Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
β2M	β2-microglobulin：β2-ミクログロブリン
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification system: 解剖治療化学分類法
AUC	area under the curve：濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time 0 to infinite time：0時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{0-tau}	AUC in a dosing interval of 2 weeks：2週間の投与間隔における AUC
AUC_{last}	AUC from time 0 to the time of last quantifiable concentration：0時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
$AUEC_{last}$	area under the serum biomarker effect-time curve：0時間から最終測定時点までの効果-時間曲線下面積
BAT	best available treatment：利用可能な最良の治療法
cGMP	current Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
CHR	complete hematological response：血液学的完全奏効
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	trough or minimum concentration：トラフ又は最小濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸がん臨床試験グループ
E_{max}	maximum serum biomarker response：最大血清中バイオマーカー反応
Epo	erythropoietin：エリスロポエチン
EQ-5D-3L	EuroQOL 5 dimension 3-level：「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問からなる QOL 尺度で、各項目の水準が 3 段階
E-R	exposure-response：曝露-反応
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GGT	gamma glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale：不安・抑うつ尺度
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
ITT	intent-to-treat
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医学用語集
mPEG	methoxypolyethylene glycol：メトキシポリエチレングリコール
MPN	myeloproliferative neoplasms：骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose：最大耐容量
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
OAS	2',5' oligoadenylate synthetase：2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学

略語・用語	内容
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
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PLT	platelet：血小板
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PSUR	Periodic Safety Update Report：安全性定期報告
PT	preferred term：基本語
PV	polycythemia vera：真性多血症
PVSG	Polycythemia Vera Study Group：真性多血症研究グループ
QOL	quality of life：生活の質
RBC	red blood cell：赤血球
RR	response rate ratio 両群の奏効率の比
SCR	screening：スクリーニング
SD	standard deviation：標準偏差
STAT	signal transducer and activator of transcription
$t_{1/2}$	half-life：半減期
TEAE	treatment emergent adverse event：治験薬投与下に発現した有害事象
t_{max}	time of maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition：標的介在性の消失
V_d/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機関

目次

頁
略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 真性多血症 7
2.5.1.1.1 疫学 7
2.5.1.1.2 遺伝性 8
2.5.1.1.3 症状、臨床像、予後、余命 8
2.5.1.1.4 診断 9
2.5.1.1.5 PV に対する現在の治療法 10
2.5.1.1.5.1 治療ガイドライン 10
2.5.1.1.5.2 アスピリンと瀉血 11
2.5.1.1.5.3 ヒドロキシ尿素 11
2.5.1.1.5.4 ブスルファン 12
2.5.1.1.5.5 JAK 阻害薬 12
2.5.1.1.5.6 インターフェロン 12
2.5.1.2 PV 治療を目的としたロペグインターフェロンアルファ□2b の開発を裏付ける科学的背景 13
2.5.1.2.1 免疫療法の理論的根拠 13
2.5.1.2.2 変異 JAK2 アレルバーデンの減少を目的としたインターフェロン使用の理論的根拠 14
2.5.1.2.2.1 インターフェロンによる JAK2V617F の減少 14
2.5.1.2.2.2 インターフェロンと JAK 阻害薬の JAK2V617F を有する造血幹細胞に対する効果の違い 15
2.5.1.2.3 発がん性／変異原性、催奇形性からみた PV 患者におけるインターフェロン使用の理論的根拠 16
2.5.1.2.3.1 インターフェロンアルファの発がん性／変異原性及び催奇形性 16
2.5.1.2.4 患者に対しインターフェロンを早期使用する理論的根拠 17
2.5.1.2.5 ロペグインターフェロンアルファ-2b の開発根拠 17
2.5.1.3 臨床開発プログラム 18
2.5.1.3.1 臨床試験 18
2.5.1.3.2 国内の開発経緯及び規制当局の助言 19
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 生物薬剤学分類 20
2.5.2.2 剤形及び添加剤 20
2.5.2.2.1 製剤開発 20
2.5.2.2.2 市販予定製剤 21
2.5.2.3 生体試料分析法 21
2.5.2.4 生物薬剤学試験 21

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 PK 22
2.5.3.2 PD 22
2.5.3.3 ゲノム薬理学 23
2.5.3.4 薬物代謝及び消失に関する試験 23
2.5.3.5 薬物相互作用試験 24
2.5.3.6 免疫原性 24
2.5.3.7 QT 間隔延長を含む心臓の間隔 24
2.5.3.8 母集団 PK 24
2.5.3.9 曝露-反応解析 25
2.5.3.10 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法及び用量の設定根拠 25
2.5.4 有効性の概括評価 27
2.5.4.1 試験の概括 27
2.5.4.1.1 有効性評価項目 28
2.5.4.1.2 用量の選定 28
2.5.4.2 日本人 PV 患者に対する P1101 の有効性の成績 28
2.5.4.2.1 A19-201 試験の概要 28
2.5.4.2.2 A19-201 試験での有効性の成績 29
2.5.4.3 国内試験成績（A19-201 試験）と主要な海外試験成績（PROUD-PV 試験）の比較と分析 31
2.5.4.4 P1101 長期投与時の有効性 32
2.5.4.5 有効性のまとめ 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性評価項目 37
2.5.5.2 治験薬投与下の有害事象（TEAE） 37
2.5.5.2.1 A19-201 試験の成績（国内第 II 相） 37
2.5.5.2.2 国内試験（A19-201 試験）、海外試験（PROUD-PV 試験）で発現した TEAE の比較と考察 38
2.5.5.2.3 死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象 40
2.5.5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、他の安全性評価項目 40
2.5.5.4 P1101 に関する他の安全性情報 40
2.5.5.4.1 血栓塞栓症 40
2.5.5.4.2 精神神経系の事象 40
2.5.5.4.3 新生物 40
2.5.5.4.4 市販後の安全性情報 40
2.5.5.5 安全性のまとめ 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 治療の背景 42
2.5.6.2 ベネフィット 42
2.5.6.2.1 治療効果の経時的増加 42
2.5.6.2.2 治療効果の長期的な持続 43

2.5.6.2.3 アレルバーデンの減少 43
2.5.6.2.4 分子遺伝学的奏効が得られた患者割合の増加 43
2.5.6.2.5 注射頻度の低減 43
2.5.6.3 リスク 44
2.5.6.3.1 主な AE 44
2.5.6.3.2 遺伝毒性／発がん性に関する安全性 44
2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価 44
2.5.6.4.1 投与当初の 12 カ月間におけるベネフィットとリスク 44
2.5.6.4.2 長期的なベネフィットとリスク 46
2.5.6.5 要旨 46
2.5.7 参考文献 48

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1 製品開発の根拠

ファーマエッセンシアジャパン株式会社（以下、申請者）は、真性多血症（又は真性赤血球増加症）の治療を目的としたロペグインターフェロン　アルファ-2b 注射剤を開発した。

ロペグインターフェロン　アルファ-2b（P1101）はモノペグ化インターフェロンである。ロペグインターフェロン　アルファ-2b は第三世代のペグ化インターフェロンであり、半減期が比較的短い他のペグ化インターフェロンアルファ剤と比較して安定している。ロペグインターフェロン　アルファ-2b は EU で BESREMI®（2019 年 2 月 15 日製造販売承認取得）として販売されている。ロペグインターフェロン　アルファ-2b の開発に関して申請者は、国内及び海外で実施された試験成績をもとに承認申請を行うものである。

2.5.1.1 真性多血症

真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、原発性骨髄線維症（PMF）は、フィラデルフィア染色体陰性（古典的）骨髄増殖性腫瘍（MPN）と総称される造血系疾患群に属するクローン性幹細胞疾患である[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。PV は、赤血球量（すなわち、ヘマトクリット値）の上昇を特徴とし、血栓性及び出血性合併症のリスク上昇に加え、骨髄線維症又は急性骨髄性白血病（AML）へ進行する長期リスクが生じる[Griesshammer et al., 2019; Mascarenhas et al., 2018; Tefferi, 2003]。PV では、赤血球数の過剰な増加に加えて巨核球／顆粒球系統のさまざまな過形成が生じる[Tefferi and Pardanani, 2015; Vainchenker and Kralovics, 2017]。

2.5.1.1.1 疫学

PV の有病率は、2008～2010 年の米国（US）人口 100,000 名あたり 44～57 例[Mehta et al., 2014]と推定された。このとき年間発生率は 100,000 名あたり 1.1 例[Srour et al., 2016]であった。世界中の文献を対象とした系統的レビューでは、PV の年間粗発生率は 100,000 名あたり 0.01～2.61 例であった[Titmarsh et al., 2014]。

日本人を含むアジア系民族における有病率が諸外国のそれと大きな隔たりがあるという報告はないため、上記の有病率を基に日本における日本人の PV 患者数を推定した場合、約 2～3 万人程度と推定できると考える。

なお、厚生労働省が 2017 年 10 月に実施した患者調査では「真性赤血球増加症〈多血症〉」の国内患者数は 3 千人、がん登録等の推進に関する法律（法律第 111 号、平成 25 年 12 月 13 日公布）に基づく全国がん登録の 2016 年報告では「真性赤血球増加症」の国内患者数は 894 人と報告されている。また、日本血液学会統計調査委員会の 2019 年血液疾患症例登録集計解析結果では、「真性赤血球増加症」の登録数は 778 人となっている。

PV は高齢者における発症を特徴とし、診断時の年齢中央値は約 60～62 歳と報告されている[Szuber et al., 2019; Tefferi et al., 2013]。40 歳未満で発症する PV 患者は 5%にとどまり、25 歳未満では 1%、20 歳未満ではわずか 0.1%と推定されている[Cario, 2005; Cario et al., 2009]。20 歳未満の患者における年間発生率は、100,000 名あたり約 0.02 例と推定されている[Teofili et al., 2008]。最近のレビューによると、小児及び若年成人の年間発生率は 100,000 名あたり 0.18 例と推定されている[Ianotto et al., 2019]。PV の年間発生率は年齢とともに指数関数的に増加し、70 歳以降の総発生率は 100,000 名あたり 10 例超となる[Srour et al., 2016]。

患者は女性よりも男性に多い。世界中の文献を対象とした系統的レビューで、性別による発生率を報告している研究 10 件を検討したところ、粗発生率は男性 100,000 名あたり 0.64 例（95% CI、0.28～1.45）、女性 100,000 名あたり 0.51 例（95% CI、0.21-1.23）であった[Titmarsh et al., 2014]。米国では、年齢調整年間発生率は男性で 100,000 名あたり 1.37 例、女性で 100,000 名あたり 0.84 例であり、男女比は 1.64（95% CI 1.57～1.70）[Srour et al., 2016]であった。ミネソタ州オルムステッド郡では、70～79 歳の年齢層の発生率は男性 100,000 名あたり 23.5 例、女性 100,000 名あたり 5.7 例と報告された[Ania et al., 1994]。

2.5.1.1.2 遺伝性

MPN の病態は、リン酸化酵素であるヤヌスキナーゼ及びシグナル伝達兼転写活性化因子（JAK-STAT）シグナル伝達の恒常的活性化が原因となる。JAK2V617F、MPLW515L/K、CALR エクソン 9 のインデル変異、その他稀な JAK/STAT シグナル伝達分子の変異を含むさまざまなドライバー変異が引き金となってこの経路の恒常的活性化が引き起こされ、炎症が発生し、骨髄細胞の異常増殖、血栓形成、脾臓腫大が生じる[Perner et al., 2019; Rampal et al., 2014]。PV 患者のほぼ全例が JAK2 変異を有する。このうち約 96%がエクソン 14 活性化体細胞変異（JAK2V617F）を有し、約 3%が JAK2 のエクソン 12 に変異を有する[Pardanani et al., 2007; Stein et al., 2015; Vannucchi et al., 2008]。JAK2V617F 変異は PV 患者の造血幹細胞で生じ、これにより細胞系統が変化し赤血球数が異常に増加する[Jamieson et al., 2006]。PV 患者では、他にも多くのまれな変異が認められるが、疾患進行におけるこれらの役割は不明である。

JAK2V617F アレルの発がんドライバー遺伝子機能は、単一コピーの変異アレルによって PV の疾患表現型が伝達できたとするトランスジェニック動物モデルを用いた研究[Mullally et al., 2010]によって裏付けられている。JAK2V617F 変異を有する造血幹細胞をマウスに移植したところ、疾患のイニシエーションが生じた[Mullally et al., 2010]。このことは、JAK2V617F 変異を有する造血幹細胞を特異的に標的とすることで、長期的な治療的利益が得られることを意味している。

2.5.1.1.3 症状、臨床像、予後、余命

PV の関連症状は非特異的であり、頭痛、めまい、脱力感、横になったときの息切れと呼吸障害、疾患後期の脾臓腫大による腹部左側の圧迫感又は膨満感、複視又はかすみ、閃輝暗点、そう痒、顔面発赤、皮膚の灼熱感、歯肉からの出血と小さな切り傷からの大出血、原因不明の体重減少、疲労、過剰発汗、痛風性関節炎などがある[RA Mesa et al., 2019; National Heart Lung and Blood Institute, 2019]。

動脈及び静脈血栓症が PV 患者の罹患及び死亡の主な原因であり、患者の約 39～41%に血栓症並びに血栓性イベントが発生する[Griesshammer et al., 2019; Rungjirajittranon et al., 2019]。PV 患者の全心血管イベントの 60～70%が動脈血栓症でありこれには一過性脳虚血発作（TIA）、脳卒中、急性心筋梗塞、末梢動脈閉塞などがある[Vannucchi, 2010]。ヒドロキシ尿素（HU）で治療した PV 患者の臨床転帰に関する 2008 年から 2018 年までに発表された 16 件の報告を対象とした系統的レビューとメタアナリシスでは、全体を通じた血栓症発生率が年間約 3%であった[Ferrari et al., 2019]。患者 2552 例とイベント 469 件を用いて推定した年間の血栓症発生率は、年齢中央値 60 歳で 1.6%、70 歳で 3.6%、80 歳で 6.8%であり、これらは一般集団での推定発生率の約 10 倍であった。PV 患者における血栓症の臨床的リスク因子には、年齢、血栓症の既往、赤血球増加、白血球増加、炎症、JAK2V617F アレルバーデン[Griesshammer et al., 2019; Landolfi et al., 2007; Marchioli et

al., 2005; Vannucchi et al., 2007]があげられる。

Ferrari らの系統的レビューにおいても、診断後 5 年間の追跡後に骨髄線維症の発生率と全体の死亡率の急激な上昇がみられた[Ferrari et al., 2019]。中央値 68 歳での骨髄線維症リスク推定値は、1 年後で 0.9%、5 年後で 5.0%、10 年後で 33.7%であった。骨髄線維症への移行のオッズ比は、各年齢層で平均 6%（95% CI 1～11%）上昇した。骨髄線維症への進行には、高齢、罹病期間、白血球増加、JAK2V617F アレルバーデンが大きく関係する[Passamonti et al., 2010]。

白血病への移行には、高齢、罹病期間、白血球増加、核型異常[Tefferi et al., 2013]が大きく関係している。急性骨髄性白血病への進展の発生率は経時的に安定しており年間では約 0.4%、10 年間の累積発生率は 4%であるが、約 8 年後にはわずかに発生率が上昇する傾向がある[Ferrari et al., 2019]。

Ferrari らが実施した系統的レビューによると、PV の死亡率推定値は診断後 1 年で 2.4%、5 年で 12.6%、10 年で 562%であった。死亡率は診断時の年齢によるが、各年齢で 21%（95% CI 9-33%）の実質的増加がみられる。メイヨークリニックの研究によると、PV と診断された 60 歳以上の患者の生存期間中央値は約 14 年であり、60 歳未満の患者では 24 年であった[Tefferi and Barbui, 2019; Tefferi et al., 2014]。これまで長きにわたり、PV 患者の生存率が一般集団と比較して低いとされてきたが、メイヨークリニックの PV 患者 665 例を対象とした最近の研究では、明確にリスクが低い患者でも年齢と性別をマッチさせた健康集団と比較して、余命が短いことが明らかになった[Szuber et al., 2019]。

2.5.1.1.4 診断

2001 年、世界保健機関（WHO）の骨髄系腫瘍の分類に関する委員会（Committee for the Classification of Myeloid Neoplasms）は、より広いカテゴリーとして慢性骨髄増殖性疾患（CMPD、現在は MPN と呼ばれる）を含む分類システムを作成した[Vardiman et al., 2002]。2008 年、JAK2 変異（PV でみられる JAK2V617F、JAK2 エクソン 12 変異）が発見されたことを考慮し、PV、ET、PMF の WHO 診断基準が改訂された（表 2.5-1）[Barbui et al., 2011; Tefferi and Vardiman, 2008]。

表 2.5-1 2008 年 WHO 診断基準

大基準 [a]
ヘモグロビンが男性で 18.5 g/dL 超、女性で 16.5 g/dL 超などの赤血球容積増加所見 [b]
*JAK2*V617F 又はその他 *JAK2* エクソン 12 変異など機能的に類似した変異の存在 [c]
小基準
骨髄生検で赤血球系、顆粒球系、巨核球系細胞の著明な増殖を示す三血球系増殖（汎骨髄症）と呼ばれる年齢相当を超えた過形成がみられる。
血清エリスロポエチン値が正常の基準範囲を下回る。
In vitro における内因性赤芽球コロニー形成

a 2008年のWHO基準によれば、診断には大基準両方と小基準1つ、又は最初の大規準と小基準2つを満たす必要がある。PV患者を対象とした全てのP1101試験では、*JAK2*V617F変異の存在を必須とし、*JAK2*エクソン12変異などその他の機能的に類似した変異を有する患者は適格としなかった。
b 赤血球容積増加を示す所見には他に、ヘマトクリット値が男性で52%又は女性で48%を超えていること、ヘモグロビン又はヘマトクリットが年齢、性別、居住地の標高に対する測定法によって定める基準範囲の99パーセンタイル値を超えていること、ヘモグロビンが男性で17 g/dL超又は女性で15 g/dL超であり個人のベースラインからみて2 g/dL以上の上昇がみられこれを鉄欠乏補正により説明できないこと、赤血球量の上昇が平均正常予測値の25%を超えていることがあげられる。
出典：[Barbui et al., 2011; Tefferi and Vardiman, 2008]

骨髄性腫瘍と急性白血病の診断に関するWHO基準が、2016年に再度改訂された[Arber et al., 2016]。主な変更点としてヘモグロビンとヘマトクリットの閾値を下げ、また診断に骨髄生検を必須とした（2016年WHO基準［表 2.5-2］を満たす症例を除く）。

表 2.5-2 2016年WHO診断基準

大基準[a] 1. ヘモグロビンが男性で16.5 g/dL超又は女性で16.0 g/dL超、あるいはヘマトクリットが男性で49%超又は女性で48%超、 赤血球量の増加（平均正常予測値の25%以上） 2. 骨髄生検で、多形性の成熟巨核球（大きさが異なる）とともに赤血球系、顆粒球系、巨核球系細胞の著明な増殖を示す三血球系増殖（汎骨髄症）と呼ばれる年齢相当を超えた過形成がみられる。 3. *JAK2*V617F又は*JAK2*エクソン12変異の存在
小基準 血清エリスロポエチン値が正常以下
PVの診断には、大基準3つを全て満たすか、又は最初の大基準2つと小基準[a]を満たす必要がある。

a 大基準3番目及び小基準を満たしている場合、ヘモグロビン値が男性で18.5 g/dL超（ヘマトクリット55.5%）又は女性で16.5 g/dL超（ヘマトクリット49.5%）であり絶対的な赤血球増加が持続している症例では大基準2番目（骨髄生検について）は必ずしも必要ない。しかしながら、初期の骨髄線維症（患者の最大20%に存在）は骨髄生検を実施することでのみ検出できる場合がある。この所見により線維化期骨髄線維症（PV後MF）へ急速に進行することが予測できる。
出典：[Arber et al., 2016]

2.5.1.1.5 PVに対する現在の治療法

2.5.1.1.5.1 治療ガイドライン

PVを対象としたCytoreductive Therapy in Polycythemia Vera（CYTO-PV）試験で、全てのPV患者に対して45%未満とするヘマトクリット目標が確立された[Marchioli et al., 2013]。疾患関連症状のコントロールに加えて、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインではPVの主要な治療目標として血栓症の発生と再発の予防を重視している[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。年齢が60歳以上であること及び血栓症の既往歴があることの2因子を主要因子として血栓症のリスクを判定する[Bose and Verstovsek, 2019; Tefferi and Barbui, 2019]。上記の特性を片方又は両方を有する患者を高リスクに分類し、初回治療としてアスピリン（81～100 mg/日）を併用しながら細胞減少療法（HU又はインターフェロン）を行うことが推奨される。イ

ンターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b が、細胞減少療法を必要とする若年患者、妊娠患者又は細胞減少療法が必要なものの HU による治療を保留している患者に推奨される。どちらのリスク因子も持たない患者は低リスクとし、通常瀉血とアスピリンのみで管理される。

新たな血栓症又は出血に対するモニタリングに加えて、心血管リスク因子の管理が全ての患者に推奨される[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。低用量アスピリン及び瀉血の開始後、本ガイドラインでは、骨髄増殖性腫瘍症状評価フォーム総症状スコアを用いた症状の状態のモニタリング、疾患進行の徴候や症状のモニタリングに加え細胞減少療法の適応となりうるかどうかの評価を 3～6 カ月ごと又は臨床上必要があればより頻繁に行うことを推奨している。臨床的に必要とされる場合には、骨髄穿刺及び生検を実施すべきである(増悪の症状及び徴候の増加により支持される場合)。新たな血栓症又は疾患関連の大出血の発現、瀉血が頻繁に又は長期にわたり必要になる場合、脾腫、血小板増加症、白血球増加症、及び疾患関連症状は、細胞減少療法が適応となる可能性がある。初回治療として細胞減少療法を受ける高リスク患者は、HU に対する不耐容又は抵抗性についてモニタリングする。

国内のガイドライン（日本血液学会「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版」）においても血栓症の予防を主目的に血栓症のリスク分類が提唱され、それに基づいて低リスク群に対しては瀉血＋低用量アスピリン投与、高リスク群に対しては瀉血療法，アスピリン療法に加えて細胞減少療法が推奨されている。

2.5.1.1.5.2 アスピリンと瀉血

比較対照試験で、PV における低用量アスピリンによる抗血栓効果が、低リスク疾患を含めリスクカテゴリーを問わず確認されている[Tefferi and Barbui, 2019]。

瀉血は、ヘマトクリット値が 45%未満となることを目標として、増加した赤血球を除去するために用いられる。PV の全患者に対して瀉血を行うことを裏付けるエビデンスが対照試験並びに非対照試験の両方より現在得られている[Marchioli et al., 2013; Tefferi and Barbui, 2019]。瀉血治療を受けた患者の生存期間は、未治療の患者と比較して有意に延長し、また低リスク患者は瀉血とアスピリンのみで管理できる。ただし高リスクの PV 患者では、血栓塞栓性合併症又は出血といった重大な罹病を予防するために、細胞減少療法が必要である[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。

2.5.1.1.5.3 ヒドロキシ尿素

ヒドロキシ尿素（HU）は、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤であり、非特異的な細胞増殖抑制作用を持つ。現在、日本及びその他の国で認可されており、細胞減少治療を必要とする患者における PV の標準療法として使用されている。HU は瀉血療法のみの場合と比較して、PV における血栓症予防に有効な薬剤であることを示す良好なエビデンスがある[Ferrari et al., 2019]。さらに最近では、European Collaborative Low-dose Aspirin（ECLAP）試験に登録された患者の傾向スコア解析により、瀉血のみで治療されたマッチング良好な対照患者と比較して、血栓症の減少における HU の優位性が実証された[Barbui et al., 2017]。しかし、かなりの数の患者で血液学的毒性又は非血液学的毒性がみられ HU に不耐容を示すか、又は HU による有効な細胞減少治療がなく HU に抵抗性を示す[Yacoub et al., 2019]。また HU は皮膚潰瘍、遺伝毒性及び発がん作用を持つ（2.5.1.2.3.2）。したがって、代替の治療薬が必要なのは明らかである。

2.5.1.1.5.4 ブスルファン

ブスルファンは、HU やインターフェロンに抵抗性を示す PV の治療に有効な可能性があるが、AML に移行する割合がかなり高く、またブスルファンと HU を順次使用することにより、二次性悪性腫瘍のリスクが有意に上昇することが報告されている。したがって、ブスルファンは主要な治療選択肢として推奨されない[National Comprehensive Cancer Network, 2019]。

2.5.1.1.5.5 JAK 阻害薬

JAK 阻害薬の効果の大部分は、その細胞抑制作用と抗炎症性作用により示されている。JAK1/2 阻害薬ルキソリチニブは、脾腫を有する患者と有さない患者を対象とした RESPONSE 及び RESPONSE-2 試験では現状で利用可能な最良の治療（BAT）に対する優越性が示されたことに基づき、HU 抵抗性又は不耐容の PV 患者の治療薬として米国および日本で承認されている[Bose and Verstovsek, 2019; Passamonti et al., 2017; Vannucchi et al., 2015]。HU の投与量が安定しており血球数が良好にコントロールされている症候性 PV 患者 110 例を対象に、HU を継続した場合とルキソリチニブへ切り替えた場合とを比較した RELIEF 試験では、16 週時の総症状スコアとサイトカイン症状群（疲労、そう痒感、筋肉痛、寝汗、覚醒時発汗）の 50%以上の減少が、ルキソリチニブ群の患者の 43.4%、HU 継続群の患者の 29.6%で達成された（p = 0.139）[R Mesa et al., 2017]。水痘帯状疱疹ウイルス（帯状疱疹）の再活性化と非黒色腫皮膚癌の病歴のある患者ではこれらを特に重要な有害事象（AE）とし、ルキソリチニブによる PV 患者の治療に際して警戒を要するとした[Bose and Verstovsek, 2019]。

Masarova ら[2019]によると、ルキソリチニブに免疫抑制作用があることから、治療期間が長引くことで二次がんの発生率の上昇が懸念される。骨髄線維症患者を対象とした COMFORT-I 試験では、非黒色腫皮膚癌の発生率はルキソリチニブとプラセボで同程度であった。しかしその後の全ての研究においてルキソリチニブの方が高かった。ただし、ルキソリチニブでその他のがんや重篤な自己免疫疾患のリスクが増加することを示す確たる証拠はない。一方で、結核、敗血症等の重篤な感染症が発現し、死亡に至った症例が報告されている。以上のことより、ルキソリチニブによる長期治療の臨床的結果が得られるとすれば、これらをより長期に追跡する必要がある。MPN 患者では免疫機能の障害が生じていると考えられるため、高齢・若年患者共に感染症ならびに二次がん発生に対する正確なスクリーニング、予防、有効な治療法が上記患者の臨床管理上必須となる。

2.5.1.1.5.6 インターフェロン

インターフェロンは、細胞によって産生、分泌され、ウイルス感染や種々の合成あるいは生理的な誘導物質に反応して体の免疫系を動員する小分子タンパク質（サイトカイン）ファミリーである。インターフェロンでは 3 つの主要なクラスが同定されている。すなわち、白血球由来のアルファ（α）、線維芽細胞由来のベータ、リンパ球由来のガンマである。内在性のヒトインターフェロンαとして遺伝的に異なるものが 14 種類以上同定されている。国際命名規約によれば、インターフェロン製剤の国際一般名（INN）は、「ph」ではなく「f」を用いて「alfa」という綴りになる[World Health Organization, 2019b]。インターフェロンアルファのアルファ-2a 及びアルファ-2b は、成熟タンパク質の 23 位アミノ酸が 1 つ置き換わっている点で異なる[Gull et al., 2013]。

現在日本で入手可能なインターフェロンアルファ製剤は以下の 3 種類であるがいずれも PV で

は適応とされていない。

- ペグインターフェロンアルファ-2a 製剤「ペガシス®皮下注 90μg／180μg」、適応は C 型慢性肝炎及び B 型慢性肝炎
- ペグインターフェロンアルファ-2b 製剤「ペグイントロン皮下注用 50μg/0.5mL 用」、適応は C 型慢性肝炎及び悪性黒色腫
- インターフェロンα製剤「スミフェロン®注 DS300 万 IU／600 万 IU」、適応は腎癌、慢性骨髄性白血病、C 型慢性肝炎、等

第三世代のペグ化インターフェロンとしてロペグインターフェロンアルファ-2b 製剤の BESREMI®が症候性脾腫を伴わない PV 患者の治療薬として、EU で市販されている。

インターフェロンアルファは肝炎に加え有毛細胞白血病、悪性黒色腫、濾胞性リンパ腫、AIDS 関連カポジ肉腫などさまざまながんの治療に長い間使用されており[Asmana Ningrum, 2014]、また 1980 年代から MPN の治療に使用されてきた[Gisslinger et al., 1989; Silver, 1988]。インターフェロンアルファは PV 患者に作用し、血小板数や白血球（WBC）数の低下作用があるため、そう痒症の軽減のみならず瀉血の必要性を減らす効果がある[Finelli et al., 1993; Gisslinger et al., 1989; Muller et al., 1995]。またインターフェロンアルファによって、細胞遺伝学的寛解や単クローン性造血パターンの多クローン性への復帰が生じることから、悪性クローンに効果があると考えられる[Kiladjian et al., 2016; E Liu et al., 2003; Massaro et al., 1997; Messora et al., 1994; Mullally et al., 2013]。

さらに最近のいくつかの研究では、インターフェロンアルファの長期投与により、血液学的及び分子遺伝学的奏効の割合が高くなることが示された[Larsen et al., 2013; Mondello et al., 2019]。例えば、Myeloproliferative Disorders Research Consortium（MPD-RC）が最近実施した第 II 相試験では、PV 患者 50 例及び ET 患者 65 例を対象に、遺伝子組換えペグ化インターフェロンアルファ-2a（PegIFN）の奏効率と毒性プロファイルを検討した[Yacoub et al., 2019]。これによると、12 カ月時の奏効率（ORR：完全奏効と部分奏効）は、ET 患者で 69%（それぞれ 43%と 26%）、PV 患者で 60%（それぞれ 22%と 38%）であった。JAK2V617F アレルバーデン減少の絶対値の中央値は、CR を達成した患者で-6%（範囲、-84%～47%）であったのに対し、部分奏効又は非奏効の患者では+4%（範囲、-18%～56%）であった。治療によって高い割合で有害事象（AE）が生じたが、大部分は管理可能であり、AE により PEG 中止に至った被験者は 13.9%に過ぎなかった。PegIFN は、HU に抵抗性及び／又は不耐容がみられた経験がある ET 又は PV の患者に有効な治療法であると結論付けられた。

現在では、インターフェロンアルファによって大多数の PV 患者で赤血球増加症のコントロールが可能であり、脾臓の大きさの縮小やそう痒症の緩和ができることが十分に確立されている[Hasselbalch and Holmström, 2019; Tefferi and Barbui, 2019]。

2.5.1.2 PV 治療を目的としたロペグインターフェロンアルファ - 2b の開発を裏付ける科学的背景

2.5.1.2.1 免疫療法の理論的根拠

慢性炎症と慢性酸化ストレスは、さまざまな種類のがんの病態に関与しており、MPN 患者においても重要な作用を及ぼしている可能性が考えられる[Lussana and Rambaldi, 2017]。MPN 患者では、免疫調節が大きく障害を受けており、また免疫監視機構の働きが低下している[Barosi, 2014; Masarova et al., 2019]。免疫及び炎症反応に関与する悪性クローン細胞によって、免疫応答機能の低下や炎症性サイトカイン並びに受容体の過剰発現が生じることで、慢性炎症がさらに悪化する。

MPN では、炎症性サイトカイン及び増殖因子の産生亢進が生じる。この結果 JAK/STAT3 経路又は JAK2/STAT5 経路が活性化することで線維芽細胞、単球、マクロファージ、内皮細胞、造血前駆細胞など種々の細胞の生存が促され、疾患の表現型及び病態が形成される。

炎症が骨髄細胞増殖、血栓形成、脾臓腫大が進む原因となり、また疲労、そう痒、寝汗、体重減少、発熱などの全身症状の主な原因となる一方で、JAK2V617F ドライバー変異に免疫原性があることが確認されており、このことが PV における免疫治療標的候補の開発の根拠となる[Perner et al., 2019]。このため、免疫を利用した治療法が PV の病態と症状に作用を及ぼすことは十分な理論的根拠に基づいており、非常にニーズが高い[Masarova et al., 2019]。インターフェロン、特にインターフェロンアルファの細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用、免疫調節作用は、数十年前から知られている。インターフェロンアルファによって MPN での生理状態が変化し、免疫監視機能障害が部分的に回復する可能性を示す所見があることから、本剤は極めて魅力的である[Kiladjian et al., 2011b; Verger et al., 2018]。

2.5.1.2.2 変異 JAK2 アレルバーデンの減少を目的としたインターフェロン使用の理論的根拠

変異型 JAK2 による分子病変は PV の病態生理の要因となる。上記 2.5.1.1.2 項で述べたように機能獲得型変異 JAK2V617F は 2005 年に初めて PV のドライバー変異として同定されて以降、PV 患者の約 96%に発見されている[Antonioli et al., 2005; Barosi et al., 2007; Baxter et al., 2005; Guglielmelli et al., 2009; James et al., 2005; Kralovics et al., 2005; Levine et al., 2005; Tefferi et al., 2008; Tefferi et al., 2006; Tefferi and Spivak, 2005; Vannucchi et al., 2007; Wolanskyj et al., 2005]。V617F 変異の少ない少数の PV 患者では、JAK2 のエクソン 12 に別の変異がみられる[Pardanani et al., 2007; Scott et al., 2007; Shammo and Stein, 2016; Stein et al., 2015; Vannucchi et al., 2008]。これらの変異アレルは全て、チロシンキナーゼ依存性 JAK-STAT シグナル伝達経路（STAT1/3/5）の恒常的活性化が生じるため機能獲得型であり[Levine and Gilliland, 2007]、PV では 3 つの骨髄系列全ての制御不能な増殖と、赤血球、血小板、白血球の過剰産生が生じる。

生理学的には、JAK2V617F は PV 関連血栓塞栓症と直接的な相関がみられる。PV では、変異型 JAK2 に関連する赤血球及び血小板の上昇によって、赤血球と血小板の相互作用や血管内皮損傷が進むことで、血小板凝集体の形成及び血栓塞栓症が進行する[Campbell et al., 2012; Klatt et al., 2018; Walton et al., 2017]。さらに、変異型 JAK2 を有する好中球は、好中球細胞外トラップの形成が増加する点で機能的に異なっているため、血栓症及びアテローム性動脈硬化症[Landolfi et al., 2007; Wolach et al., 2018]が進む。

変異型 JAK2 アレルバーデンが持続的に減少することは、PV の特徴である異常造血を引き起こす骨髄中の悪性クローンの減少を反映していると考えられる。したがって、疾患進行による MF 又は白血病への移行を予防できるという点でインターフェロンの長期有効性の指標にもなると考えられる[Gisslinger et al., 2015]。

2.5.1.2.2.1 インターフェロンによる JAK2V617F の減少

PV におけるペグ化インターフェロンアルファ治療では、血液学的完全奏効（CHR）の割合が高くなり、JAK2V617F アレルバーデンの減少という分子遺伝学的奏効が得られる[Kiladjian et al., 2008; Quintas-Cardama et al., 2009]。PV を対象としたインターフェロンの第 II 相長期投与試験では、中央値 42 カ月の追跡が行われ、CHR 及び分子遺伝学的完全奏効（CMR、すなわち JAK2 V617F

突然変異の未検出）が PV 患者でそれぞれ 76%及び 18%にみられた[Quintas-Cardama et al., 2013]。PV 患者をインターフェロンアルファで 60 カ月間治療したところ、JAK2V617F アレルバーデンが持続的に減少し、中央値で 64%から 8%となった。

公表データから、PV 患者における JAK2V617F アレルバーデンに対する効果は、HU と比較してインターフェロンアルファ治療の方で顕著であった。またインターフェロンアルファによる長期治療後に、持続的な分子遺伝学的完全奏効が繰り返し観察されたことは重要な点である[Kiladjian et al., 2008; Kiladjian et al., 2019; Masarova et al., 2017; Quintas-Cardama et al., 2013]。インターフェロンアルファとは対照的に、HU 治療では PV 患者において持続的な分子遺伝学的奏効はみられなかった[Theocharides et al., 2008]。

Hasselbalch and Holmström [2019]で述べられているように、長期治療（例えば 5 年）後にインターフェロンアルファ-2 を中止しても、細胞数が正常で JAK2V617F バーデンが低値（MRD: Minimal Residual Disease）の状態が数年間続く場合があるという観察結果がある[Larsen et al., 2013; Larsen et al., 2009; Utke Rank et al., 2016]。このため、インターフェロンアルファ-2 によって、免疫系が調節、増強されこれに伴いがん発生に対する防御ができることで、MPN でみられる腫瘍免疫監視機構の機能低下が回復し、疾患の経過を変えることができるという考えの裏付けにもなる[Mondello et al., 2019]。さらにインターフェロンアルファ治療は、ドライバー遺伝子以外の変異（TET2、DNMT3A、ASXL1 が極めて多くみられる）を有する患者における分子遺伝学的完全奏効も達成した[Quintas-Cardama et al., 2013]。

2.5.1.2.2.2 インターフェロンと JAK 阻害薬の JAK2V617F を有する造血幹細胞に対する効果の違い

最近、JAK2V617F を有する造血幹細胞集団に対するルキソリチニブとインターフェロンアルファの効果の違いを MPN 患者で評価した[Austin et al., 2019; Bywater et al., 2019]。ルキソリチニブは全身症状と脾腫の治療には非常に効果的であるが、MPN 患者がルキソリチニブにより分子遺伝学的寛解を得られることはまれである。Austin らが、JAK2V617F を有する MPN の前臨床マウスモデルを用いて、ルキソリチニブとインターフェロンアルファの作用機序、特に造血幹細胞及び前駆細胞集団に対する作用を検討したところ[Austin et al., 2019]、ルキソリチニブは前駆細胞集団を標的とするものの MPN 疾患のイニシエーションに関わる長期造血幹細胞（HSC）の枯渇が生じないが、インタフェロンアルファは HSC への直接作用を有することが明らかになった。

対照的に、インターフェロンアルファによる治療時に、JAK2V617F ドライバー変異のアレルバーデンを測定したところ、深い分子遺伝学的寛解が生じていた。また、JAK2V617F/+の長期 HSC は STAT1 シグナル伝達が増強されるため、インターフェロンアルファ治療に対する感受性が高くなる[Bywater et al., 2019]。新規のマウスペグ化インターフェロンアルファを用い in vivo で、JAK2V617F/+長期 HSC に対する特異的な標的効果を検討して得られたこの知見は、長期投与時における JAK2V617F/+HSC での活性酸素種と DNA 損傷の誘導が野生型 HSC と比較して強かったことによるものと考えられ、MPN 患者でみられるインターフェロンアルファによる JAK2V617F アレルバーデン減少の新しい機序を説明するものである。ルキソリチニブとインターフェロンアルファの標的細胞の特異性が異なることから in vivo で生じうる拮抗作用を回避できることを実証したことは興味深い。この所見は、MPN 患者においてこれら 2 剤を併用する試みが今後考えられるという点で臨床的意義を有するものである。

2.5.1.2.3 発がん性／変異原性、催奇形性からみた PV 患者におけるインターフェロン使用の理論的根拠

PV に対する治療は数十年間に及ぶことがある。治療薬に長期的な発がん性／変異原性、催奇形性があることは、特に若年患者やその中でも生殖可能年齢の患者の場合その治療法選択に大きく影響する。この疾患で生涯にわたり HU を投与する場合の発がん性／変異原性は重大であることがわかっている。インターフェロンについてはあまり広く研究されていないが、変異原性／発がん性及び催奇形性に関して妥当な比較ができるだけの既存データが十分存在する。これらのデータを以下に要約する。

2.5.1.2.3.1 インターフェロンアルファの発がん性／変異原性及び催奇形性

インターフェロンアルファは内因性サイトカインであり、NCCN [National Comprehensive Cancer Network, 2019]や ELN [Barbui et al., 2018]など、複数の MPN 管理ガイドラインで PV に対する第一選択となる細胞減少療法の 1 つとして推奨されている。PV で用いられる他の全ての細胞減少療法とは異なり、インターフェロンには遺伝毒性も発がん性もないと考えられている。特に若年患者やその中でも生殖可能年齢の患者で、生涯にわたる薬剤の曝露がより懸念される場合、長期間の治療が必要であることを考慮すれば、これは極めて重要なベネフィットである。

HU による長期治療は、白血病へ移行するリスクの増加を伴う可能性がある[Barbui, 2004]（2.5.6.3.2）が、インターフェロンには明らかに白血病誘発性がなく[McMullin, 2019]、インターフェロンアルファにも変異原性がないと考えられる。非ペグ化インターフェロンアルファ-2b は変異原性試験において変異原性を示さなかった（INTRON A の添付文書[Schering, rev. May 2018]）。代謝活性化系の存在下及び非存在下で、変異原性試験を標準的な組み合わせで実施したところ、ペグ化インターフェロンアルファ-2b による DNA 損傷は生じなかった（PEGINTRON®の米国添付文書[Merck, rev Jan 2019]）。

動物試験の結果によると、妊娠中にペグ化インターフェロンアルファ-2b を投与した場合、胎児に危害が及ぶ可能性がある（PEGINTRON の米国添付文書[Merck, rev Jan 2019]）。動物生殖試験において、器官形成期の開始よりアカゲザルにインターフェロンを投与したところ、流産の増加及び出生時の早期死亡が認められた。

妊婦を対象としたインターフェロンアルファの適切に管理された試験はない。妊婦へのペグ化インターフェロンアルファ-2b の使用に関する入手可能なヒトのデータは不十分であり、重大な先天異常、流産、母体や胎児の有害な転帰などの薬物関連リスクを同定することはできない。しかし最近、非ペグ化インターフェロンアルファ - 2b で治療した BCR - ABL 陽性白血病の女性 11 名で 12 件の妊娠成功例が報告された[Balsat et al., 2018]。全ての女性がチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）による治療を受けていたが、TKI 投与を受けている妊娠患者では催奇形性及び自然流産のリスクが高いため、妊娠期間中はインターフェロンアルファ-2b に切り替えていた。胎児に対する催奇形性作用、血液学的影響は報告されなかった。成長と発達はいずれの小児でも正常であった（報告日の年齢中央値は 2.5 歳で、範囲は 0.5～9 歳）。また慢性骨髄性白血病（CML）の妊婦でインターフェロンアルファを投与した 22 件の症例報告を要約したところ、いずれの妊娠でも出生児は健康であり母体転帰も良好であった。

MPN（ほとんどが ET）患者女性の妊娠 1210 例について報告している 22 件の研究を用いた最近の系統的文献レビューとメタアナリシスで、妊娠中の治療と出生率並びに母体アウトカムとの関連を検討した[Maze et al., 2019]。アスピリン、ヘパリン、インターフェロンの投与を受けている

患者と介入を受けていない患者とを比較したもの、ランダム化研究、症例対照研究、コホート研究、10 例以上の妊娠の症例集積研究であるものを研究として選択した。アスピリン（研究 11 件、患者 227 例、未調整オッズ比、8.6、95% CI 4.0～18.1）とインターフェロン（研究 6 件、患者 90 例、未調整オッズ比、9.7、95%CI 2.3～41.0）で正常出産のオッズ比が高くなった。MPN の妊婦においてアスピリン又はインターフェロンによって正常出産のオッズ比が高くなることを示す中等度の質を示すエビデンスが得られたと結論した。

したがって、潜在的ベネフィットによって胎児への潜在的リスクを正当化できる場合はインターフェロンアルファを、妊娠期間を通じて使用することができる（FDA の妊娠カテゴリーC）。NCCN [National Comprehensive Cancer Network, 2019]、ELN [Barbui et al., 2011]、JSH [Usui, 2017]といったガイドラインでは、妊婦の MPN に対する一次治療としてインターフェロンアルファを推奨している。

以上をまとめると、前臨床試験並びに臨床現場から得られたエビデンスから、インターフェロンは、発がん性、変異原性、催奇形性がないと考えられる。インターフェロンアルファは、MPN 患者で特に若年で生涯にわたって治療することが想定される患者や、妊娠可能な女性患者、妊娠可能な女性パートナーを有する男性患者に対する第一選択の細胞減少療法薬として推奨される。

2.5.1.2.4 患者に対しインターフェロンを早期使用する理論的根拠

PV 患者におけるペグ化インターフェロンアルファ 2（IFN）による治療によって、JAK2V617F アレルバーデンが検出不可能なレベルまで減少することで分子遺伝学的完全寛解を誘導できることが患者のサブセットでみられた。このとき、インターフェロンで良好な効果が得られるかどうかは腫瘍量に依存するとされた。これは、IFN による治療を診断後可能な限り早期に開始すべきであることを意味している。集団レベルのモデルにおける JAK2V617F アレルバーデンの動態解析から、インターフェロンアルファによる早期介入は費用対効果が高いことが示されたことは重要な点であり、可能な限り早い時期にインターフェロンアルファによる治療を開始することで、分子遺伝学的奏効を達成するのに必要な治療期間が短くなり、またアレルバーデンの軽減又は消退が得られる可能性が高くなる[Pedersen et al., 2020]。

さらに、PV の初期段階でインターフェロンを用いることで、クローン進化と疾患進行を止められるだけでなく、腫瘍免疫監視機能が不全状態から回復することにより、二次がんのリスク増加を抑えられる可能性があるという仮説がある[Hasselbalch, 2015a]。

2.5.1.2.5 ロペグインターフェロンアルファ-2b の開発根拠

インターフェロンアルファ-2 について、PV における長期投与後の有効性を示す研究は多数あるものの、非ペグ化製剤は元来半減期が短く（約 2 時間）、本剤の頻回の投与が必要でコストが高いため広範な使用は当初できなかった。実際、インターフェロンアルファ-2 では治療関連毒性が生じることが最大の限界点となっており、副作用による脱落率が比較的高くなっていた（通常約 20～40%）[Hasselbalch and Holmström, 2019; Masarova et al., 2017]。しかし、JAK2V617F 変異を 2005 年 [Baxter et al., 2005; James et al., 2005; Kralovics et al., 2005; Levine et al., 2005]に同定して以降、インターフェロンアルファ-2 によって JAK2V617 変異陽性 PV 患者の分子遺伝学的寛解が強く誘導される可能性に関する報告が得られ、PV の治療としての使用に再び関心が集まった[Hasselbalch and Holmström, 2019]。

ペグ化インターフェロンが開発され、インターフェロンの薬物動力学（PK）の改善が大きく進

んだ。PEG をインターフェロンに付加することで、当該分子の血漿中からの消失を抑えることができるため、血漿半減期が延長する。未修飾のインターフェロンアルファの週 3 回投与に対し、ペグインターフェロンは週 1 回の投与が可能であり、血中濃度が大きく変動することが避けられるため、忍容性と有効性が増加する。元来、肝炎患者で用いられていた[C-H Liu et al., 2008]。第 II 相試験では、ペグ化インターフェロンアルファ-2 が PV [Jabbour et al., 2007; Kiladjian et al., 2008; Quintas-Cardama et al., 2009; Samuelsson et al., 2006]及び ET [Alvarado et al., 2003; Jabbour et al., 2007; Langer et al., 2005; Samuelsson et al., 2006]の両方でコントロールに有効であることが示された。

ペグ化インターフェロンアルファ-2a は、20 kDa の PEG 鎖 2 つを含む分岐型の 40 kDa 分子であり、安定したアミド結合でインターフェロンアルファ-2a と結合しており、インターフェロン分子から PEG をすぐに遊離することはない。一方ペグ化インターフェロンアルファ - 2b は、直鎖状の 12 kDa の PEG 鎖が不安定なウレタン結合を介して共有結合しており、注射後に加水分解を受ける。結合 PEG 分子の大きさ及び性質によって、薬物の PK 特性と投与レジメンに違いが生じるが、2a 型及び 2b 型のいずれでも、バイオマーカーであるネオプテリンの増加が同様にみられる[Bruno et al., 2007]。

しかしながら、ペグインターフェロンによる治療は、インフルエンザ様症状、うつ病、肝毒性、自己免疫症候群を含む毒性が認められている[Hasselbalch and Holmström, 2019]。ET 又は PV の患者を対象としたペグ化インターフェロンアルファ-2a の単施設非盲検第 II 相試験で長期有効性と安全性を検討したデータの報告によると、中央値である 83 カ月間追跡調査した際に AE として疲労（75%、n＝62）、筋肉痛（52%、n＝43）、悪心又は嘔吐並びに下痢（44%、n=36）、及びうつ病（31%、n＝26）が最も多くみられた。血液学的 AE が認められた患者で、用量低減にもかかわらず重度の血液学的 AE が生じたりこれら事象が再発したりした例は PV 患者 25 例のうち 22 例（88%）であった。AE の割合は投与期間が長くなるにつれ減少したものの、完全にはなくならなかった。[Masarova et al., 2017]

ファーマエッセンシア社は、モノペグインターフェロンを含有するさらに安定した新規第三世代のペグ化したインターフェロン類縁体であるロペグインターフェロンアルファ-2b（P1101）を開発した。現在米国で承認されている従来のペグ化インターフェロン（PEGASY、PEGINTRON、SYLATRON）では週 1 回の投与が必要であるのに対し、PV 患者に対するロペグインターフェロンアルファ-2b は 2 週間ごとの投与でよい。また、十分な病勢コントロールが得られた患者は、医師の判断で、月 1 回の治療に切り替えることもできる。毒性が低く、血液学的並びに分子遺伝学的な奏効率が高く、より簡便な治療スケジュールを可能にすることが全体的な目標となる[Gisslinger et al., 2020]。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 臨床試験

P1101 の薬物動態及び安全性は、健康男性 48 例を対象とした第 I 相 PK 試験（5.3.3.1.3 A09-102 CSR）で評価された。P1101 の安全性及び有効性は、日本人 PV 患者 29 例を対象とした第 II 相試験（5.3.5.2.1 A19-201 CSR）及び PV を対象とした第 I/II 相非盲検用量設定試験／有効性及び安全性試験（試験ステージ 1 で 25 例、試験ステージ 2 で 51 例）で評価された（5.3.5.2.2 PEGINVERA CSR）。

治療の長期有効性と安全性を評価するため、PV 患者 254 例を対象に無作為化対照第 III 相試験を実施し、PV 患者 171 例を対象に非盲検第 IIIB 相延長試験が実施された。試験の概要表を 5.2、

表 5.2-1 に示す。

長期的な評価は以下のパートで実施した。

- A19-201 試験において、日本人 PV 患者を対象に P1101 を 12 カ月間投与した 29 例で有効性と安全性を検討した。
- PROUD-PV 試験で、PV 患者 127 例を対象に P1101 を投与した最初の 12 カ月間を、HU 投与を受けた患者 127 例と比較検討した（5.3.5.1.1 PROUD-PV CSR）。
- 第 IIIb 相延長試験である CONTINUATION-PV Study において、以前に PROUD-PV Study で P1101 を投与した患者を対象に、P1101 と HU/BAT の長期的な有効性を、病勢奏効率と病勢負荷の変化について評価した。CONTINUATION-PV 試験のデータは、P1101 又は HU/BAT 投与後 24 及び 36 カ月時に解析し、報告した（5.3.5.1.2.1 CONTI-PV 24MO CSR、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付、及び 5.3.5.1.2.2 CONTI-PV 36MO CSR、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）。
- CONTINUATION-PV 試験開始後、P1101 を 250 μg 事前に充填した自己投与デバイスの使いやすさと安全性を P1101 投与患者 36 例で評価した（5.3.5.2.3 PEN-PV CSR、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）。また、CONTINUATION-PV 試験のサブスタディとして、23 例を対象に 500 μg を充填した自己投与用ペンの安全性を評価した。

2.5.1.3.2 国内の開発経緯及び規制当局の助言

申請者は、国内 PV 患者を対象にした臨床試験を計画し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談を実施した（1.13.2.2）。対面助言では、[redacted]について PMDA より助言を得た。臨床試験計画については、「[redacted]」との助言を踏まえ、A19-201 試験の対象患者を PROUD-PV 試験と同一ではなく、現在の標準治療の適用が困難な PV 患者と設定して試験を実施した。

2019 年 12 月より国内第 II 相試験（A19-201 試験）の組入れを開始した。当該試験では、日本人 PV 患者を対象に、P1101 の 12 カ月間投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、29 例に P1101 が投与され、主要評価項目である 9、12 ヵ月時両方で血液学的完全奏功（CHR）を達成した症例の割合は 27.59%であった。また、安全性について、重大な懸念は認められなかった。

そこで、申請者は、A19-201 試験を中心として臨床データパッケージを用いて P1101 の承認申請をおこなうこととした。

2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

臨床試験は全て、ヘルシンキ宣言の原則又は各国の法規のうち、個人に対してより大きな保護が与えられる方を遵守して実施した。本試験では、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン-ICH Tripartite Guideline」［1997 年 1 月］に概説されている原則を完全に遵守した。PROUD/CONTI/PEN 試験及び A09-102 試験は、米国連邦規則集 21 § 312.120（IND に基づいて実施されていない海外臨床試験）に概説されている条件を完全に遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物薬剤学分類

ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）は、世界保健機関（WHO）の解剖治療化学分類法（ATC コード L03AB15）で抗悪性腫瘍薬及び免疫調節薬／免疫賦活薬のインターフェロン[World Health Organization, 2019a]の治療サブグループに属する。

2.5.2.2 剤形及び添加剤

2.5.2.2.1 製剤開発

ロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬は、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（cGMP）に基づいて、臨床使用のために製造・製剤化されている。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、組換え DNA 技術を用いて *Escherichia coli*（大腸菌）を宿主細胞として産生したプロリン-インターフェロンアルファ-2b タンパクとメトキシポリエチレングリコール（mPEG）との共有結合体である。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、規定の規格を満たしていることを確認するための試験を行う。原薬及び製剤の安定性は、設定した有効期間をとおして、cGMP 品質が維持されていることを確認するために経時的にモニタリングする。

臨床開発プログラムを支援するためのロペグインターフェロン アルファ-2b の製剤調製に使用された原薬の開発には、5 つの製造プロセス（プロセス 1～5 及び 5a）が用いられた。プロセス 5a は、プロセス 5 を改良したもので、[redacted]における[redacted]を[redacted]による[redacted]から[redacted]の使用に置き換えたこと [redacted]を[redacted]したこと、及び[redacted]を[redacted]したことなど、いくつかのマイナーな変更を行った。生化学的試験、生物物理的試験、生物学的試験[ICH Q5E, 2005]の結果、5 つの製造プロセスで得られた原薬は同等／同質であり、いかなる変更も各プロセスの性能及び製品の品質に影響を及ぼさないと判断した。したがって、これらのプロセスから製造された原薬を、第 III 相試験を含む臨床開発プログラムで使用した。これらのプロセス変更は、提出したすべての規制当局に受け入れられた。市販予定の原薬はプロセス 5a で製造した（2.3.S.2）。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床使用製剤及び市販予定製剤（皮下注用）の組成は、添加剤については同じである。しかし、有効成分の濃度が異なる場合がある。臨床開発プログラムでは、0.18 mg/mL 濃度の 5 mL 及び 2 mL バイアル製剤、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤、0.5 mg/mL 及び 1.0 mg/mL 濃度の 3 mL プレフィルドペン（PFP）製剤の 5 種類の製剤が使用された。日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験並びに日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験では、0.5 mg/mL 濃度の 1 mL プレフィルドシリンジ（PFS）製剤を使用した。本邦における市販予定製剤は、0.5 mg/mL 濃度の 0.5 mL PFS 及び 1 mL PFS 製剤である。バイアル／PFP／PFS の容器サイズを除いて、0.5 mg/mL バイアル、PFP、PFS の有効成分と添加剤の濃度は同じ割合である。臨床試験で使用した 0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP 製剤から、市販予定の 0.5 mg/mL 濃度の 1 mL ガラス製 PFS 製剤へ切り替えるためには、同等性／同質性の分析学的評価を行うことで十分であると考えた。そのため、標準的なリリース試験を含む生物学的及び物理的化学的試験により、治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性を検討した。製剤の同等性／同質性は、規格及び同等性／同質性の分析学的評価プロファイルで定義されたすべての基準を満たすことから判定した（2.3.P.3）。

原薬及び製剤の各製造プロセスの主な特徴、並びにロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発期間中の変遷を 2.7.1 に要約した。

2.5.2.2.2 市販予定製剤

本邦における市販予定製剤は、1 シリンジあたり 0.5 mL 及び 1 mL の容量で 0.5 mg/mL の濃度の有効成分ロペグインターフェロン アルファ-2b を含有する PFS である。本剤は、無色～わずかに黄色がかった注射用滅菌水から成る皮下注用製剤である。1 mL PFS 製剤 1 シリンジ中に、表示充填量のロペグインターフェロン アルファ-2b 原薬、塩化ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、酢酸、ベンジルアルコール、及びポリソルベート 80 が含まれている。原薬の溶媒は注射用滅菌水であり、原薬の溶解液の pH は 6.0 である。充填量のばらつき、シリンジや注射カニューレ内のデッドボリューム、注射のプライミング時の損失量を補填するために、1 シリンジあたり 0.1 mL の過量充填を含む（2.7.1）。

2.5.2.3 生体試料分析法

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理プログラムをサポートするにあたり、PK 検体中のロペグインターフェロン アルファ-2b（又はペグインターフェロン アルファ-2a、PEGASYS®［本邦における商品名はペガシス®］）の定量、ヒト血清中の抗薬物抗体、抗薬物中和抗体（NAb）及び薬力学（PD）バイオマーカーの検出のために、種々の分析法をバリデートした（2.7.1）。これらの分析法は、正確、精密、かつ高感度であり、各臨床試験の実施時のベストプラクティス及び規制当局のガイダンスに従って実施された。

2.5.2.4 生物薬剤学試験

ヒトでの正式なバイオアベイラビリティ試験は実施されていないが、サルを用いた非臨床試験において、ロペグインターフェロン アルファ-2b 30 µg/kg の静脈内注射と皮下投与を比較した結果、原薬のバイオアベイラビリティは約 80%であることが確認されており（AOP Preclinical Study No 44104-08-242）、この値は PEGASYS®とよく一致している[Hoffman-La Roche, 2017 年 10 月改訂]。以下で考察するように、また薬物動態（2.5.3.1）及び有効性（2.5.4）の項でそれぞれ詳細に述べているように、多くの研究から、インターフェロン アルファ-2b が治療上適切な濃度でヒトの血漿中に検出されることが示されている。したがって、PEG 部分の配置を改善することで、体内でのロペグインターフェロン アルファ-2b の安定性（滞留時間）が向上し、ペグインターフェロン アルファ-2a と対応する非ペグ化インターフェロン製剤と比較した場合と同様に、現在市販されているインターフェロン製剤と比較して、患者のより良好なコンプライアンス及び忍容性が向上する製剤が得られると期待される[Liu C-H, 2008]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

第 I 相、第 I/II 相及び第 III 相試験でロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の臨床開発を行った結果、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の詳細な特徴が明らかになったことから、以下に要約する。

2.5.3.1 PK

ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK は非線形である。健康被験者に単回皮下投与したとき、24～270 µg の用量範囲で見かけのクリアランス（CL/F）は 70.67 mL/h から 46.36 mL/h に低下し、血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量比を上回る増加を示した。また、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 3～4 日、平均半減期（$t_{1/2}$）は 3～5 日及び平均見かけの分布容積（V_d/F）は 4～11 L であった。また、PV 患者において、50～540 µg を 2 週間ごとに複数回投与した場合、t_{max} の中央値は 3～6 日、$t_{1/2}$ の平均値は 6～10 日であった（2.7.2.2.1）。

日本人健康被験者に 100～300 µg を単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は約 5 日、平均 $t_{1/2}$ は約 3 日であった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F は用量増加に伴って 64.74 mL/h から 39.17 mL/h に低下し、100～300 µg の用量範囲で最高血清中濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）は用量比を上回る増加を示した。白人健康被験者に 100～300 µg を単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は約 4～5 日、平均 $t_{1/2}$ は約 2～5 日であった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F は、84.98 mL/h から 33.51 mL/h に低下した。PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の変動係数（CV）は、日本人被験者と比較して白人被験者で大きかった。

日本人 PV 患者に 2 週間ごとに 1 回 50～500 µg の用量範囲で反復皮下投与したとき、t_{max} の中央値は約 4～7 日、平均 $t_{1/2}$ は約 3～17 日であった。

中国人健康被験者に 90～270 µg を単回皮下投与したとき、投与後約 4～6 日に C_{max} に到達し、$t_{1/2}$ は約 3～5 日であった。曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量増加に伴って増加したが、線形動態の特徴は明らかではなく、用量比例的な増加は認められなかった。消失は遅く、用量増加に伴って緩徐となった。上記の PK パラメータの個体間変動はいずれも大きかった（CV は 30%以上）。

また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を、他の既承認のペグ化インターフェロン及びヒドロキシウレア（HU）と比較した。ペグ化インターフェロンの PK 特性には相違点と類似点があるが、これはそれぞれのポリエチレングリコール（PEG）分子の構造と大きさの相違点と類似点を反映していると考えられる（2.7.2.3.1）。

2.5.3.2 PD

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬／免疫賦活薬のインターフェロンの治療サブグループに属する。インターフェロンは、抗ウイルス作用、免疫調節作用、細胞増殖抑制作用、細胞分化誘導作用など、幅広い生物学的特性を有するサイトカインである。薬理学的には、インターフェロン α が I 型インターフェロン受容体に結合すると、受容体分子の細胞内ドメインのコンホメーション変化が誘発され、ヤヌスキナーゼ（JAK）及びチロシンキナーゼタンパク質が活性化され、signal transducer and activator of transcription（STAT）タンパク質がリン酸化される。リン酸化された STAT タンパク質は核内に移行し、インターフェロン刺激応答エレメント内でインターフェロン誘導遺伝子の転写を誘導することで、免疫グロブリン産生の調節、T 細胞の細胞毒性の阻害、単球／マクロファージ機能及びナチュラルキラー細胞の活性化な

ど、免疫系に種々の作用を及ぼす。PV におけるインターフェロン α の作用機序は完全には解明されていないが、多能性及び系統性のある造血前駆細胞の増殖を抑制することが示されている。

インターフェロン α が骨髄増殖性腫瘍（MPN）幹細胞に直接作用することで、長期の造血幹細胞の枯渇、静止期からの脱出、強制的な終末分化をもたらすことが示唆されている[Austin R, 2019]。更に、インターフェロン α は、血球数の減少及び髄外造血につながる下流のエフェクター細胞に直接作用する可能性がある。正常（エリスロポエチン［Epo］刺激）及びクローン（腫瘍性）の両方の造血前駆細胞を用量依存的に抑制することが、*in vivo* 及び *in vitro* で確認されており、クローン性造血前駆細胞に選択的に作用する[Elliott MA, 1997]。

ロペグインターフェロン アルファ-2b のインターフェロン α-2b 部分が、本剤の治療効果をもたらす。インターフェロン α は、膜貫通型のインターフェロン α 受容体に結合することで細胞作用を発揮し、その結果、細胞増殖抑制作用、アポトーシス促進作用、抗血管新生作用及び免疫調節作用をもたらす[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。これらの作用が、PV におけるインターフェロン α の治療効果に関与していると考えられる。更に、インターフェロン α は、PV 患者の 65～97%に存在する変異した JAK2 V617F アレルバーデン（遺伝子変異割合）を低下させる[McLornan D, 2006]。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬理活性は、健康被験者及び PV 患者において、2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）、ネオプテリン及び β2-ミクログロブリン（β2M）（体内でインターフェロンにより誘導される 3 つの生物学的応答因子）の血清中濃度プロファイルを経時的に測定することにより評価した[Scagnolari C, 2007]。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、他のペグインターフェロンで示されているように、血清中 OAS 及びネオプテリン[Luxon BA, 2002]並びに β2M 濃度を増加させた（2.7.2.2.2 及び 2.7.2.3.2）。

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-102 試験）では、3 用量（100、200 及び 300 μg）のロペグインターフェロン アルファ-2b を単回漸増投与し、β2M 及びネオプテリンの血清中濃度を測定した。PD パラメータ（t_{max}、E_{max} 及び $AUEC_{last}$）には日本人被験者と白人被験者で顕著な差は認められなかった。中国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-101 試験）でも β2M 濃度を測定した。β2M の PD パラメータ（t_{max}、E_{max} 及び $AUEC_{last}$）は基本的に日本人、白人及び中国人健康被験者間で同程度と考えられた。

2.5.3.3 ゲノム薬理学

JAK2 は、WHO の基準では PV 診断のための遺伝的決定因子とされている。PV 患者における JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）を測定した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与により、JAK2 遺伝子変異割合がベースラインから低下した。第 I/II 相 PEGINVERA 試験では、ベースラインからの低下が統計学的に有意であった。第 III/IIIb 相試験（PROUD-PV/CONTINUATION-PV 試験）では、JAK2 アレルバーデンを投与群間（ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と HU 又は利用可能な最良の治療法［BAT］投与群）で比較した。総じて、JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異）の根絶において、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、比較対照薬よりも優れていた（2.7.2.2.3 及び 2.7.2.3.3）。

2.5.3.4 薬物代謝及び消失に関する試験

医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス S6（4.2.3 項）[ICH S6, 1997]では、「バイオテクノロジー応用医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したが

って、その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない」とされている。ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝又は代謝経路を検討するためのヒトでの試験は行わなかった。更に、ICH ガイダンス S6（4.2.1）[ICH S6, 1997]では、バイオテクノロジー応用医薬品の PK の特性評価において、「物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有用な情報は得られない」と記載されている。したがって、ロペグインターフェロン アルファ-2b の消失・排泄経路を検討するためのヒトでの試験は行わなかった。しかし、PEG、インターフェロン、ペグインターフェロンの代謝及び消失に関しては文献データが十分にあり、ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝及び消失経路を理解する上での一助となる（2.7.2.2.4）。

2.5.3.5 薬物相互作用試験

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450（CYP）1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 に対する阻害又は誘導作用を示さず、これらの CYP 酵素で代謝される併用薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、CYP2A6 に対して時間依存的な阻害作用を有することが示唆された。したがって、CYP2A6 で代謝される治療係数の小さい薬剤はロペグインターフェロン アルファ-2b との併用時に慎重に投与することが望ましく、治療係数の小さい薬剤の血中濃度をモニタリングした上で、投与量を適切に調整することが必要であると考えられる（2.7.2.2.5）。

2.5.3.6 免疫原性

ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を受けた PV 患者 146 例のうち 2 例（1.4%）が、治験薬投与後に発現した ADA 陽性であった。また、NAb が認められた被験者はいなかった。免疫原性データが限られているため、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK、安全性又は有効性に対する臨床的に意味のある影響を検討することはできなかった（2.7.2.4.2）。

日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験（A19-201 試験）では、患者 29 例のうち 3 例（10.3%）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の初回投与後 4 週目（Day 29）に ADA 陽性を示したが、試験終了時には全例とも陰性であった（2.7.2.4.2）。

2.5.3.7 QT 間隔延長を含む心臓の間隔

心電図（ECG）パラメータ（間隔及び心拍数）には、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と対照（HU/BAT）投与群で顕著な違いはなかった。ECG データの変動は、データの中央判定を行わなかったため、実施医療機関での評価のばらつきに起因している（2.7.2.4.1）。

2.5.3.8 母集団 PK

母集団 PK（PPK）解析の結果、ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬物動態（PK）は、標的介在性の消失（TMDD）モデルによって適切に評価しうることが確認された。ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下投与後の体内動態は、皮下投与部位から吸収ラグタイムと 1 次吸収速度定数を伴う薬物吸収プロセスと、中央コンパートメントからの 1 次消失及び標的介在性かつ時間依存性の消失が並立する薬物消失プロセスによって記述される。以下の PPK 解析では全て、上記の TMDD モデルを基本モデルとして解析した。

最初の PPK 解析は欧米で実施された第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）、及び第 III 相試験（PROUD-PV 試験）のデータを用いて実施した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）に影響する可能性がある共変量として、体重、年齢、性別、民族差、疾患状態、ECOG 全身状態スコア、JAK2 アレルバーデン、腎機能障害、肝機能障害の影響を検討したが、これらの因子では用量調整の必要が無いと考えられた。しかし、被験者の大半（98%）が白人であるため、民族差や体重などの共変量の影響は十分には検討できなかった（2.7.2.3.4.1）。

次に、欧米で実施された第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）、及び第 III 相試験（PROUD-PV 試験）、中国で実施された第 I 相試験（A17-101 試験）、さらに日本人と白人の健康成人による第 I 相試験（A17-102 試験）と日本人成人 PV 患者による第 II 相試験（A19-201 試験）の全ての PK データを統合して PPK 解析を行った。上記 6 試験の全被験者数 302 例のうち 291 例の PK データ 3766 個（401 個の定量限界以下のデータを含む）を用いて PPK 解析を行った。定量限界以下のデータを適切に解析に含めることで、以前の PPK 解析と比較して、解析精度が向上した。単回投与と反復投与における標的受容体の最大結合量（R_{tot}）の経時変化を TMDD モデルに含めた。体重はみかけのクリアランス（CL/F）と中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）の両方に有意に影響を与えた。体重を共変量として最終モデルに加える場合、日本人、白人及び中国人の被験者間、さらに健康成人と成人 PV 患者の被験者間で、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータに顕著な差はないと考えられた（2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.9 曝露-反応解析

ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露量と有効性及び安全性の評価項目との関係を明らかにするために、網羅的な曝露-反応（E-R）解析を実施した。C_{max}、トラフ又は最小濃度（C_{min}）及び 2 週間の投与間隔における AUC（$AUC_{0\text{-}tau}$）を曝露の指標とし、血液学的完全奏功（CHR）、各血液学的パラメータ（ヘマトクリット［HCT］値、血小板［PLT］数及び白血球［WBC］数）及び安全性評価項目を反応の指標とした。E-R 関係は、AUC 値が 200 ng•day/mL を超えると CHR 達成確率が徐々に増加することを示した。この曝露量では、シミュレーション PV 患者のほぼ 100%が最大効果の 90%が得られることが示唆された（2.7.2.3.5.1）。

個々の間接反応 PK-PD モデルは、PV 患者の HCT 値、PLT 数、WBC 数の低下に対する血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度と時間的に変化する HU の 1 日用量（投与中止までの用量漸減）の複合効果の特徴を適切に説明した（2.7.2.3.5.2）。

様々な安全性評価項目（有害事象［AE］の分類）のうち、投与に関連した PLT 減少症（グレードは問わない）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（グレードは問わない）のみが、ロジスティック回帰モデルにより C_{min} と有意な正の関係を示した。したがって、慎重な用量漸増法と、ロペグインターフェロン アルファ-2b の毒性の徴候及び症状並びに血液学的反応を注意深く観察することにより、ロペグインターフェロン アルファ-2b の有効性を最大限に高め、毒性を最小限に抑えるべきである。場合によっては、投与量の増量又は減量が必要となることもある（2.7.2.3.5.3）。

2.5.3.10 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法及び用量の設定根拠

ロペグインターフェロン アルファ-2b を健康被験者に 24～270 µg の用量範囲で単回皮下投与した用量設定第 I 相試験は（5.3.3.1.3 A09-102 CSR）、PV 患者に安全に投与できる開始皮下用量を

特定するために行った。非臨床試験及び臨床 PD 試験から、14 日間にわたる持続的な PD 活性が確認され、また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の $t_{1/2}$ が長いことから、本剤は 2 週間に 1 回の投与が可能であることが示唆された。PV 患者を対象とした第 I/II 相試験の第 I 相パートでは、270 µg を超える用量（50～540 µg の範囲）が検討され、ロペグインターフェロン アルファ-2b の最大耐容量（MTD）は 540 µg を 2 週間ごとに 1 回投与と設定された（5.3.5.2.2 PEGINVERA CSR）。第 I/II 相試験の第 II 相パートでは、HU 未治療及び HU で治療中の PV 患者に、2 週間に 1 回、ロペグインターフェロン アルファ-2b を投与した。本試験では、12 週間の漸増期とその後の維持期から構成された。開始用量は、HU 未治療の PV 患者では 100 µg、HU で治療中の PV 患者では 50 µg であった。用量漸増期間中、患者の反応と忍容性に応じて、12 週目の終了までに個々の MTD（最大 540 µg）までロペグインターフェロン アルファ-2b を増量した。維持投与期間中は、漸増した個々の MTD 用量を継続した。同時に、HU で治療中の患者では、HU の投与量を段階的に減量し、12 週目の終了までに完全に中止した。第 I/II 相試験の第 II 相パートで得られた有効性及び安全性の結果は、第 III 相試験を開始する根拠となった。更に、$t_{1/2}$ が 6～10 日と長いことから、2 週間に 1 回の投与が更に支持された。

12 ヵ月間の第 III 相試験のデザインは、本試験が対照群として HU を含み、用量漸増期の最大投与量を 500 µg に設定した点を除いて、第 I/II 相試験と同様であった（5.3.5.1.1 PROUD-PV CSR）。PROUD-PV 試験の主要目的は、CHR 及び脾臓サイズ正常化の複合評価項目である疾患奏功率を有効性の主要評価項目として、ロペグインターフェロン アルファ-2b が HU に対して非劣性であることを実証することであった。本試験では、12 ヵ月目の脾臓サイズの正常化を含む主要評価項目において、HU に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の非劣性は示されなかったが、これは、用量漸増によりベネフィットを示すのが遅れたこと及び主要複合評価項目の構成要素として脾臓サイズの正常化を示すのが困難であったことによるものと考えられる。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、HU と比較して忍容性が良好で安全であり、より良好な安全性プロファイルを示した。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験の概括

日本人真性多血症（PV）患者を対象としたロペグインターフェロン アルファ-2b（開発記号：P1101）の有効性は A19-201 試験（第 II 相）で検討した。海外では、PV 治療での P1101 の有効性と安全性を検討するために計 4 試験（PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験［参考資料］）を実施した。これら 5 試験の概要を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 PV 患者を対象に P1101 の有効性、安全性を検討した臨床試験の概要

試験相 総括報告書 添付場所 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	被験者数	投与期間	治験薬 用法・用量 投与経路
第II相 5.3.5.2.1 A19-201試験 （評価資料）	有効性 安全性 薬物動態 （PK）	多施設共同 非盲検 単群	29	12ヵ月間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・50～500 μg、2週ごと ・皮下注
第I/II相 5.3.5.2.2 PEGINVERA試験 （評価資料）	用量検討 有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群 ステージI 最大耐量 （MTD）の決定 ステージII 継続試験	ステージI 25 ステージII 51 （ステージIから25+追加26）	ステージI 14日間 ステージII 最大7.5年間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ステージI ・50～540 μgで単回投与 ・皮下注 ステージII ・100～450 μg、最初の12ヵ月間は2週ごと、その後治療ベネフィットが得られた患者には4週ごとへの切替えを許容 ・皮下注
第III相 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験 （評価資料）	有効性 安全性	無作為化 多施設共同 非盲検 実薬対照 並行群間比較	254	12ヵ月間	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・50～500 μg、2週ごと ・皮下注 対照薬：ヒドロキシウレア（HU） ・500～3000 mg、連日 ・経口
第IIIb相 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV試験 （評価資料）	長期投与時の 有効性 安全性	非盲検 PROUD-PV 試験の 継続試験	171	実施中	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・2、3又は4週ごとの投与スケジュールで最適な疾患奏効が得られる用量 ・皮下注 ・PEN-PV試験成績が利用可能後は250 μgプレフィルドペンへの切替えを許容 対照：治験責任医師の裁量で利用可能な最適なPV治療を選択
第III相 5.3.5.2.3 PEN-PV試験* （参考資料）	自己注射の 簡便性	単群 非対照	36	12週間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・最適な疾患奏効が得られる用量 ・250 μg又は500 μgプレフィルドペンを用いたP1101の自己注射（皮下注）

*：有効性、安全性のデータは、CONTINUATION-PV 試験データベースの一部とした。

P1101 の有効性を検証する国内 A19-201 試験、海外 2 試験（PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験［CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験は除く］）に参加した P1101 未治療の全例は、各試験で許容される基準に基づいて PV と確定診断された。具体的には、P1101 未治療患者を組み入れた 3 試験では、PVSG 分類[Michiels JJ and Juvonen E, 1997]や WHO 2008、2016 分類[Barbui T, 2011; Tefferi A and Vardiman JW, 2008; Arber DA, 2016]に基づいて PV を有する患者を適格とした。また、海外 2 試験（PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験）では、JAK2 V617F 変異の存在を必須とした。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）、PEN-PV 試験（海外第 III 相）は、先行試験（PROUD-

PV 試験又は CONTINUATION-PV 試験）からの継続試験又は移行試験であり、適格性基準に合致した症例が、両試験への参加を打診され、組み入れられた。

本章では、日本人 PV 患者に対する P1101 の有効性を述べるに際し A19-201 試験の成績を主に示し、海外の主要な試験である第 III 相 PROUD-PV 試験の有効性成績と比較、考察する。

2.5.4.1.1 有効性評価項目

PV 診断の主要な臨床パラメータは赤血球量の増加（赤血球症とも呼ばれる）であり、ヘマトクリット（HCT）の増加が認められる。また、PV は骨髄が多量の赤血球を産生する稀少な骨髄増殖性腫瘍であり、白血球数（WBC）や血小板数（PLT）が過剰産生され増加する可能性がある。さらに、PV 患者の約 90～95%は、JAK2 V617F 又は JAK2 exon 12 の遺伝子変異を示すことが知られている[Tefferi A, 2007]。したがって、各試験（PEN-PV 試験を除く）で P1101 の有効性を評価する項目は、血液学的、臨床的、分子遺伝学的パラメータの変動を考慮し、疾患奏効、血液学的完全奏効（CHR）、分子遺伝学的奏効（又はその組み合わせ）を用いた。

CHR は、以下の 3 基準を達成した場合と定義した：最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L。また、疾患奏効は「CHR 及び脾臓サイズ正常（長径：女性 ≤12 cm、男性 ≤13 cm）」と定義した。分子遺伝学的奏効は、投与後の JAK2 V617F アレルバーデン値の変化量で定義し、完全奏効、部分奏効、奏効なし、で分類した（表 2.7.3-4）。

他の有効性評価項目は、血液学的、臨床的パラメータに関する時間的解析を用いた。

2.5.4.1.2 用量の選定

非ペグ化インターフェロン α（IFNα）やペグ化 IFNα は、忍容性不良であることが知られているため[Quintás-Cardama A, 2009]、国内 A19-201 試験、海外 2 試験（CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験は除く）では、P1101 の用量は緩徐に漸増するアルゴリズムを用いて調整した。2.5.3.9 に示したように、漸増法は、薬物曝露量の増加で生じる可能性がある有効性、安全性（又はその両方）への悪影響（特に、肝機能障害患者、腎機能障害患者）を軽減し、各症例の長期的なコンプライアンスを高めることを目的とした。P1101 群では、2 週ごとに 12 ヵ月時まで P1101 を皮下投与し、用量は適切な疾患奏効が得られる疾患応答ドリブンの用量調整基準で規定した量又は各症例の最大耐量とした。P1101 の開始用量は、HU 未治療例には 100 μg、HU 治療歴のある症例には 50 μg とし、適切な疾患奏効（瀉血せずに HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）が得られる用量又は MTD（≤500 μg）まで、少量（50 μg）ずつ漸増した。臨床検査のバラつきによる奏効評価の揺らぎを避けるため、漸増の目標値は、適切な疾患奏効レベルよりも低く設定した。また、HU 漸減の最長期間は 12 週時までとした。

2.5.4.2 日本人 PV 患者に対する P1101 の有効性の成績

2.5.4.2.1 A19-201 試験の概要

A19-201 試験は、日本人 PV 患者を対象として P1101 の有効性、安全性を検討するための多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験であり（目標被験者数：30 例）、以下の評価項目を用いた（表 2.5-4）。

主な組入れ基準は、20 歳以上、WHO 2008 又は WHO 2016 の分類[Barbui T, 2011; Tefferi A and Vardiman JW, 2008; Arber DA, 2016] に基づき PV と診断され、現在の標準 PV 治療の適用が困難な患者、HU 治療に不耐容な患者、又は細胞減少治療歴のない患者、とした。

表 2.5-4　有効性評価項目（A19-201 試験）

主要評価項目	9、12 ヵ月時に瀉血を要しない血液学的完全奏効（CHR）率 ● 瀉血を要しない CHR 率の定義：過去 3 ヵ月に瀉血なしで、9、12 ヵ月時ともに CHR を達成した症例の割合 ● 奏効例の定義：9 ヵ月時と 12 ヵ月時で以下の基準をすべて満たした症例 　● 過去 3 ヵ月に瀉血なしで HCT <45% 　● PLT ≤400 × 10^9/L 　● WBC ≤10 × 10^9/L
副次評価項目	● 経時的な疾患奏効率（DRT） ● HU 前治療の有無間の CHR 率の差 ● CHR 持続期間 ● 奏効達成までの期間 ● 最初の瀉血までの期間 ● JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量 ● HCT 値、WBC、PLT 及び脾臓サイズのベースラインからの変化量 ● 瀉血回数 ● 血栓性又は出血性イベントを起こさなかった症例の割合

A19-201 試験では、スクリーニング（SCR）評価した 32 例中 3 例が治験薬を投与されなかったため、残り 29 例を ICH E9（臨床試験のための統計的原則）に準拠して intent-to-treat（ITT）解析対象集団とした。

平均年齢は 53.2 歳（範囲 26～72）であり、22 例（75.9%）が 60 歳未満であった。15 例（51.7%）に HU 治療歴があり、ベースライン時の JAK2 アレルバーデン陽性例の割合は 93.1%（27 例）であった。当該試験には、SCR 時に HU の累積投与期間が 3 年未満、疾患の初期段階の患者が組み入れられた。

2.5.4.2.2　A19-201 試験での有効性の成績

主要評価項目である 9、12 ヵ月時両方で CHR を達成した症例の割合は 27.59%（95%CI, 12.73～47.24; 表 2.5-5）であった。

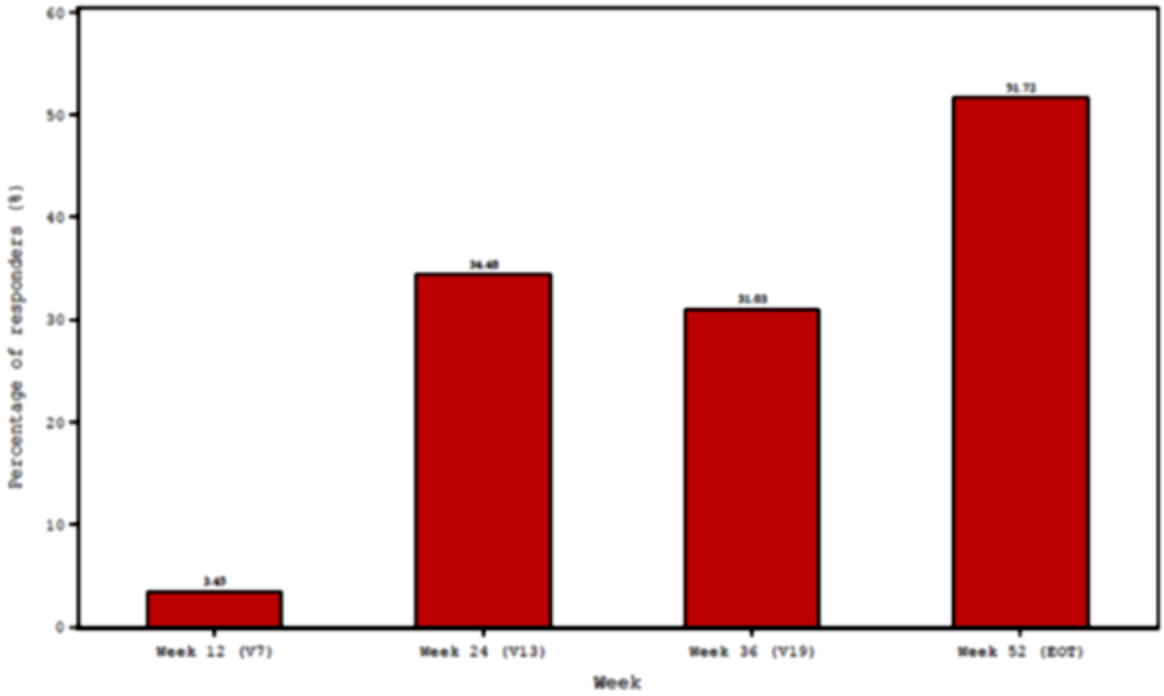
中央検査測定による CHR は経時的に増加し、12 週時が 3.45%（95%CI, 0.09～17.76）、24 週時が 34.48%（95%CI, 17.94～54.33）、36 週時が 31.03%（95%CI, 15.28～50.83）、52 週時が 51.72%（95%CI, 32.53～70.55）であり、最大用量に到達した 18 週時以降、適切な血液学的奏効を示した（図 2.5-1）。

表 2.5-5　9、12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合：ITT（A19-201 試験）

		N = 29 n (% [95% CI])
主要評価項目：CHR 率（中央検査測定）	奏効例	8 (27.59% [12.73～47.24])
	非奏効例	21 (72.41% [52.76～87.27])
主要評価項目：CHR 率（各医療機関での測定）	奏効例	14 (48.28% [29.45～67.47])
	非奏効例	15 (51.72% [32.53～70.55])

Source：Module 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.1.1

図 2.5-1　CHR 率（中央検査測定）：ITT（A19-201 試験）



Source：Module 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 図 14.2.1

また、12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績を表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6　12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績：ITT（A19-201 試験）

	N = 29
CHR 率 (%, 95%CI) －中央検査測定	51.72% (32.53～70.55)
CHR 持続率	27.59%
血液学的パラメータ	
HCT (%,中央値)	43.3
ベースラインからの変化量	−3.5
PLT (× 10^9/L,中央値)	248
ベースラインからの変化量	−383
WBC (× 10^9/L,中央値)	4.5
ベースラインからの変化量	−10.3
目標値到達例の割合	
HCT (目標値：<45%)	81.48%
PLT (目標値：<400 × 10^9/L)	88.89%
WBC (目標値：<10 × 10^9/L)	92.59%

	N = 29
脾臓サイズ (cm^2，中央値)	54.99
ベースラインからの変化量	−2.12
分子遺伝学的奏効率 (95%CI)	42.31%* (23.35～63.08)
JAK2 V617F アレルバーデン値 (中央値)	52.47%
ベースラインからの変化量	−11.62%

*：N＝27
Source：Module 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1, 14.2.1.5.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1, 14.2.3.5.1, 14.2.5.1

2.5.4.3 国内試験成績（A19-201 試験）と主要な海外試験成績（PROUD-PV 試験）の比較と分析

国内外患者間での P1101 の有効性比較、考察にあたり、日本人データには A19-201 試験（国内第 II 相）、海外データには PROUD-PV 試験（海外第 III 相）の 2 試験を選択した。両試験は、1）P1101 未投与の PV 患者を組み入れ、2）投与期間及び評価期間が 12 ヵ月間で同一、3）P1101 の投与方法（用量調整基準など）が同一であることから、両試験のデータを比較することは合理的と考えられる。

A19-201 試験の人口統計学的特性は、PROUD-PV 試験と比べて、年齢が若く、軽量、低身長であり、白人とアジア人の体格差に起因すると考えられる（表 2.5-7）。また、A19-201 試験の基準値の特性は、PROUD-PV 試験と比べて、WBC、PLT、JAK2 V617F アレルバーデン値が高かった。

表 2.5-7 人口統計学的及び他の基準値の特性（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）

		A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	
		P1101 投与 N = 29	P1101 群 N = 127	HU 群 N = 127
年齢 (歳，中央値)		54	60	60
性別 n (%)	女性	16 (55.2%)	68 (53.5%)	67 (52.8%)
人種 n (%)	白人	0	127 (100%)	127 (100%)
	アジア人	29 (100%)	0	0
体重 (kg，中央値)		55.6	75.0	75.0
身長 (cm，中央値)		162.2	168	170
HCT (%，中央値)		46.6	49.6	49.45
WBC ($\times 10^9$/L，中央値)		15.3	10.9	10.9
PLT ($\times 10^9$/L，中央値)		640	506.5	466.5
JAK2 V617F アレルバーデン値 (%，中央値)		81.8	37.3	37.4

Source：Module 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.1.2.1.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1；Module 5.3.5.1-1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.1.1.1

全体的に、A19-201 試験での血液学的、分子遺伝学的、臨床的パラメータの各評価項目の成績は、PROUD-PV 試験の P1101 群の成績と同程度かそれ以上の良好なものであった（表 2.5-8）。

以上より、国内外の試験間で有効性の成績に大きな差異はなく、海外試験成績と同様に、日本人 PV 患者でも P1101 の有効性は良好であると考えられた。

表 2.5-8　12 ヵ月時（投与終了時）の有効性成績の比較
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

	A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	
	P1101 投与 (N = 29)	P1101 群 (N = 127)	HU 群 (N = 127)
血液学的パラメータ			
CHR 率	51.72%	43.09%	45.60%
HCT (%, 中央値)	43.3	44.0	42.8
ベースラインからの変化量	−3.5	−5.7	−6.7
WBC ($\times 10^9$/L, 中央値)	4.5	5.5	5.7
ベースラインからの変化量	−10.3	−5.5	−5.3
PLT ($\times 10^9$/L, 中央値)	248	220	262
ベースラインからの変化量	−383	−285	−189
分子遺伝学的パラメータ			
分子遺伝学的奏効率	42.31%*	34.15%	42.28%
JAK2 V617F アレルバーデン値 (中央値)	52.47%	25.48%	19.05%
ベースラインからの変化量	−11.62	−11.42	−13.25
臨床的パラメータ			
瀉血回数			
平均瀉血頻度 (回 / 症例)	0.04	0.08	0.04
瀉血実施例数 (n, [%])	1 (3.7%)	9 (8.5%)	4 (3.6%)

*：N＝27
Source：Module 5.3.5.2.1A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1；Module 5.3.5.1-1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.2.3.1.3, 14.2.5.1.1, 14.2.6.1, 14.2.9.1.1, 14.2.9.1.2, 14.2.9.2.1, 14.2.9.2.2, 14.2.9.3.1, 14.2.9.3.2, 14.2.9.5.1

2.5.4.4　P1101 長期投与時の有効性

現在、A19-201 試験の継続試験として、A20-201 試験を実施中であるため、本承認申請の時点では、日本人 PV 患者の治療に際し 1 年間を超える P1101 投与の有効性データは存在しない。

したがって、本項では、海外第 IIIb 相、非盲検、PROUD-PV 試験の継続試験である CONTINUATION-PV 試験の有効性成績を示す。当該試験には、海外 PV 患者を対象に、利用可能な最適な治療（BAT）を対照として 36 ヵ月間以上評価した P1101 長期投与時の有効性データが存在する（無作為化はせず）。なお、CHR の達成及び持続を意図した目標血液値を用いた症例ごとの用量調整は、PROUD-PV 試験と同一の用量調整基準を当該試験でも継続して用いた。

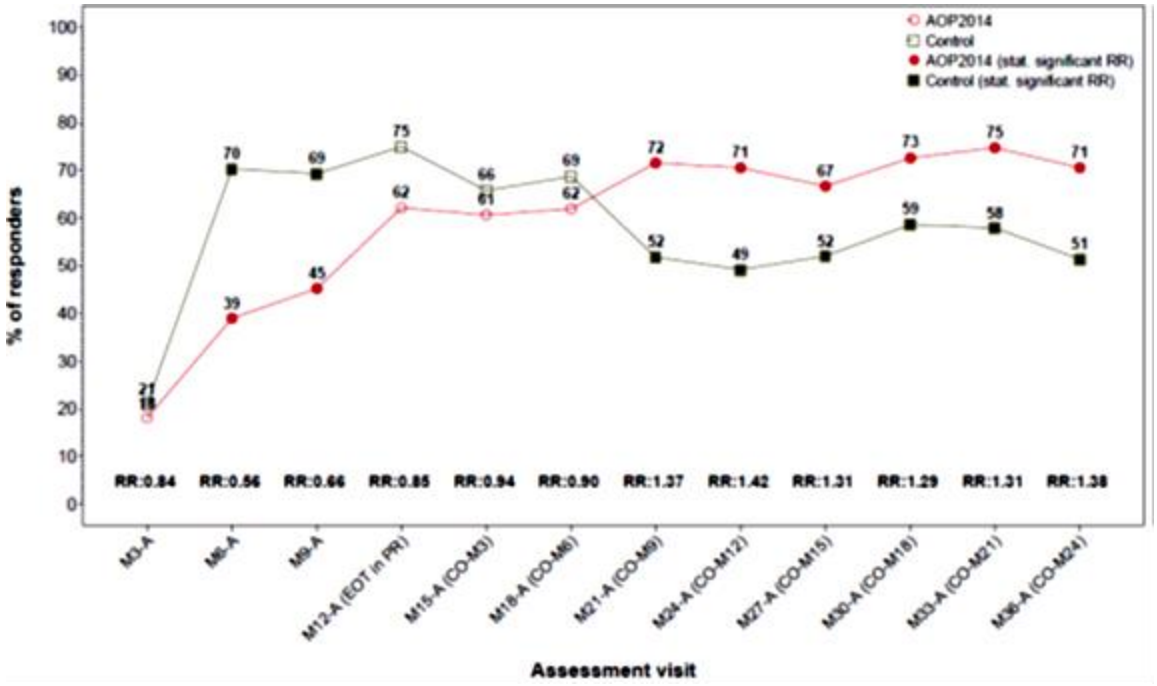
CONTINUATION-PV 試験 36 ヵ月時の CHR 率は、P1101 群 70.5%、BAT 群 51.4%、RR（奏効率の比）が 1.38（95%CI, 1.07～1.79）であった（表 2.5-9、図 2.5-2）。

表 2.5-9　各評価時の疾患奏効率（CHR）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	95/0	59 (62.11%)	76/0	57 (75.00%)	0.85 (0.70～1.04)	0.1201
24 ヵ月時	95/0	67 (70.53%)	67/9	33 (49.25%)	1.42 (1.08～1.86)	0.0111
36 ヵ月時	95/0	67 (70.53%)	74/2	38 (51.35%)	1.38 (1.07～1.79)	0.0122

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.2.1-1

図 2.5-2　疾患奏効率（CHR）の推移：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.2.2.1.1-1

分子遺伝学的パラメータに関しては、36 ヵ月時の JAK2 V617F アレルバーデン平均値は P1101 群が 16.6%、BAT 群が 42.5%であった（表 2.5-10）。BAT 群の JAK2 V617F アレルバーデン平均値は、最初ベースラインから 12 ヵ月時まで減少したが、その後 24 ヵ月時まで増加し、36 ヵ月時までさらに増加した。対照的に P1101 群では、JAK2 V617F アレルバーデン平均値がベースラインから 24 ヵ月時まで減少し、36 ヵ月時まで一定であった。

表 2.5-10　JAK2 V617F アレルバーデン値及びベースラインからの変化量（%）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群				BAT 群				P 値**
	n	平均値 (SD)	中央値	ベースラインからの変化量	n	平均値 (SD)	中央値	ベースラインからの変化量	
ベースライン (Day 0)	94	42.8 (±23.40)	37.3	—	74	42.9 (±23.01)	38.1	—	—
12 ヵ月時	92	30.1 (±23.03)	23.7	−12.13 (±17.04)	74	24.4 (±20.56)	18.2	−18.68 (±20.96)	0.0102
24 ヵ月時	73	18.5 (±17.09)	14.3	−24.59 (±22.07)	36	33.7 (±22.62)	28.3	−10.42 (±24.13)	0.0004
36 ヵ月時	71	16.6 (±18.22)	9.5	−25.43 (±24.39)	31	42.5 (±27.03)	42.3	0.34 (±20.67)	<0.0001

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
**群間差の P 値は、ベースライン値、層別グループ、性で調整した反復測定混合モデルを用いて算出した。
Source：Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.4.6.1.1, 14.2.4.6.1.2

36 ヵ月時の分子遺伝学的奏効率は、P1101 群 58.5%、BAT 群 22.2%、RR 2.44（95%CI, 1.31～4.55）であった（表 2.5-11）。P1101 群では、奏効率が 12→24 ヵ月時で増加し（42.9%→69.6%）、36 ヵ月時に減少した（→58.5%）。BAT 群では、奏効率が 12→24 ヵ月時（49.3%→26.3%）、24→36 ヵ月時で減少した（→22.2%）。

表 2.5-11　各評価時の分子遺伝学的奏効率：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	91/4	39 (42.9)	73/3	36 (49.3)	0.85 (0.62～1.18)	0.3408
24 ヵ月時	79/16	55 (69.6)	38/38	10 (26.3)	2.39 (1.39～4.08)	0.0015
36 ヵ月時	82/13	48 (58.5)	36/40	8 (22.2)	2.44 (1.31～4.55)	0.0052

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.4.6.3

36 ヵ月時の主な副次評価項目の成績を表 2.5-12 に示す。

表 2.5-12　36 ヵ月時の主な副次評価項目の成績：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

	P1101 群 N = 95	BAT 群 N = 76
血液学的パラメータ（中央値）		
HCT (%)	40.0	42.3
ベースラインからの変化量	−2.2	−0.3
	p = 0.0004	
WBC ($\times 10^9$/L)	4.8	6.4
ベースラインからの変化量	−6.1	−4.5
	p <0.0001	
PLT ($\times 10^9$/L)	182	287
ベースラインからの変化量	−259	−176
	p <0.0001	
RBC ($\times 10^{12}$/L)	4.7	4.1
ベースラインからの変化量	−0.7	−1.1
	p <0.0001	
脾臓サイズ（cm, 中央値）	12.4	12.6
QOL（EQ-5D-3L 質問票による）：ベースラインからの変化量		
総スコア (平均値±SD)	−0.0 (±1.14)	0.1 (±1.47)
視覚アナログ尺度 (VAS, 平均値±SD)	1.6 (±12.96)	1.2 (±14.42)
前回評価時以降に瀉血を要した症例の割合	14.5%	10.3%
RR (95%CI)	1.45 (0.61～3.49)	
	p = 0.4017	
奏効達成までの期間（ヵ月, 中央値）*	9～18	6～8
疾患奏効持続率		
投与 3 年目（24～36 ヵ月時）	70.5%	46.1%
RR (95%CI)	1.55 (1.19～2.02)	
	p = 0.0011	
全期間	38.9%	14.5%
CHR 持続期間（脾臓サイズ条件なし）		
25%点（ヵ月）	15.3	6
HR (95%CI)	0.37 (0.23～0.60)	
	p <0.0001	
無増悪期間（試験期間に対する無増悪日数の割合）*	23.7%～53.1%	22.2%～45.8%

*各疾患奏効の定義により数値が異なる
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、HR：奏効消失のハザード比
Source：Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.4.1.1.1.1, 14.2.4.1.1.2.1, 14.2.4.2.1.1.1, 14.2.4.2.1.2.1, 14.2.4.3.1.1.1, 14.2.4.3.1.2.1, 14.2.4.4.5.1, 14.2.4.5.1.1.1, 14.2.4.5.1.2.1, 14.3.2.2.11.1, 14.3.2.2.11.2, 14.2.5.1.3.1, 14.2.5.2.3.1, 14.2.6.2.1.1, 14.2.6.2.2.1, 14.2.6.2.3.1, 14.2.6.2.4.1, 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.2.1, 14.2.7.2.3.1, 14.2.7.2.4.1, 14.2.8.1.1

以上、P1101 群の CHR は 12 ヵ月時から 24 ヵ月時まで継続して増加し、36 ヵ月時まで持続した。

2.5.4.5　有効性のまとめ

日本人 PV 患者に P1101 を投与することにより良好な有効性が認められ、血液学的、分子遺伝学的、臨床的パラメータの各有効性評価項目の成績は、国内外の試験間で大きな差異はみられなかった。

また、海外 CONTINUATION-PV 試験では、P1101 を長期投与することにより、経時的に奏効率は増加し、臨床的意義のある疾患奏効が持続して認められ、血液学的奏効、分子遺伝学的奏効が持続する可能性が高いことは既に確認されている。

これらの成績から、P1101 は PV 治療に効果的かつより良い治療法であり、日本人 PV 患者のより良い治療選択肢の 1 つになると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）は、新規でより安定した第三世代のペグ化 IFN 誘導体であり、単一のペグ化 IFN である。IFN の安全性プロファイルは既知であり、安全性のクラスエフェクトには以下のものがある：肝毒性、発熱、無力感（倦怠感）、疲労、頭痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群、注射部位反応（紅斑、疼痛、そう痒）；（まれに）脱毛症、尿蛋白陽性、浮動性めまい、うつ病など。

日本人 PV 患者を対象とした P1101 の安全性は国内第 II 相 A19-201 試験で検討し、海外 4 試験（PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験）で海外 PV 患者を対象に P1101 の安全性を検討した（表 2.5-3）。

本章では、日本人 PV 患者での P1101 の安全性を述べるにあたり、A19-201 試験の成績を主に示し、海外第 III 相の主要な試験である PROUD-PV 試験の安全性データ（治験薬投与下の有害事象［TEAE］）と比較し考察する。

2.5.5.1 安全性評価項目

上述の 5 試験では、試験ごとに安全性評価項目を選択し、以下の項目を含めた：TEAE、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査、免疫学的検査）、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図（ECG）、身体的検査、ECOG パフォーマンスステータス、不安・抑うつ尺度（HADS）、眼科検査、胸部 X 線検査、QOL（EQ-5D-3L）（表 2.7.4-2 参照）。

2.5.5.2 治験薬投与下の有害事象（TEAE）

2.5.5.2.1 A19-201 試験の成績（国内第Ⅱ相）

全 29 例（100.0%）に計 292 件の TEAE が発現した。そのうち、185 件の TEAE が「治験薬との関連あり」と評価された（表 2.5-13）。比較的よくみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 20%超）は、脱毛症、疲労、インフルエンザ様疾患、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加であった。重度の TEAE の発現はなく、いずれの TEAE もグレード 2 以下であった（軽度又は中等度）。

死亡例はなく、重篤な有害事象は 1 例（3.4%）に 1 件（胃腸炎：中等度、治験薬との関連なし）のみ、試験中止に至った治験薬と関連のある TEAE は 1 例（3.4%）に軽度の無痛性甲状腺炎 1 件のみ発現した。減量に至った治験薬と関連のある TEAE は 2 例（6.9%）に 6 件（脱毛症、好中球減少症が各 2 件、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］増加が各 1 件）発現した。特に注目すべき有害事象（AESI）は 9 例（31.0%）に 10 件発現したが、日本人特有に発現した事象はなかった。

以上のように、治験薬と関連のある TEAE は全例に発現したが、いずれの TEAE も重度ではなく、日本人 PV 患者に P1101 を 12 ヵ月投与した際の安全性が特に問題となる事象の発現はなく、忍容され、許容できる事象であった。

表 2.5-13　治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 10%超）（A19-201 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 29 発現例数 (%)
治験薬と関連のある TEAE	185	29 (100.0%)
臨床検査		
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	6	6 (20.7%)
ALT 増加	9	6 (20.7%)
AST 増加	10	5 (17.2%)
肝機能検査異常	4	4 (13.8%)
GGT 増加	4	3 (10.3%)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	16	16 (55.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	26	8 (27.6%)
インフルエンザ様疾患	16	8 (27.6%)
発熱	10	4 (13.8%)
注射部位反応	10	3 (10.3%)
倦怠感	4	3 (10.3%)
胃腸障害		
下痢	11	5 (17.2%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	7	4 (13.8%)
関節痛	3	3 (10.3%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4	3 (10.3%)

MedDRA version 23.0
GGT =γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Source：Module 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.5, 14.3.1.3.6

2.5.5.2.2　国内試験（A19-201 試験）、海外試験（PROUD-PV 試験）で発現した TEAE の比較と考察

A19-201 試験と PROUD-PV 試験で発現した TEAE を比較した結果、両試験に組み入れられた症例に発現した TEAE に大きな差異はないと考えられる（表 2.5-14）。

血小板減少症と白血球減少症は PROUD-PV 試験で高頻度に発現した TEAE であったが、A19-201 試験での発現率は低かった。一方、PROUD-PV 試験と比べて A19-201 試験で高頻度に発現したと考えられた TEAE は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加（27.6% vs. 0）、血中クレアチニン増加（10.3% vs. 0）、脱毛症（55.2% vs. 4.7%）であった。しかしながら、PROUD-PV 試験でも尿中 β_2 ミクログロブリン陽性例やクレアチニン異常高値（CTCAE 分類でグレード 1～3）が数例認められており（いずれも TEAE としてはカウントされていない）、脱毛症は IFNα のクラスエフェクトとして知られている。

以上のように、A19-201 試験で発現したほとんどの TEAE は、PROUD-PV 試験で既知の事象又は IFN のクラスエフェクトと考えられた。

表 2.5-14　国内外試験で発現した TEAE（PT：いずれかの群で発現率 10%超）の比較
（A19-201 試験 vs. PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	A19-201 試験 （国内第 II 相） P1101 投与例 N = 29		PROUD-PV 試験 （海外第 III 相） P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127	
	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	292	29 (100.0%)	814	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)
臨床検査						
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	8	8 (27.6%)	0	0	0	0
ALT 増加	10	6 (20.7%)	10	9 (7.1%)	1	1 (0.8%)
AST 増加	12	5 (17.2%)	9	8 (6.3%)	1	1 (0.8%)
GGT 増加	7	5 (17.2%)	24	18 (14.2%)	1	1 (0.8%)
肝機能検査異常 [1)]	4	4 (13.8%)	9	7 (5.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	3	3 (10.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	16	16 (55.2%)	9	6 (4.7%)	0	0
湿疹	8	4 (13.8%)	6	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)
そう痒症	3	3 (10.3%)	41	10 (7.9%)	9	8 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	27	8 (27.6%)	43	16 (12.6%)	21	17 (13.4%)
インフルエンザ様疾患	16	8 (27.6%)	7	7 (5.5%)	2	2 (1.6%)
注射部位反応 [2)]	11	4 (13.8%)	4	2 (1.6%)	1	1 (0.8%)
発熱	11	4 (13.8%)	11	7 (5.5%)	3	2 (1.6%)
倦怠感 [3)]	4	3 (10.3%)	14	7 (5.5%)	7	5 (3.9%)
胃腸障害						
下痢	15	9 (31.0%)	15	8 (6.3%)	20	10 (7.9%)
齲歯	4	4 (13.8%)	0	0	0	0
悪心	1	1 (3.4%)	4	3 (2.4%)	19	15 (11.8%)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎 [4)]	5	5 (17.2%)	8	4 (3.1%)	10	8 (6.3%)
胃腸炎 [5)]	4	4 (13.8%)	1	1 (0.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	10	5 (17.2%)	13	11 (8.7%)	3	3 (2.4%)
関節痛	4	4 (13.8%)	24	12 (9.4%)	5	4 (3.1%)
背部痛	4	4 (13.8%)	9	9 (7.1%)	5	4 (3.1%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4	3 (10.3%)	9	8 (6.3%)	50	31 (24.4%)
血小板減少症	1	1 (3.4%)	35	19 (15.0%)	99	36 (28.3%)
白血球減少症	0	0	27	11 (8.7%)	53	27 (21.3%)

AE = 有害事象発現件数、n (%) = 有害事象発現例数（解析対象例数に対する%）、GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ
MedDRA version：23.0（A19-201 試験）、18.1（PROUD-PV 試験）
1) PROUD-PV 試験では、基本語 Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）のデータを表示
2) PROUD-PV 試験では、基本語 Injection site erythema（注射部位紅斑）、Injection site pain（注射部位疼痛）、Injection site pruritus（注射部位そう痒感）のデータを集計して表示
3) PROUD-PV 試験では、基本語 Asthenia（無力症）のデータを表示
4) PROUD-PV 試験では、基本語 Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）のデータを表示
5) PROUD-PV 試験では、基本語 Gastrointestinal viral infection（ウイルス性消化管感染）のデータを表示
Source: Module 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.1, 14.3.1.3.2; Module 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

2.5.5.2.3 死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象

P1101 の臨床開発プログラムでは、P1101 投与例（N = 207）のうち 5 例（2.4%）が死亡し、発現したいずれの事象も「治験薬との関連なし」と評価された。

重篤な有害事象は数件発現したが、高頻度に発現する事象はなかった。また、試験中止に至った TEAE も数件発現したが、ほとんどの事象は IFN のクラスエフェクトと考えられた。

2.5.5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、他の安全性評価項目

P1101 の臨床開発プログラムで、P1101 を皮下投与したことで比較的よくみられた臨床検査値異常変動は、IFN のクラスエフェクトとして知られている ALT 増加、AST 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加、又は PV の改善と考えられる PLT 減少、貧血、WBC 減少、血清鉄増加であった。

一方、バイタルサイン、ECG、身体的検査、ECOG パフォーマンスステータス、HADS、眼科検査、胸部 X 線検査、QOL（EQ-5D-3L）では、特に P1101 の安全性に懸念が生じるものはなかった。

2.5.5.4 P1101 に関する他の安全性情報

2.5.5.4.1 血栓塞栓症

P1101 の臨床開発プログラムで、血栓塞栓症の発現率は低かったが、PROUD-PV 試験では P1101 投与 12 ヵ月間のうち、緩徐な漸増期間中に血栓塞栓症が発現しており、当該事象の潜在的なリスク増加は排除できない。一方で、12 週以内に最大用量に到達した（速い漸増）症例では血栓塞栓症は発現せず、CONTINUATION-PV 試験での P1101 長期投与時には、主要な血栓塞栓症の発現は認められていない。

2.5.5.4.2 精神神経系の事象

P1101 投与による精神神経系の事象発現は低率であることが確認されている。CONTINUATION-PV 試験で HADS を用いて評価したが、臨床的な異常は P1101 群、BAT 群で同程度に認められ、単独、単回で観察されたが、特に安全性上の懸念が生じるものではなかった。

2.5.5.4.3 新生物

国内外試験の P1101 投与例で、遺伝毒性、がん原性を認めなかったことは、重要な安全性ベネフィットになると考えられる。新生物の発現率は PROUD-PV 試験の P1101 群、HU 群で同程度であったが、P1101 群で発現した新生物で「治験薬との関連あり」と評価された事象はなかった。一方、HU 群で発現した基底細胞癌 2 例は「治験薬との関連あり」と評価された。また、CONTINUATION-PV 試験の BAT 群で発現した急性白血病（2 年以内に死亡）、悪性黒色腫の各 1 例も「治験薬との関連あり」と評価された。

2.5.5.4.4 市販後の安全性情報

20■ 年 ■ 月 ■ 日までの市販後の自発報告や要請報告（非介入試験を含む）の結果、世界中から累積で 146 例に 250 件の有害事象（特に注目すべき事象を含む）が報告された（臨床試験データを除く）。

また、以下の事象は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の安全性定期報告（PSUR）第 2 版

で、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして取り扱っている：肝毒性、甲状腺障害、精神神経系の有害事象、眼障害（視力低下、視力喪失、失明、網膜剥離を含む）、心血管イベント（心筋症、心筋梗塞、心筋虚血を含む）、肺機能障害（肺線維症、肺浸潤、肺臓炎、肺炎を含む）、糖尿病、肺動脈性肺高血圧症、血栓性微小血管症、良性及び悪性の新生物、生殖器毒性／自然流産、脱髄性疾患。

上述のリスクとして定義した大部分の事象は、稀少疾患である少数の PV 患者で実施した A19-201 試験では発現せず、また稀少な事象と考えられる。しかしながら、医師はこれらの事象の発現を注視すべきであり、P1101 による治療継続の可否を状況に応じて判断すべきである。

2.5.5.5 安全性のまとめ

他の IFNα 製剤の臨床報告では、IFNα のクラスエフェクトの事象は比較的高率に発現しているが、P1101 を評価した臨床安全性データでは、これらの事象の発現率は持続して低いと考えられた。おそらく臨床開発プログラムでの P1101 投与が 2 週ごとであることや、開始用量が少量であり、保守的に漸増したことによるものと考えられる。

P1101 投与例での肝酵素値の変動は、いずれの試験でも臨床的に意義のある変動であったが、軽度の肝毒性は他の IFNα 製剤で既知であり、安全性上のクラスエフェクトである[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。例えば、高用量の（非ペグ化）IFNα-2b を投与した黒色腫患者では、軽度から中等度の AST 増加や ALT 増加の肝毒性発現率が約 60%、重症の肝毒性発現率が 15%～30%と報告されている[Kirkwood JM, 2002]。

週 1 回の皮下投与に比べて 2 週ごとの皮下投与への投与間隔の延長は、他の IFN よりも P1101 の安全性ベネフィットになる可能性が考えられる。ほとんどの IFN 関連の有害事象（例：インフルエンザ様疾患、関節痛、筋肉痛、発熱）は IFN 注射に関連するものであり[Glue P, 2000]、現状は完全に評価できていないものの、注射回数が少ないことは、安全性上好ましい影響を及ぼす可能性が考えられる。

以上のように、日本人 PV 患者への P1101 の投与は、海外 PV 患者と同様に、良好な忍容性を有し、許容可能なものであると考えられる。また、P1101 を投与した際に発現する事象のほとんどは、P1101 の市販後の使用が想定される患者層でも IFN のクラスエフェクトと考えられる。P1101 の投与は、最適な疾患奏効と個々の最大耐量を達成する疾患応答ドリブンの用量調整基準を用いることで、臨床的に有益な PV 治療オプションの 1 つになると考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

PV の管理は、その臨床的特徴に応じて行われる。臨床的特徴には、動静脈の血管イベント、骨髄線維症への進展、白血病への移行といったものから生じる大きな症状負荷と生存の低下がある[Falchi et al., 2015; Stein et al., 2015]。

そのため骨髄線維症への進展や白血病への移行などを阻止して PV の根治をもたらす治療が必要となるが、PV 患者の治療目標は以下の通りである[Barbui et al., 2011]。

- 血液学的パラメータのコントロールにより、血栓性及び出血性合併症の新規発現や再発を防ぐ。
- 急性白血病及び PV/ET 後骨髄線維症のリスクを最小限に抑える。
- 全身症状のコントロール、合併症（血栓症、出血）の治療、リスク状態（妊娠、手術など）の管理。

さらに、変異型 JAK2 のアレルバーデンを低減（できれば消退）させることが、PV 治療及び疾患進行の抑制には有益と考えられている[Raedler, 2014]。生存期間の延長や治癒が不可能な場合は、症状の緩和や生活の質の維持が主な目標となる。

PV の治療では、医療専門家の判断により患者に応じた管理がなされるが、通常以下のようになる。

- 低リスク患者（60 歳未満、血栓症の既往なし）：瀉血、低用量アスピリン
- 高リスク患者（60 歳以上、血栓症の既往歴あり）：
  - 第一選択：HU、インターフェロン（適応外使用）、瀉血、低用量アスピリン
  - 第二選択：JAK2 阻害薬（例：ルキソリチニブ）
- HU 不耐性患者、巨大脾腫、難治症状：JAK2 阻害薬

これら既存の治療では効果不十分又は不適当な場合にロペグインターフェロン　アルファ-2b が新たな治療選択肢となりうると考えられる。また低リスク PV 患者においてもロペグインターフェロン　アルファ-2b を投与すると、瀉血＋低用量アスピリン投与に比べてヘマトクリット値や疾患進行に対して効果のあることが示されている。

2.5.6.2 ベネフィット

PV 患者の治療に対する重要な臨床的利益には、以下のものがある。

2.5.6.2.1 治療効果の経時的増加

PV の治療に P1101 を用いた臨床試験から得られた有効性の結果を 2.5.4 項に記載している。これによると、効果的な病勢コントロールがみられ、PROUD-PV 試験に組み入れられた 127 例（As treated 集団）の血液学的な完全奏効率が 12、24、36 カ月時点で約 50%であった。この割合は、延長試験である CONTINUATION-PV Study に参加した 95 人の患者では 62%～70%であった。また A19-201 試験における日本人 PV 患者の 12 カ月時点の血液学的な完全奏効率は、PROUD-PV 試験の P1101 群の成績と同程度かそれ以上の良好なものであった。

P1101 の長期投与により、有効性の主要評価項目 4 項目（CHR、脾臓サイズの増大を伴わない CHR、脾腫の改善を伴う CHR、脾臓サイズが正常な CHR）のいずれについても割合が経時的に増加する有意義かつ持続的な奏効が 12 カ月、24 カ月、36 カ月時に得られた。大部分の患者で、36 カ月時までに脾臓サイズの増大はみられなかった。

CONTINUATION-PV 試験の HU/BAT 群で 3 年以上試験に参加した 69 例のうち 61 例は、36 カ月時の時点でも HU を主要な PV 治療薬として服用していたが、これらの患者では、時間を追うごとに治療効果が低下した。HU を長期間服用した後、これらの患者のうち 8 例で「利用可能な最善の治療法」をインターフェロンに切り替えた（患者 1 例で後にルキソリチニブに切り替えた）。

2.5.6.2.2 治療効果の長期的な持続

疾患制御が長期にわたってみられることは、臨床的に価値があり望ましいことであり、最適な治療効果を続けられるよう適切な投与ができていることを示すものである。P1101 を投与した患者で、52 カ月の観察期間内に奏効を喪失した患者は、奏効を達成した 107 人のうち 50%未満であった。

P1101 群の患者は、治療効果を維持できる割合が顕著に高かった。CHR については、奏効が得られた患者のうち、52 カ月の観察期間で奏効を失った者が 50%未満であったため、最長奏効維持期間が中央値に到達しなかった（CSR 11.8 項）。

As treated 集団における最も保守的な解析で、50%以上の患者に 3 年間にわたる忍容性や CHR、奏効期間の長期持続、高率の分子遺伝学的奏効がみられ、P1101 の有効性が確認された。

2.5.6.2.3 アレルバーデンの減少

血栓症や出血の合併や MF への移行は JAK2V617F アレルバーデン値の増加に伴ってその頻度が高まることが報告されている（Bertozzi, 2017）（Shirane, 2015）。最近の PV 患者 470 例を検討した報告では、遺伝子組換え IFNα投与が、HU 投与又は瀉血による治療と比較して、低リスク PV 患者の骨髄線維症への進行を有意に抑制し、高リスク PV 患者の生存期間を有意に延長することが示された（Abu-Zeinah 2021）。そのため JAK2V617F アレルバーデン値を減少させることにより血栓症の合併、MF や AL への移行を阻止することが新たな治療戦略として注目されている。ルキソリチニブは JAK2V617F アレルバーデン値を減少させることが報告されている。

P1101 群では、JAK2V617F アレルバーデンがベースラインから 12 カ月時にかけて減少した。また 12 カ月時から 24 カ月時にかけてさらに大きく減少し、36 カ月時にかけてこの減少が維持された。このように P1101 によって、JAK2V617F に対する分子遺伝学的奏効の長期持続がみられ、改善傾向が続く結果であった。一方、HU/BAT 群では分子遺伝学的奏効は持続しなかった。

2.5.6.2.4 分子遺伝学的奏効が得られた患者割合の増加

患者には 12 カ月時以降も高率の分子遺伝学的奏効が継続し、患者の大半は 36 カ月時まで JAK2V617F アレルバーデンが減少した。PROUD-CONTINUATION-PV 試験コホートでは、48 カ月間の P1101 投与後に計 13 例の患者で分子遺伝学的完全奏効（JAK2V617F の未検出）がみられた。P1101 の長期投与によってドライバー変異である JAK2V617F のアレルバーデンが減少しており、分子遺伝学的な部分奏効又は完全奏効がみられた。P1101 の JAK2V617F アレルバーデンに対する効果と分子遺伝学的な奏効の経時的な改善は HU と比較して顕著かつ持続的であった。

2.5.6.2.5 注射頻度の低減

薬物投与の頻度を減らすことで、長期治療が必要な患者の満足度、利便性の認識、アドヒアランスのレベルが高くなることが示されている[Iglay et al., 2015; Kishimoto and Maehara, 2015]。他のペグ化インターフェロン製剤が 8～14 の異性体を持つのに対して、P1101 は 1 種の分子を有する

だけである。健康ボランティアを対象としたP1101のPK試験（2.5.3.1項）の結果、P1101製造工程（具体的には、インターフェロンアルファ-2bの遺伝子組換え発現タンパク質上の主要ペグ化部位としてN末端にプロリンを導入すること）により、原薬の体内滞留性が大幅に延長することから、2週間に1回の皮下注射が可能となり、患者のコンプライアンスの向上が期待できることが利便性として示された。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 主なAE

P1101で最も多く認められたAE（10%超）は、血小板減少症、白血球減少症、貧血、脾腫、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、無力症、発熱、頭痛、浮動性めまい、筋肉痛、関節痛、咳であった。また、日本人PV患者においても海外試験で発現したAEと比較して大きな差異はなく、日本人特有に発現した事象はなかった。

2.5.6.3.2 遺伝毒性／発がん性に関する安全性

PVで用いられる他の細胞減少療法薬とは対照的に、インターフェロンには遺伝毒性も発がん性もないと考えられている。特に若年患者やその中でも生殖可能年齢の患者で、生涯にわたる薬剤の曝露がより懸念される場合、長期間の治療が必要であることを考慮すれば、これは極めて重要なベネフィットである。

P1101の毒性プロファイルは、さまざまな条件でインターフェロンの安全性を検討した相当量の文献と一致していた。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、有害事象報告（AER）、治験薬との因果関係が否定できないSAE、治験薬関連死からみた全般的な安全性の転帰はP1101の方が良好であった。二次がんに関する情報は、調査対象が希少疾病集団であり限りがあるため、その価値が限定的となっているが、PROUD-CONTINUATION-PV試験のHU群において、急性白血病2例、基底細胞癌2例及び悪性黒色腫1例が報告されている（5.3.5.3.1 P1101の統合長期評価表14.3.1.3.1）。

2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価

ベースラインと比較したところ、P1101によってCHR、脾臓サイズの増加を伴わないCHR、脾腫の改善を伴うCHR、時間経過により脾臓サイズが正常なCHRに対して明確かつ持続的な効果が得られた。これは有意義なベネフィットと考えられる。JAK阻害薬で報告されている重篤な感染症がなく、さらに、遺伝毒性、発がん性、白血病移行性がないことは、長い投与期間を要することを考慮すると、PV患者に対する非常に妥当なベネフィットである。したがって、P1101で確認された重要なベネフィットは、好ましくない効果を上回ると考えられる。

2.5.6.4.1 投与当初の12カ月間におけるベネフィットとリスク

成熟赤血球の寿命が100～120日であることを考慮すると、12カ月時のA19-201試験（日本人PV患者）及びPROUD-PV試験の所定の主要評価項目（CHRの主要評価項目はHctが瀉血なし［最後に瀉血してから3カ月以上が経過している］で45%未満、血小板が400 x 10^9/L未満、白血球数10 x 10^9/L未満と定めた）の達成には、9カ月目以前でもヘマトクリット値がコントロールされている必要がある。PROUD-PV試験で認められたP1101とHUにおける赤血球、白血球、血小

板に対する作用の動態の違いは、P1101 の薬力学的効果が現れるタイミングの遅延、異なる作用機序の反映、PV 患者を対象とした他のインターフェロンアルファ試験で認められるインターフェロンアルファのクラス効果によるものと考えられた[Gisslinger et al., 1989]。

PROUD-CONTINUATION-PV 試験の P1101 群では用量上昇が遅いため、RBC に対する作用とそれによるヘマトクリットの正常化が遅れたものの、白血球に対する作用（10 x 10^9/L 未満）及び血小板に対する作用（400 x 10^9/L 未満）の点で 3 カ月後時点までに P1101 の有効性が認められた（11.5.2 項、11.5.3 項）。P1101 を投与した患者でみられた細胞数の急速な減少は、白血球と血小板の寿命が短いこと（それぞれ 14～20 日並びに 8～9 日）が原因と考えられる。

しかし、治療開始から 12 カ月間の作用で P1101 と HU の間に差がみられたことも、P1101 に採用された緩徐な漸増方法によるものであったと考えられる。この方法は、投与量の個別化と治療中止の防止を目的としており、早期の PV 治療にインターフェロンを使用した臨床専門家の経験と、インターフェロン関連毒性に対する専門家の理解を根拠とした（2.5.4.3 ）。この緩徐な用量漸増戦略の結果、12 カ月時の主要評価項目の評価時点で HU 投与患者は既に個々の至適用量レベルの投与を約 10 カ月間受けていたが、P1101 投与患者では最終用量レベルの投与を約 6 カ月間しか受けていなかった。この違いにより、HU 群では最適な治療効果が早期に達成されたものと考えられる。P1101 群では至適用量を得るのが遅れたことが大きく影響し、PROUD-PV 試験で主要目的を達成できなかったと考えるのが妥当である。

非奏効例の約 50%では、治療開始後 1 年間のヘマトクリット値が許容範囲に達するために瀉血が必要であった。P1101 群では漸増期間が長かったために、最初の 1 年間の瀉血割合が高くなった。この点は、患者の明確な主要コストと考えられた。

緩徐に用量漸増をする方法をとったことで、投与の中止をある程度防ぐことができたと考えられる。PROUD‐PV 試験で P1101 を投与した当初 12 か月間の脱落率は全体で 16.5%（21/127）であった。AE による脱落率は 8.7%（11/127）であり、非ペグ化インターフェロン及びペグ化インターフェロンの試験報告によると副作用による脱落率は 20～40%であったこと[Hasselbalch and Holmström, 2019; Masarova et al., 2017]と比較すると忍容性が高いことが示された。さらに、PROUD 試験で 12 カ月間の全 AE 率は HU 群より P1101 群の方が高かったが、胃腸障害による TEAE の発現は HU/BAT 群で 33.1%（42/127）であったのに対し P1101 群で 18.1%（23/127）であり、また悪心は HU/BAT 群で 11.8%（15/127）であったのに対し P1101 群で 2.4%（3/127）であった。加えて P1101 群では、治験薬の毒性との関連が疑われる AE によって減量した割合が 25.2%であり、これは HU 群（51.2%）の半分であった。

P1101 を投与された患者における血栓症の全体的な割合は、投与当初の 1 年間で 3.2%（4/127）であった（PROUD‐PV 試験）。これは、ヒドロキシ尿素（HU）の投与を受けた PV 患者の血栓症発生率が年間約 3%であった（Ferrari らによる最近のメタアナリシスによる[Ferrari et al., 2019]）のと同程度であった。CONTINUATION-PV 試験では、以降 2～5 年間にわたり P1101 群で重大な血栓塞栓症の事象は観察されなかった。

投与当初の 1 年でみられた血栓塞栓性イベント 4 件のうち 2 件は、PROUD-PV 試験で最大用量に達する前の用量漸増期間中に発現した。P1101 群で 12 週間以内に最大用量を達成した患者（速い漸増）では、HU 群と比較して 2 つの主要評価項目（CHR、脾臓が正常な CHR）の奏効率が数値的に高く、また血栓塞栓性イベントは認められなかった。P1101 投与当初の 12 カ月間で P1101 用量漸増方法に遅れに伴う血栓塞栓症事象の潜在的リスクが高くなる可能性は否定できないが、投与当初の 1 年間における血栓塞栓症事象の頻度は低く、ほとんどの患者でベネフィットがリス

クを上回ると考えられた。

2.5.6.4.2 長期的なベネフィットとリスク

治療が 20 年以上続けることが想定されうる疾患に対して投与する場合、治療薬の発がん性、催奇形性のリスクが長期にわたることが患者に対し考慮事項として大きくなる。P1101 による催奇形性、発がん性、及び白血病移行性がないことは、PV などの疾患で生涯にわたる治療の必要性を考慮すると、患者にとっては長期的なベネフィットである。これは、患者の年齢が若く、長期間にわたり（特に生殖期間中）HU を投与する場合特に当てはまる。P1101 投与当初の 12 カ月間で血栓塞栓性イベントの潜在的リスクが高いが、低用量アスピリンの使用に加えて瀉血をすることで管理できる。P1101 投与によって瀉血を加える可能性があるという不便さがあるが、HU 投与によって長期にわたる発がん性のリスクが大きくなることの方が問題である。P1101 では長期的な有効性が劣らないことを考えると、P1101 の長期的リスク-ベネフィットは HU と比較して優位である。

2.5.6.5 要旨

要約すると、P1101 の有意なベネフィットは以下の通りであり、これはリスクを上回る。

- P1101 で得られた所見は、PV に対するインターフェロンの有するベネフィットとして既に知られている以下のものを反映している。
  - 瀉血頻度の減少に伴う高率の治療奏効割合、血液パラメータの正常化、疾患による主な病的状態の長期的な低減に関連した転帰
  - ほとんどの患者で脾臓サイズの増大を予防できる
  - 治療に対する高い奏効率の維持
  - ドライバー変異のアレルバーデンの減少を伴う高い分子遺伝学的奏効率
  - 従来の非ペグ化インターフェロン及びペグ化インターフェロンに関する文献報告と比較して忍容性が高いことから脱落率が低くなること
  - 他のインターフェロンレジメンと比較して投与回数が少なくなることで高いコンプライアンス率が得られること
- 安全性プロファイル：P1101 は忍容性が高く、安全であり、重篤な感染症や二次がんは認められなかった。

血液学的完全寛解が 3 年以上持続することが、P1101 のベネフィットとして最も意義が大きい。CONTINUATION-PV 試験で、大部分の被験者に対し追跡期間を 3 年よりも大幅に延長したことで、真性赤血球増加症の長期治療に P1101 を投与することの妥当性を確実に示すことができた。

骨髄性、慢性・BCR-ABL 陽性の白血病、多発性骨髄腫、カルチノイド腫瘍、有毛細胞白血病、濾胞性リンパ腫、黒色腫などの異常な細胞生殖に関連する多発性腫瘍の治療に遺伝子組換えインターフェロンアルファの投与が有効であることが報告されている。全体を通して、P1101 が PV 患者に対する治療選択肢として価値があることが今回の試験結果より確認された。臨床的意義のある改善は有効性パラメータ（2.7.3）及び安全性（2.7.4）の面で対照との比較の有無にかかわらず極めて明確であった。インターフェロンアルファの使用によって、現在までのところ白血病誘発性又は催奇形性がみられていないことから、細胞減少療法を必要とする若年患者（60 歳未満）にとって好ましいことがわかる。インターフェロンアルファによる治療によって、PV 患者で最終的

に分子遺伝学的完全奏効（JAK2 が変異した悪性クローンの根絶）が得られると考えられる。集団レベルのモデルにおける JAK2V617F アレルバーデンの動態解析から、P1101 による早期介入の費用対効果が高いことが示唆されたことは重要な点であり、可能な限り早い時点で治療を開始すれば分子遺伝学的奏効を達成するためのインターフェロンアルファ-2b の投与期間が短くなる[Pedersen et al., 2020]。

以上のデータに加え、PPK 解析や曝露量-反応解析、ドライバー変異アレルバーデンの経時的な減少による高い分子遺伝学的奏効率により、P1101 の用法、用量が安全かつ有効であること、また、現在有効な治療選択肢が限られている PV 患者の治療において重要な臨床的ベネフィットが得られることが明らかになった（2.7.2.3.6）。

2.5.7 参考文献

Alvarado Y, Cortes J, Verstovsek S, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2b in patients with essential thrombocythemia. Cancer Chemother. Pharmacol. 2003; 51(1):81-86.

Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. Am J Hematol. 1994; 47(2):89-93.

Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. Leukemia. 2005; 19(10):1847-1849.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.

Asmana Ningrum R. Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment. Scientifica. 2014; 2014:970315.

Austin R, Straube J, Bruedigam C, et al. Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on murine JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations. Leukemia. 2019; 34(4):1075-1089.

Balsat M, Etienne M, Elhamri M, et al. Successful pregnancies in patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with interferon-alpha therapy during the tyrosine kinase inhibitors era. Eur J Haematol. 2018; 101(6):774-780.

Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: Is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin. Hematol. 2004; 41(2 Suppl 3):15-17.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011; 29(6):761-770.

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018; 32(5):1057-1069.

Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. Am J Hematol. 2017; 92(11):1131-1136.

Barosi G. An Immune Dysregulation in MPN. Curr Hemato Malig Rep. 2014; 9(4):331-339.

Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. Leukemia. 2007; 21(2):277-280.

Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet. 2005; 365(9464):1054-1061.

Bertozzi I, Bogoni G, Biagetti G, Duner E, Lombardi AM, Fabris F, et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden. Ann Hematol. 2017;96(8):1297-302.

Bose P and Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. Ther Adv Hematol. 2019; 10:2040620719870052.

Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, et al. Pharmacodynamics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in interferon-naive patients with chronic hepatitis C: a randomized, controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(3):369-376.

Bywater M, Austin R, Straube J, et al. Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations. Exp Hematol. 2019; 76:S60.

Campbell PJ, MacLean C, Beer PA, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. Blood. 2012; 120(7):1409-1411.

Cario H. Childhood polycythemias/erythrocytoses: classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. Ann Hematol. 2005; 84(3):137-145.

Cario H, McMullin MF and Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. Ann Hematol. 2009; 88(8):713-719.

Elliott MA and Tefferi A. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):463-472.

Falchi L, Newberry KJ and Verstovsek S. New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15:S27-S33.

Ferrari A, Carobbio A, Masciulli A, et al. Clinical outcomes under hydroxyurea treatment in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019: 104(12):2391-2399.

Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B, et al. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. Am J Hematol. 1993; 43(4):316-318.

Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, et al. Long Term Efficacy and Safety Results and Analysis of Dose Correlations from the Phase I/II Peginvera Study of Ropeginterferon Alfa-2b, a Novel IFNa-2b, in Polycythemia Vera Patient. Blood. 2015; 126(23):4056.

Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020; 7(3):e196-e208.

Gisslinger H, Ludwig H, Linkesch W, et al. Long-term interferon therapy for thrombocytosis in myeloproliferative diseases. Lancet. 1989; 1(8639):634-637.

Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(5):556-567.

Griesshammer M, Kiladjian J-J and Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019; 98(5):1071-1082.

Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. Blood. 2009; 114(8):1477-1483.

Gull I, Samra ZQ, Aslam MS, et al. Heterologous expression, immunochemical and computational analysis of recombinant human interferon alpha 2b. SpringerPlus. 2013; 2(1):264.

Hasselbalch HC. Perspectives on the increased risk of second cancer in patients with essential

thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. Eur J Haematol. 2015a; 94(2):96-98.

Hasselbalch HC and Björn ME. MPNs as Inflammatory Diseases: The Evidence, Consequences, and Perspectives. Mediators Inflamm. 2015; 2015:102476.

Hasselbalch HC and Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin. Immunopathol. 2019; 41(1):5-19.

Hoffman-La Roche. Prescribing information, PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) injection, for subcutaneous use. rev. Oct 2017.

Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. Haematologica. 2019; 104(8):1580-1588.

ICH Q5E. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. 2005.
ICH S6. Guidance for Industry: S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 1997.

Iglay K, Cao X, Mavros P, et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. Clin Ther. 2015; 37(8):1813-1821.

Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, et al. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. Cancer. 2007; 110(9):2012-2018.

James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005; 434(7037):1144-1148.

Jamieson CH, Gotlib J, Durocher JA, et al. The JAK2 V617F mutation occurs in hematopoietic stem cells in polycythemia vera and predisposes toward erythroid differentiation. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103(16):6224-6229.

Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood. 2008; 112(8):3065-3072.

Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol. 2011a; 29(29):3907-3913.

Kiladjian JJ, Giraudier S and Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. Leukemia. 2016; 30(4):776-781.

Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, et al. Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study. Blood. 2019; 134(Suppl 1):553.

Kiladjian JJ, Mesa RA and Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. Blood. 2011b; 117(18):4706-4715.

Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. J Clin Oncol. 2002; 20(17):3703-3718.

Kishimoto H and Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA. Arch Osteoporos. 2015; 10:231.

Klatt C, Krüger I, Zey S, et al. Platelet-RBC interaction mediated by FasL/FasR induces procoagulant activity important for thrombosis. J Clin Invest. 2018; 128(9):3906-3925.

Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2005; 352(17):1779-1790.

Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. Blood. 2007; 109(6):2446-2452.

Langer C, Lengfelder E, Thiele J, et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. Haematologica. 2005; 90(10):1333-1338.

Larsen TS, Iversen KF, Hansen E, et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. Leuk Res. 2013; 37(9):1041-1045.

Larsen TS, Moller MB, de Stricker K, et al. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. Hematology. 2009; 14(6):331-334.

Levine RL and Gilliland DG. JAK-2 mutations and their relevance to myeloproliferative disease. Curr Opin Hematol. 2007; 14(1):43-47.

Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005; 7(4):387-397.

Liu CH, Liang CC, Lin JW, et al. Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naïve dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. Gut. 2008; 57(4):525-530.

Liu E, Jelinek J, Pastore YD, et al. Discrimination of polycythemias and thrombocytoses by novel, simple, accurate clonality assays and comparison with PRV-1 expression and BFU-E response to erythropoietin. Blood. 2003; 101(8):3294-3301.

Lussana F and Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. J Autoimmun. 2017; 85:58-63.

Luxon BA, Grace M, Brassard D, et al. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. Clin Ther. 2002; 24(9):1363-1383.

Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J Clin Oncol. 2005; 23(10):2224-2232.

Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013; 368(1):22-33.

Masarova L, Bose P and Verstovsek S. The Rationale for Immunotherapy in Myeloproliferative Neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2019; 14(4):310-327.

Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase

2 trial. Lancet Haematol. 2017; 4(4):e165-e175.

Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. Results of the Myeloproliferative Neoplasms - Research Consortium (MPN-RC) 112 Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a (PEG) Versus Hydroxyurea (HU) Therapy for the Treatment of High Risk Polycythemia Vera (PV) and High Risk Essential Thrombocythemia (ET) (Poster presentation). Blood. 2018; 132:Abst 577.

Massaro P, Foa P, Pomati M, et al. Polycythemia vera treated with recombinant interferon-alpha 2a: evidence of a selective effect on the malignant clone. Am J Hematol. 1997; 56(2):126-128.

Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019; 2(10):e1912666.

McFarland DC, Polizzi H, Mascarenhas J, et al. Psychological Symptoms Among Patients With BCR-ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 14(12):1563-1570.

McLornan D, Percy M and McMullin MF. JAK2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders. Ulster Med J. 2006; 75(2):112-119.

McMullin MF. Reducing the burden of MPN. Blood. 2019; 134(18):1483-1484.

Mehta J, Wang H, Iqbal SU, et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. Leuk Lymphoma. 2014; 55(3):595-600.

Merck. Prescribing Information, PEGINTRON® (peginterferon alfa-2b) injection, for subcutaneous use. rev. Aug 2019.

Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). Br J Haematol. 2017; 176(1):76-85.

Mesa RA, Su Y, Woolfson A, et al. Development of a symptom assessment in patients with myelofibrosis: qualitative study findings. Health Qual Life Outcomes. 2019; 17(1):61.

Messora C, Bensi L, Vecchi A, et al. Cytogenetic conversion in a case of polycythaemia vera treated with interferon-alpha. Br J Haematol. 1994; 86(2):402-404.

Michiels JJ and Juvonen E. Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. Semin Thromb Hemost. 1997; 23(4):339-347.

Mondello P, Di Mirto C, Cuzzocrea S, et al. Interferon Alpha Has a Strong Anti-tumor Effect in Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19(8):e489-e495.

Mullally A, Bruedigam C, Poveromo L, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon-α in a murine model of polycythemia vera. Blood. 2013; 121(18):3692-3702.

Mullally A, Lane SW, Ball B, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. Cancer Cell. 2010; 17(6):584-596.

Muller EW, de Wolf JT, Egger R, et al. Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. Br J Haematol. 1995; 89(2):313-318.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2019.

National Heart Lung and Blood Institute. Polycythemia Vera. 2021. Retrieved Oct 2021, from https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/polycythemia-vera

Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. Leukemia. 2007; 21(9):1960-1963.

Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017; 18(1):88-99.

Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. Leukemia. 2010; 24(9):1574-1579.

Pedersen RK, Andersen M, Knudsen TA, et al. Data-driven analysis of JAK2V617F kinetics during interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms. Cancer Med. 2020; 9(6):2039-2051.

Perner F, Perner C, Ernst T, et al. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. Cells. 2019; 8(8):854.

Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α-2a. Blood. 2013; 122(6):893-901.

Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Clin Oncol. 2009; 27(32):5418-5424.

Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. Am Health Drug Benefits. 2014; 7(7 Suppl 3):S36-S47.

Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. Blood. 2014; 123(22):e123-e133.

Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. BMC Cancer. 2019; 19(1):184.

Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. Cancer. 2006; 106(11):2397-2405.

Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S, et al. Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. Clin Exp Immunol. 2007; 147(2):270-276.

Schering. Prescribing information, INTRON® (Interferon alfa-2b) A, Interferon alfa-2b recombinant for injection. rev. May 2018.

Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007; 356(5):459-468.

Shammo JM and Stein BL. Mutations in MPNs: prognostic implications, window to biology, and impact on treatment decisions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016; 2016(1):552-560.

Shirane S, Araki M, Morishita S, Edahiro Y, Sunami Y, Hironaka Y, et al. Consequences of the JAK2V617F allele burden for the prediction of transformation into myelofibrosis from polycythemia vera and essential thrombocythemia. Int J Hematol. 2015;101(2):148-53.

Silver RT. Recombinant interferon-alpha for treatment of polycythaemia vera (Letter to the Editor). Lancet. 1988; 2(8607):403.

Singh A and Xu Y-J. The Cell Killing Mechanisms of Hydroxyurea. Genes. 2016; 7(11):99.

Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. Br J Haematol. 2016; 174(3):382-396.

Stein BL, Oh ST, Berenzon D, et al. Polycythemia vera: An appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol. 2015; 33(33):3953-3960.

Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, et al. 3023 Mayo Clinic Patients with Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. Mayo Clin Proc. 2019; 94(4):599-610.

Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc. 2003; 78(2):174-194.

Tefferi A and Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019; 94(1):133-143.

Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014; 124(16):2507-2513; quiz 2615.

Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. Leukemia. 2008; 22(4):756-761.

Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. Cancer. 2006; 106(3):631-635.

Tefferi A and Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncol. 2015; 1(1):97-105.

Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013; 27(9):1874-1881.

Tefferi A and Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005;

42(4):206-220.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007; 110(4):1092-1097.

Tefferi A and Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008; 22(1):14-22.

Teofili L, Foà R, Giona F, et al. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? Haematologica. 2008; 93(2):169-172.

Theocharides A, Passweg JR, Medinger M, et al. The allele burden of JAK2 mutations remains stable over several years in patients with myeloproliferative disorders. Haematologica. 2008; 93(12):1890-1893.

Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2014; 89(6):581-587.

Usui N. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues-lukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). Int J Hematol. 2017; 106(5):591-611.

Utke Rank C, Weis Bjerrum O, Larsen TS, et al. Minimal residual disease after long-term interferon-alpha2 treatment: a report on hematological, molecular and histomorphological response patterns in 10 patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leuk Lymphoma 2016; 57(2):348-354.

Vainchenker W and Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017; 129(6):667-679.

Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Intern Emerg Med. 2010; 5(3):177-184.

Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. Leukemia. 2007; 21(9):1952-1959.

Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. Leukemia. 2008; 22(7):1299-1307.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2015; 372(5):426-435.

Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002; 100(7):2292-2302.

Verger E, Soret-Dulphy J, Maslah N, et al. Ropeginterferon alpha-2b targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells in vitro and in vivo. Blood Cancer J. 2018; 8(10):94.

Walton BL, Lehmann M, Skorczewski T, et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. Blood. 2017; 129(18):2537-2546.

Wasserman LR. The treatment of polycythemia. A panel discussion. Blood. 1968; 32(3):483-487.

Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Sci Transl Med. 2018; 10(436):eaan8292.

Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol. 2005; 131(2):208-213.

World Health Organization. ATC/DDD Index 2019. 2019a.

World Health Organization. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). WHO/EMP/RHT/TSN/2019.1. 2019b. Retrieved Oct 2021, from https://www.who.int/medicines/services/inn/BioReview2019.pdf?ua=1

Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019; 134(18):1498-1509.