

審査報告書の修正表

[販売名] ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一般名] ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日] 令和7年4月18日

令和8年1月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3	7	令和5年 <u>3</u> 月 <u>27</u> 日	令和5年 <u>2</u> 月 <u>8</u> 日
20	脚注 27	本薬投与開始 <u>23</u> 日前に	本薬投与開始 <u>32</u> 日前に

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和8年1月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一般名] ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申請者] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日] 令和7年4月18日
[剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 又は 1.0 mL) 中にロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 250 又は 500 µg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）に対する急速漸増投与の臨床的有用性は期待できると考える。ただし、既承認の緩徐漸増投与と比較して当該急速漸増投与で臨床的有用性が高いと判断できる根拠は示されていないと考えることから、本品目の用法・用量は、両投与方法を設定することが適切と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）

(変更なし)

[用法及び用量]

以下のA法又はB法により皮下投与する。

A法: 通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として1回 100 µg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg) を

(修正反映版)

開始用量とし、2週に1回投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50 μ gずつ行い、1回500 μ gを超えないこと。

B法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え））として1回250 μ gを開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回350 μ g、さらに2週後に1回500 μ g、以降は2週に1回500 μ gを投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 11 月 26 日

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

申請品目

- [販 売 名] ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
- [一 般 名] ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
- [申 請 者] ファーマエッセンシアジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 4 月 18 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 又は 1.0 mL) 中にロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 250 又は 500 µg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として) 1 回 250~~100~~ µg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg) を開始用量とし、2 週後に 1 回 350 µg、さらに 2 週後に 1 回 500 µg を皮下投与する。推奨維持用量は 500 µg で 2 週に 1 回皮下投与する。患者の状態により 250 µg または 350 µg を維持用量とすることができる。維持用量から適宜増減する場合、下表にしたがい増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、1 回 500 µg を超えないこと。

増量・減量時の用量

<u>1 段階減量の用量 (µg)</u>	<u>維持用量 (µg)</u>	<u>1 段階増量の用量 (µg)</u>
<u>350</u>	<u>500</u>	<u>—</u>
<u>250</u>	<u>350</u>	<u>500</u>
<u>200</u>	<u>250</u>	<u>350</u>
<u>150</u>	<u>200</u>	<u>250</u>
<u>100</u>	<u>150</u>	<u>200</u>
<u>50</u>	<u>100</u>	<u>150</u>
<u>—</u>	<u>50</u>	<u>100</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

- 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
- 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
- 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は令和 5 年 3 月 27 日に「真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る)」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の急速漸増投与に係る臨床開発として、申請者により、標準的な治療が困難な PV 患者を対象とした国内第 IIIb 相試験 (301 試験) が 2023 年 10 月から実施された。

今般、医療現場での利便性の向上等を目的に、301 試験を主要な試験成績として、既承認の用法・用量である緩徐漸増投与を急速漸増投与 (表 2 参照) に置き換えることを目的とした一変申請が行われた。

なお、2025 年 10 月時点において、PV に対する本薬の急速漸増投与の用法・用量は、中国のみで承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	301 試験	IIIb	標準的な治療が困難な PV 患者	21	本薬 250 µg を開始用量とし、2 週後に 350 µg、さらに 2 週後に 500 µg に増量する。以降、500 µg を推奨維持用量として Q2W で皮下投与（最大 24 週間）	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

なお、既承認の緩徐漸増投与と、今般一変申請された急速漸増投与の投与方法は表 2 のとおりである。

表 2 緩徐漸増投与及び急速漸増投与の投与方法

	用法・用量
緩徐漸増投与	本薬 100 µg を開始用量*とし、Q2W で皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 µg ずつ行い、500 µg を超えないこと。
急速漸増投与	本薬 250 µg を開始用量とし、2 週後に 350 µg、さらに 2 週後に 500 µg に増量する。以降、500 µg を推奨維持用量として Q2W で皮下投与する。患者の状態により、250 又は 350 µg を維持用量として Q2W で皮下投与できる。

*：他の細胞減少療法薬を投与中の場合の開始用量は 50 µg

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第IIIb 相試験（CTD 5.3.5.2.1：301 試験<2023 年 10 月～2024 年 月>）

標準的な治療が困難な PV 患者¹⁾（目標症例数：20 例²⁾）を対象に、本薬の急速漸増投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 250 µg を開始用量とし、忍容性に問題がなければ、2 週後に 350 µg、さらに 2 週後に 500 µg へ増量し、その後 500 µg を推奨維持用量³⁾として Q2W で皮下投与することとされ、投与中止基準に該当しない限り、最大 24 週間投与することとされた。

本試験に登録された 21 例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた本薬投与後 24 週時点における施設測定による CHR（過去 12 週間において瀉血⁴⁾を要さずに Ht 値が 45%未満、白血球数が $10 \times 10^9/L$ 以下、かつ血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以下を満たすと定義）を達成した患者の割合 [95%CI⁵⁾] (%) は、57.1 [34.0, 78.2] (12/21 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

¹⁾ 既存治療が効果不十分又は不適当な PV 患者が対象とされた。なお、症候性脾腫を有する患者及び RUX による治療歴のある患者は除外された。

²⁾ 主要評価項目とされた本薬投与後 24 週時点における施設測定による CHR を達成した患者の割合について、期待値を 52%、閾値を 18% と仮定し、有意水準（両側）0.05、検出力を 90%、脱落割合を 15% とした場合の目標症例数は 20 例と算出された。なお、閾値は、本薬の初回承認時の根拠となった、標準的な治療が困難な PV 患者を対象に本薬を緩徐漸増投与された非盲検非対照国内第 II 相試験（201 試験）の本薬投与後 24 週時点の中央測定による CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) が 34.5 [17.9, 54.3] であったことを参考に設定された。

³⁾ 忍容性に問題がなければ、可能な限り 500 µg を維持することが推奨されたが、患者の状態により、250 又は 350 µg の用量で維持することも可能とされた。

⁴⁾ 本薬の初回投与前及び試験期間中に Ht 値が 45%以上となった場合は、Ht 値が 45%未満となるまで必ず瀉血を実施することとされた。

⁵⁾ Clopper-Pearson 法

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、標準的な治療が困難な PV 患者に対して、本薬の急速漸増投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、301 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の点等を踏まえ、301 試験の主要評価項目を本薬投与後 24 週時点における施設測定による CHR を達成した患者の割合と設定した。

- 301 試験計画当時の海外の診療ガイドライン⁶⁾において、PV の治療効果判定基準における CHR は、「瀉血を要さず Ht 値が 45%未満、白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満及び血小板数 $40 \times 10^9/L$ 以下の状態が 12 週間以上持続すること」と定義されており、PV の治療にあたっては CHR の達成状況をモニタリングすることが推奨されていたこと
- 301 試験計画当時の国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3 版（日本血液学会編、2023 年版））において、PV の治療にあたっては Ht 値を 45%未満に維持することが推奨されていたこと
- CHR の評価時点（24 週時点）について、既承認の本薬の緩徐漸増投与の有効性の主要な根拠とされた国内第 II 相試験（201 試験）⁷⁾ では、9 及び 12 カ月の両時点が設定されていたものの、海外第 II 相試験の結果（J Hematol 2024; 13: 12-22）⁸⁾ 等から 301 試験における投与方法（急速漸増投与）ではより早期に CHR を達成することが期待できると考えたこと
- 主要評価項目に係る臨床検査値の測定方法（測定機関）について、201 試験では各治験実施施設による測定及び中央検査機関による測定のいずれも実施し、主要評価項目の CHR は中央検査機関による測定結果に基づき評価した一方、301 試験では実臨床に即した測定方法で本薬の有効性を評価することが重要と考えたため、301 試験では中央検査機関による測定は実施せず、施設測定に基づく結果を用いた評価を行うことが適切と考えたこと⁹⁾

その上で、申請者は、301 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

301 試験において、主要評価項目とされた 24 週時点における施設測定による CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は 57.1 [34.0, 78.2] (12/21 例) であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値 (18%)²⁾ を上回った。

また、301 試験において副次評価項目とされた、施設測定による①各評価時点の CHR を達成した患者の割合、及び②CHR 達成までの期間の結果は、それぞれ表 3 のとおりであった。なお、301 試験と 201

⁶⁾ Blood 2013; 121: 4778-81、NCCN ガイドライン (v.2.2022)、J Clin Oncol 2011; 29: 761-70

⁷⁾ 標準的な治療が困難な PV 患者を対象に、本薬の開始用量を 100 μg とし、その後 CHR を達成するよう最大 500 μg までとして皮下投与（最大 12 カ月）された（「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ、同皮下注 500 μg シリンジ」参照）。

⁸⁾ HU に不耐容の PV 患者を対象に本薬が急速漸増投与された海外第 II 相試験における投与 12、36 及び 52 週時点での CHR 達成割合 (%) は、それぞれ 61.2、69.4 及び 71.4 であった。

⁹⁾ 既承認の緩徐漸増投与が検討された 201 試験では、中央測定及び施設測定の両方が実施され、9 及び 12 カ月時点の両時点で CHR を達成した患者の割合は中央測定で 27.6% (8/29 例) 及び施設測定で 48.3% (14/29 例) であり中央測定の方が低値であった。当該乖離の要因について、本薬の初回審査時に申請者は、中央検査機関では採血当日の測定が困難であったこと、冷蔵保存下で管理した場合であっても Ht 値が上昇する可能性があることを踏まえると、保管期間の差異が一因と考える旨を説明していた。

試験に組み入れられた患者背景について、有効性の結果解釈に影響を及ぼす明確な差異は認められなかった¹⁰⁾。

表3 各評価時点の CHR 達成患者割合及び CHR 達成までの期間（施設測定、301 試験及び 201 試験）

		301 試験		201 試験 ^{*1}	
		21 例		29 例	
CHR を達成した患者の例数 (割合 [95%CI ^{*2}] (%))	12 週時点	5/21 (23.8 [8.2, 47.2])		0/29 (0 [0, 11.9])	
	24 週時点	12/21 (57.1 [34.0, 78.2])		16/29 (55.2 [35.7, 73.6])	
	9 カ月時点	—		17/29 (58.62 [38.94, 76.48])	
	12 カ月時点	—		16/29 (55.17 [35.69, 73.55])	
CHR 達成までの期間の中央値 [範囲] (週) ^{*3}		18.14 [12.14, 26.14]		22.17 [18.7, 23.9]	

—：測定結果なし、*1：初回申請時の提出資料の成績（施設測定結果）、*2：Clopper-Pearson 法、*3：週数は月数×4.345（1 カ月を 31 日とした場合）から算出

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の急速漸増投与の有効性等が検討された 301 試験の計画には下記の問題があると考えられる。

- 301 試験で主要評価項目とされた施設測定による CHR を達成した患者の割合の閾値設定について、201 試験において緩徐漸増投与の有効性が認められたことを踏まえて、201 試験の CHR 達成割合の結果に基づき 301 試験の閾値が設定されていたことを考慮すると、当該閾値を 201 試験の施設測定ではなく中央測定に基づく結果を参考に設定したことの適切性に関する申請者の説明は合理的でないと考える。さらに、201 試験において CHR を達成した患者の割合の結果が中央測定と施設測定との間で異なっていたにもかかわらず、301 試験での測定方法（施設測定）ではない中央測定の結果を参考に閾値を設定したことは適切ではなかったと考える。なお、上記のとおり、201 試験において施設測定と中央測定の間で CHR を達成した患者の割合の結果が異なっていたことに加え、中央測定と比較して施設測定の結果に基づく CHR を達成した患者の割合の方が数値的に良好な結果であったこと⁹⁾を踏まえると、得られた結果の頑健性の観点からは、301 試験においても施設測定のみならず中央測定も実施しておくことが望ましかったと考える。
- 301 試験における CHR 達成割合の評価時点について、201 試験における主要評価時点とは異なる 24 週時点を選択したことの適切性に関する申請者の説明は根拠に乏しいと考える。
- 301 試験では、一定の評価期間での CHR 達成状況が検討されておらず、経時的な有効性の評価が困難である。

301 試験の計画について、上記の問題点はあるものの、以下の点を踏まえ、得られた結果等を総合的に考慮すると、標準的な治療が困難な PV 患者に対する本薬の急速漸増投与の有効性は期待できると判断した。ただし、301 試験成績を踏まえ、標準治療が困難な PV に対する本薬の用法・用量を、既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与への変更が可能か否かについては、「7.R.3 用法・用量」の項で議論する。

- 急速漸増投与により設定された用量（250、350 及び 500 µg）は、いずれも有効性の確認された既承認の緩徐漸増投与により選択され得る用量であること

¹⁰⁾ 301 試験及び 201 試験は、いずれも、既存治療による効果が不十分、又は既存治療の適用が不適切な PV 患者が対象とされた。患者背景について、年齢分布（平均年齢：301 試験で 57.1 歳、201 試験で 53.2 歳、以下、同順）、HU 前治療の有無（治療歴有りの割合：47.6%（10/21 例）、51.7%（15/29 例））、施設測定に基づく各臨床検査値の平均値（①Ht（%）、②血小板数（×10⁴/µL）及び③白血球数（×10⁴/µL））（①：44.9、45.1、②：63.0、71.0 及び③：13,868、17,494）、ベースラインの瀉血回数の平均値（1.0 回、0.3 回）及びリスク分類（高リスクの患者割合：38.1%（8/21 例）、31.0%（9/29 例））であった。

- 301 試験と 201 試験では主要評価項目の評価時点及び CHR の評価期間が異なること等から、両試験の結果の比較には限界があるものの、301 試験において主要評価項目とされた 24 週時点における施設測定による CHR を達成した患者の割合は、201 試験の当該結果と比較して明確な差異は認められなかったこと
- 301 試験において副次評価項目とされた 12 週時点で CHR を達成した患者の割合及び CHR 達成までの期間について、201 試験の当該結果と比較して明確な差異は認められなかったこと

7.R.2 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の急速漸増投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量 (緩徐漸増投与) に対する承認時に注意が必要とされた事象¹¹⁾であり、本薬の急速漸増投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬の急速増量投与は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、301 試験において認められた安全性情報等を基に、本薬の急速増量投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。なお、既承認の緩徐漸増投与との比較の観点から 201 試験の安全性の結果も併記する。

301 試験及び 201 試験における安全性の概要及び有害事象の発現状況は、表 4 及び表 5 のとおりであった。

表 4 安全性の概要 (301 試験及び 201 試験)

	例数 (%)	
	301 試験 21 例	201 試験 29 例
全有害事象	21 (100)	29 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (14.3)	0
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (4.8)	1 (3.4)
投与中止に至った有害事象	0	1 (3.4)
休薬に至った有害事象	5 (23.8)	1 (3.4)
減量に至った有害事象	6 (28.6)	2 (6.9)

301 試験において、本薬投与開始から 26 週間 (治療期間 24 週間及び安全性追跡期間として治療期間後の 14 日間) に発現した事象が収集された。201 試験において、本薬投与開始から最終投与 (投与中止基準に該当しない限り最大 12 カ月) から 1 カ月以内に発現した事象が収集された。201 試験の結果は、「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ」の表 15 の再掲

¹¹⁾ 肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症 (「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ」参照)

表 5 各臨床試験において認められた有害事象*1 (301 試験及び 201 試験)

PT*2	例数 (%)	
	301 試験 21 例	201 試験 29 例
全 Grade の有害事象		
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	16 (76.2)	8 (27.6)
脱毛症	10 (47.6)	16 (55.2)
AST 増加	6 (28.6)	5 (17.2)
ALT 増加	5 (23.8)	6 (20.7)
貧血	4 (19.0)	3 (10.3)
白血球数減少	4 (19.0)	2 (6.9)
下痢	3 (14.3)	9 (31.0)
上咽頭炎	3 (14.3)	5 (17.2)
疲労	2 (9.5)	8 (27.6)
インフルエンザ様疾患	2 (9.5)	8 (27.6)
GGT 増加	2 (9.5)	5 (17.2)
筋肉痛	1 (4.8)	5 (17.2)
Grade 3 以上の有害事象		
DIC	1 (4.8)	0
急性腎盂腎炎	1 (4.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (4.8)	0
血中トリグリセリド異常	1 (4.8)	0
重篤な有害事象*3		
DIC	1 (4.8)	0
急性腎盂腎炎	1 (4.8)	0
胃腸炎	0	1 (3.4)
減量に至った有害事象		
白血球数減少	3 (14.3)	0
白血球減少症	2 (9.5)	0
好中球減少症	0	2 (6.9)

*1：全有害事象はいずれかの試験で発現割合が 15%以上を記載、*2：301 試験は MedDRA ver.27.0、201 試験は MedDRA ver.23.0、*3：いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、死亡に至った有害事象、複数例に認められた投与中止に至った有害事象、複数例に認められた休薬に至った有害事象は認められなかった。

301 試験及び 201 試験における投与時期別の安全性の概要及び有害事象の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要

	例数 (%)			
	301 試験		201 試験	
	漸増投与期*1 21 例	維持投与期*2 21 例	漸増投与期*1 25 例	維持投与期*2 29 例
全有害事象	18 (85.7)	20 (95.2)	25 (86.2)	29 (100)
Grade 3 以上の有害事象	1 (4.8)	2 (9.5)	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (4.8)	1 (3.4)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
休薬に至った有害事象	1 (4.8)	4 (19.0)	0	1 (3.4)
減量に至った有害事象	1 (4.8)	5 (23.8)	1 (3.4)	2 (6.9)

*1：301 試験では本薬投与開始から 6 週間、同様に 201 試験では本薬投与開始から 18 週間、*2：漸増投与期終了後から試験終了まで

301 試験において、本薬 500 μ g に到達後に休薬又は減量が必要となった有害事象が発現した患者の詳細は、表 7 のとおりであった。

表 7 500 µg に到達後に休薬又は減量が必要となった有害事象 (301 試験)

年齢	性別	PT	投与量 (µg)			発現時期*1	持続期間*1	Grade	重篤度	因果関係	転帰*2
			発現時	減量後	試験終了時						
5	男	網膜凶異常	500	350	350	49	—	2	非重篤	有	回復
4	男	白血球数減少	500	350	350	83	—	2	非重篤	有	未回復
5	女	白血球数減少	500	350	350	85	99	2	非重篤	有	回復
5	女	白血球減少症	500	350	500	99	57	2	非重篤	有	回復
7	男	食欲減退	500	350		99	69	2	非重篤	無	回復
		不眠症	500		250	99	80	2	非重篤	無	回復
		慢性閉塞性肺疾患	350	250		113	—	3	非重篤	無	未回復
7	男	DIC	500	350		121	10	4	重篤	無	回復
		急性腎盂腎炎	500	350	350	121	13	3	重篤	無	回復
4	女	白血球減少症	500	350		141	12	2	非重篤	有	回復
		白血球減少症	350	250	250	166	—	2	非重篤	有	未回復
8	女	うつ病	500	—*3	—*3	155	—	2	非重篤	有	未回復

*1: 本薬投与開始からの日数、*2: 安全性評価期間 (投与期間 24 週及び追跡期間 2 週間) での判定、*3: 休薬中

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の急速漸増投与の安全性について、検討された患者数及び評価期間は限られていることから明確に結論付けることは困難ではあるものの、下記の点を考慮すると、現時点で本薬の急速漸増投与において新たに注意喚起が必要な事象は認められておらず、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、標準的な治療が困難なPV患者において本薬の急速漸増投与は忍容可能と判断した。

- 301試験で認められた上記の有害事象のうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、既承認時の添付文書において既知の事象であったこと
- 急速漸増投与期に認められた有害事象¹²⁾はいずれも非重篤であり本薬の投与継続が可能であったこと
- 維持投与期に認められた本薬との因果関係が否定できない休薬又は減量に至った有害事象は、現行の添付文書で注意喚起されている事象であったこと。なお、特に白血球数減少が高頻度 (19.0% (4/21 例)) に認められたものの、本薬投与に際しては定期的な血液学的検査が実施され白血球数減少が認められた場合には用量調節等の適切な処置が実施されること

7.R.3 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は、本一変申請後に申請者により 301 試験での本薬の用量調節基準に係る規定を踏まえて変更され、以下のように設定された (既承認時の内容に下線部追加、取消線部削除)。また、用法・用量に関連する注意の項は、以下のとおり現行の内容から急速漸増投与に対応する副作用等発現時の用量調節基準の規定へ変更された。

<用法・用量>

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として) 1 回 ~~250100 µg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg)~~ を開始用量とし、2 週後に 1 回 350 µg、さらに 2 週後に 1 回 500 µg を皮下投与する。推奨維持用量は 500 µg で

¹²⁾ ① 5 歳男性、第 29 日目 (本薬投与量 350 µg) に血中トリグリセリド異常 (Grade 3、非重篤、本薬との因果関係は否定された) が発現し、第 43 日目に 250 µg へ減量された、② 6 歳男性、第 30 日目 (本薬投与量 350 µg) に白血球減少 (Grade 2、非重篤、本薬との因果関係が否定されなかった) が発現し、250 µg に減量した後投与が継続された。

2週に1回皮下投与する。患者の状態により 250 μ g または 350 μ g を維持用量とすることができる。適宜増減するが、増量は 50 μ g ずつ行い、1回 500 μ g を超えないこと。症状に応じて休薬又は 250 μ g 未満への一時的な減量を行うことができる (50 μ g 単位で調整し、最低用量は 100 μ g とする)。また、症状の回復状況に応じて、維持用量への再増量を検討すること。

<用法・用量に関連する注意>

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

本薬の用量調節基準

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

注) Grade は CTCAE v 5.0 に準じる。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した（既承認時の内容に下線部追加）。

<用法・用量>

以下の A 法又は B 法により皮下投与する。

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

B 法: 通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として 1回 250 μ g を開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回 350 μ g、さらに2週後に1回 500 μ g、以降は2週に1回 500 μ g を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 本薬の投与方法 (A 法又は B 法) について、臨床成績の項の内容等を熟知した上で選択すること。
- A 法で投与する場合は 50 μ g ずつ増減すること。また、B 法で投与する場合は、下表に従い増減すること。

増量・減量時の用量

1段階減量の用量 (μg)	用量 (μg)	1段階増量の用量 (μg)
350	500	—
250	350	500
200	250	350
150	200	250
100	150	200
—	100	150

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

本薬の用量調節基準

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

注 1) グレードは CTCAE v 5.0 に準じる。

注 2) A 法で投与する場合は 50 μg、B 法で投与する場合は 1 段階減量すること。

- 他の細胞減少療法薬を投与中の患者において B 法で本薬を投与する場合は、本薬の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

7.R.3.1 急速漸増投与における用法・用量について

機構は、既承認の緩徐漸増投与は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、血液学的奏効を達成及び維持するようモニタリングしながら 50 μg 単位で患者の状態に応じて用量調節（最大 500 μg）する投与方法である（「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ、同皮下注 500 μg シリンジ」参照）のに対し、急速漸増投与では、忍容性に問題がなければ緩徐漸増投与よりも短期間で 500 μg へ増量し、かつ基本的には 500 μg を推奨維持用量とし、副作用の発現等、患者の状態に応じて適宜減量等の用量調節を行う投与方法と理解している。

上記を踏まえ、機構は、(1) 急速漸増投与の用法・用量の設定根拠、及び (2) 本一変申請において本薬の用法・用量を緩徐漸増投与から急速漸増投与に変更することの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

なお、申請用法・用量で設定されている推奨維持用量からの減量規定については「7.R.3.3 急速漸増投与における用量調節基準について」の項で議論する。

(1) 急速漸増投与の用法・用量の設定根拠

301 試験では、既承認の緩徐漸増投与の用法・用量での検討内容¹³⁾に加え、下記の検討結果に基づき、本薬 250 μg を開始用量とし、2 週後に 350 μg、さらに 2 週後に 500 μg に増量し、以降 500 μg（患者の状態により 250 又は 350 μg）を Q2W で皮下投与すると設定した。

¹³⁾ PV 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PEGINVERA 試験) において本薬の MTD は 540 μg と決定されたこと、並びに PROUD-PV 試験において、投与後 28 週の時点で、40.2% の患者で 500 μg が投与されたこと（「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ、同皮下注 500 μg シリンジ」参照）

- 1) 開始用量 (250 µg)
 - PV 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (PEGIVERA 試験) において、CHR に到達した以降、血球数が有意な増減を示さずに安定した状態が維持された本薬の用量は 300 µg 以上と考えられたこと
 - PV 患者を対象とした海外第 III 相試験 (PROUD-PV 試験) 成績等を用いた曝露-反応解析¹⁴⁾ に基づき、200 µg が投与された患者の約 68% で、投与 52 週間後の血球数減少 (血小板数 $40 \times 10^9/L$ 未満及び白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満) が達成すると推定されたこと
 - 本薬の製剤の最小の規格が 250 µg であったこと
- 2) 漸増用量 (350 µg)
 - 緩徐漸増投与 (201 試験等) では、開発時点で IFN 製剤が初めて投与される患者への安全性等を考慮して、50 µg 単位での漸増としたものの、301 試験計画時点では、PV 患者に対する本薬投与時の安全性情報が一定程度蓄積しており、安全性の観点で 50 µg 単位での漸増方法は必須ではなく、また、後述のとおり、より早期に本薬の維持用量へ到達させることが重要と考えたこと
 - 上記の開始用量 250 µg 及び下記の維持用量 (最大用量) 500 µg の設定を踏まえ、漸増段階の中間用量は 350 µg であったこと
- 3) 維持用量 (500 µg (患者の状態により 250 又は 350 µg))
 - 本薬の用量が 500 µg に到達していなくても CHR は達成され得ると考えるものの、PV は骨髄増殖性腫瘍に属するクローン性幹細胞疾患であり、PV の原因遺伝子である JAK2 の V617F 変異を有する血球の増加抑制が重要であることを踏まえると、本薬に忍容可能であれば、忍容性が確認された最大用量である 500 µg を推奨維持用量として投与を継続することが適切と考えること

(2) 緩徐漸増投与から急速漸増投与に変更することの適切性

緩徐漸増投与と急速漸増投与における投与量分布の異同、及び既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与に変更可能と考える根拠について、それぞれ下記のように考える。

• 投与量分布の異同

既承認の緩徐漸増投与で実施された 201 試験及び製造販売後調査¹⁵⁾における本薬の維持用量の分布は表 8 のとおりであった。300 µg 未満の患者も一定程度認められたものの、少なくとも 6 割以上の患者で本薬の維持用量は 300 µg 以上であった。

¹⁴⁾ 11 パターン (本薬 100 又は 250 µg を開始用量として Q2W で急速用量漸増する 4 レジメン及び 100~500 µg のいずれかの固定用量を 1 年間維持投与する 7 レジメン) のシミュレーションから、最適なレジメンが推定された。

¹⁵⁾ データ収集期間 2024 年 3 月 1 日~2025 年 7 月 24 日において登録された 69 例のうち、本薬の投与開始から 6 カ月後までに確認された維持用量 (同一用量が 3 回連続で投与され、かつ、当該用量の中での最大用量) が集計された。

表 8 維持用量*1の分布

維持用量 (µg)	例数*2		例数 (%)								
	(合計)	100	150	200	250	300	350	400	450	500	300 以上
201 試験	29	0	2 (6.9)	1 (3.4)	3 (10.3)	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	15 (51.7)	23 (79.3)
製造販売後調査*3	20	2 (10.0)	1 (5.0)	0	4 (20.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	0	5 (25.0)	13 (65.0)

*1：同一用量が3回連続した最大用量、*2：維持用量到達後に減量された患者（201 試験及び製造販売後調査各2例）を含む、

*3：一般使用成績調査に登録された患者の投与開始から6カ月後までに確認された用量について集計された。

また、急速漸増投与で本薬が投与された301 試験においては、19/21 例（90.5%）が4週時点で500 µg に到達し、うち、24 週時点で500 µg が維持されていた患者は12/21 例（57.1%）であった。

- 既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与に変更可能と考える根拠

既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与に変更可能と考える根拠について、有効性及び安全性の観点から、それぞれ以下のとおり考える。

(1) 有効性

i) CHR の達成について

PV 患者は血栓塞栓症のリスクがあり、PV 患者において「Ht 値が45%未満」を維持できた場合は、「Ht 値が45~50%」で維持された場合と比較して心血管イベントによる死亡及び血栓症の発現割合が低下する旨の報告（N Engl J Med 2013; 368: 22-33 等）を踏まえると、PV 患者において可能な限り早期に血液学的奏効が得られることは重要と考える。その上で、301 試験（急速漸増投与）及び201 試験（緩徐漸増投与）における Ht 値に関する結果は下記のとおりであった。

- 301 試験において副次評価項目とされた12 週及び24 週時点における Ht 値のベースラインからの変化量¹⁶⁾ 及び Ht 値45%未満を達成した患者の割合は、表9のとおりであった。

表 9 Ht 値のベースラインからの変化量 (201 試験及び301 試験)

		301 試験		201 試験	
		21 例		29 例	
Ht 値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) (%)	12 週時点	-3.6±4.9		-2.2±4.3	
	24 週時点	-4.0±5.3		-3.3±5.9	
Ht 値45%未満の達成割合 (%)	12 週時点	100 (21/21 例)		72.4 (21/29 例)	
	24 週時点	95.2 (20/21 例)		82.8 (24/29 例)	

また、下記の結果等から、急速漸増投与により緩徐漸増投与と比較して、より早期に持続的な CHR が達成されると考える。

- 12 週及び24 週時点における施設測定による CHR を達成した患者の割合 [95%CI] (%) は、301 試験でそれぞれ23.8 [8.2, 47.2] 及び57.1 [34.0, 78.2]、201 試験でそれぞれ0 [0, 11.9] 及び55.2 [35.7, 73.6] であった (7.R.1 参照)。

¹⁶⁾ 各時点における Ht 値 (中央値 [範囲]) (%) について、301 試験 (21 例) では、ベースライン 44.6 [34.7, 57.3]、12 週時点 41.8 [37.3, 44.5]、試験終了時点 41.2 [35.0, 45.1]、201 試験 (29 例) では、ベースライン 44.9 [35.4, 54.2]、12 週時点 43.5 [36.3, 46.7]、24 週時点 42.5 [34.2, 47.5] であった。

- 事前に治験実施計画書等で規定した解析ではないものの、「CHR を 3 回以上連続して達成するまでの平均日数 [95%CI] (日)¹⁷⁾」は、301 試験では 99.50 [88.9, 110.2]、201 試験では 173.35 [147.2, 199.5] であり、201 試験と比較して 301 試験の方がより短期間であった。

ii) *JAK2 V617F* アレルバーデン値について

PV 患者における血栓症及び MF 等への進行のリスク因子として *JAK2 V617F* アレルバーデン値の関与が示唆されていること (Blood 2023; 141: 1934-42) を踏まえると、*JAK2 V617F* 変異を有する腫瘍性クローン除去し、分子遺伝学的な寛解¹⁸⁾ が得られることは重要であり、PV の治療目標の一つとして *JAK2 V617F* アレルバーデン値の低下が提案されている (Blood 2023; 141: 1934-42 等)。以上を踏まえると、PV の治療においては、CHR の達成よりも、*JAK2 V617F* アレルバーデン値を低下させることが根本的な治癒に繋がる可能性があり臨床的意義があることから、忍容可能であれば、より高用量の本薬で維持することが重要と考える。

その上で、下記の結果から、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与で、*JAK2 V617F* アレルバーデン値がより低下する傾向が認められた。

- 201 試験及び 301 試験における *JAK2 V617F* アレルバーデン値のベースラインからの変化量は表 10 のとおりであり、24 週時点での当該変化量は急速漸増投与で実施された 301 試験の方が数値上大きかった。

表 10 *JAK2 V617F* アレルバーデン値のベースラインからの変化量 (201 試験及び 301 試験)

		301 試験	201 試験
		21 例	29 例
<i>JAK2 V617F</i> アレルバーデン値の ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) (%)	12 週時点	—	−4.9±10.1
	24 週時点	−12.7±15.6	−7.5±15.7
	36 週時点	—	−12.5±16.3
	52 週時点	—	−19.2±22.6

—：測定結果なし

- *JAK2 V617F* アレルバーデン値の分子遺伝学的な部分奏効¹⁹⁾ が認められた患者の割合について、301 試験の試験終了時の用量が 250 又は 350 µg であった患者では 12.5% (1/8 例)、500 µg であった患者では 41.7% (5/12 例) であり、高曝露量²⁰⁾ の患者において、*JAK2 V617F* アレルバーデン値がより低下する傾向が認められたこと
- 曝露-反応解析²¹⁾ の結果、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与において、24 週時点の本薬の曝露量の増加に伴い、24 週及び 52 週時点の *JAK2 V617F* アレルバーデン値が減少すると推定された旨が報告されていること (Pharmacol Res Perspect 2025; 13: e70109)

¹⁷⁾ 来院時に実施される血液検査において CHR を達成した時点 (Visit) が 3 回連続した場合の最初の達成時点 (Visit) を試験開始日から算出した日数、を意図する。301 試験及び 201 試験において、治療期の Visit 間隔はいずれも 2 週間であった。

¹⁸⁾ 遺伝子変異が検出限界以下又は完全に検出不能となった状態、を意図する。

¹⁹⁾ ベースライン時の *JAK2 V617F* アレルバーデン値が 50% 未満の患者においてはベースライン値から 50% 以上の減少、ベースライン時の *JAK2 V617F* アレルバーデン値が 50% 以上の患者においてベースライン値から 25% 以上の減少と定義された

²⁰⁾ 予定累積投与総量に対する本薬の累積投与量は、試験終了時の用量が 250 又は 350 µg であった 8 例では 51~91% の範囲、500 µg であった患者 12 例では 100% であった。

²¹⁾ 緩徐漸増投与が検討された 201 試験 (29 例)、急速漸増投与が検討された PV 患者対象の海外第 I / II 相試験 (A20-202 試験) (49 例) 等が含まれる解析データセット

(2) 安全性

下記の点を踏まえると、急速漸増投与と緩徐漸増投与との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考える。

- 201 試験と比較して 301 試験において、Grade 3 以上の有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象の発現割合が高かったものの(7.R.2 参照)、以下の点等を踏まえると、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与で特有の有害事象は認められなかったこと
 - 201 試験と比較して 301 試験で発現割合が高かった本薬の休薬・減量に至った有害事象である白血球減少症及び白血球数減少については、本薬の薬理活性に起因する事象と考えられ（「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ」）、本薬の用量調節により対処可能な事象と考えること
 - 本薬の投与時期別の安全性について、301 試験における漸増投与期に認められた Grade 3 以上の有害事象及び休薬に至った有害事象（血中トリグリセリド異常（Grade 3、非重篤）²²⁾）は、本薬との因果関係は否定されていること
- 本薬の安全性プロファイルにおいて、以下の点を踏まえると、明確な用量依存性は認められないと考えること
 - 本薬との因果関係が否定できない有害事象の用量別の発現状況について、201 試験と 301 試験との間で重症度と重篤性において明確な差異は認められなかったこと²³⁾
 - 本薬の現行の添付文書で注意喚起されている副作用の発現状況について、下記の点を考慮すると、高用量を投与された患者において、明確に当該事象の発現割合が増加又は重症度が悪化する傾向は認められておらず、急速漸増投与も忍容可能と考えること
 - ✧ 301 試験において認められた 43 件の有害事象²⁴⁾のうち、500 µg 投与時に認められた事象は 32 件であったものの、いずれも Grade 2 以下、かつ、非重篤であったこと

以上の検討に加え、急速漸増投与の利便性²⁵⁾も考慮すると、緩徐漸増投与よりも急速漸増投与の臨床的有用性は高いと考えることから、既承認の用法・用量である緩徐漸増投与を急速漸増投与に置き換えることが適切と考え、申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の内容等を考慮すると、現時点で提示されている試験成績等に基づき、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与の臨床的有用性が優れているとは結論付けられないと判断した。

<有効性>

²²⁾ 投与開始第 29 日目に発現したものの、本薬の休薬により回復した。

²³⁾ 201 試験における発現状況は、50 µg で 1 例 (3.4%)、100 µg で 13 例 (44.8%)、150 µg で 8 例 (27.6%)、200 µg で 7 例 (24.1%)、250 µg で 12 例 (41.4%)、300 µg で 9 例 (31.0%)、350 µg で 10 例 (34.5%)、400 µg で 4 例 (13.8%)、450 µg で 7 例 (24.1%)、500 µg で 12 例 (41.4%) であった。同様に、301 試験における発現状況は、250 µg で 11 例 (52.4%)、350 µg で 6 例 (28.6%)、500 µg で 20 例 (95.2%) であった。なお、201 試験及び 301 試験において認められた有害事象は、いずれも Grade 2 以下、かつ、非重篤であった。

²⁴⁾ うつ病、甲状腺機能検査異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン低下、網膜凶異常、GGT 上昇、AST 増加、ALT 増加、肝機能異常、肝障害、白血球数減少、白血球減少症、血小板数減少、血小板減少症及び貧血

²⁵⁾ 緩徐投与方法よりも、目標とする維持用量へより早期に移行ができ、それに続く在宅自己注射が早期に導入可能になることにより、通院頻度の低減による患者負担の軽減及び治療の継続性向上が期待される。

- CHRに基づく有効性について、301試験の試験デザインは両投与方法を直接比較する計画となっていないこと、301試験と201試験の外部比較に基づく厳密な評価には限界があると考えことから、緩徐漸増投与よりも急速漸増投与の有効性は優れる旨の申請者の説明は受入れ困難と考える。
- JAK2 V617F アレルバーデン値の低下に基づく有効性の説明について、現時点において JAK2 V617F アレルバーデン値の低下を臨床的な予後予測として利用することは確立しておらず (NCCN ガイドライン (v.2.2025))、PV の治療にあたっては CHR の達成状況等をモニタリングすることが推奨されていること (NCCN ガイドライン (v.2.2025) 等)、血栓の発症との関連を踏まえ Ht 値が目標値として設定されていること (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 (日本血液学会編、2024 年版) 等を踏まえると、JAK2 V617F アレルバーデン値を指標とした治療戦略は現在の実臨床において確立しているとは言い難いと考え。なお、301試験の主要評価項目は CHR を達成した患者の割合が設定され、JAK2 V617F アレルバーデン値に基づく有効性の評価を主目的とした試験計画ではなかったこと、301試験で得られた JAK2 V617F アレルバーデン値は 24 週時点のみと限定的であること (表 10) 等を踏まえると、現時点で得られている本薬の JAK2 V617F アレルバーデン値の結果に基づき、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与の有効性が上回ると主張することには限界があると考え。

<安全性>

急速漸増投与は、漸増期間中に忍容性に問題がなければ本薬を 500 μ g まで短期間で漸増し、当該漸増後に、副作用等の発現状況により適宜減量等の対応を行う投与方法である。血液学的奏効を達成及び維持するようモニタリングしながら 50 μ g 単位で患者の状態に応じて本薬の用量を探索する緩徐漸増投与と比較すると、500 μ g まで短期間で漸増する急速漸増投与では、必要以上に本薬が投与されることになる症例が発現しうること、漸増期間以降の投与において本薬の潜在的な副作用発現リスクを負わせることにつながるものと考え。実際に、本薬 500 μ g へ到達後に休薬又は減量に至った症例が一定程度認められていること (表 6 及び表 7 参照) を考慮すると、500 μ g から休薬又は減量に至った患者では緩徐漸増投与による増量を行っていれば、休薬又は減量に至った有害事象の発現を回避できた可能性が否定できず、500 μ g まで忍容可能な患者を本薬投与前に判断できない以上、現時点で得られている臨床試験成績より、当該リスクが排除されたとは言い難いと考え。

また、急速漸増投与の利便性に関する申請者の説明については一定の理解は可能であるものの、緩徐漸増投与においては、血液学的奏効の達成状況を考慮しながら用量調節を行うことにより、500 μ g より低用量で維持されている患者が一定程度認められること (表 8) は、本薬の CHR の達成及び維持のための至適用量が個々の患者によって異なることを示唆していること、現時点では血栓塞栓症の抑制効果の得られる本薬の至適用量が不明であること、及び緩徐漸増投与は安全性の観点をより重視した投与方法であることを考慮すると、依然として緩徐漸増投与の利点はあるものと考え。

以上より、緩徐漸増投与と比較して急速漸増投与の臨床的有用性が優れると判断することは困難であり、現時点において本薬の用法・用量を既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与へ置き換える根拠は不十分と判断した。

一方、以下の点等を考慮すると、用法・用量として、既承認の緩徐漸増投与に加え、急速漸増投与も設定するのであれば、許容可能と考える。

- 下記の点を考慮すると、急速漸増投与にも一定の意義はあると考えること
 - ▶ 有効性については、「7.R.2 有効性について」の項に記載のとおり、急速漸増投与による本薬の有効性は期待できると考えること
 - ▶ 安全性について、「7.R.3 安全性について」の項に記載のとおり、両投与方法の間で明確な差異は認められていないと考えること
- 201 試験及び製造販売後の使用実態において、標準的な治療が困難な PV 患者に対する本薬の維持用量は、25～52%の患者で最大用量の 500 µg に到達しており、緩徐漸増投与においても一定の割合で高用量投与の分布が認められること

以上の検討の結果、本薬の緩徐漸増投与に加えて急速漸増投与も新たな治療選択肢となるよう、本薬の用法・用量を設定することが適切であると考え。したがって、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

以下の A 法又は B 法により皮下投与する。

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

B 法: 通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として 1 回 250 µg を開始用量とし、忍容性が良好であれば 2 週後に 1 回 350 µg、さらに 2 週後に 1 回 500 µg、以降は 2 週に 1 回 500 µg を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

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

7.R.3.2 本薬の緩徐漸増投与と急速漸増投与との使い分けについて

「7.R.3.1 急速漸増投与における用法・用量について」の項における議論のとおり、機構は、緩徐漸増投与と急速漸増投与の両投与方法を用法・用量に設定することが適切と判断した。その上で、機構は、緩徐漸増投与と急速漸増投与の使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

急速漸増投与はより早期に高用量へ増量する方法であることから、本薬の維持用量として高用量が必要となる患者を特定することを目的に、201 試験における用量別の患者背景を比較し、その結果は、表 11 のとおり明確な患者背景等の差異は認められていなかった。また、52 週時点の CHR 達成割合についても、高用量集団 47.1% (8/17 例)、低用量集団 58.3% (7/12 例) であり、明確な差異は認められなかった。

表 11 試験終了時の投与量別の患者背景 (ベースライン時点) (201 試験)

患者背景	高用量集団 (400~500 µg)	低用量集団 (350 µg 以下)
	17 例	12 例
年齢の中央値*1 (歳)	51 [26, 61]	57 [34, 72]
性別 (男性/女性) (例)	7/10	6/6
HU 治療歴を有する患者の割合	47.1% (8/17 例)	41.7% (5/12 例)
Ht の中央値*1 (%)	46.6 [40.5, 54.9]	46.7 [37.7, 55.4]
白血球数の中央値*1 (µL)	21,800 [4,300, 33,400]	11,100 [5,500, 29,700]
血小板数の中央値*1 (µL)	780,000 [269,000, 1,781,000]	558,000 [285,000, 1,147,000]
瀉血を要する患者の割合	23.5% (4/17 例)	33.3% (4/12 例)
高リスク*2の患者の割合	3/17 例 (17.6%)	5/12 例 (41.7%)

*1: 中央値 [最大値, 最小値]、*2: 年齢 60 歳以上又は血栓症の既往がある患者が高リスクとされた (J Clin Oncol 2011; 29: 761-70)

以上の結果から、本薬の維持用量として高用量が必要となった患者と必要とならなかった患者との間に、明確な患者背景等の差異は認められていないことから、どのような患者にいずれの投与方法がより適するののかについて結論付けることはできない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で得られている臨床試験成績から、緩徐漸増投与と急速漸増投与の患者選択に係る明確な使い分けの根拠となる情報は得られていないと考える。したがって、患者の状態等に応じて、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により投与方法を選択することが可能となるように臨床試験成績を医療現場に対して適切に情報提供する必要があると考える。以上より、緩徐漸増投与と急速漸増投与に係る臨床試験成績を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定するとともに、臨床試験のより詳細な情報 (患者背景、維持用量の分布、投与方法の違いによる有害事象の発現状況及び発現時期等) 等を、資料を用いて医療現場へ情報提供することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与方法 (A 法又は B 法) について、臨床成績の項の内容等を熟知した上で選択すること。

7.R.3.3 急速漸増投与における用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

301 試験においては、250 µg から 350 µg 及び 500 µg への増量に加え、250 µg 以下で副作用が発現した場合に 50 µg 単位で 100 µg まで減量可能と規定されていたことを踏まえ、本一変申請において、301 試験と同様の用量調節基準を設定した。

なお、301 試験では 250 µg 未満への減量例は認められず、かつ本薬の推奨維持用量は 500 µg (又は 350 µg、250 µg) であることから、250 µg 未満への減量については一時的な対応とすべきと考え、「症状に応じて休薬又は 250 µg 未満への一時的な減量を行うことができる (50 µg 単位で調整し、最低用量は 100 µg とする)。また、症状の回復状況に応じて、維持用量への再増量を検討すること。」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

301 試験の設定に準じて急速漸増投与における用量調節基準を設定することは受入れ可能と考える。ただし、用量調節は副作用の発現等、患者の状態に応じて調節されるものであること、定期的に血液学的検査を行い用量調節する旨が注意喚起されていることを踏まえると、250 µg 未満への減量を一時的な

扱いとすることは適切でないと考える。したがって、用量調節基準として、用法・用量に関連する注意の項において下記のとおり設定することが適切であると判断した。なお、急速漸増投与とは一部異なるため、現行の緩徐漸増投与に係る用量調節基準も併記することが適切と考える。

<用法・用量に関連する注意>

- A 法で投与する場合は 50 µg ずつ増減すること。また、B 法で投与する場合は、下表に従い増減すること。

増量・減量時の用量

1 段階減量の用量 (µg)	用量 (µg)	1 段階増量の用量 (µg)
350	500	—
250	350	500
200	250	350
150	200	250
100	150	200
—	100	150

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

本薬の用量調節基準

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

注 1) グレードは CTCAE v 5.0 に準じる。

注 2) A 法で投与する場合は 50 µg、B 法で投与する場合は 1 段階減量すること。

7.R.3.4 急速漸増投与と細胞減少療法との併用について

本薬の既承認の緩徐漸増投与時は、患者が他の細胞減少療法薬を投与中の場合は、用法・用量において開始用量を 100 µg ではなく 50 µg と規定され、その上で、細胞減少療法薬を漸減中止する旨の注意喚起が添付文書において設定されていた。

申請者は、本薬の急速漸増投与時における細胞減少療法薬の取扱いについて、以下のように説明している。

緩徐漸増投与において、本薬と他の細胞減少療法薬との併用投与は推奨していないものの、HU 等の細胞減少療法薬を投与中の患者に対して本薬による治療を開始する場合には、本薬の併用により細胞減少療法薬単独の場合よりも過度に血球減少が生じる可能性を踏まえ、安全性を考慮して開始用量を半量 (50 µg) と設定したこと、一方で、本薬による効果が得られるまでに一定期間を要することによる血液学的パラメータ (Ht 値、血小板数及び白血球数) の増加による患者の状態悪化の可能性を懸念して、本薬の増量と並行して HU を漸減する旨を注意喚起した。当該投与方法で実施された 201 試験²⁶⁾ において、移行期間 (本薬の漸増と細胞減少療法の漸減による中止) 中に認められた血液学的パラメータの変動に特段の懸念は認められなかった。当該知見を踏まえ、急速漸増投与においては移行期間中の血液学

²⁶⁾ 他の細胞減少療法薬を投与中の場合は、当該薬を本薬投与開始第 3 週目から 2 週間毎に漸減を開始し第 13 週目開始までに中止することと規定されていた。

的パラメータの変動を考慮する必要性は低いと考え、301 試験では、他の細胞減少療法薬を投与中の患者は当該治療を中止した後に本薬の投与を開始する旨を規定した。

上記の設定に基づき実施された 301 試験において、組入れ時点で細胞減少療法薬として HU による治療中であった患者 10 例全例で本薬投与開始前に HU 投与が中止され、いずれの患者においても、本薬の漸増投与時に（2 週間間隔のモニタリングで本薬投与開始から 6 週間）Grade 3 以上又は重篤な有害事象は報告されなかったこと²⁷⁾を踏まえると、緩徐漸増投与とは異なり、急速漸増投与に際して他の細胞減少療法薬との併用投与に係る本薬の用量を規定する必要はないと考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、緩徐漸増投与の場合と異なり、急速漸増投与の場合には他の細胞減少療法薬を中止する必要がある旨について、添付文書により医療現場に注意喚起することが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の細胞減少療法薬を投与中の患者において B 法で本薬を投与する場合は、本薬の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

7.R.4 RMP (案) について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 (表 12) を変更する必要はないと判断した。

²⁷⁾ 全例において、HU は治療中の用量から漸減することなく中止された。HU の当該用量は 500 mg が 5 例、1,000 mg が 4 例、1,500 mg が 1 例であった。本薬投与開始 23 日前に 500 mg 投与を中止した 1 例を除き、9 例は本薬投与開始 1 日前に中止されていた。

表 12 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、現時点では、標準的な治療が困難な PV に対して、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、急速漸増投与と緩徐漸増投与の間に明確な安全性プロファイルの差異は認められないと考えること（7.R.2 参照）等を踏まえると、現在、既承認の緩徐漸増投与により実施されている製造販売後調査²⁸⁾において、急速漸増投与で投与された患者も対象に含めた上で、引き続き調査を継続する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第Ⅲb 相試験 (301 試験)

有害事象は 21/21 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/21 例 (100%) に認められた (重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の概要は表 4 参照、一定以上の発現が認められた全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 5 参照)。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

²⁸⁾ 使用成績調査 (目標症例数 200 例) が実施されており、2025 年 ■ 月 ■ 日時点で ■ 例が登録されている。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の真性多血症(既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)に対する急速漸増投与の臨床的有用性は期待できると考えることから、当該投与方法は臨床的意義があると考ええる。ただし、既承認の緩徐漸増投与よりも当該急速漸増投与の方が臨床的有用性が高いと判断できる根拠は示されていないと考えることから、本薬の用法・用量は、両投与方法を設定することが適切と判断した。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 8 日

申請品目

[販 売 名]	ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ
[一 般 名]	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ファーマエッセンシアジャパン株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 4 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、標準的な治療が困難な PV 患者を対象に、本薬の急速漸増投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅲb 相試験 (301 試験) 計画には複数の問題点があると考えたものの、得られた結果等を総合的に考慮し、当該試験の対象患者に対する本薬の急速漸増投与の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、標準的な治療が困難な PV 患者に対する本薬の急速漸増投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の緩徐漸増投与時に注意が必要とされた事象²⁹⁾であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

²⁹⁾ 肝機能障害、精神神経障害、感染症、消化管障害、骨髄抑制、糖尿病、甲状腺機能障害、心臓障害、重度の皮膚障害、眼障害、出血、急性腎障害、ILD、血栓塞栓症、自己免疫疾患、HUS・TTP 及び過敏症 (「令和 5 年 2 月 8 日付け審査報告書 ベスレミ皮下注 250 µg シリンジ、同皮下注 500 µg シリンジ」参照)

- 201 試験（緩徐漸増投与）と比較して 301 試験（急速漸増投与）において血球減少の有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることについて、適切に医療現場へ情報提供すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、両試験における血球減少の発現状況に関する情報について、医療従事者向け資料を用いて適切に医療現場へ情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 用法・用量について」の項における検討の結果、既承認の緩徐漸増投与から急速漸増投与への用法・用量を置き換える根拠は現時点で不十分と考え、緩徐漸増投与と急速漸増投与を併記することが適切であり、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

以下の A 法又は B 法により皮下投与する。

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

B 法: 通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として 1 回 250 µg を開始用量とし、忍容性が良好であれば 2 週後に 1 回 350 µg、さらに 2 週後に 1 回 500 µg、以降は 2 週に 1 回 500 µg を投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
- 本薬の投与方法 (A 法又は B 法) について、臨床成績の項の内容等を熟知した上で選択すること。
- A 法で投与する場合は 50 µg ずつ増減すること。また、B 法で投与する場合は、下表に従い増減すること。

増量・減量時の用量

1 段階減量の用量 (µg)	用量 (µg)	1 段階増量の用量 (µg)
350	500	—
250	350	500
200	250	350
150	200	250
100	150	200
—	100	150

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

本薬の用量調節基準

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

注 1) グレードは CTCAE v 5.0 に準じる。

注 2) A 法で投与する場合は 50 µg、B 法で投与する場合は 1 段階減量すること。

- 他の細胞減少療法薬を投与中の患者において B 法で本薬を投与する場合は、本薬の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項 (表 13) を変更する必要はないと判断した。

表 13 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*: 今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、標準的な治療が困難な PV に対して、本一変申請において新たに特定された安全性の検討

課題はなく、急速漸増投与と緩徐漸増投与の間に明確な安全性プロファイルの差異は認められないと考えること（7.R.2 参照）等を踏まえると、現在、既承認の緩徐漸増投与により実施されている製造販売後調査において、急速漸増投与で投与された患者も対象に含めた上で、引き続き調査を継続することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査	なし	・ 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 3 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）

[用法・用量]（下線部追加）

以下の A 法又は B 法により皮下投与する。

A 法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1 回 100 µg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 µg）を

開始用量とし、2週に1回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50 μ gずつ行い、1回500 μ gを超えないこと。

B法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え））として1回250 μ gを開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回350 μ g、さらに2週後に1回500 μ g、以降は2週に1回500 μ gを投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

[禁忌]（変更なし）

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

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量を確認し、用量を調整すること。
2. 本剤の投与方法（A法又はB法）について、「臨床成績」の項の内容等を熟知した上で選択すること。
3. A法で投与する場合は50 μ gずつ増減すること。また、B法で投与する場合は、下表に従い増減すること。

増量・減量時の用量

1段階減量の用量 (μg)	用量 (μg)	1段階増量の用量 (μg)
350	500	—
250	350	500
200	250	350
150	200	250
100	150	200
—	100	150

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

本剤の用量調節基準

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

注 1) グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 に準じる。

注 2) A 法で投与する場合は 50 μg、B 法で投与する場合は 1 段階減量すること。

5. 他の細胞減少療法薬を投与中の患者において B 法で本剤を投与する場合は、本剤の投与前に他の細胞減少療法薬の投与を終了すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CHR	complete hematological response	血液学的完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
Ht		ヘマトクリット
HU		ヒドロキシカルバミド
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JAK2 V617F		JAK2の617番目のバリンがフェニルアラニンに置換
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	myelofibrosis	骨髄線維症
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloproliferative Neoplasms	
PT	preferred term	基本語
PV	polycythemia vera	真性多血症
QT	QT interval	QT 間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
RUX		ルキソリチニブリン酸塩
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
201 試験		A19-201 試験
301 試験		A23-301 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		ロペグインターフェロン アルファ ^{2b} (遺伝子組換え)