

貯法：室温保存

有効期間：18ヵ月

GSK

オムジャラ錠100mg

オムジャラ錠150mg

オムジャラ錠200mg

Omjjara Tablets

## 規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋に

より使用すること

	100mg	150mg	200mg
承認番号	30600AMX00155	30600AMX00156	30600AMX00157
販売開始			

## 1. 警告

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

1.2 本剤の投与により、重篤な細菌性又はウイルス性の感染症等が発現し、死亡に至った症例が報告されていることから、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.2、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

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

## 3.2 製剤の性状

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

## 4. 効能又は効果

骨髄線維症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 病理組織学的検査を行い、骨髄線維症と診断された患者に使用すること。

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

注1) 休薬前の用量が100mgの場合には100mgで再開する

注2) NCI-CTCAE Version 5.0に準じる

**8. 重要な基本的注意**

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

**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。[1.2、8.2、11.1.1参照]

**9.1.2 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者**

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

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

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

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者**

本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くなるおそれがある。[7.2、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週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

**9.5 妊婦**

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

**9.6 授乳婦**

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

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

**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
OATP1B1/1B3阻害剤 シクロスポリン ロピナビル・リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤の副作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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

**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 感染症（2.3%）**

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

**11.1.2 骨髄抑制**

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

**11.1.3 肝機能障害（6.4%）**

[8.4参照]

**11.1.4 間質性肺疾患（頻度不明）**

**11.2 その他の副作用**

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

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

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

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

**15. その他の注意**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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

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

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 イヌの反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）の2.9倍の投与で後囊下白内障の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 ラットの反復投与毒性試験において、臨床最大曝露量（Cmax）の42倍の投与で末梢神経伝達障害が認められた。

15.2.3 ラットのがん原性試験において、臨床曝露量（AUC）の38倍の投与で精巢間細胞（ライディッヒ細胞）腺腫の増加が認められた。

15.2.4 ラットにおいて、雄で臨床曝露量（AUC）の約43倍の投与で、受胎能低下、精巣・精巣上体重量の減少、精子数減少、精子運動性低下が認められた。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人14例にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブ及び主要活性代謝物（M21）の薬物動態パラメータ及び血漿中薬物濃度推移を表1、図1及び図2に示す。

表1 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	モメロチニブ (14例)	M21 (14例)
Cmax (ng/mL) 注1)	958.3 (29.3)	626.4 (40.9)
Tmax (h) 注2)	3.00 (0.50, 4.00)	4.00 (1.00, 8.00)
t <sub>1/2</sub> (h) 注1)	4.83 (33.27)	5.65 (31.42)
AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL) 注1)	7321.8 (44.0)	6305.3 (36.3)

注1) 幾何平均値（変動係数%）

注2) 中央値（最小値、最大値）

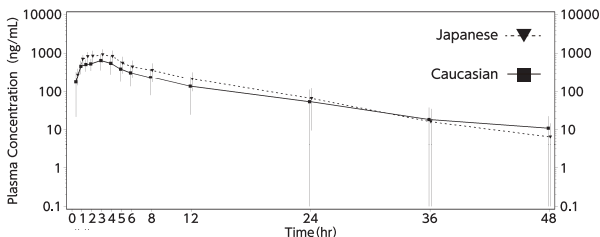


図1 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

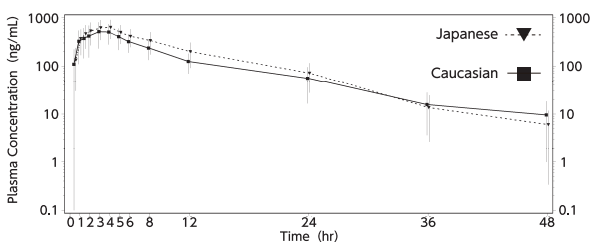


図2 日本人健康成人にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時のM21の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

#### 16.1.2 反復投与

骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを1日1回経口投与した時の定常状態（2週目）におけるモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を表2、図3及び図4に示す（外国人データ）。

表2 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを1日1回経口投与した時の定常状態（2週目）におけるモメロチニブ及びM21の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	例数	モメロチニブ	M21
Cmax (ng/mL) 注1)	20	388.2 (61.4)	362.4 (53.1)
Tmax (h) 注2)	20	1.75 (0.50, 9.17)	3.00 (1.00, 9.17)
t <sub>1/2</sub> (h) 注1)	19 <sup>(注3)</sup>	5.63 (39.9)	7.72 (45.3)
AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL) 注1)	19	2613.0 (60.4)	3713.6 (39.0)

注1) 幾何平均値（変動係数%）

注2) 中央値（最小値、最大値）

注3) M21：18例

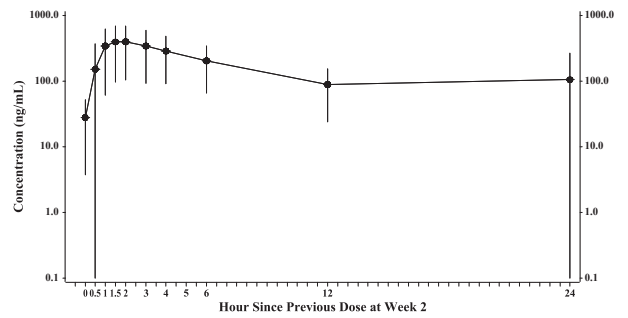


図3 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを反復経口投与した時の2週時のモメロチニブの血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

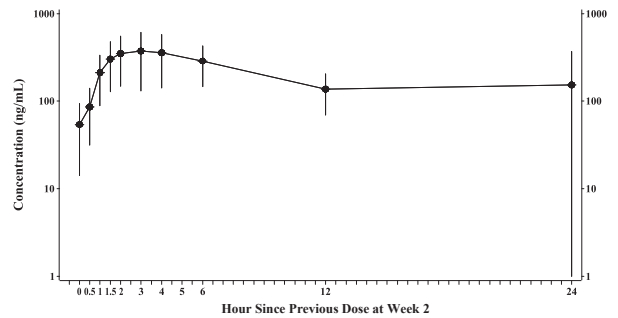


図4 外国人の骨髄線維症患者にモメロチニブ200mgを反復経口投与した時の2週時のM21の血漿中濃度推移：片対数スケール（平均値±標準偏差）

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人12例にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、空腹時投与に対する①低脂肪食後投与及び②高脂肪食後投与におけるモメロチニブのCmax及びAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.38及び1.16、並びに②1.28及び1.28であり、M21のCmax及びAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.19及び1.04、並びに②0.812及び0.936であった（外国人データ）。

### 16.2.2 分布

モメロチニブ及びM21の血漿タンパク非結合率は、ヒト血漿中でそれぞれ19.2及び14.6%であった（*in vitro*）。

### 16.2.3 代謝

モメロチニブは主にCYP3A4により代謝され、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP1A2による代謝の後にアルデヒド酸化酵素による代謝を経てM21が生成される（*in vitro*）。健康成人6例に<sup>14</sup>C標識したモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、血漿中には主にM21及び未変化体が生検された（血漿中総放射能のAUC<sub>24h</sub>に対する割合は、それぞれ64.2及び17.3%）（外国人データ）。

### 16.2.4 排泄

健康成人6例に<sup>14</sup>C標識したモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、放射能の69.3%が糞中に、27.5%が尿中に排泄された。また、放射能の12.7%がM21として、12.6%が未変化体として糞中に、放射能の11.5%がM21として、0.6%が未変化体として尿中に排泄された（外国人データ）。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

健康成人（eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、中等度腎機能障害患者（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）、重度腎機能障害患者（eGFR 15～29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、健康成人（9例）に対する中等度腎機能障害患者（10例）におけるモメロチニブ及びM21のAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ0.867及び1.20であり、健康成人（10例）に対する重度腎機能障害患者（10例）におけるモメロチニブ及びM21のAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ0.839及び1.41であった（外国人データ）。

### 16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）（各群10例）にモメロチニブ200mgを単回経口投与した時、健康成人に対する①中等度肝機能障害患者及び②重度肝機能障害患者におけるモメロチニブ及びM21のAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.08及び0.524、並びに②1.97及び0.521であった（外国人データ）。[7.2、9.3.1参照]

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リファンピシン

健康成人12例にリファンピシン600mgを単回投与（OATP1B1/1B3阻害）し、モメロチニブ200mgを投与した時、モメロチニブ単独投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC<sub>inf</sub>の最小



二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.40及び1.57、並びに②1.06及び1.12であった（外国人データ）。

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

### 16.7.2 オメプラゾール

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

### 16.7.3 ロスバスタチンカルシウム

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

### 16.7.4 その他

(1) 健康成人12例にリトナビル（CYP3A及びP-gp阻害剤）100mgを1日1回7日間反復投与し、モメロチニブ100mg<sup>注1)</sup>を投与した時、モメロチニブ単回投与時に対する併用投与時における①モメロチニブ及び②M21のCmax及びAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ①1.23及び1.14、並びに②1.30及び1.24であった（外国人データ）。

(2) 健康成人12例にモメロチニブ200mgを1日1回8日間反復投与し、ミダゾラム（CYP3A基質）5mgを投与した時、ミダゾラム単回投与時に対する併用投与時におけるミダゾラムのCmax及びAUC<sub>inf</sub>の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.918及び0.838であった（外国人データ）。

(3) モメロチニブ及びM21はBCRPの基質であり、モメロチニブはUGT1A1を阻害した（*in vitro*）。

注1) 承認用量は200mgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（SIMPLIFY-1試験）

JAK阻害剤による治療歴のない骨髄線維症患者<sup>注1)</sup>を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤200mgを1日1回経口投与した。合計432例が本剤群 [215例（日本人6例を含む）] 又はルキソリチニブ群 [217例（日本人9例を含む）] に無作為に割付けされた<sup>2)</sup>。主要評価項目である24週時に脾臓容積がベースラインから35%以上縮小した被験者の割合（SRR）、副次評価項目である24週時の総症状スコア（TSS）[修正版MPNSAF TSSv2.0を用いた評価] がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合（TSS改善割合）及び副次評価項目である24週時の赤血球輸血非依存（RBC-TI）割合 [24週間のうち、後半の12週間に赤血球輸血がなく、ヘモグロビン濃度が8g/dL以上の状態にある被験者の割合] [95%信頼区間]（%）は下表のとおりであった。

無作為化期（投与開始24週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で64.5% [138/214例（日本人2例を含む）] であった。主な副作用は、血小板減少症15.9%（34/214例）、頭痛12.1%（26/214例）、浮動性めまい11.2%（24/214例）、悪心10.7%（23/214例）等であった。[5.1参照]

表1 24週時のSRR、TSS改善割合、RBC-TI割合

	本剤群	ルキソリチニブ群
24週時のSRR (%) [95%信頼区間]	26.5 [20.7, 32.9] (57/215例)	29.5 [23.5, 36.0] (64/217例)
	9 [2, 16] <sup>a)</sup> p=0.014 <sup>b)</sup>	
24週時のTSS改善割合 (%) <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	28.4 [22.5, 35.0] (60/211例)	42.2 [35.4, 49.2] (89/211例)
	0 [-8, 8] <sup>d)</sup> p=0.98 <sup>b)</sup>	
24週時のRBC-TI割合 (%) <sup>e)</sup> [95%信頼区間]	66.5 [59.8, 72.8] (143/215例)	49.3 [42.5, 56.2] (107/217例)

a) 層別Cochran Mantel Haenszel法による非劣性の群間差 [本剤群とルキソリチニブ群の60%との差；SRR（本剤群）-0.6×SRR（ルキソリチニブ群）]

b) 有意水準両側0.05

c) 24週時のSRRに続いて、階層的な検定手順により、24週時のTSS改善割合（ルキソリチニブ群に対する本剤群の非劣性）について仮説検定を実施した。また、ベースラインのTSSが0超、又はベースラインのTSSが0であるが24週時のTSSが0でない若しくは欠測である被験者が解析対象とされた。

d) 層別Cochran Mantel Haenszel法による非劣性の群間差 [本剤群とルキソリチニブ群の67%との差；TSS改善割合（本剤群）-0.67×TSS改善割合（ルキソリチニブ群）]

e) 階層的な検定手順により、24週時のRBC-TI割合の統計学的な仮説検定は実施されなかった。

#### 注1) 試験対象患者

- ・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（WHO分類又はIWG-MRT基準に基づき診断）
- ・IPSSリスク分類の高リスク、中間-2リスクの患者又は中間-1リスクで症候性の脾腫、肝腫大、貧血（ヘモグロビン濃度10g/dL未満）を伴う、及び/又は利用可能な治療法に不応である患者
- ・同種骨髄移植及び同種幹細胞移植が不適応の患者
- ・左肋骨縁下に触知可能な5cm以上の脾腫を有する患者

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MOMENTUM試験）

JAK阻害剤による治療歴のある貧血を有する骨髄線維症患者<sup>注2)</sup>を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、本剤200mgを1日1回経口投与した。合計195例が本剤群（130例）又はダナゾール<sup>注3)</sup>群（65例）に無作為に割付けされた<sup>2)</sup>。主要評価項目である24週時の総症状スコア（TSS）[MPSAFv4.0を用いた評価] がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合（TSS改善割合）[95%信頼区間]（%）は本剤群24.6 [17.5, 32.9]（32/130例）、ダナゾール群9.2 [3.5, 19.0]（6/65例）、群間差 [95%信頼区間] <sup>注4)</sup>は15.7 [5.5, 25.8]、p=0.0095<sup>注5)</sup>であった。無作為化期（投与開始24週時点まで）の副作用発現頻度は、本剤群で57.7%（75/130例）であった。主な副作用は、血小板減少症17.7%（23/130例）、下痢12.3%（16/130例）、悪心9.2%（12/130例）等であった。[5.1参照]

#### 注2) 試験対象患者

- ・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（WHO分類又はIWG-MRT基準に基づき診断）
- ・DIPSS又はDIPSS-plusリスク分類の高リスク、中間-2リスク、又は中間-1リスクの患者
- ・同種幹細胞移植を予定していない患者
- ・左肋骨縁下に触知可能な5cm以上の脾腫又は画像検査で体積が450cm<sup>3</sup>以上の脾腫を有する患者
- ・MPSAFv4.0でTSSが10以上の臨床症候を有する患者
- ・ヘモグロビン濃度が10g/dL未満の貧血を有する患者

注3) 骨髄線維症に伴う貧血に対して国内未承認

注4) 層別Cochran Mantel Haenszel法による群間差 [95%信頼区間]（%）

注5) 有意水準両側0.05

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

モメロチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1/2及びアクチビンA受容体1型（ACVR1）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。モメロチニブは、JAK1/2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により、骨髄線維症に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。また、モメロチニブは、ACVR1の下流のシグナル伝達分子（SMAD）のリン酸化を阻害することでヘプシジン産生を抑制し、循環血中の鉄濃度を増加させ、造血を促進すると考えられている。

### 18.2 造血作用

モメロチニブをJAK2 V617F変異を導入した骨髄増殖性腫瘍モデルマウスに反復経口投与した時、網状赤血球数減少、脾臓重量減少、脾臓における初期赤血球前駆細胞減少、骨髄における前駆細胞及び成熟赤血球前駆細胞の増加等が認められた（*in vivo*）<sup>3)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

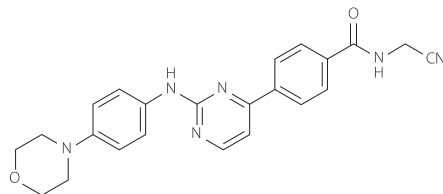
一般的名称：モメロチニブ塩酸塩水和物（Momelotinib Hydrochloride Hydrate）

化学名：N-(Cyanomethyl)-4-[2-[4-(morpholin-4-yl)anilino]pyrimidin-4-yl]benzamide dihydrochloride monohydrate

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・2HCl・H<sub>2</sub>O

分子量：505.40

化学構造式：



性状：淡黄色～褐色～帯赤褐色の固体

## 21. 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。

## 22. 包装

〈オムジャラ錠100mg〉

14錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠150mg〉

14錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

〈オムジャラ錠200mg〉

14錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り] ×1

### 23. 主要文献

- 1) Mesa RA, et al. : J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 3844-3850
- 2) Verstovsek S, et al. : Lancet. 2023 ; 401 : 269-280
- 3) Tyner JW, et al. : Blood. 2010 ; 115 (25) : 5232-5240

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

<https://jp.gsk.com>

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1