でも発現したことから、この見解は支持される。

- 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、他の安全性に関連する評価項目では、AOP2014 群での追加の安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.5 CONTINUATION-PV 試験（第 IIIb 相、海外）（5.3.5.1.2-1）

2.7.6.5.1 試験総括報告書（24 ヵ月時）

2.7.6.5.1.1 試験の概要

総括報告書の標題	総括報告書－24 ヵ月投与での対照群（標準的一次治療）との比較による AOP2014 の長期評価
試験の標題	PROUD-PV 試験に参加した真性多血症（PV）患者を対象とし、AOP2014 及び標準的一次治療（BAT）の長期投与時の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、第 IIIb 相試験
治験依頼者	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
治験調整医師	[redacted], [redacted], Austria
実施医療機関	41 医療機関（12 ヵ国）
治験期間	試験開始日：2014 年[redacted]月（第 1 症例*の組入れ日：2014 年 11 月[redacted]日） *第 1 症例の PROUD-PV 試験での治験薬投与開始日：2013 年 9 月[redacted]日 試験完了日：該当せず（実施中） データ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 *PROUD-PV 試験のデータ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、PEN-PV 試験のデータ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
開発フェーズ	第 IIIb 相

2.7.6.5.1.2 目的

主要目的

- 過去に PROUD-PV 試験に組み入れられ、試験を完了した PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いて AOP2014 又は標準的一次治療（ヒドロキシウレア［HU］又は利用可能な最良の治療［BAT］：対照）の長期有効性を評価する。
- PV 患者での疾患負荷*の変動を含めた長期有効性を評価する。
  * 疾患負荷：治験責任医師が評価した疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）、症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）と定義

副次的目的

過去に PROUD-PV 試験に組み入れられた PV 患者での長期投与時の有効性、安全性、QOL、JAK2 V617F アレルバーデン値の変動を更に評価する。

2.7.6.5.1.3 試験方法

試験デザイン／手順	本試験は、成人 PV 患者を対象とした第 IIIb 相、非盲検、PROUD-PV 試験の延長試験であった。 手順 先行試験（PROUD-PV 試験）で AOP2014 又は HU を投与され、治験実施計画書を遵守した完了例又は PEN-PV 試験参加例が本試験（CONTINUATION-PV 試験）に含まれ、文書同意取得後、適格例を組み入れた。 PROUD-PV 試験の AOP2014 投与例を AOP2014 群に、HU 投与例を BAT 群に組み入れた。CONTINUATION-PV 試験の初日は、PROUD-PV 試験の最終投与日又は PEN-PV 試験の最終来院日と同一日とした。

	各症例には PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験で決定した最適な疾患奏効（ヘマトクリット［HCT］<45%、血小板数［PLT］<400 × 10^9/L、白血球数［WBC］<400 × 10^9/L：好ましくは血液目標値レベル）が得られる個別の用量を継続して投与した。 臨床検査のバラつきに伴う奏効評価の揺らぎを避けるために、血液目標値を以下のとおりとした。 ● PLT、WBC（基準範囲上限［ULN］を約 20～25%下回る値）： ● PLT の ULN = 400 × 10^9/L のため、PLT 目標値は 300 × 10^9/L ● WBC の ULN = 10 × 10^9/L のため、WBC 目標値は 8 × 10^9/L ● HCT：瀉血なしで 40～42% PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験で規定した用量調整基準は、CONTINUATION-PV 試験でも用いた。当該治療は数年継続される可能性があるため、減量や再増量の回数を制限しなかったが、毒性発現による減量で効果不十分となった後、奏効を持続又は再達成することは、長期治療アウトカム改善には望ましいものであった。各症例の試験継続は、ベネフィットとリスクを考慮し治験責任医師が判断した。 データを継続して評価するために、治験責任医師は 3 ヵ月ごとに疾患奏効を評価した。AOP2014 の投与スケジュール（2、3 又は 4 週ごとの来院、又はプレフィルドペンによる自己注射成功後は更に来院頻度は少なくなる）に応じて、追加来院日（3 ヵ月ごとの評価の間）を計画した。 BAT 群では、治験責任医師の裁量で PV の標準的一次治療を受け、データを継続して評価するために、治験責任医師は 3 ヵ月ごとに疾患奏効を評価した。 安全性フォローアップ来院は AOP2014 最終投与又は BAT 最終治療（早期中止時を含む）の 28 日後とした。 AOP2014 最終投与後 3、6 ヵ月時に、免疫原性用検体を任意で採取することとした。また、AOP2014 投与又は BAT 治療の中止 2、3 年後の疾患状態を評価するために、遺伝子検体採取に関する文書同意を取得した場合は、任意で遺伝子検体を採取することとした（中間報告書には文書を含めていない）。 AOP2014 が他に利用可能になるまで、有効かつ安全である限り継続投与でき、安全性、有効性のデータは、定期的かつ記述的手法で解析することとした。

2.7.6.5.1.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

計画時：最大 200 例

組入れ時：171 例（AOP2014 群 95 例、BAT 群 76 例）

解析時：171 例

2.7.6.5.1.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.5.1.5.1 選択基準

(1) 以下のいずれか 1 つに該当する PROUD-PV 試験完了例

a) PROUD-PV 試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ 3 つが中等度増加（HCT <50%、WBC <20 × 10^9/L、PLT <600 × 10^9/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが正常化

b) PROUD-PV 試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ 3 つが著明増加

（HCT >50%、WBC >20 × 10^9/L、PLT >600 × 10^9/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが 35%超の減少

c) PROUD-PV 試験のベースライン時に脾腫を有した場合、脾臓サイズ正常

d) その他、AOP2014 投与の医学的ベネフィットを示す明確な証拠がある場合（例：疾患に関連する微小血管症状の正常化、JAK2 V617F アレルバーデン値の著明減少）

(2) 文書同意した患者

2.7.6.5.1.5.2 除外基準

PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験で規定した中止基準は、投与中止を義務付けている：

(1) 治験薬に関連する毒性が、継続投与を許容する重症度（通常、グレード 1）へ回復しない場合

(2) 不安・抑うつ尺度（HADS）の一方又は両方のサブスケールでスコア 11 以上、又は臨床的に重要なうつ病、自殺念慮への進展、増悪（又はその両方）

(3) 減量したにもかかわらず、肝酵素値の臨床的に重大な増加及び進展、又はそれらの増加がビリルビン増加を伴う場合、又は臨床的に重大な自己免疫疾患の徴候・症状

(4) 試験期間中に、新規の眼障害が臨床的に重大な進展を呈する、又は既存の眼障害が増悪する

(5) （AOP2014 群のみ）効果不十分、又は「継続投与のさらなるベネフィットが期待できない」と治験責任医師が判断するのと同程度の状況

2.7.6.5.1.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

以下の薬剤を試験期間中に各症例に投与する。

- 被験薬：AOP2014（ロペグインターフェロン アルファ-2b [Pegylated Proline-IFN]）
  - 用法・用量：症例ごとの最適な疾患奏効を達成する用量計画で、主要な試験である PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験で決定し、試験終了時まで 2、3 又は 4 週ごと
  - 投与経路：皮下注射
  - バイアルのバッチ No.：[redacted]
    プレフィルドペンのバッチ No.：[redacted]
- 治験薬ではない薬剤－アスピリン：
  禁忌でないかぎり、低用量のアスピリン（アセチルサリチル酸 100 mg／日）を試験期間中、すべての症例に投与。剤形は、治験責任医師の裁量又は各医療機関の経験に基づいて選定した。
- 対照薬：対照群（BAT 群）では、治験責任医師の裁量で PV に対する標準的一次治療を投与

2.7.6.5.1.7 評価項目

2.7.6.5.1.7.1 有効性：主要評価項目

有効性の主要評価項目は、各評価時（3 ヵ月ごと）の疾患奏効率とし、以下の 2 つを主要評価項目とした：

1) 疾患奏効：「血液学的完全奏効（CHR：瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、

PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常」と定義

2) 疾患奏効：「CHR（瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復か臨床的改善（又は両方）」と定義

2.7.6.5.1.7.2 有効性：副次評価項目

1) 血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT、赤血球数［RBC］）のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量
2) 脾臓サイズのベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量（無症候性から症候性／進行性の脾腫への臨床評価の変動を含む）
3) 各評価時の疾患奏効持続率
4) 奏効持続時間／奏効のさらなる改善
5) 奏効達成までの期間
6) 無増悪期間
7) 瀉血の必要性（瀉血回数）
8) 疾患に関連する徴候、症状の変動
9) QOL（EQ-5D-3L）の変化量
10) JAK2 V617F アレルバーデン値の変化量

2.7.6.5.1.7.3 安全性評価項目

1) 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 を用いた有害事象（AE）の発現割合、治験薬との関連性、重症度
2) 減量、投与中止に至った AE
3) 特に注目すべき AE（AESI）

PROUD-PV 試験の HU 群組入れ例から収集した日常診療のデータは、AOP2014 群と同様に解析した。

2.7.6.5.1.8 統計手法

2.7.6.5.1.8.1 解析対象集団

適格性基準に合致して CONTINUATION-PV 試験に移行し、データが利用可能な全例を解析に含めた（24 ヵ月時解析対象集団）。有効性解析から除外する主要な治験実施計画書違反は解析計画書に定義した。解析対象集団は以下のとおり定義した：

- FAS（最大の解析対象集団、N = 171）：FAS は可能な限り ITT（Intention-To-Treat）の原則に近づけ、治験実施計画書違反、その後の治療法などに関係なく全例を対象とし、有効性の主要な解析対象集団とした。
- PPS（治験実施計画書遵守例、N = 166）：PPS は主要評価項目の評価に必要で、利用可能なすべての測定値を有する FAS に含まれ、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で主要な治験実施計画書違反のない症例で構成し、PPS（24 ヵ月時解析対象集団）とした。
- PPSS（感度分析用 PPS、N = 166）：PPSS は PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で FAS に含まれ、主要な治験実施計画書違反のない症例（24 ヵ月時解析対象集団）で構成し

たが、主要評価項目に関するデータ欠測を許容した。PPSS はデータを補完し奏効の有効性感度分析に用いた。PPS から除外したデータは、この解析で欠測値として取り扱い、同様に補完した。

- 安全性解析対象集団（N = 171）：安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された全例とし、安全性の解析に用いた。

2.7.6.5.1.8.2 サンプルサイズ

CONTINUATION-PV 試験では、正式な仮説を計画しなかった。当初、本試験は PROUD-PV 試験で AOP2014 の投与ベネフィットが得られ、PROUD-PV 試験終了後又は PEN-PV 試験の最終来院後も AOP2014 継続投与の意思がある症例を組み入れる計画とした。しかしながら、治験実施計画書改訂第 4 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）に基づき、PROUD-PV 試験第 1 症例の試験完了 9 ヵ月後に、PROUD-PV 試験の HU 群組入れ例を CONTINUA-TION-PV 試験に組み入れた。

PROUD-PV 試験を完了した 217 例中、171 例（AOP2014 群 95 例、BAT 群 76 例）が CONTINUATION-PV 試験に移行した。

2.7.6.5.1.8.3 統計解析

統計解析は、最新の治験実施計画書、ICH E9（臨床試験のための統計的原則）、データ固定前に治験依頼者と解析担当者で最終化し承認した解析計画書、を遵守して実施した。解析には SAS® ソフトウエア v9.4（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。通常、データは群別、評価時別に示し、データ一覧表は本報告書 別添 16.2 に含めた。試験完了前の結果を示すために、試験に影響を及ぼさずに予備解析を実施する可能性を有した。

連続変数は記述的解析（例数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、25%点、75%点、最小値、最大値）を用いて算出した。カテゴリー変数は回数と%を算出した。欠測、不明、評価せず、適用せず、未実施のカテゴリーを集計した。

2.7.6.5.1.8.4 有効性の解析

有効性の解析には CONTINUATION-PV 試験に移行した PROUD-PV 試験組入れ例を対象とした。PROUD-PV 試験のベースライン時を各評価時のベースラインとして用いた。奏効の主要解析では、試験中止例を中止後の非奏効例（ノンレスポンダー）として定義した。群間比較は、階層化グループで調整した反復測定を伴う二項ロジスティック回帰分析モデルを用い、各評価時での両群間（AOP2014 群／BAT 群）の奏効率の比（RR）と 95%信頼区間（CI）を算出した。奏効の解析では、欠測値（中止による欠測を含む）を Last Observation Carried Forward（LOCF）法で補完し、探索的に感度分析を実施した。

他の有効性評価項目は反復測定を伴う回帰モデルを用いて長期投与データを解析した。Time-to-event 型データは Kaplan-Meier 法を用いて解析し、群間比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた。有意水準は $\alpha = 5\%$とし、すべての CI と検定は両側とした。

2.7.6.5.1.8.5 安全性の解析

安全性の解析には CONTINUATION-PV 試験に移行した PROUD-PV 試験組入れ例を対象とし、また（CONTINUATION-PV 試験への移行にかかわらず）PROUD-PV 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された全例を対象とした。すべての安全性パラメータは記述的に解析した。AE は MedDRA

でコード化した。AE の集計表は、発現例数、発現割合、発現件数、100 人-年での発現率を表示した。AE の要約には、AE の種類、転帰、治験薬との関連性、PV との関連性、重症度、治験薬の処置、対症療法、を含め、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別の発現頻度を要約した。

2.7.6.5.1.9 要約ー結論

2.7.6.5.1.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

計 171 例が 41 医療機関（12 ヵ国）で組み入れられ、全例が PROUD-PV 試験を完了し、AOP2014 群が 95 例、対照群（BAT 群）が 76 例であった。PROUD-PV 試験から延長試験（CONTINUATION-PV 試験）への移行率は、AOP2014 投与例が 89.6%（95/106）、HU 投与例が 68.5%（76/111）であった。CONTINUATION-PV 試験では、PROUD-PV 試験の HU 群を BAT 群（利用可能な最良の治療）と表記した。

PROUD-PV 試験完了後の CONTINUATION-PV 試験への組入れは、AOP2014 群が中央値で 14 日後（範囲 0～122）、BAT 群が中央値で 148 日後（範囲 69～481）であった。この差異は、PROUD-PV 試験の HU 群組入れ例を CONTINUATION-PV 試験に移行させる治験実施計画書改訂（第 4 版: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）が、PROUD-PV 試験第 1 症例の試験完了日から 9 ヵ月後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であったために生じた。両群でこの差異があったにもかかわらず、CONTINUATION-PV 試験への移行例、非移行例の両集団間で、12 ヵ月投与後のベースライン基準、疾患奏効率に、臨床的に意義のある差は認められなかった。

人口統計学的特性：24 ヵ月時解析対象集団

- CONTINUATION-PV 試験への組入れ例の投与開始前（PROUD-PV 試験組入れ時）の平均年齢は 57.5 歳（SD 10.97）、中央値は 59.0 歳（範囲 30～85）であった。
- CONTINUATION-PV 試験に組み入れられた 171 例のうち、男性は 83 例（48.5%）、女性は 88 例（51.5%）であった。
- 全例が白人であった。

すべてのベースライン特性は初期段階の PV 患者を示し、PROUD-PV 試験の解析対象集団と一貫していた。

24 ヵ月時中間解析用データ固定（データ固定日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時で、計 13 例（7.6%）が試験を中止していた。FAS は 171 例（100%）、24 ヵ月時解析対象集団としての PPS、PPSS は 166 例（97.1%）であった。

AOP2014 群に組み入れられた全 95 例が被験薬（AOP2014）を投与され、BAT 群に組み入れられた全 76 例が（治験責任医師の裁量で）標準的一次治療を受けた。24 ヵ月時で、BAT 群の大部分（98.4% ［62/64］）は、PV 治療として主に HU を投与された。

データ固定時の全体での平均投与期間は、AOP2014 群が 135.7 週（SD 26.69、中央値 139.3、範囲 60～181）、BAT 群が 134.4 週（SD 26.90、中央値 132.0、範囲 64～182）であり、BAT 群の症例組入れ遅延に関係なく、両群で同程度であった。したがって、安全性の情報は 3.5 年までの投与期間が利用可能であった。

PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）の投与量（中央値）は、AOP2014 が 2 週ごとの投与で 450 µg（範囲 300～500）、HU が 1,000 mg／日（範囲 250～2,500）であった。24 ヵ月時の投与量（中央値）は、AOP2014 が 450 µg（範囲 250～500）、HU が 1,000 mg／日（範囲 750～1,250）

であり、両群の投与量は CONTINUATION-PV 試験の試験期間（12～24 ヵ月時）を通して変動しなかった。

2.7.6.5.1.9.2 有効性の結果

疾患奏効率

24 ヵ月時の解析では、主要評価項目である疾患奏効率を以下のように定義した。

1) CHR（瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常（脾臓サイズ長径：≤12 cm［女性］、≤13 cm［男性］）
2) CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）、症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復、臨床的改善（又は両方）

また、追加で定義した疾患奏効率を解析した：

3) CHR
4) CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm）、症状の回復、臨床的改善（又は両方）

CHR 及び脾臓サイズ正常：定義（1）

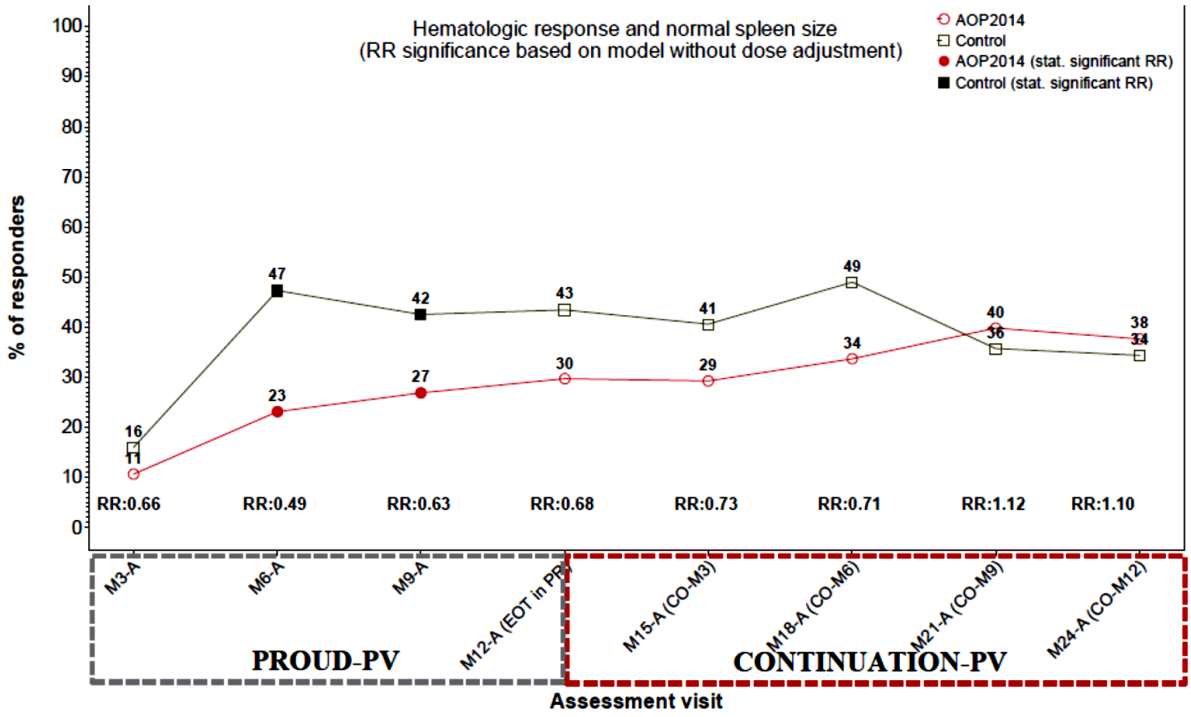
24 ヵ月時の 1）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 37.6%（35/93）、BAT 群 34.3%（23/67）、奏効率の比 1.10（RR：95%CI、0.73～1.67）であった（表 2.7.6.5-1、図 2.7.6.5-1）。AOP2014 群での非奏効（n = 58）の主な理由は、脾臓サイズ異常（74.1%［43/58］）であり、単独での該当が 51.7%（30/58）、他の基準を含む該当が 22.5%（13/58）であった。同様に、BAT 群での非奏効（n = 44）の主な理由は、脾臓サイズ異常単独の該当が 54.5%（24/44）、他の基準を含む該当が 31.8%（14/44）であった。

表 2.7.6.5-1 各評価時の血液学的奏効及び脾臓サイズ正常

Study month	AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)		*RR (95% CI)*	p-value
	n/nmiss	Responder n (%)	n/nmiss	Responder n (%)		
Month 12	91/4	27 (29.7)	76/0	33 (43.4)	0.68 (0.46 to 1.03)	0.0665
Month 24	93/2	35 (37.6)	67/9	23 (34.3)	1.10 (0.73 to 1.67)	0.6399

Month 12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、Month 24：CONTINUATION-PV 試験の 12 ヵ月時
nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）
Source： 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］ Table 14.2.2.1.1-1

図 2.7.6.5-1　各評価時の血液学的奏効及び脾臓サイズ正常



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Figure 14.2.2.1.1.1-1

CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫：治験責任医師による定義）、症状の回復、臨床的改善（又は両方）：定義（2）

24 ヵ月時の 2）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 49.5%（47/95）、BAT 群 36.6%（26/71）、RR 1.34（95%CI、0.93～1.92）であった（表 2.7.6.5-2、図 2.7.6.5-2）。

AOP2014 群での非奏効（n＝48）の主な理由は以下のとおりであった。

- 疾患に関連する症状の回復又は改善なし（35.4%［17/48］：単独の該当 12 例、他の基準を含む該当 5 例）
- HCT（27.1%［13/48］：単独の該当 9 例、他の基準を含む該当 4 例）
- 疾患に関連する徴候の回復又は改善なし（22.9%［11/48］：単独の該当 8 例、他の基準を含む該当 3 例）

BAT 群での非奏効（n＝45）の主な理由は以下のとおりであった。

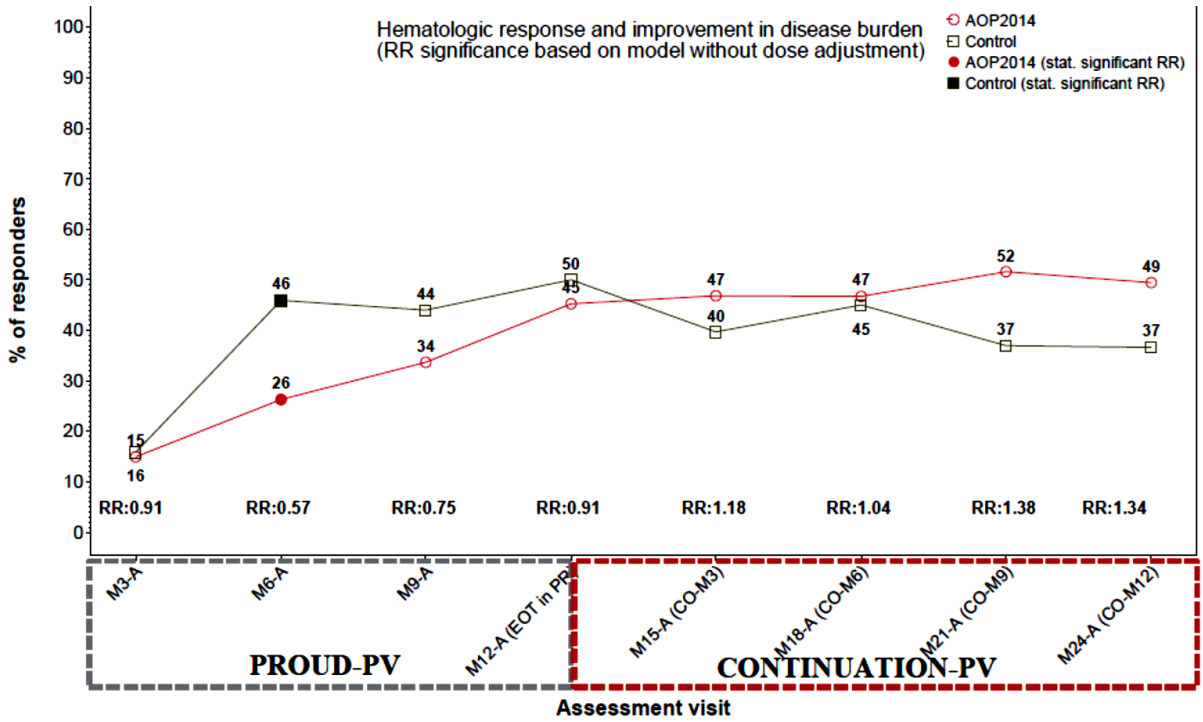
- HCT（51.1%［23/45］：単独の該当 7 例、他の基準を含む該当 16 例）
- 疾患に関連する症状の回復又は改善なし（31.1%［14/45］：単独の該当 6 例、他の基準を含む該当 8 例）
- 疾患に関連する徴候の回復又は改善なし（24.4%［11/45］：単独の該当 5 例、他の基準を含む該当 6 例）

表 2.7.6.5-2　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷の改善

Study month	AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)		*RR (95% CI)*	p-value
	n/nmiss	Responder n (%)	n/nmiss	Responder n (%)		
Month 12	95/0	43 (45.3)	76/0	38 (50.0)	0.91 (0.67 to 1.25)	0.5571
Month 24	95/0	47 (49.5)	71/5	26 (36.6)	1.34 (0.93 to 1.92)	0.1183

Month 12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、Month 24：CONTINUATION-PV 試験の 12 ヵ月時
nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Table 14.2.2.1.2-1

図 2.7.6.5-2　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷の改善



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Figure 14.2.2.1.2.1-1

CHR：定義（3）

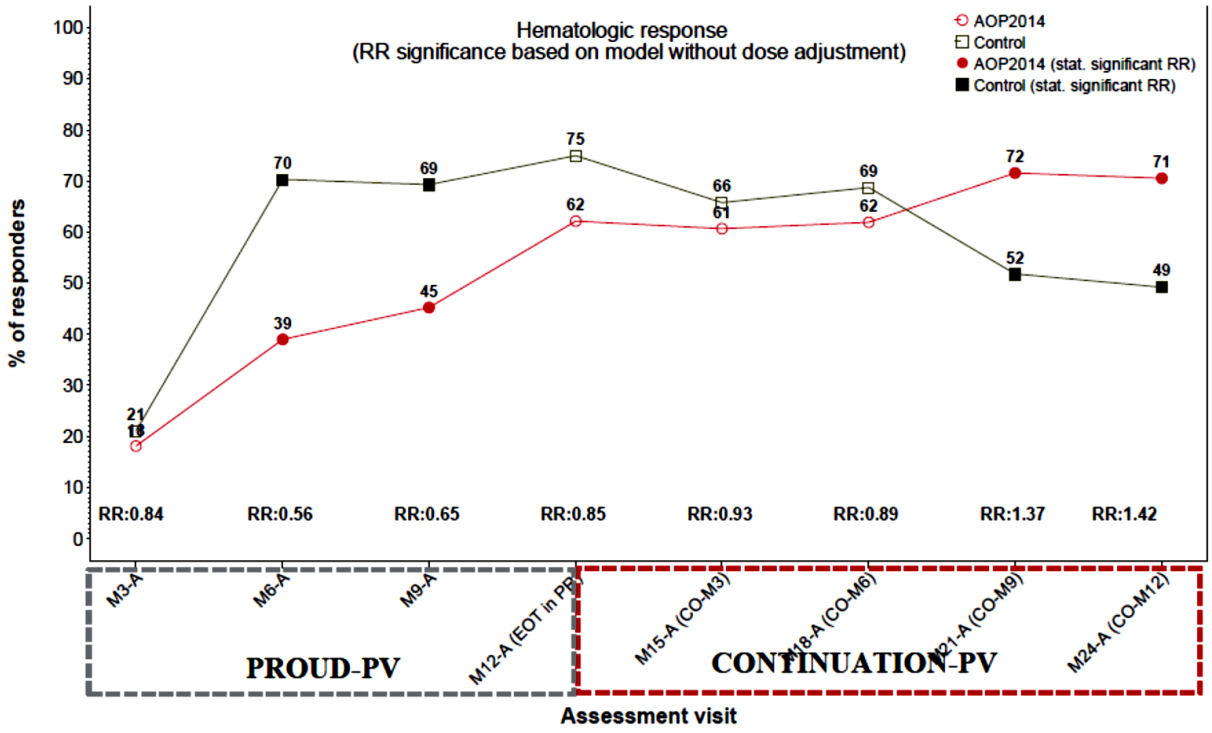
24 ヵ月時の 3）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 70.5%（67/95）、BAT 群 49.3%（33/67）、RR 1.42（95%CI、1.09～1.87）であった（表 2.7.6.5-3、図 2.7.6.5-3　）。

表 2.7.6.5-3　各評価時の血液学的奏効

Study month	AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)		*RR (95% CI)*	p-value
	n/nmiss	Responder n (%)	n/nmiss	Responder n (%)		
Month 12	95/0	59 (62.1)	76/0	57 (75.0)	0.85 (0.69 to 1.03)	0.1038
Month 24	95/0	67 (70.5)	67/9	33 (49.3)	1.42 (1.09 to 1.87)	0.0101

Month 12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、Month 24：CONTINUATION-PV 試験の 12 ヵ月時
nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Table 14.2.2.1.1-1

図 2.7.6.5-3　各評価時の血液学的奏効



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Figure 14.2.2.2.2.1-1

CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm と定義した臨床的に重大な脾腫）、症状の回復、臨床的改善：定義（4）

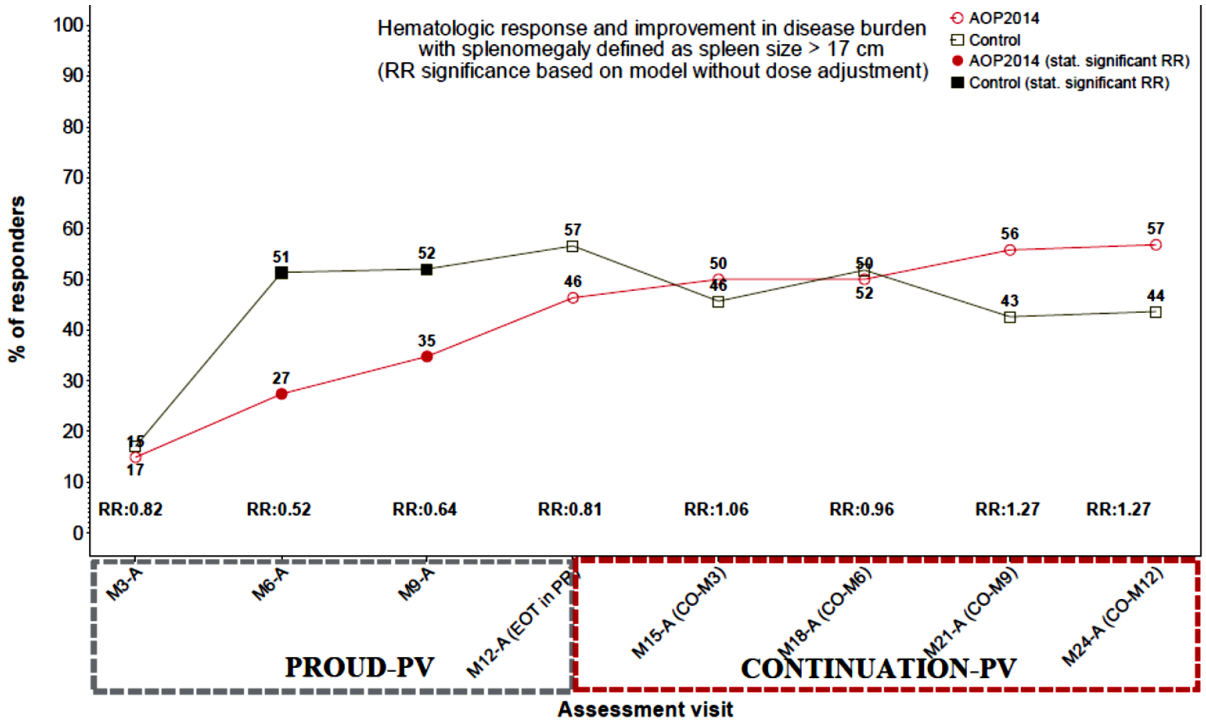
24 ヵ月時の 4）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 56.8%（54/95）、BAT 群 43.7%（31/71）、RR 1.27（95%CI、0.94～1.72）であった（表 2.7.6.5-4、図 2.7.6.5-4）。

表 2.7.6.5-4　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷（脾腫長径 >17 cm）の改善

Study month	AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)		*RR (95% CI)*	p-value
	n/nmiss	Responder n (%)	n/nmiss	Responder n (%)		
Month 12	95/0	44 (46.3)	76/0	43 (56.6)	0.81 (0.62 to 1.08)	0.1540
Month 24	95/0	54 (56.8)	71/5	31 (43.7)	1.27 (0.94 to 1.72)	0.1220

Month 12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、Month 24：CONTINUATION-PV 試験の 12 ヵ月時
nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Table 14.2.2.2.2-1

図 2.7.6.5-4　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷（脾腫長径 >17 cm）の改善



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT［Control］群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］　Figure 14.2.2.2.2.1-1

疾患奏効率に関する傾向分析

有効性の結果、最大の疾患奏効率は PROUD-PV 試験（12 ヵ月時まで）では達成していないことが示された。4 つの疾患奏効の定義では、AOP2014 群は正の傾きを示し、疾患奏効率は（24 ヵ月時まで）、定義 2 の疾患奏効（CHR 及び疾患負荷の改善）を除き、12～24 ヵ月時の期間で増加した。

BAT 群では、4 つの疾患奏効の定義では、疾患奏効率は 12 ヵ月時まで増加し、その後減少した（18～24 ヵ月時と同様に、12～24 ヵ月時の期間で負の傾きを示した）。12 ヵ月時以降は、定義 1 の疾患奏効（CHR 及び脾臓サイズ正常）を除き、減少した。

臨床パラメータの成績

24 ヵ月時の AOP2014 群と BAT 群の HCT、PLT、WBC のベースラインからの平均変化量は、HCT −1.98 vs. −0.61、PLT −282.7 vs. −218.8、WBC −6.01 vs. −4.48、RBC のベースラインからの平均変化量は、−0.57 vs. −0.96 であった。

24 ヵ月時の以下の結果は、AOP2014 群、BAT 群で同程度であった：

- 脾臓サイズ（中央値）：13.0 cm vs. 12.4 cm。脾臓の長径は多様であり（範囲 8～19 cm）、男女で脾臓の長径は同様の範囲を示した（女性 8～16.8 cm、男性 9～19 cm）。
- EQ-5D-3L 質問票による総スコア、VAS のベースラインからの変化量：総スコア−0.0（±1.11）vs. −0.1（±1.31）、VAS 2.1（±14.13）vs. 2.7（±14.48）
- 最終評価時以降に瀉血を要した症例の割合：14.8% vs. 18.8%、RR 0.81（95%CI、0.40～1.65）、平均瀉血回数：0.2（±0.52）vs. 0.2（±0.39）、瀉血回数の比 1.05（95%CI、0.44～2.47）

分子遺伝学的パラメータの成績

24 ヵ月時の平均 JAK2 V617F アレルバーデン値は、AOP2014 群 18.2%、BAT 群 34.3%であった。24 ヵ月時までの平均 JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量は、AOP2014 群 −24.4%、BAT 群 −10.4%であった。

24 ヵ月時では、両群ともに完全奏効例は認められなかった。分子遺伝学的奏効（部分奏効）は、AOP2014 群 69.2%（54/78）、BAT 群 28.6%（10/35）、RR 2.13（95%CI, 1.26～3.59）であった。

疾患奏効持続率

24 ヵ月時の CHR 持続率は、AOP2014 群 43.2%（41/95）、BAT 群 18.4%（14/76）であり、RR 2.33（95%CI, 1.38～3.93）であった。CHR 持続期間（中央値）は、AOP2014 群 15.3 ヵ月、BAT 群 6 ヵ月、HR 0.26（95%CI, 0.14～0.47）であり、AOP2014 群での奏効消失の確率は減少した。

疾患奏効までの期間

疾患奏効までの期間（中央値）は、AOP2014 群 9～18 ヵ月、BAT 群 6～9 ヵ月であった（各疾患奏効の定義により数値は異なる）。

無増悪期間

無増悪期間は両群で同程度であり、試験期間に対する無増悪日数の割合は AOP2014 群及び BAT 群で、それぞれ 19.0～44.2%、23.5～44.6%の範囲にあった（各疾患奏効の定義により数値は異なる）。

2.7.6.5.1.9.3 安全性の結果

（1）CONTINUATION-PV 試験の BAT 群への組入れ遅延の結果、12～24 ヵ月時の期間での両群で利用可能な来院時データの不均衡、（2）来院スケジュールの差（評価時来院は同数＝全例が 3 ヵ月ごと、投与時の来院に差があり＝AOP2014 群は 2、3 又は 4 週ごとの来院スケジュール）、が生じた結果、CONTINUATION-PV 試験での BAT 群の全体的な発現割合は有意に低いと想定されたため、両群間（AOP2014 群及び BAT 群）の安全性結果の比較は限定されたものである。

計 171 例が少なくとも 1 回 AOP2014 又は対照薬（PROUD-PV 試験では HU、CONTINUATION-PV 試験では BAT）を投与された。

PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）の AOP2014 群での平均投与量は 391 µg（±137）であり、各評価時の投与量（中央値）は 450 µg（範囲 300～500）であった。24 ヵ月時では、各評価時の平均投与量は 377 µg（±143）、中央値は 450 µg（範囲 250～500）であった。BAT 群では、大部分の症例は CONTINUATION-PV 試験中の BAT 治療として HU を投与された。24 ヵ月時では、HU の平均投与量は 1,032 mg／日（±436）、中央値は 1,000 mg／日（範囲 750～1,250）であった。

平均投与期間は、AOP2014 群が 135.7 週（SD 26.69、中央値 139.3、範囲 60～181）、BAT 群が 134.4 週（SD 26.90、中央値 132.0、範囲 64～182）であり、両群で同程度であった。したがって、安全性の情報は 3.5 年までの投与期間が利用可能であった。

CONTINUATION-PV 試験に組み入れられた 171 例中、治験薬投与下の有害事象（TEAE）は 157 例（91.8%）に 1,721 件発現した（表 2.7.6.5-5）。その内訳は、AOP2014 群（N＝95）が 87 例（91.6%）に 1,097 件、BAT 群（N＝76）が 70 例（92.1%）に 624 件であった。

表 2.7.6.5-5　有害事象の概要（24 ヵ月時）

		AOP2014		Control	
Characteristics	**Type of event**	**AE**	**n (%)**	**AE**	**n (%)**
			n = 95		n = 76
Before first dose	Any	36	20 (21.1)	65	17 (22.4)
All TEAE	Any	1097	87 (91.6)	624	70 (92.1)
Serious adverse event	Yes	17	13 (13.7)	19	13 (17.1)
Outcome	Fatal			3	1 (1.3)
	Not Recovered/Ongoing	226	56 (58.9)	82	38 (50.0)
	Recovered	834	83 (87.4)	509	69 (90.8)
	Recovered with sequelae	32	12 (12.6)	12	7 (9.2)
	Recovering	4	3 (3.2)	18	7 (9.2)
	Unknown	1	1 (1.1)		
Relationship to study treatment	Related	542	67 (70.5)	264	62 (81.6)
Relationship to PV	Related	138	34 (35.8)	62	27 (35.5)
Major cardiovascular PV-related event (Sponsor's definition)	Yes	10	8 (8.4)	14	3 (3.9)
Intensity	Grade 1 Mild	749	76 (80.0)	422	68 (89.5)
	Grade 2 Moderate	309	71 (74.7)	161	50 (65.8)
	Grade 3 Severe	39	26 (27.4)	38	23 (30.3)
	Grade 4 Life-threatening				
	Grade 5 Death			3	1 (1.3)
Action taken	Dose increased	15	8 (8.4)	11	4 (5.3)
	Dose not changed	840	83 (87.4)	396	63 (82.9)
	Dose reduced	101	39 (41.1)	99	50 (65.8)
	Drug temporally interrupted	27	19 (20.0)	31	17 (22.4)
	Drug discontinued	6	4 (4.2)	1	1 (1.3)
	Not applicable	108	26 (27.4)	86	28 (36.8)
Adverse events of special interest	Yes	16	9 (9.5)	5	5 (6.6)

Source： 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］ Table 14.3.1.2.1

AOP2014 群：

- AOP2014 群で比較的よく見られた TEAE（PT：発現割合 10%超）は、血小板減少症（24.2%）、白血球減少症（21.1%）、貧血（11.6%）、GGT 増加（16.8%）、ALT 増加（11.6%）、AST 増加（10.5%）、疲労（14.7%）、頭痛（12.6%）、浮動性めまい（11.6%）、無力症、発熱、筋肉痛、関節痛（各 10.5%）であった。
- 治験薬と関連のある TEAE は 95 例中 67 例（70.5%）に 542 件発現し、疾患（PV）と関連のある TEAE は 34 例（35.8%）に 138 件発現した。
- 比較的よく見られた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現割合 10%超）は、血小板減少症 63 件（22 例［23.2%］）、白血球減少症 96 件（20 例［21.1%］）であった。
- 試験期間中に AOP2014 群での死亡例はなかった。

BAT 群：

- BAT 群で比較的よく見られた TEAE（PT：発現割合 10%超）は、血小板減少症（32.9%）、白血球減少症（28.9%）、貧血（31.6%）、頭痛（15.8%）、インフルエンザ（11.8%）、鼻咽頭炎、血小板数減少、疲労、下痢、高血圧（各 10.5%）であった。
- 治験薬と関連のある TEAE は 76 例中 62 例（81.6%）に 264 件発現し、疾患（PV）と関連のある TEAE は 27 例（35.5%）に 62 件発現した。

- 比較的よく見られた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現割合 10%超）は、血小板減少症 71 件（24 例［31.6%］）、白血球減少症 42 件（22 例［28.9%］）、貧血 39 件（21 例［27.6%］）であった。
- BAT 群では、急性白血病が 2 例に発現し、1 例は死亡、もう 1 例は試験を中止した。
- 試験期間中に、BAT 群 1 例が死亡した。

最初の 12 ヵ月投与（PROUD-PV 試験）で発現した TEAE と 12～24 ヵ月時（CONTINUATION-PV 試験）に発現した TEAE を比較した結果、両群ともに TEAE 発現件数は減少した。全体（N = 171）での TEAE は、12 ヵ月時で 144 例（84.2%）に 1,055 件、12～24 ヵ月時の期間で 99 例（57.9%）に 446 件発現した。

新規のさらなる安全性のシグナルは CONTINUATION-PV 試験で検出されず、TEAE の発現割合も PROUD-PV 試験と同程度であった。

AOP2014 群では、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、他の安全性評価項目で、追加の安全性の懸念が生じることはなかった。

2.7.6.5.2 試験総括報告書（36 ヵ月時）（5.3.5.1.2-2）

2.7.6.5.2.1 試験の概要

総括報告書の標題	総括報告書－36 ヵ月投与での対照群（標準的一次治療）との比較による AOP2014 の長期評価
試験の標題	PROUD-PV 試験に参加した真性多血症（PV）患者を対象とし、AOP2014 及び標準的一次治療（BAT）の長期投与時の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、第 IIIb 相試験
治験依頼者	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
治験調整医師	[redacted], [redacted], Austria
実施医療機関	41 医療機関（12 ヵ国）
治験期間	試験開始日：第 1 症例の組入れ日：2014 年 11 月 [redacted] 日 先行した PROUD-PV 試験での第 1 症例の組入れ日：2013 年 9 月 [redacted] 日 PEN-PV 試験での第 1 症例の組入れ日：2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験完了日：該当せず（実施中） PROUD-PV 試験での最終症例の最終来院日：2016 年 [redacted] 月 [redacted] 日 PEN-PV 試験での最終症例の最終来院日：2015 年 12 月 [redacted] 日 データ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験総括報告書［36 ヵ月時］用） PROUD-PV 試験でのデータ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 PEN-PV 試験でのデータ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 IIIb 相

2.7.6.5.2.2 目的

主要目的

- 過去に PROUD-PV 試験に組み入れられ、試験を完了した PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いて AOP2014 又は標準的一次治療（ヒドロキシウレア［HU］又は利用可能な最良の治療［BAT］：対照）の長期有効性を評価する。
- PV 患者での疾患負荷*の変動を含めた長期有効性を評価する。

  * 疾患負荷：治験責任医師が評価した疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）、症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）と定義

副次的目的

- 過去に PROUD-PV 試験に組み入れられた PV 患者での長期投与時の有効性、安全性、QOL（中間解析には含まれない）、JAK2 V617F アレルバーデン値の変動を更に評価する。
- 追加として、プレフィルドペンを使用した患者を対象に、AOP2014 自己注射の情報を収集する（中間解析には含まれない）。

2.7.6.5.2.3 試験方法

試験デザイン／手順	本試験は、成人 PV 患者を対象とした第 IIIb 相、非盲検、PROUD-PV 試験の延長試験であった。 手順 先行試験（PROUD-PV 試験）で AOP2014 又は HU を投与され、治験実施計画書を遵守した完了例又は PEN-PV 試験参加例は、本試験（CONTINUATION-PV 試験）に含まれ、文書同意取得後、適格例を組み入れた。

	PROUD-PV 試験の AOP2014 投与例を AOP2014 群に、HU 投与例を BAT 群に組み入れた。CONTINUATION-PV 試験の初日は、PROUD-PV 試験の最終投与日又は PEN-PV 試験の最終来院日と同一日とした。 各症例には PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験で決定した最適な疾患奏効（ヘマトクリット[HCT]<45%、血小板数[PLT]<400 × 10^9/L、白血球数[WBC]<400 × 10^9/L：好ましくは血液目標値レベル）が得られる個別の用量を継続して投与した。 臨床検査のバラつきに伴う奏効評価の揺らぎを避けるために、血液目標値を以下のとおりとした。 ● PLT、WBC（基準範囲上限［ULN］を約 20～25%下回る値）： ● PLT の ULN = 400 × 10^9/L のため、PLT 目標値は 300 × 10^9/L ● WBC の ULN = 10 × 10^9/L のため、WBC 目標値は 8 × 10^9/L ● HCT：瀉血なしで 40～42% PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験で規定した用量調整基準は、CONTINUATION-PV 試験でも用いた。当該治療は数年継続される可能性があるため、減量や再増量の回数を制限しなかったが、毒性発現による減量で効果不十分となった後、奏効を持続又は再達成することは、長期治療アウトカム改善には望ましいものであった。各症例の試験継続は、ベネフィットとリスクを考慮し治験責任医師が判断した。 データを継続して評価するために、治験責任医師は 3 ヵ月ごとに疾患奏効を評価した。AOP2014 の投与スケジュール（2、3 又は 4 週ごとの来院、又はプレフィルドペンによる自己注射成功後は更に来院頻度は少なくなる）に応じて、追加来院日（3 ヵ月ごとの評価の間）を計画した。 BAT 群では、治験責任医師の裁量で PV の標準的一次治療を受け、データを継続して評価するために、治験責任医師は 3 ヵ月ごとに疾患奏効を評価した。 安全性フォローアップ来院は AOP2014 最終投与又は BAT 最終治療（早期中止時を含む）の 28 日後とした。 AOP2014 最終投与後 3、6 ヵ月時に、免疫原性用検体を任意で採取することとした。また、AOP2014 投与又は BAT 治療の中止 2、3 年後の疾患状態を評価するために、遺伝子検体採取に関する文書同意を取得した場合は、任意で遺伝子検体を採取することとした（中間報告書には文書を含めていない）。 AOP2014 が他に利用可能になるまで、有効かつ安全である限り継続投与でき、安全性、有効性のデータは、定期的かつ記述的手法で解析することとした。

2.7.6.5.2.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

計画時：最大 200 例

組入れ時：171 例（AOP2014 群 95 例、BAT 群 76 例）

解析時：171 例

2.7.6.5.2.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.5.2.5.1 選択基準

(1) 以下のいずれか 1 つに該当する PROUD-PV 試験完了例

a) PROUD-PV 試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ 3 つが中等度増加

（HCT <50%、WBC <20 × 10^9/L、PLT <600 × 10^9/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが正常化

b) PROUD-PV 試験のベースライン時に、主要な血液学的パラメータ 3 つが著明増加（HCT >50%、WBC >20 × 10^9/L、PLT >600 × 10^9/L）を呈していた場合、少なくとも 2 つが 35%超の減少

c) PROUD-PV 試験のベースライン時に脾腫を有した場合、脾臓サイズ正常

d) その他、AOP2014 投与の医学的ベネフィットを示す明確な証拠がある場合（例：疾患に関連する微小血管症状の正常化、JAK2 V617F アレルバーデン値の著明減少）

(2) 文書同意した患者

2.7.6.5.2.5.2 除外基準

PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験で規定した中止基準は、投与中止を義務付けている：

(1) 治験薬に関連する毒性が、継続投与を許容する重症度（通常、グレード 1）へ回復しない場合

(2) 不安・抑うつ尺度（HADS）の一方又は両方のサブスケールでスコア 11 以上、又は臨床的に重要なうつ病、自殺念慮への進展、増悪（又はその両方）

(3) 減量したにもかかわらず、肝酵素値の臨床的に重大な増加及び進展、又はそれらの増加がビリルビン増加を伴う場合、又は臨床的に重大な自己免疫疾患の徴候・症状

(4) 試験期間中に、新規の眼障害が臨床的に重大な進展を呈する、又は既存の眼障害が増悪する

(5) （AOP2014 群のみ）効果不十分、又は「継続投与のさらなるベネフィットが期待できない」と治験責任医師が判断するのと同程度の状況

2.7.6.5.2.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

以下の薬剤を試験期間中に各症例に投与する。

- 被験薬：AOP2014（ロペグインターフェロン アルファ-2b [Pegylated Proline-IFN]）
  - 用法・用量：症例ごとの最適な疾患奏効を達成する用量計画で、主要な試験である PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験で決定し、試験終了時まで 2、3 又は 4 週ごと
  - 投与経路：皮下注射（s.c.）
  - バイアルのバッチ No.：[redacted]
    プレフィルドペンのバッチ No.：[redacted]
- 治験薬ではない薬剤－アスピリン：
  禁忌でないかぎり、低用量のアスピリン（アセチルサリチル酸 100 mg／日）を試験期間中、すべての症例に投与。剤形は、治験責任医師の裁量又は各医療機関の経験に基づいて選定した。
- 対照薬：対照群（BAT 群）では、治験責任医師の裁量で PV に対する標準的一次治療を投与

2.7.6.5.2.7 評価項目

2.7.6.5.2.7.1 有効性：主要評価項目

有効性の主要評価項目は、各評価時（3 ヵ月ごと）の疾患奏効率とし、以下の 2 つを主要評価項目とした：

1) 疾患奏効：「血液学的完全奏効（CHR：瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常」と定義
2) 疾患奏効：「CHR（瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復か臨床的改善（又は両方）」と定義

2.7.6.5.2.7.2 有効性：副次評価項目

1) 血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT、赤血球数［RBC］）のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量
2) 脾臓サイズのベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量（無症候性から症候性／進行性の脾腫への臨床評価の変動を含む）
3) 各評価時の疾患奏効持続率
4) 奏効持続時間
5) 奏効達成までの期間
6) 無増悪期間
7) 瀉血の必要性（瀉血回数）
8) 疾患に関連する徴候、症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の変動
9) QOL（EQ-5D-3L）のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの経時的変化量：最終症例の最終来院まで
10) JAK2 V617F アレルバーデン値のベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの経時的変化量：最終症例の最終来院まで

2.7.6.5.2.7.3 安全性評価項目

1) 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 を用いた有害事象（AE）の発現割合、治験薬との関連性、重症度
2) 減量、投与中止に至った AE
3) 特に注目すべき AE（AESI）

2.7.6.5.2.8 統計手法

2.7.6.5.2.8.1 解析対象集団

適格性基準に合致して CONTINUATION-PV 試験に移行し、データが利用可能な全例を解析に含めた（36 ヵ月時解析対象集団）。有効性解析から除外する主要な治験実施計画書違反は解析計画書に定義した。解析対象集団は以下のとおり定義した：

- FAS（最大の解析対象集団、N = 171）：FAS は可能な限り ITT（Intention-To-Treat）の原則に近づけ、治験実施計画書違反、その後の治療法などに関係なく全例を対象とし、有効性の主要な解析対象集団とした。
- PPS（治験実施計画書遵守例、N = 166）：PPS は主要評価項目の評価に必要で、利用可能な

すべての測定値を有する FAS に含まれ、主要な治験実施計画書違反がなく、PROUD-PV 試験の PPS に含まれる症例で構成した。主要な治験実施計画書違反や主要なデータの欠測が、個々の評価時のみに影響を及ぼす場合には、該当例を除外せずに影響が及ぶ評価時のデータのみ PPS から除外した（CONTINUATION-PV 試験 + PEN-PV 試験で収集されたデータ、PROUD-PV 試験で収集されたデータに適用）。PPS は有効性の感度分析に用いた。

- PPSS（感度分析用 PPS、N = 166）: PPSS は PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で主要な治験実施計画書違反のない FAS に含まれた症例で構成したが、主要評価項目に関するデータ欠測を許容した。PPSS はデータを補完し有効性の感度分析に用いた。PPS から除外したデータは、この解析で欠測値として取り扱い、同様に補完した。
- 安全性解析対象集団（N = 171）: 安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された全例とし、安全性の解析に用いた。

2.7.6.5.2.8.2 サンプルサイズ

CONTINUATION-PV 試験では、正式な仮説を計画しなかった。当初、本試験は PROUD-PV 試験で AOP2014 の投与ベネフィットが得られ、PROUD-PV 試験終了後又は PEN-PV 試験の最終来院後も AOP2014 継続投与の意思がある症例を組み入れる計画とした。しかしながら、治験実施計画書改訂第 4 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）に基づき、PROUD-PV 試験第 1 症例の試験完了 9 ヵ月後に、PROUD-PV 試験の HU 群組入れ例を CONTINUA-TION-PV 試験に組み入れた。PROUD-PV 試験を完了した 217 例中、171 例（AOP2014 群 95 例、BAT 群 76 例）が CONTINUATION-PV 試験に移行した。

2.7.6.5.2.8.3 統計解析

統計解析は、最新の治験実施計画書、ICH E9（臨床試験のための統計的原則）、データ固定前に治験依頼者と解析担当者で最終化し承認した解析計画書、を遵守して実施した。解析には SAS® ソフトウエア v9.4（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。通常、データは群別、評価時別に示した。試験完了前の結果を示すために、試験に影響を及ぼさない予備解析を許容した。

連続変数は記述的解析（例数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、25%点、75%点、最小値、最大値）を用いて算出した。カテゴリー変数は回数と%を算出した。欠測、不明、評価せず、適用せず、未実施のカテゴリーを集計した。

2.7.6.5.2.8.4 有効性の解析

有効性の解析には CONTINUATION-PV 試験に移行した PROUD-PV 試験組入れ例を対象とした。PROUD-PV 試験のベースライン時を各評価時のベースラインとして用いた。奏効の主要解析では、試験中止例を中止後の非奏効例（ノンレスポンダー）として定義した。群間比較は、階層化グループで調整した反復測定を伴う二項ロジスティック回帰分析モデルを用い、各評価時での両群間（AOP2014 群／BAT 群）の奏効率の比（RR）と 95%信頼区間（CI）を算出した。奏効の解析では、欠測値（中止による欠測を含む）を Last Observation Carried Forward（LOCF）法で補完し、探索的に感度分析を実施した。

他の有効性評価項目は反復測定を伴う回帰モデルを用いて長期投与データを解析した。Time-to-event 型データは Kaplan-Meier 法を用いて解析し、群間比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた。有意水準は $\alpha = 5\%$とし、すべての CI と検定は両側とした。

2.7.6.5.2.8.5 安全性の解析

安全性の解析には CONTINUATION-PV 試験に移行した PROUD-PV 試験組入れ例を対象とし、また（CONTINUATION-PV 試験への移行にかかわらず）PROUD-PV 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与された全例を対象とした。すべての安全性パラメータは記述的に解析した。AE は MedDRA でコード化した。AE の集計表は、発現例数、発現割合、発現件数、100 人-年の発現率を表示した。AE の要約には、AE の種類、転帰、治験薬との関連性、PV との関連性、重症度、治験薬の処置、対症療法を含め、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別の発現頻度を要約した。

2.7.6.5.2.9 要約ー結論

2.7.6.5.2.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

計 171 例が 41 医療機関（12 ヵ国）で組み入れられ、全例が PROUD-PV 試験を完了し、AOP2014 群が 95 例、対照群（BAT 群）が 76 例であった。PROUD-PV 試験から延長試験（CONTINUATION-PV 試験）への移行率は、AOP2014 投与例が 89.6%（95/106）、HU 投与例が 68.5%（76/111）であった。CONTINUATION-PV 試験では、PROUD-PV 試験の HU 群を BAT 群（利用可能な最良の治療：対照）と表記した。

PROUD-PV 試験完了後の CONTINUATION-PV 試験への組入れは、AOP2014 群が中央値で 14 日後（範囲 0～122）、BAT 群が中央値で 148 日後（範囲 69～481）であった。この差異は、治験実施計画書改訂（第 4 版：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）が、PROUD-PV 試験第 1 症例の試験完了日から 9 ヵ月後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であったため、PROUD-PV 試験の HU 群組入れ例の CONTINUATION-PV 試験移行が遅延した結果である。BAT 群でこの遅延があったにもかかわらず、CONTINUATION-PV 試験への移行例、非移行例の両集団間で、12 ヵ月投与後のベースライン基準、疾患奏効率に、臨床的に意義のある差は認められなかった。

人口統計学的特性：36 ヵ月時解析対象集団

- CONTINUATION-PV 試験への組入れ例の投与開始前（PROUD-PV 試験組入れ時）の平均年齢は 57.5 歳（SD 10.97）、中央値は 59.0 歳（範囲 30～85）であった。
- CONTINUATION-PV 試験に組み入れられた 171 例のうち、男性は 83 例（48.5%）、女性は 88 例（51.5%）であった。
- 全例が白人であった。

すべてのベースライン特性は初期段階の PV 患者を示し、PROUD-PV 試験の解析対象集団と一貫していた。

36 ヵ月時中間解析用データ固定（データ固定日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時で、計 24 例（14.0%）が試験を中止していた（36 ヵ月時を超えて収集されたデータを含む）。組み入れられた全 171 例を安全性解析対象集団、FAS とし、166 例（97.1%）を 36 ヵ月時解析対象集団としての PPS、PPSS（CONTINUATION-PV 試験、PROUD-PV 試験の PPS、PPSS）とした。

AOP2014 群に組み入れられた全 95 例が被験薬（AOP2014）を投与され、BAT 群に組み入れられた全 76 例が（治験責任医師の裁量で）標準的一次治療を受けた。36 ヵ月時で、BAT 群では 2 例を除く全例（97.0%［64/66］）が PV 治療として主に HU を投与された。

安全性の情報は、AOP2014 群が約 4.3 年まで、BAT 群が約 4.5 年までの投与期間が利用可能で

あった。データ固定時の全体での平均投与期間は、AOP2014 群が 179.7 週（中央値 188.1、範囲 60～224）、BAT 群が 176.7 週（中央値 181.6、範囲 68～232）であり、両群で同程度であった。試験間の空白期間を除外した場合、平均投与期間は、AOP2014 群が 176.8 週（中央値 182.1、範囲 60～224）、BAT 群が 149.1 週（中央値 164.5、範囲 52～182）であった。

PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）の投与量（中央値）は、AOP2014 が 2 週ごとの投与で 450 µg（範囲 50～500）、HU が 1,000 mg／日（範囲 250～2,500）であった。CONTINUATION-PV 試験では、AOP2014 は 2～4 週ごとに投与され、HU は治験責任医師の裁量で投与された。24 ヵ月時の投与量（中央値）は、AOP2014 が 450 µg（範囲 50～500）、HU が 1,000 mg／日（範囲 250～2,750）であった。36 ヵ月時の投与量（中央値）は、AOP2014 が 425 µg（範囲 35～500）、HU が 1,000 mg／日（範囲 250～2,000）であり、両群の投与量は CONTINUATION-PV 試験の試験期間（12～36 ヵ月時）を通して変動しなかった。

2.7.6.5.2.9.2 有効性の結果

疾患奏効率

36 ヵ月時の解析では、主要評価項目である疾患奏効率を以下のように定義した。

1) CHR（瀉血なし［最終瀉血後 3 ヵ月以上］で HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常（脾臓サイズ長径：≤12 cm［女性］、≤13 cm［男性］）
2) CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）、症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復、臨床的改善（又は両方）

また、追加で定義した疾患奏効率を解析した：

3) CHR
4) CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm）、症状の回復、臨床的改善（又は両方）

全 4 つに定義した疾患奏効率は、両群の投与 3 年目（24～36 ヵ月時）で安定した。この傾向は、AOP2014 群で疾患奏効率が大幅に増加し、BAT 群で減少した 12～24 ヵ月時とは対照的であった。

CHR 及び脾臓サイズ正常：定義（1）

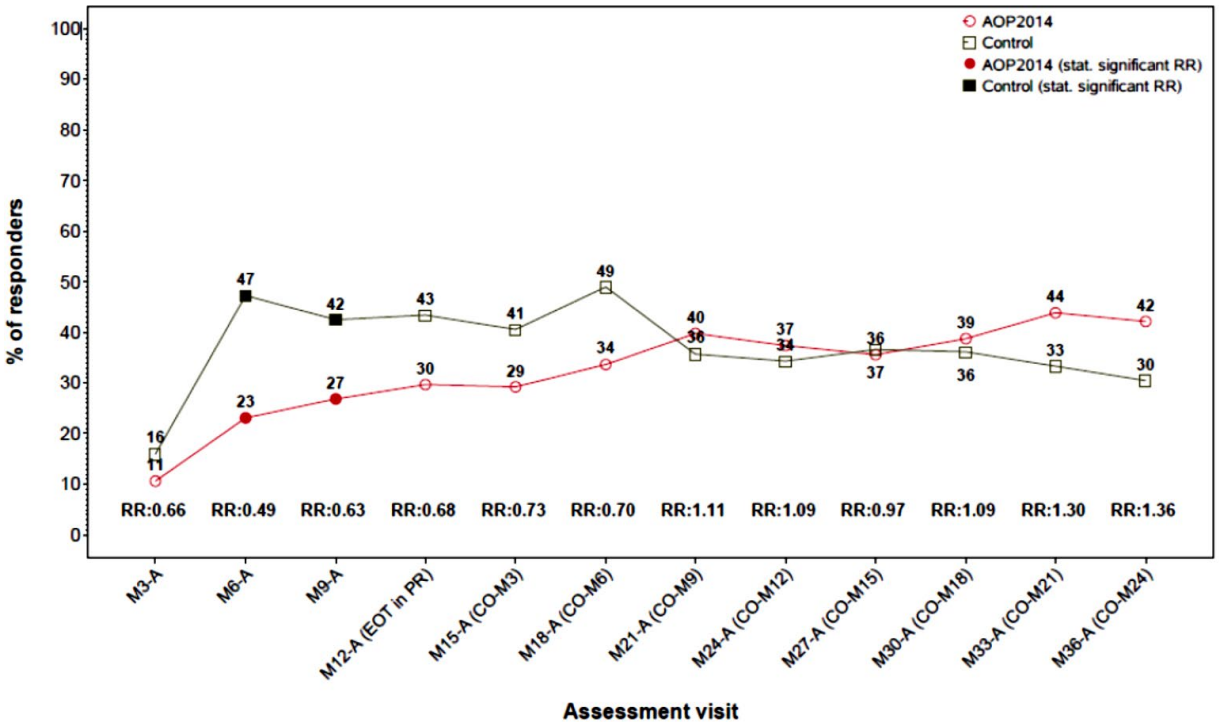
36 ヵ月時の（1）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 42.2%（38/90）、BAT 群 30.4%（21/69）、奏効率の比 1.36（RR：95%CI, 0.89～2.07）であった（表 2.7.6.5-6、図 2.7.6.5-5）。AOP2014 群での 36 ヵ月時の非奏効（n = 52）の主な理由は、脾臓サイズ異常単独での該当が 46.2%（24/52）、他の基準を含む該当が 15.4%（8/52）であった。

表 2.7.6.5-6 各評価時の血液学的奏効及び脾臓サイズ正常

	AOP2014		BAT		RR based on model without dose adj. (95% CI)	p-value based on model without dose adjustment
Visit	N/ Nmiss	N (%)	N/ Nmiss	N (%)		
M12 (EOT in PR)	91/4	27 (29.67%)	76/0	33 (43.42%)	0.68 (0.45 to 1.03)	0.0660
M24 (CO-M12)	91/4	34 (37.36%)	67/9	23 (34.33%)	1.09 (0.72 to 1.65)	0.6752
M36 (CO-M24)	90/5	38 (42.22%)	69/7	21 (30.43%)	1.36 (0.89 to 2.07)	0.1591

M12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、M24、M36：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： 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ Table 14.2.2.1.1-1

図 2.7.6.5-5 各評価時の血液学的奏効及び脾臓サイズ正常



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source： 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ Figure 14.2.2.1.1.1-1

CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫：治験責任医師による定義）、症状の回復、臨床的改善（又は両方）：定義（2）

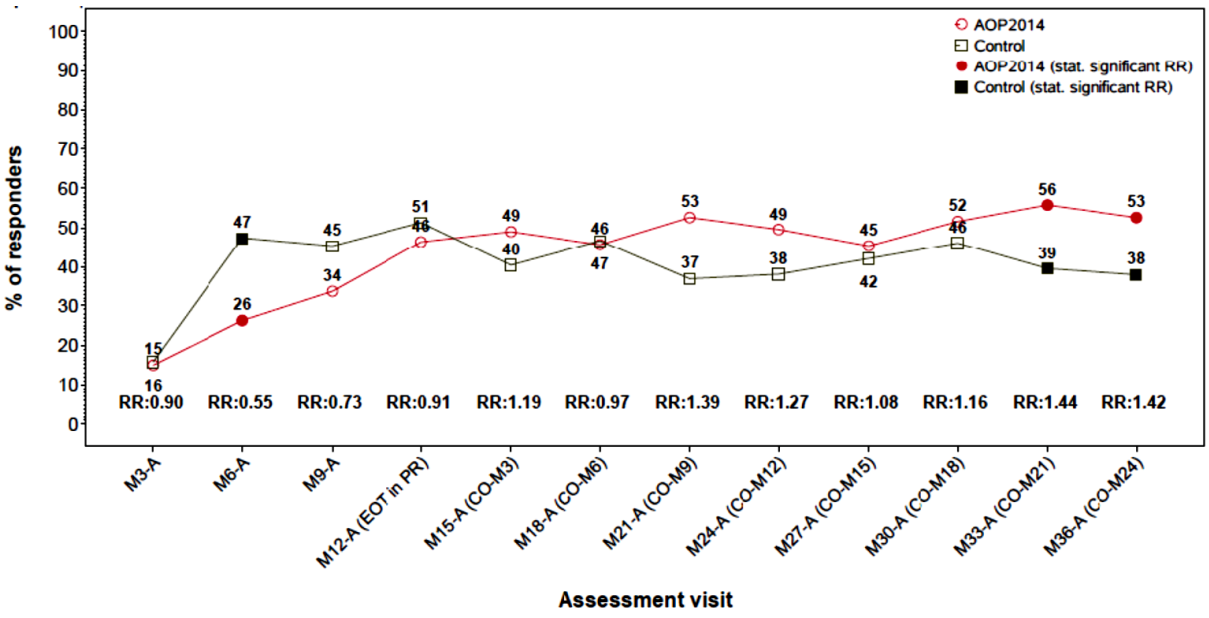
36 ヵ月時の（2）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 52.6%（50/95）、BAT 群 37.8%（28/74）、RR 1.42（95%CI, 1.01～2.00）であった（表 2.7.6.5-7、図 2.7.6.5-6）。

表 2.7.6.5-7　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷の改善

	AOP2014		BAT			
Visit	N/ Nmiss	Responder N (%)	N/ Nmiss	Responder N (%)	*RR (95% CI)*	p-value
M12 (EOT in PR)	95/0	44 (46.32%)	76/0	39 (51.32%)	0.91 (0.67 to 1.23)	0.5245
M24 (CO-M12)	95/0	47 (49.47%)	71/5	27 (38.03%)	1.27 (0.89 to 1.81)	0.1832
M36 (CO-M24)	95/0	50 (52.63%)	74/2	28 (37.84%)	1.42 (1.01 to 2.00)	0.0437

M12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、M24、M36：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：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Table 14.2.2.1.2-1

図 2.7.6.5-6　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷の改善



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Figure 14.2.2.1.2.1-1

CHR：定義（3）

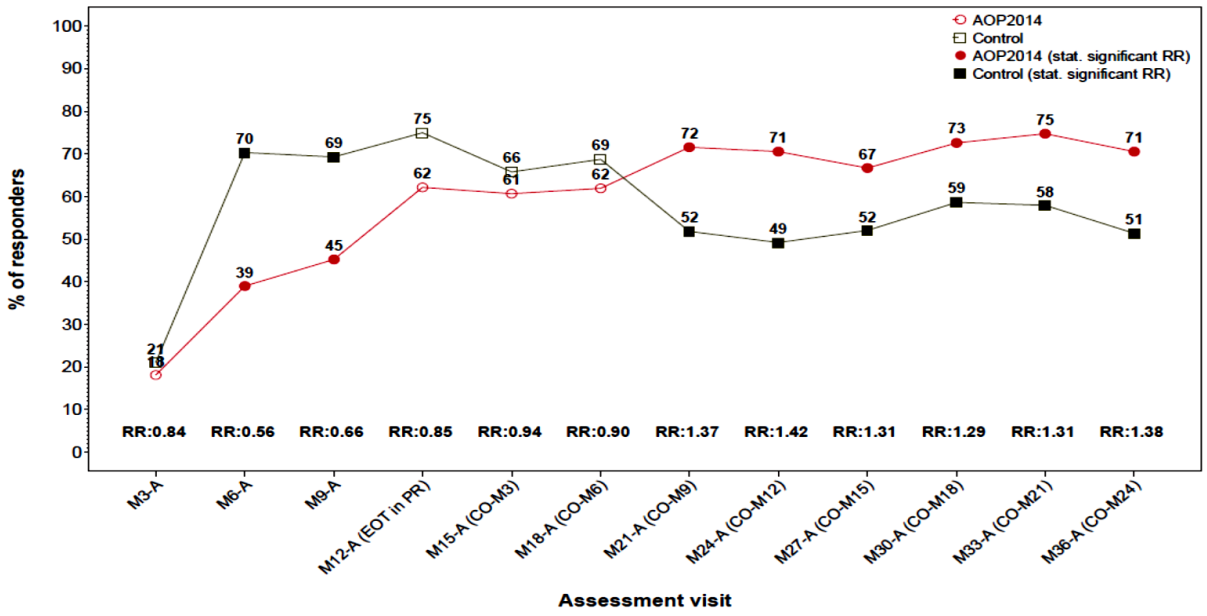
36 ヵ月時の（3）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 70.5%（67/95）、BAT 群 51.4%（38/74）、RR 1.38（95%CI, 1.07～1.79）であった（表 2.7.6.5-8、図 2.7.6.5-7）。

表 2.7.6.5-8　各評価時の血液学的奏効

Study month	AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)			
	n/nmiss	Responder n (%)	n/nmiss	Responder n (%)	*RR (95% CI)*	p-value
Month 12	95/0	59 (62.1)	76/0	57 (75.0)	0.85 (0.70 to 1.04)	0.1201
Month 24	95/0	67 (70.5)	67/9	33 (49.3)	1.42 (1.08 to 1.86)	0.0111
Month 36	95/0	67 (70.5)	74/2	38 (51.4)	1.38 (1.07 to 1.79)	0.0122

M12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、M24、M36：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：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Table 14.2.2.2.1-1

図 2.7.6.5-7　各評価時の血液学的奏効



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Figure 14.2.2.2.1.1-1

CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm と定義した臨床的に重大な脾腫）、症状の回復、臨床的改善：定義（4）

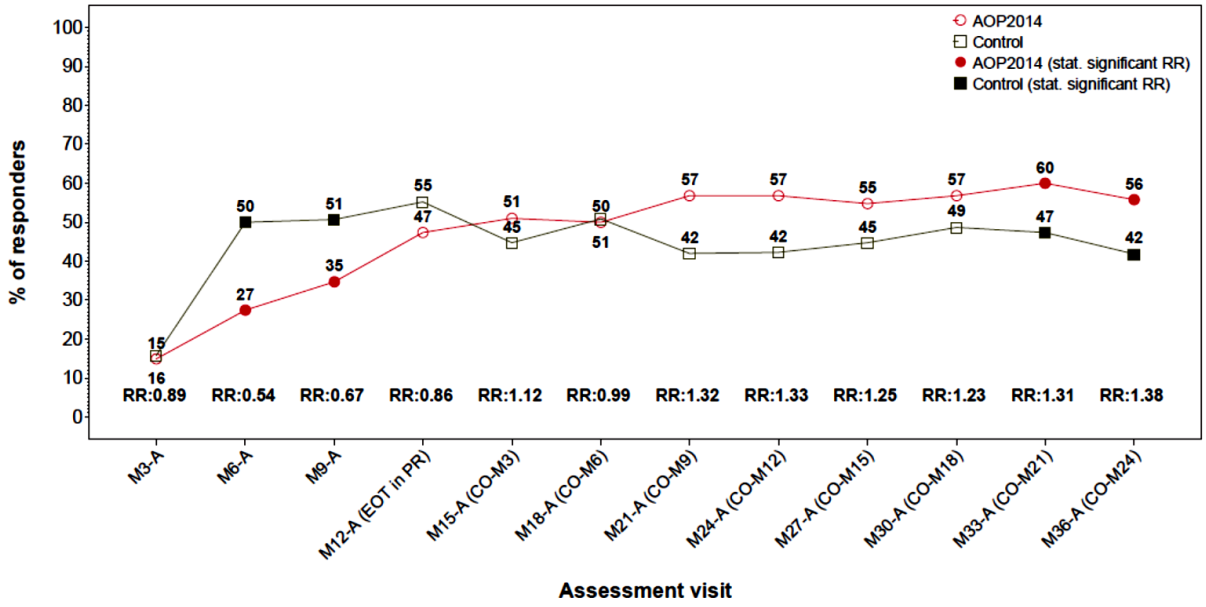
36 ヵ月時の（4）で定義した疾患奏効率は、AOP2014 群 55.8%（53/95）、BAT 群 41.9%（31/74）、RR 1.38（95%CI, 1.01～1.89）であった（表 2.7.6.5-9、図 2.7.6.5-8）。

表 2.7.6.5-9　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷（脾腫長径 >17 cm）の改善

Study		AOP2014 (n = 95)		Control (n = 76)		
month	**n/nmiss**	**Responder n (%)**	**n/nmiss**	**Responder n (%)**	***RR (95% CI)***	**p-value**
Month 12	95/0	45 (47.4%)	76/0	42 (55.3%)	0.86 (0.65 to 1.14)	0.2953
Month 24	95/0	54 (56.8%)	71/5	30 (42.3%)	1.33 (0.98 to 1.81)	0.0704
Month 36	95/0	53 (55.8%)	74/2	31 (41.9%)	1.38 (1.01 to 1.89)	0.0444

M12：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、M24、M36：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：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Table 14.2.2.2.2-1

図 2.7.6.5-8　各評価時の血液学的奏効及び疾患負荷（脾腫長径 >17 cm）の改善



AOP2014 – P1101 群；Control –BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、M：month（月）、EOT：試験終了時
PR：PROUD-PV 試験、CO：CONTINUATION-PV 試験
Source：　5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］　Figure 14.2.2.2.2.1-1

疾患奏効率に関する傾向分析

傾向分析の結果は疾患奏効率の結果と一貫しており、両群ともに投与 3 年目の疾患奏効は安定していた。疾患奏効の 4 つの定義のうち 3 つでは、AOP2014 群の疾患奏効率が 12～24 ヵ月時に顕著に増加したのとは対照的に、24～36 ヵ月時はわずかな増加であった。BAT 群の疾患奏効率も 12～24 ヵ月時の減少に比べて 24～36 ヵ月時の減少は小さかった。

3～36 ヵ月時の全期間では、AOP2014 群は疾患奏効の 4 つの定義すべてで正の傾きを示し、36 ヵ月時まで疾患奏効率は増加した。BAT 群は 4 つの定義すべてで、3～12 ヵ月時の疾患奏効率は増加し、その後、負の傾きが示すように 12～36 ヵ月時に減少した。

臨床パラメータの成績

36 ヵ月時の AOP2014 群と BAT 群での HCT、PLT、WBC のベースラインからの平均変化量は、HCT −2.1 vs. −0.5、PLT −290.8 vs. −193.2、WBC −6.28 vs. −4.61、RBC のベースラインからの平均変化量は、−0.64 vs. −1.08 であった。

36 ヵ月時の以下の結果は、AOP2014 群、BAT 群で同程度であった：

- 脾臓サイズ（中央値）：12.4 cm vs. 12.6 cm。脾臓の長径は多様であり（範囲 8～21 cm）、男女で脾臓の長径は同様の範囲を示した（女性 8.5～21.0 cm、男性 8.0～19.5 cm）。
- EQ-5D-3L 質問票による総スコア、VAS のベースラインからの変化量：総スコア−0.0（±1.14）vs. −0.1（±1.47）、VAS 1.6（±12.96）vs. 1.2（±14.42）
- 最終評価時以降に瀉血を要した症例の割合：14.5% vs. 10.3%、RR 1.46（95%CI, 0.61～3.50［p=0.4017］）

分子遺伝学的パラメータの成績

36 ヵ月時の平均 JAK2 V617F アレルバーデン値は、AOP2014 群 16.6%（SD 18.22）、BAT 群 42.5%（SD 27.03）であった。36 ヵ月時までの平均 JAK2 V617F アレルバーデン値のベースライン（平均値：AOP2014 群 42.8%、BAT 群 38.1%）からの変化量は、AOP2014 群 −25.4%、BAT 群 +0.34%であった。

36 ヵ月時では、両群ともに完全奏効例は認められなかった。分子遺伝学的奏効（部分奏効）は、AOP2014 群 58.5%（48/82）、BAT 群 22.2%（8/36）、RR 2.44（95%CI, 1.31～4.55）であった。

疾患奏効持続率

24～36 ヵ月時の CHR 持続率は、AOP2014 群 70.5%、BAT 群 46.1%、RR 1.55（95%CI, 1.19～2.02）であった。

36 ヵ月投与の全期間を通じての CHR 持続率は、AOP2014 群 38.9%、BAT 群 14.5%であった。

脾臓サイズ基準のない CHR 持続期間の 25%点は、AOP2014 群 15.3 ヵ月、BAT 群 6 ヵ月であった。

疾患奏効までの期間

疾患奏効までの期間（中央値）は、AOP2014 群 9～18 ヵ月、BAT 群 6～8 ヵ月であった（各疾患奏効の定義により数値は異なる）。

無増悪期間

無増悪期間は両群で同程度であり、試験期間に対する無増悪日数の割合は、AOP2014 群及び BAT 群で、それぞれ 23.7～53.1%、22.2～45.8%の範囲にあった（各疾患奏効の定義により数値は異なる）。

2.7.6.5.2.9.3 安全性の結果

- 全体では、治験薬投与下の有害事象（TEAE）は、AOP2014 群（N＝95）で 87 例（91.6%）に 1,278 件、BAT 群（N＝76）で 72 例（94.7%）に 733 件発現した（表 2.7.6.5-10）。
- AOP2014 群の 17.9%に 28 件、BAT 群の 22.4%に 25 件の重篤な TEAE が発現した。
- 多くの症例（AOP2014 群 87.4%、BAT 群 92.1%）では TEAE は回復した。AOP2014 群 1 例（1.1%）、BAT 群 2 例（2.6%）が死亡し、それぞれ 1 件、4 件の TEAE が発現した。
- 治験薬と関連のある TEAE、疾患（PV）に関連する TEAE の発現例数は、両群で同程度であった。AOP2014 群では、治験薬と関連のある TEAE が 73 例（76.8%）に 613 件、疾患（PV）に関連する TEAE が 36 例（37.9%）に 143 件発現した。BAT 群では、治験薬と関連のある TEAE が 64 例（84.2%）に 288 件、疾患（PV）に関連する TEAE が 34 例（44.7%）に 80 件発現した。
- ほとんどの TEAE は、軽度（AOP2014 群 843 件［66.0%］、BAT 群 489 件［66.7%］）又は中等度（AOP2014 群 369 件［28.9%］、BAT 群 195 件［26.6%］）であった。重度の TEAE は、AOP2014 群 33 例（34.7%）に 61 件（4.8%）、BAT 群 25 例（32.9%）に 45 件（6.1%）であった。AOP2014 群 2 例（2.1%）に発現した 4 件（0.3%）の TEAE が「生命を脅かす」事象と評価され、そのうち 3 件は「治験薬との関連なし」と評価された。
- 比較的よく見られた TEAE（PT：発現割合 10%超）は、AOP2014 群では、血小板減少症（25.3%）、白血球減少症（22.1%）、GGT 増加（11.6%）、ALT 増加、貧血（各 10.5%）、BAT

群では、血小板減少症（32.9%）、白血球減少症（30.3%）、貧血（28.9%）、血小板数減少（10.5%）であった。

表 2.7.6.5-10　有害事象の概要（36 ヵ月時）

Characteristics	Type of event	AOP2014			Control		
		AE	IR	n (%)	AE	IR	n (%)
All TEAEs		1278	387.3	87 (91.6%)	733	322.9	72 (94.7%)
Serious adverse event	Non-serious	1250	378.8	86 (90.5%)	708	311.9	72 (94.7%)
	Serious	28	8.5	17 (17.9%)	25	11.0	17 (22.4%)
Outcome	Fatal	1	0.3	1 (1.1%)	4	1.8	2 (2.6%)
	Not Recovered / Ongoing	256	77.6	63 (66.3%)	112	49.3	42 (55.3%)
	Recovered	958	290.3	83 (87.4%)	580	255.5	70 (92.1%)
	Recovered with sequelae	54	16.4	16 (16.8%)	19	8.4	10 (13.2%)
	Recovering	8	2.4	7 (7.4%)	17	7.5	8 (10.5%)
	Unknown	1	0.3	1 (1.1%)	1	0.4	1 (1.3%)
Relationship to study treatment	Not Related	665	201.5	80 (84.2%)	445	188.6	64 (84.2%)
	Related	613	185.8	73 (76.8%)	288	122.0	64 (84.2%)
Relationship to disease under study (PV)	Not Related	1135	343.9	85 (89.5%)	653	287.7	71 (93.4%)
	Related	143	43.3	36 (37.9%)	80	35.2	34 (44.7%)
Major cardiovascular PV-related event (per investigator)	Missing	1135	343.9	85 (89.5%)	653	287.7	71 (93.4%)
	No	138	41.8	34 (35.8%)	79	34.8	34 (44.7%)
	Yes	5	1.5	3 (3.2%)	1	0.4	1 (1.3%)
Major cardiovascular PV-related event (Sponsor's definition)	No	1267	383.9	87 (91.6%)	717	315.9	72 (94.7%)
	Yes	11	3.3	8 (8.4%)	16	7.0	4 (5.3%)
Intensity	Grade 1 Mild	843	255.5	78 (82.1%)	489	215.4	70 (92.1%)
	Grade 2 Moderate	369	111.8	74 (77.9%)	195	85.9	56 (73.7%)
	Grade 3 Severe	61	18.5	33 (34.7%)	45	19.8	25 (32.9%)
	Grade 4 Life-threatening	4	1.2	2 (2.1%)			
	Grade 5 Death	1	0.3	1 (1.1%)	4	1.8	2 (2.6%)
Action taken	Dose increased	15	4.5	8 (8.4%)	15	6.6	7 (9.2%)
	Dose not changed	966	292.7	84 (88.4%)	473	208.4	69 (90.8%)
	Dose reduced	119	36.1	43 (45.3%)	103	45.4	51 (67.1%)
	Drug temporally interrupted	38	11.5	22 (23.2%)	32	14.1	17 (22.4%)
	Drug withdrawn (discontinued)	10	3.0	7 (7.4%)	6	2.6	5 (6.6%)
	Not applicable	130	39.4	28 (29.5%)	103	45.4	32 (42.1%)
	Unknown				1	0.4	1 (1.3%)
Reaction reappears	Missing	1240	375.8	87 (91.6%)	702	309.3	72 (94.7%)
	No	36	10.9	22 (23.2%)	27	11.9	17 (22.4%)
	Yes	2	0.6	1 (1.1%)	4	1.8	3 (3.9%)
Adverse events of special interest	No	1259	381.5	87 (91.6%)	727	320.3	72 (94.7%)
	Yes	19	5.8	11 (11.6%)	6	2.6	6 (7.9%)

IR：観察期間中の患者 100 人・年当たりの発現率
Source： 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ Table 14.3.1.2.1

2.7.6.6 A19-201 試験（第 II 相、国内）（5.3.5.2.1）

2.7.6.6.1 試験の概要

試験の標題	現在の標準治療適用が困難な日本人真性多血症（PV）患者を対象として P1101 の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験
治験依頼者	ファーマエッセンシア ジャパン株式会社
治験調整医師	[redacted]（[redacted] [redacted] 教授）
実施医療機関	8 医療機関（日本）
治験期間	試験開始日：2019 年 12 月 [redacted] 日（第 1 症例の組入れ日） 試験完了日：2021 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終症例の試験終了日）
開発フェーズ	第 II 相

2.7.6.6.2 目的

主要目的

現在の標準治療の適用が困難な成人日本人 PV 患者を対象として、P1101 の安全性及び瀉血を要しない血液学的完全奏効（CHR）についての有効性を実証する。

副次的目的

P1101 の安全性及び有効性（ヘマトクリット［HCT］値、白血球数［WBC］、血小板数［PLT］、脾臓サイズのベースラインからの変化量、分子遺伝学的及び細胞遺伝学的寛解、瀉血を要しないまでの期間、瀉血回数、奏効達成までの期間、奏効持続期間、ヒドロキシウレア（HU）前治療の有無別の CHR 率の比、血栓性イベントのない被験者の割合）を実証する。

2.7.6.6.3 試験方法

試験デザイン／手順	多施設共同、非盲検、単群 本試験は、日本人 PV 成人患者を対象に P1101 の有効性及び安全性を検討する第 II 相の単群試験とした。 適格患者には、P1101 を開始用量 100 μg／回（他の細胞減少療法下の患者は 50 μg／回）で投与し、安定した血液学的パラメータ（HCT <45%、PLT ≤400 × 10^9/L、WBC ≤10 × 10^9/L）を達成するまで 2 週ごとに 50 μg ずつ増量し（並行して、他の細胞減少療法を適切に漸減）、最大推奨用量を 2 週ごとに 500 μg とした。 主要評価項目は、36、52 週時（9、12 ヵ月時）の瀉血なしの CHR として解析した。52 週間の試験期間完了後、P1101 の投与、長期フォローアップ情報（血液学的パラメータ、分子遺伝学的及び細胞遺伝学的データ、安全性パラメータ、並びに骨髄データ［任意］）の収集を継続することとした。

2.7.6.6.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

計画時：30 例

組入れ時：29 例

解析時：29 例（ITT 解析対象集団、安全性解析対象集団）

2.7.6.6.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.6.5.1 選択基準

(1) 同意取得時に 20 歳以上の男女

(2) WHO 2008 又は WHO 2016 の分類に従って PV と診断された患者

(3) 現在の標準治療の適用が困難な PV 患者。HU 治療歴のある患者の場合は、HU に治療抵抗性であることが記録されている患者を除く（Barosi et al, 2010 ELN criteria [Barosi, 2010]）
- 若年層の患者（長期間の治療が想定される患者）
- 低リスクに分類され、疾患に関連する症状、徴候（頭痛、浮動性めまい、そう痒症、寝汗、疲労、肢端紅痛症、視覚障害、閃輝暗点、早期満腹感、腹部膨満感）により、細胞減少治療が推奨される患者
- HU 治療歴のある患者で、HU 治療に不耐容であることが確認されている患者（Barosi et al, 2010 ELN criteria [Barosi, 2010]）

(4) HU 治療歴がある場合は、SCR 時に HU 治療期間が累積 3 年未満の患者

(5) 細胞減少治療歴のない患者について：細胞減少治療を要する PV で、ベースライン時に以下の基準を 1 つ以上満たす患者
- 1 回以上の主要な心血管 PV 関連事象の既往の記録がある
- 瀉血に対する忍容性が不良（瀉血又はその処置に関連した AE が重大な悪影響を及ぼし、HCT が 45%未満の維持を目的とした瀉血が制限される）
- 頻回の瀉血（治験組入れ前 1 ヵ月に 2 回以上の瀉血）を要する
- PLT が（投与開始前 1 ヵ月以内の 2 回の測定で）1000 × 10^9/L 超
- 白血球増加症（WBC が投与開始前 1 ヵ月以内の 2 回の測定で 10 × 10^9/L 超）が認められる
- 疾患に関連する症状、徴候（頭痛、浮動性めまい、そう痒症、寝汗、疲労、肢端紅痛症、視覚障害、閃輝暗点、早期満腹感、腹部膨満感）が認められる

(6) SCR 時に十分な肝機能（総ビリルビン値が基準値上限［ULN］の 1.5 倍以下、プロトロンビン時間の国際標準比［PT-INR］が ULN の 1.5 倍以下、アルブミン値が 3.5 g/dL 超、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］値が ULN の 2.0 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］値が ULN の 2.0 倍以下と定義される）を有する患者

(7) SCR 時のヘモグロビン（HGB）値が 10 g/dL 以上の患者

(8) SCR 時の好中球数が 1.5 × 10^9/L 以上の患者

(9) SCR 時の血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍以下の患者

(10) Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）スコアが、不安と抑うつの両方のサブスケールで 0～7 の患者（HADS スコアがボーダーライン［スコアが 7 以上 10 未満］の患者、又は治験責任医師の判断に基づいて必要性がある［ベネフィットがリスクより高いと想定される］患者には、インターフェロン α［IFNα］療法の適格性を確認するために、精神科専門医による評価を受ける）

(11) 男性、妊娠可能な女性及び閉経後 2 年未満のすべての女性は、治験薬の最終投与後 28 日まで、許容される避妊法を用いることに同意しなければならない。

(12) 患者（又は代諾者）から文書同意が得られ、本治験の要件を遵守する能力を有する患者

2.7.6.6.5.2 除外基準

(1) 症候性脾腫の認められる患者

(2) いずれかの適応症に対し IFNα 使用歴のある患者

(3) IFNα に対し禁忌又は IFNα に対する過敏症を有する患者

(4) 患者の治験参加に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断する、重度の又は重篤な

病態を伴う併存疾患を有する患者
(5) 主要臓器の移植歴のある患者
(6) 妊婦又は授乳婦（授乳中の女性が授乳を中断することで本試験に組み入れられることは不可）
(7) 治験責任医師が「治験の結果又は治験実施計画書遵守を損なう可能性がある」と判断する他の医学的状態にある患者。このような医学的状態には以下が含まれるが、これらに限定されない：
  1) 自己免疫性の甲状腺機能障害（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症の臨床症状）又はその既往のある患者（ただし、IFN 治療が患者に悪影響を及ぼさないと考えられる、経口甲状腺ホルモン補充療法を受けている、当該障害の後期にある症例は除く）。
  2) 自己免疫疾患（例：肝炎、特発性血小板減少性紫斑病［ITP］、強皮症、乾癬、又は自己免疫性関節炎）の既往のある患者
  3) SCR 時に、臨床的に重要な肺浸潤、肺臓炎を有する患者、間質性肺疾患の既往のある患者
  4) 全身症状を伴う活動性感染（例：SCR 時に、細菌感染、真菌感染、B 型肝炎ウイルス［HBV］、HCV 又は HIV の感染）が認められる患者
  5) 眼科専門医の評価に基づいて、重度の網膜症（例：サイトメガロウイルス［CMV］性網膜炎、黄斑変性）又は臨床的に意義のある眼科疾患（糖尿病又は高血圧による）を有する患者
  6) コントロール不良のうつ病を有する患者
  7) 自殺企図の既往がある又は SCR 時に自殺のリスクを有する患者
(8) コントロール不良の糖尿病患者（SCR 時の HbA1c：7%超）
(9) 過去 5 年間に悪性腫瘍（0 期慢性リンパ性白血病、基底細胞癌、扁平上皮癌、治癒したと考えられる表在性黒色腫を除く）の既往のある患者
(10) 過去 1 年以内のアルコール又は薬物乱用歴のある患者
(11) 真性多血症後の骨髄線維症（post-PV MF）、本態性血小板血症、又は PV 以外の骨髄増殖性腫瘍（MPN）の既往又は記録がある患者
(12) 過去 3 ヵ月以内に、末梢血中に芽球を認めた患者
(13) 本治験で治験薬初回投与前 4 週以内に、他の治験薬か他の治験薬との合剤を使用した患者、又は過去に投与された他の治験薬の影響から未回復の患者

2.7.6.6.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

- 被験薬：P1101（ロペグインターフェロン アルファ-2b）
- 用法・用量：開始用量を 100 μg／回（他の細胞減少治療下にある場合は 50 μg／回）とし、2 週ごとに皮下投与した。安定した血液学的パラメータ（HCT <45%、PLT ≤400 × 10^9/L、WBC ≤10 × 10^9/L）を達成するまで 2 週ごとに 50 μg ずつ増量し（並行して、他の細胞減少療法を適切に漸減）、最大推奨用量を 2 週ごとに 500 μg とした。維持用量は、忍容性が保たれ、疾患に対して考えられる最良の奏効が得られる最高用量とした。
- 投与経路：皮下
- バッチ No.：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 被験薬以外の薬剤：低用量アスピリン（アセチルサリチル酸）

禁忌でない限り、背景治療として低用量アスピリン（75～150 mg／日）を投与した。禁忌の場

合、他の抗血栓薬を許容する。医療上必要な場合を除き、高用量アスピリン（150 mg／日超）を投与しないこととした。低用量アセチルサリチル酸には以下の禁忌が知られている（バイアスピリンの添付文書より）：アスピリン又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴、消化性潰瘍、出血傾向のある患者、アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる喘息発作の誘発）又はその既往歴、出産予定日 12 週以内の妊婦、低出生体重児・新生児又は乳児。

なお、いずれかの禁忌が認められた場合でも、患者はアセチルサリチル酸を投与せずに本試験に参加することができた。

2.7.6.6.7 評価項目

2.7.6.6.7.1 有効性：主要評価項目

- 9、12 ヵ月時に瀉血を要しない CHR 率

*「瀉血を要しない CHR 率」は、過去 3 ヵ月間に瀉血なしで、9、12 ヵ月時ともに CHR を達成した症例の割合と定義した。

* 主要評価項目における奏効例とは、9 ヵ月時と 12 ヵ月時で以下の基準をすべて満たした患者とした。

- 過去 3 ヵ月間に瀉血を必要とせず HCT 値が 45%未満
- PLT が 400×10^9/L 以下
- WBC が 10×10^9/L 以下

2.7.6.6.7.2 有効性：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
- 最初の CHR 達成までの時間
- 最初の瀉血までの時間
- 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被験者の割合

2.7.6.6.7.3 探索的評価項目

- 過形成像及び三血球系の増殖（汎骨髄症）像の消失、並びにグレード 1 を超えるレチクリン線維を認めないと定義される骨髄の病理学的奏功（任意）
- 分子遺伝学的奏効

2.7.6.6.7.4 安全性評価項目

- CTCAE v 5.0 に従った AE の発現割合、治験薬との関連性及び重症度
- 特に注目すべき AE（例、心血管系イベント、出血性イベント、血栓性イベント、精神系イベント）の発現割合、治験薬との関連性及び重症度
- バイタルサイン、臨床検査、身体的検査、ECG、心エコー、胸部 X 線検査、ECOG パフォーマンスステータス、眼科検査

2.7.6.6.8 統計手法

統計解析はICH E9（臨床試験のための統計的原則）に準拠して行い、解析計画書（SAP）はデータベース固定前に治験依頼者と解析担当者で最終化し承認した。解析はSAS®ソフトウエア v9.4以上で、表、図、一覧作成に用いた。カテゴリー変数は頻度と%を要約し、%は規定しない限り小数点第1位で示した。連続変数は総数（n）、平均値、SD、中央値、最小値、最大値を要約した。統計学的な仮説検定は有意水準両側 5%とし、欠測データは試験中止による欠測と同様、欠測値として評価し、データの補填は計画しなかった。

2.7.6.6.8.1 解析対象集団

- 組入れ集団：同意書に署名した全例で構成した。
- Intent-to-treat（ITT）集団：治験薬を投与された全例で構成した。
- Per Protocol集団：ITT集団に含まれる被験者のうち治験薬を投与され、少なくとも1回ベースライン後の来院時に主要評価項目の評価に必要な全データが得られ、重大な治験実施計画書違反のない被験者で構成した。
- 安全性解析対象集団：治験薬を1回以上投与された全例で構成した（ITTと一致）。

2.7.6.6.8.2 サンプルサイズ

被験者数は、以下の仮定に基づいて算出した。

- 国内試験の対象集団：現在の標準治療が適用困難な日本人PV患者
- 試験デザイン：単群、非対照
- 主要目的：現在の標準治療が適用困難な日本人PV患者に対するP1101の安全性と有効性を評価する。
- 有効性の主要評価項目：CHR
- 試験期間及び評価来院：3、6、9及び12ヵ月時。安全性の追跡は12ヵ月時まで継続し、主要な有効性データは12ヵ月時に得られた。
- 主要評価項目の主要解析：CHR率の95%CIの下限が11%を上回り、CHR率の経時変化の直線回帰モデルの傾きが0を上回る（正の傾向）。
- 理論的根拠：PV患者のCHR率の自然治癒率（プラセボによる奏効率）は0%であるため、CHR率の95%CIの下限が11%を超えれば、P1101の有効性を確認できる。CHR率下限値11%の設定根拠は、(1) 11%がPROUD-PV試験で得られたP1101のCHR率の最小値、(2) CHR率の傾向が正であることから、11%は許容される臨床リスクの限界と考えられる。

上記条件で仮定すると、9ヵ月時での試験の検出力は25例で約85%となる（PROUD-PV試験での3、6、9及び12ヵ月時のCHR率は、それぞれ11%、27%、36%、43%）。PROUD-PV試験と背景が異なる最大5例の不確実性を考慮すると、有効性と安全性の両方を評価するには計30例が妥当と考えた。

2.7.6.6.8.3 有効性の解析

主要評価項目：過去3ヵ月間に瀉血なしで、9、12ヵ月時ともにCHRを達成した症例の割合

CHRは、9、12ヵ月時ともにCHRを達成した例数（%）と正確な95%CI（Clopper-Pearson CI）

を算出した。

副次評価項目：

経時的な疾患奏効率（DRT）

12、24、36 及び 52 週時の血液学的パラメータ（過去 3 ヵ月間に瀉血なしで HCT <45%、PLT ≤400 × 10^9/L、WBC ≤10 × 10^9/L）による DRT は、CHR と同様に表示し、3、6、9 及び 12 ヵ月時で要約し、DRT 直線回帰モデルの傾きを示した。これらの有効性評価項目は、更に HU 前治療の有無別に要約した。何らかの理由による早期中止例は、未完了の来院時に非奏効例として分類した。各医療機関での測定に基づく疾患奏効率は、データが利用可能な場合、感度分析用に解析した。

CHR 持続期間：

奏効持続時間は「奏効達成の評価時点から奏効消失の評価日までの日数」を算出した。1 例で複数回の奏効を達成した場合、最長期間を解析に用いた。日数は 30.5 で除した月ベースで示し、奏効例のみで集計した。

最初の CHR 達成までの時間：

「初回投与から疾患奏効達成（過去 3 ヵ月間に瀉血なしで HCT <45%、PLT ≤400 × 10^9/L、WBC ≤10 × 10^9/L）までの期間」と定義し、奏効未達の試験完了例は、投与終了時（12 ヵ月時）に打ち切り例とした。イベント達成前の試験中止例は、中止時点での打ち切り例とした。Kaplan-Meier（KM）推定法で分布、中央値、95%CI を算出した。

最初の瀉血までの時間：

「初回投与から瀉血実施時までの期間」と定義し、瀉血しなかった試験完了例は、投与終了時（12 ヵ月時）での打ち切り例とした。瀉血前の試験中止例は、中止時点での打ち切り例とした。KM 推定法で分布、中央値、95%CI を算出した。

HCT、WBC、PLT、脾臓サイズのベースラインからの変化量：

絶対値と変化量は、各評価時（3、6、9 及び 12 ヵ月時）を通じて自動集計した。

目標値（過去 3 ヵ月間に瀉血なしで HCT <45%、PLT ≤400 × 10^9/L、WBC ≤10 × 10^9/L）に到達した症例数（%）は、記述統計量とともに要約表に表示した。各パラメータの平均値プロファイルは図示し、絶対値とベースラインからの変化量は、評価時別に記述的に解析した。

瀉血回数：

投与期間中の瀉血回数は、記述統計量とカテゴリー（0、1、2、3、3 超）別の回数、割合を算出した。

2.7.6.6.8.4 安全性の解析

有害事象（AEs）：

初回投与日以降、最終投与後 30 日以内に発現したすべての AE を TEAE とし要約した。TEAE は、SOC、PT 別に発現件数、発現割合を算出した。更に、最大の重症度別（CTCAE グレード）、

治験薬との関連性別に算出した。治験薬と関連のある TEAE は、治験責任医師が「多分関連あり」、「関連の可能性あり」、「関連あり」と判定した TEAE とした。重症度、治験薬との関連性が不明の TEAE は、それぞれ「重度」、「関連あり」に分類した。事象を複数回発現した症例は、PT、SOC、全体で、最大の重症度で 1 件としてカウントした。

以下の TEAE の要約表を作成した。

TEAE の概要：何らかの TEAE、重度の TEAE、SAE、治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重度の TEAE、治験薬と関連のある SAE、試験中止に至った TEAE、死に至った AE、の各発現例数（%）

身体的検査：

各来院時の身体的検査結果を頻度表に示した。

バイタルサイン、ECG パラメータ、臨床検査、胸部 X 線検査、心エコー、眼科検査：

絶対値とベースラインからの変化量は、評価時別に記述的に解析した。基準範囲内、臨床的に意義のある異常、臨床的に意義のない異常の各例数（%）を記述要約量とともに表示した。来院日別の例数（%）など数値的な結果のない評価（例：陽性／陰性、正常／異常）は、SCR と投与終了時の変化を表又はシフトテーブルで示した。

骨髄検査：

骨髄の病理学的奏功の定義は、過形成像及び三血球系の増殖（汎骨髄症）像の消失、並びにグレード 1 を超えるレチクリン線維の欠如とした。

HADS、ECOG パフォーマンスステータス：

HADS は、不安スコア、抑うつスコアを以下に分類した：正常／軽度／中等度／重度

ECOG パフォーマンスステータスは、グレード 0（全く問題なく活動できる）から 5（死亡）に分類し、記述統計量は来院日別に各グレードの症例の頻度を集計した。

2.7.6.6.9 要約ー結論

2.7.6.6.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

計 32 例をスクリーニングし、29 例が試験に組み入れられた。スクリーニングされた 32 例中、スクリーニング失敗（2 例）、同意撤回（1 例）の 3 例（9.4%）には、治験薬を投与しなかった。治験薬を投与した 29 例中、27 例（84.4%）が試験を完了し、2 例（6.3%）は AE 発現、同意撤回（各 1 例［3.1%］）により試験を中止した。解析からの除外例はなく、全 29 例を ITT、Per Protocol 集団、安全性解析対象集団とした。

平均年齢は 53.2 歳（範囲 26～72）、60 歳未満が 22 例（75.9%）、60 歳以上が 7 例（24.1%）であった。HU 前治療ありが 15 例（51.7%）、HU 前治療なしが 14 例（48.3%）であった。ベースライン時の JAK2 V617F アレルバーデン陽性率は 93.1%、SCR 時点で HU 前治療 3 年未満（累積）の患者が試験に組み入れられた。

治験薬曝露量

試験終了時の平均投与量は 396.3 μg（SD 132.96、中央値 500）であった。最大プラトー用量には投与開始後約 18 週で到達した。当該試験で見られた投与量の傾向は、欧州で実施した PROUD-PV 試験と一貫していた。

2.7.6.6.9.2 有効性の結果

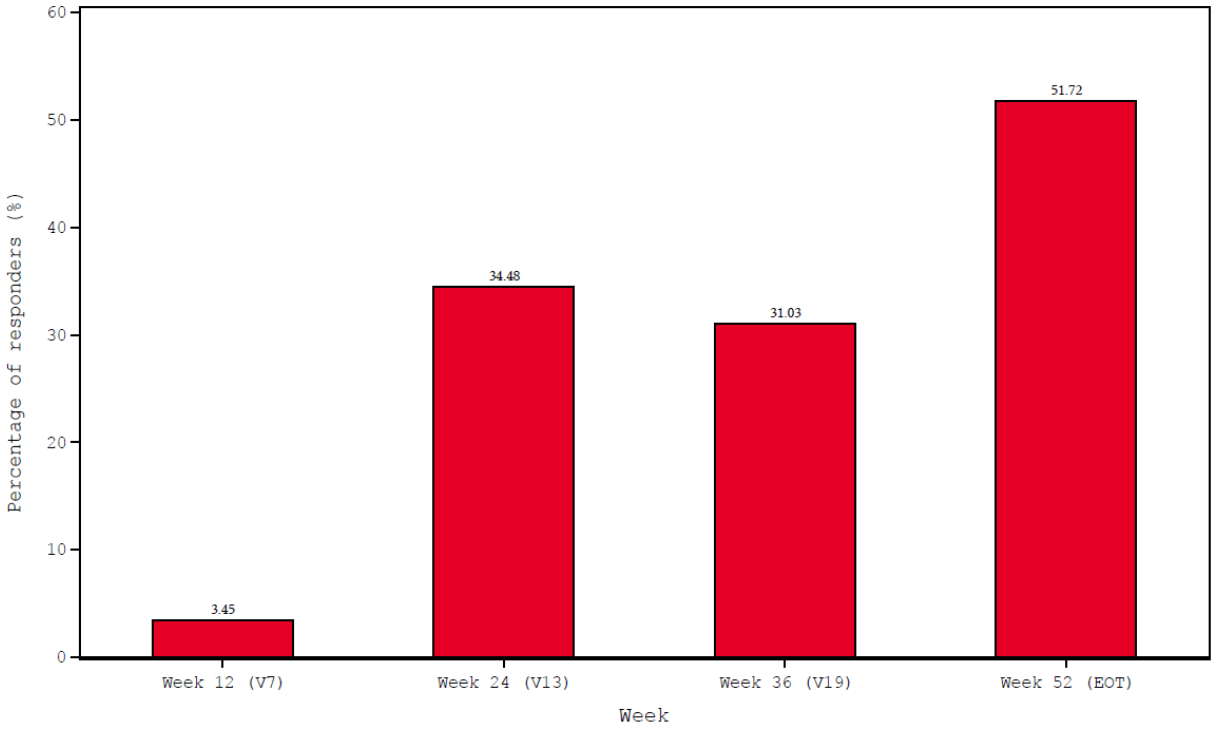
- 9、12 ヵ月時ともに瀉血なしで CHR を達成した症例の割合（主要評価項目：CHR 率［中央検査測定］）は 27.59%（8/29：95%CI, 12.73～47.24）であった（表 2.7.6.6-1）。12、24、36 及び 52 週時の CHR 率（中央検査測定）は、それぞれ 3.45%（1/29：95%CI, 0.09～17.76）、34.48%（10/29：95%CI, 17.94～54.33）、31.03%（9/29：95%CI, 15.28～50.83）、51.72%（15/29：95%CI, 32.53～70.55）であり、最大用量に到達した 18 週時以降に最適な血液学的奏効を示した（図 2.7.6.6-1）。当該試験での 52 週時の CHR 率（51.72%）は、過去に欧州で実施した PROUD-PV 試験での 52 週時の CHR 率（43.1%）よりも著明に高かった。
- 血液学的パラメータの改善（基準範囲上限以下）は、9、12 ヵ月時の両方で CHR を達成しなかった症例でも認められ、全般的に高い有効性を示した。
- 年齢は PV の予後因子であるが、CHR 率は 60 歳未満／60 歳以上で同程度であった（27.27% vs 28.57%）。
- P1101 の投与量がプラトーに到達した 18 週時以降、瀉血回数の減少傾向が認められた。
- 脾腫大は PV 進展に関連する特徴的な症状であるが、本試験の患者集団（症候性脾腫のない患者）では、脾臓サイズの増悪（脾臓の増大）は認められなかった。
- JAK2 V617F アレルバーデン値は経時的に減少し、52 週時のベースラインからの変化量は −18.4647%であった。分子遺伝学的奏効は、部分奏効が 11 例（42.31%）に認められた。

表 2.7.6.6-1 血液学的完全奏効の要約：ITT

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

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

図 2.7.6.6-1　血液学的完全奏効（中央検査測定）：ITT



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

2.7.6.6.9.3　　安全性の結果

- 全 29 例で少なくとも 1 件の TEAE が発現した（表 2.7.6.6-2）。しかしながら、治験薬に関連する SAE、グレード 3 以上（CTCAE v5.0）の TEAE の発現は認められなかった。治験薬に関連するすべての TEAE は軽度（69.0%［20/29］）又は中等度（31.0%［9/29］）であった。
- 計 10 件の AESI が 9 例（31.0%）に発現したが、日本人特有の事象は認められなかった。
- 試験中止に至った TEAE は無痛性甲状腺炎 1 件、減量に至った TEAE は 2 例（6.9%）に計 6 件（脱毛症、好中球減少症が各 2 件、ALT 増加、AST 増加が各 1 件）発現した。投与中断に至った TEAE は 1 例（3.4%）に心室壁運動低下が 1 件発現した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、胸部 X 線検査、ECG、HADS、ECOG パフォーマンスステータスでは、臨床的に意義のある異常変動は認められなかった。
- P1101 投与後の TEAE 発現割合は、その推移に差は認められず、用量依存的な増加も認められなかった。

P1101 の安全性プロファイルは、発現割合、発現件数、重症度、処置の点で非常に良好なものであった。

表 2.7.6.6-2　有害事象の要約：安全性解析対象集団

	N = 29 n (%)
TEAE	29 (100.0%)
関連あり	29 (100.0%)
グレード 3 以上の TEAE	0
関連あり	0
SAE	1 (3.4%)
関連あり	0
特に注目すべき AE	9 (31.0%)
関連あり	5 (17.2%)
主要な心血管系 PV 関連イベント	0
関連あり	0
精神障害	2 (6.9%)
関連あり	1 (3.4%)
眼障害	1 (3.4%)
関連あり	1 (3.4%)
免疫学的反応	3 (10.3%)
関連あり	3 (10.3%)
グレード 2 以上の AE	3 (10.3%)
関連あり	0
出血性イベント	1 (3.4%)
関連あり	1 (3.4%)
試験中止に至った AE	1 (3.4%)
関連あり	1 (3.4%)
試験中止に至った SAE	0
関連あり	0
死亡に至った AE	0
関連あり	0

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1

2.7.6.7 PEGINVERA 試験（第 I／II 相、海外）（5.3.5.2.2）

2.7.6.7.1 試験の概要

試験の標題	真性多血症（PV）患者を対象とした P1101 の最大耐量を決定し、その安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、プロスペクティブ、第 I/II 相用量漸増試験
治験依頼者	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
治験調整医師	[redacted], [redacted], Austria
実施医療機関	6 医療機関（オーストリア）
治験期間	試験開始日：2010 年[redacted]月[redacted]日（第 1 症例の組入れ日） 試験完了日：2018 年 1 月 25 日（最後の症例の最終来院日）
開発フェーズ	第 I／II 相

2.7.6.7.2 目的

主要目的

治験薬最大耐量（MTD）の決定（ステージ 1）

副次的目的

PV 患者に対する AOP2014（P1101）の標準的な安全性、忍容性の確定（有効性とバイオマーカー変動の探索的解析を含む）、PK パラメータの確定（ステージ 2）

2.7.6.7.3 試験方法

試験デザイン／手順	非盲検、多施設共同、2 ステージ（第 I／II 相） 1) 1 コホートあたり 3 例での 3＋3 漸増デザインに基づく MTD の決定（ステージ 1） 2) 個々に調整した最適な用量レベルでの長期有効性の確定（ステージ 2） 来院スケジュール スクリーニング（SCR）来院後に、MTD 決定のために 2 回来院する：Visit 1（0 週時）、Visit 2（2 週時）。 その後の来院スケジュールは以下のとおり： ● SCR（Visit 0） ● 導入期（2 週ごと）： 　● Visits 1～5 　● Visit 6 ● 維持期（2 週ごと：Visit 6 以降）： 　● Visit 7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、21、23、24、25（評価なしの来院） ● 中間来院（8 週ごと：Visit 6 以降）： 　● Visit 10、14、18、22、26（評価来院） ● Visit 26、74、147 以降の継続投与 ● 安全性フォローアップ来院（最終投与 1 ヵ月後に予定）

2.7.6.7.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

ステージ 1：MTD 決定コホート

計画時：30 例
組入れ時：25 例
解析時：25 例（安全性解析対象集団）

ステージ 2
計画時：51 例（ステージ 1 に組み入れられた 25 例 + 新規組入れ 26 例）
組入れ時：51 例
解析時：51 例（安全性解析対象集団）

2.7.6.7.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.7.5.1 選択基準

(1) SCR 前に文書同意し、治験実施計画書を遵守可能な患者
(2) 18 歳以上
(3) JAK2 V617F 変異陽性かつ WHO 2008 分類又は Polycythemia Vera Study Group（PVSG）分類に基づき PV と診断された新規患者、細胞減少療法での治療歴のある患者、細胞減少療法で治療中の患者
(4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス 2 以下の患者
(5) 出産可能な女性の場合：治験薬の予定初回投与前 7 日以内に尿妊娠検査が陰性で、試験期間中に適切な避妊手段を用いることに同意した患者

2.7.6.7.5.2 除外基準

(1) 他の骨髄増殖性腫瘍を有する患者
(2) 投与前 4 週以内に臨床的に重大な疾患に罹患又は手術を受けた患者
(3) 全身性感染症（例：SCR 時の B 型肝炎ウイルス［HBV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］又はヒト免疫不全ウイルス［HIV］感染）を有する患者
(4) コントロール不良の高血圧症（収縮期血圧 >150 mmHg、拡張期血圧 >100 mmHg）又は臨床的に重大な（活動性）心血管疾患*を有する患者：
*脳血管障害／脳卒中、心筋梗塞（いずれも組入れ前 3 ヵ月以内）、重大な冠状動脈狭窄、不安定狭心症、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス 2 以上の虚血性心不全、投薬を要する重篤な心不整脈
(5) 過去にインターフェロン（IFN）で PV を治療された患者
(6) ヒドロキシウレア（HU）以外の細胞減少治療薬や他の治験薬を投与中の患者
(7) 過去 3 年以内の固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍を含む悪性疾患の既往のある患者（完全切除又は治癒したと考えられる、皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌、子宮頸部の上皮内癌を除く）
(8) 重度のアレルギー（アナフィラキシーなど）、過敏反応（血管浮腫など）の既往のある患者、治験薬に対する不耐性が既知又は疑わしい患者
(9) 過去 4 週以内に治験薬を投与又は他の治験に参加した患者
(10) 臨床的に重要な精神障害（うつ病、不安、睡眠障害に限定されない）の既往のある患者又は現在有している患者
(11) 臓器移植の既往又は予定のある患者
(12) 肝機能障害患者（血清総ビリルビンが >2.5 × 基準範囲上限［ULN］、AST、ALT が >2.5 × ULN

［又は両方］と定義）
(13) 臨床的に重大な心電図（ECG）所見を有する患者
(14) 血液透析を要する腎疾患、又は抗痙攣薬を要する発作障害の既往のある患者
(15) 妊婦又は授乳婦（妊娠検査は治験薬投与開始前 7 日以内の評価）
(16) 急性若しくは慢性の感染症、又は自己免疫疾患（膠原病、多発性関節炎、免疫性血小板血症、甲状腺炎、乾癬、ループス腎炎、他の自己免疫疾患）を有する患者

2.7.6.7.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

- 被験薬：AOP2014（ropeginterferon α-2b［PEG-IFN α-2b］）、540 μg までの漸増、皮下投与
  バッチ No.：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 投与期間：
  ステージ 1：14（± 3）日間
  ステージ 2：7.5 年まで

2.7.6.7.7 評価項目

2.7.6.7.7.1 有効性

1) ステージ 1：MTD の決定
   MTD は標準的な 3 + 3 漸増デザインに基づき、用量制限毒性が 6 例中 1 例に発現した最高用量と定義
2) ステージ 2：
   症例ごとの最適な用量レベルでの長期有効性

ステージ 2 での有効性評価項目：

1) 血液学的奏効（Kiladjian, 2006; Quintas-Cardama, 2009; Barosi, 2009; Crowley and Ankerst, 2006 による定義）：

- 血液学的完全奏効（CHR）：
  - ヘマトクリット（HCT）<45%（過去 2 ヵ月に瀉血なし）
  - 血小板数（PLT）≤400 × 10^9/L
  - 白血球数（WBC）≤10 × 10^9/L
  - 脾臓サイズ正常（超音波検査での測定）
  - 血栓塞栓症なし

  HU 併用の場合、HU 最終投与 2 週後に完全奏効と評価した。
- 血液学的部分奏効（PR）：
  - 瀉血なしで HCT <45%であるが、脾腫が継続して存在又は PLT 増加（>400 × 10^9/L）
  - 又は
  - 瀉血回数が少なくとも 50%減少

2) 分子遺伝学的奏効（Barosi, 2009 による定義）：

- 分子遺伝学的完全奏効（CR）：検出限界未満への分子遺伝学的変異の減少
- 分子遺伝学的部分奏効（PR）：
  - ベースライン時の JAK2 V617F アレルバーデン値 <50%の患者：ベースラインの 50%以上減少

- ベースライン時の JAK2 V617F アレルバーデン値 ≥50%の患者 : ベースラインの 25%以上減少

3) 脾腫 : 超音波検査で長径を測定し、「減少量（絶対値）」、「脾臓サイズが少なくとも 30%減少」を評価した。
4) 追加の血液学的評価 : HCT、PLT、WBC、分子遺伝学的奏効（分子遺伝学的異常の減少と定義）、瀉血回数 :
これらは連続して（又は連続に準ずる）評価され、瀉血が他の評価項目の数値に影響を及ぼすことを認識しつつ解析されたことに注意を要する。試験組入れ後最初の 4 週以降、定期的な瀉血は禁止された。各症例の健康リスクを急ぎ解消するための緊急瀉血は、治験責任医師の裁量で試験期間中は許可されたが、原資料での正当化を必要とした。

2.7.6.7.7.2 薬物動態

5 回連続で固定用量を投与するため、PK 用検体は投与前値（トラフ値 : AOP2014 投与前 15 分以内）を測定した。ステージ 2 への組入れ症例には、血中 AOP2014 濃度の確定、バイオマーカー 2', 5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）とネオプテリンの評価のために、投与後 72、120、144、192、240、288 時間の血液検体の提供を依頼した。これらの期間は、治験薬を 5 回連続安定して投与された後に予定された。4 週ごとの投与スケジュールに切り替え、固定用量を 5 回連続投与された症例では、その後 3 回の来院で各検体採取時に PK 用に 2 検体採取された。評価予定の PK パラメータは C_{min}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λz、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC_{extra} とした。

2.7.6.7.7.3 安全性

- 血液学的検査 : ヘモグロビン（HGB）、HCT、PLT、赤血球数（RBC）、WBC 及び分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、網状赤血球
- 血液生化学検査 : Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-、血中尿素窒素（BUN）又は尿素、尿酸、総蛋白、アルブミン、コレステロール、アミラーゼ、リパーゼ、コリンエステラーゼ、トリグリセリド、血清鉄、トランスフェリン、トランスフェリン飽和度、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（fT4）、血清フェリチン、血清エリスロポエチン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、クレアチニン、血糖
- 免疫学的検査 : 直接抗グロブリン試験（DAT）（Coombs 検査）、抗核抗体（ANA）、抗サイログロブリン抗体（TgAb）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）
- 免疫原性 : 抗 AOP2014 抗体
- 身体的所見 :
  - バイタルサイン、身体測定（心拍数、血圧、体温、体重）
  - SCR 時の ECG
  - ECOG パフォーマンスステータス
- 併用薬剤、併用療法
- CTCAE（有害事象共通用語規準）v4.0 による有害事象（AE : 重篤な有害事象［SAE］を含む）
- 病歴

2.7.6.7.7.4 統計手法

試験の主要目的は MTD の決定（ステージ 1）であったが、長期的には各症例の用量は個々に確定したため、漸増計画で決定する用量レベルは固定用量ではなかった。更に、増量、用量変更なし、減量を伴う全例の投与歴とともに、試験脱落の可能性も表示した。その結果、解析対象集団は、Intention to treat（ITT）、最大の解析対象集団（FAS）と類似していた。脱落例の代替はしなかった。

ステージ 2 は、安定した用量下で以下の安全性、有効性、薬物動態（PK）を評価するデザインとした：

- 連続変数（グラフ化と統計解析）、カテゴリー変数として解析した有効性の臨床検査データ
- MedDRA でコード化した AE を表示し、重症度別、治験薬との関連性別に評価
- 投与前に測定した PK パラメータ C_{min} と治療効果の相関性
- 途中の来院時（6 回の来院）に選定したボランティア症例を対象としたステージ 2 での C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}
- 奏効データの感度分析は試験中止例を含め、安全性解析はすべての投与例を対象とした（試験中止例を含む）。各評価時では 180 μg/mL 製剤又は 500 μg/mL 製剤の投与を区別した。

本試験（第 I／II 相）は探索的な特徴を有するため、検証的な陳述や仮説は設定しなかった。すべてのデータは、必要に応じて信頼区間（CI）を含む記述統計的手順を用いて解析し、p 値は純粋に探索的な目的で示した。試験の目的は、臨床上の重要性に応じて順序付けた。

2.7.6.7.7.4.1 サンプルサイズ

サンプルサイズは 3 + 3 漸増デザインにより条件付けた。すなわち、5 つの用量レベルを検討する場合は MTD 決定のための最大例数は 5 × 3 + 3 = 18 例とした。6～12 例の追加は限定的な MTD 決定のため許容したが、最大例数は 35 例とした。

ステージ 1 では 25 例が完了し、MTD が決定した後に正式に症例数を算出することなく、26 例を追加して組み入れる単群での投与を計画し、更に PV 患者での有効性と安全性を検討することとした。

2.7.6.7.8 要約ー結論

2.7.6.7.8.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

ステージ 1 を完了した 25 例と新規に追加された 26 例、計 51 例がステージ 2 に組み入れられた。性別は男性 31 例（60.8%）、女性 20 例（39.2%）、人種は白人が 50 例（98.0%）、残り 1 例がアジア人であり、平均年齢（組入れ時）は 58.7 歳（SD 11.5）であった。

25 例が試験を完了し、26 例が中止した。中止例の多く（15/26）は試験 1 年目に中止した。過半数の症例（27/51［52.9%］）は 5 年間の投与を完了し、16 例（31.4%）は 6 年間の投与を完了した。

2.7.6.7.8.2 有効性の結果

5 例を有効性解析対象集団から除外し（FAS：N＝46）、FAS のうち 4 例は最初の評価来院前に中止したことから、奏効は 42 例で評価した。

(1) 血液学的奏効

各症例の最良の血液学的奏効（n＝42）は、CHR が 27 例（64.3%）、PR が 14 例（33.3%）、奏効せず 1 例（2.4%）であった（表 2.7.6.7-1）。各評価時の CHR 率は 15.8%（3/19［258 週時］）～54.2%（13/24［146 週時］）、PR 率は 16.7%（1/6［338 週時］）～75.0%（3/4［354 週時、362 週時］）の範囲にあった。

FAS の CHR 達成例では、CHR を達成するまでの期間（中央値）は約 7.8 ヵ月間（34 週、Q1～Q3：10～96）、何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は 10 週（Q1～Q3：10～20）、各血液学的パラメータで最良の奏効を達成するまでの期間（中央値）は 10 週（Q1～Q3：10～63）であった。

Kaplan-Meier 法による推定値では、CHR を達成するまでの期間（中央値）は約 1.4 年（521 日、95%CI：238～992）、何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は 71 日（95%CI：70～77）であった。

表 2.7.6.7-1 最良の血液学的奏効

	N/Nmiss	Complete n (%)	Partial n (%)	None n (%)
FAS	42/4	27 (64.3 %)	14 (33.3 %)	1 (2.4 %)
HU-pre-treated subgroup	13/3	11 (84.6 %)	2 (15.4 %)	-
HU-naive subgroup	29/1	16 (55.2 %)	12 (41.4 %)	1 (3.4 %)

Nmiss：データ欠測例数
Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1

(2) 血液学的奏効：HU 前治療の有無別

HU 前治療「有」の集団（n＝13）での最良の血液学的奏効は、CHR が 11 例（84.6%）、PR が 2 例（15.4%）であり、奏効せずの症例はなかった（表 2.7.6.7-1）。各評価時の CHR 率は 10.0%（1/10［26 週時、34 週時］）～60.0%（6/10［146 週時］）、PR 率は 16.7%（1/6［306 週時］）～66.7%（6/9［250 週時］）の範囲にあった。Kaplan-Meier 法による推定値では、CHR を達成するまでの期間（中央値）は約 1.2 年（439 日、95%CI：70～1,092）、何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は 71 日（95%CI：70～182）であった。

HU 前治療「無」の集団（n＝29）での最良の血液学的奏効は、CHR が 16 例（55.2%）、PR が 12 例（41.4%）であり、奏効せず 1 例（3.4%）であった（表 2.7.6.7-1）。各評価時の CHR 率は 18.2%（2/11［258 週時］）～50.0%（7/14［146 週時］、1/2［338 週時］）、PR 率は 21.4%（3/14［242 週時］）～100.0%（2/2［346 週時、354 週時、362 週時］）の範囲にあった。Kaplan-Meier 法による推定値では、CHR を達成するまでの期間（中央値）は約 1.4 年（521 日、95%CI：238～ND［算出できず］）、何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は 73 日（95%CI：70～82）であった。

(3) 分子遺伝学的奏効

最良の分子遺伝学的奏効（n = 42）は、CR が 12 例（28.6%）、PR が 19 例（45.2%）であり、奏効せず 11 例（26.2%）であった。各評価時の CR 率は 2.9%（1/35［18 週時］）～33.0%（1/3［322 週時］）、PR 率は 11.1%（1/9［186 週時］）～100.0%（2/2［338 週時］）の範囲にあった。

FAS の CR 達成例では、CR を達成するまでの期間（中央値）は約 1.6 年（82 週、Q1～Q3：44～115）、何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は約 7.8 ヵ月（34 週、Q1～Q3：18～55）、最良の分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は約 10.4 ヵ月（45 週、Q1～Q3：20～97）であった。

Kaplan-Meier 法による推定値では、CR を達成するまでの期間（25%点）は約 2.2 年（798 日、95%CI : 353～ND）、何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は約 8.5 ヵ月（259 日、95%CI：182～383）であった。

(4) 分子遺伝学的奏効：HU 前治療の有無別

HU 前治療「有」の集団での最良の分子遺伝学的奏効は、CR が 4 例（30.8%）、PR が 6 例（46.2%）であり、奏効せず 3 例（23.1%）であった。Kaplan-Meier 法による推定値では、CR を達成するまでの期間（25%点）は約 1.9 年（678 日、95%CI：127～ND）であり、何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は約 10.3 ヵ月（313 日、95%CI：127～406）であった。

HU 前治療「無」の集団での最良の分子遺伝学的奏効は、CR が 8 例（27.6%）、PR が 13 例（44.8%）であり、奏効せず 8 例（27.6%）であった。Kaplan-Meier 法による推定値では、CR を達成するまでの期間（25%点）は約 2.2 年（812 日、95%CI：242～ND）であり、何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）は約 8.1 ヵ月（245 日、95%CI：135～540）であった。

(5) ヘマトクリット（HCT）

HCT の中央値は 40.2%（144 週時）～46.3%（334、370 週時）、HCT <45%の症例の割合は 33.3%（1/3［362 週時］）～100.0%（10 超の評価時）の範囲にあった。ベースライン（Day 0）の中央値は 43.3%であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −7.5%（358 週時）～3.2%（334 週時）の範囲にあった。HCT がベースライン値より統計学的に有意（$p<0.05$）に低かった評価時は、86、104、122±4A、128、136、146、162±4A、178±4A 及び 202 週時であり、その値（中央値）は、それぞれ 42.1%、42.0%、42.6%、41.5%、42.0%、42.0%、42.0%、42.7%、42.8%であった。

HU 前治療「有」の集団では、HCT の中央値は 36.4%（282 週時）～48.4%（278 週時）、HCT <45%の症例の割合は 25.0%（1/4［338±4A 週時］）～100.0%（40 超の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 42.6%であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −4.2%（244 週時）～8.0%（346 週時）の範囲にあった。

HU 前治療「無」の集団では、HCT の中央値は 39.6%（346 週時）～50.0%（192 週時）、HCT <45%の症例の割合は 33.3%（1/3［166、174 週時］）～100.0%（30 超の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 43.6%であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −7.9%（346±4A 週時）～7.0%（192 週時）の範囲にあった。

(6) 血小板数（PLT）

PLT の中央値（単位：$\times 10^9$/L）は 144（134 週時）～456（342 週時）、PLT ≤400 の症例の割合は 50.0%（23/46［2 週時］、2/4［286 週時］、1/2［334 週時］）～100.0%（60 超の評価時）の範囲にあ

った。ベースライン（Day 0）の中央値は 404.5 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −344（136 週時）～169（342 週時）の範囲にあった。2、4 週時を除くすべての評価時の PLT は、ベースライン値より統計学的に有意に低かった（p<0.05）。

HU 前治療「有」の集団では、PLT の中央値は 116（326 週時）～533（172 週時）、PLT ≤400 の症例の割合は 33.3%（1/3［230、266 週時］）～100.0%（80 超の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 367 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −362（326 週時）～169（342 週時）の範囲にあった。

HU 前治療「無」の集団では、PLT の中央値は 138（190 週時）～393（2 週時）、PLT ≤400 の症例の割合は 50.0%（1/2［346 週時］）～100.0%（過半数の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 479 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −462.5（144 週時）～17.5（204 週時）の範囲にあった。

(7) 白血球数（WBC）

WBC の中央値（単位：× 10^9/L）は 4.00（282 週時）～13.67（370±4A 週時）、WBC ≤10 の症例の割合は 33.3%（1/3［362 週時］）～100.0%（過半数の評価時）の範囲にあった。ベースライン（Day 0）の中央値は 10.93 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −11.30（358 週時）～2.27（370±4A 週時）の範囲にあった。すべての評価時の WBC はベースライン値より統計学的に有意に低かった（p<0.05）。

HU 前治療「有」の集団では、WBC の中央値は 3.69（282 週時）～11.23（342 週時）、WBC ≤10 の症例の割合は 33.3%（1/3［230 週時］）～100.0%（過半数の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 10.12 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −7.90（326 週時）～1.85（230 週時）の範囲にあった。

HU 前治療「無」の集団では、WBC の中央値は 3.60（142 週時）～14.40（362 週時）、WBC ≤10 の症例の割合は 66.7%（14 の評価時）～100.0%（30 超の評価時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 11.22 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −11.30（358 週時）～3.00（362 週時）の範囲にあった。

(8) 脾臓サイズ

10 例以上の評価可能なデータがある評価時では、脾臓サイズの中央値（単位：cm）は 11.70（306 週時）～13.95（10、18 週時）、脾臓サイズが 30%以上減少した症例の割合は 0%（過半数の評価時）～17.7%（3/17［242 週時］）の範囲にあった。ベースライン（SCR 時）の中央値は 13.5 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −2.00（242 週時）～0.50（18 週時）の範囲にあった。脾臓サイズがベースライン値より統計学的に有意（p<0.05）に低かった評価時は、114、122、130、146、154、178、186、194、202、210、218、226、234、242 及び 258 週時であった。

HU 前治療「有」の集団では、多くの評価時で測定例数が 10 例未満であった。脾臓サイズの中央値は 10.10（338 週時）～13.50（26 週時）、脾臓サイズが 30%以上減少した症例の割合は 0%（過半数の評価時）～50.0%（1/2［362 週時］）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 12.15 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −2.20（330±4A 週時）～2.00（354 週時）の範囲にあった。

HU 前治療「無」の集団では、脾臓サイズの中央値は 12.25（146、242、338 週時）～19.00（370 週時）、脾臓サイズが 30%以上減少した症例の割合は 0%（過半数の評価時）～25.0%（1/4［330 週

時］）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 14.75 であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −2.75（332、330 週時）～3.40（370 週時）の範囲にあった。

(9) JAK2 V617F アレルバーデン値

10 例以上の評価可能なデータがある評価時では、JAK2 V617F アレルバーデン値の中央値は 3.8%（106 週時）～38.5%（10 週時）の範囲にあった。ベースライン（SCR 時）の中央値は 41.5% であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −40.3%（146 週時）～3.5%（26 週時）の範囲にあった。10、18、26 週時以外のすべての評価時では、JAK2 V617F アレルバーデン値がベースラインより統計学的に有意に低かった（$p<0.05$）。

HU 前治療「有」の集団では、多くの評価時で JAK2 測定例数が 10 例未満であった。JAK2 V617F アレルバーデン値の中央値は 0%（194 週時）～42.0%（66±4A 週時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 43.75%であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −48.0%（354 週時）～9.0%（26 週時）の範囲にあった。

HU 前治療「無」の集団では、JAK2 V617F アレルバーデン値の中央値は 2.0%（306 週時）～89.0%（354 週時）の範囲にあった。ベースラインの中央値は 40.8%であり、各評価時のベースラインとの差（中央値）は −40.5%（362 週時）～3.0%（354 週時）の範囲にあった。

(10) 薬物動態（PK）

治験薬の薬物濃度が検出限界未満であった 2 例を除き、計 19 例を対象に治験薬の PK プロファイルを解析した。

- C_{max} の平均値は、2,393.3 pg/mL（n = 3［用量：50～80 μg］）～48,640 pg/mL（n = 5［用量：450 μg］）の範囲にあった。
- $t_{1/2}$ の平均値は、6 日（n = 2［用量：360 μg］）～10 日（n = 3［用量：150 μg］）の範囲にあった。
- 1 日あたりの $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は、2,074.8 pg.h/mL（n = 3［用量：50～80 μg］）～38,713.9 pg.h/mL（n = 5［用量：450 μg］）の範囲にあった。

本試験では、PK プロファイルの解析は主要目的ではなかったため、PK データ及び解析に限界があった。薬物濃度レベルが定量限界未満にまで排泄される前に次の用量が投与されたため、治験薬 2 用量間では、実際は最終的な排泄段階に達していなかった。排泄率定数 λz は、これらのデータ制限の下（次の用量が投与される 3～5 日前の濃度測定）で算出したため、PK データの解釈に際し考慮する必要がある。

また、上述した治験薬の薬物濃度が検出限界未満であった 2 例を除き、計 45 例を対象に治験薬の薬物濃度プロファイルを解析した。

各症例の C_{min} と平均 C_{min} は、いずれも同一用量の次の投与時に増加したが、この傾向はすべての用量レベルで一貫した訳ではなかった。10 例以上のデータがあるすべての連続した時点（1～10 回連続投与）で、投与直前の治験薬の血中濃度は、以前に投与された用量（範囲 50～540 μg）と統計学的に有意に相関し、その相関係数は 0.46（連続投与の 1 回目）～0.77（連続投与の 10 回目）の範囲にあった。したがって、治験薬の用量と血中濃度との間に、臨床的に意義のある相関は認められなかった。

全体的に、用量－血中濃度間の相関係数は、連続投与の順序で増加する傾向を示し、これは経時的な累積を示している可能性がある。

計 19 例を対象にネオプテリンと OAS（OAS 1 のみ）の濃度プロファイルを解析した（OAS 2 は 44 検体中 11 検体のみ定量可能であり、OAS 3 は検出限界未満であった）。これら非常に限られたデータであるが、ネオプテリン濃度又は OAS1 濃度と治験薬用量間に相関はなく、累積傾向は認められなかった。

2.7.6.7.8.3 安全性の結果

過半数の症例（27/51［52.9%］）は 5 年間の投与を完了し、16 例（31.4%）は 6 年間の投与を完了した。治験薬投与期間（中央値）は約 5.1 年（61 ヵ月、範囲 0～87）であった。FAS では、治験薬の平均投与回数は 61.4 回、各症例の平均投与量は 236.6 μg、平均累積投与量は 15,094 μg（中央値 11,638、範囲 300～54,240）であり、2 週ごとに約 1.8 年（中央値 93.4 週、Q1～Q3：63.6～115.5）投与され、4 週ごとに切替えた後、約 4.0 年（中央値 206 週、Q1～Q3：163.9～237.4）投与された。

全体（ステージ 1、2）で、治験薬投与下の有害事象（TEAE）が全例（51/51［100%］）に 1176 件発現した（表 2.7.6.7-2）。比較的よく見られた TEAE（器官別大分類［SOC］）は、一般・全身障害および投与部位の状態 206 件（44 例［86.3%］）、筋骨格系および結合組織障害 142 件（36 例［70.6%］）、感染症および寄生虫症 117 件（35 例［68.6%］）、胃腸障害 113 件（33 例［64.7%］）、神経系障害 104 件（30 例［58.8%］）、皮膚および皮下組織障害 101 件（35 例［68.6%］）であった。

比較的よく見られた TEAE（基本語［PT］：発現割合 20%超）は、関節痛、疲労が各 24 例（47.1%）、そう痒 23 例（45.1%）、鼻咽頭炎 21 例（41.2%）、下痢 17 例（33.3%）、頭痛 15 例（29.4%）、悪心、インフルエンザ様疾患が各 14 例（27.5%）、発熱 12 例（23.5%）、背部痛 13 例（25.5%）、浮動性めまい 11 例（21.6%）であった。

発現した TEAE（1176 件）の大部分は、軽度（49 例［96.1%］に 834 件）又は中等度（44 例［86.3%］に 296 件）であった。TEAE の多く（1018 件［86.6%］）は回復したが、過半数の症例（35 例［68.6%］）では 1 件以上の TEAE が未回復であった。

51 例中 48 例（94.1%）に発現した 409 件（34.8%）の TEAE は「治験薬との関連あり」と評価されたが、その大部分（44 例［86.3%］296 件）は軽度であり、中等度は 102 件（34 例［66.7%］）、重度は 11 件（10 例［19.6%］）であった。比較的よく見られた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現割合 20%超）は、関節痛 27 件（16 例［31.4%］）、インフルエンザ様疾患 26 件（11 例［21.6%］）、疲労 16 件（12 例［23.5%］）であった。

表 2.7.6.7-2　有害事象の概要

Treatment-emergent adverse event (TEAE) and follow up	Classification	Number of AEs	Number of patients (total=51), N (%)
All TEAEs	Any	1176	51 (100.0 %)
Seriousness	Not serious	1111	51 (100.0 %)
	Death	6	3 (5.9 %)
	Hospitalization or prolongation of hospitalization	49	22 (43.1%)
	Medically significant	12	9 (17.6 %)
Intensity	Mild	834	49 (96.1 %)
	Moderate	296	44 (86.3 %)
	Severe	40	24 (47.1 %)
	Death	6	3 (5.9 %)
Causal relationship to study treatment	Reasonable causal relationship	409	48 (94.1 %)
	No reasonable causal relationship	767	48 (94.1 %)
Action taken (cumulative)	Dose reduction	81	31 (60.8 %)
	Permanently discontinued	34	20* (39.2 %)
	Dose interruption	82	33 (64.7 %)
	Additional treatment	285	46 (90.2 %)
Outcome	Recovered	1000	50 (98.0 %)
	Recovered with sequelae	18	6 (11.8 %)
	Ongoing	140	35 (68.6 %)
	Death	6	3 (5.9 %)
	Not recovered	12	3 (5.9 %)

*統計解析計画書では、「同一事象が複数の重症度で発現した場合、最も重症度の高い事象を解析する」こととした。1 例で投与中断に至った関節痛（中等度）が発現し、その後投与中断／投与中止に至った関節痛（軽度）が発現した。したがって、投与中止に至った関節痛（軽度）は本表ではカウントされていない。
Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 Table 14.3.3.1

重篤な有害事象（SAE）は、51 例中 28 例（54.9%）に 65 件発現した。比較的よく見られた治験薬投与下の SAE（SOC：発現割合 9%超［5 例以上］）は、感染症および寄生虫症 11 件（6 例［11.8%］）、傷害、中毒および処置合併症 10 件（6 例［11.8%］）、神経系障害 7 件（6 例［11.8%］）、胃腸障害 6 件（5 例［9.8%］）、精神障害 5 件（5 例［9.8%］）であった。過半数の SAE は中等度（14 例［27.5%］28 件）又は重度（17 例［33.3%］24 件）であった。8 例（15.7%）に発現した 12 件の SAE は「治験薬との関連あり」と評価され、その内訳（PT）は、うつ病 2 件（2 例［3.9%］）、抗甲状腺抗体陽性 2 件（1 例）、残りの事象は各 1 件であった（急性ストレス反応、抗核抗体増加、関節炎、心房細動、疲労、インフルエンザ様疾患、発熱、トランスアミナーゼ上昇）。3 例が死亡し、6 件の TEAE（いずれも治験薬との関連なし）が関連した。

追加の対症療法を要した TEAE は 46 例（90.2%）に 285 件、減量に至った TEAE は 31 例（60.8%）に 81 件、投与中断に至った TEAE は 33 例（64.7%）に 82 件発現した。試験中止に至った TEAE は 21 例（41.2%）に発現し、過半数の症例（13 例）では投与 1 年目に発現し、試験中止に至った。

1 例あたりの TEAE 発現件数（すべての TEAE 又は治験薬と関連のある TEAE）と発現時用量

との間に、また治験薬の全曝露量との間に、臨床的に意義のある相関や統計学的に有意な相関（又はその両方）は認められなかった。

投与期間中に、ベースライン値からの著明な増加が、以下の血液学的パラメータで認められた：ヘモグロビン、赤血球数（RBC）。また、ベースライン値からの著明な減少が、以下の血液学的パラメータで認められた：HCT、RBC、WBC、PLT、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、網状 RBC）。

投与期間中に、ベースライン値からの著明な増加が、以下の血液生化学パラメータで認められた：ALT、AST、GGT、ALP、血清鉄、血清フェリチン、コリンエステラーゼ。また、ベースライン値からの著明な減少が、以下の血液生化学パラメータで認められた：LDH、総ビリルビン、Ca^{2+}、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、トランスフェリン、fT4

2.7.6.8 PEN-PV 試験（第 III 相、海外）（5.3.5.2.3）

2.7.6.8.1 試験の概要

試験の標題	プレフィルドペン型自動注入器を用い、AOP2014 の自己投与を評価する非盲検、単群、第 III 相試験
治験依頼者	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
治験調整医師	[redacted], [redacted], Austria
実施医療機関	18 医療機関、8 ヵ国（オーストリア 2、ブルガリア 4、チェコ 2、フランス 1、ハンガリー2、ポーランド 2、スロバキア 1、ウクライナ 4）
治験期間	試験開始日：2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験完了日：2015 年 12 月 [redacted] 日 データ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 III 相

2.7.6.8.2 目的

主要目的

専用の質問票を用いて AOP2014 自己注射の簡便性を評価する。

副次的目的

- 安全性と忍容性を評価する：試験期間中の有害事象、臨床検査値、心電図
- 有効性の血液学的パラメータ（ヘマトクリット［HCT］、白血球数［WBC］、血小板数［PLT］、脾臓サイズ）の持続性を評価する（Visit P1 と Visit P7 を比較）。
- AOP2014 自己注射の一般化可能性（自己注射ツールとしてプレフィルドペンを使用する患者の技量［取り扱いの簡便性、安全性、忍容性、有効性と定義］）を評価する。

2.7.6.8.3 試験方法

試験デザイン／手順	本試験は、PROUD-PV 試験の完了例、又は CONTINUATION-PV 試験の組入れ例を対象とした第 III 相単群試験であった。 手順 文書同意取得後、約 30 例が選択／除外基準に従って、各医療機関で実施した両試験からの継続例として組み入れられた。 Visit P1 を PEN-PV 試験の初日と定義し、「PROUD-PV 試験の投与終了日 2 週後」又は「CONTINUATION-PV 試験の最終評価日 2 週後」とした。 各症例が最適な疾患奏効（HCT < 45%、PLT < 400×10^9/L、WBC < 10×10^9/L）を得る用量として、過去に PROUD-PV 試験で決定し、CONTINUATION-PV 試験で維持用量とした AOP2014 用量を、14 日ごとにプレフィルドペンを用いて自己注射した。用量が 100 µg 以下の場合、プレフィルドペン 1 本を 2 回分用いた。臨床検査のバラつきに伴う奏効評価の揺らぎを避けるため、各医療機関で測定された臨床検査値に基づき用量調整し、Visit P7 時の奏効評価では中央測定の臨床検査値を用いた。 各血液学的パラメータの目標値を以下のように設定した： ● PLT、WBC：基準範囲上限（ULN）の約 20～25%低値 　● PLT の ULN は 400×10^9/L のため、PLT 目標値は約 300×10^9/L 　● WBC の ULN は 10×10^9/L のため、WBC 目標値は約 8×10^9/L ● HCT：瀉血なしで 40～42%

	完全奏効*を達成しなかった場合、各症例に個々の最大耐量（到達後、試験期間中は維持）を投与した。PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で事前に規定した用量調整基準は、PEN-PV 試験でも適用した。 *完全奏効（CR）：HCT < 45%（過去 3 ヵ月瀉血なし）、PLT ≤ 400 × 10^9/L、WBC ≤ 10 × 10^9/L、（超音波検査で）脾臓サイズ正常かつ血栓塞栓症なし HCT が 45%を超えた場合は瀉血した。 評価日は以下のスケジュールとした： ● Visit P1、P2（2 週間空ける）: 2 回の指導来院日に、各症例にプレフィルドペンを供与し、医療スタッフが自己注射手順を説明した。2 回の自己注射指導で「完全な成功」未達例は、成功を達成するまで又は最大 6 回まで追加指導することとした。 ● Visit P3～P6（AOP2014 投与期）：上述した自己注射指導の成功例は、在宅（Visit P3～P6）で 2 週ごとに治験薬投与を継続した。来院は Visit P3、P5 とし、同日は治験薬自己注射後に来院することとした。 ● Visit P7（最終評価時）：自己注射を医療機関で実施した。 安全性の追跡来院日は、治験薬最終投与 28 日後を予定した。 独立したデータモニタリング委員会（DMC）は重要な所見のデータをレビューし、必要な治験実施計画書変更を治験依頼者に助言した。EMEA/CHMP/EWP/5872/03 に基づき、DMC メンバーは治験実施計画書に付随した DMC チャーターを作成し、治験依頼者と DMC は治験開始前に DMC チャーターに合意した。 総括報告書には、投与指導（2 回投与）1 ヵ月間のデータと在宅自己注射（計 5 回投与）2 ヵ月間のデータを含めた。PEN-PV 試験完了例には、プレフィルドペンを用いた AOP2014 長期投与を評価するために、CONTINUATION-PV 試験での AOP2014 継続投与を打診した。

2.7.6.8.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

計画時：30 例

組入れ時：36 例

解析時：36 例（= 安全性解析対象集団、FAS、PPS）

2.7.6.8.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.8.5.1 選択基準

(1) PROUD-PV 試験で AOP2014 群に組み入れられた 12 ヵ月投与完了例では投与終了時、CONTINUATION-PV 試験への移行例では最終評価日 2 週後に、以下の基準の少なくとも 1 つを満たす症例：

a) PROUD-PV 試験のベースライン時に 3 つの主要な血液パラメータが適度に増加（HCT < 50%、WBC < 20 × 10^9/L、PLT < 600 × 10^9/L）していた場合、少なくとも 2 つが正常化

b) PROUD-PV 試験のベースライン時に 3 つの主要な血液パラメータが大幅に増加（HCT > 50%、WBC > 20 × 10^9/L、PLT > 600 × 10^9/L）していた場合、少なくとも 2 つ

が 35%超で減少

c) PROUD-PV 試験のベースライン時に脾腫大の場合、脾臓サイズ正常化

d) それ以外の場合は、医学的に検証される明らかな AOP2014 投与のベネフィット（例：疾患に関連する微小血管障害の正常化、JAK2 V617F アリルバーデン値の大幅な減少）

(2) 文書同意した患者

2.7.6.8.5.2 除外基準

PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で規定した中止基準に抵触した場合には投与を中止する：

(1) AOP2014 に関連する毒性から継続投与が許容されるグレード（通常はグレード 1）へ回復不能

(2) サブスケールの片方又は両方の不安・抑うつ尺度（HADS）のスコアが 11 以上、臨床的に重大なうつ病又は自殺念慮への進展・悪化（又はその両方）

(3) 減量したにもかかわらず、肝酵素値が進展し臨床的に有意に増加、又はその増加がビリルビン増加、臨床的に重大な自己免疫疾患の徴候・症状を伴う場合

(4) 試験期間中に、臨床的に重大な新規の眼障害の発現又は既存の眼障害の悪化

(5) AOP2014 の効果不十分、又は投与継続のさらなるベネフィットを治験責任医師が期待できないのと同程度の状況

注：治験責任医師は上記の基準を設定していたにもかかわらず、各症例の疾患状態を見直した後、継続投与により各症例に期待されるベネフィットがリスクを上回った場合、AOP2014 継続投与を提案した可能性がある。治験依頼者と治験責任医師間では、継続投与の可否を合意の上で決定することを予定していた。治験責任医師の裁量と各医療機関の経験に従い、試験を中止し適切に治療されることが推奨されるべきであった。

2.7.6.8.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

- 被験薬：AOP2014（ropeginterferon α-2b）
  用法・用量：各症例が最適な疾患奏効を得る用量として、過去に PROUD-PV 試験で決定し、CONTINUATION-PV 試験で維持用量とした用量を、試験終了時まで 2 週ごとに投与
  投与経路：プレフィルドペンを用いた皮下注（s.c.）
  バッチ No.：[redacted]

- * 被験薬以外の薬剤－アスピリン（アセチルサリチル酸）：
  禁忌でない限り、低用量アスピリン（アセチルサリチル酸：100 mg／日）を 12 ヵ月間（= 治験薬投与期間）併用した。
  低用量アセチルサリチル酸の禁忌は、以下が知られている：活動性消化性潰瘍又は胃潰瘍の既往、血友病、アセチルサリチル酸又は他の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に対する過敏症（アセチルサリチル酸又は他の NSAID により引き起こされた喘息発作や血管浮腫、蕁麻疹、鼻炎、あるいは他の成分に対する過敏症を含む）。
  いずれかの禁忌に該当する症例は、アスピリン（アセチルサリチル酸）未投与で試験に参加することを許容された。

2.7.6.8.7 評価項目

2.7.6.8.7.1 主要評価項目

「完全な成功」、「失敗」の割合（統計手法の項で定義）を用いて、専用の質問票で医療スタッフと各症例が判定した AOP2014 自己注射の簡便性を評価する。

2.7.6.8.7.1.1 副次評価項目

有効性評価項目

- 疾患奏効率
- 試験期間中に実施した瀉血回数
- Visit P1 時（自己注射の指導 1 回目）と P7 時（最終評価時）を比較した HCT、赤血球数（RBC）、WBC、PLT の変化量と各来院時の変化量
- Visit P1 時に対する試験終了時の脾臓サイズ

安全性評価項目

- 疾患に関連する症状（微小血管障害、そう痒症、頭痛）：各来院時に評価
- 有害事象（特に注目すべき有害事象［AESI］を含む）
- 臨床検査
- 標準 12 誘導心電図
- 身体的検査
- バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）
- 免疫原性
- 尿検査

2.7.6.8.8 統計手法

統計解析は、ICH E9（臨床試験のための統計的原則）、データベース固定前に治験依頼者と解析担当者で最終化し承認した解析計画書（SAP）に準拠した。解析は SAS®ソフトウエア Version 9.3 以上（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。有効性と安全性のデータを評価時ごとに記述的解析した。正式な仮説検定は実施しなかった。すべてのデータをリスト化し、統計解析は探索的な目的で実施した。標準的な有意水準は $\alpha = 5\%$とした。PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験で収集したデータは、探索的目的でさらなる解析時に含めた。

2.7.6.8.8.1 解析対象集団

適格性基準に合致し、データが利用可能なすべての症例を解析に含めた。

最大の解析対象集団（FAS）は、可能な限り Intent-to-Treat（ITT）の原則に近づくように定義し、有効性の主要な解析対象集団とした。治験実施計画書遵守集団（PPS）は、主要評価項目の評価に必要なすべての測定データが利用可能で、主要な治験実施計画書違反のない、FAS に含まれる症例で構成した。全例を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.8.8.2 サンプルサイズ

正式な仮説は設定しなかった。サンプルサイズは経験則に基づき、評価可能で治験実施計画書

を遵守した約 30 例の組入れを計画し、脱落例は補充した。治験実施計画書遵守例数が 30 未満の場合（試験中止など）は、組入れを再開した。

2.7.6.8.8.3 有効性の解析

主に完全成功率と失敗率は、専用の質問票 A、B を用いて評価した。「完全な成功」は、質問票 A の質問 5、6 で「いいえ」と回答した場合と定義した。失敗率は実スコア（「はい」と回答した例数）と質問票ごとの最高スコア間の比とした：

失敗率（%）＝（実スコア／最高スコア）× 100

- 質問票 A で最高スコア（分母）は 7、すなわち質問 5、6 を除く質問数
- 質問票 B で最高スコア（分母）は 6、すなわち質問 7 を除く質問数

失敗率は来院時ごとに算出した。

質問票 A の質問 5、6、質問票 B の質問 7 を除く各質問での目的は以下のとおりであった。

- Visit P1 時（自己注射の指導 1 回目）の失敗率 34%未満（各質問で「はい」の回答は 2 項目まで許容）
- Visit P2 時（自己注射の指導 2 回目）の失敗率 17%未満（各質問で「はい」の回答は 1 項目まで許容）
- 次からの来院時での結果は、肯定的な結果として評価した（失敗率 50%未満など）

Visit P2 時（指導 2 回目）に質問票 A の質問 5、6 を「はい」と回答した症例には、成功の基準を達成するまで又は最大 6 回まで、追加指導（3、4 回目など）を計画した。成功基準の未達例には、CONTINUATION-PV 試験への切り替えを打診することとした。各症例が「完全な成功」又は「失敗」と回答した場合をリスト化し、各評価時の完全成功率／失敗率を算出した。

副次評価項目の解析は、データのタイプ（連続変数、カテゴリー変数、二項データ）やデータの分布によって異なった。評価時ごとに記述的解析し、同様に、連続変数はベースライン（Visit P1）からの変化量を解析した。

2.7.6.8.8.4 安全性の解析

すべての治験薬投与下の有害事象（TEAE）を MedDRA でコード化しリスト化した。重篤な有害事象（SAE）、死亡、試験中止に至った有害事象を別々にリスト化した。事象発現時の潜在的な問題は、データ固定前に解消した。TEAE 発現例数、発現割合、発現件数は、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に作表した。

2.7.6.8.9 要約ー結論

2.7.6.8.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

36 例が試験に組み入れられた。5 例が PROUD-PV 試験完了後に PEN-PV 試験に組み入れられ、31 例が CONTINUATION-PV 試験から移行して PEN-PV 試験に組み入れられた。

- 平均年齢（組入れ時）：58.5 歳（範囲 37～77）
- 男性 23 例（63.9%）、女性 13 例（36.1%）
- 多くの症例（36 例中 15 例［41.7%］）は、ベースライン時の AOP2014 用量が 500 μg であ

ったため、26 例（72.2%）はプレフィルドペンを 1 回 2 本使用し、10 例（27.8%）は 1 回 1 本使用した。

2.7.6.8.9.2 有効性の結果

(1) 主要評価項目（専用の質問票 A、B に基づいた自己注射の簡便性評価）の解析結果

（1）自己注射時にプレフィルドペンに伴う技術的な問題が生じなかった場合、（2）自己注射完了前に中止しなかった場合（例：質問票 A の質問 5、6 で治験責任医師が「いいえ」と評価した場合）を「完全な成功」の達成とした。完全成功率は、Visit P1 時（指導 1 回目）が 80.6%（29/36）、Visit P2 時（指導 2 回目）が 91.7%（33/36）であり、Visit P7 時（最終評価時）は 100%であった。

失敗率：

規定来院時に以下の 3 基準を満たした場合、「目的達成例」としてカウントした：（1）Visit P1 時（自己注射の指導 1 回目）の失敗率 34%未満、（2）Visit P2 時（自己注射の指導 2 回目）時の失敗率 17%未満、（3）次からの来院時の失敗率 50%未満。

質問票 A では、全例が Visit P7 時（最終評価時）に基準を達成した。Visit P1 時、Visit P2 時の基準達成率は 86.1%（31/36）、追加指導時（AS Visit 1）に 100%（5/5）であった。質問票 B では、全例が Visit P2 時（指導 2 回目）、次からの来院時（Visit P3、P4、P5、P6、P7［追加指導時：AS Visit 1 を含む］）に基準を達成した。すべての来院時を併合した基準達成率は、質問票 A で 75.0%（27/36）、質問票 B で 94.4%（34/36）であった。

質問票 A（治験責任医師への調査）：

治験責任医師の評価では、比較的よく見られた観察は Visit P1 時（指導 1 回目）であり、質問票 A の 9 つの質問のうち、少なくとも 1 つを「はい」と評価したのは 19 例（52.8%）であった。また、Visit P2 時（指導 2 回目）では 8 例（22.2%）であった。Visit P7 時（最終評価時）に質問票 A の質問項目で「はい」と評価した症例はいなかった。Visit P1 時、Visit P2 時に追加指導を必要としたのは、それぞれ 15 例（41.7%）、7 例（19.4%）であり、注射開始が困難な症例がそれぞれ 8 例（22.2%）、2 例（5.6%）、注射を躊躇した症例がそれぞれ 7 例（19.4%）、3 例（8.3%）であった。更に 3 例（8.3%）は両指導時に神経過敏を呈した。目に見える痛みや身体的な不快感を示す症例、プレフィルドペン使用時に不満、苛立ちを示す症例は認められなかった。

(2) 副次評価項目（プレフィルドペンの評価）の解析結果

大部分の症例（91%超［32/35］）は、Visit P1 時に、すべての項目（5 項目）を「非常に良い」、「良い」と評価した。

説明用資材とプレフィルドペンに対する全般評価：

大部分の症例（97%超［34/35］）は、Visit P1 時に、説明用資材とプレフィルドペンを「非常に良い」、「良い」と評価した。

プレフィルドペンの患者の使い心地：

- 全体では、Visit P1 時（指導 1 回目）に、プレフィルドペンへの注射針装着が困難であったのは 1 例（症例 No. [redacted]）のみであった。
- プレフィルドペンから注射針脱着が困難な症例は認められなかった。
- 2 例（症例 No. [redacted]、[redacted]）は、Visit P1 時にプレフィルドペン準備が困難であり、そ

のうちの 1 例（症例[redacted]）は追加指導 6 回中 5 回でプレフィルドペン準備が困難であった。残りの 1 例（症例 No.[redacted]）は「2 回試みたが、溶液部分がとても小さく見づらい」とコメントした。

- 5 例（症例 No.[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）は、Visit P1 時か Visit P2 時（又は両方）にプレフィルドペンの液注入を確認するのが困難であった。各症例の追加コメントは以下のとおりであった：「2 回試みたが、溶液部分がとても小さく見づらい」（症例 No.[redacted]）、「溶液部分がとても小さい」（症例 No.[redacted]）、「溶液部分は 5 回目でわかった」（症例 No.[redacted]）、「針の制御キャップで溶液部分が隠れる」（症例 No.[redacted]）、「溶液部分に気づくのが困難」（症例 No.[redacted]）。

追加指導（AS Visit 1）を受けた 5 例では、上述した困難は解消された。

(3) 副次評価項目（臨床パラメータ）の解析結果

疾患奏効率：

全体では、疾患奏効率は、脾臓基準あり／なし、ともに、わずかに増加した。

瀉血回数：

瀉血回数は PROUD-PV 試験に比べて PEN-PV 試験で少なかった。

HCT の評価：

全体では、HCT の平均値は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの平均変化量も小さかった。

RBC の評価：

全体では、RBC の平均値は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの平均変化量も小さかった。

WBC の評価：

全体では、WBC の平均値は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの平均変化量も小さかった。

PLT の評価：

全体では、PLT の平均値は試験期間を通じて一定であった。

脾臓の評価：

全体では、脾臓サイズの平均値は試験期間を通じて一定であり、ベースラインからの平均変化量は −0.02 cm（範囲 −5.0～5.2）であった。

血液学的パラメータ、脾臓サイズの平均値プロファイル：

PEN-PV 試験で評価した血液学的パラメータ、脾臓サイズの平均値プロファイルに経時的な変動は見られなかった。

2.7.6.8.9.3 安全性の結果

全例（N = 36）が治験薬を投与された。

評価時全体での治験薬平均投与量は 382.1 μg（中央値 450、範囲 50～500）であった。

試験期間中に 15 例（41.7%）に 47 件の TEAE が発現した（表 2.7.6.8-1）。TEAE の大部分は軽度（32 件［68.1%］）ないし中等度（14 件［29.8%］）であり、四肢痛 1 件が重度と評価された。11 例（30.6%）に発現した計 19 件の TEAE が「治験薬との関連あり」と評価され、比較的よく見ら

れた TEAE は白血球減少症 4 件（4 例［11.1%］）、血小板減少症 4 件（3 例［8.3%］）であった。これら治験薬と関連のある TEAE の大部分は軽度ないし中等度であった。減量に至った治験薬と関連のある TEAE は 2 例に 3 件発現した。

神経過敏 1 件は「プレフィルドペンとの関連あり」と評価された。

表 2.7.6.8-1　有害事象の概要

Characteristics	Type of event	nAE	n (%)
			N = 36
Treatment emergent adverse event	Any	47	15 (41.7%)
Serious adverse event	No	46	14 (38.9%)
	Yes	1	1 (2.8%)
Outcome	Not recovered / ongoing	24	12 (33.3%)
	Recovered	22	9 (25.0%)
	Recovered with sequelae	1	1 (2.8%)
Relationship to study treatment	Not related	28	12 (33.3%)
	Related	19	11 (30.6%)
Relationship to disease under study (PV)	Not related	45	15 (41.7%)
	Related	2	1 (2.8%)
Intensity	Grade 1 mild	32	14 (38.9%)
	Grade 2 moderate	14	8 (22.2%)
	Grade 3 severe	1	1 (2.8%)
Action taken	Dose not changed	43	14 (38.9%)
	Dose reduced	3	2 (5.6%)
	Not applicable	1	1 (2.8%)
Reaction reappears	Not applicable[2]	47	15 (41.7%)
Adverse events of special interest	No	46	15 (41.7%)
	Yes	1	1 (2.8%)
Relationship to pen device	Not applicable	6	3 (8.3%)
	Not related	40	14 (38.9%)
	Related	1	1 (2.8%)

nAE = number of adverse events, n (%) = count (and percentage) of patients with at least one adverse event, [1] Applicable only for AEs related to PV, [2] Applicable only for AEs with action taken "Drug temporally interrupted".

Source： 5.3.5.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 Table 14.3.2.1

試験期間中に疾患と関連する TEAE の発現は認められなかった。

47 件の TEAE のうち、12 例（33.3%）に発現した 24 件が未回復、1 件（2.8%）が後遺症を伴い回復した。

PEN-PV 試験で発現した TEAE を 2 週ごとに集計した結果、最も多い発現時期は 0～2 週時の 13 件（治験薬との関連あり 6 件）、次いで 6～8 週時の 12 件（治験薬との関連あり 5 件）、10～12 週時の 12 件（治験薬との関連あり 4 件）であった。この発現傾向は想定内であり、在宅時よりも評価来院時で TEAE の報告が高率であった。

試験期間中の死亡例、妊娠例はなかった。