

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 874291

市販直後調査

2026年6月～2026年11月

総合製品情報概要

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



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]

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

目次

| | |
|--|----|
| I. 開発の経緯 | 3 |
| II. 特徴 | 4 |
| III. 製品情報(ドラッグインフォメーション) | 5 |
| 1. 警告 | 5 |
| 2. 禁忌 | 5 |
| 3. 組成・性状 | 5 |
| 4. 効能又は効果 | 5 |
| 5. 効能又は効果に関連する注意 | 6 |
| 6. 用法及び用量 | 6 |
| 7. 用法及び用量に関連する注意 | 6 |
| 8. 重要な基本的注意 | 7 |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 7 |
| 10. 相互作用 | 8 |
| 11. 副作用 | 8 |
| 14. 適用上の注意 | 9 |
| 15. その他の注意 | 9 |
| IV. 臨床成績 | 10 |
| 1. 海外第Ⅲ相試験:EFC12153試験(JAKARTA試験) | 10 |
| 2. 海外第Ⅱ相試験:ARD12181(JAKARTA2試験) | 19 |
| 3. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験:FEDR-MF-003試験 | 26 |
| V. 薬物動態 | 33 |
| 1. 血中濃度 | 33 |
| 2. 吸収 | 36 |
| 3. 分布 | 37 |
| 4. 代謝 | 37 |
| 5. 排泄 | 37 |
| 6. 薬物相互作用 | 38 |
| VI. 薬効薬理 | 43 |
| 1. 作用機序 | 43 |
| 2. 非臨床薬理試験 | 44 |
| VII. 安全性薬理試験及び毒性試験 | 50 |
| 1. 安全性薬理試験 | 50 |
| 2. 毒性試験 | 50 |
| VIII. 有効成分に関する理化学的知見 | 55 |
| IX. 製剤学的事項 | 56 |
| X. 取扱い上の注意 | 57 |
| XI. 包装 | 57 |
| XII. 関連情報 | 57 |
| XIII. 主要文献 | 58 |
| XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 59 |

I. 開発の経緯

インレビック(一般名:フェドラチニブ塩酸塩水和物)は、米国TargeGen社により創製されたJAK2(ヤヌスキナーゼ2)に対する阻害作用を有する低分子化合物です。その後、仏国Sanofi社により、骨髄線維症(MF)治療薬として開発が進められました。

本剤は、野生型及び活性化変異型のJAK2に対して阻害活性を示す経口投与可能な新規キナーゼ阻害剤であり、他のJAKファミリーメンバーであるJAK1、JAK3及びチロシンキナーゼ2に比べて、JAK2に対して高い選択性及び阻害活性を有します。JAK2-シグナル伝達性転写因子経路の恒常的活性化は、MFなどの骨髄増殖性腫瘍(MPN)を高頻度に引き起こすことが知られており、JAKファミリーの中でも、特に血球産生に関与することが知られています。JAK2に対して選択性の高い阻害剤は、MF患者の腫瘍増殖を抑制することが期待されます。本作用機序に基づき、本剤は真性多血症や本態性血小板血症から移行した骨髄線維症(post-PV MF又はpost-ET MF)を含むMFに対する治療薬として開発が進められました。

海外において、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MF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月から実施されました。その後、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MF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月から実施されました。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、米国食品医薬品局(FDA)からクリニカルホールドを受け、本剤の全ての臨床試験が中止されました。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月にクリニカルホールドが解除され、本剤の臨床試験が再開されました。

米国では、JAKARTA試験を主要な試験成績として承認申請が行われ、2019年8月に「中間-2リスク又は高リスクの原発性骨髄線維症(PMF)並びに真性多血症又は本態性血小板血症から進展した二次性MF」を効能・効果として承認されました。EUでは、JAKARTA試験及びJAKARTA2試験を主要な試験成績として承認申請が行われ、2021年2月に「JAK阻害剤の治療歴のない、又はルキソリチニブ治療歴のあるPMF又はpost-PV MF又はpost-ET MF」を効能・効果として承認されました。なお、2025年2月時点において、MFに係る効能・効果にて、44の国又は地域で承認されています。

国内では、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験としてJAK阻害剤による治療歴の有無を問わないMF患者を対象として実施したFEDR-MF-003試験により、日本人MF患者での本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「骨髄線維症」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2025年6月に承認されました。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ました。

II. 特徴

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す。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ます。
⇒ p.43 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週後に SVR35 を達成した患者割合 [95% 信頼区間 (CI)] は、インレビック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インレビック400mg 群の優越性が検証されました (群間差 35.4% [97.5% CI: 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]、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症状スコア合計 (TSS) がベースラインから 50% 以上減少した患者割合 [95% CI] は、インレビック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) でした (群間差 31.3% [97.5% CI: 18.0, 44.6]、 χ^2 検定: $p < 0.0001$ [名目上の p 値]、両側有意水準: 0.025 [Bonferroni 補正による調整])。
⇒ p.13、14 参照
3. ルキシ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 を達成した患者割合 [95% CI] は、インレビック400mg/日投与において 48.2% [37.1, 59.4] (40/83 例) でした。また、副次評価項目である第3サイクル (12週) 及び第6サイクル (24週) 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 [95% CI] は、それぞれ 31.1% [21.8, 41.7] (28/90 例)、26.7% [17.9, 37.0] (24/90 例) でした。
⇒ p.22、24 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) を達成した患者割合 [95% CI] は、インレビック400mg/日投与において 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ました ($p < 0.001$ 、名目上の p 値、一標本片側正確検定)。
⇒ p.30 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、ぶどう膜炎が報告されています。(承認時)
主な副作用 (5% 以上に発現) 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ます。(承認時)
詳細は電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

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。

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2026年5月改訂(第3版)の電子化された添付文書に基づき作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

1. 警告

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]

2. 禁忌

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 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 | 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 また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄 |

3.2 製剤の性状

| 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 |
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 外形 |  |
| 大きさ | 0号カプセル |
| 質量 | 約395mg |
| 識別コード | FEDR 100mg |

4. 効能又は効果

骨髄線維症

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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 $5\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の患者又は好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 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]

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。

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 | ・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 | ・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(CLcr)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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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、11.1.2参照]
- 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]
- 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]
- 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ヵ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^{1),2)}。[9.4参照]

Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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。

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。

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。

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。 |

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。

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]

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 | 痔炎、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 | |

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。

15. その他の注意

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。

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。

IV. 臨床成績

本試験の成績には一部国内承認外の用法及び用量を含みますが、承認時に評価された試験成績のため紹介します。

1. 海外第Ⅲ相試験：EFC12153試験（JAKARTA試験）[海外データ]^{3),4)}

3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験[EFC12153試験（JAKARTA試験）]（承認時評価資料）

4) Pardanani A, et al. JAMA Oncol. 2015;1(5):643-651

COI: 本研究はSanofi社の資金により実施された。著者にはSanofi社及びBristol Myers Squibb社から臨床試験支援、助成金、コンサルト料等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち3名は、Sanofi社の社員である。

試験概要

【試験デザイン】 海外多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験

【目的】 原発性骨髄線維症又は二次性骨髄線維症患者におけるインレビック療法の有効性・安全性をプラセボと比較する。

【対象】 JAK阻害剤による治療歴がない、国際予後判定システム（IPSS^{*1}）で中間-2リスク又は高リスクの骨髄線維症（MF）患者（289例）

<主な選択基準>

- ・WHO分類2008年版及びIWG-MRT判定基準に基づき、原発性骨髄線維症（PMF）、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（post-PV MF又はpost-ET MF）と診断された患者（18歳以上）
- ・IPSSの中間-2リスク又は高リスクに分類された患者
- ・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
- ・ECOG PSが2以下の患者
- ・試験薬開始前14日以内の臨床検査値が以下を満たす患者
 - 絶対好中球数： $1.0 \times 10^9/L$ 以上
 - 血小板数： $50 \times 10^9/L$ 以上
 - 血清クレアチニン：正常上限値の1.5倍以下
 - 血清アミラーゼ及び血清リパーゼ：正常上限値の1.5倍以下

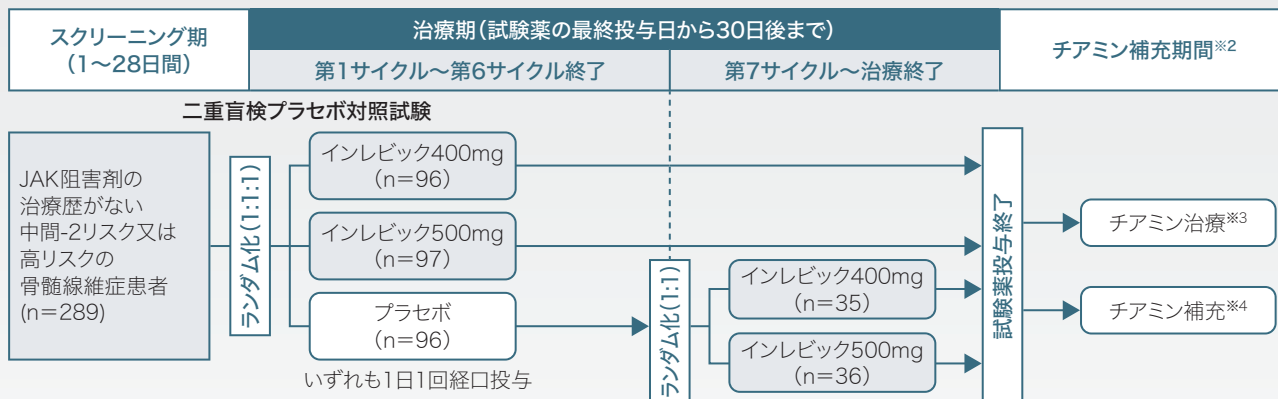
<主な除外基準>

- ・脾臓摘出歴がある患者
- ・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ヵ月以内に放射線療法を受けている患者
- ・JAK2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/日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ヵ月以内に、コントロール不良のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度）、狭心症、心筋梗塞、脳血管発作、冠動脈/末梢動脈バイパス移植手術、一過性脳虚血発作又は肺塞栓症を有する患者

【試験方法】 対象をインレビック400mg1日1回投与群、インレビック500mg1日1回投与群、又はプラセボ群に1:1:1の比でランダムに割り付けし、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（Grade3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勢進行（PD）が認められた時点のいずれか早い時点で、インレビック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。

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。



【評価項目】<有効性>

主要評価項目: 第6サイクル(24週)終了時点及びその4週後に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小(SVR^{※5}35)を達成した患者割合^{※6}(検証的解析項目)

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症状スコア合計(TSS^{※7})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週後に脾臓容積がベースラインから25%以上縮小(SVR25)を達成した患者割合など

副次評価項目: 脾臓奏効期間^{※8}など

<安全性>

有害事象、副作用など

【解析計画】<有効性>

脱落率を15%と仮定した場合、各群75例の患者数で、インレビック投与群のSVR35達成率が30%、プラセボ群が5%であるという前提のもと、両側有意水準0.025で90%の検出力(パワー)が得られる設計とした。特に記載がない限り、解析はIntent to treat (ITT) 集団に基づいて実施した。脾臓容積及び症状改善の解析においては、第6サイクル終了時点で有効な評価が欠測している患者、又は第6サイクル終了前にPDがみられた患者は非奏効例とした。

主要評価項目(第6サイクル終了時点及びその4週後に脾臓容積がベースラインからSVR35を達成した患者割合)及び重要な副次評価項目(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など)については、Bonferroni補正を用いて両側有意水準0.025で χ^2 検定を実施し、プラセボ群と各インレビック投与群を比較した。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、各インレビック投与群それぞれについて、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サイクル終了時点及びその4週後に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。第6サイクル終了時点におけるベースラインからの脾臓容積変化率及びTSS変化率はwaterfall plotを用いて示した。その他の評価項目については、要約統計及び記述統計で示した。

<安全性>

試験登録後に試験薬を1回以上投与された全ての患者集団(All Treated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^{※9})をICH国際医薬用語集(MedDRA) ver.20.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.4.03を用いて重症度を判定した。

※1 International Prognostic Scoring System

※2 試験実施計画書改訂第4版に基づき、インレビック投与中止後、90日間以上のチアミン補充を受ける選択肢が与えられた。

※3 チアミン欠乏症に一致する神経精神症状又は心臓症状を有する全ての患者は、施設の慣行に従って治療用量のチアミンによる即時治療を開始することとした。

※4 チアミン欠乏症の症状又は徴候のない患者は、チアミンの連日補充を開始した。 ※5 Spleen Volume Reduction

※6 MRI/CTの画像評価に基づく独立中央判定 ※7 骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いた各症状スコアの合計

※8 最初の奏効(SVR35)の確認日からPD又は死亡のいずれかが確認されるまでの期間と定義 ※9 Treatment-Emergent Adverse Event

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

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]

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。

IV. 臨床成績

患者背景 (ITT集団)

| | | インビック400mg群 (n=96) | インビック500mg群 (n=97) | プラセボ群 (n=96) | 全体 (n=289) |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| 年齢(歳) | 平均値±標準偏差 | 62.9±9.6 | 64.7±9.3 | 64.9±9.5 | 64.2±9.5 |
| | 中央値(範囲) | 63.0 (39, 86) | 65.0 (39, 80) | 66.0 (27, 85) | 65.0 (27, 86) |
| | >65 n(%) | 35 (36.5) | 48 (49.5) | 52 (54.2) | 135 (46.7) |
| 性別 n(%) | 男性 | 54 (56.3) | 61 (62.9) | 55 (57.3) | 170 (58.8) |
| | 女性 | 42 (43.8) | 36 (37.1) | 41 (42.7) | 119 (41.2) |
| 人種 n(%) | 白人 | 86 (89.6) | 81 (83.5) | 90 (93.8) | 257 (88.9) |
| | アジア人 | 8 (8.3) | 14 (14.4) | 5 (5.2) | 27 (9.3) |
| | 黒人 | 1 (1.0) | 2 (2.1) | 1 (1.0) | 4 (1.4) |
| | その他 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| MFの病型 n(%) | PMF | 62 (64.6) | 63 (64.9) | 58 (60.4) | 183 (63.3) |
| | Post-PV MF | 24 (25.0) | 25 (25.8) | 27 (28.1) | 76 (26.3) |
| | Post-ET MF | 10 (10.4) | 9 (9.3) | 11 (11.5) | 30 (10.4) |
| 診断からの期間(月) | n | 96 | 96 | 96 | 288 |
| | 平均値±標準偏差 | 68.53±73.585 | 38.76±46.419 | 54.24±69.091 | 53.84±65.069 |
| | 中央値(範囲) | 42.99 (0.8, 310.6) | 21.98 (0.5, 232.1) | 28.34 (0.2, 412.5) | 27.79 (0.2, 412.5) |
| リスク分類 ^{※1} n(%) | 中間-2リスク | 57 (59.4) | 47 (48.5) | 46 (47.9) | 150 (51.9) |
| | 高リスク | 39 (40.6) | 50 (51.5) | 50 (52.1) | 139 (48.1) |
| JAK2変異 n(%) | 野生型 | 30 (31.3) | 20 (20.6) | 32 (33.3) | 82 (28.4) |
| | 変異型 | 62 (64.6) | 72 (74.2) | 59 (61.5) | 193 (66.8) |
| | 欠測 | 4 (4.2) | 5 (5.2) | 5 (5.2) | 14 (4.8) |
| 全身症状 ^{※2} n(%) | あり | 73 (76.0) | 70 (72.2) | 70 (72.9) | 213 (73.7) |
| | なし | 23 (24.0) | 27 (27.8) | 26 (27.1) | 76 (26.3) |
| ECOG ^{※3} PS n(%) | 0 | 41 (42.7) | 31 (32.0) | 31 (32.3) | 103 (35.6) |
| | 1 | 47 (49.0) | 55 (56.7) | 56 (58.3) | 158 (54.7) |
| | 2 | 8 (8.3) | 11 (11.3) | 8 (8.3) | 27 (9.7) |
| | 欠測 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) |
| 脾臓容積 (mL) | n | 94 | 92 | 91 | 277 |
| | 平均値±標準偏差 | 2754.7±1353.32 | 2524.1±1342.92 | 2927.7±1483.80 | 2734.9±1398.88 |
| | 中央値(範囲) | 2652.0 (316, 6430) | 2366.0 (388, 8244) | 2660.0 (662, 7911) | 2568.0 (316, 8244) |
| 脾臓サイズ (cm) | n | 96 | 97 | 95 | 288 |
| | 平均値±標準偏差 | 16.1±7.50 | 14.4±6.86 | 16.4±6.99 | 15.6±7.15 |
| | 中央値(範囲) | 16.0 (5, 40) | 14.0 (4, 32) | 17.0 (5, 40) | 15.0 (4, 40) |
| ヘモグロビン | n ^{※4} | 96 | 97 | 95 | 288 |
| | ≤10g/dL n(%) | 33 (34.4) | 52 (53.6) | 47 (49.5) | 132 (45.8) |
| 血小板数 | n ^{※4} | 96 | 97 | 95 | 288 |
| | <50×10 ⁹ /L n(%) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 0 (0.0) | 2 (0.7) |

※1 国際予後判定システム (IPSS) に基づく。

※2 全身症状は、スクリーニング前1年間で10%を超える体重減少、1ヵ月以上続く発熱、又は1ヵ月以上続く発汗のいずれかの事象と定義

※3 米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)

※4 全治療患者

臨床成績

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、全ての患者への投与が中止されました。

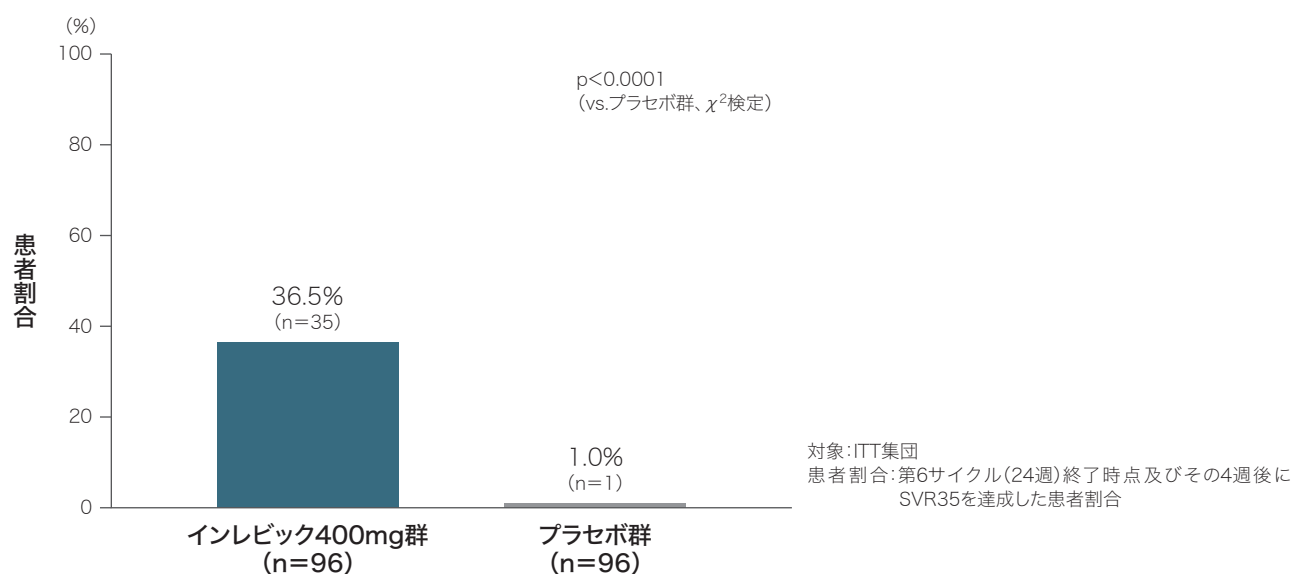
All-Treated集団における第6サイクル終了時点の曝露期間の中央値はプラセボ群24.0週(範囲:1.7~26.4)、インレビック400mg群24.0週(範囲:1.0~30.1)、インレビック500mg群24.0週(範囲:0.9~29.0)でした。試験終了時点で、プラセボ群の64.2%(61例)、400mg群の82.3%(79例)、500mg群の71.1%(69例)が第6サイクルまで治療を完了していました。

有効性

インレビック500mg投与群は、国内承認外用量のため有効性の結果から削除しました。

(1)第6サイクル(24週)終了時点及びその4週後にSVR35を達成した患者割合【主要評価項目】 (検証的解析結果)

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は、インレビック400mg群で36.5%[95%CI:26.8, 46.1](35/96例)、プラセボ群で1.0%[95%CI:0, 3.1](1/96例)であり、プラセボ群に対するインレビック400mg群の優越性が検証されました(群間差35.4%[97.5%CI: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])。



| | | インレビック400mg群 (n=96) | プラセボ群 (n=96) |
|------|---------|------------------------|-----------------|
| 患者割合 | n (%) | 35 (36.5) | 1 (1.0) |
| | 95%CI | [26.8, 46.1] | [0, 3.1] |
| | 群間差 | 35.4 | - |
| | p値* | <0.0001 | - |
| | 97.5%CI | [24.2, 46.7] | - |

* χ^2 検定

参考情報:第6サイクル(24週)終了時点でSVR35を達成した患者割合

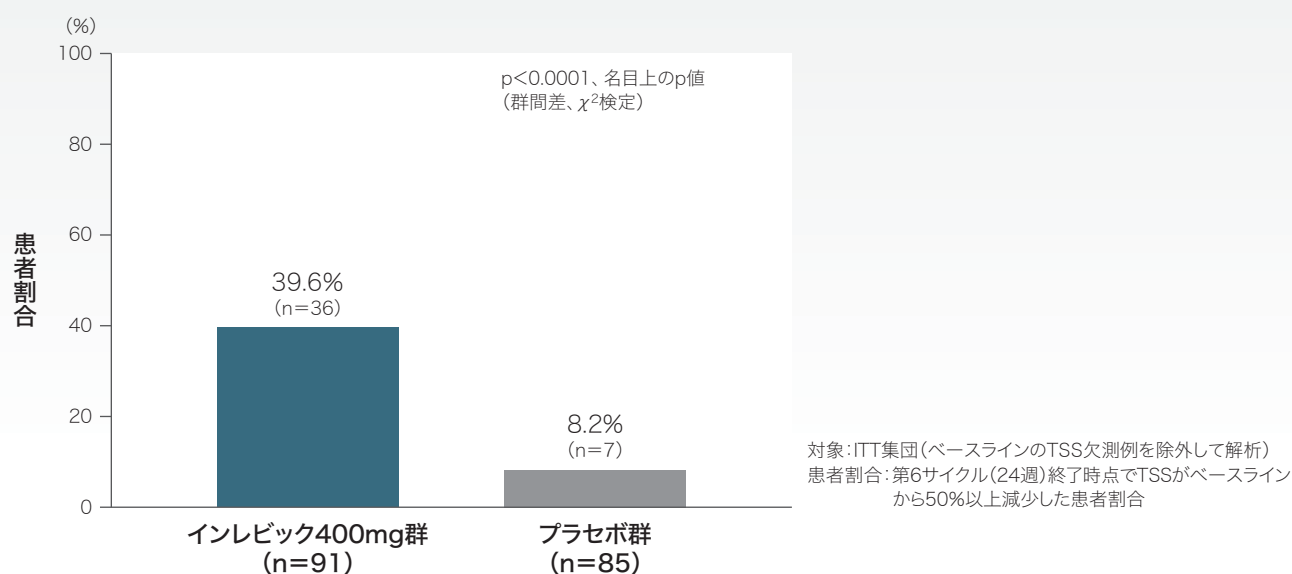
MRI又はCTの画像評価により、第6サイクル(24週)終了時点で脾臓容積がベースラインから35%以上縮小(SVR35)を達成した患者割合は、インレビック400mg群で46.9%[95%CI:36.9, 56.9](45/96例)、プラセボ群で1.0%[95%CI:0, 3.1](1/96例)でした。

IV. 臨床成績

(2) 第6サイクル(24週)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【重要な副次評価項目】

第6サイクル(24週)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は、インレビック400mg群で39.6%[95%CI: 29.5, 49.6] (36/91例)、プラセボ群で8.2%[95%CI: 2.4, 14.1] (7/85例)でした(群間差31.3%[97.5%CI: 18.0, 44.6]、 χ^2 検定: $p<0.0001$ [名目上のp値]、両側有意水準:0.025[Bonferroni補正による調整])。

* 骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いた各症状スコア(寝汗、そう痒、腹部不快感、早期満腹感、左側肋骨下の痛み、骨又は筋肉痛)の合計



| | | インレビック400mg群 (n=91) | プラセボ群 (n=85) |
|------|---------|---------------------|--------------|
| 患者割合 | n (%) | 36 (39.6) | 7 (8.2) |
| | 95%CI | [29.5, 49.6] | [2.4, 14.1] |
| | 群間差 | 31.3 | - |
| | p値* | <0.0001 | - |
| | 97.5%CI | [18.0, 44.6] | - |

* χ^2 検定

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

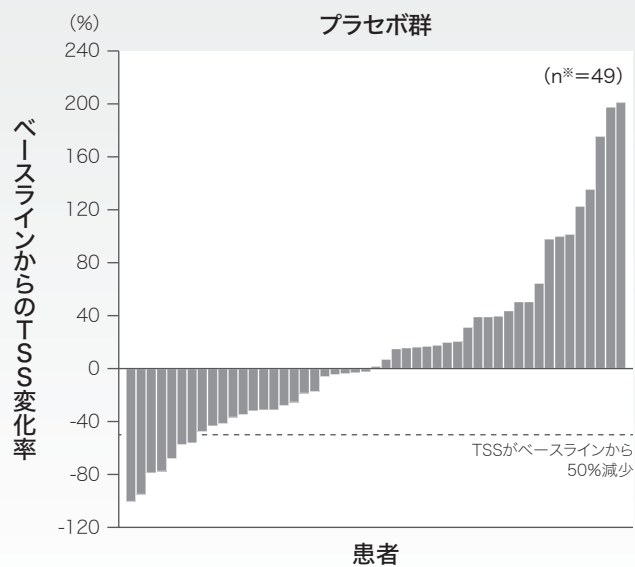
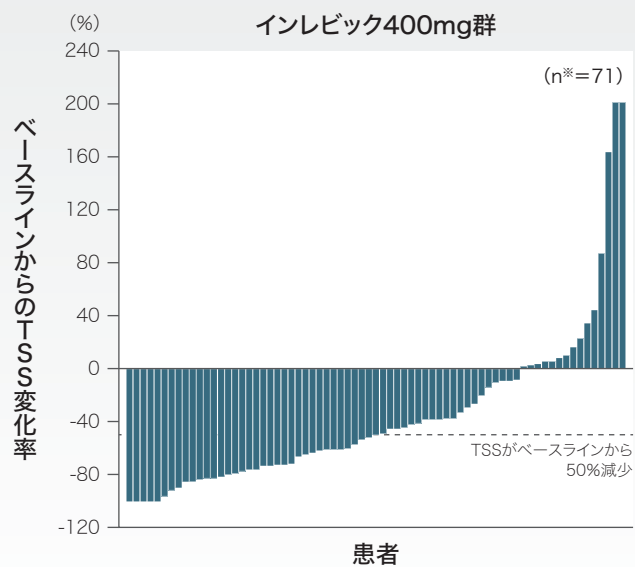
5.3 血小板数5万/mm³未満の患者又は好中球数1000/mm³未満の患者に対して本剤の投与を開始した場合の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、ベネフィット・リスクを考慮して、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.3参照]

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。

第6サイクル(24週)終了時点におけるベースラインからのTSS変化率

第6サイクル(24週)終了時点でベースラインからのTSS変化率の評価が可能であった各患者の変化率を示します。

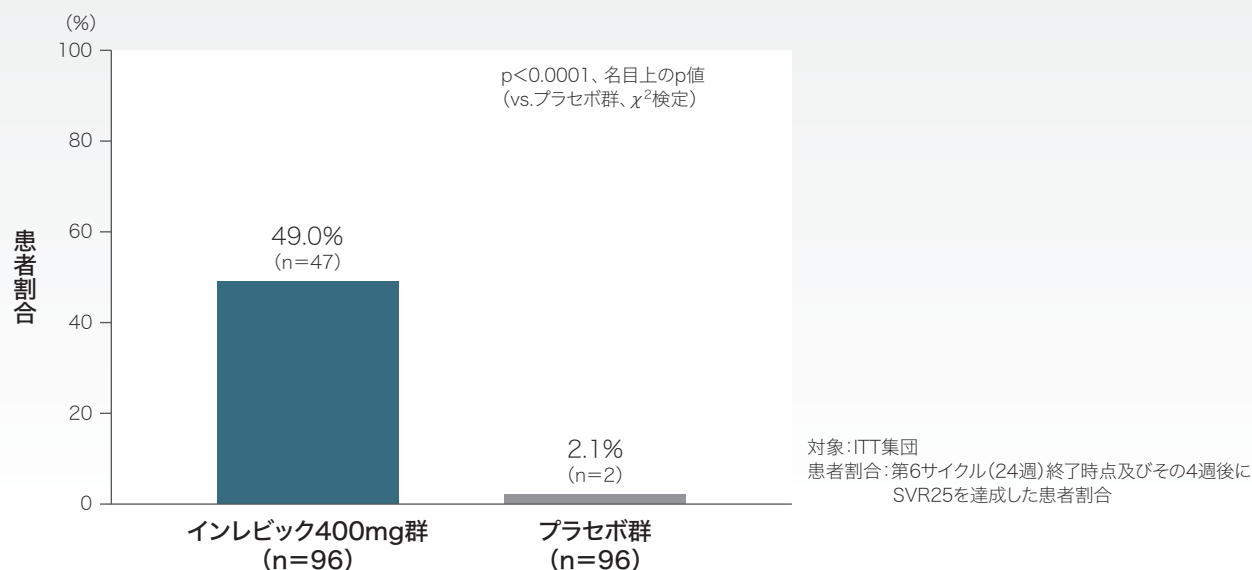


※ 第6サイクル(24週)終了時点でTSS変化率の評価が可能であった患者

IV. 臨床成績

(3) 第6サイクル(24週)終了時点及びその4週後に脾臓容積がベースラインから25%以上縮小(SVR25)を達成した患者割合【重要な副次評価項目】

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週後に脾臓容積がベースラインから25%以上縮小(SVR25)を達成した患者割合は、インレビック400mg群で49.0%[95%CI: 39.0, 59.0](47/96例)、プラセボ群で2.1%[95%CI: 0, 4.9](2/96例)でした(群間差46.9%[97.5%CI: 35.0, 58.8]、 χ^2 検定: $p < 0.0001$ [名目上のp値]、両側有意水準: 0.025[Bonferroni補正による調整])。



| | | インレビック400mg群 (n=96) | プラセボ群 (n=96) |
|------|-----------------|------------------------|-----------------|
| 患者割合 | n (%) | 47 (49.0) | 2 (2.1) |
| | 95%CI | [39.0, 59.0] | [0, 4.9] |
| | 群間差 | 46.9 | - |
| | p値 [※] | <0.0001 | - |
| | 97.5%CI | [35.0, 58.8] | - |

※ χ^2 検定

安全性

副作用は、インレビック400mg群89.6% (86/96例)、インレビック500mg群94.8% (92/97例)、プラセボ群38.9% (37/95例) に認められました。

主な副作用は、インレビック400mg群において下痢58.3% (56/96例)、悪心58.3% (56/96例)、嘔吐40.6% (39/96例)、貧血34.4% (33/96例)、インレビック500mg群において下痢54.6% (53/97例)、嘔吐50.5% (49/97例)、悪心47.4% (46/97例)、貧血30.9% (30/97例)、プラセボ群において悪心11.6% (11/95例)、下痢10.5% (10/95例) でした。

重篤な副作用はインレビック400mg群において11.5% (11/96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、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性腎障害が各1例でした。インレビック500mg群においては12.4% (12/97例) に認められ、貧血2例、急性心筋梗塞、慢性閉塞性気道疾患の感染性増悪、好中球減少性敗血症、低ナトリウム血症、下痢、消化管出血、嘔吐、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、ALT増加、AST増加、肝機能検査値増加、急性腎障害、慢性腎臓病、肝脾腫、脳症、痙攣、ウェルニッケ脳症、末梢動脈血栓症が各1例でした。プラセボ群においては1.1% (1/95例) に認められ、鼻出血が1例でした。

投与中止に至った有害事象は、インレビック400mg群において27.1% (26/96例) に認められ、血小板減少症4例、心不全3例、貧血、心筋虚血、下痢、吐き気、血中クレアチニン増加が各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、アミラーゼ増加、心電図T波異常、リパーゼ増加、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例でした。インレビック500mg群においては36.1% (35/97例) に認められ、血小板減少6例、嘔吐4例、リパーゼ増加3例、好中球減少症、下痢、悪心、血中クレアチニン増加、疲労が各2例、貧血、心不全、心停止、大腸炎、胃炎、消化管毒性、吐血、小腸穿孔、アミラーゼ増加、ALT増加、AST増加、血小板数減少、体重減少、肝脾腫、肺炎、憩室炎、低ナトリウム血症、食欲不振、高カリウム血症、筋痙攣、結腸腺癌、直腸腺癌、急性腎障害、慢性腎臓病、肺臓炎、肺塞栓症、深部静脈血栓症、脳症、痙攣、ウェルニッケ脳症が各1例でした。プラセボ群においては8.4% (8/95例) に認められ、心不全2例、脾腫、血小板増多、肺炎、敗血症、気管支炎、輸血関連急性肺障害、胸水、ジルベール症候群、頭蓋内出血が各1例でした。

死亡に至った副作用は、インレビック400mg群において2.1% (2/96例) に認められ、急性白血病及び心原性ショックが各1例でした。インレビック500mg群及びプラセボ群においては認められませんでした。

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。

IV. 臨床成績

主な副作用[All Treated集団、いずれかの群の全Gradeで5%以上発現]

| | インレピック400mg群 (n=96) | | インレピック500mg群 (n=97) | | プラセボ群 (n=95) | |
|-------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | 全Grade n(%) | Grade3/4 n(%) | 全Grade n(%) | Grade3/4 n(%) | 全Grade n(%) | Grade3/4 n(%) |
| 全ての副作用 | 86 (89.6) | 46 (47.9) | 92 (94.8) | 64 (66.0) | 37 (38.9) | 9 (9.5) |
| 胃腸障害 | 79 (82.3) | 7 (7.3) | 87 (89.7) | 16 (16.5) | 19 (20.0) | 0 |
| 下痢 | 56 (58.3) | 4 (4.2) | 53 (54.6) | 5 (5.2) | 10 (10.5) | 0 |
| 悪心 | 56 (58.3) | 0 | 46 (47.4) | 6 (6.2) | 11 (11.6) | 0 |
| 嘔吐 | 39 (40.6) | 3 (3.1) | 49 (50.5) | 9 (9.3) | 4 (4.2) | 0 |
| 腹痛 | 8 (8.3) | 0 | 5 (5.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 便秘 | 5 (5.2) | 1 (1.0) | 6 (6.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 39 (40.6) | 31 (32.3) | 41 (42.3) | 35 (36.1) | 9 (9.5) | 6 (6.3) |
| 貧血 | 33 (34.4) | 26 (27.1) | 30 (30.9) | 25 (25.8) | 5 (5.3) | 3 (3.2) |
| 血小板減少症 | 12 (12.5) | 7 (7.3) | 18 (18.6) | 14 (14.4) | 6 (6.3) | 4 (4.2) |
| 好中球減少症 | 5 (5.2) | 3 (3.1) | 11 (11.3) | 9 (9.3) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 32 (33.3) | 9 (9.4) | 31 (32.0) | 10 (10.3) | 3 (3.2) | 0 |
| ALT増加 | 10 (10.4) | 2 (2.1) | 6 (6.2) | 1 (1.0) | 1 (1.1) | 0 |
| リパーゼ増加 | 9 (9.4) | 4 (4.2) | 8 (8.2) | 6 (6.2) | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 7 (7.3) | 0 | 7 (7.2) | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 5 (5.2) | 2 (2.1) | 3 (3.1) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| AST増加 | 3 (3.1) | 1 (1.0) | 7 (7.2) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17 (17.7) | 5 (5.2) | 17 (17.5) | 8 (8.2) | 5 (5.3) | 0 |
| 疲労 | 9 (9.4) | 4 (4.2) | 9 (9.3) | 5 (5.2) | 4 (4.2) | 0 |
| 無力症 | 6 (6.3) | 1 (1.0) | 7 (7.2) | 3 (3.1) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 14 (14.6) | 0 | 15 (15.5) | 2 (2.1) | 2 (2.1) | 1 (1.1) |
| 頭痛 | 6 (6.3) | 0 | 3 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| めまい | 5 (5.2) | 0 | 5 (5.2) | 0 | 1 (1.1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 9 (9.4) | 4 (4.2) | 8 (8.2) | 3 (3.1) | 4 (4.2) | 1 (1.1) |
| 高カリウム血症 | 5 (5.2) | 2 (2.1) | 3 (3.1) | 2 (2.1) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (8.3) | 0 | 8 (8.2) | 0 | 2 (2.1) | 1 (1.1) |
| 筋痙攣 | 5 (5.2) | 0 | 5 (5.2) | 0 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 5 (5.2) | 1 (1.0) | 5 (5.2) | 4 (4.1) | 0 | 0 |
| 血液製剤輸血必需者 | 5 (5.2) | 1 (1.0) | 5 (5.2) | 4 (4.1) | 0 | 0 |

MedDRA ver.20.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.4.03を用いてGradeを判定

本試験の成績には一部国内承認外の用法及び用量を含みますが、承認時に評価された試験成績のため紹介します。

2. 海外第Ⅱ相試験:ARD12181 (JAKARTA2試験) [海外データ]^{5),6)}

5) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 [ARD12181 試験 (JAKARTA2試験)] (承認時評価資料)

6) Harrison CN, et al. Lancet Haematol. 2017; 4(7): e317-e324

COI: 本研究はSanofi社の資金により実施された。著者にはSanofi社から臨床試験支援、助成金、謝金等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち2名は、Sanofi社の社員である。

試験概要

【試験デザイン】 海外多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相試験

【目的】 ルキシソリチニブ抵抗性又は不耐容を示す骨髄線維症患者におけるインレビックの有効性及び安全性を検討する。

【対象】 ルキシソリチニブ治療に抵抗性又は不耐容であり、動的国際予後判定システム (DIPSS^{※1}) で中間-1リスク (症候性)、中間-2リスク又は高リスクの骨髄線維症患者 (97例)

<主な選択基準>

- ・WHO分類2008年版及びIWG-MRT判定基準に基づき、原発性骨髄線維症 (PMF)、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 (post-PV MF又はpost-ET MF) と診断された患者 (18歳以上)

- ・ルキシソリチニブによる治療歴が14日間以上あり (不耐容又はアレルギーのためにルキシソリチニブを中止した患者では、治療歴が14日間未満でも許容した)、かつインレビックの初回投与の14日以上前に治療を中止した患者

- ・DIPSSの中間-1リスク (症候性)、中間-2リスク又は高リスクに分類された患者

- ・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

- ・ECOG PSが2以下の患者

<主な除外基準>

- ・脾臓摘出歴がある患者

- ・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)

- ・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

- ・試験開始前1週間以内に150mg/日超のアスピリンを投与している患者

- ・試験薬開始前14日以内の臨床検査値が以下を満たす患者

- 絶対好中球数: 1.0×10^9 /L未満

- 血小板数: 50×10^9 /L未満

- 血清クレアチニン: 正常上限値の1.5倍超

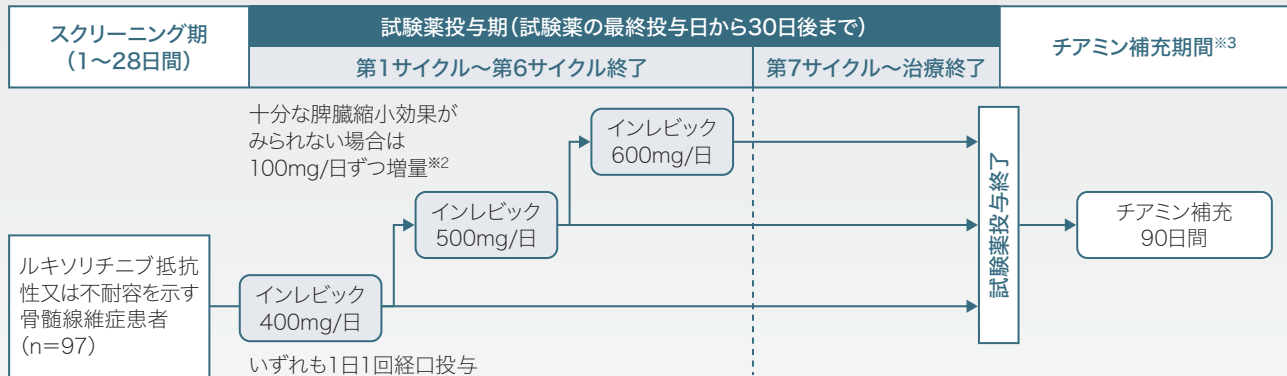
- 血清アミラーゼ及び血清リパーゼ: 正常上限値の1.5倍超

【試験方法】 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。試験薬投与期ではインレビック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SVR^{※2}) 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、インレビックの用量を最低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 (PD) 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日後に実施した。

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。

IV. 臨床成績



【評価項目】<有効性>

主要評価項目: 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(SVR^{※4}35)を達成した患者割合^{※5}

副次評価項目: 第3サイクル(12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^{※5}、脾臓奏効期間、第3サイクル(12週)及び第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(TSS^{※6})がベースラインから50%以上減少した患者割合など

<安全性>

有害事象、副作用など

【解析計画】<有効性>

有効性の主解析にはPer-protocol (PP) 集団^{※7}を用いたが、その他の有効性解析にはPP集団とIntent to treat (ITT) 集団^{※8}の両方を用いた。症状の改善に関する評価は、MFSAF (myelofibrosis symptom assessment form) 解析対象集団^{※9}で行った。主要評価項目である第6サイクル終了時点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[SVR35])の解析は、PP集団を対象にlast observation carried forward (LOCF) 法を用いて実施した^{※10}。脾腫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。第6サイクル終了時点におけるベースラインからの脾臓容積変化率及びTSS変化率は、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐用別にwaterfall plotを用いて示した。脾臓奏効期間は、脾腫に対する奏効(ベースラインからのSVRが35%以上縮小)が最初に認められた日からPD(脾臓容積がベースラインから25%以上増加)が最初に認められた日又は死亡日のいずれか早い方までの期間として算出した。脾臓に関する奏効期間の生存分布は、投与期間中のいずれかの時点で脾臓容積がベースラインから35%以上減少した患者を対象として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。

<安全性>

試験登録後に試験薬を1回以上投与された全ての患者集団(All Treated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^{※11})をICH国際医薬用語集(MedDRA) ver.20.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.4.03を用いて重症度を判定した。

※1 Dynamic International Prognostic Scoring System

※2 治療開始後6サイクル以内に、患者の脾臓縮小効果(触診により50%以上のSVR)がみられず、かつ許容できない薬物毒性(Grade4の血小板減少症/貧血、Grade3以上の非血液毒性、又はGrade2以上の末梢神経障害)が認められなかった場合、試験薬の用量を100mg/日単位で最大600mg/日まで漸増することが強く推奨された。また、毒性がみられた場合は最低200mg/日まで段階的に減量された。ただし、その時点で治験責任医師が用量を増量できない重大な、予期せぬ、及び/又は詳細不明の安全性上の問題が発生した場合はこの限りではない。

※3 臨床試験中断後に実施された治験実施計画書改訂第4版に基づき、全患者はインレビック投与を中止した。治験を中止した患者を含む全患者は、少なくとも90日間チアミン補充を受ける選択肢が与えられ、チアミン補充開始後90日間、安全性について追跡調査された

※4 Spleen Volume Reduction

※5 MRI/CTの画像評価に基づく独立中央判定

※6 骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いた各症状スコアの合計(本試験では、寝汗、そう痒、腹部不快感、早期満腹感、左側肋骨下の痛み、骨又は筋肉痛の6症状のスコアで評価)

※7 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)

※8 全登録患者集団(97例)

※9 ベースラインのTSSが評価可能で(TSSが0の患者は除外)、かつベースライン後に1回以上のTSSが評価可能であった試験薬投与患者集団(90例)

※10 PD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

※11 Treatment-Emergent Adverse Event

患者背景 (ITT集団)

| | | ITT集団 (n=97) |
|---------------------------------|--|-------------------------|
| 年齢(歳) | 平均値±標準偏差 | 66.5±8.1 |
| | 中央値(範囲) | 67.0 (38, 83) |
| | >65 n(%) | 56 (57.7) |
| 性別 n(%) | 男性 | 53 (54.6) |
| | 女性 | 44 (45.4) |
| 人種 n(%) | 白人 | 92 (94.8) |
| | 黒人 | 1 (1.0) |
| | アジア人 | 4 (4.1) |
| MFの病型 n(%) | PMF | 53 (54.6) |
| | Post-PV MF | 25 (25.8) |
| | Post-ET MF | 19 (19.6) |
| 診断からの期間(年) | n | 97 |
| | 平均値±標準偏差 | 6.15±5.589 |
| | 中央値(範囲) | 4.08 (0.3, 24.5) |
| リスク分類 ^{※1} n(%) | 中間-1リスク(症候性) | 16 (16.5) |
| | 中間-2リスク | 47 (48.5) |
| | 高リスク | 34 (35.1) |
| JAK2変異 n(%) | 野生型 | 29 (29.9) |
| | 変異型 | 61 (62.9) |
| | 欠測 | 7 (7.2) |
| 全身症状 n(%) | あり | 93 (95.9) |
| | なし | 4 (4.1) |
| ECOG PS n(%) | 0 | 26 (26.8) |
| | 1 | 45 (46.4) |
| | 2 | 23 (23.7) |
| | 欠測 | 3 (3.1) |
| 脾臓容積 (mL) | n | 94 |
| | 平均値±標準偏差 | 3094.81±1458.729 |
| | 中央値(範囲) | 2893.50 (737.0, 7815.0) |
| 脾臓サイズ(cm) | n | 97 |
| | 平均値±標準偏差 | 18.08±7.380 |
| | 中央値(範囲) | 18.00 (5.0, 36.0) |
| 赤血球輸血依存状態 ^{※2} n(%) | あり | 14 (14.4) |
| | なし | 83 (85.6) |
| ヘモグロビン | n | 97 |
| | ≤10g/dL n(%) | 51 (52.6) |
| 血小板数 | n | 97 |
| | <50×10 ⁹ /L n(%) | 1 (1.0) |
| | 50×10 ⁹ /L-<100×10 ⁹ /L n(%) | 32 (33.0) |
| | ≥100×10 ⁹ /L n(%) | 64 (66.0) |

※1 治験実施計画書改訂第3版以降に登録された患者については、国際予後判定システム (IPSS) 又はDIPSSのいずれかに基づくリスク分類

※2 初回投与前3ヵ月間に2単位/月以上の赤血球輸血を受けている。

IV. 臨床成績

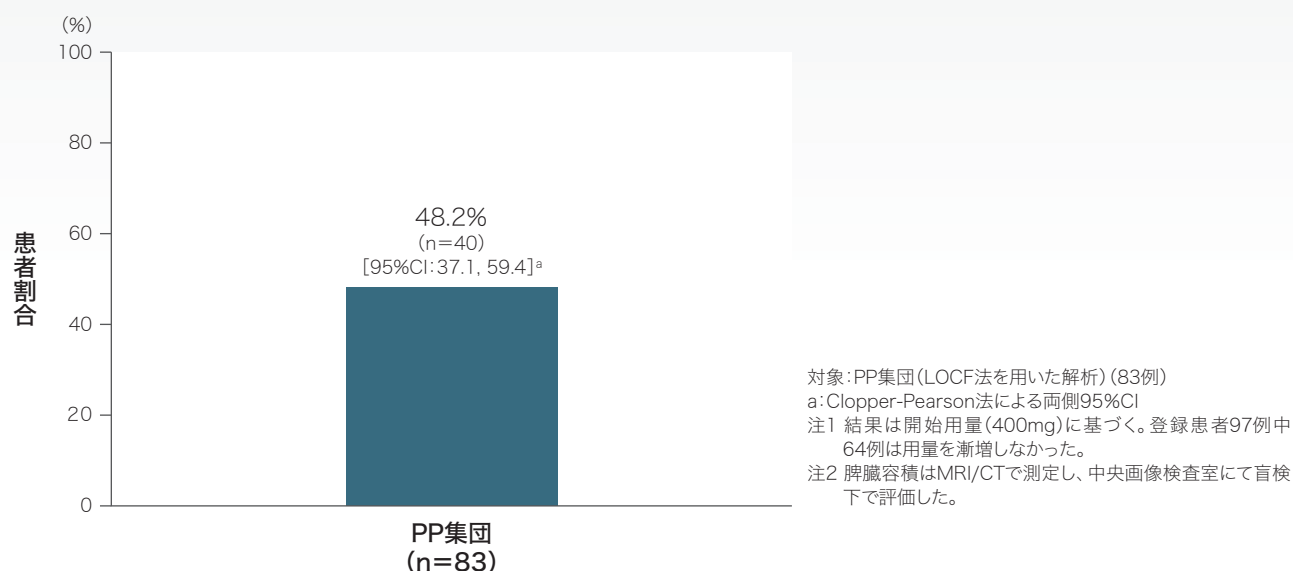
臨床成績

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、全ての患者への投与が中止されました。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%)でした。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%)でした。曝露期間の中央値は24.4週(範囲:0.7~79.4週)でした。

有効性

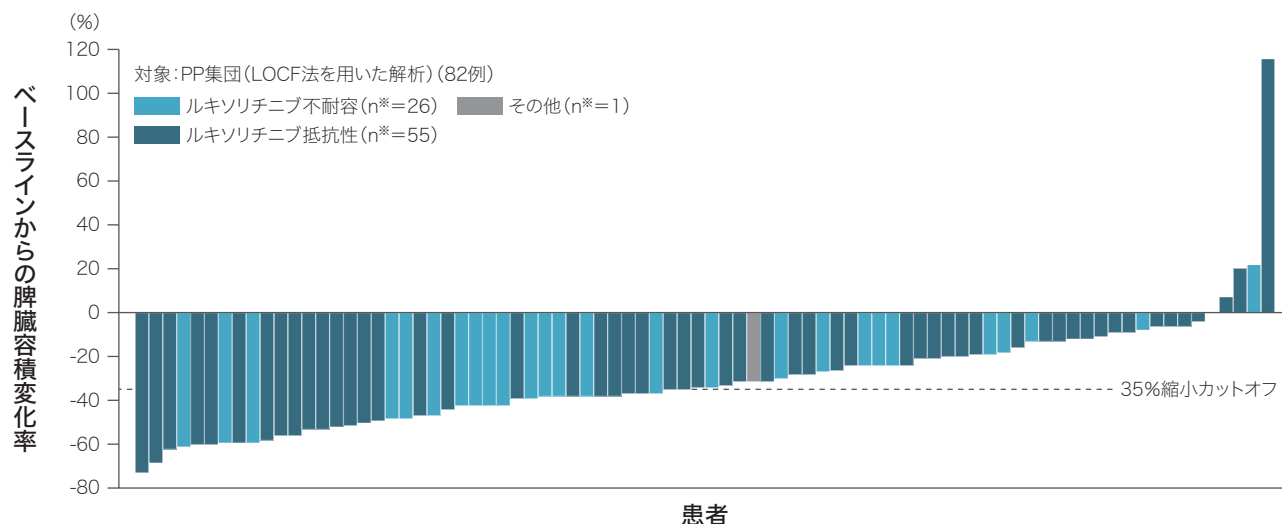
(1) 第6サイクル(24週)終了時点でSVR35を達成した患者割合【主要評価項目】

評価可能であった83例において、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は48.2%[95%CI: 37.1, 59.4] (40/83例)でした(LOCF法を用いた解析)。



第6サイクル(24週)終了時点におけるベースラインからの脾臓容積変化率(事前規定されたサブグループ解析)

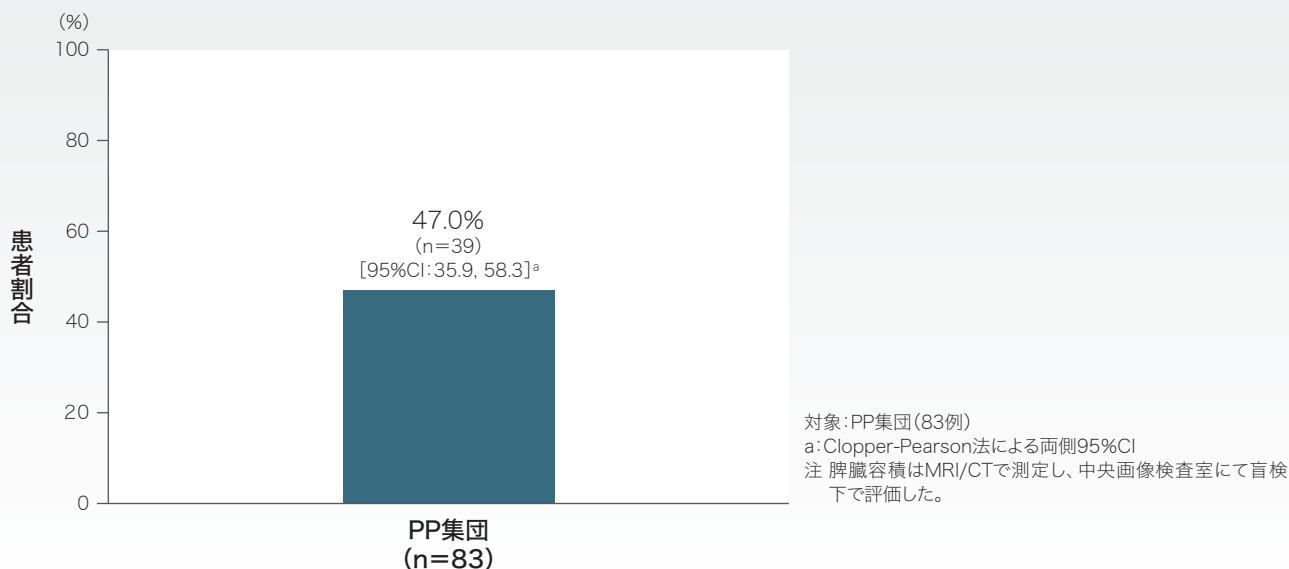
第6サイクル(24週)終了時点でベースラインからの脾臓容積変化率の評価が可能であった各患者の変化率を示します。



※ 第6サイクル(24週)終了時点でベースラインからの脾臓容積変化率の評価が可能であった患者

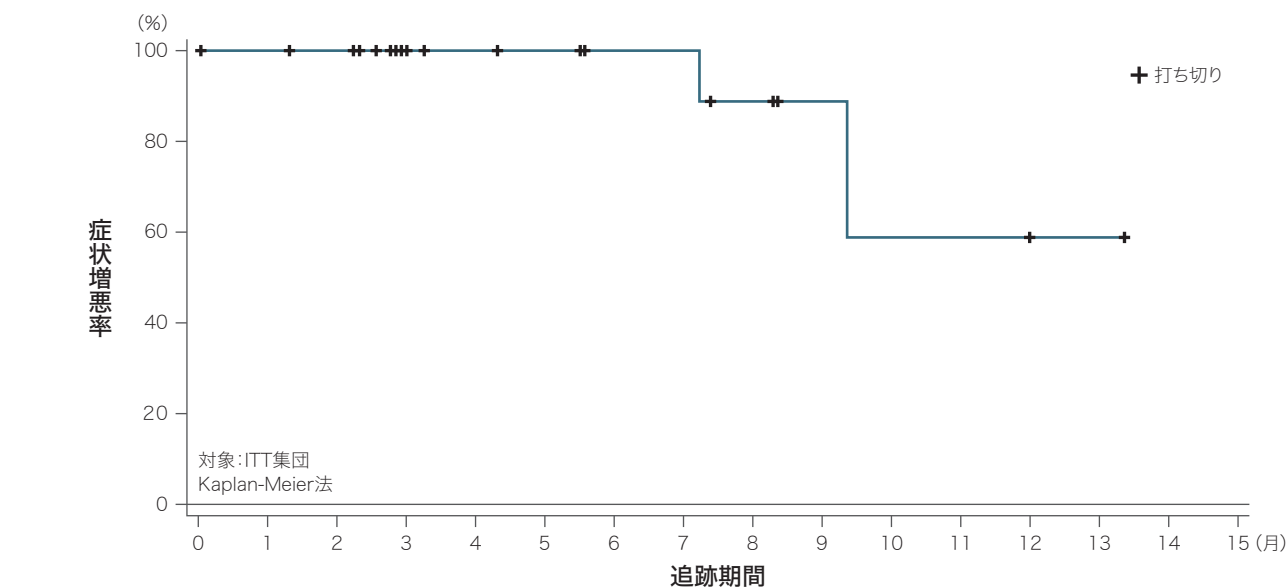
(2) 第3サイクル(12週)終了時点でSVR35を達成した患者割合【副次評価項目】

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は、47.0%[95%CI: 35.9, 58.3] (39/83例)でした。



(3) 脾臓奏効期間【副次評価項目】

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りました。Kaplan-Meier推定により、患者の25%で奏効期間が9.4ヵ月以下でした。奏効期間の中央値は算出不能[95%CI: 7.2%, NC]でした。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PD又は死亡は2例のみでした。奏効期間の追跡調査期間は試験の早期中止のため打ち切りとなり、0~13.4ヵ月でした。



例数
インビツク400mg

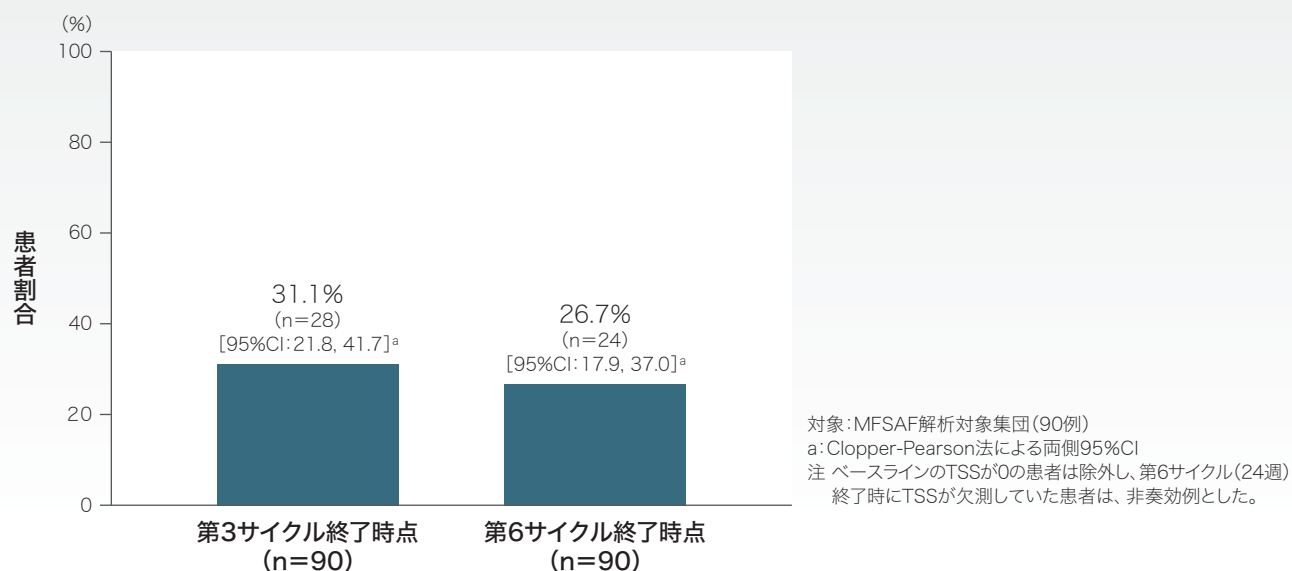
NC: not calculable

IV. 臨床成績

(4) 第3サイクル(12週)及び第6サイクル(24週)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【副次評価項目】

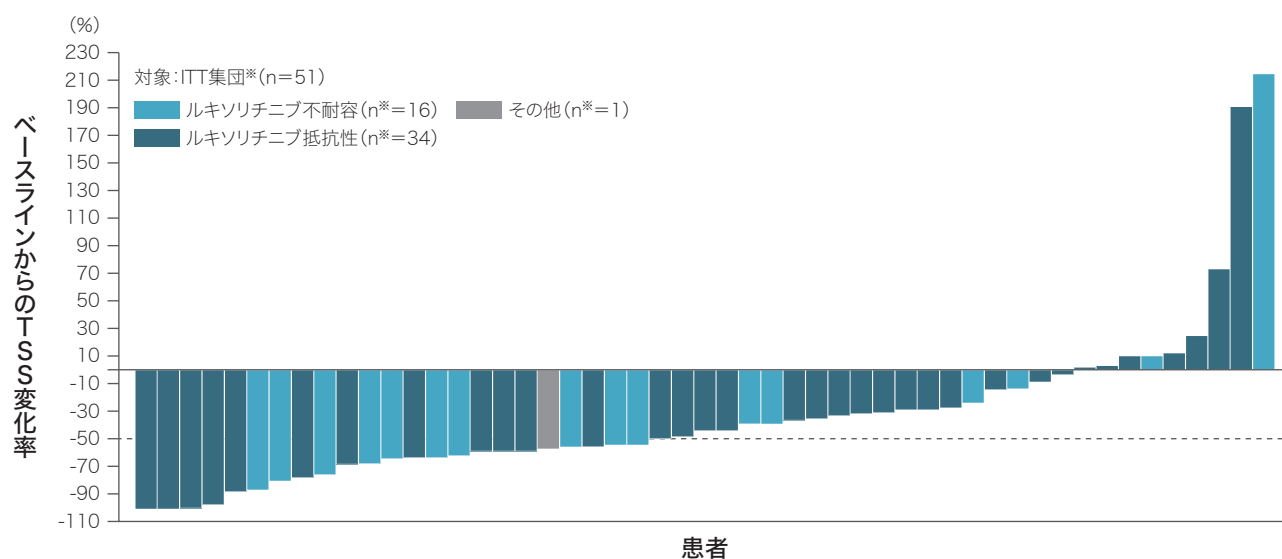
TSS*がベースラインから50%以上減少した患者割合は、第3サイクル(12週)終了時点で31.1%[95%CI:21.8, 41.7] (28/90例)、第6サイクル(24週)終了時点で26.7%[95%CI:17.9, 37.0] (24/90例)でした。

* 骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いた各症状スコア(寝汗、そう痒、腹部不快感、早期満腹感、左側肋骨下の痛み、骨又は筋肉痛)の合計



第6サイクル(24週)終了時点におけるベースラインからのTSS変化率(事前規定されたサブグループ解析)

第6サイクル(24週)終了時点でベースラインからのTSS変化率の評価が可能であった各患者の変化率を示します。



* 第6サイクル(24週)終了時点でベースラインからのTSS変化率の評価が可能であった患者

安全性

副作用は、All Treated集団（インレビック400mgを1回以上投与された全ての患者）97例中、88例（90.7%）に認められました。

主な副作用は、悪心52.6%（51/97例）、下痢51.5%（50/97例）、嘔吐37.1%（36/97例）、貧血29.9%（29/97例）、血小板減少症20.6%（20/97例）でした。

重篤な副作用は11.3%（11/97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、胸膜障害、胸水、羞明、下痢、血小板数減少、腫瘍崩壊症候群、脳症、急性腎障害が各1例でした。

投与中止に至った副作用は、10.3%（10/97例）に認められ、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、悪心、嘔吐、貧血、血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、脳症が各1例でした。

本試験では、試験期間中に7.2%（7/97例）が死亡しました。うち3例がそれぞれ肺炎、ショック及び心肺停止により死亡しました（試験薬と関連なし）。他に4例が試験薬投与期間中に病勢進行を主な死因として死亡しました。

主な副作用（All Treated集団、全Gradeで5%以上発現）

| | All Treated集団(n=97) | |
|-------------------|---------------------|------------------|
| | 全Grade n(%) | Grade3/4 n(%) |
| 全ての副作用 | 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 |
| 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) |
| 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) |
| 神経系障害 | 19 (19.6) | 2 (2.1) |
| 頭痛 | 5 (5.2) | 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 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (12.4) | 0 |
| そう痒症 | 5 (5.2) | 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) |
| 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) |

MedDRA ver.20.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.4.03を用いてGradeを判定

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。

IV. 臨床成績

本試験の成績には一部国内承認外の用法及び用量を含みますが、承認時に評価された試験成績のため紹介します。

3. 国内第I/II相試験:FEDR-MF-003試験⁷⁾

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)

試験概要

【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)

【目的】第I相パート:日本人骨髄線維症患者におけるインレビックの最大耐量及び/又は第II相試験の推奨用量を決定し、安全性及び忍容性を検討する。

第II相パート:日本人骨髄線維症患者におけるインレビックの有効性及び安全性を検討する。

【対象】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)

第I相パート:治験責任医師等の評価により、ルキソリチニブ抵抗性又は不耐容の患者(6例)

第II相パート:治験責任医師等の評価により、ルキソリチニブ抵抗性若しくは不耐容、又はルキソリチニブ未治療の患者(25例)

<主な選択基準>

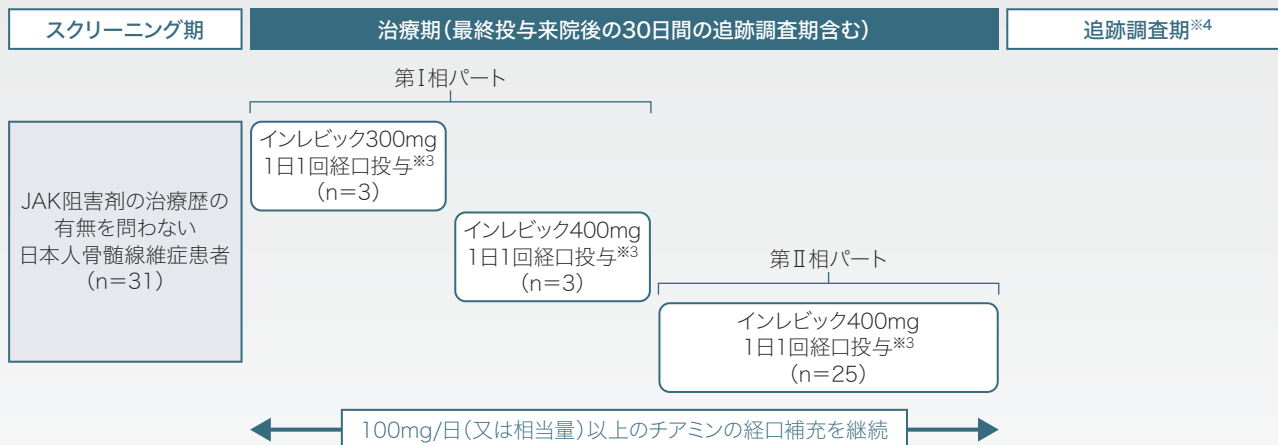
- ・WHO分類2016年版及びIWG-MRT判定基準2007年版に基づき、原発性骨髄線維症(PMF)、真性多血症又は本態性血小板血症から移行した骨髄線維症(post-PV MF又はpost-ET MF)と診断された患者(20歳以上)
- ・動的国際予後判定システム(DIPSS^{*1})の症状を伴う中間-1リスク、中間-2リスク又は高リスクに分類された患者
- ・左肋骨縁下にMRI/CT測定で脾臓容積450cm³以上又は5cm以上の触知可能な脾腫が認められる患者
- ・ECOG PSが2以下の患者
- ・ルキソリチニブ未治療又はルキソリチニブ抵抗性若しくは不耐容^{*2}の患者

<主な除外基準>

- ・脾臓摘出歴がある患者
- ・ウェルニッケ脳症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を試験薬投与開始前14日以内に受けている患者
- ・試験薬投与開始前28日以内に大手術を受けている患者
- ・中程度若しくは強力なCYP3A4誘導剤(漢方薬、食品を含む)、又はCYP3A4及びCYP2C19阻害剤による治療を受けている
- ・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(ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度)を有する患者
- ・重篤な活動性感染症を有する患者
- ・臨床検査値が以下に該当する患者(抜粋)
 - 絶対好中球数:1.0×10⁹/L未満
 - 血小板数:50×10⁹/L未満
 - 白血球数:100×10⁹/L超
 - 末梢血中の骨髄芽球:5%以上

【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、インレビック300mg又は400mgを1日1回、第II相パートでは、インレビック400mgを1日1回経口投与し、病勢進行(PD)又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。

なお、インレビックの投与期間中及び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。



【評価項目】第I相パート

主要評価項目: 事前に設定された用量制限毒性の発現割合

副次評価項目: 安全性、薬物動態

第II相パート

<有効性>

主要評価項目: 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(SVR^{※5} 35)を達成した患者割合^{※6}

重要な副次評価項目: 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(SVR25)を達成した患者割合^{※6}、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(TSS^{※7})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: 第6サイクル(24週)終了時点で触診による脾臓容積がベースラインから50%以上縮小した患者割合、SVR35の持続期間、触診による脾臓容積がベースラインから50%以上縮小した持続期間、TSSがベースラインから50%以上減少した持続期間、全生存期間、脾臓及び疾患の無増悪期間など

<安全性>

有害事象、副作用、PDまでの期間、血漿中トラフ濃度など

【解析計画】<有効性>

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(SVR35)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全ての患者とした。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(SVR25)を達成した患者割合についても、同様の統計学的手法により評価した。

※1 Dynamic International Prognostic Scoring System

※2 ルキシソリチニブによる治療歴が14日間以上の患者(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)

※3 試験薬は、PD又は投与中止基準に該当するまで投与を継続

※4 治験実施計画書に規定された治療を中止した全ての患者(中止理由を問わない)を対象に、死亡、追跡不能、追加データ収集の同意撤回、又は試験終了まで、最後の患者の最終投与来院から12ヵ月後、治験実施医療機関でインレビックの承認後市販製品が使用可能となるまでのいずれか早い時点まで、生存状況、後治療、新たな悪性腫瘍及びMFから急性骨髄性白血病への移行について3ヵ月毎に追跡調査した。

※5 Spleen Volume Reduction

※6 MRI/CTの画像評価に基づく独立中央判定

※7 Total Symptom Score

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。

IV. 臨床成績

重要な副次評価項目である第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TSS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TSSが欠測している患者又は第6サイクル終了前にPD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TSS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(95%CI)を算出した。また、副次評価項目である全生存期間と脾臓及び疾患の無増悪期間は、Kaplan-Meier法を用いて中央値又は四分位点を推定し、95%CIを求めた。

<安全性>

試験登録後に試験薬を1回以上投与された全ての患者(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(TEAE^{※8})をICH国際医薬用語集(MedDRA) ver.26.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.5.0を用いて重症度を判定した。

※8 Treatment-Emergent Adverse Event

患者背景(安全性解析対象集団)

| | | 第I相パート インレビック 300mg群 (n=3) | 第I相パート インレビック 400mg群 (n=3) | 第II相パート インレビック 400mg群 (n=25) | インレビック 400mg併合群 (n=28) | 全体 (n=31) |
|-----------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| 年齢(歳) | 平均値±標準偏差 | 75.7±3.21 | 69.0±7.81 | 67.3±9.35 | 67.5±9.08 | 68.3±9.00 |
| | 中央値(範囲) | 77.0 (72, 78) | 73.0 (60, 74) | 68.0 (51, 88) | 68.0 (51, 88) | 70.0 (51, 88) |
| | >65 n(%) | 3 (100) | 2 (66.7) | 15 (60.0) | 17 (60.7) | 20 (64.5) |
| 性別 n(%) | 男性 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 13 (52.0) | 14 (50.0) | 15 (48.4) |
| | 女性 | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 12 (48.0) | 14 (50.0) | 16 (51.6) |
| MFの病型 n(%) | PMF | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 10 (40.0) | 11 (39.3) | 13 (41.9) |
| | Post-PV MF | 1 (33.3) | 0 | 7 (28.0) | 7 (25.0) | 8 (25.8) |
| | Post-ET MF | 0 | 2 (66.7) | 8 (32.0) | 10 (35.7) | 10 (32.3) |
| 診断からの期間 (年) | 平均値±標準偏差 | 1.58±1.995 | 4.59±2.537 | 1.88±3.875 | 2.17±3.815 | 2.12±3.660 |
| | 中央値(範囲) | 0.8 (0.1, 3.9) | 4.3 (2.2, 7.3) | 0.5 (0.0, 18.0) | 0.7 (0.0, 18.0) | 0.8 (0.0, 18.0) |
| 骨髄線維化 グレード n(%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 3 (12.0) | 3 (10.7) | 3 (9.7) |
| | 2 | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 13 (52.0) | 15 (53.6) | 17 (54.8) |
| | 3 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 9 (36.0) | 10 (35.7) | 11 (35.5) |
| DIPSS ^{※1} n(%) | 中間-1リスク | 0 | 0 | 8 (32.0) | 8 (28.6) | 8 (25.8) |
| | 中間-2リスク | 3 (100) | 2 (66.7) | 12 (48.0) | 14 (50.0) | 17 (54.8) |
| | 高リスク | 0 | 1 (33.3) | 5 (20.0) | 6 (21.4) | 6 (19.4) |
| JAK2変異 n(%) | 陰性 | 0 | 1 (33.3) | 7 (28.0) | 8 (28.6) | 8 (25.8) |
| | 陽性 | 3 (100) | 2 (66.7) | 17 (68.0) | 19 (67.9) | 22 (71.0) |
| | 欠測 | 0 | 0 | 1 (4.0) | 1 (3.6) | 1 (3.2) |
| CALR変異 n(%) | 陰性 | 0 | 1 (33.3) | 10 (40.0) | 11 (39.3) | 11 (35.5) |
| | 陽性 | 0 | 1 (33.3) | 3 (12.0) | 4 (14.3) | 4 (12.9) |
| | 欠測 | 3 (100) | 1 (33.3) | 12 (48.0) | 13 (46.4) | 16 (51.6) |

| | | 第I相パート インレビック 300mg群 (n=3) | 第I相パート インレビック 400mg群 (n=3) | 第II相パート インレビック 400mg群 (n=25) | インレビック 400mg併合群 (n=28) | 全体 (n=31) |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| MPL変異 n(%) | 陰性 | 0 | 2 (66.7) | 12 (48.0) | 14 (50.0) | 14 (45.2) |
| | 陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 欠測 | 3 (100) | 1 (33.3) | 13 (52.0) | 14 (50.0) | 17 (54.8) |
| ECOG ^{※2} PS n(%) | 0 | 0 | 2 (66.7) | 16 (64.0) | 18 (64.3) | 18 (58.1) |
| | 1 | 3 (100) | 1 (33.3) | 7 (28.0) | 8 (28.6) | 11 (35.5) |
| | 2 | 0 | 0 | 2 (8.0) | 2 (7.1) | 2 (6.5) |
| 脾臓容積 (mL) | 平均値±標準偏差 | 1920.29± 921.207 | 1993.25± 695.420 | 1565.16± 1038.650 | 1611.03± 1006.444 | 1640.96± 988.358 |
| | 中央値 (範囲) | 2162.67 (902.1, 2696.1) | 1797.56 (1416.6, 2765.5) | 1263.95 (543.3, 4200.9) | 1301.40 (543.3, 4200.9) | 1331.45 (543.3, 4200.9) |
| 脾臓サイズ (cm) | n | 3 | 3 | 23 | 26 | 29 |
| | 平均値±標準偏差 | 12.67±8.327 | 11.00±7.000 | 10.49±5.978 | 10.55±5.949 | 10.77±6.081 |
| | 中央値 (範囲) | 10.00 (6.0, 22.0) | 8.00 (6.0, 19.0) | 9.00 (3.0, 23.0) | 9.00 (3.0, 23.0) | 9.00 (3.0, 23.0) |
| TSS ^{※3} | 平均値±標準偏差 | 16.0±22.54 | 17.7±21.36 | 14.0±11.52 | 14.4±12.38 | 14.5±13.11 |
| | 中央値 (範囲) | 4.0 (2, 42) | 9.0 (2, 42) | 13.0 (0, 39) | 11.5 (0, 42) | 10.0 (0, 42) |
| 血小板数 n(%) | <100×10 ⁹ /L | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (4.0) | 2 (7.1) | 3 (9.7) |
| 赤血球輸血依存 状態 ^{※4} n(%) | あり | 1 (33.3) | 0 | 3 (12.0) | 3 (10.7) | 4 (12.9) |
| | なし | 2 (66.7) | 3 (100) | 22 (88.0) | 25 (89.3) | 27 (87.1) |
| ヘモグロビン n(%) | <10g/dL | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 12 (48.0) | 14 (50.0) | 15 (48.4) |
| ルキソリチニブ 治療歴 n(%) | あり(MF治療) | 3 (100) | 3 (100) | 10 (40.0) | 13 (46.4) | 16 (51.6) |
| | あり(非MF治療) | 0 | 0 | 2 (8.0) | 2 (7.1) | 2 (6.5) |
| | なし | 0 | 0 | 13 (52.0) | 13 (46.4) | 13 (41.9) |
| 心電図 n(%) | 正常 | 2 (66.7) | 3 (100) | 17 (68.0) | 20 (71.4) | 22 (71.0) |
| | 異常 | 1 (33.3) | 0 | 8 (32.0) | 8 (28.6) | 9 (29.0) |
| | 症状なし | 1 (33.3) | 0 | 8 (32.0) | 8 (28.6) | 9 (29.0) |

※1 動的国際予後判定システム(Dynamic International Prognostic Scoring System)

※2 米国東海岸癌臨床試験グループ(Eastern Cooperative Oncology Group)

※3 骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いた各症状スコアの合計(Total Symptom Score)

※4 初回投与56日前に赤血球投与を受けている

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。

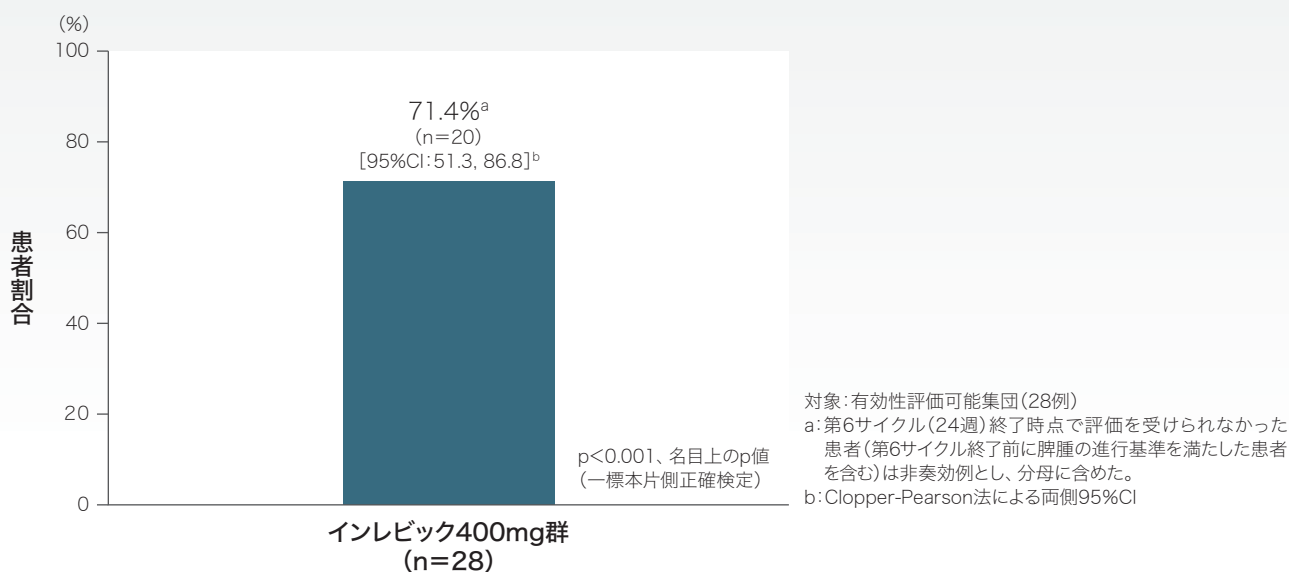
IV. 臨床成績

有効性

インレビック300mg投与群は、国内承認外用量のため有効性の結果から削除しました。

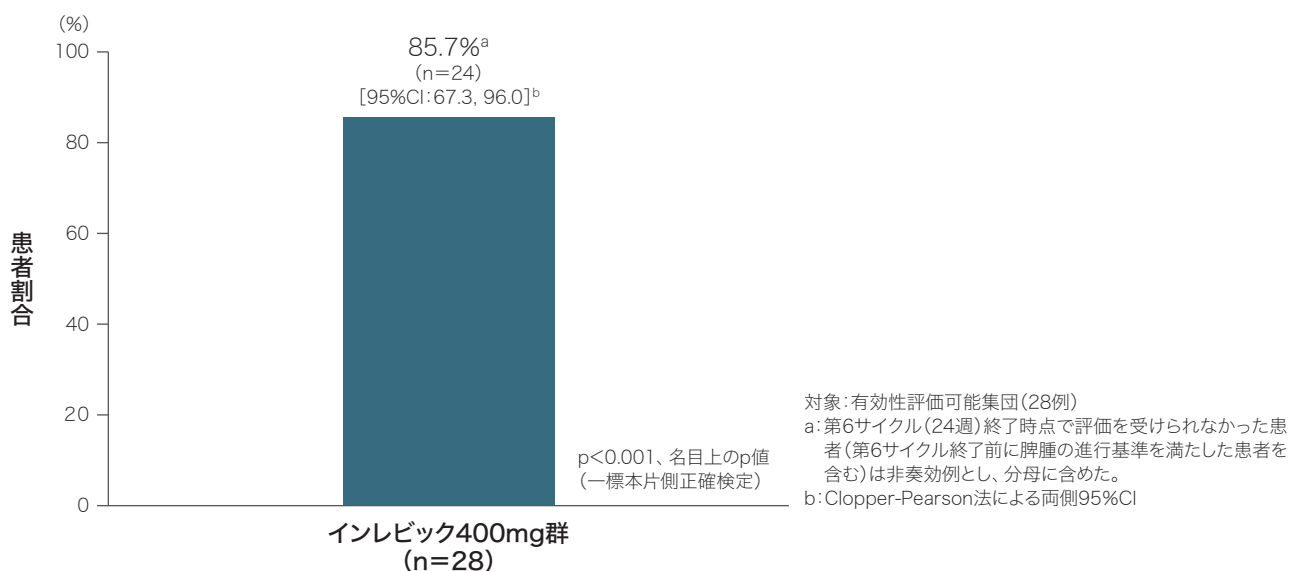
(1) 第6サイクル(24週)終了時点でSVR35を達成した患者割合【主要評価項目】

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35%以上縮小(SVR35)を達成した患者割合は71.4%[95%CI: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ました($p < 0.001$ 、名目上のp値、一標本片側正確検定)。



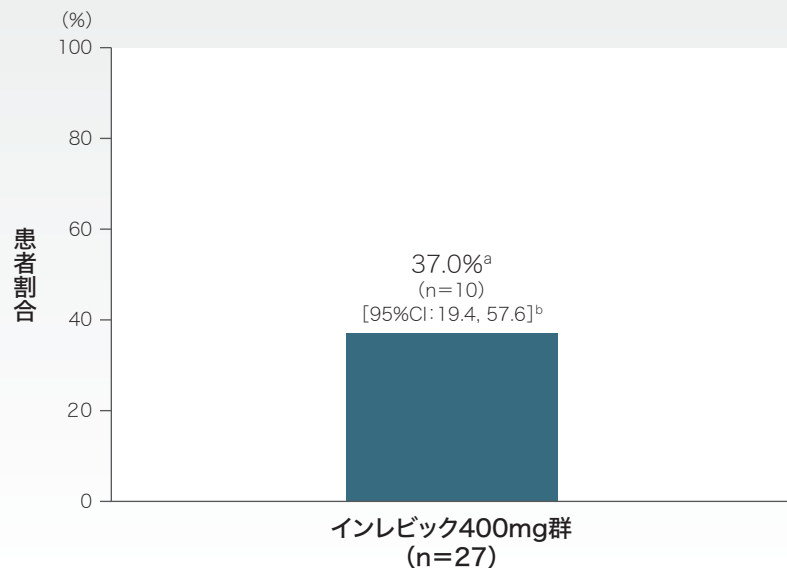
(2) 第6サイクル(24週)終了時点でSVR25を達成した患者割合【重要な副次評価項目】

MRI又はCTの画像評価により、第6サイクル(24週)終了時点で脾臓容積がベースラインから25%以上縮小(SVR25)を達成した患者割合は、85.7%[95%CI:67.3, 96.0](24/28例)でした。



(3) 第6サイクル(24週)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【重要な副次評価項目】

第6サイクル(24週)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は、37.0%[95%CI: 19.4, 57.6] (10/27例)でした。



対象: 有効性評価可能集団のうち骨髄線維症症状評価フォーム Version 2.0を用いたベースラインのTSSが0を上回る患者 (27例)

a: ベースラインのTSSが0を超えていない患者は評価不能例とした。第6サイクル(24週)終了時点でスコアが欠測している患者、又は第6サイクル終了前にPDが認められた患者は非奏効例とし、分母に含めた。

b: Clopper-Pearson法による両側95%CI

IV. 臨床成績

安全性

副作用は、安全性解析対象集団31例のうち、インレビック400mgを投与した28例中、96.4% (27/28例) に認められました。主な副作用は、貧血60.7% (17/28例)、血小板減少症及び下痢各32.1% (9/28例) でした。

重篤な副作用は10.7% (3/28例) に認められ、心不全、上部消化管出血、及び胆管炎が各1例でした。投与中止に至った副作用は、3.6% (1/28例) に認められ、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) でした。骨髓線維症の進行により1例が死亡しました (試験薬との関連なし)。

主な副作用 (安全性解析対象集団、インレビック400mg群の全Gradeで5%以上発現)

| | インレビック400mg群 (n=28) | |
|-------------------|---------------------|-------------------|
| | 全Grade n (%) | Grade3/4 n (%) |
| 全ての副作用 | 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 |
| 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 |
| 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) |
| 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 |
| 臨床検査 | 7 (25.0) | 0 |
| 腎クリアチニン・クリアランス減少 | 3 (10.7) | 0 |
| ALT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 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (14.3) | 0 |
| 爪の障害 | 2 (7.1) | 0 |
| 神経系障害 | 5 (17.9) | 0 |
| 味覚不全 | 4 (14.3) | 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 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (7.1) | 0 |
| 筋痙攣 | 2 (7.1) | 0 |

MedDRA ver.26.1を用いてコード化し、NCI-CTCAE ver.5.0を用いてGradeを判定

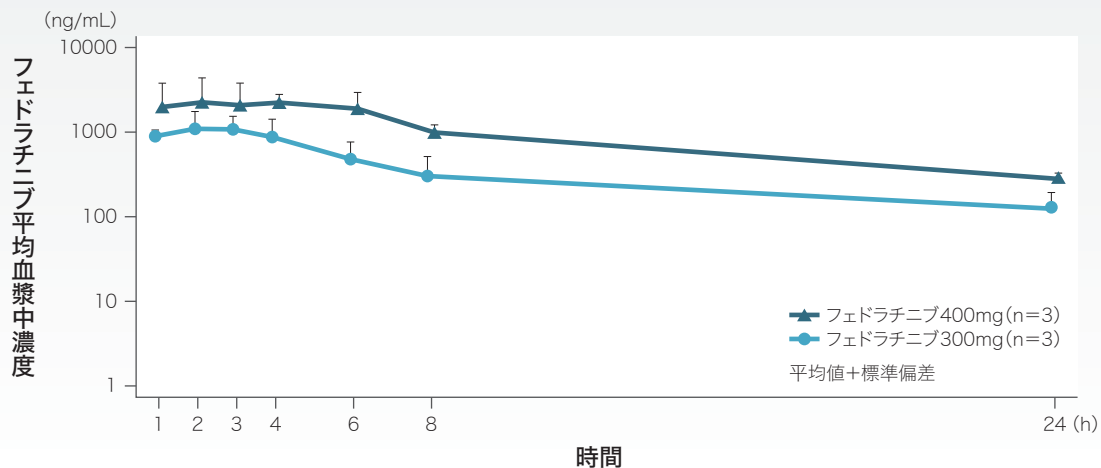
V. 薬物動態

1. 血中濃度

単回投与及び反復投与^{8),9)}

日本人の骨髄線維症患者にフェドラチニブ300mg及び400mg(各投与量3例)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以下のとおりでした⁸⁾。

日本人骨髄線維症患者にフェドラチニブ300mg又は400mgを単回経口投与したときのフェドラチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール



日本人骨髄線維症患者にフェドラチニブ300mg又は400mgを1日1回反復投与したときのフェドラチニブ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 | 1139 (42) | 2.02 (2.00, 3.02) | 8015 (59) |
| | 28 | 3 | 1685 (6) | 3.00 (2.00, 4.00) | 24710 (20) |
| 400 | 1 | 3 | 3324 (21) | 3.00 (1.95, 6.08) | 22875 (15) |
| | 28 | 3 | 3698 (49) | 2.67 (0.95, 4.00) | 53816 (104) |

C_{max}及びAUC_{tau}の値は、幾何平均値[幾何変動係数(CV%)]を示す。T_{max}の値は中央値(最小値、最大値)を示す。

対象：日本人骨髄線維症患者6例

方法：フェドラチニブ300mg及び400mgを1日1回反復経口投与した。

また、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ました。フェドラチニブ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した⁹⁾。

日本人骨髄線維症患者にフェドラチニブ400mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるフェドラチニブ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) | 41316 (51.3) | 2417 (53.5) | 1418 (58.1) | 144.8 (38.3) | 2 (1, 7) |

数値は幾何平均値[幾何変動係数(CV%)]を示す。T_{max}の値は中央値(最小値、最大値)を示す。

対象：日本人骨髄線維症患者28例

方法：海外で実施された臨床試験における母集団薬物動態解析(FEDR-MPK-001)で得られた最終モデル並びに母集団薬物動態パラメータを用い、日本人骨髄線維症患者の薬物動態パラメータを推定した。

V. 薬物動態

腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人 (CL_{cr} 90mL/min以上)、中等度腎機能障害患者 (CL_{cr} 30mL/min以上60mL/min未満) 及び重度腎機能障害患者 (CL_{cr} 15mL/min以上30mL/min未満) にフェドラチニブ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でした。

腎機能障害がフェドラチニブの薬物動態パラメータに与える影響

| 腎機能障害の程度 | 例数 ^{※1} | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%CI] | |
|----------|-------------------|----------|-------------------|--------------------|
| | | | C _{max} | AUC _{inf} |
| 中等度 | 8/6 ^{※2} | 結合形+非結合形 | 1.39 [0.96, 2.02] | 1.51 [0.94, 2.44] |
| | 8/6 ^{※2} | 非結合形 | 1.06 [0.81, 1.38] | 1.08 [0.78, 1.50] |
| 重度 | 7/5 ^{※3} | 結合形+非結合形 | 1.75 [1.17, 2.63] | 1.87 [1.17, 3.01] |
| | 7/5 ^{※3} | 非結合形 | 1.22 [0.91, 1.63] | 1.31 [0.95, 1.81] |

※1: 腎機能障害を有する患者/健康成人、※2: AUC_{inf}は8/4、※3: AUC_{inf}は6/5

対象: 重度腎機能障害患者8例、中等度腎機能障害患者9例、性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康成人19例

方法: フェドラチニブ300mgを空腹時(投与前10時間及び投与後2時間は絶食)に単回投与した。

肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹¹⁾

軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A)、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) 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にフェドラチニブ300mgを、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) 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にフェドラチニブ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でした。

肝機能障害がフェドラチニブの薬物動態パラメータに与える影響

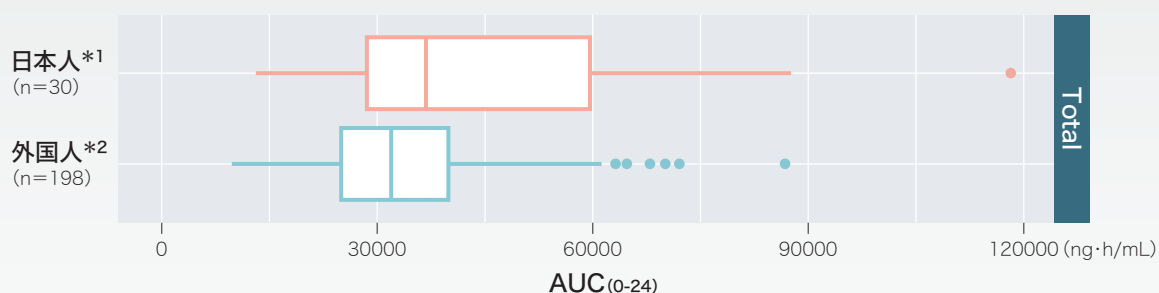
| 肝機能障害の程度 | 例数 ^{※1} | 測定対象 | 幾何平均値の比[90%CI] | |
|----------|-------------------|----------|-------------------|--------------------|
| | | | C _{max} | AUC _{inf} |
| 軽度 | 8/8 ^{※2} | 結合形+非結合形 | 1.14 [0.89, 1.46] | 1.07 [0.74, 1.54] |
| | 8/8 ^{※2} | 非結合形 | 1.22 [0.96, 1.56] | 1.03 [0.73, 1.46] |
| 中等度 | 8/8 | 結合形+非結合形 | 1.25 [0.89, 1.76] | 1.14 [0.77, 1.67] |
| | 8/8 | 非結合形 | 1.01 [0.69, 1.48] | 0.92 [0.60, 1.42] |
| 重度 | 8/8 ^{※3} | 結合形+非結合形 | 0.90 [0.55, 1.47] | 0.66 [0.37, 1.19] |
| | 8/8 ^{※3} | 非結合形 | 1.86 [1.17, 2.97] | 1.41 [0.93, 2.16] |

※1: 肝機能障害を有する患者/健康成人、※2: AUC_{inf}は8/7、※3: 非結合型のC_{max}及びAUC_{inf}は6/8

対象・方法: 軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) 8例、軽度肝機能障害患者に性別並びに年齢及び体重を対応させた健康成人9例にフェドラチニブ300mgを、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) 8例、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8例にフェドラチニブ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例にフェドラチニブ200mgを単回経口投与した。

人種の影響(外国人データを含む)⁹⁾

PPK(Population pharmacokinetics)モデル及び臨床試験データを用いて、日本人骨髄線維症患者及び外国人骨髄線維症患者の定常状態におけるフェドラチニブ400mg経口投与時のAUC₍₀₋₂₄₎を個別経験ベイズ推定により推定したところ、AUC₍₀₋₂₄₎の幾何平均値は、外国人患者と比較して日本人患者で26.3%高い結果でした。



箱ひげ図の箱及び中心線:25~75パーセンタイル及び中央値
箱ひげ図のひげ:第一又は第三四分位に四分位範囲の1.5倍を伸ばしたのもの
丸:外れ値

*1 FEDR-MF-003試験(28例)、ARD12888試験(2例)
*2 EFC12153試験(91例)、ARD12181試験(97例)、ARD11936試験(10例)

対象:日本人骨髄線維症患者30例及び外国人骨髄線維症患者198例

方法:薬物動態パラメータの個別経験ベイズ推定値を算出し、日本人骨髄線維症患者と外国人骨髄線維症患者の曝露量を比較し、民族差を評価した。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.4 重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(CLcr)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]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

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]

V. 薬物動態

2. 吸収

食事の影響(外国人データ)¹²⁾

健康成人(19例)にフェドラチニブ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でした。

健康成人にフェドラチニブ500mgを空腹時、低脂肪・低カロリー食後、高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 空腹時群 (n=12) ^a | 低脂肪・低カロリー食後群 (n=12) ^a | 高脂肪・高カロリー食後群 (n=18) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 1090(42.3) | 1560(40.2) | 1040(32.3) |
| 幾何平均比(90%CI) ^b | — | 1.12(0.83, 1.49) | 0.91(0.72, 1.16) |
| T _{max} (h) [※] | 2.50 (1.00-6.00) | 2.00 (1.00-4.00) | 4.00 (2.00-6.00) |
| AUC _{0-T} (ng·h/mL) | 16300(31.7) | 23100(40.4) | 19200(30.3) |
| 幾何平均比(90%CI) ^b | — | 1.15(0.88, 1.51) | 1.11(0.94, 1.32) |
| AUC _{inf} (ng·h/mL) | 17400(29.0) ^c | 25700(38.0) | 21700(31.4) ^d |
| 幾何平均比(90%CI) ^b | — | 1.22(0.92, 1.62) | 1.19(0.98, 1.45) |
| T _{1/2} (h) | 74.6(22.8) | 71.7(19.7) | 71.2(41.5) |

幾何平均値(変動係数%) ※:中央値(範囲)

a 空腹時群の6例及び低脂肪・低カロリー食後群の5例は嘔吐のため除外した

b 空腹時に対する最小二乗幾何平均値の比

c n=11、AUC外挿>20%のため1例を除外した

d n=16、AUC外挿>20%のため2例を除外した

注:低脂肪食・低カロリー食後群/空腹時群の例数は、PKパラメータのC_{max}、AUC_{0-T}、AUC_{inf}でそれぞれn=12/12、12/12、12/11であった。高脂肪食・高カロリー食後群/空腹時群の例数は、それぞれn=18/12、18/12、16/11であった。

対象:18~55歳の健康成人男性19例

方法:一晩絶食後(投与前10時間以上、投与後4時間以上)、標準的な高脂肪朝食後(脂肪425.4kcal、炭水化物268.9kcal、蛋白質120.6kcalの計約815kcal)、標準的な低脂肪朝食後(脂肪9.9kcal、炭水化物127.2kcal、蛋白質25.2kcalの計162.3kcal)に、フェドラチニブ500mgを単回投与した。

3. 分布

分布容積(外国人データ)¹³⁾

骨髄線維症患者にフェドラチニブ400mgを単回経口投与したときの定常状態におけるみかけの分布容積の平均値は1771Lであったことから、広範な組織への分布が示唆されました。

血漿中タンパク結合率(*in vitro*)¹⁴⁾

フェドラチニブのヒト血漿中タンパク結合率は92.6%であり、主に α 1-酸性糖タンパク質に結合しました。

4. 代謝(*in vitro*)¹⁵⁾

ヒト凍結肝細胞、ヒト肝マイクロソーム、ヒト遺伝子組換えCYP又はFMO酵素を用いて、フェドラチニブの固有クリアランス及び代謝に関与する各CYP分子種の相対的な寄与の程度を評価しました。フェドラチニブは主としてCYP3Aで代謝され、またCYP3Aに比べて寄与率は小さいがCYP2C19及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ3によっても代謝されると考えられます。

5. 排泄(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人(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、放射能の総回収率は82.1%で、尿及び糞便中にそれぞれ5.15%及び76.9%が回収されました。尿及び糞便中に回収された放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ投与量の2.9%及び23.3%でした。

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。

V. 薬物動態

6. 薬物相互作用

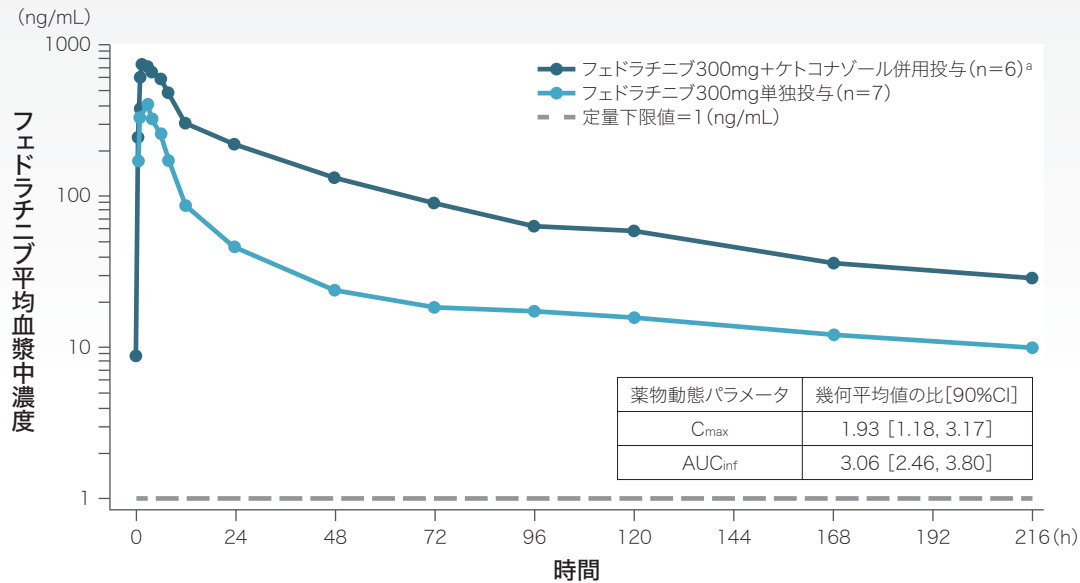
ケトコナゾール(強いCYP3A阻害剤)

(1)健康成人に対する単回経口投与(外国人データ)¹⁷⁾

健康成人にケトコナゾール(200mg、1日2回14日間)を反復経口投与し、フェドラチニブ300mgを併用したとき、フェドラチニブ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及び3.06でした。

ケトコナゾール経口剤は国内未承認

フェドラチニブ単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のフェドラチニブ平均血漿中濃度の推移



a: 1例は投与約1時間後に嘔吐のため除外した

対象: 18~55歳の健康成人男性14例(各コホート7例)

方法: 第1期と第2期の2つのコホートに分け、絶食下(投与前10時間及び投与後4時間)で下記のとおりフェドラチニブを単回経口投与した。

第1期: Day 1にフェドラチニブ300mgを単回経口投与

第2期: Day 1からDay 14までケトコナゾール200mgを摂食下で1日2回反復経口投与し、Day 6朝(絶食下)にフェドラチニブ50mg又は300mgを単回経口投与

(2)生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション(反復経口投与)¹⁸⁾

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、フェドラチニブ400mgを併用で1日1回反復経口投与したとき、フェドラチニブ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の幾何平均値の比は1.95と推定されました。ケトコナゾール経口剤は国内未承認

方法: *in vitro*及び*in vivo*データに基づきフェドラチニブの生理学的薬物動態モデルを開発し、ケトコナゾールを反復経口投与した際のAUC等の薬物動態パラメータへの影響を推定した。

フルコナゾール(中程度のCYP3Aかつ強いCYP2C19阻害剤)(外国人データ)¹⁹⁾

健康成人にフルコナゾール200mgを1日1回14日間反復投与し(1日目は400mg投与)、9日目にフェドラチニブ100mgを併用したとき、フェドラチニブ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でした。

フルコナゾール併用投与がフェドラチニブの薬物動態パラメータに与える影響

| パラメータ | 治療群 | 例数 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
|------------------------------|------|----|-------|--------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 併用投与 | 16 | 146 | 1.21 [1.08, 1.35] |
| | 単独投与 | 16 | 121 | |
| AUC _{inf} (ng・h/mL) | 併用投与 | 5 | 4100 | 1.70 [1.43, 2.02] |
| | 単独投与 | 7 | 2410 | |

対象: 18~65歳でBMI18~33kg/m²の健康成人(男女)29例

方法: Day 1にフェドラチニブ100mgを絶食下で単回、Day 10にフルコナゾール400mgを単回、Day 11からDay 23までフルコナゾール200mgを1日1回、いずれも経口投与した。Day 18に、フェドラチニブ100mgを単回併用投与した。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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]

10. 相互作用(抜粋)

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。 |

V. 薬物動態

リファンピシン(強いCYP3A誘導剤)(外国人データ)²⁰⁾

健康成人にリファンピシン(600mg、1日1回10日間)を反復投与し、9日目にフェドラチニブ500mgを併用投与したとき、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でした。

リファンピシン併用投与がフェドラチニブの薬物動態パラメータに与える影響

| パラメータ | 治療群 | 例数 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
|-----------------------|------|----|-------|---------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 併用投与 | 16 | 351 | 0.302[0.253, 0.360] |
| | 単独投与 | 16 | 1161 | |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | 併用投与 | 12 | 4025 | 0.195[0.168, 0.227] |
| | 単独投与 | 16 | 20610 | |

対象: 18~65歳でBMI18~33kg/m²の健康成人16例(男女)

方法: Day 1にフェドラチニブ500mgを絶食下で単回経口投与した。Day 9からDay 18にリファンピシン600mgを空腹時に1日1回投与した。Day 17にフェドラチニブ500mgをリファンピシン600mgと空腹時に併用投与した。

エファビレンツ(中程度のCYP3A誘導剤)(外国人データ)²⁰⁾

健康成人にエファビレンツ(600mg、1日1回10日間)を反復投与し、9日目にフェドラチニブ500mgを併用投与したとき、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及び0.532でした。

エファビレンツ併用投与がフェドラチニブの薬物動態パラメータに与える影響

| パラメータ | 治療群 | 例数 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
|-----------------------|------|----|-------|---------------------|
| C_{max} (ng/mL) | 併用投与 | 15 | 649 | 0.715[0.654, 0.782] |
| | 単独投与 | 16 | 907 | |
| AUC_{inf} (ng·h/mL) | 併用投与 | 14 | 8851 | 0.532[0.472, 0.599] |
| | 単独投与 | 15 | 16649 | |

対象: 18~65歳でBMI18~33kg/m²の健康成人16例(男女)

方法: Day 1にフェドラチニブ500mgを絶食下で単回経口投与した。Day 9からDay 18にエファビレンツ600mgを空腹時に1日1回投与した。Day 17にフェドラチニブ500mgをエファビレンツ600mgと空腹時に併用投与した。

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)(外国人データ)²¹⁾

進行固形癌患者にフェドラチニブ(500mg、1日1回15日間)を反復投与し、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フェドラチニブ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、1.12及び1.60、AUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ3.84、2.82及び1.77でした。

ミタゾラム経口剤は国内未承認

フェドラチニブ併用投与がカクテル薬剤(ミダゾラム、オメプラゾール、メトプロロール)の各薬剤の薬物動態パラメータに与える影響

| フェドラチニブ | 薬剤 | 幾何平均値の比[90%CI] | |
|-----------|---------------------------|------------------|--------------------|
| | | C _{max} | AUC _{inf} |
| 500mg1日1回 | ミダゾラム2mg ^a | 1.82[1.49, 2.21] | 3.84[2.62, 5.63] |
| | オメプラゾール20mg ^b | 1.12[0.81, 1.53] | 2.82[2.26, 3.53] |
| | メトプロロール100mg ^c | 1.60[1.25, 2.05] | 1.77[1.27, 2.47] |

a C_{max}(n=13)、AUC_{inf}(n=8)

b C_{max}(n=13)、AUC_{inf}(n=12)

c n=13

対象: 18歳以上の難治性固形癌患者(男女)16例

方法: 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Day -1に単独で、Day 15にはフェドラチニブと併用して絶食下(投与前8時間及び投与後2時間)で投与した。フェドラチニブ500mgは、Day 1からDay 15まで食事の1時間以上前又は食後2時間以上後に1日1回15日間反復経口投与した。

Day 16以降は、フェドラチニブ500mg1日1回投与を病勢進行、許容できない毒性、又は同意撤回のいずれかが認められるまで28日を1サイクルとして継続した。

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。

10. 相互作用(抜粋)

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。 |

V. 薬物動態

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) (外国人データ)²²⁾

健康成人にフェドラチニブ600mgを単回投与し、ジゴキシシ0.25mg、ロスバスタチン10mg及びメトホルミン1000mgをカクテル薬剤として単回投与して併用したとき、カクテル薬剤単回投与時に対するフェドラチニブ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、0.804及び0.880であり、AUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ1.113、1.016及び0.973でした。カクテル薬剤単回投与時に対するフェドラチニブ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でした。

フェドラチニブ併用投与がカクテル薬剤(ジゴキシシ、ロスバスタチン、メトホルミン)の各薬剤の薬物動態パラメータに与える影響

| フェドラチニブ | 薬剤 | 幾何平均値の比[90%CI] | |
|-----------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | | C _{max} | AUC _{inf} |
| 600mg単回投与 | ジゴキシシ0.25mg ^a | 0.989[0.816, 1.198] | 1.113[0.991, 1.249] |
| | ロスバスタチン10mg ^b | 0.804[0.711, 0.910] | 1.016[0.916, 1.127] |
| | メトホルミン1000mg ^c | 0.880[0.757, 1.023] | 0.973[0.848, 1.117] |

a 併用投与C_{max}(n=22)、単回投与C_{max}(n=24)、併用投与・単回投与AUC_{inf}(n=7)

b 併用投与C_{max}(n=22)、単回投与C_{max}(n=24)、併用投与・単回投与AUC_{inf}(n=22)

c 併用投与C_{max}(n=22)、単回投与C_{max}(n=24)、併用投与AUC_{inf}(n=18)、単回投与AUC_{inf}(n=23)

フェドラチニブ併用投与がメトホルミンの腎クリアランスに与える影響

| 薬物動態パラメータ | 治療 | 例数 | 幾何平均値 | 幾何平均値の比 [90%CI] |
|-----------|------|----|-------|---------------------|
| CLr(L/h) | 併用なし | 24 | 32.3 | 0.642[0.594, 0.693] |
| | 併用あり | 22 | 20.7 | |

対象：18～65歳でBMI18～33 kg/m²の健康成人(男女)24例

方法：ジゴキシシ0.25mg、ロスバスタチン10mg及びメトホルミン1000mgをカクテル薬剤としてDay 1、Day 7の空腹時に単回経口投与した。

Day 7のカクテル薬剤投与約1時間前に、絶食下でフェドラチニブ600mgを単回経口投与した。

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)]²³⁾

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、フェドラチニブ400mgを併用で1日1回単回及び反復投与したとき、フェドラチニブ単回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と推定されました。

方法：*in vitro*及び*in vivo*データに基づきフェドラチニブの生理学的薬物動態モデルを開発し、エリスロマイシンを併用して反復投与した際のAUC等の薬物動態パラメータへの影響を推定した。

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。

10. 相互作用(抜粋)

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 |
|---|--|---|
| 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] | 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。 |

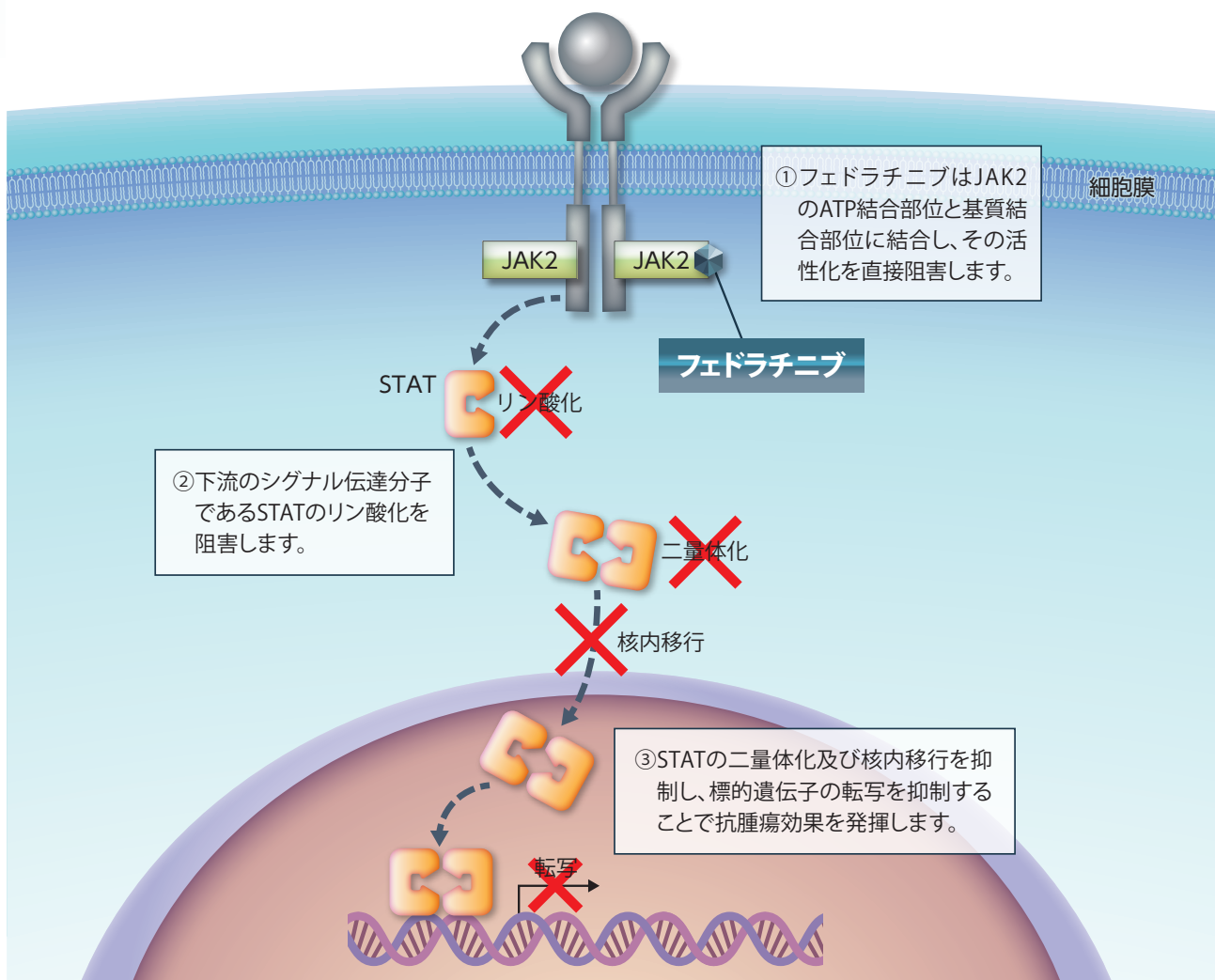
VI. 薬効薬理

1. 作用機序

ヤヌスキナーゼ (JAK) は造血刺激に重要なサイトカインが受容体に結合した際の細胞内へのシグナル伝達に必須の非受容体型チロシンキナーゼであり、造血機能の調節に中心的な役割を果たします²⁴⁾。サイトカインが受容体の細胞外ドメインに結合すると、会合しているJAKがリン酸化を受けて活性化され、次いで対応するシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) が受容体に引き寄せられてリン酸化を受け、活性化されます。活性化したSTATは二量体を形成して核内に移行し、遺伝子転写を開始して、サイトカインの作用が発揮されます²⁵⁾。

骨髄線維症は造血幹細胞に生じた遺伝子異常により、血液細胞のクローン性増殖やサイトカイン産生が引き起こされ、その結果、骨髄の線維化などが認められる骨髄増殖性腫瘍です²⁶⁾。病態にはJAK2変異などの遺伝子異常が関与していることが知られています²⁶⁾。原発性骨髄線維症 (PMF) の約半数の患者に認められるJAK2 V617F変異により、JAK2の恒常的活性化が生じ、サイトカイン非存在下でも、JAK-STATシグナルが活性化され、細胞増殖が亢進し、真性多血症や、本態性血小板血症、PMFを含む骨髄増殖性腫瘍の病因に密接に関与していると考えられています²⁶⁾。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す。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ます²⁷⁾。

フェドラチニブの作用機序



文献(24), (28), (29)より作図

VI. 薬効薬理

2. 非臨床薬理試験

1) キナーゼ阻害作用 (*in vitro*)²⁷⁾

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ました。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未満でした。

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でした。

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。

2) 細胞に対する作用 (*in vitro*)²⁷⁾

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

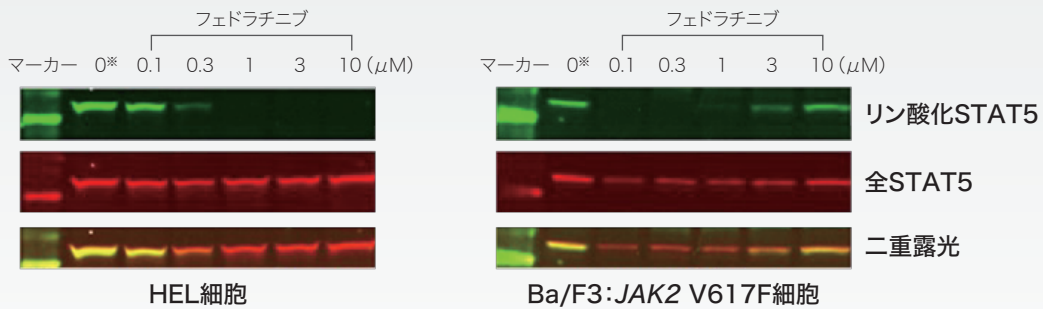
JAK2強制発現細胞において、試験した最高濃度である1.1μMで、フェドラチニブはSTAT3のリン酸化を71%阻害し、同細胞の増殖を94%阻害しました。一方、JAK1、JAK3、及びTYK2強制発現細胞においては、同濃度のフェドラチニブのSTAT3リン酸化阻害作用はそれぞれ13%、5%、及び1%、細胞増殖抑制作用はそれぞれ14%、33%、及び5%でした。フェドラチニブの細胞増殖抑制作用のIC₅₀値はJAK2強制発現細胞では0.36μMであった一方、JAK1、JAK3、及びTYK2を強制発現させた細胞では全て1.1μMを上回りました。

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ました。

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

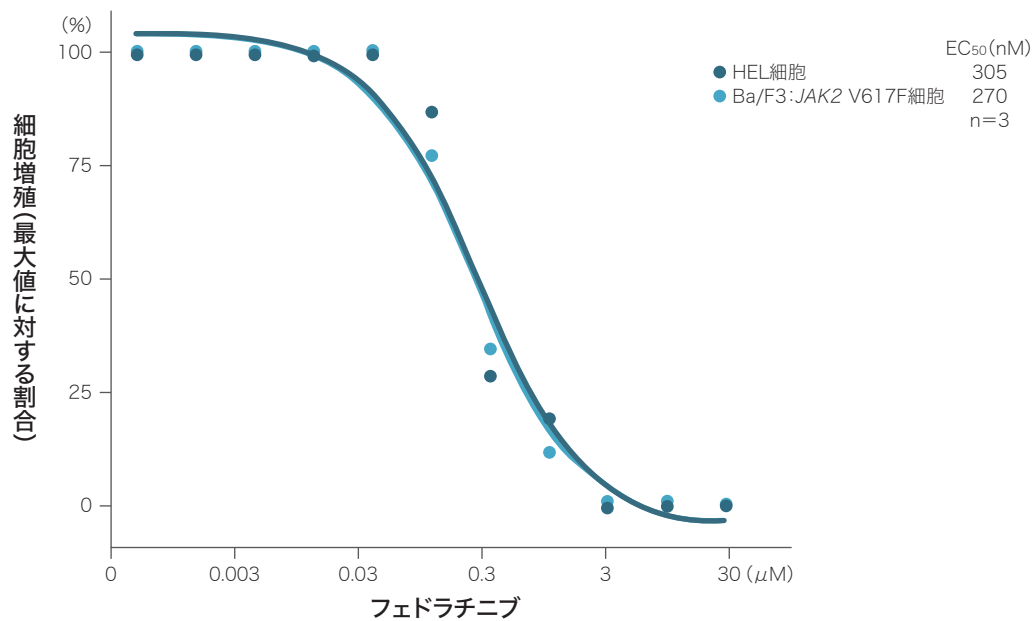


※ 溶媒

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。

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でした。

JAK2 V617F発現細胞に対するフェドラチニブの細胞増殖抑制作用

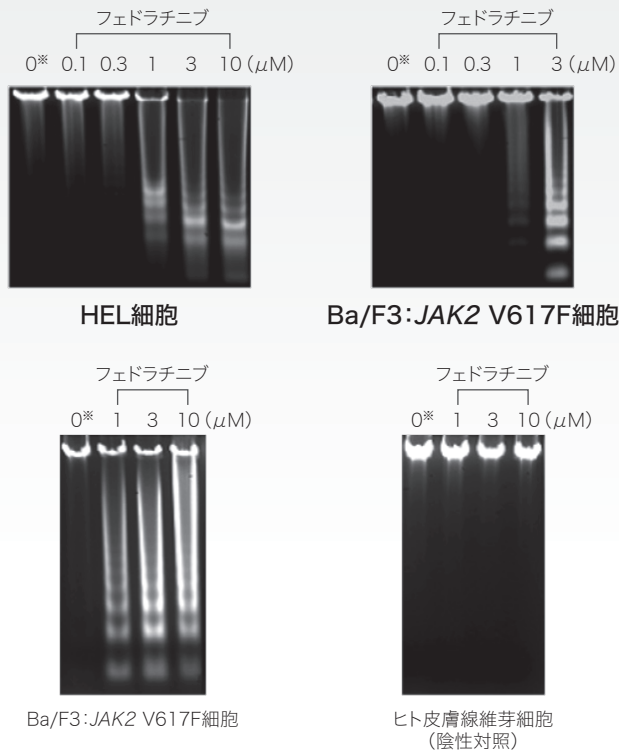


方法: JAK2 V617Fを内因性に発現するヒト赤白血病細胞株(HEL細胞)及びヒトJAK2 V617Fを遺伝子導入により強制発現させたマウスpro-B細胞株(Ba/F3:JAK2 V617F細胞)を、異なる濃度(~30 μ M)のフェドラチニブで処理し、XTT細胞増殖アッセイ法を用いて細胞増殖を測定した。

VI. 薬効薬理

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ました。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しませんでした。

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



※ 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)、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。

③ JAK2 V617F発現造血系細胞に対する影響³⁰⁾

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以下でした。また、その後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%以上でした。

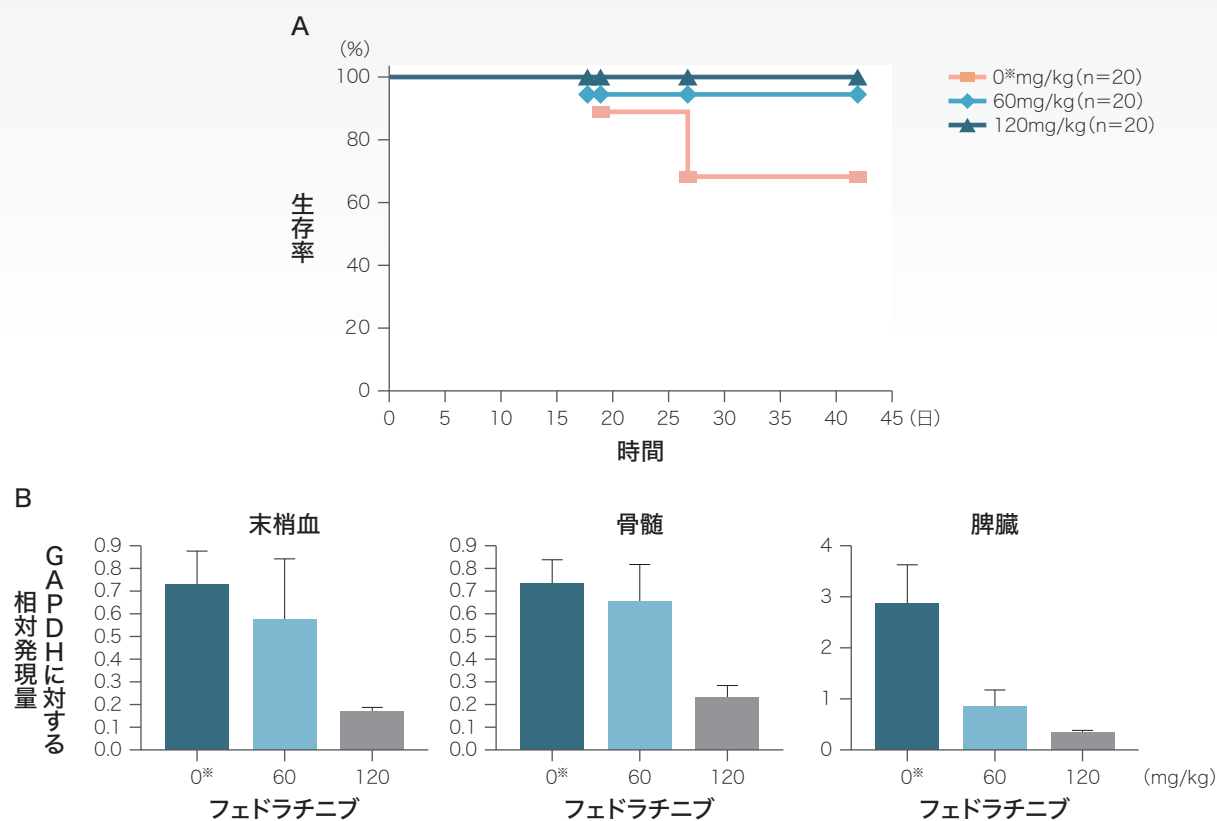
方法: JAK2 V617F陽性真性多血症患者由来の各種造血系細胞[造血幹細胞(CD34⁺CD38⁻CD90⁺Lin⁻)、造血前駆細胞(CD34⁺CD38⁺Lin⁻)、及び骨髓系共通前駆細胞(CD34⁺CD38⁺CD123⁺CD45RA⁻Lin⁻)]を単離し、ヒトサイトカイン添加メチルセルロース培地において、一連の濃度[0(溶媒)、30~600nM]のフェドラチニブで処理し、14日目に分化成熟度別のコロニー数計測を顕微鏡像のソフトウェア解析にて行った。

3) 抗腫瘍作用 (*in vivo*、マウス)³¹⁾

① JAK2 V617F発現骨髄細胞を同所移植した骨髄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³²⁾

JAK2 V617F発現骨髄細胞を同所移植した骨髄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%でした(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、脾臓重量が減少しました(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、骨髄、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した(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



※ 溶媒: 0.05% Tween80含有0.5%メチルセルロース水溶液

平均値+標準偏差

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)

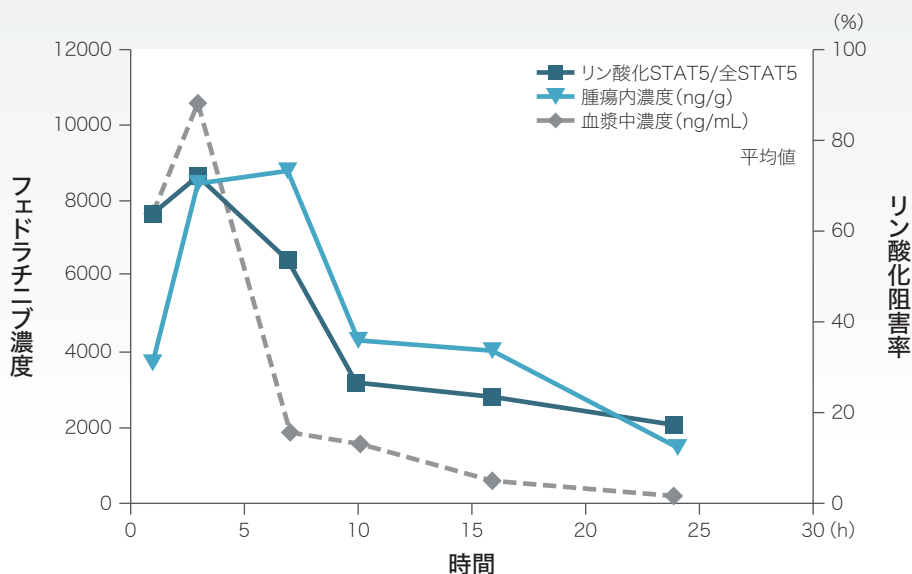
方法: エコトロピック・マウスレトロウイルスを用いて、初代培養マウス骨髄細胞にマウスJAK2 V617Fを発現させた。致死線量を照射したマウスに上記細胞を骨髄移植した26日後に、末梢血球分画別測定により全てのマウスで赤血球数が増加していることを、また、同27日後に、平均ヘマトクリット値が70%以上に上昇していることを確認し、悪性骨髄増殖性腫瘍様の徴候を示すモデルマウスとした。同28日後から本モデルマウス(各群n=20)に、フェドラチニブ0(溶媒: 0.05% Tween80含有0.5%メチルセルロース水溶液)、60、及び120mg/kgを1日2回経口投与し、赤血球増加症状及び当該症状による血液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。

VI. 薬効薬理

②SET-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%へと低下しました。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10620ng/mL (20.2 μ M)及び8443ng/g (16.1 μ mol/kg)でした。

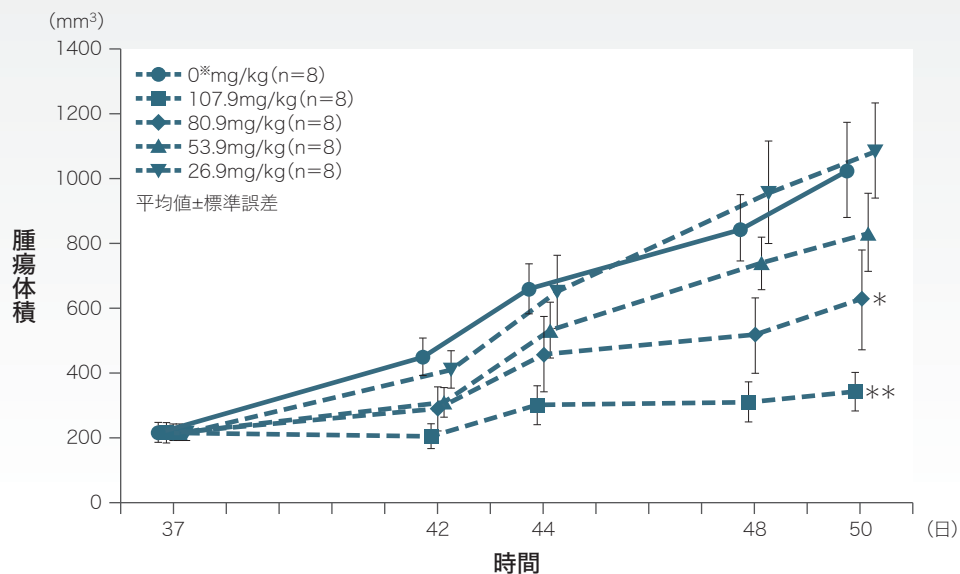
SET-2細胞異種移植マウスにおけるフェドラチニブによるSTAT5リン酸化に対する阻害作用並びにフェドラチニブの血漿中及び腫瘍内濃度の経時的変化



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。

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した。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ました(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。

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験³³⁾

| 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った。 |
| 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。 |

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施しました。

| 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^{35, 36)}

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ました。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ました。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・壊死等が認められました。また、イヌでは、雄性生殖器官への影響として、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ました。

| 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 (雌雄各6) | 経口 | 29日間 | 0 ^{*1} 、100、200、 400/300 ^{*2} | — | <p>死亡又は早期剖検例 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、脾臓髓外造血減少、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>計画剖検例 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> |
| 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・単核細胞炎、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> |

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

| 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>早期剖検例 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、精巢上体・精巢の無精子症・乏精子症、精細管変性、腸腺萎縮、肝臓肝細胞壊死・クーパー細胞過形成・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>計画剖検例 ≥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>回復期間終了後 40/30mg/kg/日: 骨髓過形成、精巢・精巢上体の無精子症、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> |

| 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カ月間 | 0 ^{*1} 、2、6、 20/15 ^{**6} | 2 | <p>早期剖検例 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、骨髄前駆細胞増加・造血細胞過形成・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加・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>計画剖検例 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:骨髄造血前駆細胞増加・造血細胞低形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加、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:骨髄前駆細胞増加、造血細胞・巨核球過形成、肝臓・脾臓骨髄性前駆細胞増加・髓外造血</p> <p>〈9ヵ月後病理組織学的検査〉 20/15mg/kg/日:骨髄造血前駆細胞増加・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・脾臓骨髄性前駆細胞増加、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

(3) 遺伝毒性試験³⁷⁾

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ました。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しませんでした。

(4) がん原性試験³⁸⁾

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、がん原性を評価しました。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ませんでした。

※ 0.5%メチルセルロース水溶液

VII. 安全性薬理試験及び毒性試験

(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³⁹⁾

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ました。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ました(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日まで投与しました(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ませんでした。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と判断されました。

※ 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¹⁾

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ました。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ました。

※ 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²⁾

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ました。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ました。胚・胎児発生に対する無毒性量は、10mg/kgと判断されました。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倍でした。

※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)の骨髄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、日本人骨髄線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⁴⁰⁾

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ました。30mg/kgで妊娠中母動物の体重増加量が軽度に減少しました。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ました。F1出生児の発達に対する無毒性量は10mg/kgと判断されました。

※ 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⁴¹⁾

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しませんでした。

VIII. 有効成分に関する理化学的知見

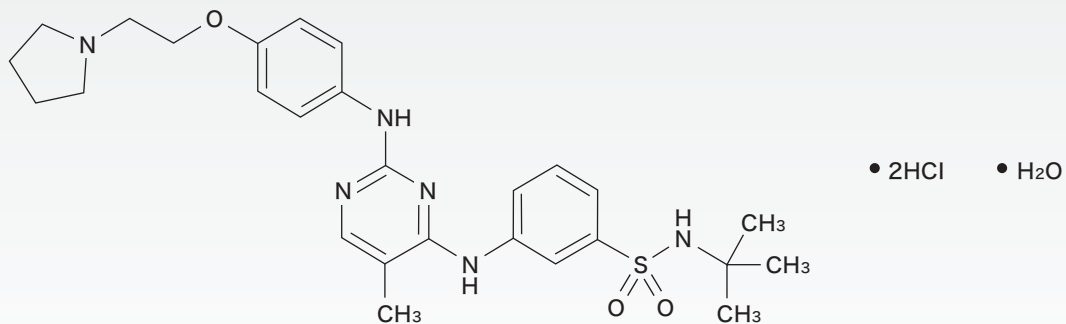
一般名：フェドラチニブ塩酸塩水和物 (Fedratinib Hydrochloride Hydrate)

化学名：*N-tert-Butyl-3-[(5-methyl-2-[4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]anilino]pyrimidin-4-yl)amino]benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate*

分子式： $C_{27}H_{36}N_6O_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量：615.62

構造式：



性状：白色～類白色の固体である。

IX. 製剤学的事項

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ヵ月 | PTP包装 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6ヵ月 | 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

X. 取り扱い上の注意 / XI. 包装 / XII. 関連情報

X. 取り扱い上の注意

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）

貯法：室温保存

有効期間：48ヵ月

XI. 包装

28カプセル[7カプセル(PTP)×4]

XII. 関連情報

承認番号 : 30800AMX00091000

承認年月 : 2026年2月27日

国際誕生年月 : 2019年8月

薬価基準収載年月 : 2026年5月

販売開始年月 : 2026年6月

再審査期間満了年月 : 2035年6月(10年)

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。

保険給付上の注意 : 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。

Ⅳ. 主要文献

- 1) 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、CTD2.6.6.6.2.1)
- 2) 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、CTD2.6.6.6.2.2)
- 3) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(EFC12153試験(JAKARTA試験))(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.1)
- 4) Pardanani A, et al. JAMA Oncol. 2015;1(5):643-651
- 5) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験(ARD12181試験(JAKARTA2試験))(承認時評価資料、CTD2.7.6.5.4)
- 6) Harrison CN, et al. Lancet Haematol. 2017;4(7):e317-e324
- 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、CTD2.7.6.5.3)
- 8) 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(FEDR-MF-003試験)(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.5.6)
- 9) 社内資料: 母集団薬物動態解析(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.5.7.2)
- 10) 社内資料: 腎機能障害の影響評価試験(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.3.1.1)
- 11) 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)
- 12) 社内資料: 食事の影響評価試験(承認時評価資料、CTD2.7.1.2.1)
- 13) 社内資料: 母集団薬物動態解析(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.5.7.1)
- 14) 社内資料: 血漿タンパク結合試験(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.1.2)
- 15) 社内資料: 代謝酵素の同定(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.1.4)
- 16) 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、CTD2.7.2.2.2.1.2)
- 17) 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、CTD2.7.2.2.2.4.1.1)
- 18) 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、CTD2.7.2.2.2.4.1.5)
- 19) 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、CTD2.7.2.2.2.4.1.4)
- 20) 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、CTD2.7.2.2.2.4.1.3)
- 21) 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、CTD2.7.2.2.2.4.2.1)
- 22) 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、CTD2.7.2.2.2.4.2.2)
- 23) 社内資料: チトクロームP450相互作用薬との薬物相互作用の予測(承認時評価資料、CTD2.7.2.2.2.4.1.5)
- 24) Vainchenker W, et al. F1000Res. 2018;7:82
- 25) 朝比奈昭彦. アレルギー. 2018;67(2):157-158
- 26) 骨髄線維症の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ. 骨髄線維症診療の参照ガイド第7版令和7年度改訂版.
- 27) 社内資料: *In vitro*薬効薬理試験(承認時評価資料、CTD2.6.2.2.1)
- 28) Kesarwani M, et al. Sci Rep. 2015;5:14538
- 29) Zhou T, et al. Leukemia. 2014;28(2):404-407
- 30) Geron I, et al. Cancer Cell. 2008;13(4):321-330
- 31) 社内資料: *In vivo*薬効薬理試験(承認時評価資料、CTD2.6.2.2.2)
- 32) Wernig G, et al. Cancer Cell. 2008;13(4):311-320
- 33) 社内資料: 安全性薬理試験(承認時評価資料、CTD2.6.2.4)
- 34) 社内資料: 単回投与毒性試験(承認時評価資料、CTD2.6.6.2)
- 35) 社内資料: 反復投与毒性試験(承認時評価資料、CTD2.6.6.3)
- 36) 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)
- 37) 社内資料: 遺伝毒性試験(承認時評価資料、CTD2.6.6.4)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 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、CTD2.6.6.6.3)
- 41) 社内資料: 光毒性(承認時評価資料、CTD2.6.6.8.2)

XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18

文献請求先及び問い合わせ先

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

