

2026年5月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

874291

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)阻害剤

薬価基準収載

インレビック®カプセル100mg

INREBIC® capsules

フェドラチニブ塩酸塩水和物カプセル

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

剤形	硬カプセル剤
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	インレビックカプセル 100mg： 1カプセル中 フェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30mg （フェドラチニブとして 100mg）
一般名	和名：フェドラチニブ塩酸塩水和物 洋名：Fedratinib Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年2月27日 薬価基準収載年月日：2026年5月20日 販売開始年月日：2026年6月1日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 コンタクトセンター TEL：0120-108-100 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://jp.recordatirarediseases.com

本 IF は 2026 年 5 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 開発の経緯
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項… 3
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
2. 一般名…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 35
2. 薬理作用…………… 35

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 42
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 46
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 46
4. 吸収…………… 47
5. 分布…………… 47
6. 代謝…………… 49
7. 排泄…………… 50

8. トランスポーターに関する情報…………… 51
9. 透析等による除去率…………… 51
10. 特定の背景を有する患者…………… 51
11. その他…………… 52

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…………… 53
2. 禁忌内容とその理由…………… 53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由… 53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由… 53
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意… 54
7. 相互作用…………… 56
8. 副作用…………… 57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 65
10. 過量投与…………… 65
11. 適用上の注意…………… 65
12. その他の注意…………… 65

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 66
2. 毒性試験…………… 67

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 73
2. 有効期間…………… 73
3. 包装状態での貯法…………… 73
4. 取扱い上の注意…………… 73
5. 患者向け資材…………… 73
6. 同一成分・同効薬…………… 73
7. 国際誕生年月日…………… 73
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…………… 74
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…………… 74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 74
11. 再審査期間…………… 74
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 74
13. 各種コード…………… 74
14. 保険給付上の注意…………… 74

XI. 文献

1. 引用文献…………… 75
2. その他の参考文献…………… 76

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 77
2. 海外における臨床支援情報…………… 82

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…………… 85
2. その他の関連資料…………… 85

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-T}	AUC from time 0 to last quantifiable time	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	—	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC in one dosing interval	投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積
BAT	best available therapy	利用可能な最善の治療
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CL _{cr}	—	クレアチンクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	trough observed concentration	—
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System	動的国際予後判定システム
EC ₅₀	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	—
GGT	gamma glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
ITT	intent to treat	—
IWG-MRT	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment	—
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JH	JAK homology domain	JAK ホモロジードメイン
LOCF	last observation carried forward	—
Mayo PSS	Mayo Prognostic Scoring System	—

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form	骨髄線維症症状評価フォーム
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出されず
PCSA	potentially clinically significant abnormality	—
PP	per-protocol	—
SCID	Severe Combined Immunodeficiency	重症複合免疫不全
STAT	signal transducers and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
SVR	spleen volume reduction	脾臓容積の縮小
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インレビックカプセル 100mg[一般名：フェドラチニブ塩酸塩水和物カプセル、以下、フェドラチニブ]は、ヤヌスキナーゼ (JAK) 2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本剤は、JAK2 の下流のシグナル伝達分子 (STAT 等) のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

骨髄線維症は、造血幹細胞の異常な産生亢進による骨髄の線維化等が認められる骨髄増殖性腫瘍の一つであり¹⁾、原発性骨髄線維症、二次性の疾患として真性多血症から移行した骨髄線維症や本態性血小板血症から移行した骨髄線維症の病態がある²⁾。骨髄線維症では、JAK2 遺伝子、カルレティキュリン遺伝子、及び骨髄増殖性白血病ウイルス遺伝子の変異により JAK/STAT シグナル伝達経路が恒常的に活性化しており、病態形成に関与している^{3, 4)}。また、JAK2 遺伝子変異で多く見られる JAK2^{V617F} は、病態形成の主要な寄与因子であることが明らかとなり、骨髄線維症に対する JAK2 阻害剤の開発が行われた⁵⁾。

海外において、仏国 Sanofi 社により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクで JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験[EFC12153 試験(JAKARTA 試験)]が 2011 年 12 月から実施された。その後、同社により、脾腫を有する中間リスク又は高リスクでルキソリチニブによる治療に対して抵抗性又は不耐容の骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)] が 2012 年 4 月から実施された。しかしながら、2013 年 11 月に上記の臨床試験等においてウェルニッケ脳症が疑われる事象が複数例に認められたことを踏まえ、FDA から Full Clinical Hold が行われ、本剤のすべての臨床試験が中止された。その後、本剤によるウェルニッケ脳症のリスクに関する考察を踏まえ、臨床試験において適切な安全対策を実施することを前提として、2017 年 8 月に Full Clinical Hold が解除され、本剤の臨床試験が再開された。

米国では、JAKARTA 試験を主要な試験成績として、2019 年 1 月に骨髄線維症に係る承認申請が行われ、2019 年 8 月に「中等度リスク (Intermediate-2) 又は高リスクの原発性骨髄線維症、又は二次性骨髄線維症 (真性多血症後骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症) を有する成人患者の治療」を効能・効果として承認された。

欧州では、JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験を主要な試験成績として、2019 年 12 月に骨髄線維症に係る承認申請が行われ、2021 年 2 月に「原発性骨髄線維症、真性多血症後骨髄線維症、又は本態性血小板血症後骨髄線維症の成人患者における、疾患に関連する脾腫又は症状の治療。対象は、JAK 阻害剤未治療の患者、又はルキソリチニブによる治療歴を有する患者」を効能・効果として承認された。2025 年 2 月時点で、本剤は米国、欧州を含む、40 カ国以上で承認されている。

本邦においては、脾腫を有する中間リスク又は高リスクの骨髄線維症患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) が 2020 年 10 月から実施された。2024 年 8 月に「骨髄線維症」を予定される効能又は効果として「希少疾病用医薬品」の指定を受け、主に JAKARTA 試験、JAKARTA2 試験及び FEDR-MF-003 試験の成績に基づき、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が製造販売承認申請を行い、2025 年 6 月に「骨髄線維症」を効能又は効果として承認を取得した。2026 年 2 月にレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社へ製造販売承認が承継された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「骨髄線維症」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) フェドラチニブは、ヤヌスキナーゼ (JAK) 2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。フェドラチニブは、JAK2 の下流のシグナル伝達分子 (STAT 等) のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) JAK 阻害剤による治療歴がない骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (EFC12153 試験、JAKARTA 試験) において、主要評価項目である第 6 サイクル (24 週) 終了時点及びその 4 週間後に SVR35 を達成した患者の割合 [95%信頼区間] は、本剤 400mg 群 36.5% [26.8, 46.1] (35/96 例)、プラセボ群 1.0% [0, 3.1] (1/96 例) であり、プラセボ群と比較して本剤 400mg 群の優越性が検証された (群間差 [97.5%信頼区間] 35.4% [24.2, 46.7]、 $p < 0.0001$ vs プラセボ群、 χ^2 検定、両側有意水準 0.025、Bonferroni 補正による調整、検証的解析結果)。また、重要な副次評価項目である第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者の割合 [95%信頼区間] は、本剤 400mg 群で 39.6% [29.5, 49.6] (36/91 例)、プラセボ群で 8.2% [2.4, 14.1] (7/85 例) であった (群間差: 31.3% [97.5%信頼区間: 18.0, 44.6]、 χ^2 検定、 $p < 0.0001$ 、両側有意水準: 0.025、Bonferroni 補正による調整)。

(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)

- (3) ルキソリチニブによる治療歴のある骨髄線維症を対象とした海外第Ⅱ相試験 (ARD12181 試験、JAKARTA2 試験) において、主要評価項目である第 6 サイクル (24 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者の割合 [95%信頼区間] は、本剤 400mg 投与において 48.2% [37.1, 59.4] (40/83 例) であった。また、副次評価項目である第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者の割合 [95%信頼区間] は、26.7% [17.9, 37] (24/90 例) であった。

(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)

- (4) JAK 阻害剤による治療歴の有無を問わない骨髄線維症患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) において、主要評価項目である、第 6 サイクル (24 週) 終了時点でベースラインから 35%以上の脾臓容積の縮小 (SVR35) を達成した患者の割合 [95%信頼区間] は、本剤 400mg 投与において 71.4% [51.3, 86.8] (20/28 例) であり、事前に規定した有効性の主要評価項目の基準を達成した ($p < 0.001$ 、名目上の p 値、一標本片側正確検定)。

(「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照)

- (5) 重大な副作用として、脳症 (ウェルニッケ脳症含む)、感染症、骨髄抑制、出血、肝機能障害、間質性肺疾患、ぶどう膜炎があらわれることがある。
主な副作用 (5%以上) として、下痢、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、頭痛、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加、疲労が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・ 医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) ・ 患者向け資料 (インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
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	

本剤は「骨髄線維症」を予定される効能又は効果として 2024 年 8 月 28 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(R6 薬) 第 621 号] を受けている。

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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
脳症（ウェルニッケ脳症を含む） 骨髄抑制 感染症 肝機能障害 ぶどう膜炎 出血 腎機能障害患者への使用 CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	肺炎 心血管系事象 二次性悪性腫瘍 間質性肺疾患 重度の肝機能障害患者への使用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ）の作成と提供

※ 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

インレビックカプセル 100mg

(2) 洋名

Inrebic capsules

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェドラチニブ塩酸塩水和物 (JAN)

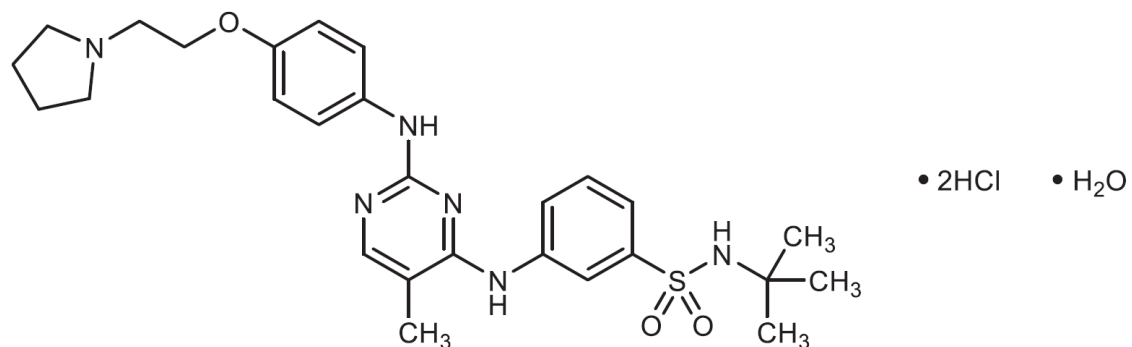
(2) 洋名（命名法）

Fedratinib Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム

-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 : C₂₇H₃₆N₆O₃S · 2HCl · H₂O

分子量 : 615.62

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

N-tert-Butyl-3-[(5-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl) ethoxy] anilino} pyrimidin-4-yl) amino] benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : SAR302503、TG101348、BMS-847943

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～類白色の固体である。

(2) 溶解性

フェドラチニブ塩酸塩水和物の各 pH の水に対する溶解度 (37°C)

条件	溶解度 (mg/mL) (平均、n=2)	24 時間後に測定した pH
0.1N 塩酸	112	1.1
pH 4.5 (50mM 酢酸ナトリウム緩衝液)	≥ 30*	4.3
pH 6.8 (50mM リン酸ナトリウム緩衝液)	0.02	6.8
pH 7.4 (50mM 酢酸ナトリウム緩衝液)	0.004	7.2

※ pH が低下し溶解性が高くなったため、飽和状態には至らなかった。

フェドラチニブ塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解度 (室温)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	104
メタノール	> 136
ジメチルスルホキシド	> 136
2-プロパノール	0.7
エタノール	13.7
テトラヒドロフラン	0.02
ジクロロメタン	0.06
アセトニトリル	0.6

(3) 吸湿性

動的水蒸気吸着測定装置を用いて検討した結果、吸湿性は示さなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量測定法により測定した結果、融点 (補外開始温度) は 218°C であった。

(5) 酸塩基解離定数

解離定数は、6.3 (ピリミジン基) 及び 9.5 (ピロリジン基) であった (20.5±0.5°C)。

(6) 分配係数

オクタノール/水における 25.5±0.5°C での分配係数を求めたところ、log P の平均値は 4.8 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

- (7) その他の主な示性値
旋光度は 0 であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	低密度ポリエチレン袋（二重）／高密度ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		無包装	規格内

測定項目：性状、類縁物質、定量

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法、粉末 X 線回折測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	インレビックカプセル 100mg
色	ボディ：赤褐色 キャップ：赤褐色
外形	
大きさ	0号カプセル
質量	約 395mg

(3) 識別コード

FEDR 100mg

(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	インレビックカプセル 100mg
有効成分	1カプセル中 フェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30mg (フェドラチニブとして 100mg)
添加剤	内容物：ケイ酸処理結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、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

IV. 製剤に関する項目

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

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない

製剤特有の分解生成物は同定されていない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	48 ヶ月	PTP 包装	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
苛酷試験	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		無包装	規格内

測定項目：性状、類縁物質、定量

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

試験液：0.1mol/L 塩酸溶液 900mL

方法：日本薬局方回転バスケット法

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

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

28 カプセル [7 カプセル (PTP) ×4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔

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、脾臓の大きさ等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1-17.1.3 参照]

5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

5.3 血小板数 5 万/mm³ 未満の患者又は好中球数 1000/mm³ 未満の患者に対して本剤の投与を開始した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。 [17.1.1-17.1.3 参照]

(解説)

5.1 本剤の臨床試験で対象とした患者のリスク分類や脾臓の状態等について、臨床成績の項の内容を熟知し、投与対象患者の選択が適切に行われることを目的として、本注意喚起を設定した。

5.2 本剤の投与対象は原発性骨髄線維症及び本態性血小板減少症又は真性多血症から骨髄線維症に移行した骨髄線維症患者であり、適切な患者、すなわち病理組織学的検査で骨髄の線維化が確認され骨髄線維症と診断された患者に本剤が投与されることを目的として、本注意喚起を設定した。

5.3 審査の過程で、本剤の臨床試験で対象とした患者の血小板数等について、臨床成績の項の内容を熟知し、投与対象患者の選択を行っていただくことを目的として、本注意喚起を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)] における本剤の用法・用量は、下記の検討結果に基づき、400mg 又は 500mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

- ・ 中間リスク又は高リスクの骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (TED12037 試験) の結果、240mg 1 日 1 回以上の用量で IWG-MRT 判定基準に基づく臨床的改善が認められたことに加え、PK/PD 解析の結果等から、400mg 1 日 1 回以上の用量でより高い有効性が得られることが示唆された。
- ・ 海外第Ⅰ相試験 (TED12037 試験) において、ベースライン時に輸血非依存の患者で本剤投与後に貧血によって輸血が必要となった患者の割合が 520mg 1 日 1 回より高用量で増加

V. 治療に関する項目に関する項目

する傾向が認められ、最大耐量は 680mg 1 日 1 回と判断された。

- ・ 脾腫を有する中間リスク又は高リスクの骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (ARD11936 試験) の結果、第 3 及び 6 サイクル終了時点の脾臓容積のベースラインからの変化率について、300mg 群と比較して 400mg 群及び 500mg 群で高い傾向であった。

上記の設定で実施された海外第Ⅲ相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)] の結果、400mg 群及び 500mg 群のいずれの用量群においても本剤の有効性が示された。一方、400mg 群と比較して 500mg 群で Grade 3 以上の有害事象等の発現割合が高い傾向であったことに加えて、下記の点も考慮し、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) の第Ⅱ相パートでは、本剤 400mg を 1 日 1 回で経口投与することとされた。

- ・ 海外第Ⅲ相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)] の実施中に開始された、脾腫を有する中間リスク又は高リスクのルキシソリチニブによる治療歴のある骨髄線維症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)] の結果、本剤 400mg 1 日 1 回投与の臨床的有効性が示された。
- ・ 海外第Ⅱ相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)] では、400mg で投与開始したのち、効果不十分であった場合に 100mg ずつ 600mg まで増量可能であったため、97 例中 33 例 (500mg 群 17 例、600mg 群 16 例) が増量し、うち、10 例でベースラインから 35% 以上の脾臓容積の縮小 (SVR35) を達成した。一方、7/10 例 (500mg 群 2/4 例、600mg 群 5/6 例) は、有害事象の発現により本剤の減量に至った。

上記の設定根拠に基づき、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) を実施した結果、日本人患者に対する本剤 400mg 1 日 1 回投与の臨床的有用性が示された。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

V. 治療に関する項目に関する項目

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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止すること。また、200mg で忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤の減量段階

段階	本剤投与量
用量レベル 1	400mg
用量レベル 2	300mg
用量レベル 3	200mg

休薬・減量・中止基準

副作用 ^{注1)}	処置
出血を伴う Grade3 の血小板数減少、Grade4 の血小板数減少	Grade2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade4 の好中球数減少	Grade2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade3 以上の赤血球輸血を要する貧血	Grade2 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade3 以上の悪心、嘔吐、下痢で、対症療法を行っても 48 時間以内に回復しない場合	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。
Grade3 以上の ALT、AST、ビリルビン増加	<ul style="list-style-type: none"> Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 Grade3 以上が再発した場合には、投与を中止する。
脳症を疑う神経学的所見	<ul style="list-style-type: none"> Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する^{注2)}。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。 ウェルニッケ脳症の場合には、投与を中止する。
Grade3 以上の上記以外の非血液系の副作用	Grade1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、休薬前の投与量から 1 用量レベル下げて投与再開する。

注 1) Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.5.0 に準じる。

注 2) ビタミン B₁ 製剤を静脈内又は筋肉内投与し、患者の状態を慎重に観察すること。

7.3 本剤投与によるウェルニッケ脳症を予防するため、必要量（1 日 100mg 以上を目安）のビタミン B₁ 経口剤を併用すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

7.4 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 15mL/min 以上 30mL/min 未満) を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200mg に減量すること。[9.2.1、16.6.1 参照]

7.5 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合には、本剤の 1 回用量を 200mg に減量すること。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後には、本剤を 300mg に増量し、一定期間投与後 400mg に増量すること。[10.2、16.7.1 参照]

V. 治療に関する項目に関する項目

(解説)

- 7.1 海外第Ⅲ相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)]、海外第Ⅱ相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)]、及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (FEDR-MF-003 試験) では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用は禁止しており、他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用した場合の有効性及び安全性は検討していないため、本注意喚起を設定した。
- 7.2 本剤は 2019 年に米国で製造販売承認を取得し、2025 年 2 月現在で欧州、英国、アジア、北米及び南米を含む 40 カ国以上で承認され、広く骨髄線維症患者に投与されている。欧米を含む各国では JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験で用いた毒性発現時の用量調節基準に従い、添付文書に副作用発現時の休薬・減量の目安を設定した。各国でこの副作用発現時の用量調節基準に従って本剤を投与し、現在も副作用が管理可能であることから、本邦での電子添文でも各国と同様に JAKARTA 試験及び JAKARTA2 試験で用いた用量調節基準に基づいて本注意喚起を設定した。
- 7.3 本剤投与により、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されている。ウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告に伴って、FDA から 2013 年 11 月にクリニカルホールド指定を受け、その時点で実施中の臨床試験はすべて中止となった。クリニカルホールド解除後に実施した臨床試験では、試験期間中、定期的なチアミン濃度のモニタリング、ビタミン B₁ 製剤の補充 (1 日 100mg のビタミン B₁ 経口投与)、ウェルニッケ脳症を含む脳症の徴候及び症状のモニタリング、並びにチアミン欠乏症予防のための消化管毒性 (悪心、嘔吐及び下痢) の積極的な管理など、脳症に対するリスク軽減策を行った。FEDR-MF-003 試験では本剤投与中のビタミン B₁ 製剤の補充を必須としたことから、本剤投与中に 1 日 100mg 以上を目安とするビタミン B₁ 経口投与が適切に行われることを目的として本注意喚起を設定した。
- 7.4 軽度、中等度、重度腎機能障害及び末期腎不全を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (POP13449 試験) で、本剤 300mg を単回投与したとき、重度 [クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 15~29mL/min] 及び中等度 (CL_{cr} 30~59mL/min) の腎機能障害を有する被験者の AUC_{INF} は、腎機能が正常な被験者 (CL_{cr} ≥ 90 mL/min) と比較して、それぞれ 1.5 倍及び 1.9 倍であった。また、骨髄線維症、真性多血症及び本態性血小板血症患者 452 例のデータに基づく母集団薬物動態解析で、CL_{cr} は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、腎機能障害を有する軽度及び中等度の骨髄線維症患者では、腎機能が正常な患者と比較して、フェドラチニブの曝露量がそれぞれ 10% 及び 37% 高かった。以上の臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果に従い、重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合の 1 回用量を 200mg に減量することとした。
- 7.5 フェドラチニブは *in vitro* で複数のチトクローム P450 (CYP) により代謝され、その代謝には主に CYP3A4 が関与していた。強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (INT12893 試験) で本剤 300mg を単回投与したとき、フェドラチニブの曝露量は 3 倍に増加した。生理学的薬物速度論シミュレーションの結果、本剤 400mg 併用時に、強い CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール、リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) は健康被験者でフェドラチニブの AUC を約 3 倍まで (本剤単回投与後) 又は約 2 倍まで (本剤 1 日 1 回投与後の定常状態) 増加させることが予測された。
- したがって、フェドラチニブの血漿中濃度を上昇させる強い CYP3A 阻害剤は、本剤の副作

V. 治療に関する項目に関する項目

用が増強されるおそれがあることから CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮する必要がある。やむを得ず強い CYP3A 阻害剤を併用する場合、併用時の本剤の 1 回用量を 200mg に減量することとした。また、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後に薬物相互作用が持続した場合、本剤の血中濃度が高くなる可能性があると考えられた。安全性確保の観点から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与終了後に本剤を 300mg に増量し、一定期間投与後 400mg に増量することとした。

V. 治療に関する項目に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第 I 相	BDR12462 (海外)	健康成人 16 例	単施設、非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー	相対的バイオアベイラビリティ	フェドラチニブ 500mg (錠剤又はカプセル) を単回経口投与	○
第 I 相	BEX12257 (海外)	健康成人 6 例	単施設、非盲検	代謝プロファイル及びマスバランス	¹⁴ C 標識したフェドラチニブ 200mg 相当を単回経口投与	○
第 I 相	TDU12620 (海外)	健康成人 56 例	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	忍容性、薬物動態、薬力学	本剤 10、30、80、150、300、500、及び 680mg を単回経口投与	○
第 I 相	TED12037 (海外)	骨髄線維症患者 59 例	多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増	安全性、忍容性、薬物動態	本剤 30～800mg を 1 日 1 回経口投与	◎
第 I 相	POP13449 (海外)	健康成人、腎機能障害患者 36 例	多施設共同、非盲検、非無作為化	腎機能障害患者での薬物動態	本剤 300mg を単回経口投与	○
第 I 相	POP13450 (海外)	健康成人、肝機能障害患者 17 例	多施設共同、非盲検、非無作為化	肝機能障害患者での薬物動態	本剤 300mg を単回経口投与	○
第 I 相	FEDR-CP-001 (海外)	健康成人、肝機能障害患者 38 例	多施設共同、非盲検、非無作為化	肝機能障害患者での薬物動態	本剤 200 又は 300mg を単回経口投与	○
第 I 相	INT12497 (海外)	進行固形癌患者 16 例	多施設共同、非盲検、2 期、クロスオーバー	ミダゾラム、オメプラゾール、メトプロロールとの薬物相互作用	<u>第 1 期</u> 本剤 500mg を 1 日 1 回経口投与 <u>第 2 期</u> 本剤 (500mg、1 日 1 回 15 日間) 反復投与時、15 日目にミダゾラム 2mg、オメプラゾール 20mg、及びメトプロロール 100mg をカクテル薬剤として併用投与	○
第 I 相	INT12894 (海外)	健康成人 26 例	単施設、非盲検、2 期、クロスオーバー	本剤の薬物動態における pantoprazole ^{*1} の影響	<u>第 1 期</u> 本剤 500mg を単回経口投与 <u>第 2 期</u> Pantoprazole 40mg 及び本剤 500mg を経口併用投与	○
第 I 相	FED12258 (海外)	健康成人 17 例	単施設、非盲検、無作為化、2 期、クロスオーバー	食事の影響	本剤 100 及び 500mg を空腹時及び食後 (高脂肪食) にそれぞれ単回経口投与	○
第 I 相	ALI13451 (海外)	健康成人 19 例	単施設、非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー	食事の影響	本剤 500mg を空腹時及び食後 (高脂肪食及び低脂肪食) にそれぞれ単回経口投与	○
第 I 相	INT12893 (海外)	健康成人 14 例	単施設、非盲検、非無作為化、2 期	ケトコナゾールとの薬物相互作用	ケトコナゾール (200mg、1 日 2 回 14 日間) 反復経口投与 ^{*2}	○

V. 治療に関する項目に関する項目

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
					時、6日目に本剤 300mg を単回経口併用投与	
第 I 相	FEDR-CP-002 (海外)	健康成人 32 例	単施設、非盲検、非無作為化、2 期	リファンピシン、エファビレンツとの薬物相互作用	リファンピシン又はエファビレンツ (600mg、1 日 1 回 10 日間) 反復投与時、9 日目に本剤 500mg を単回経口併用投与	○
第 I 相	FEDR-CP-003 (海外)	健康成人 24 例	単施設、非盲検、非無作為化、2 期	ジゴキシン、ロスバスタチン、メトホルミンとの薬物相互作用	本剤 600mg を単回経口投与時、ジゴキシン 0.25mg、ロスバスタチン 10mg、及びメトホルミン 1,000mg をカクテル薬剤として単回併用投与	○
第 I 相	FEDR-CP-004 (海外)	健康成人 29 例	単施設、非盲検、非無作為化、	フルコナゾールとの薬物相互作用	フルコナゾール 200mg、1 日 1 回 14 日間反復投与し (1 日目は 400mg 投与)、9 日目に本剤 100mg を単回経口併用投与	○
第 I 相	TES13519 (海外)	進行固形癌患者 60 例	多施設共同、単盲検、非無作為化	QT 評価	本剤 500mg を 1 日 1 回経口投与	◎
第 I / II 相	TED12015 (海外)	骨髄線維症患者 43 例	多施設共同、非盲検、継続投与	安全性、薬力学	TED12037 試験の最終投与時と同じ用量の本剤を 1 日 1 回経口投与	◎
第 II 相	ARD12181 (JAKART A2) (海外)	骨髄線維症患者 PP 集団 : 83 例 ITT 集団 : 97 例	多施設共同、非盲検、非対照	有効性、安全性	本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与 (100mg ずつ最大で 600mg まで漸増可)	◎
第 II a 相	ARD12042 (海外)	真性多血症患者又は本態性血小板血症患者 81 例	多施設共同、非盲検、無作為化	有効性、安全性	本剤 100、200、400、600mg を 1 日 1 回経口投与	○
第 II 相	ARD11936 (海外)	骨髄線維症患者 300mg : 10 例 400mg : 10 例 500mg : 11 例	多施設共同、非盲検、無作為化、用量設定	有効性、安全性	本剤 300mg、400mg 又は 500mg を 1 日 1 回経口投与	◎
第 III 相	EFC12153 (JAKART A) (海外)	骨髄線維症患者 400mg : 96 例 500mg : 97 例 プラセボ : 96 例	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー	有効性、安全性	本剤 400mg、500mg、又はプラセボを 1 日 1 回経口投与	◎
第 III b 相	FEDR-MF-002 (海外)	骨髄線維症患者 本剤 : 134 例 BAT : 67 例	多施設共同、非盲検、無作為化	有効性、安全性	本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与	○
第 II a 相	ARD12888 (国内)	骨髄線維症患者 300mg : 3 例 400mg : 2 例 500mg : 3 例	多施設共同、非盲検、無作為化	有効性、安全性	本剤 300mg、400mg、又は 500mg を 1 日 1 回経口投与	○

V. 治療に関する項目に関する項目

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第 I / II 相	FEDR-MF-003 (国内)	骨髄線維症患者 第 I 相パート 300mg：3 例 400mg：3 例 第 II 相パート 25 例	多施設共同、非盲検、非対照（ブリッジング試験）	有効性、安全性、忍容性、薬物動態	第 I 相パート 本剤 300mg 又は 400mg を 1 日 1 回経口投与 第 II 相パート 本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与	◎

◎ 評価資料、○ 参考資料

※1 国内未承認

※2 経口剤は国内未承認

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（TDU12620 試験：健康成人、外国人データ）⁶⁾

〈試験デザイン〉単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験

〈目的〉用量漸増単回経口投与後の本剤の忍容性及び安全性を評価する。

〈対象〉外国人健康成人 56 例

〈試験方法〉本剤 10、30、80、150、300、500、及び 680mg を空腹時に単回経口投与した。

〈試験結果〉

- ・ 本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。
- ・ 本剤群全体（10mg～680mg）の 20/42 例、プラセボ群の 3/14 例（21.4%）に有害事象が認められた。
- ・ 最も多く報告された有害事象は胃腸障害であり、80mg 群（6 例）及び 150mg 群（6 例）で各 1 例、300mg 群（6 例）で 3 例、500mg 群（6 例）で 4 例、680mg 群（6 例）で 5 例であった。嘔吐は 500mg 群の 1 例及び 680mg 群の 4 例に認められた。
- ・ バイタルサイン、臨床検査値、又は心電図パラメータに PCSA はほとんど認められず、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。
- ・ 450ms を超える補正 QT 間隔延長又はベースラインから 60ms を超える補正 QT 間隔延長は認められなかった。

2) 忍容性試験（FEDR-MF-003 試験：骨髄線維症患者、日本人データ）⁷⁾

〈試験デザイン〉多施設共同、非盲検、非対照（ブリッジング試験）、第 I / II 相試験

〈目的〉本剤の安全性及び忍容性を評価し、最大耐量又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。

〈対象〉骨髄線維症日本人患者 6 例（第 I 相パート：400mg 3 例、500mg 3 例）

〈試験方法〉本剤 300mg 又は 400mg を 1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した。

〈試験結果〉

- ・ 第 I 相パートで用量漸増法により 2 用量（300mg/日又は 400mg/日）の安全性及び忍容性を検討した結果、400mg/日の忍容性が確認され、第 II 相パートの RP2D は 400mg/日

V. 治療に関する項目に関する項目

とされた。

- ・ 副作用は、本剤 300mg 群（3 例）において嘔吐、爪障害、紫斑、爪変色が各 1 例、400mg 群（3 例）において貧血、嘔吐、吐き気、腎機能障害、腫瘍崩壊症候群、が各 2 例、下痢、胃炎、血小板数減少、体重減少、爪障害、紫斑、味覚障害、末梢性浮腫、心不全が各 1 例 400mg/日の忍容性が確認されに認められた。
- ・ 重篤な副作用は、本剤 400mg 群（3 例）において心不全 1 例に認められた。

3) 薬力学試験（TDU12620 試験：健康成人、外国人データ）⁶⁾

〈試験デザイン〉 単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験

〈目的〉 用量漸増単回経口投与後のシグナル伝達性転写因子（STAT3）リン酸化阻害の薬力学を評価する。

〈対象〉 外国人健康成人 56 例

〈試験方法〉 本剤 10、30、80、150、300、500、及び 680mg を単回経口投与し、投与前、投与後 3 時間及び 24 時間に採血した全血白血球における STAT3 のリン酸化を、電気化学発光法により測定した。

〈試験結果〉

- ・ 本剤を 300、500、又は 680mg の用量で単回投与したとき、投与後 3 時間における STAT3 のリン酸化はそれぞれ 24.19%、49.95%、及び 57.80%阻害された。リン酸化 STAT3 値は投与後 24 時間にベースライン付近にまで回復した。
- ・ 本剤を 10、30、80、又は 150mg の用量で単回投与したとき、投与後 3 時間又は 24 時間のリン酸化 STAT3 の平均値は低下しなかった。
- ・ 本剤 150mg では投与後 3 時間にリン酸化 STAT のベースライン値の 17.23%の阻害が認められたものの、投与後 24 時間までにベースライン値に回復した。

4) QT/QTc 評価試験（TES13519 試験：進行固形癌患者、外国人データ）⁸⁾

〈試験デザイン〉 多施設共同、単盲検、非無作為化、プラセボ対照、第 I 相試験

〈目的〉 本剤の反復投与が QT 間隔に及ぼす影響をプラセボの単回投与と比較して評価する。

〈対象〉 外国人進行固形癌患者 60 例

〈試験方法〉 本剤 500mg を 1 日 1 回経口投与（14 日間）

〈試験結果〉

- ・ 本剤による臨床的に意味のある QT 間隔延長は認められなかった。
- ・ 本剤 500mg で定常状態まで投与したとき、時間をマッチングさせてプラセボで補正した QTc 間隔の平均値の差の最大値は投与後 4 時間に認められ、4.32msec（90%信頼区間：1.16, 7.49）であり、両側 90%信頼区間の上限は 10msec 未満であった。
- ・ 血漿中フェドラチニブ濃度とプラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量との関係は浅く、定常状態における C_{max} の幾何平均値で予測したプラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量の 90%信頼区間の上限は 3.14msec であった。

V. 治療に関する項目に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 用量設定試験（TED12037 試験：骨髄線維症患者、海外データ）⁹⁾

目的	本剤の最大耐量を決定し、その安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び予備的な臨床的有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増、第 I 相試験
対象	骨髄線維症患者 59 例 <u>主な選択基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（改訂 WHO 分類 2008 年版に基づく） ・ 高リスク骨髄線維症又は症候性脾腫を伴う若しくは既存の治療に反応しない中リスク骨髄線維症患者（Mayo PSS に基づく） ・ 18 歳以上 等
試験方法	<p>用量漸増期：本剤 30～800mg を 1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した（最大 6 サイクル）。</p> <p>用量漸増の順序は、30、60、120、240、360、520、680、及び 800 mg/日までの最高用量とした。</p> <p>800mg/日を超える用量の増量が必要な場合は 200mg/日以下で増量した。いずれかの用量で Grade 2 以上の毒性が認められた場合、次コホートへの増量幅を 50%以上減量できることとした。</p> <p>最大耐量は、初回サイクルで用量制限毒性を発現した患者が 6 例中 2 例未満であった最高用量と定義された。</p> <p>用量確認期：最大 30 例のコホートに最大耐量を投与した。</p>
評価項目	安全性及び忍容性、用量制限毒性、最大耐量、IWG-MRT 判定基準による奏効 等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 用量漸増期の初回サイクルで 2 件の用量制限毒性が 800mg/日用量コホートで報告された。そのため、680mg/日を最大耐量と決定し、用量確認期の拡大コホートで評価した。本試験では、合計 7 例に初回サイクルで用量制限毒性が発現した（高リパーゼ血症 3 例、リパーゼ増加 2 例、血中アミラーゼ増加 1 例、脳血管発作 1 例）。 ・ 最大耐量以上のコホートで合計 18 例（48.6%）が IWG-MRT 判定基準に基づく触知可能な脾腫の減少に基づいて CI (clinical improvement) を達成し、240mg/日以上用量コホートの 1 例以上が 3 サイクル以降に臨床的改善を達成した。

V. 治療に関する項目に関する項目

2) 用量設定試験（ARD11936 試験：骨髄線維症患者、海外データ）¹⁰⁾

目的	本剤 300、400、及び 500 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、用量設定、第 II 相試験
対象	骨髄線維症患者 31 例（300mg：10 例、400mg：10 例、500mg：11 例） <u>主な選択基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、真性多血症から移行した骨髄線維症、又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者（改訂 WHO 分類 2008 年版に基づく） ・ 中間-2 リスク又は高リスクの骨髄線維症患者（IWG-MRT 判定基準に基づく） ・ 18 歳以上 等
試験方法	本剤 300、400、及び 500mg を 1 サイクル 28 日間として 1 日 1 回経口投与した。
評価項目	脾腫に対する奏効割合、第 6 サイクル終了時点の脾臓容積の縮小率 等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 3 サイクル終了時までの脾臓容積の平均変化率は、本剤 300mg 群で -30.1%（8/10 例）、400mg 群で -33.1%（10/10 例）、500mg 群で -43.3%（11/11 例）であった。 ・ 脾腫に対する奏効割合（第 3 サイクル終了時の脾臓容積の縮小が 35% 以上と定義）を示した被験者の割合は、300mg 群（30.0%、3/10 例）よりも 400mg 群（50.0%、5/10 例）及び 500mg 群（72.7%、8/11 例）で高かった。

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験 [海外第Ⅲ相試験 (EFC12153試験、JAKARTA 試験)]^{12, 13)}

目的	JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	海外多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
対象	<p>JAK 阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者 192 例^{※1}</p> <p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者^{※2} (18 歳以上) ・ 中間-2 リスク又は高リスク^{※3} の患者 ・ 肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫が認められる患者 ・ ベースラインの血小板数が 5 万/mm³ 以上かつ好中球数 1,000/mm³ 以上の患者 ・ ECOG PS が 2 以下の患者 <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾臓摘出がある患者 ・ 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、造血幹細胞移植、プレドニゾン10mg/日超相当のコルチコステロイド、成長因子、又はホルモン剤による治療を試験薬投与開始前14日以内に、ダルベポエチン投与を試験薬投与開始前28日以内に受けている患者 (ヒドロキシウレアの投与は試験薬投与開始前日まで許容) ・ 試験薬投与開始前 28 日以内に大手術を受けている、又は 6 ヶ月以内に放射線療法を受けている患者 ・ JAK 阻害剤による治療歴がある患者 ・ 中程度又は強力な CYP3A4阻害剤又は誘導剤 (漢方薬を含む) による治療を受けている患者 ・ 150mg 超のアスピリンを投与している患者 ・ 抗生物質を必要とする活動性急性感染症がある患者 ・ 試験薬投与開始前 3 ヶ月以内に、コントロール不良のうっ血性心不全^{※4} を有する患者 <p>※1 500mg 投与群 (97 例) を除く ※2 世界保健機関 (WHO) 分類 2008 年版及び IWG-MRT 判定基準に基づく ※3 国際予後判定システム (IPSS)¹⁴⁾ を適用 ※4 ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度</p>
試験方法	対象を本剤 400mg/日 1 日 1 回投与群、本剤 500mg/日 1 日 1 回投与群、又はプラセボ投与群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けし、二重盲検法にて 1 サイクル 28 日間として 6 サイクル (24 週) 以上経口投与した。試験実施中に肝機能異常 (Grade 3 以上の ALT、AST 又は総ビリルビンの上昇) が認められた場合は、減量又は投与中断を可能とした。主要評価項目の評価終了後、プラセボ群に割り付けられた患者は、第 6 サイクル終了時点又は病

V. 治療に関する項目に関する項目

	<p>勢進行が認められた時点のいずれか早い時点で、本剤 400mg/日又は 500mg/日のいずれかの投与を受けるクロスオーバーを可能とした。第 7 サイクル以降も試験薬の投与を継続し、有効性が認められる限り（改定 IWG-MRT 効果判定基準で定義）又は試験薬の投与中止を要する許容できない毒性が発現するまで投与を継続した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 6 サイクル（24 週）終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小（SVR35）を達成した患者割合^{*1} <p>重要な副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 6 サイクル（24 週）終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合 ・ 第 6 サイクル（24 週）終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾臓奏効期間^{*2} <p>※1 MRI/CT の画像評価に基づく独立中央判定 ※2 最初の奏効（SVR35）の確認日から病勢進行又は死亡のいずれかが確認されるまでの期間</p>
<p>解析計画</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>ITT 集団（無作為化されたすべての患者）をすべての有効性評価項目の主解析対象集団とした。</p> <p>第 6 サイクル終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小を達成した患者割合、並びに第 6 サイクル終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合は、Bonferroni 補正を用いて両側有意水準 2.5%として χ^2 検定を実施し、本剤群とプラセボ群を比較した。</p> <p>第 6 サイクル終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合は、両側有意水準 2.5%で χ^2 乗検定に基づき検定した。ベースラインのスコアが欠測の患者を除外した ITT 集団を対象に解析を実施した。当該解析は症状解析対象集団（評価可能なベースライン値を有する ITT 集団）でも実施した。</p> <p>主要評価項目及び重要な副次評価項目の第 1 種の過誤確率を 5%に制御するために、本剤群について、fixed sequence procedure を用いて以下の順序（1.第 6 サイクル終了時点及びその 4 週後に SVR35 を達成した患者割合、2.第 6 サイクル終了時点で TSS がベースラインから 50%以上減少した患者割合、3.第 6 サイクル終了時点で SVR25 を達成した患者割合、4.全生存期間、5.無増悪生存期間）で実施した。</p> <p>脾臓奏効期間は、最初に脾臓に対する奏効が認められた日から、病勢進行又は死亡が認められた日までの期間と定義した。いずれかの時点で 35%以上の SVR を達成した患者を対象として、Kaplan-Meier 法で奏効期間の推定値を算出した。</p>

V. 治療に関する項目に関する項目

	<p><u>安全性</u> 試験登録後に試験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団において、試験薬投与期間中に発現又はベースラインと比較して重症化した有害事象を MedDRA ver. 20.1 を用いてコード化し、CTCAE ver. 4.03 を用いて重症度を判定した。</p>
結果	<p>本試験は本剤を投与された患者でのウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告が提出されたことにより、米国食品医薬品局 (FDA) より新薬臨床試験開始届をクリニカルホールドとされ、すべての患者への投与が中止された。試験薬の投与が中止された患者の割合は 400mg 群で 63.5% (61 例)、治療サイクル数の中央値は 16.0 (範囲：1~23 サイクル)、曝露期間の中央値は 62.1 週 (範囲：1.0~91.9 週) であった。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>■第 6 サイクル (24 週) 終了時点及びその 4 週間後に SVR35 を達成した患者割合 [主要評価項目] MRI 又は CT の画像評価により、第 6 サイクル (24 週) 終了時点及びその 4 週間後に SVR35 を達成した患者割合は、本剤 400mg 群で 36.5% [95%信頼区間：26.8, 46.1] (35/96 例)、プラセボ群で 1.0% [95%信頼区間：0, 3.1] (1/96 例) であり、プラセボ群に対する本剤 400mg 群の優越性が認められた (群間差 35.4% [97.5%信頼区間：24.2, 46.7]、χ^2検定、$p < 0.0001$、両側有意水準：0.025 [Bonferroni 補正による調整])。</p> <p>■第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合 [重要な副次評価項目] 第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合は、本剤 400mg 群で 39.6% [95%信頼区間：29.5, 49.6] (36/91 例)、プラセボ群で 8.2% [95%信頼区間：2.4, 14.1] (7/85 例) であった (群間差：31.3% [97.5%信頼区間：18.0, 44.6]、χ^2検定、$p < 0.0001$、両側有意水準：0.025 [Bonferroni 補正による調整])。 ※ ITT 集団 (ベースラインの骨髄線維症関連スコア欠測例を除外して解析)</p> <p>■第 6 サイクル (24 週) 終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合 [重要な副次評価項目] 第 6 サイクル (24 週) 終了時点及びその 4 週間後に脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合は、本剤 400mg 群で 49.0% [95%信頼区間：39.0, 59.0] (47/96 例)、プラセボ群で 2.1% [95%信頼区間：0, 4.9] (2/96 例) であった (群間差：46.88% [97.5%信頼区間：35.0, 58.8]、χ^2検定、$p < 0.0001$、両側有意水準：0.025)。</p> <p>■脾臓奏効期間 [副次評価項目] Kaplan-Meier 法で推定された脾臓奏効期間の中央値は、本剤 400mg 群で 18.2 ヶ月 [95%信頼区間：NA]、プラセボ群で奏効が認められた患者は 1 例であった。 ※ 奏効期間の追跡期間は試験の早期中止による大規模な打ち切りの影響を受けており、本剤 400 mg 群で 0~18.2 ヶ月であった。</p>

V. 治療に関する項目に関する項目

	<p><u>安全性</u></p> <p>■副作用</p> <p>本剤 400mg 群 89.6% (86/96 例)、プラセボ群 38.9% (37/95 例) に副作用が認められた。</p> <p>主な副作用は、本剤 400mg 群において下痢 58.3% (56 例)、悪心 58.3% (56 例)、嘔吐 40.6% (39 例)、貧血 34.4% (33 例)、プラセボ群において下痢 10.5% (10 例)、悪心 11.6% (11 例) であった。</p> <p>重篤な副作用は本剤400mg 群において11.5% (11例) に認められ、貧血2例、心不全、心原性ショック、気管支炎、肺炎、高カリウム血症、低カルシウム血症、急性白血病、大腸腺癌、膵炎、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、急性腎障害 各1例であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤 400mg 群において血小板減少症 4 例、心不全 3 例、貧血、心筋虚血、下痢、吐き気、血中クレアチニン上昇が各 2 例、播種性血管内凝固症候群、過凝固、白血球増多、脾腫、心房細動、心肺停止、心原性ショック、膵炎、腸捻転、アミラーゼ上昇、心電図 T 波異常、リパーゼ上昇、血小板数増加、胆石症、高ビリルビン血症、感染性腸炎、肺炎、多臓器不全症候群、筋断裂、低ナトリウム血症、骨痛、病的骨折、結腸腺癌、腎不全、急性肺水腫、出血性ショックが各 1 例であった。</p> <p>死亡に至った副作用は、本剤 400mg 群において急性白血病及び心原性ショックが各 1 例であった。</p>
--	---

V. 治療に関する項目に関する項目

② ルキシリチニブによる治療歴のある骨髄線維症患者を対象とした非盲検非対照試験 [海外第Ⅱ相試験 (ARD12181 試験、JAKARTA2 試験)] ¹⁵⁾

目的	ルキシリチニブによる治療歴のある骨髄線維症における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	海外多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験
対象	<p>ルキシリチニブによる治療歴のある骨髄線維症患者 97 例</p> <p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者^{※1} (18 歳以上) ・ 症状を伴う中間-1 リスク、中間-2 リスク又は高リスク^{※2}の患者 ・ ルキシリチニブ抵抗性又は不耐容^{※3}の患者 ・ 左肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫が認められる患者 ・ ベースラインの血小板数が 5 万/mm³ 以上かつ好中球数 1,000/mm³ 以上の患者 ・ ECOG PS が 2 以下の患者 <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾臓摘出がある患者 ・ 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、プレドニゾン10mg/日超相当のコルチコステロイド、成長因子、又はホルモン剤による治療を試験薬投与開始前14日以内、ダルベポエチン投与を試験薬投与開始前28日以内に受けている患者 (ヒドロキシウレアの投与は試験薬投与開始前日まで許容) ・ 中程度又は強力な CYP3A4阻害剤又は誘導剤 (漢方薬を含む) による治療を受けている患者 ・ 150mg 超のアスピリンを投与している患者 <p>※1 世界保健機関 (WHO) 分類 2008 年版及び IWG-MRT 判定基準に基づく ※2 動的国際予後判定システム (DIPSS) ¹¹⁾を適用 ※3 ルキシリチニブによる治療歴が 14 日間以上あり (不耐容又はアレルギーのためにルキシリチニブを中止した患者では、治療歴が 14 日間未満でも許容)、かつ本剤初回投与の 14 日以上前に治療を中止している</p>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期 (最長 28 日間)、試験薬投与期及び治療後観察来院で構成された。試験薬投与期では本剤 400mg/日を開始用量として、空腹時 (食事の 1 時間前又は 2 時間後) に 1 日 1 回、1 サイクルを 28 日間として 6 サイクル (24 週) 経口投与した。十分な脾臓縮小効果 (触診により 50%以上の脾臓容積の縮小) がみられない場合には、100mg/日単位で最大 600mg/日まで用量を漸増することを可能とした。毒性が発現した場合は、本剤の用量を最低 200mg/日まで段階的に減量した。6 サイクルの試験薬投与を完了した患者は、治療によるベネフィットの徴候が認められ、病勢進行又は試験薬の投与中止を要する許容できない毒性が発現するまで試験薬の投与を継続した。試験薬の投与中止後 90 日間のチアミン補充を行った。治療後観察来院は試験薬の最終投与から約 30 日間後に実施した。</p>

V. 治療に関する項目に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 6 サイクル (24 週) 終了時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小 (SVR35) を達成した患者割合^{※1} <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 3 サイクル (12 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者割合 脾臓奏効期間^{※2} 第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合 <p>※1 MRI/CT の画像評価に基づく独立中央判定</p> <p>※2 最初の奏効 (SVR35) の確認日から病勢進行又は死亡日のいずれかが確認されるまでの期間と定義</p>
<p>解析計画</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>有効性の主解析には PP 集団^{※1} を用いたが、その他の有効性解析には PP 集団と ITT 集団^{※2} の両方を用いた。症状の改善に関する評価は、MFSAF 解析対象集団^{※3} を対象として行った。主要評価項目である第 6 サイクル終了時の脾腫に対する奏効割合 (脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小) の解析は、PP 集団を対象に LOCF 法を用いて実施した^{※4}。脾腫に対する奏効割合の補助的解析では、PP 集団では LOCF 法を適用せず、ITT 集団では LOCF 法の適用の有無別で実施した。脾臓奏効期間は、脾腫に対する奏効 (脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小) が最初に認められた日から病勢進行 (脾臓容積がベースラインから 25%以上増加) が最初に認められた日又は死亡日のいずれか早い方までの期間として算出した。脾臓奏効期間の生存分布は、投与期間中のいずれかの時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上減少した患者を対象として Kaplan-Meier 法を用いて推定した。主要な関連症状を骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0 を用いて評価した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>試験登録後に試験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団において、試験薬投与期間中に発現又はベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象 (TEAE) を MedDRA ver. 20.1 を用いてコード化し、CTCAE ver. 4.03 を用いて重症度を判定した。</p> <p>※1 ベースライン及びベースライン後に1回以上の脾臓容積の MRI/CT 結果が評価可能であり、有効性の結果に影響を及ぼす可能性のある重要な治験実施計画書からの逸脱がない試験薬投与患者集団 (83例)</p> <p>※2 全登録患者集団 (97例)</p> <p>※3 ベースラインの骨髄線維症関連スコア合計が評価可能で (スコアが0の患者は除外)、かつベースライン後に1回以上の骨髄線維症関連スコア合計が評価可能であった試験薬投与患者集団 (90例)</p> <p>※4 疾患進行により第 6 サイクル終了前に中止した患者を除き、第 6 サイクルの脾臓容積の欠測値を第 3 サイクル終了時点 (第 4 サイクル第 1 日目) の脾臓容積の測定値で補完</p>
<p>結果</p>	<p>本試験は本剤を投与された患者でのウェルニッケ脳症が疑われる臨床報告が提出されたことにより、米国食品医薬品局 (FDA) より新薬臨床試験</p>

V. 治療に関する項目に関する項目

開始届をクリニカルホールドとされ、すべての患者への投与が中止された。クリニカルホールド時点で試験薬を投与中の患者は 63 例 (64.9%) であった。治療サイクル数の中央値は 6.0 サイクル (範囲: 1~20 サイクル) であり、12 サイクルを超えて試験薬が投与された患者は 14 例 (14.4%) であった。曝露期間の中央値は 24.4 週 (範囲: 0.7~79.4 週) であった。

有効性

■第 6 サイクル (24 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者割合 [主要評価項目] (PP 集団)

評価可能であった 83 例において、MRI 又は CT の画像評価により、第 6 サイクル (24 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者割合は、48.2% [95% 信頼区間: 37.1, 59.4] (40/83 例) であった (LOCF を用いた解析)。

■第 3 サイクル (12 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者割合 [副次評価項目] (PP 集団)

評価可能であった 83 例において、MRI 又は CT の画像評価により、第 3 サイクル (12 週) 終了時点で SVR35 を達成した患者割合は、47.0% [95% 信頼区間: 35.9, 58.3] (39/83 例) であった。

■脾臓奏効期間 [副次評価項目] (ITT 集団)

患者の大部分はクリニカルホールド時に試験薬投与中であり、奏効期間の解析では 95%超が打ち切りの対象となった。Kaplan-Meier 推定により、患者の 25%で奏効期間が 9.4 ヶ月以下であった。奏効期間の中央値 [95% 信頼区間] は算出不能 [7.2%, NC] であった。治験期間中、奏効が認められた患者のうちクリニカルホールド前の病勢進行又は死亡は 2 例のみであった。奏効期間の追跡調査期間は試験の早期中止のため打ち切りとなり、0~13.4 ヶ月であった。

■第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合 [副次評価項目] (MFSAF 解析対象集団)

第 6 サイクル (24 週) 終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合は、26.7% [95%信頼区間: 17.9, 37] (24/90 例) であった。

安全性

■副作用

安全性解析対象集団 (本剤 400mg を投与されたすべての患者) 97 例中、90.7% (88 例) に副作用が認められた。

主な副作用は、悪心 52.6% (51 例)、下痢 51.5% (50 例)、嘔吐 37.1% (36 例)、貧血 29.9% (29 例)、血小板減少症 20.6% (20 例) であった。

重篤な副作用は 11.3% (11 例) に認められ、肺炎 2 例、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、蜂窩織炎、胸膜疾患、胸水、羞明、下痢、血小板数減少、腫瘍崩壊症候群、脳症、急性腎障害 各 1 例であった。

V. 治療に関する項目に関する項目

	投与中止に至った副作用は、下痢 2 例、血中クレアチニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、体重減少、吐き気、嘔吐、貧血、血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、脳症 各 1 例であった。死亡に至った副作用は、認められなかった。
--	--

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目に関する項目

③ JAK 阻害剤による治療歴の有無を問わない骨髄線維症患者を対象とした非盲検非対照試験 [国内第 I / II 相試験 (FEDR-MF-003 試験)] ⁷⁾

目的	JAK 阻害剤による治療歴の有無を問わない日本人骨髄線維症における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、第 I / II 相試験 (ブリッジング試験)
対象	<p>JAK 阻害剤の治療歴の有無を問わない日本人骨髄線維症患者 31 例</p> <p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性骨髄線維症、及び真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症患者^{※1} (20 歳以上) ・ 症状を伴う中間-1 リスク、中間-2 リスク又は高リスク^{※2}の患者 ・ 左肋骨縁下に 5cm 以上の触知可能な脾腫又は MRI/CT 測定で脾臓容積 450cm³ 以上の脾腫が認められる患者 ・ ベースラインの血小板数が 5 万/mm³ 以上かつ好中球数 1,000/mm³ 以上の患者 ・ ECOG PS が 2 以下の患者 ・ ルキシソリチニブ未治療又はルキシソリチニブ抵抗性若しくは不耐容^{※3} の患者 <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾臓摘出歴がある患者 ・ ウェルニッケ脳症等を含む脳症の既往歴がある患者 ・ ウェルニッケ脳症等の脳症の徴候又は症状を有し、ウェルニッケ脳症が否定できない患者 ・ 化学療法、免疫調節薬、アナグレリド、免疫抑制剤、プレドニゾン 10mg/日超相当の経口コルチコステロイドによる治療を受けている患者 (ヒドロキシウレアの投与は試験薬投与開始前 14 日前まで許容) ・ 試験薬投与開始前 28 日以内に大手術を受けている患者 ・ 中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤 (漢方薬、食品を含む)、又は CYP3A4 及び CYP2C19 阻害剤による治療を受けている患者 ・ 150mg/日超のアスピリンを投与している患者 ・ コントロール不良のうっ血性心不全^{※4}を有する患者 ・ 重篤な活動性感染症を有する患者 <p>※1 世界保健機関 (WHO) 分類 2016 年版及び IWG-MRT 判定基準 2007 年版に基づく ※2 動的国際予後判定システム (DIPSS) ¹¹⁾を適用 ※3 ルキシソリチニブによる治療歴が 14 日間以上 (不耐容又はアレルギーのためにルキシソリチニブを中止した患者では、治療歴が 14 日間未満でも許容) ※4 ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度</p>
試験方法	本試験は第 I 相パートと第 II 相パートより構成し、それぞれ 28 日間のスクリーニング期、治療期 (最終投与来院後 30 日間の追跡調査期を含む) 及び生存状況の追跡調査期の 3 期とした。治療期は 1 サイクルを 28 日間として、第 I 相パートでは本剤 300mg 又は 400mg を 1 日 1 回、第 II 相パートでは本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投

V. 治療に関する項目に関する項目

	<p>与を継続した。</p> <p>なお、本剤の投与期間中及び 30 日間の追跡調査来院までチアミン 100mg/日（又は相当量）以上の経口補充を継続した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 6 サイクル（24 週）終了時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小（SVR35）を達成した患者割合* <p>重要な副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 6 サイクル（24 週）終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合 第 6 サイクル（24 週）終了時点で脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合 <p>※ MRI/CT の画像評価に基づく独立中央判定</p>
解析計画	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目である第 6 サイクル終了時点で脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小を達成した患者割合は、有効性の主要解析として、有効性評価可能集団を対象に二項分布による一標本片側正確検定により真の奏効割合を推定し、p 値を求めた（有意水準：0.025）。主たる解析対象集団は、有効性評価可能集団とし、第 I 相パートで決定した推奨用量（400mg/日）の投与を受けた第 I 相及び第 II 相パートの両方の患者のうち、ベースライン時とベースライン後に少なくとも 1 回 MRI 又は CT による評価可能な脾臓容積の測定値及び MRI 又は CT による少なくとも 1 回のベースライン後の反応評価を有するすべての患者とした。解析時点で効果判定のためのデータが不十分/欠測（脱落等）である患者は、非奏効例とした。重要な副次評価項目である第 6 サイクル終了時点で脾臓容積がベースラインから 25%以上縮小を達成した患者割合についても、同様の統計学手法により評価した。重要な副次評価項目である第 6 サイクル終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから 50%以上減少した患者割合は、骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0 を用いて評価し、ベースライン時の骨髄線維症関連症状スコア合計が 0 を超えていない患者は、症状改善に関する解析の評価不能例とした。第 6 サイクル終了時点のスコアが欠測している患者又は第 6 サイクル終了時点前に病勢進行が認められた患者は非奏効例とした。そして、第 6 サイクル終了時点のスコアがベースラインと比較して 50%以上減少した患者割合及び 95%信頼区間を算出した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>試験登録後に試験薬を 1 回以上投与されたすべての患者（安全性解析対象集団）において、試験薬投与期間中に発現又はベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象を MedDRA ver. 26.1 を用いてコード化し、CTCAE ver. 5.0 を用いて重症度を判定した。</p>

V. 治療に関する項目に関する項目

結果	<p>(2023年10月5日データカットオフ)</p> <p><u>有効性</u></p> <p>■第6サイクル(24週)終了時点でSVR35を達成した患者割合〔主要評価項目〕</p> <p>MRI又はCTの画像評価により、第6サイクル(24週)終了時点の脾臓容積がSVR35を達成した患者割合は71.4%[95%信頼区間:51.3, 86.8](20/28例)であり、事前に規定した有効性の主要評価項目の基準を達成した(p<0.001、名目上のp値、一標本片側正確検定)。</p> <p>■第6サイクル(24週)終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから50%以上減少した患者割合〔重要な副次評価項目〕</p> <p>第6サイクル(24週)終了時点で骨髄線維症関連症状スコア合計がベースラインから50%以上減少した患者割合は、37.0%^{※1}[95%信頼区間:19.4, 57.6](10/27例)であった。</p> <p>※1 ベースライン時の骨髄線維症関連症状スコア合計が0を超えなかった患者は評価対象外とした。第6サイクル終了時点でスコア合計が欠測している患者又は第6サイクル終了時点前に病勢進行が認められた患者は非奏効例とし、分母に含めた。</p> <p>■第6サイクル(24週)終了時点で脾臓容積がベースラインから25%以上の縮小を達成した患者割合〔重要な副次評価項目〕</p> <p>MRI又はCTの画像評価により、第6サイクル(24週)終了時点で脾臓容積がベースラインから25%以上縮小を達成した患者割合は、85.7%[95%信頼区間:67.3, 96.0](24/28例)であった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>■副作用</p> <p>安全性解析対象集団31例中、本剤400mgを投与された28例において、96.4%(27例)に副作用が認められた。</p> <p>主な副作用は、貧血60.7%(17例)、下痢及び血小板減少症各32.1%(9例)であった。</p> <p>重篤な副作用は10.7%(3例)に認められ、心不全、上部消化管出血、及び胆管炎が各1例であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、及び上部消化管出血(1例に各1件発現)であった。</p> <p>死亡に至った副作用は、認められなかった。</p>
----	---

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目に関する項目

(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

骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査(実施予定)

目的	骨髄線維症患者に対して本剤を投与した場合の使用実態下における本剤投与時の安全性情報を収集し、脾炎の発現リスクを検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数：260例(安全性解析対象として235例)
調査期間等	調査期間：調査開始から5年間 登録期間：調査開始から3年間 観察期間：本剤投与開始から1年間
主な評価項目	安全性 脾炎

- 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

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。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

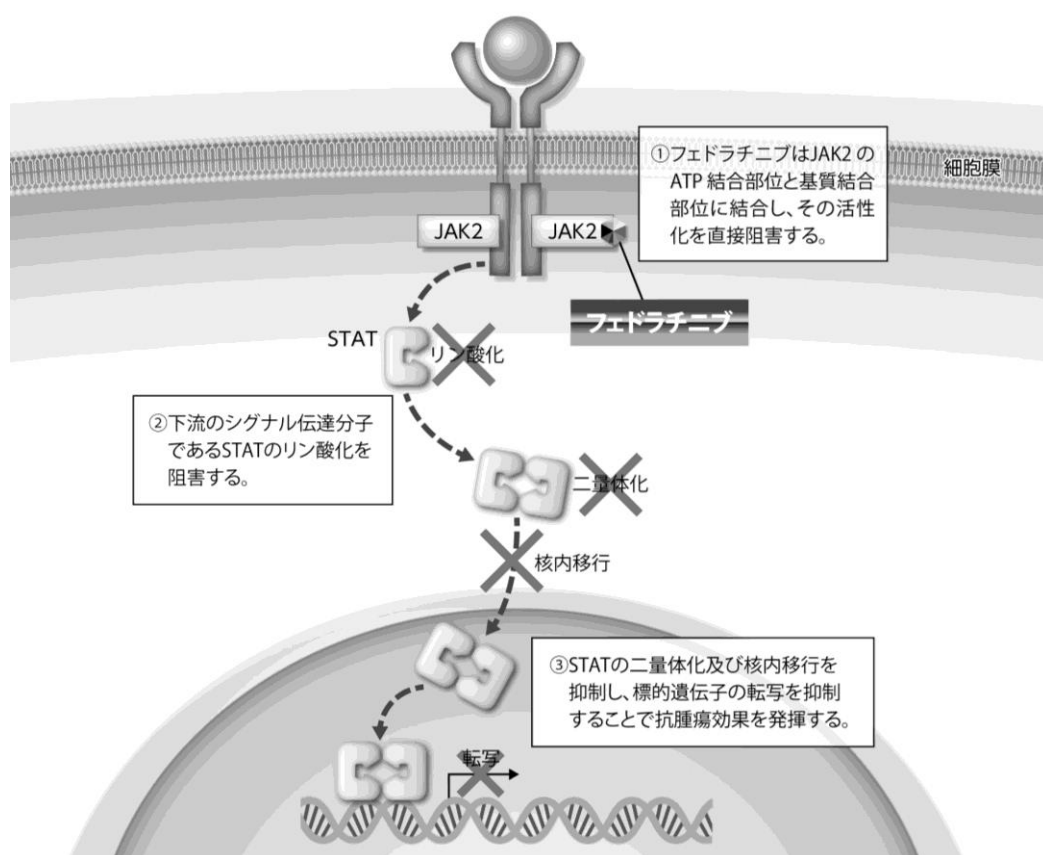
ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁶⁾

フェドラチニブは、ヤヌスキナーゼ (JAK) 2 に対する阻害作用を有する低分子化合物である。フェドラチニブは、JAK2 の下流のシグナル伝達分子 (STAT 等) のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。



Vainchenker W, et al. F1000Res. 2018 ; 7 : 82

Kesarwani M, et al. Sci Rep. 2015 ; 5 : 14538

Zhou T, et al. Leukemia. 2014 ; 28 (2) : 404-407

より作図

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) キナーゼ阻害作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

① キナーゼパネルを用いた試験

各種キナーゼに対するフェドラチニブの阻害能を、223種類のキナーゼからなる評価パネルを用いて評価したところ、37種のキナーゼに対して50%超の阻害作用が認められた。これら37種のキナーゼに対する50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出したところ、37種のうち4種のヒトキナーゼ [JAK2 及び FMS 様チロシンキナーゼ 3 (FLT3)] に対する IC₅₀ 値は、以下の表のとおり 25nM 未満であった。

フェドラチニブのキナーゼ阻害作用 (IC₅₀ が 25nM 未満)

キナーゼ	IC ₅₀ (nM)
ヒト JAK2 JH1 JH2 ^{V617F}	3
ヒト JAK2 JH1 JH2	3
ヒト JAK2 JH1	12
ヒト FLT3	15

n=2

方法：223種類のキナーゼからなる評価パネルを用いて、フェドラチニブの被験濃度を 0.5µM に設定し各キナーゼに対する阻害率を測定した結果、50%超の阻害作用が認められた 37種のキナーゼに対して、一連の濃度のフェドラチニブを用いてキナーゼに対する阻害作用の濃度反応曲線を作成し、各キナーゼに対する IC₅₀ 値を算出した。

② JAK ファミリーを対象としたスクリーニング試験

フェドラチニブは JAK2、JAK1、JAK3、及び TYK2 を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.26nM、45.5nM、95.6nM、及び 171nM であった。

方法：JAK ファミリーのキナーゼのみを対象として、一連の濃度のフェドラチニブを用いて ATP 存在下でキナーゼに対する阻害作用の濃度反応曲線を作成し、各キナーゼに対する IC₅₀ 値を算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

2) 細胞に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

① JAKファミリーを強制発現させた細胞における酵素阻害作用及び細胞増殖抑制作用

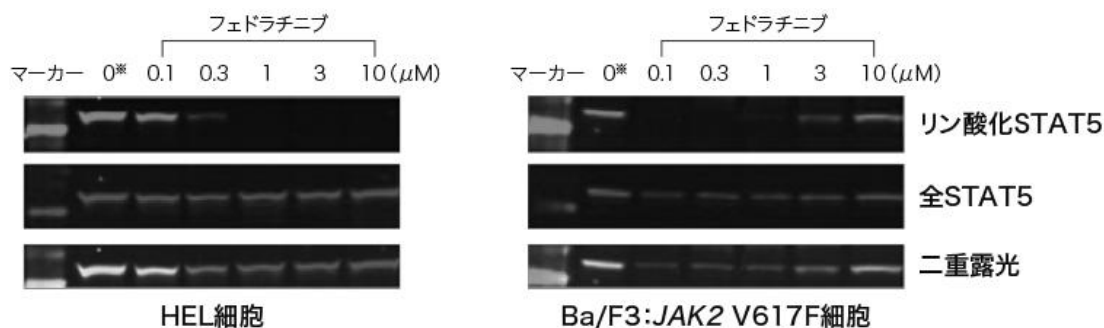
JAK2 強制発現細胞において、試験した最高濃度である 1.1 μ M で、フェドラチニブは STAT3 のリン酸化を 71%阻害し、同細胞の増殖を 94%阻害した。一方、JAK1、JAK3、及び TYK2 強制発現細胞においては、同濃度のフェドラチニブの STAT3 リン酸化阻害作用はそれぞれ 13%、5%、及び 1%、細胞増殖抑制作用はそれぞれ 14%、33%、及び 5%であった。フェドラチニブの細胞増殖抑制作用の IC₅₀ 値は JAK2 強制発現細胞では 0.36 μ M であった一方、JAK1、JAK3、及び TYK2 を強制発現させた細胞では全て 1.1 μ M を上回った。

方法：酵素阻害作用及び細胞増殖抑制作用の検討には、リガンド非依存的に STAT3 をリン酸化し、細胞増殖を惹起することができるようになった恒常的活性化型 JAK1、JAK2、JAK3、又は TYK2 を強制発現させたマウス pro-B 細胞株 (Ba/F3 細胞) を用いた。酵素阻害作用は、各細胞をフェドラチニブで処置した 4 時間後に、市販のリン酸化 STAT3 アッセイキット (Meso Scale Discovery 社) を用いて STAT3 の Tyr705 のリン酸化を測定することにより検討した (n=3)。細胞増殖抑制作用は、各細胞をフェドラチニブで処理した 72 時間後に、CellTiter-Glo 法を用いて測定した細胞内 ATP 含量を基に生細胞数を算出することにより検討した (n=3)。

② JAK2^{V617F} 発現細胞における酵素阻害作用及び細胞増殖抑制作用

フェドラチニブは、HEL 細胞及び Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞の双方において、JAK2 の基質である STAT5 のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

JAK2^{V617F} 発現細胞におけるフェドラチニブの STAT5 リン酸化に対する阻害作用

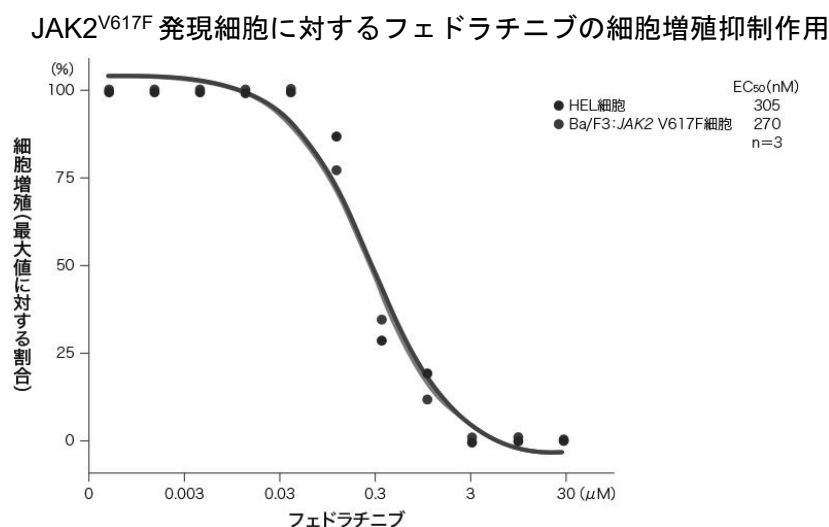


※ 溶媒

方法：JAK2^{V617F} を内因性に発現するヒト赤白血病細胞株 (HEL 細胞) 及びヒト JAK2^{V617F} を遺伝子導入により強制発現させたマウス pro-B 細胞株 (Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞) を、一連の濃度 [0 (溶媒)、0.1~10 μ M] のフェドラチニブで 4 時間処理したのち、細胞を溶解し、各種抗体を用いたウェスタンブロットングアッセイによりリン酸化及び全 STAT5 を検出した。

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

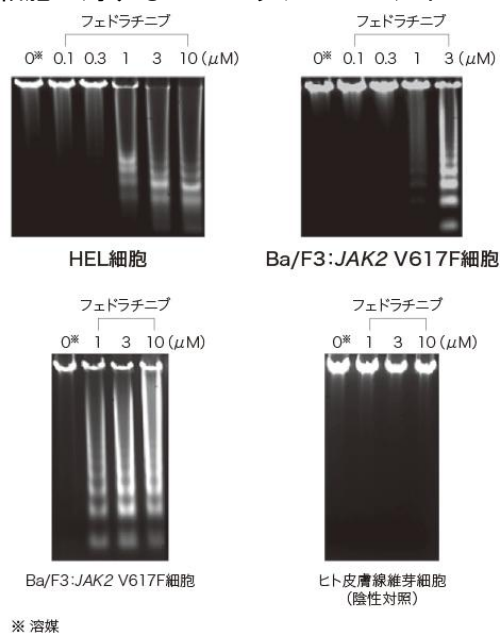
フェドラチニブは、HEL 細胞及び Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞の双方の増殖を抑制し、両細胞に対する 50%有効濃度 (EC₅₀ 値) はいずれも約 0.3 μ M であった。



方法：JAK2^{V617F} を内因性に発現するヒト赤白血病細胞株 (HEL 細胞) 及びヒト JAK2^{V617F} を遺伝子導入により強制発現させたマウス pro-B 細胞株 (Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞) を、異なる濃度 (~30 μ M) のフェドラチニブで処理し、XTT 細胞増殖アッセイ法を用いて細胞増殖を測定した。

フェドラチニブは 1 及び 3 μ M の濃度で、HEL 細胞及び Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞の双方において、アポトーシスの特徴として知られる DNA の断片化を引き起こした。一方、陰性対照細胞のヒト正常皮膚線維芽細胞では、フェドラチニブは、試験した最高濃度の 10 μ M でも DNA の断片化を引き起こさなかった。

JAK2^{V617F} 発現細胞に対するフェドラチニブのアポトーシス誘導作用



方法：JAK2^{V617F} を内因性に発現するヒト赤白血病細胞株 (HEL 細胞) 及びヒト JAK2^{V617F} を遺伝子導入により強制発現させたマウス pro-B 細胞株 (Ba/F3:JAK2^{V617F} 細胞)、並びに陰性対照細胞としてヒト皮膚線維芽細胞を、一連の濃度 [0 (溶媒)、0.1~10 μ M] のフェドラチニブで 24 時間処理したのち、各細胞から分離したゲノム DNA を用いたアガロースゲル電気泳動により DNA の断片化を検出した。

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

③ JAK2^{V617F} 発現造血系細胞に対する影響¹⁷⁾

フェドラチニブは、各種造血系細胞〔造血幹細胞 (CD34⁺CD38⁻CD90⁺Lin⁻)、造血前駆細胞 (CD34⁺CD38⁺Lin⁻)、及び骨髓系共通前駆細胞 (CD34⁺CD38⁺CD123⁺CD45RA⁻Lin⁻)〕の赤血球コロニー形成を濃度依存的に阻害し、そのときの IC₅₀ 値は総じて 300nM 以下であった。また、その後に実施したコロニーの遺伝子型解析において、フェドラチニブ処理後に生存していた造血幹細胞コロニーでは JAK2^{V617F} アレルの検出率が 20%以下で、フェドラチニブ非処理造血幹細胞コロニーでは同検出率は 90%以上であった。

方法：JAK2^{V617F} 陽性真性多血症患者由来の各種造血系細胞〔造血幹細胞 (CD34⁺CD38⁻CD90⁺Lin⁻)、造血前駆細胞 (CD34⁺CD38⁺Lin⁻)、及び骨髓系共通前駆細胞 (CD34⁺CD38⁺CD123⁺CD45RA⁻Lin⁻)〕を単離し、ヒトサイトカイン添加メチルセルロース培地において、一連の濃度〔0 (溶媒)、30~600nM〕のフェドラチニブで処理し、14 日目に分化成熟度別のコロニー数計測を顕微鏡像のソフトウェア解析にて行った。

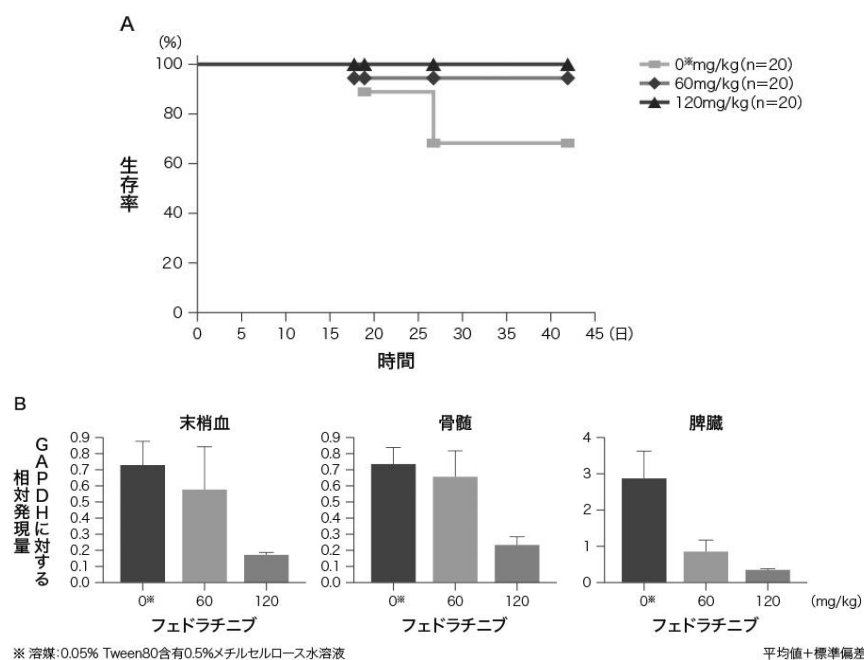
3) 抗腫瘍作用 (*in vivo*)¹⁸⁾

① JAK2^{V617F} 発現骨髓細胞を同所移植した骨髓増殖性腫瘍モデルマウスにおけるフェドラチニブの病態への影響¹⁹⁾

JAK2^{V617F} 発現骨髓細胞を同所移植した骨髓増殖性腫瘍モデルマウスにおいて、フェドラチニブ投与により生存期間の延長が認められ、120mg/kg 投与群では 42 日間投与後の生存率は 100%であった (図 A)。また、フェドラチニブの 42 日間投与により、末梢血の白血球数及びヘマトクリット値が低下し、脾腫が減少した (表)。

フェドラチニブ投与終了時の、同モデルマウスの末梢血、骨髓、及び脾臓における JAK2^{V617F} 対立遺伝子の発現は、以下の図のとおりであった (図 B)。

JAK2^{V617F} 発現造血幹細胞を移植したマウスにおける
フェドラチニブの生存能に対する影響及び薬力学的作用



VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

JAK2^{V617F} 発現造血幹細胞を移植したマウスにおけるフェドラチニブの薬力学的作用

用量 (mg/kg)	白血球数 (×1000/μL)		ヘマトクリット値 (%)		脾臓重量 (g)	
	平均値±標準偏差	p 値*	平均値±標準偏差	p 値*	平均値±標準偏差	p 値*
0 (溶媒)	18.2±7.0	—	86.0±6.1	—	0.503±0.18	—
60	10.4±3.7	0.0017	80.9±11.0	0.0348	0.333±0.09	0.0051
120	5.6±1.5	0.0024	68.1±12.9	<0.0001	0.124±0.07	0.0008

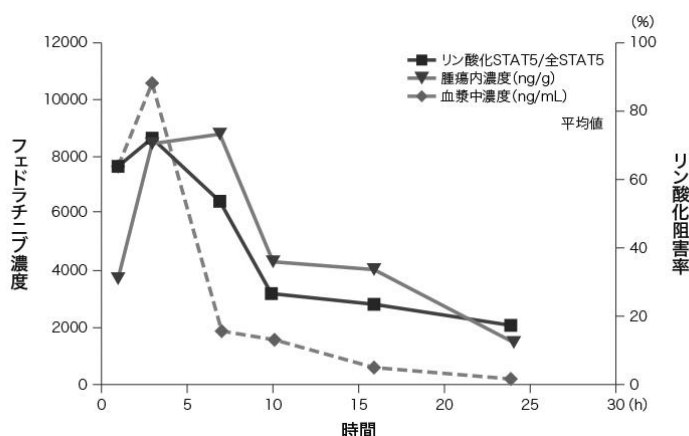
※分散分析による p 値 (vs 溶媒)

方法: エコトロピック・マウスレトロウイルスを用いて、初代培養マウス骨髄細胞にマウス JAK2^{V617F} を発現させた。致死線量を照射したマウスに上記細胞を骨髄移植した 26 日後に、末梢血球分画別測定により全てのマウスで赤血球数が増加していることを、また、同 27 日後に、平均ヘマトクリット値が 70%以上に上昇していることを確認し、悪性骨髄増殖性腫瘍様の徴候を示すモデルマウスとした。同 28 日後から本モデルマウス (各群 n=20) に、フェドラチニブ 0 (溶媒: 0.05% Tween80 含有 0.5%メチルセルロース水溶液)、60、及び 120mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、赤血球増加症状及び当該症状による血液毒性に対する影響を評価した。フェドラチニブの投与期間は 42 日間とした。また、同モデルマウスの末梢血、骨髄、及び脾臓における JAK2^{V617F} 対立遺伝子の発現を、定量的ポリメラーゼ連鎖反応により解析した。

② SET-2 細胞異種移植マウスにおけるフェドラチニブの STAT5 シグナル伝達阻害に基づく増殖抑制作用

SET-2 細胞異種移植マウスにおいて、フェドラチニブ投与による STAT5 リン酸化の阻害は、投与 3 時間後に最大の 72%に達し、投与 10 時間後までに 26%へと低下した。投与 3 時間後のフェドラチニブの血漿中及び腫瘍内の濃度は、それぞれ 10,620ng/mL (20.2μM) 及び 8,443ng/g (16.1μmol/kg) であった。

SET-2 細胞異種移植マウスにおけるフェドラチニブによる STAT5 リン酸化に対する阻害作用並びにフェドラチニブの血漿中及び腫瘍内濃度の経時的変化

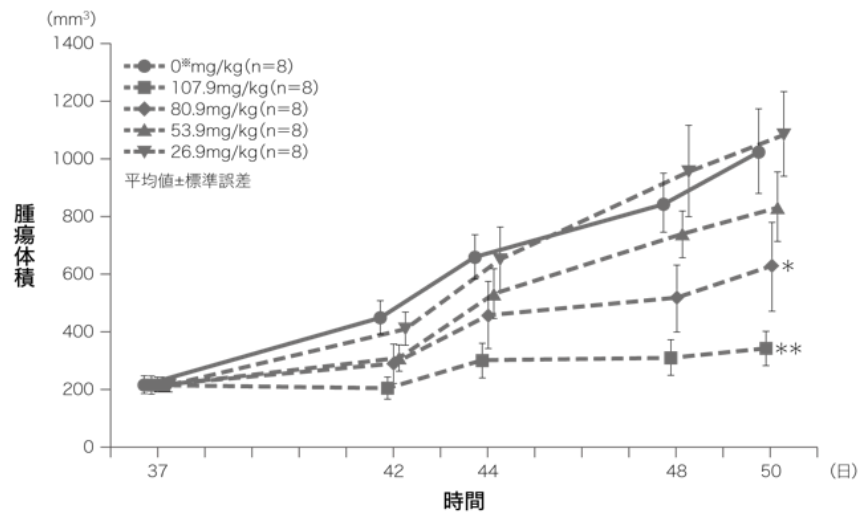


方法: 巨核芽球性白血病に移行した本態性血小板血症の患者の末梢血から確立された細胞株で、JAK2^{V617F} を発現している SET-2 細胞を、雌 SCID マウス皮下に異種移植し評価モデルとした。本モデルマウスに、フェドラチニブ 0 (溶媒: 0.05% Tween80 含有 0.5%メチルセルロース水溶液、n=6) 及び 107.9mg/kg (n=3) を単回経口投与し、投与 1、3、7、10、16 及び 24 時間後に血漿及び腫瘍検体を採取した。腫瘍検体におけるリン酸化 STAT5 レベルは、市販のリン酸化 STAT5 アッセイキット (Meso Scale Discovery 社) を用いて測定し、全 STAT5 レベルで標準化し溶媒に対する阻害率を算出した。血漿及び腫瘍検体中のフェドラチニブ濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計により分析した。

VI. 薬効薬理に関する項目に関する項目

SET-2 細胞異種移植マウスにおいて、一連の用量のフェドラチニブを投与した場合の腫瘍体積の変化は以下のとおりであった。投与開始から 2 週間後の腫瘍体積の溶媒対照群に対する割合は、フェドラチニブ 26.9、53.9、80.9、及び 107.9mg/kg 群で、それぞれ 107%、76%、51%、及び 16%で、80.9 及び 107.9mg/kg 群では、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p=0.0474$ 及び 0.0002 、溶媒対照群との比較、二元配置反復測定分散分析後のダネット検定)。

SET-2 細胞異種移植マウスにおけるフェドラチニブによる腫瘍増殖抑制作用



※ 溶媒: 0.05% Tween80含有0.5%メチルセルロース水溶液
*: 溶媒対照群に対して $p=0.0474$ (二元配置反復測定分散分析後のダネット検定)、
** : 溶媒対照群に対して $p=0.0002$ (二元配置反復測定分散分析後のダネット検定)

方法：巨核芽球性白血病に移行した本態性血小板血症の患者の末梢血から確立された細胞株で、 $JAK2^{V617F}$ を発現している SET-2 細胞を、雌 SCID マウス皮下に異種移植し評価モデルとした。本モデルマウス (各群 $n=8$) に、フェドラチニブ 0 (溶媒: 0.05% Tween80 含有 0.5%メチルセルロース水溶液)、26.9、53.9、80.9、及び 107.9mg/kg を 1 日 2 回、2 週間 (移植後 37~50 日目) 経口投与し、腫瘍体積を測定した。抗腫瘍作用は、フェドラチニブ投与群と溶媒群の腫瘍体積の平均値の比較により評価した。

(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) 骨髄線維症患者を対象とした単回及び反復投与試験（FEDR-MF-003 試験）²⁰⁾

日本人の成人骨髄線維症患者6例に本剤300及び400mgを1日1回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与28日目のフェドラチニブの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

日本人の骨髄線維症患者に本剤300及び400mgを反復投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
300	1	3	1,139 (42)	2.02 (2.00~3.02)	8,015 (59)
300	28	3	1,685 (6)	3.00 (2.00~4.00)	24,710 (20)
400	1	3	3,324 (21)	3.00 (1.95~6.08)	22,875 (15)
400	28	3	3,698 (49)	2.67 (0.95~4.00)	53,816 (104)

幾何平均値 [幾何変動係数 (CV%)]、T_{max} : 中央値 (最小値~最大値)

2) 反復投与（母集団薬物動態解析）²¹⁾

日本人を含む骨髄線維症患者から得られた血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した結果、本剤400mgを1日1回反復経口投与したときの、定常状態におけるフェドラチニブの日本人の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

本剤を反復投与したときの定常状態における日本人骨髄線維症患者の
薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

CL/F (L/h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
9.6 (51.3)	41,316 (51.3)	2,417 (53.5)	1,418 (58.1)	144.8 (38.3)	2 (1~7)

幾何平均値 [幾何変動係数 (CV%)]、T_{max} : 中央値 (最小値~最大値)

(3) 中毒域

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

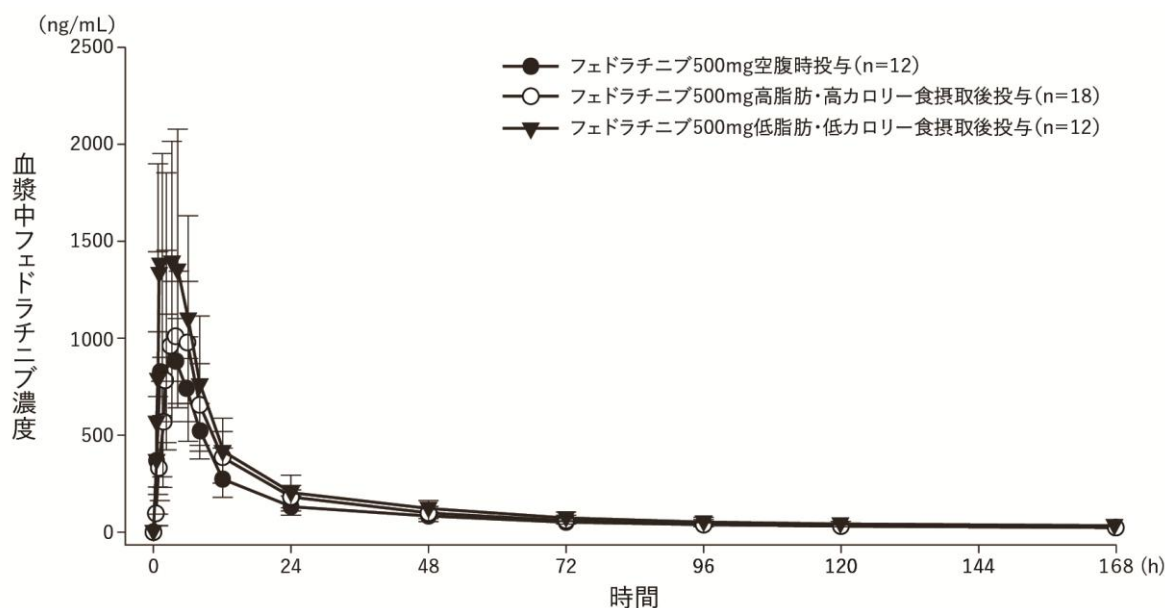
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (ALI13451 試験) (外国人データ)²²⁾

健康成人 19 例に本剤 500mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪・低カロリー食及び高脂肪・高カロリー食摂取後投与における、フェドラチニブの C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.12 及び 0.91、 AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.22 及び 1.19 であった。

ケトコナゾール経口剤は国内未承認

健康成人に本剤 500mg を空腹時又は摂食後に単回経口投与したときの
血漿中フェドラチニブ濃度推移 (平均値±標準偏差)



健康成人に本剤 500mg を空腹時又は摂食後に単回経口投与したときの
フェドラチニブ血漿中薬物動態パラメータ

	空腹時 ^{※1} (n=12)	低脂肪食摂取後 ^{※1} (n=12)	高脂肪食摂取後 (n=18)	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				低脂肪食摂取後 ／空腹時	高脂肪食摂取後 ／空腹時
C_{max} (ng/mL)	1,090 (42.3)	1,560 (40.2)	1,040 (32.3)	1.12 (0.83, 1.49)	0.91 (0.72, 1.16)
AUC_{0-T} (ng·h/mL)	16,300 (31.7)	23,100 (40.4)	19,200 (30.3)	1.15 (0.88, 1.51)	1.11 (0.94, 1.32)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	17,400 (29.0) ^{※2}	25,700 (38.0)	21,700 (31.4) ^{※3}	1.22 (0.92, 1.62)	1.19 (0.98, 1.45)

幾何平均値 [幾何変動係数 (CV%)]

※1 空腹時条件下の健康成人 6 例と低脂肪食条件下の健康成人 5 例は嘔吐のため除外

※2 n=11、AUC 外挿値 > 20% のため 1 例を除外

※3 n=16、AUC 外挿値 > 20% のため 2 例を除外

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① ケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）（INT12893 試験：コホート 2）^{23, 24)}

健康成人 7 例にケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与^{※1}し、本剤 300mg を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.93^{※2} 及び 3.06^{※2} であった。生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、ケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 400mg を併用で 1 日 1 回反復経口投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時における定常状態でのフェドラチニブの AUC_{TAU} の幾何平均値の比は 1.95 と推定された。

※1 経口剤は国内未承認

※2 C_{max} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 7 例及び併用投与時 6 例の結果に基づき算出した。 AUC_{inf} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 6 例及び併用投与時 6 例の結果に基づき算出した。

② フルコナゾール（中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤）（FEDR-CP-004 試験）²⁵⁾

健康成人 16 例にフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し（1 日目は 400mg 投与）、9 日目に本剤 100mg を併用したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.21 及び 1.70^{※1} であった。

※1 AUC_{inf} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 7 例及び併用投与時 5 例の結果に基づき算出した。

③ リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）（FEDR-CP-002 試験）²⁶⁾

健康成人 16 例にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、9 日目に本剤 500mg を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.302 及び 0.195^{※1} であった。

※1 AUC_{inf} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 16 例及び併用投与時 12 例の結果に基づき算出した。

④ エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）（FEDR-CP-002 試験）²⁶⁾

健康成人 16 例にエファビレンツ 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、9 日目に本剤 500mg を併用投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.715^{※1} 及び 0.532^{※1} であった。

※1 C_{max} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 16 例及び併用投与時 15 例の結果に基づき算出した。 AUC_{inf} の幾何平均値の比は本剤単独投与時 15 例及び併用投与時 14 例の結果に基づき算出した。

⑤ ミダゾラム (CYP3A の基質)、オメプラゾール (CYP2C19 の基質)、メトプロロール (CYP2D6 の基質)（INT12497 試験）²⁷⁾

進行固形癌患者 16 例に本剤 500mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、15 日目にミダゾラム 2mg、オメプラゾール 20mg、及びメトプロロール 100mg をカクテル薬剤として併用投与したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラム、オメプラゾール、及びメトプロロールの C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.82^{※1}、1.12^{※1}、及び 1.60^{※1}、 AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 3.84^{※1}、2.82^{※1}、及び 1.77^{※1} であった。

ミダゾラム経口剤は国内未承認

VII. 薬物動態に関する項目

※1 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はカクテル薬剤単独投与時各 16 例、併用投与時はミダゾラム (C_{max} 13 例、 AUC_{inf} 8 例)、オメプラゾール (C_{max} 13 例、 AUC_{inf} 12 例)、メトプロロール (C_{max} 13 例、 AUC_{inf} 13 例) の結果に基づき算出した。

⑥ ジゴキシシ (P-gp の基質)、ロスバスタチン (OATP1B1/1B3 及び BCRP の基質)、メトホルミン (OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質) (FEDR-CP-003 試験)²⁸⁾

健康成人 24 例に本剤 600mg を単回経口投与し、ジゴキシシ 0.25mg、ロスバスタチン 10mg、及びメトホルミン 1,000mg をカクテル薬剤として単回経口投与して併用したとき、カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシシ、ロスバスタチン、及びメトホルミンの C_{max} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.989^{*1}、0.804^{*1}、及び 0.880^{*1} であり、 AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.113^{*1}、1.016^{*1}、及び 0.973^{*1} であった。カクテル薬剤単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンの腎クリアランスの幾何平均値の比は、0.642^{*2} であった。

※1 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はカクテル薬剤単独投与時 C_{max} 各 24 例、 AUC_{inf} ジゴキシシ 7 例、ロスバスタチン 22 例及びメトホルミン 23 例、併用投与時は C_{max} 各 22 例、 AUC_{inf} ジゴキシシ 7 例、ロスバスタチン 22 例及びメトホルミン 18 例の結果に基づき算出した。

※2 腎クリアランスの幾何平均値の比はカクテル薬剤単独投与 24 例、併用投与 22 例の結果に基づき算出した。

⑦ 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション [エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤)]²⁴⁾

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、健康成人にエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回反復投与し、本剤 400mg を併用で 1 日 1 回単回及び反復投与したとき、本剤単独投与時に対する併用投与時におけるフェドラチニブの AUC はそれぞれ 1.85 及び 1.18 と推定された。

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフェドラチニブとして 1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ²⁹⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析では、一次消失を伴うラグタイム及び一次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルを使用した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数は、 1.57h^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析により推定された定常状態での見かけのクリアランス (CL/F) は、 13.0L/h であった。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析により推定された中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積はそれぞれ 311L 及び $1,460\text{L}$ であり、その合計に基づく定常状態における見かけの分布容積は $1,771\text{L}$ であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²⁹⁾

(1) 解析方法

海外第 I 相試験 (TED12037 試験)、国内第 II a 相試験 (ARD12888 試験)、海外第 II 相試験 [ARD11936 試験、ARD12042 試験、ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)]、及び海外第 III 相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)] で得られた本剤の薬物動態データ (本剤: 452 例、3,442 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver7.3)。なお、本剤の薬物動態は、一次消失を伴うラグタイム及び一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

(2) パラメータ変動要因

共変量解析の結果、フェドラチニブの体内動態に最も影響を及ぼす共変量は用量、体重及び CL_{cr} であった。体重及び用量は V2/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、 V2/F の変化は 30%未満であること及び AUC に影響を及ぼさなかったことから、臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。 CL_{cr} は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であり、軽度 ($\text{CL}_{\text{cr}} 60\text{mL/min}$ 以上 90mL/min 未満) 及び中等度 ($\text{CL}_{\text{cr}} 30\text{mL/min}$ 以上 60mL/min 未満) の腎機能障害を有する骨髄線維症患者では、腎機能が正常な骨髄線維症患者と比較して、フェドラ

VII. 薬物動態に関する項目

チニブの曝露量がそれぞれ 10% 及び 37% 増加した。

一方、年齢、性別、人種及び肝機能はフェドラチニブの薬物動態に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量ではなかった。

最終モデルにおけるフェドラチニブの母集団薬物動態パラメータ推定値

	推定値	ブートストラップ中央値 (95%信頼区間) ※1
固定効果		
TVKA, h ⁻¹	1.57	1.64 (1.34, 2.05)
TVV2/F, L	311	313 (282, 343)
TVCL/F, L/h	13.0	13.1 (12.4, 13.9)
TVV3/F, L	1460	1470 (1190, 1790)
TVQ/F, L	45.2	45.2 (38.5, 52.9)
TVALAG1, h	0.265	0.265 (0.264, 0.321)
PV on V2/F※2	1.87	1.85 (1.40, 2.42)
Weight on V2/F※2	0.727	0.733 (0.383, 1.10)
Dose on V2/F※2	-0.279	-0.279 (-0.502, -0.0672)
PV on CL/F※3	1.54	1.51 (1.23, 1.96)
CL _{cr} on CL/F※3	0.294	0.297 (0.157, 0.441)
ランダム効果		
個体間変動		
ω ² , KA	1.07	1.09 (0.728, 1.54)
ω ² , V2/F	0.383	0.371 (0.247, 0.510)
ω ² , CL/F	0.255	0.250 (0.176, 0.352)
COV _{V2/F-CL/F}	0.197	0.193 (0.145, 0.249)
残差変動		
σ ² (Log additive)	0.201	0.194 (0.159, 0.264)

※1：ブートストラップ信頼区間はブートストラップ計算により算出した。

※2：V2/F (L) = 311 × 1.87 (PV の場合) × (体重/70.1)^{0.727} × (用量/400)^{-0.279}

※3：CL/F (L/h) = 13.0 × 1.54 (PV の場合) × (CL_{cr}/78.3)^{0.294}

ALAG1：吸収ラグタイム、COV：共分散、KA：吸収速度定数、Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス、TV：典型値、V2/F：見かけの中央コンパートメント分布容積、V3/F：見かけの末梢コンパートメント分布容積

4. 吸収

該当資料なし

〈参考：マウス、ラット、イヌ、サル〉

マウス、ラット、イヌ、及びサルにフェドラチニブを単回経口投与したとき、フェドラチニブは速やかに吸収され、T_{max} は 1.0～3.7 時間 b、絶対的バイオアベイラビリティは 17.7～37% であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性³⁰⁾

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

〈参考〉

雄性 BALB/c マウスにフェドラチニブを 40 及び 80mg/kg の用量で 1 日 2 回、1 週間反復経口投与したときのフェドラチニブの脳内濃度を評価した。その結果、投与 7 日目におけるフェドラチニブの脳/血漿分配比はいずれの用量においても 0.1~0.3 であった。

雄性 Sprague Dawley ラットにフェドラチニブ 5mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳/血漿分配比は、静脈内投与時の 0 時間切片の濃度 (C₀) で 0.63、AUC_{0-24h} で 1.18 であった。

雌雄のラットに ¹⁴C 標識したフェドラチニブ 25mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の脳/血漿分配比は雌雄とも約 0.4、投与 24 時間後は、雄で 7.6 及び雌で 3.7 であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性³¹⁾

該当資料なし

〈参考〉

ラットの胚・胎児発生試験において、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少及び骨格への影響などのフェドラチニブの胚・胎児毒性が認められている。

(3) 乳汁への移行性³¹⁾

該当資料なし

〈参考〉

ラットの胚・胎児発生試験において、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少及び骨格への影響などのフェドラチニブの胚・胎児毒性が認められている。

(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

(外国人データ、BEX12257 試験)³²⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C 標識したフェドラチニブ 200mg を単回経口投与したとき、投与 0.5~16 時間後における放射能の血液/血漿中濃度比は 0.615~0.753 であった。

〈参考〉

ラットにおける全身組織分布³⁰⁾

雄性 Sprague Dawley ラットに ¹⁴C 標識したフェドラチニブ 25mg/kg を単回経口投与したときのフェドラチニブの組織分布を全身オートラジオグラフィー法により評価した。投与された放射能は速やかに吸収され、広範な組織に分布した後、ほとんどの組織から消失した。消化管及び消化管内容物を除く組織における最高放射能濃度は、主に投与 4 時間後に認められ、同時点の肝臓及び腎髄質における組織/血漿分配比は、それぞれ 281 及び 111 であった。

別の試験において、雌雄の Sprague Dawley ラットに ¹⁴C 標識したフェドラチニブ 25mg/kg を単回経口投与したときも同様の組織分布が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

雄性 Long-Evans ラットに ^{14}C 標識したフェドラチニブ 25mg/kg を単回経口投与し、眼（ぶどう膜）、肝臓及び有色皮膚における組織分布を全身オートラジオグラフィ法により評価したところ、投与 4 時間後に、肝臓で高い放射能濃度が測定され、眼（ぶどう膜）及び有色皮膚で中等度の放射能濃度が測定された。投与 168 時間後に、眼（ぶどう膜）を除く全身から投与放射能はほとんど消失した。眼（ぶどう膜）における投与放射能の消失半減期は約 41 日であった。眼（ぶどう膜）の放射能は Long-Evans ラットでは認められたが、Sprague Dawley ラットでは認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率³³⁾

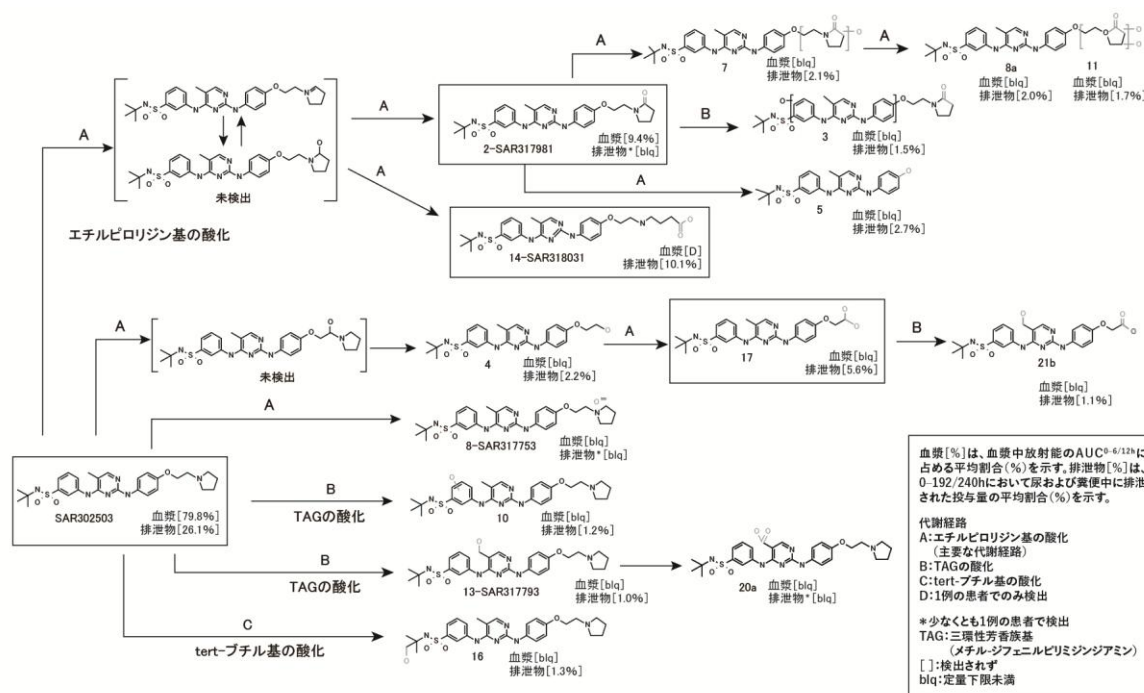
ヒト血漿を用いた *in vitro* 平衡透析試験において、血漿中濃度 $10,000\text{ng/mL}$ のときフェドラチニブのヒト血漿タンパク結合率は 92.61% であった。また、フェドラチニブは主に $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質に結合した。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）³²⁾

代謝部位は主として肝臓と考えられる。

外国人健康成人 6 例に ^{14}C 標識したフェドラチニブ 200mg を単回経口投与したとき、血漿中の主要成分は未変化体で、血漿中総放射能の AUC の約 80% を占めた。血漿中に総薬物関連曝露量の 10% を超える代謝物はなかった。未変化体のピロリドン誘導体である SAR317981 が主要な循環血中代謝物であり、総放射能 AUC の約 9% を占めた。



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)³⁴⁾

ヒト凍結幹細胞、ヒト肝マイクロソーム、及びヒト遺伝子組換え CYP 又は FMO 酵素を用いた試験の結果、フェドラチニブの第 I 相代謝には CYP3A4、CYP2C19 及び FMO3 が関与し、主として CYP3A4 が寄与することが示された。

2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*)³⁵⁾

ヒト肝マイクロソームを用いて検討した結果、高濃度のフェドラチニブでは CYP2D6 及び CYP3A4 に中程度の阻害がみられ、IC₅₀ 値は 25 µmol/L 超であったが、CYP1A2、CYP2C9、及び CYP2C19 に対して顕著な可逆的阻害を示さなかった。

追加の検討では、フェドラチニブは CYP2C8 (K_i 50.4 µM)、CYP2C9 (K_i 26.1 µM)、CYP2D6 (K_i 10.1 µM) を可逆的に阻害し、CYP2C19 及び CYP3A4 に対しては時間依存的な mechanism-based inhibition を示した。CYP1A2 及び CYP2B6 はフェドラチニブ 100 µM でも阻害率が 50%未満であった。

3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)³⁶⁾

フェドラチニブによる CYP 誘導作用について、ドナー3 例由来のヒト肝細胞を用いて検討した。ヒト肝細胞をフェドラチニブ 0.3、3、10、又は 30µM で 1 日 1 回 3 日間処理したとき、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4/5 活性の増加は認められなかった。高濃度では CYP2B6 を除く CYP 活性の低下が認められ、CYP2C9 及び CYP3A4 活性の低下は時間依存的阻害によるものと考えられた。

また、フェドラチニブが CYP1A、CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性及び遺伝子発現の誘導に影響を及ぼす可能性について、ドナー3 例由来のヒト肝細胞を用いて、フェドラチニブ 0.1、1、5、10 及び 20µM の濃度で評価した。その結果、5µM まで CYP1A 及び CYP2B6 の酵素活性又は遺伝子発現の誘導は認められなかった。一方、CYP3A4 遺伝子発現は濃度依存的に増加したが、CYP3A の酵素活性の誘導は認められず、全ドナーで用量依存的な活性低下が認められ、この低下はフェドラチニブの CYP3A4 に対する時間依存的阻害によるものと考えられた。

(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

該当資料なし

7. 排泄

(外国人データ、BEX12257 試験)³²⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C 標識したフェドラチニブ 200mg を単回経口投与したとき、放射能総回収率の平均値は投与量の 82.1%であった。主要な排泄経路は糞便中排泄であり、投与量の 76.9%が糞便中に、5.15%が尿中に排泄された。呼気中の放射能濃度は低く、定量下限付近又はそれ未満で

VII. 薬物動態に関する項目

あった。排泄された放射能の主要成分は未変化体であり、糞便中及び尿中に排出された未変化体はそれぞれ投与量の 23.3%及び 2.9%であった。

8. トランスポーターに関する情報

in vitro 試験³⁷⁾

Caco-2/TC7 細胞単層膜アッセイを用いて検討した結果、フェドラチニブは P-gp の基質であることが示された。

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) 腎機能障害患者 (POP13449 試験) (外国人データ)³⁸⁾

中等度腎機能障害患者 (CL_{cr} 30mL/min 以上 60mL/min 未満) 9 例及び重度腎機能障害患者 (CL_{cr} 15mL/min 以上 30mL/min 未満) 8 例並びに中等度及び重度腎機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 (CL_{cr} 90mL/min 以上) 19 例に本剤 300mg を単回経口投与したとき、健康成人に対する中等度及び重度腎機能障害患者の AUC_{inf} の幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度 (結合形及び非結合形を合わせた濃度) でそれぞれ 1.51*^{*}及び 1.87*^{*}、非結合形で 1.08*^{*}及び 1.31*^{*}であった。

※ AUC_{inf} (総濃度・非結合形) の幾何平均値の比は以下の例数に基づき算出した。

- ・中等度腎機能障害患者：患者 8 例、健康成人 4 例
- ・重度腎機能障害患者：患者 6 例、健康成人 5 例

(2) 肝機能障害患者 (POP13450 試験及び FEDR-CP-001 試験) (外国人データ)³⁹⁾

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) 8 例、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例並びに軽度及び中等度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 (各 9、8 例) に本剤 300mg を、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) 8 例並びに重度肝機能障害患者に性別、年齢及び体重を対応させた健康成人 8 例に本剤 200mg を単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の AUC_{inf} の幾何平均値の比は、フェドラチニブの総濃度でそれぞれ 1.07*^{*}、1.14*^{*}、及び 0.66*^{*}、非結合形で 1.03*^{*}、0.92*^{*}、及び 1.41*^{*}であった。

※ AUC_{inf} (総濃度・非結合形) の幾何平均値の比は以下の例数に基づき算出した。

- ・軽度肝機能障害患者：患者 8 例、健康成人 7 例
- ・中等度肝機能障害患者：患者 8 例、健康成人 8 例
- ・重度肝機能障害患者：患者 6 例、健康成人 8 例

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

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 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与中及び必要に応じて本剤投与前にビタミン B₁ 製剤の投与を行うこと。神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。[7.3、8.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の投与により、敗血症等の重篤な感染症の発現が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]

(解説)

1.1 本剤は、抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、類薬の記載に準じて設定した。

1.2 臨床試験において、ウェルニッケ脳症を含む重篤な脳症が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、特に注意を促すため設定した。

1.3 臨床試験において、重篤な感染症が報告されていることから、特に注意を促すため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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)

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

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 ビタミン B₁ (チアミン) の欠乏によりウェルニッケ脳症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.3、11.1.1 参照]

8.1.1 本剤の投与開始前にビタミン B₁ 濃度を測定すること。ビタミン B₁ の減少が認められる患者に対してはビタミン B₁ 補充を行い、ビタミン B₁ 濃度が回復するまで本剤投与を開始

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

しないこと。

- 8.1.2 本剤投与中はビタミン B₁ 経口剤の投与を行い、ビタミン B₁ 欠乏症の症状又は徴候が認められる場合など、必要に応じてビタミン B₁ 濃度の測定を行うこと。
- 8.1.3 嘔吐、下痢等からビタミン B₁ 欠乏を含む低栄養状態等の悪化を引き起こす可能性があるため、制吐剤又は止瀉剤の予防投与を検討すること。
- 8.1.4 神経内科医との連携の下、神経学的症状を含む患者の状態を注意深く観察すること。
- 8.2 免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。肝炎ウイルス、結核等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤の投与開始前に適切な処置の実施を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]
- 8.5 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.7 参照]

(解説)

- 8.1.1-4 臨床試験において、ウェルニッケ脳症が報告されていることから、本剤の投与前及び投与中に講じるべき措置を設定した。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により感染症を発現又は悪化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。
- 8.3 臨床試験において、骨髄抑制が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。
- 8.4 臨床試験において、肝機能障害が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。
- 8.5 臨床試験において、ぶどう膜炎が報告されていることから、早期の診断及び適切な処置を講じられるよう設定した。

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。[1.3、8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.3、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.3、8.2、11.1.2 参

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の免疫抑制作用により、結核の既感染者において結核を活動化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。
- 9.1.2 本剤の免疫抑制作用により、感染症を悪化させるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。
- 9.1.3 本剤の免疫抑制作用により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあることから、注意喚起を促すため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（CLcr 15mL/min 以上 30mL/min 未満）

本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.4、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（CLcr 30mL/min 以上 60mL/min 未満）

患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

- 9.2.1-2 重度、中等度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、健康成人に比べて AUC_{inf} がそれぞれ 1.87 倍、1.51 倍に増加したことから、設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

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

(解説)

- 9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与したとき、健康成人に対する AUC_{inf} の比が 1.41（非結合形）であったことから、設定した。

(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 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

非臨床試験において胚・胎児への影響が認められていることから、設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、臨床曝露量の約0.08倍に相当する投与量で、胚・胎児毒性（着床後胚損失率の増加、胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度増加）が認められている^{1),2)}。[9.4 参照]

(解説)

非臨床試験において胚・胎児への影響が認められていることから、設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

(解説)

本剤の乳汁移行等に関するデータはないが、乳児に影響を及ぼすおそれがあるため設定した。

(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)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから設定した。

(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 CYP3A で代謝され、一部は CYP2C19 によっても代謝される。また、本剤は CYP3A、CYP2C19、CYP2D6、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示す。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
強い CYP3A 阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、 クラリスロマイシン等 [7.5、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、強い CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度の CYP3A かつ強い CYP2C19 阻害剤 フルコナゾール [16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	フルコナゾールが CYP3A 及び CYP2C19 を同時に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、 カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル、トリ アゾラム等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール、ランソプラゾ ール、ジアゼパム等 [16.7.5 参照]		本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2D6 の基質となる薬剤 メトプロロール、アミトリプチ リン、ペルフェナジン等 [16.7.5 参照]		本剤が CYP2D6 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OCT2、MATE1 及び MATE2-K の 基質となる薬剤 メトホルミン、プロカインアミ ド等 [16.7.6 参照]		本剤が OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

(解説)

薬物相互作用を検討した臨床試験及び *in vitro* 試験の成績に基づき設定した。

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 脳症（ウェルニッケ脳症含む）（0.5%）

ビタミン B₁ 欠乏によりウェルニッケ脳症を含む脳症があらわれることがある。本剤投与

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、運動失調、眼球運動障害（眼振、複視等）、傾眠、錯乱、記憶障害等の脳症を疑う症状が認められた場合には休薬し、ビタミン B₁ 製剤の静脈内又は筋肉内投与等の適切な処置を行うこと。また、神経内科医との連携の下、頭部 MRI 検査等を実施するとともに、本剤の投与中止等の適切な対応を行うこと。[1.2、7.3、8.1 参照]

11.1.2 感染症

肺炎（1.8%）、敗血症（頻度不明）等の重篤な感染症の発現が報告されている。本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 骨髄抑制

貧血（36.2%）、血小板減少（20.8%）、好中球減少（5.4%）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 出血

血栓性血小板減少性紫斑病（0.5%）、上部消化管出血（0.5%）等があらわれることがある。

11.1.5 肝機能障害

AST（3.6%）、ALT（7.2%）増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.7 ぶどう膜炎（0.9%）

[8.5 参照]

(解説)

本剤の企業中核データシート（CCDS）、臨床試験成績及び類薬の電子添文に基づき設定した。発現頻度は、国内第 I / II 相試験（FEDR-MF-003 試験）、海外第 III 相試験（EFC12153 試験）及び海外第 II 相試験（ARD12181 試験）の副作用集計結果に基づき記載した。但し、11.1.7 項については、ぶどう膜炎が遅発性であることを考慮し、FEDR-MF-003 試験ではより長期の追跡期間を用いた算出を行っている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
胃腸	下痢(52.0%)、悪心(50.2%)、嘔吐(35.7%)、腹痛、便秘	膵炎、消化不良、上腹部痛	
神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚不全	
皮膚		そう痒症	
代謝	リパーゼ増加	アミラーゼ増加、高カリウム血症	
腎	血中クレアチニン増加	排尿困難	
筋・骨格系		筋痙縮、骨痛、四肢痛	
呼吸器		呼吸困難	
感染症		尿路感染	
血管			高血圧
その他	疲労	体重増加、無力症	

(解説)

本剤の企業中核データシート（CCDS）、臨床試験成績及び類薬の電子添文に基づき設定した。発現頻度は、国内第 I / II 相試験（FEDR-MF-003 試験）、海外第 III 相試験（EFC12153 試験）及び海外第 II 相試験（ARD12181 試験）の副作用集計結果に基づき記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現頻度一覧表

■国内第 I / II 相試験（FEDR-MF-003 試験）の副作用発現状況
（本剤 400mg 群の全 Grade で 1%以上発現）

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	本剤群（n=28）	
	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
少なくとも 1 事象の副作用が認められた被験者	27（96.4）	22（78.6）
血液およびリンパ系障害	20（71.4）	17（60.7）
貧血	17（60.7）	15（53.6）
血小板減少症	9（32.1）	4（14.3）
好中球減少症	5（17.9）	2（7.1）
リンパ球減少症	3（10.7）	3（10.7）
白血球減少症	2（7.1）	0
リンパ球増加症	1（3.6）	0
胃腸障害	15（53.6）	1（3.6）
下痢	9（32.1）	0
嘔吐	4（14.3）	0
悪心	4（14.3）	0
腹部不快感	2（7.1）	0
口内乾燥	1（3.6）	0
十二指腸潰瘍	1（3.6）	1（3.6）
胃潰瘍	1（3.6）	1（3.6）
胃炎	1（3.6）	0
膵炎	1（3.6）	0
上部消化管出血	1（3.6）	1（3.6）
腎および尿路障害	10（35.7）	1（3.6）
腎機能障害	5（17.9）	0
慢性腎臓病	2（7.1）	1（3.6）
頻尿	1（3.6）	0
腎障害	1（3.6）	0
腎損傷	1（3.6）	0
代謝および栄養障害	6（21.4）	4（14.3）
腫瘍崩壊症候群	4（14.3）	4（14.3）
高カリウム血症	2（7.1）	0
高尿酸血症	1（3.6）	0
高リン酸血症	1（3.6）	0
臨床検査	7（25.0）	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	3（10.7）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（7.1）	0
血中ビリルビン増加	2（7.1）	0
糸球体濾過率減少	2（7.1）	0
アミラーゼ増加	1（3.6）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（3.6）	0
血中アルカリフォスファターゼ増加	1（3.6）	0
血中クレアチニン増加	1（3.6）	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（3.6）	0
血小板数減少	1（3.6）	0
血小板数増加	1（3.6）	0
体重減少	1（3.6）	0
皮膚および皮下組織障害	4（14.3）	0
爪の障害	2（7.1）	0
紫斑	1（3.6）	0
皮膚乾燥	1（3.6）	0
毛質異常	1（3.6）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1（3.6）	0
神経系障害	5（17.9）	0
味覚不全	4（14.3）	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.7)	0
末梢性浮腫	3 (10.7)	0
肝胆道系障害	2 (7.1)	2 (7.1)
胆管炎	1 (3.6)	1 (3.6)
肝障害	1 (3.6)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1)	0
筋痙攣	2 (7.1)	0
心臓障害	1 (3.6)	1 (3.6)
心不全	1 (3.6)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	1 (3.6)	0
副鼻腔炎	1 (3.6)	0

MedDRA (ver26.1)

Grade 判定は、NCI-CTCAE 規準に基づく (ver5.0)。

データカットオフ日：2023年10月5日

■海外第Ⅲ相試験 [EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)] の副作用発現状況

(本剤 400mg 群の全 Grade で 1%以上発現)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤 400mg 群 (n=96)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
少なくとも 1 事象の副作用が認められた被験者	86 (89.6)	48 (50.0)
胃腸障害	79 (82.3)	7 (7.3)
下痢	56 (58.3)	4 (4.2)
悪心	56 (58.3)	0
嘔吐	39 (40.6)	3 (3.1)
腹痛	8 (8.3)	0
便秘	5 (5.2)	1 (1.0)
上腹部痛	4 (4.2)	0
消化不良	3 (3.1)	0
鼓腸	3 (3.1)	0
腹部不快感	2 (2.1)	0
腹部膨満	2 (2.1)	0
口内乾燥	2 (2.1)	0
消化器痛	1 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0
舌炎	1 (1.0)	0
口腔潰瘍	1 (1.0)	0
口腔内不快感	1 (1.0)	0
膵炎	1 (1.0)	1 (1.0)
唾液過剰分泌	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	39 (40.6)	31 (32.3)
貧血	33 (34.4)	26 (27.1)
血小板減少症	12 (12.5)	7 (7.3)
好中球減少症	5 (5.2)	3 (3.1)
リンパ球減少症	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査	32 (33.3)	9 (9.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (10.4)	2 (2.1)
リパーゼ増加	9 (9.4)	4 (4.2)
血中クレアチニン増加	7 (7.3)	0
アミラーゼ増加	5 (5.2)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.1)	1 (1.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	3 (3.1)	0
ヘモグロビン減少	3 (3.1)	1 (1.0)
体重増加	3 (3.1)	0
体重減少	2 (2.1)	0
血中カリウム増加	1 (1.0)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

心電図 QT 延長	1 (1.0)	0
好中球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)
血小板数減少	1 (1.0)	1 (1.0)
血小板数増加	1 (1.0)	1 (1.0)
トランスアミナーゼ増加	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (17.7)	5 (5.2)
疲労	9 (9.4)	4 (4.2)
無力症	6 (6.3)	1 (1.0)
寒気	1 (1.0)	0
限局性浮腫	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0
疼痛	1 (1.0)	0
末梢性腫脹	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (15.6)	0
皮膚乾燥	4 (4.2)	0
寝汗	3 (3.1)	0
脱毛症	2 (2.1)	0
発疹	2 (2.1)	0
皮下出血	1 (1.0)	0
多汗症	1 (1.0)	0
爪破損	1 (1.0)	0
そう痒症	1 (1.0)	0
全身性そう痒症	1 (1.0)	0
紫斑	1 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (1.0)	0
斑状丘疹性皮疹	1 (1.0)	0
皮膚剥脱	1 (1.0)	0
蕁麻疹	1 (1.0)	0
神経系障害	14 (14.6)	0
頭痛	6 (6.3)	0
浮動性めまい	5 (5.2)	0
味覚不全	2 (2.1)	0
注意力障害	1 (1.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.0)	0
片頭痛	1 (1.0)	0
前兆のある片頭痛	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	9 (9.4)	4 (4.2)
高カリウム血症	5 (5.2)	2 (2.1)
高尿酸血症	2 (2.1)	0
食欲減退	1 (1.0)	0
高アマラーゼ血症	1 (1.0)	0
高リパーゼ血症	1 (1.0)	1 (1.0)
高マグネシウム血症	1 (1.0)	0
高リン血症	1 (1.0)	0
低カルシウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (8.3)	0
筋痙攣	5 (5.2)	0
骨痛	2 (2.1)	0
変形性関節症	1 (1.0)	0
四肢痛	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	5 (5.2)	1 (1.0)
気管支炎	1 (1.0)	0
眼感染症	1 (1.0)	0
口腔カンジダ症	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (1.0)	0
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)
尿路感染症	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.2)	0
呼吸困難	2 (2.1)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

咳嗽	1 (1.0)	0
鼻出血	1 (1.0)	0
くしゃみ	1 (1.0)	0
社会環境	5 (5.2)	1 (1.0)
血液製剤輸血必需者	5 (5.2)	1 (1.0)
心臓障害	3 (3.1)	2 (2.1)
心不全	1 (1.0)	1 (1.0)
心原性ショック	1 (1.0)	1 (1.0)
上室性頻脈	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	3 (3.1)	1 (1.0)
急性腎障害	1 (1.0)	1 (1.0)
排尿困難	1 (1.0)	0
頻尿	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	2 (2.1)	2 (2.1)
高ビリルビン血症	2 (2.1)	2 (2.1)
肝炎	1 (1.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (2.1)	2 (2.1)
急性白血病	1 (1.0)	1 (1.0)
結腸腺癌	1 (1.0)	1 (1.0)
眼障害	1 (1.0)	0
霧視	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	0
挫傷	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	0
無気力	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0
勃起不全	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.0)	0
ほてり	1 (1.0)	0

MedDRA (ver20.1)

Grade 判定は、NCI-CTCAE 規準に基づく (ver4.03)。

データカットオフ日：2014年2月18日

■海外第II相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)] の副作用発現状況

(本剤群の全 Grade で 1%以上発現)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤群 (n=97)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
少なくとも 1 事象の副作用が認められた被験者	88 (90.7)	50 (51.5)
胃腸障害	72 (74.2)	7 (7.2)
悪心	51 (52.6)	0
下痢	50 (51.5)	4 (4.1)
嘔吐	36 (37.1)	0
腹痛	8 (8.2)	1 (1.0)
便秘	8 (8.2)	0
上腹部痛	4 (4.1)	1 (1.0)
消化不良	3 (3.1)	0
腹部膨満	2 (2.1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.1)	0
歯肉出血	2 (2.1)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	0
口内乾燥	1 (1.0)	0
おくび	1 (1.0)	0
鼓腸	1 (1.0)	0
血便	1 (1.0)	0
口腔知覚不全	1 (1.0)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

えずき	1 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	39 (40.2)	29 (29.9)
貧血	29 (29.9)	23 (23.7)
血小板減少症	20 (20.6)	15 (15.5)
白血球減少症	2 (2.1)	1 (1.0)
易出血性	1 (1.0)	0
好中球減少症	1 (1.0)	1 (1.0)
脾腫	1 (1.0)	1 (1.0)
自然血腫	1 (1.0)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.0)	1 (1.0)
臨床検査	28 (28.9)	14 (14.4)
血中クレアチニン増加	7 (7.2)	0
リパーゼ増加	5 (5.2)	4 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.1)	3 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.1)	1 (1.0)
アミラーゼ増加	3 (3.1)	2 (2.1)
血小板数減少	3 (3.1)	2 (2.1)
体重減少	3 (3.1)	1 (1.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)
リンパ球数減少	1 (1.0)	1 (1.0)
体重増加	1 (1.0)	0
白血球数増加	1 (1.0)	0
神経系障害	19 (19.6)	2 (2.1)
頭痛	5 (5.2)	0
浮動性めまい	4 (4.1)	0
末梢性ニューロパチー	4 (4.1)	1 (1.0)
味覚不全	3 (3.1)	0
脳症	1 (1.0)	1 (1.0)
味覚減退	1 (1.0)	0
嗜眠	1 (1.0)	0
嗅覚障害	1 (1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (14.4)	1 (1.0)
疲労	6 (6.2)	0
無力症	3 (3.1)	1 (1.0)
末梢性浮腫	2 (2.1)	0
胸痛	1 (1.0)	0
注射部位血腫	1 (1.0)	0
末梢性腫脹	1 (1.0)	0
発熱	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (12.4)	0
そう痒症	5 (5.2)	0
全身性そう痒症	2 (2.1)	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	0
紅斑	1 (1.0)	0
寝汗	1 (1.0)	0
発疹	1 (1.0)	0
丘疹状皮疹	1 (1.0)	0
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (10.3)	2 (2.1)
呼吸困難	5 (5.2)	1 (1.0)
咳嗽	2 (2.1)	0
鼻出血	2 (2.1)	0
胸膜障害	1 (1.0)	1 (1.0)
胸水	1 (1.0)	0
鼻漏	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	9 (9.3)	6 (6.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

食欲減退	2 (2.1)	0
高アマラーゼ血症	2 (2.1)	1 (1.0)
高リパーゼ血症	2 (2.1)	1 (1.0)
高尿酸血症	2 (2.1)	2 (2.1)
腫瘍崩壊症候群	2 (2.1)	2 (2.1)
高血糖	1 (1.0)	0
高カリウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)
低マグネシウム血症	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	8 (8.2)	2 (2.1)
肺炎	2 (2.1)	2 (2.1)
口腔内膿瘍	1 (1.0)	0
蜂巣炎	1 (1.0)	1 (1.0)
毛包炎	1 (1.0)	0
肺感染	1 (1.0)	0
皮膚感染	1 (1.0)	0
上気道感染	1 (1.0)	0
尿路感染	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.2)	0
筋痙攣	3 (3.1)	0
骨痛	1 (1.0)	0
滑液包炎	1 (1.0)	0
四肢痛	1 (1.0)	0
社会環境	5 (5.2)	2 (2.1)
血液製剤輸血必需者	5 (5.2)	2 (2.1)
腎および尿路障害	4 (4.1)	2 (2.1)
腎不全	2 (2.1)	1 (1.0)
急性腎障害	1 (1.0)	1 (1.0)
慢性腎臓病	1 (1.0)	0
眼障害	3 (3.1)	1 (1.0)
眼そう痒症	1 (1.0)	0
虹彩毛様体炎	1 (1.0)	0
羞明	1 (1.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.1)	0
挫傷	2 (2.1)	0
手技後血腫	1 (1.0)	0
手技後出血	1 (1.0)	0
心臓障害	2 (2.1)	0
動悸	2 (2.1)	0
血管障害	2 (2.1)	0
血腫	1 (1.0)	0
ほてり	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	0
回転性めまい	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	0
不安	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0
陰嚢浮腫	1 (1.0)	0

MedDRA (ver20.1)

Grade 判定は、NCI-CTCAE 規準に基づく (ver4.03)。

データカットオフ日：2014年2月18日

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

他のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤の臨床使用に基づく安全性情報を考慮して設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの 28 日間反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から精巣上体・精巣の無精子症・乏精子症、精細管変性が認められた。

(解説)

動物実験において、雄性生殖器官への影響が認められていることから設定した。

Ⅹ. 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⁴⁰⁾

試験項目 動物種/細胞株	投与経路	投与量又は濃度	結果
心血管系に及ぼす影響			
HEK293 細胞 (hERG チャネル発現) (n=2)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、 30 μ M	IC ₅₀ =17.5 μ M
HEK293 細胞 (hERG チャネル発現) (n=3~4)	<i>in vitro</i>	0.3、1、3、 10 μ M	IC ₅₀ =2.1 μ M
HEK293 細胞 又は CHO 細胞 (イオンチャネル発現) (n=2~3)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、 30 μ M	各イオンチャネルに対する IC ₅₀ は、 hERG : 17.8 μ M、hNav1.5 : 10.8 μ M、 hKvLQT1/hminK : 20.6 μ M、hKv4.3 : 31.2 μ M、hCav3.2 : 8.2 μ M、hKir6.2 /SUR2A : 2.8 μ M であった。 hKv1.5、hCav1.2、hKir2.1、hHCN4、 hKir3.1/3.4 に対しては、検討した濃度 範囲では IC ₅₀ には到達しなかった。
イヌ (雄 4)	経口	2、6、20mg/kg	心拍数、血圧 (拡張期、収縮期、及び平均 動脈圧)、及び心電図波形 (PR、QRS、QT、 及び QTc) に対する影響は認められなかつ た。
中枢神経系に及ぼす影響			
ラット (雄 10)	経口	3、10、30mg/kg	深部体温、体重、中枢神経系、自律神経系、 感覚運動及び神経筋に対する影響は認め られなかった。
呼吸系に及ぼす影響			
イヌ (雄 4)	経口	2、6、20mg/kg	呼吸数及び血液ガス (動脈血 pH、動脈血 酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧、ヘモグ ロビン酸素飽和度、及び重炭酸塩濃度) に 対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴¹⁾

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施した。

試験系 (性、数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット (雌雄各 3)	経口	200、400、600 及び 1,000	> 1,000	≥ 400mg/kg : 体重増加量低値 ≥ 600mg/kg : 下痢、軟便、粘液様便、糞便減少、体重低値
イヌ (雌雄各 1)	経口	100 ^{※1} 、100 ^{※2} 、 150、200、300	> 300	≥ 100mg/kg : 嘔吐、下痢、粘液様便、軟便

※1 投与液濃度 10mg/mL

※2 投与液濃度 20mg/mL

(2) 反復投与毒性試験^{42, 43)}

マウス、ラット、及びイヌを用いた反復投与毒性試験を実施した。マウス、ラット、及びイヌに共通した主な毒性所見として、骨髄（骨髄細胞減少・骨髄低形成）及びリンパ系組織（胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節等のリンパ球減少・枯渇・壊死、リンパ組織萎縮）における所見が認められた。また、マウスでは、腎臓尿細管変性・壊死、腺胃粘液細胞肥大、非腺胃潰瘍、横隔膜変性・壊死、ラットでは心筋症、胆管上皮細胞肥大・壊死、イヌでは嘔吐、糞便異常（下痢・軟便）、肝臓肝細胞壊死・クッパー細胞過形成、胆管・胆嚢上皮細胞の変性・壊死等が認められた。また、イヌでは、雄性生殖器への影響として、精巣上体・精巣の無精子症及び乏精子症、精細管変性が認められた。

試験系 (性、数/群)	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
マウス (雄雌各 6)	経口	29 日間	0 ^{※1} 、 100、 200、 400/300 ^{※2}	—	<p><u>死亡又は早期剖検例</u> 100mg/kg/日 : 1/6 雄、1/6 雌 200mg/kg/日 : 3/6 雄、3/6 雌 400/300mg/kg/日 : 6/6 雄、6/6 雌 自発運動低下、円背位、斜視、糞便減少・欠如、粗毛、脾臓変色・小型化、胃の変色・隆起、GALT・パイエル板リンパ球壊死、腸間膜リンパ節・脾臓・胸腺リンパ球減少・壊死、腎臓尿細管変性・壊死、大腿骨・胸骨骨髄細胞減少、横隔膜変性・壊死・炎症、脾臓髄外造血減少、腺胃粘液細胞肥大、非腺胃潰瘍・炎症、膀胱移行上皮細胞空胞化^{※3}、非同期性発情周期</p> <p><u>計画剖検例</u> 100mg/kg/日 : 血小板数高値、血中リンパ球数・大型非染色細胞数低値、脾臓重量低値 200mg/kg/日 : 摂餌量高値、体重・体重増加量高値、赤血球数・ヘモグロビン低値、血小板数高値、心臓重量高値、胸腺重量低値、胃の隆起、胸腺リンパ球減少、膀胱移行上皮細胞空胞化^{※3}</p>

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験系 (性、数/ 群)	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 (雌雄各 10)	経口	28日間 + 14日間 回復	0 ^{※1} 、 5、30、 80	—	<p>≥5mg/kg/日：体重低値、血中リン高値 ≥30mg/kg/日：血中ビリルビン・ALT 高値、 唾液腺・脾臓・胸腺重量低値、骨髄低形成、 胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、 肺・腸間膜リンパ節組織球浸潤 80mg/kg/日：低体温、流涎、血中 AST・ALP・ GGT 高値、脾臓小型化、肺重量増加、肝臓 胆管上皮細胞肥厚・壊死・線維化・単核細炎、 心臓心筋症</p> <p>回復期間終了後 体重増加量高値、脾臓髓外造血、肺組織球浸潤</p>
ラット (雌雄各 30)	経口	6ヵ月間	0 ^{※1} 、 3、10、 30	10	<p>≥3mg/kg/日：胸腺・唾液腺重量低値^{※4} ≥10mg/kg/日：リンパ球数低値 30mg/kg/日：体重・体重増加量低値、摂餌量 低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリ ット・白血球数低値、血小板数高値、血中 ALT・AST・ALP・GGT 高値</p> <p>〈3ヵ月後病理組織学的検査〉 30mg/kg/日：胸骨骨髄低形成、肝臓胆管上皮 細胞肥大、脾臓重量低値 〈6ヵ月後病理組織学的検査〉 30mg/kg/日：胸骨骨髄低形成、脾臓重量低 値、肝臓胆管上皮細胞肥大</p>

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験系 (性、数/ 群)	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
イヌ (雌雄各 3)	経口	28日間 ＋ 14日間 回復	0 ^{*1} 、 2、5、 10、 40/30 ^{*5}	—	<p><u>早期剖検例</u> 40/30mg/kg/日：4/5雄、2/5雌 嘔吐、下痢、軟便、粘液便、活動性低下、体温上昇、振戦、ゆらぎ歩行、異常姿勢、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、流涎、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・血小板数・白血球数・好中球数・好酸球数・好塩基球数低値、単球数高値、血中AST・ALT・ALP、GGT・総ビリルビン高値、血中総タンパク質・アルブミン・A/G比低値、骨髓低形成、精巣上体・精巣の無精子症・乏精子症、精細管変性、腸腺萎縮、肝臓肝細胞壊死・クッパー細胞過形成・線維化・単核細胞炎症、肝臓胆管上皮細胞肥大・壊死・胆管上皮細胞好塩基性粒子、小胆管増加、胆汁うっ滞、胸腺・脾臓リンパ組織萎縮、細菌性気管支肺炎・胸膜炎</p> <p><u>計画剖検例</u> ≥2mg/kg/日：嘔吐、下痢、軟便、粘液便、血中AST高値、胸腺萎縮、骨髓低形成 ≥5mg/kg/日：胸腺重量低値 ≥10mg/kg/日：体重低値、血小板数・白血球数低値、血中ALT高値、脾臓重量低値、肝臓胆管上皮細胞肥大 40/30mg/kg/日：摂餌量低値、活動性低下、振戦、ゆらぎ歩行、異常姿勢、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、流涎、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・血小板数・好中球数・好酸球数・好塩基球数低値、単球数高値、血中ALP・GGT・総ビリルビン高値、血中総タンパク質・アルブミン・A/G比低値、肝臓胆管増殖・胆管上皮細胞好塩基性粒子、パイエル板萎縮</p> <p><u>回復期間終了後</u> 40/30mg/kg/日：骨髓過形成、精巣・精巣上体の無精子症、精細管変性、肝臓胆管上皮細胞肥大・好中球浸潤・マクロファージ浸潤・髓外造血・小胆管・線維芽細胞増殖、脾臓・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮</p>

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験系 (性、数/ 群)	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
イヌ (雌雄各 10)	経口	9ヵ月間	0 ^{※1} 、 2、6、 20/15 ^{※6}	2	<p><u>早期剖検例</u> 20/15mg/kg/日：6/10 雄、3/10 雌 嘔吐、下痢、軟便、粘液便、下血、活動性低下、前肢可動障害、顔面浮腫、眼脂、浅速・努力性呼吸、部分閉眼、ゆらぎ歩行、振戦、体温上昇、肺炎、食道・胃の出血・潰瘍・慢性活動性炎症、腸管出血、胸腺リンパ球枯渇、骨髓前駆細胞増加・造血細胞過形成・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髓性前駆細胞増加・髓外造血、肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖・肝細胞壊死・動脈壁壊死、胆嚢粘液細胞肥大・上皮の変性・再生、胆汁うっ滞、胆管周囲リンパ形質細胞浸潤・胆管上皮の変性・再生・壊死</p> <p><u>計画剖検例</u> 2mg/kg/日：嘔吐、下痢、軟便、粘液便、網状赤血球数高値 6mg/kg/日：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、白血球数・好中球数・好酸球数低値、血中 AST・ALT 高値、脾臓・唾液腺重量低値 20/15mg/kg/日：体重・摂餌量低値、血中 ALP・GGT・グロブリン高値、血中コレステロール・アルブミン・A/G 比低値</p> <p>〈3ヵ月後病理組織学的検査〉 ≥6mg/kg/日：肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖 20/15mg/kg/日：骨髓前駆細胞増加、造血細胞・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髓性前駆細胞増加、肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖、肝臓・脾臓髓外造血</p> <p>〈6ヵ月後病理組織学的検査〉 20/15mg/kg/日：骨髓前駆細胞増加、造血細胞・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髓性前駆細胞増加・髓外造血</p> <p>〈9ヵ月後病理組織学的検査〉 20/15mg/kg/日：骨髓造血前駆細胞増加・造血細胞低形成、肝臓小胆管・小口径血管・線維芽細胞増殖、肝臓・脾臓骨髓性前駆細胞増加、髓外造血</p>

※1 0.5%メチルセルロース水溶液

※2 死亡例又は早期屠殺例が認められたため、投与3日目から300mg/kg/日に減量

※3 所見の程度から、毒性学的意義は低いと判断された

※4 所見の程度及びその他関連した変化は認められず、毒性学的意義は低いと判断された

※5 重篤な毒性所見が認められたため、投与12～15日目の投与を中断し、投与16日目から30mg/kg/日に減量。雄では毒性所見が継続したため投与24日目で投与終了とし、回復期間へ移行

※6 状態悪化による早期屠殺が認められたため、投与26日目から15mg/kg/日に減量

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁴⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異 (Ames) 試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験を実施した。いずれの試験においても、フェドラチニブは遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験⁴⁵⁾

CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic マウス (雌雄各 25) に、フェドラチニブを 0^{*}、3、10、及び 30mg/kg で 26 週間連日経口投与し、がん原性を評価した。剖検及び病理組織学的検査の結果、フェドラチニブ投与に関連する腫瘍性病変の発生頻度の上昇は認められなかった。

※ 0.5%メチルセルロース水溶液

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁴⁶⁾

ラット (雌雄各 24~25) に、フェドラチニブを 0^{*}、3、10、及び 30mg/kg で 1日 1回経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討した。雄は、交配前の 70 日間以上から交配期間中 (最長 6 日間) 及び交配後を通して 14 週目 (対照群の数例は 21 週目) の計画剖検前日まで投与した (総投与期間 91~142 日間)。雌は、交配前 14 日間から交配期間中及び交配後を通して妊娠 7 日まで投与した (総投与期間 22~27 日間)。いずれの用量でも、性周期、交尾行動、交尾所要日数、受胎能、妊娠率などの生殖能指標に対する影響は認められなかった。雌雄の生殖能及び受胎能・初期胚発生に対する無毒性量は 30mg/kg と判断された。

※ 0.5%メチルセルロース水溶液

2) 胚・胎児発生に関する毒性試験

① ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験⁴⁷⁾

交配済みラット (各群 5) に、フェドラチニブを 0^{*}、3、10、30、及び 80mg/kg で妊娠 6 日~17 日に 1日 1回経口投与し、胚・胎児の発生に及ぼす影響について評価した。30mg/kg では着床後胚損失率の増加と胎児体重の低値傾向 (統計的有意差なし) がみられ、80mg/kg では母体毒性 (妊娠時体重、体重増加量、摂餌量の低下) に加え、着床後胚損失率の増加及び胎児体重の顕著な低下がみられた。

※ 0.5%メチルセルロース水溶液

② ラット胚・胎児発生に関する試験⁴⁸⁾

妊娠ラット (各群 25) に、フェドラチニブを 0^{*}1、3、10、及び 30mg/kg で妊娠 6 日~17 日に 1日 1回経口投与し、胚・胎児の発生に及ぼす影響について評価した。30mg/kg で胎児体重の低値、骨格変異の発生頻度増加がみられた。胚・胎児発生に対する無毒性量は、10mg/kg と判断された。フェドラチニブの曝露量 (AUC_{0-24h}) は、10mg/kg 投与時で 419ng・h/mL、30mg/kg 投与時で 3,250ng・h/mL で、臨床曝露量^{※2)}の約 0.01 倍及び約 0.08 倍であった。

※1 0.5%メチルセルロース水溶液

※2 海外第 I 相試験 (12037 試験)、国内第 II 相試験 (12888 試験)、海外第 II 相試験 (11936 試験、12042 試験、JAKARTA2 試験)、及び海外第 III 相試験 (JAKARTA 試験) の骨髓線維症患者から得られた本剤の血漿中濃度データに基づき構築された母集団薬物動態解析により算出された、日本人骨髓線

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

維症患者にフェドラチニブ400mgを1日1回反復経口投与した際の定常状態における推定血中曝露量(AUC₀₋₂₄)の幾何平均値41316ng·h/mL

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁴⁹⁾

妊娠ラット(各群24)に、フェドラチニブを0^{*}、3、10、及び30mg/kgで妊娠6日から分娩を通して哺育20日まで1日1回経口投与し、着床から離乳までの期間での妊娠及び哺育母動物並びに出生児の発達へのフェドラチニブの影響を評価した。30mg/kgで妊娠中母動物の体重増加量が軽度に減少した。30mg/kg群のF1出生児では、離乳前の雌雄、離乳後から成熟期の雄で体重の低値が認められた。F1出生児の発達に対する無毒性量は10mg/kgと判断された。

※ 0.5%メチルセルロース水溶液

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性⁵⁰⁾

3T3細胞を用いた*in vitro*試験において、フェドラチニブは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：インレビックカプセル 100mg

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：フェドラチニブ塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：48 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

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：モメロチニブ塩酸塩水和物、ルキシロチニブリン酸塩

7. 国際誕生年月日

2019年8月16日（米国）

X. 管理的事項に関する項目

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
インレビック カプセル 100mg	2026年2月27日	30800AMX00091000	2026年5月20日	2026年6月1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

10年：2025年6月24日～2035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、2027年5月末までは、投薬は1回14日間分を限度とされています。

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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
インレビック カプセル 100mg	4291099M1022	4291099M1022	1301540010101	623015401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Tefferi A. : Am J Hematol. 2023 ; 98 (5) : 801-821
- 2) Stahl M. : Expert Rev Hematol. 2017 ; 10 (5) : 459-477
- 3) Romano M, et al. : Oncoimmunology. 2017 ; 6 (10) : e1345402
- 4) Ihle JN, et al. : Curr Opin Genet Dev. 2007 ; 17 (1) : 8-14
- 5) Passamonti F. : Blood. 2023 ; 141 (16) : 1954-1970
- 6) 社内資料：海外第 I 相試験 (TDU12620 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.3.2 及び 2.7.2.3.7.1)
- 7) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (FEDR-MF-003 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.5.3)
- 8) 社内資料：海外第 I 相試験 (TES13519 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.4.1 及び 2.7.2.2.3.2.1)
- 9) 社内資料：海外第 I 相試験 (TED12037 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.3.3)
- 10) 社内資料：海外第 II 相試験 (ARD11936 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.5.8)
- 11) Passamonti F, et al. : Blood. 2010 ; 115 (9) : 1703-1708
- 12) 社内資料：海外第 III 相試験 (EFC12153 試験 (JAKARTA 試験)) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.5.1)
- 13) Pardanani A, et al. : JAMA Oncol. 2015 ; 1 (5) : 643-651
- 14) Cervantes F, et al. : Blood. 2009 ; 113 (13) : 2895-901
- 15) 社内資料：海外第 II 相試験 (ARD12181 試験 (JAKARTA2 試験)) (承認時評価資料、CTD 2.7.6.5.4)
- 16) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験 (承認時評価資料、CTD 2.6.2.2.1)
- 17) Geron I, et al. : Cancer Cell. 2008 ; 13 (4) : 321-330
- 18) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験 (承認時評価資料、CTD 2.6.2.2.2)
- 19) Wernig G, et al. : Cancer Cell. 2008 ; 13 (4) : 311-320
- 20) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (FEDR-MF-003 試験) (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.5.6)
- 21) 社内資料：母集団薬物動態解析 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.5.7.2)
- 22) 社内資料：食事の影響評価試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.1.2.1)
- 23) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.1.1)
- 24) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.1.5)
- 25) 社内資料：フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.1.4)
- 26) 社内資料：リファンピシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.1.3)
- 27) 社内資料：ミダゾラム、オメプラゾール及びメトプロロールとの薬物相互作用試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.2.1)
- 28) 社内資料：ジゴキシン、ロスバスタチン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.4.2.2)
- 29) 社内資料：母集団薬物動態解析 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.5.7.1)
- 30) 社内資料：組織分布 (承認時評価資料、CTD 2.6.4.4.3)
- 31) 社内資料：胎盤通過性及び乳汁中移行 (承認時評価資料、CTD 2.6.4.4.4)
- 32) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.1.2)
- 33) 社内資料：血漿タンパク結合試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 34) 社内資料：代謝酵素の同定 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.1.4)
- 35) 社内資料：代謝酵素の阻害 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.1.5)
- 36) 社内資料：代謝酵素の誘導 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.1.6)
- 37) 社内資料：トランスポーター基質としてのフェドラチニブ (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.1.7)
- 38) 社内資料：腎機能障害の影響評価試験 (承認時評価資料、CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)

XI. 文献

- 39) 社内資料：肝機能障害の影響評価試験（承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.3.2）
- 40) 社内資料：安全性薬理試験（承認時評価資料、CTD2.6.2.4）
- 41) 社内資料：単回投与毒性試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.2）
- 42) 社内資料：反復投与毒性試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.3）
- 43) 社内資料：マウス 29 日間投与用量設定試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.5.1）
- 44) 社内資料：遺伝毒性試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.4）
- 45) 社内資料：マウス 26 週間投与がん原性試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.5.2）
- 46) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.1）
- 47) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（承認時評価資料、CTD 2.6.6.6.2.1）
- 48) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験（承認時評価資料、CTD 2.6.6.6.2.2）
- 49) 社内資料：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（承認時評価資料、CTD 2.6.6.6.3）
- 50) 社内資料：光毒性（承認時評価資料、CTD 2.6.6.8.2）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

インビレックカプセルは2019年8月に米国で最初に承認を取得して以降、欧州（EU）、カナダ、英国を含む、40カ国以上で承認されている（2026年1月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外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、成人にはフェドラチニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

海外の承認内容については、海外の最新の添付文書を確認すること。

米国の添付文書（2025年5月）

販売名	INREBIC® (fedratinib) capsules, for oral use
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
承認年月	2019年8月
剤形・規格	Capsules: 100 mg.
効能又は効果	INREBIC is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis (MF) (1).
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Required Concomitant Medications During treatment with INREBIC, all patients should receive prophylaxis with thiamine 100 mg orally daily [see Dosage and Administration (2.7) and Warnings and Precautions (5.1)]. 2.2 Recommended Dosage Conduct baseline testing of thiamine (Vitamin B1) levels prior to initiation of INREBIC [see Dosage and Administration (2.7), Warnings and Precautions (5.1)]. The recommended dosage of INREBIC is 400 mg taken orally once daily for patients with a baseline platelet count of greater than or equal to $50 \times 10^9/L$. Modify the dose for patients using concomitant strong CYP3A4 inhibitors, and in patients with severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{cr}) 15 mL/min to 29 mL/min) [see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]. Patients that are on treatment with ruxolitinib before the initiation of INREBIC must taper and discontinue according to the ruxolitinib prescribing information. Administration Information: <ul style="list-style-type: none">● INREBIC may be taken with or without food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.● If a dose of INREBIC is missed, the next scheduled dose should be taken the following day.● For patients who have difficulty swallowing capsule(s) whole or those with a nasogastric tube:<ul style="list-style-type: none">○ Open the capsule(s).○ In a glass container, mix the content of the capsule(s) with approximately 180 mL of Ensure® Plus liquid nutritional supplement [see Clinical Pharmacology (12.3)] at room temperature [between 20°C to 25°C (68°F to 77°F)].○ Promptly administer the mixture orally or through a nasogastric tube (French size 14 or 16) within 2 hours of preparation.○ If using a nasogastric tube, flush it with 60 mL of water after administering the mixture [see Clinical Pharmacology (12.3)].

XII. 参考資料

- Discard the prepared dose if not given within 2 hours.

2.3 Monitoring for Safety

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

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

2.4 Dose Modifications with Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors

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

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

2.5 Dose Modifications for Severe Renal Impairment

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

2.6 Dose Modifications for Adverse Reactions

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

Table 1: Dose Modifications for Hematologic Adverse Reactions

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

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

Table 2: Dose Reductions for Nonhematologic Adverse Reactions

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

XII. 参考資料

	<p>2.7 Management of Thiamine Levels and Wernicke’s Encephalopathy (WE)</p> <p>Assess thiamine levels and nutritional status prior to starting INREBIC. Do not start INREBIC in patients with thiamine deficiency. However, if thiamine levels are low, replete thiamine prior to starting treatment. While on INREBIC treatment all patients should receive prophylaxis with daily 100 mg oral thiamine and should have thiamine levels assessed as clinically indicated. If Wernicke’s encephalopathy is suspected, immediately discontinue treatment with INREBIC and initiate parenteral thiamine treatment. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalize [see <i>Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)</i>].</p>
--	--

欧州（EU）の添付文書（2025年7月）

販売名	Inrebic 100 mg hard capsules
会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
承認年月	2021年2月
剤形・規格	Hard capsule. Reddish-brown opaque capsules, 21.4 - 22.0 mm (size 0), printed with “FEDR” on the cap and “100 mg” on the body in white ink.
効能又は効果	Inrebic is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naïve or have been treated with ruxolitinib.
用法及び用量	<p>Treatment with Inrebic should be initiated and monitored under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Patients who are on treatment with ruxolitinib, prior to starting treatment with Inrebic, must taper and discontinue ruxolitinib according to the ruxolitinib prescribing information.</p> <p>Baseline testing of thiamine (vitamin B1) levels, complete blood count, hepatic panel, amylase/lipase, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine should be obtained prior to starting treatment with Inrebic, periodically during treatment and as clinically indicated. Inrebic treatment should not be started in patients with thiamine deficiency, until thiamine levels have been corrected (see section 4.4). Initiating treatment with Inrebic is not recommended in patients with a baseline platelet count below $50 \times 10^9 /L$ and $ANC < 1.0 \times 10^9 /L$.</p> <p>It is recommended that prophylactic anti-emetics be used according to local practice for the first 8 weeks of treatment and continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4). Administration of Inrebic with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.</p> <p>The recommended dose of Inrebic is 400 mg once daily.</p> <p>Treatment may be continued for as long as patients derive clinical benefit. Dose modifications should be considered for haematologic and non-haematologic toxicities (Table 1). Inrebic should be discontinued in patients who are unable to tolerate a dose of 200 mg daily.</p> <p>If a dose is missed, the next scheduled dose should be taken the following day. Extra capsules should not be taken to make up for the missed dose.</p> <p><u>Dose modifications</u></p> <p>Dose modifications for haematologic toxicities, non-haematologic toxicities and management of Wernicke’s encephalopathy (WE) are shown in Table 1.</p> <p><u>Dose management of thiamine levels</u></p> <p>Before treatment initiation and during treatment, thiamine levels should be replenished if they are low. While on treatment, all patients should receive prophylaxis with daily 100 mg oral thiamine and should have thiamine levels</p>

XII. 參考資料

assessed.

Dose modifications with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors

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

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

Dose re-escalation

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

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

Haematologic toxicity	Dose reduction
Grade 3 thrombocytopenia with active bleeding (platelet count $< 50 \times 10^9/L$) or Grade 4 thrombocytopenia (platelet count $< 25 \times 10^9/L$)	Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 (platelet count $< 75 \times 10^9/L$) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Grade 4 neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] $< 0.5 \times 10^9/L$)	Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 (ANC $< 1.5 \times 10^9/L$) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Granulocyte growth factors may be used at the physician's discretion (see sections 4.4 and 4.5).
Grade 3 and higher anaemia, transfusion indicated (haemoglobin level < 8.0 g/dL)	Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 (haemoglobin level < 10.0 g/dL) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Recurrence of a Grade 4 haematologic toxicity	Inrebic discontinuation as per physician's discretion.
Non-haematologic toxicity	Dose reduction
\geq Grade 3 nausea, vomiting or diarrhoea not responding to supportive measures within 48 hours	Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
\geq Grade 3 ALT/AST (> 5.0 to $20.0 \times$ upper limit of normal [ULN]) or bilirubin (> 3.0 to 10.0 ULN)	Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 1 (AST/ALT ($> 3.0 \times$ ULN) or bilirubin ($> 1.5 \times$ ULN)) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor ALT, AST and bilirubin (total and direct) every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic.
\geq Grade 3 amylase/lipase (> 2.0 to $5.0 \times$ ULN)	Interrupt Inrebic dose until resolved to Grade 1 ($> 1.5 \times$ ULN) or baseline.

XII. 參考資料

	Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor amylase/lipase every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic.
≥ Grade 3 other non-haematologic toxicities	Interrupt Inrebic dose until resolved to ≤ Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose.
Management of thiamine levels and Wernicke's encephalopathy	Dose reduction
For thiamine levels < normal range (74 to 222 nmol/L)* but ≥ 30 nmol/L without signs or symptoms of WE	Interrupt Inrebic treatment. Dose with daily 100 mg oral thiamine until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*.
For thiamine levels < 30 nmol/L without signs or symptoms of WE	Interrupt Inrebic treatment. Initiate treatment with parenteral thiamine at therapeutic dosages until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*.
For signs or symptoms of WE regardless of thiamine levels	Discontinue Inrebic treatment and immediately administer parenteral thiamine at therapeutic dosages.
<p>*the normal thiamine range may differ depending on the methods used by the laboratory.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Renal impairment</i></p> <p>For patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CL_{cr}] 15 mL/min to 29 mL/min by Cockcroft-Gault [C-G]), the dose should be reduced to 200 mg. No modification of the starting dose is recommended for patients with mild to moderate renal impairment (CL_{cr} 30 mL/min to 89 mL/min by C-G). Due to potential increase of exposure, patients with pre-existing moderate renal impairment may require at least weekly safety monitoring and if necessary, dose modifications based on adverse reactions.</p> <p><i>Hepatic impairment</i></p> <p>No modification of the starting dose is required for patients with mild, moderate and severe hepatic impairment, based on the Child-Pugh classification.</p> <p><i>Elderly</i></p> <p>No additional dose adjustments are required in elderly patients (> 65 years of age).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Inrebic in children and adolescents aged up to 18 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Inrebic is for oral use.</p> <p>The capsules should not be opened, broken or chewed. They should be swallowed whole, preferably with water, and may be taken with or without food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting, therefore it is recommended to be taken with food.</p>	

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

本邦における本剤の使用上の注意「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とおりであり、米国、欧州（EU）、及びオーストラリア分類とは異なる。

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 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で、臨床曝露量の約 0.08 倍に相当する投与量で、胚・胎児毒性（着床後胚損失率の増加、胎児体重の低値、骨格変異の発現頻度増加）が認められている^{47), 48)}。 [9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

米国の添付文書（2025 年 5 月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

XII. 参考資料

the clinical exposure at the recommended daily dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

欧州（EU）の添付文書（2025年7月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

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

Fertility

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

オーストラリアの添付文書（2025年7月）

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Effects on fertility

There are no human data on the effect of fedratinib on fertility. Fedratinib had no effect on fertility in male or female rats at oral doses up to 30 mg/kg/day. The exposure (plasma AUC) at the dose of 30 mg/kg/day is approximately 0.10 to 0.13 times the clinical exposure at the maximum recommended dose of 400 mg once daily. There are no data on effects on fertility in animals at clinically relevant exposures.

Use in pregnancy - Category D

There are no studies with the use of INREBIC in pregnant women to inform drug-associated risks. Fedratinib was shown to cause embryofetal lethality in animals at exposure levels well below that of patients. If fedratinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this

XII. 参考資料

drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving INREBIC and to use effective contraception during treatment with INREBIC and for at least 1 month after the last dose.

Administration of fedratinib to pregnant rats during organogenesis caused increased post-implantation loss, lower fetal body weight and altered fetal skeletal development (seen as an increased incidence of additional ossification centres of the cervical vertebral neural arches, a skeletal variation) at an oral dose of 30 mg/kg/day. This dose yielded exposure in animals 0.11 times that of patients at the maximum recommended human dose. Maternal administration to rats at this dose level during gestation and lactation resulted in reduced body weight of the offspring (at birth and pre- and post-weaning). No adverse effects on embryofetal development were observed with fedratinib in pregnant rabbits, but the highest tested dose (30 mg/kg/day) yielded only very limited exposure (0.08 times that of patients at the maximum recommended human dose).

Use in lactation

There are no data on the presence of fedratinib or its metabolites in milk, the effects of INREBIC on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with INREBIC and for at least 1 month after the last dose.

〈参考〉

オーストラリア分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

Category D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII. 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

(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

RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

① 医療従事者向け資料

適正使用ガイド

② 患者向け資料

インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ

