

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 ヤヌスキナーゼ（JAK）／アクチビンA受容体1型（ACVR1）阻害剤 モメロチニブ塩酸塩水和物錠 オムジャラ錠100mg オムジャラ錠150mg オムジャラ錠200mg Omjjara Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オムジャラ錠100mg：1錠中モメロチニブ塩酸塩水和物121.94mg （モメロチニブとして100mg） オムジャラ錠150mg：1錠中モメロチニブ塩酸塩水和物182.91mg （モメロチニブとして150mg） オムジャラ錠200mg：1錠中モメロチニブ塩酸塩水和物243.88mg （モメロチニブとして200mg）
一般名	和名：モメロチニブ塩酸塩水和物 洋名：Mometinib Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2024年6月24日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2024年8月15日 販売開始年月日：2024年8月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2024年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	11
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	11
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	11
6. RMPの概要	4	11. 別途提供される資材類	11
II. 名称に関する項目	5	12. その他	11
1. 販売名	5	V. 治療に関する項目	12
(1) 和名	5	1. 効能又は効果	12
(2) 洋名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(3) 名称の由来	5	3. 用法及び用量	12
2. 一般名	5	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(2) 洋名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(3) ステム（stem）	5	5. 臨床成績	18
3. 構造式又は示性式	5	(1) 臨床データパッケージ	18
4. 分子式及び分子量	5	(2) 臨床薬理試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(3) 用量反応探索試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(4) 検証的試験	23
III. 有効成分に関する項目	6	(5) 患者・病態別試験	44
1. 物理化学的性質	6	(6) 治療的使用	44
(1) 外観・性状	6	(7) その他	44
(2) 溶解性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	45
(3) 吸湿性	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	2. 薬理作用	45
(5) 酸塩基解離定数	6	(1) 作用部位・作用機序	45
(6) 分配係数	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	45
(7) その他の主な示性値	7	(3) 作用発現時間・持続時間	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	VII. 薬物動態に関する項目	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 血中濃度の推移	48
IV. 製剤に関する項目	8	(1) 治療上有効な血中濃度	48
1. 剤形	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	48
(1) 剤形の区別	8	(3) 中毒域	51
(2) 製剤の外観及び性状	8	(4) 食事・併用薬の影響	51
(3) 識別コード	8	2. 薬物速度論的パラメータ	53
(4) 製剤の物性	8	(1) 解析方法	53
(5) その他	8	(2) 吸収速度定数	53
2. 製剤の組成	9	(3) 消失速度定数	53
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	9	(4) クリアランス	53
(2) 電解質等の濃度	9	(5) 分布容積	53
(3) 熱量	9	(6) その他	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
4. 力価	9	(1) 解析方法	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) パラメータ変動要因	54
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 吸収	54

5. 分布	55	IX. 非臨床試験に関する項目	75
(1) 血液－脳関門通過性	55	1. 薬理試験	75
(2) 血液－胎盤関門通過性	55	(1) 薬効薬理試験	75
(3) 乳汁への移行性	55	(2) 安全性薬理試験	75
(4) 髄液への移行性	55	(3) その他の薬理試験	75
(5) その他の組織への移行性	55	2. 毒性試験	76
(6) 血漿蛋白結合率	55	(1) 単回投与毒性試験	76
6. 代謝	56	(2) 反復投与毒性試験	76
(1) 代謝部位及び代謝経路	56	(3) 遺伝毒性試験	77
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	57	(4) がん原性試験	78
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	57	(5) 生殖発生毒性試験	78
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	57	(6) 局所刺激性試験	79
7. 排泄	57	(7) その他の特殊毒性	79
8. トランスポーターに関する情報	57	X. 管理的事項に関する項目	80
9. 透析等による除去率	57	1. 規制区分	80
10. 特定の背景を有する患者	57	2. 有効期間	80
11. その他	58	3. 包装状態での貯法	80
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	59	4. 取扱い上の注意	80
1. 警告内容とその理由	59	5. 患者向け資材	80
2. 禁忌内容とその理由	62	6. 同一成分・同効薬	80
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63	7. 国際誕生年月日	80
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	81
5. 重要な基本的注意とその理由	63	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	81
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	81
(1) 合併症・既往歴等のある患者	64	11. 再審査期間	81
(2) 腎機能障害患者	64	12. 投薬期間制限に関する情報	81
(3) 肝機能障害患者	64	13. 各種コード	81
(4) 生殖能を有する者	65	14. 保険給付上の注意	81
(5) 妊婦	65	X I. 文献	82
(6) 授乳婦	65	1. 引用文献	82
(7) 小児等	65	2. その他の参考文献	82
7. 相互作用	66	X II. 参考資料	83
(1) 併用禁忌とその理由	66	1. 主な外国での発売状況	83
(2) 併用注意とその理由	66	2. 海外における臨床支援情報	84
8. 副作用	67	(1) 妊婦に関する海外情報	84
(1) 重大な副作用と初期症状	67	(2) 小児等に関する記載	86
(2) その他の副作用	68	X III. 備考	87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	87
10. 過量投与	73	(1) 粉碎	87
11. 適用上の注意	73	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	87
12. その他の注意	73	2. その他の関連資料	87
(1) 臨床使用に基づく情報	73		
(2) 非臨床試験に基づく情報	74		

略語表

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
ACD	慢性疾患に伴う貧血
ACVR1	Activin A receptor type 1 アクチビンA受容体1型
ALK2	Activin receptor-like kinase 2 アクチビン受容体様キナーゼ2型
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUClast	Area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time) 0時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BAT	Best available therapy 現状で利用可能な最良の治療
BCRP	breast cancer resistance protein 乳癌耐性タンパク
BID	twice daily 1日2回投与
BMP	bone morphogenetic protein 骨形成タンパク質
CALR	カルレティキュリン
CI	Confidence Interval 信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
DAN	Danazole ダナゾール
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DIPSS-plus	Dynamic International Prognostic Scoring System-plus
DLT	dose-limiting toxicity 用量制限毒性
eGFR	推定糸球体濾過率
ET	essential thrombocythemia 本態性血小板血症
GLSM	最小二乗幾何平均値
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IC50	concentration of drug producing 50%inhibition 50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 医薬品規制調和国際会議
IL-6	interleukin-6 インターロイキン-6
IPSS	International Prognostic Scoring System
ITT	Intent-to-treat
IWG-MRT	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK	Janus associated kinase ヤヌスキナーゼ
KM	Kaplan-Meier
LFS	leukemia-free survival 無白血病生存期間

M21	GS-644603 モメロチニブの主要代謝物
MACE	Major adverse cardiovascular events 主要な心血管事象
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MF	Myelofibrosis 骨髄線維症
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form 骨髄線維症症状評価フォーム
MFSAF TSS	Myelofibrosis Symptom Assessment Form total symptom score 骨髄線維症症状評価フォーム総症状スコア
MMB	Momelotinib モメロチニブ
modified MPN-SAF TSS	modified MPN Symptom Assessment Form TSS
MPL	トロンボポエチン受容体
MPN	骨髄増殖性腫瘍
MRI	magnetic resonance imaging 磁気共鳴映像法/磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerable dose 最大耐量
NCI	National Cancer Institute 米国国立がん研究所
NCI CTCAE	NCI有害事象共通用語規準 (CTCAE)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival 全生存期間
PMF	primary myelofibrosis 原発性骨髄線維症
Post ET-MF	本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
Post PV/ET-MF	真性多血症若しくは本態性血小板血症から移行した骨髄線維症
Post PV-MF	真性多血症から移行した骨髄線維症
PRO	Patient Reported Outcomes 患者報告に基づくアウトカム
PT	Preferred Terms 基本語
PV	polycythemia vera 真性多血症
QD	once daily 1日1回投与
QTc	corrected QT interval 補正QT時間
QTcF	QT corrected using Fridericia method Fridericia方法を用いて補正したQT
RUX	Ruxolitinib ルキシロチニブ
SE	standard error 標準誤差
SOC	System organ class 器官別大分類
SRR	spleen response rate 脾臓縮小割合
STAT	signal transducer and activator of transcription シグナル伝達兼転写活性化因子
t1/2	elimination half life 消失半減期
Tmax	time to Cmax 最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumour necrosis factor 腫瘍壊死因子
TSS	total symptom score 総症状スコア
ΔΔQTcF	QTcFのベースラインからの変化量のプラセボとの差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モメロチニブ塩酸塩水和物（以下、モメロチニブ）は、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2、ならびにアクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）を阻害する JAK/ACVR1 阻害剤である。モメロチニブは Cytosia Research 社によって創製された後、YM BioSciences 社、Gilead Sciences 社、Sierra Oncology 社を通じて、骨髄線維症（MF）治療薬としての開発が進められ、2022 年 7 月に GlaxoSmithKline（GSK）社がモメロチニブの開発を継承した。

MF は骨髄に広範な線維化をきたす疾患の総称であり、原発性骨髄線維症（PMF）、ならびに真性多血症（PV）又は本態性血小板血症（ET）等の血液疾患から進展する二次性骨髄線維症（二次性 MF）に分類される¹⁾。MF の病因には JAK-STAT（シグナル伝達兼転写活性化因子）経路の恒常的な活性化が重要な役割を果たすと考えられている²⁾。JAK1 及び JAK2 はいずれも非受容体型のチロシンキナーゼであり、これらを介する JAK-STAT 経路は細胞増殖、ならびにサイトカイン、赤血球及び血小板の産生を調節している^{3) -5)}。MF 患者において骨髄増殖性腫瘍（MPN）に寄与する JAK-STAT 経路の遺伝子変異として、JAK2 に加え、CALR 及び MPL 等の遺伝子変異が報告されており、いずれも変異により JAK-STAT 経路を活性化する⁶⁾⁷⁾。JAK-STAT 経路が恒常的に活性化されると、骨髄線維化、血球分化及び血球機能の異常、ならびに持続的な全身性炎症が引き起こされる^{8) -11)}。ACVR1（ALK2）は骨、心臓、脳及びその他の組織の発達を担う経路において機能する I 型骨形成タンパク質（BMP）受容体であり¹²⁾、BMP は様々な炎症性疾患における重要な調節因子としての役割を担うことが報告されている¹³⁾。過剰なサイトカインの産生により ACVR1 を介したシグナル伝達が活性化すると、血中鉄濃度を調整するホルモンであるヘプシジンの産生が増加し、腸管からの鉄吸収の低下、マクロファージ内への鉄の取り込みの亢進及び赤血球造血のための鉄利用能の低下が生じる^{14) 15)}。貧血は MF の主要な症状であり、本邦では PMF の診断時の約 70% に末梢血ヘモグロビン値が 10g/dL 未満の貧血が認められている。末梢血ヘモグロビン値 10g/dL 未満の貧血あるいは赤血球輸血依存は MF の予後予測モデルにおいて重要な予後不良因子の 1 つである¹⁾。

モメロチニブは JAK 阻害作用に加え、ACVR1 阻害作用を介した造血作用により、MF 治療の重要な課題である貧血に対する効果を期待して開発された JAK/ACVR1 阻害剤である。モメロチニブの開発では、主要な臨床試験である JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SIMPLIFY-1 試験）及び JAK 阻害剤による治療歴があり、症状及び貧血を有する MF 患者を対象とした海外第 III 相試験（MOMENTUM 試験）に加え、ルキソリチニブ治療により血液毒性が認められた MF 患者を対象とした海外第 III 相試験（SIMPLIFY-2 試験）が実施され、有効性及び安全性が検討された。これらの臨床成績に基づき、モメロチニブは MF の治療薬として、2023 年 9 月に米国で最初に承認（※）を取得しており、本邦では、2024 年 6 月に「骨髄線維症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

※海外で承認された効能又は効果については「XII. 参考資料 1. 主な外国での発売状況」の項参照

2. 製品の治療学的特性

1. モメロチニブは、野生型 JAK1 及び JAK2、並びに変異型 JAK2（V617F）活性を阻害し、恒常的に活性化した JAK-STAT シグナル伝達を阻害することにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。（*in vitro*、マウス）並びに、ACVR1 の活性を阻害し、血中鉄濃度を調整するホルモンであるヘプシジンの遺伝子発現を促す ACVR1/SMAD シグナル伝達を阻害することで、貧血改善効果を示すと考えられる。（*in vitro*、ラット）
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

I. 概要に関する項目

2. JAK 阻害剤による治療歴のない MF 患者を対象とした国際共同第III相試験 (SIMPLIFY-1 試験) において、24 週時の SRR (脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した患者の割合) は、モメロチニブ群で 26.5%、ルキシリチニブ群で 29.5%、非劣性の群間差は 9% [95%信頼区間 (CI) : 2, 16, p=0.014] であり、ルキシリチニブに対する非劣性を示した。24 週時の輸血非依存割合 [24 週間の無作為化期間のうち、後半の 12 週間に輸血非依存 (赤血球輸血がなく、ヘモグロビン値が 8g/dL 以上) の状態にある被験者の割合] では、モメロチニブ群で 66.5%、ルキシリチニブ群で 49.3%、割合の群間差は 18% (95%CI : 9, 26, p<0.001 : 名目上の p 値) であった。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

3. JAK 阻害剤による治療歴のある症状及び貧血を有する MF 患者を対象とした海外第III相試験 (MOMENTUM 試験) において、24 週時の TSS (総症状スコア) 改善割合は、モメロチニブ群で 24.6%、ダナゾール群で 9.2%、群間差は 15.67% (95%CI : 5.54, 25.81, p=0.0095) であり、ダナゾール (※) に対する優越性を示した。24 週時の輸血非依存割合は、モメロチニブ群で 30.0%、ダナゾール群で 20.0%、非劣性検定による群間差は 13.58% (95%CI : 1.86, 25.30, 片側 p=0.0116) であり、ダナゾール (※) に対する非劣性を示した。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)

※骨髄線維症に伴う貧血に対して国内未承認

MOMENTUM 試験では、計画時に JAK 阻害剤による治療歴のある、臨床症候及び貧血を有する MF 患者に対してベネフィットが得られる既承認の薬剤がなかったことから、蛋白同化ホルモンのダナゾールを選択した。ダナゾールは欧米において、MF に対し適応外であるものの、主要な診療ガイドライン^{16) 17)} のいずれにおいても MF による貧血に対する治療薬として推奨されている。

本邦においてもダナゾールは MF に対して適応外であるものの、「骨髄線維症診療の参照ガイド」¹⁾ 及び「造血器腫瘍診療ガイドライン (2023 年版)」¹⁸⁾ に MF に伴う貧血に対する治療薬又は治療薬のカテゴリとして記載されており実臨床で用いられている。

国内で承認されているダナゾール錠 100mg の効能又は効果は「子宮内膜症」及び「乳腺症」¹⁹⁾、ダナゾール錠 200mg の効能又は効果は「子宮内膜症」²⁰⁾ である。

4. 本剤は、患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等と、臨床試験成績にもとづく有効性 (貧血関連の評価項目を含む) 及び安全性を十分理解した上で、適応となる患者を選択し、病理組織学的検査によって骨髄線維症と診断された者に使用する。

(「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

5. 重大な副作用として、感染症、骨髄抑制 (血小板減少症、貧血、好中球減少症等)、肝機能障害、間質性肺疾患が報告されている。(承認時)

その他の副作用として、悪心、ビタミン B1 欠乏、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、末梢性ニューロパチー、回転性めまい、霧視、低血圧、潮紅、咳嗽、下痢、腹痛、嘔吐、便秘、四肢痛、関節痛、疲労、無力症、失神、血腫、発熱、挫傷が報告されている。(承認時)

(「VIII. 安全性 (使用上の注意) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」、
「VIII. 安全性 (使用上の注意) に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤には 100mg 錠、150mg 錠及び 200mg 錠があり、用量調節に合わせた選択が可能である。

本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和6年8月）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・感染症 ・骨髄抑制 ・肝機能障害 ・肝機能障害患者における使用 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象 ・静脈血栓塞栓症 ・悪性腫瘍 ・間質性肺疾患 	該当なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動 市販直後調査における情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オムジャラ錠 100mg

オムジャラ錠 150mg

オムジャラ錠 200mg

(2) 洋名

OMJJARA Tablets 100mg

OMJJARA Tablets 150mg

OMJJARA Tablets 200mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

モメロチニブ塩酸塩水和物

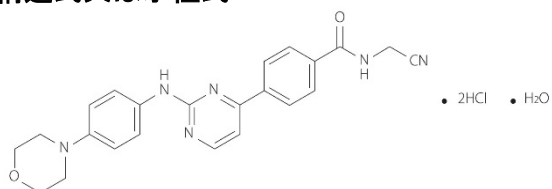
(2) 洋名（命名法）

Momelotinib Hydrochloride Hydrate

(3) ステム（stem）

-tinib：チロシンキナーゼ阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₂N₆O₂ · 2HCl · H₂O

分子量：505.40

5. 化学名（命名法）又は本質

N-(Cyanomethyl)-4-{2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MMB、GS-0387-01、GSK3070785B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

モメロチニブ塩酸塩水和物：淡黄色～褐色～帯赤褐色の固体

(2) 溶解性

モメロチニブ塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度	溶解性
アセトン	0.1mg/mL	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.1mg/mL	極めて溶けにくい
ジクロロメタン	0.1mg/mL	極めて溶けにくい
エタノール	1.2mg/mL	溶けにくい
2-プロパノール	0.1mg/mL	極めて溶けにくい
メタノール	1.0mg/mL	溶けにくい
テトラヒドロフラン	0.2mg/mL	極めて溶けにくい
N-メチルピロリドン	55mg/g	やや溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	24mg/g	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	115mg/g	溶けやすい

25℃にて測定

モメロチニブ遊離塩基の各種溶液に対する溶解度

溶液	pH	溶解度 (mg/mL)	溶解性
塩酸 (希)	0.9	0.69	極めて溶けにくい
50mM リン酸塩緩衝液	2.1	0.07	ほとんど溶けない
	3.2	0.01	ほとんど溶けない
50mM 酢酸塩緩衝液	4.2	0.003	ほとんど溶けない
	5.2	0.004	ほとんど溶けない
50mM リン酸塩緩衝液	6.0	0.003	ほとんど溶けない
	7.0	0.005	ほとんど溶けない
50mM ホウ酸塩緩衝液	9.0	0.003	ほとんど溶けない

25℃にて測定

(3) 吸湿性

10～90%RH の条件下における質量増加は 0.3% であり、吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点は特定できなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=1.4 (計算値)

pKa2=3.7 (測定値)

pKa3=10.9 (計算値)

(6) 分配係数

分配係数 (logP) : 2.28 (1-オクタノール/水系、25°C)

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	LDPE ¹⁾ バッグ +HDPE ²⁾ ドラム	60 ヶ月	性状、類縁物質、水分、 塩酸、結晶形、微生物 限度、粒子径、含量	規格内
加速試験	40°C/75%RH	LDPE ¹⁾ バッグ +HDPE ²⁾ ドラム	6 ヶ月		規格内
苛酷試験 (光)	総照度 120 万 lux・hr 及び総近 紫外放射エネ ルギー 473W・h/m ² の 光を照射	無包装	—	類縁物質、含量	規格内

1) 低密度ポリエチレン

2) 高密度ポリエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定 量 法：高速液体クロマトグラフィー


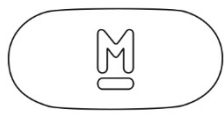


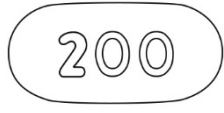
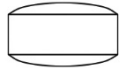

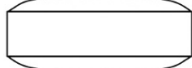
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

オムジャラ錠 100mg : 表面 M、裏面 100

オムジャラ錠 150mg : 表面 M、裏面 150

オムジャラ錠 200mg : 表面 M、裏面 200

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

モメロチニブの主要な分解経路は酸化及び加水分解で、5 種類の類縁物質が認められたが、毒性試験により安全性が確認された。

6. 製剤の各種条件下における安定性

100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠の各含量（14 錠入り 3 ロット対象）

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	主な測定項目	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ボトル包装 (乾燥剤入り)	12 ヶ月	性状、類縁物質、水分、微生物限度、溶出性、含量	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月		

IV. 製剤に関する項目

100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	主な測定項目	試験結果
苛酷試験 (光)	総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エ ネルギー 200W・h/m ² 以上 の光を照射	無包装	—	性状、類縁物 質、水分、溶 出性、含量	規格内

<参考情報>

ボトル包装開封後の安定性

主な測定項目：性状、類縁物質、水分、微生物限度、溶出性、含量

100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠の各含量 14 錠入り計 3 ロットを用いて、ボトル包装開封後、毎日 1 錠を取り出し、ボトルに入っていた乾燥剤を入れたまま、30°C/75%RH の条件下で 14 日間保存した結果、ボトル内の製剤は、測定した全ての項目で規格内であった。

本剤の開封後の保管については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）パドル法

条件：回転数毎分 75 回転

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムを 1.3%含有する酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.5）、900mL

（結果）100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠の 30 分後の溶出率は 80%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトルには、インダクションシール及び小児誤飲防止機構が施される。

オムジャラ錠 100mg、150mg、200mg は、乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐための CRSF (Child Resistant & Senior Friendly) 包装*を採用している (プッシュアンドターンタイプ)。

* 乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、乳幼児には容易に開けられない一方、高齢者でも取り出すことができるように設計した包装である。

CRSF 包装 (プッシュアンドターンタイプ) の開け方

・ボトルのキャップを押しながら回し、キャップを取る。

(2) 包装

〈オムジャラ錠 100mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠 150mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠 200mg〉

14 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン (HDPE)

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨髄線維症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、JAK 阻害剤による治療歴のない患者への投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

(解説)

- 5.1 効能又は効果の設定根拠となった主要な第 III 相試験である SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の対象患者を表に示す。患者のリスク分類、脾臓の大きさ及び貧血の状態等について、これらの臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

表 SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験の対象患者

SIMPLIFY-1 試験	MOMENTUM 試験
<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者 (WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断) ・ IPSS リスク分類の高リスク、中間-2 リスクの患者又は中間-1 リスクで症候性の脾腫、肝腫大、貧血 (ヘモグロビン濃度 10g/dL 未満) を伴う、及び/又は利用可能な治療法に不応である患者 ・ 同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者 ・ 左肋骨縁下に触知可能な 5cm 以上の脾腫を有する患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者 (WHO 分類又は IWG-MRT 基準に基づき診断) ・ DIPSS 又は DIPSS-plus リスク分類の高リスク、中間-2 リスク、又は中間-1 リスクの患者 ・ 同種幹細胞移植を予定していない患者 ・ 左肋骨縁下に触知可能な 5cm 以上の脾腫又は画像検査で体積が 450cm³ 以上の脾腫を有する患者 ・ MFSAF v4.0 で総症状スコアが 10 以上の臨床症候を有する患者 ・ ヘモグロビン濃度が 10g/dL 未満の貧血を有する患者

WHO : World Health Organization、IWG-MRT : International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment、IPSS : International Prognostic Scoring System、DIPSS : Dynamic International Prognostic Scoring System、MFSAF : Myelofibrosis Symptom Assessment Form

- 5.2 主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では、いずれも骨髄生検等の病理組織学的検査を必要とする WHO 分類 (PMF) 又は IWG-MRT の基準 (Post PV/ET-MF) に基づき骨髄線維症と診断された患者を対象とした。本剤の使用に際しては、骨髄生検等の病理組織学的検査により骨髄の線維化を確認し、骨髄線維症と診断する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①用量反応試験等の概要

海外第 I/II 相試験 (CCL09101 試験)²¹⁾ において、主に 1 日 1 回投与 (QD) の用法におけるモメロチニブ (MMB) (カプセル剤) の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。用量漸増期で MMB の安全性及び忍容性を検討した結果、400mg QD で 6 例中 2 例に用量制限毒性 (DLT) が発現し、最大耐量 (MTD) は 300mg QD と判断された。用量確認期でさらに有効性と安全性を検討し、カプセル剤の臨床推奨用量 (RD) を 300mg QD に決定した。

CCL09101 試験と同様の対象患者及び試験デザインで実施した海外第 I/II 相試験 (YM387-II-02 試験)²²⁾ においても、カプセル剤の 200mg 1 日 2 回投与 (BID) 及び 250mg BID の安全性、忍容性、MMB の薬物動態及び有効性を評価した結果、既に決定したカプセル剤の臨床推奨用量である 300mg QD のベネフィット・リスクプロファイルが支持され、QD の用法で開発が行われることとなった。

その後、健康成人を対象に、カプセル剤と第 III 相試験で用いる予定の錠剤の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした海外第 I 相試験 (GS-US-352-0102 試験)²³⁾ において、300mg カプセル剤と 200mg 錠剤は同程度の曝露量 (AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積及び C_{max}: 最高血漿中濃度) であることが確認され、以降の開発は 200mg 錠剤が使用された。

更に、MF 患者を対象とした 2 つのピボタル第 III 相試験 (SIMPLIFY-1 試験^{24) 25)}、MOMENTUM 試験^{26) 27)} において、JAK 阻害剤治療歴の有無にかかわらず MMB 200mg QD (錠剤) による有効性、及び生存期間の延長の可能性が示され、対照薬と比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。また、SIMPLIFY-2 試験^{28) 29)} を含めた 3 つの第 III 相試験及び拡大アクセス試験の SRA-MMB-4365 試験 (XAP 試験)³⁰⁾ のデータを用いて、24 週間の無作為化期及び長期投与時の MMB 200mg QD (錠剤) の安全性を評価した結果、MF の様々な病期及び治療歴を有する患者に対して、高い用量強度を維持しながら許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

日本人 MF 患者における用法及び用量は、上記の海外における用法及び用量の設定根拠に加え、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (GS-US-352-0108 試験)³¹⁾ から得られた薬物動態、母集団薬物動態解析、曝露-反応解析、並びに国際共同第 III 相試験 (日本人 MF 患者を含む SIMPLIFY-1 試験^{24) 25)}、及び海外第 III 相試験 (MOMENTUM 試験^{26) 27)} の有効性及び安全性の結果等に基づき設定した。

②副作用等による減量・中止規定

使用上の注意の以下の項目が該当する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

注 1) 休薬前の用量が 100mg の場合には 100mg で再開する

注 2) NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

副作用等によるこれらの減量・中止規定は、第 III 相試験における用量調節、休薬又は投与中止の基準として設けられたものであるが、これらの基準に従うことにより、忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記基準に準じて設定した。

次頁以降に、第 III 相試験 (SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験) において設定されていた、ベースラインの血小板数及び MMB 投与開始後の血小板数の減少の程度に応じた用量調節の基準を記載した。

表1 血小板数が減少した場合のMMBの休薬・減量・中止基準

SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
減量前の投与量	200mg	150mg	100mg	減量前の投与量	200mg	150mg	100mg
投与開始後の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の場合	用量調節の必要なし			投与開始後の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の場合	用量調節の必要なし		
試験開始時の血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上の場合							
投与開始後の血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合	150mg に減量	100mg に減量	投与中断 [※]	投与開始後の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合	150mg に減量	100mg に減量	50mg に減量
投与開始後の血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合	投与中断 [※]			投与開始後の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満の場合	投与中断 5日間以上血小板輸血を行わず、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上に回復したら、下記用量で再開可能		
				150mg 100mg 50mg			
試験開始時の血小板数が $100 \times 10^9/L$ 未満の場合				試験開始時の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上 $100 \times 10^9/L$ 未満の場合			
投与開始後の血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合	用量調節の必要なし			投与開始後の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満の場合	投与中断 5日間以上血小板輸血を行わず、血小板数がベースライン値の50%以上に回復したら、下記用量で再開可能		
				150mg 100mg 50mg			
投与開始後の血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合	投与中断 [※]			試験開始時の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の場合			
				投与開始後の血小板数が $20 \times 10^9/L$ 未満の場合	投与中断 血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上に回復したら、下記用量で再開可能		
				150mg 100mg 50mg			
<p>※：血小板減少による投与中断後、血小板輸血を5日間以上行わずに血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上に回復したら、MMBの投与が再開できる。</p>				<ul style="list-style-type: none"> 減量3（一番右側）の投与患者の場合、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上まで回復したら、同用量で治療を再開することができる。 毒性が消失又はベースラインのグレードに戻った場合に治験責任医師の判断で、再度増量することができる。 			

[出典 審査照会事項回答として提出し評価された資料]

V. 治療に関する項目

表 2 治療の再開及び MMB の増量

SIMPLIFY-1 試験				MOMENTUM 試験			
毒性発現時の投与量	200mg	150mg	100mg	開始時投与量	200mg	150mg	100mg
<ul style="list-style-type: none"> ・投与中断は、漸減を含め最大 28 日間まで可能であり、表 1*に従って再開することができる。 ・投与中断の理由にかかわらず、治療再開前の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上でなければならない。 ・毒性が 28 日を超えて持続する場合、治験依頼者の承認があれば治療を再開することができる。 ・最低用量で MMB を再開した後、再び投与中断を要する毒性が発現した場合は、MMB の投与を中止する。 ※好中球数減少、非血液学的有害事象に対する用量調節は未掲載				<ul style="list-style-type: none"> ・投与中断は、漸減を含め最大 28 日間まで可能であり、表 1*に従って再開することができる。 ・毒性が 28 日を超えて持続する場合、治験依頼者の承認があれば治療を再開することができる。 ・毒性が再度発現した場合、さらに投与を中断し、治療を再開する場合は逐次減量を適用する。 ・毒性が消失又はベースラインのグレードに戻った場合に治験責任医師の判断で、再度増量することができる。 ※好中球数減少、非血液学的有害事象に対する用量調節は未掲載			
毒性発現により投与中断後、MMB を再開する場合の投与量	150mg	100mg	100mg	投与量の減量	減量 1	減量 2	減量 3
	血小板数は $50 \times 10^9/L$ 以上でなければならない。				150mg	100mg	100mg

[出典 審査照会事項回答として提出し評価された資料]

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

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

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

注 1) 休薬前の用量が 100mg の場合には 100mg で再開する

注 2) NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる

(解説)

7.1 本邦及び海外で実施された臨床試験では他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検討しておらず、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 肝機能障害患者を対象とした GS-US-352-1153 試験において、モメロチニブの薬物動態及び安全性に対する肝機能障害の影響を評価した。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）にモメロチニブ 200mg 錠を単回投与した際、健康成人と比較してモメロチニブの C_{max} は 13% 増加し、AUC は 97% 増加した。M21（主要代謝物）の C_{max} は 76% 減少し、AUC は 48% 減少した。モメロチニブの曝露量の増加及び M21 の曝露量の減少の程度を考慮すると、重度の肝機能障害患者では開始用量を、200mg を 1 日 1 回から 150mg を 1 日 1 回に減量することが推奨される。

7.3 JAK 阻害剤であるモメロチニブは骨髄抑制作用を有することから、その薬理学的作用機序に起因する血球減少、特に血小板減少が一般的なリスクとして挙げられる。骨髄線維症患者を対象とした第 III 相試験では、血小板減少、好中球減少及びグレード 3 以上の非血液毒性に基づくモメロチニブの減量、休薬又は投与中止の基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、これらの試験で設定した用量調節又は投与中止の方法に準じて記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ (第 I / II 相)

相	試験番号 (実施地域)	対象	主な目的	投与 例数	評価/ 参考
I/II	CCL09101 (北米、オーストラリア)	MF 患者	安全性、忍容性、用量制限毒性、最大耐用量、薬物動態、有効性	166 例	評価
II	CCL09101E (北米、オーストラリア)	MF 患者	安全性、忍容性、有効性	120 例	参考
I/II	YM387-II-02 (北米)	MF 患者	安全性、忍容性、用量制限毒性、最大耐用量、薬物動態、有効性	61 例	参考
II	GS-US-352-1672 (北米)	MF 患者 (輸血依存性)	バイオマーカーを含む有効性	41 例	参考
II	GS-US-352-1154 (北米、オーストラリア)	MF 患者	長期安全性、忍容性、有効性	74 例	参考
II	SRA-MMB-4365 (XAP) (海外)	MF 患者	拡大アクセス、長期安全性、全生存期間、無白血病生存期間	170 例	参考 ^a
I	YM387-I-02 (カナダ)	健康被験者	バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 (錠剤/カプセル)、食事の影響	32 例	参考
I	GS-US-352-0102 (米国)	健康被験者	バイオアベイラビリティ (錠剤/カプセル)、食事の影響、薬物相互作用 (プロトンポンプ阻害薬)	90 例	評価
I	GS-US-352-0108 (米国)	健康被験者	薬物動態、安全性、忍容性 (日本人及び白人)	28 例	評価
I	GS-US-352-1151 (米国)	健康被験者	薬物相互作用 (リトナビル、ロスバスタチン、リファンピシン、ミダゾラム)	48 例	参考
I	GS-US-352-1149 (米国)	健康被験者	マスバランス	6 例	参考
I	GS-US-352-1150 (米国)	健康被験者	薬力学 (QTcF)	48 例	参考
I	GS-US-352-1152 (米国)	腎機能低下者	薬物動態	33 例	参考
I	GS-US-352-1153 (米国)	肝機能低下者	薬物動態	33 例	評価

MF：骨髄線維症、QTcF：QT interval corrected using Fridericia method

MF 患者は、以下を含む

PMF：原発性骨髄線維症、Post ET-MF：本態性血小板血症から移行した骨髄線維症、Post PV-MF：真性多血症から移行した骨髄線維症

a. データカットオフ (申請時)：2021 年 12 月 3 日 (本文中ではデータカットオフ 2023 年 7 月 31 日時点の結果を示す)

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

臨床データパッケージ (第Ⅲ相)

相	試験番号 (実施地域)	対象	試験デザイン	投与例数	評価/ 参考
Ⅲ	GS-US-352-0101 SIMPLIFY-1 (海外、日本)	JAK 阻害剤 治療歴のない MF 患者	国際共同、無作為化、 二重盲検、実薬対照	MMB 群：214 例 (日本人 6 例を含む) RUX 群：216 例 (日本人 9 例を含む)	評価
			(非盲検拡大治療期)	MMB to MMB 集団 171 例 (日本人 6 例を含む) RUX to MMB 集団 197 例 (日本人 9 例を含む)	
Ⅲ	GS-US-352-1214 SIMPLIFY-2 (海外)	RUX 治療歴の ある MF 患者	国際共同、無作為化、 非盲検、BAT 対照	MMB 群：104 例 BAT 群：52 例	評価
			(非盲検拡大治療期)	MMB to MMB 集団：64 例 BAT to MMB 集団：40 例	
Ⅲ	SRA-MMB-301 MOMENTUM (海外 ^a)	JAK 阻害剤治療 歴のある MF 患者	国際共同、無作為化、 二重盲検、実薬対照	MMB 群：130 例 DAN 群：65 例	評価 ^b
			(非盲検拡大治療期)	MMB to MMB 集団：92 例 DAN to MMB 集団：40 例	

JAK：ヤヌスキナーゼ、MF：骨髄線維症、MMB：モメロチニブ、RUX：ルキシロチニブ、BAT：Best available therapy、DAN：ダナゾール

MF 患者は、以下を含む

PMF：原発性骨髄線維症、Post ET-MF：本態性血小板血症から移行した骨髄線維症、Post PV-MF：真性多血症から移行した骨髄線維症

a. アジア（韓国、台湾、シンガポール）を含む

b. データカットオフ（申請時）：2021 年 12 月 3 日（本文中では、一部に試験終了時のデータカットオフ 2022 年 12 月 29 日時点の結果を含む）

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験、単回投与

海外第Ⅰ相臨床試験（GS-US-352-0108 試験）³¹⁾

日本人及び白人の健康成人(各 14 例)を対象とした MMB の第Ⅰ相、非盲検、単回投与試験により、MMB200mg 錠を 8 時間絶食後に単回経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

・薬物動態

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

・安全性及び忍容性

本試験中に、グレード 3 及びグレード 4 の試験治療下で認められた有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。

日本人で最も多く認められた有害事象は、頭痛（42.9%、6/14 例）、下痢（28.6%、4/14 例）、浮動性めまい（21.4%、3/14 例）、悪心（21.4%、3/14 例）であり、いずれも治験薬と関連があると判断された。白人で最も多く認められた有害事象は頭痛（14.3%、2/14 例）であった。

臨床検査値は、日本人と白人の間で大きな差は認められず、グレード 3 及びグレード 4 の臨床検査値異常は認められなかった。主な臨床検査値異常は、総コレステロール高値が日本人 4 例（28.6%）、白人 3 例（21.4%）、LDL（低密度リポ蛋白）コレステロール高値が日本人 1 例（7.1%）、白人 3 例（21.4%）、尿酸高値が日本人 2 例（14.3%）、白人 0 例で認められた。

バイタルサインの変化は投与前後で小さく、日本人と白人の間で同程度であり、臨床的に重要な 12 誘導心電図の異常は認められなかった。その他の安全性評価に関しても、日本人と白人との間に顕著な差は認められなかった。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

忍容性試験、反復投与

海外第 I/II 相臨床試験 (CCL09101 試験)²¹⁾

「(3) 用量反応探索試験 海外第 I/II 相臨床試験 (CCL09101 試験)」の項参照

薬力学的試験

海外第 II 相試験 (GS-US-352-1672 試験)³²⁾

PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する輸血依存の患者 (41 例) を対象とした MMB の第 II 相、単群非盲検、トランスレーショナルバイオロジー試験により、MMB 200mg 錠を 1 日 1 回、24 週間 (±7 日) 投与した。

初回投与日、4 週時及び 24 週時の、MMB 投与前ならびに投与 2、4 及び 6 時間後にそれぞれ採取した検体について、MMB 及びその主要な代謝物である M21 の血漿中濃度を測定すると共に、インターロイキン-6 で刺激した T 細胞におけるシグナル伝達兼転写活性化因子 3 のリン酸化 (pSTAT3) の測定により JAK-STAT 経路の阻害を評価した。また、血清ヘプシジン濃度については、日内変動を考慮し、ベースライン来院時の午前中及びその 6 時間後に血清を採取してベースライン値を決定し、その後の MMB の投与期間中は、初回投与時、2、4、8、12、16、20、24 週時の MMB 投与前及び投与 6 時間後に血清を採取し、血清ヘプシジン濃度を評価した。

初回投与日及び定常状態 (4 週時及び 24 週時) のいずれにおいても、MMB の投与 2 時間後に pSTAT3 発現量は減少した。MMB の初回投与 2 時間後の pSTAT3 の発現量は、MMB 投与前 (ベースライン) と比較して 14.3% (中央値) 減少した。4 週時及び 24 週時の MMB 投与前 (トラフ時点) の pSTAT3 発現量は、ベースラインと比較して、それぞれ 2.0% 及び 2.8% 低値であった。4 週時及び 24 週時の MMB 投与 2 時間後におけるベースラインに対する pSTAT3 発現量の阻害率は、それぞれ 20.0% 及び 22.7% (共に中央値) であった。血清ヘプシジン濃度はいずれの来院時においても MMB 投与後に低下し、投与期間を通して経時的に低下する傾向が示された。

4 週時及び 24 週時の MMB のトラフ濃度はそれぞれ 35.63ng/mL 及び 33.35ng/mL、M21 のトラフ濃度はそれぞれ 58.78ng/mL 及び 49.08ng/mL (いずれも平均値) であり、用法用量から予想される範囲内であった。

QT/QTc 評価試験

海外第 I 相試験 (GS-US-352-1150 試験)³³⁾

健康成人 (48 例) を対象とした第 I 相、部分盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験を実施した。1 日目、11 日目、21 日目及び 31 日目に MMB の臨床用量である 200mg、MMB の臨床用量を大幅に超える用量である 800mg、プラセボ、又は陽性対照薬のモキシフロキサシン (非盲検) のいずれかを食後に単回投与し、QTcF 間隔に対する MMB の影響を評価した。

投与後の全時点において MMB 群とプラセボ群の QTcF のベースラインからの変化量の平均値の差の片側 95%CI の上限が 10msec 未満であった場合、QTcF 延長はないと判断した。MMB 及び M21 の血漿中濃度と、時間を一致させた、ベースライン及びプラセボ補正後の QTcF 間隔 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の関係を、性別を固定効果とし、個体間変動を含めた線形混合効果モデルにより検討した。

本試験の分析感度は、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) の投与後に認められた QTcF 間隔の延長により確認された。MMB 200mg 又は 800mg を投与後の QTcF 間隔と、プラセボ投与後の QTcF 間隔の平均値の差の両側 90%CI の上限は、全ての時点で 10msec を下回った。MMB の血漿中濃度の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ への影響は統計的に有意となった ($p=0.037$) もの、その傾きは小さな負の値 (-0.002) であったことを踏まえると、MMB の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の間に臨床的に意義のある相関はないことが示唆された。同様に M21 の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関係を評価した結果、両者に相関は認められなかった。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I/II 相臨床試験 (CCL09101 試験)²¹⁾

目的：MF 患者を対象に、MMB カプセル 100~400mg を 1 日 1 回及び 150mg を 1 日 2 回投与し、安全性、忍容性（反復投与）、DLT、MTD、薬物動態及び有効性を検討する。

試験デザイン	非無作為化、非盲検、単施設、多施設共同試験 (用量漸増期及び MTD 以下の用量確認期から構成される)
対象	PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する患者：166 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF と診断された 18 歳以上の患者 高リスク又は中間 (1 又は 2) リスクの MF で、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) スコアが 0、1 又は 2 の患者 臓器機能が許容可能な患者
試験方法	<p>本試験は、1 施設での用量漸増期及び MMB の MTD 以下でコホートを拡大した多施設での用量確認期の 2 つの相で実施した。</p> <p><用量漸増期> それぞれ 3 例の被験者からなる 5 つの連続コホートで、MMB の用量を 100mg 1 日 1 回 (QD) から 400mg QD に漸増した。</p> <p><用量確認期> MMB を 150mg QD 及び 300mg QD、並びに 150mg 1 日 2 回 (BID) のコホートに拡大した。投与期間：有害事象による投与延期がない場合、最大 9 サイクルまで投与を継続した。MMB の最終投与終了後 30 日間又は死亡のいずれか早い方まで追跡調査した。</p>
主な評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> IWG-MRT 2006 年版の効果判定基準に基づく完全奏効 (CR : Complete Response)、部分奏効 (PR : Partial Response) 及び臨床的改善 (CI : Clinical Improvement) 割合により評価した治療反応 脾臓のサイズによる評価 <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> MMB の薬物動態パラメータ <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> DLT の特性評価 有害事象の特徴、発現割合、重症度 [NCI 有害事象共通用語規準 (CTCAE) v3.0 によりグレード評価]、時期、重篤度及び治験薬との関連 バイタルサイン及び臨床検査パラメータへの影響 心電図 (ECG) により判定した QTc 間隔のベースラインからの変化
結果	<p>有効性の結果</p> <p><全体> IWG-MRT 効果判定基準に基づく医師による総合効果の評価では、9 ヶ月間の試験期間中、被験者 51.5% (85/165 例) に、CR、PR、又は CI での治療反応が認められた。ベースライン時に脾腫が認められた被験者 32.7% (48/147 例) に、脾臓縮小に基づく臨床的改善 (IWG-MRT 効果判定基準) が認められた。脾臓縮小期間の Kaplan-Meier (KM) 推定による中央値は到達せず、縮小の追跡調査期間の中央値は 196.5 日であった。脾臓評価可能集団での触知可能な脾臓長縮小の平均値 (標準偏差) は、MMB の投与 1 週後で、21.7% (21.46) であり、脾腫の急速な縮小が認められた。</p> <p><各コホート> 用量確認期の 150mg QD、300mg QD 及び 150mg BID の各コホートにおいて、IWG-MRT 基準に基づく医師による総合評価で CI が認められた被験者の割合は順に 44.2%、57.6%、54.8% であり、脾腫の改善割合は順に 31.3%、32.7%、32.4% であった。ベースライン時に輸血依存であった被験者のうち輸血非依存になった割合は 150mg BID で 53.3%、300mg QD で 66.7% であった。貧血の改善割合は同様の傾向で 150mg BID で 31.0%、300mg QD で 47.6% であった。</p>

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>結果 (つづき)</p>	<p>薬物動態の結果 <MMB 初回経口投与後> 100~400mg QD では、投与後の Cmax 及び AUC は用量比例性を下回る増加を示した。Tmax (最高血漿中濃度到達時間) 及び t1/2 (消失半減期) は、100~400mg QD 群間で、中央値がそれぞれ 1.08~3.03 時間、3.67~6.28 時間であった。</p> <p><MMB 反復経口投与 (QD 又は BID で 28 日間) 後> 100~400mg MMB を 28 日間 QD 投与した結果、Cmax 及び AUC は用量比例性を下回る増加を示した。 Tmax の中央値は 1~2.07 時間、t1/2 の中央値は 3.57~4.67 時間であった。 また、300mg QD の MMB の Cmax 及び AUC の蓄積係数は、それぞれ 1.1 及び 0.95 であり、反復投与後の MMB に蓄積は認められなかった。</p> <p>安全性の結果 <DLT の特性> MTD/第 II 相推奨用量 (RP2D) は 1 日 300mg と判定した。400mg QD コホートで、6 例中 2 例の被験者に計 2 件の DLT (グレード 3 のリパーゼ増加及び頭痛) が認められ、その他の用量では DLT は認められなかった。</p> <p><有害事象> 有害事象の発現割合は 100% (166/166 例) であった。最も高頻度に認められた有害事象は、血小板減少症 (48.2%、80 例)、下痢 (38.6%、64 例) 及び浮動性めまい (36.7%、61 例) であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は 91.6% (152/166 例) であった。 72.9% (121 例) にグレード 3 以上の有害事象が認められた。10%を超える被験者に認められたグレード 3 以上の有害事象は、貧血 (28.9%、48 例)、血小板減少症 (26.5%、44 例) 及び高尿酸血症 (13.3%、22 例) の 3 事象であった。 38.6% (64 例) に、少なくとも 1 件の治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた治験薬と関連があるグレード 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (23.5%、39 例)、リパーゼ増加 (4.2%、7 例) 及び好中球減少症 (3.0%、5 例) の 3 事象であった。 54.2% (90 例) に Day 1 で有害事象が認められた。 有害事象の大半は軽度であり、処置なしで消失した。27.1% (45 例) の被験者に、MMB と多分関連あり又は関連あるかもしれないと評価された末梢性ニューロパチーが認められた。</p> <p>死亡に至った有害事象の発現割合は 9.6% (16/166 例) であり、いずれも治験薬と関連があるとは判断されず、併発疾患又は疾患進行に起因するものであった。全体的な死因は、感染症、血栓出血性事象、心不全及び白血病への移行であり、骨髓線維症患者の既知の主な死因と一致していた。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は 32.5% (54/166 例) であった。全体で最も多く認められた重篤な有害事象 (2 例超) は、肺炎 (4.2%、7 例)、血腫 (2.4%、4 例) 及び貧血 (1.8%、3 例) であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は 8.4% (14/166 例) であった。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.3% (22/166 例) であった。2 例以上で、試験中止に至った有害事象は、頭蓋内出血及び末梢性ニューロパチー (各 1.2%、各 2 例) であった。</p>
---------------------	---

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果 (つづき)	<p><各コホートの有害事象> 表 有害事象、治験薬と関連がある有害事象及びグレード3以上の有害事象 (安全性解析対象集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>100mg QD (N=3)</th> <th>150mg QD (N=52)</th> <th>200mg QD (N=3)</th> <th>300mg QD (N=60)</th> <th>400mg QD (N=6)</th> <th>150mg BID (N=42)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>因果関係を問わない有害事象</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>52 (100.0%)</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>60 (100.0%)</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>42 (100.0%)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連がある有害事象</td> <td>2 (66.7%)</td> <td>47 (90.4%)</td> <td>3 (100.0%)</td> <td>56 (93.3%)</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>38 (90.5%)</td> </tr> <tr> <td>グレード3以上の有害事象</td> <td>2 (66.7%)</td> <td>35 (67.3%)</td> <td>2 (66.7%)</td> <td>48 (80.0%)</td> <td>6 (100.0%)</td> <td>28 (66.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA Ver. 13.0/ MedDRA J Ver. 13.0</p>								100mg QD (N=3)	150mg QD (N=52)	200mg QD (N=3)	300mg QD (N=60)	400mg QD (N=6)	150mg BID (N=42)	因果関係を問わない有害事象	3 (100.0%)	52 (100.0%)	3 (100.0%)	60 (100.0%)	6 (100.0%)	42 (100.0%)	治験薬と関連がある有害事象	2 (66.7%)	47 (90.4%)	3 (100.0%)	56 (93.3%)	6 (100.0%)	38 (90.5%)	グレード3以上の有害事象	2 (66.7%)	35 (67.3%)	2 (66.7%)	48 (80.0%)	6 (100.0%)	28 (66.7%)
		100mg QD (N=3)	150mg QD (N=52)	200mg QD (N=3)	300mg QD (N=60)	400mg QD (N=6)	150mg BID (N=42)																												
	因果関係を問わない有害事象	3 (100.0%)	52 (100.0%)	3 (100.0%)	60 (100.0%)	6 (100.0%)	42 (100.0%)																												
	治験薬と関連がある有害事象	2 (66.7%)	47 (90.4%)	3 (100.0%)	56 (93.3%)	6 (100.0%)	38 (90.5%)																												
グレード3以上の有害事象	2 (66.7%)	35 (67.3%)	2 (66.7%)	48 (80.0%)	6 (100.0%)	28 (66.7%)																													
<p><臨床検査値及びバイタルサイン> 最も高頻度に認められたグレード3又は4の臨床検査値異常は、グレード3のヘモグロビン値減少が34.9% (58例)、グレード3及びグレード4の血小板数減少がそれぞれ19.3% (32例)、7.2% (12例)、グレード4の尿酸値上昇が25.3% (42例)であった。 Day 1の投与後に、7例の被験者に一過性で、臨床的に重要なバイタルサイン(血圧及び心拍数)の変化が認められた。 試験を通して、収縮期/拡張期血圧、体温、心拍数及び呼吸数で、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。 ベースライン後のECGパラメータ(PR、QT及びQTc)で、臨床的に意義のある異常変動は8例に認められた。</p> <p><QTc 間隔> QTc延長が認められた被験者81例のうち、46例(27.7%)にベースラインより30msを超える増加、13例(7.8%)にベースラインより60msを超える増加が認められた。</p>																																			

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第III相試験 (GS-US-352-0101 試験 : SIMPLIFY-1 試験)^{24) 25)}

目的 : JAK 阻害剤治療歴のない MF 患者に、MMB 錠 200mg を 1 日 1 回、24 週間投与した際の有効性及び安全性を、ルキソリチニブ (RUX) を対照として、比較・評価する。

試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験 (主要期間である二重盲検無作為化期と、その後の任意の MMB 非盲検拡大治療期から構成される)
対象	JAK 阻害剤治療歴のない、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する患者 : 432 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ WHO2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けた患者 ・ IPSS により中間-2 リスク又は高リスクの MF と定義される、又は中間-1 リスクの MF で症候性の脾腫、肝腫大、貧血 (ヘモグロビン値 10g/dL 未満)、及び/又は利用可能な治療法に不応である患者 ・ 同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者 ・ 左肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫を有する患者 ・ JAK 阻害剤治療歴のない患者
試験方法	<p><二重盲検無作為化期> 最長 5 週間のスクリーニング期、24 週間の二重盲検無作為化期で構成された。 被験者は以下の 2 つの二重盲検投与群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為割付けされた。 無作為割付けは、輸血依存 (あり又はなし) 及び血小板数 (100×10⁹/L 未満、100×10⁹/L 以上 200×10⁹/L 以下、又は 200×10⁹/L 超) により層別化した。</p>

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>MMB 群 (215 例、うち日本人 6 例) : MMB 200mg 1 日 1 回及び RUX のプラセボ 1 日 2 回投与 開始用量は全被験者で 200mg であった。 治験薬と関連がある血小板減少症により中断する、及び/又は 150mg 若しくは 100mg の順に減量することを可能とした。</p> <p>RUX 群 (217 例、うち日本人 9 例) : RUX 1 日 2 回及び MMB のプラセボ 1 日 1 回投与 RUX の 1 回の投与量を、血小板数、クレアチニンクリアランス、トランスアミナーゼ値 (AST 又は ALT) に基づき、5mg から 20mg に決定した。 治験薬と関連がある血小板減少症により中断及び/又は減量を可能とした。</p> <p>被験者は 24 週間の試験参加中、modified MPN-SAF TSS を電子日誌 (eDiary) に毎日入力した。定期的な治験来院時に、患者報告に基づくアウトカム (PRO) 評価、臨床評価、臨床検査及び疾患評価を実施した。</p> <p><非盲検拡大治療期> 二重盲検無作為化期後、治験薬投与を継続している全ての被験者は、最長 216 週間にわたり、非盲検下で MMB 投与を継続又は開始し、長期投与に関するデータを得ることとした。非盲検拡大治療期間中、RUX 投与は許容されなかった。MMB の投与は治験薬と関連がある血小板減少症により中断する、及び/又は 150mg 若しくは 100mg の順に減量することを可能とした。</p> <p>MMB to MMB 集団 (171 例) : 二重盲検無作為化期に MMB を投与された患者が継続して MMB を投与された集団 二重盲検無作為化期に投与された MMB の用量を投与</p> <p>RUX to MMB 集団 (197 例) : 二重盲検無作為化期に RUX を投与された患者が MMB に切り替えた集団 MMB 200mg 1 日 1 回投与</p> <p>投与期間 : 77.0 週間 (MMB 曝露の全期間の中央値) 被験者は二重盲検無作為化期で 24 週間、非盲検拡大治療期で更に最長 216 週間の投与を受けた。計画時点での試験参加の最長期間は、スクリーニング期、投与期間、投与後追跡調査期間及び生存調査期間を含め約 5 年間であった。 被験者が治験薬の投与を中止した場合、12 週間の投与後追跡調査を行い、その後は約 6 ヶ月ごとに最長 5 年間又は試験終了まで生存状況を追跡した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>24 週時の SRR MRI (磁気共鳴画像法) 又は CT (コンピュータ断層撮影) の測定で、ベースラインと比較して 24 週時に 35% 以上の脾臓容積の減少を達成した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目等</p>	<p>副次評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 24 週時の TSS 改善割合 modified MPN-SAF TSS v2.0 日誌により測定した TSS が、ベースラインと比較して 24 週時に 50% 以上低下した被験者の割合 24 週時の輸血非依存割合 24 週時に輸血非依存であった被験者の割合 輸血非依存は、臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 12 週間に赤血球輸血を受けず、かつヘモグロビン値が 8g/dL 以上と定義 24 週時の輸血依存割合 24 週時に輸血依存であった被験者の割合 輸血依存は、臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 8 週間に赤血球輸血を 4 単位以上受けた又はヘモグロビン値が 8g/dL 未満と定義 二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合 二重盲検無作為化期における被験者の 1 ヶ月当たりの赤血球輸血単位の平均数で、臨床的に明らかな出血を伴わないもの <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ヘモグロビン値の推移、全生存期間 (OS) 及び無白血病生存期間 (LFS)
<p>解析計画</p>	<p><主要評価項目> 24 週時の主要評価項目についての MMB の非劣性は、層別因子で調整する Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を用いて、MMB 群の 24 週時の SRR と、RUX 群の 24 週時の SRR の 60% で比較し、両側有意水準 0.05 で評価した。</p>

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>解析計画 (つづき)</p>	<p>24 週時の SRR の群間差を p (MMB) $-0.6 \times p$ (RUX) として算出し、群間差の両側 95% CI の下限が 0 より大きい場合、MMB は RUX に対して非劣性であると判断した。Clopper-Pearson 法に基づき、24 週時の SRR の正確な両側 95% CI も投与群毎に算出した。非劣性が結論付けられた場合に RUX に対する MMB の優越性も評価した。</p> <p><副次評価項目> 24 週時の SRR に関する主要有効性仮説が両側有意水準 0.05 で棄却された場合、副次評価項目を以下の順で逐次検定し、第 1 種の過誤確率を制御した。帰無仮説が棄却されなかった場合、正式な逐次検定を中止し、残りの副次評価項目については名目上の有意水準のみを記載することにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の TSS 改善割合 2. 24 週時の赤血球輸血非依存割合 3. 24 週時の赤血球輸血依存割合 4. 二重盲検無作為化期の赤血球輸血割合
<p>結果</p>	<p>有効性の結果 ベースラインで多くの被験者は貧血 [ヘモグロビン値 12g/dL 未満 : MMB 群 74.0% (159/215 例)、RUX 群 75.6% (164/217 例)] 及び輸血非依存 [MMB 群 68.4% (147/215 例)、RUX 群 70.0% (152/217 例)] を有し、一部の被験者はヘモグロビン値 8g/dL 未満であった [MMB 群 13.0% (28/215 例)、RUX 群 9.7% (21/217 例)]。ベースラインの血小板数 $300 \times 10^9/L$ 超の被験者は、MMB 群 36.7% (79/215 例) 及び RUX 群 41.0% (89/217 例) であり、$150 \times 10^9/L$ 以下の被験者は MMB 群 21.9% (47/215 例) 及び RUX 群 26.3% (57/217 例) であった 治験薬 (MMB 群 215 例又は RUX 群 217 例) に無作為に割付けられた 432 例のうち、430 例 (MMB 群 214 例及び RUX 群 216 例) は治験薬の投与を受け、376 例 [MMB 群 175 例 (81.4%) 及び RUX 群 201 例 (92.6%)] は二重盲検無作為化期を完了した。</p> <p>368 例は非盲検拡大治療期に移行した。このうち、171 例 (79.5%) は MMB を継続し (MMB to MMB 集団)、197 例 (90.8%) は RUX から MMB に移行した (RUX to MMB 集団)。MMB を継続又は MMB に移行した被験者の多くは、非盲検拡大治療期で 24 週以上 MMB を投与されていた [MMB to MMB 集団 148 例 (68.8%) 及び RUX to MMB 集団 120 例 (55.3%)]。治験依頼者による治験終了後、適格な被験者は MMB の投与を継続するために拡大アクセス試験 (SRA-MMB-4365 試験) に移行することを可能とした。</p> <p><主要評価項目> 24 週時の SRR は、MMB 群で 26.5% (57/215 例)、RUX 群で 29.5% (64/217 例)、非劣性の群間差は 9% (95% CI : 2, 16, $p=0.014$) であり、両側 95% CI の下限が 0 を上回ったため、MMB は主要評価項目である RUX に対する非劣性を達成した。 日本人集団では、24 週時の SRR は、MMB 群で 50.0% (3/6 例)、RUX 群で 44.4% (4/9 例) であった。</p> <p><副次評価項目> 1. 24 週時の TSS 改善割合は、MMB 群で 28.4% (60/211 例)、RUX 群で 42.2% (89/211 例)、非劣性の群間差は 0 (95% CI : -8, 8, $p=0.98$) であり、1 番目の副次評価項目は達成されなかった。 24 週時の TSS 改善割合の解析では治験薬の投与中止例を非達成例と扱うこととし、Day162 までに治験薬の投与を中止した患者は、MMB 群 14.7% (31/211 例) 及び RUX 群 5.7% (12/211 例) であった。投与中止の主な理由は有害事象であり [MMB 群 58.1% (18/31 例)、RUX 群 66.7% (8/12 例)]、MMB 群では 5/18 例がグレード 1 又は 2 の事象により投与中止した一方、RUX 群では投与中止に至った有害事象は全てグレード 3 以上であった。なお、治験薬の減量又は投与中断した患者 (安全性解析対象集団) は、MMB 群 26.2% (56/214 例) 及び RUX 群 56.0% (121/216 例) であった (24 週以内の中止割合に群間での不均衡が生じていることの影響等を考慮し、探索的解析を行った結果を「表 24 週時の TSS のベースラインからの変化量 (ITT 集団)」に示した)。 2. 24 週時の輸血非依存割合は、MMB 群で 66.5% (143/215 例)、RUX 群で 49.3% (107/217 例) であった。割合の差は 18% (95% CI : 9, 26, $p<0.001$, 名目上の p 値) であった。 3. 24 週時の輸血依存割合は、MMB 群で 30.2% (65/215 例)、RUX 群で 40.1% (87/217 例) であった。割合の差は -10% (95% CI : -19, -2, $p=0.019$, 名目上の p 値) であった。</p>

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

4. 無作為化期の赤血球輸血割合は MMB 群で 0 単位/月（中央値）、RUX 群で 0.4 単位/月（中央値）であり、輸血割合の比は 0.28（95%CI : 0.19, 0.43、 $p < 0.001$ 、名目上の p 値）であった。
 日本人集団では、24 週時の TSS 改善割合は、MMB 群で 33.3%（2/6 例）、RUX 群で 0%（0/9 例）であった。24 週時の輸血非依存割合は、MMB 群で 83.3%（5/6 例）、RUX 群で 44.4%（4/9 例）であった [ベースライン値 : MMB 群 50.0%（3/6 例）、RUX 群 88.9%（8/9 例）]。24 週時の輸血依存割合は、MMB 群で 16.7%（1/6 例）、RUX 群で 55.6%（5/9 例）であった [ベースライン値 : MMB 群 50.0%（3/6 例）、RUX 群 11.1%（1/9 例）]。24 週までの赤血球輸血割合の中央値は MMB 群で 0 単位/月（範囲 : 0.0 ~ 0.0）、RUX 群で 0 単位/月（範囲 : 0.0 ~ 4.3）であった。

表 有効性の主要評価項目、主な副次評価項目の要約（ITT 集団及び貧血を有する集団）

	ITT 集団		貧血を有する集団 ^{a)}	
	MMB 群 (215 例)	RUX 群 (217 例)	MMB 群 (159 例)	RUX 群 (164 例)
■主要評価				
24 週時の SRR（ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小）	26.5% (57/215 例)	29.5% (64/217 例)	28.9% (46/159 例)	29.3% (48/164 例)
非劣性の群間差 [95%CI] p 値	9 [-2, 16] ^{b)} $p=0.014^c)$		11 [-3, 20] $p=0.007^d)$	
■副次評価				
1. 24 週時の TSS 改善割合 ^{e)}	評価可能症例 211 例 28.4% (60/211 例)	評価可能症例 211 例 42.2% (89/211 例)	評価可能症例 155 例 29.7% (46/155 例)	評価可能症例 158 例 39.9% (63/158 例)
非劣性の群間差 [95%CI] p 値	0 [-8, 8] ^{f)} $p=0.98$		3 [-6, 12] $p=0.50^d)$	
2. 24 週時の輸血非依存割合	66.5% (143/215 例)	49.3% (107/217 例)	62.3% (99/159 例)	37.2% (61/164 例)
優越性の群間差 [95%CI] p 値	18 [9, 26] $p < 0.001^d)$		26 [16, 36] $p < 0.001^d)$	
3. 24 週時の輸血依存割合	30.2% (65/215 例)	40.1% (87/217 例)	34.0% (54/159 例)	50.0% (82/164 例)
群間の差 [95%CI] p 値	-10 [-19, -2] $p=0.019^d)$		-17 [-27, -6] $p=0.001^d)$	

結果
(つづき)

a) ベースライン時のヘモグロビン値 12g/dL 未満
 b) 層別 CMH 法による非劣性の群間差 [MMB 群と RUX 群の 60%との差 ; SRR (MMB 群) -0.6×SRR (RUX 群)] [95%CI] (%)
 c) 有意水準両側 0.05
 d) 名目上の p 値
 e) 24 週時の SRR に続いて、階層的な検定手順により、24 週時の TSS 改善割合（RUX 群に対する MMB 群の非劣性）について仮説検定を実施した。また、ベースラインの TSS が 0 超、又はベースラインの TSS が 0 であるが 24 週時の TSS が 0 でない若しくは欠測である被験者が解析対象とされた。
 f) 層別 CMH 法による非劣性の群間差 [MMB 群と RUX 群の 67%との差 ; TSS 改善割合 (MMB 群) -0.67 × TSS 改善割合 (RUX 群)]
 比率の差は、特記されている場合を除き、層別 CMH 法を用いて分析した

TSS のベースラインからの変化量に関する探索的解析の結果は、下表の通りであり、TSS のベースラインからの変化量の群間差は 70 ポイント中の 1.24 と推定された。

表 24 週時の TSS のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	MMB 群	RUX 群
	215 例	217 例
ベースラインの TSS (平均値±標準偏差)	19.4±13.2	17.9±11.5
(評価例数)	(213 例)	(214 例)
24 週時の TSS (平均値±標準偏差)	12.1±11.2	10.0±8.5
(評価例数)	(177 例)	(193 例)
TSS の変化量 (平均値±標準偏差) *	-5.87±0.93	-7.11±0.91
群間差 [95%CI] *	1.24 [-0.40, 2.88]	

* : ベースラインの TSS を共変量、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、年齢及び人種を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定した Mixed-Effect Model Repeated Measures 法により算出

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果
(つづき)

MMB to MMB 集団、RUX to MMB 集団で、非盲検拡大治療期の 24 週以降、更なる脾臓縮小が認められた。非盲検拡大治療期の 48 週時に、MMB to MMB 集団 (12 例) 及び RUX to MMB 集団 (22 例) で新たな脾臓縮小も認められた。脾臓縮小は持続し、持続期間の中央値は MMB 群で 156.3 週間 (35.9 カ月)、RUX 群で 83.0 週間 (19.1 カ月) であった。安全性解析対象集団の全ての被験者の追跡調査期間の中央値は、MMB 群で 35.4 カ月、RUX 群で 35.2 カ月であった。

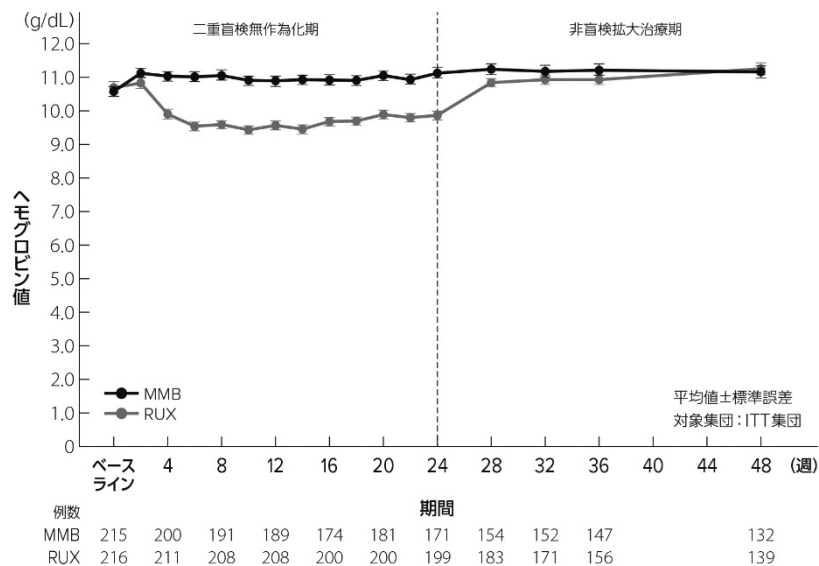
<その他の有効性評価項目>

24 週時に、事前に規定した評価項目 (脾臓縮小、症状改善又は輸血非依存) のうち 2 項目以上を達成した被験者の割合は、MMB 群で 38.6% (83 例)、RUX 群で 34.6% (75 例) であった。3 つの評価項目全てを達成した被験者の割合は、MMB 群で 10.2% (22 例)、RUX 群で 8.3% (18 例) であった。

<探索的評価項目>

・ヘモグロビン値の推移

ベースライン、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期を通して (48 週時まで) の MMB 群及び RUX 群のヘモグロビン値の推移は下図の通りであった。



※24 週より全ての群に MMB を投与した

図 ヘモグロビン値の推移

・ OS

死亡 (無作為化された群別) は、MMB 群 31.3% (67 例) 及び RUX 群 33.8% (73 例) で認められた。ハザード比は 1.03 (95%CI : 0.74, 1.44)、ログランク検定で $p=0.8646$ と推定された。

いずれの群でも KM 法により推定した OS の中央値には到達しなかった。

(後述の XAP 試験の 2021 年 12 月 3 日データカットオフ時点の追跡調査データを含む)

・ LFS

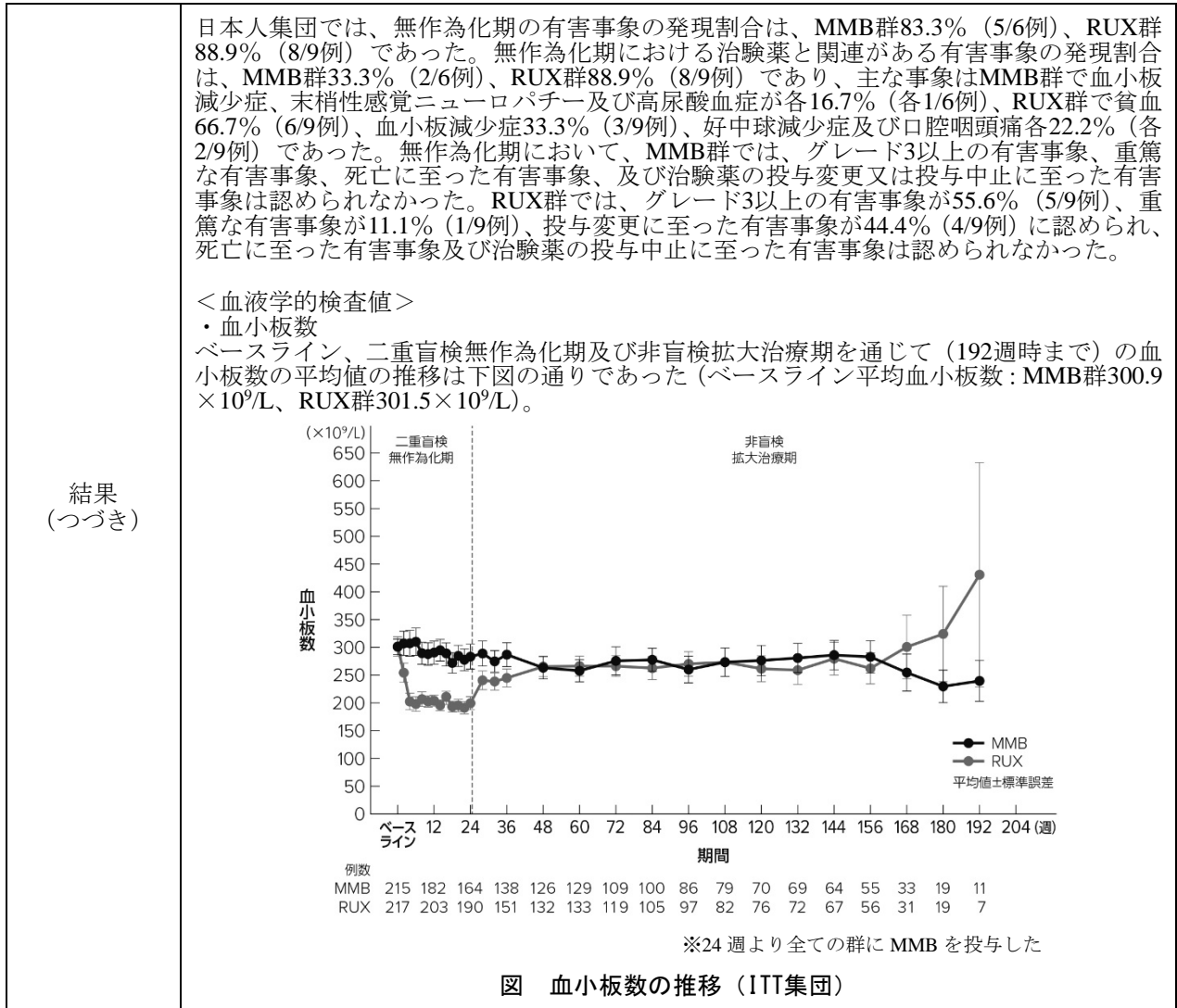
MMB 群では 31.2% (67 例) にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化が 5.6% (12 例)、死亡が 25.6% (55 例) であった。RUX 群では 31.3% (68 例) にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化が 4.1% (9 例)、死亡が 27.2% (59 例) であった。ハザード比は 1.07 (95%CI : 0.76, 1.50、 $p=0.70$) であった。

最終解析において、KM 法により推定した LFS の中央値は、MMB 群では到達せず、RUX 群では 53.06 カ月であった。

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果 (つづき)	<p>安全性の結果</p> <p><有害事象></p> <p>無作為化期の有害事象の発現割合は、MMB群92.1% (197/214例)、RUX群95.4% (206/216例)であった。発現割合が5%以上であった比較的良好に見られる有害事象の主なものは、MMB群では血小板減少症 (18.7%、40/214例)、下痢 (18.2%、39/214例)、頭痛 (17.8%、38/214例)、悪心及び浮動性めまい(各15.9%、各34/214例)であり、RUX群では貧血(37.5%、81/216例)、血小板減少症 (29.2%、63/216例)、下痢及び頭痛 (各19.9%、各43/216例)であった。</p> <p>無作為化期における治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MMB群64.5% [138/214例 (日本人2例を含む)]、RUX群66.2% (143/216例)であった。</p>																																										
	<p>表 無作為化期のいずれかの群で発現割合が5%以上であった比較的良好に見られる治験薬と関連がある有害事象 (PT: 基本語) (安全性解析対象集団)</p>																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMB 群 (N=214)</th> <th>RUX 群 (N=216)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験薬と関連がある有害事象</td> <td>138 (64.5%)</td> <td>143 (66.2%)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>34 (15.9%)</td> <td>55 (25.5%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>26 (12.1%)</td> <td>17 (7.9%)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>24 (11.2%)</td> <td>9 (4.2%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>23 (10.7%)</td> <td>2 (0.9%)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>18 (8.4%)</td> <td>65 (30.1%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>17 (7.9%)</td> <td>19 (8.8%)</td> </tr> <tr> <td>末梢性感覚ニューロパシー</td> <td>16 (7.5%)</td> <td>5 (2.3%)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>14 (6.5%)</td> <td>7 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>14 (6.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>錯感覚</td> <td>13 (6.1%)</td> <td>4 (1.9%)</td> </tr> <tr> <td>潮紅</td> <td>13 (6.1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>8 (3.7%)</td> <td>12 (5.6%)</td> </tr> </tbody> </table>		MMB 群 (N=214)	RUX 群 (N=216)	治験薬と関連がある有害事象	138 (64.5%)	143 (66.2%)	血小板減少症	34 (15.9%)	55 (25.5%)	頭痛	26 (12.1%)	17 (7.9%)	浮動性めまい	24 (11.2%)	9 (4.2%)	悪心	23 (10.7%)	2 (0.9%)	貧血	18 (8.4%)	65 (30.1%)	下痢	17 (7.9%)	19 (8.8%)	末梢性感覚ニューロパシー	16 (7.5%)	5 (2.3%)	疲労	14 (6.5%)	7 (3.2%)	低血圧	14 (6.5%)	0	錯感覚	13 (6.1%)	4 (1.9%)	潮紅	13 (6.1%)	0	好中球減少症	8 (3.7%)	12 (5.6%)
		MMB 群 (N=214)	RUX 群 (N=216)																																								
	治験薬と関連がある有害事象	138 (64.5%)	143 (66.2%)																																								
	血小板減少症	34 (15.9%)	55 (25.5%)																																								
	頭痛	26 (12.1%)	17 (7.9%)																																								
	浮動性めまい	24 (11.2%)	9 (4.2%)																																								
	悪心	23 (10.7%)	2 (0.9%)																																								
	貧血	18 (8.4%)	65 (30.1%)																																								
	下痢	17 (7.9%)	19 (8.8%)																																								
	末梢性感覚ニューロパシー	16 (7.5%)	5 (2.3%)																																								
	疲労	14 (6.5%)	7 (3.2%)																																								
	低血圧	14 (6.5%)	0																																								
	錯感覚	13 (6.1%)	4 (1.9%)																																								
潮紅	13 (6.1%)	0																																									
好中球減少症	8 (3.7%)	12 (5.6%)																																									
<p>MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0</p>																																											
<p>無作為化期のグレード3以上の有害事象の発現割合は、MMB群36.0% (77/214例)、RUX群43.5% (94/216例)であった。無作為化期のグレード3以上の治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MMB群21.0% (45/214例)、RUX群28.2% (61/216例)であった。</p> <p>いずれかの群で、発現割合 5%以上のグレード 3 以上の治験薬と関連がある有害事象は血小板減少症 [MMB 群 6.1% (13/214 例)、RUX 群 4.6% (10/216 例)] 及び貧血 [MMB 群 3.3% (7/214 例)、RUX 群 18.5% (40/216 例)] であった。</p>																																											
<p>治験薬の初回投与から無作為化期の治験薬の最終投与30日後までに報告された、死亡に至った有害事象の発現割合は、MMB群3.3% (7/214例)、RUX群3.2% (7/216例)であった。死亡に至った有害事象は、MMB群で敗血症、腸間膜静脈血栓、大動脈解離、腎不全、死亡、小腸炎、突然死 (各0.5%、各1/214例)、RUX群で敗血症、メレナ、肺炎、急性骨髄性白血病、再発マンツル細胞リンパ腫、昏睡、頭部損傷 (各0.5%、各1/216例)であった。</p>																																											
<p>無作為化期に認められた重篤な有害事象の発現割合は、MMB群22.9% (49/214例)、RUX群18.1% (39/216例)であった。無作為化期に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、MMB群7.0% (15/214例)、RUX群6.0% (13/216例)であった。</p> <p>無作為化期にいずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象で主なものは、貧血 [MMB 群 1.4% (3/214 例)、RUX 群 2.8% (6/216 例)] であった。その他は、MMB 群で心房細動及び下痢(各 0.9%、各 2 例)、RUX 群で血小板減少症(0.9%、2 例)であった。</p>																																											
<p>無作為化期に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MMB 群 12.6% (27/214 例)、RUX 群 5.6% (12/216 例)であり、いずれかの群で発現割合が 1% 以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象で主なものは、MMB 群で血小板減少症及び浮動性めまい (各 1.4%、各 3 例)、RUX 群で血小板減少症 (1.9%、4 例)であった。</p>																																											

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



海外第 III 相試験 (SRA-MMB-301 試験: MOMENTUM 試験) ^{26) 27)}

目的: JAK 阻害剤治療歴を有する MF 患者に、MMB 錠 200mg を 1 日 1 回、24 週間投与した際の有効性及び安全性を、ダナゾール (DAN) を対照として、比較・評価する。

(DAN: 骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認)

試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、多施設共同試験 (スクリーニング期、ベースライン期、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期、安全性追跡調査期及び長期追跡調査期から構成される)
対象	JAK 阻害剤治療歴があり、症状及び貧血を有する、PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する患者: 195 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上の患者 ・WHO2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けた患者 ・DIPSS 又は DIPSS-plus リスク分類の高リスク、中間-2 リスク、又は中間-1 リスクの患者 ・同種幹細胞移植を予定していない患者 ・ベースライン評価初日以前のスクリーニング時に MFSAF v4.0 に基づき 1 回評価した MFSAF TSS スコアが 10 以上と定義される症状を有する患者 ・ヘモグロビン値 10g/dL 未満と定義される貧血を有する患者 ・左肋骨縁下に触知可能な 5cm 以上の脾臓又は画像検査で 450cm³ 以上の脾臓容積と定義される脾腫を有する患者 ・既承認の JAK 阻害剤治療歴のある患者 (スクリーニング時に JAK 阻害剤の投与を受けている被験者は休薬が必要)

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN: 骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>本試験はスクリーニング期、ベースライン期、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期、安全性追跡調査期及び長期追跡調査期から構成された。</p> <p>被験者は MMB 群又は DAN 群のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為割付けされた。ベースラインの MFSAF TSS (22 未満、22 以上)、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長 (12cm 未満、12cm 以上)、ベースライン (無作為化前 8 週間以内) の赤血球又は全血の輸血量 (0 単位、1~4 単位、5 単位以上) 及び実施医療機関を層別因子とし、無作為化された。</p> <p>MMB 群 (130 例) : MMB 200mg 1 日 1 回及び DAN のプラセボ 1 日 2 回投与 盲検下での MMB 投与を二重盲検無作為化期の 24 週時まで毎日継続し、その後、非盲検拡大治療期で更に最長 180 週間の MMB 投与を継続可能とした。 また、24 週間以上の非盲検下での MMB 投与後、進行中の単群拡大アクセス試験である SRA-MMB-4365 試験 (XAP 試験) で MMB の長期投与を継続可能とした。</p> <p>DAN 群 (65 例) : DAN 600mg (1 日量) を 1 日 2 回及び MMB のプラセボ 1 日 1 回投与 DAN を投与された被験者は、以下のいずれかの条件を満たす場合に非盲検下での MMB 投与へ移行可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検無作為化期 (24 週間) の投与を完了した場合は 24 週の終了時 ・DAN 投与を早期に中止したが治験評価を継続し、かつ併用禁止薬を使用しなかった場合 (治験依頼者の承認がある場合を除く) は 24 週の終了時 ・治験実施計画書に規定された脾臓増大の判定基準を満たす場合は 24 週の終了前 <p>非盲検拡大治療期で 24 週間以上の MMB 投与を完了した被験者は、XAP 試験で MMB の長期投与を継続可能とした。なお、24 週の終了後、非盲検拡大治療期に MMB 投与へ移行しなかった DAN 投与被験者は、非盲検拡大治療期で 48 週時終了まで DAN 投与を継続可能とした。</p> <p>投与期間 : 26.71 週間 (MMB 曝露の全期間の中央値) 二重盲検無作為化期 : 24 週間 非盲検拡大治療期 : 最長 180 週間 最長投与期間 : 約 4 年間</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>24 週時の MFSAF TSS 改善割合 MFSAFv4.0 による TSS がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>主たる副次評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の輸血非依存割合 24 週時において輸血非依存であった被験者の割合 臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 12 週間に赤血球輸血を受けず、かつヘモグロビン値が 8g/dL 以上を輸血非依存とした。 2. 24 週時の SRR (ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小) 3. 24 週時の MFSAF TSS 改善割合のベースラインからの変化量 24 週時の直前 28 日間の MFSAF v4.0 TSS の平均値のベースラインからの変化量 4. 24 週時の SRR (ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小) 5. 無作為化期で赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合 二重盲検無作為化期 (24 週間) の赤血球又は全血の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合 <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OS 及び LFS
<p>解析計画</p>	<p><主要評価項目> MFSAF TSS 改善割合について、CMH 検定を用いて群間比較を行った。層別因子として、ベースラインの MFSAF TSS、ベースラインの左肋骨縁下の触知可能な脾臓長、ベースライン (無作為化前 8 週間以内) の赤血球又は全血の輸血量を設定した。各投与群の改善割合の推定値について正確な二項 95%CI を算出し、その群間差を Mantel-Haenszel の共通リスク差により推定した。主たる推定は、この CMH 検定での Wald 型統計量による漸近的 p 値に基づいた。</p>

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN : 骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

<p>解析計画 (つづき)</p>	<p>統計学的検定は特に断りがない限り全て両側有意水準 5%とした。主要有効性評価項目の解析で統計学的に有意 ($p \leq 0.05$) な MMB の効果が認められた場合、5つの主な副次有効性評価項目を階層順に評価し、試験全体の第一種の過誤確率を制御した。なお、その他の全ての副次評価項目及び関連評価項目の解析は記述的であり、p 値は名目上のものである。</p> <p><主たる副次評価項目> 主要評価項目の解析で統計学的に有意な MMB の効果が認められた場合、5つの主たる副次評価項目を下記の階層順に検定することで、試験全体の第一種の過誤確率を 0.05 に制御した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の輸血非依存割合 2. 24 週時の SRR (ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小) 3. 24 週時の MFSAF TSS 改善割合のベースラインからの変化量 4. 24 週時の SRR (ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小) 5. 無作為化期で赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者の割合
<p>結果</p>	<p>有効性の結果 <主要評価項目> 24 週時の MFSAF TSS 改善割合は、MMB 群で 24.6% (32/130 例)、DAN 群で 9.2% (6/65 例) であり、群間差は 15.67% (95%CI : 5.54%, 25.81%, $p=0.0095$) であった。MMB の DAN に対する優越性が示された。</p> <p><主たる副次評価項目></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の輸血非依存割合は、MMB 群で 30.0% (39/130 例)、DAN 群で 20.0% (13/65 例)、非劣性検定による群間差は 13.58% (95%CI : 1.86, 25.30、片側 $p=0.0116$) であり、MMB は DAN に対して統計学的有意差を示した。 2. 24 週時の SRR (ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小) は、MMB 群で 39.2% (51/130 例)、DAN 群で 6.2% (4/65 例)、群間差は 33.05% (95%CI : 22.59, 43.51)、$p < 0.0001$ であり、MMB は DAN に対して統計学的有意差を示した。 3. 24 週時の MFSAF TSS のベースラインからの変化量の最小二乗 (LS) 平均値は、MMB 群で -9.36、DAN 群で -3.13、LS 平均値の群間差は -6.22 (95%CI : -10.0, -2.43)、$p=0.0014$ であり、MMB は DAN に対して統計学的有意差を示した。 4. 24 週時の SRR (ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小) は、MMB 群で 22.3% (29/130 例)、DAN 群で 3.1% (2/65 例)、群間差は 18.18% (95%CI : 9.77, 26.59)、$p=0.0011$ であり、MMB は DAN に対して統計学的有意差を示した。 5. 無作為化期で赤血球の輸血量がゼロ単位であった被験者の割合は、MMB 群で 35.4% (46/130 例)、DAN 群で 16.9% (11/65 例)、群間差は 17.20% (95%CI : 7.99, 26.40)、$p=0.0012$ であり、MMB は DAN に対して統計学的有意差を示した。

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN : 骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

表 有効性の主要評価項目、主たる副次評価項目の要約 (ITT 集団)		
	全体集団	
	MMB 群 (130 例)	DAN 群 (65 例)
■主要評価		
24 週時の MFSAF TSS 改善割合	24.6% (32/130 例)	9.2% (6/65 例)
優越性の群間差 [95%CI] p 値	15.67 [5.54, 25.81] ^{a)} p=0.0095 ^{b)}	
■副次評価		
1. 24 週時の輸血非依存割合	30.0% (39/130 例)	20.0% (13/65 例)
非劣性の群間差 [95%CI] p 値	13.58 [1.86, 25.30] ^{c)} p=0.0116 ^{d)}	
2. 24 週時の SRR (ベースラインから 25%以上の脾臓容積の縮小)	39.2% (51/130 例)	6.2% (4/65 例)
優越性の群間差 [95%CI] p 値	33.05 [22.59, 43.51] p<0.0001	
3. 24 週時の MFSAF TSS 改善割合のベースラインからの 変化量	評価可能症例 92 例	評価可能症例 37 例
最小二乗の平均値 (SE)	-9.36 (1.08)	-3.13 (1.62)
最小二乗の平均値の群間差 (SE) [95%CI] p 値	-6.22 (1.92) [-10.0, -2.43] p=0.0014 ^{e)}	
4. 24 週時の SRR (ベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小)	22.3% (29/130 例)	3.1% (2/65 例)
優越性の群間差 [95%CI] p 値	18.18 [9.77, 26.59] p=0.0011	
5. 無作為化期で赤血球輸血量がゼロ単位であった被験者 の割合	35.4% (46/130 例)	16.9% (11/65 例)
優越性の群間差 [95%CI] p 値	17.20 [7.99, 26.40] p=0.0012	

a) 層別 CMH 法による群間差 [95%CI] (%)
b) 有意水準両側 0.05
c) 層別 CMH 法による非劣性の群間差 [MMB 群と DAN 群の 80%との差; 輸血非依存割合 (MMB 群) -0.8×TI 割合 (DAN 群)] [95%CI] (%)
d) 片側 p 値
e) MMRM (反復測定混合モデル) による群間の最小二乗平均値の差の p 値
比率の差は、特記されている場合を除き、層別 CMH 法を用いて分析した

<その他の副次評価項目>

- ・ OS
データカットオフ (2021年12月3日) 時点で、二重盲検無作為化期及び非盲検拡大治療期を含む全試験期間中に41例の死亡が認められ、その内訳 (無作為化された群別) は、MMB 群19.2% (25例) 及びDAN群24.6% (16例) であった。ハザード比は0.734 (95%CI : 0.382, 1.409)、ログランク検定でp=0.3510と推定された。
いずれの群でも、KM法により推定したOSの中央値は到達しなかった。
- ・ LFS
データカットオフ (2021年12月3日) 時点で、二重盲検無作為化期及び非盲検拡大治療期を含む全試験期間中に45例にイベントが認められ、その内訳は白血病への転化が MMB 群 2.3% (3 例) 及び DAN 群 6.2% (4 例)、死亡が MMB 群 18.5% (24 例) 及び DAN 群 21.5% (14 例) であった。3 例 (MMB 群 1 例及び DAN 群 2 例) の被験者は、白血病への転化後に死亡し、これらの被験者は、LFS の解析では白血病転化として扱った (OS の解析では死亡のイベント)。DAN 群に対する MMB 群の推定ハザード比は 0.650 (95%CI : 0.351, 1.206) であった (p=0.1696、ログランク検定)。いずれの投与群も KM 法により推定した LFS の中央値は到達しなかった。

結果
(つづき)

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN : 骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

結果 (つづき)	<p>安全性の結果 <有害事象> 無作為化期における有害事象の発現割合は、MMB 群 93.8% (122/130 例)、DAN 群 95.4% (62/65 例) であった。発現割合が 5%以上の比較的良好に見られる有害事象の主なものは MMB 群で、血小板減少症 (22.3%、29/130 例)、下痢 (22.3%、29/130 例)、悪心 16.2% (21/130 例)、無力症 13.1% (17/130 例) であり、DAN 群では、貧血 (15.4%、10/65 例)、血中クレアチニン増加 (15.4%、10/65 例)、呼吸困難及び末梢性浮腫 (各 13.8%、各 9/65 例) であった。</p> <p>無作為化期における治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MMB 群 57.7% (75/130 例)、DAN 群 44.6% (29/65 例) であった。</p> <p>表 無作為化期のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった比較的良好に見られる治験薬と関連がある有害事象 (PT) (安全性解析対象集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MMB 群 (N=130)</th> <th>DAN 群 (N=65)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験薬と関連がある有害事象</td> <td>75 (57.7%)</td> <td>29 (44.6%)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>23 (17.7%)</td> <td>3 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>16 (12.3%)</td> <td>2 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>12 (9.2%)</td> <td>3 (4.6%)</td> </tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>7 (5.4%)</td> <td>5 (7.7%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0</p> <p>無作為化期のグレード3以上の有害事象の発現割合は、MMB群53.8% (70/130例)、DAN群64.6% (42/65例) であった。いずれかの群で発現割合5%以上のグレード3以上の治験薬と関連がある有害事象は、血小板減少症 [MMB群12.3% (16/130例)、DAN群4.6% (3/65例)] であった。</p> <p>治験薬の初回投与から無作為化期の治験薬の最終投与30日後までに報告された死亡に至った有害事象の発現割合は、MMB群12.3% (16/130例)、DAN群16.9% (11/65例) であった。死亡に至った主な有害事象は、MMB群でCOVID-19 (2.3%、3/130例)、COVID-19肺炎 (2.3%、3/130例)、急性骨髄性白血病への転化 (1.5%、2/130例)、DAN群で貧血 (4.6%、3/65例) であった。</p> <p>無作為化期に認められた重篤な有害事象の発現割合は、MMB群34.6% (45/130例)、DAN群40.0% (26/65例) であった。</p> <p>無作為化期に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、MMB群8.5% (11/130例)、DAN群7.7% (5/65例) であった。</p> <p>無作為化期のいずれかの群で2例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象で主なものは、血小板減少症 [MMB群1.5% (2/130例)、DAN群0%]、肺炎 [MMB群0%、DAN群3.1% (2/65例)] であった。</p> <p>無作為化期で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MMB群17.7% (23/130例)、DAN群23.1% (15/65例) であり、いずれかの群で発現割合が1%以上であった治験薬の投与中止に至った主な有害事象は、MMB群で血小板減少症、急性骨髄性白血病及びCOVID-19肺炎 (各2例、各1.5%)、DAN群で貧血及び急性骨髄性白血病への転化 (各2例、各3.1%) であった。</p>		MMB 群 (N=130)	DAN 群 (N=65)	治験薬と関連がある有害事象	75 (57.7%)	29 (44.6%)	血小板減少症	23 (17.7%)	3 (4.6%)	下痢	16 (12.3%)	2 (3.1%)	悪心	12 (9.2%)	3 (4.6%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.4%)	5 (7.7%)
		MMB 群 (N=130)	DAN 群 (N=65)																
	治験薬と関連がある有害事象	75 (57.7%)	29 (44.6%)																
	血小板減少症	23 (17.7%)	3 (4.6%)																
	下痢	16 (12.3%)	2 (3.1%)																
	悪心	12 (9.2%)	3 (4.6%)																
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.4%)	5 (7.7%)																

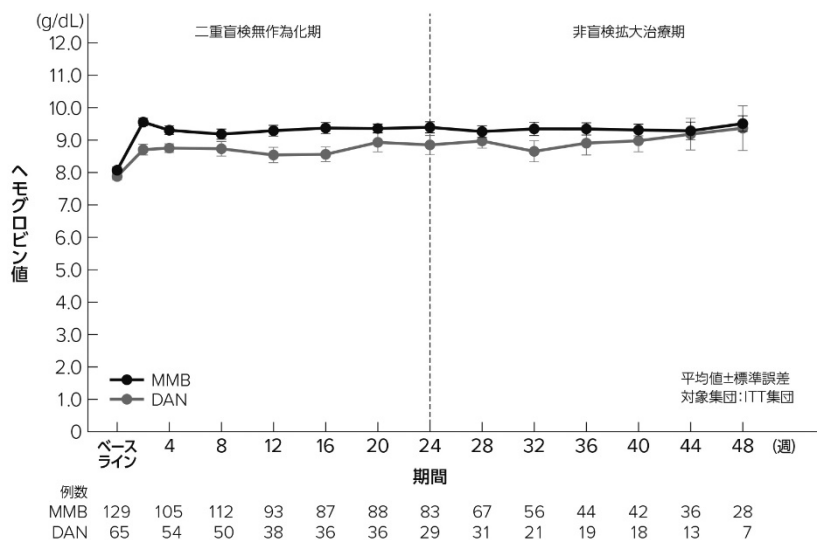
オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN：骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

結果
(つづき)

<血液学的検査値>

・ヘモグロビン値

ベースライン、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期を通して（48週時まで）のMMB群及びDAN群のヘモグロビン値の推移は下図の通りであった。

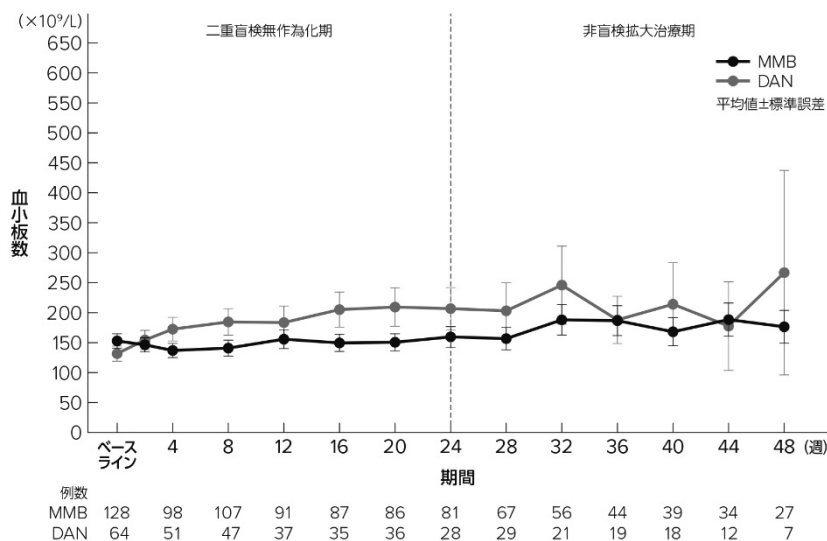


※24週より全ての群にMMBを投与した

図 ヘモグロビン値の推移

・血小板数

ベースライン、二重盲検無作為化期、非盲検拡大治療期を通して（48週時まで）のMMB群及びDAN群の血小板数の推移は下図の通りであった（ベースライン平均血小板数：MMB群 $151.68 \times 10^9/L$ 、DAN群 $130.69 \times 10^9/L$ ）。



※24週より全ての群にMMBを投与した

図 血小板数の推移（ITT集団）

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。DAN：骨髄線維症に伴う貧血について、国内未承認

海外第III相試験（GS-US-352-1214試験：SIMPLIFY-2試験）^{28) 29)}

目的：JAK阻害剤治療歴を有するMF患者に、MMB錠200mgを1日1回、24週間投与した際の有効性及び安全性を、Best Available Therapy（BAT）を対照として、比較・評価する。

試験デザイン	国際共同、無作為化、非盲検、BAT 対照、多施設共同試験 (主要期間である無作為化期と、その後の任意の長期 MMB 拡大治療期から構成される)
対象	前治療の RUX による貧血及び/又は血小板減少症を有する PMF、Post PV-MF 又は Post ET-MF を有する患者：156 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ WHO2016 年基準に基づく PMF、もしくは IWG-MRT 効果判定基準に基づく Post PV-MF 又は Post ET-MF の確定診断を受けた患者 ・ DIPSS により中間-2 リスク又は高リスクの MF と定義される、又は中間-1 リスクの MF で症候性の脾腫、及び/又は肝腫大を伴う患者 ・ 左肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫を有する患者 ・ RUX による治療歴のある患者（スクリーニング時に RUX の投与を受けている被験者では、休薬は許容されず、一定の用量で投与を維持）
試験方法	<p><無作為化期> 最長 30 日間のスクリーニングと 24 週間の無作為化期から構成された。 被験者を 2：1 の比率で MMB 又は BAT（RUX を含む）に無作為に割付けた。治療割付けは、輸血依存（あり又はなし）及びベースラインの TSS（18 未満又は 18 以上）により層別化した。</p> <p>MMB 群（104 例）： MMB 200mg1 日 1 回朝に投与 BAT 群（52 例、うち RUX：46 例）： 化学療法（例：ヒドロキシウレア）、アナグレリド、コルチコステロイド、造血成長因子、免疫調節剤、アンドロゲン、インターフェロン等があるが、これらに限定しなかった。また MF 治療を行わないことも含まれた。</p> <p>被験者は 24 週間の試験参加中、modified MPN-SAF TSS を電子日誌（eDiary）に毎日入力した。定期的な治験来院時に、患者報告に基づくアウトカム（PRO）評価、臨床評価、臨床検査及び疾患評価を実施した。</p> <p><拡大治療期> 無作為化期終了後、被験者は下記の通り、更に拡大治療期で 204 週間まで MMB の投与を受けることが可能であった。</p> <p>MMB to MMB 集団（64 例）： MMB を投与された被験者が継続して MMB を投与された集団 BAT to MMB 集団（40 例）： BAT を投与された被験者が MMB に切り替えた集団</p> <p>被験者は、無作為化期に 24 週間の投与を受け、拡大治療期に最長 204 週間の追加の投与を受けた。スクリーニング期間、投与期間、投与後追跡調査期間及び生存調査期間を含む本試験の参加予定期間は、最長で約 5 年であった。 被験者が治験薬の投与を中止した場合、投与終了後 12 週間の追跡調査を行い、その後は約 6 ヶ月ごとに最長 5 年間、又は治験終了まで生存状況を追跡した。</p>
主要評価項目	24 週時の SRR MRI 又は CT の測定で、ベースラインと比較して 24 週時に 35%以上の脾臓容積の減少を達成した被験者の割合

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の TSS 改善割合 modified MPN-SAF TSS v2.0 日誌により測定した TSS が、ベースラインと比較して 24 週時に 50%以上低下した被験者の割合 2. 無作為化期の赤血球輸血割合 無作為化期における被験者の 1 ヶ月当たりの赤血球輸血単位の平均数で、臨床的に明らかな出血を伴わないもの 3. 24 週時の輸血非依存割合 24 週時に輸血非依存であった被験者の割合 輸血非依存は臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 12 週間に赤血球輸血を受けず、かつヘモグロビン値が 8g/dL 以上であるとした。 4. 24 週時の輸血依存割合 24 週時に輸血依存であった被験者の割合 輸血依存は臨床的に明らかな出血を伴う被験者を除き、過去 8 週間に赤血球輸血を 4 単位以上受けた又はヘモグロビン値が 8g/dL 未満とした。
解析計画	<p>SIMPLIFY-2 試験の有効性解析手法は、全ての主要評価項目及び副次評価項目で優越性を検証したことを除き、SIMPLIFY-1 試験と同様とした。</p> <p><主要評価項目> Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団に基づき層別因子で調整した CMH 法を用いて、MMB 群と BAT 群の間で 24 週時の SRR を比較し、BAT に対する MMB の優越性を評価した。24 週時の SRR の差について、従来の両側 CI を算出し両側 95%CI の下限が 0 を超える場合、MMB は 24 週時の SRR において BAT に対して優越性が示されるとした。</p> <p><副次評価項目> 本試験の主要評価項目及び副次評価項目全体にわたって、第 1 種の過誤確率を両側有意水準 0.05 で一定に保つため、副次有効性評価項目の有効性仮説を検証する前に、主要有効性仮説を両側有意水準 0.05 で棄却した。4 項目の副次評価項目は、以下の順序に、両側有意水準 0.05 で順次検定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 24 週時の TSS 改善割合 2. 無作為化期の赤血球輸血割合 3. 24 週時の輸血非依存割合 4. 24 週時の輸血依存割合 <p>帰無仮説が棄却されない場合、正式の逐次検定を中止し、残りの副次評価項目については名目上の有意水準のみ記載することとした。</p>
結果	<p>治験薬 (MMB 群 104 例、BAT 群 52 例) に無作為に割付けられた 156 例のうち、全例が治験薬の投与を受けた。</p> <p>104 例が拡大治療期に移行した。このうち、64 例 (61.5%) が MMB を継続し (MMB to MMB 集団)、40 例 (76.9%) が BAT から MMB に移行した (BAT to MMB 集団)。JAK 阻害剤の治療歴を有する被験者のうち、ベースライン時に DIPSS 中間-2 リスクに分類された被験者は 57.7%、DIPSS 高リスクは 17.3%であった。また、ヘモグロビン値 8g/dL 未満は 21.2%、ヘモグロビン値 10g/dL 未満は 67.3%、輸血依存は 54.5%、輸血依存又は輸血を要する (すなわち輸血非依存ではない) は 67.3%、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 未満は 44.2%であった。</p> <p>BAT の内訳は、RUX (88.5%)、ヒドロキシウレア (23.1%)、プレドニゾン (11.5%)、ダナゾール (5.8%)、赤血球生成促進剤 (3.8%)、治療なし (3.8%)、アナグレリド (1.9%)、ダルベポエチン アルファ (1.9%)、アスピリン (1.9%) 及びサリドマイド (1.9%) の単独投与又は併用投与であった。</p> <p>MMB 群及び BAT 群の被験者の追跡期間の中央値はそれぞれ 28.2 ヶ月及び 27.2 ヶ月であった。</p> <p>有効性の結果 <主要評価項目> 24 週時の SRR は、MMB 群で 6.7% (7/104 例)、BAT 群で 5.8% (3/52 例)、層別 CMH 検定による割合の群間差は 1% (95%CI : -9, 10, p=0.90) であり、BAT に対する MMB の優越性が示されず、主要評価項目は達成されなかった。</p>

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果
(つづき)

<副次評価項目>

- 24 週時の TSS 改善割合は、MMB 群で 26.2% (27/103 例)、BAT 群で 5.9% (3/51 例) であった ($p<0.001$ 、名目上の p 値)。
- 無作為化期の輸血割合の中央値 (第 1 四分位数、第 3 四分位数) は、MMB 群で 0.5 (0.0、2.4) 単位/月、BAT 群で 1.2 (0.0、2.8) 単位/月であった。
- 24 週時の輸血非依存割合は、MMB 群で 43.3% (45/104 例)、BAT 群で 21.2% (11/52 例) であった ($p<0.001$ 、名目上の p 値)。

<探索的評価項目>

・ヘモグロビン値の推移

ベースライン、無作為化期 (24 週時まで) における MMB 群及び BAT 群のヘモグロビン値の推移は下図の通りであった。

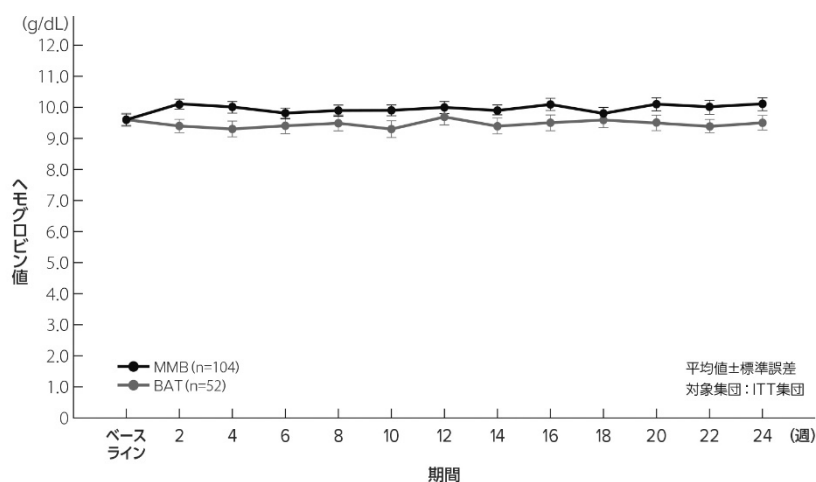


図 ヘモグロビン値の推移

安全性の結果

<有害事象>

無作為化期における有害事象の発現割合は、MMB 群 97.1% (101/104 例)、BAT 群 88.5% (46/52 例) であった。発現割合が 5% 以上であった比較的良好に見られる有害事象の主なものは、MMB 群では下痢 (32.7%、34/104 例)、悪心及び無力症 (各 19.2%、各 20/104 例)、血小板減少症及び咳 (各 17.3%、各 18/104 例) であり、BAT 群では無力症 (21.2%、11/52 例)、貧血及び疲労 (各 19.2%、各 10/52 例)、下痢及び腹痛 (各 15.4%、各 8/52 例) であった。

無作為化期における治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MMB 群 74.0% (77/104 例)、BAT 群 38.5% (20/52 例) であった。

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

表 無作為化期のいずれかの群で発現割合が5%以上であった比較的良好に見られる治験薬と関連がある有害事象 (PT) (安全性解析対象集団)		
	MMB 群 (N=104)	BAT 群 (N=52)
治験薬と関連性がある有害事象	77 (74.0%)	20 (38.5%)
下痢	20 (19.2%)	1 (1.9%)
悪心	14 (13.5%)	1 (1.9%)
血小板減少症	12 (11.5%)	4 (7.7%)
浮動性めまい	11 (10.6%)	0
貧血	9 (8.7%)	4 (7.7%)
頭痛	8 (7.7%)	2 (3.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (6.7%)	0
錯感覚	7 (6.7%)	1 (1.9%)
疲労	6 (5.8%)	3 (5.8%)
好中球減少症	6 (5.8%)	0
低血圧	3 (2.9%)	0

MedDRA Ver. 24.0/ MedDRA J Ver. 24.0

結果 (つづき)

無作為化期のグレード3以上の有害事象の発現割合は、MMB群57.7% (60/104例)、BAT群42.3% (22/52例)であった。無作為化期のグレード3以上の治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、MMB群30.8% (32/104例)、BAT群17.3% (9/52例)であった。いずれかの群で発現割合5%以上のグレード3以上の治験薬と関連がある有害事象は、血小板減少症 [MMB群: 7.7% (8/104例)、BAT群: 3.8% (2/52例)] 及び貧血 [MMB群: 6.7% (7/104例)、BAT群: 7.7% (4/52例)] であった。

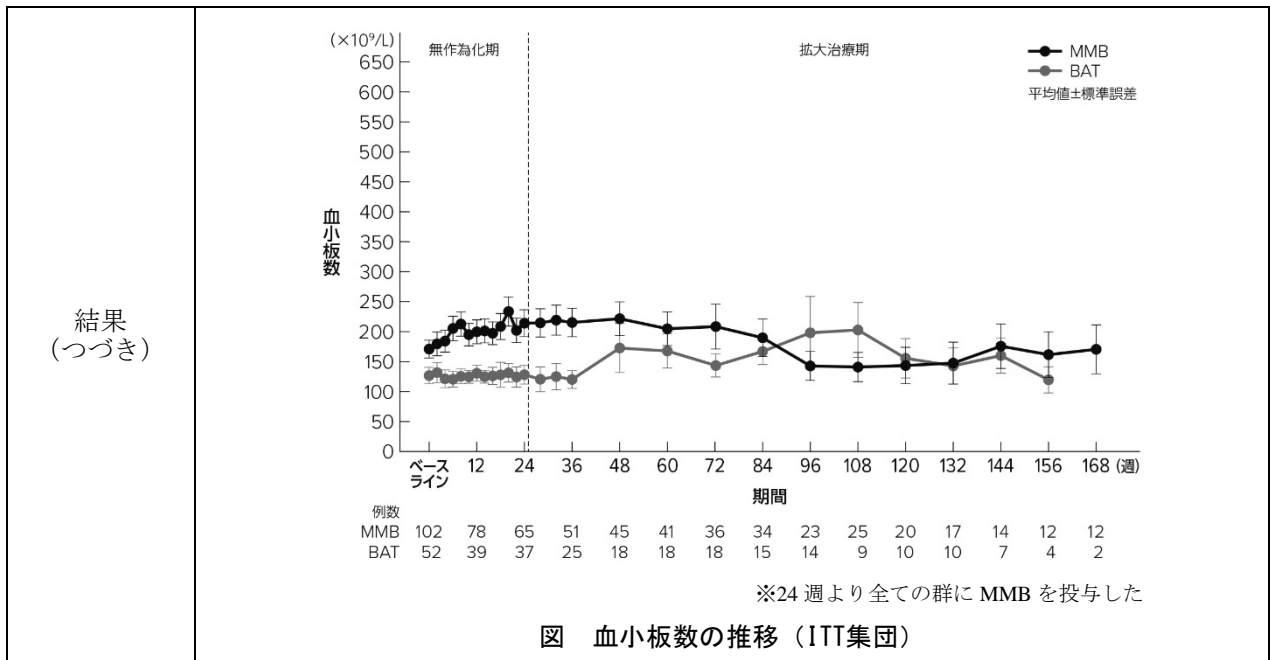
治験薬の初回投与から無作為化期の治験薬の最終投与30日後までに報告された死亡に至った有害事象の発現割合は、MMB群5.8% (6/104例)、BAT群7.7% (4/52例)であった。死亡に至った有害事象は、MMB群で急性骨髄性白血病及び呼吸不全 (各1.9%、各2/104例)、細菌性敗血症及び心停止 (各1.0%、各1/104例)、BAT群で敗血症 (3.8%、2/52例)、肺腺癌及び骨髄線維症 (各1.9%、各1/52例) であった。

無作為化期に認められた重篤な有害事象の発現割合は、MMB群35.6% (37/104例)、BAT群23.1% (12/52例)であった。無作為化期に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は、MMB群11.5% (12/104例)、BAT群3.8% (2/52例)であった。無作為化期のいずれかの群で2例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象は、MMB群の貧血 (1.9%、2/104例) であった。

無作為化期で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、MMB 群 21.2% (22/104 例)、BAT 群 1.9% (1/52 例) であった。無作為化期のいずれかの群で発現割合が1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は、MMB 群で血小板減少症 (4.8%、5/104 例)、急性骨髄性白血病及び末梢性感覚ニューロパチー (各 1.9%、各 2/104 例)、BAT 群で溶血性貧血 (1.9%、1/52 例) であった。

<血液学的検査値>
・血小板数
ベースライン、無作為化期、拡大治療期を通して (168週時まで) のMMB群及びBAT群の血小板数の推移は下図の通りであった (ベースライン平均血小板数: MMB群 $170.8 \times 10^9/L$ 、BAT群 $126.5 \times 10^9/L$)。

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



2) 安全性試験

海外第II相臨床試験 (GS-US-352-1154試験³⁴) : CCL09101E、YM387-II-02、GS-US-352-1672の拡大試験)

目的 : MF患者にMMB錠を長期間継続投与した際の、長期安全性及び忍容性、有効性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、拡大試験
対象	PMF、Post PV-MF、Post ET-MF、PV 又は ET を有し、次の4つのいずれかの試験中に安定 (SD : Stable Disease) 以上の改善が認められた患者 (74例) CCL09101/CCL09101E 試験 : 30例 YM387-II-02 試験 : 22例 GS-US-352-1672 試験 : 22例 GS-US-354-0101 試験 : - (PV 及び ET に対する MMB の有効性が限定的であったため、試験を中止)
主な選択基準	MMB に忍容性があり、先行試験で疾患進行が認められなかった骨髄増殖性腫瘍を有する被験者
試験方法	MMB の用量は、100mg、150mg 又は 200mg 1日1回とした。 投与期間 : 72.7週 (GS-US-352-1154試験のMMB初回投与からの曝露期間の中央値は72.7週間であり、MMBの初回投与から約4.6年) 被験者は、本試験への登録から約48ヵ月間又は試験終了までMMB投与を継続可能であった。
主な評価項目	安全性 ・有害事象の種類、発現割合、重症度 NCI CTCAE v4.03によるグレード評価、時期、重篤度、治験薬との関連及び臨床検査値の特性評価 ・バイタルサイン 副次及び探索的有効性評価項目 OS、LFS、SRR、脾臓縮小の持続期間、貧血改善割合、貧血改善の持続期間、輸血非依存割合及び輸血非依存の持続期間、赤血球輸血割合、経時的なヘモグロビン値の変化、並びに症状の評価 (PGIC : Patient Global Impression of Change)

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果	<p>先行試験である3つの第II相試験のいずれかに組入れられた被験者の27.6% (74/268例) は、MMBにより十分な臨床的ベネフィットが得られ、本試験に移行した。被験者74例は、本試験組入れ時に以下の用量でモメロチニブの投与を開始した。</p> <p>100mg : 12例、150mg : 10例、200mg : 52例</p> <p>本試験の被験者において、先行試験での初回投与からのMMB曝露期間の累積中央値は1666日(約4.6年)であった。そのうち3例が8年、11例が7年、20例が6年を超えて投与を受けた。本試験の被験者74例における追加のMMB曝露期間の中央値は509日(約1.4年)であった。本試験の終了後、74例中19例が後続の拡大アクセス試験(SRA-MMB-4365試験)に移行し、MMB投与を継続した。</p> <p>安全性の結果</p> <p><有害事象></p> <p>先行試験のMMB初回投与以降で、98.6% (73例) に1件以上の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は、下痢(55.4%)、疲労(47.3%)、悪心(44.6%)、末梢性感覚ニューロパチー(41.9%)、呼吸困難(40.5%)であった。最も高頻度に認められたグレード3以上の有害事象は、血小板減少症(27.0%)、貧血(21.6%)、好中球減少症(18.9%)であり、これら血液学的異常は、最も高頻度に認められた治験薬と関連があるグレード3以上の有害事象であった。</p> <p><新たに発現した有害事象></p> <p>本試験のMMB初回投与日以降に発現した有害事象と定義した。全体の発現割合は97.3% (72/74例)であった。比較的良好に見られる有害事象(発現割合20%以上)は、疲労(29.7%)、貧血(24.3%)、呼吸困難(23.0%)、下痢(21.6%)及び悪心(20.3%)であった。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は54.1% (40/74例)であった。発現割合が5%以上の治験薬と関連がある有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー(12.2%)、貧血及び血小板数減少(各9.5%)、白血球数減少及び疲労(各6.8%)並びに好中球数減少(5.4%)であった。</p> <p>グレード3又は4の有害事象の発現割合は58.1% (43/74例)であった。治験薬と関連があるグレード3又は4の有害事象の発現割合は23.0% (17/74例)であった。3例以上に認められたグレード3以上の治験薬と関連がある有害事象は、貧血、血小板減少症、白血球数減少(各3例、4.1%)であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は50.0% (37/74例)、治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は8.1% (6/74例)であった。3例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、うっ血性心不全及び肺炎(各4例、5.4%)、急性腎障害、呼吸困難、肺感染及び敗血症(各3例、4.1%)であった。うっ血性心不全及び肺炎の各1件は治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は10.8% (8/74例)であった。2例以上に認められた中止に至った有害事象はなかった。死亡に至った有害事象の発現割合は10.8% (8/74例)であり、いずれも治験薬と関連がないと判断された。死因はMF患者の主な死因と同様であった。</p> <p><臨床検査値異常></p> <p>グレード3の血小板数減少(4例、5.4%)、白血球数減少及び国際標準比増加(各3例、4.1%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加(各2例、2.7%)、血中クレアチニン増加、好中球数減少及び好中球数増加(各1例、1.4%)並びにグレード4の好中球数減少及びリンパ球数減少(各1例、1.4%)が認められた。</p> <p><バイタルサイン></p> <p>本試験では、臨床的に重要な傾向は認められなかった。</p> <p>試験期間中、妊娠は報告されなかった。</p>
----	--

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果 (つづき)	<p>有効性の結果 <副次及び探索的有効性評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OS 及び LFS 本試験中に、74 例中 8 例 (10.8%) で死亡が確認された。 死亡の原因は、感染、血栓-出血性事象、心不全、白血病への移行等、MF 患者の主な死因としてよく知られているものと一致していた。 OS の KM 推定による中央値は到達しなかった。 本試験中の白血病への移行又は死亡が 74 例中 10 例 (13.5%) に認められた。 LFS の KM 推定による中央値は到達しなかった。 ・ SRR 及び脾臓縮小の持続期間 ベースライン時に脾腫 (5cm 超) が認められた 63 例中 45 例 (71.4%) が脾臓縮小を達成した。 脾臓縮小の持続期間の全体的な中央値は、記述統計量で 990 日、KM 法による推定値で 2557 日であった。 ・ 貧血改善割合及び貧血改善の持続期間 ベースライン時に貧血改善が評価可能であった 52 例中 35 例 (67.3%) で貧血が改善した。 貧血改善の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 358 日、KM 推定値で 421 日であった。 ・ 輸血非依存割合及び輸血非依存の持続期間 ベースライン時に輸血依存であった 36 例中 28 例 (77.8%) が輸血非依存を達成した。 輸血非依存の持続期間の全体的な中央値は記述統計量で 194 日、KM 推定値で 205 日であった。 ・ ヘモグロビン値の改善割合 ベースライン時にヘモグロビン値が 10g/dL 未満であったが輸血依存ではなかった被験者又は輸血非依存的被験者 16 例中 7 例 (43.8%) でヘモグロビン値が改善した。 ・ 赤血球輸血割合 先行試験の 0.08 単位/月に対し、本試験では 0.00 単位/月であった (共に中央値)。 ・ PGIC の経時的変化 全体として 74 例中 57 例 (77.0%) で本試験参加中に、スクリーニング後のいずれかの時点で PGIC の改善が認められた。試験期間のいずれかの時点で「非常に良くなった」又は「良くなった」と報告した 49 例 (66.2%) のうち、約 60% の被験者で 12 ヶ月間を超えて、約 40% の被験者で 24 ヶ月間を超えて改善が持続した。全体として、約 3 分の 1 の被験者で治験中止前に PGIC が悪化した。
-------------	---

海外第II相臨床試験 (SRA-MMB-4365試験 : XAP試験) ³⁰⁾

目的 : MMBを投与して疾患進行が見られないMF患者に、MMB錠を継続投与した際の、長期安全性、OS及びLFSを評価する。

試験デザイン	国際共同、非盲検、拡大試験
対象	次の4つの先行試験で疾患進行が認められず、MMB治療に忍容性を示したPMF又はPost PV/ET-MFを有する患者 (225例) GS-US-352-1154 試験 GS-US-352-0101 試験 (SIMPLIFY-1 試験) SRA-MMB-301 試験 (MOMENTUM 試験) GS-US-352-1214 試験 (SIMPLIFY-2 試験) データカットオフ日 : 2023年7月31日

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1日 1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> GS-US-352-1154 試験、GS-US-352-0101 試験 (SIMPLIFY-1 試験)、GS-US-352-1214 試験 (SIMPLIFY-2 試験) に参加し、MMB 投与を中止しなかった患者、又は SRA-MMB-301 試験 (MOMENTUM 試験) の投与中止後に生存追跡調査に参加した患者 関連するグレード 3 又は 4 の非血液毒性の有害事象、又は MMB の中断を要する有害事象が発現した場合には、グレード 1 又はベースライン (最終投与から 30 日以内) へ回復した患者、又は有害事象が消失した患者 先行試験で合致した適格性基準の状態に変更がない患者
<p>試験方法</p>	<p>第 III 相試験である GS-US-352-0101 試験 (SIMPLIFY-1 試験)、GS-US-352-1214 試験 (SIMPLIFY-2 試験) 及び SRA-MMB-301 試験 (MOMENTUM 試験) 並びに第 II 相試験である GS-US-352-1154 試験から移行した被験者は、MMB が市販されるまで又は臨床開発が中止されるまで、本試験で MMB 投与を受けることができた。</p> <p>MMB の初回用量は、被験者が先行試験で投与された用量 (50mg、100mg、150mg 又は 200mg 錠を 1 日 1 回) とした。SRA-MMB-301 試験で MMB 又は DAN の投与を中止した被験者は、生存追跡調査のみ行うこととした。</p> <p>安全性は、MMB 投与期間中の 12 週間ごとに有害事象を収集することにより評価し、最終投与から 30 日後まで又は継続中の有害事象が回復するか治験責任医師により不可逆的であると判断されるまで追跡調査した。</p> <p>MMB の最終投与後の生存及び白血病への転化に関する追跡調査は、被験者が死亡、同意を撤回又は追跡不能でない限り、先行試験の初回投与から約 7 年後まで又は治験終了まで 12 週間ごとに行うこととした。</p>
<p>主な評価項目</p>	<p>安全性</p>
<p>結果</p>	<p>2024 年 5 月時点で XAP 試験は実施中である。(データカットオフ: 2023 年 7 月 31 日) MMB の曝露期間の中央値 (第 1 四分位数、第 3 四分位数) は 21.06 (12.52、47.24) カ月であった。</p> <p>有効性 該当せず</p> <p>安全性 <有害事象> 有害事象の発現割合は 80.9% (182/225 例) であった。主な事象 (5%以上に発現) は、貧血 (20.9%)、COVID-19 (13.8%)、下痢 (10.2%)、肺炎 (9.8%)、血小板数減少 (9.3%)、血小板減少症 (8.0%)、尿路感染 (7.6%)、疾患進行 (6.7%)、上気道感染 (5.8%)、腹痛 (5.3%) であった。</p> <p>MMB 投与と関連がある有害事象の発現割合は 34.7% であり、主な事象は血小板数減少及び血小板減少症 (各 4.9%) であった。</p> <p>MMB 投与と関連があるグレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 13.3% であった。1 例にグレード 4 の血小板減少症 (Day 941、中止) が、1 例にグレード 4 の血小板数減少 (Day 417) 及び好中球数減少 (Day 764) (いずれも MMB 投与に変更なし) が認められた。</p> <p>MMB 投与と関連がある重篤な有害事象の発現割合は 3.6% (8 例) であった。主な事象は、皮膚有棘細胞癌 3 例、死亡、脱水、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、肝毒性、高カリウム血症、感染及び皮膚病変が各 1 例であった。</p> <p>MMB 投与の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は 27.1%、MMB 投与の中止に至った有害事象の発現割合は 20.4% であった。休薬又は減量に至った主な事象 (SOC: 器官別大分類) は感染症および寄生虫症 (8.9%) であり、中止に至った主な事象 (SOC) は一般・全身障害および投与部位の状態 (6.7%) であった。</p>

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結果 (つづき)	<p>死亡は 35 例 (15.6%) 報告された。内訳は、有害事象の発現が 30 例、疾患進行 2 例、病状の悪化、突然死及び原因不明が各 1 例であった。有害事象の感染症 1 件を除き、死亡はいずれも MMB 投与と関連なしと判断された。</p> <p>データカットオフ時点で妊娠は報告されなかった。</p> <p><特定の有害事象></p> <p>・末梢性ニューロパチー 末梢性ニューロパチーは 11 例 (4.9%) に認められた (末梢性ニューロパチー 0.9%、末梢性運動ニューロパチー 0.4% 及び末梢性感覚運動ニューロパチー 0.4%)。これらの事象はいずれも非重篤で、MMB 投与と関連ありと判断された事象は 3.1% であった。MMB 投与の中止に至った末梢性感覚運動ニューロパチー 1 例 (グレード 3) を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。減量に至った末梢性感覚ニューロパチー (グレード 2) が 1 例に認められた。</p> <p>・血小板減少症 血小板減少症は 18 例 (8.0%) に認められた。多くがグレード 3 又は 4 の事象 (6.7%) であった。MMB 投与と関連がある血小板減少症が 11 例 (4.9%、グレード 3 又は 4 の事象 3.6%)、休薬又は減量に至った血小板減少症が 11 例 (4.9%、グレード 3 が 10 例及びグレード 2 が 1 例) に認められた。3 例 (1.3%) が血小板減少症により治験薬投与を中止した (グレード 4 で治験薬と関連あり 1 例、グレード 4 で治験薬と関連なし 1 例、グレード 3 で治験薬と関連なし 1 例)。</p> <p>血小板数減少は 21 例 (9.3%) に認められた。これらの事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。MMB 投与と関連ありと判断された血小板減少は 4.9%、グレード 3 又は 4 の血小板減少は 3.1%、治験薬の休薬又は減量に至った血小板減少は 2.2% であった。</p> <p>・感染症 98 例 (43.6%) に 1 件以上の感染症が認められた。5 例以上に認められた感染症は、COVID-19 (13.8%)、肺炎 (9.8%)、COVID-19 肺炎 (3.1%)、尿路感染 (7.6%)、上気道感染 (5.8%)、副鼻腔炎、気管支炎 (各 2.7%)、帯状疱疹、敗血症性ショック (各 2.2%) であった。MMB 投与と関連ありと判断された感染症は 4.4% であった。グレード 5 (死亡) の感染症が 1 例 (0.4%) 報告された。グレード 3 の事象は播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染 1 例 (0.4%) であった。治験薬の休薬に至った感染症が 8.9%、投与中止に至ったグレード 3 以上の感染症が 4.0% であった。</p> <p>重篤な感染症は 50 例 (22.2%) に認められた。主な事象は肺炎 (7.6%) 及び COVID-19 肺炎 (2.7%) であった。16 例 (7.1%) が試験期間中に感染症により死亡した。1 件の事象 (種類不明) は MMB 投与と関連ありと判断された。1 例は MMB の最終投与後 30 日以降に感染症により死亡した。</p> <p>日和見感染は 12 例 (5.3%) に認められた。主な事象は帯状疱疹 (2.2%)、肺ノカルジア症及びアスペルギルス感染 (同一被験者 1 例、0.4%)、結核性胸膜炎、異型肺炎、眼帯状疱疹 (各 0.4%) であった。肺ノカルジア症及び結核性胸膜炎はグレード 3、異型肺炎はグレード 3 で重篤であった。MMB 投与と関連ありと判断された帯状疱疹が 1 例 (0.4%) 認められた。治験薬の用量変更又は投与中止に至った日和見感染はなかった。</p> <p>COVID-19 感染は 31 例 (13.8%、グレード 3 が 3 例、グレード 4 が 1 例) に認められた。4 例が COVID-19 感染 (非重篤、グレード 1 又は 2) により治験薬の休薬に至った。COVID-19 肺炎 6 例 (2.7%) はいずれも重篤な有害事象であり、このうち 1 例 (グレード 3) は MMB の休薬に至った。COVID-19 感染はいずれも治験薬投与中止には至らず、MMB と関連は否定された。</p>
-------------	--

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<p>・二次性悪性腫瘍及び急性骨髄性白血病 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）（SOC）の有害事象が38例（16.9%）に認められた。主な事象（PT）は、皮膚有棘細胞癌が9例（4.0%）、基底細胞癌（6例、2.7%）及び皮膚癌（4例、1.8%）であった。その他の事象はいずれも2例以下の発現であった。皮膚有棘細胞癌（重篤）が3例発現し、1例が試験中止に至った。治験薬の休薬又は減量に至った事象はなかった。急性骨髄性白血病（グレード3、非重篤）が2例に認められたが、MMB投与と関連なしと判断された。これらを発現した被験者に死亡は報告されなかった。</p> <p>・白内障 白内障が7例（3.1%、グレード1が3例、グレード2が1例、グレード3が3例）に認められた。3例（グレード1の2例、グレード2の1例）がMMB投与と関与ありと判断された。白内障の有害事象はいずれも非重篤であり、投与中断又は減量、又は試験中止には至らなかった。</p>
-------------	--

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヤヌスキナーゼ (JAK) 1 及び JAK2/アクチビン A 受容体 1 型 (ACVR1) 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

骨髄線維症患者では、JAK2 遺伝子変異等による JAK2 の恒常的な活性化が高頻度で認められている。また、骨髄線維症に伴う臨床症状の原因の一つと考えられている IL-6 の細胞内シグナル伝達に JAK1 の関与が認められている。モメロチニブ (MMB) は野生型 JAK1 及び JAK2、並びに変異型 JAK2 (V617F) 活性を阻害し、恒常的に活性化した JAK-STAT シグナル伝達を阻害することにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

また、MMB は ACVR1 の活性を阻害し、血中鉄濃度を調整するホルモンであるヘプシジンの遺伝子発現を促す ACVR1/SMAD シグナル伝達を阻害することで、貧血改善効果を示すと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

① JAK ファミリー酵素に対する MMB 及び代謝物の活性と選択性

MMB は、時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー転移法 (TR-FRET 法) において、JAK1 (IC₅₀ 値 : 30nM) 及び JAK2 (IC₅₀ 値 : 3.8nM) の強力かつ可逆的な阻害薬であることが確認された。JAK3 及びチロシンキナーゼ 2 (TYK2) に対する MMB の選択性を AlphaScreen 試験及び SelectScreen™ Biochemical Kinase (SSBK) Profiling Service Z-LYTE® Screening 試験で検討した結果、IC₅₀ 値はそれぞれ 270 及び 260nM、並びに 17.1 及び 5.03nM であった。IC₅₀ 値の相違は、後者の試験で用いた ATP 濃度が生理学的に低かったことによる可能性が高いと考えられた [ATP 濃度は、JAK3 については 80μM 及び 14μM、TYK2 については 625μM 及び 23μM であった (それぞれ前者及び後者の試験)]。更に、MMB は MPN の原因となる JAK2 V617F 変異体の活性も阻害し、IC₅₀ 値は 2.8nM であった。

ヒトにおける主要な血中代謝物である M21 についても ATP 非依存的な競合結合試験を実施した。K_d (解離定数) 値はそれぞれ、150nM (JAK1)、1.1nM (JAK2)、8nM (JAK3) 及び 1.2nM (TYK2) であった。マイナーではあるが活性が認められたヒト代謝物である M19 の活性は弱く、K_d 値はそれぞれ、10000nM 超 (JAK1)、280nM 超 (JAK2)、190nM 超 (JAK3) 及び 1200nM 超 (TYK2) であった。これらの結果の再現性は別試験で確認され、K_d 値は 30000nM 超 (JAK1)、530nM 超 (JAK2)、240nM 超 (JAK3) 及び 17000nM 超 (TYK2) であった。MMB 及び M21 を直接比較した試験においては、MMB の K_d 値は 28nM (JAK1) 及び 0.13nM (JAK2)、M21 の K_d 値は 53nM (JAK1) 及び 0.79nM (JAK2) であり、MMB の K_d は M21 の K_d 値と比較して低値であった。

MMB 及び M21 は JAK2 を可逆的に阻害し、酵素への結合時間 (binding residence times) はそれぞれ 131 及び 33 秒であった。

② I 型 BMP 受容体 ACVR1 に対する作用

MMB 及び M21 の BMP 受容体である ACVR1 に対する作用を ATP 非依存的競合結合法で直接比較したところ、K_d 値はそれぞれ 8.6 及び 38nM であった。別試験で得られた MMB 及び M21 の ACVR1 に対する K_d 値は、それぞれ 25nM 及び 99nM であった。また、ACVR1 に対する MMB の作用を LanthaScreen で測定した結果、IC₅₀ 値は 6.83nM であった。

③ シグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) リン酸化経路に対する *in vitro* 細胞活性

MMB 及び M21 の JAK-STAT 経路のシグナル伝達阻害作用を、初代ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を用いて検討した。MMB 及び M21 は、それぞれ 259 及び 689nM の EC50 値で、IL-6 刺激による JAK1/2 を介した STAT3 のリン酸化を阻害した。MMB 及び M21 は、トロンボポエチン刺激による JAK2 を介した STAT5 のリン酸化をそれぞれ 59.6 及び 725nM の EC50 値で阻害した。MMB 及び M21 は、IL-4 刺激による JAK1/3 を介した STAT6 のリン酸化を阻害し、EC50 値はそれぞれ 236 及び 700nM であった。

サイトカイン非依存的な JAK-STAT シグナル伝達系に対する MMB の阻害作用を、JAK2 V617F 変異発現赤白血病細胞株である HEL92.1.7 を用いて検討したところ、MMB は約 100~400nM の IC50 値で STAT5 の恒常的なリン酸化を阻害した。

④ 恒常的活性化型 JAK2 発現細胞における細胞増殖抑制作用

細胞増殖試験により、MMB は JAK2 V617F 変異の発現細胞を含む恒常的活性化 JAK2 発現細胞の増殖を強力かつ選択的に抑制することが示された。MMB は、恒常的に活性化した JAK2 を安定発現させることにより増殖因子非依存的に増殖するようになった Ba/F3 マウス骨髄細胞 (TEL-JAK2 細胞) の増殖を抑制し、その IC50 値は 798nM であった。一方、Ba/F3 親細胞における IC50 値は 1430nM であり、恒常的に活性化した JAK3 を発現した Ba/F3 細胞 (TEL-JAK3 細胞) における IC50 値は 2425nM であった。MMB は JAK2 V617F 変異を導入した HEL92.1.7 細胞株の増殖も抑制し、IC50 値は 1805nM であった。MMB (3 μ M) の JAK 非依存的に増殖する 10 種類の腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用は、恒常的に活性化させた JAK を発現させた細胞株と比較して軽度であった。

以上より、MMB の作用及び特異性は、恒常的に活性化した JAK によるシグナル伝達及び細胞増殖において確認され、MMB による非特異的な細胞毒性は軽度であることが示唆された。

⑤ ACVR1 によるヘプシジン産生に対する *in vitro* 細胞活性作用

MMB 及び M21 は、HepG2 肝細胞株において BMP6 によるヘプシジン RNA 産生を濃度依存的に抑制し、EC50 値はそれぞれ 652 及び 1420nM であった。

⑥ NF- κ B シグナル伝達に対する *in vitro* 細胞活性作用

NF- κ B (nuclear factor kappaB) は、サイトカイン産生、炎症、増殖及び細胞の生存を含む様々な細胞プロセスに関与する転写調節因子である。MMB 及び M21 の作用を NF- κ B レポーター-HEK293 組換え細胞株を用いて検討したところ、MMB は NF- κ B レポーター活性を阻害することが確認され、その IC50 値は 600nM であったが、M21 の IC50 値は 2900nM と作用が弱かった。MMB の抗 NF- κ B 活性は、上流の NF- κ B 調節因子である、IKK- α (IkappaB kinase alpha、Kd 値 : 0.73nM)、IKK- β (Kd 値 : 1.9nM) 及び IKK- ϵ (Kd 値 : 34nM)、並びに IRAK1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1、Kd 値 : 7.7nM) への強い結合によると考えられる。

⑦ ヒト赤血球系及び骨髄系前駆細胞に対する作用

3 つの異なるロットのヒト正常骨髄細胞を用いて、MethoCult™ 84434 によってヒト赤血球系及び骨髄系前駆細胞の増殖に対する MMB の作用を検討した。MMB は、赤血球系 (IC50 値の範囲 : 0.90~1.21 μ M) 及び骨髄系 (IC50 値の範囲 : 0.81~1.29 μ M) の前駆細胞の増殖に対して同程度の作用を示した。なお、赤血球系及び骨髄系前駆細胞のコロニー形態 (大きさ及び密度) に障害がみられた場合は、MMB による毒性が発現したものと判断した。

2) *In vivo* 試験

① マウス MPN モデルにおける作用

JAK2 V617F レトロウイルスを導入した骨髄細胞を、致死量の放射線を照射した BALB/c マウスに移植した JAK2 V617F 変異導入マウス MPN モデルを用いて、MMB の作用を検討した³⁵⁾。未処置 (ナイーブ)

動物と比較して、32日目までに重度の白血球数増加、赤血球数増加及び脾臓肥大を伴うMPNの症状が全動物でみられた。その後、MMBを34日目から82日目まで0（媒体）、25及び50mg/kg（マウス12例／群）の用量で1日2回強制経口投与した。

いずれのMMB投与群においても投与開始後6日（初回検査日）に白血球数の著しい減少がみられ、投与20日以降にヘマトクリット値の減少傾向がみられた。その後、ヘマトクリット値は50mg/kg群では完全に正常化した。25mg/kg群ではわずかに高値傾向が持続した。脾臓の大きさは、いずれの投与量においても媒体対照群に比べ有意に減少した。肝重量に投与群間で有意差はなく、肝臓、腎臓又は肺に肉眼的所見はみられなかった。血小板数及び体重に影響はみられなかった。末梢血塗抹標本染色において網状赤血球数の減少が認められた。

MMBを投与したマウスの脾臓において初期赤血球前駆細胞（CD71⁺）及び成熟赤血球前駆細胞（Ter119⁺）の減少が認められ、一方で骨髄においてその発現が増加していた。このことから、MMBの投与によって髓外造血が減少し、骨髄における造血が回復することが確認された。同様に、Lineage陰性（Lin-neg）KIT⁺/CD34⁺細胞（前駆細胞）及びLin-neg KIT⁺/CD34⁺細胞（造血幹細胞及び初期前駆細胞を含む）は脾臓での減少及び骨髄での増加が認められ、さらなる髓外造血の減少が示唆された。

また、血漿分析の結果、MMBは媒体対照群の動物と比較していくつかの炎症性サイトカイン（例えば、IL-17、IL-3、IP-10）濃度を低下させることが示された。

本試験の結果から、MMBは用量及び時間依存的に血球数及び脾臓のサイズを部分的又は完全に正常化し、髓外造血を減少させ、骨髄における正常な造血機能を回復させることが示された。

② ラットACDモデルにおける作用

PG-APS（Peptidoglycan And Group A-specific Polysaccharide）の腹腔内投与後2週間以内に貧血が誘発された雌Lewisラット〔ラット慢性疾患貧血（ACD）モデル〕を用いてMMBの作用を検討した³⁶⁾。ACDラットにMMBの0（媒体）、5、10又は25mg/kgを1日1回、21日間強制経口投与した。MMB投与により、投与14及び21日のヘモグロビン濃度及び赤血球数が媒体対照群と比較して有意に増加した。平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の増加は、赤血球系前駆細胞への鉄の供給が改善されたことを示唆している。白血球数と好中球数の減少も同時にみられた。これら動物の骨髄分析では、MMB投与によって網状赤血球数、成熟赤血球数及び血中鉄濃度が濃度依存的に増加した一方で、赤血球前駆体はMMB用量の増加とともに減少することが示された。

鉄ホメオスタシスに対するMMBの直接作用を検討するため、ACDラット（PG-APS投与2週間後）及び正常ラットにMMBの0、5、10又は25mg/kgを1日1回、3日間強制経口投与した。この短期間のMMB投与により、ACDラットの血清鉄は用量依存的に増加し、血清ヘプシジンはMMBの用量依存的に減少した。また、25mg/kgのMMBを7、14及び21日間投与した場合にも、同様に血清ヘプシジンの減少がみられた。MMBによるACDラットのJAK-STAT及びACVR1/SMAD経路の阻害は、肝臓のpSTAT3及びpSMAD1/5/8レベルの低下並びに肝ヘプシジン遺伝子（Hamp）転写の低下をもたらしたが、これはJAK1/2阻害薬であるルキソリチニブではみられなかった。更に、炎症性サイトカインに対する抑制作用を示したこれまでの研究の結果と一致して、ACDラットにMMBを投与すると、脾臓のIL-6 mRNAレベルが低下した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

第Ⅰ相試験 (GS-US-352-0108 試験)³¹⁾

日本人及び白人の健康成人 28 例 (各 14 例) にモメロチニブ (MMB) 200mg を単回経口投与した時の MMB 及びヒト主要活性代謝物 (M21) の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。

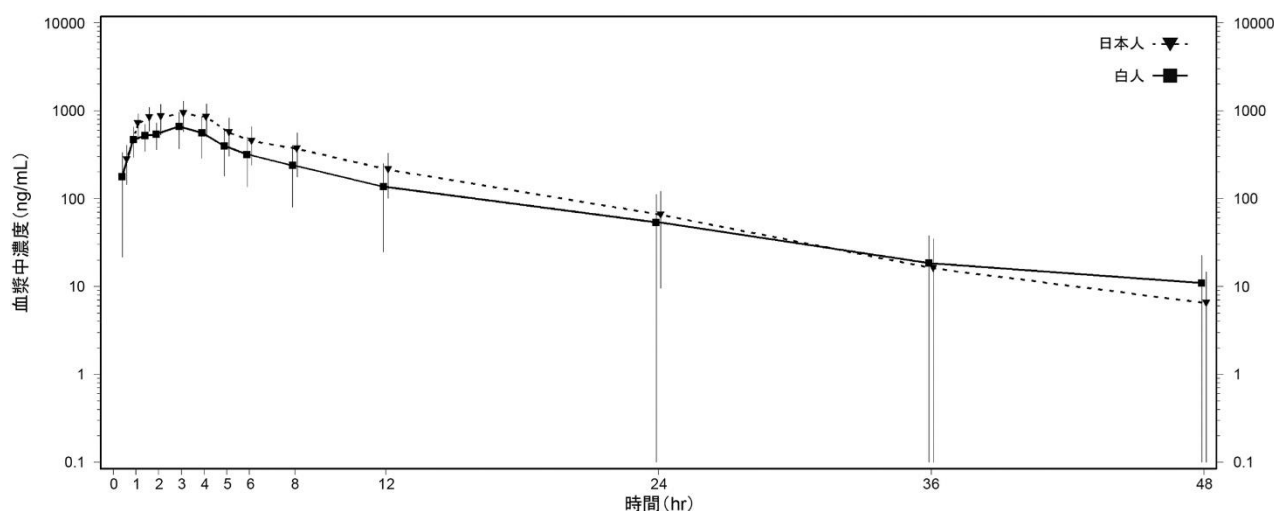
日本人及び白人の健康成人に MMB 200mg を単回経口投与した時の MMB 及び主要活性代謝物 (M21) の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	MMB		活性代謝物 (M21)	
	日本人 (14 例)	白人 (14 例)	日本人 (14 例)	白人 (14 例)
Cmax (ng/mL) 注1)	958.3 (29.3)	665.0 (35.9)	626.4 (40.9)	490.1 (52.0)
Tmax (h) 注2)	3.00 (0.50, 4.00)	3.00 (1.00, 3.05)	4.00 (1.00, 8.00)	3.00 (1.50, 4.00)
t1/2 (h) 注1)	4.83 (33.27)	7.63 (39.08)	5.65 (31.42)	7.64 (30.25)
AUCinf (ng•h/mL) 注1)	7321.8 (44.0)	4792.0 (58.0)	6305.3 (36.3)	4774.0 (38.5)

注1) 幾何平均値 (変動係数%)

注2) 中央値 (最小値、最大値)

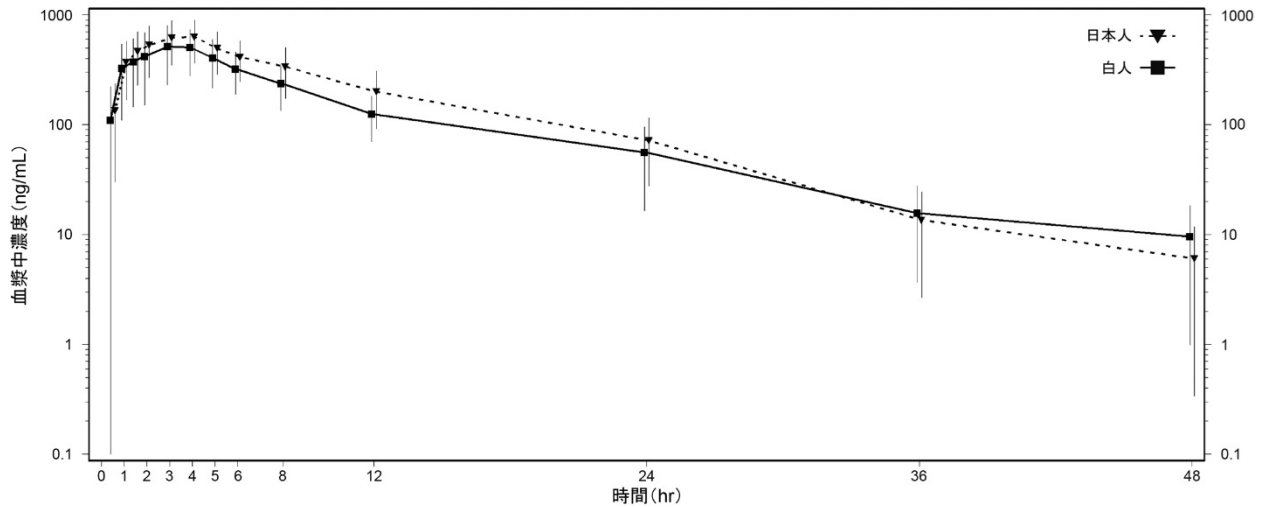
日本人及び白人の健康成人に MMB 200mg を単回経口投与した時の MMB の血漿中濃度推移



片対数、平均値±標準偏差

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

日本人及び白人の健康成人に MMB 200mg を単回経口投与した時の M21 の血漿中濃度推移



片対数、平均値±標準偏差

第 I 相試験 (GS-US-352-0102 試験)²³⁾

外国人の健康成人 90 例にモメロチニブ塩酸塩水和物 (Form II) の錠剤 (100、150、200、300mg) 又はモメロチニブ塩酸塩無水物 (Form I：初期の臨床試験製剤) のカプセル剤 (300mg) を空腹時単回経口投与した時、モメロチニブ塩酸塩水和物 (Form II) 200mg の錠剤とモメロチニブ塩酸塩無水物 (Form I) 300mg のカプセル剤の C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値 (GLSM) の比は類似していた。

モメロチニブ塩酸塩水和物 (Form II) の錠剤 (200mg) とモメロチニブ塩酸塩無水物 (Form I) のカプセル剤 (300mg) の相対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	モメロチニブ塩酸塩水和物 (Form II)	モメロチニブ塩酸塩無水物 (Form I)	GLSM の比 (90%CI)
	200mg の錠剤 ^{注1)} (12 例)	300mg カプセル剤 ^{注1)} (11 例)	
C _{max} (ng/mL)	291.60	316.98	0.920 (0.790, 1.07)
AUC _{inf} (ng•h/mL)	2209.41	2172.63	1.02 (0.875, 1.18)
AUC _{last} (ng•h/mL)	2030.34	2023.35	1.00 (0.867, 1.16)

注 1) 最小二乗幾何平均値 (GLSM)

2) 反復投与

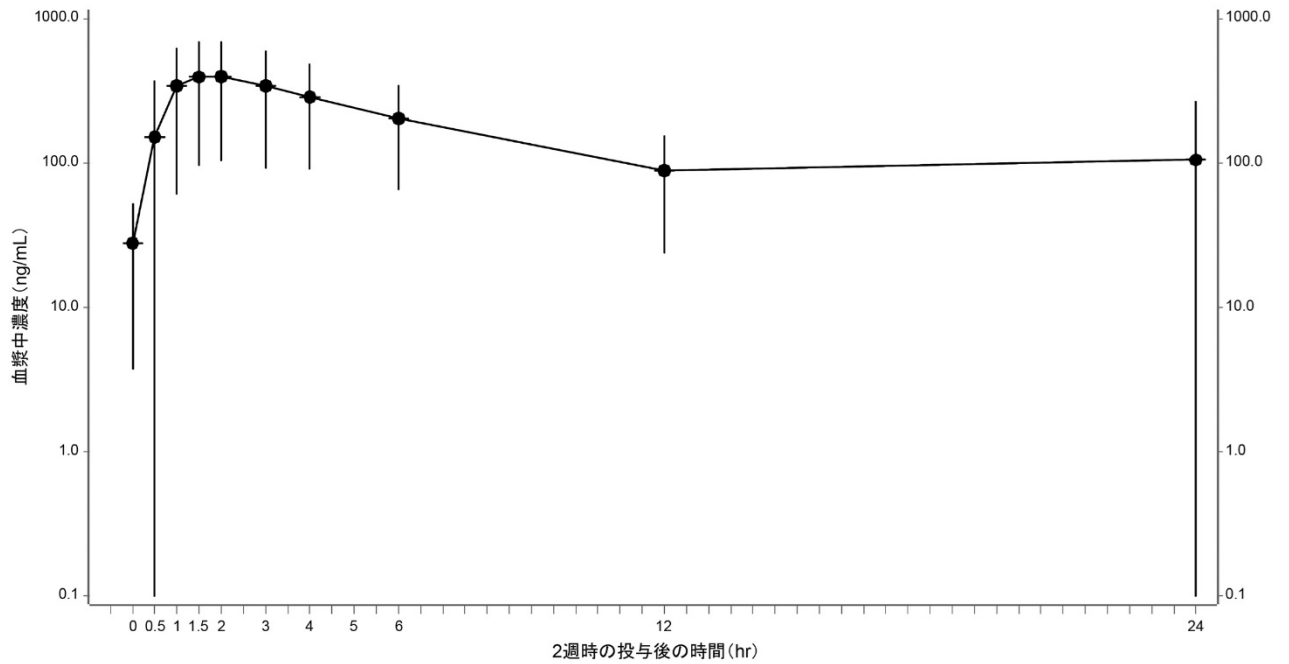
第 III 相試験 (SIMPLIFY-1 試験)^{24) 25)}

外国人の骨髄線維症 (MF) 患者に MMB 200mg を 1 日 1 回経口投与した時、無作為化期における 2 週時の MMB 及び M21 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

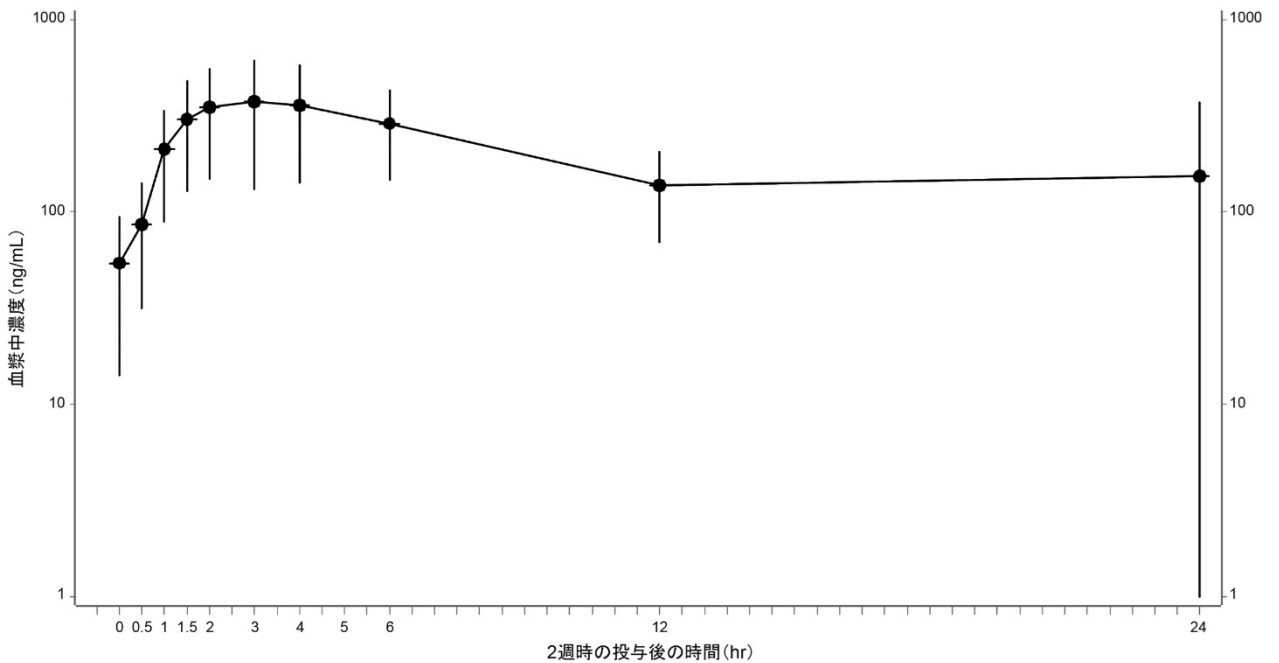
VII. 薬物動態に関する項目

外国人 MF 患者に MMB 200mg を 1 日 1 回投与した時の 2 週時における MMB の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

外国人 MF 患者に MMB 200mg を 1 日 1 回投与した時の 2 週時における M21 の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人 MF 患者に MMB 200mg を 1 日 1 回投与した時の 2 週時における MMB 及び M21 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	MMB	活性代謝物 (M21)
Cmax (ng/mL) 注1)	20	388.2 (61.4)	362.4 (53.1)
Tmax (h) 注2)	20	1.75 (0.50, 9.17)	3.00 (1.00, 9.17)
t1/2 (h) 注1)	19	5.63 (39.9)	7.72 (45.3) 注3)
AUCtau (ng•h/mL) 注1)	19	2613.0 (60.4)	3713.6 (39.0)

注1) 幾何平均値 (変動係数%)

注2) 中央値 (最小値、最大値)

注3) 18 例

(3) 中毒域

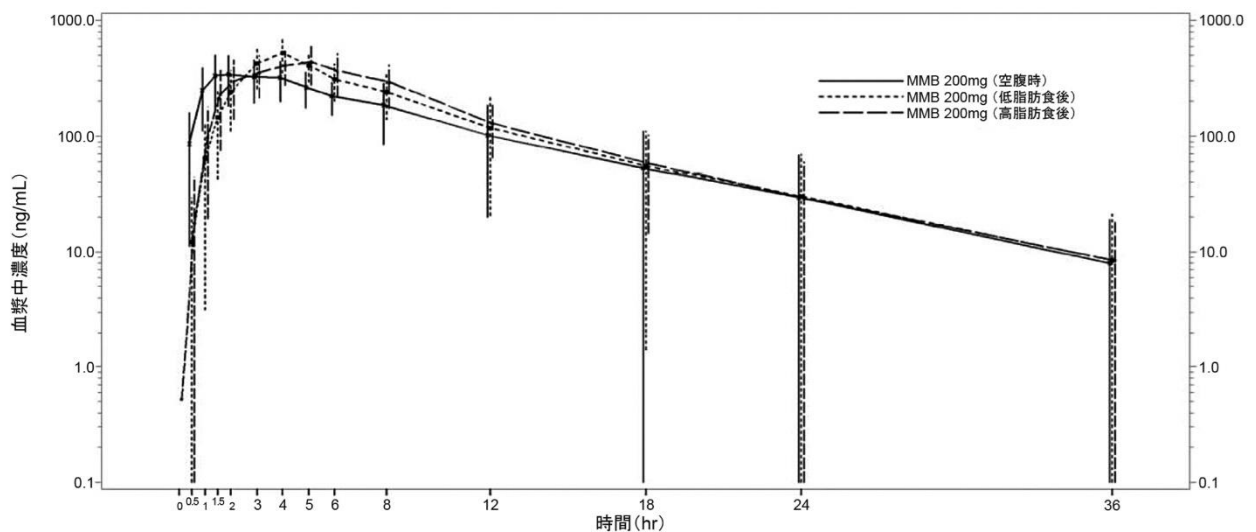
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (GS-US-352-0102 試験) 23)

外国人健康成人 12 例に低脂肪食及び高脂肪食後に MMB 200mg を単回経口投与した時、空腹時に比べて、Tmax は低脂肪食後に 1.5 時間、高脂肪食後に 2.0 時間延長し、空腹時投与に対する①低脂肪食及び②高脂肪食後投与における MMB の Cmax 及び AUCinf の GLSM の比は、それぞれ①1.38 及び 1.16、並びに②1.28 及び 1.28 であり、M21 の Cmax 及び AUCinf の GLSM の比は、それぞれ①1.19 及び 1.04、並びに②0.812 及び 0.936 であった。

外国人健康成人に MMB の錠剤 200mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の MMB の平均血漿中濃度-時間推移

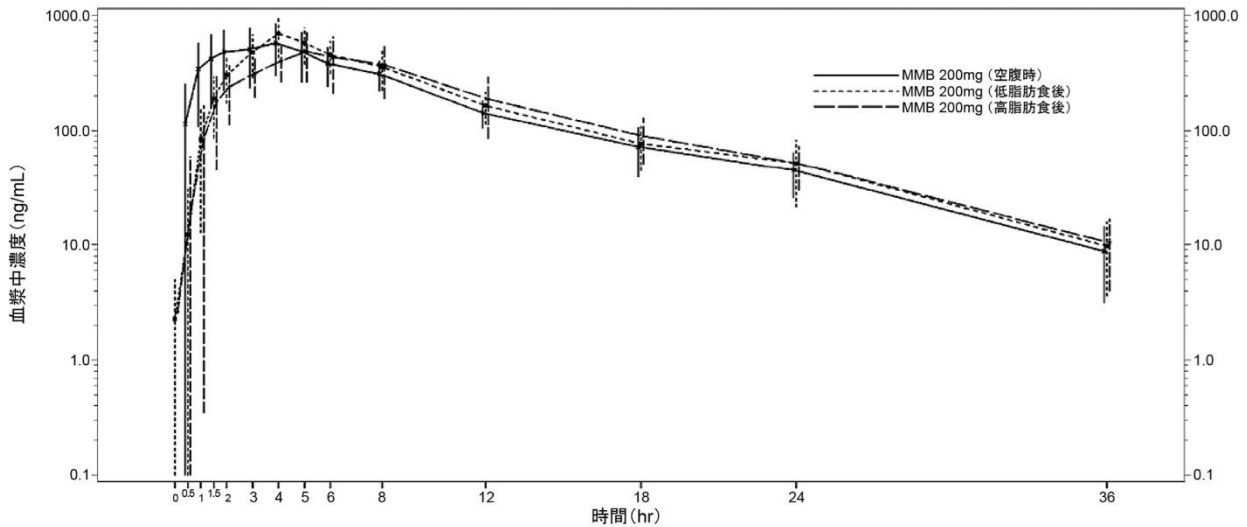


平均値±標準偏差 (片対数プロット)

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

外国人健康成人に MMB の錠剤 200mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の M21 の平均血漿中濃度-時間推移



平均値±標準偏差 (片対数プロット)

2) 併用薬の影響

- ・リファンピシン (OATP1B1/1B3 阻害剤、強い CYP3A 誘導剤)

外国人健康成人 12 例にリファンピシン 600mg を単回投与 (OATP1B1/1B3 阻害) し、MMB 200mg を投与した時、MMB 単独投与時に対する併用投与時における①MMB 及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ①1.40 及び 1.57、並びに②1.06 及び 1.12 であった。

また、外国人健康成人 12 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与 (強い CYP3A 誘導) し、MMB 200mg を投与した時、リファンピシン単回併用投与時に対するリファンピシン反復併用投与時における①MMB 及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ①0.706 及び 0.539、並びに②1.31 及び 0.854 であった。

- ・オメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤)

外国人健康成人 12 例にオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) 20mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、MMB200mg を投与した時、MMB 単独投与時に対する併用投与時における①MMB 及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ①0.645 及び 0.667、並びに②0.530 及び 0.630 であった。

- ・ロスバスタチンカルシウム [乳癌耐性タンパク (BCRP) 基質]

外国人健康成人 12 例に MMB200mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、ロスバスタチン (BCRP 基質) 10mg を投与した時、ロスバスタチン単独投与時に対する併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ 3.23 及び 2.73 であった。

- ・リトナビル (CYP3A 及び P-gp 阻害剤)

外国人健康成人 12 例にリトナビル (CYP3A 及び P-gp 阻害剤) 100mg (承認推奨用法・用量: 200mg と異なる用法・用量) を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、MMB 100mg を投与した時、MMB 単独投与時に対する併用投与時における①MMB 及び②M21 の C_{max} 及び AUC_{tau} の GLSM の比は、それぞれ①1.23 及び 1.14、並びに②1.30 及び 1.24 であった。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

・ミダゾラム (CYP3A 基質)

外国人健康成人 12 例に MMB 200mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与し、ミダゾラム (CYP3A 基質) 5mg を投与した時、ミダゾラム単独投与時に対する併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ 0.918 及び 0.838 であった。

・UGT1A1

MMB 及び M21 は BCRP の基質であり、MMB は UGT1A1 を阻害した (*in vitro*)。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人及び健康成人を対象とした第I相試験における、各健康成人での血漿中濃度-時間プロファイルから、MMB の薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント法を用いて算出した。またコンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析法により薬物速度論的パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

MF 患者を対象とした母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数は、0.65/h であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

参考：消失半減期

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

MF 患者を対象とした母集団薬物動態解析により推定された MMB の見かけのクリアランス (CL/F) は 49.5L/h (95%CI : 34.9-64.0) であった。また、MMB 200mg を投与した時の CL/F の推定値は 83.1L/h であった。

(5) 分布容積

MF 患者を対象とした第III相試験の薬物動態解析部分集団における見かけの分布容積は 984L であった。また、母集団薬物動態解析により推定された MMB 200mg を投与した時の見かけの分布容積は、821L であった。

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

MF 患者 616 例から得られた 3548 時点の MMB の血漿中濃度データ、並びに 2223 時点の M21 の血漿中濃度データから、母集団薬物動態モデルを構築した。MMB は、Erlang 吸収及び線形消失を伴う 2-コンパートメントモデル、M21 は、MMB の 2-コンパートメントモデルと組み合わせた、1 次吸収及び線形消失を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

MMB 及び M21 の薬物動態に影響を与える内因性及び外因性の共変量を検討した。MMB の CL/F 及び M21 の CL/F にそれぞれ個体間変動を含めた。また、共変量として、吸収・トランジット速度定数に対する製剤の影響、バイオアベイラビリティに対する投与量の影響、並びに M21 の CL/F に対する推定糸球体濾過率 (eGFR) 及び AST の影響がそれぞれモデルに含まれた。しかしながら、eGFR の 5%点及び 95%点における M21 の AUCtau の予測値と、eGFR の中央値における AUCtau の予測値の比は、おおよそ 0.8-1.25 の範囲内であり、M21 の薬物動態に対する AST 及び eGFR の影響は、臨床的に意義のある程度ではないと考えられた。

4. 吸収

外国人健康成人に 100~800mg の MMB を空腹時に単回経口投与した際、MMB は速やかに吸収された (Tmax : 3 時間以内)。MMB の血漿中曝露量 (Cmax 及び AUC) は特に 300mg を超える用量において、用量比を下回って増加した。MMB の Tmax (中央値) は約 1.8~3 時間、t1/2 (中央値) は約 5.4~7.6 時間であった。M21 の曝露量 (Cmax 及び AUC) も、MMB 150~800mg の用量において、用量比を下回って増加し、MMB に対する AUC (平均値) の比は 1.4~2.1 であった。M21 の Tmax の中央値は 3.5~4 時間、t1/2 の中央値は 4.9~8 時間であった。

MMB の用量比例性の評価

投与量	Cmax/Dose (ng/mL/mg)		AUCinf/Dose (ng•h/mL/mg)	
	GLSM 注1)	GLSM の比注2) (90%CI)	GLSM 注1)	GLSM の比注2) (90%CI)
100mg (N=12)	1.54	-	12.80	-
150mg (N=21)	1.81	1.18 (0.872, 1.60)	14.67	1.15 (0.820, 1.60)
200mg (N=36)	1.70	1.11 (0.840, 1.47)	14.47	1.13 (0.830, 1.54)
300mg (N=12-13)	1.28	0.831 (0.594, 1.16)	10.26	0.802 (0.549, 1.17)
400mg (N=8)	0.82	0.534 (0.364, 0.782)	6.49	0.507 (0.332, 0.775)
800mg (N=8)	0.70	0.454 (0.310, 0.666)	5.95	0.465 (0.304, 0.710)

注 1) GLSM : 最小二乗幾何平均値

注 2) 100mg に対する GLSM の比

M21 の用量比例性の評価

投与量	Cmax/Dose (ng/mL/mg)		AUCinf/Dose (ng•h/mL/mg)	
	GLSM 注1)	GLSM の比注2) (90%CI)	GLSM 注1)	GLSM の比注2) (90%CI)
150mg (N=8)	2.07	-	17.85	-
200mg (N=24)	2.46	1.19 (0.814, 1.74)	24.96	1.40 (1.07, 1.82)
400mg (N=8)	1.56	0.753 (0.474, 1.20)	13.35	0.748 (0.541, 1.03)
800mg (N=8)	0.77	0.371 (0.234, 0.591)	7.67	0.430 (0.311, 0.594)

注 1) GLSM : 最小二乗幾何平均値

注 2) 100mg に対する GLSM の比

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 吸収部位

該当資料なし

オムジャラ錠製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

3) 吸収率

該当資料なし

4) 腸肝循環等

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ（経口投与、静脈内投与）

ラットに [^{14}C] MMB を経口投与した QWBA（定量的全身オートラジオグラフ）試験において、脳内放射能濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満（ $<4.159\text{ng-eq/g}$ ）であった。また、マウスに MMB の 5mg/kg を静脈内投与し、脳への取り込みを検討した結果、投与後 5 及び 60 分の脳／血漿中濃度比は、それぞれ 0.075 ± 0.026 及び 0.215 ± 0.036 であり、脳への取り込みは低いことが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ（経口投与）

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、生後 10 日の出生児から MMB が検出されたことから、MMB の胎盤移行が示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ（経口投与）

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、生後 10 日の出生児から MMB が検出されたことから、MMB の乳汁移行が示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により *in vitro* で測定した MMB 及び M21 の血漿蛋白非結合率は、ヒト血漿中でそれぞれ 19.2 及び 14.6% であった。また、ヒト肝ミクロソーム中の MMB 及び M21 の蛋白結合率は 7.3%（非結合型分率として 92.7%）及び 3.7%（非結合型分率として 96.3%）であった。

<参考>動物データ

MMB の血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトで中等度～高度（それぞれ 88.2、97.5、80.8 及び 80.8%）であった。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

6. 代謝

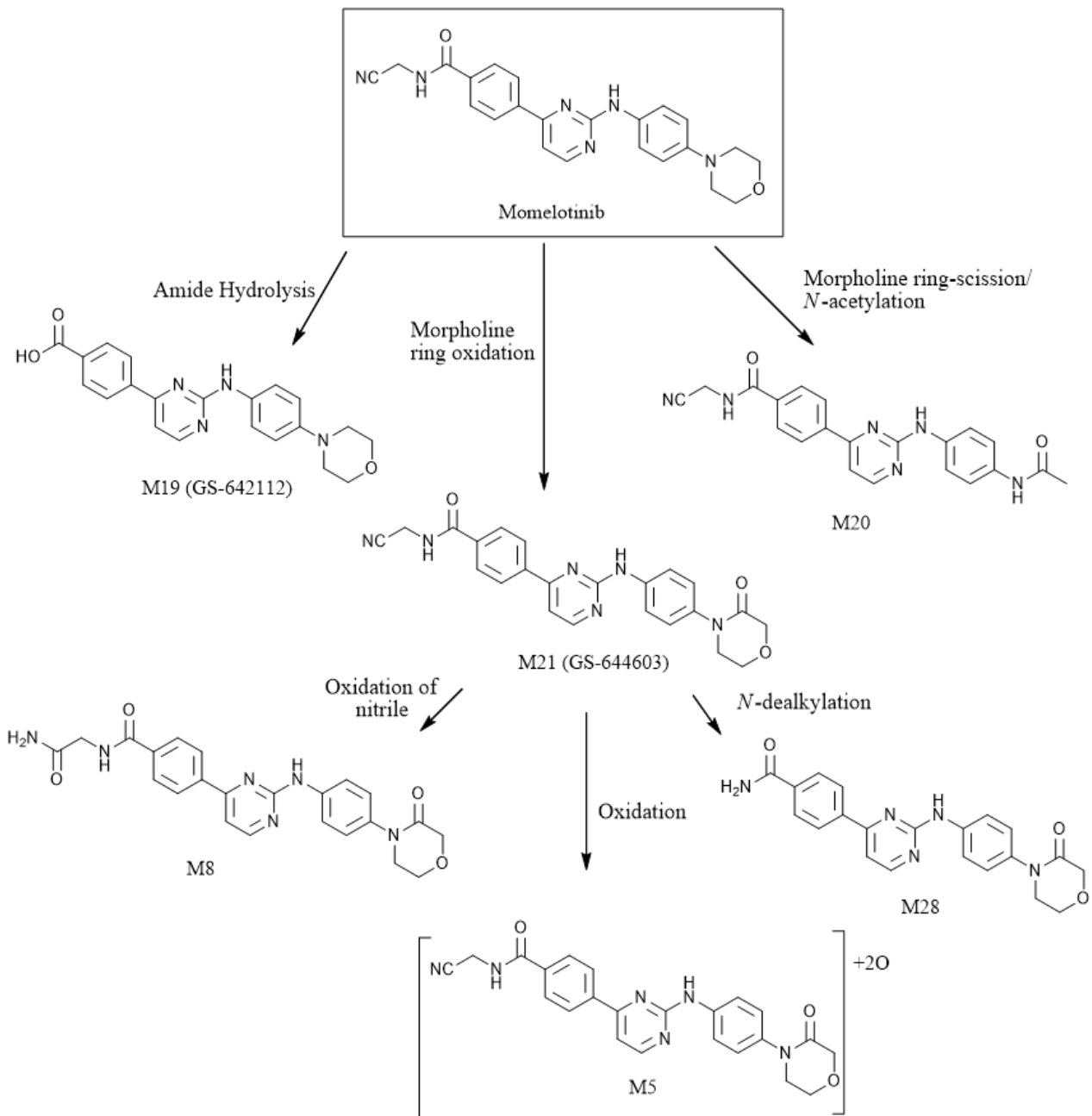
(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

主として肝臓である。

2) 代謝経路

ヒトにおける MMB の代謝経路



オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ヒト組換え体 CYP 及びヒト肝細胞を用いて MMB の代謝への寄与率を評価した結果、CYP3A>2C8、2C19、2C9>1A2 であった。

外国人健康成人（6 例）に、¹⁴C 標識した MMB 200mg を単回経口投与した時、血漿中には主に M21 及び未変化体が検出された（血漿中総放射能の AUC24h に対する割合は、それぞれ 64.2 及び 17.3%）。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

M21 は、CYP による代謝と、続くアルデヒドオキシダーゼによる代謝を介して生成され、MMB に対する薬理活性比は、JAK1/2 阻害で 34%、ACVR1 阻害で 40%であった。

外国人健康成人（8 例）に MMB（150～800mg）を単回投与した時、M21 の MMB に対する AUC の比は、平均値で 1.4～2.1 であった。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中に排泄される。

2) 排泄率

外国人健康成人（6 例）に、¹⁴C 標識した MMB 200mg を単回経口投与した時、放射能の 69.3%が糞中に、27.5%が尿中に排泄された。また、放射能の 12.7%が M21 として、12.6%が未変化体として糞中に、放射能の 11.5%が M21 として、0.6%が未変化体として尿中に排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験のデータを用いた静的 DDI 評価の結果、小腸の UGT1A1 及び小腸の BCRP を阻害する可能性が示唆された。一方、M21 は、いずれのトランスポーターに対しても阻害する可能性は低いと考えられた。

参考：ロスバスタチンカルシウム

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響」の項参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者における薬物動態

外国人健康成人、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）各群 10 例に MMB 200mg を単回経口投与した時、健康成人に対する①中等度肝機能障害患者及び②重度肝機能障害患者における MMB 及び M21 の AUC_{inf} の GLSM の比は、それぞれ①1.08 及び 0.524、並びに②1.97 及び 0.521 であった。

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

MMB の錠剤 200mg を単回経口投与した時の健康成人に対する中等度及び重度肝機能障害患者における MMB 及び M21 の薬物動態パラメータの GLSM の比

薬物動態パラメータ	健康成人に対する中等度肝機能障害患者の GLSM 比 (90%CI)		健康成人に対する重度肝機能障害患者の GLSM 比 (90%CI)	
	MMB	M21	MMB	M21
AUCinf (ng・h/mL)	1.08 (0.710, 1.64)	0.524 (0.354, 0.775)	1.97 (1.29, 3.01)	0.521 (0.343, 0.791)
Cmax (ng/mL)	0.793 (0.520, 1.21)	0.368 (0.204, 0.666)	1.13 (0.751, 1.69)	0.245 (0.144, 0.418)

GLSM : 最小二乗幾何平均値

2) 腎機能障害患者における薬物動態

外国人健康成人 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m²)、中等度腎機能障害患者 (eGFR 30~59 mL/min/1.73m²)、重度腎機能障害患者 (eGFR 15~29 mL/min/1.73m²) に MMB 200mg を単回経口投与した時、健康成人 (9 例) に対する中等度腎機能障害患者 (10 例) における MMB 及び M21 の AUCinf の GLSM の比はそれぞれ 0.867 及び 1.20 であり、健康成人 (10 例) に対する重度腎機能障害患者 (10 例) における MMB 及び M21 の AUCinf の GLSM の比はそれぞれ 0.839 及び 1.41 であった。

MMB の錠剤 200mg を単回経口投与した時の健康成人に対する中等度及び重度腎機能障害患者における MMB 及び M21 の薬物動態パラメータの GLSM の比

薬物動態パラメータ	健康成人に対する中等度腎機能障害患者の GLSM 比 (90%CI)		健康成人に対する重度腎機能障害患者の GLSM 比 (90%CI)	
	MMB	M21	MMB	M21
AUCinf (ng・h/mL)	0.867 (0.545, 1.38)	1.20 (0.823, 1.76)	0.839 (0.533, 1.320)	1.41 (0.959, 2.08)
Cmax (ng/mL)	0.839 (0.536, 1.31)	1.03 (0.643, 1.65)	0.681 (0.456, 1.02)	0.964 (0.593, 1.57)

GLSM : 最小二乗幾何平均値

11. その他

特になし

オムジャラ錠剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはモメロチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により、重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8. 2、8. 3、9. 1. 1-9. 1. 3、11. 1. 1 参照]

(解説)

- 1.1 患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設及び医師のもとで、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤投与により、副作用があらわれる可能性があること、及び本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことを患者に十分に説明し、理解を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがある。本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例で認められたこと、また死亡に至った症例が報告されていることから、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分観察し、感染症の発現や悪化に注意すること。

主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における無作為化期（24 週間）において、本剤投与群に認められた感染症の有害事象の発現状況を表 1、表 2 に示す。

表 1 SIMPLIFY-1 試験：感染症に関する有害事象の発現状況（無作為化期）

副作用名*	本剤投与群 (N=214)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.0 (MedDRA/J version 22.0) の器官別大分類及び基本語を使用		
全 Grade の有害事象	77 (36.0%)	5 (2.3%)
上気道感染	12 (5.6%)	0
上咽頭炎	9 (4.2%)	0
尿路感染	10 (4.7%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	4 (1.9%)	3 (1.4%)
口腔ヘルペス	3 (1.4%)	0
肺炎	5 (2.3%)	1 (0.5%)
気道感染	3 (1.4%)	0
気管支炎	4 (1.9%)	0
膀胱炎	7 (3.3%)	1 (0.5%)
インフルエンザ	1 (0.5%)	0
鼻炎	2 (0.9%)	0
胃腸炎	3 (1.4%)	0
皮膚感染	4 (1.9%)	1 (0.5%)
下気道感染	3 (1.4%)	0
敗血症	3 (1.4%)	0
蜂巣炎	3 (1.4%)	0
術後創感染	1 (0.5%)	0
癩風	3 (1.4%)	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0
毛包炎	1 (0.5%)	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.0 (MedDRA/J version 22.0) の器官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=214)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
歯肉炎	1 (0.5%)	0
感染	1 (0.5%)	0
限局性感染	1 (0.5%)	0
口腔カンジダ症	2 (0.9%)	0
歯周炎	1 (0.5%)	0
陰感染	1 (0.5%)	0
肛門膿瘍	1 (0.5%)	0
憩室炎	1 (0.5%)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.5%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.5%)	0
真菌感染	1 (0.5%)	0
喉頭炎	1 (0.5%)	0
口唇感染	1 (0.5%)	0
肺感染	1 (0.5%)	0
ライム病	1 (0.5%)	0
外耳炎	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
処置後感染	1 (0.5%)	0
腎盂膀胱炎	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	1 (0.5%)	0
陰囊膿瘍	1 (0.5%)	0
赤痢菌感染	1 (0.5%)	0
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.5%)	0
Grade3 以上の有害事象	14 (6.5%)	2 (0.9%)
肺炎	5 (2.3%)	1 (0.5%)
敗血症	3 (1.4%)	0
肛門膿瘍	1 (0.5%)	0
膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
大腸菌性敗血症	1 (0.5%)	0
感染	1 (0.5%)	0
肺感染	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	1 (0.5%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.5%)	0
死亡に至った有害事象	1 (0.5%)	0
敗血症	1 (0.5%)	0
重篤な有害事象	13 (6.1%)	2 (0.9%)
肺炎	4 (1.9%)	1 (0.5%)
敗血症	2 (0.9%)	0
膀胱炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)
肛門膿瘍	1 (0.5%)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
腎盂腎炎	1 (0.5%)	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.5%)	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0
投与中止に至った有害事象	2 (0.9%)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.5%)	0
細菌性肺炎	1 (0.5%)	0
減量に至った有害事象	1 (0.5%)	0
赤痢菌感染	1 (0.5%)	0
休薬に至った有害事象	6 (2.8%)	1 (0.5%)

副作用名*	本剤投与群 (N=214)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.0 (MedDRA/J version 22.0) の器官別大分類及び基本語を使用		
肺炎	2 (0.9%)	1 (0.5%)
胃腸炎	1 (0.5%)	0
敗血症	2 (0.9%)	0
気管支炎	1 (0.5%)	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0

表 2 MOMENTUM 試験：感染症に関する有害事象の発現状況（無作為化期）

副作用名*	本剤投与群 (N=130)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器官別大分類及び基本語を使用		
全 Grade の有害事象	44 (33.8%)	3 (2.3%)
COVID-19	12 (9.2%)	0
肺炎	4 (3.1%)	0
尿路感染	6 (4.6%)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3%)	0
蜂巣炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)
膀胱炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎	3 (2.3%)	0
気管支炎	2 (1.5%)	0
帯状疱疹	2 (1.5%)	0
下気道感染	2 (1.5%)	0
口腔カンジダ症	2 (1.5%)	0
鼻炎	1 (0.8%)	0
上気道感染	1 (0.8%)	0
胆道性敗血症	1 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8%)	0
結膜炎	1 (0.8%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.8%)	0
胃腸炎	1 (0.8%)	0
麦粒腫	1 (0.8%)	0
関節膿瘍	1 (0.8%)	0
喉頭炎	1 (0.8%)	0
リステリア性敗血症	1 (0.8%)	0
鼻前庭炎	1 (0.8%)	0
外耳炎	1 (0.8%)	0
膿疱性皮膚疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)
敗血症性ショック	1 (0.8%)	0
皮膚感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
レンサ球菌性菌血症	1 (0.8%)	0
歯膿瘍	1 (0.8%)	0
腸球菌性尿路感染	1 (0.8%)	0
Grade3 以上の有害事象	20 (15.4%)	1 (0.8%)
肺炎	3 (2.3%)	0
COVID-19	3 (2.3%)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3%)	0
蜂巣炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0
胆道性敗血症	1 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0
帯状疱疹	1 (0.8%)	0
関節膿瘍	1 (0.8%)	0
リステリア性敗血症	1 (0.8%)	0
敗血症性ショック	1 (0.8%)	0
皮膚感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=130)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されない有害事象
レンサ球菌性菌血症	1 (0.8%)	0
歯膿瘍	1 (0.8%)	0
尿路感染	1 (0.8%)	0
腸球菌性尿路感染	1 (0.8%)	0
死亡に至った有害事象	8 (6.2%)	0
COVID-19	3 (2.3%)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3%)	0
肺炎	1 (0.8%)	0
敗血症性ショック	1 (0.8%)	0
重篤な有害事象	20 (15.4%)	1 (0.8%)
肺炎	3 (2.3%)	0
COVID-19	3 (2.3%)	0
COVID-19 肺炎	3 (2.3%)	0
蜂巣炎	2 (1.5%)	1 (0.8%)
膀胱炎	1 (0.8%)	0
尿路感染	2 (1.5%)	0
胆道性敗血症	1 (0.8%)	0
気管支炎	1 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0
関節膿瘍	1 (0.8%)	0
リステリア性敗血症	1 (0.8%)	0
敗血症性ショック	1 (0.8%)	0
レンサ球菌性菌血症	1 (0.8%)	0
歯膿瘍	1 (0.8%)	0
投与中止に至った有害事象	5 (3.8%)	0
COVID-19 肺炎	2 (1.5%)	0
COVID-19	1 (0.8%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.8%)	0
肺炎	1 (0.8%)	0
休薬に至った有害事象	3 (2.3%)	0
帯状疱疹	1 (0.8%)	0
関節膿瘍	1 (0.8%)	0
リステリア性敗血症	1 (0.8%)	0

(注) MOMENTUM 試験の無作為化期において、減量に至った事象は認められなかった。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがある。本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

本剤の添付文書「3.1 組成」から抜粋			
販売名	オムジャラ錠 100mg	オムジャラ錠 150mg	オムジャラ錠 200mg
有効成分	1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 121.94mg (モメロチニブとして 100mg)	1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 182.91mg (モメロチニブとして 150mg)	1 錠中モメロチニブ塩酸塩水和物 243.88mg (モメロチニブとして 200mg)
添加剤	没食子酸プロピル、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄		

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 血小板減少症、貧血、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は増悪することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 帯状疱疹があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に、患者に対して帯状疱疹の初期症状について説明し、異常が認められた場合には速やかに連絡し、適切な処置を受けるよう指導すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.3 参照]

（解説）

- 8.1 本剤の臨床試験において、血小板減少症、貧血及び好中球減少症が一定の頻度で認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象も複数例に認められていることから、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に血液検査を実施し、血小板減少症、貧血、好中球減少症等の骨髄抑制の発現に注意すること。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがある。特に、結核の既感染者では結核が活動化したり、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既感染者では、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。なお、主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験では、B 型肝炎に関連した有害事象は認められなかった。
- 8.3 本剤の臨床試験において帯状疱疹に関連した有害事象が認められていることから、注意が必要である。
- 8.4 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていることから、本剤の投与開始前、及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、肝機能障害の発現に注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

結核を活動化させるおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

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

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

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

(解説)

- 9.1.1 本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがある。結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）では結核が活動化するおそれがあるため注意すること。
- 9.1.2 本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがある。感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者では病態が悪化するおそれがあるため注意すること。なお、主要な第III相試験のSIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験では、コントロール不良の活動性感染症を有する患者は組入れ対象外としていた。ただし、感染症がコントロールされている、又は感染症予防として抗菌薬及び／又は抗ウイルス薬の外来投与を受けている場合は患者毎で本試験への参加を可能とした。
- 9.1.3 本剤の免疫抑制作用により感染症が発現もしくは悪化するおそれがある。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体もしくはHBs抗体陽性の患者では、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため注意すること。なお、主要な第III相試験のSIMPLIFY-1試験では、慢性活動性もしくは急性のB型肝炎ウイルス感染者、又はB型肝炎ウイルスのキャリアは組入れ対象外としており、スクリーニング時に肝炎の血清学的検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体）を中央検査施設で実施していた。また、MOMENTUM試験では、慢性活動性もしくは急性のB型肝炎ウイルス感染者、又はB型肝炎ウイルスのキャリアは組入れ対象外としており、スクリーニング時にB型肝炎ウイルス検査を治験実施施設で実施していた。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者

本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

(解説)

肝機能障害患者を対象としたGS-US-352-1153試験において、モメロチニブの薬物動態及び安全性に対する肝機能障害の影響を評価した。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）にモメロチニブ200mg錠を単回投与した際、健康成人と比較してモメロチニブのC_{max}は13%増加し、AUCは97%増加した。M21（主要代謝物）のC_{max}は76%減少し、AUCは48%減少した。モメロチニブの曝露量の増加及びM21の曝露量の減少の程度を考慮すると、重度の肝機能障害患者では開始用量を、200mgを1日1回から150mgを1日1回に減量することが推奨される。また、このような患者では本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

動物実験では、ラット及びウサギにおいて、流産、胚死亡、胎児体重減少、骨変異、骨化遅延等がみられており、また、ラットにおいて、雌受胎能低下（性周期延長、早期吸収、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数・生存胎児数の減少等）が認められたことから、妊娠する可能性のある女性に本剤を投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することが必要であるため、注意喚起を促すため設定した。なお、避妊期間は本剤のヒトでの半減期（約 5.4～7.6 時間）の 5 倍を超える期間（1 週間）を設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(解説)

動物実験（ラット及びウサギ）において、流産、胚死亡、胎児体重減少、骨変異、骨化遅延等が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

ヒト乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（ラット）において、妊娠期間から授乳終了までの経口投与により、出生児の生存率減少、出生児の体重減少等が認められたため、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤においては小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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

（解説）

非臨床試験の成績に基づき、本剤の代謝に関わる酵素を記載した。

・ OATP1B1/1B3 阻害剤：

OATP1B1/1B3 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

本剤の添付文書 「16.7 薬物相互作用」より抜粋

16.7.1 リファンピシン

健康成人 12 例にリファンピシン 600mg を単回投与 (OATP1B1/1B3 阻害) し、モメロチニブ 200mg を投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21 の Cmax 及び AUCinf の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.40 及び 1.57、並びに②1.06 及び 1.12 であった (外国人データ)。

(後略)

・強い CYP3A 誘導剤：

強い CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤の添付文書「16.7 薬物相互作用」より抜粋

16.7.1 リファンピシン

（中略）

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

・プロトンポンプ阻害剤：

プロトンポンプ阻害剤との併用により、胃内 pH の上昇により本剤の溶解度が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤の添付文書「16.7 薬物相互作用」より抜粋

16.7.2 オメプラゾール

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

・BCRP の基質となる薬剤：

本剤の BCRP 阻害作用により、BCRP の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があり、これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

本剤の添付文書「16.7 薬物相互作用」より抜粋

16.7.3 ロスバスタチンカルシウム

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（2.3%）

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

11.1.2 骨髄抑制

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 肝機能障害（6.4%）

[8.4 参照]

11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）

（解説）

- 11.1.1 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が複数例で認められたこと、また死亡に至った症例が報告されていることから記載した。
- 11.1.2 本剤の臨床試験において、血小板減少症、貧血及び好中球減少症が一定の頻度で認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象も複数例に認められていることから記載した。
- 11.1.3 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていることから記載した。
- 11.1.4 本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患は認められていないことから、現時点では本剤投与による間質性肺疾患の発現について、明確に結論づけることは困難である。しかしながら、骨髄線維症を適応症とする他の JAK 阻害作用を有する薬剤の電子添文において、間質性肺疾患が重大な副作用として注意喚起がされていることから、本剤においても注意喚起を促すため記載した。

なお、「11.1 重大な副作用」の項に記載している副作用の発現頻度は、主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における無作為化期（24 週間）の併合解析において本剤投与群で認められた有害事象のうち、治験責任医師により本剤との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された有害事象の発現頻度を記載している。間質性肺疾患については、治験責任医師により本剤との関連ありと評価された症例はなかったことから、「頻度不明」と記載した。

(2) その他の副作用

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

（解説）

本剤の臨床試験から得られた安全性データに基づき、本剤との因果関係について合理的な可能性があると判断された有害事象を「その他の副作用」として記載した（電子添文の 11.1.1～11.1.4 項に記載した事象を除く）。

「その他の副作用」の項に記載している副作用の発現頻度は、主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における無作為化期（24 週間）の併合解析において本剤投与群で認められた有害事象のうち、治験責任医師により本剤との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された有害事象の発現頻度を記載している。

（参考）

主要な第 III 相試験の SIMPLIFY-1 試験及び MOMENTUM 試験における無作為化期（24 週間）において、本剤投与群で認められた有害事象のうち、治験責任医師により本剤との因果関係について「合理的な可能性あり」と評価された事象（副作用）を表 3 に示す。

表3 副作用とその発現状況（SIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験における無作為化期（24週間））

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器 官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=344) 発現例数 (発現割合)
全副作用発現例数 (%)	214 (62.2%)
神経系障害	83 (24.1%)
頭痛	30 (8.7%)
浮動性めまい	29 (8.4%)
錯感覚	19 (5.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (4.9%)
感覚鈍麻	3 (0.9%)
失神寸前の状態	3 (0.9%)
平衡障害	2 (0.6%)
振戦	2 (0.6%)
注意力障害	1 (0.3%)
異常感覚	1 (0.3%)
味覚不全	1 (0.3%)
嗜眠	1 (0.3%)
記憶障害	1 (0.3%)
神経系障害	1 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3%)
多発ニューロパチー	1 (0.3%)
傾眠	1 (0.3%)
失神	1 (0.3%)
味覚障害	1 (0.3%)
胃腸障害	82 (23.8%)
悪心	35 (10.2%)
下痢	33 (9.6%)
腹痛	10 (2.9%)
嘔吐	10 (2.9%)
便秘	6 (1.7%)
腹部不快感	3 (0.9%)
腹部膨満	3 (0.9%)
胃食道逆流性疾患	3 (0.9%)
口内乾燥	2 (0.6%)
鼓腸	2 (0.6%)
上腹部痛	1 (0.3%)
消化不良	1 (0.3%)
胃腸出血	1 (0.3%)
歯肉出血	1 (0.3%)
血便排泄	1 (0.3%)
腹膜腔出血	1 (0.3%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器 官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=344) 発現例数 (発現割合)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3%)
直腸出血	1 (0.3%)
口内炎	1 (0.3%)
歯痛	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	78 (22.7%)
血小板減少症	57 (16.6%)
貧血	20 (5.8%)
好中球減少症	13 (3.8%)
白血球減少症	7 (2.0%)
白血球増加症	3 (0.9%)
リンパ球減少症	2 (0.6%)
発熱性好中球減少症	1 (0.3%)
リンパ球増加症	1 (0.3%)
脾静脈血栓症	1 (0.3%)
血小板増加症	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (11.0%)
疲労	17 (4.9%)
無力症	9 (2.6%)
末梢性浮腫	3 (0.9%)
発熱	3 (0.9%)
重力性浮腫	2 (0.6%)
倦怠感	2 (0.6%)
胸部不快感	1 (0.3%)
胸痛	1 (0.3%)
歩行障害	1 (0.3%)
炎症	1 (0.3%)
粘膜の炎症	1 (0.3%)
浮腫	1 (0.3%)
疼痛	1 (0.3%)
臨床検査	38 (11.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.2%)
血中クレアチニン増加	8 (2.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.0%)
血小板数減少	6 (1.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.5%)
好中球数減少	4 (1.2%)
血中ビリルビン増加	2 (0.6%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.6%)
体重減少	2 (0.6%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3%)
抱合ビリルビン増加	1 (0.3%)
血中重炭酸塩減少	1 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3%)
心電図 QT 延長	1 (0.3%)
全身健康状態異常	1 (0.3%)
リパーゼ増加	1 (0.3%)
血小板数増加	1 (0.3%)
血管障害	38 (11.0%)
潮紅	15 (4.4%)
低血圧	15 (4.4%)
高血圧	4 (1.2%)
血腫	3 (0.9%)
深部静脈血栓症	2 (0.6%)
大動脈血栓症	1 (0.3%)
充血	1 (0.3%)
末梢冷感	1 (0.3%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器 官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=344) 発現例数 (発現割合)
出血性ショック	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	28 (8.1%)
そう痒症	7 (2.0%)
発疹	6 (1.7%)
紅斑	4 (1.2%)
斑状出血	2 (0.6%)
寝汗	2 (0.6%)
ざ瘡	1 (0.3%)
脱毛症	1 (0.3%)
薬疹	1 (0.3%)
皮膚乾燥	1 (0.3%)
多汗症	1 (0.3%)
点状出血	1 (0.3%)
紫斑	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	1 (0.3%)
毛孔性皮疹	1 (0.3%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3%)
皮膚変色	1 (0.3%)
皮膚潰瘍	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	21 (6.1%)
筋痙縮	5 (1.5%)
四肢痛	5 (1.5%)
関節痛	4 (1.2%)
筋肉痛	2 (0.6%)
背部痛	1 (0.3%)
筋力低下	1 (0.3%)
筋骨格痛	1 (0.3%)
頸部痛	1 (0.3%)
シェーグレン症候群	1 (0.3%)
脊椎痛	1 (0.3%)
腱鞘炎	1 (0.3%)
眼障害	19 (5.5%)
霧視	6 (1.7%)
核性白内障	3 (0.9%)
白内障	1 (0.3%)
皮質白内障	1 (0.3%)
霰粒腫	1 (0.3%)
眼刺激	1 (0.3%)
流涙増加	1 (0.3%)
黄斑変性	1 (0.3%)
眼窩浮腫	1 (0.3%)
羞明	1 (0.3%)
光視症	1 (0.3%)
網膜出血	1 (0.3%)
視力低下	1 (0.3%)
視力障害	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	19 (5.5%)
食欲減退	5 (1.5%)
ビタミンB1欠乏	5 (1.5%)
高カリウム血症	4 (1.2%)
高尿酸血症	3 (0.9%)
脱水	1 (0.3%)
高カルシウム血症	1 (0.3%)
高クレアチニン血症	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	1 (0.3%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名* *ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 24.0 (MedDRA/J version 24.0) の器 官別大分類及び基本語を使用	本剤投与群 (N=344) 発現例数 (発現割合)
低カルシウム血症	1 (0.3%)
ビタミンB群欠乏	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (4.7%)
呼吸困難	6 (1.7%)
咳嗽	4 (1.2%)
労作性呼吸困難	2 (0.6%)
鼻出血	2 (0.6%)
誤嚥性肺炎	1 (0.3%)
肺塞栓症	1 (0.3%)
ラ音	1 (0.3%)
腎および尿路障害	9 (2.6%)
慢性腎臓病	2 (0.6%)
腎不全	2 (0.6%)
急性腎障害	1 (0.3%)
血尿	1 (0.3%)
腎結石症	1 (0.3%)
夜間頻尿	1 (0.3%)
蛋白尿	1 (0.3%)
腎機能障害	1 (0.3%)
尿失禁	1 (0.3%)
耳および迷路障害	8 (2.3%)
回転性めまい	6 (1.7%)
耳鳴	2 (0.6%)
感染症および寄生虫症	8 (2.3%)
膀胱炎	2 (0.6%)
带状疱疹	2 (0.6%)
皮膚感染	2 (0.6%)
蜂巣炎	1 (0.3%)
陰部带状疱疹	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	1 (0.3%)
尿路感染	1 (0.3%)
心臓障害	6 (1.7%)
心房細動	3 (0.9%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.3%)
期外収縮	1 (0.3%)
動悸	1 (0.3%)
心嚢液貯留	1 (0.3%)
肝胆道系障害	4 (1.2%)
肝炎	2 (0.6%)
胆汁うっ滞	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	1 (0.3%)
門脈血栓症	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.2%)
挫傷	3 (0.9%)
外傷性血腫	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	2 (0.6%)
会陰痛	1 (0.3%)
前立腺炎	1 (0.3%)
免疫系障害	1 (0.3%)
過敏症	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.3%)
神経過敏	1 (0.3%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意**14. 適用上の注意****14.1 薬剤交付時の注意**

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

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

（解説）

本剤は乾燥剤を同封したボトル包装品であり、湿気を避けるため、ボトル包装品のまま患者に交付すること。また、薬剤交付後も乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

12. その他の注意**(1) 臨床使用に基づく情報****15. その他の注意****15.1 臨床使用に基づく情報**

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

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

（解説）

15.1.1 本剤の臨床試験において認められた静脈血栓塞栓症は少数例であることや、悪性腫瘍は静脈血栓塞栓症の発現リスクであることから、現時点では本剤投与と静脈血栓塞栓症との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、関節リウマチ等を適応症とする他の JAK 阻害作用を有する薬剤の電子添文において、静脈血栓塞栓症が重大な副作用として注意喚起がされていることから、本剤の臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況を情報提供するため記載した。

15.1.2 本剤の臨床試験において認められた心血管系事象及び悪性腫瘍は少数例であることから、現時点では本剤投与と心血管系事象及び悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、関節リウマチ等を適応症とする他の JAK 阻害作用を有する薬剤の電子添文において、心血管系事象及び悪性腫瘍が重大な副作用として注意喚起がされていることから、他の JAK 阻害作用を有する薬剤における心血管系事象及び悪性腫瘍の発現リスクについて情報提供するため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 イヌの反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）の2.9倍の投与で後囊下白内障の発生頻度の増加が認められた。
- 15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、臨床最大曝露量（Cmax）の42倍の投与で末梢神経伝達障害が認められた。
- 15.2.3 ラットのがん原性試験において、臨床曝露量（AUC）の38倍の投与で精巣間細胞（ライディッヒ細胞）腺腫の増加が認められた。
- 15.2.4 ラットにおいて、雄で臨床曝露量（AUC）の約43倍の投与で、受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められた。

（解説）

- 15.2.1 動物実験（イヌ）において後囊下白内障の発生頻度の増加が認められた。主要な第Ⅲ相試験のSIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験において、本剤投与群で白内障に関連した有害事象が認められているものの、長期投与時の発現割合は曝露期間を考慮すると増加傾向が認められなかったこと、それぞれの試験に組み入れられた症例の平均年齢は64.7歳及び70.4歳であることを踏まえると、本剤投与と白内障との関連について明確に結論付けることは困難である。情報提供のため、動物実験の所見を記載した。
- 15.2.2 他のJAK阻害剤の臨床試験において重篤な神経障害であるウェルニッケ脳症が認められている。JAK作用機序を有する本剤においても同様の影響が発現する可能性について検討するため、動物実験（ラット）で、末梢神経に対する電気生理学的及び末梢神経の病理組織学的検査を実施したところ、本剤投与により尾神経及び指神経伝達速度の遅延が認められたことから、当該情報を提供するため記載した。なお、主要な第Ⅲ相試験のSIMPLIFY-1試験及びMOMENTUM試験の本剤投与群において、ウェルニッケ脳症は報告されなかった。
- 15.2.3 動物実験（ラット）において、男性ホルモンを産出する精巣間細胞（ライディッヒ細胞）の腺腫の増加が認められたことから、当該情報を提供するため記載した。
- 15.2.4 動物実験（ラット）において、雄で受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められたことから、当該情報を提供するため記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系、並びに末梢神経機能に関連するイオンチャンネルに対する作用を検討した。結果の概略を以下に示す。

試験項目	動物種	方法／観察項目	投与方法	投与量／濃度	試験結果
中枢神経系	ラット (SD)	一般症状及び行動観察 (Irwin 変法)、直腸温	経口	0、25、75、250 mg/kg	≥75mg/kg : 体温低下
末梢神経系	HEK293 細胞 (hKv1.1 及び hKv1.2) CHO 細胞 (hHCN2、hNav1.6、hNav1.7 及び hNav1.8)	ピーク電流 (Whole cell patch clamp)	<i>in vitro</i>	0.05、0.1、1、3 μM	影響なし (IC50>3μM)
呼吸系	ラット (SD)	一般状態、1 回換気量、呼吸数、分時換気量 (Head-out plethysmography)	経口	0、25、75、250 mg/kg	影響なし
心血管系	hERG 発現 HEK293 細胞	テール電流 (Whole cell patch clamp)	<i>in vitro</i>	1、10、100nM、1、10μM	IC50>10μM
	イヌノビーグル	一般状態、心拍数、心電図パラメータ、動脈圧 (テレメトリー法)、TK	経口	0、5、30、100 mg/kg	≥30mg/kg: 動脈圧の用量依存的な低下 100mg/kg : 心拍数増加、PR、RR 及び QT 間隔の短縮

(3) その他の薬理試験

モメロチニブ (MMB) の副次的薬理作用に起因した毒性が発現する可能性について *in vitro* 評価を実施した。

1) AdverseReactionEnzymes パネルにおける MMB の作用

MMB (10μM) は、イオンチャンネル、トランスポーター及び受容体パネルを用いた放射性リガンド結合試験において 42 標的中 31 種に有意な影響を示さなかったが、CAMK2D、CAMK4、HIPK2、PKD2、FGFR1、FGFR2、STK17A、IKK1、PHKG2、UGT1A1 及び PDE4 を有意に阻害した。JAK2、JAK1 及び ACVR1 に対する MMB の親和性は低濃度 (nM) のため、上記最初の 9 分子に対する MMB の阻害活性は無視できるものと考えられた。PDE4 及び UGT1A1 に関して補足試験を実施したところ、MMB は阻害作用を示し、その IC50 値はそれぞれ 16.4 及び 0.3μM であった。

2) 酵素及び受容体パネルにおける MMB の作用

30 種類の受容体パネル試験において、MMB (10μM) は、アデノシン、アドレナリン、ドパミン、ムスカリン、ニコチン、イミダゾリン、γ-アミノ酪酸、N-メチル-D-アスパラギン酸、オピオイド μ、プロスタノイド、GPCR103、ヒスタミン H1、ホルボールエステル及びロリプラム受容体、並びに L 型カルシウムチャンネル、ATP 感受性カリウムチャンネル、hERG チャンネル、ナトリウムチャンネル site 2 及びノルエピネフリントランスポーターに対して有意な阻害を示さなかった (50%以下の阻害と定義)。

また、血管作動性受容体及びカルシウムチャンネル (アドレナリン α 及び β、アンジオテンシン AT1、並びにジヒドロピリジン、ベンゾチアゼピン及びフェニルアルキルアミン L 型カルシウムチャンネル) に対しても、MMB は試験濃度 (10μM) で有意な阻害を示さなかった (50%以下の阻害と定義)。

3) チアミン取り込みに対する作用

MMB 及び M21 は、Caco-2 及びチアミントランスポーター過剰発現細胞を用いたチアミン輸送を阻害しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	被験物質	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス (C57BL6)	遊離塩基	経口	5、10、15、20 BID	>20 BID
マウス (BALB/c)	遊離塩基	経口	20、30、40、50 BID	>50 BID
ラット (SD)	遊離塩基	経口	20、40、60 BID	>60 BID
		静脈内	7.5、15、30、60 BID	>60 BID
ラット (SD)	二硫酸塩	経口	50、250、500、750	750
イヌ (ビーグル犬)	二硫酸塩	経口	15、45、90、150、250、500、1000	>1000

C57BL6 マウス及び BALB/c マウスにそれぞれ 20 及び 50mg/kg までを 1 日 2 回投与したところ、忍容性は良好であった。

SD ラットに MMB (二硫酸塩) を単回経口投与した時の MTD は 500mg/kg であった。750mg/kg 群では、雄 1 例を試験 5 日に安楽死させ、雌 1 例が試験 6 日に死亡した。これらの動物の一般状態観察では、振戦、立毛、異常呼吸、瞳孔散大、四肢の赤色化及び活動低下が認められたが、剖検では雄において大腸及び小腸の膨満並びに異常内容物(黒色)がみられたのみであった。500mg/kg 群では、雌雄で四肢の赤色化が認められた。500 及び 750mg/kg 群では、試験 4~8 日に体重減少及び体重増加抑制(摂餌量の低値を伴う)が認められた。血液学的変化として、250mg/kg 以上の群で用量依存的な網状赤血球数及び白血球数の低値がみられ、500mg/kg 以上の群ではヘマトクリット及び血小板数の低値も認められた(いずれも可逆的)。また、雄 SD ラットに MMB (遊離塩基) の 60mg/kg までを 1 日 2 回(12 時間間隔)経口又は静脈内投与した時の MTD は、いずれも 60mg/kg BID (120mg/kg) 超であった。

イヌに MMB (二硫酸塩) の 1000mg/kg までを単回経口投与した結果、250mg/kg 以上の群で試験 3 日までに流涎、嘔吐、水様便/便色の異常及び耳介の蒼白化、500mg/kg 以上の群で投与直後に嘔吐が認められ、1000mg/kg 群では水分補給が必要であった。試験 1、8 及び 15 日の血漿中チオシアン酸濃度は 1.0~3.3mg/L であった。血漿中チオシアン酸濃度に用量依存性はみられず、対照群の血漿中チオシアン酸濃度の範囲内(2.3~3.8mg/L)であった。500mg/kg 以上の群で嘔吐がみられ、MMB の経口吸収に影響を及ぼした可能性があるため、MTD は特定できなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (系統)	被験物質	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (SD)	二硫酸塩	経口	4 週間	25、50、125	推定できず (対照群でも媒体の低 pH に起因すると考えられる重篤な所見がみられたため)	0 (対照群) : 死亡(媒体に関連)、一般状態変化(円背位、四肢の冷感、立毛、喘鳴、歩行異常)、体重減少、胃・十二指腸: 潰瘍・炎症・壊死、腎臓: 尿細管拡張・壊死、肝臓: 細胞分裂亢進・細胞変化 ≥25: 白血球・好中球・リンパ球・単球・好酸球・好塩基球の低値、骨髄・脾臓: 細胞密度低下、胸腺・リンパ節: リンパ球枯渇 125: 死亡、一般状態変化(対照群と同様の所見)、体重減少、体重増加抑制、不整性周期、脾臓: リンパ球枯渇、精巣: 変性(精細管上皮変性、精巣上体の精子数減少)

ラット (SD)	二塩酸塩	経口	4週間	10、30、100	推定できず	<p>≥10：腎臓：近位尿管上皮の空胞化、子宮：頸部の上皮変性、精巣：変性、精巣上体：管腔内の細胞残屑</p> <p>≥30：消化管：出血、卵巣：嚢胞増加、骨髄：脂肪組織の増加</p> <p>100：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、白血球パラメータの低値、心臓：心基部の出血、肝臓：単核球浸潤の発現頻度減少、骨髄：異形成・リンパ球枯渇</p>
ラット (SD)	二塩酸塩	経口	13週間	4.3、17、68	17	<p>≥4.3：脾臓重量の低値、腸間膜リンパ節：赤血球増加/食食、リンパ球・好塩基球数の低値</p> <p>≥17：体重増加抑制、摂餌量の低値、胸腺重量の低値、好酸球数の低値</p> <p>68：流涎、体重の低値、赤血球数の低値、精巣・精巣上体重量の低値、脾臓・胸腺：リンパ球枯渇、精巣：胚上皮の変性/萎縮、精巣上体：精子数減少・生殖細胞残屑</p>
ラット (SD)	二塩酸塩	経口	26週間	5、15、50	5	<p>≥5：白血球・リンパ球・好酸球・好塩基球数の低値、脾臓・リンパ節・胸腺・腸管関連リンパ組織：リンパ球枯渇、骨髄：細胞密度低下</p> <p>≥15：腎臓：尿細管変性/再生</p> <p>50：死亡、流涎、口周囲の赤色物質、体重増加抑制、摂餌量の低値、尾神経・指神経伝導速度の遅延、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、網状赤血球・平均赤血球容積の高値、総ビリルビンの高値、肝臓・腎臓・脾臓：色素沈着、下顎・腸間膜リンパ節：赤血球増加/赤血球食食、精巣：変性/萎縮、精巣上体：精子数減少/生殖細胞残屑</p>
イヌ (ビーグル犬)	二塩酸塩	経口	4週間	5、30、100	30	<p>≥5：胸腺：萎縮</p> <p>≥30：触診可能な心拍、異常歩行、嗜眠、胆嚢：上皮肥大、肝臓：細胞質希薄化、骨髄：細胞密度低下</p> <p>100：食欲不振、消瘦、活動低下、頬周囲からの出血、体重減少、死亡（安楽死）、軟便/液状便、嘔吐、流涎、胸腺・脾臓重量の低値、リンパ節：リンパ球枯渇</p>
イヌ (ビーグル犬)	二塩酸塩	経口	13週間	8.5、17、51 QD	51 QD	<p>≥8.5 QD：吐物、皮膚冷感/温感</p> <p>≥17 QD：心拍数増加</p> <p>51 QD：体重の低値、摂餌量の低値</p>
				8.5 BID	8.5 BID	8.5 BID：消瘦
イヌ (ビーグル犬)	二塩酸塩	経口	39週間	10、20、50	20	<p>≥10：嘔吐、流涎、軟便/水様便、体重増加抑制、赤血球量の低値</p> <p>≥20：ALTの高値、肝臓重量の高値</p> <p>50：死亡（安楽死）、体重減少、白内障、赤血球分布幅の増加、リンの低値、腎臓：尿管上皮細胞空胞化、骨髄：細胞密度低下、精巣：精子細胞/精母細胞の変性、精巣上体：生殖細胞残屑</p>

ラット及びイヌのそれぞれ最長 26 及び 39 週間反復投与試験における毒性所見として、MMB の薬理作用に関連した変化（リンパ系及び骨髄組織での血液学的変化及び臓器重量の変化を含む）が認められた。摂餌量の低値を伴う体重減少及び体重増加量の低値がみられ、高用量ではより顕著にみられ、悪影響と考えられた。また、高用量では、精巣（変性）、眼（39 週間投与後のイヌの白内障）、腎臓（尿管変性/再生）、消化管、心臓及び肝臓に変化が認められた。ラットでは、13 週間投与後に末梢神経伝導速度の低下がみられた（26 週間投与後で回復性あり）。

(3) 遺伝毒性試験

MMB は、*in vitro* 細菌を用いた復帰突然変異試験（MMB 二塩酸塩を使用）、*in vitro* ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（MMB 二硫酸塩を使用）及び *in vivo* ラット小核試験（MMB 二塩酸塩を使用）において、変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

rasH2 マウスを用いた 26 週間投与試験において、がん原性を示さなかった。

ラットを用いた 104 週間投与試験において、MMB の 15mg/kg/日群（最高用量）で精巣間細胞（ライディッヒ細胞）腺腫の発現頻度の増加が認められた。ラットのライディッヒ細胞腺腫は、JAK 阻害薬のオフターゲット作用であるプロラクチンシグナル伝達経路の阻害に関連したものと考えられる。ヒトのライディッヒ細胞はプロラクチン依存性を示さないため、ヒトでの腫瘍形成リスクは低いと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

試験系	動物種 (系統)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄受胎能	ラット (SD)	経口	5、25、100/68 ^a	雄受胎能：5
雌受胎能及び 初期胚発生	ラット (SD)	経口	5、25、100/68 ^b	雌受胎能：25 初期胚発生：5
胚・胎児発生	ラット (SD)	経口	2、6、12	母動物：12 胚・胎児発生：6
	ウサギ (NZW)	経口	7.5、30、60	母動物：7.5 胚・胎児発生：60
出生前・後発生 及び母体機能	ラット (SD)	経口	2、6、12	母動物の生殖能：2 次世代の出生前・後発生：2

a：雌ラットの受胎能に関する試験において、100 mg/kg 日群で死亡がみられたことから、試験 5 日以降は 68mg/kg 日に減量

b：100mg/kg 日群で死亡がみられたことから、試験 5 日以降は 68mg/kg 日に減量

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄で受胎能の低下がみられ、雄受胎能に対する無毒性量は 5mg/kg/日と推定された。雌では、100/68mg/kg/日群で妊娠動物数の低値、早期吸収胚及び着床後胚死亡の高値がみられ、大部分の妊娠ラットで生存胎児を得ることができなかった。母動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は 25mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 5mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児毒性がみられたが、催奇形性は認められなかった。12mg/kg/日以上群では、早期吸収胚及び着床後胚死亡率の高値、妊娠子宮重量の低値、生存胎児数及び胎児体重の低値が認められた。17mg/kg/日群では内臓変異である腕頭動脈欠損の増加が認められた。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は、それぞれ 12 及び 6mg/kg/日と推定された。ウサギでは、30mg/kg/日以上群で母動物毒性が観察された。胚・胎児毒性としては、75mg/kg 群の母動物 1 例で着床後胚死亡の高値、胎児重量の低値が認められた。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は、それぞれ 7.5 及び 60mg/kg/日であった。受胎能及び胚・胎児発生に対する影響は、ラット及びイヌの生殖器で認められた悪影響と一致していた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、他の生殖発生毒性試験と同様、6mg/kg/日以上群の母動物で着床後胚死亡率の高値が認められた。12mg/kg/日群では出産児数の低値、6 及び 12mg/kg/日群で出生児生存率の低値がみられた。6 及び 12mg/kg/日群では、生後 14～21 日に出生児生存率が有意に低下したが、この群では明らかな母動物毒性が認められなかったことから、乳汁を介した曝露による出生児への直接的影響と考えられた。12mg/kg/日群では、母動物の体重への影響に関連して出生児体重の低値が成長期及び妊娠期間中に観察された。母動物の生殖能、次世代の発生及び出生児の一般毒性に対する無毒性量はいずれも 2mg/kg/日と推定された。

幼若ラットを用いた毒性試験では、MMB の 10mg/kg/日群で可逆的な脛骨及び大腿骨長の短縮（体重増加量及び摂餌量の低値に関連）、亀頭包皮分離の遅延、前肢握力の低下、並びに雄で記憶障害がみられた。雌では着床後胚死亡率の高値を伴う生殖能の低下が観察された。これらのことから、無毒性量は 3mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

MMB はウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性 (BCOP) 試験において重篤な眼刺激性を示した。

MMB は *in vitro* 膜バリア Corrositex を用いた試験において腐食性を示すと考えられ、UN Packing Group III (UN GHS Hazard Statement H314「重度の皮膚熱傷及び眼損傷を引き起こす」カテゴリー1C) に分類された。

MMB はマウスの局所リンパ節増殖試験において皮膚感作性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

光毒性

MMB は 198 及び 285nm の 2 つの吸収極大を示したが、*in vitro* ニューラルレッド取り込み試験で光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オムジャラ錠 100mg、オムジャラ錠 150mg、オムジャラ錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モメロチニブ塩酸塩水和物、劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：ルキシソリチニブリン酸塩

7. 国際誕生年月日

2023 年 9 月 15 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オムジャラ錠 100mg	2024年6月24日	30600AMX00155000	2024年8月15日	2024年8月15日
オムジャラ錠 150mg	2024年6月24日	30600AMX00156000	2024年8月15日	2024年8月15日
オムジャラ錠 200mg	2024年6月24日	30600AMX00157000	2024年8月15日	2024年8月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2024年6月24日～2032年6月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2025年8月末日まで、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1コード (販売包装単位)
オムジャラ錠 100mg	4291083F1022	4291083F1022	129711901	622971101	14987246790021
オムジャラ錠 150mg	4291083F2029	4291083F2029	129712601	622971201	14987246790045
オムジャラ錠 200mg	4291083F3025	4291083F3025	129713301	622971301	14987246790069

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 赤司 浩一ほか. 骨髄線維症診療の参照ガイド第6版 令和4年度改訂版. 令和5年(2023年)3月
- 2) Greenfield G, et al. : J Hematol Oncol. 2021 ; 14 (1) : 103. (PMID : 34193229)
- 3) Seif F, et al. : Cell Commun Signal. 2017 ; 15 (1) : 23. (PMID : 28637459)
- 4) da Costa Reis Monte-Mor B, et al. : Leukemia. 2009 ; 23 (1) : 144-152. (PMID : 18843287)
- 5) Walz C, et al. : J Biol Chem. 2006 ; 281 (26) : 18177-18183. (PMID : 16632470)
- 6) Kleppe M, et al. : Cancer Discov. 2015 ; 5 (3) : 316-331. (PMID : 25572172)
- 7) Kralovics R, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 352 (17) : 1779-1790. (PMID : 15858187)
- 8) Leimkuhler NB, et al. : Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1) : 294-302. (PMID : 31808897)
- 9) Zambetti NA, et al. : Cell Stem Cell. 2016 ; 19 (5) : 613-627. (PMID : 27666011)
- 10) Čokić VP, et al. : Mediators Inflamm. 2015 ; 2015 : 453020. (PMID : 26491227)
- 11) Schepers K, et al. : Cell Stem Cell. 2013 ; 13 (3) : 285-299. (PMID : 23850243)
- 12) Rooney L, et al. : ACS Omega. 2021 ; 6 (32) : 20729-20734. (PMID : 34423181)
- 13) Lowery JW, et al. : Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 ; 10 (4) : a022327. (PMID : 28389444)
- 14) Ganz T. Physiol Rev. 2013 ; 93 (4) : 1721-1741. (PMID : 24137020)
- 15) Steinbicker AU, et al. : Blood. 2011 ; 117 (18) : 4915-4923. (PMID : 21393479)
- 16) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myeloproliferative neoplasms ; version 1. 2024.
- 17) Vannucchi AM, et al. : Ann Oncol. 2015 ; 26 (Suppl 5) : v85-99. (PMID : 26242182)
- 18) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2023年版. 金原出版. 2023.
- 19) ボンゾール錠100mg添付文書
- 20) ボンゾール錠200mg添付文書
- 21) 承認時評価資料 : 海外第I/II相臨床試験 (CCL09101試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 22) 承認時評価資料 : 海外第I/II相試験 (YM387-II-02試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 23) 承認時評価資料 : 海外第I相試験 (GS-US-352-0102試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6、2.7.1.
- 24) 承認時評価資料 : 国際共同第III相試験 (GS-US-352-0101試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 25) Mesa RA, et al. : J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 3844-3850. (PMID : 28930494)
- 26) 承認時評価資料 : 海外第III相試験 (SRA-MMB-301試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 27) Verstovsek S, et al. : Lancet. 2023 ; 401 : 269-280. (PMID : 36709073)
- 28) 承認時評価資料 : 海外第III相試験 (GS-US-352-1214試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 29) Harrison CN, et al. : Lancet Haematol. 2018 ; 5 (2) : e73-e81. (PMID : 28930494)
- 30) 承認時評価資料 : 海外第II相臨床試験 (SRA-MMB-4365試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 31) 承認時評価資料 : 海外第I相臨床試験 (GS-US-352-0108試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 32) 承認時評価資料 : 海外第II相試験 (GS-US-352-1672試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 33) 承認時評価資料 : 海外第I相試験 (GS-US-352-1150試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 34) 承認時評価資料 : 海外第II相臨床試験 (GS-US-352-1154試験) 2024年6月承認、CTD2.7.6.
- 35) Tyner JW, et al. : Blood. 2010 ; 115 (25) : 5232-5240. (PMID : 20385788)
- 36) Asshoff M, et al. : Blood. 2017 ; 129 (13) : 1823-1830. (PMID : 28188131)

2. その他の参考文献

- 海外第II相試験 (GS-US-352-1672試験) : Oh ST, et al. : Blood Adv. 2020 ; 4 : 4282-4291. (PMID : 32915978)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国（2023年9月）、英国及び欧州（2024年1月）において承認を取得した。

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline
販売名	OJJAARA
剤形・規格	Tablets: 100 mg, 150 mg, 200 mg.
効能又は効果	OJJAARA is indicated for the treatment of intermediate or high-risk myelofibrosis (MF), including primary MF or secondary MF [post-polycythemia vera (PV) and post-essential thrombocythemia (ET)], in adults with anemia.
用法及び用量	The recommended dosage of OJJAARA is 200 mg orally once daily. OJJAARA may be taken with or without food. Swallow OJJAARA tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets. If a dose of OJJAARA is missed, the next scheduled dose should be taken the following day.

(2023年9月版)

国名	英国
会社名	GlaxoSmithKline UK Limited
販売名	Omjjara
剤形・規格	Tablets: Omjjara 100 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg momelotinib. Omjjara 150 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 150 mg momelotinib. Omjjara 200 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains momelotinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 200 mg momelotinib.
効能又は効果	Omjjara is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with moderate to severe anaemia who have primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis and who are Janus Kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with ruxolitinib.
用法及び用量	Omjjara should not be used in combination with other JAK inhibitors. The recommended dose is 200 mg once daily. Complete blood cell count and liver function tests must be performed before initiating treatment, periodically during treatment, and as clinically indicated. Dose modifications Dose modifications should be considered for haematologic and non-haematologic toxicities.

(2024年2月版)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

骨髄線維症

6. 用法及び用量

通常、成人にはモメロチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

出 典	記載内容
米国の添付文書 (2023年9月版)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data on the use of OJJAARA in pregnant women are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. Based on animal reproduction studies conducted in rats and rabbits, momelotinib may cause embryo-fetal toxicity at exposures lower than the expected exposure in patients receiving 200 mg once daily. OJJAARA should only be used during pregnancy if the expected benefits to the mother outweigh the potential risks to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of momelotinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. It is not known whether OJJAARA is excreted in human milk. Momelotinib was present in rat pups following nursing from treated dams with adverse effects observed in the offspring. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, patients should not breastfeed during treatment with OJJAARA, and for at least 1 week after the last dose of OJJAARA.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential Contraception Advise females of reproductive potential who are not pregnant to use highly effective contraception during therapy and for at least 1 week after the last dose of OJJAARA.</p>

<p>英国の添付文書 (2024年2月版)</p>	<p><u>Women of childbearing potential/Contraception</u> Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant whilst receiving Omjjara. It is currently unknown whether Omjjara may reduce the effectiveness of systemically acting hormonal contraceptives, therefore women using systemically acting hormonal contraceptives should add a barrier method during treatment and for at least 1 week after the last dose of Omjjara (see sections 4.4 Special warnings and precautions for use and 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of momelotinib in pregnant women. Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity at exposures lower than human exposure at the recommended dose (see section 5.3). Based on its mechanism of action, Omjjara may cause foetal harm. As a JAK inhibitor, Omjjara has been shown to cause embryo-foetal mortality and teratogenicity in pregnant rats and rabbits at clinically-relevant exposures. Omjjara is contraindicated during pregnancy (see section 4.3 Contraindications). If Omjjara is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should discontinue treatment and be advised of the potential hazard to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether momelotinib/metabolites are excreted in human milk. Momelotinib was present in rat pups following nursing from treated dams with adverse events in the offspring (see section 5.3 Preclinical safety data). A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Omjjara is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3 Contraindications).</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effects of momelotinib on human male or female fertility. In animal studies, momelotinib impaired fertility in male and female rats (see section 5.3 Preclinical safety data).</p>
-------------------------------	---

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2023年9月版)</p>	<p><u>Pediatric Use</u> The safety and effectiveness of OJJAARA in pediatric patients have not been established.</p>
<p>英国の添付文書 (2024年2月版)</p>	<p><u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Omjjara in children and adolescents less than 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246790069

(オムジャラ錠200mg)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1