

審議結果報告書

令和5年3月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ベスレミ皮下注250 μ gシリンジ、同皮下注500 μ gシリンジ
[一般名] ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
[申請者名] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日

[審議結果]

令和5年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和5年2月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一般名] ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 又は 1.0 mL) 中にロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 250 又は 500 µg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本質] ロペグインターフェロン アルファ-2b は、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 類縁体であり、N 末端に Pro が付加され、2 本のメトキシポリエチレングリコール鎖 (分子量: 約 43,000) がリンカーを介して結合している (PEG 結合部位: Pro1 残基)。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、166 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質 (分子量: 約 61,000) である。

Ropeginterferon Alfa-2b is Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination) analog in which Pro is attached to Nterminus, to which two methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 43,000) are bound via a linker (pegylation site: Pro1 residue). Ropeginterferon Alfa-2b is a pegylated protein (molecular weight: ca. 61,000) consisting of 166 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列:

PCDLPQTHSL GSRRTLMLLA QMRRISLFSC LKDRHDFGFP QEEFGNQFQK

AETIPVLHEM IQQIFNLFST KDSSAAWDET LLDKFYTELY QQLNDLEACV

IQGVGVTEP LMKEDSILAV RKYFQRITLY LKEKKYSPCA WEVVRAEIMR

SFSLSTNLQE SLRSKE

審査報告(1)

令和4年12月23日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一般名]	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者]	ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日]	令和4年4月27日
[剤形・含量]	1 シリンジ (0.5 又は 1.0 mL) 中にロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 250 又は 500 µg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)
[申請時の用法・用量]	通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として 1 回 100 µg (他の細胞減少療法剤を投与中の場合は 50 µg) を開始用量とし、2 週に 1 回皮下投与する。 患者の状態 (血液所見、症状等) により適宜増減するが、増量は原則として 50 µg ずつ行い、1 回 500 µg を超えないこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	51
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	51

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

PVは、赤血球、白血球等の血球系の異常な産生亢進が認められる骨髄増殖性腫瘍であり、その原因の一つとして、造血幹細胞における JAK2 遺伝子変異等が関与していることが報告されている (Exp Hematol 2009; 37: 1411-22)。

IFN α -2b は、I 型 IFN 受容体に結合し、JAK1 及び TYK2 の活性化を介して、下流のシグナル伝達分子 (STAT1 等) のリン酸化を増加し、IFN 誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、PV に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本薬は、台湾 PharmaEssentia Corporation 社により創製された、IFN α -2b の N 末端にプロリンが付加され、2 本のメトキシ PEG 鎖 (分子量: 約 43,000) がリンカーを介して結合した修飾タンパクである。本薬は、IFN α -2b に PEG を化学的に結合させることにより、プロテアーゼによる加水分解の遅延等が生じ、非 PEG 修飾の IFN と比較して、持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、台湾 PharmaEssentia Corporation 社により、健康成人を対象とした第 I 相試験 (A09-102 試験) が 2009 年 11 月から実施された。その後、オーストリア AOP Orphan Pharmaceuticals AG 社により、①PV 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、②HU の適応となる PV 患者を対象とした第 III 相試験 (PROUD-PV 試験) 及び③PROUD-PV 試験に登録された一部の PV 患者を対象とした第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験) がそれぞれ①2010 年 9 月、②2013 年 ■ 月及び③2014 年 ■ 月から実施された。

米国では、上記①～③の臨床試験を主要な試験成績として、2020 年 3 月に PV に関する申請が行われ、2021 年 11 月に「BESREMI is indicated for the treatment of adults with polycythemia vera.」を効能・効果として承認された。EU では、上記①～③の臨床試験を主要な試験成績として、2017 年 2 月に PV に関する申請が行われ、2019 年 2 月に「Besremi is indicated as monotherapy in adults for the treatment of polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly.」を効能・効果として承認された。

なお、2022 年 9 月時点において、本薬は、PV に係る効能・効果にて、37 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした第 II 相試験 (201 試験) が 2019 年 12 月から実施された。

今般、201 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) は、プロリン-インターフェロン アルファ-2b (P1040) を *PEG 中間体¹⁾ を用いて PEG 化することで製造される。

¹⁾ 約 40 kDa の二分岐型メトキシポリエチレングリコール [REDACTED]。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト血液からクローニングされた IFN α の cDNA をもとに遺伝子断片を作製し発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を大腸菌株に導入し、P1040 の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素（気相）で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、P1040 の製造（種培養、生産培養、菌体回収、ホモジナイズ及び封入体回収、
、
、
クロマトグラフィー、
、
クロマトグラフィー、並びに）、*PEG中間体の製造、*PEG中間体による P1040 の PEG 化、
、
クロマトグラフィー並びに
、
試験及び保管工程からなる。また、*PEG中間体は、
及び
（約 20 kDa）を出発物質として合成される。

重要工程は、P1040 の製造工程である
、
、
クロマトグラフィー及び
クロマトグラフィー工程、*PEG中間体の製造工程である出発物質の
反応及び
工程、並びに
以降の工程においては、*PEG中間体による P1040 の PEG 化、
クロマトグラフィー及び
工程とされている。P1040 及び *PEG中間体が原薬の重要中間体として管理されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、生産培養後の培養液に対して、工程内管理試験として、純度試験が設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製造方法をプロセス 1、2、3、4、5 及び 5a（申請製法）とする）。

- プロセス 1 から 2 :
、
、
方法及び
条件の変更
- プロセス 2 から 3 :
、
の変更、
工程の変更
- プロセス 3 から 4 :
以降の
条件の変更
- プロセス 4 から 5 :
の変更、
の変更
- プロセス 5 から 5a（申請製法） :
条件の変更

プロセス1の製法の原薬は非臨床試験に、プロセス2以降の製法の原薬は臨床試験に使用された(5.2参照)。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発にはQbDの手法が利用されている(2.3参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

P1040及び本薬に対して、表1に示す特性解析が実施された。

表1 特性解析における評価項目

	P1040	原薬
一次/高次構造	アミノ酸配列(アミノ酸組成、ペプチドマップ、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列)、二次構造(ジスルフィド結合、スルフヒドリル基、円偏光二色性スペクトル)	アミノ酸配列(アミノ酸組成、ペプチドマップ、C末端アミノ酸配列)、二次構造(ジスルフィド結合、スルフヒドリル基、PEG結合部位、PEG-タンパク比、円偏光二色性スペクトル)、立体配座安定性
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、等電点	吸光係数、分子量、サイズバリエーション、示差走査熱量、等電点
生物学的性質	抗ウイルス活性、レポータージーンアッセイ、I型IFN受容体の結合活性	抗ウイルス活性、レポータージーンアッセイ、I型IFN受容体の結合活性

原薬のタンパク質部分のアミノ酸配列等については、原薬と比べてP1040で信頼性の高い結果が得られた、と申請者は説明している。

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。なお、いずれの生物活性試験においても、原薬と比較しP1040で高い活性が認められた。

- ヒト非小細胞肺癌由来A549細胞株に脳心筋炎ウイルスを感染させた際の細胞変性を指標とした評価により、P1040及び本薬の抗ウイルス活性が確認された。
- レポーター遺伝子を導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、細胞への結合を評価したところ、P1040及び本薬のI型IFN受容体を介した結合が確認された。
- 表面プラズモン共鳴分析により、P1040及び本薬のI型IFN受容体タンパク質(IFNAR1-Fc及びIFNAR2-Fc)への結合活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき位置異性体が目的物質関連物質とされた。また、酸化体、脱アミド化分子種、*不純物A、*不純物B、*不純物C、*不純物D、*不純物E²⁾、*不純物F³⁾及び*不純物G⁴⁾が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、酸化体、脱アミド化分子種、*不純物A、*不純物B、*不純物C、*不純物D、*不純物G、*不純物F及び*不純物Eは原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2) 原薬の分解産物であり、P1040から[]した分子。生物活性はP1040と同程度であることが確認されている。

3) P1040のN末端のプロリン残基に約[]kDaのPEGが結合している。

4) P1040に2つの[]が結合した分子であり、1つは[]に結合し、もう1つは[]に結合している。

じめ薬液を封入したシリンジに薬液が充填されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤緩衝液の調整、製剤原液の調整、無菌ろ過、無菌充てん及び施栓、目視検査、並びに組み立て・表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過、並びに無菌充填及び施栓工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製造方法をプロセスⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤ（申請製法）とする）。

- プロセスⅠからⅡ：██████、██████、██████、██████及び██████の変更
- プロセスⅡからⅢ：██████、██████、██████（██████から██████への変更）及び██████
██████の変更、並びに██████違いの製剤規格追加
- プロセスⅢからⅣ：██████、██████、██████（██████への変更）及び██████の変更（██████
██████違いの製剤規格██████）
- プロセスⅣからⅤ（申請製法）：██████及び██████の変更、並びに██████違いの製剤規格追加

なお、標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験である 201 試験には申請製法による製剤が使用された（6.1 参照）。臨床開発時の用量の変更等に伴い、製剤の規格（濃度や充てん量）の変更もされたが、それ以外の品質特性については変更前後の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー、ペプチドマッピング、SDS-PAGE（非還元））、pH、浸透圧、純度試験（SDS-PAGE（非還元）、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー）、██████、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（抗ウイルス活性）及びタンパク質含量が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	250 µg	3	5±3℃	24 カ月*2	ブチルゴム製 プランジャーストッ パー、チップキャッ プ及び ガラス製シリンジ
	500 µg	3		36 カ月	
加速試験	250 µg	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
	500 µg	3		6 カ月	

*1：申請製法による原薬を用いて申請製法で製造された製剤、*2：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性の明確な変化はなかった。

加速試験では、P1040 又は *不純物E の増加、それに伴う力価の増加、並びに位置異性体及び脱アミド分子種の増加が認められた。

また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、250 µg 製剤及び 500 µg 製剤の有効期間は、一次容器としてブチルゴム製プランジヤーストッパー、チップキャップ及びガラス製シリンジを用い、遮光下、2~8°Cで保存するとき、それぞれ 24 及び 36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：確認試験、外観、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、P1040、*不純物A、*不純物F、*PEG中間体、XXXXXX*不純物O、*不純物E、XXXXXX体(*不純物G及び*不純物F)、*不純物C、脱アミド化分子種、酸化体、力価、タンパク質濃度、pH、宿主細胞由来 DNA、HCP

- 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）の特定がなされた。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理、重要中間体の管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 血清中 2',5'-AS 活性に対する作用 (CTD 4.2.2.2-1)

カニクイザル (4 例/群) を用いて、本薬 30 又は 300 µg/kg が単回皮下投与され、IFN により誘導される血清中の 2',5'-AS 活性が、¹²⁵I 標識した 2',5'-A を用いた RIA 法により測定された (表 4)。

表4 カニクイザルにおける血清中 2',5'-AS 活性に対する本薬の作用

測定時点	2',5'-AS 活性 (pmol/dL)	
	本薬 30 µg/kg	本薬 300 µg/kg
投与前	53.22±20.82	41.78±7.66
投与 5 分後	NA	NA
投与 20 分後	NA	NA
投与 1 時間後	NA	NA
投与 2 時間後	72.30±34.82	68.47±28.69
投与 4 時間後	91.89±27.45	60.40±28.41
投与 6 時間後	118.58±41.11	79.98±29.21
投与 8 時間後	158.67±42.05	104.51±31.23
投与 12 時間後	198.22±49.90	169.02±46.39
投与 24 時間後	188.53±27.20	205.16±65.32
投与 48 時間後	204.30±25.22	225.86±69.06
投与 72 時間後	249.51±51.04	164.68±47.74
投与 96 時間後	210.46±51.33	151.94±48.79
投与 144 時間後	179.33±36.77	114.05±47.92
投与 192 時間後	183.96±31.20	92.29±33.29
投与 240 時間後	211.12±43.75	43.95±9.74
投与 288 時間後	169.39±17.78	42.11±6.44
投与 336 時間後	176.31±24.01	30.56±6.99

平均値±標準誤差、n=4、NA：算出できず

3.1.2 JAK シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.3-25; Cancer Sci 2022; 113: 2246-57)

マウス B 細胞性白血病由来 BA-1 細胞株を用いて、IFN 受容体の下流シグナル伝達分子 (STAT1) のリン酸化に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬により STAT1 のリン酸化の増加が認められた。

3.1.3 細胞周期停止作用 (CTD 4.3-25; Cancer Sci 2022; 113: 2246-57)

BA-1 細胞株を用いて、細胞周期阻害因子 p21 の発現に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による p21 の発現量の増加が認められた。

BA-1 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による G1 期での細胞周期の停止が認められた。

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.3-25; Cancer Sci 2022; 113: 2246-57)

BA-1 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V、7-AAD 及びカスパーゼ 3 の染色を指標に検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.5 悪性瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.3-26; Blood Cancer J 2018; 8: 94)

変異型 JAK2 (V617F) を有するヒト赤血球病由来 HEL 細胞株及びヒト本態性血小板血症由来 UKE-1 細胞株、並びに変異型 JAK2 (V617F) を発現させたヒト急性巨核芽球性白血病由来 UT-7 細胞株に対する本薬 0.5 及び 2 µg/mL の増殖抑制作用が、トリパンブルー染色により検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬による増殖抑制作用が認められた。

変異型 JAK2 (V617F) を有するヒト PV 患者由来造血前駆細胞を用いて、産生される赤血球に対する本薬 0.5 及び 2 µg/mL の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、エリスロポエチンの存在下及び非存在下のいずれにおいても、本薬による細胞数の減少が認められた。

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.3-25; Cancer Sci 2022; 113: 2246-57)

BA-1 細胞株を尾静脈内に移植したマウス (8 又は 11 例/群) を用いて、本薬の①腫瘍増殖抑制作用及び②生存期間に対する影響が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 5 日目に本薬 5 µg/kg が単回皮下投与され、①末梢血中の BA-1 細胞数及び②生存期間が測定された。その結果、対照 (無処置) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な①腫瘍増殖抑制作用及び②生存期間の延長が認められた (① : $p < 0.01$ 、Student *t* 検定、② : $p < 0.01$ 、Log-rank 検定)。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (6 例/群) に本薬 0.2、2.0 又は 20 mg/kg が単回皮下投与され、中枢神経系に対する影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬投与による影響⁶⁾ は認められなかった。

カニクイザル (①6~10、②6 又は③6 例/群) を用いた①4 週間、②2 週間又は③2 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、①本薬 0.675、2 及び 6.75 mg/kg、②本薬 6.75 mg/kg、又は③本薬 0.675 mg/kg が反復皮下投与され、中枢神経系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬の影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.25 及び 2.5 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 ± 標準誤差、 $n=4$) (%) は、それぞれ 10.8 ± 0.6 及び 49.9 ± 2.9 であった。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

カニクイザル (6 例) に本薬 60 及び 600 µg/kg が順次単回静脈内投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧)、心拍数、心電図 (PR、RR、QTc、QT 及び QRS 間隔) 等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬①60 及び②600 µg/kg 投与により、①心拍数の上昇、並びに QT 及び QTc 間隔の短縮、②平均動脈圧の上昇、心拍数の上昇、並びに QT 及び QTc 間隔の短縮が認められた。

カニクイザルにおける本薬 60 及び 600 µg/kg 投与時の本薬の C_{max} は評価されていないものの、以下の点等を考慮すると、臨床推奨用量 (最大 500 µg) における本薬の C_{max} が上記の所見が認められた際の本薬の C_{max} を上回る可能性は低く、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

- カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) における本薬 0.675 mg/kg 投与時の本薬の C_{max} は、それぞれ雄 : 6,488 ng/mL、雌 : 8,093 ng/mL であったこと。

⁶⁾ ヒト IFN α は、げっ歯類において活性を示さないことが報告されていること (Brain Res 1992; 590: 277-84、J Toxicol Environ Health A 2015; 78: 1288-98) を考慮し、本薬の PEG 部分の影響を評価することを目的として実施された。

- 臨床での推奨用量における本薬の C_{max} は、64.8 ng/mL⁷⁾ であったこと。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

ラット (6 例/群) に本薬 0.1、1 又は 10 mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響が検討された。その結果、本薬投与による影響⁶⁾ は認められなかった。

カニクイザル (①6~10、②6 又は③6 例/群) を用いた①4 週間、②2 週間又は③2 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、①本薬 0.675、2 及び 6.75 mg/kg、②本薬 6.75 mg/kg、又は③本薬 0.675 mg/kg が反復皮下投与され、呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬の影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PV に対する有効性について、以下のように説明している。

PV 患者の約 95% で JAK2 の V617F 変異が認められており、PV では JAK2 遺伝子変異等により JAK-STAT 経路が活性化していることが報告されている (Blood 2017; 129: 667-79、J Clin Oncol 2015; 33: 3953-60 等)。PV において、JAK2 に遺伝子変異が生じると、下流のシグナル伝達分子 (STAT5) のリン酸化を介して JAK-STAT 経路のシグナル伝達が恒常的に活性化することにより、造血幹細胞の異常増殖が起こり、赤血球数、血小板数等が増加すると考えられている (Exp Hematol 2009; 37: 1411-22)。

IFN α -2b は、I 型 IFN 受容体に結合し (Nat Rev Immunol 2005; 5: 375-86 等)、JAK1 及び TYK2 の活性化を介して (Scientifica 2014; 2014: 970315 等)、下流のシグナル伝達分子 (STAT1 等) のリン酸化を増加し (3.1.2 参照)、IFN 誘導遺伝子の発現を増加させ (Nucleic Acids Res 2009; 37: D852-7 等)、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと (3.1.3 及び 3.1.4 参照) 等により、PV に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

本薬は、IFN α -2b の N 末端にプロリンが付加され、2 本のメトキシ PEG 鎖 (分子量: 約 43,000) がリンカーを介して結合した修飾タンパクである。本薬は、IFN α -2b に PEG を化学的に結合させることにより、プロテアーゼによる加水分解の遅延等が生じ、非 PEG 修飾の IFN と比較して、持続的な体内動態を示すため、投与頻度の低減が期待できる (Blood 2015; 126: 1613 等)。

上記の作用機序に加えて、本薬は変異型 JAK2 (V617F) を有するヒト PV 患者由来造血前駆細胞により産生される赤血球数を減少させたこと (3.1.5.1 参照) 等を考慮すると、PV に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、PV において本薬の I 型 IFN 受容体の下流シグナル伝達分子の活性化作用によって影響を受ける因子等については未解明な部分が多く、本薬による当該作用と腫瘍増殖抑制作用との直接的な関連については不明である。PV に対する本薬の有効性に影響を及ぼす因子

⁷⁾ 国内第 II 相試験 (201 試験) において、PV 患者に本薬 400 μ g を Q2W で皮下投与した際の第 28 週目における本薬の C_{max} の平均値 (6.2.1.1 参照)。

等に関する情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。また、本薬の薬物代謝酵素に関する検討は、ヒト由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、固相化したマウス抗ヒト IFN α 抗体及び HRP 標識したウサギ抗ヒト IFN α 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雄性サルに本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬の C_{max} 、 AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、CL 及び V_z (平均値 \pm 標準誤差) は、それぞれ $1,235.95 \pm 109.18$ ng/mL、 $75,447.13 \pm 6,647.68$ ng \cdot h/mL、 67.03 ± 13.55 h、 0.41 ± 0.036 mL/h \cdot kg 及び 37.29 ± 4.54 mL/kg であった。

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 0.675、2 及び 6.75 mg/kg を週 2 回、4 週間反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 5)。第 1 及び 24 日目における本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬の曝露量に一貫した性差は認められなかった。また、反復投与に伴い、本薬の曝露量は低下した。当該結果が得られた理由について、抗インターフェロン α アルファ-2b 中和抗体が産生した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 5 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、4 週間反復皮下投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{72h} (μ g \cdot h/mL)	t_{max} (h)
1	0.675	雄	3	6.49 ± 2.42	379 ± 162	56 ± 14
		雌	3	8.09 ± 2.02	491 ± 140	40 ± 14
	2	雄	3	28.7 ± 13.1	$1,687 \pm 674$	40 ± 28
		雌	3	23.1 ± 2.09	$1,396 \pm 116$	48 ± 24
	6.75	雄	5	82.7 ± 18.4	$4,517 \pm 1,069$	48 ± 24
		雌	5	81.0 ± 4.53	$4,717 \pm 338$	34 ± 13
24	0.675	雄	3	1.62 ± 1.77	80.1 ± 122	13 ± 9
		雌	3	0.105 ± 0.159	3.42 ± 5.54	10 ± 3
	2	雄	3	1.67 ± 2.15	37.3 ± 45.5	7 ± 1
		雌	3	0.694 ± 0.513	17.6 ± 13.2	9 ± 3
	6.75	雄	5	31.3 ± 22.8	789 ± 589	12 ± 7
		雌	5	44.6 ± 48.1	$2,549 \pm 3,560$	18 ± 9

平均値 \pm 標準偏差

4.3 分布

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_z (4.2.1 参照)、及びサルの血液量 (34.7±9.5 mL/kg) (Contemp Top Lab Anim Sci 2001; 40: 33-5 等) を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中へ分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、Fc 領域を有さない PEG 化抗 TNF α モノクローナル抗体 (セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)) において、胎盤の通過及び胎児への移行はほとんど認められていない旨が報告されていること (Ann Rheum Dis 2018; 77: 228-33) を考慮すると、Fc 領域を有さない本薬についても胎盤を通過して胎児に移行する可能性は低い、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ペグインターフェロン α アルファ-2a (遺伝子組換え) においてラット乳汁中への移行が認められていること (「ペガシス皮下注 90 μ g、同皮下注 180 μ g 添付文書」参照) 等から、本薬についても乳汁中に排泄される可能性はある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中本薬 C_{max} (64.8 ng/mL⁸⁾)、臨床使用時に CYP2A6 基質が併用される可能性が低いこと等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.229~500 ng/mL) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質⁹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (50 ng/mL) を NADPH 存在及び非存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質¹⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2A6 の基質に対して阻害作用を示し、活性減少率¹¹⁾ は 37.3% であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

⁸⁾ 国内第 II 相試験 (201 試験) において、PV 患者に本薬 400 μ g を Q2W で皮下投与した際の第 28 週目における本薬の C_{max} の平均値 (6.2.1.1 参照)。

⁹⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、オメプラゾール、デキストロメトトルファン及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A4 の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

¹⁰⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、オメプラゾール、デキストロメトトルファン、クロルゾキサゾン及びテストステロンが用いられた。

¹¹⁾ ①NADPH 存在下での本薬未添加時に対する本薬添加時の活性比、及び②NADPH 非存在下での本薬未添加時に対する本薬添加時の活性比を算出した上で、活性減少率 (%) は (②-①) \times 100 とされた。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬（5～50 ng/mL）存在下で3日間インキュベーションし、CYP1A2、2B6及び3A4のmRNA発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬はいずれのCYP分子種のmRNA発現及び酵素活性に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上より、臨床使用時において、本薬によるCYP分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

*in vitro*試験の結果から、本薬はCYP1A2及び2D6の基質の代謝に対する明確な阻害作用を示さなかった（4.5.1参照）ものの、下記の点等を考慮すると、CYP1A2及び2D6の基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

- ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IFN α -2b が CYP1A2 の発現をダウンレギュレートする旨が報告されていること（*Xenobiotica* 2011; 41: 476-85）。
- 臨床薬物相互作用試験において、ペグインターフェロン α -2b（遺伝子組換え）との併用により、CYP1A2 及び 2D6 の基質の曝露量が増加したことから、ペグインターフェロン α -2b（遺伝子組換え）と CYP1A2 及び 2D6 の基質との併用投与に関する注意喚起が行われていること（「ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5 mL 用添付文書」¹²⁾ 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬とCYP1A2及び2D6の基質との臨床薬物相互作用試験は実施されていないことから、現時点において、本薬がCYP1A2及び2D6の基質の曝露量に及ぼす影響の程度は不明であると考えられる。しかしながら、上記のIFN α -2b製剤に関する情報を考慮すると、IFN α -2bを活性本体とする本薬についても同様の相互作用が生じる可能性は否定できないことから、当該情報に基づき、CYP1A2及び2D6の基質との併用投与について添付文書で注意喚起することは受入れ可能と判断した。ただし、現時点においてCYP1A2及び2D6を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は限られていることから、当該情報を引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。本項では、特に記載のない限り、溶媒として8.0 mg/mL塩化ナトリウム、0.05 mg/mLポリソルベート80、

¹²⁾ 各種CYP基質との臨床薬物相互作用試験において、ペグインターフェロン α -2b（遺伝子組換え）非併用時に対する併用時におけるカフェイン（CYP1A2基質）及びデシプラミン（CYP2D6基質）のAUCの幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.36 [1.25, 1.49]及び1.30 [1.18, 1.43]であった。

10 mg/mL ベンジルアルコール、0.05 mg/mL 酢酸及び 1.58 mg/mL 酢酸ナトリウム無水物を含む注射用水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与単独の毒性試験は実施されていない。ラットを用いた単回及び反復皮下投与予備試験（CTD 4.2.3.2-2）における単回投与後の成績（表 6）、並びにカニクイザルを用いた漸増用量設定及び反復皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）における漸増投与後の成績（表 7）から評価され、ラット及びカニクイザルで死亡例及び急性毒性は認められず、ラットにおける概略の致死量は 20 mg/kg 超と判断されている。

5.2 反復投与毒性試験

本薬のPEG部分の毒性を評価する目的で、ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され（表6）、全身毒性所見は認められなかった。13週間反復投与毒性試験における無毒性量は4 mg/kgと判断され、当該用量と臨床最大用量（8.3 µg/kg）¹³⁾をヒト等価用量（645 µg/kg）¹⁴⁾と比較した場合の投与量比は78倍であった。

表 6 ラット反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	皮下	単回	0、0.2、2、20	なし	—	参考 4.2.3.2-2
		2週間(1、4、8及び11日目)		なし	20	
雌雄ラット (Sprague Dawley)	皮下	13週間(1回/週)+回復4週間	0、0.4、1.4、4	なし	4	4.2.3.2-1
				回復期間終了後 なし		

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 7）。本薬の 4 週間投与により抗インターフェロン アルファ-2b 中和抗体の産生及び血漿中曝露量の低下が認められたことから（4.2.2 参照）、より長期の毒性試験は実施されていない。4 週間反復投与毒性試験の主な異常所見として、赤血球系パラメータの低値、血小板数の低値、APTT の延長、肝機能及び腎機能パラメータの異常及び異常便が認められたが、関連する病理組織学的所見等は認められなかったことから毒性学的意義は低く、無毒性量は 6.75 mg/kg と判断された。当該用量における血漿中曝露量（AUC_{72h}）は、雄で 789,175 ng・h/mL、雌で 2,549,419 ng・h/mL であり、臨床における血漿中曝露量¹⁵⁾と比較して、44 倍及び 142 倍であった。

原薬の製造方法の変更¹⁶⁾に伴い、毒性試験¹⁷⁾及び臨床試験¹⁸⁾で用いた原薬（ロット）間の毒性を比較する目的で反復投与毒性試験が実施され、ロット間で意義のある毒性所見の違いはなかった。なお、毒性ロット（DPL-0006-5）及び臨床ロット（DPL-0013-3.375）投与において新たな異常所見として、胸腺重量の低値・萎縮、肺混合細胞炎症、脳単核細胞血管周囲浸潤及び尿潜血が認められたが、自然発生

¹³⁾ 本薬 500 µg を体重 60 kg の患者に投与する場合の体重あたりの投与量として算出。

¹⁴⁾ ラットの無毒性量を体表面積換算係数（6.2）補正して求めたヒト等価用量（51.46 µg/kg）。

¹⁵⁾ 国内第Ⅱ相試験（201 試験）において、PV 患者に本薬 400 µg を Q2W で皮下投与した際の第 28 週目における本薬の AUC_{last} の平均値（18,000 ng・h/mL）（6.2.1.1 参照）。

¹⁶⁾ プロセス 1 からプロセス 2 の変更（2.1.4 参照）。なお、プロセス 1 で製造されたロット（毒性ロット）は毒性試験、プロセス 2 で製造されたロット（臨床ロット）は初期の臨床試験で用いられた。

¹⁷⁾ カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）。

¹⁸⁾ 海外第Ⅰ相試験（A09-102 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（PEGIVERA 試験）。

性（Toxicol Pathol 2010; 38: 642-57）、異種タンパク投与に伴う変化（Toxicol Pathol 2019; 47: 165-73）又は関連する病理組織学的所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

表7 カニクイザル反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	皮下	漸増 (1, 5 及び 9 日目) 2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目)	漸増 0.675→2→6.75 反復 0、2、6.75	漸増投与 ≥2: 摂餌量・網状赤血球数低値 (雌雄)、体重低値 (雄) 反復投与 ≥2: 摂餌量・網状赤血球数低値、血清中総蛋白・アルブミン・グロブリン・カルシウム・リン低値、APTT 延長 (雌雄)、体重低値、ケトン尿 (雄)、好中球数低値 (雌) ≥6.75: 血清中 ALP 低値 (雄)、血小板数低値 (雌)	>2	参考 4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	皮下	4 週間 (2 回/週) +回復 4 週間	0.675、2、6.75	≥0.675: 摂餌量・網状赤血球数・血小板数低値、血清中総蛋白・アルブミン・トリグリセリド・カルシウム・リン低値、APTT 延長、ケトン尿、注射部位へのリンパ球及びマクロファージ浸潤 (雌雄) ≥2: 赤血球数・Ht・ヘモグロビン濃度低値 (雌雄)、体重低値 (雄) ≥6.75: 血清中 ALP 低値、異常便 (雄) 回復期間終了後 なし	6.75	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	皮下	2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目)	0 毒性ロット *1: 6.75 臨床ロット *2: 6.75	【臨床ロット及び毒性ロット】 6.75: 摂餌量・体重・血圧・体温・赤血球数・Ht・ヘモグロビン濃度・網状赤血球数・血小板数・白血球数・好中球数低値、血清中 ALT・AST・BUN・BUN/Cr 高値、血清中総蛋白・アルブミン・グロブリン・ALP・トリグリセリド・カルシウム・リン低値、APTT 延長、尿潜血、胸腺の重量低値・萎縮、脳単核細胞血管周囲浸潤、肺混合細胞炎症	—	4.2.3.2-5
雌雄カニクイザル	皮下	2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目)	0 毒性ロット *1: 0.675 臨床ロット *4: 0.675	【臨床ロット及び毒性ロット】 0.675: 摂餌量・赤血球数・Ht・ヘモグロビン濃度・網状赤血球数・血小板数・白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数低値、血清中総蛋白・アルブミン・ALP・カルシウム・リン低値、APTT 延長 【毒性ロット*3】 甲状腺の相対・絶対重量低値	—	4.2.3.2-6

*1: DPL-0006-5、*2: DPL-0013-3.375、*3: 当該群にのみ認められた異常所見のみ記載、*4: 08-DPL-B001

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）及びほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験が実施され（表 8）、*in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化処置下において陽性を示したが、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）（5.2 参照）において末梢血小核評価が行われ、最高用量（4 mg/kg）まで小核誘発性は認められなかったことから、遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 8 遺伝毒性試験の概要

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0、33.3、100、1,000、 3,330、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類細胞を用いる 染色体異常試験	CHO 細胞株	S9- (3 時間)	0、199、398、795 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (3 時間)	0、596、795、1,190 µg/mL	陽性	
S9- (20 時間)	0、12.5、25、50 µg/mL	陰性				
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)、末梢血	/	0、0.4、1.4、4 mg/kg	陰性	4.2.3.2-1

5.4 がん原性試験

本薬は、げっ歯類に対して薬理作用を示さず免疫原性を有するため、ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき、がん原性評価が行われた。以下の点等を踏まえると、本薬ががん原性を示す可能性は低い、と申請者は説明している。

- 本薬がヒト生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられること (5.3 参照)。
- 他の PEG 化 IFN 製剤において、がん原性又は腫瘍促進作用を示す報告は得られていないこと (「平成 15 年 7 月 24 日付け衛研発第 3233 号審査報告書 ペガシス皮下注 90 µg、同注 180 µg」等参照)。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、げっ歯類に対して薬理作用を示さないことから、ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき、受胎能に対する影響を評価する試験は実施されていない。インターフェロン アルファ-2b の生殖器に対する影響として、雌カニクイザルでは卵巣ホルモン濃度の低下、月経周期の不規則化を示すことが報告されている (B Def Res 2009; 86: 29-39)。

また、カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 9)。母動物では摂餌量及び体重の低値並びに流産が認められ、母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は求められず、また、胚・胎児発生への影響は認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2 mg/kg と判断された。なお、本薬群で認められた胚死亡、精巣重量の低値、尺骨及び腓骨長増加について、胚死亡は本薬の母動物に対する生殖機能への影響に伴って発現した可能性が否定できないものの、いずれも試験実施施設における背景値の範囲内であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

本薬の胚・胎児発生に関する試験において、流産が認められたこと、IFN α-2b 製剤において、サルで流産を引き起こすこと及び卵巣機能を抑制することが報告されているものの (B Def Res 2009; 86: 29-39)、本薬の投与対象は標準的な治療が困難な PV 患者であり、当該患者に対する治療選択肢は限られていること等を考慮し、①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を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、及び②妊娠可能な女性に対し、本薬投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いる必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する、と申請者は説明している。

表9 生殖発生毒性試験の概要

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	妊娠カニクイザル	皮下	妊娠 20 日～48 日 (2 回/週)	0、0.675、2	母動物： ≥0.675：摂餌量・体重低値、流産、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体産生 胚・胎児 ≥0.675：胚死亡 2：精巣重量の低値、尺骨及び腓骨長の増加	母動物（一般毒性及び生殖機能）：<0.675 胚・胎児：2	4.2.3.5.2-1

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-4）（5.2 参照）において、本薬の局所刺激性が評価された。注射部位に紅斑等の軽度な刺激反応が認められたものの、臨床試験で認められた注射部位反応は軽度であった（7.R.3 参照）こと等も考慮すると、本薬の局所刺激性が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

5.R.1 胚・胎児発生への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）において、本薬群で認められた胚死亡の毒性学的意義について、以下のように説明している。

胚死亡は、本薬 0.675 mg/kg 群で 1/12 例（8.3%）、2 mg/kg 群で 2/12 例（16.7%）に認められたものの、試験実施施設における試験ごとの胚・胎児死亡の発現頻度の最大値（16.7%）を超えていなかったことから、本薬群で認められた胚死亡の毒性学的意義は低いと判断した。

機構が考察した内容は、以下とおりである。

本薬群における胚死亡は、流産と同様に妊娠 40 日より前の妊娠早期に認められ、流産及び胚死亡の発現頻度（0.675 mg/kg 群 41.7%（5/12 例）、2 mg/kg 群 25%（3/12 例））は、対照群の発現頻度（8.3%（1/12 例））及び試験実施施設における妊娠早期（妊娠 20 日～50 日）の流産及び胚死亡の背景発現頻度（7.5%）より高かったこと、他の IFN α-2b 製剤においてもサルで流産を引き起こすことが報告されていること（B Def Res 2009; 86: 29-39）を踏まえると、本薬投与と流産及び胚死亡との関連性は否定できないと考える。したがって、当該情報について添付文書を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の製剤として、バイアル、PFP 及び PFS があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 10）。また、市販予定製剤は 0.5 及び 1 mL PFS（いずれも 0.5 mg/mL）である。

表 10 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
5 mL バイアル (0.18 mg/mL)	海外第 I 相試験 (A09-102 試験)、海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)
2 mL バイアル (0.18 mg/mL)	海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)
2 mL バイアル (0.5 mg/mL)	海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験)、 海外第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験)
3 mL PFP (0.5 mg/mL)	海外第 I 相試験 (A17-101 試験)、海外第 III 相試験 (PEN-PV 試験)、海外第 III 相 試験 (CONTINUATION-PV 試験)
3 mL PFP (1.0 mg/mL)	海外第 III 相試験 (PEN-PV 試験)、海外第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験)
1 mL PFS (0.5 mg/mL)	海外第 I 相試験 (A17-102 試験)、国内第 II 相試験 (201 試験)

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したマウス抗インターフェロン アルファ-2a 抗体、及びルテニウム標識したヤギ抗ヒトインターフェロン アルファ-2a 抗体を用いた ECL 法¹⁹⁾ (定量下限値：173.6 pg/mL²⁰⁾)。
- ② 固相化したマウス抗ヒトインターフェロン アルファ抗体、ビオチン標識したウサギ抗ヒトインターフェロン アルファ抗体及び HRP 標識した用いた ELISA 法²¹⁾ (定量下限値：50 pg/mL)。

6.1.1.2 抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の測定法

ヒト血清中の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の検出は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したロペグインターフェロン アルファ-2b、HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG/IgM/IgA を用いた ELISA 法²²⁾ (検出感度：0.5 µg/mL²³⁾)。
- ② 固相化したロペグインターフェロン アルファ-2b、ビオチン標識したロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法²⁴⁾ (検出感度：45.5 ng/mL)

申請者は、検体中の本薬が抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体に測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値はそれぞれ①475²⁵⁾ 及び 56,250²⁶⁾ 並びに②625 ng/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、血清中本薬濃度の最高値は 84.4 ng/mL であったことを考慮すると、当

¹⁹⁾ 海外第 I 相試験 (A09-102 試験)、海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験) 及び海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験) の検体が測定された。

²⁰⁾ 海外第 I 相試験 (A09-102 試験) の検体は、定量下限値 312.5 ng/mL の測定法で定量された。

²¹⁾ 国内第 II 相試験 (A09-201 試験) の検体が測定された。

²²⁾ 海外第 I 相試験 (A09-102 試験)、海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験) の検体が測定された。

²³⁾ 海外第 I 相試験 (A09-102 試験) の検体は、検出感度 112.5 µg/mL の測定法で定量された。

²⁴⁾ 国内第 II 相試験 (A09-201 試験) の検体が測定された。

²⁵⁾ 海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験) における、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値。

²⁶⁾ 海外第 I 相試験 (A09-102 試験) における、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値。

該方法において検体中の本薬が抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 201 試験<2019年12月~2021年■月>)

標準的な治療が困難な PV 患者 29 例 (PK 解析対象は 29 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 µg (HU による治療下にある場合は 50 µg) を開始用量として Q2W で皮下投与し、患者の状態により 50~500 µg の範囲で最大 12 カ月まで投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本薬の PK パラメータ

測定日 (週)	用量 (µg)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
0	50	12	4.44±3.05	828±714	65.6±43.4*1	0.0999±0.0958*1	6.99±7.36*1
	100	17	8.05±3.94	1,310±817	82.1±29.3*2	0.0562±0.0264*2	6.10±2.92*2
28	150	3	16.5±7.25	4,660±1,800	400*3	0.043*3	24.8*3
	250	3	35.7±9.62	9,710±2,870	249*3	0.0313*3	11.2*3
	300	1	33.3	9,360	214	0.0320	9.86
	350	3	42.5±33.3	12,400±9,850	—	0.0165、0.0767*4	—
	400	2	45.1、84.4	9,830、26,100	98.8*3	0.0406*3	5.79*3
	450	2	34.8、82.3	11,000、18,300	192*3	0.0244、0.0448	6.75*3
	500	13	50.3±17.8	13,100±4,920	184±44.8*5	0.0481±0.0116*5	12.8±4.73*5

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=7、*2 : n=8、*3 : n=1、*4 : n=2、*5 : n=9、— : 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : A17-102 試験<2018年5月~2019年7月>)

日本人及び外国人健康成人 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100、200 及び 300 µg を単回皮下投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、標的抗原との結合を介した非線形の CL が本薬の消失に影響を及ぼしたと考える、と申請者は説明している。

表 12 本薬の PK パラメータ

	用量 (µg)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
日本人	100	6	8.42±2.98	1,445±880	68.95±44.91*1	0.0647±0.0374*1	4.849±1.195*1
	200	6	35.21±11.19	6,230±2,106	67.11±51.46	0.0335±0.0103	2.777±1.839
	300	6	41.40±15.47	7,658±1,362	66.52±48.75	0.0392±0.0065	3.621±2.468
外国人	100	6	4.49±3.59*2	945±1,021*2	67.17±39.62*3	0.0850±0.0445*1	6.183±5.527*1
	200	6	19.22±10.54	3,534±2,759	52.07±56.76	0.1242±0.1347	4.303±3.003
	300	6	18.99±13.05	3,933±3,336	111.8±97.85*2	0.0831±0.0679*3	5.550±2.271*3

平均値±標準偏差、*1 : n=3、*2 : n=5、*3 : n=4

6.2.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されておらず、また本薬の臨床試験においても肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった。しかしながら、本薬はタンパク分解経路により消失すると考えられることから、肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方、他の IFN 製剤の投与によって肝機能障害が発現し、重度の肝機能障害を有する患者では症状が悪化する可能性があることに基づき、当該患者に対する注意喚起が行われていること（「ペガシス皮下注 90 µg、同皮下注 180 µg 添付文書」等参照）等を考慮し、本薬についても同様に、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、他の IFN 製剤の投与によって腎機能障害が発現し、重度の腎機能障害を有する患者では症状が悪化する可能性があることに基づき、当該患者に対する注意喚起が行われていること（「アボネックス筋注 30 µg ペン添付文書」等参照）等を考慮し、本薬についても同様に、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。

- 本薬はタンパク分解経路により消失すると考えられること。
- PPK 解析において、CLCr²⁷⁾ は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。

6.2.5 PPK 解析

海外第 I 相試験 (A09-102 試験)、海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験) 及び海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験) で得られた本薬の PK データ (200 例、1,538 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。なお、本薬の PK は、皮下投与部位からの吸収ラグタイムと 1 次吸収速度定数を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL/F、②V_c/F、③k_a、④k_{int} 及び⑤R_{tot,0} に対する共変量として、それぞれ①体重、BSA、AST、BMI、CLCr、性別、ALT、JAK2^{V617F} アレルバーデン及び血小板数、②年齢、対象患者 (PV 患者か否か)、性別及び体重、③年齢、性別及び体重、④BMI、体重及び BSA 並びに⑤対象患者 (PV 患者か否か) 及び JAK2^{V617F} アレルバーデンが検討された。その結果、本薬の①CL/F、②V_c/F 及び③k_a に対する有意な共変量として、①BSA 及び JAK2^{V617F} アレルバーデン、②対象患者 (PV 患者か否か) 並びに③年齢が選択された。当該共変量が本薬の PK パラメータに及ぼす影響はいずれも限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

²⁷⁾ PPK 解析に含まれた患者の CLCr (中央値 (最小値, 最大値)) は、71.7 (23.9, 152) mL/min/1.73 m² であった。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験)、海外第 III 相試験 (PEN-PV 試験) 及び海外第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{min}) と CHR²⁹⁾ との関連について検討された。その結果、本薬の AUC_{tau} と、CHR²⁹⁾ を達成した患者の割合との間に関連が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験)、海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験)、海外第 III 相試験 (PEN-PV 試験) 及び海外第 III 相試験 (CONTINUATION-PV 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{min}) と、重篤な有害事象、並びに本薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、血小板減少症、精神障害の有害事象、ALT 増加、AST 増加及び GGT 増加との関連について検討された。その結果、本薬の C_{min} の増加に伴い、本薬との因果関係が否定できない血小板減少症及び GGT 増加の発現率が増加する傾向が認められた。一方、その他の事象の発現率と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の発現状況は、本申請で提出されたすべての臨床試験で検討され、本薬が投与された PV 患者 (175 例) のうち、5 例 (2.9%) で本薬投与後に抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が検出された。

本薬が申請用法・用量で投与され、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった³⁰⁾ 201 試験では、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が陽性の患者 (3 例) の血清中本薬濃度 (いずれも BQL) は、陰性の患者 (24 例) の血清中本薬濃度 (範囲: BQL ~ 10.8 $\mu\text{g/mL}$) と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が陽性の患者数は限定的であったこと等を考慮すると、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

²⁸⁾ PPK 解析 (6.2.5 参照) により推定された。

²⁹⁾ 過去 3 カ月間で瀉血を要さず、Ht 値が 45% 未満、白血球数が $10 \times 10^9/\text{L}$ 未満かつ血小板数が $400 \times 10^9/\text{L}$ 未満。

³⁰⁾ 第 29 日目投与前。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す国内第 II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、表 13 に示す海外第 I 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	201	II	標準的な治療が困難な PV 患者	29	本薬 100 µg ^{*1} Q2W で開始し、50~500 µg Q2W の範囲で皮下投与（最大 12 カ月）	有効性 安全性 PK
		A17-102	I	健康成人	36	本薬 100、200 又は 300 µg を単回皮下投与	安全性 PK
	海外	PEGINVERA	I / II	PV 患者	51 ①25 ②51	① 本薬 50~540 µg を単回皮下投与 ② 本薬 100 µg ^{*1} で開始し、最大 450 µg で皮下投与。投与間隔は、投与開始 12 カ月までは Q2W、以降は Q2W 又は Q4W	有効性 安全性 PK
		PROUD-PV	III	HU による治療歴のない又は HU による治療歴のある PV 患者	254 ①127 ②127	① 本薬群：本薬 100 µg ^{*1} Q2W で開始し、50~500 µg Q2W の範囲で皮下投与（最大 12 カ月） ② HU 群：HU 500 mg QD で開始し、500~3,000 mg QD の範囲で経口投与（最大 12 カ月）	有効性 安全性
		CONTINUATION-PV	III	PROUD-PV 試験を完了した PV 患者 ^{*2}	171 ①95 ②76	① 本薬群：本薬維持用量 ^{*3} を Q2W、Q3W 又は Q4W で皮下投与 ② BAT 群：BAT ^{*4}	有効性 安全性
参考	海外	A17-101	I	健康成人	40 ①30 ②10	① 本薬 90、180 又は 270 µg を単回皮下投与 ② ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）180 µg を単回投与	安全性 PK
		A09-102	I	健康成人	48 ①36 ②12	① 本薬 24、48、90、180、225 又は 270 µg を単回皮下投与 ② ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）180 µg を単回投与	安全性 PK
		PEN-PV	III	PROUD-PV 試験を完了した PV 患者 ^{*5}	29	本薬 100 µg ^{*1} Q2W で開始し、50~500 µg Q2W の範囲で皮下投与	有効性 安全性

*1：HU による治療下の場合には 50 µg、*2：本薬群の患者の中には PEN-PV 試験に参加した患者も含む、*3：PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験において決定された用量が継続投与された、*4：治験担当医師の裁量で標準的な一次治療を実施することとされた、*5：PROUD-PV 試験を完了後、CONTINUATION-PV 試験に参加して一定の奏効が得られている患者を含む。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する臨床試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出された（6.2 参照）。当該試験において、治験薬投与期間又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：A17-102 試験<2018 年 5 月~2019 年 7 月>）

7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 201 試験<2019年12月~2021年■月>)

標準的な治療が困難な PV 患者³¹⁾ (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬の有効性、安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100 µg (HU による治療下の場合は 50 µg) を開始用量として Q2W で皮下投与し、その後は CHR (過去 3 カ月間で瀉血を要さず、Ht 値が 45% 未満、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 以下かつ血小板数が $400 \times 10^9/L$ 以下と定義) を達成するよう 50~500 µg Q2W の範囲で皮下投与することとされ³²⁾、最大 12 カ月投与することとされた。

本試験に登録された 29 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた本薬投与 9 及び 12 カ月の両時点において中央判定による CHR を達成した患者の割合³³⁾ [95%CI] (%) は、27.6 [12.7, 47.2] (8/29 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : PEGINVERA 試験<2010年9月~2018年1月>)

未治療及び既治療の PV 患者 (目標症例数 : ステージ 1 30 例、ステージ 2 51 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、ステージ 1 では、本薬 50~540 µg を単回皮下投与、ステージ 2 では、初回は本薬 150 µg、2 回目は本薬 225 µg、3 回目以降は Grade 3 又は持続する Grade 2 の毒性が発現しない限り本薬 300、400 及び 450 µg Q2W の順で皮下投与することとされ、その後当該用量を Q2W で最大 7.5 年間投与を継続することが可能とされた。なお、本薬を 12 カ月以上 Q2W で投与され、本薬投与によるベネフィットが得られた患者には本薬 Q4W 投与への切替えが可能とされた。

本試験に登録された 51 例 (ステージ 1 : 25 例、ステージ 2 : 51 例 (ステージ 1 に組み入れられた 25 例を含む)) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。ステージ 2 に登録された 51 例のうち、登録後に除外基準への抵触が判明した 5 例³⁴⁾ 及び最初の評価来院前に本薬の投与を中止した 4 例を除く 42 例が有効性の解析対象とされた。また、ステージ 1 に登録された 25 例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた本薬投与開始後 14 日間において、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、3/51 例 (5.9%) に認められた。死因は、くも膜下出血/心内膜炎/敗血症/てんかん重積、神経膠芽細胞腫及び自殺既遂各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

³¹⁾ 次の①~③のいずれかに該当する患者が標準的な治療が困難な PV 患者とされた。①長期の治療が想定される若年患者、②リスク分類が低リスクであるものの疾患に関連する症状及び徴候により細胞減少療法が推奨される患者、又は③HU の治療歴があり、ELN 基準 (Br J Haematol 2010; 148: 961-3) に基づく HU に不耐容の患者。なお、症候性脾腫を有する患者及び ELN 基準 (Br J Haematol 2010; 148: 961-3) に基づき HU に治療抵抗性の患者は除外された。

³²⁾ 本薬投与開始時点で HU が投与されている場合には、本薬の増量と並行して、HU を適切に漸減することとされた。

³³⁾ 標準的な治療が困難な PV 患者では自然寛解は望めないこと、及び PROUD-PV 試験の本薬群における 3 カ月時点の CHR 達成割合が 11%であったことを踏まえ、CHR 達成した患者の割合の閾値は 11%と設定された。

³⁴⁾ 臨床的に重要な精神疾患の既往を有する又は合併する 4 例、及び HU 以外の細胞減少療法を投与中の 1 例。

7.1.3.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：PROUD-PV 試験<2013年■月～2016年■月>）

HUによる治療歴のない又はHUによる治療歴のある³⁵⁾ PV患者（目標症例数：250例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外48施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬100 µg（HUを投与している場合は50 µg）を開始用量としてQ2Wで皮下投与し、目標血球パラメータ³⁶⁾を達成するよう50～500 µg Q2Wの範囲で皮下投与することとされた³²⁾。また、HU群では、HU 500 mgを開始用量としてQDで経口投与し、目標血球パラメータ³⁶⁾を達成するよう、500～3,000 mg QDの範囲で経口投与することとされた。いずれの群も最大12カ月投与することとされた。

本試験に登録された257例（本薬群127例、HU群130例）のうち、254例³⁷⁾（本薬群127例、HU群127例）に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、治験薬投与12カ月時点において①脾臓サイズの正常化及び②中央判定によるCHR（過去3カ月間で瀉血を要さず、Ht値が45%未満、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 未満かつ血小板数が $400 \times 10^9/L$ 未満と定義）をいずれも達成した患者の割合とされ、PROUD-PV試験の開始当初は、HU群に対する本薬群の優越性を検証する計画とされた。しかしながら、試験実施途中にDMCより主要解析を優越性の検証から非劣性の検証に変更する旨の勧告が行われたことを踏まえ、最後の被験者の最終来院後に治験実施計画書の改訂が行われ、HU群に対する本薬群の非劣性を検証する計画に変更された（治験実施計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））。主要評価項目とされたCHR率について、HU群と本薬群の差の95%CIの下限値が非劣性マージンとされた -10.5% ³⁸⁾を上回った場合に非劣性が検証されたとすることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた12カ月時点における①脾臓サイズの正常化及び②中央判定によるCHRをいずれも達成した患者の割合（%）は、本薬群21.3（26/122例）及びHU群27.6（34/123例）であり、HU群に対する本薬群の非劣性は検証されなかった（群間差[95%CI]（%）： -6.6 [$-17.2, 4.1$]（Mantel-Haenszel法））。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は本薬群1/127例（0.8%）に認められた。死因は神経膠芽細胞腫であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.3.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：CONTINUATION-PV 試験<2014年11月～継続中[データカットオフ日：20■年■月■日]>）

PROUD-PV試験を完了した³⁹⁾ PV患者（目標症例数：200例）を対象に、本薬の長期投与時の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外41施設で実施された。

³⁵⁾ HUによる治療歴のある（現在治療中も含む）患者は、次の①～③をすべて満たす患者が対象とされた。①HUに対して反応性がない、②HUによる総治療期間が3年より短い、及び③改変したELNコンセンサス会議基準（Blood 2009: 113; 4829-33）の定義に基づくHU治療抵抗性又はHU不耐容の患者。

³⁶⁾ 瀉血を要さず基準値上限が、Ht値40～42%、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 、血小板数約 $300 \times 10^9/L$ 。

³⁷⁾ 登録された257例のうちHU群に割付けられた3例は割付け日と同日に同意撤回したため、治験薬が投与されなかった。

³⁸⁾ 12カ月時点の本薬群のCHR率を25%、無治療によるCHR率を3～4%と仮定し、本薬と無治療の効果の差（ $25 - 4 = 21\%$ ）の半分の値である10.5%を非劣性マージンとして設定した。

³⁹⁾ PROUD-PV試験を完了した患者のうち、①PROUD-PV試験のベースライン時に（i）主要な血液学的パラメータ3つが中等度増加（Ht値50%以下、白血球数 $20 \times 10^9/L$ 以下かつ血小板数 $600 \times 10^9/L$ 以下）の場合、PROUD-PV試験完了時点で2つ以上が正常化、（ii）主要な血液学的パラメータ3つが著明増加（Ht値50%超、白血球数 $20 \times 10^9/L$ 超かつ血小板数 $600 \times 10^9/L$ 超）の場合、PROUD-PV試験完了時点で2つ以上が35%超の減少、又は（iii）脾腫を有した場

PROUD-PV 試験の本薬群及び HU 群の患者がそれぞれ CONTINUATION-PV 試験の本薬群及び BAT 群に割り付けられた。用法・用量は、本薬群では、PROUD-PV 試験で決定された用法・用量を開始用法・用量とし、血球数等に基づく用量調節基準に従って 50～500 µg の範囲で Q2W、Q3W 又は Q4W で皮下投与することとされ、BAT 群では治験担当医師の裁量で PV に対する標準的な一次治療を実施することとされ⁴⁰⁾、投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 171 例（本薬群 95 例、BAT 群 76 例）全例が FAS とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 3 カ月ごとの①脾臓サイズ正常かつ中央判定による CHR（過去 3 カ月間で瀉血を要さず、Ht 値が 45% 未満、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 未満かつ血小板数が $400 \times 10^9/L$ 未満と定義）をいずれも達成した患者の割合、並びに②疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）及び症状（微小血管障害、掻痒、頭痛）の回復又は臨床的改善かつ CHR を達成した患者の割合は、表 14 のとおりであった。

表 14 ①脾臓サイズ正常かつ CHR を達成した患者の割合並びに
②疾患に関連する徴候及び症状の回復又は臨床的改善かつ CHR を達成した患者の割合
(FAS、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

	評価時点	本薬群		BAT 群	
		評価例数	例数 (%)	評価例数	例数 (%)
①脾臓サイズ正常かつ CHR を達成した患者の割合	開始時点*	91	27 (29.7)	76	33 (43.4)
	3 カ月時点	89	26 (29.1)	37	15 (40.5)
	6 カ月時点	89	30 (33.7)	47	23 (48.9)
	9 カ月時点	88	35 (39.8)	56	20 (35.7)
	12 カ月時点	91	34 (37.4)	67	23 (34.3)
	15 カ月時点	90	32 (35.6)	71	26 (36.6)
	18 カ月時点	93	36 (38.7)	72	26 (36.1)
	21 カ月時点	89	39 (43.8)	69	23 (33.3)
	24 カ月時点	90	38 (42.2)	69	21 (30.4)
②疾患に関連する徴候及び症状の回復又は臨床的改善かつ CHR を達成した患者の割合	開始時点*	95	44 (46.3)	76	39 (51.3)
	3 カ月時点	94	46 (48.9)	52	21 (40.4)
	6 カ月時点	92	42 (45.7)	60	28 (46.7)
	9 カ月時点	95	50 (52.6)	65	24 (36.9)
	12 カ月時点	95	47 (49.5)	71	27 (38.0)
	15 カ月時点	95	43 (45.3)	76	32 (42.1)
	18 カ月時点	95	49 (51.6)	76	35 (46.1)
	21 カ月時点	95	53 (55.8)	76	30 (39.5)
	24 カ月時点	95	50 (52.6)	74	28 (37.8)

* : PROUD-PV 試験の最終評価時点

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 1/95 例（1.1%）、BAT 群 2/76 例（2.6%）に認められた。死因は、本薬群で不明 1 例、BAT 群で急性白血病/敗血症/肺炎及び突然死各 1 例であり、うち、BAT 群の急性白血病は治験治療との因果関係が否定されなかった。

合、PROUD-PV 試験完了時点で脾臓サイズの正常化を認めた患者、又は②PROUD-PV 試験完了時点で本薬投与の医学的ベネフィットを示すその他の明確な証拠がある患者が対象とされた。

⁴⁰⁾ 治験実施計画書において PV に対する標準的な一次治療に関する具体的な薬剤等の規定はなかった。なお、実際に行われた治療は、HU、IFN α (PV に対して本邦未承認)、ルキソリチニブ、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (PV に対して本邦未承認)、インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (本邦未承認)、本薬又はアセチルサリチル酸であった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出された。当該試験において、治験薬投与期間又は投与終了後 35 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : A17-101 試験<20 年 月 月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-3 : A09-102 試験<2009 年 月 月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : PEN-PV 試験<20 年 月 月>)

PROUD-PV 試験を完了した患者又は CONTINUATION-PV 試験の組み入れ患者 (目標症例数 : 30 例) を対象に、本薬自己投与の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された。

本試験に登録された 36 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は 201 試験の対象患者を、標準的な治療が困難な PV 患者と設定した理由について、以下のよう

に説明している。

HU による治療歴のない又は HU の治療歴のある PV 患者を対象とした PROUD-PV 試験において、主要評価項目とされた本薬投与後 12 カ月時点において①脾臓サイズの正常化及び②中央判定による CHR をいずれも達成した患者の割合について、対照群である HU 群に対する非劣性は検証されなかった (7.1.3.2 参照)。PROUD-PV 試験の結果から、本薬の臨床的位置付けについて検討した結果、本薬の投与対象となる患者は標準的な治療が困難な PV 患者であると考え、PROUD-PV 試験後に計画された 201 試験では、標準的な治療が困難な PV 患者³¹⁾を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験の対象患者に関する申請者の説明は一定の理解が可能であり、当該試験の対象患者における本薬の臨床的有用性を評価することは可能と判断した。

また、本申請において有効性に関する評価資料として、海外第Ⅲ相試験である PROUD-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験が提出されている。しかしながら、①PROUD-PV 試験は試験開始当初は HU 群に対する本薬群の優越性を検証する計画とされたものの、最後の被験者の最終来院後に HU 群に対する本薬群の非劣性を検証する計画に変更されていること (7.1.3.2 参照) 等から、PROUD-PV 試験を検証的試験として評価することは困難と考えること、②CONTINUATION-PV 試験は PROUD-PV 試験で本薬投与により一定の有効性が認められた患者のみが組み入れられていること等を考慮すると、PROUD-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験に基づき本薬の有効性を評価することには限界があると考え。

以上より、機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした 201 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、標準的な治療が困難な PV 患者に対する本薬の有効性は期待でき、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.2.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び悪性腫瘍の代表的な教科書における本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2022) : 血栓症のリスク分類が高リスクの PV 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとして推奨される (Category 2A⁴¹⁾)。また、HU 等の細胞減少療法が推奨されない低リスクの PV 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つとして推奨される (Category 2B⁴²⁾)。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内の診療ガイドライン (造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版 (日本血液学会編)) では PV の生命予後は良好であることから、PV の治療の主眼は合併する血栓症の予防であるとされ、血栓症のリスク分類 (低リスク (年齢60歳未満で、血栓症の既往なし) 又は高リスク (年齢60歳以上又は血栓症の既往あり)) に応じて治療を選択するとされている。低リスクの PV 患者では、瀉血及び低用量アスピリン投与、高リスクの PV 患者では、瀉血、低用量アスピリンに加え、HU 等の細胞減少療法が推奨されている。

PV に対して推奨される治療のうち、HU は細胞減少療法が必要とされる PV 患者に対する標準的な治療であるものの、皮膚潰瘍、遺伝毒性及び二次発がんが発現するリスクがある。

また、①低リスクの PV 患者のうち頻回の瀉血を要する患者や疾患関連症状を有する患者、又は②高リスクの PV 患者のうち年齢、合併症により HU 等の標準的な治療の適応が困難な患者に対する治療法は確立されていない。

以上のような状況において、標準的な治療が困難な PV 患者³¹⁾ を対象とした 201 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬は、上記①及び②に該当する患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本薬投与の対象となる標準的な治療が困難な PV に対して、ルキソリチニブが本邦において承認されているが、ルキソリチニブは感染症が発現又は悪化するリスクがあることから、免疫機能の低下した患者や高齢の患者に対しては本薬投与が優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、細胞減少療法が推奨されない低リスクの PV 患者及び HU 等の標準的な治療が困難な PV 患者に対する治療選択肢が限られていることを考慮すると、201 試験等で認められた有効性及び安全性の結果には臨床的意義があり (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は 201 試験で対象とされた標準的な治療が困難な PV 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

⁴¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁴²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

なお、本薬とルキソリチニブの臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で本薬との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の前治療歴等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、201 試験において主要評価項目とされた本薬投与後 9 及び 12 カ月の両時点において CHR を達成した患者の割合について、以下のように説明している。

下記の点等から、治療開始後 9 及び 12 カ月の両時点において CHR を達成することには臨床的意義があると考え、201 試験における主要評価項目を本薬投与後 9 及び 12 カ月の両時点において CHR を達成した患者の割合と設定した。

- 海外診療ガイドラインにおいて、CHR の定義として、Ht 値 45%未満、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 以下かつ血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下とされていること (Leukemia 2018;32:1057-69 等)。
- PV に対する治療法として瀉血が実施されるものの、瀉血により鉄欠乏に伴う爪及び皮膚障害、倦怠感、異食症、下肢静止不能症候群等が生じる場合があること (Leukemia 2018; 32: 2077-81)、瀉血による鉄欠乏に対して鉄補充療法を実施した場合、Ht 値の急激な上昇を来す場合があること (Leukemia 2018; 32: 2077-81) から、瀉血を要せずに CHR を達成することには臨床的意義があると考えること。
- PV 患者において治療開始後 9 及び 12 カ月時点で有効性の評価を行うことの臨床的意義は確立していないものの、PV の治療目標は血球数を長期にコントロールし血栓症の発現を抑制することであり、12 カ月間の治療期間において、治療開始 6 カ月後以降瀉血を要せず CHR を達成することには臨床的意義があると考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験の対象患者において CHR を達成することには臨床的意義があると考えた旨の申請者の説明は一定の理解は可能であるものの、評価時点として本薬投与後 9 及び 12 カ月の両時点と設定した根拠は乏しいと考える。したがって、201 試験における本薬の有効性の評価にあたっては、主要評価項目とされた本薬投与後 9 及び 12 カ月の両時点において CHR を達成した患者の割合に加えて、副次評価項目とされた経時的な (本薬投与後 3、6、9 及び 12 カ月の各時点における) CHR を達成した患者の割合、CHR 持続期間等を含めて総合的に検討することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

201 試験において、主要評価項目とされた本薬投与後 9 及び 12 カ月の両時点において CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は 27.6 [12.7, 47.2] (8/29 例) であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (11%) を上回った (7.1.2.1 参照)。なお、HU による治療歴のある患者及び HU による治療歴のない患者における CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は、それぞれ 20.0 [4.3, 48.1] (3/15 例) 及び 35.7 [12.8, 64.9] (5/14 例) であった。

また、副次評価項目の一つとされた本薬投与後 3、6、9 及び 12 カ月の各時点において CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は、それぞれ 3.5 [0.1, 17.8] (1/29 例)、34.5 [17.9, 54.3] (10/29 例)、31.0 [15.3, 50.8] (9/29 例) 及び 51.7 [32.5, 70.6] (15/29 例)、CHR の持続期間の中央値 (最小値, 最大値) (カ月) は、3.7 (0.0, 6.6) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験において CHR を達成した患者が一定程度認められたことに加え、認められた CHR が一定期間持続していたこと等も考慮すると、標準的な治療が困難な PV 患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、上記の有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、201 試験及び PROUD-PV 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

201 試験及び PROUD-PV 試験における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の概要（201 試験及び PROUD-PV 試験）

	例数 (%)		
	201 試験	PROUD-PV 試験	
		29 例	本薬群 127 例
全有害事象	29 (100)	104 (81.9)	111 (87.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	24 (18.9)	27 (21.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.8)	0
重篤な有害事象	1 (3.4)	14 (11.0)	11 (8.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.4)	7 (5.5)	2 (1.6)
治験薬の休薬に至った有害事象	1 (6.9)	12 (9.4)	16 (12.6)
治験薬の減量に至った有害事象	2 (6.9)	31 (24.4)	70 (55.1)

201 試験及び PROUD-PV 試験のいずれかで発現率が 20% 以上の有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

SOC PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
			本薬群		HU 群	
	29 例		127 例		127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29 (100)	0	104 (81.9)	24 (18.9)	111 (87.4)	27 (21.3)
臨床検査						
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	8 (27.6)	0	0	0	0	0
ALT 増加	6 (20.7)	0	9 (7.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	1 (3.4)	0	19 (15.0)	1 (0.8)	36 (28.3)	4 (3.1)
貧血	3 (10.3)	0	8 (6.3)	0	31 (24.4)	1 (0.8)
白血球減少症	0	0	11 (8.7)	2 (1.6)	27 (21.3)	4 (3.1)
皮膚障害						
脱毛症	16 (55.2)	0	6 (4.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	8 (27.6)	0	16 (12.6)	0	17 (13.4)	0
インフルエンザ様疾患	8 (27.6)	0	7 (5.5)	0	2 (1.6)	0
消化管障害						
下痢	9 (31.0)	0	8 (6.3)	0	10 (7.9)	1 (0.8)

201 試験において認められた重篤な有害事象は胃腸炎 1 例 (3.4%) であり、本薬との因果関係は否定された。PROUD-PV 試験の本薬群で認められた重篤な有害事象は心房細動、心房粗動、洞性頻脈、上室性頻脈、虫垂炎、憩室炎、敗血症性ショック、神経膠芽細胞腫、精母細胞性セミノーマ、腎嚢胞切除、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、関節リウマチ、卒中の出血性変化、虚血性脳卒中、急性腎障害、多臓器不全、急性胆嚢炎、子宮ポリープ各 1 例 (0.8%) であり、このうち、心房細動、心房粗動、関節リウマチ各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

PROUD-PV 試験において、HU 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は認められなかった。同様に、発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象及び発現率が 5%以上高かった治験薬の減量は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

PROUD-PV 試験の本薬群と比較して、201 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労 (日本人患者 8 例 (27.6%)、外国人患者 16 例 (12.6%)、以下、同順)、インフルエンザ様疾患 (8 例 (27.6%)、7 例 (5.5%))、注射部位反応 (4 例 (13.8%)、0 例)、倦怠感 (3 例 (10.3%)、0 例)、ALT 増加 (6 例 (20.7%)、9 例 (7.1%))、AST 増加 (5 例 (17.2%)、8 例 (6.3%))、尿中 β 2 ミクログロブリン増加 (8 例 (27.6%)、0 例)、肝機能異常 (4 例 (13.8%)、0 例)、血中クレアチニン増加 (3 例 (10.3%)、0 例)、脱毛症 (16 例 (55.2%)、6 例 (4.7%))、湿疹 (4 例 (13.8%)、1 例 (0.8%))、下痢 (9 例 (31.0%)、8 例 (6.3%))、齲歯 (4 例 (13.8%)、0 例)、上咽頭炎 (5 例 (17.2%)、4 例 (3.1%)) 及び胃腸炎 (4 例 (13.8%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象、並びに発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験及び PROUD-PV 試験の本薬群で発現率が高い有害事象が認められているものの、認められた有害事象は概ね Grade 3 以下であったことを考慮すると、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、201 試験において検討された日本人患者数は限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 201 試験及び PROUD-PV 試験における安全性の結果を基に、複数例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の有害事象である肝機能障害に着目して検討を行った。

7.R.3.2 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝障害（狭域及び広域）」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における肝機能障害の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの試験で発現率が 5%以上の肝機能障害の発現状況（201 試験及び PROUD-PV 試験）

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	15 (51.7)	0	30 (23.6)	6 (4.7)	5 (3.9)	1 (0.8)
ALT 増加	6 (20.7)	0	9 (7.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
AST 増加	5 (17.2)	0	8 (6.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
GGT 増加	5 (17.2)	0	18 (14.2)	6 (4.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能検査異常	4 (13.8)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (3.4)	0	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0

201 試験において、本薬の減量に至った肝機能障害は 1 例（3.4%）に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、本薬の投与中止に至った肝機能障害及び本薬の休薬に至った肝機能障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、治験薬の休薬に至った肝機能障害は本薬群 3 例（2.4%）に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は本薬群 9 例（7.1%）、HU 群 1 例（0.8%）に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び治験薬の投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

なお、201 試験における 1 例（血中ビリルビン増加/AST 増加/ALT 増加）、PROUD-PV 試験における 17 例（血中ビリルビン増加/AST 増加/ALT 増加）は、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

201 試験及び PROUD-PV 試験において、Hy's law の基準を満たす肝機能障害が複数例に認められていること、及び本薬と同様の作用機序を有する IFN 製剤の添付文書において肝機能障害が注意喚起されていることを考慮すると、本薬投与時には肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 その他

本薬と同様の作用機序を有する IFN 製剤の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象のうち、上記で検討した以外の事象（精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症）の本薬投与による発現状況は以下のとおりであった。なお、HUS・TTP⁴³⁾ 及び過敏症⁴⁴⁾ については、本申請で提出された臨床試験において認められなかった。

① 精神神経障害

精神神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「精神障害」及び「神経系障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における精神神経障害の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの試験で発現率が 5%以上の精神神経障害の発現状況（201 試験及び PROUD-PV 試験）

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神神経障害	6 (20.7)	0	36 (28.3)	2 (1.6)	32 (25.2)	0
浮動性めまい	2 (6.9)	0	12 (9.4)	0	10 (7.9)	0
頭痛	2 (6.9)	0	12 (9.4)	0	12 (9.4)	0
不眠症	2 (6.9)	0	4 (3.1)	0	5 (3.9)	0

201 試験において、死亡に至った精神神経障害、重篤な精神神経障害、本薬の投与中止に至った精神神経障害、本薬の休薬に至った精神神経障害、及び本薬の減量に至った精神神経障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、重篤な精神神経障害は本薬群 2 例（1.6%、不安及び虚血性脳卒中各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った精神神経障害は本薬群 1 例（0.8%）に認められた。治験薬の休薬に至った精神神経障害は本薬群 2 例（1.6%）に認められた。治験薬の減量に至った精神神経障害は本薬群 3 例（2.4%）及び HU 群 1 例（0.8%）に認められた。死亡に至った精神神経障害は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った精神神経障害は、PEGIVERA 試験で 2 例（3.9%：自殺既遂、てんかん重積状態、くも膜下出血各 1 例（重

⁴³⁾ MedDRA PT の「非定型溶血性尿毒症症候群」、「溶血性尿毒症症候群」及び「血栓性血小板減少性紫斑病」に該当する事象。

⁴⁴⁾ MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域及び広域）」に該当する PT。

複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な精神神経障害は、PEGINVERA 試験で 10 例 (19.6% : 一過性脳虚血発作 3 例、うつ病 2 例、急性ストレス反応、レヴィ小体型認知症、てんかん重積状態、くも膜下出血、適応障害、眼帯状疱疹及び自殺既遂各 1 例 (重複あり)) に認められ、このうち、うつ病 2 例、急性ストレス反応 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。CONTINUATION-PV 試験において、重篤な精神神経障害は、本薬群 2 例 (2.1% : 脳症、卒中の出血性変化及び虚血性脳卒中各 1 例 (重複あり))、BAT 群 1 例 (1.3% : うつ病) に認められ、いずれも治験治療との因果関係は否定された。

申請者は、本申請で提出されたすべての臨床試験における自殺に関連する有害事象⁴⁵⁾ の発現状況について、以下のように説明している。

201 試験において、全 Grade の自殺に関連する有害事象は 1 例 (3.4% : 自殺念慮) に認められ、本薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の自殺に関連する有害事象、死亡に至った自殺に関連する有害事象及び重篤な自殺に関連する有害事象は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、全 Grade の自殺に関連する有害事象は本薬群 8 例 (6.3% : うつ病及び気分動揺各 2 例、気分変化、無感情、抑うつ気分及び感情的苦悩各 1 例)、HU 群 1 例 (0.8% : うつ病及び気分変化各 1 例 (重複あり)) に認められ、このうち、本薬群の気分動揺 2 例、気分変化及び感情的苦悩各 1 例、HU 群の気分変化 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の自殺に関連する有害事象、死亡に至った自殺に関連する有害事象及び重篤な自殺に関連する有害事象は認められなかった。

CONTINUATION-PV 試験において、全 Grade の自殺に関連する有害事象は本薬群 4 例 (4.2% : うつ病及び気分動揺各 2 例、気分変化 1 例 (重複あり))、BAT 群 2 例 (2.6% : うつ病 2 例) に認められ、このうち、本薬群の気分動揺 2 例、うつ病及び気分変化各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の自殺に関連する有害事象は BAT 群 1 例 (1.3% : うつ病) に認められ、治験治療との因果関係は否定された。重篤な自殺に関連する有害事象は BAT 群 1 例 (1.3% : うつ病) に認められた。死亡に至った自殺に関連する有害事象は認められなかった。

PEGINVERA 試験において、全 Grade の自殺に関連する有害事象は 14 例 (27.5% : うつ病 8 例、抑うつ症状及び気力低下各 2 例、無感情、自殺既遂、泣き、抑うつ気分及び気分変化各 1 例) に認められ、このうち、うつ病 5 例、抑うつ症状及び気力低下各 2 例、無感情及び気分変化各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の自殺に関連する有害事象は 4 例 (7.8% : うつ病 3 例、自殺既遂 1 例) であり、このうち、うつ病 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った自殺に関連する有害事象は 1 例 (自殺既遂 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な自殺に関連する有害事象は 1 例 (自殺既遂 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

A17-102 試験、A17-101 試験、A09-102 試験及び PEN-PV 試験において、自殺に関連する有害事象は認められなかった。

② 感染症

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

⁴⁵⁾ MedDRA SMQ の「うつ病および自殺/自傷 (狭域及び広域) 」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における感染症の発現状況は、表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	13 (44.8)	0	33 (26.0)	3 (2.4)	44 (34.6)	3 (2.4)
上咽頭炎	5 (17.2)	0	4 (3.1)	0	8 (6.3)	0
胃腸炎	4 (13.8)	0	0	0	0	0
麦粒腫	2 (6.9)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	10 (7.9)	2 (1.6)

201 試験において、重篤な感染症は 1 例 (3.4% : 胃腸炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症、本薬の投与中止に至った感染症、本薬の休薬に至った感染症及び本薬の減量に至った感染症は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、重篤な感染症は本薬群 3 例 (2.4% : 虫垂炎、憩室炎及び敗血症性ショック各 1 例)、HU 群 1 例 (0.8% : 急性腎盂腎炎) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬群 1 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬群 4 例 (3.1%)、HU 群 6 例 (4.7%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬群 1 例 (0.8%)、HU 群 3 例 (2.4%) に認められた。死亡に至った感染症は認められなかった。

③ 消化管障害

消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における感染症の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの試験で発現率が 5%以上の消化管障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	15 (51.7)	0	23 (18.1)	0	42 (33.1)	3 (2.4)
下痢	9 (31.0)	0	8 (6.3)	0	10 (7.9)	1 (0.8)
齲歯	4 (13.8)	0	0	0	0	0
腹痛	2 (6.9)	0	7 (5.5)	0	7 (5.5)	1 (0.8)
口内炎	2 (6.9)	0	2 (1.6)	0	0	0
悪心	1 (3.4)	0	3 (2.4)	0	15 (11.8)	0

201 試験において、死亡に至った消化管障害、重篤な消化管障害、本薬の投与中止に至った消化管障害、本薬の休薬に至った消化管障害及び本薬の減量に至った消化管障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、治験薬の休薬に至った消化管障害は、本薬群 1 例 (0.8%)、HU 群 7 例 (5.5%) に認められた。治験薬の減量に至った消化管障害は本薬群 1 例 (0.8%) 及び HU 群 5 例 (3.9%) に認められた。死亡に至った消化管障害、重篤な消化管障害及び治験薬の投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

④ 骨髄抑制

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (狭域及び広域)」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における骨髄抑制の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの試験で発現率が 5%以上の骨髄抑制の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	5 (17.2)	0	37 (29.1)	3 (2.4)	73 (57.5)	13 (10.2)
貧血	3 (10.3)	0	8 (6.3)	0	31 (24.4)	1 (0.8)
白血球数減少	2 (6.9)	0	3 (2.4)	0	4 (3.1)	1 (0.8)
血小板数減少	1 (3.4)	0	2 (1.6)	0	8 (6.3)	2 (1.6)
白血球減少症	0	0	11 (8.7)	2 (1.6)	27 (21.3)	4 (3.1)
血小板減少症	1 (3.4)	0	19 (15.0)	1 (0.8)	36 (28.3)	4 (3.1)

201 試験において、本薬の減量に至った骨髄抑制は 1 例 (3.4%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制、本薬の投与中止に至った骨髄抑制及び本薬の休薬に至った骨髄抑制は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 1 例 (0.8%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は、本薬群 4 例 (3.1%)、HU 群 12 例 (9.4%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は、本薬群 15 例 (11.8%)、HU 群 63 例 (49.6%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

⑤ 糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害

糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「内分泌障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
糖尿病・甲状腺機能障害等の 内分泌障害	3 (10.3)	0	6 (4.7)	0	2 (1.6)	0
甲状腺機能低下症	2 (6.9)	0	3 (2.4)	0	1 (0.8)	0
無痛性甲状腺炎	1 (3.4)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (0.8)	0	1	0
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
甲状腺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0

201 試験において、本薬の投与中止に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は 1 例 (3.4%) に認められた。死亡に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害、重篤な糖尿病・甲状腺機能障害

等の内分泌障害、本薬の休薬に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害、及び本薬の減量に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、治験薬の投与中止に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は本薬群 3 例 (2.4%) に認められた。治験薬の休薬に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は本薬群 2 例 (1.6%) に認められた。治験薬の減量に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は本薬群 1 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害及び重篤な糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害は認められなかった。

⑥ 心臓障害

心臓障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における心臓障害の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの試験で発現率が 5%以上の心臓障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	4 (13.8)	0	12 (9.4)	1 (0.8)	10 (7.9)	2 (1.6)
動悸	2 (6.9)	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0

201 試験において、本薬の休薬に至った心臓障害は 1 例 (3.4%) に認められた。死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、本薬の投与中止に至った心臓障害及び本薬の減量に至った心臓障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、重篤な心臓障害は本薬群 3 例 (2.4%、心房細動、洞性頻脈、心房粗動及び上室性頻脈各 1 例 (重複あり)、HU 群 3 例 (2.4%、心房細動 2 例及び心不全、急性心不全及び心嚢液貯留各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った心臓障害は HU 群 1 例 (0.8%) に認められた。治験薬の休薬に行った心臓障害は本薬群 1 例 (0.8%) 及び HU 群 1 例 (0.8%) に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害は HU 群 1 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った心臓障害は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った心臓障害は PEGINVERA 試験で 1 例 (2.0% : 心内膜炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な心臓障害は PEGINVERA 試験で 3 例 (5.9% : 急性心筋梗塞、心房細動及び心内膜炎各 1 例)、CONTINUATION-PV 試験の本薬群で 2 例 (2.1% : 心房細動、心房粗動及び洞性頻脈各 1 例)、BAT 群で 2 例 (2.6% : 心房細動及び心嚢液貯留各 1 例)、PEN-PV 試験で 1 例 (2.8% : 心房細動 1 例) に認められ、このうち、PEGINVERA 試験の心房細動 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

⑦ 皮膚障害

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における皮膚障害の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの試験で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	21 (72.4)	0	23 (18.1)	1 (0.8)	21 (16.5)	0
脱毛症	16 (55.2)	0	6 (4.7)	0	0	0
湿疹	4 (13.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
そう痒症	3 (10.3)	0	10 (7.9)	0	8 (6.3)	0
発疹	2 (6.9)	0	3 (2.4)	0	4 (3.1)	0

201 試験において、本薬の減量に至った皮膚障害は 2 例 (6.9%) に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、本薬の投与中止に至った皮膚障害及び本薬の休薬に至った皮膚障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、治験薬の投与中止に至った皮膚障害は本薬群 1 例 (0.8%)、HU 群 1 例 (0.8%) に認められた。治験薬の休薬に至った皮膚障害は本薬群 2 例 (1.6%) に認められた。治験薬の減量に至った皮膚障害は本薬群 5 例 (3.9%)、HU 群 1 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかった。

⑧ 眼障害

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における眼障害の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの試験で発現率が 5%以上の眼障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	6 (20.7)	0	19 (15.0)	0	14 (11.0)	1 (0.8)
ドライアイ	2 (6.9)	0	4 (3.1)	0	2 (1.6)	0
羞明	2 (6.9)	0	0	0	0	0

201 試験及び PROUD-PV 試験において、死亡に至った眼障害、重篤な眼障害、治験薬の投与中止に至った眼障害、治験薬の休薬に至った眼障害及び治験薬の減量に至った眼障害は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は、PEGIVERA 試験で 3 例 (5.9%：複視、眼帯状疱疹及び眼外傷各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⑨ 出血

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血 (狭域及び広域)」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における出血の発現状況は、表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの試験で2例以上に認められた出血の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	2 (6.9)	0	9 (7.1)	0	16 (12.6)	0
鼻出血	0	0	2 (1.6)	0	2 (1.6)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	4 (3.1)	0
血腫	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0
挫傷	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0
皮下出血	0	0	0	0	2 (1.6)	0

201 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、本薬の投与中止に至った出血、本薬の休薬に至った出血及び本薬の減量に至った出血は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、重篤な出血は本薬群 1 例 (0.8%、卒中の出血性変化)、HU 群 1 例 (0.8% : 皮下出血) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬に至った出血は、本薬群 1 例 (0.8%) に認められた。治験薬の減量に至った出血は本薬群 1 例 (0.8%)、HU 群 4 例 (3.1%) に認められた。死亡に至った出血及び治験薬の投与中止に至った出血は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った出血は PEGINVERA 試験で 1 例 (2.0% : くも膜下出血) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は PEGINVERA 試験で 4 例 (7.8% : 出血性膀胱炎、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃腸障害及びくも膜下出血各 1 例)、CONTINUATION-PV 試験の本薬群で 2 例 (2.1% : 卒中の出血性変化及び臍出血各 1 例)、BAT 群で 1 例 (1.3% : 皮下血腫) に認められ、いずれも治験治療との因果関係は否定された。

⑩ 急性腎障害

急性腎障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性腎不全 (狭域及び広域)」に該当する PT を集計した。

201 試験及び PROUD-PV 試験における急性腎障害の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 急性腎障害の発現状況 (201 試験及び PROUD-PV 試験)

PT (MedDRA/J ver.23.0)	例数 (%)					
	201 試験		PROUD-PV 試験			
	29 例		本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	3 (10.3)	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	3 (10.3)	0	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0
血中尿素増加	0	0	1 (1.6)	0	0	0

201 試験において、死亡に至った急性腎障害、重篤な急性腎障害、本薬の投与中止に至った急性腎障害、本薬の休薬に至った急性腎障害及び本薬の減量に至った急性腎障害は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、重篤な急性腎障害は本薬群 1 例 (0.8% : 急性腎障害) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った急性腎障害は、本薬群 1 例 (0.8%) に認められ

た。死亡に至った急性腎障害、治験薬の休薬に至った急性腎障害及び治験薬の減量に至った急性腎障害は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った急性腎障害及び重篤な急性腎障害は認められなかった。

⑪ ILD

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域及び広域）」に該当する PT 並びに MedDRA PT の「間質性肺疾患」及び「特発性間質性肺疾患」を集計した。

201 試験において、ILD は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、ILD は本薬群 1 例（0.8%：肺臓炎）に認められた。治験薬の投与中止に至った ILD は本薬群 1 例（0.8%）に認められた。死亡に至った ILD、重篤な ILD、治験薬の休薬に至った ILD 及び治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。

⑫ 血栓塞栓症

血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「アテローム塞栓症」、「カルシウム塞栓症」、「異物塞栓症」、「冠動脈塞栓症」、「肝静脈塞栓症」、「肝動脈塞栓症」、「奇異性塞栓症」、「空気塞栓症」、「頸静脈、鎖骨下動脈塞栓症」、「塞栓症」、「産科的肺塞栓症」、「脂肪塞栓症」、「脂肪塞栓症候群」、「腫瘍性塞栓症」、「処置後肺塞栓症」、「小脳塞栓症」、「腎静脈塞栓症」、「静脈塞栓症」、「脊髄動脈塞栓症」、「大静脈塞栓症」、「大腿動脈塞栓症」、「大脳動脈塞栓症」、「腸間膜静脈塞栓症」、「腸骨動脈塞栓症」、「転移性肺塞栓症」、「動脈塞栓症」、「脳ガス塞栓症」、「脳幹塞栓症」、「脳実質外動脈塞栓症」、「脳微小塞栓症」、「敗血症性脳塞栓症」、「敗血症性肺塞栓症」、「肺塞栓症」、「肺油性微小塞栓症」、「微小塞栓症」、「末梢血管塞栓症」、「網膜動脈塞栓症」、「門脈塞栓症」、「羊水塞栓症」、「脾臓塞栓症」及び「深部静脈血栓症」を集計した。

201 試験において血栓塞栓症は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、血栓塞栓症は HU 群で 1 例（0.8%：塞栓症）に認められた。当該事象は Grade 3 以下であったものの重篤な事象であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った血栓塞栓症、治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症、治験薬の休薬に至った血栓塞栓症及び治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。重篤な血栓塞栓症は PEGINVERA 試験で 2 例（3.9%：肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

⑬ 自己免疫疾患

自己免疫疾患に関連する有害事象として、MedDRA PT の「温式自己免疫性溶血性貧血」、「自己免疫性ぶどう膜炎」、「自己免疫性ニューロパチー」、「自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症」、「自己免疫性リンパ増殖症候群」、「自己免疫性肝炎」、「自己免疫性関節炎」、「自己免疫性眼障害」、「自己免疫性筋炎」、「自己免疫性好中球減少症」、「自己免疫性甲状腺炎」、「自己免疫性甲状腺機能低下症」、「自己免疫性甲状腺障害」、「自己免疫性高脂血症」、「自己免疫性再生不良性貧血」、

「自己免疫性小脳性運動失調」、「自己免疫性心筋炎」、「自己免疫性心膜炎」、「自己免疫性腎炎」、「自己免疫性水疱性疾患」、「自己免疫性大腸炎」、「自己免疫性脱髄性疾患」、「自己免疫性胆管炎」、「自己免疫性腸症」、「自己免疫性内耳疾患」、「自己免疫性内分泌障害」、「自己免疫性脳炎」、「自己免疫性脳症」、「自己免疫性肺疾患」、「自己免疫性汎血球減少症」、「自己免疫性皮膚炎」、「自己免疫性貧血」、「自己免疫性網膜症」、「自己免疫性溶血性貧血」、「自己免疫性膵炎」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病」、「多腺性自己免疫性症候群 1 型」、「多腺性自己免疫性症候群 2 型」、「多腺性自己免疫性症候群 3 型」及び「慢性自己免疫性糸球体腎炎」を集計した。

201 試験において自己免疫疾患は認められなかった。

PROUD-PV 試験において、自己免疫疾患は本薬群 1 例 (0.8%：自己免疫性甲状腺炎)、HU 群 1 例 (0.8%：自己免疫性甲状腺炎) に認められた。いずれも Grade 3 以下の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

また、本申請で提出された 201 試験及び PROUD-PV 試験以外の臨床試験において、死亡に至った自己免疫疾患及び重篤な自己免疫疾患は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病・甲状腺機能障害等の内分泌障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症について、一部の事象について本薬の臨床試験において発現率が高かったものの、認められた事象の大部分は Grade 3 以下であった。また、一部の事象について重篤な有害事象が認められているものの、当該事象の大部分は本薬との因果関係は否定されている。しかしながら、本薬と同様の作用機序を有する複数の IFN 製剤の添付文書において、これらの事象について注意喚起されていることを考慮すると、本薬投与時にはこれらの有害事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるこれらの有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 症候性脾腫を有する患者及び HU に治療抵抗性の患者を対象とした臨床試験は実施されていない。
- 臨床成績の項の内容を参照し、本薬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。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした 201 試験において、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験成績に基づき、本薬の効能・効果を「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定した。なお、201 試験では、標準的な治療が困難な PV 患者として、「長期の治療が想定される若年患者」、「リスク分類が低リスクであるものの疾患に関連する症状及び徴候により細胞減少療法が推奨される患者」、又は「HU の治療歴があり、ELN 基準（Br J Haematol 2010; 148: 961-3）に基づき HU に不耐容⁴⁶⁾ の患者」のいずれかを満たす場合と設定した。

また、本薬の適応患者の選択に際して、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、当該内容を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することとした。

機構は、201 試験において、①症候性脾腫を有する PV 患者及び②HU に治療抵抗性⁴⁷⁾ の PV 患者を組入れ対象から除外した経緯、並びに①及び②の患者に対する本薬投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①の患者では、本薬の緩徐な用量漸増の間に病態が進行する可能性があること、②の患者では、病態が進行している可能性があることから、201 試験では、①及び②の患者を組入れ対象から除外した。

また、現時点で①及び②の患者を対象に、本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して本薬の投与が推奨できる根拠は十分に得られていない。しかしながら、201 試験において、脾臓サイズが増大した患者は認められなかったこと、HU による治療歴のある患者に対して本薬投与により CHR を達成した患者が認められていること（7.R.2.3 参照）に加え、本薬の投与対象である標準的な治療が困難な PV 患者に対する治療選択肢が限られていること等を考慮すると、①及び②の患者に対して本薬を投与する臨床的意義があり、本薬の効能・効果から、当該患者を明確に除外する必要はないと考える。ただし、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、症候性脾腫を有する患者及び HU に治療抵抗性の患者を対象とした臨床試験は実施されていない旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、前治療歴等を含む 201 試験における標準的な治療が困難な PV 患者の定義等を記載し、効能・効果に関連する注意において、下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

⁴⁶⁾ (i) 部分奏効以上の反応性のある HU の最小投与量でも白血球数 $1.0 \times 10^9/L$ 未満、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 未満若しくはヘモグロビン量が 100 g/L 未満、又は (ii) いずれの HU の投与量でも下腿潰瘍等の非血液毒性のため継続投与が困難。

⁴⁷⁾ HU を 2 g/日 以上 3 カ月間投与しても①Ht 値 45% 以下を維持するために瀉血を要する、②血小板数 $400 \times 10^9/L$ 超かつ白血球数 $10 \times 10^9/L$ 超、又は③肋骨縁下の触知による 10 cm 超の脾臓サイズ縮小が 50% 未満、又は脾腫に関連する症状が消失しない。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回100 μ g（他の細胞減少療法剤を投与中の場合は50 μ g）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態（血液所見、症状等）により適宜増減するが、増量は原則として50 μ gずつ行い、1回500 μ gを超えないこと。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量に関連する注意>

- 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。
- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1回100 μ g（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50 μ g）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50 μ gずつ行い、1回500 μ gを超えないこと。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 副作用発現時の本薬の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の検討結果を基に、201 試験の本薬の用法・用量を、本薬100 μ g（HUによる治療下の場合は50 μ g）を開始用量としてQ2Wで皮下投与し、その後はCHRを達成するよう50～500 μ g Q2Wの範囲で最大12カ月皮下投与することと設定した。

- 未治療及び既治療のPV患者を対象としたPEGIVERA試験において、本薬のMTDは540 μ gと決定されたこと。
- 未治療及び既治療のPV患者を対象としたPROUD-PV試験において、本薬100 μ g（HUを投与している場合は50 μ g）を開始用量としてQ2Wで皮下投与し、目標血球パラメータ³⁶⁾を達成するよう50～500 μ g Q2Wの範囲で最大12カ月皮下投与する用法・用量の忍容性が示されたこと。

上記の設定で実施された 201 試験において、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本申請用法・用量を設定した。また、PFS である本薬の正確な量を投与するためあらかじめ必要薬液量を調整しておくことが重要と考えること、本薬により期待される効果を得るためには、定期的な血液学的検査により、血液学的奏効が得られているかを確認する必要があると考えることから、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することとした。

- 過量投与を防ぐため、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。
- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。

機構は、201 試験における本薬の投与期間は最大 12 カ月と設定されていた一方、CONTINUATION-PV 試験及び PEGINVERA 試験では、①本薬の 12 カ月以上の投与が可能とされていたこと、及び②本薬の 12 カ月投与後、本薬投与によるベネフィットが得られた患者には本薬 Q4W 投与への切替えが可能とされていたことから、①本薬の投与期間及び②本薬の投与間隔について説明を求め、申請者は以下のよう

① 本薬の投与期間について

日本人の PV 患者に対して 12 カ月を超えて本薬が投与された投与経験はないものの、下記の点等を考慮すると、本薬の用法・用量において投与期間を 12 カ月までと限定する必要はないと考える。

- 以下の点から、本薬の有効性、安全性及び PK に国内外差は認められないと考えること。
 - 201 試験及び PROUD-PV 試験の本薬群における、本薬投与 12 カ月時点において CHR を達成した患者の割合は、それぞれ 51.7% 及び 43.1% であったこと。
 - 201 試験及び PROUD-PV 試験の本薬群における有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）。
 - 日本人及び外国人健康成人を対象とした A17-102 試験において、本薬を投与した際の本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.2.1 参照）。
- 12 カ月を超えて本薬が投与された CONTINUATION-PV 試験において、本薬の有効性の持続が認められていること（7.1.3.3 参照）。
- PROUD-PV 試験の本薬群と CONTINUATION-PV 試験における本薬の安全性の概要は表 28 のとおりであり、当該試験の結果から、12 カ月を超えて本薬を投与することによる安全性上の懸念はないと考えること。

表 28 安全性の概要 (PROUD-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験)

	例数 (%)	
	PROUD-PV 試験	CONTINUATION-PV 試験
	本薬群 127 例	本薬群 95 例
全有害事象	104 (81.9)	87 (91.6)
Grade 3 以上の有害事象	24 (18.9)	36 (37.9)
死亡に至った有害事象	1 (0.8)	1 (1.1)
重篤な有害事象	14 (11.0)	17 (17.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (5.5)	7 (7.4%)
治験薬の休薬に至った有害事象	12 (9.4)	22 (23.2)
治験薬の減量に至った有害事象	31 (24.4)	43 (45.3)

- PV の治療目標は長期的に血球数をコントロールすることであり、本薬の長期投与には臨床的意義があると考えること。

② 本薬の投与間隔について

日本人の PV 患者を対象に、本薬を Q4W で投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、本薬の Q4W 投与は推奨されないと考えることから、本薬の投与間隔は Q2W とすることが適切であると考えます。なお、現在、日本人の PV 患者を対象に本薬を Q4W で投与した際の有効性及び安全性を検討する臨床試験が実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項で設定されていた過量投与を防ぐため、あらかじめ PFS 内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与する旨の注意喚起については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切であると考えます。以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として) 1 回 100 µg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg) を開始用量とし、2 週に 1 回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、1 回 500 µg を超えないこと。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

201 試験において、本薬の休薬及び減量の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、201 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬又は減量すること。

本薬の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	用量調節及び処置
好中球減少	好中球数 750 /mm ³ 未満	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	好中球数 500 /mm ³ 未満	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。
上記以外の副作用	グレード 2	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。

注) グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、201 試験等における発現状況等を考慮し、甲状腺障害及び精神神経系事象を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 201 試験における発現率を考慮し、100 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象等の 201 試験等における発現時期を考慮し、2 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、当該患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（201 試験）

有害事象は 29/29 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、29/29 例（100%）に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は、脱毛症 16 例（55.2%）、下痢 9 例（31.0%）、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、疲労及びインフルエンザ様疾患各 8 例（27.6%）、ALT 増加 6 例（20.7%）、AST 増加、GGT 増加、上咽頭炎及び筋肉痛各 5 例（17.2%）、肝機能検査異常、湿疹、注射部位反応、発熱、齲歯、胃腸炎、関節痛及び背部痛各 4 例（13.8%）、血中クレアチニン増加、そう痒症、倦怠感及び貧血各 3 例（10.3%）であった。

重篤な有害事象は 1/29 例（3.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、胃腸炎 1 例（3.4%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/29 例（3.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、無痛性甲状腺炎 1 例（3.4%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（A17-102 試験）

7.3.2.1 日本人集団

有害事象は、①コホート 1（本薬 100 μg 投与）で 5/6 例（83.3%）、②コホート 2（本薬 200 μg 投与）で 6/6 例（100%）、③コホート 3（本薬 300 μg 投与）で 5/6 例（83.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 4/6 例（66.7%）、②で 6/6 例（100%）、③で 5/6 例（83.3%）に認められた。

各コホートで発現率が 30%以上の有害事象は、①で注射部位紅斑 2 例（33.3%）、②で白血球減少症、筋肉痛及び頭痛各 2 例（33.3%）、③で頭痛 4 例（66.7%）、発熱及び筋肉痛各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は②で 1/6 例（16.7%）に認められた（①及び③は該当なし）。認められた重篤な有害事象は、白血球減少症 1 例（16.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

7.3.2.2 外国人集団

有害事象は、①コホート 1（本薬 100 μg 投与）で 5/6 例（83.3%）、②コホート 2（本薬 200 μg 投与）で 6/6 例（100%）、③コホート 3（本薬 300 μg 投与）で 6/6 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 4/6 例（66.7%）、②で 5/6 例（83.3%）、③で 6/6 例（100%）に認められた。

各コホートで発現率が 30%以上の有害事象は、①で注射部位紅斑、上気道感染及び頭痛各 2 例（33.3%）、②で白血球減少症、リンパ球減少症、背部痛及び知覚過敏各 2 例（33.3%）、③で頭痛 4 例（66.7%）、注射部位紅斑 3 例（50.0%）、白血球減少症及び発熱各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験 (PEGIVERA 試験)

有害事象は 51/51 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、48/51 例 (94.1%) に認められた。発現率が 10% 以上の有害事象は、関節痛及び疲労各 24 例 (47.1%)、そう痒症 23 例 (45.1%)、上咽頭炎 21 例 (41.2%)、下痢 17 例 (33.3%)、頭痛 15 例 (29.4%)、インフルエンザ様疾患及び悪心各 14 例 (27.5%)、背部痛 13 例 (25.5%)、発熱 12 例 (23.5%)、浮動性めまい 11 例 (21.6%)、筋肉痛 10 例 (19.6%)、悪寒、四肢痛、白血球減少症及び食欲減退各 9 例 (17.6%)、筋痙縮、寝汗、多汗症、脱毛症、鼻炎、尿路感染、好中球減少症、うつ病各 8 例 (15.7%)、全身健康状態低下及び注射部位反応各 7 例 (13.7%)、末梢性浮腫、筋骨格痛、上腹部痛、血小板減少症、睡眠障害、回転性めまい及び高血圧各 6 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は 28/51 例 (54.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、尿路感染 4 例 (7.8%)、一過性脳虚血発作 3 例 (5.9%)、胸部損傷及びうつ病各 2 例 (3.9%) であり、うち、うつ病 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20/51 例 (39.2%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、うつ病 4 例 (7.8%)、疲労及び全身健康状態悪化各 2 例 (3.9%) であり、うち、うつ病 4 例、疲労 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験)

有害事象は本薬群で 104/127 例 (81.9%)、HU 群で 111/127 例 (87.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 76/127 例 (59.8%)、HU 群で 96/127 例 (75.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5% 以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が 5% 以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	104 (81.9)	24 (18.9)	111 (87.4)	27 (21.3)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	19 (15.0)	1 (0.8)	36 (28.3)	4 (3.1)
貧血	8 (6.3)	0	31 (24.4)	1 (0.8)
白血球減少症	11 (8.7)	2 (1.6)	27 (21.3)	4 (3.1)
臨床検査				
GGT 増加	18 (14.2)	6 (4.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
ALT 増加	9 (7.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
AST 増加	8 (6.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0
胃腸障害				
下痢	8 (6.3)	0	10 (7.9)	1 (0.8)
悪心	3 (2.4)	0	15 (11.8)	0
腹痛	7 (5.5)	0	7 (5.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	16 (12.6)	0	17 (13.4)	0
無力症	7 (5.5)	0	5 (3.9)	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	7 (5.5)	0	2 (1.6)	0
発熱	7 (5.5)	0	2 (1.6)	0
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	2 (1.6)	1 (0.8)	10 (7.9)	2 (1.6)
上咽頭炎	4 (3.1)	0	8 (6.3)	0
神経系障害				
頭痛	12 (9.4)	0	12 (9.4)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本薬群 127 例		HU 群 127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
浮動性めまい	12 (9.4)	0	10 (7.9)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	12 (9.4)	1 (0.8)	4 (3.1)	0
筋肉痛	11 (8.7)	0	3 (2.4)	0
背部痛	9 (7.1)	0	4 (3.1)	0
四肢痛	9 (7.1)	0	3 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	10 (7.9)	0	8 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	7 (5.5)	0	5 (3.9)	0
血管障害				
高血圧	5 (3.9)	2 (1.6)	7 (5.5)	4 (3.1)
耳および迷路障害				
回転性めまい	4 (3.1)	0	7 (5.5)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 14/127 例 (11.0%)、HU 群で 11/127 例 (8.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で心房細動、心房粗動、洞性頻脈、上室性頻脈、虫垂炎、憩室炎、敗血症性ショック、神経膠芽細胞腫、精母細胞性セミノーマ、腎嚢胞切除、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、関節リウマチ、卒中の出血性変化、虚血性脳卒中、急性腎障害、多臓器不全、急性胆嚢炎及び子宮ポリープ各 1 例 (0.8%)、HU 群で心房細動及び基底細胞癌各 2 例 (1.6%)、心不全、急性心不全、心嚢液貯留、急性腎盂腎炎、大動脈弁置換、頸動脈内膜剝離術、塞栓症、変形性関節症、尿路結石、皮下血腫及び低ナトリウム血症各 1 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の心房細動、心房粗動、関節リウマチ各 1 例、HU 群の基底細胞癌 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 7/127 例 (5.5%)、HU 群で 2/127 例 (1.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で神経膠芽細胞腫、原発性骨髄線維症、自己免疫性甲状腺炎、敗血症性ショック、関節リウマチ、不安、急性腎不全、呼吸困難及び肺臓炎各 1 例 (0.8%) で、HU 群で基底細胞癌及び急性心不全各 1 例 (0.8%) であった。このうち、本薬群の関節リウマチ、不安、呼吸困難及び肺臓炎各 1 例、HU 群の基底細胞癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (CONTINUATION-PV 試験)

有害事象は本薬群で 87/95 例 (91.6%)、BAT 群で 72/76 例 (94.7%) に認められ、治験治療との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 73/95 例 (76.8%)、BAT 群で 64/76 例 (84.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本薬群 95 例		BAT 群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	87 (91.6)	36 (37.9)	72 (94.7)	27 (35.5)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	25 (26.3)	3 (3.2)	26 (34.2)	5 (6.6)
白血球減少症	21 (22.1)	1 (1.1)	23 (30.3)	4 (5.3)
貧血	12 (12.6)	1 (1.1)	25 (32.9)	2 (2.6)

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)			
	本薬群 95 例		BAT 群 76 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
脾腫	10 (10.5)	0	8 (10.5)	0
臨床検査				
GGT 増加	17 (17.9)	6 (6.3)	3 (3.9)	1 (1.3)
ALT 増加	13 (13.7)	5 (5.3)	2 (2.6)	0
AST 増加	11 (11.6)	3 (3.2)	2 (2.6)	0
血小板数減少	3 (3.2)	0	9 (11.8)	2 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	15 (15.8)	0	9 (11.8)	1 (1.3)
無力症	10 (10.5)	0	6 (7.9)	1 (1.3)
発熱	11 (11.6)	0	3 (3.9)	0
神経系障害				
頭痛	12 (12.6)	0	14 (18.4)	0
浮動性めまい	11 (11.6)	0	4 (5.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	11 (11.6)	0	5 (6.6)	0
関節痛	10 (10.5)	0	4 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	10 (10.5)	0	7 (9.2)	0
胃腸障害				
下痢	8 (8.4)	0	9 (11.8)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	6 (6.3)	0	9 (11.8)	0
インフルエンザ	6 (6.3)	2 (2.2)	9 (11.8)	2 (2.6)
血管障害				
高血圧	5 (5.3)	4 (4.2)	9 (11.8)	3 (3.9)

重篤な有害事象は、本薬群で 17/95 例 (17.9%)、BAT 群で 17/76 例 (22.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で虫垂炎、感染性胆管炎、憩室炎、結核、副腎腺腫、胆管癌、転倒、頭蓋底骨折、心房細動、心房粗動、洞性頻脈、腎嚢胞切除、肩関節形成、高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、貧血、小球性貧血、死亡、脳症、卒中の出血性変化、虚血性脳卒中、腸憩室、胆石症、膀胱移行上皮癌、子宮ポリープ及び臍血腫各 1 例 (1.1%)、BAT 群で変形性関節症 2 例 (2.6%)、肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症、悪性黒色腫、虫垂新生物、放射線胃腸炎、皮下血腫、上肢骨折、子宮離開、心房細動、心嚢液貯留、大動脈弁置換、結腸切除、膝関節形成、表在性血栓性静脈炎、貧血、顆粒球減少症、白血球減少症、突然死及びうつ病各 1 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の貧血及び小球性貧血各 1 例、BAT 群の急性白血病、悪性黒色腫、貧血、顆粒球減少症、白血球減少症各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

治験治療の中止に至った有害事象は、本薬群で 7/95 例 (7.4%)、BAT 群で 5/76 例 (6.6%) に認められた。認められた治験治療の中止に至った有害事象は、本薬群で貧血、血小板減少症、小球性貧血、胆管癌、結核、ALT 増加、AST 増加、シェーグレン症候群、うつ病及び神経過敏各 1 例 (1.1%)、BAT 群で貧血、血小板減少症、急性白血病、骨髄線維症、発熱及び皮膚潰瘍各 1 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の貧血、血小板減少症、小球性貧血、ALT 増加、AST 増加、シェーグレン症候群及びうつ病各 1 例、BAT 群の貧血、血小板減少症、発熱及び皮膚潰瘍各 1 例は、治験治療との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第I相試験 (A17-101 試験)

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全例に認められた。

各群で発現率が40%以上の有害事象は、①本薬 90 µg 群で注射部位紅斑 9/10 例 (90.0%)、低マグネシウム血症 7/10 例 (70.0%)、高カルシウム血症 5/10 例 (50.0%)、プロトロンビン時間延長及び血中鉄減少各 4/10 例 (40.0%)、②本薬 180 µg 群で発熱 6/10 例 (60.0%)、血中鉄減少及び頭痛各 5/10 例 (50.0%)、低リン血症、低マグネシウム血症及び注射部位紅斑各 4 例 (40.0%)、③本薬 270 µg 群で血中鉄減少 7/10 例 (70.0%)、発熱及び好中球数減少各 6/10 例 (60.0%)、リンパ球数減少 5/10 例 (50.0%)、注射部位紅斑 4/10 例 (40.0%)、④ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 群で注射部位紅斑 7 例 (70.0%)、低マグネシウム血症、発熱及び尿中白血球陽性各 5/10 例 (50.0%)、好中球数減少、リンパ球数減少及び血中鉄減少各 4/10 例 (40.0%) に認められた。

重篤な有害事象は③で 1/10 例 (10.0%) に認められた (①、②及び④は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、パートナーの自然流産 1 例 (10.0%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

7.3.7 海外第I相試験 (A09-102 試験)

有害事象は、①本薬 24 µg 群で 6/6 例 (100%)、②本薬 48 µg 群で 6/6 例 (100%)、③本薬 90 µg 群で 6/6 例 (100%)、④本薬 180 µg 群で 5/6 例 (83.3%)、⑤本薬 225 µg 群で 6/6 例 (100%)、⑥本薬 270 µg 群で 6/6 例 (100%)、⑦ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 群で 12/12 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 6/6 例 (100%)、②で 6/6 例 (100%)、③で 6/6 例 (100%)、④で 5/6 例 (83.3%)、⑤で 5/6 例 (83.3%)、⑥で 6/6 例 (100%)、⑦で 12/12 例 (100%) に認められた。

各群で発現率が30%以上の有害事象は、①で注射部位紅斑 5 例 (83.3%)、傾眠 3 例 (50.0%)、注射部位熱感及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 例 (33.3%)、②で注射部位紅斑 4 例 (66.7%)、上気道感染 3 例 (50.0%)、AST 増加 2 例 (33.3%)、③で注射部位紅斑、3 例 (50.0%)、AST 増加、頭痛、傾眠、筋肉痛及び筋骨格硬直各 2 例 (33.3%)、④で注射部位紅斑及び頭痛各 3 例 (50.0%)、悪寒及び好中球数減少各 2 例 (33.3%)、⑤で注射部位紅斑、頭痛及び筋肉痛各 3 例 (50.0%)、好中球数減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 例 (33.3%)、⑥で注射部位紅斑 5 例 (83.3%)、好中球数減少及び頭痛各 2 例 (33.3%)、⑦で注射部位紅斑及び頭痛各 8 例 (66.7%)、悪寒、熱感及び背部痛各 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

7.3.8 海外第III相試験 (PEN-PV 試験)

有害事象は 15/36 例 (41.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、11/36 例 (30.6%) に認められた。

発現率が3%以上の有害事象は、白血球減少症 4 例 (11.1%)、血小板減少症及び浮動性めまい各 3 例 (8.3%) であった。

重篤な有害事象は 1/36 例 (2.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心房細動 1 例 (2.8%) であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PV（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、I 型 IFN 受容体に結合し、下流のシグナル伝達分子（STAT1 等）のリン酸化を増加し、IFN 誘導遺伝子の発現を増加させ、細胞周期の停止及びアポトーシス誘導を引き起こすこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、PV（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年2月8日

申請品目

[販売名] ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一般名] ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日] 令和4年4月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、PVに対する治療の現状に加えて、標準的な治療が困難なPV患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(201試験)の有効性及び安全性の結果を考慮すると、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、機構は、201試験において、主要評価項目とされた本薬投与後9及び12カ月の両時点においてCHRを達成した患者が一定程度認められたことに加え、認められたCHRが一定期間持続していたこと等も考慮すると、標準的な治療が困難なPV患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP及び過敏症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、標準的な治療が困難なPV患者に対して本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、201試験に組み入れられた標準的な治療が困難なPV患者の定義等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1回100µg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50µg）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50µgずつ行い、1回500µgを超えないこと。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 本薬の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬又は減量すること。

本薬の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	用量調節及び処置
好中球減少	好中球数750/mm ³ 未満	用量を50µg減量することを考慮する。
	好中球数500/mm ³ 未満	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から50µg減量する。
上記以外の副作用	グレード2	用量を50µg減量することを考慮する。
	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から50µg減量する。

注) グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された標準的な治療が困難な PV 患者を対象に、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 2 年間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 200 例及び 2 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 及び 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 精神神経障害 感染症 消化管障害 骨髄抑制 糖尿病 甲状腺機能障害 心臓障害 重度の皮膚障害 眼障害 出血 急性腎障害 ILD 血栓塞栓症 自己免疫疾患 HUS・TTP 過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 33 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	標準的な治療が困難な PV 患者
観察期間	2 年間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1回 100 µg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg）を開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、1回 500 µg を超えないこと。

[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。

[警告]

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、本剤による治療開始に先立ち、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。
2. 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分、他のインターフェロン製剤又はワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 小柴胡湯を投与中の患者
3. 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化することがある。]
4. 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化することがある。]

[効能・効果に関連する注意]

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
2. 本剤の投与中に副作用があらわれた場合は、以下の基準を参考に、本剤を休薬又は減量すること。

本剤の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	用量調節及び処置
好中球減少	好中球数 750 /mm ³ 未満	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	好中球数 500 /mm ³ 未満	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。
上記以外の副作用	グレード 2	用量を 50 µg 減量することを考慮する。
	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、休薬前の用量から 50 µg 減量する。

注) グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
2',5'-A	2',5'-oligoadenylate	2',5'-オリゴアデニル酸
7-AAD	7-amino actinomycin D	7-アミノアクチノマイシン D
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
2',5'-AS	2',5'-oligoadenylate synthetase	2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAT	best available treatment	利用可能な最良の治療法
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素窒素
BUN/Cr	blood urea nitrogen/creatinine	血清尿素窒素/クレアチニン比
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CHR	complete hematological response	血液学的完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
*不純物		
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ELN	European Leukemia Net	欧州白血病ネット
EOPC	end of production cell	生産培養終了後の細胞
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット値
HU		ヒドロキシカルバミド
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性

		評価』について」（平成12年2月22日付け医薬審第329号）
ICH Q5B ガイドライン		「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成10年1月6日付け医薬審第3号）
ICH Q5D ガイドライン		「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
ICH S6（R1）ガイドライン		「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）
IFN	interferon	インターフェロン
IFNAR1-Fc		インターフェロン アルファ受容体1-Fcキメラタンパク質
IFNAR2-Fc		インターフェロン アルファ受容体2-Fcキメラタンパク質
IFN α	interferon α	インターフェロン アルファ
IFN α -2b	interferon α -2b	インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
*不純物J		
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{int}	first-order rate constant of elimination of the drug-target complex	薬物-標的複合体の一次消失速度定数
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloproliferative Neoplasms	
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFP	prefilled pen	プレフィルドペン

PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PI	propidium iodide	ヨウ化プロビジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTFE	polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
PV	polycythemia vera	真性多血症
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2週間に1回
Q4W	quaque 4 weeks	4週間に1回
RIA 法	radioimmunoassay	放射免疫測定法
R _{tot,0}	initial starting value of maximum binding capacity	最大結合量の初期状態の値
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate poly-acrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
SMQ	standardized MedDRA query	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducer and activator of transcription	
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TYK2	tyrosine kinase 2	
V _c /F	apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V617F		617 番目のバリンがフェニルアラニンへ置換
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
201 試験		A19-201 試験
本薬		ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
ルキシソリチニブ		ルキシソリチニブリン酸塩