日

試験終了日：2023 年 1 月 [redacted] 日

3.6.4 試験の相

第 1 相

3.6.5 目的

3.6.5.1 主要目的

- 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（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.6.5.2 副次目的

- 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（健康被験者）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。

3.6.6 試験デザイン

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健康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、非盲検、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 とマッチングさせた約 8 例の男女の健康被験者。
- 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 例の男女の健康被験者。

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）を単回投与した。用量レベルは、フェドラチニブの進行中の試験で得られた所見及び／又は本試験の中等度肝機能障害被験者から得られた安全性及び PK データの予備解析で得られた所見に基づいて調節した。肝機能障害被験者は最大 2 例まで同日に投与可能とした。

本試験では以下の段階的デザインを採用した。

- 中等度肝機能障害被験者（グループ 1）とマッチングさせた健康被験者（グループ 2）を同時に組み入れる。
- グループ 1 で投与を完了した被験者から得られた安全性及び PK データの予備的解析を実施し、重度肝機能障害被験者を組み入れることができると判断した場合、投与するフェドラチニブの用量を決定する（計画された 200 mg の用量が適切であることを確認するか、100 mg 又は 300 mg などの代替用量を推奨する）。なお、重度肝機能障害被験者では 300 mg を超えないこととした。重度肝機能障害被験者に対して選択された用量を投与したときの予想曝露量は、中等度肝機能障害被験者で安全性が確認されている用量を下回るか、TED12037 試験での最大耐量である 680 mg（mean Cmax = 2440 ng/mL; mean AUC(0-T) = 22100 ng· h/mL）のいずれか低い方とした。

試験期間中、各被験者はスクリーニング期（Day −31～Day −2）、処置期［ベースラインを含む、投与（Day 1）、治験実施医療機関からの退院（Day 4）、外来受診（Day 6、8、10、14 及び 18）］及び Day 21（±1 日）の追跡調査を実施した。被験者は適格性を判定され、適格被験者は予定された評価のため Day −1 に治験実施医療機関に来院し、Day −1 から治験手順完了後の Day 4 の退院まで治験実施医療機関に入院した。

最初の被験者の初回来院（スクリーニング）から最後の被験者の最終来院までの試験期間は約 40 ヵ月と推定された。

3.6.7 被験者数（計画時及び解析時）

約 32 例の被験者を組み入れることとし、38 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。内訳は、中等度肝機能障害被験者 8 例（グループ 1）、グループ 1 とマッチングさせた健康被験者 14 例（グループ 2）、重度肝機能障害被験者 8 例（グループ 3）、グループ 3 とマッチングさせた健康被験者 8 例（グループ 4）であった。

3.6.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 75 歳以下で body mass index が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の、中等度又は重度の肝機能障害被験者、あるいは健康な男女（妊婦又は授乳婦以外）の被験者とした。

3.6.9 治験薬及び投与方法

フェドラチニブ 100 mg カプセルを 300 mg（グループ 1 及び 2）又は 200 mg（グループ 3 及び 4）の用量で Day 1 の朝、空腹時に単回経口投与した。

3.6.10 評価項目

3.6.10.1 安全性

安全性評価は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図所見、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。

3.6.10.2 薬物動態

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）を単回投与したときの血漿中のフェドラチニブ濃度を測定した。データがある場合、フェドラチニブの以下の PK パラメータを推定した：最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、消失半減期（T-HALF）、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）。PK パラメータの λz、λz lower、λz upper、λz N、Rsq 及び AUC% extrap も算出し一覧にしたが、要約しなかった。さらに、フェドラチニブの蛋白結合率を推定し、非結合型 Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)を算出した。

3.6.11 統計手法

3.6.11.1 被験者数の設定

文献から得られた他の同様の種類の試験に基づき、本試験の目的を達成するために合計約 38 例（中等度肝機能障害被験者 8 例、重度肝機能障害被験者 8 例及びマッチングさせた健康被験者 22 例）を適切な被験者数として選択した。グループ 2 では、グループ 1 とマッチングさせた健康被験者から採取した分析用 PK 検体のうち 6 例の被験者の検体が安定性の許容期間外であったため、さらに 6 例を組み入れた。正式な被験者数の算出は行わなかった。本試験の症例数は統計学的考察ではなく経験的考察に基づいている。

3.6.11.2 安全性

安全性評価は、有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図所見、バイタルサインの測定値、身体所見、試験期間中に報告された併用薬及び併用療法のレビューに基づいた。特に明記しない限り、全ての安全性データは安全性解析対象集団を用いて提示した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 25.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

3.6.11.3 薬物動態

安全性解析対象集団における各被験者の血漿中濃度を一覧表に示した。さらに、PK 解析対象集団における血漿中濃度は、記述統計量［n、平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値、最大値］を用いて、グループ別及び時間別、又は National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準による重症度別及び時間別に要約した。

血漿中濃度の平均値（±SD）を線形スケール及び片対数スケールで名目時間に対してプロットした。被験者ごとの血漿中濃度を、線形スケール及び片対数スケールで実時間に対してプロットした。治験実施計画書に規定した検体採取期間外に採取した PK 用血漿検体、並びに検体の安定性の許容期間外に分析した PK 検体は一覧に示したが、濃度要約統計量及び平均濃度プロットからは除外した。

中等度及び重度の肝機能障害コホートを別々に設定し、肝機能グループ（肝機能障害被験者又はマッチングさせた健康被験者）を固定効果とした線形モデルを用いて、対数変換した Cmax 及び AUC を解析した。この分析は、固定効果として NCI-ODWG 基準による重症度別を用いた条件でも行った。グループ間で異なるばらつきを許容するため、REPEATED ステートメント（SAS PROC MIXED）を使用した。マッチングさせた健康被験者グループに対する肝機能障害被験者グループの幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。Tmax はノンパラメトリック法により解析した。Hodges-Lehmann 推定法を用いて、Tmax の差の中央値及び差の中央値の 90% CI を推定した。p 値は Wilcoxon 順位和検定に基づいた。

箱ひげ図を用いて、中等度肝機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者及び重度肝機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者の Cmax、AUC 及び T-HALF を比較した。回帰直線を含む散布図を用いて、PK パラメータ［Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、非結合形 Cmax、非結合形 AUC(0-T)、非結合形 AUC(INF)、T-HALF、CL/F 及び Vz/F］と肝機能評価項目（例：Child-Pugh 分類スコア、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間）との関係を評価した。

フェドラチニブの血漿蛋白結合率及び非結合形データは、記述統計量を用いて要約した。上記のモデルを用いてフェドラチニブの非結合形 AUC、Cmax 及び Tmax も解析した。

3.6.12 結果

3.6.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳の要約、ベースライン及び人口統計学的特性を CP-001 CSR Synopsis に示した。

3.6.12.2 安全性

本試験では、中等度又は重度の肝機能障害被験者、あるいはマッチングさせた健康被験者におけるフェドラチニブ 300 mg（グループ 1 及び 2）及び 200 mg（グループ 3 及び 4）の単回経口投与は安全であり、忍容性はおおむね良好であった。

全体として、本試験期間中に 10 例（26.3%）で 1 件以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が報告された。試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、全ての有害事象は試験終了時までに回復した。

治験薬との関連性を否定できない TEAE（下痢、頭痛、悪心、腹痛、食欲減退、腹部膨満、振戦）は 8 例（21.1%）に発現した。下痢は 4 例、頭痛は 3 例、悪心は 2 例で報告され、その他は各 1 例で報告された。TEAE は全て軽度であった。

個々の臨床検査値、12 誘導心電図所見、バイタルサイン測定値及び身体所見では、有害事象として報告されたものはなかった。

3.6.12.3 薬物動態

グループ 1（中等度肝機能障害被験者）での投与を完了した被験者から得られた安全性及び PK データの予備的解析の結果、重度肝機能障害被験者を治験実施計画書で計画された 200 mg の用量で本グループに組み入れることが支持された。

マッチングさせた健康被験者（8 例）に対する中等度肝機能障害被験者（8 例）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。マッチングさせた健康被験者（8 例）に対する重度肝機能障害被験者の Cmax（8 例）、AUC(0-T)（6 例）及び AUC(INF)（6 例）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。全ての場合で幾何平均値の比の 90% CI には 1 が含まれていたことから、中等度又は重度の肝機能障害被験者におけるフェドラチニブの曝露量が、マッチングさせた健康被験者における曝露量と同程度であることを示した。

フェドラチニブ 300 mg 単回投与後の Tmax の中央値は、中等度肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康被験者では 3.00 時間であったのに対し、フェドラチニブ 200 mg 単回投与後の Tmax の中央値は、重度肝機能障害被験者では 0.75 時間、マッチングさせた健康被験者では 2.25 時間であった。この結果は、フェドラチニブ 200 mg の重度肝機能障害被験者ではフェドラチニブの吸収がより速やかであることを示しており（p = 0.075）、フェドラチニブ 300 mg の中等度肝機能障害被験者では差が認められなかった。

最大曝露量及び総曝露量（Cmax 及び AUC）の被験者間変動は、フェドラチニブ 300 mg の中等度肝機能障害被験者及びマッチングさせた健康被験者、フェドラチニブ 200 mg のマッチングさせた健康被験者で中程度であり、フェドラチニブ 200 mg の重度肝機能障害被験者ではより大きな変動が認められた。Cmax 及び AUC の幾何 CV%は、フェドラチニブ 300 mg の中等度肝機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者ではそれぞれ 21.6%～44.3%、49.9%～54.0%、フェドラチニブ 200 mg の重度肝機能障害被験者とマッチングさせた健康被験者ではそれぞれ 73.2%～102.9%、35.4%～46.9%であった。

3.6.13 結論

中等度又は重度の肝機能障害被験者におけるフェドラチニブの Cmax 及び AUC(INF)は、マッチングさせた健康被験者と同程度であったが、Tmax は、重度肝機能障害被験者の方がマッチングさせた健康被験者よりもおおむね速やかであった。

- 本試験では、中等度又は重度の肝機能障害被験者、あるいはマッチングさせた健康被験者におけるフェドラチニブ最大 300 mg までの単回経口投与は安全であり、忍容性はおおむね良好であった。

3.7 INT12497 試験（参考資料：M5.3.3.4-1）

3.7.1 試験の標題

An open-label, two-treatment crossover pharmacokinetic interaction study of repeated doses of SAR302503 on pharmacokinetics of a single dose cocktail of omeprazole, metoprolol, and midazolam used as probe substrates for CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 activities, respectively, in adult patients with refractory solid tumors 【INT12497 CSR, Synopsis】

3.7.2 治験実施施設及び地域

米国の 3 施設

3.7.3 試験期間

試験開始日：2012 年 6 月 ■ 日

試験終了日：2013 年 3 月 ■ 日

3.7.4 試験の相

第 1 相

3.7.5 目的

3.7.5.1 主要目的

期間 1

- チトクローム P450（CYP）プローブカクテル（2C19、2D6 及び 3A4）を用いて、フェドラチニブ 500 mg を 15 日間反復経口投与したときの CYP 活性に及ぼす影響を評価する
- 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのフェドラチニブの PK を評価する

3.7.5.2 副次目的

期間 1

- フェドラチニブ 500 mg を 15 日間反復経口投与したときの安全性プロファイルを評価する
- Day 14 と Day −1 の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度比を用いて、反復投与後のフェドラチニブによる CYP3A4 酵素の誘導及び阻害の可能性を評価すること

期間 2

- 累積毒性を含む全体的な安全性プロファイルを明らかにする
- 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）改訂版 Version 1.1 に従って評価可能な病変を有する患者を対象に予備的な抗腫瘍活性を評価する

3.7.6 試験デザイン

2 つの期間で構成されたオープンラベル試験

期間 1

1 投与順序、2 期、2 処置、クロスオーバー試験であった。Day −1 にフェドラチニブの存在下又は非存在下で、Day 15 にフェドラチニブの存在下で、それぞれ CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性のプローブ基質であるオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの単回経口投与カクテルを患者に投与した。

Day 16 に治験担当医師の判断で患者を期間 2 に移行させた。

期間 2

期間 2 では、疾患進行、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、治験担当医師の判断で 28 日間を 1 サイクルとしてフェドラチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与した。

PK/PD 解析用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

検体採取：

カクテルプローブ基質：PK 評価用の血液検体を期間 1 の投与前、並びに期間 1 の Day −1 及び Day 15 の投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 24 時間に採取した。

フェドラチニブ：PK 評価用の血液検体を期間 1 の Day −1 及び Day 14 の投与前、並びに期間 1 の Day 15 の投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、24 時間に採取した。

定量法：バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて血漿中濃度を測定し、値はフェドラチニブで 0.100 ng/mL、メトプロロール及びオメプラゾールで 5.00 ng/mL、ミダゾラムで 0.05 ng/mL であった。

3.7.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：12 例、登録：16 例、投与：期間 1 は 16 例、期間 2 は 10 例

解析時　安全性：16 例、薬物動態：16 例（カクテル単独投与では Day −1 に 16 例、カクテル + フェドラチニブ投与では Day 15 に 13 例）、活性／有効性：5 例

3.7.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

標準治療に抵抗性を示した、又は標準治療が存在しない進行固形癌を有する 18 歳以上の男性又は女性患者

3.7.9 治験薬及び投与方法

治験薬

期間 1：

治験薬：フェドラチニブカプセル

投与経路：経口

用法・用量：500 mg を Day 1 から Day 15 まで 1 日 1 回投与

期間 2

治験薬：フェドラチニブカプセル

投与経路：経口

用法・用量：500 mg を 1 日 1 回、連続 28 日間サイクル

治験薬以外の医薬品：オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムを含むカクテル

製剤：オメプラゾール 20 mg カプセル、メトプロロール 100 mg コーティング錠、ミダゾラム 1 mg/mL 注射液

投与経路：経口

用法・用量：オメプラゾール 20 mg、メトプロロール 100 mg、ミダゾラム 2 mg、Day −1 及び Day 15 に単回投与

投与期間：

期間 1：16 日間

期間 2：治験担当医師の判断で、患者は期間 1 の Day 16 に期間 2 に移行した。患者は、疾患進行、許容できない毒性、又は同意撤回のいずれかが生じるまで、治験担当医師の判断で投与を継続した。

観察期間：最終投与後 30 日間

3.7.10 評価項目

3.7.10.1 期間 1

安全性：安全性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率、並びに臨床検査パラメータ、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重のベースラインからの変化に基づいて評価した。臨床上及び臨床検査値に基づく有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版の用語を用いて評価及び報告した。

薬物動態

主要評価項目：オメプラゾール、メトプロロール、ミダゾラム：AUC(0-T)及び AUC

副次評価項目：

オメプラゾール、メトプロロール、ミダゾラム：Cmax、Tmax 及び T-HALFz

フェドラチニブ：Cmax、Tmax、Ctrough 及び AUC(0-24)

Day 14 の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロールに対する Day −1 の濃度比を算出し、反復投与後のフェドラチニブによる CYP3A4 酵素の誘導及び阻害の可能性を評価する。

3.7.10.2 期間 2

安全性：安全性は、TEAE の発現率、並びに臨床検査パラメータ、ECOG performance status、バイタルサイン、12 誘導心電図及び体重のベースラインからの変化に基づいて評価した。臨床上及び臨床検査値に基づく有害事象は、NCI-CTCAE 第 4.03 版の用語を用いて評価及び報告した。

有効性：全奏効率（ORR）

3.7.11 統計手法

3.7.11.1 薬物動態（期間 1）

各処置における PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

対数変換した Cmax、AUC(0-T)及び AUC について、線形混合効果モデル（処置及び性別を固定効果とする）を用いてオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの単回投与時の PK パラメータに対するフェドラチニブの反復投与の影響を解析した。

Cmax、AUC(0-T)及び AUC について、フェドラチニブと併用投与したカクテル投与とカクテル単独投与の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。

個々の 4β-ヒドロキシコレステロール濃度データは、日別の記述統計量を用いて一覧表に要約し、個々の Day 14/Day −1 比を患者ごとに算出して一覧表に示すとともに、記述統計量を用いて要約した。対数変換した濃度を線形混合モデル（日及び性別を固定効果とする）を用いて解析した。Day −1 と Day 14 の平均濃度の対数変換値の差の点推定値及び 90% CI を求め、逆対数変換により Day −1 と Day 14 の幾何平均値の比に変換した。

3.7.11.2 安全性（期間 1 及び 2）

安全性評価は、個々のデータ及び記述統計量のレビューに基づいた。potentially clinically significant abnormalities（PCSA）について個々の値にフラグを付けた。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を表にまとめた。

安全性評価期間：

- 期間 2 に移行した患者については、期間 2 の初回投与開始日までの安全性データを期間 1 で収集した。その後、安全性データを期間 2 で収集した。
- 期間 2 に移行しなかった患者については、期間 1 の投与 30 日後の追跡調査来院まで安全性データを収集した。

3.7.11.3 有効性（期間 2）

RECIST 改訂版 Version 1.1 に従った客観的腫瘍縮小効果が認められた患者の数及び割合を記述統計量により要約した。

3.7.12 結果

3.7.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 16 例が登録されて治験薬の投与を受け、全例がオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの PK 評価を 1 日以上受けたため、全例を PK 解析対象集団に含めた。16 例中 13 例が予定どおり期間 1 の投与を完了した。10 例の被験者が本試験の期間 2 に移行した。

本試験には男性 10 例、女性 6 例が組み入れられ、平均体重は 77.5 kg であった。平均年齢は 64.6 歳であった。ECOG performance status は全ての被験者で 0 又は 1 と評価された。全ての被験者が転移性疾患を有し、過去に抗癌療法を受けていた。

3.7.12.2 安全性

16 例全例にフェドラチニブと関連のある TEAE（全 Grade）が 1 件以上発現し、16 例全例に器官別大分類（SOC）の胃腸障害の TEAE が 1 件以上報告された。治験薬との因果関係を問わない主な TEAE（全 Grade）は、悪心及び疲労［各 12 例（75.0%）］、嘔吐［11 例（68.8%）］、血中クレアチニン増加［7 例（43.8%）］、便秘及び下痢［各 6 例（37.5%）］並びに食欲減退及び脱水［各 5 例（31.3%）］であった。1 例が治験薬投与終了後 30 日以内に疾患に関連する多臓器不全により死亡した。8 例に重篤な TEAE が発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE が 1 例に発現した。安全性プロファイルはフェドラチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

3.7.12.3 薬物動態

フェドラチニブ 500 mg の 1 日 1 回 15 日間投与をオメプラゾール（20 mg）、メトプロロール（100 mg）及びミダゾラム（2 mg）を含む単回投与カクテルと併用したところ、以下の結論が得られた。

- フェドラチニブの反復投与により、オメプラゾールの平均AUC(0-T)及びAUCはそれぞれ2.57倍（90% CI：1.94, 3.41）及び2.82倍（90% CI：2.26, 3.53）増加した。
- フェドラチニブの反復投与により、メトプロロール100 mg単回経口投与後の平均Cmax、AUC(0-T)及びAUCはそれぞれ1.60倍（90% CI：1.25, 2.05）、1.81倍（90% CI：1.30, 2.53）及び1.77倍（90% CI：1.27, 2.74）増加した。
- フェドラチニブを反復投与したとき、ミダゾラム2 mg単回経口投与後のミダゾラムのCmax、AUC(0-T)及びAUCの平均値は、それぞれ1.82倍（90% CI：1.49, 2.21）、4.01倍（90% CI：3.19, 5.05）及び3.84倍（90% CI：2.62, 5.63）増加した。

- フェドラチニブの反復投与により、内因性の血漿中4β-ヒドロキシコレステロール濃度は低下し、血漿中4β-ヒドロキシコレステロールのDay 14/Day −1の平均比は0.59（90% CI：0.54, 0.66）であったことから、フェドラチニブによるCYP3Aの阻害が示唆され、これはミダゾラムの結果と一致している。
- 500 mg を 1 日 1 回経口投与したときのフェドラチニブの血漿中濃度は、Day 14 までに定常状態に達すると考えられた。

3.7.13 結論

16 例が本試験に登録されて治験薬の投与を受け、期間 1 を完了した。期間 1 では難治性固形癌患者に、チトクローム P450 基質プローブであるオメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムのカクテルを Day −1 及び Day 15 に単回経口投与し、フェドラチニブ 500 mg を Day 1～Day 15 に 1 日 1 回経口投与した。PK は、オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムでは Day −1 及び Day 15 に、フェドラチニブでは Day 15 に評価した。10 例が期間 2 に移行し、安全性及び有効性の解析のためにフェドラチニブの 500 mg/日投与を継続した。

16 例全例にフェドラチニブと関連のある TEAE（全 Grade）が 1 件以上発現し、16 例全例に SOC の胃腸障害の TEAE が 1 件以上報告された。治験薬との因果関係を問わない主な TEAE（全 Grade）は、悪心及び疲労各 12 例（75.0%）、嘔吐 11 例（68.8%）、血中クレアチニン増加 7 例（43.8%）、便秘及び下痢各 6 例（37.5%）並びに食欲減退及び脱水各 5 例（31.3%）であった。1 例が治験薬投与終了後 30 日以内に疾患に関連する多臓器不全により死亡した。8 例に重篤な TEAE が発現したが、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。投与中止に至った治験薬と関連のある TEAE が 1 例に発現した。安全性プロファイルはフェドラチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

フェドラチニブの反復投与はオメプラゾール、メトプロロール、ミダゾラムの AUC の平均値をそれぞれ 2.82 倍、1.77 倍、3.84 倍増加させた。

フェドラチニブの血漿中濃度は、500 mg を 1 日 1 回経口投与後、Day 14 までに定常状態に達すると考えられた。

本試験に登録された多くの前治療歴を有する集団のうち、5 例を活性／有効性解析対象集団に含めた。転移性肺腺癌患者 1 例は Cycle 2 終了時（6 週間の治験薬投与）は安定しており、4 例は疾患進行のため Cycle 2 終了時に試験を中止した。

3.8 INT12894 試験（参考資料：M5.3.3.4-2）

3.8.1 試験の標題

An open-label, 2-treatment, crossover pharmacokinetic interaction study of 7-day repeated oral 40 mg doses of pantoprazole on pharmacokinetics of 500 mg single oral dose of SAR302503 in healthy male subjects【INT12894 CSR, Synopsis】

3.8.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.8.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.8.4 試験の相

第 1 相

3.8.5 目的

3.8.5.1 主要目的

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 単回経口投与後の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.8.5.2 副次目的

パントプラゾールとフェドラチニブを併用投与したときの臨床的及び臨床検査上の安全性を評価する

3.8.6 試験デザイン

本試験は 14 日間以上の休薬期間を設けた、第 1 相、単一施設、オープンラベル、2 期、2 処置、投与順固定クロスオーバー試験であった。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 7 の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120 及び 168 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。第 2 期の Day 1 及び Day 7 の投与前に、パントプラゾール濃度測定用の PK 用検体を採取した。

フェドラチニブ及びパントプラゾールの血漿中濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値はそれぞれ 1 ng/mL 及び 20 ng/mL であった。

3.8.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：25 例、投与：26 例

解析時　薬物動態：17 例、安全性：26 例、薬力学：該当なし

3.8.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性

3.8.9 治験薬及び投与方法

治験薬

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル、パントプラゾール 40 mg 錠

投与経路：水 240 mL とともに経口投与

フェドラチニブ：空腹時

パントプラゾール：第 2 期の Day 1～Day 6 は食後、Day 7 は空腹時に投与

用法及び用量：

処置 A／第 1 期：フェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル× 5）を Day 1 に単回投与

処置 B／第 2 期：Day 1～Day 6 にパントプラゾール 40 mg のみを 1 日 1 回（QD）投与、Day 7 にフェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル× 5）と併用投与

治験薬以外の医薬品（Amendment 1 に従い、コホート 2 の最後の 10 例について追加）：

製剤：ゾフラン®（オンダンセトロン塩酸塩）8 mg 錠

投与経路：経口、フェドラチニブの投与約 1 時間前に 240 mL の水で服用

用法及び用量：第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 7 に 8 mg を単回経口投与

投与期間：フェドラチニブを 2 つの各処置期に単回投与し、第 2 期ではパントプラゾールを 1 日 1 回 7 日間投与する。本試験に登録された最後の 10 例（コホート 2 及び補充被験者）には 2 つの処置期それぞれにゾフラン®を単回投与した。

観察期間：最長 52 日間

3.8.10 評価項目

3.8.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び 12 誘導心電図により評価した。

3.8.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブ（単剤投与及びパントプラゾールとの併用投与）の以下の PK パラメータを算出した。

主要評価項目：最高血漿中濃度（Cmax）及び投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］。

副次評価項目：最初の最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、0 時間からリアルタイム Tlast までの台形法を用いて算出した血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、濃度測定可能最終時点（定量下限値を上回る最終時点）（Tlast）、終末相の傾きに伴う終末相半減期（T-HALFz）。

パントプラゾールの反復投与時の投与前血漿中濃度（Ctrough）を報告した。

3.8.11 統計手法

3.8.11.1 安全性

安全性解析は、処置群別の個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量のレビューに基づいた。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 15.1 を用いてコード化した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、投与群、器官別大分類及び基本語別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて該当する異常を解析した。

全てのパラメータについて、生データ及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いてパラメータ別及び処置群別に要約した。

3.8.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

フェドラチニブ単回投与に対するパントプラゾール反復投与の影響を、対数変換したフェドラチニブの Cmax、AUC(0-T)、AUC 及び T-HALFz の線形混合効果モデルを用いて評価した。パントプラゾールと併用投与したフェドラチニブ及びフェドラチニブ単独投与に対する幾何平均値の比の推定値並びにその 90%信頼区間を算出した。フェドラチニブの Tmax の分布は、処置別のヒストグラム及び処置間の Tmax の差のヒストグラムで示した。さらに、フェドラチニブの Tmax について正確な周辺均一性の検定を実施し、処置効果に関する p 値を得た。

3.8.12 結果

3.8.12.1 安全性

試験後［フェドラチニブ最終投与後 47 日及び試験終了（EOS）来院後 33 日］に 1 例の死亡（自殺）が報告された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本試験中にその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

16 例中 9 例は、フェドラチニブ投与後 2 時間以内に発現した嘔吐のため PK が評価不能になり、第 1 期終了後に試験を中止した。その後、治験実施計画書は改訂され（Amendment 1）、フェドラチニブ投与前の予防的制吐剤としてオンダンセトロンが追加された。他の 2 例が試験を中止した（1 例は拘禁、1 例は転居）。

計 10 例の被験者が、第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 7 のフェドラチニブの投与前にオンダンセトロンの投与を受けた。オンダンセトロンを投与された被験者では、いずれの投与期にも嘔吐は報告されなかった。

本試験では特に注目すべき有害事象が 2 件報告された。1 例では、EOS 来院時にリパーゼ値が基準値上限の 2 倍を超えて増加し、2 週間後に基準値に回復した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。1 例に好中球減少症が EOS 来院時に発現した。本被験者はその後、追跡不能となった。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

重度の TEAE 1 件を除き、全ての TEAE は軽度又は中等度であり、全ての被験者が後遺症なく回復した。嘔吐及び下痢を除き、TEAE は投与の条件間で類似していた。多く報告された TEAE は胃腸障害であり、フェドラチニブ単独群の 26 例中 15 例（57.7%）、パントプラゾール単独群の 17 例中 4 例（23.5%）及びフェドラチニブ + パントプラゾール群の 16 例中 3 例（18.8%）で報告された。嘔吐が報告されたのは、フェドラチニブ単独群では 26 例中 9 例（34.6%）、パントプラゾール単独群では 17 例中 0 例、フェドラチニブ + パントプラゾール群では 16 例中 0 例であった。下痢は、フェドラチニブ単独群の 26 例中 10 例（38.5%）、パントプラゾール単独群の 17 例中 1 例（5.9%）、フェドラチニブ + パントプラゾール群の 16 例中 1 例（6.3%）で報告された。悪心が報告されたのは、フェドラチニブ群では 26 例中 3 例（11.5%）、パントプラゾール単独群では 17 例中 0 例、フェドラチニブ + パントプラゾール群では 16 例中 1 例（6.3%）であった。

バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータに PCSA はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

450 ms を超える QTc 間隔の延長又は 60 ms を超えるベースラインからの QTc 間隔の延長は認められなかった。

3.8.12.2 薬物動態

健康男性被験者にパントプラゾール 40 mg QD の反復経口投与とともにフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、フェドラチニブの Cmax は 9%増加し、AUC(0-T)及び AUC が 15%増加した。

3.8.13 結論

薬物動態：健康男性被験者にパントプラゾール 40 mg QD の反復経口投与とともにフェドラチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、フェドラチニブの曝露量がわずかに増加したが、臨床的に意味のある増加はみられなかった［Cmax で 9%、AUC(0-T)及び AUC で 15%］。

安全性：フェドラチニブは、500 mg を単回経口投与した健康男性被験者及びパントプラゾールを 7 日間連日投与した健康男性被験者において、おおむね良好な忍容性を示した。

3.9 FED12258 試験（参考資料：M5.3.3.4-3）

3.9.1 試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the tolerability and pharmacokinetics of ascending single oral doses of SAR302503 with a pilot investigation of food effect in healthy adult male subjects【FED12258 CSR, Synopsis】

3.9.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.9.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.9.4 試験の相

第 1 相

3.9.5 目的

3.9.5.1 主要目的

健康成人男性を対象に以下を評価する：

- 高脂肪食がフェドラチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響に関する予備的情報を得る
- フェドラチニブを食後及び空腹時に単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する

3.9.6 試験デザイン

健康成人男性を対象として、次の投与までに 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けたオープンラベル、ランダム化、2 投与順序、2 期、2 処置、クロスオーバー試験。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

全ての用量レベルで、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、48、72、104 及び 168 時間に PK 評価用血漿検体を採取した。

フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

3.9.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：17 例（100 mg：9 例、500 mg：8 例）、ランダム化：17 例、投与例数：17 例

解析時　薬力学：該当なし、安全性：17 例、薬物動態：14 例

3.9.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性

3.9.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル

投与経路：無炭酸水 240 mL とともに経口投与

用法及び用量：100 mg 及び 500 mg

投与期間：100 mg 及び 500 mg コホートの 2 つの処置期（空腹時及び食後）にそれぞれ単回投与する

観察期間：最長 7 週間

3.9.10 評価項目

3.9.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、体重、口腔温、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、呼気中アルコール濃度検査及び 12 誘導心電図により評価した。

3.9.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、台形法により算出した投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、濃度測定可能最終時点（定量下限値を上回る最終時点）（tlast）、終末相の消失半減期（T-HALFz）、投与時間 0 から最初に濃度測定可能となる（最初に定量下限値を上回る）検体の採取時刻までの間隔に当たる時間差（tlag）。

3.9.10.3 薬理遺伝学

ジェノタイピング：薬物代謝酵素及びトランスポーターの異なる対立遺伝子変異体について、Affymetrix 社の DMET Plus Assay 法を用いて DNA を解析した。

3.9.11 統計手法

3.9.11.1 安全性

安全性解析は、個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量（要約表、グラフ）のレビューに基づいた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて該当する異常を解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集 Version 15.0 を使用してコード化した。安全性データはコホート別及び食事条件別に要約した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、コホート、食事条件、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。

全てのパラメータについて、生データ及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いてパラメータ別、コホート別又は食事条件別に要約した。

3.9.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

Cmax、AUC(0-T)、AUC 及び T-HALFz について、線形混合効果モデルを用いて食事の影響（食後／空腹時比）を評価した。食事条件間（食後 vs 空腹時）の幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。tmax 値の分布は、食事条件別のヒストグラム及び食事条件間の tmax の差のヒストグラムにより示した。

3.9.12 結果

3.9.12.1 安全性

本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。TEAE は全て軽度であり、全ての被験者が後遺症なく回復した。フェドラチニブ 100 mg コホートでは、報告された TEAE は各 SOC1 例のみであり、発現事象の種類に食事条件による差は認められなかった。フェドラチニブ 500 mg コホートで最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害であり、食後投与で 62.5%（5/8 例）、空腹時投与で 87.5%（7/8 例）に認められた。嘔吐は、500 mg コホートの食後投与で 12.5%（1/8 例）及び空腹時投与で 37.5%（3/8 例）に認められた。100 mg コホートではフェドラチニブ投与後の嘔吐は報告されなかった。その他の全ての TEAE は、500 mg コホートで各 SOC に 1 例のみ報告された。

バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータにおける PCSA はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。450 ms を超える補正 QT 間隔延長又はベースラインから 60 ms を超える補正 QT 間隔延長は認められなかった。

3.9.12.2 薬物動態

高脂肪朝食摂取後の 100 mg 投与では、フェドラチニブの曝露量がわずかに低下した。高脂肪朝食摂取後の 500 mg 投与では、フェドラチニブ曝露量がわずかに増加した。

3.9.13 結論

高脂肪朝食摂取後の 100 mg 投与では、フェドラチニブの曝露量がわずかに低下した。高脂肪朝食摂取後の 500 mg 投与では、フェドラチニブ曝露量がわずかに増加した。

健康男性被験者にフェドラチニブを 500 mg までの用量で食後又は空腹時に単回投与したときの忍容性は、おおむね良好であった。

3.10 ALI13451 試験（参考資料：M5.3.3.4-4）

3.10.1 試験の標題

An open-label, randomized, single-dose, 3-treatment crossover study, to investigate the potential food effect on the bioavailability of 500 mg SAR302503 in healthy male subjects【ALI13451 CSR, Synopsis】

3.10.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.10.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.10.4 試験の相

第 1 相

3.10.5 目的

3.10.5.1 主要目的

- フェドラチニブのバイオアベイラビリティに対する低脂肪朝食の影響を評価する。
- フェドラチニブのバイオアベイラビリティに対する高脂肪朝食の影響を評価する。

3.10.5.2 副次目的

- フェドラチニブを食後（高脂肪食の朝食及び低脂肪食の朝食）及び空腹時に単回経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する。

3.10.6 試験デザイン

健康成人男性を対象として、各投与間に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設けたオープンラベル、ランダム化、3 投与順序、3 期、3 処置、クロスオーバー試験。

PK 評価用検体採取時間及び生体試料中薬物濃度分析法：

各投与期の投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120 及び 168 時間に採血した。

フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL であった。

3.10.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：18 例、ランダム化：19 例、投与例数：19 例

解析時　薬力学：該当なし、PK：19 例、安全性：19 例

3.10.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性

3.10.9 治験薬及び投与方法

製剤：フェドラチニブ 100 mg カプセル

投与経路：無炭酸水 240 mL とともに経口投与

用法及び用量：

処置 A：一晩絶食した後、500 mg（100 mg × 5）を単回投与

処置 B：朝食として標準的な高脂肪食を摂取後、500 mg（100 mg × 5）を単回投与

処置 C：朝食として標準的な低脂肪食を摂取後、500 mg（100 mg × 5）を単回投与

投与期間：3 つの各処置期に単回投与する

観察期間：最長 63 日間

3.10.10 評価項目

3.10.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、体重、口腔温、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、呼気アルコール濃度検査及び 12 誘導心電図により評価した。

3.10.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

主要な PK パラメータ：最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］。

副次的 PK パラメータ：台形法により算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、投与 0 時間から最初に濃度測定可能となる（最初に定量下限値を上回る）検体の採取時刻までの時間差（tlag）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）及び終末相の消失半減期（T-HALFz）。

3.10.11 統計手法

3.10.11.1 安全性

安全性解析は、処置別での個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量のレビューに基づいた。有害事象は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を ICH 国際医薬用語集 Version 15.1 を使用して器官別大分類（SOC）及び基本語別にコード化し、発現割合を処置別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データについて、PCSA が認められた被験者の割合を処置別に要約した。

3.10.11.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを、記述統計量を用いて処置別に要約した。対数変換した Cmax、AUC(0-T)及び AUC について、線形混合効果モデルを用いて処置間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。Cmax、AUC(0-T)、AUC 及び T-HALFz について、処置間（低脂肪食摂取後／空腹時、高脂肪食摂取後／空腹時）の幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。

3.10.12 結果

3.10.12.1 安全性

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。TEAE は全て軽度であり、全ての被験者が後遺症なく回復した。TEAE の発現割合は胃腸障害及び頭痛を除き、処置間で類似していた。SOC で最も発現割合が高かった TEAE は胃腸障害であり、空腹時、高脂肪食摂取後、及び低脂肪食摂取後でそれぞれ 66.7%（12/18 例）、16.7%（3/18 例）及び 58.8%（10/17 例）に認められた（以降同順）。嘔吐はそれぞれ 33.3%（6/18 例）、0%（0/18 例）及び 29.4%（5/17 例）、頭痛はそれぞれ 22.2%（4/18 例）、5.6%（1/18 例）及び 5.9%（1/17 例）に認められた。その他の TEAE はいずれも各食事条件下で散発的であった。1 例が血中クレアチンホスホキナーゼ増加（基準値上限の 10 倍超）により 1 期後に試験を中止した。当該被験者では、特に注目すべき有害事象である、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（基準値上限の 2 倍超）も発現した。これらの事象は治験薬との関連はなく、激しい運動に関連するものであった。別の 1 例が 1 期後に個人的な理由により同意を撤回した。

バイタルサイン、臨床検査値又は心電図パラメータに PCSA はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。450 ms を超える補正 QT 間隔延長又はベースラインから 60 ms を超える補正 QT 間隔延長は認められなかった。

3.10.12.2 薬物動態

フェドラチニブの PK パラメータを【ALI13451 CSR, Synopsis】に示す。

3.10.13 結論

フェドラチニブ 500 mg（カプセル）を食後に単回経口投与したとき、AUC はわずかに増加したが、CI は 1.0 を含んでいた。AUC の食事摂取後／空腹時の比（90% CI）は、高脂肪食で 1.19（0.98, 1.45）、低脂肪食で 1.22（0.92, 1.62）であった。全体として、低脂肪食又は高脂肪食の摂取後、フェドラチニブの曝露量が約 20%増加した。

Cmax に対する食事の影響も小さく、CI は 1.0 を含んでいた。Cmax の食事摂取後／空腹時の比（90% CI）は、高脂肪食で 0.91（0.72, 1.16）、低脂肪食で 1.12（0.83, 1.49）であった。高脂肪食の朝食摂取後の tmax の中央値は 2.5 時間（空腹時）から 4 時間にわずかに延長した。

健康男性被験者にフェドラチニブ 500 mg を食後（高脂肪食又は低脂肪食の朝食後）及び空腹時に単回経口投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

3.11 INT12893 試験（参考資料：M5.3.3.4-5）

3.11.1 試験の標題

An open-label, 2-treatment, 2-cohort, fixed sequence pharmacokinetic interaction study to evaluate the effects of repeated 14-day 200 mg BID oral doses of ketoconazole on a sequential ascending single oral dose of SAR302503 in healthy male subjects 【INT12893 CSR, Synopsis】

3.11.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.11.3 試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.11.4 試験の相

第 1 相

3.11.5 目的

3.11.5.1 主要目的

ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回（BID）を 14 日間反復経口投与したときの、フェドラチニブの逐次的漸増単回経口投与後の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する

3.11.5.2 副次目的

フェドラチニブをケトコナゾールと併用して逐次的漸増単回経口投与したときの臨床的及び臨床検査上の安全性を評価する

3.11.6 試験デザイン

本試験は、第 1 相、単施設、オープンラベル、投与順固定、非ランダム化、2 期、2 処置、2 コホート試験で、ケトコナゾールと併用してフェドラチニブを逐次的漸増単回経口投与する試験であった。

PK 評価用検体採取時間及び生体分析法：

フェドラチニブ：第 1 期の Day 1 並びに第 2 期の Day 6 の投与前、及び投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168、216 時間に PK 用検体を採取した。

ケトコナゾール：第 2 期では、Day 1 のケトコナゾール初回投与前、Day 6 の投与前（BID のうち 1 回目の投与）、及び朝の投与後 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間に PK 検体を採取した。

フェドラチニブ及びケトコナゾールの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法により測定し、定量下限値は 1.00 ng/mL 及び 5.00 ng/mL であった。

3.11.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：14 例、ランダム化：14 例、投与：14 例

解析時　薬物動態：14 例、安全性：14 例、薬力学：該当なし

3.11.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 55 歳以下の健康男性

3.11.9 治験薬及び投与方法

製剤：
フェドラチニブ：50 mg 及び 100 mg カプセル
ケトコナゾール：200 mg 錠

投与経路：経口

用法・用量：

フェドラチニブ：
コホート 1：第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6 に絶食下で 50 mg を単回投与
コホート 2：第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 6 に絶食下で 300 mg（100 mg カプセル× 3）を単回投与

ケトコナゾール：
コホート 1 及びコホート 2 とも、第 2 期では 200 mg BID を 14 日間、食後に通常の食事とともに投与する。ただし、第 2 期の Day 6 の朝にフェドラチニブと併用投与する場合は空腹時に投与する。

投与期間：各コホートの 2 つの処置期でそれぞれフェドラチニブを単回投与し、第 2 期では各コホートでケトコナゾールを 14 日間 BID 投与する。

観察期間：最長 9 週間

3.11.10 評価項目

3.11.10.1 安全性

被験者が報告した又は治験担当医師が確認した有害事象、身体所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧及び心拍数）及び 12 誘導心電図により評価した。

3.11.10.2 薬物動態

フェドラチニブ（第 1 期の Day 1 に単独投与し、第 2 期の Day 6 にケトコナゾールと併用投与）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、台形法を用いて算出した投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、経口クリアランス（CL/F）、定常状態における見かけの分布容積（Vss/F）、終末相消失半減期（T-HALFz）。

ケトコナゾール（第 2 期の Day 6 にフェドラチニブと併用投与）の以下の PK パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。

Cmax、Tmax、台形法を用いて算出した投与間隔内の血漿中濃度時間曲線下面積［12 時間、AUC(0-12)］及び反復投与中の投与前に観察された投与前血漿中濃度（Ctrough）。

3.11.10.3 薬理遺伝学

ジェノタイピング：薬物代謝酵素及びトランスポーターの異なる遺伝子バリアントについて、バリデートされている Affymetrix 社の DMET Plus Assay 法を用いて DNA を解析した。コホート 2 の被験者スクリーニング時に、チトクローム P450（CYP）2D6、CYP2C9 及び CYP2C19 の薬物代謝酵素遺伝子型を測定した。薬理遺伝学的データを報告書に示した。

3.11.11 統計手法

3.11.11.1 安全性

安全性の評価は、投与群別の個々の値（臨床的に重要な異常）及び記述統計量のレビューに基づいた。臨床検査、バイタルサイン及び心電図データについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）リスト（2009 年 9 月 14 日版）を用いて該当する異常を解析した。有害事象は

ICH 国際医薬用語集 Version 15.1 を用いてコード化した。安全性データは投与群別に要約した。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者数を、コホート別、投与群別、器官別大分類別及び基本語別に要約した。

全てのパラメータについて、生データ及びベースラインからの変化量を記述統計量を用いてパラメータ別及び投与群別又はコホート別に要約した。

3.11.11.2 薬物動態

フェドラチニブ単独投与後及びフェドラチニブとケトコナゾール併用投与後のフェドラチニブの PK パラメータ、並びにケトコナゾールの PK パラメータを、記述統計量を用いて要約した。

フェドラチニブ単回投与時にケトコナゾールを反復投与する各コホートごとに、線形混合効果モデルを用いて、対数変換したフェドラチニブの Cmax、AUC、AUC(0-T)及び T-HALFz について解析した。それらの PK パラメータについて、フェドラチニブとケトコナゾールの併用投与後及びフェドラチニブ単剤投与後の幾何平均値の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を示した。

3.11.12 結果

3.11.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計 14 例の健康男性被験者が本試験に組み入れられ、試験を完了した。各コホートに 7 例の被験者を組み入れた。コホート 1 の被験者には、第 1 期の Day 1 にフェドラチニブを 50 mg 単回投与し、第 2 期の Day 6 の朝にフェドラチニブの 50 mg 単回投与と併用してケトコナゾール 200 mg を 14 日間（Day 1～Day 14）BID 投与した。コホート 2 の被験者には、第 1 期の Day 1 にフェドラチニブを 300 mg 単回投与し、第 2 期の Day 6 の朝にフェドラチニブを 300 mg 単回投与と併用してケトコナゾール 200 mg を 14 日間（Day 1～Day 14）BID 投与した。

コホート 1 に組み入れられた 7 例中 4 例が白人、3 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、平均年齢は 34.1 歳であった。コホート 2 では、組み入れられた 7 例中 5 例が白人、2 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、平均年齢は 33.7 歳であった。

3.11.12.2 安全性

本試験中に重篤又は重度の TEAE は認められなかった。コホート 2 の 1 例でスクリーニング時にリパーゼ増加（基準値上限の 2 倍超）が認められ、第 2 期の Day 11 にリパーゼ増加（基準値上限の 3 倍超）が認められた。これらの事象は特に注目すべき有害事象であった。これらの事象はいずれも軽度であり、試験終了来院前に回復した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。コホート 1 の 1 例に 4 件の TEAE（内訳は 2 件はフェドラチニブの 50 mg 単独投与時、1 件はケトコナゾールの単独投与時、もう 1 件はケトコナゾールとフェドラチニブの併用投与時）が発現したが、いずれも治験担当医師によりフェドラチニブ投与と関連なしと判断され、そのうち 2 件（頭痛及び寝汗）はケトコナゾール投与と関連ありと判断された。コホート 2 の 5 例に計 13 件の TEAE が発現した。

フェドラチニブの 300 mg の単剤投与後、2 例に計 3 件の TEAE が発現し、そのうち 1 例での 2 件（悪心及び下痢）は治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。コホート 2 では、ケトコナゾール単剤投与後に TEAE は報告されなかった。ケトコナゾールとフェドラチニブの併用投与後、被験者 5 例に 10 件の TEAE が発現し、そのうち 5 件（悪心 2 件、嘔吐 1 件、下痢 1 件、浮動性めまい 1 件）がフェドラチニブとケトコナゾールの併用投与と関連あるかもしれないと判断された。中等度の嘔吐 1 件を除き、本試験中に報告された TEAE は全て軽度であった。全ての TEAE は試験完了前に消失した。

臨床検査値、バイタルサイン又は心電図パラメータに、臨床的に意味のある PCSA 又は臨床的に意味のある変化若しくは傾向は認められなかった。

3.11.12.3 薬物動態

健康男性被験者に、ケトコナゾール 200 mg BID の反復経口投与とともにフェドラチニブ 50 mg の単回経口投与したときのフェドラチニブの曝露量は増加し［AUC(0-T)は 3.64 倍、AUC は 3.85 倍］、この増加はフェドラチニブ 300 mg を単回経口投与したときの曝露量［AUC(0-T)は 3.20 倍、AUC は 3.06 倍］よりもわずかに大きかった。

3.11.13 結論

薬物動態：健康男性被験者にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与とともにフェドラチニブを 50 mg 又は 300 mg 単回経口投与したときのフェドラチニブの AUC(0-T)はそれぞれ 3.64 倍（90% CI: 3.20, 4.13）及び 3.20 倍（90% CI: 2.51, 4.09）増加し、AUC はそれぞれ 3.85 倍（90% CI: 2.89, 5.12）及び 3.06 倍（90% CI: 2.46, 3.80）増加した。フェドラチニブは CYP3A の基質であることが確認された。

安全性：本試験の健康男性被験者において、フェドラチニブの 50 mg 又は 300 mg 単回経口投与（単独投与又は定常状態ケトコナゾールとの併用投与）は安全かつ忍容性が良好であった。

3.12 FEDR-CP-002 試験（参考資料：M5.3.3.4-6）

3.12.1 試験の標題

A Phase 1, Open-label, 2-Part Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Efavirenz on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects【FEDR-CP-002 CSR, Synopsis】

3.12.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.12.3 試験期間

試験開始日：2019 年 6 月 21 日

試験終了日：2019 年 11 月 6 日

3.12.4 試験の相

第 1 相

3.12.5 目的

3.12.5.1 主要目的

- パート 1：健康被験者を対象に、リファンピシン反復投与がフェドラチニブの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する
- パート 2：健康被験者を対象に、エファビレンツ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

3.12.5.2 副次目的

- パート 1：健康被験者にリファンピシンと併用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
- パート 2：健康被験者に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

3.12.5.3 探索的目的（パート 1 及びパート 2）

- チトクローム P450 及びトランスポーターのバイオマーカー（例：4β-ヒドロキシコレステロール）、代謝物、及び／又はその他のトランスポーターの内因性バイオマーカーを探索する

3.12.6 試験デザイン

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時の PK、安全性及び忍容性に対するリファンピシン又はエファビレンツ反復投与の影響を評価する 2 パートからなる試験であった。各パートは、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た。被験者は 1 パートのみに参加した。

<u>パート 1</u>:

スクリーニング期間中（Day−29～Day−2）に被験者の適格性を判定した。全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を Day −1 に来院させ、Day 25 の朝まで入院させた。16 例が Day 1 に絶食下でフェドラチニブ 500 mg の単回投与を受けた。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。

リファンピシン 600 mg を Day 9 から Day 18 まで空腹時に 1 日 1 回（QD）投与した。Day 17 にフェドラチニブ 500 mg をリファンピシン 600 mg と一緒に空腹時に単回併用投与した。

被験者は、十分な安全性評価及び治験関連手順の完了後、Day 25 に治験実施医療機関から退院した。各被験者は退院 4 日後（±2 日）に追跡調査のための電話を受けた。

パート 2:

スクリーニング期間中（Day−29～Day−2）に被験者の適格性を判定した。全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者は Day −1 に来院し、Day 25 の朝まで入院した。16 例が Day 1 に絶食下でフェドラチニブ 500 mg の単回投与を受けた。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。

被験者は Day 9 から Day 18 まで一晩絶食後にエファビレンツ 600 mg QD 投与された。Day 17 にフェドラチニブ 500 mg をエファビレンツ 600 mg とともに空腹時に単回併用投与した。

被験者は、十分な安全性評価及び治験関連手順の完了後、Day 25 に治験実施医療機関から退院した。各被験者は退院 4 日後（±2 日）に追跡のための電話を受けた。

生体分析法：

フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

3.12.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：32 例、登録：32 例

解析時　安全性：32 例、PK：32 例

パート 1 には 16 例が組み入れられ、試験を完了した。

パート 2 には 16 例が組み入れられ、14 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した。1 例は治療薬投与後に発現した有害事象（TEAE）である蕁麻疹及び浮動性めまいにより中止し、1 例は医師の判断により中止した。

3.12.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 65 歳以下で、body mass index が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の人種を問わず健康な男性及び女性

3.12.9 治験薬及び投与方法

パート 1 では、一晩 10 時間以上絶食後、Day 1 にフェドラチニブ 500 mg（フェドラチニブカプセル 100 mg × 5）を単回経口投与し、Day 9～Day 18 にリファンピシン 600 mg（リファンピシンカプセル 300 mg × 2）を QD で経口投与し、Day 17 にフェドラチニブ 500 mg（フェドラチニブカプセル 100 mg × 5）を併用投与した。

パート 2 では、一晩 10 時間以上絶食後、Day 1 にフェドラチニブ 500 mg（フェドラチニブカプセル 100 mg × 5）を単回経口投与し、Day 9～Day 18 にエファビレンツ 600 mg（エファビレンツ錠

600 mg × 1）を QD で経口投与し、Day 17 にフェドラチニブ 500 mg（フェドラチニブカプセル 100 mg × 5）を併用投与した。

投与期間：パート 1 及びパート 2 を含め、最初の被験者の来院から最後の被験者の最終来院までの試験期間は約 6 ヵ月であった。

パート 1 及びパート 2 の試験期間は約 8 週間であり、スクリーニング期（28 日間）、処置期（ベースラインを含む 26 日間）及び追跡調査期（Day 29 ± 2 日）が含まれた。

3.12.10 評価項目

3.12.10.1 安全性

安全性評価項目は、有害事象、併用薬及び併用療法の確認、バイタルサイン、コロンビア自殺重症度評価尺度（Columba-Suicidal Severity Rating Scale：C-SSRS、パート 2 のみ）、12 誘導心電図、臨床検査値の評価及び身体所見とした。

3.12.10.2 薬物動態

ノンコンパートメント法を用いてフェドラチニブの以下の PK パラメータを推定した［最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、終末相消失半減期（T-HALFz）、経口クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（Vz/F）］。

3.12.11 統計手法

3.12.11.1 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

有害事象、臨床検査値、安全性評価のための 12 誘導心電図及びバイタルサインの結果一覧を作成し要約した。その他全ての安全性データを一覧にした。

3.12.11.2 薬物動態

血漿中濃度及び PK パラメータを一覧にし、記述統計量を用いて要約した。個別及び平均の濃度推移図を作成した。

リファンピシン（パート 1）又はエファビレンツ（パート 2）QD 投与の存在下及び非存在下での単回投与後のフェドラチニブの PK パラメータを比較するために、自然対数変換した Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、処置を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析モデルを用

いた。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の PK パラメータを比較するため、幾何平均値、幾何平均値の比（%で表示）及びその 90%信頼区間（CI）とともに示した。

パート 1：

- フェドラチニブ＋リファンピシン（試験群）vs. フェドラチニブ単独投与（対照群）

パート 2：

- フェドラチニブ＋エファビレンツ（試験群）vs. フェドラチニブ単独投与（対照群）

Tmax については、処置群間差の中央値の Wilcoxon 符号付き順位和検定、ホッジス・レーマン推定量及びその 90% CI を算出した。Wilcoxon 符号付き順位和検定による p 値も算出した。

3.12.12 結果

3.12.12.1 安全性

フェドラチニブ 500 mg を単剤で単回経口投与したとき、及びリファンピシン 600 mg QD 又はエファビレンツ 600 mg QD と併用投与したとき、おおむね安全で忍容性は良好であった。全体（パート 1 及び 2）では、21/32 例（65.6%）に 62 件の TEAE が発現し、治験担当医師によりいずれかの治験薬との関連が疑われた 53 件の TEAE が 19/32 例（59.4%）に発現した。1 例に発現した中等度の蕁麻疹 1 件及び重度の浮動性めまい 1 件を除き、TEAE は全て軽度であった。中等度の蕁麻疹及び重度の浮動性めまいの TEAE は、治験担当医師によりフェドラチニブ 500 mg とエファビレンツ 600 mg QD の併用投与との関連が疑われ、本被験者は試験を中止した。重篤な TEAE は認められなかった。本試験の両パートにおいて、治験担当医師によりフェドラチニブとの関連が疑われた TEAE の大部分は胃腸障害であり、最も多く報告されたのは下痢であった。治験担当医師によりリファンピシン 600 mg QD 投与との関連性が否定できないと判断された主な TEAE は、着色尿及び便秘であり、治験担当医師によりエファビレンツ 600 mg QD 投与との関連性が否定できないと判断された主な TEAE は浮動性めまいであった。

本試験のパート 1 及びパート 2 では、臨床検査値、バイタルサイン又は C-SSRS 評価（パート 2 のみ）に基づく安全性上の懸念は認められなかった。本試験の両パートにおいて、Day −1 と比較して Day 18 及び Day 21 に平均血清リパーゼ値がわずかに増加し、Day 25／早期中止までに減少した。

本試験のパート 1 では、1 例の被験者で Day 17～Day 20 に 12 誘導心電図で T 波逆転が認められ、治験担当医師により臨床的に重要と判断された。負荷心エコー図では、負荷時に誘発される虚血のエビデンスは認められなかった。本試験では、その他に臨床的に重要な 12 誘導心電図所見は認められなかった。

3.12.12.2 薬物動態

CYP3A4 はフェドラチニブのクリアランスに重要な役割を果たしているため、予想されたとおり、CYP3A4 の誘導によりフェドラチニブのクリアランスが上昇し、血漿曝露量が減少した。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［AUC(INF)及び Cmax］は、単独投与したときの曝露量のそれぞれ 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［AUC(INF)及び Cmax］は、単独投与時の曝露量のそれぞれ 53.2%及び 71.5%であった。

3.12.13 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。
- 健康被験者にフェドラチニブ 500 mg を単独投与、又はリファンピシン 600 mg QD 若しくはエファビレンツ 600 mg QD との併用投与として単回経口投与したときの安全性及び忍容性は、おおむね良好であった。

3.13 FEDR-CP-003 試験（参考資料：M5.3.3.4-7）

3.13.1 試験の標題

A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Influence of Fedratinib on the Pharmacokinetics of Transporter Probe Substrates (Digoxin, Rosuvastatin, and Metformin) in Healthy Adult Subjects【FEDR-CP-003 CSR, Synopsis】

3.13.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.13.3 試験期間

試験開始日：2019 年 12 月 ■ 日

試験終了日：2020 年 2 月 ■ 日

3.13.4 試験の相

第 1 相

3.13.5 目的

3.13.5.1 主要目的

- 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（PK）に及ぼすフェドラチニブの影響を評価する
- メトホルミンの血糖降下薬力学的（PD）作用に対するフェドラチニブの影響を評価する

3.13.5.2 副次目的

- 健康成人を対象に、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンをフェドラチニブ（いずれも単回投与）と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.13.6 試験デザイン

本試験は、健康成人を対象とした、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン単回投与時の PK、安全性及び忍容性に対するフェドラチニブ単回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。被験者は以下に参加した。

- スクリーニング期
- 処置期（ベースラインを含む）
- 電話による追跡調査期

スクリーニング期に被験者の適格性を判定した。全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、治験実施計画書に規定された評価を実施し、Day −1 から Day 22 の朝まで治験実施医療機関に入院させた。第 1 期は、Day 1 にジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン（以下、カクテル）を空腹時に単回投与した。悪心予防のため、制吐剤であるパロノセトロン 0.25 mg（米国添付文書に従い 30 秒間静脈内投与）を Day 1 のカクテル投与の約 90 分前に投与した。経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）のため、Day 1 のカクテル投与の 2 時間後に 75 g のブドウ糖を経口投与した。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）のカクテル投与の約 1 時間前に絶食下でフェドラチニブを単回投与した。フェドラチニブ投与による悪心及び嘔吐の可能性を低減するため、パロノセトロン 0.25 mg をフェドラチニブ投与の約 30 分前（Day 7）に投与した。OGTT のため、Day 7 のカクテル投与の 2 時間後に 75 g のブドウ糖を経口投与した。

安全性評価を十分に実施し、治験関連手順を完了後、Day 22（第 2 期）に被験者は治験実施医療機関から退院した。第 2 期の退院 2〜5 日後に各被験者を電話にて追跡調査した。被験者が何らかの理由で治験を中止した場合は、早期中止時来院を実施した。早期中止時来院では、退院日に予定されている安全性評価のみを実施した。中止した各被験者は、早期中止時来院完了後 2〜5 日以内に追跡調査のための電話連絡も受けた。

試験期間中、事前に規定した時点で全ての分析対象薬の PK 評価のための血液検体を採取し、メトホルミンの尿中 PK 評価のための尿検体も採取した。また、メトホルミンの血糖降下の PD 作用を評価するための血液検体を採取した。薬物の代謝及び輸送に関連する DNA を解析するため、治験薬の初回投与前に薬理遺伝学的評価用の血液検体も採取した。臨床検査用の採血及び採尿を含め、試験期間を通して被験者の安全性をモニタリングした。

生体分析法：血漿及び尿中 PK 濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。血漿中グルコース濃度はバリデートされた測定法を用いて測定した。

3.13.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 例、登録：24 例、完了：22 例

解析時　安全性：24 例、PK：24 例、PD：24 例

3.13.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 65 歳以下で、スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の健康な男性及び妊娠していない女性

3.13.9 治験薬及び投与方法

フェドラチニブ 100 mg カプセル

ジゴキシン 0.25 mg 錠

ロスバスタチン 10 mg 錠

メトホルミン 1000 mg 即放錠

観察期間：スクリーニングから追跡調査まで約 8 週間

3.13.10 評価項目

3.13.10.1 安全性

試験期間を通じて安全性をモニタリングした。安全性評価項目は、有害事象のモニタリング、併用薬及び併用療法の確認、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、指先穿刺による血糖値測定（臨床的に必要な場合）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査など）とした。

全ての有害事象は、同意説明文書（ICF）に署名した時点から治験終了まで、治験担当医師への通知があった場合は治験薬の最終投与 30 日後までを記録した。また、その後のいずれかの時点で治験担当医師が知り得た治験薬との関連性が疑われる全ての重篤な有害事象を記録した。被験者が ICF に署名した時点から治験完了まで、全ての併用薬及び併用療法を記録した。

3.13.10.2 薬物動態

Day 1（第 1 期）のカクテル投与前及びカクテル投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に血液検体を採取し、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン濃度を測定した。

Day 7（第 2 期）のカクテル投与前及びカクテル投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に血液検体を採取し、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濃度を測定した。さらに、Day 7（第 2 期）のフェドラチニブ投与後 0.5 時間及び Day 7（第 2 期）のカクテル投与後 120、168 及び 192 時間に血液検体を採取し、フェドラチニブ濃度のみを測定した。

ノンコンパートメント法を用いて血漿中 PK パラメータを算出した。ジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン、及び該当する場合はフェドラチニブについて、以下の PK パラメータを推定した。

- Cmax：最高血漿中濃度
- AUC(0-T)：投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC(INF)：投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
- Tmax：最高血漿中濃度到達時間
- T-HALFz：終末相消失半減期
- CL/F：経口クリアランス
- Vz/F：見かけの分布容積

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）のカクテル投与前及び投与後 0～2 時間、2～4 時間、4～6 時間、6～8 時間、8～12 時間、12～24 時間及び 24～48 時間に尿検体を採取した。

メトホルミンの尿中 PK パラメータはノンコンパートメント法により算出した。メトホルミンについて、以下の PK パラメータを推定した。

- Ae： 累積尿中排泄量
- fe%：メトホルミンの尿中排泄率
- CLr：腎クリアランス

3.13.10.3 薬力学

Day 1（第 1 期）及び Day 7（第 2 期）のグルコース投与前、及びグルコース投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2 及び 3 時間に血漿中グルコース濃度測定用の血液検体を採取した。グルコース AUC は線形台形法を用いて算出した。

3.13.11 統計手法

3.13.11.1 被験者数の設定

少なくとも 12 例の試験完了例を確保するため 24 例を登録することとした。PK パラメータの比較の精度は、自然対数スケールでの被験者内標準偏差（SD）及び症例数について様々な数値を用いて算出した。精度はオリジナルスケールでの幾何平均比の 90%信頼区間（CI）の幅を表した。

3.13.11.2 安全性

安全性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までに発現した有害事象、若しくは既に投与前から発現していた有害事象のうち、投与後から最終投与後 30 日までに重症度又は頻度が悪化した有害事象、又は、その後のいずれかの時点で治験担当医師が知り得た治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象と定義した。有害事象の発現日時が欠測の場合、当該有害事象は試験治療下で発現したものと定義した。TEAE は、頻度、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。TEAE の発現割合（TEAE の発現件数及び発現例数）を SOC 及び PT 別に集計した。被験者別の解析では、同一被験者で同じ事象が同一集計内で複数回発現した場合、同一投与群内では 1 回のみカウントした。死亡又は投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は別々に一覧にした。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の要約統計量をパラメータ別及び時点別に示した。血漿クレアチニン及び糸球体濾過率（GFR；スクリーニングのみ）の要約統計量を示した。血漿クレアチニン平均濃度対時間プロファイルも作成した。追加の臨床検査（すなわち、全血中のチアミン、アルコール及び薬物スクリーニング、血清学的スクリーニング、妊娠検査、及び卵胞刺激ホルモン検査）の結果を一覧表に示した。

バイタルサインの要約統計量をパラメータ別及び時点別に示した。

心電図の要約統計量をパラメータ別及び時点別に示した。QTcF のカテゴリー所見を時点別に要約した。全般的なカテゴリーの解釈を時点別に要約した。

前治療薬及び併用薬は World Health Organization Drug Dictionary（2019 年 3 月改訂版 B3）を用いてコード化し、併用した全ての内科的及び外科的処置データは MedDRA を用いてコード化した。前治療、併用薬及び併用療法は全て一覧表に示した。

3.13.11.3 薬物動態

血漿中及び尿中濃度並びに PK パラメータを記述的に要約した［例数、平均値、SD、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値、最大値］。投与後 48 時間の血漿及び尿検体中の薬物濃度が十分に高い場合は、AUC(0-48)及び 48 時間後までの尿中排泄量に基づいて Ae 及び CLr を算出した。

フェドラチニブの存在下及び非存在下でプローブ薬を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した分散分析（ANOVA）を用いて、自然対数変換した Cmax、AUC 及び CLr を比較した。以下の PK パラメータの比較については、幾何平均値とその比（%で表示）及びその 90% CI を示した。

- ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン + フェドラチニブ（試験群）対ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミン単独（対照群）

Tmax については、中央値の群間差の Wilcoxon 符号付き順位和検定、ホッジス・レーマン推定量及びその 90% CI を算出した。Wilcoxon 符号付き順位和検定により p 値を算出した。

3.13.11.4 薬力学

ベースライン調整前及び調整後のグルコース濃度及び AUC を一覧にし、記述的に要約した（例数、平均値、SD、CV%、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値、最大値）。

3.13.12 結果

3.13.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

24 例の被験者を登録し、22 例（91.7%）が試験を完了した。全体で 2 例（8.3%）が医師の判断及び有害事象により試験を中止した。登録された 24 例（100.0%）全例が安全性、PK 及び PD 解析対象集団とされた。

本試験には男性被験者 15 例（62.5%）及び女性被験者 9 例（37.5%）を組み入れた。女性被験者は妊娠可能又は閉経後であった。平均年齢は 33.8 歳（範囲：20～61 歳）、平均 BMI は 27.75 kg/m^2（範囲：20.2～32.9 kg/m^2）であった。被験者の大半は白人［13 例（54.2%）］、黒人又はアフリカ系アメリカ人［10 例（41.7%）］であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系［16 例（66.7%）］であった。

3.13.12.2 安全性

全体として、24 例中 15 例（62.5%）に 1 件以上の TEAE が報告された。処置 A の投与後に 24 例中 9 例（37.5%）に 19 件の TEAE が発現し、処置 B の投与後 22 例中 10 例（45.5%）に 25 件の TEAE が発現した。最も高頻度に報告された TEAE の SOC は、胃腸障害又は神経系障害であり、下痢 7 例（29.2%）；悪心 6 例（25.0%）；腹部不快感 4 例（16.7%）；腹痛及び排便回数減少各 3 例（12.5%）；腹部膨満、嘔吐及び頭痛が各 2 例（8.3%）であった。その他の TEAE は全て各 1 例に報告された。TEAE の大部分は軽度であった［13 例（54.2%）］。処置 A の投与後に中等度の TEAE（悪心、嘔吐）が 2 例（8.3%）で報告された。高度の TEAE は報告されなかった。

全体で、24 例中 10 例（41.7%）に治験薬との関連性が疑われる TEAE が 1 件以上報告された。処置 A では 24 例中 6 例（25.0%）、処置 B では 22 例中 7 例（31.8%）に、治験薬との関連性が疑われる TEAE として、下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、腹部膨満及び嘔吐が認められた。

治験薬の過量投与、死亡又は重篤な有害事象は報告されず、全ての TEAE は試験終了時までに回復した。1 例（4.2%）が有害事象（トリコモナス症）及びこれに伴いメトロニダゾール投与を必要としたため中止した。臨床検査値、バイタルサイン又は 12 誘導心電図で TEAE として報告されたものはなかった。第 2 期の投与後に認められた平均クレアチニン値のわずかな上昇は、フェドラチニブによる MATE1、MATE2-K 及び OCT2 クレアチニントランスポーターの阻害と一致していた。

3.13.12.3 薬物動態

カクテルを単回経口投与したところ（処置 A）、3 種のプローブ薬はいずれも速やかな吸収相とそれに続く多相性の消失相を示し、投与後少なくとも 72 時間まで平均して血漿中濃度が測定可能であった。

プローブ薬（処置 B）の存在下でフェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブの血漿中濃度は速やかに上昇し、多相性に低下した。血漿中濃度は投与後 192 時間まで平均して測定可能であった。

フェドラチニブの非存在下（処置 A）及び存在下（処置 B）でカクテルを単回経口投与したとき、ジゴキシンの最高血漿中濃度（Cmax）到達時間（Tmax）はそれぞれ約 1.50 時間及び 1.92 時間であった。ロスバスタチンはそれぞれ 3.00 時間及び 3.51 時間、メトホルミンはどちらの処置においても 1.92 時間（推定中央値）であった。その後、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンの血漿中濃度は多相性の消失を示し、ジゴキシンの見かけの終末相消失半減期（T-HALFz）の幾何平均値は、処置 A 及び処置 B でそれぞれ 40.6 時間及び 42.1 時間であった。ロスバスタチンではそれぞれ 17.2 時間及び 20.9 時間、メトホルミンではそれぞれ 19.9 時間及び 28.6 時間であった。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の被験者間変動は、いずれにおいても中程度から高度であり、両投与法での Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何 CV%推定値は、ジゴキシンで 14%～53%、ロスバスタチンで 58%～77%、メトホルミンで 31%～61%であった。

プローブ薬（処置 B）存在下でフェドラチニブを単回投与したとき、フェドラチニブの Cmax は投与後 4.00 時間（Tmax）であった。その後、血漿中フェドラチニブ濃度は多相性の消失を示し、見かけの T-HALFz の幾何平均値は 96.1 時間であった。フェドラチニブの全身曝露量の被験者間変動は中程度であり、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何 CV%推定値は 32%～35%の範囲であった。

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 種のプローブ薬（ジゴキシン、ロスバスタチン、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おおむね同程度であった。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均値の比は、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。さらに、この比の 90% CI は、3 種のプローブ薬の AUC(0-T)及び AUC(INF)並びにジゴキシンの Cmax に関して、生物学的同等性の範囲内（80.00%, 125.00%）であった。

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）、ロスバスタチン及びメトホルミンの Tmax はフェドラチニブ非存在下（処置 A）と同程度であり、ロスバスタチン及びメトホルミンの Tmax を投与間で比較した Wilcoxon 符号付き順位和検定の p 値はそれぞれ 0.0552 及び 0.0693 であった。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）、ジゴキシンの Tmax に統計学的に有意な遅延が認められ、フェドラチニブ存在下で 1.92 時間、非存在下で 1.50 時間であった（$p<0.05$）。この遅延は臨床的に重要ではないと考えられた。

また、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）、メトホルミンの尿中排泄量はフェドラチニブ非存在下で投与したとき（処置 A）と比較して減少した。fe%は、フェドラチニブの存在下では 32.4%から 20.4%に低下した。

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）、メトホルミンの CLr はフェドラチニブ非存在下（処置 A）で認められた値よりも低かった。CLr の幾何平均比は 64.20%（90% CI：59.40%, 69.30%）であった。

3.13.12.4 薬力学

フェドラチニブ非存在下（処置 A）及び存在下（処置 B）でカクテル投与の 2 時間後にグルコース 75 g を単回投与したところ、いずれの処置群においても血漿中グルコース濃度は徐々に上昇し、3 時間の観察期間を通してベースライン値に回復した。

各処置でカクテル投与の 2 時間後にグルコース（75 g）を単回経口投与したとき、0.75 時間後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、フェドラチニブ存在下（処置 B）の方がフェドラチニブ非存在下よりも高かった［すなわち、AUC(0-3)が 17%高かった］。

3.13.13 結論

- プローブ薬（ジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミン）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ず、フェドラチニブの存在下及び非存在下におけるこれらのプローブ薬の AUC の比の 90% CI は、80%から 125%の範囲内に含まれていた。
- メトホルミンについては、血漿中 PK に基づく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）。
- 本試験において、健康成人被験者にフェドラチニブ（全て単回投与）を併用投与したとき、ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンはおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

3.14 FEDR-CP-004 試験（参考資料：M5.3.3.4-8）

3.14.1 試験の標題

A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of a Dual CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitor, Fluconazole, on the Pharmacokinetics of Fedratinib in Healthy Adult Subjects【FEDR-CP-004 CSR, Synopsis】

3.14.2 治験実施施設及び地域

米国の 1 施設

3.14.3 試験期間

試験開始日：2021 年 1 月 12 日

試験終了日：2021 年 5 月 09 日

3.14.4 試験の相

第 1 相

3.14.5 目的

3.14.5.1 主要目的

健康被験者にフェドラチニブを単回投与したときの薬物動態（PK）に対するフルコナゾール反復投与の影響を評価する

3.14.5.2 副次目的

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

3.14.6 試験デザイン

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。被験者は以下に参加した。

- スクリーニング期
- 処置期（ベースラインを含む）
- 電話による追跡調査

被験者の適格性を判定した。全ての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者は、治験実施計画書に規定された評価を受けるため Day −1 に治験実施医療機関に来院し、Day −1 から Day 27 まで入院した。Day 1 に絶食下でフェドラチニブを単回投与した。Day 2 から Day 17 までフェドラチニブのウォッシュアウト期間を設けた。

被験者は Day 10 にフルコナゾール 400 mg、Day 11～Day 23 にフルコナゾール 200 mg 1 日 1 回（QD）の投与を受けた。Day 18 にフェドラチニブをフルコナゾールとともに空腹時単回投与した。

注：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、全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。その後は、米国添付文書に従い、必要に応じてオンダンセトロンを経口投与することとした。

被験者は、十分な安全性評価及び治験関連手順の完了後、Day 27 に治験実施医療機関から退院した。各被験者は退院 4 日後（±2 日）に追跡のための電話を受けた。

試験期間中、PK 解析用の血液検体を事前に規定した時点で採取した。試験期間を通じて被験者の安全性をモニタリングした。

生体分析法：フェドラチニブの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

3.14.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例

解析時：29 例、安全性：29 例、PK：16 例

3.14.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上 65 歳以下で、スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 以上 33 kg/m^2 以下の健康な男性及び妊娠していない女性（人種は問わない）

3.14.9 治験薬及び投与方法

フェドラチニブ 100 mg カプセル

フルコナゾール 200 mg 錠

観察期間：スクリーニングから追跡調査まで約 8 週間

3.14.10 評価項目

3.14.10.1 安全性

安全性評価項目は、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学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を試験期間を通してモニタリングした。

全ての有害事象は、同意説明文書（ICF）に署名した時点から治験終了まで、治験担当医師への通知があった場合は治験薬の最終投与後 30 日まで記録した。その後のいずれかの時点で治験担当医師等が知り得た治験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象を記録した。被験者が ICF に署名した時点から治験完了まで、全ての併用薬及び併用療法を記録した。

3.14.10.2 薬物動態

実際の PK 検体採取時間を用いて、ノンコンパートメント解析によりフェドラチニブの以下の PK パラメータを算出した。

- Cmax：最高血漿中濃度
- Tmax：最高血漿中濃度到達時間
- AUC(0-T)：投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
- AUC(INF)：投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
- CL/F：経口クリアランス
- Vz/F：見かけの分布容積

- T-HALFz：終末相消失半減期

3.14.11 統計手法

安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を含めた。

PK 解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与され、測定可能な濃度の PK データが 1 つ以上ある全ての被験者を含めた。

3.14.11.1 安全性

全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。全ての有害事象を一覧にした。TEAE は、頻度、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。死亡又は投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は別々に記載した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の要約統計量をパラメータ別及び測定時点別に示した。心電図所見は、Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）のカテゴリカルな所見及びカテゴリカルな全般的解釈を含め、時点別に要約した。その他の安全性及び忍容性評価（すなわち、全血中チアミン、アルコール及び薬物スクリーニング、血清学的検査、妊娠検査、及び卵胞刺激ホルモン検査）の結果を一覧表に示した。

前治療薬及び併用薬は World Health Organization Drug Dictionary（2019 年 3 月改訂版 B3）を用いてコード化し、併用した全ての内科的及び外科的処置データは MedDRA を用いてコード化した。前治療、併用薬及び併用療法は全て一覧表に示した。

3.14.11.2 薬物動態

血漿中薬物濃度及び PK パラメータを処置別及び規定時点別に記述的に要約（必要に応じて算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数、幾何平均値及び幾何変動係数を含む）した。

フルコナゾール QD 投与の存在下及び非存在下で単回投与後のフェドラチニブの PK パラメータを比較するために、自然対数変換した Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)について、投与を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）モデルを実施した。

3.14.12 結果

3.14.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計 29 例の被験者を組み入れ、16 例（55.2%）が試験を完了した。13 例（44.8%）が悪天候（10 例）、有害事象（2 例）及び被験者による中止（1 例）などの理由により投与を中止し、試験を中止した。組み入れられた 29 例全例（100.0%）を安全性解析対象集団とし、16 例（55.2%）を PK 解析対象集団とした。

本試験には男性被験者 25 例（86.2%）及び女性被験者 4 例（13.8%）を組み入れた。平均年齢は 39.8 歳（範囲：19～64 歳）、平均 BMI は 26.87 kg/m^2（範囲：18.2～32.1 kg/m^2）であった。被験者の大部分は白人［20 例（69.0%）］及び非ヒスパニック系又は非ラテン系［19 例（65.5%）］であった。

3.14.12.2　安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は 29 例中 6 例（20.7%）に 8 件発現した。いずれの TEAE も軽度であり、治験薬との関連性が疑われる TEAE はみられなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。2 例が TEAE により試験を中止した［コロナウイルス性疾患２０１９（COVID-19）及び心室性期外収縮］。

転帰不明の TEAE 1 件（心室性期外収縮）及び未回復と判断された TEAE 1 件（歯牙破折）を除き、その他の TEAE は全て試験終了までに回復と判断された。

臨床検査値に関連する TEAE として、労作性横紋筋融解症が 1 例に 1 件報告された。その他の個々の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果で、TEAE として報告されたものはなかった。TEAE として報告された接触皮膚炎及び心室性期外収縮の各 1 例を除き、その他の身体所見又は個々の心電図異常は TEAE として報告されなかった。

本試験の結果から、新たな安全性の懸念は示唆されなかった。

3.14.12.3　薬物動態

フェドラチニブ 100 mg 単回経口投与又はフェドラチニブ 100 mg + フルコナゾール 200 mg QD 投与したときのフェドラチニブの Cmax 到達時間（Tmax）の中央値は、いずれの投与法でも 2.00 時間であった。その後、血漿中フェドラチニブ濃度は低下し、フェドラチニブ 100 mg 及びフェドラチニブ 100 mg + フルコナゾール 200 mg QD の幾何平均 T-HALFz はそれぞれ 125 時間及び 138 時間であった。

フェドラチニブ 100 mg + フルコナゾール 200 mg QD 投与したとき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 を単回経口投与したときよりも高かった。Cmax 及び AUC(0-T)の最小二乗幾何平均比（フェドラチニブ 100 mg + フルコナゾール 200 mg QD vs. フェドラチニブ 100 mg）は、それぞれ 121%及び 156%であった。

フェドラチニブの Tmax 推定値の差（フェドラチニブ 100 mg + フルコナゾール 200 mg QD vs.フェドラチニブ 100 mg）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 Cmax 到達時間に統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

3.14.13 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 + フルコナゾール 200 mg QD（試験群）の方がフェドラチニブ 100 mg（対照群）よりもそれぞれ 21%及び 56%高かった。
- 本試験において、健康成人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経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

4 臨床薬力学（PD）試験

4.1 TES13519 試験（評価資料：M5.3.4.2-1）

4.1.1 試験の標題

Effect of 14-Day Repeated Oral Doses of SAR302503 on Ventricular Repolarization, Compared to 1-Day Placebo in Adult Patients with Advanced Solid Tumors 【TES13519 CSR, Synopsis】

4.1.2 治験実施施設及び地域

米国の 8 施設

4.1.3 試験期間

試験開始日：2013 年 5 月[redacted]日

試験終了日：2014 年 5 月[redacted]日

4.1.4 試験の相

第 1 相

4.1.5 目的

4.1.5.1 主要目的

期間 1：

進行固形癌患者にフェドラチニブ 500 mg を 14 日間反復投与（500 mg QD × 14 日間）したときの Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）に対する影響を、プラセボを 1 日投与したときの影響と比較して評価する。

4.1.5.2 副次目的

期間 1：

- フェドラチニブを 14 日間反復投与（500 mg QD × 14 日間）したときの心拍数（HR）、QT、Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）、集団特異的な補正 QT 間隔（QTcN）、PR 及び QRS に対する影響をプラセボと比較して評価する。

- フェドラチニブの臨床的及び臨床検査上の安全性を評価する。
- 心電図検査時の血漿中フェドラチニブ濃度を記録する。
- フェドラチニブ濃度と QTcF の薬物動態（PK）／薬力学的（PD）関係を探索的に検討する。

期間 2：

- 累積毒性を含む全体的な安全性プロファイルを明らかにする。

4.1.5.3 探索的目的

- 500 mg/日の用量でフェドラチニブを反復投与したときの抗腫瘍活性を評価する。

4.1.6 試験デザイン

本試験は、組織学的又は細胞学的に確認された、標準的な治療法がない転移性又は切除不能の進行固形癌患者を対象とした、前向き、多施設共同、国際共同、単盲検、非ランダム化試験であった。

本試験は、スクリーニング、2 つの連続する期間（すなわち、処置期）及びチアミン補充期間で構成された。

期間 1：

期間 1 は、フェドラチニブ 500 mg の 14 日間反復投与とプラセボの 1 日 1 回単回投与を比較する 1 系列、2 処置群、クロスオーバー試験であった。試験は Day 1（プラセボ投与）に 1 日盲検化された。Day 2 から Day 15（フェドラチニブ投与）までは非盲検下であった。期間 1 を PD 評価の主要期間とした。

各被験者は以下の治療の両方を受けることとした。

- 処置 A（Day 1）：パロノセトロン［0.25 mg、静脈内（IV）、治験薬投与 30 分前］ + フェドラチニブのプラセボ（経口）
- 処置 B：
  - Day 2～Day 13：治験担当医師の判断によりグラニセトロン（1 mg、治験薬投与前 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（QD）］
  - Day 14～Day 15：パロノセトロン（0.25 mg、IV、治験薬投与 30 分前） + フェドラチニブ（500 mg、経口、QD）

期間 2 に移行しなかった被験者については、治験薬の最終投与から約 30（±3）日後に治験終了時来院を実施することとした。

期間 2：

治験担当医師の判断により、被験者は期間 1 の Day 16 に期間 2 に移行した。

期間 2 では、病勢進行、許容できない毒性、同意撤回、又は治験担当医師による中止判断のいずれか早い時点まで、28 日間サイクルでフェドラチニブ 500 mg（又は用量調節）を連日投与することとした。

2013 年 11 月 15 日の米国食品医薬品局（FDA）からのクリニカルホールドにより、Sanofi 社は 2013 年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発を中止した。本試験では、緊急安全性改訂（治験実施計画書改訂 2）により全ての被験者で治験薬の投与を中止し、90 日間のチアミン補充期間を導入した。

チアミン補充期間：

実薬投与を受けていた全ての被験者はその後の治験薬投与を中止し、投与終了来院以降は追跡調査を受けることとした。

過去にフェドラチニブの投与を中止した被験者は、初回追跡調査来院から追跡調査を開始することとした。

全ての被験者は、チアミン投与（チアミン欠乏による神経精神症状又は心臓症状を有する被験者）又はチアミン補充（チアミン欠乏による症状又は徴候がない被験者）のいずれかを受けた。

チアミンの投与では、治験実施医療機関の手順に従って、治療用量のチアミンを投与した（例：500 mg を 30 分かけて 1 日 3 回、2～3 日間静脈内投与した後、250 mg～500 mg を 1 日 1 回、さらに 3～5 日間静脈内投与し、その後は 100 mg の最低 1 日用量でさらに 90 日間経口投与を継続）。

チアミン補充として、被験者に 100 mg/日以上のチアミンを経口投与し、90 日間以上継続投与した。

生体分析法：

血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

4.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

約 50 例を期間 1 に組み入れる計画とした。期間 1 では 60 例の男女の被験者が組み入れられ、投与を受けた。期間 2 では 44 例が組み入れられ、治験薬を投与した。

4.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能の進行固形癌であり、標準的な治療法が存在しない患者を、この試験に組み入れた。

4.1.9 治験薬及び投与方法

期間 1 では、Day 1 にフェドラチニブのプラセボ（5 カプセル）を投与し、Day 2～Day 15 にフェドラチニブ 500 mg（100 mg カプセル × 5）を QD で 14 日間投与した。被験者はフェドラチニブを自己投与した（来院日を除く）。被験者は各用量のフェドラチニブ又はプラセボを 240 mL の非炭酸水とともに朝食終了から 2 時間後の午前 10 時頃に服用した。

また、期間 1 では、Day 1 にフェドラチニブのプラセボ、Day 14 及び Day 15 にフェドラチニブを投与する 30 分前にパロノセトロン 0.25 mg を単回静脈内投与した。治験担当医師の判断で、Day 2～Day 13 のフェドラチニブ投与 1 時間前にグラニセトロン 1 mg を単回経口投与してもよいこととした。

期間 2 では、病勢進行、許容できない毒性、同意撤回、又は治験担当医師による中止判断のいずれか早い時点まで、被験者は 28 日間サイクルの 1 日 1 回外来ベースで、フェドラチニブ 500 mg の経口投与（100 mg カプセル × 5）又は用量を変更して自己投与した（来院日を除く）。各投与サイクルの開始時に被験者にフェドラチニブを交付し、毎日ほぼ同じ時刻に食事の 2 時間後に服用した。飲み忘れ又は嘔吐した治験薬の補充は行わなかった。

期間 1 の各被験者の投与期間は 15 日間であった。被験者は Day 16 に治験担当医師の判断で期間 2 に移行し、病勢進行、許容できない毒性、同意撤回、又は治験担当医師による中止判断のいずれか早い時点まで継続した。

4.1.10 評価項目

4.1.10.1 薬物動態

期間 1 における 14 日間反復投与後の血漿中フェドラチニブ濃度から、ノンコンパートメント法を用いて以下の PK パラメータを算出した。

最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中トラフ濃度（Ctrough）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-T)］、投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24)］、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）。

4.1.10.2 薬力学的パラメータ

薬力学的パラメータ（25 時間ホルター心電図）として、QTcF、HR、QTcB、QTcN、PR 間隔及び QRS 間隔を評価した。

4.1.10.3 安全性

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン測定、12 誘導心電図、臨床検査及び身体所見とした。

4.1.11 統計手法

4.1.11.1 安全性

有害事象は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版の用語を用いて、同意説明文書（ICF）に署名した時点から治験薬の最終投与 30 日後までを評価した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 17.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

有害事象、臨床検査値、安全性に関する 12 誘導心電図及びバイタルサイン測定値の一覧を作成し、要約した。その他全ての安全性データを一覧にした。

4.1.11.2 薬物動態

予定採血時間別の血漿中濃度及びフェドラチニブの PK パラメータを一覧にして要約した。フェドラチニブの個々の血漿中濃度時間推移を作成した。

4.1.11.3 薬力学

主要解析の目的は、フェドラチニブとプラセボの QTcF の時間を一致させた平均値の差の最大値（LTMMD）を、T1h と T24h の全ての評価を用いて評価することであった。QTcF の実測値には反復測定線形混合効果モデルを用いた。このモデルは、処置群、性別、時間、処置群と時間の交互作用項を固定効果、性別をネストした被験者を変量効果とした（SAS® PROC MIXED procedure を使用）。

QTcF = 処置 + 時間 + 処置 × 時間 + 性別 + 被験者（性別） + 誤差

最終モデル内の線形対比を用いて、各時点での対比較の平均推定値［対応する両側 90%信頼区間（CI）］を求めた。その後、フェドラチニブとプラセボとの間の LTMMD（両側 90% CI）を、推定された平均値の差の最大値として両側 90% CI とともに示した。

心拍数、QT、QTcB、QTcN、PR 及び QRS に対して、QTcF と同様の推測統計学的解析を行った。

生データ及びベースラインからの変化量は記述統計量を用いて要約した。生データの平均値及び 95% CI、各時点及び全てのパラメータのベースラインからの変化量の平均値及び 90% CI について、記述統計量の表を作成した。処置群別に生データの平均値及びベースラインからの変化量の推移図を作成した。個々の Tmax 値における生データも要約した。個々の Tmax 値における平均効果のヒストグラムも示した。

4.1.12 結果

4.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には男女計 60 例が登録され、治験薬が投与された。期間 1 では、44 例（73.3%）が投与を完了し、16 例（26.7%）が投与を中止した。期間 1 で最も多かった中止理由は有害事象（8 例、13.3%）であった。44 例（73.3%）が期間 2 に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。期間 2 における投与中止の主な理由は、病勢進行（24 例、40.0%）及び試験中止（15 例、25.0%）であった。

4.1.12.2 安全性

フェドラチニブの投与を受けたほとんどの被験者（96.6%）で、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された。主な TEAE は胃腸障害であり、悪心、嘔吐、便秘及び下痢であった。疲労、食欲減退及び貧血も高頻度に認められた。

データベースロック時点で、フェドラチニブを投与された 31 例が死亡していた。投与期間中に 9 例、試験終了後（チアミン補充期間を含む）に 22 例が死亡した。ほとんどの死亡は病勢進行によるものであった（26 例）。病勢進行以外の 5 例の死亡のうち、3 例は治験薬投与期間中の重篤な TEAE により死亡した（ウェルニッケ脳症、誤嚥性肺炎及び喀血）。ウェルニッケ脳症及び喀血は治験薬と関連があると判断された。

フェドラチニブの投与を受けた 27 例（45.8%）に重篤な有害事象が 1 件以上発現し、このうち 18 例（30.5%）に非致死性の重篤な有害事象が発現した。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、器官別大分類で胃腸障害及び一般・全身障害および投与部位の状態に分類される事象であった。チアミン補充期に重篤な有害事象は報告されなかった。

10 例（16.9%）が TEAE によりフェドラチニブの投与を中止した。9 例に発現した事象は治験薬と関連ありと判断された。このうち 3 例は死亡に至り、他の 2 例は治験薬と関連のある Grade 4 の事象であった［胃穿孔及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加］。2 例以上に発現した投与中止に至った事象は悪心及び嘔吐［各 2 例（3.4%）］のみであった。

特に注目すべき有害事象（AESI）はフェドラチニブを投与した 21 例（35.6%）に報告され、21 例全例に少なくとも 1 件の Grade 3 又は 4 の AESI が認められた。これらの被験者のほとんどは他の重篤又は重要な事象も発現した。チアミン補充期間中に AESI は報告されなかった。

60 msec を超える QTcF、QTcB 又は QTcN の延長が認められた被験者はなく、フェドラチニブ投与期間中に安全性に関する 12 誘導心電図、リズム及び伝導系の解析において顕著な変化は認められなかった。ベースラインから 5%以上の体重減少（12/46 例、26.1%）を除き、潜在的に臨床的に重要なバイタルサインの異常は比較的まれであった。15%を超える被験者に Grade 3 又は 4 の GGT 増加、リンパ球減少症、高マグネシウム血症、貧血及びリパーゼが発現した。

4.1.12.3 薬物動態

反復投与後、フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は Day 15 の投与後 3 時間であった。

フェドラチニブ 500 mg を QD で 15 日間反復経口投与したとき、Day 15 における AUC(0-24)及び Cmax の幾何平均値はそれぞれ 55200 h*ng/mL 及び 3650 ng/mL であった。

フェドラチニブでは被験者間変動が大きく、AUC(0-24)及び Cmax の幾何 CV%値はそれぞれ 75.9%及び 74.9%であった。

4.1.12.4 薬力学

被験者において、フェドラチニブ投与後の QTcF に対する有意な影響は認められなかった。T4H で認められた QTcF 間隔の推定 LTMMD は 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。副次解析により得られた補助的な情報として、Tmax における差の平均の推定値は−2.54 msec（90% CI：−5.93, 0.84）であった。

心拍数に対するフェドラチニブの影響は、LTMMD 時点である T3H［LTMMD 推定値は 0.48 bpm（90% CI：−2.33, 3.30）］及び Tmax 時点［プラセボとの差の平均推定値は−0.41 bpm（90% CI：−3.25, 2.43）］のいずれにおいても、プラセボと比較して、有意な差として認められなかった。

QTcN の LTMMD［4.30 msec（90% CI：1.24, 7.35）］は QTcF と類似していた。未補正 QT 間隔の LTMMD 推定値は 11.27 msec であった（90% CI：5.03, 17.51）。

フェドラチニブとプラセボの PR 間隔の LTMMD 推定値は 4.28 msec（90% CI：1.71, 6.85）であった。

フェドラチニブとプラセボとの間の QRS 間隔の LTMMD 推定値は 1.43 msec（90% CI：0.14, 2.72）であった。

その後、心臓に対する安全性及び濃度-QTc 解析を実施した。結果を独立した報告書（TES13519-cardiacsafety-c-QTc）に示す。

4.1.13 結論

- 31 例が本試験の期間 1 を完了し、フェドラチニブ 500 mg を連日反復投与したときの臨床的に重要な QTc 間隔延長の可能性を評価した。
- 主要解析では、T4H で観察された QTcF 間隔の LTMMD が 4.32 msec であったことから、フェドラチニブは QTc 間隔延長と関連しないことが示された（90% CI：1.16, 7.49）。両側 90% CI の上限は 10 msec 未満であった。副次解析により得られた補助的な情報として、Tmax における差の平均の推定値は−2.54 msec であった（90% CI：−5.93, 0.84）。
- 心拍数、QTcN、QTcB、未補正 QT 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔に対するフェドラチニブの影響は、プラセボと比較して、有意な差として認められなかった。
- 反復投与後、フェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値は Day 15 の投与後 3 時間であった。500 mg を QD 経口投与したときの Day 15 におけるフェドラチニブの AUC(0-24)及び Cmax の幾何平均は、それぞれ 55200 h*ng/mL 及び 3650 ng/mL であった。
- 治験薬と関連のある死亡は 2 例（ウェルニッケ脳症及び喀血）であった。その他の 2 例に治験薬と関連のある Grade 4 の有害事象（胃穿孔及び GGT 増加）が発現し、投与中止に至った。QTcF が 450 msec を超えた被験者の割合は、プラセボ投与時では 4/60 例（6.7%）であったのに対し、フェドラチニブ投与時では 8/57 例（14.0%）であった。60 msec を超える QTcF 又は QTcN の延長が認められた被験者はいなかった。
- 本試験では、臨床開発プログラム全体で確認された心臓及び神経系への影響（致死性のウェルニッケ脳症 1 例を含む）も認められた。これらの事象以外に、フェドラチニブで特定されている既知のリスク以外に安全性上の懸念を示す新たなパターンは認められなかった。

5 有効性及び安全性試験

5.1 EFC12153 試験（JAKARTA）（評価資料：M5.3.5.1-1）

5.1.1 試験の標題

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients With Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Splenomegaly【EFC12153 CSR, Synopsis】

5.1.2 治験実施施設及び地域

24 ヵ国（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、リトアニア、ポーランド、ポルトガル、韓国、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾（中国）、英国、米国）の 94 施設

5.1.3 試験期間

試験開始日：2011 年 12 月 ■ 日

試験終了日：2014 年 6 月 ■ 日

5.1.4 試験の相

第 3 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

磁気共鳴画像法（MRI）［又は MRI が禁忌の被験者ではコンピュータ断層撮影法（CT）］による脾臓容積の縮小（SVR）を指標として、フェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。

5.1.5.2 副次目的

- modified 骨髄線維症症状評価フォーム（modified MFSAF）の症状スコアを用いて骨髄線維症（MF）関連症状に対するフェドラチニブの有効性を評価する。
- フェドラチニブ 400 mg/日又は 500 mg/日を投与したときの全生存期間（OS）をプラセボと比較する。
- フェドラチニブ 400 mg/日又は 500 mg/日を投与したときの無増悪生存期間（PFS）をプラセボと比較する。
- フェドラチニブの脾腫に対する奏効期間を評価する。
- フェドラチニブの安全性を評価する。

5.1.5.3 探索的目的

- modified International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準に基づく、治験担当医師の評価による完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、臨床的改善、病勢安定、病勢進行（PD）及び再発の割合により算出したフェドラチニブの有効性を評価する。
- ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）アレル量に対するフェドラチニブの効果を評価する。
- 細胞遺伝学的検査、細胞密度、芽球数及びレチクリン線維化の有無を指標として、骨髄に対するフェドラチニブの効果を評価する。
- 血漿中フェドラチニブ濃度を評価する。
- フェドラチニブが健康関連 Quality of Life（HRQoL）及び効用値に及ぼす影響を EuroQol-5D（EQ-5D™）質問票（EuroQoL Group が開発した標準化された HRQoL 質問票）を用いて評価する。
- Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form（MPN-SAF）を用いて測定した他の骨髄増殖性腫瘍関連症状に対するフェドラチニブの効果を評価する。

5.1.6 試験デザイン

脾腫を伴う中間-2 リスク若しくは高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）、又は脾腫を伴う本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（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 用量の計 3 群で実施した、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検試験であった。最初の 1～28 日間のスクリーニング後、適格被験者をフェドラチニブ 400 mg/日、500 mg/日又はプラセボのいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付け、1 サイクル 28 日間として 6 サイクル以上 1 日 1 回経口投与した。プラセボ群の被験者はクロスオーバーしてフェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg のいずれかの投与を受けることができた。プラセボ群の再ランダム化は、被験者が 6 サイクルの投与を完了し、Cycle 6 終了（EOC6）時の画像評価を完了した時点、又は最初の 6 サイクルの投与を完了する前に治験実施計画書に規定された基準に 1 つ以上合致した PD が認められた時点のいずれかで行った。盲検性を維持するため、再ランダム化ではフェドラチニブ 400 mg 群及び 500 mg 群の被験者は、最初のランダム化で割り付けられた群と同じ投与群に割り付けられた。

米国食品医薬品局（FDA）は、フェドラチニブ臨床開発プログラムで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。それに伴い、Sanofi 社は同年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発を中止し、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。また、全ての被験者（過去に試験を中止した被験者を含む）に 90 日間以上のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この「チアミン補充期間（90 ± 3 日間）」の安全性を追跡調査した。

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：225 例（75 例／投与群）

ランダム化：計 289 例（プラセボ群 96 例、フェドラチニブ 400 mg 群 96 例、500 mg 群 97 例）

投与例数：計 288 例（プラセボ群 95 例、フェドラチニブ 400 mg 群 96 例、500 mg 群 97 例）

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

- 世界保健機関（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
- modified IWG-MRT 判定基準（スクリーニング時、Cervantes, 2009 に基づく）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
- 肋骨下縁に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる
- 18 歳以上
- 治験登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）スコアが 0、1 又は 2

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

被験薬：フェドラチニブ

製剤：フェドラチニブ遊離塩基として 100 mg（二塩酸塩水和物として 117 mg）、結晶セルロース及びフマル酸ステアリルナトリウムを含有する硬カプセル剤

用法及び用量：ランダム化された日を Cycle 1 Day 1 として、1 日 1 回 400 mg 又は 500 mg を 1 サイクル 28 日間として 6 サイクル以上外来で投与した。

投与経路：食事の 1 時間前又は 2 時間後に経口投与

投与期間：28 日間連日投与を 1 サイクルとして連続 6 サイクル（168 日間）以上投与する。被験者は 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（modified IWG-MRT 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。Cycle 6 以前及び以降ともに、被験者に対する治験薬及び用量の盲検性を維持した。

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

対照薬：プラセボ

製剤：アルファ化でんぷん、乳糖一水和物 200M、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムを含有する識別不能なプラセボカプセル

用法及び用量：外来で、1 日 1 回 28 日間連日投与を 1 サイクルとして連続 6 サイクル又は PD が確認されるまで投与を継続し、その後は 1：1 の比でフェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg にクロスオーバーした。

投与経路：食事の 1 時間前又は 2 時間後に経口投与した。

5.1.10 評価項目

5.1.10.1 有効性

- 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 週間後に MRI/CT で奏効が確定した被験者の割合とした。独立判定委員会（IRC）は、盲検下で MRI/CT 画像を評価した。
- modified MFSAF を用いた症状に対する奏効割合
  - 症状の改善例の割合：合計症状スコア（TSS）が EOC6 時点でベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（治験実施計画書改訂第 1 版）とした。ベースラインの TSS は、ランダム化の前週又は投与期間中の評価の前週の値とした。
  - TSS：1 日 1 回評価した modified MFSAF の 6 項目（寝汗、そう痒症、腹部不快感、早期満腹、左肋骨下痛、骨痛／筋肉痛）の合計症状スコアの平均値。
- OS：ランダム化した日から原因を問わない死亡日までの期間とする。死亡が確認されなかった場合、被験者の生存が最後に確認された日で打ち切りとした。
- PFS：ランダム化した日から治験担当医師の評価による最初の PD 確認日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間とした。PD 又は死亡が確認されなかった場合、最後に有効な評価が実施された日で打ち切りとした。
- EOC6 時点で 25%以上の SVR が認められ、4 週後に奏効が確定した脾腫に対する奏効割合。IRC は MRI/CT 画像を盲検下で評価した。
- 脾臓に関する奏効期間：IRC 判定による最初の奏効が認められた日から、その後の IRC 判定による PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
- modified IWG-MRT 判定基準に基づく治験担当医師判定による CR、PR、臨床的改善、病勢安定、PD 及び再発の割合に基づく奏効。
- EQ-5D 質問票評価を用いて、ベースラインの HRQoL 及び効用値を EOC6 時点及び投与終了時と比較した変化量。
- MPN-SAF の各症状のベースラインから Cycle 7 までの変化量（MPN-SAF 評価完了）。疲労は 9 項目の Brief Fatigue Inventory（簡易倦怠感尺度）スコアの平均で評価した。
- Cycle 4 Day 1、EOC6 時点、Cycle 9、12、15、18、21 及び 24 での JAK2V617F 変異量のベースラインからの変化率（JAK2V617F：JAK2 の 617 番目のバリンがフェニルアラニンに置換）。
- JAK2V617F 変異陽性被験者のサブセットにおける顆粒球の JAK2V617F 変異量。
- EOC6 時点、Cycle 12、18 及び 24 でレチクリン線維化のベースラインからの改善（Grade 問わず）が認められた被験者の割合。
- 骨髄の細胞遺伝学的検査、細胞密度、芽球数、及びレチクリン線維化の有無。
- 血漿中フェドラチニブ濃度。
- JAK-シグナル伝達性転写因子（STAT）経路に関与する可能性のある、又は骨髄増殖性腫瘍関連の薬物代謝酵素及び遺伝子関連のファーマコゲノミクス解析。
- 医療資源消費（医療経済）：入院データは試験期間中の各来院時に記録した。

5.1.10.2 安全性

- 有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）、死亡に至った有害事象、減量、投与遅延又は休薬に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬との関連のある有害事象、及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む］
- 死亡
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、赤血球及び血小板輸血の必要性を含む）
- バイタルサイン
- その他の安全性評価項目：体重、身体所見、心電図、妊娠検査、ECOG PS

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 有効性

Intent to treat（ITT）集団（ランダム化された全ての被験者）を全ての有効性評価項目の主解析対象集団とした。評価可能被験者集団（ITT 集団のうち、ベースライン及びベースライン後に MRI/CT 検査を 1 回以上受け、3 サイクルで目標用量の 50%以上の投与を受けたか、最初の 3 サイクル以内に PD 又は死亡が認められた被験者）についても補助的な有効性解析を実施した。

脾腫に対する奏効割合の主解析：両側有意水準 2.5%としてカイ二乗検定を実施し、フェドラチニブ各群とプラセボ群の奏効割合を比較した。各群の奏効割合及び 95%信頼区間（CI）、並びにフェドラチニブ各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。

脾腫に対する奏効割合の追加解析（4 週間後の確定の有無は問わない）：カイ二乗検定は奏効割合の主解析と同様であるが、EOC6 から 4 週間後に MRI/CT で確定されたかどうかは問わない。

症状の改善例の割合の主解析：両側有意水準 2.5%としてカイ二乗検定を実施し、フェドラチニブ各群をプラセボ群と比較した。症状の改善例の割合（EOC6 時点でベースラインから TSS が 50%以上減少した被験者の割合）及び 95% CI を投与群別に示し、フェドラチニブ各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。ベースラインの TSS が欠測の被験者を除外した ITT 集団を対象に解析を実施した。当該解析は症状解析対象集団（評価可能なベースライン値を有する ITT 集団）でも実施した。

OS 及び PFS の解析は追跡期間が短かったため（治験の早期中止のため）実施しなかった。

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）の解析（主な解析）：両側有意水準 2.5%としてカイ二乗検定を実施し、フェドラチニブ各群とプラセボ群を比較した。各群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）及び 95% CI 並びにフェドラチニブ各群とプラセボ群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）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。

奏効期間の解析：奏効が確定した被験者（脾腫に対する奏効例）のみを対象として、脾臓に関する奏効期間について、投与群別の記述統計量及び Kaplan-Meier 曲線を示した。

IWG-MRT 判定基準に基づく奏効割合の解析（治験担当医師の評価）：modified IWG-MRT 判定基準に基づき治験担当医師が評価した奏効割合（CR、PR、臨床的改善、病勢安定、PD 及び再発）の要約統計量を示した。

EQ-5D の解析：ベースライン、EOC6 時点及び投与終了時の EQ-5D の各項目に対する回答を、投与群別に示した。回答には、項目ごとにレベル 1（問題なし）、レベル 2（いくらか問題あり）及びレベル 3（非常に問題あり）と報告した人数及び割合とその 95% CI に加え、フェドラチニブ各群とプラセボ群との割合の差も含めた。記述要約統計量を単一指標効用値スコア及び視覚的アナログスケールについて投与群別に示し、またベースライン、EOC6 時点及び投与終了時のフェドラチニブ各群とプラセボ群との平均値の差も示した。ベースラインからの変化量も記載した。

MPN-SAF の解析：MPN-SAF で評価した各症状のベースラインから Cycle 7 Day 1 までの変化量を記述的に要約した。

JAK2V617F 変異量の解析：EOC6 時点の JAK2V617F 変異量のベースラインからの変化率を要約した。両側有意水準 2.5%として Wilcoxon の順位和検定を用いてフェドラチニブ各群とプラセボ群との差を比較し、記述統計量を示した。

レチクリン線維化及びその他の骨髄データの解析：中央評価データを、MF 患者集団でのレチクリン線維化の主解析及び補助的解析に使用した。Cycle 6 及び Cycle 12 でベースラインに比べてレチクリン線維化が改善（Grade 問わず）した被験者割合の要約統計量を示した。細胞遺伝学及び細胞密度に関する骨髄変化も示した。

血漿中フェドラチニブ濃度の解析：投与前後の血漿中フェドラチニブ濃度の要約統計量を投与量別に算出した。

ファーマコゲノミクス：JAK 悪性腫瘍、JAK2-STAT 経路に関与する可能性のある、又は骨髄増殖性腫瘍に関連する可能性のある薬物代謝酵素及び遺伝子に関するファーマコゲノミクス解析を実施し、要約した。

医療経済：入院データは、1 回以上入院した被験者数及び総入院回数を投与群別に要約した。

5.1.11.2 安全性

安全性：クロスオーバー前の曝露量及び安全性データの解析には、治験薬を 1 回以上（部分的でも）投与された All Treated 集団（ITT 集団のサブセットとして定義）を用いた。当該集団を用いた全ての解析は、実際に投与された治療に基づいて行った。クロスオーバー安全性解析対象集団には、プラセボ群からクロスオーバーしてフェドラチニブが投与された全ての被験者を含めた。当該集団を用いて、クロスオーバーした日以降の曝露量及び安全性データを解析した。全ての TEAE は、医薬品

規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の version 20.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化し、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE version 4.03）により Grade 分類した。

5.1.12 結果

5.1.12.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

- 本試験では、MF 患者集団（PMF、post-PV MF 及び post-ET MF）を代表する患者が組み入れられた。
- 全般的に、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均衡がとれていた。
  - 臨床的に重要な不均衡として、MF の診断からの期間の中央値は 400 mg 群（43.0 ヵ月）でプラセボ群及び 500 mg 群（それぞれ 28.3 ヵ月及び 22.0 ヵ月）より長く、高リスク患者の割合は 400 mg 群（40.6%）でプラセボ群及び 500 mg 群（それぞれ 52.1%及び 51.5%）より低かった。

5.1.12.2 曝露の状況

- All Treated 集団での 6 サイクルまでの曝露期間の中央値は、各投与群とも 24.0 週間であった。試験の中止時点で、全ての投与群の大部分の被験者が 6 サイクルの治験薬投与を完了していた。フェドラチニブ 500 mg 群では 6 サイクルまでに用量調節（減量及び休薬）が最も多く行われた。1 レベル以上減量した被験者の割合は、プラセボ群 6.3%、400 mg 群 20.8%、500 mg 群 32.0%であった。7 日間以上休薬した被験者の割合はそれぞれ 5.3%、15.6%及び 29.9%であった。
- All Treated 集団のうち、最初にフェドラチニブ群にランダム化された被験者での全投与期間における曝露期間の中央値は、400 mg 群 62.1 週間、500 mg 群 59.7 週間であった。クロスオーバー（EOC6 までにプラセボの投与中止）の影響によりプラセボ群では曝露期間が短かった（中央値 24.0 週間、最大 43.7 週間）。試験終了時点で、12 サイクル以上の投与を受けた被験者の割合は 400 mg 群及び 500 mg 群でそれぞれ 64.6%及び 58.8%、18 サイクル以上の投与を受けた被験者の割合はそれぞれ 30.2%及び 24.7%であった。1 回以上減量した被験者の割合はそれぞれ 58.3%及び 64.9%であった。7 日間以上休薬した被験者の割合は、500 mg 群で 400 mg 群より高かった（43.3%対 22.9%）。
- クロスオーバー安全性解析対象集団でのフェドラチニブ各群のフェドラチニブ曝露期間の中央値は 44 週間であった。クロスオーバー安全性解析対象集団で 1 レベル以上減量した被験者の割合は、400 mg 群 74.3%、500 mg 群 69.4%であった。2 レベルの減量又は 7 日間以上の休薬があった被験者の割合は、500 mg 群で 400 mg 群より高かった（それぞれ 11.1%対 2.9%、30.6%対 11.4%）。

5.1.12.3 有効性

本試験の主要評価項目及び主な副次評価項目では、プラセボ群と比較してフェドラチニブ各群で臨床的に意味のある統計学的に有意な改善が認められた。SVR 及び症状改善は、フェドラチニブ群の方がプラセボ群より優れていた。

主要評価項目

- 本試験では、主要評価項目である脾腫に対する奏効割合について、プラセボに対するフェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg の臨床的に意味のある統計学的に有意な優越性が示された。脾腫に対する奏効割合は盲検下での IRC 評価に基づいた。
  - ITT 集団での EOC6 時点（1 サイクル 28 日間）の脾腫に対する奏効割合（35%以上の SVR が認められ、4 週間後に確定した被験者の割合）は、プラセボ群 1.0%、400 mg 群 36.5%、500 mg 群 40.2%であった（プラセボ群との比較ではいずれも $p < 0.0001$、両側有意水準 0.025）。
  - 4 週間後の奏効確定の有無を問わない EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合は、プラセボ群 1.0%、400 mg 群 46.9%、500 mg 群 49.5%であった（プラセボ群との比較ではいずれも $p < 0.0001$）。
  - EOC6 時点で、フェドラチニブ 400 mg 群又は 500 mg 群のほとんどの被験者（それぞれ 96.0%及び 96.9%）で脾臓容積が縮小していたが、プラセボ群では 75.9%の被験者で脾臓容積が増加していた。
- いずれのサブグループ解析も主要評価項目の結果の頑健性を裏付ける結果であった。全体として、脾腫に対する奏効割合のサブグループ解析の結果は、臨床的に重要な人口統計学的特性及び疾患特性のサブグループ間で一貫していた。
  - ベースラインの血小板数又は JAK2V617F 変異状態によらず、いずれの解析でも、フェドラチニブ 400 mg 群又は 500 mg 群では EOC6 時点でプラセボ群と比較して臨床的に重要な脾腫に対する奏効が認められた。
- 評価可能被験者集団での脾腫に対する奏効割合は ITT 集団での結果と一貫していた。脾腫に対する奏効割合（4 週間後に確定した奏効、4 週間後の確定有無を問わない奏効のいずれも）に関して、評価可能被験者集団でフェドラチニブ両群ともに、プラセボ群と比較してそれぞれ臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。
- 最初のランダム化期間後にプラセボ群からクロスオーバーしてフェドラチニブ群に再ランダム化された被験者では、フェドラチニブ投与後の EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（4 週間後の奏効確定の有無を問わない）は、400 mg 群で 28.6%（10/35 例）、500 mg 群で 44.4%（16/36 例）であった。

副次評価項目

- 本試験では、主な副次評価項目である症状の改善例の割合について、プラセボに対するフェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg の臨床的に意味のある、統計学的に有意な優越性が示された（統計学的比較の多重性を制御するためステップダウン法を用いた）。
  - ベースラインの TSS に欠測のない ITT 集団で、症状の改善例の割合（EOC6 時点で TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合）は、プラセボ群 8.2%、400 mg 群 39.6%、500 mg 群 34.1%であった（プラセボとの比較ではいずれも $p < 0.0001$、両側有意水準 0.025）。
  - 症状の評価には、MF 患者での臨床的ベネフィットを示す症状の臨床的に意味のある改善を把握するためにデザインされ、バリデートされた MF 特異的ツール（modified MFSAF）を用いた。
  - 症状解析対象集団での症状の改善例の割合は ITT 集団での結果と類似していた。
  - 症状解析対象集団では、フェドラチニブ各群で約 29.0%の被験者が Cycle 1 終了時点で TSS が 50%以上減少した。Cycle 2 から 6 までの期間では、TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、400 mg 群で 38.2%以上、500 mg 群で 29.2%以上であった。
    - これらの結果から、フェドラチニブ投与により早ければ Cycle 1 終了時点で症状の改善が示され、この改善は EOC6 までの投与期間を通して維持された。これは、各サイクル終了時の TSS のベースラインからの変化量及び変化率によって確認された。
    - 欠測値を補完した症状の改善例の割合の解析でも同様の結果が得られ、主解析の頑健性が確認された。
  - 症状解析対象集団では、フェドラチニブ 400 mg 群及び 500 mg 群の被験者の大部分（それぞれ 78.9%及び 84.2%）で、ある程度の TSS の改善が認められたことから、フェドラチニブ投与の臨床的ベネフィットが確認された。
  - ベースラインの血小板数によらず、症状解析対象集団のフェドラチニブ 400 mg 群又は 500 mg 群では、EOC6 時点でプラセボ群と比較して臨床的に重要な症状の改善（TSS が 50%以上減少）が認められた。
  - 症状解析対象集団では、EOC6 時点で何らかの TSS の改善（変化率 ≤ 0）が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比べて 400 mg 群及び 500 mg 群で高かった。
    - EOC6 時点の変化率が得られた被験者のうち、TSS が 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群 14.3%、400 mg 群 50.7%、500 mg 群 54.4%であった。
- 症状解析対象集団では、プラセボ群との差が小さかったそう痒症を除き、全ての個々の症状（modified MFSAF）で 400 mg 群及び 500 mg 群ともに明らかな改善が認められた。
- ITT 集団では、4 週間後に確定された 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、プラセボ群 2.1%、 400 mg 群 49.0%、500 mg 群 52.6%であった。統計学的比較の多重性を制御するためのステップダウン法に基づき、フェドラチニブ各群は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（プラセボとの比較でいずれも $p < 0.0001$、両側有意水準 0.025）。
  - 評価可能被験者集団では、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 ITT 集団での結果より高く、その差は 500 mg 群でより大きかった。

- Kaplan-Meier推定によると、脾腫に対する奏効期間（SVRが35%以上）の中央値は、フェドラチニブ400 mg群で18.2ヵ月、500 mg群で19.7ヵ月であった（ITT集団）。フェドラチニブ各群の奏効例のうち、それぞれ11.1%及び14.0%で試験期間中に進行又は死亡が認められた。
  – 奏効期間の追跡期間は、試験の早期中止による大規模な打ち切りの影響を受けており、フェドラチニブ400 mg群では0～18.2ヵ月、500 mg群では0～19.7ヵ月であった。
- 本試験の早期中止のため、追跡期間が短かった（追跡期間の中央値は各投与群で約575日）ことから、PFS及びOSの評価項目の解析は行わなかった。

<u>探索的評価項目</u>

- modified IWG-MRT判定基準を用いた治験担当医師の評価に基づき、Cycle 3終了（EOC3）及びEOC6時点で臨床的改善が認められた割合は、プラセボ群に比べてフェドラチニブ両群で大幅に高かった。
  – ITT集団と評価可能被験者集団の結果は類似していた。
- EQ-5D質問票による評価では、プラセボ群に比べてフェドラチニブ両群でHRQoLの改善が認められた。
- プラセボ群と400 mg群及び500 mg群との比較で、ベースラインからCycle 7までの個々の症状の最も顕著な改善（MPN-SAF）は、低活動性（プラセボ群 0%、400 mg 群−66.7%、500 mg 群−57.1%）であった。
  – MFSAF と同じ症状を評価した項目（例：腹痛、腹部不快感、及び寝汗）での結果は同様であり、MFSAFで得られた結果が確認された。
- いずれの投与群でも、ベースラインと比較してEOC3及びEOC6時点でJAK2V617F変異量に有意な変化は認められなかった。
- Cycle 6時点で骨髄線維化の改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群で10.7%、400 mg群で11.8%、500 mg群で24.1%であった。疾患改善の早期指標となる可能性があるCycle 6時点のTSSの減少と骨髄線維化の状態には相関傾向が認められた。
- Cycle 6時点で評価した被験者数が少なかったため、フェドラチニブ投与後に細胞遺伝学的プロファイルが正常化又は悪化する明らかな傾向は認められなかった。染色体異常と治療効果又は疾患予後との間の相関分析は実施しなかった。
- MF患者の定常状態（Cycle 2 Day 1）での血漿中フェドラチニブの平均トラフ濃度（標準偏差）は、400 mg群で1088 (662) ng/mL、500 mg群で1306 (918) ng/mLであった。
- 薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子型変異、並びに遺伝子型から予測される代謝表現型は、本試験のMF患者のフェドラチニブ曝露量に影響を及ぼさなかった。
- Cycle 6までの入院回数はプラセボ群及び500 mg群に比べて400 mg群で少なく、緊急入院の件数はプラセボ群に比べて400 mg群及び500 mg群で少なかった。

<u>主な **Post-hoc** 解析</u>

- より厳密な14日間のanalysis visit windowを用いて、脾腫に対する奏効割合（SVRが35%以上、4週間後の奏効確定有り）の感度分析を実施した結果、主な有効性解析の頑健性が確認された。

- フェドラチニブ群での脾腫に対する奏効割合は、早ければ Cycle 3 から認められた（プラセボ群 1.0%、400 mg 群 42.7%、500 mg 群 48.5%）。
- EOC3 時点で脾臓サイズが 50%以上縮小した被験者の割合は、プラセボ群は 3.1%であったが、400 mg 群は 47.9%、500 mg 群は 43.3%であった。EOC6 時点ではそれぞれ 3.1%、46.9%及び 47.4%であり、EOC3 時点での各投与群の結果と同様であった。

全体的な有効性の結論

本試験の結果から、MF 患者（PMF、post-PV MF 及び post-ET MF）に対するフェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg の有効性が確認された。本試験の主要評価項目及び主な副次評価項目では、プラセボ群と比較してフェドラチニブ各群で臨床的に意味のある統計学的に有意な改善が認められた。SVR 及び症状改善ではフェドラチニブはプラセボより優れていた。結果は全ての補助的解析で頑健性が示されており、臨床的に重要な全てのサブグループで一貫していた。いずれの予後因子からも重要な交絡因子やバイアスは認められなかった。

5.1.12.4 安全性

本第 3 相試験で認められたフェドラチニブの安全性及び忍容性は、第 1 相及び第 2 相試験の結果と一貫しており、全体として有害事象は管理可能であった。投与量 400 mg の忍容性は 500 mg よりも良好であると考えられ、特に Grade 3/4 の TEAE（血小板減少症を含む）、減量又は休薬に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）

Cycle 6 まで

- All Treated 集団の大多数の被験者（93.7%以上）に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、TEAE の大部分は Grade 1/2 であった。
- 全体で発現割合が高かった非血液学的 TEAE は下痢、悪心及び嘔吐であった。主な血液学的 TEAE は貧血であった。
- 神経系障害（全 Grade）は、プラセボ群と比較してフェドラチニブ群で約 3 倍多く報告された。全投与群で発現割合が高かった主な事象は浮動性めまい及び頭痛であった。
- 投与群間で発現割合に 5%以上の差があった TEAE（全 Grade）は以下のとおりであった。
  - プラセボ群に比べて 400 mg 群で高かった事象：下痢、悪心、貧血、嘔吐、筋痙縮、血中クレアチニン増加、四肢痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ（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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加
  - プラセボ群に比べて 500 mg 群で高かった事象：下痢、嘔吐、悪心、貧血、血小板減少症、便秘、無力症、血中クレアチニン増加、血液製剤輸血必需者、高カリウム血症、好中球減少症、AST 増加、浮動性めまい、リパーゼ増加、筋痙縮及び尿路感染
  - 500 mg 群に比べて 400 mg 群で高かった事象：下痢、悪心、貧血、四肢痛、心不全、及び排尿困難

  - 400 mg 群に比べて 500 mg 群で高かった事象：嘔吐、血小板減少症、便秘、無力症、好中球減少症及び体重減少
- Grade 3/4 の TEAE の発現割合は、プラセボ群に比べてフェドラチニブ群で高く、400 mg 群に比べて 500 mg 群で高かった。
- Cycle 6 までに報告された Grade 3/4 の TEAE のうち、投与群間で発現割合に 5%以上の差があった TEAE は以下のとおりであった。
  - プラセボ群に比べて 400 mg 群で高かった事象：貧血及び下痢
  - プラセボ群に比べて 500 mg 群で高かった事象：貧血、血小板減少症、嘔吐、好中球減少症、血液製剤輸血必需者、リパーゼ増加、悪心及び下痢
  - 500 mg 群に比べて 400 mg 群で高かった事象：貧血及び心不全
  - 400 mg 群に比べて 500 mg 群で高かった事象：血小板減少症、嘔吐、好中球減少症、血液製剤輸血必需者、リパーゼ増加及び悪心
- サブグループ解析：
  - 全体として、曝露期間の中央値及び相対用量強度の中央値は、500 mg 群の 75 歳超の被験者で曝露期間の中央値が低かったことを除き、Cycle 6 までの全てのサブグループ解析において投与群間で同程度であった。全投与期間では、500 mg 群の 75 歳超、65 歳超、女性及びベースラインの ECOG PS が 1 以上のサブグループで曝露期間が短くなる傾向が認められた。相対用量強度の中央値は、全投与期間を通して 500 mg 群の全てのサブグループで約 5%低く、なかでも 75 歳超及びアジア人のサブグループで最も低かった。
  - TEAE の発現割合及び分布はほとんどのサブグループで類似しており、全体的に All Treated 集団と類似していた。PT の発現割合に差があったサブグループでは、プラセボ群とフェドラチニブ群で類似したパターンが認められた。
  - ベースラインの ECOG PS が 1 以上の被験者ではプラセボ群及びフェドラチニブ群で治験薬投与後に発現した SAE 全体の増加が認められ、ヒドロキシウレアの投与歴がある被験者では心不全の SAE の増加が認められた。

全投与期間

- 全投与期間にフェドラチニブ群で報告された全ての TEAE（全 Grade）及び Grade 3/4 の TEAE の発現割合は、Cycle 6 までの発現割合より高い又は同程度であった。

クロスオーバー安全性解析対象集団

- プラセボ群からフェドラチニブ 400 mg 又は 500 mg へのクロスオーバー後に報告された主な TEAE（全 Grade）及び Grade 3/4 の TEAE は、All Treated 集団のフェドラチニブ群で全投与期間に報告された主な TEAE（全 Grade）及び Grade 3/4 の TEAE と同様であった。
- クロスオーバー後にフェドラチニブを投与されたプラセボ群での TEAE（全 Grade）及び Grade 3/4 の TEAE の発現割合は、全投与期間にフェドラチニブを投与された被験者の TEAE の発現割合より概して低い又は同程度であった。

死亡、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象及び投与中止又は用量調節に至った有害事象

Cycle 6 まで

- Cycle 6 までで最終投与後 30 日以内の死亡の発現割合は、プラセボ群 6.3%、フェドラチニブ 400 mg 群 2.1%及び 500 mg 群 3.1%であった。主な死因が有害事象であった死亡はそれぞれ 4.2%、1.0%及び 3.1%であり、PD による死亡はそれぞれ 2.1%、1.0%、0%であった。心原性ショックにより死亡した 1 例は治験薬と関連ありと判断された。
- 治験薬投与後に SAE を発現した被験者の割合は、プラセボ群及び 400 mg 群（それぞれ 23.2%及び 20.8%）で 500 mg 群（26.8%）より低かった。治験薬投与後に発現した主な SAE（いずれかの投与群で発現割合 3%以上）は、心不全（プラセボ群 3.2%、400 mg 群 5.2%及び 500 mg 群 1.0%）、貧血（それぞれ 1.1%、2.1%及び 5.2%）、腹水（それぞれ 3.2%、0%及び 0%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 8.4%、400 mg 群 13.5%及び 500 mg 群 24.7%、減量／休薬に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 14.7%、30.2%及び 50.5%であり、プラセボ群に比べてフェドラチニブ群で高く、400 mg 群に比べて 500 mg 群で高かった。

全投与期間

- 全投与期間で最終投与後 30 日以内の死亡の発現割合は、フェドラチニブ 400 mg 群と 500 mg 群で同程度であり（それぞれ 5.2%及び 6.2%）、主な死因が有害事象であった死亡はそれぞれ 2.1%及び 5.2%、PD による死亡はそれぞれ 3.1%及び 1.0%であった。400 mg 群の 2 例に治験薬の最終投与後 30 日以内の Grade 5 の TEAE が発現し、いずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（急性白血病及び心原性ショック各 1 例）。
- 全投与期間でのフェドラチニブ群の治験薬投与後に発現した SAE 及び治験薬の投与中止又は用量調節に至った TEAE の発現割合は、Cycle 6 までの発現割合より高い又は同程度であった。

クロスオーバー安全性解析対象集団

- クロスオーバー安全性解析対象集団の死亡被験者 10 例のうち、1 例を除く全例が治験薬の最終投与後 30 日より後に死亡した。フェドラチニブへのクロスオーバー後に発現し、治験薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE は認められなかった。
- クロスオーバー後にフェドラチニブを投与されたプラセボ群での SAE の発現割合は、400 mg 群と 500 mg 群で同程度であった。クロスオーバー後にフェドラチニブを投与されたプラセボ群での、治験薬の投与中止又は減量／休薬に至った TEAE（全 Grade）の発現割合は、500 mg 群に比べて 400 mg 群で低かった。
- クロスオーバー後にフェドラチニブを投与されたプラセボ群での SAE 及び治験薬の投与中止又は用量調節に至った TEAE の発現割合は、全投与期間を通してフェドラチニブを投与された被験者での発現割合より概して低い又は同程度であった。

治験実施計画書に規定した特に注目すべき有害事象（AESI）

治験担当医師は医学的に重要な臨床検査値異常のみを有害事象として報告することとされたため、臨床検査値に基づく事象の発現割合が TEAE に基づく発現割合よりも高いことが予想された。

- **Grade 3/4 の貧血及び赤血球輸血依存**：貧血は、本試験で最も発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE であった。死亡に至った貧血は報告されなかった。平均ヘモグロビン値に基づくと、貧血悪化の傾向は通常最初の 3～4 サイクルまでに発現し、Cycle 6 の前に部分的な回復及び安定が認められた。フェドラチニブ群の曝露期間が長かったことを考慮すると、輸血依存となった被験者の割合はプラセボ群、400 mg 群及び 500 mg 群で同程度であった。Grade 3/4 の貧血については、400 mg と 500 mg の間に強い用量依存性はないと考えられた。Grade 3/4 の貧血は、休薬／減量又は赤血球輸血により管理可能であり、投与中止の主な原因ではなかった。
- **Grade 3/4 の血小板減少症**：血小板減少症は、本試験で発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE の 1 つであった。死亡に至った血小板減少症は報告されなかった。臨床検査値及び有害事象の発現状況に基づくと、Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合は、Cycle 6 までのプラセボ群と 400 mg 群で同程度であったが、Cycle 6 まで及び全投与期間を通して、一貫して 500 mg 群では 400 mg 群より高かった。Grade 3/4 の血小板減少症は減量の主な原因ではなく、多くの場合、休薬及び支持療法が実施された。Grade 3/4 の血小板減少症は、最初の 6 サイクルまでに投与中止に至ることはほとんどなかったが、全投与期間では、フェドラチニブ両群とも約 5%の被験者が Grade 3/4 の血小板減少症により投与中止に至った。重度の出血イベントを伴う Grade 3/4 の血小板減少症は 2 例のみであった。
- **ウェルニッケ脳症**：本試験の全被験者のうち、ウェルニッケ脳症と関連する可能性のある徴候又は症状が認められた被験者を対象としたレトロスペクティブ解析及び専門家のレビューを行った。その結果、1 例がウェルニッケ脳症と診断され、他 3 例で専門家のコンセンサスが得られなかった。ウェルニッケ脳症が疑われた 4 例はいずれもフェドラチニブ 500 mg 群であった。チアミン非補充状態での栄養障害並びに重度の下痢をもたらす慢性悪心、嘔吐、及び体重減少はチアミン欠乏の原因として知られており、ウェルニッケ脳症を引き起こす可能性がある。これらのウェルニッケ脳症が疑われた 4 例はいずれも、適切にコントロールされていない既存の栄養障害、体重減少及び／又は重大な胃腸障害のほか、チアミン欠乏に寄与した可能性のある他のリスク因子を有していた。症状発現時のチアミン濃度は、1 例が正常値であり、他の 3 例は未測定であった。1 例はフェドラチニブの投与を 2 週間休薬しており、症状発現前は静脈内輸液のみを受けていた。解析により、これらのフェドラチニブ投与被験者でのウェルニッケ脳症の原因は、栄養障害、悪心、嘔吐及び下痢など、多因子性であることが示唆された。
- **心不全／心筋症**：重篤かつ死亡に至った心不全の症例を規制当局に報告するとともに、心不全又は心筋症を引き起こすチアミン欠乏との関連性から、フェドラチニブ投与被験者でウェルニッケ脳症発現が疑われた症例も報告した。本試験で治験薬投与後に心不全（全 Grade）を発現した被験者数は少なく、プラセボ投与被験者と比較してフェドラチニブ投与被験者に共通した心不全の徴候は認められなかった。Cycle 6 まででは、本事象は 400 mg 群［6.3%（6/96 例）］でプラセボ群［3.2%（3/95 例）］の約 2 倍発現したが、500 mg 群の発現割合［1.0%（1/97 例）］はプラセボ群よりも低かった。全試験期間では、フェドラチニブ投与被験者の曝露期間がプラセボ投与被験者の 2 倍を超えていたことを考慮すると、本事象の発現割合はフェドラチニブ投与被験者とプラセボ投与被験者で同程度であることがデータから示唆される。治験薬との関連のある心不全は 1 例のみに発現した。基礎心疾患は骨髄増殖性疾患を有する患者によくみられること

から、本試験の被験者では基礎心疾患及び心疾患リスク因子を有する割合が高いことは予想された。フェドラチニブ臨床プログラムのデータ安全性モニタリング委員会は、全ての心不全症例をレビューしたが、フェドラチニブ投与との因果関係を明確にすることはできなかった。

- **Grade 3/4 の ALT、AST 又は総ビリルビン（TBL）増加**：MF 患者では、ベースラインのビリルビン及びアルカリホスファターゼ増加を含む肝障害、並びに髄外造血などの多くの要因に続発する肝腫大がみられることが多い。本試験では、治験薬投与後に Grade 3/4 の ALT、AST 又は TBL の増加が認められた。Grade 3/4 の TBL の臨床検査値に基づくと、プラセボ群とフェドラチニブ群に違いは認められなかったが、Grade 3/4 の ALT 及び AST 増加の発現割合は、特に全試験期間ではフェドラチニブ群で高かった。なお、Cycle 6 まではプラセボ群とフェドラチニブ群との間に Grade 2 以上（基準値上限の 3 倍以上）の ALT 及び／又は AST 増加の発現割合に差は認められなかった。本 AESI リスク分類で報告された有害事象は、ほとんどが臨床的に重要ではなく、薬物性肝障害には至らなかった。本分類で最も発現割合が高かった Grade 3/4 の TEAE 及び SAE である腹水は、肝酵素上昇と関連しなかった。1 例に報告された肝炎は、膵炎から肝臓の炎症に至ったものであった。2 例（プラセボ群 1 例、500 mg 群 1 例）が Hy's law の検査値基準に該当したが、いずれの被験者も、これらの肝機能異常には別の要因が考えられた（プラセボ群の 1 例は敗血症の急性期に多臓器不全を生じて死亡、500 mg 群の 1 例は肺臓炎及び敗血症を発現して死亡した）。Hy's law の基準を全て満たした被験者はいなかった。Grade 3/4 の ALT、AST 又は TBL の増加は、治験実施計画書に記載されたモニタリング及び用量調節により管理可能であった。
- **Grade 3/4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症**：第 1 相用量漸増試験（TED12037 試験）では、フェドラチニブ 800 mg/日を投与したとき、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の用量制限毒性が認められたが、膵炎の臨床所見は伴わなかった。本試験では、Grade 3/4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症に関連する TEAE 及び臨床検査値の発現割合は、プラセボ群と比べて 400 mg 群で高く、400 mg 群と比べて 500 mg 群で高かった。本試験では、膵炎（Grade 3 の SAE）が 1 件報告された。本事象は、投与開始後 6 ヵ月間にリパーゼ及びアミラーゼの増加が認められなかった 1 例で Cycle 7 に突如発現し、投与中止により回復した。Grade 3/4 のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加をサイクルごとに評価したところ、これらの事象はほとんどが投与初期（Cycle 1 又は 2）に発現し、フェドラチニブ投与被験者での発現割合はその後上昇することなく安定していた。
- <u>二次発がん</u>：MF 患者集団では急性骨髄性白血病（AML）への移行が予想される。本試験のランダム化投与期間中では、プラセボ群 2 例、400 mg 群 0 例、500 mg 群 1 例で AML への移行が報告された。全投与期間では、AML への移行は一般的な MF 患者集団で報告されている割合を上回らなかった。その他の二次発がんの発現割合増加の傾向は認められなかった。リンパ腫は報告されなかった。AML への移行を含む二次発がん発現被験者のレビューでは、フェドラチニブ投与被験者でのリスク増加は示唆されていない。

<u>その他の特定の **TEAE**</u>

- **胃腸障害の TEAE（下痢、悪心、嘔吐）**：胃腸障害の TEAE である下痢、悪心又は嘔吐の発現割合は Cycle 1 で最も高く、Cycle 2 で減少し、Cycle 3 で更に減少し、その後 Cycle 4～6 ではばらつ

きはあるものの、一定に保たれた。フェドラチニブ 400 mg 群と 500 mg 群との間で、これらの事象に強い用量依存性はないと考えられる。胃腸障害の TEAE の発現割合は高かったものの、これらの事象は治験薬投与中止の主な理由ではなかった。

- **感染症の TEAE**：全体として、感染症の TEAE の発現割合は 3 群間で同程度であった。このことから、フェドラチニブ両群でプラセボ群より発現割合が高かった Grade 2 の尿路感染を除き、フェドラチニブは感染症の発現に寄与しないことが示唆された。
- **血中クレアチニン増加**：血中クレアチニン増加の発現割合は、プラセボ群に比べてフェドラチニブ群で高かった。血中クレアチニン増加はほとんどの被験者で Grade 1/2 であった。治験担当医師は医学的に重要な臨床検査値異常のみを有害事象として報告することとされたため、臨床検査値に基づくクレアチニン増加の発現割合が TEAE として報告された発現割合よりも高いことが予想された。より重度の血中クレアチニン増加又は腎不全若しくは腎障害に関連する事象は、ほとんどが合併症若しくは腎機能障害の素因となる事象（心不全、敗血症等）又は慢性腎臓病の基礎疾患を有する場合に発現した。クレアチニン増加に関してフェドラチニブ 400 mg と 500 mg との間に強い用量依存性はないと考えられ、Cycle 6 までの血中クレアチニン増加の経時的な発現割合の上昇は示唆されなかった。クレアチニン増加は休薬／減量により管理可能であり、投与中止の主な原因ではなかった。

臨床検査値異常–Cycle 6 まで

- 血液学的検査に基づく：
  - 最もよくみられた臨床検査値異常は貧血であり、全投与群の 91%～99%に報告された。Grade 3 の貧血の発現割合はプラセボ群（24.2%）に比べてフェドラチニブ各群（400 mg 群 41.7%、500 mg 群 56.3%）で高かった。Grade 4 の貧血は報告されなかった。
  - 血小板数減少は全投与群の 47%～59%に報告された。Grade 3/4 の血小板数減少の発現割合は、プラセボ群（Grade 3/4：6.3%及び 3.2%）及び 400 mg 群（Grade 3/4：8.3%及び 3.1%）に比べて 500 mg 群（Grade 3/4：16.7%及び 6.3%）で高かった。
  - 好中球数減少は全投与群の 16%～41%に報告され、500 mg 群で最も多く発現した。Grade 3/4 の好中球数減少の発現割合は、プラセボ群（Grade 3/4：5.4%及び 0%）及び 400 mg 群（Grade 3/4：5.3%及び 1.1%）に比べて 500 mg 群（Grade 3/4：11.5%及び 4.2%）で高かった。
  - リンパ球数減少は全投与群の 53%～64%に報告された。Grade 3/4 のリンパ球数減少の発現割合は、プラセボ群 14.1%及び 7.6%、400 mg 群 14.7%及び 3.2%、500 mg 群 19.8%及び 5.2%であった。
  - ベースライン時に白血球増加症が認められ、Cycle 6 までに白血球数が基準値範囲内となった被験者の割合は、全てのサイクルで一貫して、プラセボ群に比べて 400 mg 群及び 500 mg 群で高かった。
- 全体として、肝酵素上昇の発現割合が高く、ALT 増加及び AST 増加の発現割合はプラセボ群に比べてフェドラチニブ両群で高かった。肝酵素上昇のほとんどは Grade 1/2 であった。
- クレアチニン増加は全投与群の 30%～74%に報告され、その発現割合はプラセボ群に比べて 400 mg 群及び 500 mg 群で高かった。クレアチニン増加のほとんどは Grade 1/2 であった。

- 血清アミラーゼ増加は全投与群の 7%～24%に報告され、リパーゼ増加は 7%～38%に報告された。膵酵素の臨床検査値異常の発現割合は、プラセボ群に比べてフェドラチニブ群で高かった。Grade 3/4 の膵酵素臨床検査値異常はわずかであった。
- 電解質又は代謝に関する臨床検査値異常の発現割合は、投与群間でおおむね同程度であった。

<u>その他の安全性パラメータ</u>

- Cycle 6 までに potentially clinically significant abnormality（PCSA）としてベースラインから 5%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてフェドラチニブ群で高かった（プラセボ群 12.8%、400 mg 群 23.2%、500 mg 群 19.4%）。ベースラインから Cycle 6 までに 5%以上の体重減少の PCSA が認められた被験者の割合は、プラセボ群及び 400 mg 群に比べて 500 mg 群で高かった（それぞれ 18.1%、16.8%及び 23.7%）。
- 薬物動態（PK）／薬力学（PD）-心電図（ECG）解析により、フェドラチニブ 400 mg 及び 500 mg を投与したとき、定常状態における最高血漿中濃度での Fridericia の式で補正した QT 間隔（QTcF）の延長は閾値の 10 msec を下回ることが示されたことから、500 mg までの用量でフェドラチニブを反復投与しても QT 延長のリスクはほとんどないことが示唆された。
- バイタルサイン及び ECOG PS を含むその他の安全性パラメータを評価した結果、本患者集団ではフェドラチニブ投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

<u>チアミン補充期間</u>

- チアミン補充期間中の安全性評価では、特にウェルニッケ脳症のリスクに関連して、フェドラチニブの影響による有害事象は示唆されなかった。

<u>全般的な安全性の結論</u>

本試験でのフェドラチニブの安全性プロファイルは、これまでの試験でのフェドラチニブの安全性プロファイルと一致しており、有害事象はおおむね管理可能である。Cycle 6 までのプラセボ対照データに基づくと、フェドラチニブの安全性プロファイルで特徴的な有害事象は、胃腸毒性（悪心、嘔吐及び下痢）、神経毒性（頭痛及び浮動性めまい）、血液毒性（貧血及び血小板減少症）、Grade 1/2 の肝酵素上昇（ALT 及び AST）、膵酵素増加及びクレアチニン増加であり、投与中止に至ることは少なかった。ウェルニッケ脳症の可能性がある被験者はフェドラチニブ 500 mg 群で報告され、いずれの被験者もウェルニッケ脳症のリスクを増加させることが知られている素因を有していた。フェドラチニブ 400 mg の忍容性は 500 mg よりも良好であると考えられ、特に Grade 3/4 の TEAE（血小板減少症を含む）、減量又は休薬に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。

5.1.13 結論

本試験の主要評価項目及び主な副次評価項目は達成され、プラセボ群とフェドラチニブ各群との間で脾腫に対する奏効割合及び症状の改善例の割合に臨床的に意味のある統計学的有意差が認められた（プラセボ群との比較ではいずれも $p < 0.0001$、両側有意水準 0.025）。SVR 及び症状の改善に関するフェドラチニブのプラセボに対する優れた結果は頑健であり、臨床的に重要な全てのサブグル

ープで一貫していた。フェドラチニブ投与による症状の改善は早ければ Cycle 1 終了時点で認められ、この改善は EOC6 までの投与期間を通して維持され、更に増強された。いずれの予後因子からも重要な交絡因子やバイアスは認められなかった。

本試験でのフェドラチニブの安全性プロファイルは、これまでの試験でのフェドラチニブの安全性プロファイルと一致しており、有害事象はおおむね管理可能である。Cycle 6 までのプラセボを対照としたデータに基づくと、フェドラチニブの安全性プロファイルで特徴的な有害事象は、胃腸毒性（悪心、嘔吐、及び下痢）、神経毒性（頭痛及び浮動性めまい）、血液毒性（貧血及び血小板減少症）、Grade 1/2 の肝酵素上昇（ALT 及び AST）、膵酵素増加及びクレアチニン増加であり、投与中止に至ることは少なかった。フェドラチニブ 400 mg の忍容性は 500 mg よりも良好であると考えられ、特に Grade 3/4 の TEAE（血小板減少症を含む）、減量又は休薬に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE の発現割合は低かった。

本試験の結果は、MF 患者におけるフェドラチニブの良好なベネフィット・リスク評価を裏付けるものである。有効性及び安全性の所見を考慮すると、フェドラチニブ 400 mg の 1 日 1 回投与が推奨される。

5.2 FEDR-MF-002 試験（参考資料：M5.3.5.1-2）

5.2.1 試験の標題

A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated with Ruxolitinib【FEDR-MF-002 CSR, Synopsis】

5.2.2 治験実施施設及び地域

16 ヵ国（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、韓国、オランダ、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、英国）の 78 施設で実施し、うち 15 ヵ国の 74 施設で実際に被験者 1 例以上がランダム化された。オランダでランダム化された被験者はいなかった。治験依頼者は、20[redacted] 年 [redacted] 月までにロシア連邦の 8 施設の試験を終了した。この時点で、ロシア連邦の 8 例が投与を継続していた。被験者は試験終了時の手順を完了し、現地の標準治療に移行した。

5.2.3 試験期間

試験開始日：2019 年 9 月 9 日

試験終了日：継続中、データカットオフ日：2022 年 12 月 27 日

5.2.4 試験の相

第 3 相

5.2.5 目的

5.2.5.1 主要目的

フェドラチニブ群及び現状で利用可能な最善の治療（Best available therapy：BAT）群でベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小（SVR）が認められた被験者の割合を評価する。対応する評価項目は、Cycle 6 終了（EOC6）時点の磁気共鳴画像法（MRI）／コンピュータ断層撮影法（CT）による脾腫に対する奏効割合とした。

5.2.5.2 副次目的

主な副次目的：

- 骨髄線維症症状評価フォーム（MFSAF）を用いて、EOC6 時点で骨髄線維症（MF）に関連する症状がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合を評価する。
- EOC6 時点でベースラインから 25%以上の SVR が認められた被験者の割合を評価する。

その他の副次目的：

- フェドラチニブの安全性を評価する。
- 触診による脾臓サイズの縮小を評価する。
- MRI／CT 及び触診による脾腫に対する奏効期間を評価する。
- 症状に対する奏効期間を評価する。
- 脾腫及び疾患の無増悪生存期間を評価する。
- 胃腸障害事象及びウェルニッケ脳症を含む脳症に対するリスク軽減戦略の有効性を評価する。
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life（EORTC QLQ-C30）を用いて健康関連 Quality of Life（HRQoL）を評価する。
- EuroQol 5 dimensions 5-level（EQ-5D-5L）質問票を用いて患者報告アウトカム（PRO）を評価する。
- 全生存期間（OS）を評価する。

5.2.6 試験デザイン

本試験は、有効性及び安全性に関してフェドラチニブと BAT を比較する、ランダム化、オープンラベル試験であった。投与サイクルは、割り付けられた投与群にかかわらず 28 日間と定義した。最初の 3 サイクルは Day 1 及び Day 15 に、その後のサイクルは Day 1 に来院した。Cycle 1 Day 8 に、治験実施医療機関は被験者に電話連絡し、悪心、嘔吐及び下痢の発現状況を評価し、その管理について協議した。被験者は、許容できない毒性、治療効果の欠如、International Working Group for

Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準 2013 年版に基づく病勢進行が認められるまで、又は同意を撤回するまで治験薬の投与を継続した。

脾腫の病勢進行（MRI／CT 測定）が確認された場合、EOC6 時点の治療効果判定前のいつでも、又は EOC6 時点の治療効果判定後に BAT 群からフェドラチニブ群へのクロスオーバーが許容された。

何らかの理由で治療を中止した全ての被験者を追跡調査した。

- 治験薬の最終投与後 30 日間は安全性データを収集する。
- 生存状況、後治療、新たな悪性腫瘍及び MF から急性骨髄性白血病（AML）への進行については、死亡、追跡不能又は追加データ収集に関する同意撤回まで 3 ヵ月ごとに収集する。

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：192 例

投与例数：201 例（フェドラチニブ群 134 例、BAT 群 67 例）

解析時：

- Intent to treat（ITT）集団、安全性解析対象集団：201 例（フェドラチニブ群 134 例、BAT 群 67 例）
- Per-protocol（PP）集団：160 例（フェドラチニブ群 105 例、BAT 群 55 例）
- EOC6 後に BAT 群からフェドラチニブ群にクロスオーバーした集団：46 例

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験は、ルキソリチニブによる治療歴のある、動的国際予後判定システム（DIPSS）の中間-2 若しくは高リスクに分類される原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）から移行した MF（post-PV MF）又は本態性血小板血症（ET）から移行した MF（post-ET MF）を対象とし、以下の基準を満たす患者を適格とした。

- 同意説明文書への署名時点で 18 歳以上。
- 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）Performance status（PS）が 0、1 又は 2。
- 世界保健機関（WHO）分類 2016 年版に基づく PMF、又は IWG-MRT 判定基準 2007 年版に基づく post-ET MF 若しくは post-PV MF と診断され、最新の病理診断レポートで確認されている。
- DIPSS 中間-2 リスク又は高リスクの患者。
- MRI／CT 測定で脾臓容積が 450 cm^3 以上、脾臓サイズが左肋骨下縁 5 cm 以上の触知可能な脾腫がスクリーニング期に認められる。
- MFSAF を用いて合計症状スコア（TSS）（1 以上）が測定可能である。
- ルキソリチニブによる治療歴があり、以下の基準の 1 つ以上を満たす患者。
  - 3 ヵ月以上のルキソリチニブによる治療で効果不十分（難治性）（MRI による測定で SVR が 10%未満、又は触診による脾臓サイズのベースラインからの縮少が 30%未満と定義）、あるいは初回奏効後に当該パラメータの再増殖（再発）。

  - 28 日間以上のルキソリチニブによる治療で、以下のいずれかを併発（不耐容）。
    - ♦ 赤血球輸血を要する（2 単位／月以上を 2 ヵ月間）又は、
    - ♦ ルキソリチニブによる治療中に Grade 3 以上の有害事象（血小板減少症、貧血、血腫及び／又は出血）の発現。
- 前治療で発現した治療関連毒性が、ランダム化前の直近の治療開始前に Grade 1 又は治療前ベースラインまで回復している。
- 本治験に関連するあらゆる評価／手順の実施前に、同意説明文書の内容を理解し、自由意思で署名できる。
- 治験実施計画書に規定された来院及びその他の規定を遵守する意思があり実行できる。
- 治験実施計画書に規定された避妊法を遵守した。

以下のいずれかの基準に該当する患者はランダム化の対象から除外した。

- 臨床検査異常：
  - 血小板数 50×10^9/L 未満
  - 好中球絶対数（ANC）1.0×10^9/L 未満
  - 白血球数（WBC）100×10^9/L 超
  - 末梢血中骨髄芽球 5%以上
  - 推算糸球体ろ過量（eGFR）30 mL/min/1.73 m^2 未満
  - 血清アミラーゼ又はリパーゼが基準値上限（ULN）の 1.5 倍超
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍超
  - 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超：直接ビリルビン分画が総ビリルビンの 25%未満の場合、総ビリルビンが ULN の 1.5～3.0 倍であれば許容された。
- 妊婦又は授乳婦。
- 脾臓摘出を受けたことがある。
- 造血細胞移植を受けたことがある又は受ける予定がある。
- ウェルニッケ脳症を含む脳症の既往歴がある。
- ウェルニッケ脳症を含む脳症の徴候及び症状（例：重度の運動失調、眼麻痺、又は小脳病変の徴候）がある。
- チアミン欠乏（中央検査機関による全血中チアミン濃度が正常範囲を下回り、ランダム化前に是正されていないと定義）がある。
- チトクローム P450 3A4（CYP3A4）の強力又は中程度の誘導剤、又はチトクローム P450 2C19（CYP2C19）及び CYP3A4 の阻害剤であることが知られている医薬品、生薬又は食品を併用又は使用している。
- 化学療法、免疫調節薬療法、アナグレリド、免疫抑制療法、プレドニゾン 10 mg/日超又は同等の全身コルチコステロイドを受けている。ヒドロキシウレアの投与歴がある患者は、ランダム化前 14 日以内にヒドロキシウレアを投与されていなければ組入れ可能とした。
- ランダム化前 14 日以内にルキソリチニブの投与を受けている。

- ルキソリチニブ以外のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬の投与歴がある。
- 1 日 150 mg 超のアスピリンによる治療を受けている。
- ランダム化前 28 日以内に大手術を受けている。
- 慢性肝疾患（例：慢性アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、ヘモクロマトーシス、非アルコール性脂肪性肝炎）と診断されている。
- 対象疾患以外の悪性腫瘍の既往歴がある。ただし、ランダム化前 3 年以上にわたって治療を必要としなかった患者を除く。治験実施計画書に治療成功後の組入れが許容される悪性腫瘍の一覧を記載した。
- コントロール不良のうっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 III 度又は IV 度］がある。
- 既知のヒト免疫不全ウイルス感染、既知の活動性の B 型肝炎及び／又は C 型肝炎を有する。
- 重篤な活動性感染症を有する。
- 経口薬の吸収を阻害する可能性のある重大な胃障害又はその他の障害を有する。
- カプセル嚥下不能。
- 本試験に参加できないような重大な疾患、臨床検査異常、又は精神疾患を有する。
- 本試験に参加した場合、許容できないリスクにさらされると考えられる臨床検査異常などの状態にある。
- 試験データの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態にある。
- ランダム化前 30 日以内に他の治験薬の試験に参加した。
- 余命が 6 ヵ月未満である。

クロスオーバーの診断及び主な組入れ基準：

BAT 投与を受けている被験者は、以下のいずれかの基準を満たした場合、フェドラチニブ投与へのクロスオーバーが許容された。

1) クロスオーバー前 28 日以内に EOC6 時点の治療効果判定（MRI／CT 測定を含む）を完了した。
2) EOC6 時点の治療効果判定が完了していなかったが、脾腫の進行が確認された。
   確認された脾腫の進行は、中央画像検査機関の評価により MRI／CT 測定（クロスオーバー前 28 日以内）でベースラインから 25%以上の脾臓容積の増大と定義された。
   注：脾腫の進行が疑われる場合、進行の確認のために治療効果判定を随時実施することができた。MRI／CT 画像は指定された中央画像検査機関に送付され迅速進行と記された。

以下のいずれかに該当する場合、フェドラチニブ投与へのクロスオーバーから除外した。

1) クロスオーバー前 28 日以内に評価した以下のいずれかの臨床検査異常：

- 血小板数 25×10^9/L 未満、又は 50×10^9/L 未満（大出血を伴う場合）。
- ANC 0.5×10^9/L 未満。
- 末梢血中骨髄芽球 5%以上。

- eGFR 30 mL/min/1.73 m^2未満。
- 血清アミラーゼ又はリパーゼが ULN の 2.0 倍超。
- AST 又は ALT が ULN の 3 倍超。
- 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超：直接ビリルビン分画が総ビリルビンの 25%未満の場合、総ビリルビンが ULN の 1.5～3.0 倍であれば許容された。

2) 急性転化期 MF への移行／進行を示す徴候を有する。
3) クロスオーバー前 14 日以内にルキソリチニブ若しくは他の JAK 阻害薬又はヒドロキシウレアの投与を受けた。
4) チアミン欠乏（中央検査機関による全血中チアミン濃度が正常範囲を下回り、クロスオーバー前に是正されていないと定義）がある。
5) ウェルニッケ脳症の徴候又は症状（例：重度の運動失調、眼麻痺、又は小脳病変の徴候）があり、チアミン濃度及び脳 MRI によりウェルニッケ脳症が否定された記録がない。
6) CYP3A4 の強力な誘導剤であることが知られている医薬品、生薬又は食品、治療域が狭い感受性 CYP3A4 の基質、治療域が狭い感受性 CYP2C19 の基質、又は治療域が狭い感受性チトクローム P450 2D6（CYP2D6）の基質となる薬剤を併用又は使用している。
7) 重篤な活動性感染症を有する。

クロスオーバー後、被験者は C1D1 評価から評価スケジュールに従って試験を継続した。

5.2.9 治験薬及び投与方法

5.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

フェドラチニブは 100 mg カプセルとして供給された。被験者は合計 4 カプセルを 1 日 1 回、毎日同じ時間（可能であれば夕食時）に内服した。

フェドラチニブの用量は 400 mg／日であった。治験実施計画書に規定された基準に従って、300 mg 又は 200 mg への減量が許容された。

5.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

BAT は治験実施医療機関により提供された。BAT には治験担当医師が選択した治療が含まれるが、JAK 阻害薬、化学療法、アナグレリド、コルチコステロイド、造血成長因子、免疫調節薬、アンドロゲン又はインターフェロンに限らず、「治療なし」及び症状に応じた治療も含まれる。BAT には治験薬、フェドラチニブ（試験期間中に承認された場合）及び造血幹細胞移植は含まれなかった。

5.2.10 評価項目

5.2.10.1 有効性

評価項目は以下のとおり：

- 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（MRI／CT 測定）が認められた被験者の割合。

- 症状の改善例の割合：EOC6 時点の TSS でベースラインから 50%以上の症状の改善が認められた被験者の割合。
- 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）：EOC6 時点でベースラインから 25%以上の SVR（MRI／CT 測定）が認められた被験者の割合。
- 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）。
- MRI／CT 測定による奏効期間。
- 症状に対する奏効の持続性（DSR）。
- 触診による脾腫に対する奏効の持続性（DRP）。
- 脾腫及び疾患の無増悪生存期間（SDPFS）。
- EORTC QLQ-C30 を用いた HRQoL。
- EQ-5D-5L を用いた PRO。

5.2.10.2 安全性

評価項目は以下のとおり：

- 米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく全 Grade の有害事象の発現割合及び重症度。
- NCI CTCAE に基づく Grade 3/4 の有害事象（臨床検査値を含む）の発現割合及び重症度。
- 特に注目すべき有害事象（AESI）。
- 胃腸障害事象及びウェルニッケ脳症を含む脳症に対するリスク軽減戦略の有効性。

5.2.11 統計手法

5.2.11.1 有効性

本試験は多重検定を採用した。試験全体の有意水準 2.5%（片側）を維持するため、以下の順序で固定順序法を実施した。

1) 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（MRI／CT 測定）が認められた被験者の割合。
2) 症状の改善例の割合：EOC6 時点の TSS でベースラインから 50%以上の症状の改善が認められた被験者の割合。
3) 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 時点でベースラインから 25%以上の SVR（MRI／CT 測定）が認められた被験者の割合。

5.2.11.2 安全性

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団及びクロスオーバー安全性解析対象集団に基づいて実施した。TEAE 及び臨床検査異常の解析も、併合安全性解析対象集団及びクロスオーバー安全性解析対象集団に基づいて実施した。

治験薬（フェドラチニブ又は BAT）の初回投与日から最終投与日の 30 日後までに発現又は Grade が悪化した全ての有害事象を TEAE とみなした。

全ての有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の version 25.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

5.2.12 結果

5.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳：

計 316 例の被験者がスクリーニングされ、201 例がランダム化されたが 115 例（36.4%）はランダム化されなかった（うち 114 例は適格性基準を満たさなかった）。ランダム化された 201 例の内訳は、フェドラチニブ群 134 例、BAT 群 67 例であり、全ての被験者がランダム化された治験薬の投与を受けた。

カットオフ日時点で、フェドラチニブ群の計 91 例（67.9%）が投与を中止していた。BAT 群では、46 例（68.7%）がフェドラチニブ投与にクロスオーバーした。カットオフ日時点で、BAT 群の計 39 例（58.2%）（BAT 又はクロスオーバー後のフェドラチニブ）が投与を中止していた。治験薬の投与中止の主な理由は、有害事象［フェドラチニブ群 22 例（24.2%）及び BAT 群 8 例（20.5%）］及び被験者による同意撤回［フェドラチニブ群 17 例（18.7%）及び BAT 群 12 例（30.8%）］であった。

人口統計学的特性：

試験対象集団の年齢の中央値は 70 歳（範囲：38～91 歳）であった。被験者の大部分は白人であった。両群間で顕著な差はなかった。

5.2.12.2 曝露の状況

カットオフ日までの投与期間の中央値（Q1、Q3）は、フェドラチニブ群で 43.0（19.0、75.1）週、BAT 群で 24.7（22.6、26.7）週であった。

フェドラチニブ群では、100 例（74.6%）が 6 サイクル、85 例（63.4%）が 9 サイクル、66 例（49.3%）が 12 サイクルの投与を完了した。完了したサイクル数の中央値は 11 であった。フェドラチニブの平均 1 日投与量の中央値（Q1、Q3）は 398.4（322.0、400.0）mg/日、相対用量強度（実際の投与量を予定投与量で除した値）の中央値（Q1、Q3）は 96.7（75.6、100.0）%であった。BAT 群では、59 例（88.1%）が 6 サイクル、8 例（11.9%）が 9 サイクル、7 例（10.4%）が 12 サイクルの投与を完了した。完了したサイクル数の中央値は 7 であった。カットオフ日時点で完了した最大サイクル数は、フェドラチニブ群で 38 サイクル、BAT 群で 23 サイクルであった。クロスオーバー安全性解析対象集団の 46 例では、フェドラチニブのサイクル数の中央値（Q1、Q3）は 10（4、16）であった。

5.2.12.3 有効性

片側有意水準 0.025 で試験全体の第一種過誤率を制御し、主要評価項目（奏効割合：EOC6 時点で SVR 35%以上）及び 2 つの主な副次評価項目［症状の改善例の割合：EOC6 時点で TSS 50%以上減

少、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 時点で SVR 25%以上］で、BAT に対するフェドラチニブの優越性が証明された。

Table 5.2.12.3-1: Primary Endpoint: Spleen Volume Response Rate by MRI or CT Scan, Reduction by ≥ 35% (RR; ITT Population)

Response	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
RR at EOC6, n (%); (95% CI)	48 (35.8); (27.7, 44.6)	4 (6.0); (1.7, 14.6)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	29.6 (19.9, 39.4), < 0.0001	
Stratified analysis, based on IRT		
Difference in proportion (95% CI), p-value	29.6 (19.9, 39.3), < 0.0001	
Unstratified analysis		
Difference in proportion (95% CI), p-value	29.9 (19.9, 39.8), < 0.0001	
RR at EOC6, missing data imputation, n (%); (95% CI)	58 (43.3); (34.1, 52.5)	6 (9.0); (1.1, 17.0)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	34.3 (22.5, 46.0), < 0.0001	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; eCRF = electronic case report form; EOC6 = end of Cycle 6, IRT = Interactive Response Technology; RR = spleen volume response rate, ≥35% spleen volume reduction.

Table 5.2.12.3-2: Key Secondary Endpoint: Symptom Response Rate, ≥ 50% Reduction in TSS (Symptom Response Rate; ITT Population with Non-zero Baseline TSS)

Response	Fedratinib N = 126	BAT N = 65
Symptom response rate at EOC6, n, (%); (95% CI)	43 (34.1); (25.9, 43.1)	11 (16.9); (8.8, 28.3)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	17.1 (4.8, 29.4), 0.0033	
Stratified analysis, based on IRT		
Difference in proportion (95% CI), p-value	17.2 (4.9, 29.5), 0.0030	
Unstratified analysis		
Difference in proportion (95% CI), p-value	17.2 (4.9, 29.5), 0.0031	
Symptom response rate at EOC6, missing data imputation, n (%); (95% CI)	58 (45.9); (36.5, 55.3)	16 (25.2); (13.1, 37.3)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	20.7 (5.5, 35.8), 0.0037	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; eCRF = electronic case report form; EOC6 = end of Cycle 6, IRT = Interactive Response Technology; Symptom response rate = ≥ 50% reduction in TSS.

Table 5.2.12.3-3: Key Secondary Endpoint: Spleen Volume Response Rate by MRI or CT Scan, ≥ 25% Reduction (RR25; ITT Population)

Response	Fedratinib N = 134	BAT N = 67
RR25 at EOC6, n, (%); (95% CI)	63 (47.0); (38.3, 55.8)	9 (13.4); (6.3, 24.0)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	33.5 (21.9, 45.1), <0.0001	
Stratified analysis, based on IRT		
Difference in proportion (95% CI), p-value	33.3 (21.6, 44.9), <0.0001	
Unstratified analysis		
Difference in proportion (95% CI), p-value	33.6 (21.8, 45.3), <0.0001	
RR25 at EOC6, missing data imputation, n, (%); (95% CI)	80 (60.1); (50.9, 69.2)	12 (18.2); (8.4, 28.1)
Stratified analysis, based on eCRF		
Difference in proportion (95% CI), p-value	41.8; (28.5, 55.1), <0.0001	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval; eCRF = electronic case report form; EOC6 = end of Cycle 6, IRT = Interactive Response Technology; RR25 = spleen volume response rate, ≥ 25% spleen volume reduction.

その他の有効性の副次評価項目の結果は、おおむねフェドラチニブ群の優位性を裏付けていた。

- **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）**：EOC6 時点の触診で、フェドラチニブ群の 38 例（28.4%）及び BAT 群の 5 例（7.7%）に IWG-MRT 判定基準 2013 年版に基づく脾腫に対する奏効が認められた。この割合の差は 19.9%［95%信頼区間（CI）：10.0、29.7］であった。
- **奏効期間**：追跡調査期間の中央値（範囲）がフェドラチニブ群で 36.10（0.1～131.9）週、BAT 群で 18.65（0.1～65.1）週であり、Kaplan-Meier 法で得られた奏効期間の中央値はフェドラチニブ群で 86.3（95% CI：63.0、126.4）週、BAT 群では推定不能（NE）であった。
- **DRP**：追跡調査期間の中央値（範囲）がフェドラチニブ群で 56.10（3.7～139.4）週、BAT 群で 21.70（3.9～60.3）週であり、Kaplan-Meier 法で得られた DRP の中央値はフェドラチニブ群で 118.3（95% CI：76.0、NE）週、BAT 群で 47.1（95% CI：21.7、NE）週であった。
- **DSR**：追跡調査期間の中央値（範囲）がフェドラチニブ群で 11.50（0.1～102.1）週、BAT 群で 8.10（0.1～37.0）週であり、Kaplan-Meier 法で得られた DSR の中央値はフェドラチニブ群で 12.1（95% CI：8.1、16.1）週、BAT 群で 10.1（95% CI：4.1、16.7）週であった。
- **SDPFS**：追跡調査期間の中央値（範囲）がフェドラチニブ群で 46.20（0.1～148.9）週、BAT 群で 24.40（0.1～77.3）週であり、Kaplan-Meier 法で得られた SDPFS の中央値はフェドラチニブ群で 112.4（95% CI：75.0、NE）週、BAT 群で NE（95% CI：30.4、NE）週であった。
- **OS**：追跡調査期間の中央値（範囲）がフェドラチニブ群で 64.50（2.3～150.1）週、BAT 群で 63.70（1.9～146.0）週であり、Kaplan-Meier 法で得られた OS の中央値はフェドラチニブ群で NE

（95% CI：112.6、NE）週、BAT 群で 124.6（95% CI：98.9、NE）週であった。死亡は、フェドラチニブ群の 43 例（32.1%）及び BAT 群の 18 例（26.9%）で報告された。

- **EORTC QLQ-C30**：ベースライン時に、ほとんどのドメインで EORTC QLQ-C30 スコアの平均値が不均衡であり、下痢及び食欲不振を除く全てのドメインで、BAT 群よりフェドラチニブ群で健康状態がわずかに良好であることが示された。貧血関連ドメイン（身体機能、疲労、呼吸困難）、並びに全般的健康状態、認知機能、悪心及び嘔吐、疼痛、便秘及び経済的困難のベースラインスコアの差は臨床的に重要であり、群間平均の差は Cocks らのガイドライン（2011）で確立された"Small difference"の閾値に達した。機能スコア及び症状スコアの臨床的に意味のある変化（改善）は最初の 6 サイクル中に以下のとおり認められた。
  - 身体機能：フェドラチニブ群で Cycle 3 Day 1（C3D1）に、BAT 群で Cycle 6 Day 1（C6D1）に改善が認められた。役割機能：フェドラチニブ群で C3D1 及び Cycle 4 Day 1（C4D1）に改善が認められたが、BAT 群では認められなかった。心理機能：フェドラチニブ群では改善が認められなかったが、BAT 群では C3D1 及び C6D1 に認められた。認知機能：改善は認められなかった。社会機能：フェドラチニブ群で C4D1 に改善が認められたが、BAT 群では認められなかった。
  - 疲労：フェドラチニブ群で Cycle 2 Day 1（C2D1）～Cycle 5 Day 1（C5D1）に、BAT 群で C4D1～C6D1 に改善が認められた。悪心及び嘔吐：改善は認められなかった。疼痛：フェドラチニブ群で C2D1～C5D1 に、BAT 群で C2D1～C4D1 及び C6D1 に改善が認められた。呼吸困難：フェドラチニブ群で C3D1 及び C4D1 に、BAT 群で C3D1～C5D1 に改善が認められた。不眠症：フェドラチニブ群で Cycle 1 Day 1（C1D1）～C6D1 に、BAT 群で C3D1 に改善が認められた。食欲不振：フェドラチニブ群で C1D1～C6D1 に、BAT 群で C3D1～C6D1 に改善が認められた。便秘／下痢：改善は認められなかった。
- **EQ-5D-5L**：EQ-5D-5L Visual analogue scale（VAS）及び効用値について、ベースラインスコアに顕著な群間差は認められなかった。VAS は、いずれの群でも C6D1 までの投与期間中に平均スコアがベースラインから増加（改善）した。フェドラチニブ群で C2D1～C5D1 に臨床的に意味のある変化（改善）が認められたが、BAT 群では認められた時点はなかった。効用値は、C6D1 までの投与期間中、平均スコアのベースラインからの増加（改善）が両群で認められた。臨床的に意味のある変化（改善）は、フェドラチニブ群で C2D1～C5D1 に、BAT 群で C3D1 に認められた。

5.2.12.4 安全性

投与期間の中央値（Q1、Q3）に群間差が認められ、フェドラチニブ群で 43.0（19.0、75.1）週、BAT 群で 24.7（22.6、26.7）週であった。そのため、TEAE、重篤な TEAE、Grade 3/4 の TEAE 及び AESI（全 TEAE 及び治験薬との関連のある TEAE のみ）について、曝露期間で調整した発現率（%）［EAIR per 100 人年（PY）］を以下に示した。

- **全 TEAE 及び治験薬との関連のある TEAE**

Table 5.2.12.4-1: All TEAEs and Study Drug-related TEAEs, SOCs with Two Highest Incidences in the Fedratinib Group (Safety Population)

SOC PT	First 6 Treatment Cycles n (%)		Full Treatment Period EAIR per 100 PY	
	Fedratinib N = 134	BAT N = 67	Fedratinib	BAT
Subjects with at least 1 TEAE	132 (98.5)	65 (97.0)	2240.38	1043.57
胃腸障害 [a]	95 (70.9)	32 (47.8)	223.30	135.32
下痢	56 (41.8)	2 (3.0)	70.42	7.68
悪心	49 (36.6)	10 (14.9)	57.85	28.92
血液およびリンパ系障害 [a]	69 (51.5)	34 (50.7)	127.42	143.93
貧血	52 (38.8)	23 (34.3)	65.44	76.50
血小板減少症	36 (26.9)	11 (16.4)	46.49	35.30
Subjects with at least 1 related TEAE	109 (81.3)	23 (34.3)	460.98	82.10
胃腸障害 [b]	80 (59.7)	6 (9.0)	121.52	16.01
下痢	51 (38.1)	0	55.83	0.00
悪心	43 (32.1)	1 (1.5)	42.28	2.54
嘔吐	18 (13.4)	1 (1.5)	14.64	2.55
血液およびリンパ系障害 [b]	33 (24.6)	12 (17.9)	43.67	38.08
血小板減少症	22 (16.4)	3 (4.5)	27.77	10.60
貧血	18 (13.4)	9 (13.4)	17.42	24.60

BAT = best available therapy; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event; PY = patient-year.
a Within SOC, PTs with incidence > 25% in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided.
b Within SOC, PTs with incidence > 10% in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided.

- **治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った TEAE**

Table 5.2.12.4-2: TEAEs Leading to Permanent Discontinuation, Interruption or Dose Reduction of Study Drug, SOCs with Two Highest Incidences in the Fedratinib Group (Safety Population)

SOC PT	First 6 Treatment Cycles n (%) Fedratinib N = 134	 BAT N = 67	Full Treatment Period n (%) Fedratinib N = 134	 BAT N = 67
Subjects with at least 1 TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	13 (9.7)	4 (6.0)	24 (17.9)	4 (6.0)
胃腸障害 [a]	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0
腎および尿路障害 [a]	3 (2.2)	0	4 (3.0)	0
慢性腎臓病	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
血液およびリンパ系障害 [a]	2 (1.5)	1 (1.5)	5 (3.7)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	2 (1.5)	0	4 (3.0)	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） [a]	2 (1.5)	0	3 (2.2)	0
Subjects with at least 1 TEAE leading study drug dose interruption	42 (31.3)	4 (6.0)	52 (38.8)	4 (6.0)
胃腸障害 [b]	14 (10.4)	1 (1.5)	15 (11.2)	1 (1.5)
下痢	6 (4.5)	0	7 (5.2)	0
血液およびリンパ系障害 [b]	9 (6.7)	2 (3.0)	14 (10.4)	2 (3.0)
血小板減少症	7 (5.2)	1 (1.5)	12 (9.0)	1 (1.5)
Subjects with at least 1 TEAE leading to dose reduction	41 (30.6)	7 (10.4)	48 (35.8)	7 (10.4)
血液およびリンパ系障害 [b]	16 (11.9)	7 (10.4)	21 (15.7)	7 (10.4)
血小板減少症	12 (9.0)	3 (4.5)	16 (11.9)	3 (4.5)
貧血	4 (3.0)	5 (7.5)	4 (3.0)	5 (7.5)
腎および尿路障害 [b]	11 (8.2)	0	11 (8.2)	0
急性腎障害	4 (3.0)	0	4 (3.0)	0
慢性腎臓病	4 (3.0)	0	4 (3.0)	0

BAT = best available therapy; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Within SOC, PTs reported in > 1 subject in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided
b Within SOC, PTs reported in > 2 subjects in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided

- **重篤な有害事象及び Grade 3/4 の TEAE（全 TEAE 及び治験薬との関連のある TEAE）**

Table 5.2.12.4-3: Most Frequent SAEs and TEAEs CTCAE Grade 3 or 4, All and Study Drug-related, SOCs with Two Highest Incidences in the Fedratinib Group (Safety Population)

SOC PT	First 6 Treatment Cycles n (%)		Full Treatment Period EAIR per 100 PY	
	Fedratinib N = 134	BAT N = 67	Fedratinib	BAT
ALL SAEs				
Subjects with at least 1 SAE	44 (32.8)	16 (23.9)	67.62	60.50
胃腸障害 [a]	10 (7.5)	0	9.42	2.57
血液およびリンパ系障害 [a]	9 (6.7)	3 (4.5)	7.82	10.22
貧血	8 (6.0)	0	6.38	0.00
感染症および寄生虫症 [a]	9 (6.7)	7 (10.4)	12.66	27.02
腎および尿路障害 [a]	9 (6.7)	1 (1.5)	8.35	7.64
STUDY DRUG-RELATED SAEs				
Subjects with at least 1 related SAE	20 (14.9)	2 (3.0)	18.91	5.11
腎および尿路障害 [b]	7 (5.2)	0	5.53	0.00
血液およびリンパ系障害 [b]	4 (3.0)	0	3.49	0.00
胃腸障害 [b]	4 (3.0)	0	2.79	0.00
TEAEs CTCAE GRADE 3 OR 4				
Subjects with at least 1 TEAE Grade 3 or 4	88 (65.7)	29 (43.3)	174.72	141.39
血液およびリンパ系障害 [a]	55 (41.0)	19 (28.4)	77.31	65.31
貧血	37 (27.6)	13 (19.4)	39.85	40.07
血小板減少症	27 (20.1)	4 (6.0)	31.50	13.26
代謝および栄養障害 [a]	17 (12.7)	2 (3.0)	16.86	10.32
高カリウム血症	8 (6.0)	0	8.00	0.00
腎および尿路障害 [a]	17 (12.7)	1 (1.5)	14.09	7.64
急性腎障害	7 (5.2)	0	6.32	2.53
STUDY DRUG-RELATED TEAEs CTCAE GRADE 3 OR 4				
Subjects with at least 1 related TEAE Grade 3 or 4	52 (38.8)	8 (11.9)	65.18	27.62
血液およびリンパ系障害 [b]	26 (19.4)	8 (11.9)	29.56	24.84
血小板減少症	16 (11.9)	2 (3.0)	18.48	7.74
貧血	12 (9.0)	6 (9.0)	9.51	15.91
腎および尿路障害 [b]	13 (9.7)	0	9.45	0.00

Table 5.2.12.4-3: Most Frequent SAEs and TEAEs CTCAE Grade 3 or 4, All and Study Drug-related, SOCs with Two Highest Incidences in the Fedratinib Group (Safety Population)

SOC PT	First 6 Treatment Cycles n (%)		Full Treatment Period EAIR per 100 PY	
	Fedratinib N = 134	BAT N = 67	Fedratinib	BAT
慢性腎臓病	5 (3.7)	0	3.48	0.00

BAT = best available therapy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; PY = patient-year.
a Within SOC, PTs with incidence > 5% in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided
b Within SOC, PTs with incidence > 3% in the fedratinib group during first 6 treatment cycles are provided

- **AESI の可能性がある TEAE**

Table 5.2.12.4-4: TEAEs Potentially Indicative of AESIs, All and Study Drug-related (Safety Population)

AESI Category	First 6 Treatment Cycles n (%)		Full Treatment Period EAIR per 100 PY	
	Fedratinib N = 134	BAT N = 67	Fedratinib	BAT
Subjects with at least 1 TEAE potentially indicative of AESI	88 (65.7)	27 (40.3)	209.85	103.40
Anemia CTCAE Grade 3 or 4	38 (28.4)	13 (19.4)	41.26	40.07
Cardiac failure / cardiomyopathy	28 (20.9)	8 (11.9)	31.20	21.59
Thrombocytopenia Grade 3 or 4	27 (20.1)	4 (6.0)	31.50	13.26
Thiamine levels below normal range with or without signs or symptoms of WE	22 (16.4)	2 (3.0)	22.61	7.84
Encephalopathy, including WE	18 (13.4)	2 (3.0)	24.04	7.72
ALT or AST CTCAE Grade 3 or 4, or total bilirubin elevation	7 (5.2)	0	8.86	2.58
Secondary malignancies	7 (5.2)	3 (4.5)	7.40	7.79
Hyperamylasemia or hyperlipasemia CTCAE Grade 3 or 4	4 (3.0)	0	4.85	5.27
Secondary malignancies - progression to AML	0	0	0.68	0.00

AESI = adverse event of special interest; ALT = alanine aminotransferase; AML = acute myeloid leukemia; AST = aspartate aminotransferase; BAT = best available therapy, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR = exposure-adjusted incidence rate; TEAE = treatment-emergent adverse event; PY = patient-year.

Grade 1 の非重篤なウェルニッケ脳症がフェドラチニブ群の 1 例のみで確認された。当該症例（7[redacted] 歳女性）はフェドラチニブ投与の 3 サイクル目に錯乱、運動失調、複視を呈した。独立審査委員会は当該症例をレビューし、ウェルニッケ脳症を除外することはできなかった。これらの症状はチアミン補充開始後 24 時間以内に回復した。

治験実施計画書改訂第 4 版が施行され、全ての被験者にチアミン補充が導入されると、チアミン値が基準値下限を下回った被験者の割合はフェドラチニブ群では 26.5%から 4.8%に減少した。

- **胃腸障害 TEAE**

悪心、嘔吐及び下痢は胃腸障害事象として集約した。全投与期間中、胃腸障害事象はフェドラチニブ群で 87 例（64.9%）及び BAT 群で 14 例（20.9%）に発現した。発現割合はフェドラチニブ群及びより早期のサイクルで高かった。

- **死亡**

Table 5.2.12.4-5: Death and Causes (Safety Population)

Parameter	Fedratinib (N = 134) n (%)	BAT (N = 67) n (%)
Total number of deaths on study	43 (32.1)	18 (26.9)
Disease progression [a]	22 (16.4)	8 (11.9)
New malignancy	2 (1.5)	0
Adverse event	11 (8.2)	4 (6.0)
Other/unknown/missing	8 (6.0)	6 (9.0)
Death during on-treatment period [b]	21 (15.7)	5 (7.5)
Disease progression [a]	11 (8.2)	2 (3.0)
New malignancy	0	0
Adverse Events	8 (6.0)	0
Other/unknown/missing	2 (1.5)	3 (4.5)

BAT = best available treatment.

a Death due to disease progression was death from malignant disease under study, or complication due to malignant disease under study.

b On-treatment period was the period from first dose of any study treatment up to 30 days after the last dose of any study drug. For subjects in the BAT arm who crossed over, the on-treatment period was defined as the period from the date of the first dose until one day prior to first fedratinib dose.

- **臨床検査、血液学的検査及び血液生化学検査**

最もよくみられた血液学的検査異常は、予想どおり、ヘモグロビン減少及び血小板数減少であった。最初の 6 サイクル中の Grade 3 のヘモグロビン減少の発現割合は、BAT 群（31%）よりもフェドラチニブ群（47%）の方がわずかに高かった。血小板数減少の発現割合は両群間で同程度であった。白血球異常の発現割合は低く、多くは低 Grade であり、両群間で同程度であった。最初の 6 サイクル中の血液学的検査値の平均値のベースラインからの変化を考慮すると、ヘモグロビンの平均値はフェドラチニブ群ではおおむね低下したが、BAT 群では安定していた。血小板数の平均値はフェドラチニブ群では増加したが、BAT 群では安定又はわずかに減少した。白血球は両群でわずかに減少した。

Grade 3/4 の血液生化学的検査異常が 1 件以上発現した被験者のうち、最も多かったのは推算糸球体ろ過量（eGFR）減少［クレアチニンに基づき体表面積（BSA）で調整］であり、全 Grade の発現割合は両群とも 90%を超えていた。最初の 6 サイクル中に認められた Grade 3/4 の eGFR 減少は、フェドラチニブ群でそれぞれ 12%及び 1%に発現し、BAT 群では認められなかった。カリウム、ALT 及び AST 増加は概して低 Grade であり、BAT 群（全 Grade 発現割合：17%～21%）よりフェドラチニブ群（28%～39%）で多くみられた。ALT、AST 及びビリルビン異常から Hy's law の適用が疑われる症例はなかった。

5.2.12.5 その他

試験期間中の外的要因

2019 年 9 月の最初の被験者の初回来院後、2020 年初頭に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックが発生した。本試験は、パンデミックによる混乱にもかかわらず、緩和戦略を実施し完了した。COVID-19 パンデミックによる被験者の安全性への影響は認められなかった。

20[redacted] 年には、サプライチェーンの制約及びロシア連邦とウクライナとの間の地政学的紛争の結果生じた操業上の課題の増大のために、ロシア連邦の全ての治験実施医療機関が早期中止した。ロシア連邦の治験実施医療機関では、15 例全例が試験終了時の手順を完了し、現地の標準治療に移行した。

5.2.13 結論

主要評価項目である脾腫に対する奏効割合［EOC6（24 週間）時点で SVR 35%以上］、並びに主な副次評価項目である症状の改善例の割合（EOC6 時点で TSS 50%以上減少）及び脾腫に対する奏効割合（EOC6 時点で SVR 25%以上）について、フェドラチニブの BAT（BAT 群の 78%がルキソリチニブの投与を受けた）に対する優越性が証明された。BAT と比較したフェドラチニブのベネフィットは、ルキソリチニブ前治療に不耐容であった被験者及び再発／難治性であった被験者の両方を含む、臨床的に重要な全てのサブグループで認められた。OS の中央値はフェドラチニブ群では未到達であった。

安全性の結果は、フェドラチニブの既知のプロファイルと一致していた。胃腸障害及びチアミン関連毒性の軽減戦略はおおむね有効であった。

5.3 FEDR-MF-003 試験（評価資料：M5.3.5.2-1）

5.3.1 試験の標題

A Phase 1/2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib in Japanese subjects with DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-intermediate or high-risk primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF)【FEDR-MF-003 CSR, Synopsis】

5.3.2 治験実施施設及び地域

日本の 17 施設

5.3.3 試験期間

試験開始日：2020 年 10 月 12 日

試験終了日：継続中、データカットオフ日：2023 年 10 月 5 日

5.3.4 試験の相

第 1/2 相

5.3.5 目的

5.3.5.1 主要目的

- Phase 1 パート
  - 最大耐量（MTD）及び／又は第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。
- Phase 2 パート
  - 35%以上の脾臓容積の縮小（SVR）が認められた被験者の割合を評価する。

5.3.5.2 副次目的

- Phase 1 パート
  - フェドラチニブの安全性及び忍容性を評価する。
  - 薬物動態（PK）（intensive 及び sparse PK）を評価する。
- Phase 2 パート
  - 骨髄線維症症状評価フォーム（MFSAF）version 2.0 を用いて骨髄線維症（MF）関連症状が 50%以上減少した被験者の割合を評価する。
  - 25%以上の SVR が認められた被験者の割合を評価する。
  - フェドラチニブの安全性を評価する。
  - 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評価する。

- 磁気共鳴画像法（MRI）／コンピュータ断層撮影法（CT）及び触診による脾臓に関する奏効期間を評価する。
- MFSAF による症状の改善の持続期間を評価する。
- 脾腫及び疾患の無増悪生存期間を評価する。
- フェドラチニブの PK を評価する（定常状態におけるトラフ濃度の sparse サンプリング）。
- 胃腸障害関連の事象及びウェルニッケ脳症を含む脳症に対するリスク軽減戦略の有効性を評価する。
- 全生存期間（OS）を評価する。

5.3.6 試験デザイン

本試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E5 に基づき、外国臨床データ［特に、EFC12153 試験（JAKARTA）及び ARD12181 試験（JAKARTA-2）のデータ］を日本人集団に外挿するための、日本人 MF 患者を対象としたブリッジング試験であった。有効性は、主要評価項目の 35%以上の SVR が認められた被験者の割合、並びに主な副次評価項目の 25%以上の SVR が認められた被験者の割合及び合計症状スコア（TSS）が 50%以上改善した被験者の割合について評価した。本試験は、28 日間のスクリーニング期、治療期（最終投与来院後 30 日間の追跡調査期を含む）及び生存状況の追跡調査期の 3 期で構成された。

治療期は、Phase 1 パート及び Phase 2 パートで構成された。Phase 1 パートでは、安全性及び忍容性、並びに MTD 及び／又は RP2D を決定した。Phase 1 パートでは、mixed toxicity probability interval（mTPI）-2 デザインを用いてフェドラチニブの複数用量（300 mg 及び 400 mg）を検討した。用量漸増が完了し、MTD 及び RP2D が決定された後、有効性及び安全性をさらに評価するため Phase 2 パートに移行した。

Phase 1 パートでは、フェドラチニブの忍容性の過大評価を避けるため、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容であると治験責任医師等が判断した患者のみを適格とした。Phase 2 パートでは、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容であると治験責任医師等が判断した患者、並びにルキソリチニブによる治療歴がなく、治験責任医師等の臨床的判断に基づき、本試験参加による臨床的ベネフィットが期待される患者を適格とした。

被験者はフェドラチニブを外来で（Phase 1 パートで規定されたフェドラチニブ投与開始後 7 日間の入院を除く）、28 日間を 1 サイクルとして 1 日 1 回内服した。

フェドラチニブの投与は、許容できない毒性の発現、治療効果の欠如、International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準 2013 年版に基づく病勢進行が認められるまで、あるいは被験者の服薬不遵守若しくは同意撤回、フェドラチニブの承認後販売開始されるまでのいずれか早い時点まで継続する。治験実施計画書に規定された治療を中止した全ての被験者（中止理由を問わない）を対象に、死亡、追跡不能、追加データ収集の同意撤回、又は試験終了まで、最後の被験者の最終投与来院から 12 ヵ月後、治験実施医療機関でフェドラチニブの承認後市

販製品が使用可能となるまでのいずれか早い時点まで、生存状況、後治療、新たな悪性腫瘍及びMFから急性骨髄性白血病への移行について 3 ヵ月ごとに追跡調査した。

5.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：28 例以上（最大 31 例）

投与例数：31 例（Phase 1 パート：6 例、Phase 2 パート：25 例）

5.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

動的国際予後判定システム（DIPSS）の中間-1 リスク（症状あり）、中間-2 リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）から移行した MF（post-PV MF）又は本態性血小板血症（ET）から移行した MF（post-ET MF）を有し、ルキソリチニブ未治療又はルキソリチニブ抵抗性若しくは不耐容の成人患者（20 歳以上）で、ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）が 2 以下である患者を適格とした。ウェルニッケ脳症等の脳症の既往歴、ウェルニッケ脳症等の脳症の徴候若しくは症状、又はチアミン欠乏症を有する患者、及びコントロール不良のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類 III 度又は IV 度）又は重篤な活動性感染症を有する患者、並びに血小板数が 50×10^9/L 未満の患者は除外した。

5.3.9 治験薬及び投与方法

5.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

フェドラチニブは 100 mg カプセルとして供給された。被験者は合計 3 又は 4 カプセルを 1 日 1 回、毎日同じ時間（可能であれば夕食時）に内服した。

フェドラチニブの用量は 300 mg/日又は 400 mg/日であった。治験実施計画書に規定された基準に従って、300 mg 又は 200 mg への減量が許容された。また、特定の被験者では増量が許容された（最大 400 mg/日まで）。

5.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

5.3.10 評価項目

<u>主要評価項目</u>：

Phase 1 パート

- 事前に設定された用量制限毒性の発現割合

Phase 2 パート

- Cycle 6 終了（EOC6）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：

Phase 1 パート

- 米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく全 Grade の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度、NCI CTCAE に基づく Grade 3/4 の TEAE（臨床検査値を含む）の発現割合及び重症度
- 最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）

Phase 2 パート

主な副次評価項目：

- EOC6 時点で MFSAF version 2.0 を用いた TSS が 50%以上減少した被験者の割合
- EOC6 時点で 25%以上の SVR が認められた被験者の割合

その他の副次評価項目：

- NCI CTCAE に基づく全 Grade の TEAE の発現割合及び重症度、NCI CTCAE に基づく Grade 3/4 の TEAE（臨床検査値を含む）の発現割合及び重症度
- EOC6 時点で触診による脾臓サイズが 50%以上縮小した被験者の割合
- 奏効期間（MRI/CT 測定による 35%以上の SVR 持続期間）
- IWG-MRT 判定基準 2013 年版に基づき、触知可能な脾臓の縮小が最初に認められてから消失するまでの期間
- MFSAF version 2.0 を用いた TSS 50%以上減少の持続期間
- フェドラチニブ投与開始から死因を問わない死亡又は modified IWG-MRT 判定基準 2013 年版に基づく病勢進行（MRI/CT 画像判定による 25%以上の脾臓容積増加を含む）までの期間
- 血漿中トラフ濃度
- CTCAE Grade 3 以上の悪心、下痢若しくは嘔吐、又はウェルニッケ脳症を含む脳症（脳 MRI 又は剖検により確認）の発現割合。スクリーニング時、最初の 3 サイクルの Day 1、その後は 3 サイクルごと、及び投与終了来院時のチアミン濃度の評価
- フェドラチニブ投与開始から死因を問わない死亡までの期間

5.3.11 統計手法

5.3.11.1 有効性

Phase 1 パート

mTPI-2 デザインを用いて用量の漸増／漸減を決定した。MTD の目標とする毒性限界量は 0.3 であり、許容可能な毒性発現確率区間は（0.25, 0.35）であった。最大被験者数は 12 例であり、各用量の最大被験者数は 6 例であった。

Phase 2 パート

主要評価項目は、EOC6 時点での脾腫に対する奏効割合（MRI/CT 画像中央判定で 35%以上の SVR が認められた被験者の割合）とした。帰無仮説は奏効割合 5%とし、奏効割合の期待値は EFC12153 試験及び ARD12181 試験のデータに基づき、ルキソリチニブ未治療の被験者及びルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の被験者を合わせた集団での奏効割合である 30%とした。この場合、被験者数 25 例であれば、片側有意水準 0.025 で約 90%の検出力が得られる。主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は有効性評価可能集団を対象に実施した。有効性評価可能集団は、本試験に登録され、RP2D のフェドラチニブを 1 回以上投与され（Phase 1 パート及び Phase 2 パートの両方を含む）、ベースライン時に脾臓容積（MRI/CT 測定に基づく）が評価可能であり、ベースライン後に MRI/CT 測定による奏効評価を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。

5.3.11.2 安全性

全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に行った。安全性解析対象集団は、フェドラチニブを 1 回以上投与された全ての被験者とした。有害事象の一覧には医師記載用語及び ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）を含めた。全ての TEAE は、MedDRA の version 26.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び PT 別にコード化した。死亡又は治験薬の投与中止に至った TEAE、NCI CTCAE（version 5.0）により分類された全 Grade 又は Grade 3/4 の TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び特に注目すべき有害事象（AESI）別に要約した。

臨床検査結果は記述的に要約した。臨床的に重要な血液学的及び非血液学的臨床検査異常は、NCI CTCAE に従って記載し、要約した。

体重を含む身体検査データ及びバイタルサイン測定値は、被験者ごとに各来院時の値を一覧にした。バイタルサインは、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を要約した。

薬物動態解析：

PK 評価可能集団は、intensive PK の解析では評価可能な PK パラメータが 1 つ以上得られた全ての被験者とし、sparse PK の解析では、評価可能な薬物濃度が得られた被験者とした。Phase 1 パートでは、血漿中濃度推移からノンコンパートメント解析を用いて、AUC、Cmax 及び Tmax 等の血漿中 PK パラメータ並びにフェドラチニブの累積係数を算出した。頻回採血を実施した被験者のフェドラチニブの PK パラメータの要約統計量を、試験サイクル、投与日及び用量コホート別に示した。

5.3.12 結果

5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳：

計 42 例の被験者がスクリーニングされ、31 例が組み入れられた。11 例（26.2%）は適格性基準を満たさなかった。

治験総括報告書のデータカットオフ日時点で、Phase 2 パートのフェドラチニブ 400 mg 群 3 例（9.7%）が投与を中止していた。投与中止の理由は有害事象［2 例（6.5%）］及び医師の判断［1 例（3.2%）］であった。

Phase 1 パートのフェドラチニブ 400 mg 群の全例が含まれた有効性評価可能集団は、計 28 例であった。安全性解析対象集団には Phase 1 パートの全被験者を含め、計 31 例であった。

人口統計学的特性：

人口統計学的データは試験デザインに基づく予測と一致していた。安全性解析対象集団の年齢の中央値（範囲）は 70.0（51～88）歳であった。安全性解析対象集団は、65 歳以下が 11 例（35.5%）、65 歳超が 20 例（64.5%）であった。

5.3.12.2 曝露の状況

データカットオフ日までの投与期間の中央値［第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］は、Phase 1 パートのフェドラチニブ 300 mg 群で 136.0（120.3、152.4）週、400 mg 群で 107.9（88.1、108.0）週、Phase 2 パートのフェドラチニブ 400 mg 群で 52.0（32.1、64.0）週であった。フェドラチニブの平均 1 日投与量の中央値（Q1、Q3）は、Phase 1 パートのフェドラチニブ 300 mg 群で 300.0（300.0、323.4）mg/日、400 mg 群で 327.7（293.6、400.0）mg/日、Phase 2 パートのフェドラチニブ 400 mg 群で 308.5（253.9、387.5）mg/日であった。

5.3.12.3 有効性

主要評価項目（EOC6 時点で SVR が 35%以上）及び 2 つの主な副次評価項目（EOC6 時点で TSS が 50%以上減少、EOC6 時点で SVR が 25%以上）の結果から、日本人 MF 患者におけるフェドラチニブの有効性が示された（Table 5.3.12.3-1）。主要評価項目は事前に規定した基準（奏効割合 5%の帰無仮説）を満たした。ルキソリチニブ未治療及び治療歴のある被験者を含む臨床的に重要な全てのサブグループで、良好な有効性が認められた。

Table 5.3.12.3-1: Summary of Efficacy Results (Efficacy Evaluable Population)

Response	Fedratinib 400 mg Total (N = 28)		
	n/m[a]	% (95% CI)	One-sided p-value[b]
Subjects with ≥ 35% reduction in spleen volume at EOC6	20/28	71.4 (51.3, 86.8)	< 0.001
Subjects with symptom response at EOC6[c]	10/27	37.0 (19.4, 57.6)	< 0.001
Subjects with ≥ 25% reduction in spleen volume at EOC6	24/28	85.7 (67.3, 96.0)	< 0.001

CI = confidence interval; EOC6 = end of Cycle 6.
a 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.

b One sample binomial one sided exact test performed to compare at EOC6 with a null hypothesis of a response rate of 5%.
c Measured by modified MFSAF. 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.
Source: FEDR-MF-003 CSR, Synopsis Table 4.

その他の有効性の副次評価項目の結果は、おおむねフェドラチニブの有効性を支持するものであった。

- **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）：**
  有効性評価可能集団では、IWG-MRT 判定基準 2013 年版に基づく EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（触診による）は 56.5%（13 例）であった。
- **MRI/CT 測定による奏効期間：**
  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 法で得られた奏効期間の中央値は推定不能（NE）であった。
- **触診による脾腫に対する奏効期間（DRP）：**
  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 法で得られた DRP の中央値は NE であった。
- **MFSAF を用いた症状の改善の持続期間（DSR）：**
  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 法で得られた DSR の中央値は 4.4［95%信頼区間（CI）：4.1, 24.1］週であった。
- **脾腫及び疾患の無増悪生存期間（SDPFS）：**
  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 法で得られた SDPFS の中央値は NE（95% CI：NE, NE）週であった。
- **全生存期間（OS）：**
  安全性解析対象集団で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 法で得られた OS の中央値は NE（95% CI：NE, NE）週であった。1 例（3.6%）の死亡が認められた。

5.3.12.4 安全性

- **主な TEAE**
  安全性解析対象集団の 31 例全例に TEAE が発現した。最もよくみられた TEAE の SOC は「胃腸障害」［24 例（77.4%）］であり、次いで「血液およびリンパ系障害」［23 例（74.2%）］であった。最もよくみられた PT は、貧血［20 例（64.5%）］及び下痢［17 例（54.8%）］であった。
- **治験薬と関連のある TEAE**
  治験薬と関連のある TEAE が 30 例（96.8%）に発現した。最もよくみられた TEAE の SOC は、「血液およびリンパ系障害」［20 例（64.5%）］、次いで「胃腸障害」［16 例（51.6%）］であった。最もよくみられた PT は、貧血［17 例（54.8%）］、血小板減少症及び下痢［各 9 例（29.0%）］であった。

- **Grade 3/4 の TEAE**
  CTCAE Grade 3/4 の TEAE が 24 例（77.4%）に発現した。最もよくみられた Grade 3/4 TEAE の SOC は、「血液およびリンパ系障害」［20 例（64.5%）］であり、次いで「代謝および栄養障害」［7 例（22.6%）］であった。最もよくみられた PT は、貧血［18 例（58.1%）］、血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群［各 4 例（12.9%）］であった。
- **死亡**
  データカットオフ日時点で、死亡が 1 例に発現した。
- **重篤な TEAE**
  重篤な TEAE が 10 例（32.3%）に発現した。最もよくみられた PT は肺炎［2 例（6.5%）］であった。その他の PT は全て 1 例のみに発現した。
- **治験薬の投与中止に至った TEAE**
  治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（6.5%）に発現した。2 例以上に発現した PT は認められなかった。
- **胃腸障害事象**
  CTCAE Grade 3 以上の悪心、下痢及び嘔吐は胃腸障害事象として集約した。胃腸障害 TEAE は 1 例（3.2%）に発現した。Cycle 11 中に Grade 3 の下痢が発現した。
- **AESI**
  - **Grade 3/4 の貧血**

    AESI の可能性がある TEAE のうち、発現割合が最も高いカテゴリーであった。当該 AESI カテゴリーの TEAE は 18 例（58.1%）に発現した。いずれの事象も Grade 3 であった。Grade 3 の貧血が認められた 18 例のうち、重篤な TEAE は認められず、治験薬と関連のある AESI が 15 例に発現した。
  - **ウェルニッケ脳症を含む脳症**

    当該 AESI カテゴリーの PT は 7 例（22.6%）に発現した。本試験ではウェルニッケ脳症は認められなかった。
  - **心不全又は心筋症**

    当該 AESI カテゴリーの TEAE は 6 例（19.4%）に発現した。発現割合が最も高かった PT は末梢性浮腫（16.1%）であった。
  - **Grade 3/4 の血小板減少症**

    当該 AESI カテゴリーの TEAE は 4 例（12.9%）に発現し、Grade 3 及び Grade 4 が各 2 例（6.5%）であった。重篤な TEAE は認められず、治験薬と関連のある AESI が 4 例全例に発現した。
  - **Grade 3/4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加又は Grade を問わない総ビリルビン増加若しくは肝毒性**

    当該 AESI カテゴリーの PT は 3 例（9.7%）に発現した。

– **フェドラチニブ投与開始後に発現した新たな悪性腫瘍**

当該 AESI カテゴリーの PT は 2 例（6.5%）に発現した。この 2 例はそれぞれ Grade 3 の前立腺癌及び Grade 2 の舌新生物と診断された。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

– **Grade 3/4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症**

当該 AESI カテゴリーの PT は 1 例（3.2%）に発現した（Grade 3 の膵炎 1 件）。

– **ウェルニッケ脳症の徴候又は症状の有無を問わず、正常範囲を下回るチアミン値**

当該 AESI カテゴリーの PT は 1 例（3.2%）に発現した（Grade 1 のビタミン B1 減少 1 件）。

- **治験薬の投与中止に至った AESI**

治験薬の投与中止に至った AESI は報告されなかった。

- **重篤な AESI**

AESI の可能性がある重篤な TEAE が 3 例（9.7%）に発現した。当該 PT は、心不全、食道静脈瘤出血、及び前立腺癌［各 1 例（3.2%）］であった。

- **Grade 3/4 の AESI**

AESI の可能性がある Grade 3/4 の TEAE は 21 例（67.7%）に発現した。最もよくみられた Grade 3/4 の AESI は貧血［18 例（58.1%）］であった。治験薬と関連のある Grade 3/4 の AESI は 17 例（54.8%）に発現した。最もよくみられた PT は、貧血［15 例（48.8%）］及び血小板減少症［4 例（12.9%）］であった。

- **臨床検査：血液学的検査及び血液生化学検査**

よくみられた（いずれかのサイクルでフェドラチニブ 400 mg 群全体の 10%以上）血液学的検査値異常（CTCAE Grade 3/4）は、予想どおり、ヘモグロビン減少、血小板数減少及びリンパ球数減少であった。ヘモグロビン減少の発現割合は試験早期に高かったが、その後は低下した。ヘモグロビン減少は全て Grade 3 であった。血小板数減少の発現割合は低く、Grade 4 の血小板数減少は 2 例（6.5%）に各 2 件認められた。この 2 例のうち 1 例は血小板輸血を必要とし、重篤な出血がみられた被験者はいなかった。リンパ球数減少は全て Grade 3 であった。3 例に発現したリンパ球数減少は、非重篤なリンパ球減少症として報告された。

血液生化学検査値異常（CTCAE Grade 3/4）の発現割合は低く、経時的に顕著な傾向はみられなかった。

薬物動態の結果：

Phase 1 パートでフェドラチニブを反復投与したとき、定常状態でのフェドラチニブは速やかに吸収され、Tmax の中央値（範囲）は約 2.8（0.95～4.00）時間であった。

5.3.12.5 その他

健康関連 QOL

全時点で European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30 questionnaire（EORTC QLQ-C30）質問票の記入率は高かった（90%以上）。全体として、フェドラチニブ群では投与期間を通して健康関連 QOL がおおむね維持された。

5.3.13 結論

本試験の Phase 1 パートで 300 mg から 400 mg に用量漸増した結果、フェドラチニブの RP2D は 1 日 1 回 400 mg と決定された。DIPSS の中等度又は高リスクに分類される PMF、post-PV MF、又は post-ET MF を有する日本人被験者では、フェドラチニブは MTD（400 mg/日）で投与開始後 24 週間で脾腫に対する奏効及び症状の改善が認められ、有効性を示した。有効性の主要評価項目は事前に設定した基準を満たした。ルキソリチニブ未治療及び治療歴のある被験者を含む臨床的に重要な全てのサブグループで良好な有効性が認められた。

日本人被験者でのフェドラチニブ 1 日 1 回 400 mg 経口投与の有効性が確認され、EFC12153 試験及び ARD12181 試験で認められた有効性と同様であった。日本人被験者にフェドラチニブ 1 日 1 回 400 mg を経口投与したときの安全性の結果は、ブリッジング対象のフェドラチニブの国際共同試験である EFC12153 試験及び ARD12181 試験の結果と同様であった。日本人被験者でのフェドラチニブ 400 mg の安全性プロファイルは管理可能かつ許容可能であり、特に本試験では胃腸障害及びチアミンに対するリスク軽減戦略が組み込まれ、効果的に管理された。日本人被験者では、特定の及び／又は新たな安全性上の懸念は認められなかった。本試験から、日本人 MF 患者におけるフェドラチニブ 400 mg/日の使用を支持するデータが得られた。本ブリッジング試験の日本人集団で示された臨床的に意味のある結果は、先行する EFC12153 試験及び ARD12181 試験で示されたグローバルな MF 集団で認められた結果と一貫したものであった。

5.4 ARD12181 試験（JAKARTA-2）（評価資料：M5.3.5.2-2）

5.4.1 試験の標題

A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated With Ruxolitinib and With A Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis【ARD12181 CSR, Synopsis】

5.4.2 治験実施施設及び地域

10 ヵ国（カナダ、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、英国及び米国）の 40 施設

5.4.3 試験期間

試験開始日：2012 年 4 月 30 日

試験終了日：2014 年 5 月 7 日

5.4.4 試験の相

第 2 相

5.4.5 目的

5.4.5.1 主要目的

- 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、又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）患者を対象に、Cycle 6 終了（EOC6）時点の脾臓容積の縮小（SVR）を指標として、フェドラチニブを 1 日 1 回投与したときの有効性を評価する。

5.4.5.2 副次目的

- modified 骨髄線維症症状評価フォーム（modified MFSAF）の症状スコアを用いて骨髄線維症（MF）関連症状に対するフェドラチニブの効果を評価する。Celgene 社（Impact Biomedicine 社を経て、20[redacted] 年[redacted] 月以降は米国 Bristol Myers Squibb 社）は Cycle 3 終了（EOC3）時点も評価した。
- 脾臓に関する奏効期間を評価する。
- EOC6 時点で触診によるフェドラチニブの脾臓縮小効果を評価する。Celgene 社は EOC3 時点も評価した。
- EOC3 時点でのフェドラチニブの脾腫に対する効果を評価する（治験実施計画書改訂第 3 版で、「最初の 6 サイクルの投与までのフェドラチニブの脾腫に対する奏効を評価する」から変更）。
- ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）V617F 変異量（JAK2 の 617 番目のアミノ酸がバリンからフェニルアラニンへ置換されている割合）に対するフェドラチニブの効果を評価する。
- 本試験対象集団でのフェドラチニブの安全性及び忍容性を評価する。
- 必要に応じて、母集団薬物動態（PK）解析で血漿中フェドラチニブ濃度を評価する。治験総括報告書にフェドラチニブの平均血漿中濃度を示す。また、本試験の PK 濃度は母集団 PK 解析に含め、その結果は別途報告書を作成する。

5.4.6 試験デザイン

本試験は試験実施当時 Sanofi 社が実施していた。本試験は、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 患者を対象としたフェドラチニブの第 2 相、単群、オープンラベル、多施設共同試験であった。治験担当医師の評価に基づき、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の患者を対象とした。ルキソリチニブ抵抗性には、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消失が含まれた。ルキソリチニブ不耐容には血液学的毒性（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が含まれた。

本試験は、スクリーニング期、その後 28 日間を 1 サイクルとして 6 サイクルを投与する治験薬投与期で構成された。フェドラチニブの最終投与から約 30 日後に追跡調査来院を実施した。フェドラチニブは 400 mg/日を 28 日間の投与サイクルで 1 日 1 回経口投与した。

米国食品医薬品局（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。それに伴い、Sanofi 社は同年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発を中止し、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。また、全ての被験者（過去に試験を中止した被験者を含む）に 90 日間のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この「チアミン補充期間」の安全性を追跡調査した。

5.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：70 例

投与例数：97 例

解析時：有効性：97 例、安全性：97 例、薬物動態：97 例、バイオマーカー：15 例

5.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

同意説明文書に署名し、世界保健機関（WHO）分類 2008 年版及び International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準に基づき、PMF 又は post-PV MF 若しくは post-ET MF と診断された 18 歳以上の男女を対象とした。PMF 又は post-PV MF 若しくは post-ET MF に対するルキソリチニブによる治療歴が 14 日間以上あり（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）、かつフェドラチニブの初回投与の 14 日以上前に治療を中止していなければならないとした。動的国際予後判定システム（DIPSS）の中間-1 リスク（症状あり）、中間-2 リスク、又は高リスクに分類される MF を対象とし、触診により肋骨下縁に 5 cm 以上の脾腫が認められる患者とした。

5.4.9 治験薬及び投与方法

5.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

フェドラチニブは、フェドラチニブ遊離塩基 100 mg を含有する硬カプセル剤として供給された。Cycle 1 Day 1 にフェドラチニブ 400 mg/日を空腹時（食事の 1 時間前又は 2 時間後）に投与した。28 日間の投与サイクルで 1 日 1 回経口投与し、十分な脾臓縮小効果（触診により 50%以上の SVR）がみられない場合には、100 mg/日単位で最大 600 mg/日まで用量を漸増することが可能であった。毒性が発現した場合は、フェドラチニブの用量を最低 200 mg/日まで段階的に減量することとした。

個々の被験者の予定された試験期間は約 8 ヵ月であった。本試験は、スクリーニング期、治験薬投与期及び治療後観察来院で構成された。スクリーニング期は最長 28 日間であり、その後 28 日間を 1 サイクルとする 6 サイクルの治験薬投与期、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。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、病勢進行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。治験依頼者による治験薬の投与中止後、90 日間のチアミン補充期間が追加された。

5.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし。

5.4.10 評価項目

5.4.10.1 有効性

主要評価項目：

- 脾腫に対する奏効割合：磁気共鳴画像法（MRI）／コンピュータ断層撮影法（CT）に基づき、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とした。

副次評価項目：

- EOC3 時点の脾腫に対する奏効割合：MRI/CT 測定に基づき、EOC3 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とした。
- MRI/CT 測定による脾臓に関する奏効期間。
- MRI/CT 測定による脾臓容積及びベースラインから EOC3 及び EOC6 時点の脾臓容積の変化率。
- 触診による脾臓サイズが 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。
- 症状の改善例の割合：合計症状スコア（TSS）が EOC3 及び EOC6 時点でベースラインから 50%以上減少した被験者の割合とする。

5.4.10.2 安全性

- 安全性及び忍容性は有害事象、臨床検査、心電図及びバイタルサインの事象により評価する：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE v4.03）により Grade 分類される。

5.4.10.3 薬物動態

- 血漿中フェドラチニブ濃度。フェドラチニブの濃度-時間データは母集団 PK 解析に含め、解析結果は別途報告書に示す。

5.4.10.4 その他

バイオマーカー：

- JAK2V617F 変異量に対するフェドラチニブの効果。利用可能な情報を評価した後、Celgene 社は統計学的に頑健な結論を下すにはデータが不十分であると判断し、治験総括報告書には解析を含めなかった。

5.4.11 統計手法

5.4.11.1 解析対象集団

- Intent to treat（ITT）集団：全登録被験者
- All Treated 集団：治験薬を 1 回以上（部分的でも）投与された登録被験者
- Per-protocol（PP）集団：ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の脾臓容積の MRI/CT 結果が評価可能であり、有効性の結果に影響を及ぼす可能性のある重要な治験実施計画書からの逸脱がない治験薬投与被験者
- MFSAF 解析対象集団：ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の modified MFSAF を用いた TSS が評価可能であった治験薬投与被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、評価可能な薬物濃度データが得られた被験者
- チアミン補充追跡調査集団：治験薬を 1 回以上投与され、追跡調査期間にチアミンを 1 回以上投与された被験者

5.4.11.2 有効性

有効性の主解析には PP 集団を用いたが、その他の有効性解析には PP 集団と ITT 集団の両方を用いた。主要評価項目である EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（SVR が 35%以上）の解析は、PP 集団を対象に last observation carried forward（LOCF）法を用いて実施した。脾腫に対する奏効割合の補助的解析では、PP 集団では LOCF 法を適用せず、ITT 集団では LOCF 法の適用の有無別で実施した。脾臓に関する奏効期間は、脾腫に対する奏効（ベースラインからの SVR が 35%以上）が最初に認められた日から病勢進行（脾臓容積がベースラインから 25%以上増加）が最初に認められた日又は死亡日のいずれか早い方までの期間として算出した。脾臓に関する奏効期間の生存分布は、投与期間中のいずれかの時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した被験者を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定した。主要な MF 関連症状（寝汗、そう痒症、腹部不快感、早期満腹、左肋骨下痛、骨痛／筋肉痛）を modified MFSAF を用いて評価した。症状スコアが低いほど、被験者の症状負荷が少ないことを示す。TSS のベースラインからの減少は症状負荷の改善を示唆している。

5.4.11.3 安全性

安全性は、報告された有害事象及びその他の安全性情報（臨床検査データ及びバイタルサインを含む）に基づき、記述的に解析した。有害事象には、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、Grade 3/4 の TEAE、重篤な有害事象（SAE）、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬との関連のある有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）及び追跡調査中の有害事象を含

めた。安全性データの要約も被験者別及びサイクル別に示した。全ての有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の version 20.1 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

5.4.11.4 薬物動態

PK 評価は PK 解析対象集団で実施した。血漿中フェドラチニブ濃度について、被験者別、投与群別及び規定の検体採取時間別に個々の血漿中濃度の一覧表を作成し、要約統計量を示した。

5.4.11.5 その他

主要バイオマーカー解析として、規定した投与サイクル後の JAK2V617F 変異の発現頻度をベースライン（Cycle 1 Day 1）と比較した。顆粒球における JAK2V617F 変異量を測定し、データを評価した。

5.4.12 結果

5.4.12.1 曝露の状況

治験薬の投与が中止された被験者の割合は 64.9%（63 例）であった。治療サイクル数の中央値は 6.0（範囲：1～20 サイクル）であった。12 サイクルを超えて治験薬が投与された被験者は 14.4%（14 例）であった。曝露期間の中央値は 24.4 週（範囲：0.7～79.4 週）であった。

- 大部分の被験者（66.0%、64 例）は最大 1 日用量 400 mg の投与を受けた。500 mg 及び 600 mg の漸増用量を受けた被験者はそれぞれ 17.5%（17 例）及び 15.5%（15 例）であった。本試験は異なる用量での解析を目的としてデザインされていないため、400 mg 群として評価した。本試験の中止時点で、39.2%（38 例）が毒性発現のため 1 回以上減量した。このうち 35.1%（34 例）が 1 用量レベル又は 2 用量レベル減量し、4 例が 3 レベル以上減量した。25.8%（25 例）が少なくとも 7 日間以上継続して休薬した。

5.4.12.2 有効性

主要評価項目及び副次評価項目の解析結果に基づくと、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 と診断され、多くの前治療を受け、ルキソリチニブによる治療歴がある被験者に対し、フェドラチニブ 400 mg の 1 日 1 回投与は臨床的に意味のある有効性を示した。

<u>主要評価項目（脾腫に対する奏効割合：SVR が 35%以上）の解析</u>

PP 集団では EOC6 時点で脾腫に対する奏効割合（SVR が 35%以上：LOCF 法）を達成した被験者の割合は 48.2%（95% CI：37.1%, 59.4%）であった。

EOC6 時点での脾腫に対する奏効割合（SVR が 35%以上）の補助的解析 3 つ全てで一貫した結果［PP 集団：LOCF 法適用せず（36.1%）、ITT 集団：LOCF 法適用（41.2%）、ITT 集団：LOCF 法適用せず（30.9%）］が認められ、頑健性が示された。

副次評価項目

脾腫に対する奏効割合

脾腫に対する奏効割合の解析結果は、主要評価項目の結果と一貫していた。

- PP 集団での EOC3 時点の脾腫に対する奏効割合は 47.0%であった。
- ITT 集団での脾臓に関する奏効（投与中のいずれかの時点で SVR が 35%以上）期間の Kaplan-Meier 推定は中央値に到達せず、第 1 四分位は 9.4 ヵ月であった。プログラムの早期中止による大規模な打ち切りの影響を受け、追跡期間は 0～13.4 ヵ月であった。
- PP 集団での脾臓容積の変化率の中央値は、EOC3 時点で−34.0%、EOC6 時点で−34.0%であった（LOCF 法）。LOCF 法を用いた場合、大部分の被験者（77/82 例）で EOC6 時点である程度の脾臓容積の縮小が認められた。補助的解析でも一貫した結果が認められた。
- ITT 集団での触診による脾腫に対する奏効割合（RRP）は、EOC3 時点で 34.0%、EOC6 時点で 30.9%であった。

症状に対する奏効割合

MFSAF 解析対象集団では、modified MFSAF を用いた TTS が EOC6 時点でベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は 26.7%であった。

- MFSAF 解析対象集団では、ほとんどの被験者（42/51 例）で EOC6 時点に TSS の改善が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は−44.33%であり、評価可能な被験者の半数で MF 関連症状が 44%以上改善したことが示された。
- 評価した主な症状は全て、評価可能な被験者の半数で EOC6 時点に改善を示し、変化率は左肋骨下痛で−83.33%、寝汗で−75.95%、早期満腹で−51.30%、腹部不快感で−46.18%、そう痒症で−44.12%、骨痛／筋肉痛で−22.22%であった。

5.4.12.3 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象

- 97 例の被験者全員に少なくとも 1 件の TEAE（全 Grade）が認められた。主な非血液学的 TEAE は胃腸障害で、下痢（61.9%、60 例）、悪心（55.7%、54 例）、嘔吐（41.2%、40 例）、便秘（20.6%、20 例）及び腹痛（12.4%、12 例）であった。その他の SOC で発現割合が高かった非血液学的 TEAE は、そう痒症（17.5%、17 例）、疲労（15.5%、15 例）、咳嗽及び頭痛（各 13.4%、13 例）、尿路感染及び呼吸困難（各 12.4%、12 例）並びに無力症、発熱及び浮動性めまい（各 11.3%、11 例）であった。Grade 3 と 4 の高リパーゼ血症が各 3 例（3.1%）に発現したが、Grade 3/4 の悪心又は嘔吐は報告されなかった。
- 発現割合が高かった血液学的 TEAE は、貧血（48.5%、47 例）及び血小板減少症（26.8%、26 例）であった。Grade 3/4 の血液学的 TEAE は貧血（38.1%、37 例）、血小板減少症（21.6%、21 例）が報告された。

死亡、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象及び投与中止又は用量調節に至った有害事象

- 本試験では、3 例がそれぞれ肺炎、ショック及び心肺停止の TEAE により死亡した。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。Grade 5 の血液学的 TEAE は報告されなかった。他に 4 例が治験薬投与期間中に病勢進行を主な死因として死亡した。
- 治験薬投与後に発現した SAE は 33 例（34.0%）で報告され、うち 11 例（11.3%）は治験薬との関連ありと判断された。主な SAE は、肺炎が 4 例、胸水が 3 例、転倒が 2 例であった。うち肺炎の 2 例は治験薬と関連ありと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、全 Grade が 19.6%（19 例）、Grade 3/4 が 11.3%（11 例）の被験者に発現した。治験薬との関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE は 10 例（10.3%）で報告され、うち Grade 3/4 は 8 例（8.2%）であった。治験薬の投与中止に至った Grade 3/4 の下痢は 2 例に発現し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った Grade 3/4 の血小板減少症又は Grade 3/4 の血小板数減少が 3 例に発現し、うち血小板減少症及び血小板数減少の各 1 例が治験薬と関連ありと判断された。また Grade 3/4 の血栓性血小板減少性紫斑病を発現した 1 例が治験薬の投与中止に至り、治験薬と関連ありと判断された。
- 治験薬の減量／休薬に至った TEAE は、全 Grade が 48.5%（47 例）、Grade 3/4 が 36.1%（35 例）の被験者に発現した。治験薬の減量／休薬に至った主な TEAE は、貧血及び悪心（各 8.2%、8 例）、下痢（7.2%、7 例）及び血小板減少症（6.2%、6 例）であった。治験薬の減量に至った TEAE は 35 例（36.1%）で報告され、うち Grade 3/4 は 26 例（26.8%）であった。治験薬の減量に至った主な TEAE は、悪心（7.2%、7 例）、下痢及び貧血（各 5.2%、5 例）、血小板減少症（4 例）、リパーゼ増加（3 例）並びに腹痛、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アミラーゼ増加、血小板数減少、高リパーゼ血症、腫瘍崩壊症候群及び末梢性ニューロパチー（各 2 例）であった。

サブグループ解析

曝露量、TEAE 及び SAE を様々なサブグループ別に解析した。

- 年齢が 65 歳以下及び 65 歳超のサブグループでは、累積投与量の中央値（最大値、最小値）は 65 歳以下の方が 65 歳超に比べて高かった［65 歳以下 81200.0 mg（8000、251300）、65 歳超 55300.0 mg（2000、241200）］。TEAE の発現割合は 2 つの年齢別サブグループで同程度であった。高齢者集団で想定されるとおり、治験薬投与後に発現した SAE の発現割合は、65 歳超［42.9%（24 例）］の方が 65 歳以下［22.0%（9 例）］に比べて高かった。65 歳超のサブグループで発現した SAE の種類は、心臓障害、感染症、呼吸器障害、損傷及び処置合併症など、高齢者集団で予想されるものであった。
- 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance score（PS）（0、1 又は 2）別での曝露期間は類似していたが、累積投与量の中央値は ECOG PS が 1 の被験者の方が 0 又は 2 の被験者に比べて低かったことから、ECOG PS が 1 の被験者ではより高頻度に用量調節が行われた可能性が示された。ECOG PS が 0、1 又は 2 の被験者での TEAE の発現割合は同程度であった。例外として、ECOG PS が 0 の被験者では貧血の発現割合が高く、ECOG PS が 2 の被験者では SOC「感

染症および寄生虫症」に含まれる PT の発現割合が高く、ECOG PS が 1 又は 2 の被験者では SOC「精神障害」に含まれる PT の発現割合が高かった。

- 性別による曝露量の差はなかったが、胃腸障害の TEAE である下痢及び嘔吐の発現割合は、女性の方が男性よりも高かった（下痢：女性 68.2%及び男性 56.6%、嘔吐：それぞれ 52.3%及び 32.1%）。血液学的 TEAE である貧血及び血小板減少症の発現割合も、女性の方が男性よりも高かった（貧血：女性 56.8%及び男性 41.5%、血小板減少症：それぞれ 34.1%及び 20.8%）。尿路感染の発現割合は女性（22.7%）の方が男性（3.8%）より高かった。男性の方が女性に比べて発現割合が高かった事象はそう痒症のみであり、男性 22.6%及び女性 11.4%であった。
- ベースラインの血小板数別（100 × 10^9/L 未満及び 100 × 10^9/L 以上）では、嘔吐、骨痛及び鼻出血、並びに血液学的 TEAE の貧血及び血小板減少症の発現割合は、ベースラインの血小板数が 100 × 10^9/L 未満の方が 100 × 10^9/L 以上のサブグループに比べて高かった。咳嗽は、ベースラインの血小板数が 100 × 10^9/L 未満では発現せず、100 × 10^9/L 以上では 20.3%の被験者に発現した。
- ベースラインのヘモグロビン値別（10 g/dL 未満及び 10 g/dL 以上）での曝露期間は同程度であったが、累積投与量の中央値はヘモグロビン値が 10 g/dL 以上のサブグループの方が高かった。貧血及び血小板減少症（全 Grade 及び Grade 3/4）の発現割合は、10 g/dL 未満のサブグループの方が高かった。

特に注目すべき有害事象

フェドラチニブの AESI を評価した。主な所見を以下に示す。

- **ウェルニッケ脳症：**本試験でのウェルニッケ脳症と関連する可能性のある徴候及び症状の解析では、ウェルニッケ脳症が疑われる症例はいなかった。
- **心不全／心筋症**：本試験では 4 例に Grade 3 以上の心イベントが発現した。心不全／心筋症の可能性のある被験者の解析では、フェドラチニブ投与との因果関係は示唆されず、これらの被験者でのチアミン欠乏も示唆されなかった。
- **貧血及び赤血球輸血：**貧血は、本試験で最も発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE であった。死亡に至った貧血は報告されなかった。Grade 3/4 の貧血は治験薬の休薬／減量及び／又は赤血球輸血により管理された。貧血は、治験薬の投与中止の主な原因ではなかった。
- **血小板減少症及び血小板輸血：**血小板減少症は、本試験で発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE の 1 つであった。死亡に至った血小板減少症は報告されず、重大な出血事象は発現しなかった。Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合は、臨床検査値で評価した発現割合と同程度であった。Grade 3/4 の血小板減少症は、治験薬の休薬／減量及び血小板輸血により管理された。血小板減少症は治験薬の投与中止の主な原因ではなかった。ルキソリチニブによる治療歴のある被験者では、ベースラインでの血小板数異常の割合が高かったことが Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合に寄与した可能性がある。
- **Grade 3/4 の ALT、AST 又は血中ビリルビン増加：**Grade 3/4 の ALT、AST 又は血中ビリルビン増加のリスクに関連する事象は、多くが無症候性であった。治験薬の減量に至った Grade 3/4 の ALT 増加は 2 例に発現した。肝毒性又は Hy's law に該当する事象は認められなかった。

- **Grade 3/4 の高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症：**Grade 3/4 の高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症のリスクは、主に無症候性のリパーゼ及びアミラーゼ増加を特徴とし、減量に反応する。膵炎の事象は報告されなかった。
- **二次発がん：**二次発がんは 4 例に認められた。1 例は急性骨髄性白血病への移行に関連する事象、1 例は急性骨髄性白血病、2 例は皮膚有棘細胞癌であった。
- **過量投与：**本試験では偶発的な過量投与が 1 件発生した。被験者はフェドラチニブ 800 mg を服用したが、過量投与に関連する有害事象は認められなかった。
- **妊娠：**本試験では妊娠症例は報告されなかった。

特定の有害事象

以下の特定の有害事象を解析した。

- **胃腸障害の TEAE：**胃腸障害の TEAE の発現割合は高かったものの、治験薬の投与中止に至ることはほとんどなかった。これらの事象は支持療法及び用量調節により管理可能であった。
- **感染症：**本試験で発現した感染症は、進行性の疾患を有する治療歴のある高齢の患者集団で予測されるものである。ウイルス再活性化やその他の日和見感染のパターンは認められなかった。

臨床検査結果

- 肝酵素、膵酵素及びクレアチニンの上昇を含む臨床検査値異常は、ほとんどが Grade 1/2 で無症候性であり、より重度の上昇に対しては用量調節に反応した。本試験で認められた臨床検査値異常は、これまでのフェドラチニブの臨床試験に基づく既知の安全性プロファイルと一致していた。

その他の安全性パラメータ

- その他の安全性パラメータ、バイタルサイン、心電図（ECG）、身体所見、ECOG PS の評価では、フェドラチニブ投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

チアミン補充期間

- チアミン補充期間では、97 例中 81 例（83.5%）の被験者にチアミンが投与された。チアミン補充期間に 81 例中 33 例（40.7%）に少なくとも 1 件の有害事象（AE）が発現し、このうち 7 例に Grade 3/4 の AE が発現した。最も発現割合が高かった追跡調査対象 AE は貧血及び血小板減少症（各 10 例）であった。Grade 3/4 の貧血が 1 例、Grade 3/4 の血小板減少症が 4 例に発現した。
- チアミン補充期間に 5 例が死亡し、そのうち 3 例は病勢進行、2 例は原因不明の死亡であった。
- チアミン補充期間に報告された SAE は認知障害及び錯乱状態の 2 件であり 1 例に発現した。これらは AESI とされたがウェルニッケ脳症ではないと判断された。本事象は回復した。チアミン補充期間の AESI 評価では、新たな安全性所見は認められず、特にウェルニッケ脳症が疑われる事象はなかった。
- チアミン補充期間に評価を受けたほぼ全ての被験者では、チアミン及びマグネシウム濃度は基準範囲内又は基準値上限（ULN）を上回っていた。チアミン補充期間の臨床検査所見又は身体所見に、これまでのフェドラチニブ投与に関連する臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.4.12.4 薬物動態

Cycle 2 Day 1 の血漿中フェドラチニブ Ctrough の平均値（標準偏差）は、ルキソリチニブによる治療歴がある MF 被験者にフェドラチニブ 400 mg を投与したとき 1150.1（652.53）ng/mL であり、MF 被験者で過去に認められたフェドラチニブの曝露量と整合していた。

5.4.12.5 その他（バイオマーカー）

投与期間中の JAK2V617F 変異量及び骨髄パラメータの変化に関して統計学的に頑健な結論を下すにはデータが不十分であった。JAK2V617F 変異量に対する効果を評価するため、ベースラインと投与サイクル中の追加データを収集したのは 15 例のみであり、骨髄に対する影響を評価するためにデータを収集したのは 13 例のみであった。

5.4.13 結論

フェドラチニブは、多くの治療歴を有し、ルキソリチニブに抵抗性又は不耐容の、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 の被験者に対し、臨床的に意味のある脾腫の減少及び症状の改善をもたらす。フェドラチニブ投与は忍容可能及び管理可能であり、安全性はこれまでの試験で確立された安全性プロファイルとおおむね一致していた。

結論として、全体的な有効性及び安全性所見を考慮すると、良好なベネフィット・リスク評価は、本患者集団でのフェドラチニブ 400 mg、1 日 1 回投与を支持するものである。

5.5 ARD12181 試験補遺（評価資料：M5.3.5.2-2）

5.5.1 試験の標題

A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of SAR302503 in Subjects Previously Treated With Ruxolitinib and With A Current Diagnosis of Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis【ARD12181 CSR - Addendum, Synopsis】

5.5.2 治験実施施設及び地域

10 ヵ国（カナダ、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、英国及び米国）の 40 施設

5.5.3 試験期間

試験開始日：2012 年 4 月 30 日

試験終了日：2014 年 5 月 7 日

5.5.4　試験の相

第 2 相

5.5.5　目的

本試験の目的は、5.4 項を参照のこと。

5.5.6　試験デザイン

本文書は、ARD12181 試験の補遺である。ARD12181 試験は、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、又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）患者を対象とした、フェドラチニブの第 2 相、単群、オープンラベル、多施設共同試験であった。試験対象集団全体の被験者数は 97 例であった。試験方法の詳細は、5.4 項を参照のこと。

本補遺では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開催された Advisory Board 会議で米国及び欧州連合（EU）の骨髄線維症（MF）専門家によって推奨された基準に基づき、本試験に登録され、ルキソリチニブ抵抗性（再発及び難治性）・不耐容と判断された MF 被験者を対象に追加解析を実施した。当該基準は現在実施中のルキソリチニブによる治療歴のある MF 患者を対象とした試験で使用されている。Celgene 社（Impact Biomedicines 社から本剤の開発を承継）は当該基準についても米国食品医薬品局（FDA）と協議した。当該基準を電子症例報告書にあらかじめ収集されたベースライン情報に適用した。次の基準を 1 つ以上満たす場合、ルキソリチニブによる治療歴のある被験者を再分類した。

再発：初回奏効*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縮小が 30%未満［又は脾臓容積の縮小（SVR）が 10%未満］。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。

*ルキソリチニブによる奏効：ベースライン時の脾臓サイズが 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）；ベースライン時に 5～10 cm の場合、触知不能であること；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に不適格。

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*を満たさない。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、血腫及び／又は出血の毒性が発現した。

上記基準を満たした被験者について解析を実施して、以下のコホートに分類した。

コホート 1：上記基準に基づくルキソリチニブ抵抗性（再発及び難治性）又は不耐容の被験者全て。

コホート 1a：上記基準に基づくルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の被験者のうち、試験の早期中止時点で次のいずれかに該当する被験者全て。

- 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。

5.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：70 例

投与例数：97 例

解析時：コホート 1：79 例、コホート 1a：66 例

5.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

選択基準については 5.4 項を参照のこと。

5.5.9 治験薬及び投与方法

5.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

被験薬、用量及び投与方法に関する情報は、5.4 項を参照のこと。

投与期間に関する情報は、5.4 項を参照のこと。

5.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし。

5.5.10 評価項目

5.5.10.1 有効性

主要評価項目：

- 脾腫に対する奏効割合：磁気共鳴画像法（MRI）／コンピュータ断層撮影法（CT）により、Cycle 6 終了（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とした。MRI/CT 評価は中央画像検査機関が実施し、評価者にはフェドラチニブの用量を知らせなかった。

副次評価項目：

- EOC3 時点の脾腫に対する奏効割合：MRI/CT 測定に基づき、EOC3 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とした。
- MRI/CT 測定による脾臓に関する奏効期間。
- MRI/CT 測定によるベースラインから EOC3 及び EOC6 時点の脾臓容積の変化率。
- 触診による脾臓サイズが 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。

- 症状の改善例の割合：合計症状スコア（TSS）が EOC6 時点でベースラインから 50%以上減少した被験者の割合とする。この評価は modified 骨髄線維症症状評価フォーム（modified MFSAF）を用いて実施した。

5.5.10.2 安全性

- 安全性及び忍容性は有害事象、臨床検査、心電図及びバイタルサインの事象により評価する。米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE v4.03）により Grade 分類される。

5.5.11 統計手法

5.5.11.1 被験者数の設定

解析対象集団：

Intent to treat（ITT）集団（全登録被験者）、All Treated 集団［治験薬を 1 回以上（部分的でも）投与された登録被験者］、Per-protocol（PP）集団（評価可能なベースライン及びベースライン後に 1 回以上の脾臓容積の MRI/CT 結果が評価可能であり、有効性の結果に影響を及ぼす可能性のある重要な治験実施計画書からの逸脱がない治験薬投与被験者）、MFSAF 解析対象集団（ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の modified MFSAF を用いた TSS が評価可能であった治験薬投与被験者）。

5.5.11.2 解析方法

本補遺では、EOC6 時点での脾腫に対する奏効割合をより保守的に評価するため、last observation carried forward（LOCF）法を適用せず、欠測値の補完は行わなかった。本補遺の解析は全て ITT 集団で実施した。追加の補助的解析は PP 集団でも実施した。

脾臓に関する奏効期間は、脾腫に対する奏効（SVR がベースラインから 35%以上）が最初に認められた日から病勢進行（脾臓容積がベースラインから 25%以上増加）が最初に認められた日又は死亡日のいずれか早い方までの期間として算出した。脾臓に関する奏効期間の生存分布は、投与期間中のいずれかの時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した被験者を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

主要な MF 関連症状（寝汗、そう痒症、腹部不快感、早期満腹、左肋骨下痛、骨痛／筋肉痛）を modified MFSAF を用いて評価した。症状スコアが低いほど、被験者の症状負荷が少ないことを示す。TSS のベースラインからの減少は症状負荷の改善を示唆している。

統計解析に関する情報は、5.4 項を参照のこと。

5.5.12 結果

5.5.12.1 曝露の状況

- 試験の早期中止により治験薬の投与が中止された被験者の割合はコホート 1 で 64.6%（51 例）、コホート 1a で 57.6%（38 例）であった。治療サイクル数の中央値は、コホート 1 及びコホート 1a ともに 7.0 サイクル（範囲：1～20 サイクル）であった。両コホートともに 11 例が 12 サイク

ルを超えてフェドラチニブの投与を受けた。曝露期間の中央値は、コホート 1 で 24.3 週間（範囲：0.7～79.4 週）、コホート 1a で 28.3 週間（範囲：0.7～79.4 週）であった。

- コホート 1 では、大部分の被験者（67.1%、53 例）が最大 1 日用量 400 mg の投与を受けた。500 mg 及び 600 mg の漸増用量を受けた被験者はそれぞれ 17.7%（14 例）及び 13.9%（11 例）であった。34 例（43.0%）の被験者が 1 回以上減量した。このうち 30 例が 1 用量レベル又は 2 用量レベル減量し、4 例が 3 レベル以上減量した。29.1%が 7 日間以上継続して休薬した。

5.5.12.2 有効性

本補遺で要約した解析結果から、多くの前治療を受け、ルキソリチニブ抵抗性・不耐容の中間又は高リスクの MF 被験者に対し、フェドラチニブ 400 mg の 1 日 1 回経口投与は重要な臨床的ベネフィットをもたらす。

<u>主要評価項目（脾腫に対する奏効割合：SVR が 35%以上）の解析</u>

ルキソリチニブ抵抗性・不耐容の被験者での脾腫に対する奏効割合は、本試験の ITT 集団全体（97 例）での結果と一致していた。

- ITT 集団では、コホート 1 の 30.4%［95%信頼区間（CI）：20.5%、41.8%］及びコホート 1a の 36.4%（95% CI：24.9%、49.1%）が EOC6 時点でベースラインから 35%以上の SVR を達成した。これらのデータは、アンメットメディカルニーズが高く有効な治療選択肢がない当該患者集団において、重要な臨床的ベネフィットを示している。
  - ルキソリチニブ抵抗性・不耐容の MF 被験者でフェドラチニブ投与のベネフィットが認められ、脾腫に対する奏効割合は各コホートの全体集団で認められたベネフィットと同程度であった（コホート 1 のルキソリチニブ抵抗性及び不耐容の被験者でそれぞれ 30.8%及び 28.6%、コホート 1a でそれぞれ 35.7%及び 40.0%）。
- PP 集団のルキソリチニブ抵抗性・不耐容の被験者でも、EOC6 時点の脾腫に対する奏効割合（SVR が 35%以上）に関して同様の結果が認められ（コホート 1 で 34.3%、コホート 1a で 41.4%）、主解析の頑健性が裏付けられた。

<u>副次評価項目</u>

脾腫に対する奏効割合

全ての副次評価項目は、方向性及び比例性の調整により主要評価項目の結果を裏付けるものである。

- EOC3 時点の脾腫に対する奏効割合（SVR が 35%以上）は、本試験の ITT 集団全体（97 例）の結果と一致しており、コホート 1 で 43.0%、コホート 1a で 40.9%であった。
  - ルキソリチニブ抵抗性・不耐容の被験者での EOC3 時点の脾腫に対する奏効割合は、ITT 集団全体と同程度であり、コホート 1 ではルキソリチニブ抵抗性及び不耐容の被験者でそれぞれ 41.5%及び 50.0%、コホート 1a ではそれぞれ 41.1%及び 40.0%であった。
- ITT 集団では、Kaplan-Meier 推定による、脾臓に関する奏効（SVR が 35%以上）持続期間の中央値は未達で、第 1 四分位では 9.4 ヵ月であった。フェドラチニブ開発プログラムの早期中止による大規模な打ち切りの影響を受け、追跡期間は 0～13.4 ヵ月であった。

- 脾臓容積の変化率の中央値は、両コホートともに EOC3 時点で 34.0%、EOC6 時点で 37.0%であった。評価可能な被験者 41 例のうち、両コホートの全ての被験者で、EOC6 時点である程度の脾臓容積の減少（最小：−6%、最大：−73%）が認められた。
- 脾腫に対する奏効割合（触診による 50%以上の SVR）は、コホート 1 では EOC3 時点で 35.4%、EOC6 時点で 30.4%、コホート 1a ではそれぞれ 28.8%、36.4%であった。
- 評価した全ての副次評価項目について PP 集団でも同様の結果が認められ、主解析の頑健性が裏付けられた。

症状の改善例の割合

MFSAF 解析対象集団では、modified MFSAF を用いた TTS が EOC6 時点でベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、コホート 1 で 27.0%、コホート 1a で 32.3%であった。

- コホート 1 の MFSAF 解析対象集団では、ほとんどの被験者（36/44 例）で TSS の改善が認められ、ベースラインからの変化割合の中央値は−44.00%であり、評価可能な被験者の半数で MF 関連症状が 44%以上改善したことが示された。
- 評価した主な症状は全て、評価可能な被験者の半数で EOC6 時点に改善を示し、最も顕著な改善は、左肋骨下痛（変化割合の中央値：−83.33%）及び寝汗（変化割合の中央値：−67.36%）であった。

5.5.12.3 安全性

本試験のコホート 1 及びコホート 1a の安全性所見は類似しており、All Treated 集団全体（97 例）での結果と類似していた。安全性の結論では、主にコホート 1 の被験者の安全性所見を考察する。

治験薬投与後に発現した有害事象

- コホート 1 の 79 例全員に少なくとも 1 件の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた。Grade 3/4 の TEAE は 68.4%（54 例）に発現した。主な非血液学的 TEAE は胃腸障害で、下痢（64.6%、51 例）、悪心（53.2%、42 例）、嘔吐（44.3%、35 例）、便秘（21.5%、17 例）及び腹痛（11.4%、9 例）であった。その他の発現割合が高かった非血液学的 TEAE は、そう痒症（17.7%、14 例）、咳嗽（15.2%、12 例）、尿路感染及び疲労（各 13.9%、11 例）、無力症及び頭痛（各 12.7%、10 例）、呼吸困難及び浮動性めまい（各 11.4%、9 例）であった。これらの主な TEAE の大部分は、Grade 3/4 の下痢（3 例）、腹痛、疲労、無力症、呼吸困難及び頭痛（各 1 例）を除き、Grade 1/2 であった。Grade 3/4 の悪心又は嘔吐は報告されなかった。
- コホート 1 で発現割合が高かった血液学的 TEAE は、貧血（55.7%、44 例）及び血小板減少症（26.6%、21 例）であった。Grade 3/4 の TEAE は貧血（44.3%、35 例）、血小板減少症（20.3%、16 例）が報告された。

死亡、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象及び投与中止又は用量調節に至った有害事象

- 本試験では、3 例がそれぞれ肺炎、ショック及び心肺停止の TEAE により死亡した。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った（Grade 5）血液学的 TEAE は報告されなかった。他に 3 例が治験薬投与期間中に病勢進行を主な死因として死亡した。

- コホート 1 では、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（SAE）は 28 例（35.4%）で報告され、うち 11 例（13.9%）は治験薬との関連ありと判断された。肺炎及び胸水の SAE が各 3 例に発現し、うち肺炎の 2 例は治験薬との関連ありと判断された。
- コホート 1 では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 20.3%（16 例）に、Grade 3/4 が 11.4%（9 例）の被験者に発現した。治験薬との関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例で報告され、うち Grade 3/4 は 7 例であった。治験薬との関連のある Grade 3/4 の下痢により 2 例が治験薬投与を中止した。Grade 3/4 の血小板減少症又は Grade 3/4 の血小板数減少により 3 例が治験薬投与を中止した。Grade 3/4 の血小板減少症及び Grade 3/4 の血小板数減少の各 1 例は、治験薬と関連ありと判断された。また、治験薬との関連のある Grade 3/4 の血栓性血小板減少性紫斑病の 1 例が治験薬投与を中止した。
- コホート 1 では、治験薬の減量／休薬に至った TEAE は 40 例（50.6%）に発現し、うち 31 例（39.2%）は Grade 3/4 であった。治験薬の減量／休薬に至った主な TEAE は、貧血（10.1%、8 例）、血小板減少症及び悪心（各 7.6%、6 例）、下痢（6.3%、5 例）であった。治験薬の減量に至った TEAE は 31 例（39.2%）で報告され、うち Grade 3/4 は 23 例（29.1%）であった。治験薬の減量に至った主な TEAE（2 例以上で発現）は、貧血及び悪心（各 6.3%、5 例）、血小板減少症及び下痢（各 5.1%、4 例）、リパーゼ増加（3.8%、3 例）、腹痛、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、腫瘍崩壊症候群及び末梢性ニューロパチー（各 2.5%、2 例）であった。

特に注目すべき有害事象（AESI）

フェドラチニブの AESI を評価した。主な所見を以下に示す。

- **ウェルニッケ脳症：**本試験でのウェルニッケ脳症と関連する可能性のある徴候及び症状の解析では、ウェルニッケ脳症が疑われる症例はいなかった。
- **心不全／心筋症**：本試験では 4 例に Grade 3 以上の心イベントが発現した。心不全／心筋症の可能性のある被験者の解析では、フェドラチニブ投与との因果関係は示唆されず、これらの被験者でのチアミン欠乏も示唆されなかった。
- **貧血及び赤血球輸血：**貧血は、本試験で発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE であった。死亡に至った貧血は報告されなかった。Grade 3/4 の貧血は治験薬の休薬／減量及び／又は赤血球輸血により管理された。貧血は、治験薬の投与中止の主な原因ではなかった。
- **血小板減少症及び血小板輸血：**血小板減少症は、本試験で発現割合が高かったフェドラチニブとの関連のある Grade 3/4 の TEAE であった。死亡に至った血小板減少症は報告されず、重大な出血事象は発現しなかった。Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合は、臨床検査値で評価した発現割合と同程度であった。Grade 3/4 の血小板減少症は、治験薬の休薬／減量及び血小板輸血により管理された。血小板減少症は治験薬の投与中止の主な原因ではなかった。ルキソリチニブによる治療歴のある被験者では、ベースラインでの血小板数異常の割合が高かったことが Grade 3/4 の血小板減少症の発現割合に寄与した可能性がある。

- **Grade 3/4 の ALT、AST 又は血中ビリルビン増加：**Grade 3/4 の ALT、AST 又は血中ビリルビン増加のリスクに関連する事象は、多くが無症候性であった。治験薬の減量に至った Grade 3/4 の ALT 増加は 2 例に発現した。肝毒性又は Hy's law に該当する事象は認められなかった。
- **Grade 3/4 の高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症：**Grade 3/4 の高アミラーゼ血症及び高リパーゼ血症のリスクは、主に無症候性のリパーゼ及びアミラーゼ増加を特徴とし、減量に反応する。膵炎の事象は報告されなかった。
- **二次発がん：**二次発がんは 4 例に認められた。いずれのコホートでも急性骨髄性白血病が 1 例、扁平上皮癌が 1 例に認められた。
- **過量投与：**本試験では偶発的な過量投与が 1 件発生した。被験者はフェドラチニブ 800 mg を服用したが、過量投与に関連する有害事象は認められなかった。
- **妊娠：**本試験では妊娠症例は報告されなかった。

特定の有害事象

以下の特定の有害事象を解析した。

- **胃腸障害の TEAE：**胃腸障害の TEAE の発現割合は高かったものの、治験薬の投与中止に至ることはほとんどなかった。これらの事象は支持療法及び悪心・嘔吐の予防により管理可能であった。
- **感染症：**本試験で発現した感染症は、進行性の疾患を有する治療歴のある高齢の患者集団で予測されるものである。ウイルス再活性化やその他の日和見感染のパターンは認められなかった。

臨床検査結果

- 肝酵素、膵酵素及びクレアチニンの上昇を含む臨床検査値異常は、ほとんどが Grade 1/2 で無症候性であり、より重度の上昇に対しては用量調節に反応した。本試験で認められた臨床検査値異常は、これまでのフェドラチニブの臨床試験に基づく既知の安全性プロファイルと一致していた。

5.5.13 結論

新たに定義された基準に基づきルキソリチニブに抵抗性（再発及び難治性）又は不耐容で、多くの治療歴を有する、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 被験者に対し、フェドラチニブは、臨床的に意味のある脾腫の減少及び症状の改善をもたらす。本解析のデータは、ARD12181 試験の試験対象集団全体で報告された結果と一致している。当該患者集団には、有効な治療選択肢がなく、高いアンメットメディカルニーズが存在する。フェドラチニブは忍容可能及び管理可能であり、安全性プロファイルはこれまでの試験で確立された結果とおおむね一致していた。

結論として、全体的な有効性及び安全性所見を考慮すると、良好なベネフィット・リスク評価は、本患者集団でのフェドラチニブ 400 mg、1 日 1 回投与を支持するものである。

5.6 ARD12042 試験（参考資料：M5.3.5.2-3）

5.6.1 試験の標題

A randomized phase 2, open-label study of the efficacy and safety of orally administered SAR302503 in patients with polycythemia vera (PV) or essential thrombocythemia (ET) who are resistant or intolerant to hydroxyurea【ARD12042 CSR, Synopsis】

5.6.2 治験実施施設及び地域

9 ヵ国（オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、スペイン、英国、米国の 30 施設）

5.6.3 試験期間

試験開始日：2011 年 10 月 ■ 日

試験終了日：2014 年 5 月 ■ 日

5.6.4 試験の相

第 2a 相

5.6.5 目的

5.6.5.1 主要目的

ヒドロキシウレアに抵抗性又は不耐容の真性多血症（PV）又は本態性血小板血症（ET）患者［European LeukemiaNet consensus（ELN コンセンサス）の基準に基づく］を対象として、フェドラチニブを 1 日 1 回経口投与したときの有効性を評価する。

- PV 及び ET 被験者での用量設定期：
  以下を指標としてフェドラチニブ 100、200 及び 400 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を評価する。
  - PV 被験者では、瀉血なしでヘマトクリット（Hct）値 45%未満が 3 ヵ月以上持続すること
  - ET 被験者では、血小板数 400×10^9/L 以下が 3 ヵ月以上持続すること
- PV 被験者での用量拡大期（400 mg）：
  瀉血不適格の PV 被験者にフェドラチニブ 400 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を Cycle 4 の Day 1 来院から Cycle 6 の Day 1 来院まで評価する。
- ET 被験者での用量設定期（600 mg）：
  血小板数が 400×10^9/L 以下に減少している ET 被験者にフェドラチニブ 600 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を Cycle 4 Day 1 から Cycle 6 Day 1 まで評価する。

5.6.5.2 副次目的

- フェドラチニブの安全性を評価する。

- 臨床血液学的完全寛解（CR）及び部分寛解（PR）（ELN コンセンサスの基準に基づく）達成に基づくフェドラチニブの有効性を評価する。
- 脾臓容積を指標として脾臓に関する奏効を評価する。
- ベースラインの骨髄増殖性腫瘍（MPN）関連症状の改善、並びに Quality of Life（QOL）に対する全体的な影響を評価する。
- 単回及び反復投与後のフェドラチニブの薬物動態（PK）を評価する。

5.6.6 試験デザイン

本第 2 相試験では、オープンラベル、ランダム化デザインを用いた。28 日間のスクリーニング期間後、音声応答システムを用いて、被験者はフェドラチニブ 100、200 又は 400 mg/日のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けられ、28 日間を 1 サイクルとして 8 サイクルまで投与を受けた。被験者に投与によるベネフィットがあり、病勢進行又は許容できない毒性が認められない場合は、8 サイクルを超えて投与を継続することができた。治験実施計画書第 4 版への改訂後は、割り付けられた用量で十分な効果が得られなかった場合に増量が認められた。また、ランダム化の完了後に、PV 患者を対象とした開始用量 400 mg の用量拡大期を追加し、1 サイクル投与後に用量調節を可能とした。また、用量設定期に ET 患者を対象としたフェドラチニブ 600 mg 群を追加した（後に治験実施計画書第 5 版への改訂により終了となった）。

Sanofi 社は 2013 年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発中止を発表し、全ての被験者のフェドラチニブ投与を中止した。本試験でのフェドラチニブの最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。全ての被験者（過去に投与を中止した被験者を含む）に 90 日以上のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この「チアミン補充期間（90 ± 3 日間）」の安全性を追跡調査した。

5.6.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：計 90 例。用量設定期は、フェドラチニブ 100、200 又は 400 mg にランダムに割り付けられた 60 例（PV 及び ET 各 30 例）と開始用量 600 mg の ET 15 例、用量拡大期は開始用量 400 mg の PV 15 例。

登録時：計 81 例（PV 45 例及び ET 36 例）。用量設定期はフェドラチニブ 100、200 又は 400 mg にランダムに割り付けられた 70 例（PV 37 例及び ET 33 例）と開始用量 600 mg の ET 3 例、用量拡大期は開始用量 400 mg の PV 8 例。

解析対象集団：

- Intent to Treat（ITT）集団：登録された全ての被験者 81 例。
- 安全性解析対象集団（All Treated 集団）：フェドラチニブを 1 回以上（部分的でも）投与された被験者 80 例。
- modified ITT（mITT）集団：有効性評価のための効果判定基準に該当しなかった被験者を除く、投与された全ての被験者 42 例。

- 有効性評価可能集団：ベースラインとベースライン後の Hct 値（PV 被験者）又は血小板数（ET 被験者）の結果が 1 つ以上得られ、最初の 8 サイクル中 4 サイクル以上にわたり目標用量の 50%以上を投与された被験者 30 例。
- PK 解析対象集団：フェドラチニブを 1 回以上投与され、評価可能なフェドラチニブ濃度データが 1 つ以上得られた被験者 76 例。
- チアミン追跡調査対象集団：フェドラチニブを 1 回以上投与され、チアミン補充期間にチアミンを投与された被験者 68 例。

5.6.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準：

1. 世界保健機関（WHO）の改訂基準に基づき PV 又は ET と診断され、ヒドロキシウレアに抵抗性又は不耐容であった患者（ELN コンセンサスの基準に基づく）。
2. 文書による同意が得られている患者。

主な除外基準：

1. 18 歳未満。
2. 治験薬投与開始前 30 日以内に他の治験薬（医薬品、生物学的製剤、医療機器）の治験に参加した患者。ただし、非投与期への参加は除く［他のヤヌスキナーゼ 2（JAK2）阻害薬による前治療は許容された］。
3. 予定された来院、治療計画、臨床検査評価、及びその他の治験関連手順を遵守する意思のない患者。
4. 試験組入れ時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）が 3 又は 4 の患者。
5. 余命が 6 ヵ月未満の患者。
6. 脾臓摘出の治療歴がある患者。
7. 脾臓が触知可能で磁気共鳴画像法（MRI）検査が禁忌（例：金属インプラント）である患者。治験実施計画書第 4 版への改訂後に用量拡大期に登録された PV 被験者及び 600 mg/日群に登録された ET 被験者は、MRI 禁忌の被験者でのコンピュータ断層撮影法（CT）の使用が認められたため、当該除外基準は適用されなかった。
8. 治験薬投与開始前 14 日以内に化学療法（例：ヒドロキシウレア）、放射性リン療法、免疫調節療法（例：インターフェロン α）、プレドニゾン換算で 10 mg/日超の副腎皮質ステロイド、及びアナグレリドの投与を受けた患者。治験実施計画書第 4 版への改訂後に用量拡大期に登録された PV 被験者及び 600 mg/日群に登録された ET 被験者は、当該除外基準を次のとおりとした。全ての化学療法（ヒドロキシウレアを除く）、免疫調節療法（例：イ

ンターフェロン α）、治験薬開始前 3 ヵ月以内に放射性リン療法、4 週間以内にブスルファン、7 日以内にプレドニゾン換算で 10 mg/日超の副腎皮質ステロイド、24 時間以内にヒドロキシウレア又はアナグレリドの投与を受けた患者。

9. PV 又は ET 以外の活動性の悪性腫瘍を有する患者。ただし、適切に治療された基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌、子宮頚部上皮内癌、又は 5 年以上安定しており治療を中止しているその他の悪性腫瘍を除く。

5.6.9 治験薬及び投与方法

フェドラチニブ遊離塩基 100 mg を含有するフェドラチニブ カプセル剤。空腹時に 1 日 1 回 100、200 又は 400 mg を自己投与（経口）した。治験実施計画書第 4 版への改訂後は、割り付けられた用量で十分な効果が得られず、安全性の懸念がない場合に増量が認められた。治験薬の用量は 100 mg ずつ漸増し、用量調節間隔は 1 サイクル以上、最大許容用量は 600 mg/日までとした。なお、肝機能検査値異常が認められた場合には、減量又は休薬することとした。

5.6.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

28 日間を 1 サイクルとし、フェドラチニブを 1 日 1 回、8 サイクルまで連続投与した。投与によるベネフィットが得られており、病勢進行又は許容できない毒性が認められず、他の試験中止基準に該当しない場合は、8 サイクルを超えて投与を継続することができた。

5.6.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし。

5.6.10 評価項目

5.6.10.1 有効性

- 奏効割合
  - PV 被験者：瀉血なしで Hct 値 45%未満が 3 ヵ月以上持続した被験者の割合。
  - ET 被験者：血小板数 400×10^9/L 以下が 3 ヵ月以上持続した被験者の割合。
- 臨床血液学的奏効：ELN コンセンサスの基準に基づく CR、PR 及び非奏効。
- 脾臓容積の変化率及び脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合。
- Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form（MPN-SAF）での評価に基づく症状の改善又は消失。
- 健康関連 QOL［EuroQol-5D（EQ-5D）質問票］。

5.6.10.2 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE、治験薬との関連のある TEAE 含む）、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止、減量、又は休薬に至った TEAE、及び特に注目

すべき有害事象（AESI）、並びに死亡、臨床検査値評価、バイタルサイン、身体所見、心電図、妊娠検査、及び ECOG PS により評価した。

5.6.10.3 薬物動態

フェドラチニブの血漿中濃度及び最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、投与 0 時間から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積（AUC0-24h）により評価した。

5.6.11 統計手法

5.6.11.1 有効性

mITT 集団を全ての有効性評価項目の主要解析対象集団とした。記述要約統計量（%）及び 95%信頼区間（CI）を算出した。統計学的検定は計画しなかった。

5.6.11.2 安全性

安全性解析は All Treated集団を対象とした。有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA version 20.1）を用いてコード化し、発現割合別に要約した。臨床検査値のベースラインからの変化量は、記述統計量［平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）、最小値、最大値］を用いて要約した。米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE version 4.03）を用いて臨床的な有害事象及び臨床検査の有害事象の重症度を Grade 判定した。AESIは、MedDRA標準検索式（SMQ）、高位用語、又は基本語で定義し、リスクカテゴリー別、基本語別、必要に応じてCTCAE用語別に要約した。用量漸増及び安全性への潜在的な影響を考慮し、割り付けられた用量に加えて平均 1 日投与量別にデータを示した。

5.6.11.3 薬物動態

血漿中フェドラチニブ濃度のノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの PK パラメータを推定した。血漿中フェドラチニブ濃度及び PK パラメータを一覧にし、算術平均値、幾何平均値、中央値、SD、変動係数、最小値、最大値、及びコホート別の評価可能被験者数により要約した。

5.6.12 結果

5.6.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳：

被験者ごとの試験中止理由は、有害事象が全体で 21.3%（17/80 例）、PV コホートで 15.6%（7/45 例）、ET コホートで 28.6%（10/35 例）であった。病勢進行は全体で 2.5%（2/80 例）、PV コホートで 4.4%（2/45 例）、ET コホートではいなかった。その他の理由（治験依頼者による試験中止を含む）は全体で 76.3%（61/80 例）、PV コホートで 80%（36/45 例）、ET コホートで 71.4%（25/35 例）であった。

ベースライン及び人口統計学的特性（ITT 集団）：

年齢の中央値（範囲）は全体で 63 歳（20～95 歳）、PV コホートで 63 歳（36～86 歳）、ET コホートで 60 歳（20～95 歳）であった。ITT 集団全体での男女比は、男性 43.2%（35/81 例）、女性 56.8%（46/81 例）であった。コホート別では、ET コホート［27.8%（10/36 例）］に比べて PV コホート［55.6%（25/45 例）］で男性の割合が高かった。大部分の被験者が白人［92.6%（75/81 例）］であった。

5.6.12.2 曝露の状況

被験者あたりの投与サイクル数の中央値（範囲）は、PV コホートで 13.0（1.0～27.0）、ET コホートで 5（1.0～25.0）であり、投与週数の中央値（範囲）は、PV コホートで 54.0 週（1.6～106.4 週）、ET コホートで 23.4 週（0.6～103.6 週）であった。

5.6.12.3 有効性

PV コホート：

最初の 8 サイクルでの奏効（瀉血なしで Hct 値 45%未満が 3 ヵ月以上持続と定義）は、PV 被験者では 400 mg 群で 66.7%（4/6 例）、200 mg 群で 40.0%（2/5 例）に認められた。

臨床血液学的 CR 又は PR（ELN コンセンサスの基準に基づく）を達成した被験者の割合は、400 mg 群で 62.5%（5/8 例）、200 mg 群で 20.0%（1/5 例）であった。

脾臓容積（MRI/CT により測定）の縮小割合（平均値）は、Cycle 4 終了（EOC4）時点では 400 mg 群で 27.67%、200 mg 群で 16.33%、Cycle 8 終了（EOC8）時点では 400 mg 群で 33.40%、200 mg 群で 16.00%であった。

脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合は、400 mg 群では EOC4 時点で 25.0%（2/8 例）、EOC8 時点で 37.5%（3/8 例）であった。

MPN-SAF で評価された主な症状に関する奏効を達成した被験者の割合は、400 mg 群では投与期間に 25.0%（Cycle 1 及び Cycle 4 の終了時点での骨痛）から 100.0%（EOC8 時点での寝汗及び骨痛、投与終了時点でのそう痒症）まで変動した。

ET コホート：

ET 被験者でのフェドラチニブの有効性に関する結論を導くための十分なデータは得られなかった。

5.6.12.4 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象

全体として、被験者の 98.8%（79/80 例）に 1 件以上の TEAE が認められ、PV コホートで 100%（45/45 例）、ET コホートで 97.1%（34/35 例）であった。

主な TEAE（いずれかの用量群で発現割合 25%以上）は、「胃腸障害」の下痢、悪心、嘔吐及び便秘、「一般・全身障害および投与部位の状態」の疲労及び無力症、「皮膚および皮下組織障害」のそう痒症、「臨床検査」のリパーゼ増加、「筋骨格系および結合組織障害」の筋痙縮及び四肢痛、「神経系障害」の頭痛及び浮動性めまい、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の咳嗽であった。

PV、ET の両コホートでは、平均 1 日投与量が 150 mg 超の被験者と比較して 150 mg 未満の被験者で、便秘、腹痛、胃腸障害、そう痒症、疲労、筋痙縮、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、咳嗽及び血腫などの発現割合が低い傾向があった。一方、平均 1 日投与量 150 mg 超の被験者で、発現割合が明らかに高い TEAE は認められなかった。

全体として、Grade 3/4 の TEAE が 47.5%（38/80 例）に認められ、PV コホートで 46.7%（21/45 例）、ET コホートで 48.6%（17/35 例）であった。Grade 5 の TEAE を発現した被験者はいなかった。平均 1 日投与量別での Grade 3/4 の TEAE の発現割合は、PV コホートでは、450 mg 以上まで増量した 5 例で最も高く（60%）、ET コホートでは、300 mg 以上 450 mg 未満の 9 例で最も高かった（77.8%）。

全体として、治験薬投与後に発現した SAE が 27.5%（22/80 例）に認められ、PV コホートで 24.4%（11/45 例）、ET コホートで 31.4%（11/35 例）であった。投与期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡に至った有害事象は認められなかった。

全体として、治験薬の投与中止に至った TEAE は 21.3%（17/80 例）に認められ、PV コホートで 15.6%（7/45 例）、ET コホートで 28.6%（10/35 例）であった。いずれかのコホートで 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、「胃腸障害」の下痢及び嘔吐のみであった。治験薬の投与中止に至った Grade 3/4 の TEAE は、PV コホートでは血小板減少症及び高リパーゼ血症（各 1 例）、ET コホートでは血小板増加症、白血球増加症、発熱、無力症、状態悪化、頭部不快感及び扁平上皮癌（各 1 例）であった。最も発現割合が高かった治験薬の減量及び休薬に至った TEAE は「胃腸障害」、特に悪心、嘔吐、腹痛及び下痢であり、全体では 20.0%（16/80 例）に認められ、PV コホートで 15.6%（7/45 例）、ET コホートで 25.7%（9/35 例）であった。

本試験では、投与期間中の臨床検査値に基づく Grade 3/4 の貧血は報告されなかった。AESI の Grade 4 の貧血は報告されなかった。唯一認められた AESI の Grade 3 の貧血は、被験者が他院の救急科を受診した際に測定されたヘモグロビン値に基づくものであった。AESI の Grade 3/4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加又は血中ビリルビン増加は、PV コホートで 4.4%（2/45 例）及び ET コホートで 5.7%（2/35 例）に報告されたが、用量依存性は認められなかった。薬物性肝障害のリスクを評価した結果、Hy's law の全ての基準を満たした被験者はいなかった。

神経学的症状が認められた時点でフェドラチニブ 500 mg の投与を受けていた被験者にウェルニッケ脳症の可能性がある事象が発現した。椎骨脳底動脈脳卒中が疑われ、チアミンを含む複数の薬剤による治療を受け、フェドラチニブの投与を中断することなく 2 週間で回復した。

チアミン補充期間中、Grade 4 の有害事象、SAE 及び死亡は認められず、新たな末梢性ニューロパチー又は心不全は認められなかった。

5.6.13 結論

有効性の結論：

フェドラチニブは、特に 400 mg の用量レベルで、PV 被験者での Hct 値の減少及び瀉血の必要性を減らすことができると考えられた。ET 被験者でのフェドラチニブの有効性は、結論を導くための十分なデータは得られなかった。

安全性の結論：

本試験でのフェドラチニブの安全性プロファイルは、胃腸毒性（悪心、下痢、及び嘔吐）及び神経毒性（頭痛及び浮動性めまい）を特徴としていた。有害事象は管理可能であり、安全性プロファイルはフェドラチニブの既知の安全性プロファイルと類似していた。

本試験の結果は、PV 患者集団でのフェドラチニブの有効性を示唆するものであるが、更なる検討が必要である。

5.7 ARD12888 試験（参考資料：M5.3.5.2-4）

5.7.1 試験の標題

A Phase 2 Open-label, Dose-ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Japanese Patients with Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly 【ARD12888 CSR, Synopsis】

5.7.2 治験実施施設及び地域

日本の 7 施設

5.7.3 試験期間

試験開始日：2012 年 11 月[redacted]日

試験終了日：2014 年 3 月[redacted]日

5.7.4 試験の相

第 2a 相

5.7.5 目的

5.7.5.1 主要目的

- 磁気共鳴画像法（MRI）又は MRI が禁忌の被験者ではコンピュータ断層撮影法（CT）による脾臓容積が 35%以上縮小した被験者の割合（脾腫に対する奏効割合）を指標として、フェドラチニブ 300、400 及び 500 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を評価する。

5.7.5.2 副次目的

- 併合集団（300、400 及び 500 mg）及び個々の投与集団におけるフェドラチニブの安全性を評価する。
- 単回及び反復投与後のフェドラチニブの薬物動態（PK）を評価する。

5.7.6 試験デザイン

本第 2 相試験では、オープンラベル、ランダム化デザインを用いた。28 日間のスクリーニング期間中、音声応答システムを用いて、盲検下で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 の比でランダムに割り付けられた。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。

被験者は、有効性（IWG-MRT 基準に基づく完全寛解、部分寛解、臨床的改善、又は安定と定義）が認められ、治験薬の投与中止を要する病勢進行（PD）、再発又は許容できない毒性が認められない限り、割り付けられたコホートで治験薬の投与を継続した。治験薬の最終投与後に投与終了時来院及び 30 日間の追跡調査来院が行われた。投与中止日から死亡又は試験終了のいずれか早い時点まで、3 ヵ月ごとに生存、PD 及び抗癌療法の追跡調査を実施した。

Sanofi 社は 2013 年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発を中止し、全ての被験者のフェドラチニブ投与を中止した。本試験でのフェドラチニブの最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。全ての被験者（過去に試験を中止した被験者を含む）に 90 日以上のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この「チアミン補充期間（90 ± 3 日間）」の安全性を追跡調査した。

5.7.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：20 例

登録例数：8 例

解析時：

- Intent to treat（ITT）集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団は、ランダム化した 8 例とした。
- チアミン追跡調査集団は、治験薬投与を 1 回以上受け、かつチアミン補充期間中にチアミン投与を受けた 7 例とした。

5.7.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

1. 同意説明文書に署名した 20 歳以上の男女。
2. 世界保健機関（WHO）分類 2008 年版及び International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準に基づき、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）と診断された患者。
3. modified IWG-MRT 判定基準により定義された、中間-2 又は高リスクに分類された骨髄線維症（MF）患者。
4. 脾臓サイズが肋骨下縁 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる。
5. modified 骨髄線維症症状評価フォーム（modified MFSAF）の以下の項目のうち、1 項目以上で症状スコア 5（尺度 0～10）以上、又は 2 項目以上で症状スコア 3 以上の活動性の MF 関連症状を有する患者：
   a. 寝汗
   b. そう痒症
   c. 腹部不快感
   d. 早期満腹
   e. 左肋骨下痛
   f. 骨痛／筋肉痛
6. 試験組入れ時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）が 0、1 又は 2 の患者。

5.7.9 治験薬及び投与方法

5.7.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

フェドラチニブ遊離塩基 100 mg（二塩酸塩一水和物 117 mg に相当）を含有するフェドラチニブのカプセル剤を 300、400 又は 500 mg の用量で経口投与した。

フェドラチニブは、連続 28 日間の投与サイクルで、割り付けられた用量を 1 日 1 回経口投与した。投与によるベネフィットが得られており、PD、再発又は許容できない毒性が認められない限り、治験薬の投与を継続した。

5.7.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

5.7.10 評価項目

5.7.10.1 有効性

脾腫に対する奏効割合：Cycle 6 終了（EOC6）時点でベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小（SVR）が認められた被験者の割合とした。主要評価項目としては、300 mg コホートの被験者での結果を奏効割合の算出に用いた。

5.7.10.2 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE、治験薬との関連のある TEAE を含む）、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象（SAE）、治験薬の投与中止又は減量、遅延、休薬に至った TEAE、及び特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡、臨床検査値の評価、バイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）、妊娠検査、ECOG PS により評価した。

5.7.10.3 薬物動態

フェドラチニブの血漿中濃度及び最高血漿中濃度、最高血漿中濃度到達時間、投与 0 時間から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積、血漿中トラフ濃度により評価した。

5.7.11 統計手法

5.7.11.1 有効性

主要評価項目の主解析は、300 mg コホートの ITT 集団を対象に、exact binominal method を用いて脾腫に対する奏効割合の点推定値及び 95%両側信頼区間を算出することとした。

5.7.11.2 安全性

TEAE は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1 を使用し、器官別大分類（SOC）、高位グループ語、高位用語、基本語別にコード化し、各コホートと併合したコホート別に表にまとめた。有害事象及び臨床検査値（基準が定義されている場合）は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE v4.03）を用いて要約した。

5.7.11.3 薬物動態

血漿中フェドラチニブ濃度のノンコンパートメント解析を用いて、フェドラチニブの PK パラメータを推定した。血漿中フェドラチニブ濃度及び PK パラメータを一覧にし、算術平均値、幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、及びコホート別の評価可能被験者数により要約した。

5.7.12 結果

5.7.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳：

本試験では計 8 例がフェドラチニブ 300 mg コホート（3 例）、400 mg コホート（2 例）、500 mg コホート（3 例）にランダムに割り付けられた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、8 例全例が治験薬の投与を中止していた。中止理由は、有害事象（50.0%）及びその他（治験依頼者による試験中止）（50.0%）であった。

ベースライン及び人口統計学的特性：

ITT 集団の内訳は、男性 6 例（75%）、女性 2 例（25%）であり、女性は 2 例とも 300 mg コホートであった。被験者は全てアジア人であった。被験者の多く［5 例（62.5%）］は 65 歳超であり、1 例は 75 歳超であった。被験者の多く［5 例（62.5%）］は post-ET MF であり、次いで PMF［2 例（25.0%）］、post-PV MF［1 例（12.5%）］であった。ベースラインの脾臓容積及び脾臓サイズの中央値は、300 mg コホート（それぞれ 2792.0 mL 及び 25.0 cm）で 400 mg コホート（それぞれ 1706.0 mL 及び 13.5 cm）及び 500 mg コホート（それぞれ 1610.0 mL 及び 13.0 cm）より大きかった。

5.7.12.2 曝露の状況

全体での曝露期間の中央値は 8.3 週間であった。300 mg コホートが追加されてから数ヵ月後にクリニカルホールドにより世界的に試験中止となったため、300 mg コホートでの曝露状況は限られたものであった。なお、Cycle 1 中に 400 mg に減量した 500 mg コホートの 1 例が 12 サイクルの治験薬投与を受け、本試験が中止に至るまで当該用量に対する忍容性を示した。

5.7.12.3 有効性

有効性及び PK の結果：

治験総括報告書では、有効性及び PK データを被験者別の一覧表に示した。試験が早期に中止され、評価された被験者数が限られていたことから、有効性又は PK の結論を導くための十分なデータは得られていない。

5.7.12.4 安全性

本試験期間中、全ての被験者に TEAE が認められた。Grade 3/4 の TEAE は 6 例（75.0%）、治験薬投与後に発現した SAE は 6 例（75.0%）、治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例（50.0%）に認められ、用量制限毒性が 3 例に認められたため効果安全性評価委員会は投与量を 300 mg に変更するよう勧告した。死亡に至った有害事象は認められなかった。各コホートの被験者数が少なかったため、結論を導くことはできなかったが、TEAE の重症度の上昇はフェドラチニブの用量増加と関連していると考えられた。300 mg コホートは、クリニカルホールドによる世界的な試験中止の数ヵ月前に追加されたため、本コホートでの被験者への投与は限られたものであった（1～2 サイクル）。

TEAE は、SOC「胃腸障害」［87.5%（7 例）］で最も発現割合が高かったが、ほとんどが Grade 1/2 であった。全体で 2 例以上に報告された Grade 3 以上の TEAE は貧血［3 例（37.5%）］のみであった。貧血は原疾患の経過に含まれるため、これらの TEAE は原疾患の経過、若しくは治験薬、又はその両方による可能性がある。

全ての被験者に治験薬との関連のある TEAE が 1 件以上発現した。治験薬との関連のある TEAE の発現割合及び種類は、TEAE 全体で認められたものと同様であった（治験薬との関連の有無にかかわらず）。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例（400 mg コホート及び 500 mg コホートで各 2 例）に認められた。400 mg コホートでは、1 例に Grade 4 の急性腎障害及び高カリウム血症、1 例に Grade 3 の薬物性肝障害、血中ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が認められた。500 mg コホートでは、1 例に Grade 2 の器質化肺炎、細菌性肺炎及び汎血球減少症、1 例に Grade 2 の食欲減退が認められた。

本試験期間中に 5 例（300 mg コホート 1 例、400 mg コホート 1 例、及び 500 mg コホート 3 例）が投与遅延、休薬又は減量となった。

6 例に治験薬投与後に発現した SAE が 1 件以上認められ、その内訳は 300 mg コホートで 1 例、400 mg コホートで 2 例、500 mg コホートで 3 例であった。500 mg コホートの 1 例を除く全例に Grade 3 以上の SAE が認められた。

2 例以上に報告された治験薬投与後に発現した SAE 又は投与中止に至った TEAE はなかった。

全体で 4 例に 1 件以上の AESI が認められた。本試験ではウェルニッケ脳症に関連する神経関連事象又はウェルニッケ脳症を発現した被験者はいなかった。1 例に Grade 3/4 の ALT 増加、AST 増加、及び総ビリルビン増加が発現し、これらは薬物性肝障害として報告されたが、本被験者は基礎疾患として胆汁うっ滞があり、胃腸炎を発現していたため、Hy's law の基準を満たしていなかった。再投与により再度発現したため、治験薬投与は中止され、薬物性肝障害は消失した。

400 mg コホートの 1 例及び 500 mg コホートの 2 例に、治験薬投与後に発現した AESI である Grade 3 の貧血が認められた。400 mg コホートの別の 1 例及び 500 mg コホートの 1 例に、臨床検査関連 AESI である Grade 3 の貧血が認められたが、有害事象としては記録されなかった。8 例中 5 例が赤血球輸血を 1 回以上受けた。500 mg コホートの 1 例に Grade 3 の血小板減少症が認められた。いずれの事象も治験薬の投与中止又は用量調節には至らなかった。

全体として、最も発現割合が高かった血液学的検査値異常（Grade を問わず、ベースラインの検査値異常を含む）は、貧血及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長［各 100%（8 例）］、次いでリンパ球減少症［87.5%（7 例）］、血小板減少症［62.5%（5 例）］であった。貧血及びリンパ球減少症を除き、大部分の異常は Grade 1/2 であった。

全体として、最も発現割合が高かった生化学検査値異常（Grade を問わず、ベースラインの検査値異常を含む）は、血中アルカリホスファターゼ増加、高血糖及び低カルシウム血症［各 87.5%（7 例）］、次いで高カリウム血症及び高アルブミン血症［各 75.0%（6 例）］、ALT 増加及び高尿酸血症［各 62.5%（5 例）］、AST 増加、血中クレアチニン増加及び低ナトリウム血症［各 50.0%（4 例）］、血清アミラーゼ増加［37.5%（3 例）］であった。最も発現割合が高かった Grade 3/4 の生化学検査値異常は高尿酸血症［62.5%（5 例）、全例でベースライン値の上昇が認められた］及び高カリウム血症［25.0%（2 例）］であった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のあるベースラインからの著明な異常変動は認められなかった。本試験期間中、300 mg コホートの 2 例及び 500 mg コホートの 1 例でベースライン後の補正 QT 間隔（QTc）の延長が認められたが、500 ms 以上の QTc 値を示した被験者はいなかった。QTc のベースラインからの変化量が 30 ms から 60 ms へと境界域の値を示したのは、QT 延長の既往歴があった 300 mg コホートの 1 例のみであった。QTc の境界域又は延長が認められた被験者で、関連する心臓の有害事象は認められなかった。

5.7.13 結論

全体として、本試験に組み入れられた被験者は、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のいずれにおいても、MF 患者の日本人集団として典型的であった。

試験が早期に中止され、評価された被験者数が限られていたことから、有効性又は PK の結論を導くための十分なデータは得られていない。

フェドラチニブ 400 mg を 12 サイクル投与したときに 1 例が忍容性を示したが、400 mg 及び 500 mg コホートの 5 例中 4 例が複数の有害事象により治験薬の投与中止に至ったため、治験実施計画書を変更して初回投与量を 300 mg に減量した。300 mg での投与はクリニカルホールドのため限られたものであった。

1 例に Grade 3 の薬物性肝障害、血中ビリルビン増加、ALT 増加及び AST 増加が発現し、1 例に Grade 4 の高カリウム血症及び急性腎障害が発現した。両被験者の事象は可逆的であり、交絡因子としてベースライン時に臨床検査値異常を有していた。本試験では貧血及び胃腸障害の有害事象の発現割合が高く、フェドラチニブの安全性プロファイルと一致していた。

全体として、本試験の日本人被験者での安全性データは、フェドラチニブの既知の安全性プロファイルと一致している。日本人被験者ではウェルニッケ脳症は認められなかった。

本試験でフェドラチニブ投与を受けた日本人被験者数は少なく、結論を導き出すことはできなかった。また、クリニカルホールドが実施されたため、300 mg の用量レベルは十分に評価されていないが、本試験で得られたこの予備的なデータから、日本人患者を対象に 300 mg を開始用量として更に検討する必要があることが示唆される。

5.8 ARD11936 試験（評価資料：M5.3.5.2-5）

5.8.1 試験の標題

A Phase 2 Randomized, Open-label, Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Orally Administered SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly【ARD11936 CSR, Synopsis】

5.8.2 治験実施施設及び地域

米国の 4 施設

5.8.3 試験期間

試験開始日：2011 年 8 月 [redacted] 日

試験終了日：2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5.8.4 試験の相

第 2 相

5.8.5 目的

5.8.5.1 主要目的

磁気共鳴画像法（MRI）［又は MRI が禁忌の被験者ではコンピュータ断層撮影法（CT）］による脾臓容積の縮小（SVR）を指標として、フェドラチニブ 300、400 及び 500 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を評価する。

5.8.5.2 副次目的

- フェドラチニブの安全性を評価する。
- 単回及び反復投与後のフェドラチニブの薬物動態（PK）を評価する。
- （1）JAK2V617F（617 番アミノ酸残基のバリンがフェニルアラニンへ変異した活性化変異を有する JAK2）変異陽性被験者での JAK2V617F 変異量の変化、（2）ヤヌスキナーゼ（JAK）-リン酸化シグナル伝達性転写因子（pSTAT）の変化、（3）サイトカインの発現を指標としてフェドラチニブの薬力学（PD）を評価する。
- Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form（MPN-SAF）を用いて、ベースライン時の骨髄増殖性腫瘍（MPN）に関連する症状の改善及び Quality of life（QOL）における全体的な影響を測定する。
- EuroQol-5D（EQ-5D）質問票を用いて、健康関連 QOL（HRQoL）及び効用値を測定する。
- Cycle 3 終了時、Cycle 6 終了時、Cycle 12 終了時、及び投与終了時に測定した奏効期間（35%以上の SVR）を評価する。

5.8.6 試験デザイン

本試験は試験実施当時 Sanofi 社が実施した。Celgene 社（Impact Biomedicine 社を経て、20[redacted] 年 [redacted] 月以降は米国 Bristol Myers Squibb 社）は、Sanofi 社の統計解析計画書（SAP）に従って転送されたデータを再解析し、追加解析を実施した。

本試験は、中間-2 リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症から移行した骨髄線維症（post-PV MF）、又は脾腫を伴う本態性血小板血症から移行した骨髄線維症（post-ET MF）

患者を対象として、フェドラチニブの経口投与による有効性及び安全性を検討する第 2 相、多施設共同、ランダム化、オープンラベル、用量設定、3 群試験であった。

最初の 1～28 日間のスクリーニング後、音声応答システム（IVRS）により、被験者約 30 例をフェドラチニブ 300 mg 群、400 mg 群又は 500 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付けた（各投与群 10 例）。フェドラチニブは、1 サイクル 28 日間として最大 6 サイクル 1 日 1 回経口投与された。

臨床的ベネフィットが得られた被験者は、病勢進行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。治験薬の最終投与後に投与終了時来院及び 30 日間の追跡調査来院を実施した。

Sanofi 社は 2013 年 11 月 18 日にフェドラチニブの開発中止を発表し、クリニカルホールド後に施行した治験実施計画書改訂第 4 版に従い、全ての被験者のフェドラチニブ投与を中止した。全ての被験者（過去に投与を中止した被験者を含む）に 90 日以上のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この「チアミン補充期間（90 ± 3 日間）」の安全性を追跡調査した。

5.8.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：30 例

登録時：31 例

解析対象集団：

<u>有効性解析対象集団</u>

- Intent to treat（ITT）集団には、ランダム化された全ての被験者を含めた。ITT 集団を全ての有効性評価項目の主要解析対象集団とした。本集団を用いた全ての解析は、IVRS により割り付けられた投与（31 例）に基づいて実施した。
- 評価可能（EP）集団は、ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の MRI/CT 結果を有し、3 サイクル中に目標用量の 50%以上の投与を受けたか、最初の 3 サイクル以内に進行又は死亡した、ランダム化され治験薬の投与を受けた全ての被験者とした。本集団を用いた全ての解析は、実際の初回投与（29 例）に基づいて実施した。
- QOL の EP 集団は、ベースラインの評価が可能であった ITT 集団とした（すなわち、スコア > 0）。この集団を用いた全ての解析は、IVRS により割り付けられた投与に基づいて実施した。ベースラインスコアが 0 を超えない被験者（27 例）は QOL 解析の評価対象外とした。
- 骨髄線維症（MF）の EP 集団：ITT 集団のうち、実施医療機関でのベースライン及びベースライン後の評価が可能で、目標用量の 50%以上の投与を 3 サイクル受けた被験者を対象とした。この集団を用いた全ての解析は、IVRS により割り付けられた投与に基づいて実施した。ベースラインの評価可能な被験者とは、実施医療機関での評価による骨髄線維化の Grade がベースライン時に 0 を上回る被験者（27 例）である。

All treated 集団

- All treated 集団は、治験薬を 1 回以上投与された ITT 集団のサブセットであり、曝露量及び安全性の解析対象集団とした。本集団を用いた全ての解析は、実際に投与された用量（治験期間中に被験者が複数の用量レベルの投与を受けた場合の初回投与量）に基づいて実施した（31 例）。

PK 解析対象集団

- PK 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 サイクル以上受け、評価可能な薬物濃度データが得られた被験者（31 例）で構成された。

PD 解析対象集団

- PD 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 サイクル以上受け、評価可能な PD バイオマーカー濃度データが得られた被験者（26 例）で構成された。

5.8.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

1. 世界保健機関（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
2. 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
3. 肋骨下縁に 5 cm 以上の触知可能な脾腫が認められる
4. 18 歳以上
5. 治験登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status が 0、1 又は 2
6. 治験薬投与開始前 14 日以内の以下の臨床検査値異常
   a) 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上
   b) 血小板数が 50×10^9/L 以上
   c) 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下
   d) 血清アミラーゼ又はリパーゼが ULN の 1.5 倍以下
7. 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下
8. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 3 倍以下［臨床的に肝髄外造血と一致する場合は、より高い値（ULN の 5 倍以下）も許容される］
9. 余命が 6 ヵ月以上の者
10. MF 以外の活動性の悪性腫瘍が認められていない（ただし、適切に治療された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頚部上皮内癌、又は 5 年間安定かつ治療中止状態であった他の悪性腫瘍を除く）

5.8.9 治験薬及び投与方法

5.8.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg カプセルを経口投与した。

投与期間：

個々の被験者の試験期間には、適格性を評価する期間（28 日間のスクリーニング期）、その後 1 サイクル（28 日間）以上の治験薬投与期間、及び治験薬の最終投与から 30 日間の投与終了時来院を含めた。

被験者に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。

試験期間は約 16 ヵ月間と推定され、この期間には 3 ヵ月間の組入れ期間、最後の被験者の組入れから 12 ヵ月間の投与期間、及び 30 日間の追跡調査期間が含まれた。

米国食品医薬品局（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。治験実施計画書改訂第 4 版に従い、全ての被験者のフェドラチニブ投与を中止した。また、全ての被験者（過去に試験を中止した被験者を含む）に 90 日間以上のチアミン補充を行う選択肢を提供し、この投与終了時来院を起点とした「チアミン補充期間（90±3 日間）」の安全性を追跡調査した。

フェドラチニブの投与を中止した全ての被験者は、適切な代替療法を受けることができ、フェドラチニブの最終投与から 2 週間以上のウォッシュアウト期間後に開始することが推奨された。

全ての被験者は、代替療法の開始又は治験への参加にかかわらず、チアミン補充及び追跡調査を継続するものとした。

5.8.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

本試験はオープンラベル試験であった。本試験では対照群を設定しなかった。

5.8.10 評価項目

5.8.10.1 有効性

有効性の主要評価項目は、Cycle 3 終了時点の MRI/CT による脾臓容積の縮小率とし、投与量を盲検化して独立中央判定により画像を評価した。さらに、脾腫に対する奏効割合を、Cycle 3 終了時点に SVR が 35%以上であった被験者の割合と定義し、事後解析した。

有効性の副次評価項目は以下を含めた。

- Cycle 6 終了時点の脾腫に対する奏効割合
- ベースラインと比較した Cycle 6 終了時点の MRI/CT 測定による脾臓容積の縮小率。
- 脾臓に関する奏効期間（ベースラインと比較して 35%以上の SVR）。独立治療効果判定委員会（IRC）の判定による最初の奏効が認められた日から、病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間（月）と定義する。
- 触診による脾臓サイズの縮小：

- 触診による脾臓サイズのベースラインからの変化率。
- 脾腫に対する奏効割合（触診による脾臓サイズがベースラインから 50%以上縮小した被験者の割合と定義）。

- MPN-SAF 質問票による MPN 関連症状について、ベースライン（Cycle 1 Day 1 の投与前）から Cycle 1、3、6 及び投与終了時までの変化を評価した。
  - 合計症状スコア（TSS）は、MPN-SAF 質問票によって評価した 6 つの主要な MF 関連症状（早期満腹、腹痛、腹部不快感、骨痛、寝汗、及びそう痒）のスコアの合計と定義した。（事後解析）。
  - ベースライン時のスコアが 0 を超える被験者のうち、6 つの主要な MF 関連症状が消失した被験者の割合。
  - 6 つの主要な MF 関連症状の改善率（ベースラインから 2 ポイント以上の改善又はベースラインの Grade 1 の症状の消失のいずれかと定義）。
  - 症状の改善例の割合は、MPN-SAF により評価した TSS が 50%以上減少した被験者の割合と定義する（事後解析）。
  - Cumulative Distribution Function（CDF）：評価可能なベースライン症状を有する各投与群の被験者の累積割合の関数として表した TSS の変化率。
  - TSS の減少と SVR との関係。
- ベースラインから Cycle 6 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。

5.8.10.2 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE、治験薬との関連のある TEAE を含む）、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象、投与中止又は用量調節に至った TEAE、及び治験薬投与後に発現した特に注目すべき有害事象（AESI）を含め、死亡、二次発がん、及び臨床検査値も評価した。

5.8.10.3 薬物動態・薬力学

薬力学（PD）評価項目：

- JAK2V617F の遺伝子変異割合は、ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）遺伝子における V617F の変異割合（%）として測定し、顆粒球のゲノム DNA 中の対立遺伝子特異的定量ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法により測定した。ベースライン時（Cycle 1 Day 1）及びベースライン後（Cycle 3、6、9 及び 12 時点）の平均値、JAK2 の遺伝子変異のベースラインからの絶対変化量及び変化率を測定した。
- JAK-STAT 経路の基質リン酸化の推移を、Cycle 1 Day 1、Day 2 及び Day 15、Cycle 2 Day 1、及び投与終了時（病勢進行のみ）を Cycle 1 Day 1 の投与前と比較した。
- Cycle 1 Day 1、Cycle 1～Cycle 3、及び投与終了時（病勢進行時のみ）におけるサイトカイン及び増殖因子を含む血中タンパク質（CP）の発現量を定量化した。

PK 評価項目：

- 単回投与後（Cycle 1 Day 1）及び反復投与後（Cycle 2 Day 1）のフェドラチニブの PK

- 血漿中フェドラチニブ濃度の評価
- 最高血漿中濃度、最高血漿中濃度到達時間及び投与 0 時間から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積の比を含む PK 評価項目
- PK-PD の相関関係

5.8.11 統計手法

5.8.11.1 有効性

全ての有効性解析は ITT 集団及び EP 集団を対象に実施した。

有効性の主要評価項目の解析：Cycle 3 終了時の脾臓容積の縮小率：

有効性の主要評価項目について、Cycle 3 終了時の MRI/CT による脾臓容積のベースラインからの変化率の要約統計量及び 95%信頼区間（CI）を投与群別に示した。

Cycle 3 終了時の脾腫に対する奏効割合（ベースラインから 35%以上の SVR を達成した被験者の割合）の事後解析を追加した。

有効性の副次評価項目の解析:

全ての有効性副次評価項目の記述要約統計量を投与群別に示した。患者報告アウトカム（PRO）変数の主解析には、PRO の EP 解析対象集団を用いた。

- 脾腫に対する奏効割合（ベースラインから Cycle 6 終了時までに 35%以上の SVR を達成した被験者の割合）。記述要約統計量及び 95% CI を投与群別に示した。
- ベースラインと比較した Cycle 6 終了時の MRI/CT による脾臓容積の変化率。記述要約統計量（例数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値、最大値）及び 95% CI を投与群別に示した。
- 脾腫に対する奏効（35%以上の SVR）持続期間（Cycle 3、6、12 及び投与終了時に測定）。奏効期間は、IRC 判定による最初の奏効（すなわち、ベースラインと比較して 35%以上の SVR）が認められた日から、病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間（月）と定義した。記述要約統計量（例数、平均値、中央値、SD）及び 95% CI を投与群別に示した。
- TSS におけるベースラインから Cycle 3、6 及び投与終了時までの絶対変化量及び変化率（早期満腹感、腹痛、腹部不快感、寝汗、そう痒、骨痛の 6 つの主要な MF 関連症状の合計）及び各 PRO 症状のスコア（事後解析）。
- ベースライン時（Cycle 1 Day 1）、Cycle 1、3、6 及び投与終了時に症状が認められた被験者における、MPN-SAF により測定した症状の 2 ポイントの改善又は消失のいずれかとして定義される、TSS 及び各 MF 関連症状の症状の改善例の割合。要約統計量を投与群別に示した。
- CDF（X 軸にベースラインからの変化率、Y 軸にその変化を経験した被験者の割合を示す連続プロット）を用い、MPN-SAF について、6 つの主要な MF 関連症状及び総症状スコアに関する投与群間の反応を Cycle 1、3、6 及び投与終了時に示した。
- MPN-SAF により評価した TSS 及び各 MF 関連症状の回復を認めた被験者の割合。記述要約統計量を投与群別に示した。

- 症状の改善例の割合：ベースラインから Cycle 1、3、6 及び投与終了時までに TSS 及び MF 関連の各症状が 50%以上減少した被験者の割合。
- ベースラインから Cycle 6 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。各項目の報告レベル 1（問題なし）、レベル 2（いくらか問題あり）及びレベル 3（極度の問題あり）の頻度及び割合に関する情報を投与群別に要約した。ベースライン及び Cycle 6 又は投与終了時の単一指標効用値及び視覚的アナログ尺度について、投与群別に定量的記述を行った。ベースラインからの変化量も記載した。

5.8.11.2 安全性

TEAE の発現割合は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び被験者集団別に集計した。有害事象は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版を用いて要約した。治験薬の投与中止又は用量調節に至った有害事象、CTCAE 第 4.03 版で Grade 3 以上に分類された事象、治験薬との関連のある事象、及び重篤な有害事象を個別に集計し、一覧表に示した。治験薬投与後に発現した AESI は、薬剤及び疾患に基づいて社内専門家が選択した MedDRA 標準検索式、SOC、高位用語又は PT リストを用いて定義した。全ての TEAE、重篤な有害事象、AESI 及びそれらの特性の被験者別の一覧表を作成した。

臨床検査値は CTCAE 第 4.03 版に基づいて Grade 分類した。

5.8.11.3 薬物動態及び薬力学

各用量レベルのフェドラチニブの PK パラメータを記述統計量（平均値、幾何平均値、中央値、SD、測定の標準誤差、変動係数、最小値、最大値など）により要約した。

以下の PD 評価項目を要約した。

- JAK-STAT 経路における基質リン酸化の変化。
- 変異陽性であった被験者のサブセットでは、顆粒球の JAK2V617F 変異遺伝子を Cycle 3、6、9 及び 12 終了時に測定し、投与終了時にも測定した。
- ベースライン時（Cycle 1 Day 1）、Cycle 1～3 及び投与終了時におけるサイトカイン発現の解析。
- 細胞遺伝学的評価、細胞密度、芽球数及び骨髄線維化の有無を含む骨髄検査を、全ての被験者について 6 サイクルごとの終了時及び投与終了時に、ベースラインと比較して実施した（Cycle 3 終了時は任意）。骨髄が入手できない場合は、末梢血を用いて細胞遺伝学的検査を実施してもよいこととした。病理専門家が生検を評価した。
- JAK-STAT 経路に関与する可能性がある薬物代謝酵素及び遺伝子又は MPN に関連する可能性がある薬物代謝酵素及び遺伝子に関連するファーマコゲノミクスの解析。

5.8.12 結果

5.8.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳：

本試験では合計 31 例の被験者がフェドラチニブの 3 つの投与群のいずれかにランダム化され（300 mg 群 10 例、400 mg 群 10 例、500 mg 群 11 例）、ランダム化された全ての被験者に治験薬が投与された。

全例（31 例、100%）、治験薬の投与が中止された。治験薬の投与中止の主な理由は、「治験依頼者による試験中止」（15 例、48.4%）、「有害事象」（7 例、22.6%）及び「被験者による投与の同意撤回」（2 例、6.5%）であった。

人口統計学的及びベースラインの特性：

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で比較的均衡がとれていた。被験者数が少なかったため、いくつかの不均衡が認められたが、いずれの差異もフェドラチニブの有効性及び／又は安全性に影響を及ぼさないと予想された。ITT 集団の男女比はほぼ同程度であった。全体として、ITT 集団の全 31 例の年齢の中央値は 63.0 歳であり、被験者の大部分（61.3%）は 65 歳以下であり、16.1%は 75 歳を超えていた。全被験者の 50%超が高リスク状態（58.1%）の PMF を有し、被験者のほぼ 90%（89.7%）が JAK2 遺伝子変異を有していた。ベースライン時に赤血球輸血依存であった被験者は 2 例のみであった。ベースライン時の MRI による脾臓容積の中央値は、全被験者で 2394 mL であり、正常な脾臓容積 215 mL の約 11 倍であった。

本試験の被験者の大部分（62.5%、15/24 例）は、以下の MF に対する抗癌治療歴を 1 種類のみ有していたが、3 種類以上の治療を受けた被験者の割合は 29.2%（7/24 例）であった。MF に対する最も一般的な抗癌治療歴はヒドロキシカルバミドであった（全被験者の 64.5%）。

5.8.12.2 曝露の状況

曝露：

1 被験者あたりの投与サイクル数の中央値は、300 mg 群（13.5 サイクル）の方が 400 mg 群（22.0 サイクル）及び 500 mg 群（25.0 サイクル）よりも少なかった。

減量した被験者の割合は、300 mg 群で 6/10 例（60.0%）、400 mg 群で 8/10 例（80.0%）、500 mg 群で 11/11 例（100%）であった。連続 7 日間以上休薬した被験者の割合はそれぞれ 5/10 例（50.0%）、6/10 例（60.0%）及び 5/11 例（45.5%）であった。

5.8.12.3 有効性

有効性の結果：

全体として、本試験に登録した MF 患者集団では、全ての用量でフェドラチニブの有効性が認められた。用量間の統計学的な比較は行われなかったが、400 mg 及び 500 mg を投与された被験者の反応は、300 mg を投与された被験者と比較しておおむね良好であった。

本試験では、フェドラチニブ 300 mg、400 mg 及び 500 mg を 3 サイクル投与後に臨床的に意味のある脾臓容積の減少が認められた。Cycle 3 終了時までの脾臓容積の平均変化率は、フェドラチニブ 300 mg 群で−30.1%（8/10 例）、400 mg 群で−33.1%（10/10 例）、500 mg 群で−43.3%（11/11 例）であった。

脾腫に対する奏効割合（Cycle 3 終了時の SVR が 35%以上と定義）を示した被験者の割合は、300 mg 群（30.0%、3/10 例）よりも 400 mg 群（50.0%、5/10 例）及び 500 mg 群（72.7%、8/11 例）で高かった。

本試験は主な副次評価項目を達成した。

- Cycle 6 終了時の脾臓容積の平均変化率は、300 mg 群で−29.7%（7/10 例）、400 mg 群で−37.3%（10/10 例）、500 mg 群で−41.1%（11/11 例）であった。
- Cycle 6 終了時の SVR が 35%以上であった被験者の割合は、300 mg 群（30.0%、3/10 例）と比較して 400 mg 群（60.0%、6/10 例）及び 500 mg 群（63.6%、7/11 例）で高かった。
- EP 集団では、Cycle 6 終了時の奏効割合は 400 mg 群（60.0%、6/10 例）及び 500 mg 群（63.6%、7/11 例）の方が 300 mg 群（37.5%、3/8 例）よりも高かった。これは ITT 集団と一致している。
- フェドラチニブの効果は持続的であった。3 つの投与群での、奏効（SVR が 35%以上）期間の追跡調査期間の範囲は、0〜29.0 ヵ月であった。奏効（SVR が 35%以上）期間の追跡調査期間の範囲は、0〜29 ヵ月であった。
- 触診で測定した脾臓サイズの変化率は、MRI/CT で測定した脾臓容積の減少で認められた治療効果と一致し、並行していた。
- フェドラチニブ投与により被験者の QOL は改善した。全てのフェドラチニブの用量で TSS 及び 6 つの主要な MF 関連症状のそれぞれにベースラインからの改善が認められた。
  - QOL を評価する EP 集団における Cycle 3 及び 6 終了時の TSS が 50%以上低下した被験者の割合は、300 mg 群で 44.4%及び 33.3%（4/9 例及び 3/9 例）、400 mg 群で 40.0%及び 60.0%（4/10 例及び 6/10 例）、500 mg 群では両時点で 37.5%（3/8 例）であった。
  - QOL を評価する EP 集団では、TSS のベースラインからの最大減少量の中央値（絶対値）は、300 mg 群で−13.0（−57%）、400 mg 群で−20.5（−70%）、500 mg 群で−9.0（−47%）であった。
  - ベースライン時の症状の改善に関して、6 つの主要な MF 関連症状の全て又は個々の症状の範囲内で、明らかな時間関連又は用量関連の傾向は認められなかった。しかしながら、400 mg 群及び 500 mg 群では、300 mg 群と比較して、より一貫した早期反応の維持傾向が認められた。症状の大部分について、各投与群の被験者の 40%以上が Cycle 1 終了時までに奏効を示した。6 つの主要な MF 関連症状のうち、MPN-SAF で測定した最大の反応（ベースラインから 2 ポイント以上の改善又はベースラインの Grade 1 の症状の消失）は寝汗で認められた。
- Cycle 1 から Cycle 6 まで、400 mg 群及び 500 mg 群において、EQ-5D を指標とする健康状態の改善が認められた。300 mg 群では意味のある変化は認められなかった。
- 全ての投与群で、Cycle 3 及び Cycle 6 終了時の SVR 及び TSS に一貫した変化が認められた。

STAT3 リン酸化の時間依存的な阻害が、全ての投与群で Cycle 1 Day 1 の投与 2 時間後に認められたが、用量依存的ではなかった。定常状態（Cycle 1 Day 15 及び Cycle 2 Day 1）のフェドラチニブの PK においても同程度の最大阻害が達成された。

全ての投与群で JAK2V617F の遺伝子変異量の有意ではない減少が認められた。

患者集団全体（31 例）において、ベースラインと比較して Cycle 3 終了時にフェドラチニブ投与により、97 種の CP のうち 28 種の発現が調節されていることが判明した（1.5 倍以上の上昇又は低下）。これらのうち、22 種の CP は 3 サイクル全てで調節されていたことから、フェドラチニブ投与による早期かつ継続的な調節が示唆された。アップレギュレートされた CP は、抗炎症／抗線維症アディポネクチン同様、赤血球造血因子であるエリスロポエチン（EPO）及び脂肪細胞由来レプチンなどであり、どちらも MF 患者で低下することが示されている。ダウンレギュレートされた CP は、腫瘍壊死因子（TNF）-α、インターロイキン（IL）-1RA、IL-18、regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted（RANTES）などの MF 患者で上昇することが認められた免疫／炎症性サイトカインなどであった。

300 mg、400 mg 及び 500 mg のフェドラチニブを 1 日 1 回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は 2 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、フェドラチニブの曝露量は初回投与後（Cycle 1 Day 1）の最高血漿中濃度（Cmax）及び投与 0 時間から投与後 24 時間までの濃度時間曲線下面積［AUC(0-24h)］でそれぞれ 1.19 倍及び 1.42 倍に増加し、反復投与後（Cycle 2 Day 1）の Cmax 及び AUC(0-24h)でそれぞれ 1.66 倍及び 1.73 倍に増加した。

フェドラチニブを 1 日 1 回反復経口投与したとき、Cycle 1 Day 15 までに定常状態に到達し、累積比は 3.19～3.88 倍であった。

リン酸化シグナル伝達性転写因子 3（pSTAT3）とフェドラチニブの血漿中濃度の関係は、阻害効果の Emax モデルを用いて記述した。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 の投与間隔における平均濃度（1055 ng/mL、1214 ng/mL 及び 1854 ng/mL）が 50%有効濃度（EC50）を上回ったことから、STAT3 リン酸化を 50%以上阻害するにはフェドラチニブ 300 mg 以上の用量が必要であることが示唆された。

5.8.12.4 安全性

有害事象：

全ての被験者に TEAE が 1 件以上発現し、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

全投与群（各投与群の被験者の 40%以上）で最もよくみられた TEAE（全 Grade）は、下痢、嘔吐、悪心及び貧血であった。全投与群を通じて、最も高頻度に報告された TEAE に傾向は認められなかった。

最もよくみられた Grade 3 又は 4 の TEAE は貧血であり、各投与群の被験者の 40%以上に報告された。本試験では Grade 5 の TEAE は発現しなかった。

治験薬との関連のある TEAE は 30/31 例に発現した。治験薬との関連のある主な TEAE は、胃腸障害（各投与群の 40%以上に報告された下痢、悪心及び嘔吐）及び貧血であった（400 mg 群及び 500 mg 群ともに 40%以上に報告された）。

治験薬との関連のある Grade 3 又は 4 の TEAE は、500 mg 群［11/11 例（100%）］で 300 mg 群又は 400 mg 群［各 5/10 例（50.0%）］よりも多く報告された。治験薬との関連のある Grade 3 又は 4 の主な TEAE は貧血であった。

投与期間中に死亡は認められなかった。本試験では 9 例が死亡したが、いずれもフェドラチニブの最終投与（試験終了後）から 30 日以上経過しており、死因は病勢進行、手術合併症又は原因不明であった。

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は 300 mg 群の 7/10 例（70.0%）、400 mg 群の 4/10 例（40.0%）、500 mg 群の 6/11 例（54.5%）で報告され、いずれの被験者でも Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象が 1 件以上報告された。主な重篤な有害事象（全体で 2 例以上に報告）は、貧血、肺炎及び悪心であった。治験薬との関連のある重篤な有害事象を発現した被験者はわずかであった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、300 mg 群の 2/10 例（20.0%）、400 mg 群の 4/10 例（40.0%）、500 mg 群の 1/11 例（9.1%）で報告された。投与中止に至った TEAE のほとんどは Grade 3 又は 4 であり、治験薬と関連ありと判断された。これらの被験者は全て、治験薬の投与中止前に 1 回以上減量した。

ほとんどの被験者（29/31 例）が試験期間中に治験薬の減量又は休薬に至った TEAE を発現し、これらの事象の大半は Grade 3 又は 4 であった。減量に至った TEAE は、300 mg 群の 5/10 例（50.0%）、400 mg 群の 8/10 例（80.0%）、500 mg 群の 10/11 例（90.9%）で報告された。主な減量に至った TEAE（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）は、リパーゼ増加、悪心及び貧血であった。

Grade 3 又は 4 の貧血に分類される AESI は高頻度に認められた（全ての投与群で 50%以上）。Grade 3 又は 4 の貧血に関して、強い用量依存性はないと考えられる。Grade 3 又は 4 の貧血は休薬／減量又は赤血球輸血により管理され、投与中止の主な原因ではなかった。貧血の発現率が高かったにもかかわらず輸血依存となった被験者はほとんどいなかった。

Grade 3 又は 4 の血小板減少症が投与群全体の 20%～37%に報告された。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は用量調節の主な原因ではなく、投与中止に至ったのは 1 例のみであった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、概して血小板輸血により管理された。

本試験の被験者 1 例（500 mg 群）がウェルニッケ脳症と診断された。この被験者は状態の悪化なく治療を継続し、最終的にチアミンの経口補充を受け、残存記憶障害は改善した。投与継続中の改善

が認められたことから、本被験者が経験したウェルニッケ脳症が疑われる症例は治験薬との関連はないと示唆される。

心不全及び心筋症のリスクカテゴリーの AESI は、本試験の被験者の約半数に認められ、最も多く認められた TEAE は末梢性浮腫であった。これらの症例のレビューでは、関連する心イベントは認められなかった。1 例のみに心不全が認められたが、高度の交絡があり、チアミン欠乏との関連性はないと判断された。

Grade 3 又は 4 の肝機能酵素上昇はほとんど認められなかった。2 例が Hy's law の基準を満たした。しかし、このうち 1 例（300 mg 群）のみが肝不全の重篤な有害事象と同時に AST、ALT 及び総ビリルビン（TBL）増加を発現したが、他に説明のできる原因はなく、投与中止に至った。肝不全及び肝機能検査値上昇は投与中止により回復した。この事象に基づき、より綿密なモニタリング及び Grade 3 又は 4 の ALT、AST 又は TBL の用量調節を確実に行うため、治験実施計画書を変更した。

本試験では、Grade 3 又は 4 の高アミラーゼ血症又は高リパーゼ血症の発現割合は投与群間で同程度であり、概して用量調節により管理可能であった。膵炎の事象はなかった。

胃腸系の TEAE は試験期間を通して高頻度に認められた。下痢、悪心及び嘔吐のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Cycle 1 に発現した。しかし、用量調節は 400 mg 群で最も多く認められ、1 例が悪心により投与を中止した。これらの TEAE の管理に関する治験実施計画書の規定ガイダンスがないことが、発現割合の上昇に寄与した可能性がある。

血中クレアチニン増加の有害事象の頻度は、全ての投与群で高かった（60.0%以上）。しかし、これらの有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。クレアチニン増加は概して無症候性であり、投与中止には至らなかった。500 mg 群の 2 例に急性腎障害の TEAE が発現した。これらの有害事象は、合併症又は腎機能障害の素因となる事象の存在下で発現した。

5.8.12.5 その他

臨床検査及びバイタルサイン：

血液学的検査の結果から、血小板減少症は全ての投与群で被験者の 50%～64%に発現した。全ての被験者に Grade 1～3 の貧血が発現したが、Grade 4 の貧血を発現した被験者はいなかった。リンパ球減少症は全投与群の 82%～90%に発現し、Grade 3 又は 4 の事象は少なかった。好中球減少症の発現割合は 10%～30%であり、Grade 3 又は 4 の事象は認められなかった。

全体的に肝酵素上昇が多く認められ、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、可逆的であった。

血中クレアチニン増加の発現割合は全投与群で 60%～73%であり、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

アミラーゼ増加は全投与群の 30%～46%の被験者に発現し、リパーゼ増加は 40%～70%の被験者に発現した。Grade 3 の増加はわずかであり、Grade 4 の増加は認められなかった。リパーゼ及びアミラーゼの増加は無症候性で、Grade 1 以下に回復した。

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

チアミン補充期間：

本試験の 31 例中 22 例がチアミン補充期間に参加した。7 例は補充実施前に死亡し、2 例はチアミンの投与を拒否した。

新たに報告された有害事象は 1 件のみであった（60 日後の追跡調査来院時に報告された Grade 3 のリパーゼ増加）。

臨床検査データは被験者の約半数で利用可能であり、これらのデータに顕著な傾向は認められなかった。

マグネシウム及びチアミン濃度に意味のある変化は認められなかった。

5.8.13 結論

各投与群で評価した被験者数が少なく、多くの解析のほとんどの時点で評価した被験者数が更に少ないことを考慮すると、投与群間の差に関する結論は探索的なものと考え、慎重に解釈しなければならない。

反応は概して 300 mg よりも 400 mg 及び 500 mg の方が良好であった。臨床的に意味のある脾臓容積の縮小がフェドラチニブの全ての用量で 3 サイクルの投与後にみられ、脾臓の奏効割合は用量及び時間とともに増加し、Cycle 6 終了時の 500 mg 群では最大 63.6%（7/11 例）であった。Cycle 6 終了時の 400 mg 及び 300 mg 群における脾臓の奏効割合は、それぞれ 60%（6/10 例）及び 30%（3/10 例）であった。脾臓の反応は持続的であった。また、フェドラチニブの投与により被験者の QOL が改善し、全ての用量で MPN-SAF により評価した TSS 及び 6 つの主要な MF 関連症状のそれぞれに改善が認められた。これらの結果から、フェドラチニブは MF の有効な治療法である可能性が示唆された。

本試験の PK 及び PD の結論から、検討した全ての用量でのフェドラチニブの STAT3 リン酸化の阻害及び脾臓の縮小と相関する複数のサイトカインの発現調節を含むフェドラチニブの良好な PK/PD プロファイルが示された。フェドラチニブは Day 15 までに定常状態に達し、約 3 倍の累積が認められた。

フェドラチニブに関連する毒性は、概して用量調節及び支持療法により管理可能であった。本試験の 1 例で Hy's law の基準に該当する肝不全が報告された後、特に用量調節に関する治験実施計画書の変更が本臨床開発プログラムを通して実施され、今後フェドラチニブの投与を受ける被験者に推奨される予定である。フェドラチニブを投与された被験者におけるウェルニッケ脳症の報告の結果から、今後も被験者に対してリスク軽減措置を実施する予定である。早期に認識され、チアミン補充療法が適時に開始されれば、ウェルニッケ脳症は予防可能かつ治療可能な状態である。

結論として、本試験では、PMF 患者、post-PV MF 患者及び post-ET MF 患者では、脾腫及び MF 関連症状に対するフェドラチニブの臨床的ベネフィットが、治療リスクを上回っていたことが示された。

5.9 TED12015 試験（評価資料：M5.3.5.2-6）

5.9.1 試験の標題

An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis【TED12015 CSR, Synopsis】

5.9.2 治験実施施設及び地域

米国の 6 施設

5.9.3 試験期間

試験開始日：2008 年 7 月 [redacted] 日

試験終了日：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日

5.9.4 試験の相

1/2 相

5.9.5 目的

5.9.5.1 主要目的

TED12037 試験において、6 サイクルのフェドラチニブ投与に忍容性が認められ、The modified International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment（IWG-MRT）判定基準に基づく病勢安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解が認められた原発性又は続発性の骨髄線維症（MF）患者を対象に、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を検討する。

5.9.6 試験デザイン

原発性又は続発性の MF 患者を対象に、長期安全性、ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）遺伝子変異量（JAK2V617F 陽性患者）、血中サイトカイン、及び先行試験の TED12037 試験で得られた臨床病理学的奏効の持続性に対するフェドラチニブの効果を評価する第 1/2 相オープンラベル継続試験であった。

本試験では、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 の効果判定基準に基づく安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解が認められた被験者が継続投与された。患者は TED12037 試験終了後直ちに TED12015 試験に参加することとした。

5.9.7 被験者数（計画時及び解析時）

被験者数：予定被験者数 60 例、登録者数 43 例、投与者数 43 例

評価例数：活動性 43 例、有効性 32 例、JAK2V6117F の変異陽性 39 例、安全性 43 例

5.9.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

TED12037 試験でフェドラチニブの 6 サイクルの投与を完了し（第 1 相用量漸増試験）、安定、臨床的改善、部分寛解又は完全寛解（IWG-MRT 効果判定基準に基づく）を示し、TED12037 試験期間中にフェドラチニブに忍容性を示した原発性又は続発性の MF 患者。

5.9.9 治験薬及び投与方法

5.9.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

治験薬：フェドラチニブ

製剤：フェドラチニブ遊離塩基として 10 mg、40 mg 又は 200 mg（二塩酸塩水和物としてそれぞれ 12 mg、47 mg 又は 235 mg に相当）含有する硬カプセル剤。200 mg カプセルが入手できない場合は、40 mg 又は 100 mg のフェドラチニブ遊離塩基（二塩酸塩水和物として 47 mg 及び 117 mg に相当）を含有する硬カプセル剤として供給した。

投与経路：経口

用法・用量：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）に自己投与した。投与は試験の Day 1 から開始し、その後は毎日ほぼ同じ時間に行った。用量は TED12037 試験の最終投与時と同じであるが、安全性及び有効性を考慮して変更してもよいこととした。TED12037 試験では 30 mg/日から 800 mg/日の用量を検討した。

投与期間：病勢進行、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。しかし、試験参加時に病勢が安定していた患者は、臨床効果の客観的証拠がない限り、フェドラチニブの投与を最大 6 サイクルまでに制限した。

観察期間：何らかの理由（例：病勢進行、再発、許容できない毒性、同意の撤回、管理上の判断、効果不十分）で投与を中止した場合、治験薬の最終投与から 30 日後に追跡調査を行った。

5.9.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

5.9.10 評価項目

5.9.10.1 有効性

- MF 患者における治療効果判定基準 IWG-MRT を用いた評価。この基準は、完全寛解（CR）、部分寛解（PR）、臨床的改善、病勢進行、安定（CR、PR、臨床的改善又は病勢進行が認められない）、又は再発（CR、PR 又は臨床的改善の消失）と定義する。
- 細胞密度、レチクリン線維化、及び細胞遺伝学的評価のための骨髄評価
- 初回投与前に JAK2V617F 変異陽性であった患者における JAK2V617F の遺伝子変異量
- 赤血球及び血小板の輸血回数
- 脾臓サイズ

- 遺伝子変異分析
- 循環血中サイトカインの濃度
- 全身症状の評価
- 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）

5.9.10.2 安全性

安全性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現率、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見及び心電図（ECG）パラメータのベースラインからの変化量に基づいて評価した。有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の version 11.0 を使用し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。

5.9.11 統計手法

先行の TED12037 試験及び継続投与試験である TED12015 試験で収集したデータを含め、TED12015 試験に登録した 43 例のデータの要約及び図を作成した。特に明記しない限り、TED12037 試験のベースラインを使用した。

被験者は TED12037 試験では Cycle 1～6 を完了し、その後全てのサイクルは TED12015 試験とした。連続変数は、算術平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び被験者数を用いて要約した。カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて示し、全ての割合の分母は解析対象集団の各用量レベルの例数とした。

5.9.11.1 有効性

- 各サイクル終了時に CR、PR 又は臨床的改善、安定、病勢進行及び再発が認められた患者の数及び割合を、全用量、全用量併合及び最大耐量（MTD）以上について集計した。最良効果は TED12037 試験別と両試験の併合で評価した。奏効までの期間及び奏効期間も要約した。
- 細胞密度、レチクリン線維化及び細胞遺伝学的評価のために骨髄生検を実施した。細胞遺伝学的評価は記述統計量を用いて要約した。実施医療機関の病理担当者及び中央判定委員会が骨髄線維化を評価した。
- 輸血非依存（連続 56 日間のいずれかの投与期間中に赤血球輸血を受けていないことと定義）は、ベースライン時に輸血依存である（ベースライン前 56 日間に赤血球輸血を受けている）と考えられ、かつ輸血依存から離脱した患者の数及び割合として要約した。
- ベースラインの脾臓サイズ（cm）を集計し、全用量、全用量併合及び MTD 以上の投与サイクル別にベースラインからの絶対変化量及び変化率を示した。Cycle 1～3 の期間途中の評価は要約に含めなかった。脾臓サイズの平均変化率を Cycle 1～12 まで、全用量併合で Cycle 18、24、30、36、42 及び 48 について図示した。

患者報告アウトカム：

- 各全身症状の重症度のベースラインからの変化の要約統計量を、全用量、全用量併合及び MTD 以上について示した。Cycle 1～12 まで、Cycle 18、24 及び 30 までの症状スコアのベースライン

からの平均変化率及び症状スコアの重症度（軽度、中等度、又は重度から回復まで）の推移を、全用量併合で図示した。

- ECOG PS は、全用量、全用量併合及び MTD 以上の安全性解析対象集団の例数及び割合を用いて集計した。ECOG PS スコアのベースラインから投与期間中の最悪値への変化は、全用量併合で示した。

5.9.11.2 薬力学

- ベースライン時の JAK2V617F の遺伝子変異量を JAK2V617F 陽性集団について表にまとめ、全用量、全用量の併合及び MTD 以上について、TED12037 試験の各サイクルにおけるベースライン値からの絶対変化量及び変化率を、記述統計量を用いて要約した。
- 血漿中サイトカイン濃度のベースラインからの絶対変化量及び変化率を、全用量、全用量併合及び MTD 以上の各サイクルについて要約した。

5.9.12 結果

5.9.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

TED12037 試験のベースラインでの被験者の平均年齢は 63.8 歳で、60.5%が男性でありほぼ全員が白人（93.0%）であった。ほとんどの被験者は原発性骨髄線維症（PMF、69.8%）と診断され、低リスクであった（65.1%）。ほぼ全ての被験者（90.7%）がベースラインで JAK2V617F の遺伝子変異を持っていた。14 例（32.6%）がベースライン時に輸血依存であった（ベースライン前 56 日以内に赤血球輸血を受けた被験者）。被験者の大半（88.4%）は ECOG スコアが 0 又は 1 であった。診断されてからの期間の中央値は 3.0 年であった。

5.9.12.2 曝露の状況

試験継続中の全被験者が 45 サイクルのフェドラチニブ投与を受けたデータカットオフ日時点では、12 例（27.9%）が投与を継続中であった。全体として、投与期間の中央値は 29.5 ヵ月（範囲：5.6 ヵ月～54.1 ヵ月）であった。全被験者が以下のとおり 6 サイクル以上の投与を受けた（被験者の 65.1%が 24 サイクル以上、34.9%が 36 サイクル以上、11.6%が 48 サイクル以上の投与を受けた）。TED12015 試験中の平均投与量は 42 例中 35 例で 360 mg 以上であった。

5.9.12.3 有効性

6 投与サイクル後に認められた IWG-MRT 基準に基づく反応の改善は、長期投与により維持又は増加した。TED12037 試験で 6 サイクル投与後に CR が認められた被験者はなく、23 例に臨床的改善が認められた。TED12015 試験で追加投与を受けた 9 例で IWG-MRT 基準での改善が認められ、このうち 1 例で CR が達成され、他の 8 例では臨床的改善が認められた。43 例中 3 分の 1 の被験者が 24 サイクル投与後に臨床的改善である最小反応を維持し、36 サイクル投与後には 4 分の 1 以上の被験者が臨床的改善の最小反応を維持した。奏効が認められた 32 例における奏効期間の中央値は 0.4 ヵ月から 50.5 ヵ月であった。

脾臓サイズの縮小は持続的であった。Cycle 6（TED12015 試験のベースライン）では、被験者の60.5%で脾臓サイズが 50%以上縮小し、25.6%で脾臓サイズが 100%縮小した。Cycle 12 で評価した 38 例のうち、脾臓サイズが 50%以上縮小した被験者は 68.4%、100%縮小した被験者は 26.3%であった。Cycle 24 の時点では 27 例中 51.9%の被験者に 50%以上の脾臓の縮小、33.3%の被験者に 100%の脾臓の縮小が認められた。Cycle 36 の時点では 16 例中 75.0%の被験者に 50%以上の縮少、31.3%の被験者に 100%の縮少が認められた。Cycle 42 の時点で 14 例中 50.0%の被験者に 50%以上の縮少、42.9%の被験者に 100%の縮少が認められた。TED12015 試験に登録した被験者では、TED12037 試験終了時に脾臓サイズが平均 57.0%縮小した（範囲：−100%～35%）。TED12015 試験では、平均縮少率は Cycle 12 で 60.7%（38 例）、Cycle 24 で 55.5%（27 例）、Cycle 36 で 63.6%（16 例）、Cycle 45 で 48.9%（8 例）であった。

JAK2V617F の遺伝子変異割合の減少が治療中に観察された。Cycle 6 から 48 までの変異遺伝子量の TED12037 試験からの変化の中央値は−26.67%から−47.06%の範囲であった（Cycle 24 での 0%を除く）。

治療中、エリスロポエチン（EPO）、トロンボポエチン（TPO）と腫瘍増殖因子（TGF）-α の血漿量の増加及びインターロイキン（IL）-6、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）と腫瘍壊死因子（TNF）-α の血漿量の低下が観察された。

ベースライン時に輸血依存であった 14 例（ベースライン前 56 日以内に赤血球輸血を受けた患者）のうち、9 例（64.3%）が投与期間中に輸血依存から離脱した（すなわち、投与期間中のいずれかの連続 56 日間に赤血球輸血を受けていない）。1 例を除く全例が TED12015 試験の期間中（すなわち、6 サイクル超の投与を受けた後）に輸血非依存となった。

ベースライン時の ECOG PS スコアが 0 又は 1 であった 13 例のスコアが投与期間中に 2 以上となった。

中央判定による骨髄線維化の結果は別途報告した。

試験参加時に全身症状（早期満腹感、咳嗽、寝汗、及びそう痒症）が認められた被験者では、投与期間中に改善した又は改善が維持された。疲労レベルは投与期間中ではおおむね変化しなかった。

5.9.12.4 安全性

投与期間中、43 例全例に 1 件以上の有害事象が発現した。主な有害事象は、下痢及び悪心（各 81.4%）、貧血（79.1%）、嘔吐（74.4%）、血小板減少症（69.8%）並びに血中クレアチニン増加（55.8%）であった。半数を超える患者で Grade 3 又は 4 の貧血及び血小板減少症が認められたが、悪心、嘔吐及び血中クレアチニン増加のうち Grade 3 の事象は少なく、Grade 4 の事象は認められなかった。その他の主な有害事象（発現割合 20%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（46.5%）、疲労及び末梢性浮腫（各 44.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（41.9%）、上気道感染（37.2%）、低カルシウム血症（32.6%）、腹痛、便秘、筋痙

縮及び呼吸困難（各 30.2%）、挫傷、血中アルカリホスファターゼ増加、リパーゼ増加、食欲不振、高カリウム血症及び高尿酸血症（各 27.9%）、関節痛、頭痛、そう痒症及び咳嗽（各 23.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中尿酸増加及び四肢痛（各 20.9%）であった。これらの事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

TED12015 試験では 8 例（18.6%）が死亡した。6 例はフェドラチニブの最終投与から 30 日以内に死亡した。死亡例のうち 2 例（うつ病及び肺の悪性新生物）は治験薬と関連ありと判定された。他の 6 例の死亡のうち、1 例は病勢進行によるものであった。

23 例（53.5%）に治験薬投与後に発現した重篤な有害事象が 1 件以上認められた。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、血小板減少症及び肺炎（各 3 例）並びに好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、発熱、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、硬膜下血腫、急性骨髄性白血病及び脱水（各 2 例）であった。

10 例が TEAE により投与を中止し、1 例を除く全例が重篤な有害事象を発現した。5 例が治験薬と関連ありと判断された事象により投与を中止した。その内訳は、血小板減少症の重篤な有害事象が 2 例、死亡に至ったうつ病及び肺の悪性新生物が各 1 例、非重篤な血中クレアチニン増加が 1 例であった。

投与期間中に Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常が高頻度に報告された。投与中に Grade 2 以下から Grade 3 又は 4 に悪化した患者は、貧血（23 例）、血小板減少症（17 例）、リンパ球減少症（14 例）、白血球減少症（7 例）及び好中球減少症（9 例）であった。

投与期間中、Grade 3 のアルカリホスファターゼ、ALT、AST、総ビリルビン及びクレアチニンの異常が認められた患者は少数であり、Grade 4 の異常は認められなかった。投与中に Grade 2 以下から Grade 3 に悪化した検査項目は、ALT（6 例）、AST（2 例）、総ビリルビン（1 例）及びクレアチニン（3 例）であった。

投与期間中、心拍数、拡張期血圧及び収縮期血圧に臨床的に重要な変化は認められなかった。1 例に Grade 3 の心電図 QT 延長の TEAE が発現したが、用量変更又は投与調節を行うことなく回復した。この患者はデータベースのカットオフ時点で 46 サイクルの投与を受けており、投与を継続していた。

全体として、TED12015 試験における長期投与後のフェドラチニブの安全性プロファイルは、第 1 相用量漸増 TED12037 試験における 6 ヵ月間投与後の安全性プロファイルと同様であった。長期投与による新たな安全性シグナルは特定されなかった。

5.9.13 結論

結論として、この長期試験におけるフェドラチニブの忍容性はおおむね良好であった。

フェドラチニブの長期投与により、IWG-MRT 基準に基づく改善が持続し、脾臓サイズが持続的に縮小し、輸血を必要とする患者が減少し（すなわち、TED12037 試験のベースライン前 56 日以内に

赤血球輸血を受けており、フェドラチニブの投与期間中に輸血を受けていない期間が連続 56 日間あったこと）、全身症状の改善が持続した。