

審査報告書

令和 8 年 7 月 13 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 9 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（4）新効能医薬品、（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、本品目の本態性血小板血症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記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）

本態性血小板血症

（下線部追加）

[用法及び用量]

真性多血症には以下の A 法又は B 法、本態性血小板血症には以下の 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。

(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 8 年 6 月 12 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 9 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当な場合に限る)

本態性血小板血症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<真性多血症>

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

<本態性血小板血症>

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、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。

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>
350	500	二
250	350	500
200	250	350
150	200	250
100	150	200
50	100	150
二	50	100

(下線部追加)

[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	4
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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[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。

本邦において、本薬は、2023 年 3 月に「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）」を効能・効果として承認¹⁾され、2026 年 2 月に PV に対する急速漸増投与に係る用法・用量の追加が承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、台湾 PharmaEssentia Corporation 社により、HU に抵抗性又は不耐容の ET 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1101 試験）が 2020 年 8 月から実施された。

米国では、1101 試験を主要な試験成績として、2025 年 10 月に承認申請が行われ、現在審査中である。なお、2026 年 5 月時点において、本薬は ET に係る効能・効果にて台湾のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、上記の 1101 試験への患者の組入れが 2020 年 8 月から開始された。

今般、1101 試験を主要な試験成績として、ET に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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、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。

¹⁾ PV に係る初回承認時の用法・用量は緩徐漸増投与であった。

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及び参考資料として、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 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価 項目
評価	国際 共同	1101 試験 (jRCT20802252 18)	III	HU に抵抗性 又は不耐容 の高リスク ET 患者	174 ①91 ②83	①本薬群：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 52 週間） ② ANA 群：各国・地域の添付文書等に従い、連日投与	有効性 安全性
参考	国内	301 試験 (jRCT20312302 67)	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

各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。301 試験については、本薬の PV に係る新用法・用量の審査において評価済みであることから（「令和 8 年 1 月 9 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）、本報告書では当該試験成績の記載は省略する。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1101 試験＜2020 年 8 月～2024 年 11 月＞）

HU に抵抗性又は不耐容の高リスク²⁾ ET 患者（目標症例数：168 例³⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を ANA と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 8 の国又は地域、74 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 250 µg を開始用量とし、忍容性に問題がなければ、2 週間後に 350 µg、さらに 2 週間後に 500 µg へ増量し、その後 500 µg を推奨維持用量として Q2W で皮下投与することとされた。ANA 群では、各国・地域の添付文書等に従い投与することとされた⁴⁾、⁵⁾。いずれの群でも投与中止基準に該当しない限り、52 週間投与することとされ、第 56 週目又は最終投与の 4 週間後で治験終了とした⁶⁾。

²⁾ スクリーニング時に年齢 60 歳超かつ JAK2 V617F 陽性、又は疾患関連の血栓症若しくは出血の既往歴を有する患者（Blood Cancer J 2015; 5: e369）。

³⁾ 主要評価項目とされた持続的奏効率について、PV 患者を対象に本薬と HU の有効性等を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（PROUD-PV 試験）において、本薬が投与された患者の 9 カ月及び 12 カ月の両時点の末梢血球数の奏効（血小板数 $400 \times 10^9/L$ 未満、白血球数 $9.5 \times 10^9/L$ 未満）率はそれぞれ 79 及び 82%であったこと、並びに ET 患者を対象に ANA と HU の有効性等を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（ANAHYDRET 試験）では、ANA 投与による白血球数の減少は認められなかったこと（Blood 2013; 121: 1720-8）を参考とした。修正 ELN 基準に基づく奏効の評価項目には末梢血球数だけではなく、脾腫、症状及び出血性又は血栓性事象の評価も含まれるため、保守的に仮定することが適切と考え、本薬群では 40%、ANA 群では 15%と設定された。有意水準（両側）を 0.05 としたときにカイ二乗検定で 90%の検出力を確保するために必要な症例数は 130 例とされた。試験中止及び追跡不能例を考慮し、約 168 例を無作為化する計画とした。

⁴⁾ いずれの国又は地域においても、1 日の最大総投与量は 10 mg であった。

⁵⁾ 本邦においては、0.5 mg を BID で投与開始し、0.5～10 mg/日の用量で連日投与することとされた。

⁶⁾ 選択・除外基準に合致する患者は、治験終了後、組み入れられた投与群にかかわらず、本薬を投与する extension study に参加可能であった。

1101 試験の主要評価項目として、ELN 基準（Blood 2013; 121: 4778-81）を参考に定義した修正 ELN 基準（定義は 7.R.2.2 項参照）に基づく治験責任医師判定による持続的奏効が認められた患者の割合（持続的奏効率）が設定された。

持続的奏効率の評価における試験中止及び追跡不能例の取扱いについて、試験開始時点では規定されておらず、試験開始後に作成された統計解析計画書第 1.0 版（2023 年 4 月 14 日付け）では、治験薬投与に関連しない理由による試験中止及び追跡不能に該当する患者については MAR を仮定した多重補完を行うこととされ、該当しない場合は非奏効とすることとされた（7.R.2.3 1）参照）。

その後、統計解析計画書第 2.1 版（2024 年 11 月 20 日付け）⁷⁾において、理由を問わず、試験中止及び追跡不能となった患者は全例非奏効とすることに修正され、当該統計解析計画書に基づき主解析が実施された。

1101 試験に登録され、無作為化⁸⁾された 174 例（本薬群：91 例、ANA 群：83 例）の全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団の 174 例のうち、治験薬が投与されなかった 3 例（ANA 群）を除く 171 例（本薬群：91 例、ANA 群：80 例）が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修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率⁹⁾は表 2 のとおりであった。

表 2 修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率（ITT 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
持続的奏効 ^{*1} を達成した患者数 (%)	39 (42.9)	5 (6.0)
持続的奏効率の群間差 ^{*2} [95%CI ^{*3}] (%)	36.5 [25.4, 47.7]	
p 値 (両側) ^{*4}	<0.0001	

^{*1}: 死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効とされた、^{*2}: ベースライン時の血小板数 ($800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満)、MPN-SAF TSS (10 以上、10 未満) 及び地域 (中国、中国以外) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、^{*3}: Sato の分散推定に基づく方法、^{*4}: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (Cochran-Mantel-Haenszel 法と同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群では認められず、ANA 群で 3/80 例 (3.7%) に認められ、死因は、肺炎、COVID-19 肺炎及び急性心筋梗塞/急性肺水腫/冠動脈硬化症/左室不全/心停止各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

上記のうち、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、ET に対する本薬の有効性及び安全性については、HU に抵抗性又は不耐容の高リスクの ET 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1101 試験）を評価する方針とした。日本人患者における有効性

⁷⁾ 持続奏効率の解析のデータカットオフ日（2024 年 11 月 12 日）より後で、当該解析に関するデータベースが固定された時点（2024 年 12 月 19 日）より前に作成された（7.R.2.2 参照）。

⁸⁾ ベースライン時の血小板数 ($800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満)、ベースライン時の MPN-SAF TSS スコア (10 未満、10 以上 14 以下、15 以上 19 以下、20 以上)、地域 (中国、日本、韓国、台湾/香港/シンガポール、北米) を層別因子として、本薬群及び ANA 群に 1:1 の割付比で無作為化された。なお、最初に患者が無作為化された 2020 年 9 月 7 日より後に、無作為化についての詳細を記載した文書（Specification of Parameter Settings and Management in Central Randomization System 第 1.0 版（2020 年 9 月 14 日））が作成された。

⁹⁾ 解析時点について治験実施計画書では明記されていなかったものの、最後に無作為化された患者の 12 カ月投与及びその後の安全性追跡調査が終了した時点である 2024 年 11 月 12 日がデータカットオフとされた。

については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、1101 試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、1101 試験において対象とされた HU に抵抗性又は不耐容の高リスクの ET 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1101 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1101 試験の計画時点で、高リスクの ET 患者において ANA と HU が第一選択薬として推奨されていた（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版（日本血液学会編）等）ことを踏まえ、HU に抵抗性又は不耐容の高リスクの ET 患者を対象とした 1101 試験における対照群として ANA を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1101 試験の主要評価項目の適切性について、（1）評価基準、（2）臨床的意義及び（3）評価バイアスの観点からそれぞれ以下のように説明している。

（1）評価基準

1101 試験の有効性の主要評価項目である修正 ELN 基準は、ET 患者に対する臨床試験における標準化された治療効果判定基準として 2013 年に ELN 及び IWG-MRT によって定められた ELN 基準¹⁰⁾（Blood 2013; 121: 4778-81）を参考に設定し、下記①～④をすべて満たす患者の割合を持続的奏効率とした。なお、末梢血球数の奏効は中央検査機関での検査結果に基づき判定された。

<修正 ELN 基準に基づく持続的奏効>

- ① 治験薬投与開始後 9 カ月及び 12 カ月の両時点における末梢血球数の奏効（血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下、かつ白血球数 $9.5 \times 10^9/L$ 未満）

¹⁰⁾ ELN 基準で奏効（PR 以上）を達成するには下記の基準をすべて達成することが必要とされている。

- 末梢血球数の奏効（血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下、かつ白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満及び白赤芽球症が認められないこと）が 12 週持続
- 肝脾腫を含めた疾患兆候の消失及び症状の改善（MPN-SAF TSS スコアの 10 ポイント以上の低下）が 12 週持続
- 血管イベント及び病態進行が認められないこと

- ② 治験薬投与開始後 9 カ月及び 12 カ月の両時点における MPN-SAF TSS に基づく大幅な症状改善又は非進行¹¹⁾
- ③ 治験薬投与開始後 9 カ月及び 12 カ月の両時点における疾患関連症状（脾腫）の改善又は非進行¹²⁾
- ④ 治験薬投与開始 6 カ月目から 12 カ月後までの間に ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の非発現

なお、1101 試験の主要評価項目で用いた修正 ELN 基準の、ELN 基準からの変更点、及びその変更理由は以下のとおりである。

- 末梢血球数の奏効における白血球数については、ELN 基準では $10 \times 10^9/L$ 未満が提唱されているものの、ET 患者を対象にした大規模コホート研究で行われた ROC 解析の結果に基づき、血栓症の予後予測に最適な白血球数のカットオフ値は $9.4 \times 10^9/L$ と報告されていること（J Clin Oncol 2008; 26: 2732-6）を踏まえ、修正 ELN 基準では ELN 基準よりも保守的に、 $9.5 \times 10^9/L$ 未満と設定した。
- MPN-SAF TSS に係る奏効の基準については、ELN 基準ではベースライン時のスコアにかかわらず大幅な症状改善と定義され、大幅な症状改善は 10 ポイント以上の低下と提唱されているものの、ET 患者における MPN-SAF TSS の平均値は 18.7 ポイントである旨が報告されていること（J Clin Oncol 2012; 30: 4098-103）を踏まえ、ベースラインにかかわらず、症状の変化を適切に捉えるためにベースライン時の MPN-SAF TSS により層別化して評価することが望ましいと考えた。ベースライン時の MPN-SAF TSS が 19 以下の場合はそれぞれ下記のとおり設定し、定義も MPN-SAF TSS に基づく大幅な症状改善又は非進行とした。
 - i) ベースライン時の MPN-SAF TSS が 15 以上 19 以下の場合

MPN-SAF TSS と同様に、0～100 のスケールで評価する患者症状スコアである EORTC QLQ-C30 では、5 以上の変化を患者の QOL に意義のある影響を及ぼす変化とする旨の報告があること（J Clin Oncol 1998; 16: 139-44）を踏まえ、5 ポイント減少することと設定した。
 - ii) ベースライン時の MPN-SAF TSS が 10 以上 14 以下の場合、及びベースライン時の MPN-SAF TSS が 10 未満の場合

ET 患者における MPN-SAF TSS を構成する各項目のスコアの平均値は倦怠感(4.1)、発熱(0.3)及び体重減少(0.8)を除き、1又は2点台であることを踏まえると（J Clin Oncol 1998; 16: 139-44）、TSS スコアが 10 前後の患者では臨床的に顕著な症状負担を有さないと考えたこと、及び小さな数値の変動はランダムな変動により生じる可能性があり、臨床症状の改善と関連しない懸念

¹¹⁾ 「大幅な症状改善又は非進行の維持」の定義は以下とされた。

- ベースライン時の MPN-SAF TSS スコアが 20 以上：MPN-SAF TSS スコアが 10 ポイント減少
- ベースライン時の MPN-SAF TSS スコアが 15 以上 19 以下：MPN-SAF TSS スコアが 5 ポイント減少
- ベースライン時の MPN-SAF TSS スコアが 10 以上 14 以下：MPN-SAF TSS スコアが 10 以下に減少
- ベースライン時の MPN-SAF TSS スコアが 10 未満：MPN-SAF TSS スコアが 10 未満のまま

¹²⁾ 疾患関連症状（脾腫）は以下の定義に基づき評価された。なお、超音波検査の実施者、評価手順等は定めていなかった。

ベースライン時に脾臓が触知可能な患者の場合：

- 改善：来院時に脾臓が触知不能
- 非進行：超音波検査で脾臓の大きさがベースライン時から 25%以下の増大
- 進行：超音波検査で脾臓の大きさがベースライン時から 25%超の増大

ベースライン時に脾臓が触知不能な患者の場合：

- 改善：該当せず
- 非進行：来院時に脾臓が触知不能
- 進行：来院時に脾臓が触知可能となり、超音波検査を実施した

があると考えたことから、ベースライン時の MPN-SAF TSS が 10 以上 14 以下の場合は SAF TSS が 10 未満を達成すること、ベースライン時の MPN-SAF TSS が 10 未満の場合は 10 未満を維持することと設定した。

- 疾患関連症状（脾腫）に係る奏効の基準について、ELN 基準では脾腫の消失と定義されているものの、ET では臨床症状を伴う脾腫が認められることは稀であり、ET の主な治療標的とならないと考え、脾腫の消失は奏効を達成するための基準に設定しなかった。一方、骨髓線維症の基準である IWG/MRT-ELN 骨髓線維症基準（Blood 2013; 122: 1395-98）を参考に、25%を超えるような脾臓体積の増大は疾患進行に該当すると考えたことから、ベースライン時点で触知可能な患者は脾臓体積の 25%超の増大、ベースライン時に触知不能な患者は触知可能になった場合には、疾患関連症状（脾腫）に係る奏効の基準を満たさないこととした。
- 末梢血球数、MPN-SAF TSS 及び脾臓の評価時点について、ELN 基準では末梢血球数の減少及び症状改善が 12 週間以上持続する場合に奏効の基準を満たすとされていること、MPN 患者を対象とした臨床試験においては治療開始 12 カ月後の臨床的評価を行うことが適切である旨が報告されていること（Leukemia 2015; 29: 20-6）等を踏まえ、治療開始後 12 カ月時点に加え、維持の評価を目的として 9 カ月時点での評価を設定した。一方、ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の評価については、治験薬投与開始 6 カ月目以降であれば、本薬及び ANA の有効性が安定すると考え、治験薬投与開始 6 カ月目から 12 カ月後の間に認められた事象を評価することとした。

(2) 臨床的意義

1101 試験の主要評価項目で用いた修正 ELN 基準は、血小板数及び白血球数の減少、出血性及び血栓性事象の非発現、並びに脾腫及び臨床症状の改善の評価項目を組み合わせた複合的指標であり、当該基準に基づく奏効を達成するためには、いずれの評価項目でも改善又は非進行が認められる必要がある。各評価項目を達成することについては、以下の理由から臨床的意義があると考えられる。

- ET 患者の死因は血栓症が最も多く（Am J Med 2004; 117: 755-61）、また、ET 患者の生命予後は良好であり健康成人とほぼ同等の生命予後が期待される（Br J Haematol 1998; 103: 772-7 及び造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））ことから、ET 患者における治療目標は、合併する血栓症の予防が主眼とされていること（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））
- 血小板増加は血栓性事象のみではなく、出血性事象のリスクである旨が報告されていること（Int J Hematol 2022; 115: 208-211）を踏まえると、ET の治療では出血の予防も治療目標と考えること、並びに血栓性及び出血性事象の予防を達成する手段として血小板数のコントロールが重要であると考えられること
- ET 患者を対象に行った大規模コホート研究では、ベースラインの白血球の上昇に伴い血栓リスクが段階的かつ線形に増加することが示されたこと（J Clin Oncol 2008; 26: 2732-6）を踏まえると、白血球を減少させることで血栓リスクを下げる事が期待できること
- MPN-SAF TSS は 10 項目からなる患者報告アウトカムであり、MPN-SAF TSS の上昇に伴い QOL が低下すること（Blood Cancer J 2025; 15: 51）や、EORTC QLQ-C30 の機能尺度と強く相関することが示唆されていること（J Clin Oncol 2012; 30: 4098-103）から、MPN-SAF TSS が低下することには意義があると考えられること

- MPN では脾腫の増大は疾患進行や髄外造血の発症・悪化が示唆されるため（Blood 2022; 140: 1200-28、Mod Pathol 2012; 25: 815-27）、脾臓の増大が認められないことには意義があると考えること

(3) 評価バイアス

機構は、1101 試験は非盲検試験であったこと、及び 1101 試験の主要評価項目の評価に用いた修正 ELN 基準には、症状スコア評価等の患者及び評価者が割付内容を知ることにより、評価バイアスが生じる可能性がある評価項目が含まれることを踏まえ、修正 ELN 基準を用いた評価に与えるバイアスの影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

修正 ELN 基準を構成する評価項目のうち、②の MPN-SAF TSS については患者自身による主観的な症状の評価項目であることから、評価バイアスが生じた可能性は否定できない。一方、①末梢血球数、③脾臓及び④ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の評価項目については、以下の理由から客観的な評価が可能であり、評価バイアスによる影響は限定的であると考ええる。

- ①末梢血球数の奏効については、中央検査機関で評価された臨床検査値に基づく客観的な評価であること
- ③疾患関連症状（脾腫）の改善又は非進行の評価については、触知可能な脾臓の大きさの評価には超音波検査を用いて定量的な評価を実施していたこと
- ④出血性又は血栓性事象に該当する具体的な事象が事前に定義されておらず、治験担当医師が ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象に該当すると判断した事象に基づき評価したものの、安全性モニタリング委員会の評価も併行して実施されていたことから、当該事象を遺漏なく収集可能な体制が整っていたと考えること

上記のように、②の評価にバイアスが影響を及ぼした可能性は否定できないものの、有効性の評価に用いた修正 ELN 基準に基づく奏効を達成するためには、客観的な指標である①、③及び④の基準も達成する必要があったことを考慮すると、一定の評価は可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1101 試験における有効性の主要評価項目について、下記の点に係る申請者の説明は一定の理解は可能である。

- 1101 試験の対象患者に対する有効性評価に、末梢血球数、臨床症状、脾腫及び重大な ET 関連の出血性又は血栓性事象に係る評価項目を設定したこと
- 末梢血球数及び脾腫の評価基準及び評価時点の適切性
- 臨床症状の評価時点の適切性

しかしながら、下記の点を踏まえると、非盲検下で評価された 1101 試験において主要評価項目とされた修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率の成績に基づき本薬の有効性を評価することには限界があると考ええる。

- MPN-SAF TSS について、患者及び評価者が割付内容を知ることにより、評価バイアスが生じる可能性があること

- 疾患関連症状（脾腫）の改善又は非進行の評価について、以下の点を踏まえると、評価者が割付内容を知ることにより、評価バイアスが生じた可能性があった一方、中央判定等の客観性を担保するための方策が講じられていなかったこと
 - 超音波検査は客観性が重大な課題とされており（腹部超音波検診判定マニュアル改訂版（2021年）（日本消化器がん検診学会雑誌 2022; 60: 125-81））、評価者や評価方法等による影響を受ける可能性がある一方で、1101 試験では、評価者、評価手順の統一等の評価の一貫性、客観性を担保するための十分な対策が講じられていなかったこと
 - ベースライン時点で 80%以上の患者が脾臓が触知不能であり、当該患者の奏効の有無は盲検化されていない治験責任医師等による脾臓が触知可能であったかの評価であったこと¹²⁾
- 認められた有害事象のうち、いずれの事象が ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象に該当するかを判断するための統一的な定義を規定する等の評価の一貫性、客観性を担保するための十分な対策が講じられておらず、評価者が割付内容を知ることにより、評価バイアスが生じた可能性がある一方、中央判定等の客観性を担保するための方策が講じられていなかったこと

また、MPN-SAF TSS の評価基準、並びに ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の評価期間についてはそれぞれ下記のように考える。

- MPN-SAF TSS の評価基準について、1101 試験では、奏効達成のために 5 ポイント以上のスコアの改善が必要とされなかった、ベースライン時の MPN-SAF TSS が 14 未満であった患者が 68.4%（119/174 例）を占めることを考慮すると、MPN-SAF TSS の評価基準を達成することに基づき、本薬の臨床的意義について議論することには限界がある。
- ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の評価期間については、①治験薬の有効性が安定するまでの期間に認められる出血性又は血栓性事象についても治験薬の有効性が安定した後の事象と同様の臨床的意義を有すると考えること、②有効性が安定するまでの調整期等を含めて各治験薬の有効性のプロファイルと考えることから、治験薬投与後 5 カ月間に認められた事象も含めて評価することが適切であったと考える。

以上の検討、及び以下の理由から、機構は本薬の有効性については、主要評価項目を構成する評価項目のうち、治験薬投与開始後 9 カ月及び 12 カ月時点における末梢血球数の奏効を達成した患者の割合（末梢血球数の持続的奏効率）を中心に評価することとした。

- ELN 及び IWG-MRT によって定められた ELN 基準は、修正 ELN 基準と同様に MPN-SAF TSS 等の評価バイアスが生じる可能性がある項目が含まれていることから、1101 試験を当該基準を用いて再評価を実施しても本薬の有効性を評価することには限界があると考えること
- 主要評価項目を構成する評価項目のうち、末梢血球数に基づく奏効については客観的な評価が可能である旨の申請者の説明は理解可能であること

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、1101 試験における有効性の評価結果について、1) 全体集団における有効性、及び 2) 日本人集団における有効性の観点からそれぞれ以下のように説明している。

1) 全体集団における有効性

1101 試験において、主要評価項目とされた修正 ELN 基準に基づく治験責任医師判定による持続的奏効率について、ANA 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた（7.1.1.1 参照）。

また、主要評価項目を構成する各評価項目である末梢血球数、MPN-SAF TSS、脾腫及び ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の評価結果は、それぞれ表 3、表 4、表 5 及び表 6 であった。

**表 3 9 カ月及び 12 カ月の両時点での末梢血球数の持続的奏効率
(ITT 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
9 カ月時点及び 12 カ月の両時点で末梢血球数の奏効*1 を達成した患者数 (%)	51 (56.0)	5 (6.0)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	49.8 [38.8, 60.9]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効とされた、*2：ベースラインの血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

**表 4 9 カ月及び 12 カ月の両時点での MPN-SAF TSS の持続的奏効率
(ITT 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
9 カ月時点及び 12 カ月の両時点で MPN-SAF TSS の奏効*1 を達成した患者数	65 (71.4)	28 (33.7)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	37.8 [24.3, 51.3]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効とされた、*2：ベースラインの血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

**表 5 9 カ月及び 12 カ月の両時点での疾患関連症状（脾腫）の持続的奏効率
(ITT 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
9 カ月時点及び 12 カ月の両時点で疾患関連症状（脾腫）の奏効*1 を達成した患者数	80 (87.9)	45 (54.2)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	33.0 [20.8, 45.2]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効とされた、*2：ベースラインの血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

**表 6 6 カ月目以降 12 カ月後までの ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象の非発現
(ITT 集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
6 カ月目以降 12 カ月後までに ET に関連する重大な出血性又は血栓性事象*1 が認められなかった患者数	77 (84.6)	43 (51.8)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	32.5 [19.9, 45.0]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は当該事象発現とされた、*2：ベースラインの血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

上記の結果に加え、下記の点等を踏まえると、本薬の一定の有効性が示されたと考える。

- 9 カ月及び 12 カ月の各時点における本薬群と ANA 群の修正 ELN 基準に基づく奏効率の群間差 [95%CI] (%) について、それぞれ 34.8 [22.8, 46.8] 及び 39.9 [28.2, 51.6] であり、いずれの時点においても ANA 群に対して本薬群で奏効率が高かったこと
- 副次的評価項目の一つとされた末梢血球数の奏効持続期間¹³⁾の中央値 [95%CI] (日) は本薬群で推定不能 [推定不能, 推定不能]、ANA 群は 113 [85, 169] であり、本薬群にて末梢血球数の奏効持続期間が長い傾向であったこと

機構は、1101 試験が非盲検試験であったことを踏まえ、①持続的奏効率の評価が可能な患者の割合が本薬群及び ANA 群でそれぞれ 81.3% (74/91 例) 及び 54.2% (45/83 例) と群間で不均衡が認められたこと、②主要評価項目である持続的奏効率の主解析における試験中止及び追跡不能例の取扱いが 1101 試験の開始後に規定され、規定後も試験のデータカットオフ (2024 年 11 月 12 日) 後の統計解析計画書第 2.1 版 (2024 年 11 月 20 日付け) において変更されたことが有効性の評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 持続的奏効率の評価可能な患者の割合に群間で不均衡が認められたことについて

各群において持続的奏効率の欠測の理由は、表 7 のとおりであった。欠測の影響について評価するため、本薬群については、主解析と同様に理由を問わず試験中止及び追跡不能を全例非奏効として補完し、ANA 群については、有害事象又は疾患進行に起因した試験中止及び追跡不能は非奏効とし、当該事象以外に起因した試験中止及び追跡不能については MAR を仮定した多重補完とする感度分析を行った結果、修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率及び末梢血球数の持続的奏効率の群間差 [95%CI] (%) はそれぞれ 32.9 [20.3, 45.6] 及び 46.2 [33.8, 58.6] であった。したがって、本薬群と比較して ANA 群で試験中止及び追跡不能例が多いことが、本薬の有効性を過大評価している可能性は低いと考える。

表 7 持続的奏効率の欠測の理由

	例数 (%)	
	本薬群 91 例	ANA 群 83 例
有害事象	6 (6.6)	16 (19.3)
死亡	0	3 (3.6)
疾患進行	2 (2.2)	5 (6.0)
同意撤回	2 (2.2)	11 (13.3) *1
その他*2	7 (7.7)	3 (3.6)

*1: 治験薬投与前に同意撤回した 3 例を含む、*2: COVID-19 により来院不可だった患者や、規定外の日に来院した患者等を含む

② 主要評価項目の主解析における試験中止及び追跡不能例の取扱いが、1101 試験の開始後に規定され、データカットオフ後に変更されたことについて

1101 試験の開始時点では主解析における試験中止及び追跡不能例の取扱いについて規定されていなかったものの、統計解析計画書第 1.0 版 (2023 年 4 月 14 日付け) において治験薬投与に関連しない理由

¹³⁾ 治験薬投与開始 56 週間後又は治験薬の最終投与 4 週間後で治験終了とされた。

¹⁴⁾ による試験中止及び追跡不能の患者については MAR を仮定した多重補完を行うこととしていた（7.1.1.1 参照）。その後、中止理由の判断に治験担当医師の主観が入ることから、統計解析計画書第 2.1 版（2024 年 11 月 20 日付け）では主解析において、試験中止及び追跡不能例は理由を問わず非奏効とすることとした。

また、下記の点を考慮すると、統計解析計画書第 2.1 版（2024 年 11 月 20 日付け）に基づき本薬の有効性を評価することは適切であると考ええる。

- 統計解析計画書第 2.1 版（2024 年 11 月 20 日付け）は、有効性の解析に関するデータベースが固定された時点（2024 年 12 月 19 日）より前に作成されたこと
- データベースが固定されるまでの間、治験依頼者である申請者は有効性に係るデータを確認できなかったこと
- 変更前の試験中止及び追跡不能の取扱いとした場合の修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率及び末梢血球数の持続的奏効率の群間差 [95%CI] (%) はそれぞれ 35.6 [24.1, 47.1] 及び 49.8 [38.8, 60.9] であり、試験中止及び追跡不能の取扱い方法の変更は有効性に影響を及ぼさなかったと考えること

2) 日本人集団における有効性

1101 試験の日本人患者に対する本薬の有効性について、修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率及び末梢血球数の持続的奏効率は、表 8 及び表 9 のとおりであり、日本人患者に対しても、ANA 群と比較して本薬群で奏効が高い傾向が認められたことを踏まえると、日本人の高リスクの ET 患者においても、全体集団と同様の有効性が期待できると考える。

表 8 修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率（日本人集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 22 例	ANA 群 17 例
9 カ月時点及び 12 カ月の両時点で持続的奏効*1 を達成した患者数	11 (50.0)	1 (5.9)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	43.6 [19.4, 67.9]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効として補完された、*2：ベースラインの血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 未満、 $800 \times 10^9/L$ 以上）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

表 9 末梢血球数の持続的奏効率（日本人集団、2024 年 11 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 22 例	ANA 群 17 例
9 カ月時点及び 12 カ月の両時点で末梢血球数の奏効*1 を達成した患者数 (%)	16 (72.7)	1 (5.9)
群間差*2 [95%CI*3] (%)	63.6 [42.1, 85.2]	

*1：あらゆる原因による死亡、試験中止及び追跡不能は非奏効として補完された、*2：ベースライン時の血小板数（ $800 \times 10^9/L$ 以上、 $800 \times 10^9/L$ 未満）、MPN-SAF TSS（10 以上、10 未満）及び地域（中国、中国以外）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法、*3：Sato の分散推定に基づく方法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁴⁾ (i) 治験担当医師の判断による、基礎疾患又は治験薬投与に無関係な医学的状況による未受診等、(ii) 基礎疾患又は治験薬投与に無関係な状況（転居により来院が不可能となった場合等）、(iii) 患者が妊娠した場合、及び (iv) 治療終了時の修正 ELN 基準における一部の検査結果の欠測

1101 試験において、試験中止及び評価不能例に対する取扱いが試験開始時点で規定することが適切であったと考える。また、下記の点を踏まえると、1101 試験の末梢血球数の持続的奏効率の結果の解釈には注意を要すると考える。

- 末梢血球数の持続的奏効は、主要評価項目を構成する評価項目として試験開始から定義された客観的な評価項目ではあるものの、1101 試験は当該評価項目に基づく有効性の評価を目的とした試験ではないこと
- 非盲検試験である 1101 試験において、持続的奏効率の評価が可能な患者の割合が本薬群及び ANA 群でそれぞれ 81.3% (74/91 例) 及び 54.2% (45/83 例)、同意撤回による脱落例の割合が 2.2% (2/91 例) 及び 13.3% (11/83 例) と群間で不均衡が認められていること
- 非盲検試験である 1101 試験の開始後に、統計解析計画書第 2.1 版 (2024 年 11 月 20 日) において試験中止及び評価不能例に対する取扱いの変更が行われたこと

一方、下記の点を踏まえると、1101 試験の対象患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 末梢血球数の持続的奏効率について、ANA 群と比較して本薬群で高い奏効率が認められたこと (表 3)
- 本薬群と比較して ANA 群で試験中止及び追跡不能例が多かったものの、末梢血球数の持続的奏効率に対する欠測の影響について評価した感度分析の結果を踏まえると、当該不均衡が末梢血球数の持続的奏効率に基づく有効性評価に大きな影響を及ぼすとは考えにくいこと
- 主解析における試験中止及び評価不能例に対する取扱いが変更されたものの、変更前の試験中止及び追跡不能の取扱いとした場合の末梢血球数の持続的奏効率に係る補足的解析の結果を踏まえると、試験中止及び追跡不能の取扱い方法の変更が末梢血球数の持続的奏効率に基づく有効性評価に大きな影響を及ぼすとは考えにくいこと
- 日本人集団における、9 カ月及び 12 カ月時点の両時点での末梢血球数の持続的奏効率 (表 9) について、ANA 群と比較して本薬群で奏効が高い傾向が認められたことに加え、以下の点を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
 - ET 患者の診断・治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
 - 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「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)

7.R.3 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、ET 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹⁵⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、ET 患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

¹⁵⁾ 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」等参照)

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、1101 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1101 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（1101 試験、2024 年 11 月 12 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 91 例	ANA 群 80 例
全有害事象	90 (98.9)	77 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	21 (23.1)	27 (33.8)
死亡に至った有害事象	0	3 (3.8)
重篤な有害事象	14 (15.4)	24 (30.0)
投与中止に至った有害事象	5 (5.5)	16 (20.0)
休薬に至った有害事象	22 (24.2)	30 (37.5)
減量に至った有害事象	41 (45.1)	26 (32.5)

1101 試験において、本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上であった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 11 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象*（1101 試験）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数（%）	
	本薬群 91 例	ANA 群 80 例
全有害事象		
ALT 増加	29 (31.9)	6 (7.5)
AST 増加	29 (31.9)	6 (7.5)
貧血	25 (27.5)	24 (30.0)
発熱	24 (26.4)	7 (8.8)
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	23 (25.3)	3 (3.8)
そう痒症	20 (22.0)	15 (18.8)
体重減少	19 (20.9)	5 (6.3)
Grade 3 以上の有害事象		
尿路感染	2 (2.2)	1 (1.3)
休薬に至った有害事象		
ALT 増加	4 (4.4)	0
発熱	3 (3.3)	0
COVID-19	2 (2.2)	3 (3.8)
鼻出血	2 (2.2)	2 (2.5)
AST 増加	2 (2.2)	0
減量に至った有害事象		
貧血	6 (6.6)	7 (8.8)
ALT 増加	5 (5.5)	1 (1.3)
肝機能異常	5 (5.5)	1 (1.3)
白血球数減少	4 (4.4)	0
好中球数減少	2 (2.2)	0
疲労	2 (2.2)	2 (2.5)
そう痒症	2 (2.2)	2 (2.5)
皮膚炎	2 (2.2)	0

*：全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は発現割合が 2%以上の事象を記載した。

また、申請者は、ET と既承認の効能・効果である PV における本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ET 患者を対象とした 1101 試験及び PV 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（301 試験）の本薬群における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要（1101 試験、301 試験）		
	例数（%）	
	1101 試験 本薬群 91 例	301 試験 本薬群 21 例
全有害事象	90 (98.9)	21 (100)
Grade 3 以上の有害事象	21 (23.1)	3 (14.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	14 (15.4)	1 (4.8)
投与中止に至った有害事象	5 (5.5)	0
休薬に至った有害事象	22 (24.2)	5 (23.8)
減量に至った有害事象	41 (45.1)	6 (28.6)

301 試験の本薬群と比較して 1101 試験の本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。また、301 試験の本薬群と比較して 1101 試験の本薬群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 13 301 試験と比較して 1101 試験で一定以上発現割合が高かった有害事象*		
	例数（%）	
PT (MedDRA ver.27.1)	1101 試験 本薬群 91 例	301 試験 本薬群 21 例
全有害事象		
体重減少	19 (20.9)	0
頭痛	14 (15.4)	0
咳嗽	10 (11.0)	0
減量に至った有害事象		
ALT 増加	5 (5.5)	0
貧血	6 (6.6)	0
肝機能異常	5 (5.5)	0

*：発現割合の差が、全有害事象は 10%以上、減量に至った有害事象の発現割合が 5%以上の事象を記載した。

さらに、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1101 試験における日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要（1101 試験）		
	例数（%）	
	日本人患者 22 例	外国人患者 69 例
全有害事象	22 (100)	68 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	3 (13.6)	18 (26.1)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (9.1)	12 (17.4)
投与中止に至った有害事象	2 (9.1)	3 (4.3)
休薬に至った有害事象	4 (18.2)	18 (26.1)
減量に至った有害事象	14 (63.6)	27 (39.1)

外国人患者と比較して日本人患者で一定以上発現割合が高かった有害事象は、表 15 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休業に至った有害事象は認められなかった。

表 15 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象* (1101 試験)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 22 例	外国人患者 69 例
全有害事象		
貧血	11 (50.0)	14 (20.3)
発熱	12 (54.5)	8 (11.6)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	13 (59.1)	10 (14.5)
倦怠感	9 (40.9)	1 (1.4)
上咽頭炎	5 (22.7)	0
インフルエンザ様疾患	4 (18.2)	3 (4.3)
抗甲状腺抗体陽性	3 (13.6)	2 (2.9)
減量に至った有害事象		
貧血	3 (13.6)	3 (4.3)
肝機能異常	4 (18.2)	1 (1.4)

*：発現割合の差が、全有害事象は 10%以上、減量に至った有害事象の発現割合が 5%以上の事象を記載した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1101 試験の本薬群で認められた表 11、表 13 及び表 15 の事象は、体重減少を除き、本薬で既知の事象であった。また、体重減少 (19 例) については、重篤な事象は認められず、本薬の減量が必要とされた患者 1 例¹⁶⁾を除き、特段の処置を要せずに投与継続可能であったものの、本薬投与時には注意を要することから、臨床試験における発現状況について添付文書等において情報提供することが適切と判断した。以上について適切に対応され、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、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、ET 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る効能・効果は、「本態性血小板血症」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

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、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定した上で、効能・効果を申請どおり「本態性血小板血症」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

＜効能共通＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景（血栓症リスク、前治療歴等）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

¹⁶⁾ 7■歳男性、本薬投与開始から第 99 日目に軽度体重減少（Grade 不明、非重篤）が認められた。本薬の用量を 500 μ g から 350 μ g に減量し、試験終了まで継続されている。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン¹⁷⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹⁸⁾における、ETに係る本薬投与に関する記載は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2026) :
 - 高リスクの ET 患者においては HU が標準治療であるが、若年の患者、妊娠中の患者等では、本薬が考慮されうる。妊娠中患者に対しては、妊娠中も細胞減少療法が必要であり、胎児への潜在的なリスクよりも利益が上回る場合は本薬の使用が考慮される (Category 2A¹⁹⁾)。
 - 再発又は難治性の ET 患者に対して本薬が推奨される (Category 1²⁰⁾)。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

HU に抵抗性又は不耐容の高リスク ET 患者を対象とした 1101 試験において、本薬は ANA を上回る臨床的有用性が認められたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は当該患者における第一選択薬になると考える。

また、未治療の ET に対する標準的治療は HU である一方、HU に抵抗性又は不耐容の ET に対する治療選択肢は極めて限定的であること等を考慮し、1101 試験では HU に抵抗性又は不耐容の高リスク ET 患者を対象としたものの、以下の理由から、本薬の投与対象を HU の治療歴及び血栓症のリスク分類を問わない ET 患者とすることは可能と考える。

① HU による治療歴について

未治療患者も含む ET 患者を対象に本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験 (EXCEED-ET 試験)²¹⁾ に組み入れられた患者において、HU の治療歴にかかわらず有効性が認められ²²⁾、新たな安全性の懸念も認められていないと考えることから、本薬は未治療の ET 患者に対しても臨床的有用性が期待できると考える。

また、高リスク ET の患者では、血栓症予防を目標として、細胞減少療法及び抗血小板療法が行われ、細胞減少療法薬として HU 及び ANA が第一選択薬として位置付けられている (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)) もの、HU は二次悪性腫瘍リスク等が懸念され、ANA は頭痛、動悸、頻脈、不整脈、浮腫、心不全といった心血管系副作用を有し、ANA の長期使用例で骨髓の線維化進展が指摘されている (Haematologica 2018; 103: 51-60)。以上を踏まえると、長期予後が期待

¹⁷⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v.1.2026)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26: 85-99) 及び米国 NCI-PDQ (2024 年 9 月 27 日版)

¹⁸⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

¹⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²⁰⁾ 高レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²¹⁾ P1101 試験は北米における患者の組入れは少数であったことから、北米患者のデータを補完する目的で、米国及びカナダにおいて未治療及び再発又は難治性の ET 患者を対象とした Exceed-ET 試験が実施されている。

²²⁾ (i) HU による治療歴のない ET 患者及び (ii) HU による治療歴を有する ET 患者の 10 カ月及び 13 カ月の両時点での末梢血球数の奏効 (血小板数 $400 \times 10^9/L$ 以下、かつ白血球数 $10 \times 10^9/L$ 未満) はそれぞれ (i) 40/67 例 (59.4%) 及び (ii) 8/24 例 (33.3%) であった。

される若年の患者等の場合には、本薬は一次治療としても HU 及び ANA のいずれに対しても優先されるものと考えことから、本薬の投与対象を HU の治療歴のある患者に限定する必要性は低いと考える。

② 血栓症のリスク分類について

低リスク ET 患者に対する細胞減少療法は推奨されていない（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））ものの、下記の理由から本薬の投与対象を血栓症のリスクが高い ET 患者に限定する必要はないと考える。

- AYA 世代の ET 及び PV 患者を対象とした後方視的コホート研究（観察期間中央値：8.5 年間）から、全体集団（278 例）では 0.8/100 例・年で MF への進展が認められた一方、初回治療としてインターフェロン製剤を使用した群（42 例）において MF への進展例が認められなかったこと（Leukemia 2025; 39: 1135-45）等を踏まえると、低リスク ET 患者でも MF への進展リスクが高いと判断される患者に対しては、本薬投与により MF への進展抑制が期待でき、臨床的有用性があると考えること
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、血栓症以外のリスク因子（出血の既往、形態学的に正常な胎児の原因不明の死亡等）を有する高リスク妊婦において、インターフェロン又は本薬の投与が推奨されていること（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン）

以上より、本薬の効能・効果を「本態性血小板血症」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬の臨床的位置付け及び②本薬の投与対象については下記のように考える。

① 本薬の臨床的位置付けについて

以下の点等を踏まえると、現時点で ANA よりも本薬を優先して使用する根拠は十分に得られていないと考えることから、HU の前治療歴を有する ET 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- 1101 試験の結果から、ANA に対する本薬の有効性の優越性が示されたと解釈することは困難と考えること（7.R.2 参照）
- 1101 試験では、スクリーニング時点で末梢血白血球数が $10 \times 10^9/L$ 以上の患者が対象とされ、末梢血球数の奏効を達成するためには、血小板に係る基準に加えて白血球に係る基準を達成する必要がある（7.R.2 参照）。一方、ANA は、臨床試験においても白血球減少作用が認められていないこと³⁾に加え、ET 患者には末梢血白血球数の高値を示さない患者もいること（J Clin Oncol 2008; 26: 2732-6）を考慮すると、当該患者に対しても本薬が ANA よりも優先されると結論付けることは困難であること

② 本薬の投与対象について

以下の点等を踏まえると、本薬の投与対象は HU による治療が効果不十分又は不適当な高リスクの ET 患者と考える。

- 1101 試験で対象とされたのは、HU に抵抗性又は不耐容の患者であるものの、国内外の診療ガイドラインで記載されているように、若年の患者、妊娠中の患者等、HU による治療介入が不適当と判断される ET 患者が存在することについては一定の理解が可能であること

- 下記の点を踏まえると、低リスク ET 患者に対する本薬の MF 進展抑制効果の評価には限界があること
 - 以下の理由から申請者が提示した後方視的コホート研究から、低リスク ET 患者に対する本薬の MF 進展抑制効果の評価することに限界があると考えること
 - ✧ 無作為化が行われていないこと、後ろ向きの検討であること等から、バイアスの影響を排除できないこと（Leukemia 2025; 39: 1135-45）
 - ✧ 当該コホート研究は治療介入試験ではないことから、インターフェロンが投与された患者集団の多くは、現行の診療ガイドライン等に基づき細胞減少療法が必要とされた患者と想定され、申請者が MF 進展抑制効果を期待する集団とは患者背景が異なること
 - 本薬投与による MF への進展抑制効果が検証された臨床試験成績等は得られていないこと
 - 低リスク ET 患者を対象に、動静脈血栓、出血又は心血管要因による死亡を主要評価項目として、アスピリンに対する細胞減少療法の上乗せ効果を評価した前方視的臨床試験において、細胞減少療法の上乗せ効果が認められなかったこと（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））

以上の検討を踏まえ、1101 試験における血栓症のリスク因子に関する規定を含め、臨床試験に組み入れられた対象患者の患者背景（血栓症リスク、前治療歴等）等については、添付文書の臨床成績の項に記載するとともに、効能・効果に関連する注意の項に下記の内容を設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「本態性血小板血症」と設定することは可能と判断した。

＜効能又は効果に関連する注意＞

＜効能共通＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の背景（血栓症リスク、前治療歴等）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた（現行の内容から下線部追加）。

＜用法・用量＞

＜真性多血症＞

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。

〈本態性血小板血症〉

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＞

〈効能共通〉

- ① 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。
- ② 本薬の投与方法について、「臨床成績」の項の内容等を熟知した上で選択すること。

〈真性多血症〉

- ③ 増量・減量時の用量について（既承認の内容と同一）。
- ④ 副作用発現時の用量調節について（既承認の内容と同一）。
- 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。

〈本態性血小板血症〉

- ⑥ 用量を増減する時には、③の表に従うこと。
- ⑦ 本薬の投与中に副作用があらわれた場合は、④の表の基準を参考に、本薬を休薬又は一段階減量すること。
- ⑧ 他の細胞減少療法薬を投与中の患者に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。

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、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（現行の内容から下線部追加）。

＜用法・用量＞

真性多血症には以下のA法又はB法、本態性血小板血症には以下の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＞（変更なし）

- 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。
- 増量・減量時の用量について（既承認の内容と同一）。
- 副作用出現時の用量調節について（既承認の内容と同一）。
- 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ETはPVと同様にMPNの一病型であることから、ET患者の用法・用量についてはPV患者のデータを用いることが可能と考えた。その上で、1101試験開始時点では、本薬はPVに対しては緩徐漸増投与の用法・用量²³⁾が承認され、PVに対する追加の用法・用量に係る開発は実施されていなかったものの、PVを対象とした本薬を緩徐漸増投与した臨床試験成績等から急速漸増投与の用法・用量で投与することで、より高い有効性及び安全性が期待できると考えたことから（「令和8年1月9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）、1101試験の用法・用量として急速漸増投与を設定した。

以上を踏まえ、1101試験が実施された結果、本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2及び7.R.3参照）等から、1101試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

加えて、1101試験では、①副作用発現時の本薬の用量調整基準もPVに対する急速漸増投与と同様の内容が設定され、本薬の臨床的有用性が認められたこと、②1101試験においても本薬投与中に他の細胞減少療法を併用した患者は認められなかったこと等から、PVに対する急速漸増投与と同一の設定とする。

また、1101試験では治験薬の投与期間を有効性評価に必要な最大52週間と設定し、以降は本薬群及びANA群のいずれでも本薬が投与可能なextension studyであるSURPASS ET Extension試験²⁴⁾に参加可能と設定されており、現時点でET患者に対して本薬を52週間以上投与した成績を提出することは困難であるものの、下記の点を踏まえると、本薬の用法・用量において投与期間の上限を設定する必要はないと考える。

- SURPASS ET Extension試験に、1101試験で本薬群に組み入れられ、52週時点で血小板数の奏効（ $400 \times 10^9/L$ 以下）を達成していた患者が12例、白血球数の奏効（ $9.5 \times 10^9/L$ 未満）を達成した患者が14例組み入れられたが、最新の観察²⁵⁾までいずれの患者でも奏効の継続が認められていること
- PV患者とET患者の間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないことに加え（7.R.4参照）、PV患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CONTINUATION-PV試験）において、127例

²³⁾ 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。

²⁴⁾ 1101試験の本薬群のうち、少なくとも血小板数又は白血球数のいずれかの正常化又は減少が認められている患者、ANA群のうち、治験責任医師が細胞減少療法薬をANAから変更する必要があると判断した患者を対象とした。

²⁵⁾ 本薬の投与開始からの観察期間の中央値〔範囲〕（週）は 156〔60～216〕であった。

の患者に対して60カ月を超えて本薬が投与されたものの、死亡に至った有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象についても46.2% (6/13例) は1年以内に生じていたこと (Leukemia 2022; 36: 1408-11) 等から、ET患者に対する本薬の長期投与に伴い、初回審査等において特定されていない新たな安全性シグナルや遅発毒性が出現するリスクは低いと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 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.3 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 16) を変更する必要はないと判断した。

表 16 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
- 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	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.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、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、ET と既承認効能・効果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.3 参照) を踏まえると、現在、既承認の PV を対象として実施されている製造販売後調査²⁶⁾ において、ET 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。

²⁶⁾ 使用成績調査 (目標症例数 200 例) が実施されており、2026 年 ■月 ■日時点で ■■例が登録されている。

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 国際共同第Ⅲ相試験（1101 試験）

有害事象は本薬群で 90/91 例（98.9%）、ANA 群で 77/80 例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 79/91 例（86.8%）、ANA 群で 63/80 例（78.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 91 例		ANA 群 80 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90 (98.9)	21 (23.1)	77 (96.3)	27 (33.8)
臨床検査				
ALT 増加	29 (31.9)	1 (1.1)	6 (7.5)	0
AST 増加	29 (31.9)	1 (1.1)	6 (7.5)	0
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	23 (25.3)	0	3 (3.8)	0
体重減少	19 (20.9)	1 (1.1)	5 (6.3)	0
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (13.2)	0	9 (11.3)	0
白血球数減少	14 (15.4)	1 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.3)
好中球数減少	11 (12.1)	1 (1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	24 (26.4)	0	7 (8.8)	0
疲労	16 (17.6)	0	10 (12.5)	0
末梢性浮腫	3 (3.3)	0	22 (27.5)	0
倦怠感	10 (11.0)	0	3 (3.8)	0
胃腸障害				
下痢	13 (14.3)	0	19 (23.8)	0
歯肉出血	3 (3.3)	0	8 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	20 (22.0)	1 (1.1)	15 (18.8)	0
脱毛症	14 (15.4)	0	1 (1.3)	0
神経系障害				
頭痛	14 (15.4)	0	25 (31.3)	0
浮動性めまい	10 (11.0)	0	16 (20.0)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	5 (5.5)	0	9 (11.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	10 (11.0)	0	7 (8.8)	0
筋肉痛	10 (11.0)	0	7 (8.8)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	25 (27.5)	0	24 (30.0)	3 (3.8)
心臓障害				
動悸	1 (1.1)	0	26 (32.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	10 (11.0)	0	5 (6.3)	0
鼻出血	2 (2.2)	0	8 (10.0)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	17 (18.7)	1 (1.1)	4 (5.0)	0

重篤な有害事象は本薬群で 14/91 例（15.4%）、ANA 群で 24/80 例（30.0%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、ANA 群で脳梗塞 5 例（6.3%）、急性心筋梗塞 3 例（3.8%）、頭

痛及び肺炎各 2 例（2.5%）であり、うち、脳梗塞、急性心筋梗塞、頭痛及び肺炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 5/91 例（5.5%）、ANA 群で 16/80 例（20.0%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ANA 群の冠動脈疾患、動悸、嘔吐、末梢性浮腫及び頭痛各 2 例（2.5%）であり、うち、冠動脈疾患及び動悸各 2 例、嘔吐、末梢性浮腫及び頭痛各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の本態性血小板血症に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は本態性血小板血症に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 10 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 9 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.2 有効性について」の項における検討の結果、非盲検下で実施された 1101 試験の主要評価項目である修正 ELN 基準に基づく持続的奏効率の成績に基づき本薬の有効性を評価することには限界があるものの、末梢血球数の持続的奏効率について、ANA 群と比較して本薬群で高い奏効率が認められたこと等を考慮すると、高リスクの ET 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、高リスクの ET 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹⁵⁾であり、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、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬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された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は以下のように設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
本態性血小板血症	臨床試験に組み入れられた患者の背景（血栓症リスク、前治療歴等）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 申請者は本薬投与により MF への進展抑制効果が期待される旨を説明しているが、本薬の MF 進展抑制効果等の疾患修飾作用を検証した成績は得られていないことから、疾患修飾作用を期待して他の細胞減少療法に先んじて本薬が使用されることがないように適切な情報提供を行う必要がある。

以上より、機構は、1101 試験の①主要評価項目として設定された修正 ELN 基準を構成する評価基準並びに、②前治療歴及び血栓症リスクに係る組入れ基準を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を上記のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、ET に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、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＞（現行の内容から下線部追加）

真性多血症には以下の A 法又は B 法、本態性血小板血症には以下の 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＞（変更なし）

- 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。
- 増量・減量時の用量について。
- 副作用出現時の用量調節について。
- 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。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、「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 18）を変更する必要はないと判断した。

表 18 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
- 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	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、既承認の PV を対象として実施されている製造販売後調査²⁶⁾において、ET 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 19 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 19 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	医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 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、以下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]（下線部追加）

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）

本態性血小板血症

[用法・用量]（下線部追加）

真性多血症には以下の A 法又は B 法、本態性血小板血症には以下の 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。

[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
4. 非代償性肝疾患の患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

〈効能共通〉

臨床試験に組み入れられた患者の背景（血栓症リスク、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、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（変更なし）

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 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

4. 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
ANA	anagrelide	アナグレリド
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人
BID	bis in die	1 日 2 回
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete remission	完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ELN	European LeukemiaNet	欧州白血病ネット
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30	
ET	essential thrombocythemia	本態性血小板血症
HU	hydroxycarbamide	ヒドロキシカルバミド
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
IFN	interferon	インターフェロン
IFN α	interferon α	インターフェロン アルファ
IFN α -2b	interferon α -2b	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
IWG-MRT	International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment	
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MAR	missing at random	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MPN	myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性腫瘍
MPN-SAF TSS	myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score	骨髄増殖性腫瘍の症状に関する評価質問票症状の総スコア
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloproliferative Neoplasms	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PV	polycythemia vera	真性多血症
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回

ROC	receiver operating characteristic curve	受信者操作特性
SOC	system organ class	器官別大分類
TSS	total symptom score	症状スコアの合計
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
V617F		617 番目のバリンがフェニルアラニンへ置換
1101 試験		P1101 ET 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-2 b（遺伝子組換え）